

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。—

使用上の注意改訂のお知らせ

2023年7月

製造販売元：

ヴィーブヘルスケア株式会社

プロモーション提携：



塩野義製薬株式会社

SHIONOGI

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**エプジコム配合錠**、**コンビビル配合錠**、**ドウベイト配合錠**、**トリーメク配合錠**、**ボカブリア錠30mg**、**ボカブリア水懸筋注400mg** / **ボカブリア水懸筋注600mg** の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

謹白

抗ウイルス化学療法剤

エプジコム配合錠

(一般名：ラミブジン・アバカビル硫酸塩)

コンビビル配合錠

(一般名：ジドブジン・ラミブジン)

ドウベイト配合錠

(一般名：ドルテグラビルナトリウム・ラミブジン)

トリーメク配合錠

(一般名：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)

ボカブリア錠30mg

(一般名：カボテグラビルナトリウム)

ボカブリア水懸筋注400mg / ボカブリア水懸筋注600mg

(一般名：カボテグラビル)

1. 改訂の概要（自主改訂）

1.1 エプジコム配合錠、コンビビル配合錠、ドウベイト配合錠、トリーメク配合錠

ラミブジンを含むこれらの配合剤について、ラミブジンの用量調節が必要な腎機能障害を有する患者のクレアチニンクリアランス（Ccr）の基準を 50mL/min 未満から 30mL/min 未満へ変更しました。（「5. 効能又は効果に関連する注意」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項）

1.2 ボカブリア錠 30mg、ボカブリア水懸筋注 400mg/ボカブリア水懸筋注 600mg

「11.2 その他の副作用」の項に「血管性浮腫」及び「蕁麻疹」を追記しました。

2. 改訂内容及び改訂理由

2.1 エプジコム配合錠、コンビビル配合錠、ドウベイト配合錠、トリーメク配合錠

「5. 効能又は効果に関連する注意」

ラミブジンの用量調節が必要な腎機能障害を有する患者の Ccr の基準を 30mL/min 未満へ変更しました。

「9.2 腎機能障害患者」

腎機能障害として注意が必要な患者の Ccr の基準を 50mL/min 未満から 30mL/min 未満及び 30～49mL/min へ変更し、更に 30～49mL/min については注意喚起を追記しました。

【改訂内容】

<エプジコム配合錠>

改訂前	改訂後 (下線部：追記、取消し線：削除箇所)
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 (略)</p> <p>5.2 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含む配合剤であるので、ラミブジン又はアバカビルの用量調節が必要な次の患者には個別のラミブジン製剤（エピビル錠）又はアバカビル製剤（ザイアジェン錠）を用いること。</p> <ul style="list-style-type: none">・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]・12歳未満の小児患者 [9.7 参照]・体重 40kg 未満の患者・アバカビル又はラミブジンのいずれかによる副作用が疑われ、本剤の投与を中止した患者 <p>5.3 (略)</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 (略)</p> <p>5.2 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含む配合剤であるので、ラミブジン又はアバカビルの用量調節が必要な次の患者には個別のラミブジン製剤（エピビル錠）又はアバカビル製剤（ザイアジェン錠）を用いること。</p> <ul style="list-style-type: none">・腎機能障害（クレアチニンクリアランス（Ccr）が 50<u>30</u>mL/min 未満）を有する患者 [9.2.1、<u>9.2.2</u>、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]・12歳未満の小児患者 [9.7 参照]・体重 40kg 未満の患者・アバカビル又はラミブジンのいずれかによる副作用が疑われ、本剤の投与を中止した患者 <p>5.3 (略)</p>

改訂前	改訂後 (下線部：追記、取消し線：削除箇所)
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 (略)</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 腎機能障害 (Ccr が 50mL/min 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。 [5.2、16.6.1 参照]</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 (略)</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 腎機能障害 (Ccr が 5030mL/min 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。 [5.2、16.6.1 参照]</p> <p><u>9.2.2 腎機能障害 (Ccr が 30~49mL/min) を有する患者</u> <u>血液検査等をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を</u> <u>観察すること。ラミブジンに関連する副作用の発現が疑</u> <u>われる場合は、個別のラミブジン製剤又はアバカビル製</u> <u>剤を用いてラミブジンの用量調節を考慮すること。ラミ</u> <u>ブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。[5.2、</u> <u>8.6、16.6.1 参照]</u></p>

<コンビビル配合錠>

改訂前	改訂後 (下線部：追記、取消し線：削除箇所)
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 (略)</p> <p>5.2 本剤はジドブジン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、ジドブジン又はラミブジンの用量調節が必要な次の患者には個別のジドブジン製剤 (レトロビルカプセル) 又はラミブジン製剤 (エピビル錠) を用いること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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] ・体重 30kg 未満の小児患者 [9.7 参照] ・肝硬変等の重篤な肝疾患を有する患者 [9.1.7 参照] <p>5.3~5.4 (略)</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 (略)</p> <p>5.2 本剤はジドブジン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、ジドブジン又はラミブジンの用量調節が必要な次の患者には個別のジドブジン製剤 (レトロビルカプセル) 又はラミブジン製剤 (エピビル錠) を用いること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害 (クレアチニンクリアランス (Ccr) が 5030mL/min 未満) を有する患者 [9.2.1、<u>9.2.2</u>、16.6.1 参照] ・体重 30kg 未満の小児患者 [9.7 参照] ・肝硬変等の重篤な肝疾患を有する患者 [9.1.7 参照] <p>5.3~5.4 (略)</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 (略)</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 腎機能障害 (Ccr が 50mL/min 未満) を有する患者 ジドブジン及びラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。[5.2、16.6.1 参照]</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 (略)</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 腎機能障害 (Ccr が 5030mL/min 未満) を有する患者 ジドブジン及びラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。[5.2、16.6.1 参照]</p> <p><u>9.2.2 腎機能障害 (Ccr が 30~49mL/min) を有する患者</u></p>

改訂前	改訂後 (下線部：追記、取消し線：削除箇所)
	<p><u>血液検査等をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。副作用の発現が疑われる場合は、個別のジドブジン製剤又はラミブジン製剤を用いて用量調節を考慮すること。ジドブジン及びラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。[5.2、8.3、16.6.1 参照]</u></p>

<ドウベイト配合錠>

改訂前	改訂後 (下線部：追記、取消し線：削除箇所)
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.2 (略)</p> <p>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]</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.2 (略)</p> <p>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 50<u>30</u>mL/分分<u>min</u>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、<u>9.2.2</u>、16.6.1 参照]</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 (略)</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>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</p> <p>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]</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 (略)</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50<u>30</u>mL/分分<u>min</u>未満）を有する患者</p> <p>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]</p> <p>9.2.2 <u>腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30～49mL/min）を有する患者</u></p> <p><u>血液検査等をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。ラミブジンに関連する副作用の発現が疑われる場合は、個別のドルテグラビル製剤又はラミブジン製剤を用いてラミブジンの用量調節を考慮すること。ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。</u> [5.3、8.6、16.6.1 参照]</p>

< トリーメク配合錠 >

改訂前	改訂後 (下線部：追記、取消し線：削除箇所)
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.4 (略)</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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] 	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.4 (略)</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害 (クレアチニンクリアランス (Ccr) が 50<u>30</u>mL/min 未満) を有する患者 [9.2.1、<u>9.2.2</u>、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]
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 (略)</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 腎機能障害 (Ccr が 50mL/min 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。 [5.5、16.6.1 参照]</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 (略)</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 腎機能障害 (Ccr が 50<u>30</u>mL/min 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。 [5.5、16.6.1 参照]</p> <p><u>9.2.2 腎機能障害 (Ccr が 30～49mL/min) を有する患者</u> <u>血液検査等をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。ラミブジンに関連する副作用の発現が疑われる場合は、個別のドルテグラビル製剤、アバカビル製剤又はラミブジン製剤を用いてラミブジンの用量調節を考慮すること。ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。[5.5、8.7、16.6.1 参照]</u></p>

【改訂理由】

ラミブジン含有する配合剤の企業中核データシート (CCDS) の改訂に伴い、本邦の電子添文における、ラミブジンの用量調節が必要な腎機能障害を有する患者の Ccr の基準を 50mL/min 未満から 30mL/min 未満へ変更しました。

今回の電子添文改訂では、ラミブジン含有製剤を用いた臨床試験成績の結果や、市販後の臨床成績の検討結果を鑑み、総合的に判断し改訂に至りました。

以下に代表的な市販後の臨床成績 (The Development of Anti Retroviral Therapy in Africa (DART) 試験の事後解析) を示します。

DART 試験^{#1}は英国 Medical Research Council (MRC) ^{#2}が実施した市販後の臨床試験であり、96 週間にわたる安全性データを MRC より入手し、英国ヴィーブヘルスケア社で被験者をベースラインの Ccr の重症

度（50mL/min 以上、30～49mL/min、30mL/min 未満）別に層別し、安全性について事後解析を行いました [Ross, 2019]。その結果、Ccr が 30～49mL/min と 50mL/min 以上の HIV 患者にラミブジン 300mg/日を投与したときの 96 週間にわたる安全性プロファイルは同程度であり、Ccr 30～49mL/min 群で新たな又は特記すべき有害事象は発現しないことが示唆されました。

#1：DART 試験は、抗レトロウイルス療法（ART）未治療のアフリカ人 HIV 患者での ART を管理するため、MRC で実施した非盲検非劣性無作為化臨床試験です。本試験に組み入れられた全被験者は ART としてラミブジンを含むコンビビル配合剤の BID（ラミブジンとして 300 mg/日）に加え、他の ART が併用投与されました。

#2：英国 MRC は、企業等から試験データの提供を要請された場合、MRC の審査・承認を経た後、試験データを提供しています。

参考文献

Ross LL, Walker AS, Lou Y, et al. Changes over time in creatinine clearance and comparison of emergent adverse events for HIVpositive adults receiving standard doses (300 mg/day) of lamivudine-containing antiretroviral therapy with baseline creatinine clearance of 30–49 vs≥50 mL/ min. PLoS ONE. 2019;14:e0225199.

2.2 ボカブリア錠 30mg、ボカブリア水懸筋注 400mg/ボカブリア水懸筋注 600mg

「11.2 その他の副作用」

皮膚の項に「血管性浮腫」及び「蕁麻疹」を追記しました。

【改訂内容】

<ボカブリア錠 30mg>

改訂前				改訂後（下線部：追記）			
11. 副作用 (略)				11. 副作用 (略)			
11.2 その他の副作用				11.2 その他の副作用			
	1～10%未満	1%未満	頻度不明		1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛、不安、 異常な夢、不 眠症、浮動性 めまい	うつ病、 傾眠		精神・神経系	頭痛、不安、 異常な夢、不 眠症、浮動性 めまい	うつ 病、傾 眠	
消化器	悪心、下痢	嘔吐、腹 痛、鼓腸		消化器	悪心、下痢	嘔吐、腹 痛、鼓腸	
皮膚	発疹			皮膚	発疹		<u>血管性浮 腫、蕁麻疹</u>
以下、略				以下、略			
リルピビリン製剤併用時の経口剤及び注射剤における 発現頻度				リルピビリン製剤併用時の経口剤及び注射剤における 発現頻度			

<ボカブリア水懸筋注 400mg/ボカブリア水懸筋注 600mg>

改訂前					改訂後（下線部：追記）				
11. 副作用 (略)					11. 副作用 (略)				
11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用				
	10% 以上	1~10%未 満	1% 未満	頻度 不明		10% 以上	1~10%未 満	1% 未満	頻度 不明
精神・神 経系		頭痛、不 安、異常な 夢、不眠 症、浮動性 めまい	うつ病、 傾眠	血管迷走 神経性反 応	精神・神 経系		頭痛、不 安、異常な 夢、不眠 症、浮動性 めまい	うつ 病、 傾眠	血管迷走 神経性反 応
消化器		悪心、下痢	嘔吐、腹 痛、鼓腸		消化器		悪心、下痢	嘔吐、 腹痛、 鼓腸	
皮膚		発疹			皮膚		発疹		<u>血管性浮 腫、蕁麻疹</u>
以下、略					以下、略				
リルピピリン製剤併用時の経口剤及び注射剤における 発現頻度					リルピピリン製剤併用時の経口剤及び注射剤における 発現頻度				

【改訂理由】

海外において市販後にボカブリア錠 30mg 又はボカブリア水懸筋注 400mg/ボカブリア水懸筋注 600mg と関連性が否定できない血管性浮腫及び蕁麻疹を発現した症例が集積されたことから、ボカブリアの企業中核データシート（CCDS）が改訂されたため、本邦の電子添文の「11.2 その他の副作用」の項にも追記し、注意喚起することとしました。

医薬品電子添文改訂情報は PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に改訂指示内容、最新の電子添文並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されます。あわせてご利用ください。

本剤の最新の電子添文等は、専用アプリ「添文ナビ」より、GS1 バーコードを読み取りの上、ご参照ください。

エプジコム 配合錠	 (01)14987246738023	コンビビル 配合錠	 (01)14987246702024
ドウベイト 配合錠	 (01)14987246785010	トリーメク 配合錠	 (01)14987246776018
ボカブリア 錠 30mg	 (01)14987246786017	ボカブリア 水懸筋注 400mg/ ボカブリア 水懸筋注 600mg	 (01)14987246786031

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



SHIONOGI

プロモーション提携：

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-1-8

PI-11749-D2307N

HIV-G-2(K1)

作成年月 2023年7月作成