

抗ウイルス化学療法剤

【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】

トリメク配合錠

Triumeq Combination Tablets

ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠

日本標準商品分類番号	87625
承認番号	22700AMX00630000
承認年月	2015年3月
薬価収載	2015年3月
販売開始	2015年4月
国際誕生	2014年8月
再審査期間	2024年3月23日まで

貯法: 室温保存
有効期間: 3年

添付文書の改訂に十分
ご留意ください。

1. 警告

1.1 過敏症

1.1.1 海外の臨床試験において、アバカビル投与患者の約5%に過敏症の発現を認めており、まれに致死的となることが示されている。アバカビルによる過敏症は、通常、アバカビル含有製剤による治療開始6週以内(中央値11日)に発現するが、その後も継続して観察を十分に行うこと。[1.1.2-1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.1.2 アバカビルによる過敏症では以下の症状が多臓器及び全身に発現する。

- ・ 皮疹
- ・ 発熱
- ・ 胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)
- ・ 疲労感、倦怠感
- ・ 呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等

このような症状が発現した場合は、直ちに担当医に報告させ、アバカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止すること。[1.1.1、1.1.3-1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.1.3 アバカビルによる過敏症が発現した場合には、決してアバカビル含有製剤を再投与しないこと。本製剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び生命を脅かす可能性がある。[1.1.1、1.1.2、1.1.4、1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.1.4 呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬による副作用と考えられる症状が発現した場合あるいは胸部X線像異常(主に浸潤影を呈し、限局する場合もある)が認められた場合でも、アバカビルによる過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。[1.1.1-1.1.3、1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.1.5 患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、アバカビル含有製剤を二度と服用しないよう十分指導すること。[1.1.1-1.1.4、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.2 B型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。[9.1.3参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [1.1.1-1.1.5、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照]




2.2 重度の肝障害患者 [9.3.1、16.6.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トリメク配合錠
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) アバカビル硫酸塩702mg(アバカビルとして600mg) ラミブジン300mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンブングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分ケン化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黒酸化鉄、三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	トリメク配合錠
剤形・性状	紫色のフィルムコーティング錠
識別コード	572 Tri
表 (長径×短径)	 約22mm×約11mm
裏	
側面 (厚さ)	 約7.6mm
質量	1720.8mg

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

5.1 本剤の使用にあたっては、患者のCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認すること。

5.2 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。

5.2.1 抗HIV薬による治療経験のない患者

5.2.2 インテグラーゼ阻害剤(INSTI)以外の抗HIV薬による治療でウイルス学的抑制が得られていない患者

5.2.3 ウイルス学的抑制が得られている以下のいずれかの患者

- ・ ドルテグラビル、アバカビル、ラミブジンの組み合わせにより治療中の患者
- ・ ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制が得られており、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

5.3 INSTIに耐性を有する患者に対して、本剤の使用は推奨されない(ドルテグラビル、アバカビル、ラミブジンの3成分で治療された経験はない)。

5.4 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(スクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)による治療経験がある場合には、NRTIに対する耐性変異を有している可能性がある)。

5.5 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、アバカビル又はラミブジンの用量調節が必要な以下の患者には個別のドルテグラビル製剤(テビケイ錠)、アバカビル製剤(ザイアジェン錠)又はラミブジン製剤(エピビル錠)を用いること。

- ・ 腎機能障害(クレアチニンクリアランス(Ccr)が50mL/min未満)を有する患者 [9.2.1、16.6.1参照]
- ・ 軽度又は中等度の肝障害患者 [9.3.2、16.6.2参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には1回1錠(ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有)を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてドルテグラビル含有製剤、アバカビル含有製剤、又はラミブジン含有製剤を併用投与しないこと。ただし、ドルテグラビルを追加投与する必要がある場合を除く。[7.3参照]

7.2 本剤とエトラビルを併用する場合は、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、16.7.2参照]

7.3 本剤はドルテグラビル(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には、ドルテグラビルとして50mgを1日2回投与する必要があるため、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約12時間後に投与すること。[7.1、10.2、16.7.2参照]

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 本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。[1.1.1-1.1.5、2.1、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

- ・ アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与により初回より重篤な再発が認められる。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるため、アバカビルによる過敏症が疑われた患者には、決して再投与しないこと。
- ・ アバカビル含有製剤を中止した理由を再度検討し、アバカビルと過敏症との関連性が否定できない場合は再投与しないこと。
- ・ 投与中止前に過敏症の主な症状(皮疹、発熱、胃腸症状等)の1つのみが発現していた患者には、本剤の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ、必要に応じて入院のもとで投与を行うこと。
- ・ 過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対しても、直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を行うこと。

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。

- ・ 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む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。
- ・ 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。
- ・ アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されている徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)及び呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等が発現した場合は、直ちに担当医に報告し、本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。また、過敏症を注意するカードは常に携帯すること。[1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、11.1.1、15.1.1参照]

- ・アバカビル含有製剤の再投与により重症又は致死的な過敏症が数時間以内に発現する可能性がある。したがって、本剤の服用を中断した後に再びアバカビル含有製剤を服用する際には、必ず担当医に相談すること。担当医又は医療施設を変わる場合には本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えること。[1.1.1.1.5、2.1.8.2、11.1.1、15.1.1参照]
 - ・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。
 - ・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。
- 8.4** 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、症候性のみならず無症候性日和見感染(マイコバクテリウム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)が発現するとこの報告があるので、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。
- 8.5** 肺炎が発症する可能性があるため、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の生化学的検査を定期的に行うこと。[9.1.1、11.1.5参照]
- 8.6** 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.10参照]
- 8.7** 重篤な血液障害、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、横紋筋融解症、ニューロパチー、錯乱状態、痙攣、心不全があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.4、11.1.6-11.1.9参照]

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 肺炎を発症する可能性のある患者(肺炎の既往歴のある患者、肺炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者)
肺炎を再発又は発症する可能性がある。本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果認められる治療法がない場合のみ十分注意して行うこと。[8.5、11.1.5参照]

9.1.2 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、ドルテグラビルの投与により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。[8.6、11.1.10参照]

9.1.3 B型肝炎ウイルス感染を合併している患者

本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがある。特に非代償性の場合、重症化するおそれがある。[1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害(Ccrが50mL/min未満)を有する患者

ラムブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。[5.5、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者

投与しないこと。アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。[2.2参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝障害患者

アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。[5.5、16.6.2参照]

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(0.3%)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。[9.4参照]

動物実験においてドルテグラビル、アバカビル及びラムブジンに関して次のことが報告されている。

9.5.1 ドルテグラビル

動物試験(ラット)で胎盤移行が認められている。

9.5.2 アバカビル

動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤を通過することが示されている。また、動物(ラットのみ)において、アバカビルの500mg/kg/日又はそれ以上の投与量(臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の約28倍)で、胚又は胎児に対する毒性(胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加)が認められたとの報告がある。

9.5.3 ラムブジン

ラムブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラムブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中濃度と同じであることが報告されている(外国人データ)。動物実験(ウサギ)で胎児毒性(早期の胚死亡数の増加)が報告されている。

9.5.4 アバカビル/ラムブジン共通

NRTIを子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象とNRTIの子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に、HIVの乳児への移行を避けるため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性には授乳すべきでない。

9.6.1 ドルテグラビル

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。

9.6.2 アバカビル

アバカビルの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は0.9であることが報告されている(外国人データ)。

9.6.3 ラムブジン

経口投与されたラムブジンはヒト乳汁中に排泄されることが報告されている(乳汁中濃度：<0.5-8.2µg/mL)(外国人データ)。ラムブジンの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は0.6~3.3であることが報告されている(外国人データ)。乳児の血清中のラムブジン濃度は18~28ng/mLであったとの報告がある(外国人データ)。

9.7 小児等

小児等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

ドルテグラビルは主にUGT1A1の基質であり、一部CYP3A4でも代謝される。また、ドルテグラビル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上昇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。	ドルテグラビルの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。
エトラプリン [7.2、7.3、16.7.2参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC _{max} で52%、C _r で88%低下させたとの報告がある。	これらの薬剤がCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
エファレンソ [7.3、16.7.2参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC _{max} で39%、C _r で75%低下させたとの報告がある。	
ネビラピン [7.3参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を低下させる可能性がある。	
ホスアンプレナビルカルシウム水和物+リトナビル [16.7.2参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC _{max} で24%、C _r で49%低下させたとの報告があるが、INSTIの投与経験のない患者に対しては、用量調節の必要はない。	ホスアンプレナビルがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
カルバマゼピン [7.3、16.7.2参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC _{max} で33%、C _r で73%低下させたとの報告がある。	カルバマゼピンがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、ドルテグラビル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	ドルテグラビル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、ドルテグラビルの代謝が促進される。
リファンピシン [7.3、16.7.2参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC _{max} で43%、C _r で72%低下させたとの報告がある。	リファンピシンがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
多価カチオン(Mg、Al等)含有製剤 [16.7.2参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC _{max} で72%、C ₂₄ で74%低下させる。本剤は多価カチオン含有製剤の投与2時間前又は6時間後の投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、ドルテグラビル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) [16.7.2参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC _{max} で35%、C ₂₄ で32%低下させる。食事と同時に摂取する場合は除き、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、ドルテグラビル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50mg1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。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。	ドルテグラビルの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。
アルコール(飲酒) [16.4.2、16.7.2参照]	アバカビルの代謝はエタノールによる影響を受ける。アバカビルのAUCが約41%増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかったとの報告がある。	アバカビルがアルコールデヒドロゲナーゼの代謝基質として競合すると考えられている。
メサドン塩酸塩 [16.7.2参照]	メサドンのクリアランスが22%増加したことから、併用する際にはメサドンの増量が必要となる場合があると考えられる。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった(C _{max} が35%減少し、t _{max} が1時間延長したが、AUCは変化しなかったとの報告がある)。	機序不明
スルファメトキサゾール・トリメトプリム [16.7.2参照]	ラムブジンのAUCが43%増加し、全身クリアランスが30%、腎クリアランスが35%減少したとの報告がある。	腎臓における排泄がラムブジンとトリメトプリムで競合すると考えられている。
ソルビトール	経口ソルビトール溶液(ソルビトール)として3.2g、10.2g、13.4g)とラムブジンの併用により、ラムブジンのAUCが減少した(それぞれ18%、3.6%、4.2%減少)との報告がある。	ソルビトールによりラムブジンの吸収が抑制されると考えられている。
エムトリシタピン	細胞内におけるエムトリシタピン三リン酸化体が減少し、ラムブジン及びエムトリシタピンの効果が減弱するとの報告がある。	エムトリシタピンにより選択されるHIV-1逆転写酵素遺伝子の耐性変異はラムブジンと同様にM184V/Iが主であり、ラムブジンとエムトリシタピンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性は類似している。

11. 副作用

次のような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 過敏症(頻度不明)

アバカビルの投与により発熱又は皮疹を伴う多臓器及び全身性の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、以下に示すような徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1.1-1.1.5.2.1、8.2、8.3、15.1.1参照]

- ・皮膚
 - ・皮疹^{注)}(通常、斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹)、多形紅斑
- ・消化器
 - 嘔気^{注)}、嘔吐^{注)}、下痢^{注)}、腹痛^{注)}、口腔潰瘍
- ・呼吸器
 - 呼吸困難^{注)}、咳^{注)}、咽頭痛、急性呼吸促進症候群、呼吸不全
- ・精神神経系
 - 頭痛^{注)}、感覚異常
- ・血液
 - リンパ球減少
- ・肝臓
 - 肝機能検査値異常^{注)}(AST、ALT等の上昇)、肝不全
- ・筋骨格
 - 筋痛^{注)}、筋変性(横紋筋融解、筋萎縮等)、関節痛、CK上昇
- ・泌尿器
 - クレアチニン上昇、腎不全
- ・眼
 - 結膜炎
- ・その他
 - 発熱^{注)}、嗜眠^{注)}、倦怠感^{注)}、疲労感^{注)}、浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー

注)アバカビルによる過敏症発現患者のうち10%以上にみられた症状

11.1.2 薬剤性過敏症候群(頻度不明)

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延性の重篤な過敏症候群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。

11.1.3 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(頻度不明)

発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 重篤な血液障害(1%未満)

赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少[8.7参照]

11.1.5 肺炎(頻度不明)

血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。また、重度の腹痛、悪心・嘔吐等の症状がみられた場合にも直ちに本剤の投与を中止し、生化学的検査(血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等)及び画像診断等による観察を十分行うこと。[8.5、9.1.1参照]

11.1.6 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(頻度不明)

乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に、肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。アバカビル及びラミブジンを含むNRTIの単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス(全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等)、肝毒性(脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む)が、女性に多く報告されている。[8.7参照]

11.1.7 横紋筋融解症(頻度不明)

[8.7参照]

11.1.8 ニューロパチー(頻度不明)、錯乱状態(1%未満)、痙攣(頻度不明)

[8.7参照]

11.1.9 心不全(1%未満)

[8.7参照]

11.1.10 肝機能障害(1%未満)、黄疸(頻度不明)

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。[8.6、9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	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	不眠症、頭痛、浮動性めまい、異常な夢、うつ病、傾眠、睡眠障害	錯感覚、不安、嗜眠、自殺企図	末梢性ニューロパチー、感情障害、自殺念慮
消化器	悪心、下痢、嘔吐、鼓腸、腹部膨満、消化不良、腹部不快感、胃食道逆流性疾患	上腹部痛、腹痛、胃炎	痔核、腹部硬直
肝臓		肝炎	
皮膚	そう痒症、脱毛症	発疹、ざ瘡、多汗症、皮膚炎	湿疹、毛包炎
全身症状	疲労、無力症	異常感、熱感、インフルエンザ様疾患、酸酩感、易刺激性、乳頭炎	発熱、体温調節障害、疼痛、倦怠感
代謝及び栄養障害		食欲減退	体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加)、アミラーゼ増加、高乳酸血症、脱水

	1%以上	1%未満	頻度不明
耳及び迷路障害			耳管炎
筋骨格		関節痛、筋肉痛、筋直	筋障害、骨痛
感染症		鼻炎	敗血症
呼吸器		咳嗽	呼吸困難、口腔咽頭痛、肺炎、気管支炎、副鼻腔炎、呼吸障害、上気道の炎症
血液			リンパ球減少症、リンパ節症
心臓			心筋症
臨床検査		ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、肝機能検査異常、血中ブドウ糖増加、体重増加	体重減少、血中ブドウ糖減少、総蛋白増加、総蛋白減少、血中重碳酸塩増加、血中重碳酸塩減少、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、平均赤血球容積増加

13. 過量投与

※13.1 処置

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施されたプロスペクティブ試験(1956例)において、アバカビルの投与開始前にHLA-B*5701のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施しHLA-B*5701保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ7.8%(66/847)、3.4%(27/803)、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ2.7%(23/842)、0.0%(0/802)であり、HLA-B*5701のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する(p<0.0001)ことが示された。また、本試験結果ではHLA-B*5701をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた66例中30例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症例23例全例がHLA-B*5701を有していた。

日本人における過敏症とHLA-B*5701保有者の関連性については不明であり、HLA-B*5701の保有率は白人では5~8%、日本人では0.1%との報告がある。[1.1.1-1.1.5.2.1、8.2、8.3、11.1.1参照]

15.1.2 抗HIV薬の多剤併用療法を受けている患者を対象に心筋梗塞の発現頻度を調査したプロスペクティブ観察疫学研究において、アバカビルの使用開始から6か月以内の患者で心筋梗塞のリスクが増加するとの報告があるが、臨床試験の統合解析を実施した結果、対照群と比較してアバカビル投与群の過度な心筋梗塞のリスクは認められなかった。アバカビルと心筋梗塞の関連については、現在のところ結論は出ていない。予防措置として、アバカビルを含む抗HIV療法を開始する場合には、冠動脈性心疾患の潜在的リスクを考慮し、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙等の改善可能なすべてのリスク因子を最小化させるための措置をとること。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラミブジン

遺伝毒性試験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。また、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報告がある。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では300µg/mL以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では2000µg/mL以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の10倍(マウス)及び58倍(ラット)までの曝露量において、発がん性は認められなかった。

15.2.2 アバカビル

- (1)細菌を用いた試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験、マウスリンフォーム試験及び*in vivo*小核試験では陽性を認めた。これらの結果は、*in vivo*及び*in vitro*において、本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用を有することを示している。
- (2)マウス及びラットにおける長期のがん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告がある(臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の21~28倍。ただし包皮腺(ヒトにおいて該当する器官は存在しない)の腫瘍については約5倍。)ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上の有益性を十分に検討すること。
- (3)アバカビルを2年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認められた(臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の7~21倍の用量)。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定のうえ、適切に実施すること。
- 21.2 本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう、医師に要請すること。
- 21.3 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。
- 21.4 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。
- 21.5 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。

22. 包装

30錠(瓶、バラ、乾燥剤入り)

※2020年6月改訂(第2版)

●詳細は添付文書等をご参照ください。

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

【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)