

新記載要領、自主改訂に基づく 使用上の注意改訂のお知らせ

2019年12月

製造販売元：

ヴィーブヘルスケア株式会社

プロモーション提携：

 シオノギ製薬

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**エピビル錠150・エピビル錠300**、**エプジコム配合錠**、**コンビビル配合錠**、**ザイアジエン錠300mg**、**ジャルカ配合錠**、**シーエルセントリ錠150mg**、**デビケイ錠50mg**、**トリーメク配合錠**、**レトロビルカプセル100mg**、**レクシヴァ錠700** の【使用上の注意】等を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

抗ウイルス化学療法剤

エピビル錠150・エピビル錠300

(一般名：ラミブジン)

エプジコム配合錠

(一般名：ラミブジン・アバカビル硫酸塩)

コンビビル配合錠

(一般名：ジドブジン・ラミブジン)

ザイアジエン錠300mg

(一般名：アバカビル硫酸塩)

ジャルカ配合錠

(一般名：ドルテグラビルナトリウム・リルピビリン塩酸塩)

シーエルセントリ錠150mg

(一般名：マラビロク)

デビケイ錠50mg

(一般名：ドルテグラビルナトリウム)

トリーメク配合錠

(一般名：ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン)

レトロビルカプセル100mg

(一般名：ジドブジン)

レクシヴァ錠700

(一般名：ホスアンプレナビルカルシウム水和物)

1. 主な改訂内容

1.1 新記載要領に伴う改訂

医療用医薬品添付文書の新記載要領¹⁾に基づき、添付文書を改訂致しました。

新記載要領に基づく改訂では、安全性情報に変更はありませんが、項目の整備、重複記載の削除、文言の記載整備等を行っております。

1) 医療用医薬品の添付文書等の記載要領について

(平成 29 年 6 月 8 日付 薬生発 0608 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)

医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について

(平成 29 年 6 月 8 日付 薬生安発 0608 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知)

1.2 自主改訂

項目	内容	該当薬剤									該当ページ
		エボロル	エブリコム	コンピル	ザイアシエン	ジャルカ	シーエルセント	テビケイ	トリメク	レトロビル	
「体脂肪の再分布／蓄積」に関する改訂	8. 重要な基本的注意 [削除・一部改訂]	●	●		●	●			●	●	3
				●					●		4
	11.2 その他の副作用 [一部改訂・追記]						●				4
					●						5
9.5 妊婦 [一部改訂]	海外の出生転帰観察研究の最終解析結果に基づき、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の結果を更新しました。					●		●	●		5-6
10.2 併用注意 [追記]	「イブルチニブ、エベロリムス」を追記しました。									●	7
13. 過量投与 [一部改訂]	処置から「必要に応じて胃洗浄、活性炭の投与を行う。」の記載を削除しました*。 *新記載要領で当該箇所より前の文章も削除されています。					●					7-8

詳細については該当ページをご参照ください。

2. 改訂内容及び改訂理由

2.1 重要な基本的注意：自主改訂

「体脂肪の再分布／蓄積」に関する記載を削除しました。

エピビル、エプジコム、ザイアジェン、ジャルカ、トリーメク、レクシヴァ

<エピビル>

改訂後（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）
8. 重要な基本的注意 右項の内容削除	2. 重要な基本的注意 (4) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<エプジコム>

改訂後（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）
8. 重要な基本的注意 右項の内容削除	2. 重要な基本的注意 (7) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<ザイアジェン>

改訂後（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）
8. 重要な基本的注意 右項の内容削除	2. 重要な基本的注意 (5) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<ジャルカ>

改訂後（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）
8. 重要な基本的注意 右項の内容削除	2. 重要な基本的注意 (6) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<トリーメク>

改訂後（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）
8. 重要な基本的注意 右項の内容削除	2. 重要な基本的注意 (6) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<レクシヴァ>

改訂後（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）
8. 重要な基本的注意 右項の内容削除	2. 重要な基本的注意 (5) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<改訂理由>

海外において、抗 HIV 薬の添付文書に記載されている体脂肪の再分布／蓄積（リポジストロフィー）に関する記載について、製品の違いを考慮に入れた検討が行われました。なお、リポジストロフィーは、脂肪組織萎縮症と脂肪肥大症を含む病態とされています。

日本においても抗 HIV 薬の製品ごとの違いについて検討を行いました。その結果、これらの製品は、国内外において「体脂肪の再分布／蓄積」の報告があるものの、その他の副作用に記載し、注意喚起をすることから「重要な基本的注意」の項から関連する記載を削除致しました。

2.2 重要な基本的注意：自主改訂

「体脂肪の再分布／蓄積」に関する記載を「脂肪組織萎縮症」に変更し、注意喚起を追記しました。

コンビビル、レトロビル

<コンビビル>

改訂後（新記載要領） （改訂箇所：下線部）	改訂前（旧記載要領）
8. 重要な基本的注意 8.4 本剤の投与により、 <u>脂肪組織萎縮症</u> があらわれることがあるので、 <u>脂肪組織萎縮症の徴候を判定するための検査を行うなど、脂肪組織萎縮症の徴候に十分注意するとともに、身体状態の変化について定期的に問診すること。</u>	2. 重要な基本的注意 (6) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<レトロビル>

改訂後（新記載要領） （改訂箇所：下線部）	改訂前（旧記載要領）
8. 重要な基本的注意 8.4 本剤の投与により、 <u>脂肪組織萎縮症</u> があらわれることがあるので、 <u>脂肪組織萎縮症の徴候を判定するための検査を行うなど、脂肪組織萎縮症の徴候に十分注意するとともに、身体状態の変化について定期的に問診すること。</u>	2. 重要な基本的注意 (5) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<改訂理由>

海外において、抗 HIV 薬の添付文書に記載されている体脂肪の再分布／蓄積（リポジストロフィー）に関する記載について、製品の違いを考慮に入れた検討が行われました。なお、リポジストロフィーは、脂肪組織萎縮症と脂肪肥大症を含む病態とされています¹⁾。

日本においても抗 HIV 薬の製品ごとの違いについて検討を行いました。その結果、ジドブジンによる体脂肪の再分布／蓄積（リポジストロフィー）は、特に脂肪組織萎縮症と関連しているとするエビデンスが認められたことから、「重要な基本的注意」の項を変更し、注意喚起を追記致しました。

2.3 その他の副作用：自主改訂

「後天性リポジストロフィー、脂肪肥大症、脂肪組織萎縮症」を「体脂肪の再分布／蓄積」に変更しました。

シーエルセントリ

<シーエルセントリ>

改訂後（新記載要領） （改訂箇所：下線部）			改訂前（旧記載要領）		
11. 副作用			4. 副作用		
11.2 その他の副作用			(2) その他の副作用		
	2%以上	2%未満		2%以上	2%未満
(略)			(略)		
皮膚及び皮下組織障害	発疹	脱毛症、紅斑、 <u>体脂肪の再分布／蓄積</u> 、 <u>ざ瘡</u> 、 <u>冷汗</u> 、 <u>湿疹</u> 、 <u>過角化</u> 、 <u>爪の障害</u> 、 <u>爪変色</u> 、 <u>皮膚灼熱感</u> 、 <u>皮膚剥脱</u> 、 <u>皮膚刺激</u> 、 <u>そう痒症</u> 、 <u>毛包炎</u>	皮膚及び皮下組織障害	発疹	脱毛症、紅斑、後天性リポジストロフィー、脂肪肥大症、 <u>ざ瘡</u> 、 <u>冷汗</u> 、 <u>湿疹</u> 、 <u>過角化</u> 、 <u>脂肪組織萎縮症</u> 、 <u>爪の障害</u> 、 <u>爪変色</u> 、 <u>皮膚灼熱感</u> 、 <u>皮膚剥脱</u> 、 <u>皮膚刺激</u> 、 <u>そう痒症</u> 、 <u>毛包炎</u>

<改訂理由>

シーエルセントリのその他の副作用に記載されているリポジストロフィー関連事象（後天性リポジストロフィー、脂肪肥大症、脂肪組織萎縮症）の副作用名を他の製品の記載と合わせ「体脂肪の再分布／蓄積」に変更致しました。

2.4 その他の副作用：自主改訂

「体脂肪の再分布／蓄積」を追記しました。

ジャルカ

<ジャルカ>

改訂後（新記載要領） （改訂箇所：下線部）					改訂前（旧記載要領）				
11. 副作用 11.2 その他の副作用					4. 副作用 (2) その他の副作用				
	2%以上	1～2%未満	1%未満	頻度不明		2%以上	1～2%未満	1%未満	頻度不明
(略)					(略)				
代謝				食欲減退、体脂肪の再分布/蓄積	代謝				食欲減退

<改訂理由>

リルピピリン単剤の添付文書の記載に合わせて、ジャルカのその他の副作用に「体脂肪の再分布／蓄積」を追記致しました。

2.5 妊婦、産婦、授乳婦等への投与：自主改訂

海外の出生転帰観察研究の最終解析結果に基づき、「神経管閉鎖障害」関連のデータを更新しました。

ジャルカ、テビケイ、トリーメク

<ジャルカ>

改訂後（新記載要領） （下線部：改訂箇所）	改訂前（旧記載要領）
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。 また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するが、妊娠初期は投与しないことが望ましい。 海外の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児 1683 例中 5 例 (0.30%) に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 14792 例中 15 例 (0.10%) に報告されている¹⁾。 ドルテグラビルは動物試験（ラット）で胎盤移行が認められている²⁾。</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するが、妊娠初期は投与しないことが望ましい。妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外で進行中の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児 426 例中 4 例 (0.94%) に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 11300 例中 14 例 (0.12%) に報告されている¹⁾。ドルテグラビルは動物試験（ラット）で胎盤移行が認められている²⁾。]</p>

<テビケイ>

改訂後（新記載要領） （下線部：改訂箇所）	改訂前（旧記載要領）
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。 また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するが、妊娠初期は投与しないことが望ましい。 海外の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用し</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するが、妊娠初期は投与しないことが望ましい。妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外で進行中の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児 426 例中 4 例 (0.94%) に報告されており、ドル</p>

<p>ていた妊婦から生まれた児 1683 例中 5 例 (0.30%) に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 14792 例中 15 例 (0.10%) に報告されている¹⁾。</p> <p>動物試験 (ラット) で胎盤移行が認められている²⁾。[9.4 参照]</p>	<p>テグラビルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 11300 例中 14 例 (0.12%) に報告されている⁸⁾。動物試験 (ラット) で胎盤移行が認められている⁹⁾。]</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<トリーメク>

改訂後 (新記載要領) (下線部: 改訂箇所)	改訂前 (旧記載要領)
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。</p> <p>また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するが、妊娠初期は投与しないことが望ましい。</p> <p>海外の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児 1683 例中 5 例 (0.30%) に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 14792 例中 15 例 (0.10%) に報告されている¹⁾。[9.4 参照]</p> <p>動物実験においてドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンに関して次のことが報告されている。</p> <p>(以下、略)</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するが、妊娠初期は投与しないことが望ましい。妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外で進行中の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児 426 例中 4 例 (0.94%) に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 11300 例中 14 例 (0.12%) に報告されている⁹⁾。また、動物実験においてドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンに関して次のことが報告されている。(以下、略)</p>

<改訂理由>

ボツワナの出生転帰観察研究 (Tsepamo 研究) の最終解析において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児 1683 例中 5 例 (0.30%) に報告され、ドルテグラビルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 14792 例中 15 例 (0.10%) でみられた発現率よりも高いとの結果²⁾が示されました。

したがって、ドルテグラビル含有製剤の添付文書の「9.5 妊婦」の項を改訂し、観察研究の最終解析の結果に関する記載を追記しました。

ドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児でドルテグラビルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児よりも高い神経管閉鎖障害の発現率がみられたため、妊娠、又は妊娠している可能性のある女性、および妊娠可能な女性に投与する際の注意として、以下についての注意を喚起しております。

- ◆ **妊婦又は妊娠している可能性のある女性**には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、妊娠初期 (第1トリメスター) は投与しないことが望ましいこと
- ◆ **妊娠可能な女性**に本剤を投与する場合には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること、また本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう患者に指導すること

なお、ヒトにおいて、Tsepamo 研究で観察されたシグナルを確認または否定するのに十分な曝露データはなく、非臨床において、神経管発生への潜在的リスクは同定されておりません。英国を含む海外において、Tsepamo 研究の最終結果を踏まえた添付文書の改訂が検討され、米国においては2019年10月に添付文書が改訂されております。

2.6 相互作用：自主改訂

「イブルチニブ、エベロリムス」との相互作用に関する記載を追記しました。

レクシヴァ

<レクシヴァ>

改訂後（新記載要領） （改訂箇所：下線部）			改訂前（旧記載要領）		
10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 (2) 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(略)			(略)		
マラビロク	(略)	(略)	マラビロク	(略)	(略)
イブルチニブ	イブルチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、イブルチニブの代謝が阻害される。	テラプレビル	(略)	(略)
エベロリムス	エベロリムスの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、エベロリムスの代謝が阻害される。	(略)		
テラプレビル	(略)	(略)			
(略)					

<改訂理由>

ホスアンプレナビル、アンプレナビルとイブルチニブ、エベロリムスとの間で薬物相互作用を検討した臨床試験はありません。しかし、ホスアンプレナビルの活性代謝物であるアンプレナビルは、主としてCYP3A4で代謝されます。また、アンプレナビルはCYP3A4の阻害作用を有します。さらに、イブルチニブ、エベロリムスの国内外の添付文書の情報に基づき、ホスアンプレナビルをイブルチニブ、エベロリムスと併用した際に、イブルチニブ、エベロリムスの血中濃度が上昇する可能性があるかと判断されたため、今回、これらの記載が追加されました。

2.7 過量投与：自主改訂

過量投与の処置から「必要に応じて胃洗浄、活性炭の投与を行う。」を削除しました。

ジャルカ

<ジャルカ>

改訂後（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）
13. 過量投与 13.1 処置 ドルテグラビル及びリルピピリンは高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。 [16.3.1、16.3.2 参照]	8. 過量投与 徴候・症状： 過量投与によるデータは限られている。臨床試験においてドルテグラビルは1回250mgまで健康成人に投与されたが、予測できない副作用は報告されていない。また、リルピピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている（「薬物動態」の項参照）。 処置： 本剤の過量投与に対して特別な治療法はない。過量投与の場合には、バイタルサイン、心電図（QT間隔）及び臨床症状を注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。必要に応じて胃洗浄、活性炭の投与を行う。ドルテグラビル及びリルピピリンは高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。

<改訂理由>

活性炭の投与が急性過量投与後の臨床転帰を改善するというエビデンスがないこと、およびその投与に伴うリスクのために、活性炭の投与を削除することと致しました。また、胃洗浄に関しても、一般的な注意喚起事項であり、他のドルテグラビル含有製剤（テビケイ錠50mg、トリーメク配合錠）にも記載

しておらず、併せて削除することが妥当と判断致しました。

なお、新記載要領に基づき、その他、一般的な注意喚起事項を削除致しました。

3. 使用上の注意以外の添付文書改訂箇所

3.1 薬物動態：自主改訂

薬物相互作用の *in vitro* 試験の結果に「OATP1B1」に関する記載を追記しました。

シーエルセントリ

<シーエルセントリ>

改訂後（新記載要領） （改訂箇所：下線部）	改訂前（旧記載要領）
16. 薬物動態 16.7 薬物相互作用 16.7.1 <i>In vitro</i> 試験 (1) 分布・排泄に関わるトランスポーター <u><i>In vitro</i>においてマラビロクはP糖蛋白質（P-gp）及びOATP1B1の基質であり、P-gpを阻害する（IC₅₀：183 μM）⁸⁾。</u>	【薬物動態】 2. 薬物相互作用 (1) 併用薬がマラビロクの薬物動態に及ぼす影響 本剤は CYP3A4 及び P 糖蛋白質の基質であり、これらの酵素もしくはトランスポーターを阻害する薬剤及び誘導する薬剤によりマラビロクの薬物動態が変化する可能性がある。（以下、略）

<改訂理由>

これまでに得られた *in vitro* 試験データに基づき、本剤が OATP1B1 の基質であることを追記致しました。

4. 参考文献

- 1) EACS Guidelines Special edition version 8.0 October 2015 日本語
(https://www.eacsociety.org/files/eacs_guideline_jpn_final.pdf)
- 2) Zash R, et al. : N Engl J Med. 2019 ; 381 (9) : 827-840

製造販売元：

ヴィーブヘルスケア株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

プロモーション提携：

 **シオノギ製薬**
大阪市中央区道修町 3-1-8