

HIVインテグラーゼ阻害剤

劇薬 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) 薬価基準収載

デビケイ錠50mg

Tivicay Tablets ドルテグラビルナトリウム錠

日本標準商品分類番号	87625
承認番号	22600AMX00561
薬価収載	2014年4月
販売開始	2014年4月
国際誕生	2013年8月
再審査期間	10年(2024年3月)

貯法: 室温保存
有効期間: 5年

禁忌を含む使用上の
注意の改訂に十分ご留意
ください。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	デビケイ錠50mg
有効成分	1錠中 ドルテグラビルナトリウム52.6mg(ドルテグラビルとして50mg)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンプン、グリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	デビケイ錠50mg
剤形・性状	黄色のフィルムコーティング錠
識別コード	SV572
表(直径)	 約9.1mm
裏	
側面(厚さ)	 約4.7mm
質量	309mg

4. 効能又は効果

HIV感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査(遺伝子型解析あるいは表現型解析)を参考にすること。

6. 用法及び用量

通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

〈未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者〉

ドルテグラビルとして50mgを1日1回経口投与する。

〈インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者〉

ドルテグラビルとして50mgを1日2回経口投与する。

なお、12歳以上及び体重40kg以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして50mgを1日1回経口投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈未治療患者、インテグラーゼ阻害薬(INSTI)以外の抗ヒト免疫不全ウイルス(HIV)薬による治療経験のある患者〉

7.1 本剤とエトラビルン(リトナビルでブーストしたアタザナビル、ダルナビル、ロピナビルと併用投与しない場合)、エファビレンツ、ネビラピン、カルバマゼピン又はリファンピシンを併用する場合は、本剤を50mg1日2回に増量投与すること。[10.2、16.7.3参照]

〈INSTIに対する耐性を有する患者〉

7.2 本剤とエトラビルンを併用する場合は、リトナビルでブーストしたアタザナビル、ダルナビル又はロピナビルのいずれかを併用投与すること。[10.2、16.7.3参照]

7.3 本剤とエファビレンツ、ネビラピン、ホスアンプレナビルカルシウム水和物+リトナビル、カルバマゼピン又はリファンピシンを併用しないこと。[10.2、16.7.3参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。

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。

- ・本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
- ・本剤は併用薬と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医に報告すること。
- ・本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
- ・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。
- ・担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。

8.3 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候群のみならず無症候性日和見感染症(マイコプラズマアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現するとの報告があるため、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるため、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[9.1.1、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 B型又はC型肝炎ウイルス感染患者

肝機能の悪化(トランスアミナーゼ上昇又は増悪)のおそれがある。臨床試験において、B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。[8.4、11.1.2参照]

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]

9.5 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⁾。

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]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に、乳児へのHIV感染を防ぐため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性は授乳すべきでない。

ラットにおいてドルテグラビルは乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される²⁾。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満又は体重40kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下しており、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多い。

10. 相互作用

本剤は主にUGT1A1の基質であり、一部CYP3A4でも代謝される。また、本剤は有機カチオントランスポーター2(OCT2)及びMultidrug and Toxin Extrusion 1(MATE1)を阻害する。[16.4.1、16.7.1参照]

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
ビルシカイニド塩酸塩水和物	ビルシカイニドの血漿中濃度を増加させる可能性がある。併用により、ビルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化があらわれるおそれがあるので、併用中は注意深く観察すること。	本剤のOCT2及びMATE1の阻害作用により、ビルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。
エトラピリン [7.1、7.2、16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をC _{max} で52%、C _r で88%低下させたとの報告がある ³⁾ 。	これらの薬剤がCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
エファピレンツ [7.1、7.3、16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をC _{max} で39%、C _r で75%低下させたとの報告がある ⁴⁾ 。	
ネビラピン [7.1、7.3参照]	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	
ホスアンブレナビルカルシウム水和物+リトナビル [7.3、16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をC _{max} で24%、C _r で49%低下させたとの報告がある ⁵⁾ ため、INSTIに対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	ホスアンブレナビルがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
カルバマゼピン [7.1、7.3、16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をC _{max} で33%、C _r で73%低下させたとの報告がある ⁶⁾ 。	カルバマゼピンがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
フェニトイン フェニバルビタール 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	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
リファンピシン [7.1、7.3、16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をC _{max} で43%、C _r で72%低下させたとの報告がある ⁷⁾ 。	リファンピシンがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
多価カチオン(Mg、Al等)含有製剤 [16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をC _{max} で72%、C ₂₄ で74%低下させる ⁸⁾ 。本剤は多価カチオン含有制酸剤の投与2時間前又は6時間後の投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。
鉄剤、カルシウム含有製剤(サプリメント等) [16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度をC _{max} で35%、C ₂₄ で32%低下させる ⁹⁾ 。食事と同時に摂取する場合は、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与2時間前又は6時間後の投与が推奨される。	鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。
メトホルミン塩酸塩 [16.7.2参照]	メトホルミンの血漿中濃度をドルテグラビル50mg 1日1回投与時及び1日2回投与時にC _{max} でそれぞれ66%及び111%上昇させる ⁹⁾ 。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。	本剤のOCT2及びMATE1の阻害作用により、メトホルミンの排出が阻害される可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 薬剤性過敏症候群(1%未満)

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.2 肝機能障害、黄疸(いずれも1%未満)

AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.4、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	2%以上	1~2%未満	1%未満	頻度不明
免疫系			免疫再構築炎症反応症候群	
精神・神経系	頭痛、不眠症、めまい、異常な夢		うつ病、不安	自殺念慮、自殺企図
消化器	悪心、下痢、嘔吐	上腹部痛、鼓腸	腹部不快感、腹痛	
肝臓			肝炎	
皮膚		発疹、そう痒		
全身症状	疲労			
筋骨格			関節痛、筋肉痛	
臨床検査			ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、体重増加	CK上昇

13. 過量投与

※13.1 処置

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^{10)、11)}。

21. 承認条件

- 21.1 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よう、医師に要請すること。
- 21.2 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。
- 21.3 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申請書添付資料として提出すること。

22. 包装

30錠[瓶、バラ]

主要文献

- 1) Zash R, et al. : N Engl J Med. 2019 ; 381 (9) : 827-840
- 2) 社内資料 : 分布に関する試験(2012N137348)
- 3) Song I, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 (7) : 3517-3521
- 4) Song I, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2014 ; 70 (10) : 1173-1179
- 5) Song I, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2014 ; 58 (11) : 6696-6700
- 6) 社内資料 : 薬物相互作用に関する試験(200901)
- 7) Dooley KE, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 ; 62 (1) : 21-27
- 8) Patel P, et al. : J Antimicrob Chemother. 2011 ; 66 (7) : 1567-1572
- 9) 社内資料 : 薬物相互作用に関する試験(201167)
- 10) Moltó J, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2016 ; 60 (4) : 2564-2566
- 11) Bollen P, et al. : AIDS. 2016 ; 30 : 1490-1491

文献請求先及び問い合わせ先

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス
TEL : 0120-066-525 (9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX : 0120-128-525 (24時間受付)

●詳細は添付文書等をご参照ください。

※2020年6月改訂(第2版)

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

販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒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