

# 市販直後調査

2020年1月～2020年7月

2020年1月作成

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

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)

# ドウベイト配合錠

Dovato Combination Tablets

ドルテグラビルナトリウム・ラミブジン配合錠

### 1. 警告

1.1 肺炎を発症する可能性のある小児の患者（肺炎の既往歴のある小児、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小児）では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。これらの患者で肺炎を疑わせる重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止すること。[8.4、9.1.1、9.7.2、11.1.3 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。[9.1.2 参照]

### 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

製造販売元

ヴィーブヘルスケア株式会社

## はじめに

ドウベイト配合錠(以下、本剤)は、HIVインテグラーゼ阻害剤(Integrase strand transfer inhibitor : INSTI)であるドルテグラビル50mg及びヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(Nucleoside reverse transcriptase inhibitor : NRTI)であるラミブジン300mgを含有する、1日1回1錠の投与が可能な配合剤です。

HIV感染症治療では、現在、キードラッグ(抗HIV薬の中でHIVを抑制する効果がより強力な薬剤)[INSTI、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)又はプロテアーゼ阻害剤(PI)]1剤とバックボーン(キードラッグを補足しウイルス抑制効果を高める役割をもつ薬剤)としてNRTIの2剤を組み合わせて併用する抗レトロウイルス療法が治療の標準となっています。これらNRTIの2剤を組み合わせたHIV感染症治療のための併用療法は、有効性が高く、概して忍容性に優れるものの、一生涯にわたり服用し続けなくてはならないため、長期服用に伴う副作用や継続投与によるアドヒアランスの問題が指摘されています。本剤は、既存の標準治療とは異なるドルテグラビル及びラミブジンの2剤のみの配合錠であり、長期服用に伴う副作用のリスクを軽減することや服用の簡便化等を目的として開発され、HIV感染症患者のQOLの向上が期待されます。

また、1日1回1錠投与による服用錠数の減少及び錠剤サイズの小型化により、服用しやすい投与方法となるため、服薬アドヒアランスの向上が期待できます。

本剤は、米国において2019年4月に世界で初めて承認され、次いで欧州で2019年7月に承認されました。2019年12月現在、欧米を含む30ヵ国以上で承認されています。

国内においては、非臨床試験及び海外の臨床試験成績に基づき承認申請を行い、2020年1月に製造販売承認されました。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項等を製品添付文書の「使用上の注意」の項に応じて解説致しました。本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

なお、本剤の使用に際しましては、添付文書及びインタビューフォームもご参照ください。

## 目次

1. 警告	1
2. 禁忌	1
4. 効能又は効果	5
5. 効能又は効果に関連する注意	5
6. 用法及び用量	7
7. 用法及び用量に関連する注意	7
8. 重要な基本的注意	9
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	17
10. 相互作用	31
11. 副作用	49
13. 過量投与	61
15. その他の注意	63

注) 添付文書に記載すべき内容がない項目及び使用上の注意ではない項目は、欠番となっています。

## 1. 警告

1.1 膵炎を発症する可能性のある小児の患者（膵炎の既往歴のある小児、膵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小児）では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。これらの患者で膵炎を疑わせる重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止すること。[8.4、9.1.1、9.7.2、11.1.3 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。[9.1.2 参照]

---

---

## 1. 警告

### ⇒ 1.1

小児を対象としたラミブジンの海外臨床試験において、ラミブジンの単独投与及び他の抗 HIV 薬との併用投与時に 14～18%が膵炎を発症したことが報告されています。膵炎の既往歴のある小児、膵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小児では、膵炎を発症する可能性があるため、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して本剤による治療を行ってください。

本剤投与中に膵炎を疑わせる重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止してください。

「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11. 副作用」も参照してください。

### ⇒ 1.2

ラミブジンは、1日1回100 mg 投与にて B 型慢性肝炎に対する有効性が示されており、国内では同疾患の治療薬（ゼフィックス錠）としての承認を有しています。

B 型慢性肝炎に対するラミブジンの投与終了後に、B 型肝炎ウイルス（HBV）の再増殖に起因すると考えられる B 型慢性肝炎の再燃が報告されており、B 型慢性肝炎を合併している HIV 感染症患者に本剤が投与された場合にも、本剤の投与期間終了後に B 型慢性肝炎が再燃するおそれがあります。

したがって、本剤を投与中止する場合には、投与中止後少なくとも4ヵ月間は2週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値〔HBV-DNA、ALT（GPT）及び必要に応じ総ビリルビン〕を観察し、その後も観察を続けてください。

B 型慢性肝炎の再燃が認められた場合には、ラミブジンの再投与や肝庇護剤の投与等適切な処置を行ってください。

**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

⇒ 2. 禁忌

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症を起こすおそれがあります。

本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないでください。

本剤には、有効成分及び添加剤として次の成分が含まれています。

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） 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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400

(添付文書「3.組成・性状」の項から抜粋)

#### **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** 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]

**5.2** 本剤による治療にあたっては、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。

**5.3** 本剤はドルテグラ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、ラミブジンの用量調節が必要な腎機能障害（クレアチニンクリアランスが50mL/分未満）を有する患者には、個別のドルテグラビル製剤(テビケイ錠)又はラミブジン製剤(エピビル錠)を用いること。[9.2.1、16.6.1参照]



---

---

**⇒ 4. 効能又は効果**

本剤の効能又は効果は、HIV 感染症です。

**5. 効能又は効果に関連する注意****⇒ 5.1**

本剤は、抗 HIV 薬による治療経験のない HIV 感染症患者にのみ使用してください。なお、海外で実施された本剤の臨床試験（ドルテグラビル及びラミブジン併用投与の 2 つの海外第 III 相臨床試験 [GEMINI-1 : 204861 試験及び GEMINI-2 : 205543 試験]）は、プロテアーゼ領域及び逆転写酵素領域等の主要な耐性変異を有しない患者を対象に実施されました。添付文書「17. 臨床成績」もご参照ください。

**⇒ 5.2**

HIV は変異しやすいウイルスで、抗 HIV 薬の存在下では抗 HIV 薬が効果を示さないウイルス（薬剤耐性 HIV）に変異することがあります。耐性変異は薬剤の効果に関連するので、抗 HIV 薬による治療を開始するにあたって、患者が薬剤耐性 HIV に感染していた場合には、十分な治療効果は期待できず治療失敗につながる可能性があります。

本剤による治療にあたっては、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）を参考にしてください。

以下に海外で実施された本剤の臨床試験におけるウイルス学的な治療失敗に関する成績の概要を示します。

**海外第 III 相臨床試験（GEMINI-1 : 204861 試験及び GEMINI-2 : 205543 試験）**

これらの試験は、抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者（HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満）を対象として、ドルテグラビル 50mg 及びラミブジン 300mg の併用投与した際の有効性及び安全性をドルテグラビル 50mg 及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩・エムトリシタビン配合剤の併用投与と比較評価しています。GEMINI-1 : 204861 試験及び GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析では、ウイルス学的な治療失敗に分類された被験者の割合において、ドルテグラビル及びラミブジン群は、ドルテグラビル及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩・エムトリシタビン配合剤群に対し、非劣性を示しました。

**⇒ 5.3**

本剤はドルテグラビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であり、1 剤で治療を行うものです。各成分の用量調節ができないため、腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満）があり、ラミブジンの用量調節が必要な患者では、個別のドルテグラビル製剤（テビケイ錠）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いるようにしてください。使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を熟読してください。

## **6. 用法及び用量**

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠（ドルテグラビルとして50mg及びラミブジンとして300mg）を食事の有無に関わらず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、HIV感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。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。[7.2、10.2 参照]

**7.2** 本剤とカルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を併用する必要がある場合は、ドルテグラビルとして50mgを本剤投与の約12時間後に投与する。[7.1、10.2、16.7.1 参照]

**7.3** 本剤はラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてラミブジン製剤を併用投与しないこと。

---

---

**⇒ 6. 用法及び用量**

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠(ドルテグラビルとして50mg及びラミブジンとして300mg)を食事の有無に関わらず1日1回経口投与してください。

**7. 用法及び用量に関連する注意****⇒ 7.1**

本剤は、HIV感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないでください。ただし、ドルテグラビルの追加投与が必要となる場合もあります。詳細は「用法及び用量に関連する注意 7.2」をご参照ください。

**⇒ 7.2**

カルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、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)含有食品を併用する場合、これらの薬剤がドルテグラビルの血漿中濃度を低下させる可能性があり、ドルテグラビルとして50mgを1日2回に増量する必要があります(「10. 相互作用」参照)

したがって、カルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、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)含有食品を併用する場合には、ドルテグラビル製剤(テビケイ錠)1錠を本剤投与の約12時間後に投与してください。

**⇒ 7.3**

本剤に加えてラミブジン含有製剤を併用投与した場合、ラミブジンの血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあります。したがって、本剤に加えてラミブジン含有製剤(エピビル錠、コンビビル配合錠、エプジコム配合錠、ゼフィックス錠)、ドルテグラビル・ラミブジン含有製剤(トリーメク配合錠)の併用投与は行わないでください。

## **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. 重要な基本的注意****⇒ 8.1**

HIV 感染症は進行性の疾患であり、急性感染期、無症候期、症候期のどの病期においても HIV は活発に増殖し、CD4 リンパ球を含めた免疫系の破壊に伴う様々な合併症が発現します。そのため HIV 感染症の治療を開始する際は、治療の開始時期や投与する抗 HIV 薬について適切に判断し決定する必要があります。また、本剤の使用中には、「10. 相互作用」、「11. 副作用」に記載していますように、様々な相互作用及び副作用が発現する可能性があります。

したがって、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してください。

## 8. 重要な基本的注意

**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。

- ・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等（サプリメントを含む）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等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。
- ・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。

---

**8. 重要な基本的注意****⇒ 8.2**

抗 HIV 薬において共通の一般的な注意事項として設定しました。本剤の使用に際しては、次の事項について、患者又はそれに代わる適切な方によく説明し、同意を得た後に使用してください。

- 本剤の投与により、血中 HIV RNA 量の低下及び CD4 リンパ球数の増加が認められます。しかし、本剤は HIV 感染症に対する根治療法薬ではないため、HIV 感染症が進行し、日和見感染症等のエイズ関連症候群が発症する場合があります。したがって、病態の進行及び日和見感染症の発症を早期に発見し、適切な対処ができるよう、患者の身体状況の変化に十分に注意していただくとともに、患者に対して、身体状況の変化についてはすべて担当医に報告するよう指導してください。
- 本剤の有効成分の一つであるドルテグラビルは、有機カチオントランスポーター2 (OCT2) 及び Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1) を阻害します。また、本剤の有効成分であるドルテグラビル及びラミブジンとの相互作用が認められている薬剤があります。副作用の発現や治療効果の減弱を回避するために、患者に対し、服用しているすべての薬剤を担当医に伝えるように指導してください（「10. 相互作用」参照）。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤についても、事前に担当医に相談するように指導してください。
- 本剤を医師の指示どおりに服用しなかった場合、薬剤耐性発現のリスクが上昇する可能性があります。また、薬剤耐性発現後には治療の選択肢が制限されます。本剤の投与に先立ち、患者に対して担当医の指示なしに用量の変更や服用の中止をしないように指導してください。
- 本剤の海外第Ⅲ相臨床試験 (GEMINI-1 : 204861 試験及び GEMINI-2 : 205543 試験) において、ドルテグラビル及びラミブジンの使用期間は 48 週であり、長期投与時における有効性及び安全性データは限られています。現時点で長期投与における有効性及び安全性の結論は得られていないため、本剤の長期投与による影響については不明としました。使用に際してはよく説明し同意を得た後、使用してください。
- 本剤を含む抗 HIV 療法により血中 HIV RNA 量が検出限界以下に減少している場合であっても、患者体液、精液、膣液中の HIV 量とは必ずしも相関しない場合があります<sup>a)</sup>、性的接触又は血液汚染を介して患者から他者への HIV 感染の可能性があります。

## 引用文献

a) Kovacs A, et al. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. Lancet 2001; 358(9293): 1593-1601.

## 8. 重要な基本的注意

**8.3** 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、症候性のみならず無症候性日和見感染症（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. 重要な基本的注意

### ⇒ 8.3

抗 HIV 薬において共通の一般的な注意事項として設定しました。

抗 HIV 治療ガイドライン<sup>b)</sup>によると、免疫不全のある HIV 感染者に対して有効な抗 HIV 治療を開始後、数ヵ月以内に日和見感染症等の疾患が発症、再発、再増悪した場合を免疫再構築炎症反応症候群（Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome : IRIS）と呼んでいます。海外において 54 のコホート研究をメタ解析した結果、抗 HIV 治療を開始した患者の 13.0%に IRIS が発症したと報告されています<sup>c)</sup>。国内では、IRIS の疾患として、带状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症及びカポジ肉腫等が発症する頻度が高く、最近では B 型肝炎が増加傾向です。しかしながら、IRIS を回避するためのエビデンスに基づく方法や発症時の対処方法は未だ確立しておりません。したがって、抗 HIV 治療開始前に日和見合併症の有無を評価し、日和見疾患を合併している HIV 感染症患者に対して抗 HIV 治療を開始する場合には、IRIS の発症に常に注意する必要があります。

また、抗 HIV 治療による免疫機能の回復に伴い、甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等の自己免疫疾患が発現するとの報告があることから、これらの自己免疫疾患の発現についても注意する必要があります。

#### 引用文献

- b) 平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗 HIV 治療ガイドライン, 2019 年 3 月
- c) Müller M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(4): 251-261.

## **8. 重要な基本的注意**

**8.4** 膵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。[1.1、9.1.1、9.7.2、11.1.3 参照]

**8.5** 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。[9.1.3、11.1.8 参照]

**8.6** 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ため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.2、11.1.4-11.1.7 参照]

---

---

**8. 重要な基本的注意****⇒ 8.4**

ラミブジンの投与により膵炎が発現することがあります。

本剤投与中に膵炎を疑わせる重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止してください。「1. 警告」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11. 副作用」も参照してください。

**⇒ 8.5**

ドルテグラビル製剤において国内外で肝機能障害、黄疸に関する症例が集積されたことから、これらに関する注意を記載しています。本剤による治療を開始する場合には、定期的な肝機能検査を実施するなど、身体状況等を十分に観察してください。

「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11. 副作用」も参照してください。

**⇒ 8.6**

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ります。定期的に検査を行うなど観察を十分に行ってください。詳しくは「11. 副作用」を参照してください。

## **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 膵炎を発症する可能性のある患者（膵炎の既往歴のある患者、膵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）**

膵炎を再発又は発症するおそれがある。本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。[1.1、8.4、9.7.2、11.1.3 参照]

#### **9.1.2 B 型慢性肝炎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]

#### **9.1.3 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。ドルテグラビル単剤の臨床試験において、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。[8.5、11.1.8 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 膵炎を発症する可能性のある患者（膵炎の既往歴のある患者、膵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）**

ラミブジンの投与により膵炎が再発又は発症することがあります。膵炎を発症する可能性のある患者（膵炎の既往歴のある患者、膵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）に本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行ってください。

「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「9.7 小児等」、「11. 副作用」も参照してください。

**⇒ 9.1.2 B型慢性肝炎を合併している患者**

「1. 警告」を参照してください。

**⇒ 9.1.3 B型又はC型肝炎ウイルス感染患者**

B型又はC型肝炎ウイルスに重複感染している患者では、本剤の投与により、トランスアミナーゼが上昇又は増悪するおそれがあります。したがって、これらの患者に対して本剤を使用する場合には、慎重に投与してください。

なお、ドルテグラビルの海外臨床試験に組み入れられたHBV又はC型肝炎ウイルス（HCV）重複感染患者におけるトランスアミナーゼ上昇（グレード3以上のALT又はAST上昇）の発現は下表のとおりでした。

「8. 重要な基本的注意」、「11. 副作用」も参照してください。

**HBV 又は HCV 重複感染患者におけるトランスアミナーゼ上昇  
（グレード3以上のALT又はAST上昇）の発現症例数**

	未治療患者			既治療患者*	
	DTG (n=90)	RAL (n=43)	EFV/TDF/FTC (n=30)	DTG (n=49)	RAL (n=64)
ALT	5 (5.6%)	2 (4.7%)	0 (0%)	6 (12.2%)	2 (3.1%)
AST	3 (3.3%)	1 (2.3%)	2 (6.7%)	6 (12.2%)	1 (1.6%)

\* 抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ INSTI の投与経験のない患者 DTG：ドルテグラビル、RAL：ラルテグラビル、EFV/TDF/FTC：エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタビン

## **9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

### **9.2 腎機能障害患者**

#### **9.2.1 腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満）を有する患者**

ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。[5.3、16.6.1 参照]

---

---

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.2 腎機能障害患者**

**⇒ 9.2.1 腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満）を有する患者**

ラミブジンは、腎排泄が主要な排泄経路です。

クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満の腎機能障害を有する患者では、ラミブジンのクリアランスが低下し、血中濃度が高く維持されることにより、副作用が発現するおそれがあります。詳しくは「5. 効能又は効果に関連する注意」を参照してください。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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。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<sup>1)</sup>。[9.4 参照]

#### 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<sup>2)</sup>。

#### 9.5.2 ラミブジン

ヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中の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。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。また、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。

#### 引用文献

- 1) Zash R, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. N Engl J Med. 2019; 381(9):827-840.
- 2) 社内資料：分布に関する試験（2012N137348）



---

---

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### ⇒ 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してください。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してください。次項の「9.5 妊婦」も参照してください。

### ⇒ 9.5 妊婦

適切かつ十分にコントロールされた試験は実施しておらず、妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立していないことから、一般的には、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こととしています。しかしながら、本剤は妊娠初期は投与しないことが望ましいため、以下のドルテグラビル含有製剤の出生転帰観察研究のデータに基づき、妊娠可能な女性に本剤を投与する場合には以下の点を留意の上、処方をしてください。

- 妊娠第1三半期に本剤を投与することがないように、妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認してから本剤を投与するようにしてください。
- 本剤投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導してください。
- 投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導してください。

ボツワナでの出生転帰観察研究（Tsepamo研究）の解析において、受胎時にドルテグラビルを投与された女性における出生児の神経管閉鎖障害の発現が、受胎時にドルテグラビルを含まない抗レトロウイルス療法を受けていた女性よりも約3倍高かったことが示されました（＜参考：出生転帰観察研究（Tsepamo研究）のデータ＞参照）。

一般的に、神経管閉鎖障害は胎児発生開始から4週以内（神経管が閉鎖される時期）に生じるため、妊娠第1三半期に本剤を投与することがないように、妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認してから本剤を投与するようにしてください。

**<参考：出生転帰観察研究（Tsepamo 研究）のデータ>**

Tsepamo 研究は、Botswana-Harvard AIDS Institute Partnership により実施された NIH/NICHD 資金の出生転帰観察研究です。

ボツワナでの Tsepamo 研究の解析の所見によると、ドルテグラビルを含まない抗レトロウイルス療法に曝露した妊婦から生まれた出生児における神経管閉鎖障害の発現率は 0.1%（本集団における予測背景率と同様）であったのに対して、受胎時にドルテグラビルを含む抗レトロウイルス療法に曝露した妊婦から生まれた出生児における神経管閉鎖障害は 0.3%（1683 例中 5 例）と、発現率の増加が報告されました。同研究で、妊娠期間中にドルテグラビル投与を開始した妊婦から生まれた出生児における神経管閉鎖障害の発現率は 0.03%（3840 例中 1 例）でした。

Tsepamo 研究で得られたデータに関して、懸念すべきではありますが、現時点（2019 年 8 月）で因果関係を示すエビデンスは不十分であり、結論を導くには更なるデータ収集の必要があります。

**<用語解説>****神経管閉鎖障害**

神経管閉鎖障害は、脳、脊髄、脊柱の先天性異常です。神経管閉鎖障害は、神経管の完全な閉鎖の障害により生じ、このプロセスは通常、受胎後 0～28 日に完了します。神経管閉鎖障害には、葉酸やビタミン B<sub>12</sub> の欠乏症、ある種の薬剤（抗てんかん薬等）、母体の肥満、母体の糖尿病、母体の年齢、発熱といったリスクファクターがあります。

---

---

**⇒ 9.5.1 ドルテグラビル**

ドルテグラビルのラットにおける動物試験で胎盤移行性が報告されています。ドルテグラビルを用いたラット及びウサギの生殖発生毒性試験において、神経管閉鎖障害は認められていません（＜参考：生殖発生毒性試験結果＞参照）。また、ドルテグラビルの薬理作用と神経管閉鎖障害に関連性はないと考えられます。

**＜参考：生殖発生毒性試験結果＞****ドルテグラビル****ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験：**

雌雄ラットに対する受胎能及び着床までの初期胚発生試験（100、300、1000mg/kg/日）において、受胎能及び着床までの初期胚発生にドルテグラビルの影響はみられなかった。無毒性量は1000mg/kg/日と推定された。

**胚・胎児発生に関する試験：**

妊娠ラットに対する胚・胎児発生に関する試験（100、300、1000mg/kg/日）において、母動物及び胚・胎児発生への影響はみられず、無毒性量は100 mg/kg/日と推定された。妊娠ウサギ（40、200、1000mg/kg/日）に対しては、1000mg/kg/日投与群で摂餌量低下に基づく体重低下・無便・無尿がみられたが、催奇形性はみられなかったことから、無毒性量は200mg/kg/日と推定された。

**ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験：**

ラットに対する出生前及び出生後の発生並びに母体機能に及ぼす影響を検討した試験（5、50、1000mg/kg/日）において、1000 mg/kg/日群で授乳初期に摂餌量減少・体重増加抑制がみられたことから、母動物の一般毒性及び子動物の出生前後の発育における無毒性量は50mg/kg/日、妊娠・分娩・授乳に対する無毒性量は1000mg/kg/日と推定された。

## ⇒ 9.5.2 ラミブジン

妊娠中にラミブジンを服用した患者の出生児では、血清中ラミブジン濃度が母親と同程度であり、ラミブジンが胎盤を通過することが報告されています<sup>4)</sup>。また、以下の次世代に対する影響が報告されています。

## ラミブジンの次世代に対する影響

試験種	結果
ウサギ胚・胎児発生	≥20 mg/kg×2/日：早期胚死亡数の高値

妊娠中に NRTI を服用した患者の出生児において、ミトコンドリア障害が認められた<sup>5)</sup>との報告があります。

## 引用文献

- d) Mandelbrot L, et al. Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of lamivudine in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2001; 184(2): 153-158.
- e) Barret B, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: Clinical screening in a large prospective cohort. AIDS 2003; 17(12): 1769-1785.



## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.6 授乳婦

本剤投与中は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<sup>2)</sup>。

#### 9.6.2 ラミブジン

経口投与されたラミ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）<sup>3)</sup>（外国人データ）。ラミ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）。乳児の血清中のラミブジン濃度は 18～28ng/mL であったとの報告がある（外国人データ）。

#### 引用文献

2) 社内資料：分布に関する試験（2012N137348）

3) Moodley J, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their offspring. J Infect Dis. 1998; 178: 1327-1333.

---

---

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****⇒ 9.6 授乳婦**

本剤の成分の乳汁移行について、次のことが報告されています。

**⇒ 9.6.1 ドルテグラビル**

ドルテグラビルがヒトの乳汁中に移行するか否かは不明ですが、ラットにおいてドルテグラビルが乳汁中に分泌されることが確認されています。

**⇒ 9.6.2 ラミブジン**

ラミブジンの乳汁移行性については、以下の報告があります。

**ラミブジンの乳汁移行性**

薬剤	ラット	ヒト
ラミブジン	あり	あり

また、米国疾病管理予防センター（CDC）は、出生後の乳児への HIV 感染リスクを回避するため、HIV に感染した母親は乳児に授乳しないように勧告しています。

したがって、患者に対して本剤投与中は授乳を中止するよう指導してください。

## **9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

### **9.7 小児等**

**9.7.1** 小児等を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。

**9.7.2** 膵炎を発症する可能性のある小児の患者（膵炎の既往歴のある小児、膵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小児）では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。[1.1、8.4、9.1.1、11.1.3 参照]

### **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、高齢者では生理機能（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。ラミブジンは、主として未変化体として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。



---

---

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.7 小児等****⇒ 9.7.1**

小児等を対象とした本剤の臨床試験は実施していません。

**⇒ 9.7.2**

「1. 警告」を参照してください。

**⇒ 9.8 高齢者**

一般に高齢者では肝機能、腎機能、心機能等の生理機能が低下していて、合併症を有している場合や、他の薬剤を併用している場合が多いことを考慮に入れる必要があります。

また、ラミブジンは主として未変化体として腎から排泄され、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあります。

したがって、高齢者に対して本剤を投与する場合には、副作用の発現頻度が増加する可能性がありますので、患者の状態を観察しながら十分に注意して投与してください。

## 10. 相互作用

ドルテグラビルは主に UGT1A1 で代謝され、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。ラミブジンは OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質である [7、16.4.1、16.7.1、16.7.2 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
ピルシカイニド塩酸塩水和物	ピ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、ピ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、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。

---

---

**⇒ 10. 相互作用**

本剤はドルテグラビル及びラミブジンを含有する配合剤であるため、これらの薬剤で個々に確認されている相互作用が起こるおそれがあります。

ラミブジンの血中濃度を上昇させる薬剤との併用時には、ラミブジンの毒性が増強されるおそれがあります。これに対し、ドルテグラビル又はラミブジンの血中濃度を低下させる薬剤との併用時には、薬剤耐性ウイルスの発現を招くおそれがあります。副作用の発現や治療効果の減弱を回避するために、患者に対し、服用しているすべての薬剤を担当医に伝えるように指導してください。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤についても、事前に担当医に相談するよう指導してください（「8. 重要な基本的注意」参照）。

**10.2 併用注意****⇒ ピルシカイニド塩酸塩水和物**

ドルテグラビルはOCT2及びMATE1を阻害するため、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性があります。本剤の米国添付文書において、ピルシカイニドと同様の排泄経路を持つdofetilide（国内未承認）は、併用禁忌となっています。また、ドルテグラビルと同様のトランスポーター阻害作用をもつセチリジンとピルシカイニドの相互作用で重篤な副作用発現が報告されています<sup>9)</sup>ので、併用中は注意深く観察してください。

## 引用文献

f) Tsuruoka S, et al. Severe arrhythmia as a result of the interaction of cetirizine and pilsicainide in a patient with renal insufficiency: First case presentation showing competition for excretion via renal multidrug resistance protein 1 and organic cation transporter 2. Clin Pharmacol Ther. 2006; 79(4): 389-396.

## 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
カルバマゼピン [7.1、7.2、16.7.1 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を $C_{max}$ で 33%、 $C_{\tau}$ 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。

**10.2 併用注意**

**⇒ カルバマゼピン**

カルバマゼピンはCYP3A4及びUGT1A1を誘導するため、本剤と併用した場合、ドルテグラビルの代謝が促進されて、ドルテグラビルの血漿中濃度が低下することが報告されています（添付文書「16.7 薬物相互作用」の項参照）。本剤とカルバマゼピ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回に増量する必要があるため、ドルテグラビル製剤（テビケイ錠）を本剤投与の約12時間後に1錠投与してください。

**16.7 薬物相互作用 16.7.1 ドルテグラビル（2）*In vivo*より抜粋**

表-8 ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比 (90%信頼区間)		
			C <sub>tau</sub> 又はC <sub>24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
カルバマゼピン 300mg 1日2回 <sup>40)</sup>	50mg 1日1回	14	0.27 (0.24, 0.31)	0.51 (0.48, 0.55)	0.67 (0.61, 0.73)

40) Song I, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2016 ; 72 : 665-670

## 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
フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール 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 [7.1、7.2 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。	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。

---

---

**10.2 併用注意****⇒ フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、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**

これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウは CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導するため、本剤と併用した場合、ドルテグラビルの代謝が促進されて、ドルテグラビルの血漿中濃度が低下する可能性があります。

これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウ含有食品と併用する場合には、ドルテグラビルとして50mgを1日2回に増量する必要があるので、ドルテグラビル製剤（テビケイ錠）を本剤投与の約12時間後に1錠投与してください。

## 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
リファンピシン [7.1、7.2、16.7.1 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を $C_{max}$ で 43%、 $C_{\tau}$ 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。



**10.2 併用注意**

**⇒ リファンピシン**

リファンピシンはCYP3A4及びUGT1A1を誘導するため、本剤と併用した場合、ドルテグラビルの代謝が促進されて、ドルテグラビルの血漿中濃度が低下することが報告されています（添付文書「16.7 薬物相互作用」の項参照）。本剤と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回に増量する必要があるため、ドルテグラビル製剤（テビケイ錠）を本剤投与の約12時間後に1錠投与してください。

**16.7 薬物相互作用 16.7.1 ドルテグラビル（2）*In vivo*より抜粋**

表-8 ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比 (90%信頼区間)		
			C <sub>tau</sub> 又はC <sub>24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
リファンピシン <sup>注1)</sup> 600mg 1日1回 <sup>37)</sup>	50mg 1日2回 <sup>注1)</sup>	11	0.28 (0.23, 0.34)	0.46 (0.38, 0.55)	0.57 (0.49, 0.65)
リファンピシン <sup>注2)</sup> 600mg 1日1回 <sup>37)</sup>	50mg 1日2回 <sup>注2)</sup>	11	1.22 (1.01, 1.48)	1.33 (1.15, 1.53)	1.18 (1.03, 1.37)

注1) ドルテグラビル50mg 1日2回投与とリファンピシンを併用したドルテグラビル50mg 1日2回投与との比較

注2) ドルテグラビル50mg 1日1回投与とリファンピシンを併用したドルテグラビル50mg 1日2回投与との比較

37) 社内資料：海外臨床試験（ING113099）

## 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
多価カチオン（Mg, Al 等）含有製剤 [16.7.1 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC <sub>max</sub> で72%、C <sub>24</sub> 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） [16.7.1 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度をC <sub>max</sub> で35%、C <sub>24</sub> で32%低下させる。食事と同時に摂取する場合を除き、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。

---

---

## 10.2 併用注意

### ⇒ 多価カチオン（Mg, Al 等）含有製剤、鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等）

ドルテグラビルはマグネシウム、アルミニウム等の多価カチオン、鉄及びカルシウムと錯体を形成するため、ドルテグラビルの吸収が阻害されて、ドルテグラビルの血漿中濃度が低下することが報告されています（添付文書「16.7 薬物相互作用」の項参照）。

多価カチオン含有製剤：ドルテグラビルと多価カチオン含有製剤20mLを併用投与した際の薬物動態パラメータから、同時投与ではドルテグラビルの血漿中濃度の著しい低下が認められました。しかし、ドルテグラビルの投与2時間後に投与した場合は、ドルテグラビルの血漿中濃度の低下に改善がみられました。そのため、本剤は多価カチオン含有製剤と同時投与は行わず、多価カチオン含有製剤の投与2時間前又は6時間後に投与することが推奨されます。

鉄剤及びカルシウム含有製剤：ドルテグラビルと鉄剤324mg、カルシウム含有製剤1200mgを併用投与した際の薬物動態パラメータから、食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与2時間前又は6時間後に投与することが推奨されます。

16.7 薬物相互作用 16.7.1 ドルテグラビル (2) *In vivo*より抜粋

表-8 ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比 (90%信頼区間)		
			$C_{\tau}$ 又は $C_{24}$	AUC	$C_{\max}$
乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム 20mL 単回 <sup>33)</sup>	50mg 単回	16	0.26 (0.21, 0.31)	0.26 (0.22, 0.32)	0.28 (0.23, 0.33)
乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム 20mL 投与後2時間 単回 <sup>33)</sup>	50mg 単回	16	0.70 (0.58, 0.85)	0.74 (0.62, 0.90)	0.82 (0.69, 0.98)
総合ビタミン剤 1錠 1日1回 <sup>33)</sup>	50mg 単回	16	0.68 (0.56, 0.82)	0.67 (0.55, 0.81)	0.65 (0.54, 0.77)

33) 社内資料：海外臨床試験 (ING111602)

16.7 薬物相互作用 16.7.1 ドルテグラビル (2) *In vivo*より抜粋

表-8 ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比 (90%信頼区間)		
			$C_{tau}$ 又は $C_{24}$	AUC	$C_{max}$
炭酸カルシウム 1200mg 単回 (空腹時) <sup>34)</sup>	50mg 単回	12	0.61 (0.47, 0.80)	0.61 (0.47, 0.80)	0.63 (0.50, 0.81)
炭酸カルシウム 1200mg 単回 (食後) <sup>34)</sup>	50mg 単回	11	1.08 (0.81, 1.42)	1.09 (0.84, 1.43)	1.07 (0.83, 1.38)
炭酸カルシウム 1200mg 投与後 2 時間 単回 <sup>34)</sup>	50mg 単回	11	0.90 (0.68, 1.19)	0.94 (0.72, 1.23)	1.00 (0.78, 1.29)
フマル酸第一鉄 324mg 単回 (空腹時) <sup>34)</sup>	50mg 単回	11	0.44 (0.36, 0.54)	0.46 (0.38, 0.56)	0.43 (0.35, 0.52)
フマル酸第一鉄 324mg 単回 (食後) <sup>34)</sup>	50mg 単回	10	1.00 (0.81, 1.23)	0.98 (0.81, 1.20)	1.03 (0.84, 1.26)
フマル酸第一鉄 324mg 投与後 2 時間 単回 <sup>34)</sup>	50mg 単回	10	0.92 (0.74, 1.13)	0.95 (0.77, 1.15)	0.99 (0.81, 1.21)

34) 社内資料：海外臨床試験 (ING116898)

## 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
メトホルミン塩酸塩 [16.7.1 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 回投与時で C <sub>max</sub> 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。

**10.2 併用注意**

**⇒ メトホルミン塩酸塩**

ドルテグラビルはOCT2及びMATE1の作用を阻害するため、本剤とメトホルミンを併用する場合、メトホルミンの排出が阻害されて、メトホルミンの血漿中濃度が上昇することが報告されています（添付文書「16.7 薬物相互作用」の項参照）。本剤とメトホルミンの併用療法時は、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してください。

**16.7 薬物相互作用 16.7.1 ドルテグラビル（2）*In vivo*より抜粋**

表-7 併用薬の薬物動態に及ぼすドルテグラビルの影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	ドルテグラビル併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比 (90%信頼区間)		
			$C_{\text{tau}}$ 又は $C_{24}$	AUC	$C_{\text{max}}$
メトホルミン 500mg 1日2回 <sup>25)</sup>	50mg 1日1回	14	—	1.79 (1.65, 1.93)	1.66 (1.53, 1.81)
メトホルミン 500mg 1日2回 <sup>25)</sup>	50mg 1日2回	14	—	2.45 (2.25, 2.66)	2.11 (1.91, 2.33)

25) 社内資料：海外臨床試験（201167）

## 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
スルファメトキサゾール・トリメトプリム [16.7.2 参照]	ラミブジンの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。	トリメトプリムのOCT2、MATE1及びMATE2-Kの阻害作用により、ラミブジンの腎排泄が阻害されると考えられている。



**10.2 併用注意**

**⇒ スルファメトキサゾール・トリメトプリム**

ラミブジンとスルファメトキサゾール・トリメトプリムの併用により、ラミブジンのAUCが増加し、ラミブジンの全身クリアランス及び腎クリアランスが減少することが報告<sup>g)</sup>されています（添付文書「16.7 薬物相互作用」の項参照）。HIV感染症患者は、日和見感染症としてカリニ肺炎を発症し、カリニ肺炎治療剤であるスルファメトキサゾール・トリメトプリム（バクタ、バクタミン、ダイフェン）の投与が必要となる場合があります。本剤とスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を併用する場合、副作用の発現など患者の臨床症状に注意してください。

**16.7 薬物相互作用 16.7.2 ラミブジンより抜粋**

表-9 ラミブジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬及び用量	ラミブジンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のラミブジンの薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）；影響なし=1.00		
			CL/F	AUC	CLr
トリメトプリム・スルファメトキサゾール 160mg・800mg/日 5日間	ラミブジン 300mg 単回	14	0.70 (0.65,0.76)	1.43 (1.32,1.55)	0.65 (0.54,0.78)

引用文献

g) Moore KH, et al. Pharmacokinetics of lamivudine administered alone and with trimethoprim-sulfamethoxazole. Clin Pharmacol Ther 1996; 59(5): 550-558.

## 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
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) とラミブジンの併用により、ラミブジンの AUC が減少した（それぞれ 18%、36%、42%減少）との報告がある。	ソルビトールによりラミブジンの吸収が抑制されると考えられている。

---

---

## 10.2 併用注意

### ⇒ ソルビトール

経口ソルビトール溶液とラミブジン経口服液剤を併用投与したとき、ラミブジンのAUCが、ソルビトール量（3.2g、10.2g、13.4g）に依存して減少（18%、36%、42%）しました<sup>h)</sup>。ソルビトールによりラミブジンの吸収が抑制されたためと考えられています。

ラミブジンの血漿中濃度低下から薬剤耐性ウイルスの発現を招くおそれがありますので、ソルビトール又はソルビトールを含む食品との併用には、注意していただく必要があります。

#### 引用文献

h) Adkison K, et al. Effect of sorbitol on the pharmacokinetic profile of lamivudine oral solution in adults: an open-label, randomized study. Clin Pharmacol Ther 2018; 103(3): 402-408

## 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 重篤な血液障害

**赤芽球癆**（頻度不明）、**汎血球減少**（頻度不明）、**貧血**（頻度不明）、**白血球減少**（頻度不明）、**好中球減少**（頻度不明）、**血小板減少**（0.1%）[8.6 参照]

---

---

## 11. 副作用

### 11.1 重大な副作用

#### ⇒ 11.1.1 薬剤性過敏症症候群

ドルテグラビル及びラミブジン併用投与の2つの海外第III相臨床試験（GEMINI-1：204861試験及びGEMINI-2：205543試験）において薬剤性過敏症症候群の報告はありません。しかしながら、ドルテグラビルの海外臨床試験において、ドルテグラビルとの因果関係が否定できない過敏症は、未治療のHIV-1感染患者を対象とした試験において1例、INSTIに耐性を有する患者を対象とした試験で1例報告されています。

薬剤性過敏症症候群はまれではあるものの、HIV患者は過敏症を発現しやすい状態であること、HIV感染症治療時には併用薬剤による過敏症発現が多くなることを鑑みると、本剤における治療時にも発現増加の可能性が考えられます。

重度の発疹、発熱を伴う発疹をはじめとした、薬剤性過敏症症候群の症状や徴候が発現した場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。投与中止が遅れた場合には、生命を脅かす重篤な症状にいたる可能性があります。

#### ⇒ 11.1.2 重篤な血液障害

ラミブジンを投与中の患者において、重篤な血液障害（赤芽球瘍<sup>i)</sup>、汎血球減少、貧血<sup>j)</sup>、白血球減少、好中球減少<sup>k)</sup>、血小板減少等）を発現した症例が報告されています。

これらの副作用が疑われる場合には、本剤の投与中止又は輸血等適切な処置を行ってください。

#### 引用文献

i) Majluf-Cruz A, et al. Lamivudine-induced pure red cell aplasia. Am J Hematol. 2000; 65: 189-191.

j) Weitzel T, et al. Severe anaemia as a newly recognized side-effect caused by lamivudine. AIDS 1999; 13(16): 2309-2311.

k) Sutinen J, et al. Severe neutropenia during therapy for concurrent primary human immunodeficiency virus and cytomegalovirus infections. Clin Infect Dis 1999; 28(4): 920-921.

## **11. 副作用**

### **11.1 重大な副作用**

#### **11.1.3 膵炎**（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。[1.1、8.4、9.1.1、9.7.2 参照]

#### **11.1.4 乳酸アシドーシス**（頻度不明） **及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）**（0.1%）

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。ラミブジンを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（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。[8.6 参照]

---

---

## 11. 副作用

### 11.1 重大な副作用

#### ⇒ 11.1.3 膵炎

ラミブジン投与中の患者において、膵炎<sup>l), m)</sup>を発現した症例が報告されています。

本剤投与中に膵炎が疑われる重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止してください。画像診断等による観察を十分に行い、膵炎の除外診断がされるまで、本剤の投与は中止してください。

「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」も参照してください。

#### 引用文献

l) Stricker RB, et al. Pancreatorenal syndrome associated with combination antiretroviral therapy in HIV infection. Lancet 1997; 349(9067): 1745-1746.

m) Duclos-Vallee JC, et al. Severe mitochondrial toxicity after liver transplantation in HIV-HCV coinfecting patients. hepatology 2003; 38(4. Suppl.1): 375A.

#### ⇒ 11.1.4 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）

ドルテグラビル及びラミブジン併用投与の2つの海外第III相臨床試験（GEMINI-1：204861試験及びGEMINI-2：205543試験）において乳酸アシドーシスの報告はありませんが、脂肪肝が報告されています。

NRTIの投与後、乳酸アシドーシス又は重度の脂肪沈着による肝腫大（脂肪肝）が発現した症例が報告され、抗HIV療法又は原疾患（HIV感染症）の関与が考えられています。乳酸アシドーシスは軽度の場合は無症状ですが、重度の場合は心筋収縮の障害、末梢血管のカテコールアミンに対する反応性の減弱による循環性ショックや進行性の意識障害を引き起こします。

したがって、本剤の投与により、乳酸アシドーシス又は脂肪沈着による肝腫大（脂肪肝）を疑わせる全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等が認められた場合には、本剤の投与を一時中止してください。

すべての患者に注意が必要ですが、特に、女性（特に肥満女性）や肝疾患の危険因子を有する患者には慎重に投与してください。

## **11. 副作用**

### **11.1 重大な副作用**

#### **11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）**

[8.6 参照]



---

---

## 11. 副作用

### 11.1 重大な副作用

#### ⇒ 11.1.5 横紋筋融解症

ラミブジンの投与により、横紋筋融解症が認められています。

横紋筋融解症は、骨格筋の融解・壊死によりクレアチンキナーゼ、ミオグロビン等の筋細胞成分が血中に流出し、四肢の脱力及び痛み等の症状がみられ、急性腎不全を併発する可能性もある、非常に注意を要する重篤な疾患です。したがって、本剤投与中に横紋筋融解症を疑わせる四肢の脱力、腫脹、しびれ、痛み、赤褐色尿（ミオグロビン尿）、無尿、乏尿等があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

以下に、ラミブジンを投与後に横紋筋融解症が発現した症例（海外症例）<sup>n)</sup>の概要を示します。

#### 《症例概要》

31歳、男性

AIDS に対してラミブジン（300mg/日）を含む抗 HIV 療法を開始した。約 6 週後に、筋肉痛や筋力低下が発現し、クレアチンキナーゼ（4442U/L）、ミオグロビン（3250 $\mu$ g/L）の著明な上昇を認めた。MRI 及び生検により著しい薬剤性の横紋筋融解症と診断された。本剤及び併用薬の投与中止並びにプレドニゾロン（100mg/日）の投与にて症状は改善した。14 日後にはクレアチンキナーゼ及びミオグロビン値も回復した。ラミブジンの再投与によりクレアチンキナーゼ及びミオグロビン値は上昇し、投与中止により正常化した。横紋筋融解症は、まれに見られるラミブジンの重篤な副作用である。したがって、ラミブジン投与時には定期的な生化学検査を行うべきである。

引用文献

n) Mendila M, et al. Rhabdomyolyse unter antiretroviraler therapie mit lamivudin. Dtsch Med Wochenschr 1997; 122(33): 1003-1006.

## **11. 副作用**

### **11.1 重大な副作用**

**11.1.6 ニューロパチー**（頻度不明）、**錯乱状態**（頻度不明）、**痙攣**（頻度不明）

[8.6 参照]

**11.1.7 心不全**（頻度不明）

[8.6 参照]

**11.1.8 肝機能障害**（0.1%）、**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。[8.5、9.1.3 参照]

---

---

## **11. 副作用**

### **11.1 重大な副作用**

#### **⇒ 11.1.6 ニューロパチー、錯乱状態、痙攣**

ラミブジンの投与によりニューロパチー、錯乱、痙攣<sup>o)</sup>が認められています。本剤投与中にこれらを疑わせる症状があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

なお、AIDS 患者では 66% (70 例中 46 例) に運動機能障害や行動障害を伴う進行性の痴呆が認められるとの報告<sup>p)</sup>があります。本報告において、初期症状として錯乱は 23%に、痙攣発作は 7%に認められており、これら事象の発現には原疾患が関与した可能性も考えられます。

#### 引用文献

o) Bartolomei F, et al. Isolated, chronic, epilepsy partialis continua in an HIV-infected patient. Arch Neurol 1999; 56(1): 111-114.

p) Navia BA, et al. The AIDS Dementia Complex: I.Clinical Features. Ann Neurol. 1986; 19(6): 517-524.

#### **⇒ 11.1.7 心不全**

ドルテグラビル及びラミブジン併用投与の 2 つの海外第 III 相臨床試験 (GEMINI-1 : 204861 試験及び GEMINI-2 : 205543 試験) において心不全の報告はありません。しかしながら、ラミブジンの投与により心不全が認められたとの報告があります。

したがって、本剤投与中に心不全を疑わせる症状があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

#### **⇒ 11.1.8 肝機能障害、黄疸**

ドルテグラビルにおいて国内外で肝機能障害、黄疸に関する症例が集積されたことから、これらに関する注意を記載しています。本剤投与中は定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、肝機能障害、黄疸があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください (「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」参照)。

## 11. 副作用

### 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
<b>免疫系</b>			免疫再構築炎症反応症候群
<b>精神・神経系</b>	頭痛、不眠症、不安、めまい、傾眠	異常な夢、自殺念慮、うつ病	自殺企図、錯感覚、末梢神経障害
<b>消化器</b>	悪心、下痢	嘔吐、鼓腸、腹痛、上腹部痛	腹部不快感
<b>肝臓</b>			肝炎、肝機能検査値異常 (AST、ALT 等の上昇)
<b>皮膚</b>		そう痒、脱毛	発疹
<b>全身症状</b>	疲労		倦怠感、発熱
<b>代謝及び栄養障害</b>		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)	高乳酸塩血症、アミラーゼ上昇
<b>筋骨格</b>		関節痛、筋肉痛	筋障害
<b>臨床検査</b>		体重増加、血清クレアチニン増加	総ビリルビン増加、クレアチンホスホキナーゼ増加

## 11. 副作用

### ⇒ 11.2 その他の副作用

本剤は国内における臨床試験を実施していないため、海外第Ⅲ相臨床試験（GEMINI-1:204861試験及びGEMINI-2：205543試験）における副作用の発現頻度に基づいて記載しました。頻度算出の根拠とした臨床試験以外で発現した事象は頻度不明としました。以下に、海外第Ⅲ相臨床試験において発現した副作用の発現例数一覧を示します。

#### 副作用とその発現状況<ドルテグラビルとラミブジンを併用投与した試験（GEMINI-1:204861試験及びGEMINI-2：205543試験）>

安全性評価対象例数	716例
副作用発現例数（発現頻度）	126例（18%）

副作用の種類	発現例数/件数* (%)
<b>胃腸障害</b>	<b>43 (6%)</b>
悪心	14 (2%)
下痢	14 (2%)
消化不良	3 (1%未満)
軟便	2 (1%未満)
鼓腸	3 (1%未満)
腹部膨満	4 (1%未満)
腹痛	2 (1%未満)
上腹部痛	1 (1%未満)
嘔吐	3 (1%未満)
胃炎	3 (1%未満)
胃食道逆流性疾患	2 (1%未満)
口内乾燥	1 (1%未満)
便秘	1 (1%未満)
過敏性腸症候群	1 (1%未満)
唾液変性	1 (1%未満)
<b>神経系障害</b>	<b>36 (5%)</b>
頭痛	21 (3%)
浮動性めまい	8 (1%)
傾眠	8 (1%)
過眠症	2 (1%未満)
睡眠の質低下	1 (1%未満)
味覚異常	1 (1%未満)
注意力障害	1 (1%未満)
記憶障害	1 (1%未満)
片頭痛	1 (1%未満)

副作用の種類	発現例数/件数* (%)
昏迷	1 (1%未満)
<b>精神障害</b>	<b>36 (5%)</b>
不眠症	13 (2%)
不安	8 (1%)
異常な夢	7 (1%未満)
睡眠障害	3 (1%未満)
うつ病	2 (1%未満)
自殺念慮	3 (1%未満)
抑うつ気分	1 (1%未満)
悪夢	2 (1%未満)
身体疾患による不安障害	1 (1%未満)
気分変化	1 (1%未満)
精神病性障害	1 (1%未満)
物質誘発性精神病性障害	1 (1%未満)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>13 (2%)</b>
疲労	10 (1%)
無力症	1 (1%未満)
異常感	1 (1%未満)
熱感	1 (1%未満)
末梢性浮腫	1 (1%未満)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>8 (1%)</b>
そう痒症	3 (1%未満)
脱毛症	2 (1%未満)
斑状丘疹状皮疹	1 (1%未満)
脂漏性皮膚炎	1 (1%未満)

副作用の種類	発現例数/件数* (%)
日光皮膚炎	1 (1%未満)
<b>臨床検査</b>	<b>8 (1%)</b>
体重増加	2 (1%未満)
血中ブドウ糖増加	1 (1%未満)
リパーゼ増加	2 (1%未満)
血中クレアチニン増加	1 (1%未満)
血中リン減少	1 (1%未満)
血圧上昇	1 (1%未満)
ビタミンD減少	1 (1%未満)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>16 (2%)</b>
食欲亢進	4 (1%未満)
食欲減退	4 (1%未満)
ビタミンD欠乏	2 (1%未満)
脂質異常症	2 (1%未満)
脂肪再分布	1 (1%未満)
耐糖能障害	1 (1%未満)
高脂血症	1 (1%未満)
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (1%未満)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>3 (1%未満)</b>
関節痛	1 (1%未満)

副作用の種類	発現例数/件数* (%)
筋肉痛	1 (1%未満)
ミオパチー	2 (1%未満)
<b>心臓障害</b>	<b>3 (1%未満)</b>
動悸	2 (1%未満)
頻脈	1 (1%未満)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>4 (1%未満)</b>
気管支炎	1 (1%未満)
膿疱性皮疹	1 (1%未満)
ウイルス性気道感染	1 (1%未満)
癩風	1 (1%未満)
上気道感染	1 (1%未満)
<b>血管障害</b>	<b>2 (1%未満)</b>
高血圧	2 (1%未満)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>2 (1%未満)</b>
脂肪肝	1 (1%未満)
肝毒性	1 (1%未満)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>1 (1%未満)</b>
血小板減少症	1 (1%未満)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>1 (1%未満)</b>
耳鳴	1 (1%未満)

\*：器官別大分類については発現例数、基本語については件数を表示。



## 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）<sup>4)</sup>。[16.3.1 参照]

#### 引用文献

4) Johnson MA, et al. Single dose pharmacokinetics of lamivudine in subjects with impaired renal function and the effect of haemodialysis. Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 21-27.



---

---

**13. 過量投与****⇒ 13.1 処置**

ドルテグラビルを過量投与した場合のデータは限られています。

ドルテグラビルの海外臨床試験において、健康成人を対象にドルテグラビル 1 回 250mg まで投与されましたが、予測できない副作用は報告されておられません。

ラミブジンの過量投与による特有の徴候、症状は認められておりません。

本剤の過量投与に対する特別な治療法はありません。過量投与の場合には、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行ってください。

ドルテグラビルは高い蛋白結合率を有するため、血液透析によって除去できる可能性は低いと考えられます。ラミブジンは血液透析により一部除去が可能ですので、必要に応じて持続血液透析による処置を考慮してください。

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラミブジンについては、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 300 $\mu$ g/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 2000 $\mu$ g/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. その他の注意****⇒ 15.2 非臨床試験に基づく情報**

以下に示したとおり、ラミブジンについて、一部の遺伝毒性試験で陽性の結果が得られており、ラミブジンは染色体異常誘発作用を有することが報告されています。したがって、ヒトに本剤を投与する場合には潜在的な危険性と治療上の有益性を十分に考慮してください。

**ラミブジンの遺伝毒性試験成績**

試験種	代謝活性化	ラミブジン
ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験	なし	陽性(300 $\mu$ g/mL)
	あり	陽性(2292.5 $\mu$ g/mL)
マウスリンフォーマTK試験	なし	陽性( $\geq$ 2000 $\mu$ g/mL)
In vivoラット骨髄小核試験	該当せず	陰性

添付文書の掲載場所

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ：

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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

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)

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

DVPI4829-D2001N

D3-A-20 (B1)

作成年月 2020 年 1 月