

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（2018年）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

ドルテグラビルナトリウム・ラミブジン配合錠

## ドゥベイト配合錠

Dovato Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	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
一般名	和名：ドルテグラビルナトリウム/ラミブジン（JAN） 洋名：Dolutegravir Sodium/Lamivudine（JAN） dolutegravir/lamivudine（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年1月14日 薬価基準収載年月日：2020年1月22日 販売開始年月日：2020年1月31日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィーブヘルスケア株式会社 販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社 プロモーション提携：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 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） 医療関係者向けホームページ <a href="http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/medical/medical.html">http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/medical/medical.html</a>

本IFは2020年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	11
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	11
2. 製品の治療学的特性	1	9. 溶出性	11
3. 製品の製剤学的特性	2	10. 容器・包装	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(2) 包装	12
(1) 承認条件	3	(3) 予備容量	12
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(4) 容器の材質	12
6. RMPの概要	4	11. 別途提供される資材類	12
		12. その他	12
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	5	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	13
1. 販売名	5	1. 効能又は効果	13
(1) 和名	5	2. 効能又は効果に関連する注意	13
(2) 洋名	5	3. 用法及び用量	13
(3) 名称の由来	5	(1) 用法及び用量の解説	13
2. 一般名	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(1) 和名（命名法）	5	4. 用法及び用量に関連する注意	14
(2) 洋名（命名法）	5	5. 臨床成績	15
(3) ステム（stem）	5	(1) 臨床データパッケージ	15
3. 構造式又は示性式	5	(2) 臨床薬理試験	15
4. 分子式及び分子量	6	(3) 用量反応探索試験	17
5. 化学名（命名法）又は本質	6	(4) 検証的試験	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	(5) 患者・病態別試験	41
		(6) 治療的使用	41
		(7) その他	42
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	7	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	50
1. 物理化学的性質	7	1. 薬理学的に関連ある化合物 又は化合物群	50
(1) 外観・性状	7	2. 薬理作用	50
(2) 溶解性	7	(1) 作用部位・作用機序	50
(3) 吸湿性	7	(2) 薬効を裏付ける試験成績	50
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	7	(3) 作用発現時間・持続時間	52
(5) 酸塩基解離定数	8		
(6) 分配係数	8	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	53
(7) その他の主な示性値	8	1. 血中濃度の推移	53
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	(1) 治療上有効な血中濃度	53
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	53
		(3) 中毒域	57
		(4) 食事・併用薬の影響	57
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	10	2. 薬物速度論的パラメータ	57
1. 剤形	10	(1) 解析方法	57
(1) 剤形の区別	10	(2) 吸収速度定数	58
(2) 製剤の外観及び性状	10	(3) 消失速度定数	58
(3) 識別コード	10	(4) クリアランス	58
(4) 製剤の物性	10	(5) 分布容積	58
(5) その他	10	(6) その他	58
2. 製剤の組成	10	3. 母集団（ポピュレーション）解析	59
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	10	(1) 解析方法	59
(2) 電解質等の濃度	10	(2) パラメータ変動要因	59
(3) 熱量	10		
3. 添付溶解液の組成及び容量	10		
4. 力価	11		
5. 混入する可能性のある夾雑物	11		
6. 製剤の各種条件下における安定性	11		

4.	吸収	60	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>91</b>
5.	分布	61	1. 薬理試験	91
	(1) 血液-脳関門通過性	61	(1) 薬効薬理試験	91
	(2) 血液-胎盤関門通過性	61	(2) 安全性薬理試験	91
	(3) 乳汁への移行性	61	(3) その他の薬理試験	92
	(4) 髄液への移行性	62	2. 毒性試験	92
	(5) その他の組織への移行性	62	(1) 単回投与毒性試験	92
	(6) 血漿蛋白結合率	63	(2) 反復投与毒性試験	92
6.	代謝	63	(3) 遺伝毒性試験	94
	(1) 代謝部位及び代謝経路	63	(4) がん原性試験	94
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種、寄与率	64	(5) 生殖発生毒性試験	94
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	65	(6) 局所刺激性試験	95
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	65	(7) その他の特殊毒性	95
7.	排泄	65	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>96</b>
8.	トランスポーターに関する情報	67	1. 規制区分	96
9.	透析等による除去率	67	2. 有効期間	96
10.	特定の背景を有する患者	69	3. 包装状態での貯法	96
11.	その他	72	4. 取扱い上の注意	96
			5. 患者向け資材	96
			6. 同一成分・同効薬	96
			7. 国際誕生年月日	96
			8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	97
			9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	97
			10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	97
			11. 再審査期間	97
			12. 投薬期間制限に関する情報	97
			13. 各種コード	97
			14. 保険給付上の注意	97
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>		<b>73</b>	<b>X I. 文献</b>	<b>98</b>
1.	警告内容とその理由	73	1. 引用文献	98
2.	禁忌内容とその理由	73	2. その他の参考文献	100
3.	効能又は効果に関連する注意 とその理由	74	<b>X II. 参考資料</b>	<b>101</b>
4.	用法及び用量に関連する注意 とその理由	74	1. 主な外国での発売状況	101
5.	重要な基本的注意とその理由	74	2. 海外における臨床支援情報	102
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	76	(1) 妊婦に関する海外情報	102
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	76	(2) 小児等に関する記載	105
	(2) 腎機能障害患者	76	<b>X III. 備考</b>	<b>106</b>
	(3) 肝機能障害患者	77	その他の関連資料	106
	(4) 生殖能を有する者	77		
	(5) 妊婦	77		
	(6) 授乳婦	79		
	(7) 小児等	79		
	(8) 高齢者	80		
7.	相互作用	80		
	(1) 併用禁忌とその理由	80		
	(2) 併用注意とその理由	81		
8.	副作用	85		
	(1) 重大な副作用と初期症状	85		
	(2) その他の副作用	88		
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	90		
10.	過量投与	90		
11.	適用上の注意	90		
12.	その他の注意	90		
	(1) 臨床使用に基づく情報	90		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	90		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ドゥベイト配合錠(以下、本剤)は、ViiV Healthcare 社により開発されたインテグラーゼ阻害剤(以下、INSTI)であるドルテグラビル(以下、DTG) 50mg 及び核酸系逆転写酵素阻害剤(以下、NRTI)であるラミブジン(以下、3TC) 300mg を配合した製剤であり、1日1回1錠の服用でヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療が可能である。

HIV 感染症は、HIV が免疫担当細胞(主として CD4 陽性リンパ球)に感染し、免疫系が徐々に破壊されていく進行性の疾患である。HIV に感染すると CD4 陽性リンパ球数が減少し、無症候期を経て、最終的には様々な日和見感染症や悪性腫瘍を併発し、後天性免疫不全症候群(AIDS)となる。このように、AIDS は高度の全身性免疫不全症によって特徴づけられる疾患であり、人類が直面する最も深刻な医療問題の一つとなっている。

2017 年末時点での世界の HIV 感染者及び AIDS 患者数は 3,690 万人、新規の HIV 感染者数は年間 180 万人と報告されている。一方、本邦では、2017 年に報告された新規の HIV 感染者及び AIDS 患者の年間件数は 1,389 件であり、2017 年末時点での累積件数は、28,832 件と報告されている。

1990 年代後半以降、HIV 感染症患者に対する抗レトロウイルス療法(ART)は、一貫して NRTI 2 剤+INSTI 1 剤、NRTI 2 剤+プロテアーゼ阻害剤 1 剤(リトナビル併用)、NRTI 2 剤+非核酸系逆転写酵素阻害剤 1 剤を組み合わせた治療が基本とされてきた。しかしながら ART を開始した HIV 感染症患者は生涯治療を継続する必要があるため、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る。そこで、副作用の軽減や服用の簡便化等を目指し、DTG と 3TC の 2 剤併用レジメンによる本配合剤の開発を行った。本邦においては、DTG はデビケイ錠として 2014 年 3 月に、3TC はエビビル錠として 1997 年 2 月に「HIV 感染症」を効能・効果としてそれぞれ製造販売承認を取得している。

本剤の開発においては、ART 未治療である成人の HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相試験 2 試験 [204861 (GEMINI-1) 試験及び 205543 (GEMINI-2) 試験、148 週投与] を海外で実施し、主要評価である投与 48 週時点で良好な臨床試験成績が得られたことから、これらの成績を用いて米国で 2019 年 4 月に世界で初めて承認され、次いで欧州で 2019 年 7 月に承認された。2020 年 3 月現在、世界 9 ヶ国で承認され (USA、EU、カナダ、オーストラリア、チリ、香港、サウジアラビア、日本、韓国)、10 ヶ国以上で承認申請が行われている。

今般、本邦において「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて」(平成 10 年 11 月 12 日付医薬審第 1015 号)に基づき、主に米国での承認申請資料を用いて「新医療用配合剤」として製造販売承認申請を行い、2020 年 1 月に製造販売承認を取得した。

また、ウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象とした国際共同第 III 相試験 [204862 (TANGO) 試験、200 週投与] を実施し、この成績を用いて、2020 年 6 月に抗 HIV 既治療患者に対しても使用できるよう「効能又は効果に関連する注意」の項の改訂を行った。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 主要な耐性変異 (IAS-USA 定義) を有さず、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者 714 例を対象とした二重盲検比較試験である海外第 III 相試験 (GEMINI-1 : 204861 試験) において、ドルテグラビル 50mg とラミブジン 300mg の 1 日 1 回併用投与群 (DTG+3TC 群) に 356 例、ドルテグラビルと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 1 日 1 回併用投与群 (DTG+TDF・FTC 群) に 358 例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、DTG+3TC 群の 90% に対して、DTG+TDF・FTC 群は 93% であり、調整した群間差の 95% 信頼区間の下限値 (-6.7%) は、非劣性マージン (-10%) より大きく、DTG+TDF・FTC レジメンに対する DTG+3TC レジメンの非劣性が検証された。

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)

## I. 概要に関する項目

- (2) 主要な耐性変異 (IAS-USA 定義) を有さず、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者 719 例を対象とした二重盲検比較試験である海外第 III 相試験 (GEMINI-2 : 205543 試験) において、ドルテグラビル 50mg とラミブジン 300mg の 1 日 1 回併用投与群 (DTG+3TC 群) に 360 例、ドルテグラビルと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 1 日 1 回併用投与群 (DTG+TDF・FTC 群) に 359 例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、DTG+3TC 群の 93% に対して、DTG+TDF・FTC 群は 94% であり、調整した群間差の 95% 信頼区間の下限値 (-4.3%) は、非劣性マージン (-10%) より大きく、DTG+TDF・FTC レジメンに対する DTG+3TC レジメンの非劣性が検証された。

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)

- (3) 主要な NRTI 耐性変異又は主要な INSTI 耐性変異 (IAS-USA 定義) を有さず、抗レトロウイルス療法 (TAF・FTC と INSTI、NNRTI 又は PI のいずれか 1 剤) によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 741 例 (日本人患者 11 例を含む) を対象とした非盲検比較試験である国際共同第 III 相試験 (TANGO : 204862 試験) において、本剤 1 日 1 回投与群に 369 例、現行のレジメンを継続する群 (継続投与群) に 372 例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与 48 週時のウイルス学的な治療失敗であった被験者の割合は、本剤群の 0.3% に対して、継続投与群は 0.5% であり、調整した群間差の 95% 信頼区間の上限値 (0.7%) は、非劣性マージン (4%) より小さく、継続投与レジメンに対する本剤の非劣性が検証された。

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)

- (4) 海外第 III 相試験 (GEMINI-1 : 204861 試験) において、副作用発現頻度は、DTG+3TC 群で 20% (71/356 例) であった。主な副作用は、頭痛 4% (14/356 例)、悪心 2% (8/356 例)、不眠症 2% (7/356 例)、傾眠 2% (7/356 例)、下痢 2% (6/356 例) 及び疲労 2% (6/356 例) であった。(投与 48 週時)

海外第 III 相試験 (GEMINI-2 : 205543 試験) において、副作用発現頻度は、DTG+3TC 群で 15% (55/360 例) であった。主な副作用は、下痢 2% (8/360 例)、頭痛 2% (7/360 例)、悪心 2% (6/360 例) 及び不眠症 2% (6/360 例) であった。(投与 48 週時)

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)

国際共同第 III 相試験 (TANGO : 204862 試験) において、副作用発現頻度は、本剤群で 12% (45/369 例) であった。主な副作用は、不眠症 2% (6/369 例)、悪心 1% (5/369 例)、下痢 1% (4/369 例) 及び不安 1% (4/369 例) であった。(投与 48 週時)

重大な副作用として、薬剤性過敏症症候群 (頻度不明)、赤芽球瘡 (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%)、膵炎 (頻度不明)、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%)、横紋筋融解症 (頻度不明)、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)、心不全 (頻度不明)、肝機能障害 (0.1%)、黄疸 (頻度不明) が報告されている。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤はインテグラーゼ阻害剤であるドルテグラビルと、核酸系逆転写酵素阻害剤であるラミブジンの 2 剤の配合剤である。(VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照)



## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

## (1) 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. 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。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL にて公表されている。

医薬品医療機器情報提供ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）について」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

## (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない



6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項												
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】										
<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬剤性過敏症症候群</li> <li>・肝胆道系障害（薬物性肝障害（DILI）及びその他の臨床的に意味のあるトランスアミナーゼ増加）</li> <li>・免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）</li> <li>・重篤な血液障害</li> <li>・瘰癧</li> <li>・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）</li> <li>・筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）</li> <li>・ニューロパチー、錯乱状態、痙攣</li> <li>・心不全</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重篤な発疹（DAIDS グレード3又は4）</li> <li>・神経管閉鎖障害</li> <li>・腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用</li> <li>・体脂肪の再分布／蓄積</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊婦</li> <li>・長期使用</li> <li>・日本人 HIV 感染症患者における安全性</li> </ul>										
有効性に関する検討事項												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> <li>・長期使用時における有効性（薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む）</li> <li>・日本人における本剤の薬物動態</li> </ul>												
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動										
<table border="1"> <tr> <td>医薬品安全性監視計画</td> </tr> <tr> <td>通常 of 医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加 of 医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査</li> <li>・HIV 感染症患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（日本人における本剤の薬物動態）（204862 試験：TANGO 試験）</li> </ul> </td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画	通常 of 医薬品安全性監視活動	追加 of 医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査</li> </ul>	有効性に関する調査・試験の計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査</li> <li>・HIV 感染症患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（日本人における本剤の薬物動態）（204862 試験：TANGO 試験）</li> </ul>	<table border="1"> <tr> <td>リスク最小化計画</td> </tr> <tr> <td>通常 of リスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加 of リスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> </ul> </td> </tr> </table>	リスク最小化計画	通常 of リスク最小化活動	追加 of リスク最小化活動	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> </ul>
医薬品安全性監視計画												
通常 of 医薬品安全性監視活動												
追加 of 医薬品安全性監視活動												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査</li> </ul>												
有効性に関する調査・試験の計画												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査</li> <li>・HIV 感染症患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（日本人における本剤の薬物動態）（204862 試験：TANGO 試験）</li> </ul>												
リスク最小化計画												
通常 of リスク最小化活動												
追加 of リスク最小化活動												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> </ul>												

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ドウベイト配合錠

(2) 洋名

DOVATO combination tablets

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ドルテグラビルナトリウム/ラミブジン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Dolutegravir Sodium/Lamivudine（JAN）

dolutegravir/lamivudine（INN）

(3) ステム（stem）

ドルテグラビルナトリウム

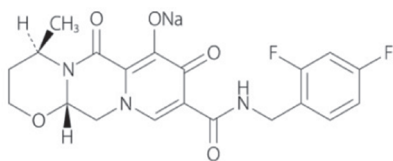
HIV インテグラーゼ阻害剤：tegravir

ラミブジン

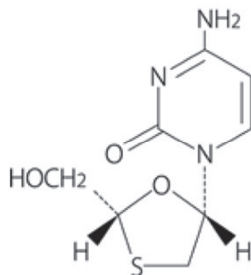
抗悪性腫瘍剤、抗ウイルス剤：vudine

### 3. 構造式又は示性式

ドルテグラビルナトリウム



ラミブジン



**4. 分子式及び分子量**

ドルテグラビルナトリウム

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub>

分子量：441.36

ラミブジン

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：229.26

**5. 化学名（命名法）又は本質**

ドルテグラビルナトリウム

Monosodium (4*R*, 12*aS*)-9-[[{(2, 4-difluorophenyl) methyl] carbamoyl]-4-methyl-6, 8-dioxo-3, 4, 6, 8, 12, 12*a*-hexahydro-2*H*-pyrido [1', 2' : 4, 5] pyrazino [2, 1-*b*] [1, 3] oxazin-7-olate

ラミブジン

1-[(2*R*, 5*S*)-2-hydroxymethyl-1, 3-oxathiolan-5-yl] cytosine

**6. 慣用名、別名、略号、記号番号**

開発コード：GSK3515864

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

ドルテグラビルナトリウム

白色～淡黄白色の粉末である。

ラミブジン

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

#### (2) 溶解性

ドルテグラビルナトリウム

水に溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

各種溶媒に対するドルテグラビルナトリウムの溶解度（25℃）

溶媒	溶液 pH	溶解（mg/mL）	
メタノール	—	0.499	極めて溶けにくい
エタノール（99.5）	—	0.076	ほとんど溶けない
2-プロパノール	—	0.009	ほとんど溶けない
アセトニトリル	—	0.006	ほとんど溶けない
水 <sup>1</sup>	10.1（21℃における飽和溶液）	3.176	溶けにくい
FaSSIF <sup>1,2</sup>	6.5	0.239	極めて溶けにくい
FeSSIF <sup>1,3</sup>	5.0	0.170	極めて溶けにくい
SGF <sup>1,4</sup>	1.2	0.021	ほとんど溶けない

1 8時間後に採取した人工胃液を4時間平衡化した溶液

2 FaSSIF：Fasted State Simulated Intestinal Fluid；絶食下人工腸液

3 FeSSIF：Fed State Simulated Intestinal Fluid；栄養下人工腸液

4 SGF：Simulated Gastric Fluid；人工胃液

ラミブジン

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

#### (3) 吸湿性

ドルテグラビルナトリウム

温度 25℃、湿度 0～90%RH で約 1.2%（w/w）の可逆的な吸収を認める。

ラミブジン

吸湿性は認められない。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ドルテグラビルナトリウム

融点：1型結晶は約 350℃で溶融と同時に分解する。

ラミブジン

融点：約 176℃

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

(5) 酸塩基解離定数

ドルテグラビルナトリウム

pKa=8.2

ラミブジン

pKa=4.30

(6) 分配係数

ドルテグラビルナトリウム

Log P : 2.16±0.01 (23°C)

ラミブジン

Log P : -0.9 (1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

ドルテグラビルナトリウム

pH=10.1 (21°Cにおける飽和溶液)

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  : -37° (4.0mg/mL DMSO 溶液)

ラミブジン

本品の水溶液の pH は約 6.9 である。

本品の比旋光度は約-96° である。

本品には対掌体及び2つのジアステレオアイソマーが存在する。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

ドルテグラビルナトリウム

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験	25°C、60%RH 30°C、65%RH	24 箇月	二重にした低密度 ポリエチレン袋	性状 確認試験 類縁物質 ジアステレオマー 光学異性体 残留溶媒 水分 結晶形 粒子径 定量	変化なし
加速試験	40°C、75%RH	6 箇月			変化なし
苛酷試験	温度	50°C	二重にした低密度 ポリエチレン袋		変化なし
	温度・湿度	40°C、75%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)		変化なし
	光	総照度：120 万 lx·h 以上 総放射エネルギー： 200 W·h/m <sup>2</sup> 以上	シャーレ (開放)		表面に規格 の範囲内で 着色を認め た。その他の 項目は変化 なし

ラミブジン

試験区分	保存条件			保存期間 (箇月)	保存形態	試験結果	
	温度 (℃)	湿度 (%RH)	光				
長期保存試験	30	50	暗所	36	封をした2重の プラスチック袋	いずれの測定項目 でも変化なし	
		60		18			
加速試験	40	75	暗所	6	封をした2重の プラスチック袋	いずれの測定項目 でも変化なし	
苛酷試験	温度・湿度	40	75	暗所	9	封をした2重の プラスチック袋	いずれの測定項目 でも変化なし
	光	23	規定なし	約 16,000 lx	1		

3. 有効成分の確認試験法、定量法

ドルテグラビルナトリウム、ラミブジンの確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

ドルテグラビルナトリウム、ラミブジンの定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目


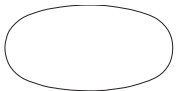

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

白色のフィルムコーティング錠

販売名	表	裏	側面	質量
ドウベイト配合錠				918mg
	長径：約 18.7mm 短径：約 9.6mm		厚さ：約 5.8mm	

(3) 識別コード

SV 137

(4) 製剤の物性

硬度：22-29kp

(5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ドウベイト配合錠
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） 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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない



## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質は、製剤中では増加しない。  
製剤特有の分解生成物は認められていない。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験		30℃、75%RH	24 箇月	ポリエチレン製 容器、 ポリプロピレン 製キャップ	性状 類縁物質 溶出性 含量	変化なし
加速試験		40℃、75%RH	6 箇月			変化なし
苛酷 試験	温度	50℃、成り行き湿度	3 箇月	無包装		変化なし
	湿度	30℃、75%RH	1 箇月			変化なし
	光	総照度：120 万 lx・h 以上 総放射エネルギー：200 W・h/m <sup>2</sup> 以上			変化なし	

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 9. 溶出性

（方法）日局 溶出試験法 第2法（パドル法）

条件：回転数 毎分 65 回転

試験液：ラウリル硫酸ナトリウム・リン酸二水素ナトリウム溶液

（結果）ラミブジンの 15 分後の平均溶出率は 80%以上であった。

（結果）ドルテグラビルの 20 分後の平均溶出率は 80%以上であった。

## 10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ドゥベイト配合錠は乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐための CRSF（Child Resistant & Senior Friendly）包装\*を採用している（プッシュアンドターンタイプ）。

\* 乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐため、乳幼児には容易に開けられない一方、高齢者でも取り出すことができるように設計した包装である。

CRSF 包装（プッシュアンドターンタイプ）の開け方

・ボトルのキャップを押しながら回し、キャップを取る。

---

#### IV. 製剤に関する項目

---

(2) 包装

30錠 [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリエチレン製容器、ポリプロピレン製キャップ

**11. 別途提供される資材類**

該当しない

**12. その他**

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

HIV 感染症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

・抗 HIV 薬による治療経験のない患者。なお、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]

・ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ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。[17.1.3 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。

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]

（解説）

5.1 本剤は、以下のいずれかの HIV 感染症患者に使用すること。

- ・抗 HIV 薬による治療経験のない HIV 感染症患者
- ・ウイルス学的抑制が得られている以下の患者

①ウイルス学的失敗の経験がない患者

②切り替え前 6 ヶ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）が得られている患者

③本剤の有効成分に対する耐性関連変異を持たない患者

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る。耐性変異は薬剤の効果に関連するため、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る。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。

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ある。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）を用いるようにすること。使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を熟読すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は、既承認成分であるドルテグラビルとラミブジンを配合した製剤である。本剤の用法・用量は、ド

ルテグラビルとラミブジンのそれぞれの既承認の用法・用量（テビケイ錠 添付文書、エピビル錠 添付文書）、海外で実施された小児患者（12歳以上、18歳未満）から得られたドルテグラビルとラミブジンの薬物動態のデータが成人と同様で有効性データへ外挿可能であったことに加え、両薬剤の間に意義のある薬物相互作用がないことに基づき設定した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 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。

（解説）

7.1、7.2 「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

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る。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こと。

## 5. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ

主な臨床データパッケージは、下表の通りである。

すべて海外で実施した臨床試験

Phase (評価/参考)	試験番号	対象	目的	概要	投与期間
ドルテグラビルとラミブジンの2成分の試験					
第I相 (評価)	204993 試験 <sup>1)</sup>	健康成人	2種類のDTG・3TCをDTG又は3TC単剤と比較する、相対的バイオアベイラビリティ試験	無作為化、非盲検、クロスオーバー試験、30例 対照群：DTG 50mg+3TC 300mg、試験群：DTG 50mg・3TC 300mg FDC Code AA, AB	単回
第I相 (評価)	204994 試験 <sup>2)</sup>	健康成人	2種類のDTG・3TCをDTG又は3TC単剤と比較する生物学的同等性及び食事の影響試験	2 Partスタディ 無作為化、非盲検、クロスオーバー試験、76例 [Part1] 対照薬 (DTG 50mg+3TC 300mg 各単剤)、又は試験薬 (DTG 50mg・3TC 300mg FDC Code AH) を投与 [Part2] 対照薬 (DTG 50mg+3TC 300mg 各単剤)、又は試験薬 (DTG 50mg・3TC 300mg FDC Code AK) を投与	単回
第III相 (評価)	GEMINI-1 : 204861 試験 <sup>3)</sup>	抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者	有効性、安全性	無作為化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較、非劣性試験 DTG 50mg +3TC 300mg 1日1回投与、356例 DTG 50mg+TDF・FTC 300mg・200mg 1日1回投与、358例	148 週間
第III相 (評価)	GEMINI-2 : 205543 試験 <sup>4)</sup>	抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者	有効性、安全性	無作為化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較、非劣性試験 DTG 50mg +3TC 300mg 1日1回投与、360例 DTG 50mg+ TDF・FTC 300mg・200mg 1日1回投与、359例	148 週間

DTG：ドルテグラビル、3TC：ラミブジン、TDF：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、FTC：エムトリシタビン

## (2) 臨床薬理試験

## ドルテグラビルナトリウム及びラミブジン

健康成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（第I相試験：204993試験）<sup>1)</sup>

健康成人（30例）を対象に、試験薬 [DTG 50mg・3TC 300mg 固定用量配合剤（FDC）（製剤コードAA又は製剤コードAB）] 及び対照薬（DTG 50mg（臨床用製剤）とエピビル錠 300mgの併用投与）を空腹時に単回経口投与した。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

有害事象は7例(23%)で認められたが、2例以上の被験者で報告された有害事象はなく、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。死亡や重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象はなかった。

1) 社内資料：海外臨床試験(204993)

### 健康成人を対象とした生物学的同等性試験(第I相試験：204994試験)<sup>2)</sup>

健康成人を対象に、試験薬(Part 1ではDTG 50mg・3TC 300mg FDC製剤コードAH、Part 2ではFDC製剤コードAK)及び対照薬(DTG 50mgと3TC 300mgの併用投与)を単回経口投与した。いずれのPartでも、第1期及び2期で76例に試験薬及び対照薬を空腹時に、第3期で16例に試験薬を食後(高脂肪食)に投与した。

有害事象がFDC製剤コードAHで18例(24%)、FDC製剤コードAKで12例(16%)、対照薬で29例(19%)に発現した。このうち、治験薬との因果関係があると認められた被験者は、FDC製剤コードAHで5例(7%)、FDC製剤コードAKで5例(7%)、対照薬で8例(5%)であった。いずれのPartでも、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象はPart 1で2例、Part 2で1例あり、いずれの事象も治験薬との因果関係ありと判断されなかった。

2) 社内資料：海外臨床試験(204994)

### ドルテグラビルナトリウム

#### 単回投与試験(第I相試験：ING115381試験)<sup>5)</sup>

日本人健康成人(男性6例、女性4例)にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。その結果、有害事象の発現は認められず、日本人健康成人に本剤50mgを単回投与した時の忍容性は良好であった。

#### TQT試験

##### <外国人における成績>(第I相試験：ING111856試験)<sup>6)</sup>

外国人の健康成人(42例)を対象とした無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー試験により、プラセボ、治療用量を超える250mgのドルテグラビル懸濁液、モキシフロキサシン(400mg、実薬対照)を単回経口投与した結果、ドルテグラビル投与後24時間のQTc間隔に延長は認められなかった。

5) 社内資料：第I相試験(ING115381)

輪嶋恵宏ほか：Jpn J Antibiot. 2013；66(1)：1-7.

6) 社内資料：海外第I相試験(ING111856)

Chen, S., et al. : Pharmacotherapy. 2012；32(4)：333-339.

### ラミブジン

#### 単回及び反復投与試験(第I相試験)

国内におけるB型肝炎を対象とした第I相臨床試験において、健康成人を対象に単回投与試験(50、100、300mg/回)と反復投与試験(200mg/日、7日間)が行われ、安全性が確認された<sup>7)</sup>。また、オランダにおいて少数例のHIV感染症を対象に単回投与による第I相試験(0.25~8.0mg/kg)が実施されたが、この試験でも忍容性が確認された<sup>8)</sup>。

7) 角尾 道夫ほか：臨床医薬. 1997；13(6)：1459-1482.

8) van Leeuwen R, et al. : AIDS. 1992；6：1471-1475.

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

## (3) 用量反応探索試験

&lt;外国人における成績&gt;

## ドルテグラビルナトリウム

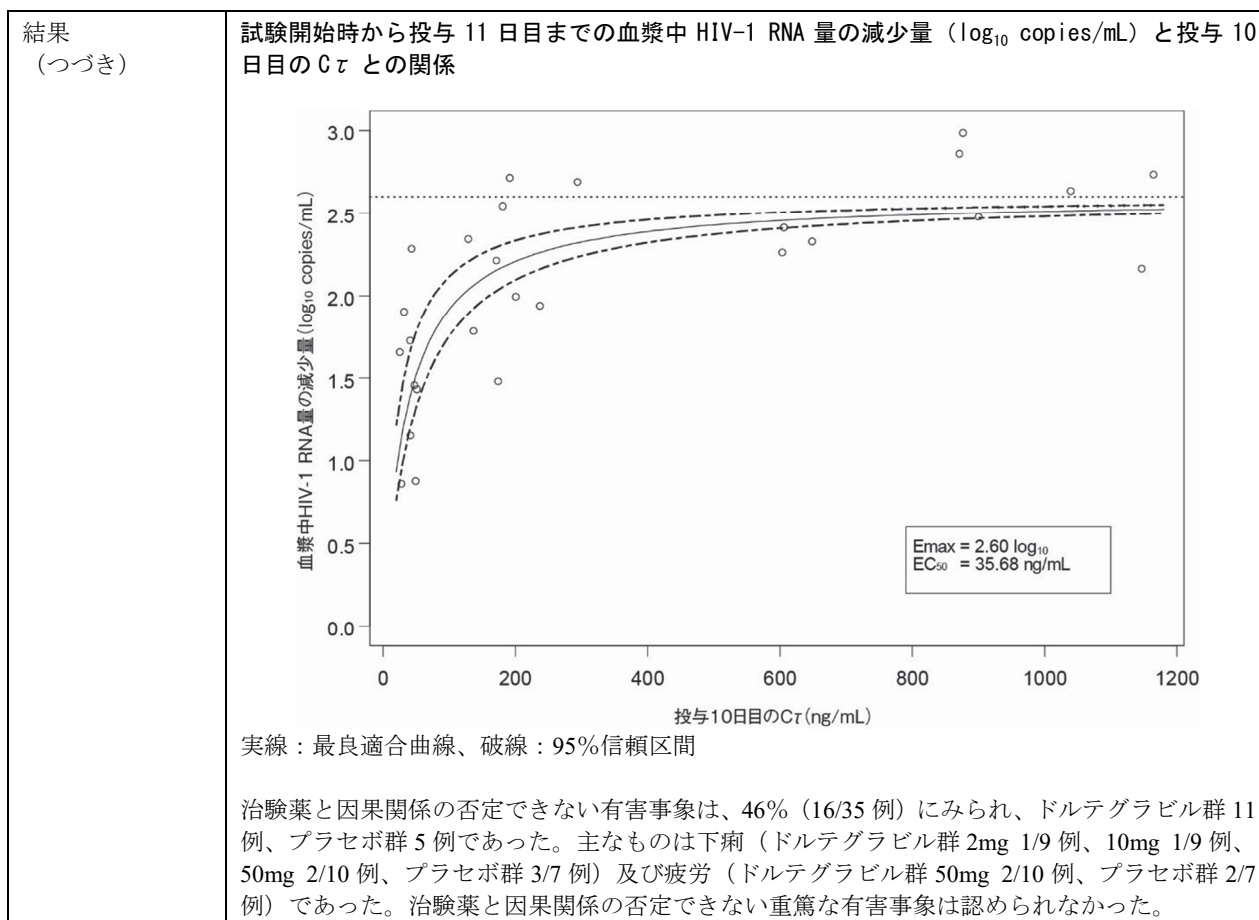
抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者又は抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験

(ING111521 試験) (前期第 II 相試験)<sup>9)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、前期第 II 相、並行群間比較、用量設定試験
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者</li> <li>・ 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剤の投与経験がなく、現在抗 HIV 薬の投与を受けていない成人 HIV 感染症患者 計 35 例</li> </ul>
試験方法	ドルテグラビル 2mg、10mg、50mg 又はプラセボを 1 日 1 回、10 日間投与した。
主な登録基準	CD4 陽性リンパ球数が 100/mm <sup>3</sup> 以上 HIV-1 RNA 量が 5,000 copies/mL 以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がある者</li> <li>・ ドルテグラビル投与開始前 30 日以内の放射線療法又は細胞傷害性化学療法剤での治療</li> <li>・ ドルテグラビル投与開始前 30 日以内の免疫調節剤 (全身性コルチコステロイド、インターロイキン、インターフェロン等) 又は既知の抗 HIV 活性を有する薬剤 (ヒドロキシウレア又はホスカルネット等) による治療</li> <li>・ Center for Disease Control and Prevention (CDC) カテゴリー C の患者 (全身療法を必要としないカポジ肉腫は除く)</li> </ul>
主要評価項目	投与 11 日目の血漿中 HIV-1 RNA のベースラインからの変化量 PK、PK/薬力学 (PD)、安全性、忍容性
主な副次評価項目	ウイルス学的効果、血漿中 HIV-1 RNA 量の変化
結果	<p>35 例の患者 (ドルテグラビル 2mg 投与群 9 例、10mg 投与群 9 例、50mg 投与群 10 例、プラセボ投与群 7 例) を組入れた。すべての用量のドルテグラビル投与群において、プラセボ群と比較して試験開始時から投与 11 日目までの血漿中 HIV-1 RNA 量の有意な減少が認められ (<math>p &lt; 0.001</math>、ANCOVA)、平均減少量は 1.51~2.46 log<sub>10</sub> copies/mL であった。さらに、ウイルス量の減少について、用量反応関係が認められた。ドルテグラビル 50mg 投与群の大部分の患者 (10 例中 7 例) で、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した。</p> <p>薬物動態のばらつきは変動係数の範囲 25~50% で、血漿中 HIV-1 RNA 量の減少は最大効果 (Emax) モデルを使用した時の次回投与直前の血中濃度 (concentration at the end of the dosing period : C<sub>τ</sub>) によって最も良好に予測できた。</p> <p>同モデルに基づくと、90%有効濃度 (90% effective concentration : EC<sub>90</sub>) は 0.32µg/mL と推定された。50mg 1 日 1 回投与群の患者の C<sub>τ</sub> 値の範囲は 0.60~1.17µg/mL であり、この値は濃度-反応曲線のプラトー上に位置した。以上のデータから、50mg 用量によって、血漿中濃度は最大のウイルス学的効果を得るのに必要な濃度を上回ることが示唆された。</p>

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。





9) 社内資料：海外臨床試験 (ING11521)

Min, S., et al. : AIDS. 2011 ; 25 (14) : 1737-1745.

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした並行群間比較用量設定試験 (SPRING-1 試験 : ING112276 試験)、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象とするオープンラベル試験 (VIKING : ING112961 試験) (後期第 II 相試験) についてはテビケイ錠 IF を参照。

### ラミブジン

#### HIV 感染症患者を対象とした反復投与試験

25 歳以上の HIV 感染症患者を対象にラミブジン 0.5~20.0mg/kg/日を 24 週間投与した結果、忍容性が示された。血清中 HIV RNA 量を測定した 20 例 (ラミブジン 1.0mg/kg/日投与群 5 例、4.0mg/kg/日投与群 5 例、8.0mg/kg/日投与群 6 例、12.0mg/kg/日投与群 4 例) において、血清中 HIV RNA 量の一過性の減少が認められた。CD4 リンパ球数は、ラミブジン 8.0mg/kg/日以上投与群で一過性に増加傾向が認められた<sup>10)</sup>。

10) Pluda, J. M., et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 (6) : 1438-1447.

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV 感染症患者を対象としたラミブジンの投与回数を比較した無作為二重盲検比較試験 (EPV20001) <sup>11)</sup>

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした無作為化、二重盲検試験で、554 名を無作為割付けし、ラミブジン 300mg 1 日 1 回 (278 名) 又はラミブジン 150mg 1 日 2 回 (276 名) を投与した。各群は人口学的背景及びベースライン特性に関し同様であった。

主要評価項目である投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA が 400 copies/mL に減少した患者の割合は 2 群間同様であった (1 日 1 回 : 64%、1 日 2 回 : 63%)。患者割合の群間差の 95%信頼区間 (-7%, 9%) は規定した  $\pm 12\%$  の範囲で、ラミブジン 300mg 1 日 1 回のラミブジン 150mg 1 日 2 回に対する同等性が確認された。スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量 100,000 copies/mL 以下の集団では、投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満に減少した患者の割合は 2 群間で同様であった (1 日 1 回 : 62%、1 日 2 回 : 67%)。一方、スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量 100,000 copies/mL 超の集団では、投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満に減少した患者の割合は 1 日 1 回投与群でより高かったが (1 日 1 回 : 68%、1 日 2 回 : 53%)、これは有害事象による投与中止患者数や追跡評価未実施の患者数が 1 日 2 回投与群で多かったことが原因と考えられた。

スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量で調整後の 95%信頼区間は (-7.1, 8.9) であった。投与 24 週後及び投与 48 週後の間に奏効率が低下したが、これは投与 40 週後から 48 週後の間に多くの患者 (23 名) が投与中止又は追跡評価未実施となったことが主な原因と考えられた。

投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合は 2 群間で同様であった (1 日 1 回 : 59%、1 日 2 回 : 61%)。患者割合の群間差の 95%信頼区間 (-9.7%, 6.6%) は規定した  $\pm 12\%$  の範囲内であった。

スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量 100,000 copies/mL 以下の集団では、投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合は 2 群間で同様であった (1 日 1 回 : 59%、1 日 2 回 : 66%)。一方、スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量 100,000 copies/mL 超の集団では、投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL に減少した患者の割合は 1 日 1 回投与群でより高かった (1 日 1 回 : 59%、1 日 2 回 : 48%)。

投与 48 週後 CD4 陽性リンパ球数の増加は 2 群間で同様であった (1 日 1 回 : 144/mm<sup>3</sup>、1 日 2 回 : 146/mm<sup>3</sup>)。HIV-1 関連病態及び疾患進行の発現率は 2 群間で同様であった。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

いずれかの群で5%以上に認められた治験薬と因果関係の否定できない有害事象

	ラミブジン 300mg 1日1回+ ジドブジン 300mg 1日2回+ エファビレンツ 600mg 1日1回 (272例) n (%)	ラミブジン 150mg 1日2回+ ジドブジン 300mg 1日2回+ エファビレンツ 600mg 1日1回 (273例) n (%)
計	208 (76)	219 (80)
悪心	84 (31)	96 (35)
浮動性めまい	76 (28)	90 (33)
夢	69 (25)	62 (23)
疲労	61 (22)	56 (21)
頭痛	48 (18)	38 (14)
発疹	38 (14)	37 (14)
睡眠障害	38 (14)	32 (12)
気分障害	30 (11)	21 (8)
嘔吐	18 (7)	28 (10)
下痢	26 (10)	18 (7)
入眠作用	15 (6)	20 (7)
食欲不振	23 (8)	14 (5)
腹痛	9 (3)	15 (5)
肝機能検査値上昇	10 (4)	13 (5)
貧血	6 (2)	13 (5)

11) 社内資料：アバカビル・ラミブジンに関する臨床試験

Moyle, G. J., et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 ; 38 (4) : 417-425.

DeJesus, E., et al. : Clin Infect Dis. 2004 ; 39 (3) : 411-418.

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験

## ＜海外第Ⅲ相試験＞

1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験 (GEMINI-1 : 204861 試験)<sup>3)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性試験
対象	主要な耐性変異 (IAS-USA 定義) <sup>12)</sup> を有さず、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者 714 例
試験方法	ドルテグラビル (DTG) 50mg とラミブジン (3TC) 300mg の 1 日 1 回併用投与群 (DTG+3TC 群) と、DTG 50mg とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF)・エムトリシタビン (FTC) 配合剤 (TDF・FTC 300mg・200mg) の 1 日 1 回併用投与群 (DTG+TDF・FTC 群) に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。 本試験はスクリーニング期 (通常、最大 28 日間)、二重盲検投与期 (Day 1~96 週)、非盲検投与期 (96 週~148 週) 及び治療継続期から構成された。 スクリーニング時の HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超) 及びスクリーニング時の CD4 陽性リンパ球数 (200/mm <sup>3</sup> 以下又は 200/mm <sup>3</sup> 超) により患者の層別化を行った。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18 歳以上の HIV-1 感染症患者。</li> <li>・スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000~500,000 copies/mL。</li> <li>・抗レトロウイルス薬の 10 日以上投与経験がない。過去に HIV PEP (Post-exposure prophylaxis) 又は PrEP (Pre-exposure prophylaxis) 投与歴のある患者については、最後の PEP/PrEP 投与が HIV 診断から 1 年を超えている者、又は最後の予防的投与から HIV 診断日まで HIV 血清反応陰性であったことの記録がある者。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CDC カテゴリー C の患者 (全身療法を必要としないカポジ肉腫、CD4 陽性リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 未満となった経験のある患者は除く)。</li> <li>・Child-Pugh 分類 (クラス C) の重度肝障害患者。</li> <li>・スクリーニング時の HBV HBs 抗原、抗 HBc 抗体、抗 HBs 抗体、及び HBV DNA の検査結果に基づく HBV 感染症と考えられる患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・HBs 抗原陽性者。</li> <li>・HBs 抗体陰性で抗 HBc 抗体陽性 (HBs 抗原陰性) 及び HBV DNA 陽性者。</li> </ul> </li> <li>・治験開始後最初の 48 週間に HCV 治療の必要性が予想される場合、及びインターフェロン又は治験期間全体を通して試験治療との間に有害な薬物間相互作用をもたらす可能性のある薬剤に基づき、HCV 治療が必要であると予想される場合。</li> <li>・スクリーニング時の検査若しくは過去の耐性試験結果から耐性変異に基づく耐性ウイルスを保有していると考えられる患者。</li> <li>・クレアチニンクリアランスが 50mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満 (CKD-EPI 式による)。</li> </ul>
主要有効性評価項目	ITT-E 集団において投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム解析)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与 24 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合</li> <li>・ウイルス抑制 (HIV-1 RNA 量 &lt; 50 copies/mL) までの時間</li> <li>・投与 24 週後、投与 48 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後における CD4 陽性リンパ球数の絶対値及びベースライン時からの変化量</li> <li>・疾患進行 (HIV 関連症状、AIDS、死亡) の発現頻度</li> <li>・ITT-E 集団において投与 24 週後、投与 48 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後に各サブグループ (年齢、人種、性別、ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数等で定義) で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム解析)</li> <li>・各サブグループにおける投与 24 週後、投与 48 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後の CD4 陽性リンパ球数のベースライン時からの変化量</li> <li>・CVW (Confirmed Virologic Withdrawal) が認められた患者における耐性変異の発現</li> </ul>

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

安全性評価項目	<p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象及び臨床検査値異常の発現頻度及び重症度</li> <li>・投与 24 週後、投与 48 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後における投与中止に至った患者の割合</li> <li>・投与 24 週後、投与 48 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後における空腹時脂質のベースラインからの変化量</li> <li>・投与 24 週後、投与 48 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後における空腹時 LDL コレステロールの Grade 2 あるいは基準値以上の発現頻度</li> </ul>																																																																															
結果	<p style="text-align: center;"><b>患者背景 (GEMINI-1 : 204861 試験、ITT-E 集団)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">患者背景</th> <th style="text-align: center;">DTG+3TC 群 (356 例)</th> <th style="text-align: center;">DTG+TDF・FTC 群 (358 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">年齢</td> <td style="text-align: center;">中央値</td> <td style="text-align: center;">32.0 歳</td> <td style="text-align: center;">33.0 歳</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">範囲</td> <td style="text-align: center;">18-69 歳</td> <td style="text-align: center;">18-66 歳</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">性別：男性の数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">297 (83%)</td> <td style="text-align: center;">306 (85%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">人種：白人の数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">243 (68%)</td> <td style="text-align: center;">248 (69%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">血漿中 HIV-1 RNA 量</td> <td style="text-align: center;">ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">282 (79%)</td> <td style="text-align: center;">282 (79%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ベースライン時、 &gt;100,000 copies/mL の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">74 (21%)</td> <td style="text-align: center;">76 (21%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">CD4 陽性リンパ球数</td> <td style="text-align: center;">ベースライン時、 ≤200/mm<sup>3</sup> の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">31 (9%)</td> <td style="text-align: center;">29 (8%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ベースライン時、 &gt;200/mm<sup>3</sup> の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">325 (91%)</td> <td style="text-align: center;">329 (92%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">B 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">C 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">26 (7%)</td> <td style="text-align: center;">28 (8%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">B 型及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">329 (92%)</td> <td style="text-align: center;">330 (92%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">データ欠損の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">1 (&lt;1%)</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">CDC カテゴリー</td> <td style="text-align: center;">HIV infection stage 0 の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">1 (&lt;1%)</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">HIV infection stage 1 の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">128 (36%)</td> <td style="text-align: center;">126 (35%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">HIV infection stage 2 の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">194 (54%)</td> <td style="text-align: center;">204 (57%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">HIV infection stage 3 の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">33 (9%)</td> <td style="text-align: center;">28 (8%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">HIV サブタイプ</td> <td style="text-align: center;">A の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">45 (13%)</td> <td style="text-align: center;">43 (12%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">B の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">237 (67%)</td> <td style="text-align: center;">236 (66%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">C の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">11 (3%)</td> <td style="text-align: center;">7 (2%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">その他の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">3 (&lt;1%)</td> <td style="text-align: center;">1 (&lt;1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効性：</p> <p>・投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (GEMINI-1 : 204861 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [主要有効性評価項目]</p> <p>ITT-E 集団において、DTG+3TC 群の患者の 90% 及び DTG+TDF・FTC 群の患者の 93% が、有効性の主要評価項目である投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満 (Snapshot アルゴリズム解析) を達成した。調整した群間差の 95% 信頼区間の下限值 (-6.7%) が -10% より大きかったことから、非劣性マージン 10% の仮定に基づき、投与 48 週後における DTG+3TC の有効性は、DTG+TDF・FTC と比較して非劣性であることが検証された。</p>	患者背景		DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF・FTC 群 (358 例)	年齢	中央値	32.0 歳	33.0 歳	範囲	18-69 歳	18-66 歳	性別：男性の数 (割合)		297 (83%)	306 (85%)	人種：白人の数 (割合)		243 (68%)	248 (69%)	血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL の患者数 (割合)	282 (79%)	282 (79%)	ベースライン時、 >100,000 copies/mL の患者数 (割合)	74 (21%)	76 (21%)	CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、 ≤200/mm <sup>3</sup> の患者数 (割合)	31 (9%)	29 (8%)	ベースライン時、 >200/mm <sup>3</sup> の患者数 (割合)	325 (91%)	329 (92%)	B 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (割合)		0	0	C 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (割合)		26 (7%)	28 (8%)	B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数 (割合)		0	0	B 型及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者数 (割合)		329 (92%)	330 (92%)	データ欠損の患者数 (割合)		1 (<1%)	0	CDC カテゴリー	HIV infection stage 0 の患者数 (割合)	1 (<1%)	0	HIV infection stage 1 の患者数 (割合)	128 (36%)	126 (35%)	HIV infection stage 2 の患者数 (割合)	194 (54%)	204 (57%)	HIV infection stage 3 の患者数 (割合)	33 (9%)	28 (8%)	HIV サブタイプ	A の患者数 (割合)	45 (13%)	43 (12%)	B の患者数 (割合)	237 (67%)	236 (66%)	C の患者数 (割合)	11 (3%)	7 (2%)	その他の患者数 (割合)	3 (<1%)	1 (<1%)
患者背景		DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF・FTC 群 (358 例)																																																																													
年齢	中央値	32.0 歳	33.0 歳																																																																													
	範囲	18-69 歳	18-66 歳																																																																													
性別：男性の数 (割合)		297 (83%)	306 (85%)																																																																													
人種：白人の数 (割合)		243 (68%)	248 (69%)																																																																													
血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL の患者数 (割合)	282 (79%)	282 (79%)																																																																													
	ベースライン時、 >100,000 copies/mL の患者数 (割合)	74 (21%)	76 (21%)																																																																													
CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、 ≤200/mm <sup>3</sup> の患者数 (割合)	31 (9%)	29 (8%)																																																																													
	ベースライン時、 >200/mm <sup>3</sup> の患者数 (割合)	325 (91%)	329 (92%)																																																																													
B 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (割合)		0	0																																																																													
C 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (割合)		26 (7%)	28 (8%)																																																																													
B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数 (割合)		0	0																																																																													
B 型及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者数 (割合)		329 (92%)	330 (92%)																																																																													
データ欠損の患者数 (割合)		1 (<1%)	0																																																																													
CDC カテゴリー	HIV infection stage 0 の患者数 (割合)	1 (<1%)	0																																																																													
	HIV infection stage 1 の患者数 (割合)	128 (36%)	126 (35%)																																																																													
	HIV infection stage 2 の患者数 (割合)	194 (54%)	204 (57%)																																																																													
	HIV infection stage 3 の患者数 (割合)	33 (9%)	28 (8%)																																																																													
HIV サブタイプ	A の患者数 (割合)	45 (13%)	43 (12%)																																																																													
	B の患者数 (割合)	237 (67%)	236 (66%)																																																																													
	C の患者数 (割合)	11 (3%)	7 (2%)																																																																													
	その他の患者数 (割合)	3 (<1%)	1 (<1%)																																																																													

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果 (つづき)	<b>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (投与 48 週後、ITT-E 集団)</b>		
		DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF・FTC 群 (358 例)
		投与 48 週後	投与 48 週後
	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 の患者数 (割合)	320 (90%)	332 (93%)
	両群間の差 (95%信頼区間) 注1)	-2.6% (-6.7%, 1.5%)	
	注1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子 [HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超)、CD4 陽性リンパ球数 (200/mm <sup>3</sup> 以下又は 200/mm <sup>3</sup> 超)] で調整した。		
	<b>・ウイルス学的治療アウトカム (GEMINI-1 : 204861 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) ウイルス学的治療アウトカム (HIV-1 RNA 量&lt;50 copies/mL) の概要 (投与 48 週後、ITT-E 集団) [ウイルス学的エンドポイント]</b>		
	アウトカム	DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF・FTC 群 (358 例)
	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の 患者数 (割合)	320 (90%)	332 (93%)
	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の 患者数 (割合)	13 (4%)	6 (2%)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であつ た症例 (割合)	6 (2%)	3 (<1%)	
ウイルス学的効果が不十分で中止した症 例 (割合)	3 (<1%)	1 (<1%)	
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上だつ たが他の理由で中止した症例 (割合)	3 (<1%)	2 (<1%)	
抗レトロウイルス療法を変更した症例 (割合)	1 (<1%)	0	
ウイルス学的データなしの患者数 (割合)	23 (6%)	20 (6%)	
有害事象/死亡により中止した症例 (割合)	5 (1%)	9 (3%)	
他の理由により中止した症例 (割合)	17 (5%)	11 (3%)	
データ欠損した症例 (割合)	1 (<1%)	0	
<b>・投与 24 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (GEMINI-1 : 204861 試験、投与 24 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]</b>			
ITT-E 集団において、投与 24 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、DTG+3TC 群の 92%に対して、DTG+TDF・FTC 群は 93%であり、調整群間差の 95%信頼区間の下限値 (-4.2%) が-10%より大きかったことから、非劣性マージン 10%の仮定に基づき、投与 24 週後における DTG+3TC の有効性は、DTG+TDF・FTC と比較して非劣性であることが検証された。			
<b>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (投与 24 週後、ITT-E 集団)</b>			
	DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF・FTC 群 (358 例)	
	投与 24 週後	投与 24 週後	
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 の患者数 (割合)	329 (92%)	333 (93%)	
両群間の差 (95%信頼区間) 注1)	-0.4% (-4.2%, 3.4%)		
注1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子 [HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超)、CD4 陽性リンパ球数 (200/mm <sup>3</sup> 以下又は 200/mm <sup>3</sup> 超)] で調整した。			

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。



結果 (つづき)	<p>・ウイルス抑制 (HIV-1 RNA 量&lt;50 copies/mL) までの時間 (GEMINI-1: 204861 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]</p> <p>投与 48 週後までのデータに基づいてウイルス抑制 (HIV-1 RNA 量&lt;50 copies/mL) までの時間を Kaplan-Meier 法を用いて推定したところ、両群の患者は同時期にウイルス抑制に到達していた (ウイルス抑制までの時間の中央値 = 29.0 日間)。</p>		
	<p>ウイルス抑制 (HIV-1 RNA 量&lt;50 copies/mL) までの時間 (ITT-E 集団)</p>		
		DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF・FTC 群 (358 例)
	ウイルス抑制例 (割合)	350 (98%)	352 (98%)
	中止例 (割合)	6 (2%)	6 (2%)
	Kaplan-Meier 法にて推定したウイルス抑制までの時間 (日) 注1)		
	第 1 四分位 (95%信頼区間)	29.0 (NE, NE)	29.0 (NE, NE)
	中央値 (95%信頼区間)	29.0 (NE, NE)	29.0 (NE, NE)
	第 3 四分位 (95%信頼区間)	52.0 (31.0, 57.0)	56.0 (37.0, 57.0)
	ハザード比注2) (95%信頼区間)	1.01 (0.87, 1.17)	
p 値		0.558	
<p>注 1) 信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法により推定した。 注 2) ハザード比は Cox 比例ハザードモデルにより推定した。 NE = Not Estimable.</p>			
<p>・投与 48 週後までにウイルス学的中止 (CVW : Confirmed Virologic Withdrawal) の基準を満たした患者の割合、及び耐性変異の発現 (GEMINI-1: 204861 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]</p> <p>投与 48 週後までに治験実施計画書で規定されたウイルス学的中止 (CVW) 基準を満たした患者の割合は低く、投与 48 週後までの CVW 基準該当者は DTG+3TC 群の 4 例及び DTG+TDF・FTC 群の 2 例であった。 CVW の基準を満たした患者のうち、DTG 及び 3TC 又は TDF・FTC に遺伝子型/表現型耐性を発現した患者の割合は副次評価項目の 1 つであったが、いずれかの群の CVW 基準該当者で、投与 48 週後までに治療下で INSTI 又は NRTI 耐性関連変異が発現した患者はいなかった。</p>			
<p>CVW の基準を満たした患者の割合 (ITT-E 集団)</p>			
	DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF・FTC 群 (358 例)	
投与 16 週後			
ウイルス学的無効注1)	0	0	
ウイルス学的リバウンド注2)	1 (<1%)	0	
投与 24 週後			
ウイルス学的無効注1)	0	0	
ウイルス学的リバウンド注2)	3 (<1%)	1 (<1%)	
投与 36 週後			
ウイルス学的無効注1)	0	0	
ウイルス学的リバウンド注2)	3 (<1%)	1 (<1%)	
投与 48 週後			
ウイルス学的無効注1)	0	0	
ウイルス学的リバウンド注2)	4 (1%)	2 (<1%)	
<p>注 1) 投与 12 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量の減少が 1 log<sub>10</sub> copies/mL 未満で、投与 12 週後以降も継続し (血漿中 HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満の場合は除く)、投与 24 週後以降に血漿中 HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上であり、それが確認された場合 注 2) 血漿中 HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満に抑制されていることが確認された後、200 copies/mL 以上へのリバウンドが確認された場合。CVW の基準を満たした患者は治療を中止した。</p>			

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。



結果 (つづき)	<b>・ CD4 陽性リンパ球数のベースライン時からの変化量 (GEMINI-1 : 204861 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]</b>					
	欠測メカニズムを MAR (Missing at Randomization) とした場合、投与 48 週後における CD4 陽性リンパ球数のベースライン時からの変化量に有意な群間差はなかった。MMRM (Mixed Model Repeated Measure) 解析でも、MAR での解析結果と一致していた。					
	<b>CD4 陽性リンパ球数のベースライン時からの変化量 (MAR 解析) (投与 48 週後、ITT-E 集団)</b>					
		N	n	調整済平均値 <sup>注1)</sup> (標準誤差)	両群間の差 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)	p 値
	投与 48 週後における MAR アプローチを用いた Multiple Imputation (MI) による解析					
	DTG+3TC 群	356	356	222.2 (10.31)	4.5 (-24.0, 33.0)	0.756
	DTG+TDF・FTC 群	358	358	217.7 (10.22)		
	注 1) ベースラインから投与 48 週後の CD4 陽性リンパ球数の変化量の調整済平均値は、投与群、ベースライン時の HIV-1 RNA 量、ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数を共変量とした ANCOVA モデルにより算出、推定された。					
	注 2) 群間差 : DTG+3TC 群 - DTG+TDF・FTC 群					
	<b>CD4 陽性リンパ球数のベースライン時からの変化量 (MMRM 解析) (投与 48 週後、ITT-E 集団)</b>					
	N	n	調整済平均値 <sup>注1)</sup> (標準誤差)	両群間の差 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)	p 値	
DTG+3TC 群	356	324	222.2 (9.87)	4.6 (-23.9, 33.0)	0.754	
DTG+TDF・FTC 群	358	334	217.7 (10.64)			
注 1) ベースラインから投与 48 週後までの CD4 陽性リンパ球数の変化量の調整済平均値は、投与群、来院日、ベースライン時の HIV-1 RNA 量、ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数、及び来院日を重複因子として、投与群と来院日の交互作用、ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数と来院日の交互作用を共変量とした反復測定混合モデルにより算出、推定された。						
注 2) 群間差 : DTG+3TC 群 - DTG+TDF・FTC 群						
<b>・ HIV-1 疾患進行及び HIV 関連症状 (GEMINI-1 : 204861 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]</b>						
DTG+3TC 群、DTG+TDF・FTC 群のいずれにおいても、投与 48 週後までに CDC ステージ 3 又は死亡に進行した患者は 1%以下であった。投与開始後に新規のステージ 3 の HIV-1 関連症状を発現した患者も 1%以下で、その割合は 2 つの投与群間で同程度であった。						
<b>【サブグループ解析】</b>						
<b>■ ベースライン時の HIV-1 RNA 量、CD4 陽性リンパ球数ごとの、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (GEMINI-1 : 204861 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]</b>						
<b>・ ベースライン時の HIV-1 RNA 量で定義したサブグループ</b>						
投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合に関して、ベースライン時の HIV-1 RNA 量で定義したサブグループ (100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超) によって、DTG+3TC 群と DTG+TDF・FTC 群の群間差が異なることは検定により示唆されなかった。						

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果 (つづき)	<p><b>・ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数で定義したサブグループ</b></p> <p>ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 以下のサブグループでは、レスポnder (投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者) の割合が、DTG+3TC 群で 81%、DTG+TDF・FTC 群で 90% であった。しかし、レスポnder の割合に関する治療群間差がベースライン時の CD4 陽性リンパ球数 (200/mm<sup>3</sup> 以下又は 200/mm<sup>3</sup> 超) により異なるかどうかを検定したところ、有意ではなかった。</p> <p><b>ベースライン時の HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数ごとの、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム解析、投与 48 週後、ITT-E 集団)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">層別解析</th> <th>DTG+3TC 群 (356 例)</th> <th>DTG+TDF・FTC 群 (358 例)</th> <th rowspan="2">両群間の差 (95%信頼区間)</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">血漿中 HIV-1 RNA 量</td> <td>ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL</td> <td>255/282 (90%)</td> <td>263/282 (93%)</td> <td>-2.8 (-7.3, 1.7)</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、 &gt;100,000 copies/mL</td> <td>65/74 (88%)</td> <td>69/76 (91%)</td> <td>-3.0 (-12.8, 6.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">群間差<sup>注1)</sup></td> <td>p=0.98</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CD4 陽性リンパ球数</td> <td>ベースライン時、 ≤200/mm<sup>3</sup></td> <td>25/31 (81%)</td> <td>26/29 (90%)</td> <td>-9.0 (-26.8, 8.8)</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、 &gt;200/mm<sup>3</sup></td> <td>295/325 (91%)</td> <td>306/329 (93%)</td> <td>-2.2 (-6.4, 1.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">群間差<sup>注1)</sup></td> <td>p=0.47</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 加重最小二乗法で算出したカイ二乗統計量の p 値 (片側)。p 値 ≤ 0.10 の場合に、各解析層別での割合の群間差の異質性が統計学的に有意であるとみなす。</p> <p>安全性： いずれの投与群でも、治験薬との因果関係がある有害事象の大多数の重症度は最大でグレード 1 又はグレード 2 であった。</p> <p><b>最大 Grade までの副作用発現率 (投与 48 週後、安全性解析対象集団)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DTG+3TC 群 (356 例)</th> <th>DTG+TDF・FTC 群 (358 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計</td> <td>71 (20)</td> <td>94 (26)</td> </tr> <tr> <td>Grade 1</td> <td>50 (14)</td> <td>69 (19)</td> </tr> <tr> <td>Grade 2</td> <td>18 (5)</td> <td>22 (6)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td>3 (&lt;1)</td> <td>3 (&lt;1)</td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Grade 5</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>例数 (%)</p> <p>投与 48 週後の副作用発現頻度は、DTG+3TC 群で 20% (71/356 例)、DTG+TDF・FTC 群で 26% (94/358 例) であった。 主な副作用は、頭痛 (DTG+3TC 群 4%、DTG+TDF・FTC 群 5%)、悪心 (DTG+3TC 群 2%、DTG+TDF・FTC 群 6%)、不眠症 (DTG+3TC 群 2%、DTG+TDF・FTC 群 3%)、傾眠 (DTG+3TC 群 2%、DTG+TDF・FTC 群 1%)、下痢 (DTG+3TC 群 2%、DTG+TDF・FTC 群 4%)、疲労 (DTG+3TC 群 2%、DTG+TDF・FTC 群 1%未満) 等であった。</p>				層別解析		DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF・FTC 群 (358 例)	両群間の差 (95%信頼区間)	n/N (%)	n/N (%)	血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL	255/282 (90%)	263/282 (93%)	-2.8 (-7.3, 1.7)	ベースライン時、 >100,000 copies/mL	65/74 (88%)	69/76 (91%)	-3.0 (-12.8, 6.9)	群間差 <sup>注1)</sup>				p=0.98	CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、 ≤200/mm <sup>3</sup>	25/31 (81%)	26/29 (90%)	-9.0 (-26.8, 8.8)	ベースライン時、 >200/mm <sup>3</sup>	295/325 (91%)	306/329 (93%)	-2.2 (-6.4, 1.9)	群間差 <sup>注1)</sup>				p=0.47		DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF・FTC 群 (358 例)	計	71 (20)	94 (26)	Grade 1	50 (14)	69 (19)	Grade 2	18 (5)	22 (6)	Grade 3	3 (<1)	3 (<1)	Grade 4	0	0	Grade 5	0	0
層別解析		DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF・FTC 群 (358 例)	両群間の差 (95%信頼区間)																																																								
		n/N (%)	n/N (%)																																																									
血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL	255/282 (90%)	263/282 (93%)	-2.8 (-7.3, 1.7)																																																								
	ベースライン時、 >100,000 copies/mL	65/74 (88%)	69/76 (91%)	-3.0 (-12.8, 6.9)																																																								
群間差 <sup>注1)</sup>				p=0.98																																																								
CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、 ≤200/mm <sup>3</sup>	25/31 (81%)	26/29 (90%)	-9.0 (-26.8, 8.8)																																																								
	ベースライン時、 >200/mm <sup>3</sup>	295/325 (91%)	306/329 (93%)	-2.2 (-6.4, 1.9)																																																								
群間差 <sup>注1)</sup>				p=0.47																																																								
	DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF・FTC 群 (358 例)																																																										
計	71 (20)	94 (26)																																																										
Grade 1	50 (14)	69 (19)																																																										
Grade 2	18 (5)	22 (6)																																																										
Grade 3	3 (<1)	3 (<1)																																																										
Grade 4	0	0																																																										
Grade 5	0	0																																																										

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果 (つづき)	<b>副作用発現率 (いずれかの群における発現率<math>\geq</math>1%) (投与 48 週後、安全性解析対象集団)</b>		
		DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF・FTC 群 (358 例)
	計	71 (20)	94 (26)
	頭痛	14 (4)	19 (5)
	悪心	8 (2)	23 (6)
	下痢	6 (2)	14 (4)
	不眠症	7 (2)	12 (3)
	傾眠	7 (2)	5 (1)
	めまい	5 (1)	6 (2)
	疲労	6 (2)	3 (<1)
	異常な夢	4 (1)	3 (<1)
	消化不良	3 (<1)	4 (1)
	軟便	2 (<1)	5 (1)
	例数 (%)		
	<p>いずれの治療群でも、投与 48 週後の解析のデータカットオフ日までに、死亡の報告はなかった。その他の重篤な副作用は DTG+3TC 群で 2 例 (物質誘発性精神病性障害、精神病性障害の各 1 例)、DTG+TDF・FTC 群で 1 例 (横紋筋融解症) 認められた。</p> <p>投与中止に至った副作用は DTG+3TC 群 3 例 (物質誘発性精神病性障害、睡眠障害、精神病性障害の各 1 例)、DTG+TDF・FTC 群 5 例 (骨粗鬆症の 1 例、クレアチニン腎クリアランス減少の 1 例、腎障害の 2 例、横紋筋融解症の 1 例) で認められた。</p> <p>&lt;脂質パラメータ&gt;</p> <p><b>空腹時脂質パラメータの臨床検査値異常 (投与 48 週後、安全性解析対象集団)</b></p>		
		DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF・FTC 群 (358 例)
	コレステロール		
	Grade 1	36 (10)	18 (5)
	Grade 2	19 (5)	9 (3)
	Grade 3	0	0
	Grade 4	0	0
	LDLコレステロール		
Grade 1	27 (8)	15 (4)	
Grade 2	9 (3)	7 (2)	
Grade 3	5 (1)	3 (<1)	
Grade 4	0	0	
トリグリセリド			
Grade 1	45 (13)	34 (9)	
Grade 2	5 (1)	7 (2)	
Grade 3	5 (1)	2 (<1)	
Grade 4	1 (<1)	1 (<1)	

3) 社内資料：海外臨床試験 (204861)

12) Wensing AM, et al. : Top Antivir Med. 2016 ; 24 (4) : 132-141

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

2. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験 (GEMINI-2 : 205543 試験) <sup>4)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性試験
対象	主要な耐性変異 (IAS-USA 定義) <sup>12)</sup> を有さず、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者 719 例
試験方法	ドルテグラビル (DTG) 50mg とラミブジン (3TC) 300mg の 1 日 1 回併用投与群 (DTG+3TC 群) と、DTG 50mg とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) ・エムトリシタピン (FTC) 配合剤 (TDF ・ FTC 300mg ・ 200mg) の 1 日 1 回併用投与群 (DTG+TDF ・ FTC 群) に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。 本試験はスクリーニング期 (通常、最大 28 日間)、二重盲検投与期 (Day 1~96 週)、非盲検投与期 (96 週~148 週) 及び治療継続期から構成された。 スクリーニング時の HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超) 及びスクリーニング時の CD4 陽性リンパ球数 (200/mm <sup>3</sup> 以下又は 200/mm <sup>3</sup> 超) により患者の層別化を行った。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18 歳以上の HIV-1 感染症患者。</li> <li>・スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000~500,000 copies/mL。</li> <li>・抗レトロウイルス薬の 10 日以上投与経験がない。過去に HIV PEP (Post-exposure prophylaxis) 又は PrEP (Pre-exposure prophylaxis) 投与歴のある患者については、最後の PEP/PrEP 投与が HIV 診断から 1 年を超えている者、又は最後の予防的投与から HIV 診断日まで HIV 血清反応陰性であったことの記録がある者。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CDC カテゴリー C の患者 (全身療法を必要としないカポジ肉腫、CD4 陽性リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 未満となった経験のある患者は除く)。</li> <li>・Child-Pugh 分類 (クラス C) の重度肝障害患者。</li> <li>・スクリーニング時の HBV HBs 抗原、抗 HBc 抗体、抗 HBs 抗体、及び HBV DNA の検査結果に基づく HBV 感染症と考えられる患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・HBs 抗原陽性者。</li> <li>・HBs 抗体陰性で抗 HBc 抗体陽性 (HBs 抗原陰性) 及び HBV DNA 陽性者。</li> </ul> </li> <li>・治験開始後最初の 48 週間に HCV 治療の必要性が予想される場合、及びインターフェロン又は治験期間全体を通して試験治療との間に有害な薬物間相互作用をもたらす可能性のある薬剤に基づき、HCV 治療が必要であると予想される場合。</li> <li>・スクリーニング時の検査若しくは過去の耐性試験結果から耐性変異に基づく耐性ウイルスを保有していると考えられる患者。</li> <li>・クレアチニンクリアランスが 50mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満 (CKD-EPI 式による)。</li> </ul>
主要有効性評価項目	ITT-E 集団において投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム解析)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与 24 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合</li> <li>・ウイルス抑制 (HIV-1 RNA 量 &lt; 50 copies/mL) までの時間</li> <li>・投与 24 週後、投与 48 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後における CD4 陽性リンパ球数の絶対値及びベースライン時からの変化量</li> <li>・疾患進行 (HIV 関連症状、AIDS、死亡) の発現頻度</li> <li>・ITT-E 集団において投与 24 週後、投与 48 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後に各サブグループ (年齢、人種、性別、ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数等で定義) で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム解析)</li> <li>・各サブグループにおける投与 24 週後、投与 48 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後の CD4 陽性リンパ球数のベースライン時からの変化量</li> <li>・CVW (Confirmed Virologic Withdrawal) が認められた患者における耐性変異の発現</li> </ul>
安全性評価項目	<p>安全性 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象及び臨床検査値異常の発現頻度及び重症度</li> <li>・投与 24 週後、投与 48 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後における投与中止に至った患者の割合</li> <li>・投与 24 週後、投与 48 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後における空腹時脂質のベースラインからの変化量</li> <li>・投与 24 週後、投与 48 週後、投与 96 週後及び投与 144 週後における空腹時 LDL コレステロールの Grade 2 あるいは基準値以上の発現頻度</li> </ul>

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果 (つづき)	患者背景 (GEMINI-2 : 205543 試験、ITT-E 集団)		
	患者背景	DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+TDF・FTC 群 (359 例)
年齢	中央値	32.0 歳	33.0 歳
	範囲	18-72 歳	18-70 歳
性別：男性の数 (割合)		306 (85%)	313 (87%)
人種：白人の数 (割合)		237 (66%)	249 (69%)
血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL の 患者数 (割合)	294 (82%)	282 (79%)
	ベースライン時、 >100,000 copies/mL の 患者数 (割合)	66 (18%)	77 (21%)
CD4 陽 性リン パ球数	ベースライン時、 ≤200/mm <sup>3</sup> の患者数 (割合)	32 (9%)	26 (7%)
	ベースライン時、 >200/mm <sup>3</sup> の患者数 (割合)	328 (91%)	333 (93%)
B 型肝炎ウイルスのみ 陽性の患者数 (割合)		0	0
C 型肝炎ウイルスのみ 陽性の患者数 (割合)		13 (4%)	21 (6%)
B 型及び C 型肝炎ウイルスに 陽性の患者数 (割合)		0	0
B 型及び C 型肝炎ウイルスに 陰性の患者数 (割合)		347 (96%)	338 (94%)
CDC カテ ゴリー	HIV infection stage 0 の 患者数 (割合)	0	1 (<1%)
	HIV infection stage 1 の 患者数 (割合)	129 (36%)	137 (38%)
	HIV infection stage 2 の 患者数 (割合)	198 (55%)	189 (53%)
	HIV infection stage 3 の 患者数 (割合)	33 (9%)	32 (9%)
HIV サブ タイプ	A の患者数 (割合)	41 (11%)	35 (10%)
	B の患者数 (割合)	230 (64%)	252 (70%)
	C の患者数 (割合)	11 (3%)	4 (1%)
	その他の患者数 (割合)	2 (<1%)	2 (<1%)
<p>有効性：  <b>・投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (GEMINI-2:205543 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団)【主要有効性評価項目】</b>            ITT-E 集団において、DTG+3TC 群の患者の 93%及び DTG+TDF・FTC 群の患者の 94%が、有効性の主要評価項目である投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満 (Snapshot アルゴリズム解析) を達成した。調整群間差の 95%信頼区間の下限值 (-4.3%) が-10%より大きかったことから、非劣性マージン 10%の仮定に基づき、投与 48 週後における DTG+3TC の有効性は、DTG+TDF・FTC と比較して非劣性であることが検証された。</p>			

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果 (つづき)	<b>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (投与 48 週後、ITT-E 集団)</b>		
		DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+TDF・FTC 群 (359 例)
		投与 48 週後	投与 48 週後
	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 の患者数 (割合)	335 (93%)	337 (94%)
	両群間の差 (95%信頼区間) 注1)	-0.7% (-4.3%, 2.9%)	
	注1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子 [HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超)、CD4 陽性リンパ球数 (200/mm <sup>3</sup> 以下又は 200/mm <sup>3</sup> 超)] で調整した。		
	<b>・ウイルス学的治療アウトカム (GEMINI-2 : 205543 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) ウイルス学的治療アウトカム (HIV-1 RNA 量&lt;50 copies/mL) の概要 (投与 48 週後、ITT-E 集団) [ウイルス学的エンドポイント]</b>		
	アウトカム	DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+TDF・FTC 群 (359 例)
	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の 患者数 (割合)	335 (93%)	337 (94%)
	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の 患者数 (割合)	7 (2%)	7 (2%)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であつ た症例 (割合)	2 (<1%)	2 (<1%)	
ウイルス学的効果が不十分で中止した症 例 (割合)	2 (<1%)	1 (<1%)	
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上だつた が他の理由で中止した症例 (割合)	2 (<1%)	3 (<1%)	
抗レトロウイルス療法を変更した症例 (割合)	1 (<1%)	1 (<1%)	
ウイルス学的データなしの患者の数 (割合)	18 (5%)	15 (4%)	
有害事象/死亡により中止した症例 (割合)	5 (1%)	4 (1%)	
他の理由により中止した症例 (割合)	12 (3%)	11 (3%)	
データ欠損した症例 (割合)	1 (<1%)	0	
<b>・投与 24 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (GEMINI-2:205543 試験、投与 24 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]</b>			
ITT-E 集団において、投与 24 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、DTG+3TC 群は 94%、DTG+TDF・FTC 群は 94%であり、調整群間差の 95%信頼区間の下限値 (-3.4%) が-10%より大きかったことから、非劣性マージン 10%の仮定に基づき、投与 24 週後における DTG+3TC の有効性は、DTG+TDF・FTC と比較して非劣性であることが検証された。			
<b>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (投与 24 週後、ITT-E 集団)</b>			
	DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+TDF・FTC 群 (359 例)	
	投与 24 週後	投与 24 週後	
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 の患者数 (割合)	338 (94%)	337 (94%)	
両群間の差 (95%信頼区間) 注1)	0.1% (-3.4%, 3.6%)		
注1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子 [HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超)、CD4 陽性リンパ球数 (200/mm <sup>3</sup> 以下、又は 200/mm <sup>3</sup> 超)] で調整した。			

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。



結果 (つづき)	<b>・ウイルス抑制 (HIV-1 RNA 量&lt;50 copies/mL) までの時間 (GEMINI-2 : 205543 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]</b>		
	投与 48 週後までのデータに基づいてウイルス抑制 (HIV-1 RNA 量が<50 copies/mL) までの時間を Kaplan-Meier 法を用いて推定したところ、両群の患者は同時期にウイルス抑制に到達していた (ウイルス抑制までの時間の中央値 = 29.0 日間)。		
	<b>ウイルス抑制 (HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) までの時間 (ITT-E 集団)</b>		
	アウトカム	DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+TDF・FTC 群 (359 例)
	ウイルス抑制例 (割合)	359 (>99%)	358 (>99%)
	中止例 (割合)	1 (<1%)	1 (<1%)
	Kaplan-Meier 法にて推定したウイルス抑制までの時間 (日) 注1)		
	第 1 四分位 (95%信頼区間)	29.0 (NE, NE)	29.0 (NE, NE)
	中央値 (95%信頼区間)	29.0 (NE, NE)	29.0 (NE, NE)
	第 3 四分位 (95%信頼区間)	55.0 (36.0, 57.0)	57.0 (33.0, 57.0)
ハザード比注2) (95%信頼区間)	/		
p 値	/		
注 1) 信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法により推定した。 注 2) ハザード比は Cox 比例ハザードモデルにより推定した。 NE = Not Estimable.			
<b>・投与 48 週後までにウイルス学的中止 (CVW : Confirmed Virologic Withdrawal) の基準を満たした患者の割合、及び耐性変異の発現 (GEMINI-2 : 205543 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]</b>			
投与 48 週後までに治験実施計画書で規定されたウイルス学的中止 (CVW) 基準を満たした患者は各群 2 例であった。			
CVW の基準を満たした患者のうち、DTG 及び 3TC 又は TDF・FTC に遺伝子型/表現型耐性を発現した患者の割合は副次評価項目の 1 つであったが、いずれかの群の CVW 基準該当者で、投与 48 週後までに治療下で INSTI 又は NRTI 耐性関連変異が発現した患者はいなかった。			
<b>CVW の基準を満たした患者の割合 (ITT-E 集団)</b>			
	DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+TDF・FTC 群 (359 例)	
投与 16 週後 ウイルス学的無効注1) ウイルス学的リバウンド注2)	0 0	0 0	
投与 24 週後 ウイルス学的無効注1) ウイルス学的リバウンド注2)	0 2 (<1%)	0 2 (<1%)	
投与 36 週後 ウイルス学的無効注1) ウイルス学的リバウンド注2)	0 2 (<1%)	0 2 (<1%)	
投与 48 週後 ウイルス学的無効注1) ウイルス学的リバウンド注2)	0 2 (<1%)	0 2 (<1%)	
注 1) 投与 12 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量の減少が 1 log <sub>10</sub> copies/mL 未満で、投与 12 週後以降も継続し (血漿中 HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満の場合は除く)、投与 24 週後以降に血漿中 HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上であり、それが確認された場合 注 2) 血漿中 HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満に抑制されていることが確認された後、200 copies/mL 以上へのリバウンドが確認された場合。CVW の基準を満たした患者は試験を中止した。			

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。



結果 (つづき)	<b>・ CD4 陽性リンパ球数のベースライン時からの変化量 (GEMINI-2 : 205543 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]</b>					
	欠測メカニズムを MAR (Missing at Randomization) とした場合、投与 48 週後における CD4 陽性リンパ球数のベースライン時からの変化量に有意な群間差はなかった。MMRM (Mixed Model Repeated Measure) 解析でも、MAR での解析結果と一致していた。					
	<b>CD4 陽性リンパ球数のベースライン時からの変化量 (MAR 解析) (投与 48 週後、ITT-E 集団)</b>					
		N	n	調整済平均値 <sup>注1)</sup> (標準誤差)	両群間の差 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)	p 値
	投与 48 週後における MAR アプローチを用いた Multiple Imputation (MI) による解析					
	DTG+3TC 群	360	360	225.9 (9.42)	8.9 (-17.3, 35.2)	0.504
	DTG+TDF・FTC 群	359	359	216.9 (9.48)		
	注 1) ベースラインから投与 48 週後の CD4 陽性リンパ球数の変化量の調整済平均値は、投与群、ベースライン時の HIV-1 RNA 量、ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数を共変量とした ANCOVA モデルにより算出、推定された。 注 2) 群間差 : DTG+3TC 群 - DTG+TDF・FTC 群					
	<b>CD4 陽性リンパ球数のベースライン時からの変化量 (MMRM 解析) (投与 48 週後、ITT-E 集団)</b>					
		N	n	調整済平均値 <sup>注1)</sup> (標準誤差)	両群間の差 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)	p 値
DTG+3TC 群	360	337	225.7 (8.94)	8.5 (-17.7, 34.8)	0.523	
DTG+TDF・FTC 群	359	340	217.2 (9.93)			
注 1) ベースラインから各来院日までの CD4 陽性リンパ球数の変化量の調整済平均値は、投与群、来院日、ベースライン時の HIV-1 RNA 量、ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数、及び来院日を重複因子として、投与群と来院日の交互作用、ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数と来院日の交互作用を共変量とした反復測定混合モデルにより算出、推定された。 注 2) 群間差 : DTG+3TC 群 - DTG+TDF・FTC 群						
<b>・ HIV-1 疾患進行及び HIV 関連症状 (GEMINI-2 : 205543 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]</b>						
DTG+3TC 群、DTG+TDF・FTC 群のいずれにおいても、投与 48 週後までに CDC ステージ 3 又は死亡に進行した患者は 1%以下であった。投与開始後に新規のステージ 3 の HIV-1 関連症状を発現した患者も 1%未満で、その割合は 2 つの投与群間で同程度であった。						
<b>【サブグループ解析】</b>						
<b>■ ベースライン時の HIV-1 RNA 量、CD4 陽性リンパ球数ごとの、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (GEMINI-2 : 205543 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]</b>						
<b>・ ベースライン時の HIV-1 RNA 量で定義したサブグループ</b>						
ベースライン時の血漿中 HIV-1 RNA 量によってレスポonderの割合の群間差が異なることが有意水準 10%で示された (p=0.03)。実際、ベースライン時の血漿中 HIV-1 RNA 量が高値 (100,000 copies/mL 超) のサブグループでは、レスポonderの割合が DTG+3TC 群で 97%、DTG+TDF・FTC 群では 90%であった。						
<b>・ ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数で定義したサブグループ</b>						
ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数が 200/mm <sup>3</sup> 以下のサブグループでは、レスポonder (投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者) の割合が、DTG + 3TC 群で 78%、DTG + TDF・FTC 群で 96%であった。レスポonderの割合に関する治療群間差がベースライン時の CD4 陽性リンパ球数 (200/mm <sup>3</sup> 以下又は 200/mm <sup>3</sup> 超) により異なるかどうかを検定したところ、統計的な有意差が認められた (p=0.03)。						

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果 (つづき)	ベースライン時の HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数ごとの、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム解析、投与 48 週後、ITT-E 集団)				
	層別解析		DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+TDF・FTC 群 (359 例)	両群間の差 (95%信頼区間)
			n/N (%)	n/N (%)	
	血漿 中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL	271/294 (92%)	268/282 (95%)	-2.9 (-6.8, 1.1)
		ベースライン時、 >100,000 copies/mL	64/66 (97%)	69/77 (90%)	7.4 (-0.6, 15.3)
	群間差 <sup>注1)</sup>				p=0.03
	CD4 陽性 リン パ球 数	ベースライン時、 ≤200/mm <sup>3</sup>	25/32 (78%)	25/26 (96%)	-18.0 (-34.1, -1.9)
		ベースライン時、 >200/mm <sup>3</sup>	310/328 (95%)	312/333 (94%)	0.8 (-2.8, 4.4)
	群間差 <sup>注1)</sup>				p=0.03
	注1) 加重最小二乗法で算出したカイ二乗統計量の p 値 (片側)。p 値 ≤0.10 の場合に、各解析層別での割合の群間差の異質性が統計学的に有意であるとみなす。				
安全性： いずれの投与群でも、治験薬との因果関係がある有害事象の大多数の重症度は最大でグレード 1 又はグレード 2 であった。					
<b>最大 Grade までの副作用発現率 (投与 48 週後、安全性解析対象集団)</b>					
		DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+TDF・FTC 群 (359 例)		
計		55 (15)	75 (21)		
Grade 1		34 ( 9)	53 (15)		
Grade 2		17 ( 5)	17 ( 5)		
Grade 3		3 (<1)	4 ( 1)		
Grade 4		1 (<1)	1 (<1)		
Grade 5		0	0		
例数 (%)					
投与 48 週後の副作用発現頻度は、DTG+3TC 群で 15% (55/360 例)、DTG+TDF・FTC 群で 21% (75/359 例) であった。 主な副作用は、下痢 (DTG+3TC 群 2%、DTG+TDF・FTC 群 1%)、頭痛 (DTG+3TC 群 2%、DTG+TDF・FTC 群 3%)、悪心 (DTG+3TC 群 2%、DTG+TDF・FTC 群 4%)、不眠症 (DTG+3TC 群 2%、DTG+TDF・FTC 群 2%) 等であった。					

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果 (つづき)	<b>副作用発現率 (いずれかの群における発現率<math>\geq</math>1%) (投与 48 週後、安全性解析対象集団)</b>		
		DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+TDF・FTC 群 (359 例)
	計	55 (15)	75 (21)
	悪心	6 (2)	16 (4)
	頭痛	7 (2)	11 (3)
	下痢	8 (2)	5 (1)
	めまい	3 (<1)	7 (2)
	不眠症	6 (2)	6 (2)
	食欲増進	4 (1)	3 (<1)
	不安	5 (1)	4 (1)
	疲労	4 (1)	3 (<1)
	鼓腸	1 (<1)	4 (1)
	例数 (%)		
	投与 48 週後の解析のデータカットオフ日までに DTG+3TC 群で合計 2 例が死亡した。いずれの死亡も、治験薬との因果関係はなかった。		
	その他の重篤な副作用は DTG+3TC 群で 2 例 (自殺念慮、肝毒性の各 1 例)、DTG+TDF・FTC 群 3 例 (胆石症、自殺企図、自殺念慮の各 1 例) で認められた。		
	投与中止に至った副作用は DTG+3TC 群 3 例 (自殺念慮の 1 例、不安・うつ病の 1 例、肝毒性の 1 例)、DTG+TDF・FTC 群 4 例 (うつ病・過量投与・自殺企図の 1 例、不安の 1 例、自殺念慮の 1 例、糸球体ろ過率低下の 1 例) で認められた。		
	<脂質パラメータ>		
	<b>空腹時脂質パラメータの臨床検査値異常 (投与 48 週後、安全性解析対象集団)</b>		
		DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+TDF・FTC 群 (359 例)
	コレステロール		
	Grade 1	59 (16)	21 (6)
	Grade 2	11 (3)	5 (1)
	Grade 3	0	0
	Grade 4	0	0
	LDLコレステロール		
Grade 1	34 (9)	17 (5)	
Grade 2	11 (3)	5 (1)	
Grade 3	3 (<1)	0	
Grade 4	0	0	
トリグリセリド			
Grade 1	47 (13)	45 (13)	
Grade 2	8 (2)	6 (2)	
Grade 3	3 (<1)	1 (<1)	
Grade 4	0	0	

4) 社内資料：海外臨床試験 (205543)

12) Wensing AM, et al. : Top Antivir Med. 2016 ; 24 (4) : 132-141

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

＜国際共同第Ⅲ相試験＞

1. 抗HIV薬による治療経験のある成人HIV-1感染症患者を対象とした非劣性試験 (TANGO : 204862 試験)<sup>13)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、非劣性試験																																															
対象	主要な NRTI 耐性変異又は主要な INSTI 耐性変異 (IAS-USA 定義) <sup>12)</sup> を有さず、抗レトロウイルス療法 (TAF・FTC と INSTI、NNRTI 又は PI のいずれか 1 剤) によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 741 例 (日本人患者 11 例を含む)																																															
試験方法	ドルテグラビル (DTG) 50mg とラミブジン (3TC) 300mg の配合剤 (DTG・3TC 300mg・50mg) の 1 日 1 回投与群と、事前のテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 (TAF) based レジメンを継続する群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。 ベースライン時の Third agent のクラスにより患者の層別化を行った。 リトナビルとコピシスタット間の変更、及び、multiple-component ART から same multi-ingredient FDC への変更以外、レジメンの変更は許可されなかった。																																															
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ウイルス学的抑制 (血漿中 HIV-1 RNA 量 &lt; 50 copies/mL を 6 ヶ月以上持続) がみられる成人 HIV-1 感染症患者。</li> <li>・第一選択薬を 3 あるいは 4 剤併用している TAF based レジメンを受けている患者 (スクリーニング前 3 ヶ月以上での TDF から TAF への変更は容認)。スクリーニング時のレジメンは、TAF・FTC に加えて PI、INSTI、NNRTI も含み、リトナビルとコピシスタット間の変更は容認した。</li> </ul>																																															
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主要な NRTI、INSTI に対して耐性変異がある患者。</li> <li>・CDC ステージ 3 の患者 (全身療法を必要としない皮膚カポジ肉腫、CD4 陽性リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 未満となった経験のある患者は除く)。</li> <li>・Child-Pugh 分類 (クラス C) の重度肝障害患者。</li> <li>・B 型肝炎ウイルスに感染している患者。</li> <li>・スクリーニング 6 ヶ月以内に血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL であった患者。</li> <li>・2 回以上の血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL、あるいは 6~12 ヶ月のスクリーニングのあらゆる測定時に血漿中 HIV-1 RNA 量 &gt; 200 copies/mL であった患者。</li> <li>・ウイルス学的失敗 (血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 400 copies/mL) のため事前のレジメンを変更した患者。</li> </ul>																																															
主要評価項目	ITT-E 集団において投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム解析)																																															
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ITT-E 集団において投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム解析)</li> <li>・CVW (Confirmed Virologic Withdrawal) が認められた患者における耐性変異の発現</li> </ul>																																															
結果	<p style="text-align: center;"><b>患者背景 (TANGO : 204862 試験、ITT-E 集団)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">患者背景</th> <th style="text-align: center;">DTG・3TC 群 (369 例)</th> <th style="text-align: center;">TAF based レジメン群 (372 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">年齢</td> <td style="text-align: center;">中央値</td> <td style="text-align: center;">40 歳</td> <td style="text-align: center;">39 歳</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">範囲</td> <td style="text-align: center;">20-74 歳</td> <td style="text-align: center;">18-73 歳</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">性別 : 男性の数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">344 (93.2%)</td> <td style="text-align: center;">339 (91.1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">人種 : 白人の数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">297 (80.5%)</td> <td style="text-align: center;">289 (77.7%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">CD4 陽性リンパ球数</td> <td style="text-align: center;">ベースライン時、 &lt; 500/mm<sup>3</sup> の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">98 (26.6%)</td> <td style="text-align: center;">74 (19.9%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ベースライン時、 ≥ 500/mm<sup>3</sup> の患者数 (割合)</td> <td style="text-align: center;">271 (73.4%)</td> <td style="text-align: center;">298 (80.1%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6" style="text-align: center;">ベースライン時の Third agent のクラス</td> <td style="text-align: center;">INSTI (割合)</td> <td style="text-align: center;">289 (78.3%)</td> <td style="text-align: center;">296 (79.6%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">エルビテグラビル/ コピシスタット (割合)</td> <td style="text-align: center;">243 (65.9%)</td> <td style="text-align: center;">249 (66.9%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">NNRTI (割合)</td> <td style="text-align: center;">51 (13.8%)</td> <td style="text-align: center;">48 (12.9%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">リルピピリン (割合)</td> <td style="text-align: center;">43 (11.7%)</td> <td style="text-align: center;">45 (12.1%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">PI (割合)</td> <td style="text-align: center;">29 (7.9%)</td> <td style="text-align: center;">28 (7.5%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ブーストされた ダルナビル (割合)</td> <td style="text-align: center;">25 (6.8%)</td> <td style="text-align: center;">27 (7.3%)</td> </tr> </tbody> </table>			患者背景		DTG・3TC 群 (369 例)	TAF based レジメン群 (372 例)	年齢	中央値	40 歳	39 歳	範囲	20-74 歳	18-73 歳	性別 : 男性の数 (割合)		344 (93.2%)	339 (91.1%)	人種 : 白人の数 (割合)		297 (80.5%)	289 (77.7%)	CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、 < 500/mm <sup>3</sup> の患者数 (割合)	98 (26.6%)	74 (19.9%)	ベースライン時、 ≥ 500/mm <sup>3</sup> の患者数 (割合)	271 (73.4%)	298 (80.1%)	ベースライン時の Third agent のクラス	INSTI (割合)	289 (78.3%)	296 (79.6%)	エルビテグラビル/ コピシスタット (割合)	243 (65.9%)	249 (66.9%)	NNRTI (割合)	51 (13.8%)	48 (12.9%)	リルピピリン (割合)	43 (11.7%)	45 (12.1%)	PI (割合)	29 (7.9%)	28 (7.5%)	ブーストされた ダルナビル (割合)	25 (6.8%)	27 (7.3%)
患者背景		DTG・3TC 群 (369 例)	TAF based レジメン群 (372 例)																																													
年齢	中央値	40 歳	39 歳																																													
	範囲	20-74 歳	18-73 歳																																													
性別 : 男性の数 (割合)		344 (93.2%)	339 (91.1%)																																													
人種 : 白人の数 (割合)		297 (80.5%)	289 (77.7%)																																													
CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、 < 500/mm <sup>3</sup> の患者数 (割合)	98 (26.6%)	74 (19.9%)																																													
	ベースライン時、 ≥ 500/mm <sup>3</sup> の患者数 (割合)	271 (73.4%)	298 (80.1%)																																													
ベースライン時の Third agent のクラス	INSTI (割合)	289 (78.3%)	296 (79.6%)																																													
	エルビテグラビル/ コピシスタット (割合)	243 (65.9%)	249 (66.9%)																																													
	NNRTI (割合)	51 (13.8%)	48 (12.9%)																																													
	リルピピリン (割合)	43 (11.7%)	45 (12.1%)																																													
	PI (割合)	29 (7.9%)	28 (7.5%)																																													
	ブーストされた ダルナビル (割合)	25 (6.8%)	27 (7.3%)																																													

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果 (つづき)	<p>有効性：</p> <p>・投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム解析) (TANGO : 204862 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [主要評価項目]</p> <p>ITT-E 集団において、有効性の主要評価項目である投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合は DTG・3TC 群で 0.3% (1/369 例)、TAF based レジメン群で 0.5% (2/372 例) であった (Snapshot アルゴリズム解析)。調整群間差の 95%信頼区間の上限値 (0.7%) は、非劣性マージン (4%) より小さく、投与 48 週後における DTG・3TC の有効性は、TAF based レジメンと比較して非劣性であることが検証された。</p> <p style="text-align: center;"><b>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合 (投与 48 週後、ITT-E 集団)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DTG・3TC 群 (369 例)</th> <th>TAF based レジメン群 (372 例)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>投与 48 週後</th> <th>投与 48 週後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (割合)</td> <td>1 (0.3%)</td> <td>2 (0.5%)</td> </tr> <tr> <td>両群間の差 (95%信頼区間) 注1)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">-0.3% (-1.2%, 0.7%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子 [ベースライン時の Third agent のクラス (PI、INSTI、NNRTI)] で調整した。</p> <p>・ウイルス学的治療アウトカム (TANGO : 204862 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) ウイルス学的治療アウトカムの概要 (投与 48 週後、ITT-E 集団) [ウイルス学的エンドポイント]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DTG・3TC 群 (369 例)</th> <th>TAF based レジメン群 (372 例)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>投与 48 週後</th> <th>投与 48 週後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (割合)</td> <td>344 (93.2%)</td> <td>346 (93.0%)</td> </tr> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (割合)</td> <td>1 (0.3%)</td> <td>2 (0.5%)</td> </tr> <tr> <td>ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (割合)</td> <td>0</td> <td>2 (0.5%)</td> </tr> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上だったが他の理由で中止した症例 (割合)</td> <td>1 (0.3%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ウイルス学的データなしの患者数 (割合)</td> <td>24 (6.5%)</td> <td>24 (6.5%)</td> </tr> <tr> <td>有害事象/死亡により中止した症例 (割合)</td> <td>12 (3.3%)</td> <td>1 (0.3%)</td> </tr> <tr> <td>他の理由により中止した症例 (割合)</td> <td>12 (3.3%)</td> <td>22 (5.9%)</td> </tr> <tr> <td>データ欠損した症例 (割合)</td> <td>0</td> <td>1 (0.3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>・投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム解析) (TANGO : 204862 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]</p> <p>ITT-E 集団において、投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、DTG・3TC 群の 93.2% に対して、TAF based レジメン群は 93.0% であり、調整群間差の 95%信頼区間の下限値 (-3.4%) が -8% より大きかったことから、非劣性マージン -8% の仮定に基づき、投与 48 週後における DTG・3TC の有効性は、TAF based レジメンと比較して非劣性であることが検証された。</p> <p style="text-align: center;"><b>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (投与 48 週後、ITT-E 集団)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DTG・3TC 群 (369 例)</th> <th>TAF based レジメン群 (372 例)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>投与 48 週後</th> <th>投与 48 週後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の患者数 (割合)</td> <td>344 (93.2%)</td> <td>346 (93.0%)</td> </tr> <tr> <td>両群間の差 (95%信頼区間) 注1)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.2% (-3.4%, 3.9%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子 [ベースライン時の Third agent のクラス (PI、INSTI、NNRTI)] で調整した。</p>		DTG・3TC 群 (369 例)	TAF based レジメン群 (372 例)		投与 48 週後	投与 48 週後	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (割合)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	両群間の差 (95%信頼区間) 注1)	-0.3% (-1.2%, 0.7%)			DTG・3TC 群 (369 例)	TAF based レジメン群 (372 例)		投与 48 週後	投与 48 週後	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (割合)	344 (93.2%)	346 (93.0%)	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (割合)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (割合)	0	2 (0.5%)	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上だったが他の理由で中止した症例 (割合)	1 (0.3%)	0	ウイルス学的データなしの患者数 (割合)	24 (6.5%)	24 (6.5%)	有害事象/死亡により中止した症例 (割合)	12 (3.3%)	1 (0.3%)	他の理由により中止した症例 (割合)	12 (3.3%)	22 (5.9%)	データ欠損した症例 (割合)	0	1 (0.3%)		DTG・3TC 群 (369 例)	TAF based レジメン群 (372 例)		投与 48 週後	投与 48 週後	HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の患者数 (割合)	344 (93.2%)	346 (93.0%)	両群間の差 (95%信頼区間) 注1)	0.2% (-3.4%, 3.9%)	
	DTG・3TC 群 (369 例)	TAF based レジメン群 (372 例)																																																					
	投与 48 週後	投与 48 週後																																																					
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (割合)	1 (0.3%)	2 (0.5%)																																																					
両群間の差 (95%信頼区間) 注1)	-0.3% (-1.2%, 0.7%)																																																						
	DTG・3TC 群 (369 例)	TAF based レジメン群 (372 例)																																																					
	投与 48 週後	投与 48 週後																																																					
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (割合)	344 (93.2%)	346 (93.0%)																																																					
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (割合)	1 (0.3%)	2 (0.5%)																																																					
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (割合)	0	2 (0.5%)																																																					
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上だったが他の理由で中止した症例 (割合)	1 (0.3%)	0																																																					
ウイルス学的データなしの患者数 (割合)	24 (6.5%)	24 (6.5%)																																																					
有害事象/死亡により中止した症例 (割合)	12 (3.3%)	1 (0.3%)																																																					
他の理由により中止した症例 (割合)	12 (3.3%)	22 (5.9%)																																																					
データ欠損した症例 (割合)	0	1 (0.3%)																																																					
	DTG・3TC 群 (369 例)	TAF based レジメン群 (372 例)																																																					
	投与 48 週後	投与 48 週後																																																					
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の患者数 (割合)	344 (93.2%)	346 (93.0%)																																																					
両群間の差 (95%信頼区間) 注1)	0.2% (-3.4%, 3.9%)																																																						

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果  
(つづき)

・投与 48 週後までにウイルス学的中止 (CVW : Confirmed Virologic Withdrawal) の基準を満たした患者の割合、及び耐性変異の発現 (TANGO : 204862 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]

投与 48 週後までに治験実施計画書で規定されたウイルス学的中止 (CVW) 基準を満たした患者は、DTG・3TC 群では認められず、TAF based レジメン群では 1 例であった。ウイルス学的失敗例において耐性変異が発現した患者は認められなかった。なお、日本人 11 例 (DTG・3TC 群 5 例、TAF based レジメン群 6 例) における 48 週時のウイルス学的な治療失敗であった患者の割合は、DTG・3TC 群及び TAF based レジメン群ともに 0%であった。

【サブグループ解析】

サブグループ解析の結果は概して、全体集団の解析結果を裏付けるものであった。

■ベースライン時の Third agent のクラス、CD4 陽性リンパ球数及び人口統計学的特性ごとの、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム解析) (TANGO : 204862 試験、投与 48 週後、ITT-E 集団) [副次評価項目]

層別解析	DTG・3TC 群 (369 例)	TAF based レジ メン群 (372 例)	両群間の差 <small>注 1)</small>	
	n/N (%)	n/N (%)		
Third agent	NNRTI (割合)	49/51 (96.1%)	42/48 (87.5%)	8.6
	INSTI (割合)	268/289 (92.7%)	276/296 (93.2%)	-0.5
	PI (割合)	27/29 (93.1%)	28/28 (100%)	-6.9
年齢	≥50 歳 (割合)	73/79 (92.4%)	86/92 (93.5%)	-1.1
	<50 歳 (割合)	271/290 (93.4%)	260/280 (92.9%)	0.6
性別	女性 (割合)	21/25 (84.0%)	27/33 (81.8%)	2.2
	男性 (割合)	323/344 (93.9%)	319/339 (94.1%)	-0.2
人種	白人 (割合)	279/297 (93.9%)	272/289 (94.1%)	-0.2
	ブラック系アメリカ人/ア フリカ系アメリカ人(割合)	44/50 (88.0%)	51/58 (87.9%)	0.1
	アジア人 (割合)	12/13 (92.3%)	12/13 (92.3%)	0.0
	その他 (割合)	9/9 (100%)	11/12 (91.7%)	8.3
CD4 陽性 リン パ球 数	ベースライン時、 <500/mm <sup>3</sup> (割合)	92/98 (93.9%)	68/74 (91.9%)	2.0
	ベースライン時、 ≥500/mm <sup>3</sup> (割合)	252/271 (93.0%)	278/298 (93.3%)	-0.3
CDC カテ ゴ リー	HIV infection stage 1 の 患者数 (割合)	234/255 (91.8%)	241/259 (93.1%)	-1.3
	HIV infection stage 2 の 患者数 (割合)	92/94 (97.9%)	87/94 (92.6%)	5.3
	HIV infection stage 3 の 患者数 (割合)	18/20 (90.0%)	18/19 (94.7%)	-4.7

注 1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子 [ベースライン時の Third agent のクラス (PI, INSTI, NNRTI)] で調整した。

安全性 :

投与 48 週後の有害事象の発現率は、DTG・3TC 群で 79.9%、TAF based レジメン群で 78.7%であった。主な有害事象は、鼻咽頭炎 (DTG・3TC 群 11.7%、TAF based レジメン群 11.1%)、上気道感染 (DTG・3TC 群 8.4%、TAF based レジメン群 8.6%)、下痢 (DTG・3TC 群 8.1%、TAF based レジメン群 7.0%) 等であった。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。



## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>投与 48 週後の治験薬と因果関係のある有害事象の発現率は、DTG・3TC 群で 12.2%、TAF based レジメン群で 1.3%であった。治験薬と因果関係のある有害事象は、すべて Grade 2 以下であった。DTG・3TC 群と TAF based レジメン群における中止に至った有害事象は、それぞれ 3.5%及び 0.5%であった。DTG・3TC 群で 2 例以上に認められた中止に至った有害事象は、不安 (0.8%)、不眠症 (0.8%) 及び体重増加 (0.5%) 等であった。</p> <p>副作用発現頻度は、DTG・3TC 群で 12% (45/369 例) であった。主な副作用は、不眠症 2% (6/369 例)、悪心 1% (5/369 例)、下痢 1% (4/369 例) 及び不安 1% (4/369 例) であった。</p> <p>投与 48 週後の全ての重篤な有害事象の発現率は、DTG・3TC 群で 5.7%、TAF based レジメン群で 4.3%であったが、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は、いずれの群においても認められなかった。</p>		
	<b>有害事象発現率 (TANGO : 204862 試験、投与 48 週後、安全性解析対象集団)</b>		
		DTG・3TC 群 (369 例)	TAF based レジメン群 (371 例)
	全ての有害事象	295 (79.9%)	292 (78.7%)
	いずれかの群における発現率 $\geq$ 5%の有害事象		
	鼻咽頭炎	43 (11.7%)	41 (11.1%)
	上気道感染	31 (8.4%)	32 (8.6%)
	下痢	30 (8.1%)	26 (7.0%)
	頭痛	24 (6.5%)	17 (4.6%)
	梅毒	24 (6.5%)	13 (3.5%)
	背部痛	21 (5.7%)	28 (7.5%)
	疲労	20 (5.4%)	3 (0.8%)
	気管支炎	8 (2.2%)	20 (5.4%)
	治験薬と因果関係のある有害事象	45 (12.2%)	5 (1.3%)
	治験薬と因果関係のあるGrade 2-5の有害事象	17 (4.6%)	3 (0.8%)
	いずれかの群における発現率 $\geq$ 0.5%のGrade 2-5の治験薬と因果関係のある有害事象		
	不眠症	4 (1.1%)	0
	便秘	2 (0.5%)	1 (0.3%)
	鼓腸	2 (0.5%)	0
	頭痛	2 (0.5%)	0
	中止に至った有害事象	13 (3.5%)	2 (0.5%)
	不安	3 (0.8%)	0
	不眠症	3 (0.8%)	0
体重増加	2 (0.5%)	1 (0.3%)	
疲労	2 (0.5%)	0	
全ての重篤な有害事象	21 (5.7%)	16 (4.3%)	

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果  
(つづき)

腎バイオマーカーのベースラインから投与 48 週までの変化量は小さく、DTG・3TC 群と TAF based レジメン群で類似した結果を示した。

**血漿中/血清中の腎バイオマーカーのベースラインから投与 48 週までの変化量の解析 (TANGO : 204862 試験、投与 48 週後、MMRM 解析、安全性解析対象集団)**

	n	調整済平均値 (標準誤差) 注1)	両群間の差注2) (95%信頼区間)	p値
Serum or Plasma Creatinine (μmol/L)				
DTG・3TC群 (N=369)	344	6.67 (0.492)	4.48 (3.17, 5.79)	<0.001
TAF based レジメン群 (N=371)	345	2.19 (0.450)		
Serum or Plasma Estimated GFR Using Creatinine-Adjusted CKD-EPI Equation (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )				
DTG・3TC群 (N=369)	344	-7.7 (0.48)	-4.7 (-6.1, -3.4)	<0.001
TAF based レジメン群 (N=371)	345	-3.0 (0.48)		
Serum Cystatin C (mg/L)				
DTG・3TC群 (N=369)	344	0.00 (0.006)	-0.01 (-0.03, 0.00)	0.061
TAF based レジメン群 (N=371)	343	0.01 (0.005)		
Serum Estimated GFR Using Cystatin C-Adjusted CKD-EPI Equation (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )				
DTG・3TC群 (N=369)	344	0.1 (0.61)	1.6 (-0.1, 3.3)	0.059
TAF based レジメン群 (N=371)	343	-1.6 (0.59)		

注1) ベースラインから投与48週までの腎バイオマーカーの変化量の調整済平均値は、投与群、来院日、ベースライン時のThird agentのクラス (PI、INSTI、NNRTI)、ベースライン時のCD4陽性リンパ球数 (continuous)、年齢 (continuous)、性別、人種、BMI (continuous)、糖尿病の有無、高血圧の有無、ベースライン時のバイオマーカー値 (continuous)、及び、来院日を重複因子として、投与群と来院日の交互作用、ベースライン時のバイオマーカー値と来院日の交互作用を共変量とした反復測定混合モデルにより算出、推定された。

注2) 群間差 : DTG・3TC群 - TAF basedレジメン群

**尿中の腎バイオマーカーのベースラインから投与 48 週までの変化量の解析 (TANGO : 204862 試験、投与 48 週後、Log 変換データ、MMRM 解析、安全性解析対象集団)**

	n	調整済の比 (投与 48 週 /ベースライン) 注1) (95%信頼区間)	両群間の比注2) (95%信頼区間)	p値
Urine Albumin/Creatinine Ratio (g/mol)				
DTG・3TC群 (N=369)	230	1.125 (1.036, 1.222)	1.063 (0.937, 1.206)	0.345
TAF based レジメン群 (N=371)	224	1.059 (0.963, 1.165)		
Urine Protein/Creatinine Ratio (g/mol)				
DTG・3TC群 (N=369)	261	0.971 (0.926, 1.018)	0.956 (0.891, 1.026)	0.215
TAF based レジメン群 (N=371)	257	1.016 (0.964, 1.070)		
Urine Beta-2 Microglobulin/Urine Creatinine (mg/mmol)				
DTG・3TC 群 (N=369)	126	0.973 (0.870, 1.088)	1.055 (0.906, 1.229)	0.489
TAF based レジメン群 (N=371)	141	0.922 (0.832, 1.022)		
Urine Phosphate (mmol/L)				
DTG・3TC群 (N=369)	342	0.969 (0.892, 1.052)	0.999 (0.894, 1.116)	0.982
TAF based レジメン群 (N=371)	340	0.970 (0.900, 1.045)		
Urine Retinol Binding Protein 4/Urine Creatinine (μg/mmol)				
DTG・3TC群 (N=369)	340	1.063 (0.992, 1.139)	0.996 (0.903, 1.098)	0.937
TAF based レジメン群 (N=371)	335	1.067 (0.996, 1.144)		

注1) 調整済の比 (投与48週/ベースライン) は、投与群、来院日、ベースライン時のThird agentのクラス (PI、INSTI、NNRTI)、ベースライン時のCD4陽性リンパ球数 (continuous)、年齢 (continuous)、性別、人種、BMI (continuous)、糖尿病の有無、高血圧の有無、Log変換したベースライン時のバイオマーカー値 (continuous)、及び、来院日を重複因子として、投与群と来院日の交互作用、ベースライン時のバイオマーカー値と来院日の交互作用を共変量とした反復測定混合モデルにより算出、推定された。

注2) 投与群の比 : DTG・3TC群 : TAF basedレジメン群

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。



V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	骨バイオマーカーのベースラインから投与 48 週までの変化量の解析 (TANGO : 204862 試験、投与 48 週後、MMRM 解析、安全性解析対象集団)			
		n	調整済平均値 <sup>注1)</sup>	両群間の差 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)
Serum Bone Specific Alkaline Phosphatase (µg/L)				
DTG・3TC群 (N=369)	343	-0.03	0.31 (-0.05, 0.68)	0.094
TAF based レジメン群 (N=371)	342	-0.34		
Serum Osteocalcin (µg/L)				
DTG・3TC群 (N=369)	343	-1.15	-1.84 (-2.59, -1.09)	<0.001
TAF based レジメン群 (N=371)	342	0.69		
Serum Procollagen 1 N-Terminal Propeptide (µg/L)				
DTG・3TC群 (N=369)	342	9.3	2.9 (0.0, 5.8)	0.046
TAF based レジメン群 (N=371)	343	6.4		
Serum Type 1 Collagen C-Telopeptides (µg/L)				
DTG・3TC群 (N=369)	343	0.0602	0.0292 (0.0025, 0.0559)	0.032
TAF based レジメン群 (N=371)	343	0.0310		
Serum Vitamin D (nmol/L)				
DTG・3TC群 (N=369)	344	-5.8	-2.3 (-5.5, 1.0)	0.167
TAF based レジメン群 (N=371)	343	-3.5		

注1) ベースラインから投与48週までの骨バイオマーカーの変化量の調整済平均値は、投与群、来院日、ベースライン時のThird agentのクラス (PI、INSTI、NNRTI)、ベースライン時のCD4陽性リンパ球数 (continuous)、年齢 (continuous)、性別、人種、BMI (continuous)、喫煙状況、ビタミンD摂取状況、ベースライン時のバイオマーカー値 (continuous)、及び、来院日を重複因子として、投与群と来院日の交互作用、ベースライン時のバイオマーカー値と来院日の交互作用を共変量とした反復測定混合モデルにより算出、推定された。

注2) 群間差 : DTG・3TC群 - TAF basedレジメン群

脂質値のベースラインから投与 96 週までの変化率において、総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドで、TAF based レジメン群と比較し、DTG・3TC 群でベースラインからのより大きな減少が認められた (p 値<0.001)。また、総コレステロール/HDL コレステロール比においても、TAF based レジメン群と比較し、DTG・3TC 群でベースラインからのより大きな減少が認められた (p 値=0.017)。なお、HDL コレステロールに関しては、DTG・3TC 群でベースラインからの減少、TAF based レジメン群でベースラインからの上昇が認められたが、DTG・3TC 群と TAF based レジメン群との間に統計学的な有意差は認められなかった (p 値=0.059)。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果 (つづき)	血漿中/血清中の脂質値のベースラインから投与48週までの変化率の解析 (TANGO: 204862 試験、投与48週後、MMRM解析、安全性解析対象集団)		
	N <sup>注1)</sup>	調整済変化率 <sup>注2)</sup>	p値
総コレステロール (mmol/L)			
DTG・3TC群	275	-4.5	< 0.001
TAF basedレジメン群	263	2.3	
HDLコレステロール (mmol/L)			
DTG・3TC群	275	-1.2	0.059
TAF basedレジメン群	263	1.7	
LDLコレステロール (mmol/L)			
DTG・3TC群	275	-5.5	< 0.001
TAF basedレジメン群	263	2.2	
トリグリセリド (mmol/L)			
DTG・3TC群	275	-11.2	< 0.001
TAF basedレジメン群	263	6.0	
総コレステロール/HDLコレステロール比			
DTG・3TC群	275	-3.3	0.017
TAF basedレジメン群	263	0.5	

注1) ベースライン時と投与48週後で空腹時の脂質データが欠損していない患者数 (ベースライン時に脂質異常症治療薬を使用していた患者を除く)

注2) ベースラインから投与48週までの脂質の値の変化率は、投与群、ベースライン時のThird agentのクラス (PI, INSTI, NNRTI)、ベースライン時のCD4陽性リンパ球数 (continuous)、Log変換したベースライン時のバイオマーカー値 (continuous)、来院日を重複因子として、投与群と来院日の交互作用、ベースライン時のバイオマーカー値と来院日の交互作用を共変量とした反復測定混合モデルにより算出、推定された。

12) Wensing AM, et al. : Top Antivir Med. 2016 ; 24 (4) : 132-141

13) van Wyk J., et al. : Clin Infect Dis. 2020 ; ciz1243.doi: 10.1093/cid/ciz1243.

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

## V. 治療に関する項目

### (7) その他

＜外国人における成績＞（第Ⅲ相試験の併合解析）

#### 1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験（GEMINI-1：試験と GEMINI-2 試験の併合解析）<sup>14)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性試験
対象	主要な耐性変異（IAS-USA 定義） <sup>12)</sup> を有さず、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者 1,443 例（DTG+3TC 群：716 例、DTG+TDF・FTC 群：717 例）
試験方法	ドルテグラビル（DTG）50mg とラミブジン（3TC）300mg の 1 日 1 回併用投与群（DTG+3TC 群）と、DTG 50mg とテノホビルジソプロキシシルフマル酸塩（TDF）・エムトリシタビン（FTC）配合剤（TDF・FTC 300mg・200mg）の 1 日 1 回併用投与群（DTG+TDF・FTC 群）に 1：1 の比で無作為に割り付けた。 本試験はスクリーニング期（通常、最大 28 日間）、二重盲検投与期（Day 1～96 週）、非盲検投与期（96 週～148 週）及び治療継続期から構成された。 スクリーニング時の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超）及びスクリーニング時の CD4 陽性リンパ球数（200/mm <sup>3</sup> 以下又は 200/mm <sup>3</sup> 超）により患者の層別化を行った。
主な登録基準	主な登録基準、主な除外基準、主要有効性評価項目、副次評価項目及び安全性評価項目については、「(4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 <海外第Ⅲ相試験> 1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験（GEMINI-1：204861 試験）、2. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験（GEMINI-2：205543 試験）」参照。
主な除外基準	
主要有効性評価項目	
副次評価項目	
安全性評価項目	
結果	GEMINI-1：204861 試験と GEMINI-2：205543 試験の投与 96 週の併合解析の結果を記載した。各試験の投与 48 週までの結果については、「(4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 <海外第Ⅲ相試験> 1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験（GEMINI-1：204861 試験）、2. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験（GEMINI-2：205543 試験）」参照。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果 (つづき)	患者背景 (GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、ITT-E 集団)		
	患者背景	DTG+3TC 群 (716 例)	DTG+TDF・FTC 群 (717 例)
年齢	中央値	32.0 歳	33.0 歳
	範囲	18-72 歳	18-70 歳
性別：男性の数 (割合)		603 (84.2%)	619 (86.3%)
人種：白人の数 (割合)		484 (67.6%)	499 (69.6%)
血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL の 患者数 (割合)	576 (80.4%)	564 (78.7%)
	ベースライン時、 >100,000 copies/mL の 患者数 (割合)	140 (19.6%)	153 (21.3%)
CD4 陽性 リンパ 球数	ベースライン時、 ≤200/mm <sup>3</sup> の患者数 (割合)	63 (8.8%)	55 (7.7%)
	ベースライン時、 >200/mm <sup>3</sup> の患者数 (割合)	653 (91.2%)	662 (92.3%)
B 型肝炎ウイルスのみ 陽性の患者数 (割合)		0	0
C 型肝炎ウイルスのみ 陽性の患者数 (割合)		39 (5%)	49 (7%)
B 型及び C 型肝炎ウイルスに 陽性の患者数 (割合)		0	0
B 型及び C 型肝炎ウイルスに 陰性の患者数 (割合)		676 (94%)	668 (93%)
データ欠損の患者数 (割合)		1 (<1%)	0
CDC カテ ゴリー	HIV infection stage 0 の 患者数 (割合)	1 (<1%)	1 (<1%)
	HIV infection stage 1 の 患者数 (割合)	257 (36%)	263 (37%)
	HIV infection stage 2 の 患者数 (割合)	392 (55%)	392 (55%)
	HIV infection stage 3 の 患者数 (割合)	66 (9%)	61 (9%)
HIV サブ タイプ	A の患者数 (割合)	86 (12%)	78 (11%)
	B の患者数 (割合)	467 (65%)	488 (68%)
	その他の患者数 (割合)	163 (23%)	151 (21%)

有効性：  
 主要有効性評価項目の結果については、「(4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 <海外第III相試験> 1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験 (GEMINI-1 : 204861 試験)、2. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験 (GEMINI-2 : 205543 試験)」参照。

**・投与 96 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、投与 96 週後、ITT-E 集団) 【副次評価項目】**  
 ITT-E 集団において、DTG+3TC 群の患者の 86.0% 及び DTG+TDF・FTC 群の患者の 89.5% が、有効性の副次評価項目である投与 96 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満 (Snapshot アルゴリズム解析) を達成した。調整した群間差の 95% 信頼区間の下限值 (-6.7%) が -10% より大きかったことから、非劣性マージン 10% の仮定に基づき、投与 96 週後における DTG+3TC の有効性は、DTG+TDF・FTC と比較して非劣性であることが検証された。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果 (つづき)	<b>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム解析) (GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、投与 96 週後、ITT-E 集団)</b>	
	DTG+3TC 群 (716 例) 投与 96 週後	DTG+TDF・FTC 群 (717 例) 投与 96 週後
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (割合)	616 (86.0%)	642 (89.5%)
両群間の差 (95%信頼区間) <sup>注1)</sup>	-3.4% (-6.7%, 0.0007%)	
注1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子 [HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超)、CD4 陽性リンパ球数 (200/mm <sup>3</sup> 以下又は 200 /mm <sup>3</sup> 超)] で調整した。		
<p>・ ウイルス学的治療アウトカム (GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、投与 96 週後、ITT-E 集団)</p> <p>ウイルス学的治療アウトカム (HIV-1 RNA 量 &lt; 50 copies/mL) の概要 (Snapshot アルゴリズム解析) (GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、投与 96 週後、ITT-E 集団) [ウイルス学的エンドポイント]</p>		
アウトカム	DTG+3TC 群 (716 例) 投与 96 週後	DTG+TDF・FTC 群 (717 例) 投与 96 週後
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (割合)	616 (86.0%)	642 (89.5%)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (割合)	22 (3.1%)	14 (2.0%)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例 (割合)	4 (0.6%)	4 (0.6%)
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (割合)	9 (1.3%)	3 (0.4%)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上だったが他の理由で中止した症例 (割合)	7 (1.0%)	6 (0.8%)
抗レトロウイルス療法を変更した症例 (割合)	2 (0.3%)	1 (0.1%)
ウイルス学的データなしの患者数 (割合)	78 (10.9%)	61 (8.5%)
有害事象/死亡により中止した症例 (割合)	22 (3.1%)	21 (2.9%)
他の理由により中止した症例 (割合)	56 (7.8%)	38 (5.3%)
データ欠損した症例 (割合)	0	2 (0.3%)
<b>CVW の基準に合致しない患者、あるいは、治療に関連した理由による投与中止 (Treatment-Related Discontinuation = Failure : TRDF) でない患者の割合 (カプラン・マイヤー解析) (GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、投与 96 週後、ITT-E 集団)</b>		
	DTG+3TC 群 (716 例) 投与 96 週後	DTG+TDF・FTC 群 (717 例) 投与 96 週後
CVW の基準に合致しない患者、あるいは、TRDF でない患者の割合		
推定値 (%)	96.4%	96.2%
95%信頼区間 (%)	(94.7, 97.6)	(94.5, 97.4)
両群間の差 <sup>注1)</sup>		
推定群間差 (%)	0.2	
95%信頼区間 <sup>注2)</sup> (%)	(-1.8, 2.2)	
注1) 群間差 : DTG+3TC 群での割合 - DTG+TDF・FTC 群での割合		
注2) Greenwood 解析方法に基づいた。		

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果 (つづき)	<p>・ CD4 陽性リンパ球数のベースライン時から投与 96 週までの変化量 (GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、投与 96 週後、ITT-E 集団) 【副次評価項目】</p> <p><b>CD4 陽性リンパ球数のベースライン時からの変化量 (MMRM 解析) (投与 96 週後、ITT-E 集団)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>n</th> <th>調整済平均値<sup>注1)</sup> (標準誤差)</th> <th>両群間の差<sup>注2)</sup> (95%信頼区間)</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DTG+3TC 群</td> <td>716</td> <td>619</td> <td>269.0 (7.86)</td> <td rowspan="2">9.8 (-12.2, 31.7)</td> <td rowspan="2">0.384</td> </tr> <tr> <td>DTG+TDF・FTC 群</td> <td>717</td> <td>647</td> <td>259.2 (7.98)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) ベースラインから各来院日までの CD4 陽性リンパ球数の変化量の調整済平均値は、投与群、来院日、ベースライン時の HIV-1 RNA 量、ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数、及び、来院日を重複因子として、投与群と来院日の交互作用、ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数と来院日の交互作用を共変量とした反復測定混合モデルにより算出、推定された。</p> <p>注 2) 群間差 : DTG+3TC 群 - DTG+TDF・FTC 群</p> <p>・ 投与 96 週後までにウイルス学的中止 (CVW : Confirmed Virologic Withdrawal) の基準を満たした患者の割合、及び耐性変異の発現 (GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、投与 96 週後、ITT-E 集団)</p> <p>投与 96 週後までに治験実施計画書で規定されたウイルス学的中止 (CVW) 基準を満たした患者の割合は低く、投与 96 週後までの CVW 基準該当者は DTG+3TC 群で 11 例、DTG+TDF・FTC 群で 7 例であった。</p> <p>CVW の基準を満たした患者のうち、DTG 及び 3TC 又は TDF・FTC に遺伝子型/表現型耐性を発現した患者の割合は副次評価項目の 1 つであったが、いずれかの群の CVW 基準該当者で、投与 96 週後までに治療下で INSTI 又は NRTI 耐性関連変異が発現した患者はいなかった。</p> <p><b>【サブグループ解析】</b></p> <p>ベースライン時の HIV-RNA 量及び CD4 陽性細胞数別の、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合の Snapshot 解析 (GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、投与 96 週後、ITT-E 集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">層別解析</th> <th>DTG+3TC 群 (716 例)</th> <th>DTG+TDF・FTC 群 (717 例)</th> <th>両群間の差 (95%信頼区間)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">血漿中 HIV-1 RNA 量</td> <td>ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL</td> <td>499/576 (86.6%)</td> <td>510/564 (90.4%)</td> <td>-3.8 (-7.5, -0.1)</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、 &gt;100,000 copies/mL</td> <td>117/140 (83.6%)</td> <td>132/153 (86.3%)</td> <td>-2.7 (-10.9, 5.5)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">群間差<sup>注1)</sup></td> <td>p= 0.71</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CD4 陽性リンパ球数</td> <td>ベースライン時、 ≤200/mm<sup>3</sup></td> <td>43/63 (68.3%)</td> <td>48/55 (87.3%)</td> <td>-19.1 (-33.6, -4.5)</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、 &gt;200/mm<sup>3</sup></td> <td>573/653 (87.7%)</td> <td>594/662 (89.7%)</td> <td>-2.0 (-5.4, 1.4)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">群間差<sup>注1)</sup></td> <td>p= 0.10</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) 加重最小二乗法で算出したカイ二乗統計量の p 値 (片側)。p 値 ≤ 0.10 の場合に、各解析層別での割合の群間差の異質性が統計学的に有意であるとみなす。</p>						N	n	調整済平均値 <sup>注1)</sup> (標準誤差)	両群間の差 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)	p 値	DTG+3TC 群	716	619	269.0 (7.86)	9.8 (-12.2, 31.7)	0.384	DTG+TDF・FTC 群	717	647	259.2 (7.98)	層別解析		DTG+3TC 群 (716 例)	DTG+TDF・FTC 群 (717 例)	両群間の差 (95%信頼区間)			n/N (%)	n/N (%)		血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL	499/576 (86.6%)	510/564 (90.4%)	-3.8 (-7.5, -0.1)	ベースライン時、 >100,000 copies/mL	117/140 (83.6%)	132/153 (86.3%)	-2.7 (-10.9, 5.5)	群間差 <sup>注1)</sup>				p= 0.71	CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、 ≤200/mm <sup>3</sup>	43/63 (68.3%)	48/55 (87.3%)	-19.1 (-33.6, -4.5)	ベースライン時、 >200/mm <sup>3</sup>	573/653 (87.7%)	594/662 (89.7%)	-2.0 (-5.4, 1.4)	群間差 <sup>注1)</sup>				p= 0.10
		N	n	調整済平均値 <sup>注1)</sup> (標準誤差)	両群間の差 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)	p 値																																																					
DTG+3TC 群	716	619	269.0 (7.86)	9.8 (-12.2, 31.7)	0.384																																																						
DTG+TDF・FTC 群	717	647	259.2 (7.98)																																																								
層別解析		DTG+3TC 群 (716 例)	DTG+TDF・FTC 群 (717 例)	両群間の差 (95%信頼区間)																																																							
		n/N (%)	n/N (%)																																																								
血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL	499/576 (86.6%)	510/564 (90.4%)	-3.8 (-7.5, -0.1)																																																							
	ベースライン時、 >100,000 copies/mL	117/140 (83.6%)	132/153 (86.3%)	-2.7 (-10.9, 5.5)																																																							
群間差 <sup>注1)</sup>				p= 0.71																																																							
CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、 ≤200/mm <sup>3</sup>	43/63 (68.3%)	48/55 (87.3%)	-19.1 (-33.6, -4.5)																																																							
	ベースライン時、 >200/mm <sup>3</sup>	573/653 (87.7%)	594/662 (89.7%)	-2.0 (-5.4, 1.4)																																																							
群間差 <sup>注1)</sup>				p= 0.10																																																							

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。



V. 治療に関する項目

層別解析		DTG+3TC 群 (716 例)	DTG+TDF・FTC 群 (717 例)	両群間の差 <sup>注1)</sup> (95%信頼区間) <sup>注2)</sup>
		n/N 推定値 (%) (95%信頼区間)	n/N 推定値 (%) (95%信頼区間)	
血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL	560/576 97.1% (95.3, 98.2)	545/564 96.5% (94.6, 97.8)	0.6 (-1.5, 2.7)
	ベースライン時、 >100,000 copies/mL	132/140 93.9% (88.1, 96.9)	146/153 95.3% (90.3, 97.7)	-1.4 (-6.7, 4.0)
CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、 ≤200/mm <sup>3</sup>	59/63 92.6% (81.3, 97.1)	53/55 96.2% (85.6, 99.0)	-3.6 (-12.4, 5.1)
	ベースライン時、 >200/mm <sup>3</sup>	633/653 96.8% (95.1, 97.9)	638/662 96.2% (94.4, 97.5)	0.6 (-1.5, 2.6)

注 1) 群間差：DTG+3TC 群での割合 - DTG+TDF・FTC 群での割合  
注 2) Greenwood 解析方法に基づいた。

安全性：  
投与 96 週後における有害事象発現率は、DTG+3TC 群で 82.5%、DTG+TDF・FTC 群で 84.9%であった。主な有害事象は下痢 (DTG+3TC 群 12.4%、DTG+TDF・FTC 群 13.0%)、頭痛 (DTG+3TC 群 11.0%、DTG+TDF・FTC 群 12.1%)、鼻咽頭炎 (DTG+3TC 群 9.9%、DTG+TDF・FTC 群 15.9%)、及び上気道感染 (DTG+3TC 群 9.8%、DTG+TDF・FTC 群 7.8%) であった。

**有害事象発現率の概要 (GEMINI-1：204861 試験と GEMINI-2：205543 試験の併合解析、投与 96 週後、安全性解析対象集団)**

	DTG+3TC 群 (716 例)	DTG+TDF・FTC 群 (717 例)
全ての有害事象	591 (82.5%)	609 (84.9%)
いずれかの群における発現率>5%の有害事象		
下痢	89 (12.4%)	93 (13.0%)
頭痛	79 (11.0%)	87 (12.1%)
鼻咽頭炎	71 (9.9%)	114 (15.9%)
上気道感染	70 (9.8%)	56 (7.8%)
梅毒	49 (6.8%)	52 (7.3%)
咽頭炎	47 (6.6%)	48 (6.7%)
背部痛	41 (5.7%)	39 (5.4%)
気管支炎	36 (5.0%)	30 (4.2%)
インフルエンザ	35 (4.9%)	36 (5.0%)
不眠症	34 (4.7%)	56 (7.8%)
悪心	29 (4.1%)	58 (8.1%)
関節痛	20 (2.8%)	38 (5.3%)
治験薬と因果関係のある有害事象	140 (19.6%)	179 (25.0%)
いずれかの群における発現率>1%のGrade 2-5の治験薬と因果関係のある有害事象	50 (7.0%)	57 (7.9%)
頭痛	8 (1.1%)	8 (1.1%)
重篤な有害事象	64 (8.9%)	67 (9.3%)
中止に至った有害事象	24 (3.4%)	23 (3.2%)
精神神経系	10 (1.4%)	5 (0.7%)
腎関連事象	2 (0.3%)	7 (1.0%)
骨粗鬆症	0	2 (0.3%)

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果  
(つづき)

投与 96 週後の治験薬と因果関係のある有害事象発現率は、DTG+3TC 群で 20%、DTG+TDF・FTC 群で 25%であった [両群間の差 (95%信頼区間) ; 0.78 (0.64, 0.95)]。治験薬と因果関係のある主な有害事象は、悪心 (DTG+3TC 群 2%、DTG+TDF・FTC 群 5%)、頭痛 (DTG+3TC 群 3%、DTG+TDF・FTC 群 4%)、下痢 (DTG+3TC 群 2%、DTG+TDF・FTC 群 3%) 等であった。

**いずれかの群における発現率>1%の治験薬と因果関係のある有害事象発現率 (投与 96 週後、GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、安全性解析対象集団)**

	DTG+3TC 群 (716 例)	DTG+TDF・FTC 群 (717 例)	合計 (1433 例)
治験薬と因果関係のある有害事象	140 (20%)	179 (25%)	319 (22%)
悪心	14 (2%)	39 (5%)	53 (4%)
頭痛	21 (3%)	30 (4%)	51 (4%)
下痢	15 (2%)	19 (3%)	34 (2%)
不眠症	15 (2%)	19 (3%)	34 (2%)
めまい	8 (1%)	13 (2%)	21 (1%)
疲労	11 (2%)	6 (<1%)	17 (1%)
不安	11 (2%)	5 (<1%)	16 (1%)
傾眠	8 (1%)	7 (<1%)	15 (1%)

例数 (%)

投与 96 週後における重篤な有害事象発現率は、DTG+3TC 群で 8.9%、DTG+TDF・FTC 群で 9.3%であった。治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は、DTG+3TC 群で 5 件 (自殺念慮 2 件、精神障害、薬剤誘発性精神障害及び肝毒性の各 1 件)、及び、DTG+TDF・FTC 群で 4 件 (自殺念慮、自殺企図、胆石症及び横紋筋融解症の各 1 件) 認められた。死亡に至った有害事象が、DTG+3TC 群で 3 件 (急性心筋梗塞、パーキットリンパ腫、冠動脈疾患の各 1 件) 認められたが、治験薬との因果関係はないと判定された。投与中止に至った有害事象の発現率は、DTG+3TC 群で 3.4% (24 例)、DTG+TDF・FTC 群で 3.2% (23 例) であった。

体重増加が、DTG+3TC 群で 1.8% (13 例)、DTG+TDF・FTC 群 1.4% (10 例) で認められた。体重のベースラインから投与 96 週までの変化量の平均値 (標準偏差) は、DTG+3TC 群で 3.1 kg (5.7 kg)、DTG+TDF・FTC 群で 2.1 kg (7.4 kg) であった。Body Mass Index のベースラインから投与 96 週までの変化量の平均値は、DTG+3TC 群で 1.04 kg/m<sup>2</sup>、DTG+TDF・FTC 群で 0.67 kg/m<sup>2</sup> であった。

**体重及び Body Mass Index のベースラインから投与 96 週までの変化量の解析 (投与 96 週後、GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、安全性解析対象集団)**

	DTG + 3TC群 (N=716)			DTG + TDF・FTC群 (N=717)		
	投与96週後			投与96週後		
	n	平均値 (標準偏差)	中央値 (Min, Max)	n	平均値 (標準偏差)	中央値 (Min, Max)
体重 (kg)						
	618	3.13 (5.747)	3.00 (-28.9, 29.6)	639	2.10 (7.422)	1.00 (-74.6, 63.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )						
	617	1.04 (1.908)	1.00 (-9.7, 8.8)	639	0.67 (2.689)	0.40 (-38.3, 19.0)

GFR Using Creatinine-Adjusted CKD-EPI Equation の変化量において、DTG + 3TC 群と比較し、DTG + TDF・FTC 群で統計学的な減少が認められた (p 値<0.001)。同様に、GFR Using Cystatin C-Adjusted CKD-EPI Equation の変化量において、DTG + TDF・FTC 群と比較し、DTG + 3TC 群で統計学的な上昇が認められた (p 値=0.002)。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。



V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<b>血漿中/血清中の腎バイオマーカーのベースラインから投与 96 週までの変化量の解析 (投与 96 週後、GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、MMRM 解析、安全性解析対象集団)</b>				
		n	調整済平均値 (標準誤差) 注1)	両群間の差注2) (95%信頼区間)	p値
	Serum Creatinine (μmol/L)				
	DTG + 3TC群 (N=716)	615	12.26 (0.417)	-3.15 (-4.25, -2.04)	< 0.001
	DTG + TDF・FTC群 (N=717)	644	15.41 (0.378)		
	Serum GFR Using Creatinine-Adjusted CKD-EPI Equation (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )				
	DTG + 3TC群 (N=716)	615	-14.6 (0.45)	3.6 (2.4, 4.8)	< 0.001
	DTG + TDF・FTC群 (N=717)	644	-18.2 (0.42)		
	Serum Cystatin C (mg/L)				
	DTG + 3TC群 (N=716)	616	-0.10 (0.004)	-0.02 (-0.03, -0.01)	< 0.001
	DTG + TDF・FTC群 (N=717)	645	-0.08 (0.004)		
	Estimated Serum GFR Using Cystatin C-Adjusted CKD-EPI Equation (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )				
	DTG + 3TC群 (N=716)	616	10.7 (0.45)	1.9 (0.7, 3.1)	0.002
	DTG + TDF・FTC群 (N=717)	645	8.8 (0.41)		
	注1) ベースラインから各来院日までの腎バイオマーカーの変化量の調整済平均値は、投与群、来院日、ベースライン時のHIV-1 RNA量 (factor)、ベースライン時のCD4陽性リンパ球数 (factor)、年齢、性別 (factor)、人種 (factor)、糖尿病の有無 (factor)、高血圧の有無 (factor)、ベースライン時のバイオマーカー値、及び、来院日を重複因子として、投与群と来院日の交互作用、ベースライン時のバイオマーカー値と来院日の交互作用を共変量とした反復測定混合モデルにより算出、推定された。				
	注2) 群間差 : DTG+3TC群 - DTG+TDF・FTC群				
	<b>尿中の腎バイオマーカーのベースラインから投与 96 週までの変化率の解析 (投与 96 週後、GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、MMRM 解析、安全性解析対象集団)</b>				
		変化率の幾何平均値 (%) 注1)		p値	
	Protein/Creatinine (g/mol)				
	DTG + 3TC群 (N=716)	-12.2		< 0.001	
	DTG + TDF・FTC群 (N=717)	3.2			
	Retinol-binding protein/Creatinine (μg/mmol)				
	DTG + 3TC群 (N=716)	16.2		< 0.001	
	DTG + TDF・FTC群 (N=717)	50.9			
	Beta-2 microglobulin/Creatinine (mg/mmol)				
DTG + 3TC群 (N=716)	-18.6		< 0.001		
DTG + TDF・FTC群 (N=717)	35.0				
注1) ベースラインから投与96週までの変化率の幾何平均値。					
骨バイオマーカーにおいて、DTG + TDF・FTC群とDTG + 3TC群の間で、統計学的に有意な差が認められた (p値<0.001)。					

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

結果 (つづき)	骨バイオマーカーのベースラインから投与96週までの変化量の解析 (投与96週後、GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、MMRM 解析、安全性解析対象集団)			
	n	調整済平均値 <sup>注1)</sup> (標準誤差)	両群間の差 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)	p値
Serum Bone Specific Alkaline Phosphatase (µg/L)				
DTG + 3TC群 (N=716)	611	0.29 (0.133)	-2.07 (-2.48, -1.67)	<0.001
DTG + TDF・FTC群 (N=717)	643	2.36 (0.160)		
Serum Osteocalcin (µg/L)				
DTG + 3TC群 (N=716)	612	0.27 (0.222)	-3.94 (-4.63, -3.25)	<0.001
DTG + TDF・FTC群 (N=717)	646	4.21 (0.270)		
Serum Procollagen 1 N-Terminal Propeptide (µg/L)				
DTG + 3TC群 (N=716)	612	11.0 (1.06)	-12.7 (-15.8, -9.7)	<0.001
DTG + TDF・FTC群 (N=717)	644	23.7 (1.13)		
Serum Type 1 Collagen C-Telopeptide (µg/L)				
DTG + 3TC群 (N=716)	608	0.0969 (0.00943)	-0.1389 (-0.1690, -0.1087)	<0.001
DTG + TDF・FTC群 (N=717)	633	0.2358 (0.01209)		
Serum Vitamin D (nmol/L)				
DTG + 3TC群 (N=716)	610	-1.9 (0.73)	-3.0 (-5.0, -0.9)	0.005
DTG + TDF・FTC群 (N=717)	646	1.0 (0.76)		
注1) ベースラインから投与96週までの骨バイオマーカーの変化量の調整済平均値は、投与群、ベースライン時のHIV-1 RNA量 (factor)、ベースライン時のCD4陽性リンパ球数 (factor)、年齢、性別 (factor)、人種 (factor)、BMI (factor)、喫煙状況 (factor)、ビタミンD 摂取状況 (factor)、ベースライン時のバイオマーカー値を共変量としたANCOVAモデルにより算出、推定された。				
注2) 群間差 : DTG+3TC群 - DTG+TDF・FTC群				
総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドのベースラインから投与96週までの変化量の平均値において、DTG + 3TC 群でベースラインからの上昇、DTG + TDF・FTC 群でベースラインからの減少が認められた。両群において、HDL コレステロールの上昇、及び、総コレステロール/HDL コレステロール比の減少が認められた。				
<b>血漿中/血清中の脂質値のベースラインから投与96週までの変化量の平均値 (投与96週後、GEMINI-1 : 204861 試験と GEMINI-2 : 205543 試験の併合解析、MMRM 解析、安全性解析対象集団)</b>				
	N	調整済平均値 <sup>注1)</sup>	p値	
総コレステロール (mmol/L)				
DTG + 3TC群	716	0.36	<0.001	
DTG + TDF・FTC群	717	-0.12		
HDLコレステロール (mmol/L)				
DTG + 3TC群	716	0.19	<0.001	
DTG + TDF・FTC群	717	0.08		
LDLコレステロール (mmol/L)				
DTG + 3TC群	716	0.14	<0.001	
DTG + TDF・FTC群	717	-0.16		
トリグリセリド (mmol/L)				
DTG + 3TC群	716	0.12	<0.001	
DTG + TDF・FTC群	717	-0.11		
総コレステロール/HDLコレステロール比				
DTG + 3TC群	716	-0.16	<0.05	
DTG + TDF・FTC群	717	-0.40		
注1) ベースラインから投与96週までの脂質の変化量の平均値は、投与群、来院日、ベースライン時のHIV-1 RNA量、ベースライン時のCD4陽性リンパ球数、年齢、ベースライン時のバイオマーカー値、投与群と来院日の交互作用、ベースライン時のバイオマーカー値と来院日の交互作用を共変量とした反復測定混合モデルにより算出、推定された。				

12) Wensing AM, et al. : Top Antivir Med. 2016 ; 24 (4) : 132-141

14) Cahn, P., et al. : Acquir Immune Defic Syndr. 2020 ; 83 (3) : 310-318.

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ドルテグラビルナトリウム

インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) : ラルテグラビルカリウム、エルビテグラビル、ビクテグラビル  
ラミブジン

核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) : ジドブジン、アバカビル、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、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ドルテグラビルナトリウム

HIV の複製サイクルにおいて宿主感染細胞の染色体にウイルス DNA が組み込まれる過程は重要であり、この過程はウイルスのインテグラーゼによって触媒される<sup>15)</sup>。組込み過程には、ウイルス複製サイクルにおける2つの連続した金属依存的なプロセス、すなわち、3'-プロセッシング及びDNA スtrandトランスファーが必要である。DNA 組込みに先立ち、インテグラーゼは細胞質内でウイルス cDNA の3'末端を切断除去する(3'-プロセッシング)。次に、インテグラーゼはウイルスの cDNA 末端に結合したままプレインテグレーション複合体 (PIC) を形成し、核内に移行した後、ウイルス cDNA 末端の宿主染色体への組込み (DNA スtrandトランスファー) を触媒する。ドルテグラビルは、インテグラーゼの活性部位に結合することで酵素活性を阻害し、HIV の複製サイクルにおいて必須のステップであるレトロウイルス DNA の宿主 DNA への組込み過程における、DNA スtrandトランスファーを阻害する。

ドルテグラビルは、*in vitro* で組換え体 HIV インテグラーゼの DNA スtrandトランスファー活性を阻害し、その 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は 2.7nM であった<sup>16)</sup>。

ラミブジン

ラミブジンは細胞内でリン酸化され、HIV を感染させた細胞内での半減期が約 12 時間の活性化型の三リン酸化体に変換される<sup>17)</sup>。ラミブジン三リン酸化体は HIV の逆転写酵素によりデオキシシチジン三リン酸の代わりにウイルス DNA 鎖に取り込まれ、DNA 鎖の伸長を停止させることにより HIV の複製を阻害する<sup>18)</sup>。また、ラミブジン三リン酸化体は HIV の逆転写酵素を競合的に阻害する<sup>18)</sup>。一方、*in vitro* で、ヒト末梢血リンパ球、リンパ球系・単球-マクロファージ系の株化細胞<sup>19)</sup> 及び種々のヒト骨髄前駆細胞に対するラミブジンの細胞毒性は弱かった。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗ウイルス作用

ドルテグラビルナトリウム<sup>20)</sup>

##### a) 細胞培養 (*in vitro*)

HIV-1 BaL 株及び HIV-1 NL432 株に感染させた末梢血単核球では、ウイルス複製に対するドルテグラビルの抗ウイルス活性の IC<sub>50</sub> は、それぞれ 0.51 及び 0.53nM であり、HIV-1 III<sub>B</sub> 株に感染させた MT-4 細胞を用いた時の IC<sub>50</sub> は 2.1nM であった。13 種の HIV-1 臨床分離株 (サブタイプ B) のインテグラーゼコード領域を導入した組換えウイルスに対するドルテグラビルの IC<sub>50</sub> (平均値) は 0.52nM であり、実験室株と同等の抗ウイルス活性を示した。24 種の HIV-1 臨床分離株 [グループ M (サブタイプ A、B、C、D、E、F、G) 及びグループ O] と 3 種の HIV-2 臨床分離株に対する末梢血単核球を用いたアッセイでは、HIV-1 株での IC<sub>50</sub> (幾何平均) は 0.20nM であり、0.02~2.14nM の範囲であった。一方、HIV-2 株での IC<sub>50</sub> (幾何平均) は 0.18nM であり、0.09~0.61nM の範囲であった。

## b) ヒト血清及び血清蛋白質

ヒト血清によりドルテグラビルの  $IC_{50}$  は 75 倍増加した。ヒト末梢血単核球における、蛋白質補正後の  $IC_{90}$  は 64ng/mL と推定された (*in vitro*)。

ING112276 試験において、抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象としてドルテグラビル 50mg を単回投与した時の血中濃度トラフ値は 1.20 $\mu$ g/mL であり、蛋白質補正  $IC_{90}$  の 19 倍であると考えられた<sup>21)</sup>。

## ラミブジン

*In vitro* 試験

ラミブジンの HIV-1 (RF、GB 8、U455 及び IIIB 株) に対する  $IC_{50}$  は 670nM 以下、HIV-2 ROD 株に対する  $IC_{50}$  は 40nM であった<sup>19)</sup>。

26 種の HIV-1 臨床分離株 [グループ M (サブタイプ A、B、C、D、E、F、G)] 並びに 3 種類の HIV-2 臨床分離株に対するラミブジンの  $IC_{50}$  (平均値) は HIV-1 株及び HIV-2 株でそれぞれ 40nM (範囲は 1~120nM) 及び 42nM (範囲は 2~120nM) であった。

## 2) 薬剤耐性

## ドルテグラビルナトリウム及びラミブジン併用

## 臨床試験

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者：海外第 III 相試験 (GEMINI-1：204861 試験及び GEMINI-2：205543 試験) において、投与 48 週までにウイルス学的中止基準を満たした症例は全体で 10 例 (ドルテグラビル及びラミブジン併用投与群で 6 例) であったが、いずれの患者においても INSTI 及び NRTI 耐性変異は認められなかった。

## ドルテグラビルナトリウム

*In vitro* 試験<sup>22)</sup>

HIV-1 IIIB 株及び HIV-1 NL432 株をそれぞれ 112 及び 56 日間継代培養した試験でみられたインテグラーゼ領域のアミノ酸変異は S153Y、S153F、E92Q 及び G193E であり、FC (各種分離株に対する  $IC_{50}$ /野生型 HIV-1 株に対する  $IC_{50}$ ) の最大値は 4.1 であった。また、HIV-1 臨床分離株 (サブタイプ B、C 及び A/G) を更に長期間継代培養した試験でみられた変異は G118R (FC=10)、S153T 及び R263K (FC=1.5) であった。

## ラミブジン

*In vitro* 試験

ラミブジンを含む抗 HIV 薬で治療を受けた HIV-1 感染症患者で発現するラミブジン耐性 HIV-1 には、HIV 逆転写酵素の活性部位に近い逆転写酵素領域の 184 番目のアミノ酸のメチオニンからバリンへの変異 (M184V) がみられる<sup>23)</sup>。この M184V 変異の結果、ウイルスのラミブジンに対する感受性は著明に低下し<sup>23)、24)</sup>、ウイルスの複製能力は低下する<sup>25)</sup>。

## 3) 交差耐性

ドルテグラビルナトリウム<sup>22)</sup>*In vitro* 試験

部位特異的変異を有する 60 種の INSTI 耐性 HIV-1 ウイルスパネル株 (28 種は単一アミノ酸変異、32 種は二重又は多重変異) を用いてドルテグラビルの抗ウイルス活性を検討した。単一の INSTI 耐性関連アミノ酸変異 (T66K、I151L 及び S153Y) を有するウイルスでは、ドルテグラビルに対する感受性が 2 倍以上 (2.3~3.6 倍) 低下した。複数の変異 (T66K/L74M、E92Q/N155H、G140C/Q148R、G140S/Q148H、G140S/Q148R、G140S/Q148K、Q148R/N155H、T97A/G140S/Q148、及び E138/G140/Q148) を有するウイルスでは、ドルテグラビルに対する感受性が 2 倍以上 (2.5~21 倍) 低下した。705 種のラテグラビル耐性臨床分離株のうち 93.9% の株に対する FC は 10 以下であった。

### ラミブジン

#### *In vitro* 試験

ジドブジン及びサニルブジンは、ラミブジン耐性 HIV-1 に対し抗ウイルス活性を維持する<sup>24)、26)、27)</sup>。

アバカビルは逆転写酵素領域の M184V 変異のみが認められているウイルスに対しては、抗ウイルス活性を維持する<sup>28)</sup>。

また、ジダノシン及びザルシタビンは、M184V 変異ウイルスに対して感受性が低下するという報告があるが、これらの感受性の低下と臨床効果の関係は明らかにされていない<sup>29)</sup>。

### (3) 作用発現時間・持続時間

#### ドルテグラビルナトリウム<sup>30)</sup>

#### *In vitro* 試験

インテグラーゼ・ウイルス DNA 複合体からのインテグラーゼ阻害薬の解離速度について検討した結果、野生型インテグラーゼ・ウイルス DNA 複合体に対する各薬剤の  $t_{1/2}$  は、ドルテグラビルで 71 時間、ラルテグラビルで 8.8 時間、エルビテグラビルで 2.7 時間であった。また、ドルテグラビルは、E92、Y143、Q148 及び N155 変異を有するインテグラーゼ・DNA 複合体すべてにおいて、ラルテグラビル及びエルビテグラビルよりも少なくとも 7 時間以上緩徐な解離を示した。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

##### ドルテグラビルナトリウム

<外国人における成績> (ING111521 試験)

ドルテグラビル 50mg を 10 日間単独投与後の抗ウイルス反応と次回投与直前の血中ドルテグラビル濃度 (concentration at the end of the dosing period :  $C_{\tau}$ ) との間に関連性が認められた。その際、90%有効濃度 (90% effective concentration :  $EC_{90}$ ) は  $0.32\mu\text{g/mL}$  と推定された<sup>9)</sup>。

##### ラミブジン

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 本剤投与時の血漿中濃度

##### 単回投与

<外国人における成績> (204994 試験)

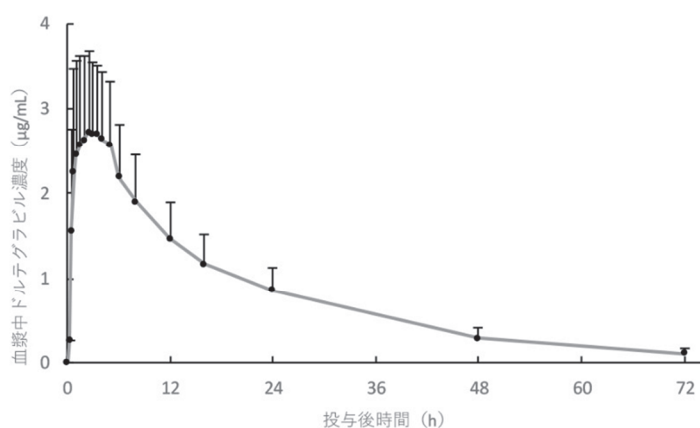
健康成人 76 例に本剤 (ドルテグラビル・ラミブジン 50mg・300mg) を空腹時に単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びラミブジンの濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す<sup>2)</sup>。

健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{\text{max}}$ (h) 注1)	$t_{1/2}$ (h)
54.56 (32.12)	2.91 (30.55)	2.50 (0.50, 6.00)	14.99 (18.23)

幾何平均値 (CV%)

注1) 中央値 (範囲)



健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移 (平均値+標準偏差)

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

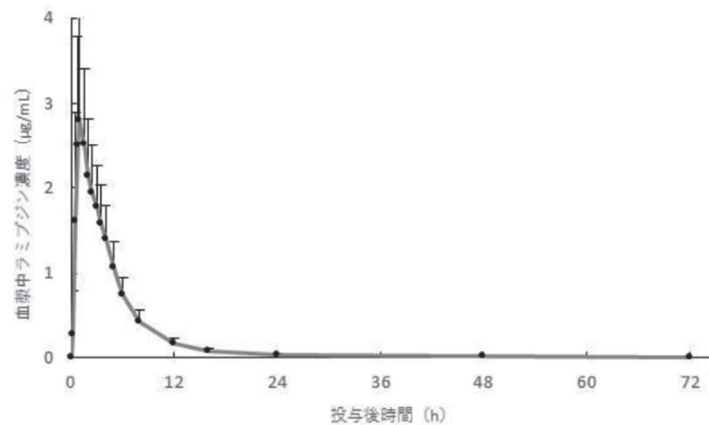
## VII. 薬物動態に関する項目

健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ラミブジンの薬物動態パラメータ

AUC <sub>0-inf</sub> (μg・h/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (h) 注1)	t <sub>1/2</sub> (h)
13.59 (17.99)	3.22 (29.30)	1.00 (0.50,3.50)	18.63 (26.85)

幾何平均値 (CV%)

注1) 中央値 (範囲)



健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ラミブジン濃度推移 (平均値+標準偏差)

### 反復投与

<日本人及び外国人における成績>

成人 HIV 感染症患者に本剤 (ドルテグラビル・ラミブジン 50mg・300mg) を反復経口投与した時の曝露量の推定値 (母集団薬物動態解析) を以下に示す。

成人 HIV 感染症患者に本剤を反復経口投与した時の血漿中のドルテグラビル及びラミブジンの曝露量 (母集団薬物動態解析による推定値)

	患者	例数	AUC <sub>0-t</sub> (μg・h/mL)	Cmax (μg/mL)	C <sub>τ</sub> (μg/mL)
ドルテグラビル	日本人	5	63.1 (41.9)	5.61 (68.8)	0.99 (153) 注1)
	外国人	356	59.2 (90.6)	5.07 (83.3)	1.23 (156)
ラミブジン	日本人	5	14.5 (70.7)	3.14 (97.2)	0.0668 (193)
	外国人	356	14.1 (102)	2.49 (90.5)	0.0893 (229) 注2)

幾何平均値 (CV%)

注1) 4例、注2) 352例

### 本剤投与時と各単剤投与時の曝露量の比較

<外国人における成績> (204994 試験)

健康成人 76 例に本剤 (ドルテグラビル・ラミブジン 50mg・300mg) とドルテグラビル (50mg) 及びラミブジン (300mg) を空腹時に単回経口投与し、単剤併用投与時と本剤投与時の曝露量を比較した。本剤投与時のドルテグラビルの AUC<sub>0-t</sub> 及び Cmax の比 (90%信頼区間) は、単剤投与時と比べてそれぞれ 1.1578 (1.0718, 1.2507) 及び 1.1410 (1.0533, 1.2361)、ラミブジンの AUC<sub>0-t</sub> 及び Cmax の比は、それぞれ 1.0702 (1.0464, 1.0946) 及び 1.3176 (1.2616, 1.3760) であった<sup>2)</sup>。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

## ドルテグラビルナトリウム単回投与時の血漿中濃度

## a) 単回投与

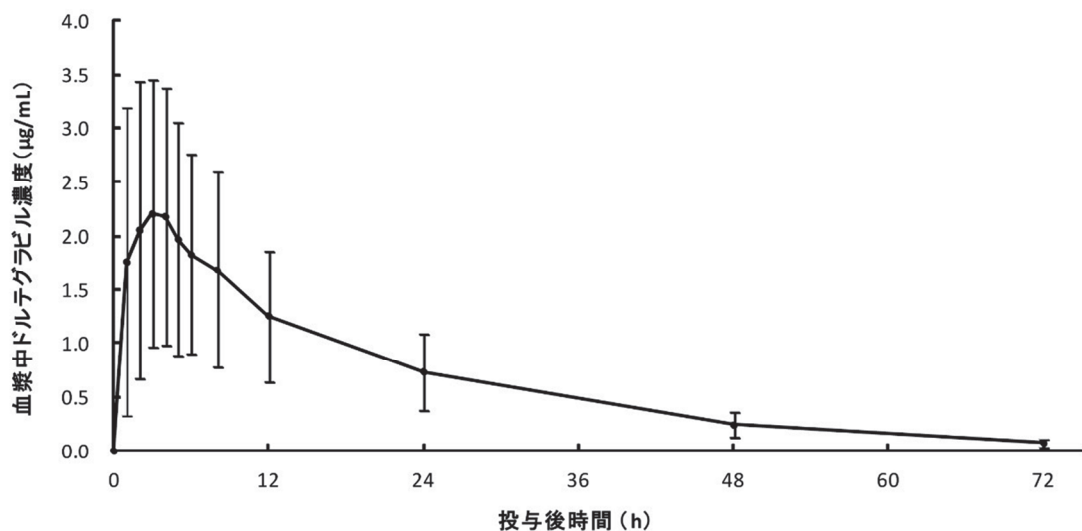
＜日本人における成績＞（ING115381 試験）

日本人健康成人男性（6例）及び女性（4例）にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度は投与後約 3 時間で最大となり、消失半減期は約 15 時間であった。また、日本人での薬物動態は外国人での薬物動態と同様であった<sup>5)</sup>。

健康成人にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (h)	AUC <sub>0-inf</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>24</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
2.37±1.23	3.0 (2.0-4.0)	47.7±24.6	14.7±1.56	0.73±0.36

平均値±標準偏差 (n=10)、Tmax：中央値（範囲）



日本人健康成人にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移  
(平均値±標準偏差、10例)

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

b) 反復投与

＜外国人における成績＞（ING111322 試験）

健康被験者にドルテグラビル懸濁液の 10、25 又は 50mg を 1 日 1 回 10 日間投与したところ、投与開始から約 5 日目までに定常状態に達した。AUC、Cmax 及び C<sub>τ</sub> の蓄積比は 10～50mg の用量でそれぞれ 1.24～1.42、1.16～1.36 及び 1.29～1.53 であった。また、血漿中ドルテグラビルの t<sub>1/2</sub> は約 14 時間であった<sup>31)</sup>。

健康成人にドルテグラビル懸濁液の 10、25 又は 50mg を 1 日 1 回 10 日間投与した時の  
薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (µg/mL)	Tmax <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-τ</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>τ</sub> (µg/mL)
10mg	1.47 (24)	0.50 (0.25 – 2.00)	16.7 (15)	13.7 (15)	0.35 (20)
25mg <sup>b</sup>	3.09 (26)	1.00 (0.50 – 2.00)	38.4 (23)	15.0 (16)	0.84 (33)
50mg	6.16 (15)	1.00 (0.50 – 2.00)	76.8 (19)	15.3 (8)	1.64 (25)

幾何平均値 (CV%)

- a. 中央値 (範囲)、b. ドルテグラビル懸濁液 25mg を 1 日 1 回 10 日間+ミダゾラム (MDZ) 3mg を 10 日目に投与。MDZ はドルテグラビルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。

健康成人にドルテグラビル懸濁液の 10、25 又は 50mg を 1 日 1 回 10 日間投与した時の  
血漿中ドルテグラビルの蓄積率

パラメータ	10mg	25mg <sup>a</sup>	50mg
R (AUC)	1.41 (1.31, 1.51)	1.24 (1.17, 1.30)	1.42 (1.31, 1.54)
R (Cmax)	1.18 (1.03, 1.35)	1.16 (1.05, 1.27)	1.36 (1.23, 1.51)
R (C <sub>τ</sub> )	1.53 (1.39, 1.68)	1.29 (1.23, 1.35)	1.38 (1.26, 1.52)

最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)

- a. ドルテグラビル懸濁液 25mg を 1 日 1 回 10 日間+MDZ 3mg を 10 日目に投与。MDZ はドルテグラビルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

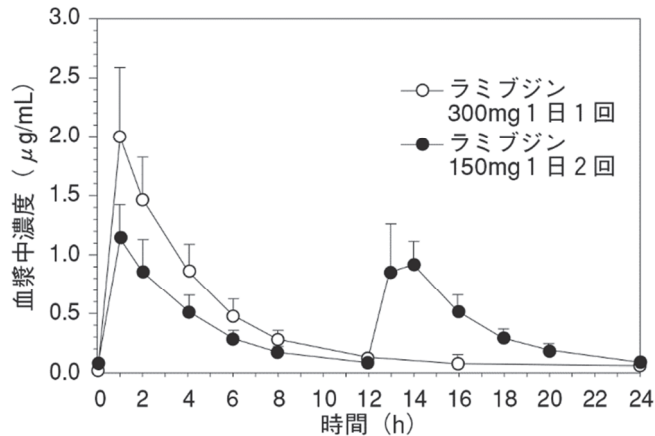
### ラミブジン単独投与時の血漿中濃度

#### 反復投与

＜外国人における成績＞

成人 HIV 感染者にラミブジン 2mg/kg を 1 日 2 回 15 日間経口投与した時、初回投与時では投与 1.5 時間後に最高血中濃度の 1.5 $\mu$ g/mL に達し、半減期は 2.6 時間であり、15 日間投与後では血中濃度は定常状態に達し、最高血中濃度は 1.9 $\mu$ g/mL であった<sup>10)</sup>。

健康成人（60 例）にラミブジン 300mg を 1 日 1 回及び 150mg を 1 日 2 回、それぞれ 7 日間反復経口投与した時の血漿中濃度推移を図に示した。



ラミブジンの血漿中薬物濃度の推移 (平均値±標準偏差)

### (3) 中毒域

#### ドルテグラビルナトリウム

該当資料なし

#### ラミブジン

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

＜外国人における成績＞ (204994 試験)

健康成人 16 例に本剤 (ドルテグラビル・ラミブジン 50mg・300mg) を食後 (高脂肪食) に単回経口投与した時、空腹時と比べて高脂肪食摂取後では、ドルテグラビルの AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> はそれぞれ約 32% 及び約 21% 増加し、ラミブジンの AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> はそれぞれ約 10% 及び約 32% 低下した<sup>2)</sup>。

#### 2) 併用薬の影響

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

#### ドルテグラビルナトリウム

＜外国人における成績＞

経口投与した時の薬物動態は 1 次吸収及び吸収時間のラグタイムを有する 1 次消失を伴う線形の 1-コンパートメントモデルで記述された<sup>32)</sup>。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

**ラミブジン**

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

**ドルテグラビルナトリウム**

<外国人における成績>

男性 (40 歳、体重 70kg、非喫煙者、総ビリルビン : 9 $\mu$ mol/L) での吸収速度定数の平均値は 2.24h<sup>-1</sup>であった<sup>33)</sup>。

**ラミブジン**

該当資料なし

(3) 消失速度定数

**ドルテグラビルナトリウム**

該当資料なし

**ラミブジン**

該当資料なし

(4) クリアランス

**ドルテグラビルナトリウム**

<外国人における成績> (ING111853 試験)

健康成人男性に空腹時に <sup>14</sup>C-ドルテグラビル 20mg (約 80 $\mu$ Ci (0.96mSv)) の懸濁液を単回経口投与した時の見かけのクリアランスは 0.56L/h であった<sup>34)</sup>。

**ラミブジン**

<外国人における成績>

399mL/min (成人 HIV 感染症患者 20 例に 0.25~8mg/kg を静脈内投与時)<sup>8)</sup>

(5) 分布容積

**ドルテグラビルナトリウム**

<外国人における成績> (ING111853 試験)

健康成人男性にドルテグラビル 20mg (懸濁液) を単回経口投与した時の見かけの分布容積は 12.5L であった<sup>34)</sup>。

**ラミブジン**

<外国人における成績>

1.3L/kg (成人 HIV 感染者 20 例に 0.25~8mg/kg を静脈内投与時) であり、ラミブジンが血管外へも分布することを示唆している。分布容積は投与量に依存しなかった<sup>8)</sup>。

(6) その他

該当しない

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

## (1) 解析方法

該当資料なし

## (2) パラメータ変動要因

**ドルテグラビルナトリウム**

<外国人における成績>

成人患者から得られた血漿中ドルテグラビル濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。本解析には 563 例（3,357 検体）及び 574 例（2,289 検体）のデータを用い、1 次吸収及び吸収時間のラグタイムを有する 1 次消失を伴う線形の 1-コンパートメントモデルで解析した<sup>32)</sup>。

パラメータ [単位]	母集団推定値	%相対標準誤差	95%信頼区間
CL/F [L/h]	1.05	3.25	0.983, 1.12
V/F [L]	19.9	2.60	18.9, 20.9
Ka [h <sup>-1</sup> ]	2.35	11.2	1.83, 2.87
ALAG [h]	0.333 FIX	-	-
CL/F~WT	0.395	20.1	0.240, 0.550
V/F~WT	0.697	12.3	0.530, 0.864
CL/F~SMOKC	1.16	3.35	1.08, 1.24
F~GEND	1.18	3.67	1.10, 1.26
F~MCAT	0.846	6.57	0.737, 0.955
CL/F~INDMI	1.26	3.16	1.18, 1.34
CL/F~INDMO	1.73	7.46	1.48, 1.98
CL/F~INH	0.576	4.64	0.524, 0.628
CL/F, V/F~ALBU	-0.592	29.2	-0.931, 0.253
患者間変動又は試験間変動			
$\omega^2$ CL	0.0823	11.8	0.0632, 0.101
$\omega^2$ IOV-CL	0.0838	10.8	0.0661, 0.101
残差誤差			
$\sigma^2$ prop	0.0992	5.64	0.0882, 0.110

%相対標準誤差=標準誤差/母集団推定値×100、  
 CL/F：見かけのクリアランス、V/F：見かけの分布容積、Ka：吸収速度定数、  
 ALAG：吸収ラグタイム、F：バイオアベイラビリティ  
 $\omega^2$ CL：CL/F に対する変量効果（分散）、 $\sigma^2$ prop=比例残差誤差モデルにおける分散

モデルに組み込まれた共変量を下記に示す。

$$CL/F=1.05 \times 1.16^{SMOKC} \times 1.26^{INDMI} \times 1.73^{INDMO} \times 0.576^{INH} \times (WT/70)^{0.395} \times (ALBU/43)^{-0.592}$$

SMOKC=1/0：喫煙者/非喫煙者

INDMI=1/0：軽度の誘導薬を含む抗レトロウイルス療法の有/無

INDMO=1/0：中程度の誘導薬を含む抗レトロウイルス療法の有/無

INH=1/0：atazanavir 又は atazanavir-ritonavir を含む抗レトロウイルス療法の有/無

WT：ベースラインの体重 (kg)

ALBU：ベースラインのアルブミン値 (g/L)

$$V/F=19.9 \times (WT/70)^{0.697} \times (ALBU/43)^{-0.592}$$

$$F=1.18GEND \times 0.846MCAT$$

GEND=1/0：女性/男性

MCAT=1/0：金属イオンを含む薬剤の有/無

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

## VII. 薬物動態に関する項目

人種及び B 型肝炎/C 型肝炎ウイルス重複感染の有無についてドルテグラビルの薬物動態への影響を評価した結果、有意な共変量として本モデルに選択されなかった。

### 4. 吸収

配合剤投与による該当資料なし

#### ドルテグラビルナトリウム

<外国人における成績>

ドルテグラビルは経口投与により速やかに吸収され、投与後約 2～3 時間で最高血漿中濃度に達した。ドルテグラビルを経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの曝露量は、2～100mg の範囲では投与量増加の割合を下回って増加した<sup>9)、35)</sup>が、25～50mg の範囲では投与量にほぼ比例して増加した<sup>21)</sup>。

<参考>

吸収率：マウス、ラット及びサルでの尿及び胆汁中の放射能排泄率の合計から、経口吸収率は、それぞれ約 4、10 及び 19% であると考えられた<sup>36)</sup>。

#### ラミブジン

<外国人における成績><sup>8)、10)</sup>

成人 HIV 感染者に 2mg/kg を 1 日 2 回 15 日間経口投与した時、初回投与時では投与 1.5 時間後に最高血中濃度の 1.5µg/mL に達し、半減期は 2.6 時間であり、15 日間投与後では血中濃度は定常状態に達し、最高血中濃度は 1.9µg/mL であった。また、成人 HIV 感染者に 0.25～8mg/kg を単回経口投与した時の生物学的利用率は約 82% であった。

<参考>

雄性ラットに [<sup>3</sup>H] ラミブジンを単回経口投与した時、胆汁中への排泄はほとんど認められなかったことから、単回経口及び単回静脈内投与後 168 時間までの尿中累積排泄率より算出した吸収率は 74% であった。

また、雄性ラットの消化管各部位の結紮ループ内に [<sup>3</sup>H] ラミブジン 2mg/kg を注入し、*in situ* で放射能のループ内残存率を測定して算出した吸収率を示す。 [<sup>3</sup>H] ラミブジンは胃からはほとんど吸収されなかったが、小腸全域から広範な吸収が認められた。

時間 \ 吸収部位	放射能吸収率 (投与量に対する%)			
	胃	十二指腸	空腸	回腸
注入直後	1.4±1.2	3.3±1.4	1.4±1.0	3.2±0.8
1 時間後	3.6±2.1	41.4±9.5	54.8±13.0	31.4±12.3
2 時間後	4.8±3.0	66.4±10.7	85.7±8.8	47.9±10.5

平均値±標準偏差 (n=3)

#### バイオアベイラビリティ

##### ドルテグラビルナトリウム

該当資料なし

##### ラミブジン

<外国人における成績>

成人 HIV 感染症患者にラミブジンのカプセル製剤 0.25～8mg/kg を単回経口投与した時の生物学的利用率は約 82% であった<sup>8)</sup>。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

## 5. 分布

配合剤投与による該当資料なし

### ドルテグラビルナトリウム

<外国人における成績><sup>37)</sup>

ヒトでの血液/血漿比（平均値）は 0.441~0.535 であり、ドルテグラビルの血球移行性は低かった（5%未満）。

血漿中ドルテグラビルの遊離分画は健康成人で約 0.2~1.1%、中等度の肝機能障害患者で約 0.4~0.5%、重度の腎機能障害患者で約 0.8~1.0%、成人 HIV 感染症患者で 0.5%であった。

### ラミブジン

<外国人における成績>

成人 HIV 感染症患者に 4~10mg/kg を 1 日 2 回 2 週間以上反復経口投与した時、投与 2 時間後の脳脊髄液中濃度は血中濃度の約 6%であった<sup>38)</sup>。

#### (1) 血液-脳関門通過性

配合剤投与による該当資料なし

### ドルテグラビルナトリウム

該当資料なし

<参考>

有色の雄ラットに <sup>14</sup>C-ドルテグラビルの 50mg/kg を単回経口投与した時、投与 2~10 時間後の脳に放射能が検出され、放射能の脳/血液比は約 0.02 であった<sup>39)</sup>。

### ラミブジン

<外国人における成績>

通過する<sup>38)</sup>

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

配合剤投与による該当資料なし

### ドルテグラビルナトリウム

該当資料なし

<参考>

妊娠 18 日のラットに <sup>14</sup>C-ドルテグラビルの 50mg/kg を単回経口投与した時、血液中放射能の胎児/母体比は 0.105~0.156 であり、放射能の胎児への移行がみられた<sup>39)</sup>。

### ラミブジン

<外国人における成績>

移行する<sup>40)</sup>

#### (3) 乳汁への移行性

配合剤投与による該当資料なし

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### ドルテグラビルナトリウム

該当資料なし

<参考>

授乳ラットに  $^{14}\text{C}$ -ドルテグラビルの 50mg/kg を単回経口投与した時、放射能の乳汁/血漿比は 0.245～1.25 であり、放射能の乳汁への移行がみられた<sup>39)</sup>。

### ラミブジン

<外国人における成績>

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。妊娠 38 週の HIV 感染妊婦 10 例にラミブジン 300mg を 1 日 2 回出産後 1 週間まで投与した時の乳汁中のラミブジン濃度は 1.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$  (<0.5～6.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) であった。ラミブジン 150mg を 1 日 2 回、ジドブジン 300mg を 1 日 2 回と併用した時の乳汁中ラミブジン濃度は 0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$  (<0.5～8.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) であった<sup>41)</sup>。また、ラミブジンの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は 0.6～3.3 であることが報告されている。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。

#### (4) 髄液への移行性

配合剤投与による該当資料なし

### ドルテグラビルナトリウム

<外国人における成績> (ING116070 試験)

ドルテグラビルは脳脊髄液中にも分布する<sup>42)</sup>。ドルテグラビル 50mg 及びアバカビル・ラミブジン (600mg・300mg) が併用投与された抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 11 例において、投与 2 週後のドルテグラビルの脳脊髄液中濃度 (中央値) は 18ng/mL であり、血漿中濃度の 0.11～0.66% であった。

ドルテグラビルの脳脊髄液 (CSF) 及び血漿中濃度 (投与 2 週後)

	中央値 (範囲)
CSF 中濃度 <sup>a</sup> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0.0182 (0.0040 – 0.0232)
血漿中濃度 <sup>b</sup> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	3.36 (2.09 – 5.28)
非結合型の血漿中濃度 <sup>b</sup> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0.0171 (0.0103 – 0.0240)
非結合型の血漿中濃度/血漿中濃度比 <sup>b</sup> (%)	0.49 (0.33 – 0.65)
CSF 中濃度/血漿中濃度比 (%)	0.52 (0.11 – 0.66)

a. 11 例、b. 12 例

### ラミブジン

<外国人における成績>

成人 HIV 感染者患者に 4～10mg/kg を 1 日 2 回 2 週間以上反復経口投与した時、投与 2 時間後の脳脊髄液中濃度は血中濃度の約 6% であった<sup>38)</sup>。

また、小児 HIV 感染者にラミブジン 8mg/kg/日を経口投与した時、脳脊髄液中のラミブジンの濃度は血中濃度の 14.2% であった<sup>43)</sup>。

#### (5) その他の組織への移行性

配合剤投与による該当資料なし

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。



**ドルテグラビルナトリウム**

＜外国人における成績＞

ドルテグラビルは女性及び男性の生殖器に分布する。

健康成人女性にドルテグラビル 50mg/日を 5～7 日間経口投与した時の、子宮頸腔液、子宮頸部組織及び膣組織におけるドルテグラビルの AUC は定常状態での血漿中ドルテグラビルの AUC の 6～10%であった<sup>44)</sup>。また、健康成人男性にドルテグラビル 50mg/日を 8 日間経口投与した時の精液及び直腸組織におけるドルテグラビルの AUC は定常状態での血漿中ドルテグラビルの AUC の 7 及び 17%であった<sup>45)</sup>。

**ラミブジン**

該当資料なし

＜参考＞

ラットに [<sup>3</sup>H] ラミブジンを単回経口投与した時、放射能は大部分の組織で投与後 1 時間に最高濃度を示し、主な分布部位は消化管（空腸、回腸、大腸）及び腎臓であった<sup>46)</sup>。

**(6) 血漿蛋白結合率**

配合剤投与による該当資料なし

ドルテグラビル (0.5～25μM) : 高い (約 99.3% *in vitro*)<sup>37)</sup>。

ラミブジン : 低い (<36% *in vitro*)<sup>43)</sup>。

**6. 代謝****(1) 代謝部位及び代謝経路**

配合剤投与による該当資料なし

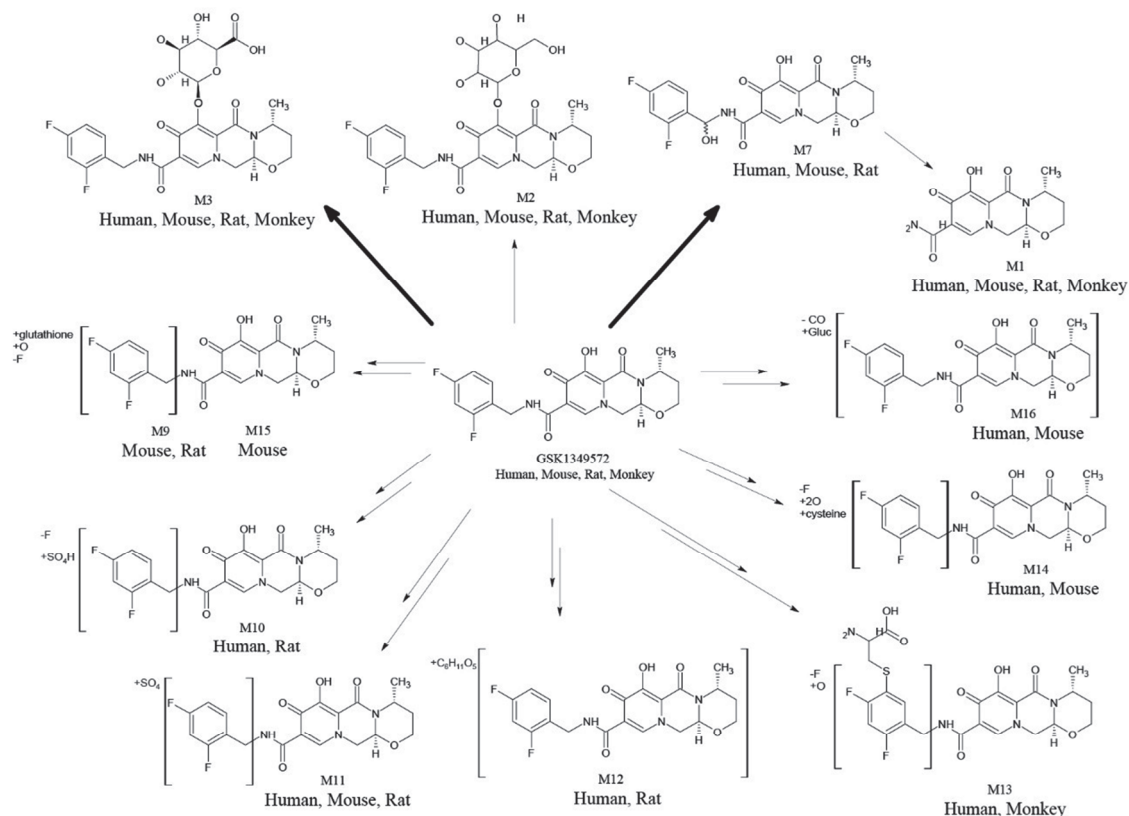
**ドルテグラビルナトリウム**

＜外国人における成績＞

ヒトにドルテグラビルを経口投与した時、主に代謝を介して消失し、未変化体の尿中排泄率は総投与量の 1%未満であった。ヒトで定量された代謝物は、エーテル型グルクロン酸抱合体 (M3)、N-脱アルキル体 (M1)、ベンジル炭素の水酸化体 (M7) 及び酸化的脱フッ素化+システイン付加による代謝物 (M13) 等であった。M3 は尿中の主代謝物であり、投与量の 18.9%に相当した。尿及び糞中に回収された酸化的代謝産物 (M1、M7 及び M13) の総放射能は、総投与量の平均で約 9.7%に相当した<sup>47)</sup>。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

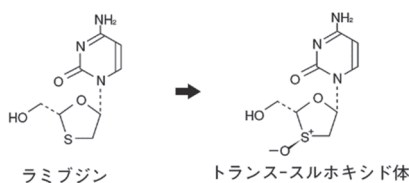
## VII. 薬物動態に関する項目



### ラミブジン

<外国人における成績>

ヒトでの主代謝物はトランス-スルホキシド体 (1-[(2*R*,5*S*)-trans-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-3-oxide-5-yl] cytosine) であった。成人 HIV 感染者に 2mg/kg を経口投与した時、投与後 12 時間尿中にトランス-スルホキシド体が投与量の 5.2% 存在した<sup>43)</sup>。また血中濃度が定常状態での未変化体排泄率は約 73% であり、腎排泄がラミブジンの体内からの除去の主要な経路であることが示された。



ラミブジンの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

#### ドルテグラビルナトリウム

*In vitro* 試験で、ドルテグラビルは主に UGT1A1 で、一部 UGT1A3、UGT1A9 でグルクロン酸抱合された<sup>47)</sup>。また、ドルテグラビルは CYP3A4 により一部代謝され<sup>48)</sup>、健康成人に <sup>14</sup>C-ドルテグラビル 20mg (懸濁液) を単回経口投与した時の総投与量の約 9.7% が酸化的代謝物として尿糞中に回収された (外国人データ)<sup>34)</sup>。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

*In vitro* において、ドルテグラビルは CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、UGT1A1 又は UGT2B7 を直接阻害しない、若しくは阻害するとしてもわずかであった ( $IC_{50} > 30\mu M$ )<sup>48)</sup>。さらに、*in vitro* において、ドルテグラビル (1~40 $\mu M$ ) は CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 を誘導しなかった<sup>48)</sup>。

### ラミブジン

該当資料なし

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

配合剤投与による該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

配合剤投与による該当資料なし

### ドルテグラビルナトリウム

代謝物に活性なし

### ラミブジン

代謝物に活性なし (トランス-スルホキシド体)

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

配合剤投与による該当資料なし

### ドルテグラビルナトリウム

<外国人における成績> (ING111853 試験)

健康成人男性にドルテグラビル 20mg を単回経口投与した時の主排泄経路は糞であり、経口投与量の 53% が未変化体として糞中に排泄された。また、尿中には経口投与量の 31% が排泄され、その内訳は 18.9% がエーテル型グルクロン酸抱合体 (M3)、3.6% が N-脱アルキル体 (M1)、3.0% がベンジル位の酸化体 (M7) であり、未変化体は 1% 未満であった<sup>34)</sup>。

### ラミブジン

<外国人における成績>

成人 HIV 感染症患者に 2mg/kg を経口投与した時、投与後 12 時間尿中にトランス-スルホキシド体が投与量の 5.2% 存在した。また、血中濃度が定常状態での未変化体排泄率は約 73% であり、腎排泄がラミブジンの体内からの除去の主要な経路であることが示された<sup>43)</sup>。

### (2) 排泄率

配合剤投与による該当資料なし

### ドルテグラビルナトリウム

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

ラミブジン

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

配合剤投与による該当資料なし

ドルテグラビルナトリウム

該当資料なし

ラミブジン

<外国人における成績>

1) 単回経口投与試験

ラミブジンを成人 HIV 感染症患者に、静脈内投与 (0.25~8mg/kg) の後、2~3 日後に同用量の経口投与を行い、尿中未変化体濃度を測定した結果、いずれの投与経路においても大部分は投与後 12 時間以内に排泄された。

投 与 経 路	投与量 (mg/kg)	CLr (L/h)	尿中排泄率 (投与量に対する%) <sup>§</sup>		
			0~4h	0~12h	0~48h
静 脈 内	0.25	12.6±3.7	46±15	48±14	49±14
	1.0	16.4±3.8	49±20	67±18	74±19
	2.0	16.2±4.1	46±29	69± 6	74± 5
	4.0	17.1±3.5	52±12	66±13	73±12 <sup>†</sup>
	8.0	21.8±3.8	66± 2	80± 3	85± 3 <sup>†</sup>
経 口	0.25	15.7±4.9	44± 7	55± 9	55±10
	1.0	20.3±5.2	60±11	78±11	85±13
	2.0	21.6±2.9	45±17	63±12	70±12
	4.0	19.2±4.1	39± 7	53±10	59±10
	8.0	23.0±3.1	49± 2	66± 4	71± 5

§ ; 平均値±標準偏差 (n=4) † ; 72 時間までの排泄率  
 ※尿中排泄率については個々のデータをもとに算出した。

2) 反復経口投与試験

ラミブジンを HIV 感染症患者に 1 日 2 回反復経口投与 (0.25~10mg/kg/日) し、初回投与後及び投与 15 日後、12 時間尿中の未変化体濃度を測定した。その結果、初回投与後 (平均 51.6%) に比べて 15 日目 (平均 69.7%) には高い排泄率を示し、単回経口投与後 48 時間までの尿中排泄率とほぼ一致した。

投 与 量 (mg/kg bid)	1 日 目		15 日 目	
	排泄率 (投与量に対する%) <sup>§</sup>	n	排泄率 (投与量に対する%) <sup>§</sup>	n
0.25	55.7±17.1	6	73.2±20.3	7
0.5	57.9±20.9	12	108.3±34.7	8
1.0	49.5±13.5	11	67.4±29.1	8
2.0	45.4±22.0	8	72.8±12.4	12
4.0	39.6±24.5	11	54.4±23.8	9
6.0	62.3±33.7	14	59.7±29.1	8
10.0	46.4±14.7	9	50.2±31.2	7
全例	51.6±23.4	71	69.7±30.1	59

§ ; 平均値±標準偏差

(社内資料)

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

## 8. トランスポーターに関する情報

## ドルテグラビルナトリウム

*In vitro* において、ドルテグラビルはヒト Pgp 及びヒト BCRP の基質であり<sup>49),50)</sup>、ヒト OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した輸送を阻害した (IC<sub>50</sub>: それぞれ 2.12、1.97、1.93、6.34 及び 24.8µM) が、Pgp、BCRP、MRP2、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害しなかった (IC<sub>50</sub>>100µM)<sup>51),52)</sup>。

## ラミブジン

*In vitro* において、ラミブジンは OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質である<sup>53),54)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

## (1) 腹膜透析

配合剤投与による該当資料なし

## ドルテグラビルナトリウム

該当資料なし

## ラミブジン

<外国人における成績>

一部が除去される<sup>55)</sup>。

## (2) 血液透析

配合剤投与による該当資料なし

## ドルテグラビルナトリウム

<外国人における成績>

透析治療を受けている HIV 感染症成人患者に、ドルテグラビル 50mg を 1 日 2 回投与し、連続した 2 日間の血中動態を測定した (透析は投与 6.5 時間後より 3.5 時間施行)。その結果、透析抽出率は 0.06% であり、ドルテグラビルの C<sub>24</sub> は 0.195mg/L (透析時)、0.072mg/L (非透析時) であった<sup>56)</sup>。

透析治療を受けている重度腎機能低下 HIV 感染症成人患者 5 例を対象として、ドルテグラビル 50mg を 5 日間投与し、5 日目の血中動態を検討した。その結果、透析抽出率は 7% (中央値) であった<sup>57)</sup>。

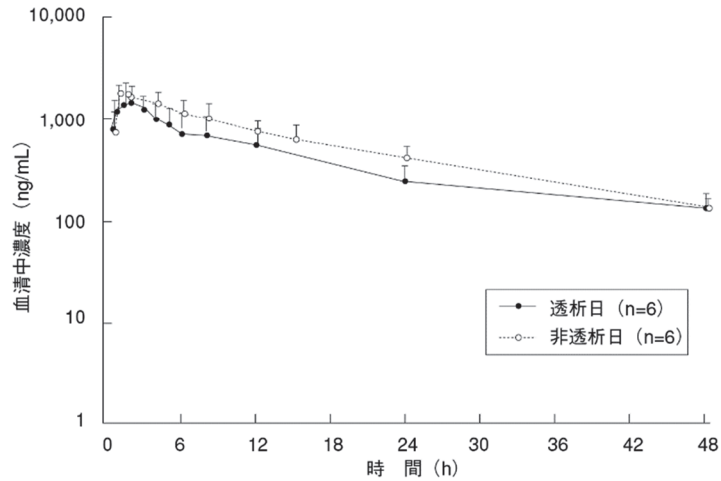
## ラミブジン

<外国人における成績>

透析治療を受けている重度腎機能低下成人 (Clcr<20mL/min) を対象として、ラミブジン 100mg を単回投与し、血中動態を検討した。(透析は投与 2 時間後より約 4 時間施行) その結果、透析抽出率は 52.8% であり、透析クリアランスは 106mL/min であった。また、透析による AUC の減少率は 24% であった<sup>58)</sup>。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

VII. 薬物動態に関する項目



透析治療中の重度腎機能低下成人に空腹時単回経口投与した時の血清中ラミブジン濃度の推移 (平均値+標準偏差)

薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与日	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (μg·h/mL)	Cl <sub>t</sub> /F (mL/min)
100	透析日	3.97 (2.79-5.65)	1.9 (1.0-4.0)	18.2 (14.4-22.9)	60.74 (40.19-91.81)	82.3 (54.5-124.4)
	非透析日	4.93 (3.37-7.22)	1.5 (0.5-2.1)	15.3 (13.3-17.7)	80.21 (60.71-106.0)	62.3 (47.2-82.4)

数値は幾何平均値、95%信頼区間、n=6

Tmax は中央値及び範囲 Cmax 及び AUC は容量を 300mg に正規化した値。

(3) 直接血液灌流

単剤及び配合剤投与による該当資料なし

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

## 10. 特定の背景を有する患者

## (1) 腎機能障害患者

配合剤投与による該当資料なし

**ドルテグラビルナトリウム**

<外国人における成績> (ING113125 試験)

重度の腎機能障害 (8 例、クレアチニンクリアランス: 30mL/min 未満) を有する患者にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを下表に示す。重度の腎機能障害患者における薬物動態は健康成人との間に臨床的に重要である差はみられなかったことから、腎機能障害患者に対してドルテグラビルの用量調節を行う必要はない<sup>59)</sup>。(「V. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

重度の腎機能障害患者及び健康成人にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の  
血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

被 験 者	Cmax (µg/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
重度の腎機能障害患者	1.50 (34)	23.5 (48)	12.7 (31)
健康成人	1.86 (45)	37.1 (58)	15.4 (15)

幾何平均値 (CV%)

**ラミブジン**

<外国人における成績>

腎機能の低下した成人 HIV 感染症患者にラミブジンを 300mg 単回経口投与した時、クレアチニンクリアランスの低下につれて AUC 及び最高血中濃度が増加し、半減期が延長し、見かけの全身クリアランスが減少した<sup>60)</sup>。(「V. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」の項、「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (2) 腎機能障害患者」の項参照)

腎機能低下患者におけるラミブジンの薬物動態

Ccr (mL/min)	n	Cmax (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-6</sub> (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)
>60	6	2,355	11.2	11,249	446
10~40	4	3,295	13.6	40,129	126
<10	6	5,335	19.4	129,109	39

CLo (oral serum clearance) = dose/AUC<sub>0-inf</sub>

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。



## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 肝機能障害患者

配合剤投与による該当資料なし

#### ドルテグラビルナトリウム

<外国人における成績> (ING113097 試験)

ドルテグラビルは主に肝臓で代謝されて排泄される。中等度の肝機能障害（8例、Child-Pugh分類：B）を有する患者及び健康被験者にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の薬物動態を検討した。中等度の肝機能障害患者における薬物動態は健康成人と同様であったことから、中等度の肝機能障害患者に対してドルテグラビルの用量調節を行う必要はない<sup>61)</sup>。なお、重度の肝機能障害患者でのドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

中等度の肝機能障害患者及び健康成人にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の  
血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	AUC <sub>0-inf</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	C <sub>24</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
中等度の肝機能障害患者	38.5 (30)	1.78 (17)	0.59 (36)
健康成人	37.3 (47)	1.80 (49)	0.57 (44)

幾何平均値 (CV%)

#### ラミブジン

<外国人における成績>

中等度及び重度の肝障害を有する患者における成績より、ラミブジンの薬物動態は、肝障害によって重大な影響を受けないことが示されている<sup>62)</sup>。

### (3) 高齢者

配合剤投与による該当資料なし

#### ドルテグラビルナトリウム

<外国人における成績>

HIV 感染症患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、年齢はドルテグラビルの曝露量に対して影響を及ぼさなかった。なお、65歳以上の患者における本剤投与時の薬物動態データは限られている<sup>33)</sup>。

#### ラミブジン

該当資料なし

### (4) 小児

配合剤投与による該当資料なし

#### ドルテグラビルナトリウム

<外国人における成績> (ING112578 試験)<sup>63)</sup>

抗 HIV 薬による治療経験のある小児 HIV 感染症患者（12歳以上 18歳未満、10例）にドルテグラビル 50mg を 1日1回 5～10日経口投与した時の薬物動態は成人と同様であった。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

抗 HIV 薬による治療経験のある小児 HIV 感染症患者（12 歳以上 18 歳未満、10 例）にドルテグラビル  
50mg を 1 日 1 回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

年齢 / 体重	用量	薬物動態パラメータの推定値		
		AUC <sub>0-24</sub> (μg·h/mL)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	C <sub>24</sub> (μg/mL)
12 歳以上 18 歳未満 体重 40kg 以上 <sup>注1)</sup>	50mg <sup>注1)</sup> 1 日 1 回	46 (43)	3.49 (38)	0.90 (59)

幾何平均値 (CV%)

注1) 体重が 37 kg であった 1 例には 35mg を 1 日 1 回投与した。

## ラミブジン

<外国人における成績>

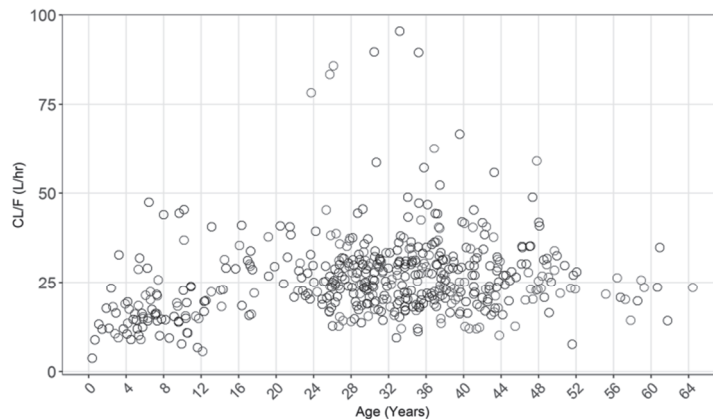
12 歳以上の小児 HIV-1 感染症患者 (114 例) にラミブジン 300mg/日 (150mg 1 日 2 回又は 300mg 1 日 1 回) を反復経口投与した時の薬物動態パラメータは下表のとおりであった<sup>64)</sup>。

12 歳以上の小児 HIV-1 感染症患者にラミブジンを反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

用法・用量	AUC <sub>0-24</sub> (μg·h/mL)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	C <sub>min</sub> (μg/mL)
150mg 1 日 2 回	14.8 (3.8)	1.2 (0.32)	0.15 (0.09)
300mg 1 日 1 回	12.8 (3.6)	1.9 (0.44)	0.07 (0.06)

中央値 (SD)

小児及び成人の HIV 感染症患者を対象にラミブジンを投与した時、年齢と CL/F の関係は下記のとおりであり、成人と 12 歳以上の小児においてラミブジンの CL/F は同程度であった。12 歳以上の小児患者及び成人患者におけるラミブジンの曝露量に臨床的に意味のある差異は認められなかった。



小児及び成人 HIV-1 感染症患者におけるラミブジンの CL/F (L/h) と年齢の関係

小児 HIV 感染症患者に 4mg/kg を単回経口投与した時、生物学的利用率は約 66% であり、成人 HIV 感染症患者の生物学的利用率 (約 82%) より低い値を示した。小児で生物学的利用率が減少する機序は不明である。また、脳脊髄液中のラミブジンの濃度は血中濃度の約 13% であった<sup>43)</sup>。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

(5) 性別

**ドルテグラビルナトリウム**

＜外国人における成績＞

外国人の健康成人（42例）を対象とした無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー試験により、治療用量を超える250mgのドルテグラビル懸濁液を単回経口投与した結果、血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータは、男性（17例）よりも女性（24例）の方がわずかに（最大約20%）に高かった（ING111856試験）<sup>6)</sup>。成人HIV感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での母集団薬物動態解析の結果、性別はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった<sup>33)</sup>。

(6) 人種

**ドルテグラビルナトリウム**

＜外国人における成績＞

成人HIV感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での母集団薬物動態解析の結果、人種はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響は認められなかった<sup>32)、33)</sup>。

(7) B型肝炎及びC型肝炎ウイルス重複感染患者

**ドルテグラビルナトリウム**

＜外国人における成績＞

成人HIV感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での母集団薬物動態解析の結果、B型肝炎及びC型肝炎ウイルス重複感染患者において、C型肝炎ウイルス重複感染はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった。なお、B型肝炎ウイルス重複感染患者におけるドルテグラビル製剤投与時の薬物動態データは限られている<sup>32)、33)</sup>。

(8) UGT1A1 遺伝多型

**ドルテグラビルナトリウム**

＜外国人における成績＞（ING116265試験）

UDPグルクロン酸転移酵素（UGT）1A1の代謝能欠損者（\*28/\*28、\*28/\*37\*及び\*37/\*37）では、UGT1A1活性正常者（\*1/\*1及び\*1/\*36）に比べて、ドルテグラビルのクリアランスは32%低く、AUC及びC<sub>max</sub>がそれぞれ46、32%高かった。しかしながら、臨床試験では、UGT1A1の遺伝多型の違いで生じるドルテグラビルの曝露量の増加による安全性への影響は認められていない<sup>65)</sup>。

11. その他

該当資料なし

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「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。」である。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

1.1 臍炎を発症する可能性のある小児の患者（臍炎の既往歴のある小児、臍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。これらの患者で臍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]

（解説）

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%が臍炎を発症したことが報告されている。臍炎の既往歴のある小児、臍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、臍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うこと。本剤投与中に臍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。「5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「8. 副作用」も参照すること。

1.2 ラミブジンは、1日1回100mg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る。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る。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ること。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うこと。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。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る。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、本剤を投与しないこと。

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る。

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、デンブ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

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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。

8.3 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。

8.4 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]

(解説)

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する。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る。また、本剤の使用中には、「7. 相互作用」、「8. 副作用」に記載しているように、様々な相互作用及び副作用が発現する可能性がある。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すること。

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者によく説明し、同意を得た後に使用すること。

- ・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る。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可能性がある。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するとともに、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すること。
  - ・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) を阻害する。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る。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すること（「7. 相互作用」の項参照）。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すること。
  - ・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る。また、薬剤耐性発現後には治療の選択肢が制限される。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すること。
  - ・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る。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た。使用に際してはよく説明し同意を得た後、使用すること。
  - ・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、膿液中の HIV 量とは必ずしも相関しない場合があり<sup>66)</sup>、性的接触又は血液汚染を介して患者から他者への HIV 感染の可能性がある。
- 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た。抗 HIV 治療ガイドライン<sup>67)</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、数ヶ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) と呼んでいる。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る<sup>68)</sup>。国内では、IRIS の疾患として、帯状疱疹、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ある。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いない。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る。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る。
- 8.4 ラミブジンの投与により膵炎が発現することがある。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すること。「1. 警告内容とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「8. 副作用」も参照すること。
- 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る。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すること。「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「8. 副作用」も参照すること。
- 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。定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。詳しくは「8. 副作用」を参照すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

(解説)

9.1.1 ラミブジンの投与により肺炎が再発又は発症することがある。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）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うこと。「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. (7) 小児等」、「8. 副作用」も参照すること。

9.1.2 「1. 警告内容とその理由」を参照すること。

9.1.3 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る。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、慎重に投与すること。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あった。「5. 重要な基本的注意とその理由」、「8. 副作用」も参照すること。

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 HIV インテグラーゼ阻害剤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

(2) 腎機能障害患者

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]

(解説)

9.2.1 ラミブジンは、腎排泄が主要な排泄経路である。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る。詳しくは「V. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。



(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

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]

(解説)

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。下記の「6. (5) 妊婦」も参照すること。

(5) 妊婦

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>69)</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>39)</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。

(解説)

9.5 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る。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、処方すること。

- ・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こと。
- ・本剤投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。
- ・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。

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こと。

＜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/NICHHD 資金の出生転帰観察研究である。

ボツワナの 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%（1,683 例中 5 例）と、発現率の増加が報告された。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%（3,840 例中 1 例）であった。

Tsepamo 研究で得られたデータに関して、懸念すべきではあるが、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る。

＜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ある。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 日に完了する。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る。

9.5.1 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る。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ない（＜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る。

＜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 100mg/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、1000mg/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 妊娠中にラミブジンを用い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る<sup>40)</sup>。また、以下の次世代に対する影響が報告されている。

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	$\geq 20\text{mg/kg} \times 2/\text{日}$ ：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>70)</sup>との報告がある。

(6) 授乳婦

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>39)</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： $< 0.5\text{-}8.2\mu\text{g/mL}$ ）<sup>41)</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）。

（解説）

9.6 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る。

9.6.1 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だが、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る<sup>39)</sup>。

9.6.2 ラミブジンの乳汁移行性については、以下の報告がある。

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る。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すること。

(7) 小児等

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 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。[1.1、8.4、9.1.1、11.1.3 参照]

（解説）

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 「1. 警告内容とその理由」を参照すること。

(8) 高齢者

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。

(解説)

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おり、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る。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る。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るため、患者の状態を観察しながら十分に注意して投与すること。

7. 相互作用

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]

(解説)

本剤はドルテグラビル及びラミブジンを含む配合剤であるため、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る。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る。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る。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すること。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すること（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。
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 <sub>max</sub> で 33%、C <sub>t</sub> 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 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。
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 <sub>max</sub> で 43%、C <sub>t</sub> 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 [16.7.1 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。
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。
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。
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。

（解説）

### 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る。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る。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る<sup>71)</sup>ため、併用中は注意深く観察すること。

### カルバマゼピン<sup>72)</sup>

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る（「ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響」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 錠投与すること。

### 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る。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 錠投与すること。

### リファンピシン<sup>73)</sup>

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る（「ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響」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 錠投与すること。

### 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）<sup>74)、75)</sup>

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る（「ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響」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る。

鉄及びカルシウム：ドルテグラビルと鉄剤 324mg、カルシウム含有製剤 1,200mg 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る。

### メトホルミン塩酸塩<sup>76)</sup>

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る（「併用薬の薬物動態に及ぼすドルテグラビルの影響」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すること。

**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>77)</sup> されている（「ラミブジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響」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、バクトラミン、ダイフェン）の投与が必要となる場合がある。本剤とスルファメトキサゾール・トリメトプリムを併用する場合、副作用の発現など患者の臨床症状に注意すること。

**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時、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%）した<sup>78)</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る。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るため、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、注意する必要がある。

ドルテグラビル製剤を併用薬と投与した時の薬物動態パラメータの変化を下記に示す（外国人データ）。

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 <sub>t</sub> 又はC <sub>24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
エチニルエストラジオール 0.035mg <sup>79)</sup>	50mg 1日2回	15	1.02 (0.93, 1.11)	1.03 (0.96, 1.11)	0.99 (0.91, 1.08)
メサドン 20-150mg <sup>80)</sup>	50mg 1日2回	11	0.99 (0.91, 1.07)	0.98 (0.91, 1.06)	1.00 (0.94, 1.06)
ミダゾラム 3mg <sup>31)</sup>	25mg 1日1回	10	—	0.95 (0.79, 1.15)	—
Norelgestromin (国内未発売) 0.25mg <sup>79)</sup>	50mg 1日2回	15	0.93 (0.85, 1.03)	0.98 (0.91, 1.04)	0.89 (0.82, 0.97)
テノホビル ジソプロキシル fumarate 300mg 1日1回 <sup>81)</sup>	50mg 1日1回	15	1.19 (1.04, 1.35)	1.12 (1.01, 1.24)	1.09 (0.97, 1.23)
メトホルミン 500mg 1日2回 <sup>76)</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>76)</sup>	50mg 1日2回	14	—	2.45 (2.25, 2.66)	2.11 (1.91, 2.33)
ダクラタスビル 60mg 1日1回 <sup>82)</sup>	50mg 1日1回	12	1.06 (0.88, 1.29)	0.98 (0.83, 1.15)	1.03 (0.84, 1.25)

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>t</sub> 又はC <sub>24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
アタザナビル 400mg 1日1回 <sup>83)</sup>	30mg 1日1回	12	2.80 (2.52, 3.11)	1.91 (1.80, 2.03)	1.50 (1.40, 1.59)
アタザナビル+リトナビル 300mg+100mg 1日1回 <sup>83)</sup>	30mg 1日1回	12	2.21 (1.97, 2.47)	1.62 (1.50, 1.74)	1.34 (1.25, 1.42)
テノホビル ジソプロキシル fumarate 300mg 1日1回 <sup>81)</sup>	50mg 1日1回	15	0.92 (0.82, 1.04)	1.01 (0.91, 1.11)	0.97 (0.87, 1.08)



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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）		
			$C_t$ 又は $C_{24}$	AUC	$C_{max}$
ダルナビル+リトナビル 600mg+100mg 1日2回 <sup>84)</sup>	30mg 1日1回	15	0.62 (0.56, 0.69)	0.78 (0.72, 0.85)	0.89 (0.83, 0.97)
エファビレンツ 600mg 1日1回 <sup>35)</sup>	50mg 1日1回	12	0.25 (0.18, 0.34)	0.43 (0.35, 0.54)	0.61 (0.51, 0.73)
エトラビリン 200mg 1日2回 <sup>85)</sup>	50mg 1日1回	15	0.12 (0.09, 0.16)	0.29 (0.26, 0.34)	0.48 (0.43, 0.54)
エトラビリン+ ダルナビル+リトナビル 200mg+600mg+100mg 1日2回 <sup>86)</sup>	50mg 1日1回	9	0.63 (0.52, 0.76)	0.75 (0.69, 0.81)	0.88 (0.78, 1.00)
エトラビリン+ ロピナビル・リトナビル 200mg+400mg・100mg 1日2回 <sup>86)</sup>	50mg 1日1回	8	1.28 (1.13, 1.45)	1.11 (1.02, 1.20)	1.07 (1.02, 1.13)
ホスアンプレナビル+ リトナビル 700mg+100mg 1日2回 <sup>87)</sup>	50mg 1日1回	12	0.51 (0.41, 0.63)	0.65 (0.54, 0.78)	0.76 (0.63, 0.92)
ロピナビル・リトナビル 400mg・100mg 1日2回 <sup>84)</sup>	30mg 1日1回	15	0.94 (0.85, 1.05)	0.97 (0.91, 1.04)	1.00 (0.94, 1.07)
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>74)</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>74)</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>74)</sup>	50mg 単回	16	0.68 (0.56, 0.82)	0.67 (0.55, 0.81)	0.65 (0.54, 0.77)
炭酸カルシウム 1200mg 単回（空腹時） <sup>75)</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>75)</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>75)</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>75)</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>75)</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>75)</sup>	50mg 単回	10	0.92 (0.74, 1.13)	0.95 (0.77, 1.15)	0.99 (0.81, 1.21)
オメプラゾール 40mg 1日1回 <sup>88)</sup>	50mg 単回	12	0.95 (0.75, 1.21)	0.97 (0.78, 1.20)	0.92 (0.75, 1.11)
prednisone （国内未発売） 60mg 1日1回 （漸減） <sup>89)</sup>	50mg 1日1回	12	1.17 (1.06, 1.28)	1.11 (1.03, 1.20)	1.06 (0.99, 1.14)

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>t</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>73)</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>73)</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)
リファブチン 300mg 1日1回 <sup>73)</sup>	50mg 1日1回	9	0.70 (0.57, 0.87)	0.95 (0.82, 1.10)	1.16 (0.98, 1.37)
Tipranavir（国内未発売） +リトナビル 500mg+200mg 1日2回 <sup>90)</sup>	50mg 1日1回	14	0.24 (0.21, 0.27)	0.41 (0.38, 0.44)	0.54 (0.50, 0.57)
テラプレビル 750mg 8時間毎 <sup>91)</sup>	50mg 1日1回	15	1.37 (1.29, 1.45)	1.25 (1.20, 1.31)	1.19 (1.11, 1.26)
Boceprevir（国内未発売） 800mg 8時間毎 <sup>91)</sup>	50mg 1日1回	13	1.08 (0.91, 1.28)	1.07 (0.95, 1.20)	1.05 (0.96, 1.15)
カルバマゼピン 300mg 1日2回 <sup>72)</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)
ダクラタスビル 60mg 1日1回 <sup>82)</sup>	50mg 1日1回	12	1.45 (1.25, 1.68)	1.33 (1.11, 1.59)	1.29 (1.07, 1.57)

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

ラミブジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響を下記に示す（外国人データ）。

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の比（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)

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

11.1.3 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]

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

[8.6 参照]

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]

（解説）

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ない。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 感染症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 例報告されている。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る。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、適切な処置を行うこと。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る。

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（赤芽球癆<sup>92)</sup>、汎血球減少、貧血<sup>93)</sup>、白血球減少、好中球減少<sup>94)</sup>、血小板減少等）を発現した症例が報告されている。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うこと。

11.1.3 膵炎

ラミブジン投与中の患者において、膵炎<sup>95)</sup>、<sup>96)</sup>を発現した症例が報告されている。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すること。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、本剤の投与は中止すること。「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」も参照すること。

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ないが、脂肪肝が報告されている。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る。乳酸アシドーシスは軽度の場合は無症

状だが、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すること。すべての患者に注意が必要だが、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すること。

#### 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る。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ある。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うこと。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>97)</sup>の概要を示す。

《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（3250µg/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、まれにみ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。

#### <用語解説>

##### 横紋筋融解症<sup>98)</sup>

薬物により急激に骨格筋細胞が崩壊・壊死に陥り、筋膜の透過性が破綻し、筋細胞内のミオグロビンが血中に逸脱し、ミオグロビン尿を生じる。通常、こわばり、筋肉痛、筋腫脹、筋力低下などの筋症状を認めるが、血中クレアチンキナーゼの軽度上昇のみを認める無症候性のものから、急性腎不全をきたし死に至る重症例までさまざまである。

上記の筋症状とともにミオグロビン尿症を認めれば、横紋筋融解症を疑い、直ちに血中、尿中のミオグロビンを測定する。治療には原因薬剤を中止し、安静を保ち、十分な補液を行う。一般に回復はよく、筋力は数週間で正常にもどるが、重症例では筋力の回復も悪く、重篤な腎不全を伴う症例では、しばしば多臓器不全やその他の合併症で死亡する。

#### 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>99)</sup>が認められている。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うこと。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>100)</sup>がある。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る。

#### 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ない。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る。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うこと。

#### 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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

る注意を記載している。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うこと（5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）。

### (2) その他の副作用

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	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
消化器	悪心、下痢	嘔吐、鼓腸、腹痛、上腹部痛	腹部不快感
肝臓			肝炎、肝機能検査値異常（AST、ALT等の上昇）
皮膚		そう痒、脱毛	発疹
全身症状	疲労		倦怠感、発熱
代謝及び栄養障害		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
筋骨格		関節痛、筋肉痛	筋障害
臨床検査		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

#### （解説）

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た。次頁に、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)
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)

副作用の種類	発現例数/件数* (%)
<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)
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)
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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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<sup>56)、57)</sup>。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>58)</sup>）。

（解説）

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る。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 まで投与されたが、予測できない副作用は報告されていない。ラミブジンの過量投与による特有の徴候、症状は認められていない。本剤の過量投与に対する特別な治療法はない。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うこと。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る。ラミブジンは血液透析により一部除去が可能のため、必要に応じて持続血液透析による処置を考慮すること。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

（解説）

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る。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すること。

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)
<i>In vivo</i> 骨髄小核試験 (ラット)	該当せず	陰性



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

ドルテグラビルナトリウム<sup>10)</sup>

試験項目	動物種	方法/観察項目	投与方法	投与量 <sup>a</sup> 又は濃度	試験結果
中枢及び末梢神経系	ラット	一般症状及び行動、自発運動量並びに体温	経口	50、150、500mg/kg	影響なし
呼吸系	ラット	呼吸機能パラメータ	経口	50、150、500mg/kg	影響なし
心血管系	HEK-293細胞	hERG テール電流	<i>in vitro</i>	1、10、20μM	10 及び 20μM の阻害率はそれぞれ、11.5、16.1%
	サル	心血管系パラメータ	経口	100、300、1,000mg/kg	影響なし

a=単回投与

覚醒下の雄ラットにおいて、検討した最高用量である 500mg/kg まで、投与に関連した行動への影響及び明らかな薬理作用は認められなかった。なお、ラットに 500mg/kg を投与した時の全身曝露量は、ラット 14 日間反復投与毒性試験における投与 1 日の曝露量 (Cmax=87.1μg/mL) から外挿して、ヒトにドルテグラビルを 50mg 1 日 1 回投与した時に予想される Cmax の約 24 倍に相当した。

雄ラットにドルテグラビルを 500mg/kg まで単回経口投与し、投与 6 時間後までモニターしても、呼吸機能パラメータに対する影響は認められなかった。なお、ラットに 500mg/kg を投与した時の全身曝露量は、ラット 14 日間反復投与毒性試験における投与 1 日の曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>=1,360μg・h/mL) から外挿して、ヒトにドルテグラビルを 50mg 1 日 1 回投与した時に予想される AUC<sub>0-24</sub> (53.6μg・h/mL) の約 25 倍に相当した。

雄サルにドルテグラビルを 1,000mg/kg まで単回経口投与し (Cmax=20.1μg/mL ; AUC<sub>0-24</sub>=259μg・h/mL)、投与後 24 時間にわたりモニターしても、動脈圧、心拍数及び心電図 (ECG) パラメータに対する影響は認められなかった。なお、1,000mg/kg 投与時の Cmax は、ヒトにドルテグラビルを 50mg 1 日 1 回投与した時に予想される Cmax の約 5 倍に相当した。さらに、サルを用いた反復投与毒性試験において、ドルテグラビルを 1,000mg/kg/日まで 38 週間投与しても、投与に関連した ECG パラメータに対する影響は認められなかった。

ドルテグラビル 8.38μg/mL までの濃度を用いて、hERG テール電流に対する影響を検討した。最高濃度 (20μM 又は 8.4μg/mL) において、hERG チャンネル電流が 16.1% 阻害されただけであり、IC<sub>50</sub> を算出することはできなかった。この最高濃度は、ヒトにドルテグラビルを 50mg 1 日 1 回経口投与した時に得られる遊離型 Cmax (0.037μg/mL ; 蛋白結合率 99% に基づく) の約 227 倍に相当した。

安全性薬理試験において、ドルテグラビルを HIV 感染症の患者に経口投与した時に危惧すべき所見は認められなかった。さらに、臨床用量を上回るドルテグラビル (懸濁液中 250mg ; 50mg 1 日 1 回投与時に比べて約 3 倍高い曝露量に相当) を投与した時の忍容性は良好であり、心臓再分極に対する影響はみられなかった。

#### ラミブジン

ラミブジンの一般薬理試験として一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系並びに消化器系に対する作用をマウス、ラット、モルモット、イヌ又はネコを用いて *in vivo* の試験系で検討した。その結果、一般症状及び行動試験において、ラットにラミブジンの 100 及び 300mg/kg の経口投与により下痢がみられたが、これは軽微なものであり用量依存性も認められなかった。また、600mg/kg を経口投与し

## IX. 非臨床試験に関する項目

たイヌ（雄性）に嘔吐がみられたが、1,500（雄性）及び1,000（雌性）mg/kg（1日2回投与）のイヌ12ヵ月間投与試験において嘔吐の発現は認められなかった。その他の試験においてラミブジンによる影響は認められなかった。

### (3) その他の薬理試験

薬力学的薬物相互作用試験

ドルテグラビルナトリウム<sup>101)</sup>、<sup>102)</sup>

既存の抗HIV薬（スタブジン、アバカビル、エファビレンツ、ネビラピン、ロピナビル、アンプレナビル、enfuvirtide、アデホビル、ラルテグラビル、マラビロク）とドルテグラビルをチェッカーボード形式で組み合わせた *in vitro* 併用実験の結果、すべての薬剤において、ドルテグラビルとの組み合わせによる抗ウイルス作用の相加又は相乗作用が認められた。

ドルテグラビルの、81種類の酵素、受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する影響を検討した結果、メラノコルチン（MC4）受容体にのみ10 $\mu$ Mで64%の抑制を示した（有意な影響を $\geq$ 50%と定義）。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

ドルテグラビルナトリウム<sup>103)</sup>

ドルテグラビルの単回経口投与毒性試験は実施していないが、ラット及びサル14日間反復経口投与毒性試験において急性毒性を評価した。その結果、最大耐量はラットで500mg/kg及びサルで300mg/kgと判断された。

#### ラミブジン

動物種 (系統・週齢)	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例数	死亡	成績			
						致死量	一般状態	剖検	病理組織学的検査
マウス (B6C3F1系 7週齢)	経口	2,000 $\times$ 2 4時間間隔 で2回投与	♂ ♀	10 10	0 0	2,000mg/kg $\times$ 2回以上	自発運動の増加、 交尾行動の増加 (♂)	肝表面に1mm 程度の蒼白 部 (♂1例)	—
ビーグル犬 (3~6 ヵ月齢)	経口	1,500 $\times$ 2 12時間間隔 で2回投与	♂ ♀	3 3	0 0	1,500mg/kg $\times$ 2回以上	軟便 (数回)	—	肝の炎症性細胞浸潤、 肝実質細胞壊死 (♀1 例)、胸腺萎縮 (軽度)

—：特記すべき所見なし

### (2) 反復投与毒性試験

ドルテグラビルナトリウム<sup>103)</sup>

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	経口	4週間	2, 10, 100, 1,000	100
ラット	経口	26週間	5, 50, 500	50
サル	経口	4週間	25, 50, 100	50
サル	経口	38週間	3, 10, 15, 50/30	15

ラット及びサルを用いて、それぞれ最長26及び38週間の反復投与毒性試験を実施した結果、ラット及びサルともに消化管粘膜に本薬の刺激性に基づく消化管毒性が認められた。

ラット4週間反復投与毒性試験では、100mg/kg/日以上群で胃粘膜に白血球浸潤、浮腫、好塩基性細胞浸潤等を伴う副細胞の増加が観察され、1,000mg/kg/日群では胃粘膜固有層に出血がみられたが、いずれも回復性を示した。無毒性量は100mg/kg/日と推定された。26週間反復投与毒性試験では500mg/kg/日群で腺胃粘

膜の出血が 2 例にみられたが投与終了 4 週間後には回復した。無毒性量は 50mg/kg/日（投与 180 日における雌雄平均曝露量：Cmax=47µg/mL、AUC<sub>0-24</sub>=765µg·h/mL）と推定された。無毒性量における曝露量（AUC）は、ヒトに 50mg 1 日 1 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量のそれぞれ約 14 及び 10 倍であった。

サルに 50mg/kg/日以上ドルテグラビルを反復経口投与した時、消化管に対する影響を示す徴候（嘔吐、下痢）及び投与に関連した瀕死例及び死亡例が認められた。体重減少及び瀕死状態/死亡は、消化管毒性が原因と考えられた。4 週間反復投与毒性試験では 100mg/kg/日群で下部消化管粘膜固有層に軽度の炎症性細胞浸潤、盲・結腸粘膜上皮の萎縮、栄養状態の悪化に伴う胸腺腺房細胞の萎縮が観察された。これらの変化はいずれも投与終了 30 日後には回復性を示した。無毒性量は 50mg/kg/日と推定された。38 週間反復投与毒性試験では、投与 70 日に 50mg/kg/日から 30mg/kg/日に減量して投与した。50/30mg/kg/日群で一過性に下痢、軟便、投与後に流涎が観察された。50/30mg/kg/日群の雌 1 例の剖検時に胃粘膜の赤色斑、陥凹、粘膜固有層のごく軽度の出血等が認められたが、重症度は軽減されており、回復傾向にあると考えられた。15mg/kg/日群の雄 1 例に下痢や軟便が投与 70~104 日に観察された。無毒性量は 15mg/kg/日（投与 270 日における雌雄平均曝露量：Cmax=5.1µg/mL、AUC<sub>0-24</sub>=39µg·h/mL）と推定された。無毒性量における曝露量（AUC）は、ヒトに 50mg 1 日 1 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量のそれぞれ約 0.7 又は 0.5 倍であった。

### ラミブジン

- 1) ラットを用いた経口投与 1 ヶ月試験（45、300、2,000mg/kg×2 回/日）では、高用量で主に雄において軽度の赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、MCV の増加がみられた。  
また、高用量群の血液化学的検査値・尿検査値の変動がみられたが、いずれも組織学的所見を伴わなかった。無毒性量は、中用量における血液学的検査値及び血液化学的検査値の変動が軽度であったため、300mg/kg×2 回/日と推定された。
- 2) ラットを用いた経口投与 3 ヶ月試験（45、300、2,000mg/kg×2 回/日）では、高用量群において、軽度の赤血球数の減少、MCV、MCH、MCHC の増加、盲腸の拡張、腎尿管の拡張所見がみられた。無毒性量は、中用量における雄の MCHC の増加が試験終了時にはみられなかったため、300mg/kg×2/日と推定された。
- 3) イヌを用いた経口投与 3 ヶ月試験（45、260、1,500mg/kg×2 回/日）では、高用量の雌 3 例が投与 5~7 週目で死亡あるいは屠殺した。血液所見及び肉眼及び組織病変所見より、死亡前にみられた食欲不振による一般状態不良によるものと考えられた。中用量以上の群において赤血球数の減少、軽度の MCH、MCV の増加、高用量において白血球数の減少、肝の脂肪沈着、胸腺萎縮、軽度の AST（GOT）・AST（GPT）・総タンパクの上昇等がみられた。中用量における血液への影響が軽度であったため、無毒性量は、260mg/kg×2 回/日と推定された。
- 4) ラットを用いた経口投与 6 ヶ月試験（90、425、2,000mg/kg×2 回/日）では、高用量において赤血球数の減少、MCV、MCH、MCHC の増加、軽度の白血球減少、盲腸粘膜に炎症を伴う過形成及び好酸性物質の沈着がみられた。血球検査値の変動幅はいずれも 10%程度又はそれ以下であった。  
また、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇、総コレステロール及びトリグリセライドの減少等がみられた。盲腸粘膜における好酸性物質の沈着は回復試験後もみられた。無毒性量は、425mg/kg×2 回/日と推定された。
- 5) イヌを用いた経口投与 12 ヶ月試験（45、260、1,000（雄性）、1,500（雄性）/kg×2 回/日）では、中用量以上の群において赤血球数の減少、MCV、MCHC の増加がみられ、試験後半では低用量においてもみられた。これらの変動幅は中用量以上では 10~25%程度、低用量では 10%程度であった。高用量では白血球数の減少（変動幅約 30~60%）及び脾へのヘモジデリン沈着もみられた。また、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇がみられたが、肝の組織病変は伴わなかった。無毒性量は、低用量での血液への影響及び血液化学的検査値の変動を考慮し、45mg/kg×2 回/日未満と推定した。

## (3) 遺伝毒性試験

ドルテグラビルナトリウム<sup>103)</sup>

細菌を用いる復帰突然変異試験及び L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ試験並びに経口投与による *in vivo* ラット小核試験において、ドルテグラビルは遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発しなかった。

## ラミブジン

細菌を用いる復帰突然変異試験、*in vivo* 染色体異常試験では陰性であったが、*in vitro* 染色体異常試験では代謝活性化の有無の両条件下の高用量 (300µg/mL 及び 2,292.5µg/mL) において染色体異常頻度の増加がみられた。また、不定期 DNA 合成試験及び細胞形質転換試験では陰性であったが、遺伝子突然変異試験では高用量 (2,000µg/mL 以上) において変異コロニーの軽度増加がみられた。

## (4) がん原性試験

ドルテグラビルナトリウム<sup>103)</sup>

マウス及びラットにドルテグラビルを 2 年間経口投与し、がん原性について評価した。投与量はマウスで 7.5、25 及び 500mg/kg/日、ラットで 2、10 及び 50mg/kg/日とし、水及び媒体対照群を設けた。マウス及びラットのそれぞれ 500 及び 50mg/kg/日まで、がん原性は認められなかった。いずれの動物種においても、生存率に対する影響はなく、投与に関連した一般状態の変化はみられず、腫瘍性及び非腫瘍性病変の発生率も対照群と比較して差異は認められなかった。

## (5) 生殖発生毒性試験

ドルテグラビルナトリウム<sup>103)</sup>

試験系	動物種	投与経路 (投与期間)	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
受胎能及び初期 胚発生	ラット	経口 雄：交配前 4 週間及び 交配期間 経口 雌：交配前 2 週間及び 妊娠 7 日まで	100、300、1,000	1,000
胚・胎児発生	ラット	経口 妊娠 6～17 日	100、300、1,000	1,000
	ウサギ	経口 妊娠 6～18 日	40、200、1,000	1,000
出生前・後発生及 び母体機能	ラット	経口 妊娠 6 日～分娩後 20 日	5、50、1,000	母動物の生殖能：1,000、 出生児：50

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において、雌雄ラットにドルテグラビルを 1,000mg/kg/日まで経口投与しても、投与に関連した影響は認められなかった。無毒性量は 1,000mg/kg/日と推定され、ラット 4 週間反復投与毒性試験の雌雄平均曝露量 (AUC) に基づくと、ヒトに 50mg 1 日 1 回投与した時に予想される曝露量の約 33 倍に相当する。

ラットの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットにドルテグラビルを 1,000mg/kg/日まで経口投与しても、胎児発生に悪影響は認められなかった。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は 1,000mg/kg/日と推定され、ヒトに 50mg 1 日 1 回投与した時に予想される曝露量 (AUC) の約 38 倍に相当する。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ウサギにドルテグラビルを 1,000mg/kg/日まで経口投与した。1,000mg/kg/日群の母動物において、体重増加抑制 (妊娠 19 日で 13.6%)、摂餌量減少 (最大 53%) 及び摂餌量の減少に伴う排便/排尿の減少又は停止が認められた。母動物の一般毒性に対する無毒性量は 200mg/kg/日 (ヒトに 50mg 1 日 1 回投与した時に予想される曝露量 (AUC) の約 0.3 倍) と推定され、母動

物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は、1,000mg/kg/日（ヒトに 50mg 1 日 1 回投与した時に予想される曝露量（AUC）の約 0.6 倍）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の機能に関する試験において、雌ラットにドルテグラビルを 1,000mg/kg/日まで妊娠 6 日から分娩後 20 日まで投与した。哺育期間中、1,000mg/kg/日群の母動物（F0）で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、1,000mg/kg/日群の出生児（F1）で離乳前から成長期まで、体重が軽度に低値であった。母動物の妊娠、分娩、授乳及び出生児の生存率、行動、生殖能に毒性変化は認められなかった。母動物の生殖能に対する無毒性量は 1,000mg/kg/日と推定され、4 週間反復投与毒性試験の雌ラットの曝露量に基づくと、ヒトに 50mg 1 日 1 回投与した時に予想される曝露量（AUC）の約 32 倍に相当する。高用量群で出生児の体重の低値がみられたことから、出生児に対する無毒性量は 50mg/kg/日と推定された。この用量における曝露量（AUC）は、ラット 14 日間反復投与毒性試験での雌雄平均曝露量から外挿して、ヒトに 50mg 1 日 1 回投与した時に予想される曝露量（AUC）の約 25 倍に相当する。分娩後 10 日の授乳中ラットにドルテグラビルの 50mg/kg を経口投与した時の乳汁中放射能は、母体血中に比べて最大で 2 倍高く、乳汁中放射能の 95%以上が未変化体であったことから、F1 出生児は乳汁を介してドルテグラビルの曝露を受けたことが示唆された。妊娠 18 日のラットにドルテグラビルの 50mg/kg を経口投与した時、投与 24 時間後までの胎児中に放射能が確認されたことから、ドルテグラビルは胎盤通過することが示された。

### ラミブジン

- 1) ラットの受胎能及び一般生殖能試験（90、450、2,000mg/kg×2 回/日）では高用量群の出生児において軽度の体重増加抑制、自発運動試験での影響、前立腺重量増加、妊娠期間の軽度延長がみられたが、親動物の受胎能、生殖能及び胎児・出生児のその他の観察項目に影響はみられなかった。
- 2) ラットにおける器官形成期投与試験（45、300、2,000mg/kg×2 回/日）では、中用量群の胎児及び低用量群の出生児において複合異常がみられたが、追加試験ではみられず催奇形性は認められなかった。
- 3) ウサギにおける器官形成期投与試験（7.5、20、45、150、500mg/kg×2 回/日）では、親動物の高用量（500mg/kg×2 回/日）群において流産、軟便、体重減少がみられ、胎児においては、着床前又は着床後ごく早期の胚死亡数の増加、高用量での過剰肋骨発生頻度の軽度増加がみられたが、催奇形性はみられなかった。
- 4) ラットにおける周産期、授乳期及び出生児投与試験（母動物：90、450、2,000mg/kg×2 回/日、出生児：90、450、2,000mg/kg×1 回/日）では、高用量群の母動物で摂餌量の減少、直腸の潰瘍及び盲腸上皮の過形成がみられ、高用量群の出生児で切歯萌出の軽度遅延、赤血球数減少、MCV、MCH の増加、精巣重量減少、精細管拡張、直腸潰瘍及び盲腸上皮過形成がみられた。

### (6) 局所刺激性試験

#### ドルテグラビルナトリウム<sup>103)</sup>

皮膚及び眼刺激性試験（*in vitro* 試験）において、ドルテグラビルは軽微又は軽度の刺激性を示した。マウス局所リンパ節試験において、ドルテグラビルは皮膚感作性を示さなかった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 光毒性試験

#### ドルテグラビルナトリウム<sup>103)</sup>

ドルテグラビルは 3T3 NRU 光毒性試験において陽性であったが、有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験において陰性であった。

### 抗原性

#### ラミブジン

モルモットにおける全身アナフィラキシー試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー試験は陰性であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ドウベイト配合錠 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ドルテグラビルナトリウム 劇薬  
ラミブジン 劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり：有  
患者向医薬品ガイド：有

### 6. 同一成分・同効薬

ドルテグラビル

同一成分薬：テビケイ錠 50mg (ドルテグラビルナトリウム：HIV 感染症治療薬)

同 効 薬：ラルテグラビル、エルビテグラビル、ビクテグラビル

ラミブジン

同一成分薬：エピビル錠 150・300 (ラミブジン：HIV 感染症治療薬)

ゼフィックス錠 100 (ラミブジン：B 型慢性肝炎治療薬)

同 効 薬：ジドブジン、アバカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、エムトリシタビン

### 7. 国際誕生年月日

2019年4月8日 (米国承認日)

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販 売 名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ドウベイト配合錠	2020年1月14日	30200AMX00001000	2020年1月22日	2020年1月31日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

6年1日：2020年1月14日～2026年1月14日（希少疾病用医薬品）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ドウベイト配合錠	6250119F1029	6250119F1029	127029701	622702901

## 14. 保険給付上の注意

HIV感染者の障害者認定が実施された患者には医療費の公費負担制度が適用される。

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外臨床試験 (204993)
- 2) 社内資料：海外臨床試験 (204994)
- 3) 社内資料：海外臨床試験 (204861)
- 4) 社内資料：海外臨床試験 (205543)
- 5) 社内資料：第I相試験 (ING115381) [V000003]  
輪嶋恵宏ほか：Jpn J Antibiot. 2013 ; 66 (1) : 1-7. (PMID : 23777012)
- 6) 社内資料：海外第I相試験 (ING111856) [V000004]  
Chen, S., et al. : Pharmacotherapy. 2012 ; 32 (4) : 333-339. (PMID : 22422361)
- 7) 角尾道夫ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1459-1482.
- 8) van Leeuwen R, et al. : AIDS. 1992 ; 6 : 1471-1475 (PMID : 1283519)
- 9) 社内資料：海外臨床試験 (ING111521) [V000008]  
Min, S., et al. : AIDS. 2011 ; 25 (14) : 1737-1745. (PMID : 21716073)
- 10) Pluda, J. M., et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 (6) : 1438-1447. (PMID : 7769277)
- 11) 社内資料：アバカビル・ラミブジンに関する臨床試験 [V000055]  
Moyle, G. J., et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 ; 38 (4) : 417-425. (PMID : 15764958)  
DeJesus, E., et al. : Clin Infect Dis. 2004 ; 39 (3) : 411-418. (PMID : 15307010)
- 12) Wensing AM, et al. : Top Antivir Med. 2016 ; 24 (4) : 132-141 (PMID : 28208121)
- 13) van Wyk J., et al. : Clin Infect Dis. 2020 ; ciz1243.doi: 10.1093/cid/ciz1243. (PMID : 31905383)
- 14) Cahn, P., et al. : Acquir Immune Defic Syndr. 2020 ; 83 (3) : 310-318. (PMID : 31834000)
- 15) Pommier, Y., et al. : Nature Rev Drug Discov. 2005 ; 4 : 236-248. (PMID : 15729361)
- 16) Kobayashi, M., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 : 813-821. (PMID : 21115794)
- 17) Cammack, N., et al. : Biochem Pharmacol. 1992 ; 43 : 2059-2064. (PMID : 1318048)
- 18) Hart, G. J., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1992 ; 36 : 1688-1694. (PMID : 1384425)
- 19) Coates, J. A. V., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1992 ; 36 : 733-739. (PMID : 1380229)
- 20) 社内資料：薬効を裏付ける試験成績—抗ウイルス作用— [V000013]
- 21) 社内資料：海外臨床試験 (ING112276) [V000009]  
van Lunzen, J., et al. : Lancet Infect Dis. 2012 ; 12 (2) : 111-118. (PMID : 22018760)  
Stellbrink, H. J., et al. : AIDS. 2013 ; 27 (11) : 1771-1778. (PMID : 23807273)
- 22) 社内資料：In vitroでの耐性試験 [V000014]
- 23) Schuurman, R., et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 : 1411-1419. (PMID : 7539472)
- 24) Tisdale, M., et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1993 ; 90 : 5653-5656. (PMID : 7685907)
- 25) Back, N. K. T., et al. : EMBO J. 1996 ; 15 : 4040-4049. (PMID : 8670908)
- 26) Larder, B. A., et al. : Science. 1995 ; 269 : 696-699. (PMID : 7542804)
- 27) Schinazi, R. F., et al. : International Antiviral News. 2000 ; 8 : 65-91.
- 28) Tisdale, M., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 : 1094-1098. (PMID : 9145875)
- 29) Miller, V., et al. : AIDS. 1998 ; 12 : 705-712. (PMID : 9619801)
- 30) 社内資料：解離の評価試験 [V000015]  
Hightower, K. E., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 (10) : 4552-4559. (PMID : 21807982)
- 31) 社内資料：海外臨床試験 (ING111322) [V000017]  
Min, S., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54 (1) : 254-258. (PMID : 19884365)
- 32) 社内資料：抗HIV薬による治療経験のある被験者に対する母集団薬物動態解析 [V000019]
- 33) 社内資料：抗HIV薬による治療経験のないHIV感染症患者に対する母集団薬物動態解析 [V000018]  
Zhang, J., et al. : Br J Clin Pharmacol. 2015 ; 80 (3) : 502-514. (PMID : 25819132)
- 34) 社内資料：海外臨床試験 (ING111853) [V000021]  
Castellino, S., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2013 ; 57 (8) : 3536-3546. (PMID : 23669385)



- 35) 社内資料：海外臨床試験 (ING114005) [V000034]  
Song, I. H., et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 ; 70 (10) : 1173-1179 (PMID : 25146692)
- 36) 社内資料：排泄に関する試験 [V000024]  
Moss, L., et al. : *Xenobiotica.* 2015 ; 45 (1) : 60-70. (PMID : 25034010)
- 37) 社内資料：分布に関する試験 (2011N119355) [V000022]  
Song, I. H., et al. : *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013 ; 2 (4) : 342-348. (PMID : 26097786)
- 38) van Leeuwen R, et al. : *J Infect Dis.* 1995 ; 171 : 1166-1171 (PMID : 7751691)
- 39) 社内資料：分布に関する試験 (2012N137348) [V000025]  
Moss, L., et al. : *Xenobiotica.* 2015 ; 45 (1) : 60-70. (PMID : 25034010)
- 40) Mandelbrot, L., et al. : *Am J Obstet Gynecol.* 2001 ; 184 (2) : 153-158. (PMID : 11174495)
- 41) Moodley J, et al. : *J Infect Dis.* 1998 ; 178 : 1327-1333 (PMID : 9780252)
- 42) 社内資料：海外臨床試験 (ING116070) [V000026]  
Letendre, S. L., et al. : *Clin Infect Dis.* 2014 ; 59 (7) : 1032-1037. (PMID : 24944232)
- 43) エピビル錠 米国添付文書
- 44) 社内資料：海外臨床試験 (ING115465) [V000027]  
Adams, J. L., et al. : *Antivir Ther.* 2013 ; 18 (8) : 1005-1013. (PMID : 23899439)
- 45) 社内資料：海外臨床試験 (ING116195) [V000028]  
Greener, B. N., et al. : *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 ; 64 (1) : 39-44. (PMID : 23945251)
- 46) 田窪孝年ほか：薬物動態. 1997 ; 12 (2) : 92-101.
- 47) 社内資料：代謝に関する試験 (RD2008/01339) [V000029]  
Castellino, S., et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 ; 57 (8) : 3536-3546. (PMID : 23669385)
- 48) 社内資料：代謝に関する試験 (RD2008/00373) [V000030]  
Reese, M. J., et al. : *Drug Metab Dispos.* 2013 ; 41 (2) : 353-361. (PMID : 23132334)
- 49) 社内資料：分布に関する試験 (RD2008/00361) [V000031]  
Reese, M. J., et al. : *Drug Metab Dispos.* 2013 ; 41 (2) : 353-361. (PMID : 23132334)
- 50) 社内資料：分布に関する試験 (2011N112380) [V000031]  
Reese, M. J., et al. : *Drug Metab Dispos.* 2013 ; 41 (2) : 353-361. (PMID : 23132334)
- 51) 社内資料：排泄に関する試験 (2010N104937) [V000032]
- 52) 社内資料：排泄に関する試験 (2013N161621) [V000032]
- 53) Jung N, et al. : *Drug Metab Dispos.* 2008 ; 36 : 1616-1623 (PMID : 18490433)
- 54) Muller F, et al. : *Biochem Pharmacol.* 2013 ; 86 : 808-815 (PMID : 23876341)
- 55) Bohjanen, P. R., et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 ; 46 (8) : 2387-2392. (PMID : 12121909)
- 56) Moltó J, et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 ; 60 (4) : 2564-2566 (PMID : 26856824)
- 57) Bollen P, et al. : *AIDS.* 2016 ; 30 : 1490-1491 (PMID : 27167013)
- 58) Johnson, M. A., et al. : *Br J Clin Pharmacol.* 1998 ; 46 : 21-27. (PMID : 9690945)
- 59) 社内資料：海外第I相試験 (ING113125) [V000005]  
Weller S, et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 ; 70 (1) : 29-35 (PMID : 24096683)
- 60) Heald AE, et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 ; 40 : 1514-1519 (PMID : 8726029)
- 61) 社内資料：海外臨床試験 (ING113097) [V000006]  
Song, I. H., et al. : *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013 ; 2 (4) : 342-348. (PMID : 26097786)
- 62) Johnson MA, et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 ; 54 : 363-366 (PMID : 9696966)
- 63) 社内資料：海外臨床試験 (ING112578) [V000007]  
Viani, R. M., et al. : *Pediatr Infect Dis J.* 2015 ; 34 (11) : 1207-1213. (PMID : 26244832)
- 64) Bouazza N, et al.: *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 ; 55 : 3498-3504 (PMID : 21576443)
- 65) 社内資料：海外臨床試験 (ING116265) [V000020]  
Chen, S., et al. : *Pharmacogenomics.* 2014 ; 15 (1) : 9-16. (PMID : 24329186)
- 66) Kovacs, A., et al. : *Lancet.* 2001 ; 358 (9293) : 1593-1601. (PMID : 11716886)
- 67) 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 2019年3月改訂

- 68) Müller, M., et al. : Lancet Infect Dis. 2010 ; 10 (4) : 251-261. (PMID : 20334848)
- 69) Zash R, et al. : N Engl J Med. 2019 ; 381 (9) : 827-840 (PMID : 31329379)
- 70) Barret, B., et al. : AIDS. 2003 ; 17 (12) : 1769-1785. (PMID : 12891063)
- 71) Tsuruoka, S., et al. : Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 79 (4) : 389-396. (PMID : 16580907)
- 72) Song I, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2016 ; 72 : 665-670 (PMID : 26898568)
- 73) 社内資料：海外臨床試験 (ING113099) [V000036]  
Dooley, K. E., et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 ; 62 (1) : 21-27. (PMID : 23075918)
- 74) 社内資料：海外臨床試験 (ING111602) [V000037]  
Patel, P., et al. : J Antimicrob Chemother. 2011 ; 66 (7) : 1567-1572. (PMID : 21493648)
- 75) Song I, et al. : J Clin Pharmacol. 2015 ; 55 (5) : 490-496 (PMID : 25449994)
- 76) 社内資料：海外臨床試験 (201167) [V000059]  
Song, I. H., et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 ; 72 (4) : 400-407. (PMID : 26974526)
- 77) Moore, KH., et al. : Clin Pharmacol Ther. 1996 ; 59 (5) : 550-558. (PMID : 8646826)
- 78) Adkison, K., et al. : Clin Pharmacol Ther. 2018 ; 103 (3) : 402-408. (PMID : 29150845)
- 79) 社内資料：海外臨床試験 (ING111855) [V000038]
- 80) 社内資料：海外臨床試験 (ING115698) [V000039]
- 81) 社内資料：海外臨床試験 (ING111604) [V000042]
- 82) Ross LL, et al. : BMC Infect Dis. 2016 ; 16 : 347 (PMID : 27450277)
- 83) 社内資料：海外臨床試験 (ING111854) [V000043]
- 84) 社内資料：海外臨床試験 (ING111405) [V000034]
- 85) 社内資料：海外臨床試験 (ING111603) [V000033]  
Song, I., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 (7) : 3517-3521. (PMID : 21555764)
- 86) 社内資料：海外臨床試験 (ING112934)
- 87) 社内資料：海外臨床試験 (ING113068) [V000035]  
Song, I., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2014 ; 58 (11) : 6696-6700. (PMID : 25155604)
- 88) 社内資料：海外臨床試験 (ING112941) [V000046]
- 89) 社内資料：海外臨床試験 (ING115696) [V000047]
- 90) 社内資料：海外臨床試験 (ING113096) [V000048]
- 91) 社内資料：海外臨床試験 (ING115697) [V000049]
- 92) Majluf-Cruz, A., et al. : Am J Hematol. 2000 ; 65 : 189-191. (PMID : 11074533)
- 93) Weitzel, T., et al. : AIDS. 1999 ; 13 (16) : 2309-2311. (PMID : 10563721)
- 94) Sutinen, J., et al. : Clin Infect Dis. 1999 ; 28 (4) : 920-921. (PMID : 10825068)
- 95) Stricker, RB., et al. : Lancet. 1997 ; 349 (9067) : 1745-1746. (PMID : 9193391)
- 96) Duclos-Vallee, JC., et al. : Hepatology 2003 ; 38 (4. Suppl.1) : 375A. (PMID : 14570075)
- 97) Mendila, M., et al. : Dtsch Med Wochenschr. 1997 ; 122 (33) : 1003-1006. (PMID : 9296927)
- 98) 内科学 第八版, 朝倉書店. 横紋筋融解症 ; p2072-2073.
- 99) Bartolomei, F., et al. : Arch Neurol. 1999 ; 56 (1) : 111-114. (PMID : 9923770)
- 100) Navia, BA., et al. : Ann Neurol. 1986 ; 19 (6) : 517-524. (PMID : 3729308)
- 101) 社内資料：薬理試験 [V000050]
- 102) 社内資料：他の抗ウイルス薬との併用投与時の抗ウイルス活性に関する試験 [V000051]
- 103) 社内資料：毒性試験 [V000052]

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、HIV-1 感染症に対する治療薬として、米国で 2019 年 4 月に世界で初めて承認され、次いで欧州で 2019 年 7 月に承認された。2020 年 3 月現在、世界 9 ヶ国で承認され（下表）、10 ヶ国以上で承認申請が行われている。

USA、EU、カナダ、オーストラリア、チリ、香港、サウジアラビア、日本、韓国

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

**HIV 感染症**

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。

国名	米国
会社名	ViiV Healthcare
販売名	Dovato
剤形・規格	Each film-coated tablet contains 50 mg of dolutegravir and 300 mg of lamivudine.
発売年月	2019 年 4 月
効能又は効果	効能又は効果： DOVATO is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults with no antiretroviral treatment history and with no known substitutions associated with resistance to the individual components of DOVATO.
用法及び用量	用法及び用量： DOVATO is a fixed-dose combination product containing 50 mg of dolutegravir and 300 mg of lamivudine. The recommended dosage regimen of DOVATO in adults is one tablet taken orally once daily with or without food.

国名	英国
会社名	ViiV Healthcare
販売名	Dovato
剤形・規格	Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg of dolutegravir and 300 mg of lamivudine.
発売年月	2019 年 7 月
効能又は効果	効能又は効果： Dovato is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg, with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class, or lamivudine.
用法及び用量	用法及び用量： The recommended dose of Dovato in adults and adolescents is one 50 mg/300 mg tablet once daily. A separate preparation of dolutegravir is available where a dose adjustment is indicated due to drug-drug interactions (e.g. rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John's wort, etravirine (without boosted protease inhibitors), efavirenz, nevirapine, or tipranavir/ritonavir). In these cases the physician should refer to the individual product information for dolutegravir. Oral Use. Dovato can be taken with or without food.

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の SPC 及びオーストラリア分類とは異なる。

#### 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>69)</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>39)</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。

#### 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>39)</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>41)</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)。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年3月)	<u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to DOVATO during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.

出典	記載内容
	<p><u>Risk Summary</u> Data from a birth outcome surveillance study have identified an increased risk of neural tube defects when dolutegravir, a component of DOVATO, is administered at the time of conception compared with non-dolutegravir-containing antiretroviral regimens. As defects related to closure of the neural tube occur from conception through the first 6 weeks of gestation, embryos exposed to dolutegravir from the time of conception through the first 6 weeks of gestation are at potential risk. In addition, 2 of the 5 birth defects (encephalocele and iniencephaly) that have been observed with dolutegravir use, although often termed neural tube defects, may occur post-neural tube closure, the time period of which may be later than 6 weeks of gestation, but within the first trimester. Due to the limited understanding of the types of reported neural tube defects associated with dolutegravir use and because the date of conception may not be determined with precision, an alternative treatment to DOVATO should be considered at the time of conception through the first trimester of pregnancy. Initiation of DOVATO is not recommended in individuals actively trying to become pregnant unless there is no suitable alternative.</p> <p>In individuals of childbearing potential currently on DOVATO who are actively trying to become pregnant, or if pregnancy is confirmed in the first trimester, assess the risks and benefits of continuing DOVATO versus switching to another antiretroviral regimen and consider switching to an alternative regimen. Advise pregnant individuals of the potential risk to the embryo exposed to DOVATO from the time of conception through the first trimester of pregnancy. A benefit-risk assessment should consider factors such as feasibility of switching, tolerability, ability to maintain viral suppression, and risk of transmission to the infant against the risk of neural tube defects.</p> <p>There are insufficient human data on the use of DOVATO during pregnancy to definitively assess a drug-associated risk for birth defects and miscarriage. The background risk for major birth defects for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate for major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with dolutegravir at systemic exposures (AUC) less than (rabbits) and 50 times (rats) the exposure in humans at the recommended human dose (RHD). Oral administration of lamivudine to pregnant rabbits during organogenesis resulted in embryo lethality at systemic exposure (AUC) similar to the RHD; however, no adverse developmental effects were observed with oral administration of lamivudine to pregnant rats during organogenesis at plasma concentrations (<math>C_{max}</math>) 35 times the RHD.</p> <p><u>Lactation</u> <u>Risk Summary</u> The Centers for Disease Control and Prevention recommends that HIV-1–infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection.</p> <p>Lamivudine, a component of DOVATO, is present in human milk. It is not known whether dolutegravir, a component of DOVATO, is present in human milk. When administered to lactating rats, dolutegravir was present in milk. There is no information on the effects of DOVATO or the components of DOVATO on the breastfed infant or the effects of the drugs on milk production.</p> <p>Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving DOVATO.</p>
英国の SPC (2020 年 4 月)	Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> The safety and efficacy of a dual regimen has not been studied in pregnancy.

出典	記載内容
	<p>Preliminary data from a surveillance study has suggested an increased incidence of neural tube defects (0.9%) in mothers exposed to dolutegravir (a component of Dovato) at the time of conception compared with mothers exposed to non-dolutegravir containing regimens (0.1%).</p> <p>The incidence of neural tube defects in the general population ranges from 0.5-1 case per 1,000 live births (0.05-0.1%). As neural tube defects occur within the first 4 weeks of foetal development (at which time the neural tubes are sealed) this potential risk would concern women exposed to dolutegravir at the time of conception and in early pregnancy. Due to the potential risk of neural tube defects with dolutegravir, Dovato should not be used during the first trimester unless there is no alternative.</p> <p>More than 1000 outcomes from second and third trimester exposure to dolutegravir in pregnant women indicate no evidence of increased risk of malformative and foeto/neonatal negative effects. However, as the mechanism by which dolutegravir may interfere in human pregnancy is unknown, the safety in use during the second and third trimester cannot be confirmed. Dovato should be used during pregnancy only if the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.</p> <p>In animal reproductive toxicology studies with dolutegravir, no adverse development outcomes, including neural tube defects, were identified. Dolutegravir was shown to cross the placenta in animals.</p> <p>A large amount of data on the use of lamivudine in pregnant women (more than 3000 outcomes from first trimester) indicates no malformative toxicity.</p> <p>Animal studies showed lamivudine may inhibit cellular DNA replication. The clinical relevance of these findings is unknown.</p> <p><i>Mitochondrial dysfunction</i> Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed <i>in utero</i> and/or post-natally to nucleoside analogues.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether dolutegravir is excreted in human milk. Available toxicological data in animals has shown excretion of dolutegravir in milk. In lactating rats that received a single oral dose of 50 mg/kg at 10 days postpartum, dolutegravir was detected in milk at concentrations typically higher than blood.</p> <p>Based on more than 200 mother/child pairs treated for HIV, serum concentrations of lamivudine in breastfed infants of mothers treated for HIV are very low (&lt; 4% of maternal serum concentrations) and progressively decrease to undetectable levels when breastfed infants reach 24 weeks of age. There are no data available on the safety of lamivudine when administered to babies less than three months old.</p> <p>It is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.</p> <p><u>Fertility</u> There are no data on the effects of dolutegravir or lamivudine on human male or female fertility. Animal studies indicate no effects of dolutegravir or lamivudine on male or female fertility.</p>

出典	記載内容
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2019年11月)	dolutegravir Category : B1 lamivudine Category : B3  B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.  B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

## (2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

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 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。[1.1、8.4、9.1.1、11.1.3 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年3月)	The safety and efficacy of DOVATO have not been established in pediatric patients.
英国の SPC (2020年4月)	The safety and efficacy of Dovato in children aged less than 12 years or weighing less than 40 kg have not yet been established. No data are available.

## &lt;参考&gt;

本剤と併用禁忌である国内未承認薬について記載する。

## &lt;米国&gt;

## 薬物相互作用

併用薬剤分類： 薬剤名	濃度に対する影響	臨床的コメント
Antiarrhythmic : Dofetilide	↑ Dofetilide	Coadministration is contraindicated with DOVATO.

## XⅢ. 備考

### その他の関連資料

該当資料なし



<資料請求・問い合わせ先>

グラクソ・スミスクライン株式会社

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

プロモーション提携

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪府中央区道修町3丁目1番8号

DVINTF200001-D2006D

D3-D-50 (D1)

改訂年月2020年6月