

市販直後調査

2020年1月～2020年7月

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

使用上の注意等改訂のお知らせ

2020年6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、**ドウベイト配合錠**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

ドウベイト配合錠

(一般名：ドルテグラビルナトリウム・ラミブジン)

1. 改訂内容

以下のように自主改訂いたしました。使用上の注意に関する改訂を太枠で示しております。

番号	項目	内容
①	5. 効能又は効果に関連する注意 [一部改訂]	海外臨床試験（TANGO：204862試験）の結果に基づき、「効能又は効果に関連する注意」を改訂しました。
	17. 臨床成績	上記に関連し、第17.1.3項に海外臨床試験（TANGO：204862試験）の結果を追加しました。
②	13. 過量投与 [一部改訂]	透析患者でのドルテグラビルの薬物動態に関する情報に基づき、「13. 過量投与」の「13.1 処置」を改訂しました。
	16. 薬物動態	上記に関連し、記載整備を行いました。

③	16. 薬物動態	日本人での成人HIV感染症患者における薬物動態の結果を、「16. 薬物動態」に追加しました。
	21. 承認条件	上記に関連し、該当する記載を削除しました。

2. 改訂内容及び改訂理由

① 「5. 効能又は効果に関連する注意」の改訂

ドゥベイト配合錠の海外臨床試験成績に基づき、「5. 効能又は効果に関連する注意」を改訂しました。

改訂後（下線部：追記、取消し線：削除）	改訂前
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 以下のいずれかのヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症患者に使用すること。 <u>・抗 HIV 薬による治療経験のない HIV 感染症患者に使用すること。なお、臨床試験は、主要な耐性変異を有しない患者を対象に実施された。[17.1.1、17.1.2 参照]</u> <u>・ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満）が得られており、本剤の有効成分に対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者。[17.1.3 参照]</u>	5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 抗 HIV 薬による治療経験のない HIV 感染症患者に使用すること。臨床試験は、主要な耐性変異を有しない患者を対象に実施された。[17.1.1、17.1.2 参照]

<改訂理由>

試験開始前 6 ヶ月以上において抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象として、本剤へ切り替えた際の有効性及び安全性を検討した海外臨床試験（TANGO：204862 試験）の結果に基づき設定しました。

「17. 臨床試験」の改訂（使用上の注意以外）

また、本改訂に関連して、使用上の注意以外の「17. 臨床成績」に「17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（TANGO：204862 試験）」を追加しました。

改訂後（下線部：追記）	改訂前												
17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（TANGO：204862 試験） <u>主要な NRTI 耐性変異又は主要な INSTI 耐性変異（IAS-USA 定義）⁴⁵⁾を有さず、抗レトロウイルス療法（TAF・FTC と INSTI、NNRTI 又は PI のいずれか 1 剤）によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 741 例（日本人患者 11 例を含む）を対象とした非盲検比較試験において、本剤 1 日 1 回投与群に 369 例、現行のレジメンを継続する群（継続投与群）に 372 例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与 48 週時のウイルス学的な治療失敗であった被験者の割合は、本剤群の 0.3% に対して、継続投与群は 0.5% であり、調整した群間差の 95% 信頼区間の上限値（0.7%）は、非劣性マージン（4%）より小さく、継続投与レジメンに対する本剤の非劣性が検証された。[5.1 参照]</u> <u>なお、日本人 11 例（本剤群 5 例、継続投与群 6 例）における 48 週時のウイルス学的な治療失敗であった被験者の割合は、本剤群及び継続投与群ともに 0% であった。</u> <u>本試験における試験成績の要約を表-5 に示した。</u> 表-5 試験成績の要約 <table border="1" data-bbox="188 1680 1101 1877"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 369 例 48 週</th> <th>継続投与群 372 例 48 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ウイルス学的な治療失敗^{注1)}</td> <td>1 例 (0.3%)</td> <td>2 例 (0.5%)</td> </tr> <tr> <td>両群間の差 (95%信頼区間)^{注2)}</td> <td colspan="2">-0.3% (-1.2%, 0.7%)</td> </tr> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満</td> <td>344 例 (93.2%)</td> <td>346 例 (93.0%)</td> </tr> </tbody> </table>		本剤群 369 例 48 週	継続投与群 372 例 48 週	ウイルス学的な治療失敗 ^{注1)}	1 例 (0.3%)	2 例 (0.5%)	両群間の差 (95%信頼区間) ^{注2)}	-0.3% (-1.2%, 0.7%)		HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満	344 例 (93.2%)	346 例 (93.0%)	新設
	本剤群 369 例 48 週	継続投与群 372 例 48 週											
ウイルス学的な治療失敗 ^{注1)}	1 例 (0.3%)	2 例 (0.5%)											
両群間の差 (95%信頼区間) ^{注2)}	-0.3% (-1.2%, 0.7%)												
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満	344 例 (93.2%)	346 例 (93.0%)											
副作用発現頻度は、本剤群で 12%（45/369 例）であった。主な副作用は、不眠症 2%（6/369 例）、悪心 1%（5/369 例）、下痢 1%（4/369 例）及び不安 1%（4/369 例）であった。（投与 48 週時）													

注1) 投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった症例、ウイルス学的効果が不十分で中止した症例、HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満ではなかったが他の理由で中止した症例、抗レトロウイルス療法を変更した症例。

注2) ベースラインの層別因子により調整。

② 「13. 過量投与」の改訂

透析患者でのドルテグラビルの薬物動態に関する情報に基づき、「13. 過量投与」の「13.1 処置」を改訂し、「血液透析により除去される可能性は低いことが報告されている」との記載としました。

改訂後（下線部：追記、取消し線：削除）	改訂前
13. 過量投与 13.1 処置 ドルテグラビル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。ドルテグラビルは血液透析により除去される可能性は低いことが報告されている^{4), 5)}。 ラミブジンは血液透析により一部除去される（ラミブジン 300mg 投与時に、投与約 2 時間後から 4 時間血液透析したとき、AUC _{0-inf} が約 24%低下することが報告されている） ⁴⁾ 。 [16.3.1 参照]	13. 過量投与 13.1 処置 ドルテグラビル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。ラミブジンは血液透析により一部除去される（ラミブジン 300mg 投与時に、投与約 2 時間後から 4 時間血液透析したとき、AUC _{0-inf} が約 24%低下することが報告されている） ⁴⁾ 。 [16.3.1 参照]

<改訂理由>

透析患者でのドルテグラビルの薬物動態に関する情報が得られ、ドルテグラビルは血液透析により除去される可能性は低いことが報告されたことから、その旨を改訂しました。

【主要文献】

Moltó J, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(4): 2564-2566

Bollen P, et al.: AIDS. 2016; 30: 1490-1491

「16. 薬物動態」の改訂（使用上の注意以外）

上記に伴い、「16.6 特定の背景を有する患者」「16.6.1 腎機能障害患者」の項における「透析患者でのドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響については検討していない」との文言を削除しました。

3. 使用上の注意以外の添付文書改訂箇所

③薬物動態試験の解析結果の追加

本剤の承認取得時に、日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、解析結果を提出することが承認条件の1つとして付与されていました。

このたび、日本人成人 HIV 感染症患者における薬物動態試験を実施し、その成績が得られたことから、該当する承認条件の解除申請を行い、承認条件解除が承認されました。本薬物動態試験の結果を、「16. 薬物動態」の「16.1.2 成人 HIV 感染症患者」に追記し、「21. 承認条件」の項から該当する承認条件を削除しました。

改訂後（下線部：追記）	改訂前																														
16. 薬物動態 16.1 血中濃度 16.1.1 健康成人 （略） 16.1.2 成人 HIV 感染症患者 <u>成人 HIV 感染症患者に本剤（ドルテグラビル・ラミブジン50mg・300mg）を反復経口投与した時の曝露量の推定値（母集団薬物動態解析）を表-3に示す。</u> <u>表-3 成人 HIV 感染症患者に本剤を反復経口投与した時の血漿中のドルテグラビル及びラミブジンの曝露量（母集団薬物動態解析による推定値）</u> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>患者</th> <th>例数</th> <th>AUC_{0-τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)</th> <th>C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)</th> <th>C_{tau} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ドルテグラビル</td> <td>日本人</td> <td>5</td> <td>63.1 (41.9)</td> <td>5.61 (68.8)</td> <td>0.99 (153)^{注1)}</td> </tr> <tr> <td></td> <td>外国人</td> <td>356</td> <td>59.2 (90.6)</td> <td>5.07 (83.3)</td> <td>1.23 (156)</td> </tr> <tr> <td>ラミブジン</td> <td>日本人</td> <td>5</td> <td>14.5 (70.7)</td> <td>3.14 (97.2)</td> <td>0.0668 (193)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>外国人</td> <td>356</td> <td>14.1 (102)</td> <td>2.49 (90.5)</td> <td>0.0893 (229)^{注2)}</td> </tr> </tbody> </table> 幾何平均値 (CV%) 注1) 4例、注2) 352例		患者	例数	AUC _{0-τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ドルテグラビル	日本人	5	63.1 (41.9)	5.61 (68.8)	0.99 (153) ^{注1)}		外国人	356	59.2 (90.6)	5.07 (83.3)	1.23 (156)	ラミブジン	日本人	5	14.5 (70.7)	3.14 (97.2)	0.0668 (193)		外国人	356	14.1 (102)	2.49 (90.5)	0.0893 (229) ^{注2)}	16. 薬物動態 16.1 血中濃度 16.1.1 健康成人 （略） 16.1.2 本剤投与時と各単剤投与時の曝露量の比較 （略）
	患者	例数	AUC _{0-τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)																										
ドルテグラビル	日本人	5	63.1 (41.9)	5.61 (68.8)	0.99 (153) ^{注1)}																										
	外国人	356	59.2 (90.6)	5.07 (83.3)	1.23 (156)																										
ラミブジン	日本人	5	14.5 (70.7)	3.14 (97.2)	0.0668 (193)																										
	外国人	356	14.1 (102)	2.49 (90.5)	0.0893 (229) ^{注2)}																										

「21. 承認条件」の一部削除（使用上の注意以外）

「21.4 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。」を削除しました。

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**
 大阪府中央区道修町3-1-8

DVPI5880-D2006N
 D3-G-2(A1)
 作成年月 2020年6月