

使用上の注意等改訂のお知らせ

2021年5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、ジアルカ配合錠、シーエルセントリ錠150mg、テビケイ錠50mg、ドウベイト配合錠、トリーメク配合錠、レクシヴァ錠700、レトロビルカプセル100mg** 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若干の日数を要しますので、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)

ジアルカ配合錠 (一般名：ドルテグラビルナトリウム・リルピピリン塩酸塩)

シーエルセントリ錠150mg (一般名：マラビロク)

テビケイ錠50mg (一般名：ドルテグラビルナトリウム)

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)

トリメク配合錠

(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)

レトロビルカプセル100mg

(一般名：ジドブジン)

1. 使用上の注意に関する改訂

各薬剤について、以下に示した使用上の注意に関する項目を自主改訂しました。改訂内容についてもまとめていますので、ご確認ください。

項目	内容	該当薬剤										該当開始ページ		
		エピビル	エプシコム	コンコール	ザイアジェン	ジャルカ	シーエルセントリ	テビケイ	ドウベイト	トリメク	レクシヴァ		レトロビル	
8. 重要な基本的注意 [一部改訂]	「8. 重要な基本的注意」の患者に説明すべき事項を改訂しました。	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	3
降圧作用を有する併用薬	9.1 合併症・既往歴等のある患者 [一部改訂]						●							6
	10.2 併用注意（併用に注意すること） [追記]	起立性低血圧をおこすおそれがある「降圧作用を有する薬剤」について、薬剤名を例示し、臨床症状・措置方法や機序を追記しました。					●							
神経管閉鎖障害	9.4 生殖能を有する者 [削除]					●		●	●	●				6
	9.5 妊婦 [一部改訂]	海外の出生転帰観察研究の結果に基づき、「9.5 妊婦」を一部改訂しました。					●		●	●	●			

1.1 変更箇所一覧及び改訂理由

1.1.1 「8. 重要な基本的注意」(全製品)：自主改訂

<エピビル錠 150/エピビル錠 300>

改訂前	改訂後 (下線部：追記、取消し線：削除)
<p>8.1 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ (略) ・ 本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。 	<p>8.1 本剤の使用に際しては、<u>国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれ患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ (略) ・ <u>抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。</u> ・ <u>本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染等を介したによる他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。</u>

<エブジコム配合錠>

改訂前	改訂後 (下線部：追記、取消し線：削除)
<p>8.3 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ (略) ・ 本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。 	<p>8.3 本剤の使用に際しては、<u>国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれ患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ (略) ・ <u>抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。</u> ・ <u>本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染等を介したによる他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。</u>

<コンビビル配合錠>

改訂前	改訂後 (下線部：追記、取消し線：削除)
<p>8.1 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ (略) ・ 本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。 	<p>8.1 本剤の使用に際しては、<u>国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれ患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ (略) ・ <u>抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。</u> ・ <u>本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染等を介したによる他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。</u>

<ザイアジェン錠 300mg>

改訂前	改訂後 (下線部：追記、取消し線：削除)
<p>8.5 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ (略) ・ 本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。 	<p>8.5 本剤の使用に際しては、<u>国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれ患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ (略) ・ <u>抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。</u> ・ <u>本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染等を介したによる他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。</u>

<ジャルカ配合錠>

改訂前	改訂後（下線部：追記、取消し線：削除）
<p>8.2 本剤の使用に際しては、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・本剤が、性的接触又は血液汚染等による他者への感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。 	<p>8.2 本剤の使用に際しては、<u>国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・<u>抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。</u> ・<u>本剤抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。</u>

<シーエルセントリ錠 150mg>

改訂前	改訂後（下線部：追記、取消し線：削除）
<p>8.2 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。 	<p>8.2 本剤の使用に際しては、<u>国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれ患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・<u>抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。</u> ・<u>本剤による治療抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。</u>

<テビケイ錠 50mg>

改訂前	改訂後（下線部：追記、取消し線：削除）
<p>8.2 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・本剤が、性的接触又は血液汚染等による他者への感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。 	<p>8.2 本剤の使用に際しては、<u>国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれ患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・<u>抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。</u> ・<u>本剤抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。</u>

<ドウベイト配合錠>

改訂前	改訂後（下線部：追記、取消し線：削除）
<p>8.2 本剤の使用に際しては、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・本剤が性的接触又は血液汚染等を介した他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。 	<p>8.2 本剤の使用に際しては、<u>国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・<u>抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。</u> ・<u>本剤抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染等を介したによる他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。</u>

<トリーメク配合錠>

改訂前	改訂後（下線部：追記、取消し線：削除）
<p>8.3 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。 	<p>8.3 本剤の使用に際しては、<u>国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に</u>、患者又は<u>それ患者に代わる適切な者に</u>、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・<u>抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。</u> ・<u>本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染等を介した</u>による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。

<レクシヴァ錠 700>

改訂前	改訂後（下線部：追記、取消し線：削除）
<p>8.2 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・本剤による治療が性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険を減少させることは明らかではないこと。 	<p>8.2 本剤の使用に際しては、<u>国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に</u>、患者又は<u>それ患者に代わる適切な者に</u>、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・<u>抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。</u> ・<u>本剤による治療抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険性を減少させることは明らかではないこと</u><u>低下させるかどうかは証明されていないこと。</u>

<レトロビルカプセル100mg>

改訂前	改訂後（下線部：追記、取消し線：削除）
<p>8.1 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。 	<p>8.1 本剤の使用に際しては、<u>国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に</u>、患者又は<u>それ患者に代わる適切な者に</u>、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（略） ・<u>抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。</u> ・<u>本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染等を介した</u>による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。

<改訂理由>

最近の多くの研究において、抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への感染リスクを低下させることが示されていることから、最新の科学的知見を反映するため、添付文書の改訂をしました^{1), 2), 3)}。

併せて、国内外のガイドラインには、効果的なウイルス抑制の具体的な目安を含め、重要な基本的注意に関連する詳細な情報が記載されていることから、参考として追記しました。

- 1) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. New England Journal of Medicine 2016; 375: 830-839.
- 2) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. Journal of the American Medical Association 2016; 316: 171-181.
- 3) Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. Lancet HIV 2018; 5: e438-447.

1.1.2 降圧作用を有する併用薬（シーエルセントリ）：自主改訂

改訂前			改訂後（下線部：追記、取消し線：削除）		
9.1.4 降圧作用を有する併用薬の投与を受けている患者 起立性低血圧をおこすおそれがある。			9.1.4 降圧作用を有する併用薬の投与を受けている患者 起立性低血圧をおこすおそれがある。 <u>[10.2参照]</u>		
10.2 併用注意（併用に注意すること）			10.2 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)	(略)	(略)	(略)	(略)
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	(略)	(略)	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	(略)	(略)
			<u>降圧作用を有する薬剤</u> <u>アムロジピン</u> <u>オルメサルタン</u> <u>ビソプロロール等</u> <u>[9.1.4 参照]</u>	<u>本剤の血中濃度の上昇に相関して、起立性低血圧が発現することが確認されている。本剤と降圧作用を有する薬剤とを併用した場合に起立性低血圧が発現することを示す試験はないものの、降圧作用を有する薬剤を併用中の患者は、起立性低血圧及び低血圧に関連する症状の発現に十分注意する必要がある。</u>	<u>機序不明</u>

<改訂理由>

シーエルセントリの血中濃度の上昇に相関して、起立性低血圧が発現することが確認されていました。シーエルセントリと降圧作用を有する薬剤とを併用投与した試験は実施していませんが、降圧作用を有する薬剤をシーエルセントリと併用する場合は、起立性低血圧及び低血圧等の発現に十分注意する必要があります。そのため、第 10.2 項に、降圧作用を有する代表的薬剤と措置方法を追記しました。また、これらの薬剤との併用により起立性低血圧が発現する機序は不明であるため、その旨も記載しました。更に、第 9.1.4 項の「起立性低血圧をおこすおそれがある。」の記載は、第 10.2 項に移動し、相互参照としました。

1.1.3 神経管閉鎖障害（ジャルカ、テビケイ、ドウベイト、トリーメク）：自主改訂

<ジャルカ配合錠>

改訂前	改訂後（下線部：改訂、取消し線部：削除）
9.4 生殖能を有する者 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]	9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性には、 <u>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。</u> 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>9.5 妊婦 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⁾。</p> <p>(略)</p> <p>妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルピビリンを投与した時、出産後と比較し、リルピビリンの血中濃度低下が認められている。[9.4、16.6.3 参照]</p>	<p>9.5 妊婦 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<u>3591</u> 例中 5<u>57</u> 例 (0.30<u>0.19</u>%)、<u>95%信頼区間 0.09-0.40</u>) 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<u>19361</u> 例中 15<u>4521</u> 例 (0.10<u>0.11</u>%)、<u>95%信頼区間 0.07-0.17</u>)、HIV 陰性の妊婦から生まれた児 119630 例中 87 例 (0.07%)、<u>95%信頼区間 0.06-0.09</u>) に報告されている¹⁾。</p> <p>(略)</p> <p>妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルピビリンを投与した時、出産後と比較し、リルピビリンの血中濃度低下が認められている。[9.4、16.6.3 参照]</p>
<p>23. 主要文献 1) Zash R, et al. : N Engl J Med. 2019 ; 381 (9) : 827-840 (略)</p>	<p>23. 主要文献 1) Zash R, et al. : N Engl J Med. 2019 ; 381 (9) : 827-840<u>23rd International AIDS Conference (Virtual).2020; Abstract OAXLB0102</u> (略)</p>

< テビケイ錠 50mg >

改訂前	改訂後 (下線部:改訂、取消し線部:削除)
<p>9.4 生殖能を有する者 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>9.4 生殖能を有する者 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 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⁾。</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>9.5 妊婦 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<u>3591</u> 例中 5<u>57</u> 例 (0.30<u>0.19</u>%)、<u>95%信頼区間 0.09-0.40</u>) 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<u>19361</u> 例中 15<u>4521</u> 例 (0.10<u>0.11</u>%)、<u>95%信頼区間 0.07-0.17</u>)、HIV 陰性の妊婦から生まれた児 119630 例中 87 例 (0.07%)、<u>95%信頼区間 0.06-0.09</u>) に報告されている¹⁾。 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>23. 主要文献 1) Zash R, et al. : N Engl J Med. 2019 ; 381 (9) : 827-840 (略)</p>	<p>23. 主要文献 1) Zash R, et al. : N Engl J Med. 2019 ; 381 (9) : 827-840<u>23rd International AIDS Conference (Virtual).2020; Abstract OAXLB0102</u> (略)</p>

< ドウベイト配合錠 >

改訂前	改訂後 (下線部:改訂、取消し線部:削除)
<p>9.4 生殖能を有する者 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>9.4 生殖能を有する者 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 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。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 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</p>	<p>9.5 妊婦 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。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 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<u>3591</u> 例中 5<u>57</u> 例 (0.30<u>0.19</u>%)、<u>95%信頼区間 0.09-0.40</u>) に報告</p>

<p>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] (略)</p>	<p>95%信頼区間 0.09-0.40) 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 1479219361 例中 1521 例 (0.100.11%、95%信頼区間 0.07-0.17)、HIV 陰性の妊婦から生まれた児 119630 例中 87 例 (0.07%、95%信頼区間 0.06-0.09) に報告されている¹⁾。[9.4 参照] (略)</p>
<p>23. 主要文献 1) Zash R, et al. : N Engl J Med. 2019 ; 381 (9) : 827-840 (略)</p>	<p>23. 主要文献 1) Zash R, et al. : N Engl J Med. 2019 ; 381 (9) : 827-84023rd International AIDS Conference (Virtual).2020; Abstract <u>OAXLB0102</u> (略)</p>

<トリーメク配合錠>

改訂前	改訂後 (下線部：改訂、取消し線部：削除)
<p>9.4 生殖能を有する者 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>9.4 生殖能を有する者 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 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⁾。[9.4 参照] (略)</p>	<p>9.5 妊婦 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 16833591 例中 57 例 (0.300.19%、95%信頼区間 0.09-0.40) 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 1479219361 例中 1521 例 (0.100.11%、95%信頼区間 0.07-0.17)、HIV 陰性の妊婦から生まれた児 119630 例中 87 例 (0.07%、95%信頼区間 0.06-0.09) に報告されている¹⁾。[9.4 参照] (略)</p>
<p>23. 主要文献 1) Zash R, et al. : N Engl J Med. 2019 ; 381 (9) : 827-840 (略)</p>	<p>23. 主要文献 1) Zash R, et al. : N Engl J Med. 2019 ; 381 (9) : 827-84023rd International AIDS Conference (Virtual).2020; Abstract <u>OAXLB0102</u> (略)</p>

<改訂理由>

2019 年 7 月、抗 HIV 薬の出生転帰観察研究である Tsepamo 研究の予定された統計解析の最終結果が公表され、妊娠中にドルテグラビル (以下、DTG) に曝露されたとき、神経管閉鎖障害 (以下、NTD) の有病率が 0.94% から 0.3% に低下することが示されました。Tsepamo 研究は、当初 2019 年に終了する予定でしたが、より大規模に DTG の曝露と NTD の関連性を評価するため、研究期間が延期されました。2020 年の最新のデータでは、妊娠中に DTG に曝露された際の NTD の有病率は 0.19% と、更に低下しました。また、妊娠中に DTG 又は DTG 以外の抗レトロウイルス薬に曝露された際の NTD の有病率との間には統計的有意差がないことも示されました。

この最新の結果を反映し、「9.4 生殖能を有する者」を削除し、「9.5 妊婦」から妊娠初期は投与しないことが望ましいとの記載も削除しました。また、主要文献を更新しました。

なお、NTD は現在、重要な潜在的リスクとして当該薬剤のリスク管理計画書に記載しており、今後も継続して発生動向を確認していきます。

2. 使用上の注意以外の改訂（ジャルカ配合錠の承認条件解除に関する改訂）

改訂前	改訂後（下線部：追記、取消し線部：削除）															
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 単回経口投与 (記載なし)</p>	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 単回経口投与</p> <p>健康成人 16 例に本剤を食後に単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びリルピピリンの薬物動態パラメータを表-1に示す⁶⁷⁾。</p> <p>表-1 健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びリルピピリンの薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)</th> <th>T_{max}^{注1)} (h)</th> <th>AUC_{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$ /mL)</th> <th>t_{1/2} (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ドルテグラビル</td> <td>4.2±0.6</td> <td>3.0 (1.0~5.0)</td> <td>93.9±25.1</td> <td>17.5±2.8</td> </tr> <tr> <td>リルピピリン</td> <td>0.1±0.0 5</td> <td>4.5 (3.5~6.0)</td> <td>4.2±1.1</td> <td>39.1±12.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差、16 例 注1) 中央値（範囲）</p>		C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} ^{注1)} (h)	AUC _{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$ /mL)	t _{1/2} (h)	ドルテグラビル	4.2±0.6	3.0 (1.0~5.0)	93.9±25.1	17.5±2.8	リルピピリン	0.1±0.0 5	4.5 (3.5~6.0)	4.2±1.1	39.1±12.1
	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} ^{注1)} (h)	AUC _{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$ /mL)	t _{1/2} (h)												
ドルテグラビル	4.2±0.6	3.0 (1.0~5.0)	93.9±25.1	17.5±2.8												
リルピピリン	0.1±0.0 5	4.5 (3.5~6.0)	4.2±1.1	39.1±12.1												
<p>健康成人113例に本剤（ドルテグラビル50mg・リルピピリン25mg）を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及び血漿中リルピピリン濃度推移を図-1及び図-2に、血漿中ドルテグラビル及びリルピピリンの薬物動態パラメータを表-1に示す³⁾。ドルテグラビルは経口投与により速やかに吸収され、投与後約3時間で最高血漿中濃度に達した。リルピピリンは経口投与後約4時間で最高血漿中濃度に達した（外国人データ）。</p> <p>(略)</p>	<p>健康成人 113 例に本剤（ドルテグラビル 50mg・リルピピリン 25mg）を食後に単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及び血漿中リルピピリン濃度推移を図-1及び図-2に、血漿中ドルテグラビル及びリルピピリンの薬物動態パラメータを表 42 に示す³⁾。ドルテグラビルは経口投与により速やかに吸収され、投与後約 3 時間で最高血漿中濃度に達した。リルピピリンは経口投与後約 4 時間で最高血漿中濃度に達した（外国人データ）。</p> <p>(略)</p>															
<p>健康成人男性 6 例及び女性 4 例にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移を図-3に、ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-2に示す。ドルテグラビルは投与後約 3 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約 15 時間であった⁶⁾。</p> <p>(略)</p>	<p>健康成人男性 6 例及び女性 4 例にドルテグラビル 50mg を空腹時に単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移を図-3に、ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-23に示す。ドルテグラビルは投与後約 3 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約 15 時間であった⁶⁾。</p> <p>(略)</p>															
<p>16.1.3 生物学的同等性</p> <p>健康成人 113 例に本剤（ドルテグラビル 50mg・リルピピリン 25mg）とドルテグラビル（50mg）及びリルピピリン（25mg）を食後に単回経口投与し、単剤併用投与時と配合剤投与時の曝露量を比較した。</p> <p>(略)</p>	<p>16.1.3 生物学的同等性</p> <p>健康成人 113 例に本剤（ドルテグラビル 50mg・リルピピリン 25mg）とドルテグラビル（50mg）及びリルピピリン（25mg）を食後に単回経口投与し、単剤併用投与時と配合剤投与時の曝露量を比較した。</p> <p>(略)</p>															
<p>21. 承認条件</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>21.2 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。</p> <p>21.3 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。</p> <p>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。</p> <p>21.5 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。</p>	<p>21. 承認条件</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>21.2 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。</p> <p>21.3 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。</p> <p>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。</p> <p>21.45 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。</p>															
<p>23. 主要文献</p> <p>該当なし</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>67) 社内資料：第I相試験（212312）</p>															

＜改訂理由＞

ジャルカの承認条件として、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求められていました。この度、日本人健康成人における薬物動態試験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、承認されました。そのため、薬物動態試験の成績を、「16. 薬物動態」の「16.1.1 単回経口投与」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。

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

03PI8033-D2105N

HIV-G-2(I1)

作成年月 2021年5月