

抗ウイルス化学療法剤

【製薬】 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】

ジヤルカ配合錠

JULUCA Combination Tablets

ドルテグラビルナトリウム・リルビピリン塩酸塩配合錠

日本標準商品分類番号	87625
承認番号	23000AMX00836
承認年月	2018年11月
薬価収載	2018年12月
販売開始	2018年12月
国際誕生	2017年11月
再審査期間満了年月	2024年11月(6年1日)

貯法: 室温保存
使用期限: 包装に表示
注意: 「取扱い上の注意」の項参照

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
- リファンピシン、カルバマゼピン、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、デキサメタゾン全身投与(単回投与を除く)、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ポノプラザンフマル酸塩)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕



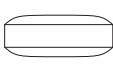
【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1錠中にドルテグラビルナトリウム52.62mg(ドルテグラビルとして50mg)、リルビピリン塩酸塩27.50mg(リルビピリンとして25mg)を含有する。
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、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート20、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、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、三酸化鉄

2. 性状

本剤は楕円形の帯紅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
ジヤルカ配合錠	SV J3T	 長径: 約14.3mm 短径: 約7.2mm		 約5.7mm	515mg

【効能・効果】

HIV-1感染症

効能・効果に関連する使用上の注意

- 本剤は、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(HIV-1 RNA量が50copies/mL未満)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薬既治療患者に使用すること(「臨床成績」の項参照)。
- 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1回1錠(ドルテグラビルとして50mg及びリルビピリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

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。
- 本剤の有効成分であるドルテグラビルを含有する製剤と併用しないこと。本剤とリファンピチンを併用する場合は、リルビピリン製剤を1回25mg 1日1回併用すること。なお、リファンピチンの併用を中止した場合は、リルビピリン製剤の投与を中止すること(「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。リルビピリンを含有する製剤は、リファンピチン併用時以外は併用しないこと。

【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)

- 不整脈を起こしやすい患者(低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うつ血性心不全、先天性QT延長症候群等)又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔リルビピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められており、これらの患者ではQT延長により不整脈が発現するおそれがある(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。〕
- B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者〔肝機能の悪化のおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤はドルテグラビル及びリルビピリンの固定用量を含有する配合剤であるので、リルビピリンの用量調節が必要な患者には個別のリルビピリン製剤(エジュラント錠)を用いること。なお、リルビピリン製剤の使用にあたっては、製品添付文書を熟読すること。
- 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。
 - 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。

- 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、リファンピチン併用時を除き他の抗HIV薬と併用しないこと。リファンピチン併用時にはリルビピリン製剤を併用すること(「用法・用量」に関連する使用上の注意、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。
- 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。
- 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、ドルテグラビル及びリルビピリンを併用投与した臨床試験において、C型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝機能検査値上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。ドルテグラビル単剤の臨床試験において、B型及び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。また、リルビピリン単剤の臨床試験において、B型及びC型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝臓関連有害事象(臨床検査値異常を含む)の発現頻度が非重複感染患者より高かった。
- 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積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適切な処置を行うこと。

3. 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。リルビピリンは主にCYP3A1により代謝される(「薬物動態」の項参照)。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

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 アプテシン リファジン等	ドルテグラビル及びリルビピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。	これらの薬剤のCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進される。また、CYP3A4誘導作用により、リルビピリンの代謝が促進される。
カルバマゼピン テグレトール フェニトイン アレピアチン等 ホスフェニトイン ホストイン フェノバルビタール フェノール等	ドルテグラビル及びリルビピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。	
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		
デキサメタゾン全身投与 (単回投与を除く) デカドロン等	リルビピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	デキサメタゾンのCYP3A誘導作用により、リルビピリンの代謝が促進される。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール オメプラゾール オメプラゾン等 ランソプラゾール タケプロン等 ラベプラゾール パリエット等 エソメプラゾール ネキシウム ポノプラザンフマル酸塩 タケキャブ等	リルビピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、リルビピリンの吸収が低下する。

(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	ビルシカイニドの血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。	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。
制酸剤、多価カチオン含有製剤 乾燥水酸化アルミニウムゲル 沈降炭酸カルシウム等	ドルテグラビル及びリルビピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤は制酸剤、多価カチオン含有製剤投与の4時間以上前又は6時間以上後に投与すること(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、リルビピリンの吸収が低下する。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)	ドルテグラビルの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。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投与の4時間以上前又は6時間以上後の投与が推奨される(「薬物動態」の項参照)。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトホルミン	ドルテグラビルがメトホルミンの血中濃度を上昇させる。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(「薬物動態」の項参照)。	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。
リファブチン	リルビピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤とリファブチンを併用する場合は、本剤の投与と同時にリルビピリン単剤25mg 1日1回を追加して投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。	リファブチンのCYP3A誘導作用により、リルビピリンの代謝が促進される。
H ₂ 遮断剤 ファモチジン シメチジン ニザチジン ラニチジン	リルビピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤はH ₂ 遮断剤投与の4時間以上前又は12時間以上後に投与すること(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、リルビピリンの吸収が低下する。
クラリスロマイシン エリスロマイシン	リルビピリンの血中濃度が上昇する可能性がある。代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、リルビピリンの代謝が阻害される。
メサドン	リルビピリンがメサドンの血中濃度を低下させることがある(「薬物動態」の項参照)。	機序不明
QT延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン ソタロール等	QT延長、心室性頻拍(Torsades de Pointesを含む)が発現するおそれがある。	リルビピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。

<抗HIV薬との相互作用>

① 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ エトラビル ネビラピン	ドルテグラビル及びリルビピリンの血中濃度を低下させる可能性がある(「薬物動態」の項参照)。	これらの薬剤のCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進される。また、これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、リルビピリンの代謝が促進される。

② プロテアーゼ阻害剤 (PI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスアンブレナビル/リトナビル	ドルテグラビルの血中濃度を低下させる。また、リルビピリンの血中濃度が上昇する可能性がある(「薬物動態」の項参照)。	ホスアンブレナビルのCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進される。また、ホスアンブレナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルビピリンの代謝が阻害される。
ダルナビル/リトナビル	ダルナビル/リトナビル800/100mgを1日1回併用した時、リルビピリンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ79%及び130%増加した(「薬物動態」の項参照)。	ダルナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルビピリンの代謝が阻害される。
ロピナビル/リトナビル	ロピナビル/リトナビル400/100mgを1日2回併用した時、リルビピリンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ29%及び52%増加した(「薬物動態」の項参照)。	ロピナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルビピリンの代謝が阻害される。

4. 副作用

第Ⅲ相海外臨床試験 (SWORD-1 : 201636試験) において、ドルテグラビル50mg及びリルビピリン25mgが1日1回併用投与された総症例252例中47例 (19%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、腹部膨満5例 (2%)、頭痛5例 (2%)、疲労5例 (2%) であった (承認時)。

第Ⅲ相海外臨床試験 (SWORD-2 : 201637試験) において、ドルテグラビル50mg及びリルビピリン25mgが1日1回併用投与された総症例261例中50例 (19%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛6例 (2%)、鼓腸5例 (2%)、下痢4例 (2%)、浮動性めまい4例 (2%) であった (承認時)。

(1) 重大な副作用^{※1)}

- 1) **薬剤性過敏症候群** (頻度不明^{※2)}) : 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** (頻度不明^{※2)}) : 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				免疫再構築炎症反応症候群
代謝				食欲減退
精神・神経系	頭痛	不眠症、異常な夢、浮動性めまい	うつ病、睡眠障害、自殺念慮/自殺企図、抑うつ気分、傾眠、不安	
消化器	下痢	悪心、鼓腸	腹痛、上腹部痛、腹部不快感	嘔吐
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			体重増加	トランスアミナーゼ上昇、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

注1) 副作用の頻度については、第Ⅲ相海外臨床試験 (SWORD-1及びSWORD-2) の成績に基づき記載した。

注2) 第Ⅲ相海外臨床試験 (SWORD-1及びSWORD-2) 以外から報告された副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態データは限られている。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。[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11300例中14例 (0.12%) に報告されている。ドルテグラビルは動物試験 (ラット) で胎盤移行が認められている。]
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。[ドルテグラビル及びリルビピリンはヒトの乳汁に移行するか否かは不明である。ドルテグラビル及びリルビピリンのいずれも動物試験 (ラット) で乳汁中に移行することが報告されている。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をすべきでない。]
- (3) 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルビピリンを投与した時、出産後と比較し、リルビピリンの血中濃度低下が認められている(「薬物動態」の項参照)。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

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。臨床試験においてドルテグラビルは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。また、リルビピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。
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、バイタルサイン、心電図 (QT間隔) 及び臨床症状を注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。必要に応じて胃洗浄、活性炭の投与を行う。ドルテグラビル及びリルビピリン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。

【取扱い上の注意】

湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓すること。

【包装】

ジャルカ配合錠 : 30錠 (瓶)

【承認条件】

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。
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。
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。
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。
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。

2018年11月作成 (第1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

【資料請求先】 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)

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