

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 一般名：ドルテグラビルナトリウム

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
使用期限：包装に表示

禁忌を含む使用上の注意の
改訂に十分ご留意ください。

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




【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1錠中に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)含有する。
添加物	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)、酸化チタン、マクロゴール、タルク、黄色三酸化鉄

2. 性状

本剤は黄色のフィルムコート錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表(直径)	裏	側面(厚さ)	質量
デビケイ錠 50mg	SV572	 (約9.1mm)		 (約4.7mm)	309mg

【効能・効果】

HIV感染症

効能・効果に関連する使用上の注意
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。

【用法・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。

1. 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。 2. 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薬による治療経験のある小児患者には、ドルテグラビルとして50mgを1日1回経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) B型又はC型肝炎ウイルス感染者(肝機能の悪化(トランスアミンゼ上昇又は増悪)のおそれがある。〔重要な基本的注意〕の項参照)

2. 重要な基本的注意 (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。 (1)本剤はHIV感染症の根治療法ではないことから、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。〔相互作用の項参照〕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。 (2)本剤は併用薬剤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。〔相互作用の項参照〕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。 (3)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。 (4)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。 (5)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。〔相互作用の項参照〕 (2)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(マイコプラズマ肺炎、ヘルペスウイルス、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現れることがある。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こと。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。 (3)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。なお、臨床試験において、B型及びC型肝炎ウイルス重複感染者では、トランスアミンゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染者より高かった。

3. 相互作用 本剤は主にUGT1A1の基質であり、CYP3A4でむすまかに代謝される。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。〔使用上の注意〕及び【薬物動態】の項参照

併用注意(薬剤に注意すること)

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	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ため、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。
エトラビルン	本剤の血漿中濃度をCmaxで52%、Crで88%低下させたとの報告がある ²⁾ 。未治療患者及び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に本剤と併用する場合には、本剤50mgを1日2回に増量する。又はアタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。また、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者に本剤と併用する場合には、アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。	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。
エファビレンツ	本剤の血漿中濃度をCmaxで39%、Crで75%低下させたとの報告がある ²⁾ 。未治療患者及び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では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	
ネビラピン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。未治療患者及び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では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬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/リトナビル	本剤の血漿中濃度をCmaxで24%、Crで49%低下させたとの報告がある ³⁾ 。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬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	本剤の血漿中濃度をCmaxで33%、Crで73%低下させたとの報告がある ⁴⁾ 。本剤50mgを1日2回に増量すること。HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	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 フェノバルビタール セイコウトギリンク (St. John's Wort, セント・ジョンズ・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コウトギリンクが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。

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	本剤の血漿中濃度をCmaxで43%、Crで72%低下させたとの報告がある ⁵⁾ 。未治療患者及び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では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	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	本剤の血漿中濃度をCmaxで72%、C ₂₄ で74%低下させたとの報告がある ⁶⁾ 。本剤は多価カチオン含有製剤との併用時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)	本剤の血漿中濃度をCmaxで35%、C ₂₄ で32%低下させる ⁶⁾ 。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との併用時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	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Cmaxでそれぞれ16.6%及び11.1%上昇させる ⁷⁾ 。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。

4. 副作用 <本剤1日1回投与を検討した試験> 海外の臨床試験(ING111762, ING112276, ING112961, ING113086, ING114467)において、抗HIV薬による治療経験のない患者と治療経験のある患者を対象として、本剤50mgを1日1回投与した場合の副作用は33%(1,364例中452例)に認められ、主な副作用は悪心(8%)、下痢(6%)及び頭痛(4%)であった。(承認時) <本剤1日2回投与を検討した試験> 海外の臨床試験(ING112574, ING112961)において、抗HIV薬による治療経験があり、かつHIVインテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者を対象として、本剤50mgを1日2回投与した場合の副作用は27%(207例中56例)に認められ、主な副作用は悪心(5%)、下痢(5%)及び頭痛(5%)であった。(承認時)

(1)重大な副作用^{※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過敏性の重篤な過敏症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。 2)肝機能障害(1%未満)、黄疸(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ので、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。

(2)その他の副作用^{※1)}

	2%以上	1~2%未満	1%未満	頻度不明 ^{※2)}
免疫系			免疫再構築反応症候群	
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	CPK上昇

注1)副作用の頻度については、成人HIV感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。注2)海外臨床試験(ING111762, ING112276, ING112961, ING113086, ING114467)以外から報告された副作用は頻度不明とした。

6. 高齢者への投与 本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。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ので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

※6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)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はのみ投与するか、妊娠初期は投与しないことが望ましい。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避妊法を用いるよう指導すること。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外で進行中の観察研究において、無胎死や二分性胎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426例中4例(0.94%)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1,300例中14例(1.1%)に報告されている⁸⁾。動物試験(ラット)で胎盤移行が認められている⁹⁾。(2)本剤投与中は授乳を中止させること。(ヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。動物試験(ラット)に基づくと、ヒトにおいて乳汁中に移行することが予想される⁹⁾。また、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。 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、幼児又は12歳未満又は体重40kg未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与 徴候・症状：過量投与によるデータは限られている。臨床試験において本剤1回250mgまで健康成人に投与されたが、予測できない副作用は報告されていない。処置：本剤の過量投与に対して特別な治療法はない。過量投与の場合には、注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。本剤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。

【包装】

デビケイ錠50mg：30錠(瓶)

【承認条件】

- 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。
- 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。
- 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。

※【主要文献】

- 1) Song, L., et al. : Antimicrob Agents Chemother 55(7) : 3517-3521, 2011
- 2) Song, L., et al. : Eur J Clin Pharmacol 70(10) : 1173-1179, 2014
- 3) Song, L., et al. : Antimicrob Agents Chemother 58(11) : 6696-6700, 2014
- 4) 社内資料：薬物相互作用に関する試験(200901)
- 5) Dooley, K. E., et al. : J Acquir Immune Defic Syndr 62(1) : 21-27, 2013
- 6) Patel, P., et al. : J Antimicrob Chemother 66(7) : 1567-1572, 2011
- 7) 社内資料：薬物相互作用に関する試験(201167)
- 8) Zash, R., et al. : N Engl J Med. 2018 ; 379(10) : 979-981
- 9) 社内資料：分布に関する試験(1)

【資料請求先】

ヴィーヘルスケア・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。

※2018年10月改訂(第7版)

製造販売元

ヴィー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