

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

トリメク配合錠

Triumeq Combination Tablets

ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠

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（注意－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） アバカビル硫酸塩702mg（アバカビルとして600mg） ラミブジン300mg
一般名	和名：ドルテグラビルナトリウム/アバカビル硫酸塩/ラミブジン（JAN） 洋名：Dolutegravir Sodium/Abacavir Sulfate/Lamivudine（JAN）
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：2015年 3月16日 薬価基準収載年月日：2015年 3月25日 販売年月日：2015年 4月10日
開発・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 http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/medical/medical.html

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。

最新の添付文書情報は、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

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	13
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	13
2. 製品の治療学的特性	2	10. 容器・包装	14
3. 製品の製剤学的特性	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	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	(2) 包装	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(3) 予備容量	14
(1) 承認条件	3	(4) 容器の材質	14
(2) 流通・使用上の制限事項	3	11. 別途提供される資材類	14
6. RMPの概要	4	12. その他	14
II. 名称に関する項目	5	V. 治療に関する項目	15
1. 販売名	5	1. 効能又は効果	15
(1) 和名	5	2. 効能又は効果に関連する注意	15
(2) 洋名	5	3. 用法及び用量	16
(3) 名称の由来	5	(1) 用法及び用量の解説	16
2. 一般名	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	16
(1) 和名（命名法）	5	4. 用法及び用量に関連する注意	17
(2) 洋名（命名法）	5	5. 臨床成績	17
(3) ステム（stem）	5	(1) 臨床データパッケージ	17
3. 構造式又は示性式	5	(2) 臨床薬理試験	19
4. 分子式及び分子量	6	(3) 用量反応探索試験	20
5. 化学名（命名法）又は本質	7	(4) 検証的試験	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	(5) 患者・病態別試験	50
III. 有効成分に関する項目	8	(6) 治療的使用	50
1. 物理化学的性質	8	(7) その他	50
(1) 外観・性状	8	VI. 薬効薬理に関する項目	51
(2) 溶解性	8	1. 薬理学的に関連ある化合物 又は化合物群	51
(3) 吸湿性	8	2. 薬理作用	51
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	9	(1) 作用部位・作用機序	51
(5) 酸塩基解離定数	9	(2) 薬効を裏付ける試験成績	51
(6) 分配係数	9	(3) 作用発現時間・持続時間	54
(7) その他の主な示性値	9	VII. 薬物動態に関する項目	55
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	1. 血中濃度の推移	55
3. 有効成分の確認試験法、定量法	11	(1) 治療上有効な血中濃度	55
IV. 製剤に関する項目	12	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	55
1. 剤形	12	(3) 中毒域	59
(1) 剤形の区別	12	(4) 食事・併用薬の影響	59
(2) 製剤の外観及び性状	12	2. 薬物速度論的パラメータ	60
(3) 識別コード	12	(1) 解析方法	60
(4) 製剤の物性	12	(2) 吸収速度定数	60
(5) その他	12	(3) 消失速度定数	60
2. 製剤の組成	12	(4) クリアランス	60
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	12	(5) 分布容積	61
(2) 電解質等の濃度	12	(6) その他	61
(3) 熱量	12	3. 母集団（ポピュレーション）解析	61
3. 添付溶解液の組成及び容量	12	(1) 解析方法	61
4. 力価	13	(2) パラメータ変動要因	61
5. 混入する可能性のある夾雑物	13	4. 吸収	63
6. 製剤の各種条件下における安定性	13	5. 分布	64
7. 調製法及び溶解後の安定性	13		

(1) 血液－脳関門通過性	64	(3) 遺伝毒性試験	112
(2) 血液－胎盤関門通過性	64	(4) がん原性試験	112
(3) 乳汁への移行性	65	(5) 生殖発生毒性試験	112
(4) 髄液への移行性	66	(6) 局所刺激性試験	114
(5) その他の組織への移行性	66	(7) その他の特殊毒性	114
(6) 血漿蛋白結合率	67		
6. 代謝	67	X. 管理的事項に関する項目	115
(1) 代謝部位及び代謝経路	67	1. 規制区分	115
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	69	2. 有効期間	115
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	70	3. 包装状態での貯法	115
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	70	4. 取扱い上の注意	115
7. 排泄	70	5. 患者向け資材	115
8. トランスポーターに関する情報	72	6. 同一成分・同効薬	115
9. 透析等による除去率	72	7. 国際誕生年月日	115
10. 特定の背景を有する患者	74	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	116
11. その他	77	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	116
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	78	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	116
1. 警告内容とその理由	78	11. 再審査期間	116
2. 禁忌内容とその理由	80	12. 投薬期間制限に関する情報	116
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	81	13. 各種コード	116
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	81	14. 保険給付上の注意	116
5. 重要な基本的注意とその理由	81	XI. 文献	117
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	84	1. 引用文献	117
(1) 合併症・既往歴等のある患者	84	2. その他の参考文献	121
(2) 腎機能障害患者	85	XII. 参考資料	122
(3) 肝機能障害患者	85	1. 主な外国での発売状況	122
(4) 生殖能を有する者	86	2. 海外における臨床支援情報	123
(5) 妊婦	86	(1) 妊婦に関する海外情報	123
(6) 授乳婦	89	(2) 小児等に関する記載	125
(7) 小児等	89	XIII. 備考	128
(8) 高齢者	89	その他の関連資料	128
7. 相互作用	90		
(1) 併用禁忌とその理由	90		
(2) 併用注意とその理由	91		
8. 副作用	97		
(1) 重大な副作用と初期症状	97		
(2) その他の副作用	102		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	104		
10. 過量投与	104		
11. 適用上の注意	105		
12. その他の注意	105		
IX. 非臨床試験に関する項目	108		
1. 薬理試験	108		
(1) 薬効薬理試験	108		
(2) 安全性薬理試験	108		
(3) その他の薬理試験	109		
2. 毒性試験	110		
(1) 単回投与毒性試験	110		
(2) 反復投与毒性試験	110		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

現在のヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus：HIV）感染症の治療の原則は、3剤以上の抗HIV薬を併用する抗レトロウイルス療法（combinational Anti-Retroviral Therapy：cART）であり、このcARTによって、後天性免疫不全症候群（Acquired Immunodeficiency Syndrome：AIDS）の罹患率及び死亡率が有意に減少している。しかしながら、現在の抗HIV療法には課題が残されている。すなわち新しい治療法の理想的な特徴として、1) 薬剤耐性HIVに有効であること、2) 毒性が低く、忍容性に優れていること、3) 長期投与が可能であり、耐性が出現しにくいこと、4) 薬物相互作用が少ないこと、5) 投与方法が簡便であることが挙げられる。

トリメク配合錠は、HIVインテグラーゼ阻害剤であるドルテグラビルとヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（Nucleoside reverse transcriptase inhibitor：NRTI）であるアバカビル硫酸塩（アバカビル）及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤（fixed-dose combination：FDC）である。

ドルテグラビルナトリウム（以下、ドルテグラビル）は、塩野義製薬株式会社とグラクソ・スミスクライン株式会社（後にヴィーブヘルスケア株式会社）の合弁会社により研究開発された新規のHIVインテグラーゼ阻害剤であり、ドルテグラビル単剤は、国内では2014年4月に上市された。

NRTIであるアバカビル硫酸塩702mg（アバカビルとして600mg、以下アバカビル）及びラミブジン300mgは、1日1回1錠投与が可能な配合剤として、国内では2005年にグラクソ・スミスクライン株式会社（後にヴィーブヘルスケア株式会社）より上市された。

海外第Ⅲ相試験では、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て、ドルテグラビルとアバカビル/ラミブジンの1日1回投与での有効性及び安全性が認められ、さらに耐性変異の発現がないことが確認された。本剤は食事と関係なく1日1回*1錠の投与が可能であり、薬物動態学的増強因子（ブースター）の併用が不要であることから、患者が服薬の重要性を理解して治療を継続する、アドヒアランスの向上も期待できる。このことから、本剤は新規HIVインテグラーゼ阻害剤であるドルテグラビルと、長期にわたって臨床で使用されてきたアバカビル/ラミブジンの組み合わせにより、効果、忍容性及び服薬の簡便性を兼ね備えた新しい治療選択肢となる。

本剤は、米国及び欧州において2013年10月にHIV感染症の治療薬として承認申請された。米国では2014年8月にTRIUMEQとして販売承認を取得し、その後、欧州、カナダ及びチリで承認された。

今般、日本国内において、「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1015号）」に基づき、米国における承認申請資料を用いて新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請を行い、2015年3月に製造販売承認を取得した。

※本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。」である。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は HIV インテグラーゼ阻害剤であるドルテグラビルと、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤であるアバカビルとラミブジンの 3 剤を配合する抗 HIV 薬である。「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)

- (2) 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海外第Ⅲ相試験において、ドルテグラビルとアバカビル/ラミブジンを併用投与した患者では、HIV インテグラーゼ阻害剤又は逆転写酵素阻害剤への耐性変異は認められなかった。「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照)

- (3) 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 833 例を対象とした海外二重盲検比較試験 (ING114467) において、414 例にドルテグラビル 50mg (1 日 1 回投与) とアバカビル/ラミブジンを併用投与した結果、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、投与 48 週後、96 週後及び 144 週後でそれぞれ 88%、80%及び 71%であり、対照群 (投与 48 週後 : 81%、投与 96 週後 : 72%、投与 144 週後 : 63%) と比較してドルテグラビル投与群の非劣性が示された。

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 822 例を対象とした海外二重盲検比較試験 (ING113086) において、169 例にドルテグラビル 50mg (1 日 1 回投与) とアバカビル/ラミブジンを併用投与した。投与 48 週後及び 96 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合はドルテグラビル投与群で 86%及び 74%、対照群で 87%及び 76%であった。

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 485 例を対象とした海外非盲検比較試験 (ING114915) において、79 例にドルテグラビル 50mg (1 日 1 回投与) とアバカビル/ラミブジンを併用投与した。投与 48 週後及び 96 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合はドルテグラビル投与群で 90%及び 82%、対照群で 85%及び 75%であった。
(「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照)

- (4) 抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象とした海外の臨床試験^{注)}において、40% (679 例中 274 例) に副作用が認められ、その主な副作用は悪心、不眠症、頭痛及び浮動性めまいであった (承認時)。抗 HIV 薬による治療でウイルス学的抑制が得られている患者を対象とした海外の臨床試験 (201147) において、本剤に切り替え投与をした場合の副作用は、22% (262 例中 57 例) に認められ、主な副作用は悪心、疲労、下痢、頭痛であった (投与後 48 週時)。重大な副作用として、過敏症、薬剤性過敏症症候群、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 及び皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、重篤な血液障害、膵炎、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)、横紋筋融解症、ニューロパチー、錯乱状態、痙攣、心不全、肝機能障害、黄疸が報告されている。「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)

注) 日本人患者における臨床試験成績は得られていないため、副作用の頻度は成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績 (4 試験 : ING114467、ING113086、ING114915、ING112276) に基づき記載した。

3. 製品の製剤学的特性

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アバカビル、ラミブジンの3剤の配合剤である。

※本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。」である。

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料、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料	有	・患者向医薬品ガイド：有 （「I. 6. RMPの概要」「XIII. 備考」の項参照）
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

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう、医師に要請すること。
- 21.3 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。
- 21.4 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。
- 21.5 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

(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"> ▪ 薬剤性過敏症症候群 ▪ 過敏症 ▪ 肝機能障害、黄疸 ▪ 免疫再構築炎症反応症候群（IRIS） ▪ 瘧疾 ▪ 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） ▪ 重篤な血液障害 ▪ ニューロパチー、錯乱状態、痙攣 ▪ 心不全 ▪ 筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等） ▪ 重篤な皮膚障害 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 神経管閉鎖障害 ▪ 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 ▪ 核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）への長期曝露による発がん性 ▪ 虚血を伴う心臓事象 ▪ 体脂肪の再分布／蓄積 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 日本人 HIV 感染症患者における安全性 ▪ 長期使用 ▪ 妊婦への投与
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 使用実態下における有効性 ▪ 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） 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 患者カードの作成及び配布

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

トリーメク配合錠

(2) 洋名

Triumeq 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・アバカビル硫酸塩・ラミブジン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Dolutegravir Sodium/Abacavir Sulfate/Lamivudine（JAN）

dolutegravir/abacavir/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

アバカビル硫酸塩

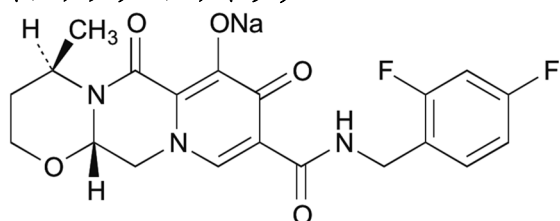
炭素環ヌクレオシド：cavir

ラミブジン

抗悪性腫瘍剤、抗ウイルス剤：vudine

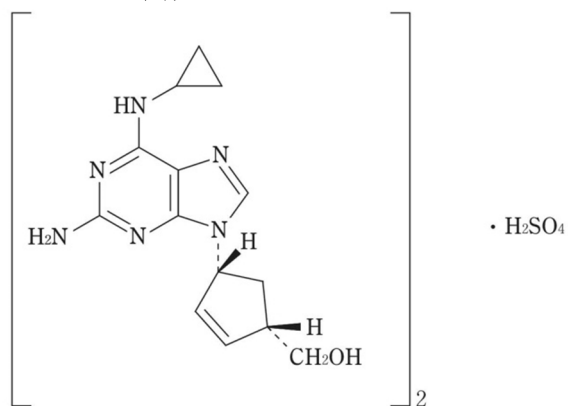
3. 構造式又は示性式

ドルテグラビルナトリウム

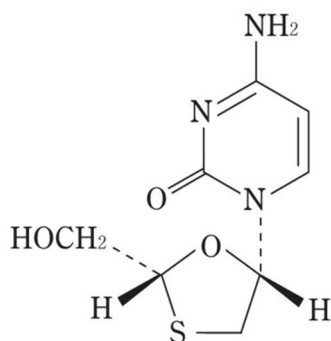


Ⅱ. 名称に関する項目

アバカビル硫酸塩



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：C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅

分子量：441.36

アバカビル硫酸塩

分子式：(C₁₄H₁₈N₆O)₂•H₂SO₄

分子量：670.74

ラミブジン

分子式：C₈H₁₁N₃O₃S

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

アバカビル硫酸塩

{(1*S*,4*R*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)purin-9-yl]cyclopenta-2-enyl}methanol hemisulfate

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：GSK2619619

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。

アバカビル硫酸塩

白色～微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	溶解性 (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 ¹	10.1 (21℃における飽和溶液)	3.176	溶けにくい
FaSSIF ^{1,2}	6.5	0.239	極めて溶けにくい
FeSSIF ^{1,3}	5.0	0.170	極めて溶けにくい
SGF ^{1,4}	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

アバカビル硫酸塩

トリフルオロ酢酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール及びエタノール（95）に溶けにくい。
0.1mol/L 塩酸試液及び希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

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。

アバカビル硫酸塩

吸湿性は認められない。

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

1型結晶は約350℃で溶融と同時に分解する。

アバカビル硫酸塩

融点：約219℃（分解）

ラミブジン

融点：約176℃

(5) 酸塩基解離定数

ドルテグラビルナトリウム

pKa=8.2

アバカビル硫酸塩

pKa₁=0.4 pKa₂=5.06

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℃）

アバカビル硫酸塩

Log P：1.20（pH7.1～7.3、1-オクタノール/水）

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

本品の21℃における飽和溶液のpHは10.1である。

本品の4.0mg/mL DMSO溶液の旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ は-37°である。

アバカビル硫酸塩

本品の比旋光度は約-55.3°である。

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。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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℃、60%RH 30℃、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℃、75%RH		6 箇月			変化なし
苛酷試験	温度	50℃		6 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
	温度・湿度	40℃、75%RH		6 箇月	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： 200W・h/m ² 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

アバカビル硫酸塩

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	60	暗所	18	封をした ポリエチレン袋	いずれの測定項目でも 変化なし
加速試験	40	75	暗所	6	ポリエチレン袋 (開封)	いずれの測定項目でも 変化なし
苛酷試験	温度	50	規定なし	3	封をした ポリエチレン袋	いずれの測定項目でも 変化なし
	光	25	規定なし	曝光		

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	開封した 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 lux	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

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

アバカビル硫酸塩

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 硫酸塩の定性反応

液体クロマトグラフィー

ラミブジン

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目



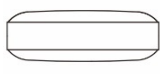
1. 剤形

(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

紫色のフィルムコーティング錠

販売名	表	裏	側面	質量
トリーメク配合錠	 長径：約 22mm 短径：約 11mm		 厚さ：約 7.6mm	1720.8mg

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、表示内容：572 Tri

(4) 製剤の物性

硬度：26-33kp

(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

有効成分：

1錠中にドルテグラビルナトリウム 52.6mg（ドルテグラビルとして 50mg）、アバカビル硫酸塩 702mg（アバカビルとして 600mg）、ラミブジン 300mg を含有する。

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、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黒酸化鉄、三二酸化鉄

(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

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。製剤由来分解生成物の総量は各種条件下で、ドルテグラビル 1.0%、アバカビル 1.0%及びビラミブジン 0.6%を超えない範囲であった。

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	25℃、60%RH 30℃、75%RH	36 箇月	HDPE ボトル	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	HDPE ボトル		変化なし	
苛酷 試験	温度	50℃、成り行き湿度	3 箇月		HDPE ボトル	変化なし
	凍結/融解	-20℃/30℃	1 箇月		HDPE ボトル	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 ² 以上			HDPE ボトル（開栓）	変化なし

HDPE（高密度ポリエチレン）

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 85 回転

試験液：ドデシル硫酸ナトリウムを 0.50w/v%含有する pH6.8 の 0.01mol/L リン酸二水素ナトリウム緩衝液

（結果）ドルテグラビルの 45 分後の平均溶出率は 80%以上であった。

アバカビル及びビラミブジンの 30 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

トリーメク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。

(2) 包装

30 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル：HDPE (高密度ポリエチレン)

キャップ：ポリプロピレン

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 本剤の使用にあたっては、患者の CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を確認すること。
- 5.2 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。
 - 5.2.1 抗 HIV 薬による治療経験のない患者
 - 5.2.2 インテグラーゼ阻害剤（INSTI）以外の抗 HIV 薬による治療でウイルス学的抑制が得られていない患者
 - 5.2.3 ウイルス学的抑制が得られている以下のいずれかの患者
 - ・ドルテグラビル、アバカビル、ラミブジンの組み合わせにより治療中の患者
 - ・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
- 5.3 INSTI に耐性を有する患者に対して、本剤の使用は推奨されない（ドルテグラビル、アバカビル、ラミブジンの 3 成分で治療された経験はない）。
- 5.4 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること（ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）による治療経験がある場合には、NRTI に対する耐性変異を有している可能性がある）。
- 5.5 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、アバカビル又はラミブジンの用量調節が必要な以下の患者には個別のドルテグラビル製剤（テビケイ錠）、アバカビル製剤（ザイアジェン錠）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いること。
 - ・腎機能障害（クレアチニンクリアランス（Ccr）が 50mL/min 未満）を有する患者 [9.2.1、16.6.1 参照]
 - ・軽度又は中等度の肝障害患者 [9.3.2、16.6.2 参照]

【解説】

- 5.1 米国保健福祉省発行の抗 HIV 療法ガイドライン（DHHS）¹⁾ では、HIV 感染症に対する治療開始の指標として、CD4 リンパ球数と血中 HIV RNA 量が用いられている。これらは、HIV 感染症の予後や抗 HIV 薬の効果を評価する指標としても使用されている。

また、国内外では種々の HIV 感染症治療ガイドライン^{1)、2)、3)} が発表されており、新しい知見に基づき改訂が繰り返されている。

したがって、本剤の使用にあたっては、最新の海外や国内のガイドライン^{1)、2)、3)}、又は「治療の手引き」⁴⁾ を参照し、患者の CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を確認しながら治療すること。また、必要に応じ経験の豊富な医師に照会することも考慮すること。
- 5.2 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患者
 - ・HIV インテグラーゼ阻害剤以外の抗 HIV 薬による治療では、ウイルス学的抑制が得られていない患者
 - ・ウイルス学的抑制が得られている以下のいずれかの患者
 - ①ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの組み合わせにより治療中の患者
 - ②①以外の患者で、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

5.3 HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者において、ドルテグラビル、アバカビル、ラミブジンの3成分を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施していない。したがって、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者に対しては、本剤の使用は推奨されない。

5.4 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ので、抗 HIV 薬による治療を開始するにあたって、患者が薬剤耐性 HIV に感染していた場合には、十分な治療効果は期待できず治療失敗につながる可能性がある。

本剤による治療にあたっては、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）による治療経験がある患者が、NRTI に対する耐性変異を有している可能性を考慮し、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

5.5 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、各成分の用量調節ができない。

したがって、アバカビル又はラミブジンの用量調節が必要な患者には、個別のドルテグラビル製剤（テビケイ錠）、アバカビル製剤（ザイアジェン錠）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を使用すること。なお、ドルテグラビル製剤、アバカビル製剤及びラミブジン製剤の使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を熟読すること。

1) ラミブジンは、腎排泄が主要な排泄経路である。

したがって、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、高い血中濃度が持続する結果、副作用が発現するおそれがあり、これらの患者では減量が必要となる場合がある。

2) アバカビルは、肝障害患者において血中濃度が増加するとの報告がある。したがって、軽度又は中等度の肝障害患者では減量が必要となる場合がある。なお、重度の肝障害患者に対しては本剤の投与は禁忌である。

詳しくは「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2 及び【解説】、「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（3）肝機能障害患者」の項及び【解説】を参照すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず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、アバカビル、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、アバカビル・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、エプジコム錠 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、アバカビル・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 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてドルテグラビル含有製剤、アバカビル含有製剤、又はラミブジン含有製剤を併用投与しないこと。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。[7.3 参照]
- 7.2 本剤とエトラビリンを併用する場合は、リトナビルでブーストしたアタザナビル、ダルナビル又はロピナビルのいずれかを併用投与すること。[10.2、16.7.2 参照]
- 7.3 本剤とエトラビリン（リトナビルでブーストしたアタザナビル、ダルナビル、ロピナビルと併用投与しない場合）、エファビレンツ、ネビラピン、カルバマゼピン又は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 回投与する必要があるため、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。[7.1、10.2、16.7.2 参照]

【解説】

- 7.1 本剤に加えてドルテグラビル含有製剤、アバカビル含有製剤又はラミブジン含有製剤を併用投与した場合、ドルテグラビル、アバカビル又は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、本剤に加えてドルテグラビル含有製剤、アバカビル含有製剤、又はラミブジン含有製剤の併用投与は行わないこと。
- 7.2 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用（2）併用注意とその理由」の項参照
- 7.3 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用（2）併用注意とその理由」の項参照。
したがって、エトラビリン（リトナビルでブーストしたアタザナビル、ダルナビル、ロピナビルと併用投与しない場合）、エファビレンツ、ネビラピン、カルバマゼピン又はリファンピシンを併用する場合は、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。

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
第 I 相 (評価)	ING115381 試験 ⁵⁾	健康成人（日本人）	安全性、 薬物動態	非盲検試験 DTG 50mg : 10 例	1 回
第 I 相 (評価)	ING111856 試験 ⁶⁾	健康成人	安全性、 (心機能)	無作為化、部分盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験 DTG 250mg : 42 例	1 回
第 I 相 (評価)	ING113125 試験 ⁷⁾	・ 重度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス : 30mL/min 未満) ・ 健康成人	薬物動態、 安全性	非盲検、並行群間比較試験 DTG 50mg 重度腎機能障害患者/健康成人 : 8例/8例	1 回
第 I 相 (評価)	ING113097 試験 ⁸⁾	・ 中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 : B) ・ 健康成人	薬物動態、 安全性	非盲検、並行群間比較、2 期、適応的試験 DTG 50mg 中等度肝機能障害患者/健康成人 : 8例/8例	1 回

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

Phase (評価/参考)	試験番号	対象	目的	概要	投与期間
第Ⅰ相 (評価)	ING114580 試験 ⁹⁾	健康成人	薬物動態、 安全性	無作為化、非盲検、2期、生物学的 同等性試験 Part A DTG 50mg /ABC 600mg/3TC 300mg (絶食) : 62例 DTG 50mg + ABC 600mg /3TC 300mg (絶食) : 62例 Part B DTG 50mg + ABC 600mg /3TC 300mg (高脂肪食) : 12例	1回
前期 第Ⅱ相 (評価)	ING111521 試験 ¹⁰⁾	・抗 HIV 薬による 治療経験のない 成人 HIV 感染症患者 ・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	有効性、 安全性、 薬物動態	無作為化、二重盲検、 並行群間、用量設定、 プラセボ対照試験 DTG (2/10/50mg) : 9/9/10例 プラセボ : 7例	10 日間
後期 第Ⅱ相 (評価)	SPRING-1 試験 (ING112276 試験) ¹¹⁾	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、 薬物動態	無作為化、並行群間、 用量設定試験 DTG (10/25/50mg) 群 ^{註1)} : 53/51/51例 EFV群 : 50例 非盲検での継続投与 : 138例	96 週間
第Ⅲ相 (評価)	SPRING-2 試験 (ING113086 試験) ¹²⁾	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、 並行群間、非劣性試験 DTG 50mg ^{註1)} : 411例 DTG+ABC/3TC群 : 169例 RAL 400mg ^{註1)} : 411例 RAL +ABC/3TC群 : 164例	96 週間
第Ⅲ相 (評価)	SINGLE 試験 (ING114467 試験) ¹³⁾	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、 並行群間、非劣性試験 DTG 50mg + ABC 600mg /3TC 300mg : 414例 EFV 600mg /TDF 200mg /FTC 300mg : 419例	144 週間
第Ⅲ相 (評価)	SAILING 試験 (ING111762 試験) ¹⁴⁾	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 HIV 感染症患者	有効性、 安全性	無作為化、二重盲検、 並行群間、非劣性試験 DTG 50mg ^{註2)} : 354例 RAL 400mg ^{註2)} : 361例	48 週間
後期 第Ⅲ相 (評価)	ING116070 試験 ¹⁵⁾	抗 HIV 薬による治療 経験のない成人 HIV-1 感染症患者	有効性、 安全性、 薬物動態	非盲検、非対照試験 DTG 50mg + ABC 600mg/3TC 300mg : 13例	96 週間
後期 第Ⅲ相 (評価)	FLAMINGO 試験 (ING114915 試験) ¹⁶⁾	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、非盲検、 並行群間、非劣性試験 DTG 50mg ^{註1)} : 242例 DRV 800mg /RTV 100mg ^{註1)} : 242例	96 週間

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。」である。

Phase (評価/参考)	試験番号	対象	目的	概要	投与期間
後期 第Ⅲ相	STRIIVING 試験 (201147 試験) ¹⁷⁾	抗 HIV 薬により ウイルス学的抑制が得 られている成人 HIV 感 染症患者	有効性、 安全性	無作為化、非盲検、 並行群間、非劣性試験 DTG 50mg /ABC 600mg /3TC 300mg への変更：262 例 治療継続群：271 例	48 週間

DTG：ドルテグラビル、EFV：エファビレンツ、RAL：ラルテグラビル、ABC：アバカビル、3TC：ラミブジン、TDF：テノホビル、FTC：エムトリシタピン、ZDV：ジドブジン、DRV：ダルナビル、RTV：リトナビル

注 1) ABC/3TC 又は TDF/FTC を併用

注 2) 他の抗 HIV 薬による背景療法を併用

注 3) スタブジン及びプロテアーゼ阻害剤（インジナビル又はネルフィナビル）を併用

<参考：アバカビル、ラミブジン承認時の主な臨床データパッケージ>

Phase (評価/参考)	試験番号	対象	目的	概要	投与期間
ABC 及び/又は 3TC 成分の試験					
第Ⅲ相	CNA30021 試験 ¹⁸⁾	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、二重盲検試験 ABC 600mg 1日1回+ABC プラセボ 1日2回+3TC 300mg 1日1回+EFV 600mg 1日1回：384例 ABC 300mg 1日2回+ABC プラセボ 1日1回+3TC 300mg 1日1回+EFV 600mg 1日1回：386例	48 週間
第Ⅱ/Ⅲ相	EPV20001 試験 ¹⁸⁾	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、比較試験 3TC 1日1回群；3TC 300mg 1日1回 /3TC プラセボ1日2回/ZDV 300mg 1日2回/EFV 600mg 1日1回：278例 3TC 1日2回群；3TC プラセボ1日1 回/3TC 150mg 1日2回/ZDV 300mg 1 日2回/EFV 600mg 1日1回：276例	48 週間

ABC：アバカビル、3TC：ラミブジン、EFV：エファビレンツ、ZDV：ジドブジン

(2) 臨床薬理試験

ドルテグラビルナトリウム

単回投与試験：ING115381 試験（第Ⅰ相試験）⁵⁾

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：ING111856 試験（第Ⅰ相試験）⁶⁾

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.

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

アバカビル硫酸塩

成人 HIV 感染症患者を対象とした単回投与試験（アバカビル 100～1,200mg/回）の結果、有害事象で頻度が高かった症状は無力症、腹痛、頭痛等であった。有害事象のほとんどが軽・中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった¹⁹⁾。

注) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている²⁰⁾。

19) Kumar, P. N., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1999 ; 43 : 603-608.

20) Chittick, G. E., et al. : Pharmacotherapy. 1999 ; 19 (8) : 932-942.

ラミブジン

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²¹⁾。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²²⁾。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「HIV 感染症」である。

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

22) van Leeuwen, R., et al. : AIDS. 1992 ; 6 (12) : 1471-1475.

(3) 用量反応探索試験

＜外国人における成績＞

ドルテグラビルナトリウム

1. 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）¹⁰⁾

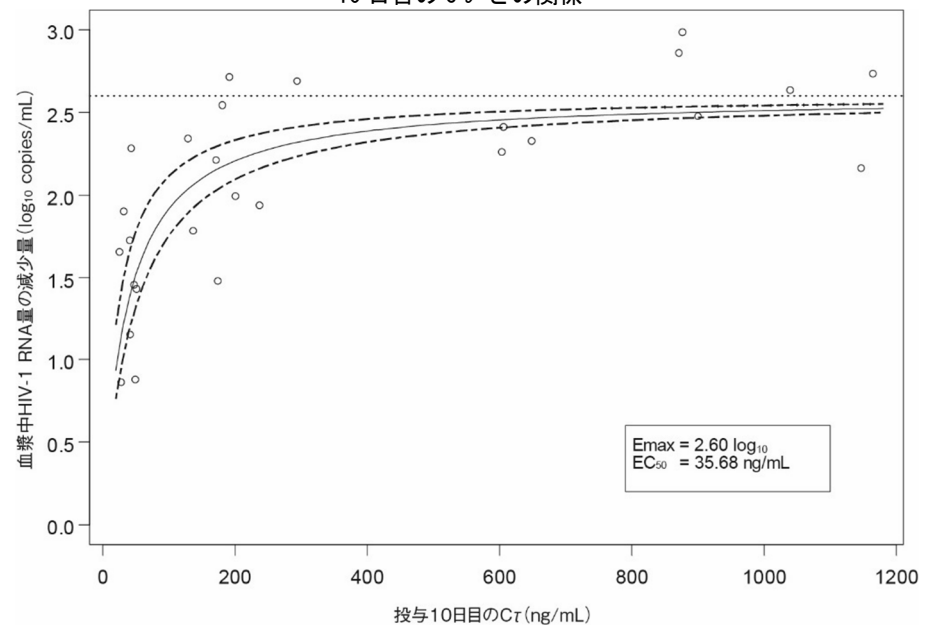
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、前期第 II 相、並行群間比較、用量設定試験
対象	<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 ・ 抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がなく、現在抗 HIV 薬の投与を受けていない成人 HIV 感染症患者 計 35 例
試験方法	ドルテグラビル 2mg、10mg、50mg 又はプラセボを 1 日 1 回、10 日間投与した。
主な登録基準	CD4 陽性リンパ球数が 100/mm ³ 以上 HIV-1 RNA 量が 5,000 copies/mL 以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がある者 ・ 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 ・ 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 ・ 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）
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

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

結果

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 ($p < 0.001$, ANCOVA)、平均減少量は 1.51~2.46 \log_{10} 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。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 (E_{max}) 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_{τ}) によって最も良好に予測できた。同モデルに基づくと、90% 有効濃度 (90% effective concentration : EC_{90}) は 0.32 μ g/mL と推定された。50mg 1 日 1 回投与群の患者の C_{τ} 値の範囲は 0.60~1.17 μ g/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。

試験開始時から投与 11 日目までの血漿中 HIV-1 RNA 量の減少量 (\log_{10} copies/mL) と投与 10 日目の C_{τ} との関係



実線：最良適合曲線、破線：95%信頼区間

治験薬と因果関係の否定できない有害事象は、46% (16/35 例) にみられ、ドルテグラビル群 11 例、プラセボ群 5 例であった。主なものは下痢 (ドルテグラビル群 2mg 1/9 例、10mg 1/9 例、50mg 2/10 例、プラセボ群 3/7 例) 及び疲労 (ドルテグラビル群 50mg 2/10 例、プラセボ群 2/7 例) であった。治験薬と因果関係の否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

10) 社内資料：海外臨床試験 (ING111521)

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

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

2. 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) (後期第II相試験)¹¹⁾

試験デザイン	多施設共同、部分盲検化、後期第II相、並行群間比較、用量設定試験																						
対象	抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者 205例																						
試験方法	テノホビル/エムトリシタピン又はアバカビル/ラミブジンとの併用下で、ドルテグラビル 10mg、25mg、50mg 又はエファビレンツ 600mg を1日1回投与する群に1:1:1:1の割合で無作為に割付けた。患者はスクリーニング時のHIV-1 RNA量 (ウイルス量) 及び選択したヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の種類で層別化した。																						
主な登録基準	抗HIV薬による治療経験がなく (抗HIV薬による前治療期間が10日以内)、HIV-1 RNA量が1,000 copies/mL以上かつCD4陽性リンパ球数が200/mm ³ 以上で、スクリーニング時に耐性一次変異が認められない成人HIV感染症患者																						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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) ・6箇月以内に肺炎又は肝炎の既往。慢性B型肝炎ウイルス感染 (HBs抗原陽性)、無症候性慢性C型肝炎ウイルス感染症を含む ・ドルテグラビル投与開始前28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 ・ドルテグラビル投与開始前28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、ワクチン又はインターフェロン等) による治療又は前観察期開始前90日以内のHIV-1免疫ワクチンの接種 ・ドルテグラビル投与開始前28日以内の抗HIV-1活性が報告されているヒドロキシウレア又はホスカルネット等による治療 																						
主要評価項目	投与16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 (TLOVR解析)																						
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿HIV-1 RNAが400 copies/mL未満又は50 copies/mL未満に減少した患者の割合 (TLOVR解析) ・血漿中HIV-1 RNA量の絶対値及びベースラインからの変化量 ・疾患進行の発現率 (HIV関連病態、AIDS、死亡) ・CD4陽性リンパ球数の絶対値及びベースラインからの変化量 ・本剤及び背景療法の薬剤に対するウイルスの遺伝子型又は表現型の耐性を発現した患者の割合 ・安全性 																						
結果	<p>試験開始時、患者の約3分の1は、背景療法としてアバカビル/ラミブジンが併用された。</p> <p style="text-align: center;">投与1日目のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤背景療法の内訳</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">ドルテグラビル</th> <th>エファビレンツ</th> <th rowspan="2">計 (155例)</th> </tr> <tr> <th>10mg (53例)</th> <th>25mg (51例)</th> <th>50mg (51例)</th> <th>600mg (50例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>テノホビル/ エムトリシタピン n (%)</td> <td>36 (68)</td> <td>34 (67)</td> <td>34 (67)</td> <td>34 (68)</td> <td>138 (67)</td> </tr> <tr> <td>アバカビル/ラミブジン n (%)</td> <td>17 (32)</td> <td>17 (33)</td> <td>17 (33)</td> <td>16 (32)</td> <td>67 (33)</td> </tr> </tbody> </table>		ドルテグラビル			エファビレンツ	計 (155例)	10mg (53例)	25mg (51例)	50mg (51例)	600mg (50例)	テノホビル/ エムトリシタピン n (%)	36 (68)	34 (67)	34 (67)	34 (68)	138 (67)	アバカビル/ラミブジン n (%)	17 (32)	17 (33)	17 (33)	16 (32)	67 (33)
	ドルテグラビル			エファビレンツ	計 (155例)																		
	10mg (53例)	25mg (51例)	50mg (51例)	600mg (50例)																			
テノホビル/ エムトリシタピン n (%)	36 (68)	34 (67)	34 (67)	34 (68)	138 (67)																		
アバカビル/ラミブジン n (%)	17 (32)	17 (33)	17 (33)	16 (32)	67 (33)																		

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠 (ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有) を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。」である。

結果 (つづき)	血漿中 HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合			
	ドルテグラビル 10mg 1 日 1 回 + 背景療法 (53 例)	ドルテグラビル 25mg 1 日 1 回 + 背景療法 (51 例)	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 + 背景療法 (51 例)	エファビレンツ 600mg 1 日 1 回 + 背景療法 (50 例)
	例数 (%)			
投与 16 週後	51/53 (96)	46/51 (90)	47/51 (92)	29/50 (58)
投与 24 週後	51/53 (96)	46/51 (90)	47/51 (92)	41/50 (82)
投与 48 週後	48/53 (91)	45/51 (88)	46/51 (90)	40/50 (80)
投与 96 週後	42/53 (79)	40/51 (78)	45/51 (88)	36/50 (72)

投与 96 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した被験者の割合 (TLOVR 解析) はドルテグラビル 50mg 1 日 1 回+背景療法群では 88%であったのに対し、エファビレンツ 600mg 1 日 1 回+背景療法群では 72%であった。ドルテグラビル 3 群すべてで類似した安定的なウイルス学的効果が確認され、安全性パラメータでも明らかな用量-反応性の関係はみられなかったことから、最大用量である 50mg 1 日 1 回投与を HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者を対象とした第Ⅲ相試験の用量として選択した。

投与 16 週後まで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の発現頻度はドルテグラビル群 59/155 例 (38%)、エファビレンツ群 28/50 例 (56%) であった。投与 96 週後まで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は、ドルテグラビル群 73/155 例 (47%)、エファビレンツ群 31/50 例 (62%) であった。このうち、ドルテグラビル群でエファビレンツ群よりも発現頻度が高かった事象は、悪心、下痢及び頭痛であった。投与 96 週後までに認められた治験薬と因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ドルテグラビル、テノホビル/エムトリシタピン群に、心筋梗塞が 1 例であった。

11) 社内資料：海外臨床試験 (ING112276)

van Lunzen, J., et al. : Lancet Infect Dis. 2012 ; 12 (2) : 111-118.

Stellbrink, H. J., et al. : AIDS. 2013 ; 27 (11) : 1771-1778.

3. 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)²³⁾

試験デザイン	多施設共同、オープンラベル、後期第Ⅱ相、単群、パイロット試験
対象	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に耐性を有する成人 HIV 感染症患者 計 51 例
試験方法	スクリーニング時の遺伝子型耐性検査結果に基づき、患者を 2 つのグループのいずれかに分類し、グループ毎の上限人数を設定することにより、広範わたる耐性ウイルスを有する患者が組み入れられるようにした。すなわち、遺伝子型グループ A は、Q148H/K/R 変異に加えて 1 ヶ所以上の Q148 に関連する二次耐性変異を有するウイルスが認められた患者とした。遺伝子型グループ B は、ラルテグラビル耐性に寄与する別の遺伝子型 [N155H 及び Y143H の変異による耐性獲得経路 (二次変異の有無を問わず)、又は Q148H/K/R 単一変異 (二次変異なし)] を有するウイルスが認められた患者とした。 患者には、治療失敗に至ったレジメンのうちラルテグラビル以外の薬剤と併用してドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 (コホート I) 又は 50mg 1 日 2 回 (コホート II) を 10 日間投与した。投与 11 日以降は最適化した背景療法 (コホート II では 1 剤以上の完全に活性を有する薬剤を含むこと) を併用しながら、ドルテグラビルを継続投与した。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上 抗 HIV 薬による治療経験があり、かつラルテグラビルによるウイルス学的な治療失敗に至っているか又はスクリーニングの 8 週間以上前にラルテグラビルによるウイルス学的な治療失敗に至っており、その後の治療法による治療に失敗している患者 スクリーニング時、ラルテグラビルに対する遺伝子型耐性が確認されている患者 スクリーニング時、HIV インテグラーゼ阻害剤以外の抗 HIV 薬 [核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、HIV 融合/侵入阻害剤] のうち、2 クラス以上でそれぞれ 1 剤以上に対して遺伝子型耐性又は表現型耐性が確認されている患者

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・エファビレンツ、ネビラピン、ホスアンブレナビル/リトナビル、又は tipranavir (国内未発売) /リトナビルを現在服用中である、及び/又は本試験中にこれらの薬剤投与が必要となることが予想される患者。(エトラビルン服用にはロピナビル/リトナビル、又はダルナビル/リトナビルの併用が必要) ・過去6箇月以内に持続性又は臨床的に重大な膵炎又は肝炎の既往がある患者。無症候性の慢性B型肝炎又はC型肝炎ウイルス(HBV、HCV)感染症のある患者は除外しない。 ・上部消化管出血の既往がある及び/又は活動性の消化性潰瘍を有する患者。 ・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)
主要評価項目	投与11日目の血漿中 HIV-1 RNA が 400 c/mL 未満に達した患者又はベースラインから 0.7 log ₁₀ c/mL 以上減少した患者の割合 (TLOVR 解析)
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・血漿中 HIV-1 RNA が 400 copies/mL 未満又は 50 copies/mL 未満に達した患者の割合 (TLOVR 解析) ・治験実施計画書で規定されたウイルス学的な治療失敗の割合 ・CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化 ・安全性、忍容性

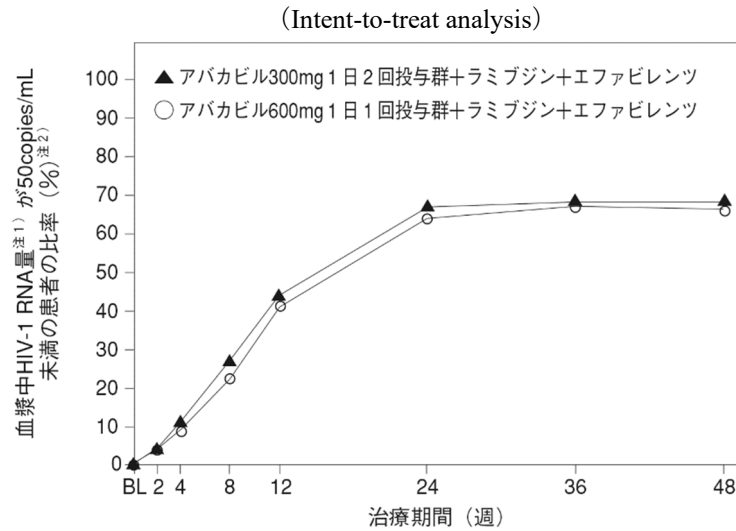
アバカビル・ラミブジン

<外国人における成績>

1. アバカビルの投与回数を比較した無作為二重盲検比較試験 (CNA30021) ¹⁸⁾

抗HIV薬による治療経験がない成人のHIV感染者770例を対象とした無作為化二重盲検比較試験で、ラミブジン300mg 1日1回とエファビレンツ600mg 1日1回を併用し、アバカビル600mg 1日1回(384例)又はアバカビル300mg 1日2回(386例)を投与した。ウイルス学的効果消失までの時間(TLOVR)アルゴリズムを用いた結果、ウイルス学的効果(投与48週後の血漿中 HIV-1 RNA の 50 copies/mL 未満の減少に基づく)を示した患者の割合は、アバカビル1日1回投与群の66%に対しアバカビル1日2回投与群では68%であった。ベースライン時にスクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量(100,000 copies/mL 以下、又は100,000 copies/mL 超)による層別化が行われた。層別化された両側95%信頼区間(-8%, 5%)によりアバカビル1日1回投与のアバカビル1日2回投与に対する非劣性が示された。投与48週後に HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満であった患者の比率は、アバカビル600mg 1日1回投与群、300mg 1日2回投与群ともに72%であった。また、投与48週後の CD4 リンパ球数の増加量(中央値)は、それぞれ188/mm³、200/mm³であった。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠(ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有)を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。」である。



注 1) Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR

注 2) 治療が中止されることなく血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成しかつ維持された患者の比率

血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達しかつ維持された患者の比率

試験成績の要約

結 果	アバカビル 600mg 1日1回 + ラミブジン+エファビレンツ (n=384)	アバカビル 300mg 1日2回 + ラミブジン+エファビレンツ (n=386)
レスポナー ^{注1)}	66% (72%)	68% (72%)
ウイルス学的な治療失敗 ^{注2)}	10% (4%)	8% (4%)
有害事象による中止	13%	11%
その他の理由による中止 ^{注3)}	11%	13%

(n=Intent-to-treat analysis)

注 1) 血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 (400 copies/mL 未満) となり投与 48 週後まで維持された患者の比率

注 2) 血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 (400 copies/mL 未満) となったが投与 48 週後までにリバウンドを起した患者、ウイルス学的に治療が失敗した患者、ウイルス学的な効果が不十分と判断された患者

注 3) 同意の撤回、試験途中でフォローアップ不可、プロトコール違反、症状の進行等

治験薬と因果関係の否定できない有害事象は 1日1回投与と 1日2回投与で同様であった。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1回 1錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 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

	アバカビル600mg 1日1回+ラミブジン300mg+エファビレンツ600mg 1日1回 (384例) n (%)	アバカビル300mg 1日2回+ラミブジン300mg+エファビレンツ600mg 1日1回 (386例) n (%)
計	283 (74)	276 (72)
浮動性めまい	73 (19)	64 (17)
悪心	53 (14)	66 (17)
異常な夢	62 (16)	56 (15)
不眠症	54 (14)	61 (16)
疲労	31 (8)	43 (11)
下痢	27 (7)	34 (9)
薬物過敏症	36 (9)	28 (7)
頭痛	27 (7)	28 (7)
発疹	29 (8)	26 (7)
嘔吐	15 (4)	22 (6)
うつ病	15 (4)	20 (5)

14) 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.

アバカビル

<外国人における成績>

- 1) 抗 HIV 薬による治療経験のない患者 79 例（但し、12 週間未満のジドブジンによる治療経験は可とした。）を対象とし、アバカビル 600mg/日（200mg×3 回、300mg×2 回）～1,800mg/日（600mg×3 回）まで単独で 4 週間反復投与（注、その後プラセボ又はジドブジンの併用により 8 週間継続投与）され、いずれの用量においても HIV RNA 量の減少が認められた（CNAA2001）²⁴⁾。
- 2) 抗 HIV 薬による治療経験がなく、試験開始前の HIV RNA 量が 30,000 copies/mL、CD4 リンパ球数が 100/mm³ を超える HIV 感染症患者 60 例を対象に、アバカビル 200mg、600mg、1,200mg/日（いずれも分 2）で用量比較試験を行った。投与開始 4 週間後より 600mg/日及び 1,200mg/日投与群は 200mg/日投与群に比べて有意な HIV RNA 量の減少を示したが、600mg/日投与群と 1,200mg/日投与群の間に差は認められなかった。一方、アバカビルの用量が多いほど有害事象（特に消化器症状）の発現頻度が高くなる傾向が認められたことから、600mg/日（300mg×2 回）が成人に対する推奨用量と考えられた（CNAB2002）²⁵⁾。

注) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている²⁰⁾。

24) Saag, M. S., et al. : AIDS. 1998 ; 12 : F203.

25) Staszewski, S., et al. : AIDS. 1998 ; 12 : F197.

20) Chittick, G. E., et al. : Pharmacotherapy. 1999 ; 19 (8) : 932-942.

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

ラミブジン

＜外国人における成績＞

1) 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²⁶⁾。

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

2) 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)¹⁸⁾

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±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±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/mm³、1 日 2 回 : 146/mm³)。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形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 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%以上に認められた試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)

18) 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.

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜外国人における成績＞（第Ⅲ相試験）

1. 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二重盲検比較試験（SINGLE : ING114467）¹³⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、層別化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、第Ⅲ相、並行群間比較、非劣性試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験がなく、HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上の成人 HIV-1 感染症患者 833 例
試験方法	患者を以下の投与群に無作為に割付けた。 ・ドルテグラビル 50mg+アバカビル 600mg/ラミブジン 300mg 1日1回投与群 ・エファビレンツ 600mg/テノホビル 300mg/エムトリシタピン 200mg 1日1回投与群 患者をベースライン時の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 以下、又は 100,000 copies/mL 超）及び CD4 陽性リンパ球数（200/mm ³ 以下、又は 200/mm ³ 超）で層別化した。
主な登録基準	・成人 HIV-1 感染症患者 ・スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上 ・抗レトロウイルス剤の 10 日以上の治療経験がない ・HLA-B*5701 非保有者 ・クレアチニンクリアランス ≥ 50mL/min
主な除外基準	・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 ³ 未満となった経験のある患者は除く） ・肝機能障害 ・5 年以内の悪性腫瘍の既往又は悪性腫瘍を有する患者（皮膚カポジ肉腫、基底細胞癌、切除済非侵襲性皮膚扁平上皮癌を除く） ・前観察期開始前 90 日以内の HIV-1 免疫ワクチンの接種、前観察期開始前 28 日以内の放射線療法、細胞傷害性化学療法剤又は免疫調節剤での治療 ・ウイルス耐性のエビデンスがある

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

主要評価項目	投与 48 週後までに HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合 (FDA が定義した Snapshot アルゴリズム解析)																																																							
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ ウイルス抑制 (50 copies/mL 未満) までの時間 ・ 投与 96 週後及び投与 144 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合 ・ 投与 48 週後の CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量 ・ 投与 16 週以後かつ投与 24 週より前に、HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上となった患者の割合、投与 24 週後に HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上となった患者の割合 ・ 経時的な HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数の絶対値及びベースラインからの変化量 ・ 疾患進行 (HIV 関連症状、AIDS 及び死亡) の発生率 																																																							
結果	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">患者背景</th> <th>ドルテグラビル+アバカビル/ラミブジン (414 例)</th> <th>エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタピン (419 例)</th> <th>計 (833 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">年齢</td> <td>中央値</td> <td>36 歳</td> <td>35 歳</td> <td>35 歳</td> </tr> <tr> <td>65 歳以上の患者</td> <td>1 例</td> <td>6 例</td> <td>7 例</td> </tr> <tr> <td colspan="2">性別 (男性の割合)</td> <td>84%</td> <td>85%</td> <td>84%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">人種 (白人の割合)</td> <td>69%</td> <td>68%</td> <td>68%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CD4 陽性リンパ球数</td> <td>ベースライン時、中央値</td> <td>334.5/mm³</td> <td>339.0/mm³</td> <td>338.0/mm³</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、<200/mm³の患者の割合</td> <td>14%</td> <td>15%</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">血漿中 HIV-1 RNA 量</td> <td>ベースライン時、中央値</td> <td>4.67 log₁₀copies/mL</td> <td>4.70 log₁₀copies/mL</td> <td>4.68 log₁₀copies/mL</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、>100,000 copies/mL の患者の割合</td> <td>32%</td> <td>31%</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">C 型肝炎ウイルスに陰性の患者の割合</td> <td>93%</td> <td>93%</td> <td>93%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">CDC カテゴリー A の患者の割合</td> <td>83%</td> <td>84%</td> <td>83%</td> </tr> </tbody> </table> <p>主要評価項目である投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、ドルテグラビル+アバカビル/ラミブジン群 88%、エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタピン群 81%で、両群間の差^{注)}は 7.4% (95%信頼区間: 2.5%, 12.3%) であった。両群間の差^{注)}の 95%信頼区間の下限 (2.5%) が -10%より大きかった (非劣性マージン 10%) ことから、ドルテグラビル群の対照群に対する非劣性が確認された。</p> <p>また、投与 96 週後及び投与 144 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、ドルテグラビル+アバカビル/ラミブジン群で 80%及び 71%、エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタピン群で 72%及び 63%であった。両群間の差^{注)}は 8.0% (95%信頼区間: 2.3%, 13.8%) 及び 8.3% (95%信頼区間: 2.0%, 14.6%) であった。</p> <p>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL に至るまでに要した期間 (中央値) は、ドルテグラビル+アバカビル/ラミブジン群 28 日、エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタピン群 84 日であった。</p> <p>注) 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) 及び CD4 陽性リンパ球数 (200/mm³ 以下又は 200/mm³ 超)]で調整した。</p>				患者背景		ドルテグラビル+アバカビル/ラミブジン (414 例)	エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタピン (419 例)	計 (833 例)	年齢	中央値	36 歳	35 歳	35 歳	65 歳以上の患者	1 例	6 例	7 例	性別 (男性の割合)		84%	85%	84%	人種 (白人の割合)		69%	68%	68%	CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、中央値	334.5/mm ³	339.0/mm ³	338.0/mm ³	ベースライン時、<200/mm ³ の患者の割合	14%	15%	14%	血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、中央値	4.67 log ₁₀ copies/mL	4.70 log ₁₀ copies/mL	4.68 log ₁₀ copies/mL	ベースライン時、>100,000 copies/mL の患者の割合	32%	31%	32%	C 型肝炎ウイルスに陰性の患者の割合		93%	93%	93%	CDC カテゴリー A の患者の割合		83%	84%	83%
患者背景		ドルテグラビル+アバカビル/ラミブジン (414 例)	エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタピン (419 例)	計 (833 例)																																																				
年齢	中央値	36 歳	35 歳	35 歳																																																				
	65 歳以上の患者	1 例	6 例	7 例																																																				
性別 (男性の割合)		84%	85%	84%																																																				
人種 (白人の割合)		69%	68%	68%																																																				
CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、中央値	334.5/mm ³	339.0/mm ³	338.0/mm ³																																																				
	ベースライン時、<200/mm ³ の患者の割合	14%	15%	14%																																																				
血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、中央値	4.67 log ₁₀ copies/mL	4.70 log ₁₀ copies/mL	4.68 log ₁₀ copies/mL																																																				
	ベースライン時、>100,000 copies/mL の患者の割合	32%	31%	32%																																																				
C 型肝炎ウイルスに陰性の患者の割合		93%	93%	93%																																																				
CDC カテゴリー A の患者の割合		83%	84%	83%																																																				

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

結果
(つづき)

ドルテグラビル+アバカビル/ラミブジン群における投与 144 週後の治験実施計画書に規定したウイルス学的な治療失敗は、39 例 (9%) であった。このうち、HIV インテグラーゼ阻害剤又は逆転写酵素阻害剤への耐性変異は認められなかった。

ウイルス学的な治療失敗は、ドルテグラビル投与群の 10%及び対照群の 7%で認められた。

結 果	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 + アバカビル/ラミブジン ^{注1)} (414 例)			エファビレンツ/テノホビル/ エムトリシタビン ^{注2)} 1 日 1 回 (419 例)		
	48 週	96 週	144 週	48 週	96 週	144 週
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	364 例 (88%)	332 例 (80%)	296 例 (71%)	338 例 (81%)	303 例 (72%)	265 例 (63%)
両群間の差 ^{注3)} (95%信頼区間)	7.4% (2.5%, 12.3%)	8.0% (2.3%, 13.8%)	8.3% (2.0%, 14.6%)	—		
ウイルス学的な治療 失敗 ^{注4)}	21 例 (5%)	31 例 (7%)	43 例 (10%)	26 例 (6%)	33 例 (8%)	30 例 (7%)

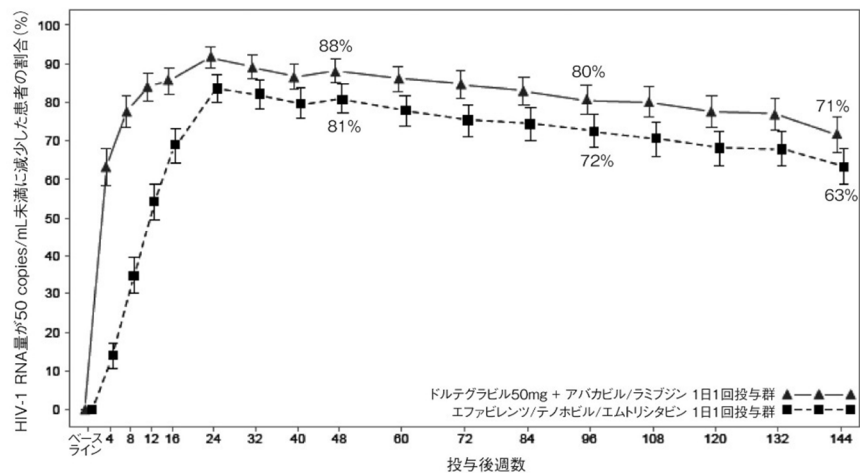
注 1) アバカビル 600mg、ラミブジン 300mg をエプジコム配合錠として 1 日 1 回投与

注 2) エファビレンツ 600mg、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300mg、エムトリシタビン 200mg を Atripla[®]配合錠 (国内未承認) として 1 日 1 回投与

注 3) ベースラインの層別因子により調整

注 4) ウイルス学的効果が不十分のため、投与 48 週、96 週又は 144 週後までに試験薬剤の投与を中止した症例、若しくは 48 週、96 週又は 144 週目に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例

HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合の推移



本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

結果 (つづき)	患者背景別の抗ウイルス効果：HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合（投与 48 週後、96 週後、144 週後）				
		ドルテグラビル＋アバカビル/ラミブジン群 (414 例) 例/例 (%)	エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタビン群 (419 例) 例/例 (%)	両群間の差 ^{注1)} (95%信頼区間)	
	ベースライン時の HIV-1 RNA 量				
	≤ 100,000 copies/mL	48	253/280 (90)	238/288 (83)	7.7 (2.1, 13.3)
		96	237/280 (85)	209/288 (73)	12.1 (5.4, 18.7)
		144	204/280 (73)	185/288 (64)	8.6 (1.0, 16.2)
	> 100,000 copies/mL	48	111/134 (83)	100/131 (76)	6.5 (-3.2, 16.2)
		96	95/134 (71)	94/131 (72)	-0.9 (-11.7, 10.0)
		144	92/134 (69)	80/131 (61)	7.6 (-3.9, 19.1)
	p 値 ^{注2)}	48			0.831
		96			0.048
		144			0.883
	ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数				
	≤ 200/mm ³	48	45/ 57 (79)	48/ 62 (77)	1.5 (-13.3, 16.4)
		96	39/ 57 (68)	45/ 62 (73)	-4.2 (-20.6, 12.2)
144		34/ 57 (60)	35/ 62 (56)	3.2 (-14.5, 20.9)	
> 200/mm ³	48	319/357 (89)	290/357 (81)	8.1 (3.0, 13.3)	
	96	293/357 (82)	258/357 (72)	9.8 (3.7, 15.9)	
	144	262/357 (73)	230/357 (64)	9.0 (2.2, 15.7)	
p 値 ^{注2)}	48			0.414	
	96			0.121	
	144			0.555	

注 1) 未調整
注 2) 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。

ベースラインからの CD4 陽性リンパ球数の増加量

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有）を食事の有無にかかわらず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)	ベースラインからの CD4 陽性リンパ球数の増加量 (平均値) (投与 48 週後、96 週後、144 週後)		
	例数	平均値 ^{注)} ± 標準誤差 (mm ³)	調整後の差 (95%信頼区間)
投与 48 週後			
ドルテグラビル+アバカビル/ ラミブジン (414 例)	369	267.06±9.054	58.90 (33.41, 84.40)
エファビレンツ/テノホビル/ エムトリシタビン (419 例)	344	208.16±9.314	
p 値			<0.001
投与 96 週後			
ドルテグラビル+アバカビル/ ラミブジン (414 例)	341	325.33±10.455	43.95 (14.34, 73.55)
エファビレンツ/テノホビル/ エムトリシタビン (419 例)	308	281.38±10.866	
p 値			0.004
投与 144 週後			
ドルテグラビル+アバカビル/ ラミブジン (414 例)	313	378.48±10.988	46.91 (15.61, 78.20)
エファビレンツ/テノホビル/ エムトリシタビン (419 例)	270	331.57±11.588	
p 値			0.003
注) 試験開始時の統計量を共変量として、反復測定モデルを用いて調整した平均値			
副作用発現頻度は投与 96 週後、ドルテグラビル+アバカビル/ラミブジン投与群で 180/414 例 (43%) に認められた。主な副作用は、悪心 42/414 例 (10%)、不眠 41/414 例 (10%) 及び浮動性めまい 28/414 例 (7%) であった。投与 144 週後までで、ドルテグラビル+アバカビル/ラミブジン投与群 188/414 例 (45%)、エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタビン投与群 287/419 例 (68%) で認められた。			
投与 144 週後までにいずれかの群で 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			
	ドルテグラビル + アバカビル/ラミブジン (414 例)	エファビレンツ /テノホビル /エムトリシタビン (419 例)	
計	188 (45)	287 (68)	
浮動性めまい	29 (7)	140 (33)	
異常な夢	27 (7)	67 (16)	
悪心	45 (11)	49 (12)	
不眠症	41 (10)	28 (7)	
下痢	23 (6)	35 (8)	
疲労	29 (7)	28 (7)	
頭痛	24 (6)	31 (7)	
発疹	4 (<1)	34 (8)	
例数 (%)			
投与 144 週までの治験薬と因果関係の否定できない重篤な有害事象はドルテグラビル+アバカビル/ラミブジン投与群で薬物過敏症が 1 例及び骨壊死が 1 例、エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタビン投与群で 9 例 (腎不全 1 例、失神 2 例、うつ病、殺人念慮及び自殺念慮 1 例、妄想症及び自殺念慮 1 例、過敏症 1 例、脳血管発作 1 例、幻視 1 例、双極 1 型障害 1 例) が認められた。			

13) 社内資料：海外臨床試験 (ING114467)

Walmsley, S. L., et al. : N Engl J Med. 2013 ; 369 (19) : 1807-1818.

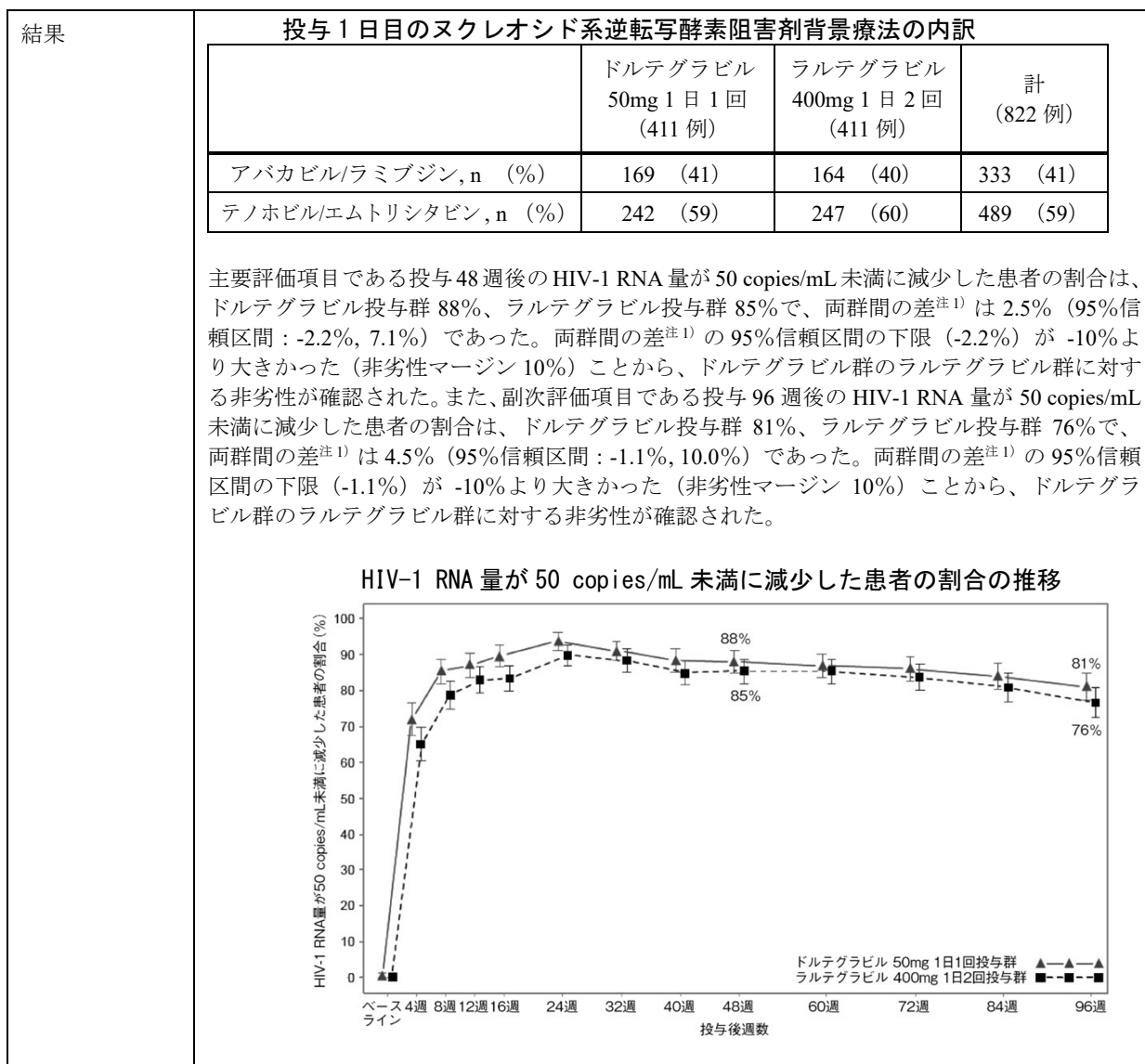
Walmsley, S. L., et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 ; 70 (5) : 515-519.

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 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 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験 (SPRING-2 : ING113086) ¹²⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、第Ⅲ相、並行群間比較、用量設定、非劣性試験																																																						
対象	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 822 例																																																						
試験方法	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回投与群又はラルテグラビル 400mg 1 日 2 回投与群に 1 : 1 の割合で無作為に割付けた。両群とも治験責任医師が選択したヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (テノホビル 300mg/エムトリシタピン 200mg 又はアバカビル 600mg/ラミブジン 300mg) を併用した。患者を試験開始時の HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下、又は 100,000 copies/mL 超) 及び選択した背景療法のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の種類で層別化した。																																																						
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・成人 HIV-1 感染症患者 ・スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上 ・抗レトロウイルス剤の 10 日以上の治療経験がない 																																																						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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/mm³ 未満となった経験のある患者は除く) ・Child-Pugh 分類で中等度から高度の肝機能障害 ・5 年以内の悪性腫瘍の既往又は悪性腫瘍を有する患者 (皮膚カポジ肉腫、基底細胞癌、切除済非侵襲性皮膚扁平上皮癌を除く) ・スクリーニング開始前 90 日以内の HIV-1 免疫ワクチンの接種、前観察期開始前 28 日以内の放射線療法、細胞傷害性化学療法剤又は免疫調節剤での治療 ・ウイルス耐性のエビデンスがある 																																																						
主要評価項目	投与 48 週後までに HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合 (FDA が定義した Snapshot アルゴリズム解析)																																																						
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 96 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合 ・投与 48 週又は 96 週後に HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満に減少した患者の割合 ・経時的な CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量 ・疾患進行 (HIV 関連症状、AIDS 及び死亡) の発生率 																																																						
結果	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">患者背景</th> <th>ドルテグラビル (411 例)</th> <th>ラルテグラビル (411 例)</th> <th>計 (822 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">年齢</td> <td>中央値</td> <td>37 歳</td> <td>35 歳</td> <td>36 歳</td> </tr> <tr> <td>65 歳以上の患者</td> <td>1 例</td> <td>5 例</td> <td>6 例</td> </tr> <tr> <td>性別 (男性の割合)</td> <td>85%</td> <td>86%</td> <td>86%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">人種 (白人の割合)</td> <td>84%</td> <td>86%</td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CD4 陽性リンパ球数</td> <td>ベースライン時、中央値</td> <td>359.0/mm³</td> <td>362.0/mm³</td> <td>360.5/mm³</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、<200/mm³ の患者の割合</td> <td>13%</td> <td>12%</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">血漿中 HIV-1 RNA 量</td> <td>ベースライン時、中央値</td> <td>4.52 log₁₀copies/mL</td> <td>4.58 log₁₀copies/mL</td> <td>4.55 log₁₀copies/mL</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、>100,000 copies/mL の患者の割合</td> <td>28%</td> <td>28%</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">B 型肝炎及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者の割合</td> <td>87%</td> <td>88%</td> <td>88%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">CDC カテゴリーA の患者の割合</td> <td>87%</td> <td>84%</td> <td>86%</td> </tr> </tbody> </table>				患者背景		ドルテグラビル (411 例)	ラルテグラビル (411 例)	計 (822 例)	年齢	中央値	37 歳	35 歳	36 歳	65 歳以上の患者	1 例	5 例	6 例	性別 (男性の割合)	85%	86%	86%	人種 (白人の割合)		84%	86%	85%	CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、中央値	359.0/mm ³	362.0/mm ³	360.5/mm ³	ベースライン時、<200/mm ³ の患者の割合	13%	12%	13%	血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、中央値	4.52 log ₁₀ copies/mL	4.58 log ₁₀ copies/mL	4.55 log ₁₀ copies/mL	ベースライン時、>100,000 copies/mL の患者の割合	28%	28%	28%	B 型肝炎及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者の割合		87%	88%	88%	CDC カテゴリーA の患者の割合		87%	84%	86%
患者背景		ドルテグラビル (411 例)	ラルテグラビル (411 例)	計 (822 例)																																																			
年齢	中央値	37 歳	35 歳	36 歳																																																			
	65 歳以上の患者	1 例	5 例	6 例																																																			
	性別 (男性の割合)	85%	86%	86%																																																			
人種 (白人の割合)		84%	86%	85%																																																			
CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、中央値	359.0/mm ³	362.0/mm ³	360.5/mm ³																																																			
	ベースライン時、<200/mm ³ の患者の割合	13%	12%	13%																																																			
血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、中央値	4.52 log ₁₀ copies/mL	4.58 log ₁₀ copies/mL	4.55 log ₁₀ copies/mL																																																			
	ベースライン時、>100,000 copies/mL の患者の割合	28%	28%	28%																																																			
B 型肝炎及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者の割合		87%	88%	88%																																																			
CDC カテゴリーA の患者の割合		87%	84%	86%																																																			

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。



本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。」である。

結 果	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 + アバカビル/ラミブジン ^{注1)} (169 例)		ラルテグラビル 400mg 1 日 2 回 + アバカビル/ラミブジン ^{注1)} (164 例)	
	48 週	96 週	48 週	96 週
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	145 例 (86%)	125 例 (74%)	142 例 (87%)	124 例 (76%)
両群間の差 ^{注1)} (未調整) (95%信頼区間)	-0.8% (-8.2%, 6.6%)	-1.6% (-11.0%, 7.7%)	—	
治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗 ^{注2)}	7 例 (4%)	9 例 (5%)	8 例 (5%)	8 例 (5%)

注 1) アバカビル 600mg・ラミブジン 300mg をエブジコム配合錠として 1 日 1 回投与
注 2) 投与 24 週後以降の検査において 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例

ドルテグラビル群における投与 96 週後の治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗は、22 例 (5%) であった。このうち、HIV インテグラーゼ阻害剤又はヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異は認められなかった。

ドルテグラビル投与群の 169 例及びラルテグラビル群の 164 例に、背景療法としてアバカビル/ラミブジンが併用投与された。その結果、アバカビル/ラミブジンが併用投与された患者において、主要評価項目である投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合は、ドルテグラビル投与群では 86%、ラルテグラビル投与群では 87% で、両群間の差^{注2)} は -0.8% (95%信頼区間: -8.2%, 6.6%) であった。背景療法としてアバカビル/ラミブジンが併用投与され、投与 96 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、ドルテグラビル投与群では 74%、ラルテグラビル投与群では 76% で、両群間の差^{注2)} は -1.6% (95%信頼区間: -11.0%, 7.7%) であった。

ベースライン時に HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 超であった患者で、投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合は、ドルテグラビル投与群 82%、ラルテグラビル投与群 75% で、両群間の差^{注2)} は 7.5% (95%信頼区間: -3.1%, 18.0%) であった。同様にベースライン時に HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 超であった患者で、投与 96 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合は、ドルテグラビル投与群 78%、ラルテグラビル投与群 63% で、両群間の差^{注2)} は 15.1% (95%信頼区間: 3.5%, 26.8%) であった。

注 1) コクラン・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) 及び背景療法のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤]で調整した。
注 2) 未調整

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 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)	患者背景別の抗ウイルス効果：			
	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合 (投与 96 週後)			
		ドルテグラビル (411 例) 例/例 (%)	ラルテグラビル (411 例) 例/例 (%)	両群間の差 ^{注1)} (95%信頼区間)
	ベースライン時の HIV-1 RNA 量			
	≤100,000 copies/mL	243/297 (82)	241/295 (82)	0.1 (-6.1, 6.3)
	>100,000 copies/mL	89/114 (78)	73/116 (63)	15.1 (3.5, 26.8)
	背景療法のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ^{注2)}			
	アバカビル/ラミブジン	125/169 (74)	124/164 (76)	-1.6 (-11.0, 7.7)
	テノホビル/エムトリシ タピン	207/242 (86)	190/247 (77)	8.3 (1.7, 15.5)
	注 1) 未調整 注 2) 初回治療時のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤			
<p>投与 48 週後の CD4 陽性リンパ球数増加量の中央値は、ドルテグラビル群及びラルテグラビル群ともに 230/mm³であった。投与 96 週後の CD4 陽性リンパ球数増加量の中央値は、ドルテグラビル群 276.0/mm³、ラルテグラビル群 264.0/mm³であった。</p> <p>投与 96 週後における治験薬と因果関係の否定できない有害事象はドルテグラビル群で 124/411 例 (30%)、ラルテグラビル群で 124/411 例 (29%) で認められた。ドルテグラビル群の主な副作用は、悪心 40/411 例 (10%) 及び頭痛 19/411 例 (5%) であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象はドルテグラビル群で 3 例 (不整脈、過敏症、肝炎各 1 例)、ラルテグラビル群で 5 例 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び痙攣 1 例、痙攣 1 例、失語症 1 例、細胞傷害性肝炎、過敏症、インフルエンザ及びリンパ節炎 1 例、下痢 1 例) であった。</p>				

12) 社内資料：海外臨床試験 (ING113086)

Raffi, F., et al. : Lancet. 2013 ; 381 (9868) : 735-743.

Raffi, F., et al. : Lancet Infect Dis. 2013 ; 13 (11) : 927-935.

3. 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非盲検並行群間比較試験 (FLAMINGO : ING114915) ¹⁶⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、第Ⅲb相、並行群間比較、非劣性試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 485 例
試験方法	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回投与群又はダルナビル 800mg+リトナビル 100mg 1 日 1 回投与群に 1:1 の割合で無作為に割付けた。両剤とも治験責任医師が選択した 2 剤のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) [アバカビル 600mg/ラミブジン 300mg 又はテノホビル 300mg/エムトリシタピン 200mg] を併用した。 ベースライン時の HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下、又は 100,000 copies/mL 超) 及び背景療法として治験責任医師が選択したヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤で患者を層別化した。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・成人 HIV-1 感染症患者 ・抗レトロウイルス剤の治療経験がない (抗レトロウイルス剤による治療歴が 10 日以内) ・スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL より多い ・NRTI 背景療法の一部としてアバカビル投与を実施する者はスクリーニング評価を行い、HLA-B*5701 陰性を確認

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング結果での一次ウイルス耐性のエビデンスがある患者 ・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/mm³ 未満となった経験のある患者は除く） ・Child-Pugh 分類で中等度から高度の肝機能障害 ・5 年以内の悪性腫瘍の既往又は悪性腫瘍を有する患者（皮膚カポジ肉腫、基底細胞癌、切除済非侵襲性皮膚扁平上皮癌を除く） ・スクリーニング前 90 日以内の HIV-1 免疫ワクチンの接種、スクリーニング前 28 日以内の放射線療法、細胞傷害性化学療法剤又は免疫調節剤での治療 ・試験中に C 型肝炎ウイルス（HCV）治療が必要となることが予測される患者 ・過去 3 ヶ月以内に上部又は下部消化管出血の既往歴のある患者（肛門や直腸の出血を除く） 																																																																	
主要評価項目	投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合（FDA が定義した Snapshot アルゴリズム解析）																																																																	
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 48 週目までにおける、ウイルス抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 未満に減少）までの期間 ・投与 96 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 ・投与 48 週後及び 96 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 ・経時的な血漿中 HIV-1 RNA 量の絶対値及びベースラインからの変化量 ・経時的な CD4 及び CD8 陽性リンパ球数の絶対値及びベースラインからの変化量 ・疾患進行（HIV 関連病態、AIDS、死亡）の発現率 																																																																	
結果	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">患者背景</th> <th>ドルテグラビル^{注1)} (242 例)</th> <th>ダルナビル+ リトナビル^{注1)} (242 例)</th> <th>計 (484 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">年齢</td> <td>中央値</td> <td>34 歳</td> <td>34 歳</td> <td>34 歳</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>18-67 歳</td> <td>19-67 歳</td> <td>18-67 歳</td> </tr> <tr> <td colspan="2">性別：男性の数（割合）</td> <td>211 (87%)</td> <td>201 (83%)</td> <td>412 (85%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">人種：アフリカ系米国人/ アフリカ系の数（割合）</td> <td>60 (25%)</td> <td>53 (22%)</td> <td>113 (23%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CD4 陽性 リン パ球 数</td> <td>ベースライン時、 <200/mm³ の患者の数 (割合)</td> <td>23 (10%)</td> <td>24 (10%)</td> <td>47 (10%)</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、 ≥200/mm³ の患者の数 (割合)</td> <td>219 (90%)</td> <td>218 (90%)</td> <td>437 (90%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">血漿 中 HIV-1 RNA 量</td> <td>ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL の患者の数（割合）</td> <td>181 (75%)</td> <td>181 (75%)</td> <td>362 (75%)</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、 >100,000 copies/mL の患者の数（割合）</td> <td>61 (25%)</td> <td>61 (25%)</td> <td>122 (25%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">B 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）</td> <td>9 (4%)</td> <td>4 (2%)</td> <td>13 (3%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）</td> <td>17 (7%)</td> <td>15 (6%)</td> <td>32 (7%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）</td> <td>0</td> <td>1 (<1%)</td> <td>1 (<1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">CDC カテゴリーC の患者数（割合）</td> <td>9 (4%)</td> <td>6 (2%)</td> <td>15 (3%)</td> </tr> </tbody> </table>				患者背景		ドルテグラビル ^{注1)} (242 例)	ダルナビル+ リトナビル ^{注1)} (242 例)	計 (484 例)	年齢	中央値	34 歳	34 歳	34 歳	範囲	18-67 歳	19-67 歳	18-67 歳	性別：男性の数（割合）		211 (87%)	201 (83%)	412 (85%)	人種：アフリカ系米国人/ アフリカ系の数（割合）		60 (25%)	53 (22%)	113 (23%)	CD4 陽性 リン パ球 数	ベースライン時、 <200/mm ³ の患者の数 (割合)	23 (10%)	24 (10%)	47 (10%)	ベースライン時、 ≥200/mm ³ の患者の数 (割合)	219 (90%)	218 (90%)	437 (90%)	血漿 中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL の患者の数（割合）	181 (75%)	181 (75%)	362 (75%)	ベースライン時、 >100,000 copies/mL の患者の数（割合）	61 (25%)	61 (25%)	122 (25%)	B 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）		9 (4%)	4 (2%)	13 (3%)	C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）		17 (7%)	15 (6%)	32 (7%)	B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）		0	1 (<1%)	1 (<1%)	CDC カテゴリーC の患者数（割合）		9 (4%)	6 (2%)	15 (3%)
患者背景		ドルテグラビル ^{注1)} (242 例)	ダルナビル+ リトナビル ^{注1)} (242 例)	計 (484 例)																																																														
年齢	中央値	34 歳	34 歳	34 歳																																																														
	範囲	18-67 歳	19-67 歳	18-67 歳																																																														
性別：男性の数（割合）		211 (87%)	201 (83%)	412 (85%)																																																														
人種：アフリカ系米国人/ アフリカ系の数（割合）		60 (25%)	53 (22%)	113 (23%)																																																														
CD4 陽性 リン パ球 数	ベースライン時、 <200/mm ³ の患者の数 (割合)	23 (10%)	24 (10%)	47 (10%)																																																														
	ベースライン時、 ≥200/mm ³ の患者の数 (割合)	219 (90%)	218 (90%)	437 (90%)																																																														
血漿 中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL の患者の数（割合）	181 (75%)	181 (75%)	362 (75%)																																																														
	ベースライン時、 >100,000 copies/mL の患者の数（割合）	61 (25%)	61 (25%)	122 (25%)																																																														
B 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）		9 (4%)	4 (2%)	13 (3%)																																																														
C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）		17 (7%)	15 (6%)	32 (7%)																																																														
B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）		0	1 (<1%)	1 (<1%)																																																														
CDC カテゴリーC の患者数（割合）		9 (4%)	6 (2%)	15 (3%)																																																														
注 1) アバカビル/ラミブジン又はテノホビル/エムトリシタビンを併用																																																																		

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 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)

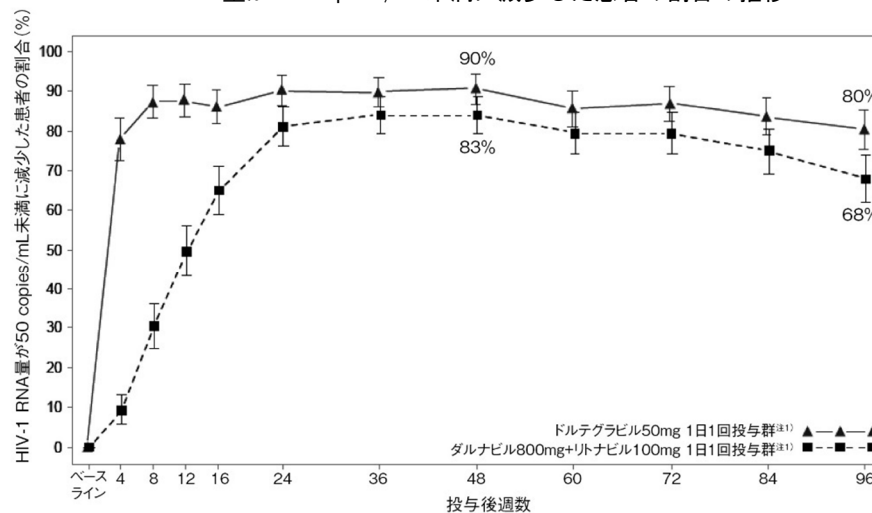
試験開始時点において患者の33%にNRTI背景療法としてアバカビル/ラミブジンが処方され、残りの患者にはテノホビル/エムトリシタビン(67%)が処方された。毒性管理のため試験中1回に限りNRTIを他の承認済みのNRTIに変更できることとした。解析時点で13名が他剤に変更しており、アバカビル/ラミブジンからテノホビル/エムトリシタビンに変更した5名(ドルテグラビル群:2名、ダルナビル+リトナビル群:3名)、テノホビル/エムトリシタビンからアバカビル/ラミブジンに変更した7名(ドルテグラビル群:5名、ダルナビル+リトナビル群:2名)であった。

併用療法	ドルテグラビル (242例) 患者数(割合)	ダルナビル+ リトナビル (242例) 患者数(割合)	計 (484例) 患者数(割合)
アバカビル/ラミブジン	79(33%)	80(33%)	159(33%)
テノホビル/エムトリシタビン	163(67%)	162(67%)	325(67%)

主要評価項目である投与48週後のHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合は、ドルテグラビル投与群は90%、ダルナビル+リトナビル投与群は83%であり、両群間の差^{注)}は7.1%(95%信頼区間:0.9%,13.2%)であった。両群間の差^{注)}の95%信頼区間の下限(0.9%)が-12%より大きかった(非劣性マージン12%)ことから、ドルテグラビル群のダルナビル+リトナビル群に対する非劣性が確認された($p=0.025$)。副次評価項目である投与96週後のHIV-1 RNA量が50 copies/mL未満であった患者の割合は、ドルテグラビル投与群は80%、ダルナビル+リトナビル投与群は68%であり、両群間の差^{注)}は12.4%(95%信頼区間:4.7%,20.2%)であった。両群間の差^{注)}の95%信頼区間の下限(4.7%)が-12%より大きかった(非劣性マージン12%)ことから、ドルテグラビル群のダルナビル+リトナビル群に対する非劣性が確認された($p=0.002$)。

注) コクラン・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)、ベースライン時のNRTI剤背景療法(アバカビル/ラミブジン又はテノホビル/エムトリシタビン)]で調整した。

HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満に減少した患者の割合の推移



注1) アバカビル/ラミブジン又はテノホビル/エムトリシタビンを併用

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠(ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有)を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。」である。

結果 (つづき)	結 果	ドルテグラビル 50mg 1日1回 + アバカビル/ラミブジン ^{注1)} (79例)		ダルナビル 800mg+ リトナビル 100mg 1日1回 + アバカビル/ラミブジン ^{注1)} (80例)	
		48週	96週	48週	96週
	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	71例 (90%)	65例 (82%)	68例 (85%)	60例 (75%)
	両群間の差 (未調整) (95%信頼区間)	4.9% (-5.4%, 15.1%)	7.3% (-5.4%, 20.0%)	-	
	治験実施計画書で 定義されたウイルス 学的な治療失敗 ^{注2)}	0例 (0%)	0例 (0%)	2例 (3%)	3例 (4%)
	注1) アバカビル 600mg・ラミブジン 300mg をエプジコム配合錠として1日1回投与 注2) 投与24週後以降の検査において2回連続してHIV-1 RNA量が200 copies/mLを上回った症例				

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠(ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有)を食事の有無にかかわらず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)	患者背景別の抗ウイルス効果： HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合（投与 48 週後、投与 96 週後）			
	投与 後週 数	ドルテグラビ ル (242 例) 例/例 (%)	ダルナビル+リト ナビル (242 例) 例/例 (%)	両群間の差 ^{注1)} (95%信頼区 間)
ベースライン時の HIV-1 RNA 量				
≤ 100,000 copies/mL	48	160/181 (88)	157/181 (87)	1.7 (-5.1, 8.5)
	96	144/181 (80)	132/181 (73)	6.6 (-2.1, 15.4)
> 100,000 copies/mL	48	57/ 61 (93)	43/ 61 (70)	23.0 (9.9, 36.0)
	96	50/ 61 (82)	32/ 61 (52)	29.5 (13.7, 45.3)
p 値 ^{注2)}	48			0.005
	96			0.014
NRTI背景療法				
アバカビル/ ラミブジン	48	71/ 79 (90)	68/ 80 (85)	4.9 (-5.4, 15.1)
	96	65/ 79 (82)	60/ 80 (75)	7.3 (-5.4, 20.0)
テノホビル/ エムトリシタビン	48	146/163 (90)	132/162 (81)	8.1 (0.5, 15.7)
	96	129/163 (79)	104/162 (64)	14.9 (5.3, 24.6)
p 値 ^{注2)}	48			0.624
	96			0.349
ベースライン時の HIV-1 RNA 量及び NRTI 背景療法				
≤ 100,000 copies/mL、 アバカビル/ラミブジン	48	59/ 66 (89)	60/ 68 (88)	1.2 (-9.5, 11.8)
	96	54/ 66 (82)	53/ 68 (78)	3.9 (-9.7, 17.4)
≤ 100,000 copies/mL、 テノホビル/エムトリシ タビン	48	101/115 (88)	97/113 (86)	2.0 (-6.8, 10.8)
	96	90/115 (78)	79/113 (70)	8.3 (-3.0, 19.7)
> 100,000 copies/mL、 アバカビル/ラミブジン	48	12/ 13 (92)	8/ 12 (67)	25.6 (-4.7, 56.0)
	96	11/ 13 (85)	7/ 12 (58)	26.3 (-7.8, 60.4)
> 100,000 copies/mL、 テノホビル/エムトリシ タビン	48	45/ 48 (94)	35/ 49 (71)	22.3 (7.9, 36.7)
	96	39/ 48 (81)	25/ 49 (51)	30.2 (12.4, 48.1)

注 1) 未調整
注 2) 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。

治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗は、対照群の 4%で認められたが、ドルテグラビル投与群では認められなかった。このうち、HIV インテグラーゼ阻害剤又はヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異は認められなかった。
投与 48 週後及び投与 96 週後の CD4 陽性リンパ球数の平均変化量はそれぞれ、ドルテグラビル群で 243.8/mm³ 及び 298.2/mm³、ダルナビル+リトナビル群 215.7/mm³ 及び 274.4/mm³ であった。
投与 96 週後までに HIV が CDC カテゴリー C の事象や死亡に疾患進行した患者はドルテグラビル群の 1 例に自殺による死亡が認められた。HIV 関連病態を発現した患者はいずれの群でも 1% 以下であった。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

<p>結果 (つづき)</p>	<p>治験薬と因果関係の否定できない有害事象は投与 48 週後及び投与 96 週後でそれぞれ、ドルテグラビル投与群で 80/242 例 (33%) 及び 83/242 例 (34%)、ダルナビル+リトナビル投与群で 116/242 例 (48%) 及び 124/242 例 (51%) に認められた。</p> <p style="text-align: center;">投与 96 週後までにいずれかの群で 5%以上認められた 治験薬と因果関係の否定できない有害事象</p> <table border="1" data-bbox="440 434 1433 636"> <thead> <tr> <th></th> <th>ドルテグラビル^{注1)} (242 例)</th> <th>ダルナビル+ リトナビル^{注1)} (242 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計</td> <td>83 (34)</td> <td>124 (51)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>23 (10)</td> <td>57 (24)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>31 (13)</td> <td>34 (14)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>17 (7)</td> <td>12 (5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>例数 (%) 注 1) アバカビル/ラミブジン又はテノホビル/エムトリシタビンを併用</p> <p>治験薬と因果関係の否定できない重篤な有害事象は投与 48 週後までにドルテグラビル、アバカビル/ラミブジン投与群 1 例に自殺企図が認められた。ベースライン時のリスク因子として自殺念慮及び自殺企図の既往があり、炭の経口投与により自殺企図は同日に消失し、ドルテグラビル投与は休薬なしに継続された。</p> <p>投与 96 週後までにドルテグラビル、テノホビル/エムトリシタビン群に多発性関節炎 1 例、腱断裂 1 例が認められた。多発性関節炎の 1 例は、HIV 感染症以外の感染症及び寄生虫症関連の既往を持ち、入院後セフトリアキソン、アジスロマイシン及びナプロキセンの治療で回復した。ドルテグラビル投与は休薬なしに継続された。</p> <p>腱断裂の 1 例は大胸筋の腱の慢性期断裂により、胸腱の再建術を受けた。</p>		ドルテグラビル ^{注1)} (242 例)	ダルナビル+ リトナビル ^{注1)} (242 例)	計	83 (34)	124 (51)	下痢	23 (10)	57 (24)	悪心	31 (13)	34 (14)	頭痛	17 (7)	12 (5)
	ドルテグラビル ^{注1)} (242 例)	ダルナビル+ リトナビル ^{注1)} (242 例)														
計	83 (34)	124 (51)														
下痢	23 (10)	57 (24)														
悪心	31 (13)	34 (14)														
頭痛	17 (7)	12 (5)														

16) 社内資料：海外臨床試験 (ING114915)

Clotet, B., et al. : Lancet. 2014 ; 383 (9936) : 2222-2231.

Molina, J. M., et al. : Lancet HIV. 2015 ; 2 (4) : e127-136.

4. 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無作為化二重盲検並行群間比較試験 (SAILING : ING11762) ¹⁴⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、第Ⅲ相、並行群間比較、非劣性試験
対象	2 クラス以上の抗 HIV 薬に対する耐性を有し、背景療法 (合計で抗 HIV 薬 2 剤以内) の中で 1 剤の完全に有効な薬剤が利用可能である患者 715 例
試験方法	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回投与群又はラルテグラビル 400mg 1 日 2 回投与群に 1 : 1 の割合で無作為に割付けた。両剤とも治験責任医師が選択した背景療法と併用した。 ベースライン時の HIV-1 RNA 量 (50,000 copies/mL 以下、又は 50,000 copies/mL 超)、背景療法として治験責任医師が指定した完全に有効な薬剤の数 (2 剤、又は 2 剤未満)、ダルナビルの投与 (ダルナビル/リトナビルの投与を受けていないかダルナビル/リトナビルの投与を受けているがプロテアーゼ阻害剤に対する主要耐性変異がある、又はダルナビル/リトナビルの投与を受けておりプロテアーゼ阻害剤に対する主要耐性変異がない) で患者を層別化した。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・成人 HIV-1 感染症患者 ・抗レトロウイルス療法の治療経験がある ・HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない ・スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL より多い (HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL より多い場合を除いて、2 回連続して 400 copies/mL より多いこと) ・2 クラス以上の抗レトロウイルス剤に耐性を示す患者

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時の耐性検査の結果から背景療法として完全に活性を示す抗 HIV 薬がない患者 ・スクリーニング時の遺伝子型/表現型/指向性検査によるウイルス検査の結果がない患者 ・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/mm³ 未満となった経験のある患者は除く） ・Child-Pugh 分類で中等度から高度の肝機能障害 ・5 年以内の悪性腫瘍の既往又は悪性腫瘍を有する患者（皮膚カポジ肉腫、基底細胞癌、切除済非侵襲性皮膚扁平上皮癌、その他治験責任医師及び治験担当者が合意した局所腫瘍を除く） ・前観察期開始前 90 日以内の HIV-1 免疫ワクチンの接種、前観察期開始前 28 日以内の放射線療法、細胞傷害性化学療法剤又は免疫調節剤での治療 ・ドルテグラビル初回投与前 28 日以内に <i>in vitro</i> で HIV-1 に活性があると報告のある薬剤（エンテカビルを除く）を使用した患者 																																																							
<p>主要評価項目</p>	<p>投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合（FDA が定義した Snapshot アルゴリズム解析）</p>																																																							
<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 48 週後までに、遺伝子型又は表現型に HIV インテグラーゼ阻害剤耐性のエビデンスを有するウイルスが認められた患者の割合 ・投与 24 週後に HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満又は 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合 ・経時的な HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数の絶対値及びベースラインからの変化量 ・疾患進行（HIV 関連症状、AIDS 及び死亡）の発生率 ・背景療法の薬剤に対するウイルスの遺伝子型又は表現型の耐性を発現した患者の割合 																																																							
<p>結果</p>	<table border="1" data-bbox="440 976 1441 1637"> <thead> <tr> <th colspan="2">患者背景</th> <th>ドルテグラビル (354 例)</th> <th>ラルテグラビル (361 例)</th> <th>計 (715 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">年齢</td> <td>中央値</td> <td>42 歳</td> <td>43 歳</td> <td>43 歳</td> </tr> <tr> <td>65 歳以上の患者</td> <td>6 例</td> <td>6 例</td> <td>12 例</td> </tr> <tr> <td colspan="2">性別（男性の割合）</td> <td>70%</td> <td>66%</td> <td>68%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">人種（白人の割合）</td> <td>50%</td> <td>49%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CD4 陽性リンパ球数</td> <td>ベースライン時、中央値</td> <td>204.5/mm³</td> <td>193.0/mm³</td> <td>200.0/mm³</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、<200/mm³ の患者の割合</td> <td>49%</td> <td>51%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">血漿中 HIV-1 RNA 量</td> <td>ベースライン時、中央値</td> <td>4.17 log₁₀copies/mL</td> <td>4.21 log₁₀copies/mL</td> <td>4.18 log₁₀copies/mL</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、>100,000 copies/mL の患者の割合</td> <td>19%</td> <td>20%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">B 型肝炎及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者の割合</td> <td>81%</td> <td>75%</td> <td>78%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">CDC カテゴリー A の患者の割合</td> <td>31%</td> <td>32%</td> <td>31%</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与 24 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合はドルテグラビル投与群 79%、ラルテグラビル投与群 70%であった [調整後の群間差 (95%信頼区間) : 9.7 (3.4, 15.9)]。CD4 陽性リンパ球数の増加量 (平均値) はドルテグラビル投与群 : 113.9/mm³、ラルテグラビル投与群 : 105.8/mm³であった。</p>				患者背景		ドルテグラビル (354 例)	ラルテグラビル (361 例)	計 (715 例)	年齢	中央値	42 歳	43 歳	43 歳	65 歳以上の患者	6 例	6 例	12 例	性別（男性の割合）		70%	66%	68%	人種（白人の割合）		50%	49%	50%	CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、中央値	204.5/mm ³	193.0/mm ³	200.0/mm ³	ベースライン時、<200/mm ³ の患者の割合	49%	51%	50%	血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、中央値	4.17 log ₁₀ copies/mL	4.21 log ₁₀ copies/mL	4.18 log ₁₀ copies/mL	ベースライン時、>100,000 copies/mL の患者の割合	19%	20%	20%	B 型肝炎及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者の割合		81%	75%	78%	CDC カテゴリー A の患者の割合		31%	32%	31%
患者背景		ドルテグラビル (354 例)	ラルテグラビル (361 例)	計 (715 例)																																																				
年齢	中央値	42 歳	43 歳	43 歳																																																				
	65 歳以上の患者	6 例	6 例	12 例																																																				
性別（男性の割合）		70%	66%	68%																																																				
人種（白人の割合）		50%	49%	50%																																																				
CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、中央値	204.5/mm ³	193.0/mm ³	200.0/mm ³																																																				
	ベースライン時、<200/mm ³ の患者の割合	49%	51%	50%																																																				
血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、中央値	4.17 log ₁₀ copies/mL	4.21 log ₁₀ copies/mL	4.18 log ₁₀ copies/mL																																																				
	ベースライン時、>100,000 copies/mL の患者の割合	19%	20%	20%																																																				
B 型肝炎及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者の割合		81%	75%	78%																																																				
CDC カテゴリー A の患者の割合		31%	32%	31%																																																				

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

結果
(つづき)

主要評価項目である投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の 64%に対して、ドルテグラビル投与群は 71%であり、両群間の差^{注1)}は 7.4% (95%信頼区間: 0.7%, 14.2%) であった。両群間の差^{注2)}の 95%信頼区間の下限 (0.7%) が -12%より大きかった (非劣性マージン 12%) ことから、ドルテグラビル群のラルテグラビル群に対する非劣性が確認された。

注) コクラン・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 (50,000 copies/mL 以下又は 50,000 copies/mL 超)、背景療法の感受性スコア (PSS=2 又は PSS<2) 及び背景療法にダルナビル使用の有無]で調整した。

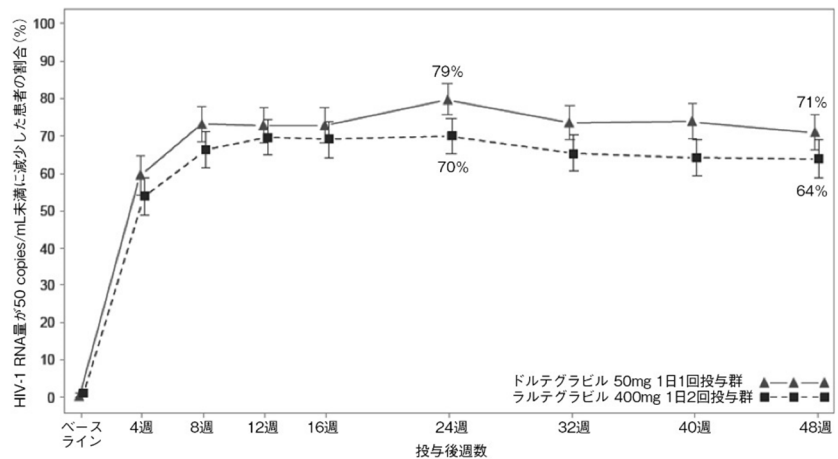
結 果	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 + 背景療法 ^{注1)} (354 例) ^{注2)}	ラルテグラビル 400mg 1 日 2 回 + 背景療法 ^{注2)} (361 例)
	48 週	48 週
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	251 例 (71%)	230 例 (64%)
両群間の差 ^{注3)} (95%信頼区間)	7.4% (0.7%, 14.2%)	
ウイルス学的な治療失敗	71 例 (20%)	100 例 (28%)

注 1) アバカビル 600mg・ラミブジン 300mg (エプジコム配合錠) 併用は 8 例、そのうち 1 例はマラビロクも併用

注 2) 1 実施施設において、データ整合性のため 4 例が有効性解析から除外

注 3) ベースラインの層別因子により調整

HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合の推移



アバカビル/ラミブジン配合剤が併用された患者数は、ドルテグラビル投与群 8 例 (1 例はマラビロクも併用) 及びラルテグラビル投与群 9 例であり、投与 48 週後における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数は、ドルテグラビル投与群 8 例中 5 例及びラルテグラビル投与群 9 例中 4 例であった。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 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)	患者背景別の抗ウイルス効果： HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合 (投与 48 週後)		
	ドルテグラビル (354 例) 例/例 (%)	ラルテグラビル (361 例) 例/例 (%)	両群間の差 ^{注1)} (95%信頼区間)
ベースライン時の HIV-1 RNA 量			
≤ 50,000 copies/mL	186/249 (75)	180/254 (71)	3.8 (-3.9, 11.6)
> 50,000 copies/mL	65/105 (62)	50/107 (47)	15.2 (1.9, 28.4)
背景療法の感受性スコア (Phenotypic Susceptibility Score : PSS)			
PSS=2	181/250 (72)	169/267 (63)	9.1 (1.1, 17.1)
PSS<2	70/104 (67)	61/94 (65)	2.4 (-10.8, 15.6)
背景療法にダルナビル使用 ^{注2)}			
Yes	50/72 (69)	54/77 (70)	-0.7 (-15.4, 14.1)
No ^{注2)}	201/282 (71)	176/284 (62)	9.3 (1.6, 17.0)

注 1) 未調整
注 2) ダルナビル/リトナビルの投与を受けていない若しくはダルナビル/リトナビルの投与を受けているがプロテアーゼ阻害剤への一次変異がある。

ドルテグラビル投与群における投与 48 週後の治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗例は 21 例 (6%) で、このうち、HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異が認められた患者の割合は、354 例中 4 例 (1.0%) であった。ドルテグラビル投与群の 4 例中 2 例に特有の R263K インテグラーゼ変異が認められ、Fold Change (FC) の最大値は 1.93 であった。いずれの患者でも、ドルテグラビルに対する感受性は、ラルテグラビルに対する感受性と同程度であった。もう 1 例には、多型の V151V/I インテグラーゼ変異が認められ FC の最大値は 0.92 であり、残り 1 例には試験前からインテグラーゼ変異の存在が認められた。

治験薬と因果関係の否定できない有害事象はドルテグラビル投与群で 73/357 例 (20%)、ラルテグラビル投与群で 85/362 例 (23%) で認められた。

いずれかの群で 2%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

	ドルテグラビル (357 例)	ラルテグラビル (362 例)
計	73 (20)	85 (23)
下痢	29 (8)	21 (6)
悪心	13 (4)	16 (4)
嘔吐	8 (2)	11 (3)
疲労	4 (1)	10 (3)
頭痛	7 (2)	7 (2)
発疹	5 (1)	6 (2)
上腹部痛	6 (2)	0 (0)
不眠症	0 (0)	6 (2)

例数 (%)

治験薬と因果関係の否定できない重篤な有害事象はドルテグラビル群 2 例 (筋炎及び急性腎不全 1 例、肝毒性 1 例)、ラルテグラビル群 4 例 (口腔粘膜水疱形成及びそう痒性皮疹 1 例、自殺念慮 1 例、膝炎 1 例、肝炎 1 例) に認められた。

14) 社内資料：海外臨床試験 (ING111762)
Cahn, P., et al. : Lancet. 2013 ; 382 (9893) : 700-708.

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

5. 抗 HIV 薬によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV 感染症患者を対象として、本剤への切り替えを検討した無作為化非盲検試験 (STRIVING : 201147) ¹⁷⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、第Ⅲb相、並行群間比較、非劣性試験
対象	プロテアーゼ阻害剤 (PI)、インテグラーゼ阻害剤 (INI) 又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) +ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 2剤による抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者 533 例
試験方法	ドルテグラビル 50mg/アバカビル 600mg/ラミブジン 300mg 配合錠を 1 日 1 回投与する群 (本剤群) 又は組入れ時の抗 HIV 薬による治療を 24 週間継続する治療継続群に 1:1 の割合で無作為に割り付け、24 週投与した。24 週時に、治療継続群は組入れ時の抗 HIV 薬から本剤に切り替え (Late Switch 群)、本剤群は本剤を継続してさらに 24 週投与した (Early Switch 群)。組入れ時の 3 剤目の薬剤 (PI、NNRTI 又は INI) によって患者を層別化した。組入れ時の抗 HIV 薬: NRTI 2 剤+ブーストされた PI (又はブーストされていないアタザナビル) /NNRTI/INI (ラルテグラビル又はエルビテグラビル)。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 成人 HIV-1 感染症患者 直近 1 年以内に、2 回連続して血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満及びスクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 (75b DNA 未満=50 copies/mL 未満) スクリーニング前に少なくとも 6 ヶ月間、抗レトロウイルス療法 (初回又は第 2 治療レジメン) を継続 第 2 治療レジメンへの変更: 忍容性又は安全性の懸念により 1 剤又は複数の薬剤を同時に変更した場合 初回抗レトロウイルス療法開始後 6 ヶ月以内に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成し、その後血漿中 HIV-1 RNA 量が 200 copies /mL を超えていない HLA-B*5701 陰性を確認
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 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/mm³ 未満となった経験のある患者は除く) 肝機能障害を有する患者 スクリーニング時に HBVs 抗原陽性若しくは試験中に HCV 治療を要する患者 悪性腫瘍を有する患者 (皮膚カポジ肉腫、基底細胞癌、切除済非侵襲性皮膚扁平上皮癌、子宮頸部上皮内腫瘍を除く) スクリーニング前 90 日以内の HIV-1 免疫ワクチンの接種、スクリーニング前 28 日以内の放射線療法、細胞傷害性化学療法剤又は免疫調節剤での治療 抗レトロウイルス療法開始前の NRTI 単剤又は 2 剤の治療による治療歴 PI、NRTI、NNRTI 又は INI に対する主要耐性変異による初回ウイルス耐性 ALT ≥ 5 × ULN (正常値上限) 若しくは ALT ≥ 3 × ULN かつビリルビン ≥ 1.5 × ULN (及び直接ビリルビン > 35%) クレアチニンクリアランス < 50 mL/min/1.73m² (MDRD)
主要評価項目	投与 24 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合 (FDA が定義した Snapshot アルゴリズム解析) (ウイルス学的治療成功)
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与 24 週時の CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量 投与 24 週時までに Snapshot アルゴリズム解析でウイルス学的治療失敗*に分類された患者の数及び割合 <p>*ウイルス学的治療失敗: 各エンドポイント時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上、又は効果不十分、その他の理由によって治療を中止し、最終の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上、又は抗レトロウイルス療法の変更</p>

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

患者背景		投与 24 週 (ITT-E 集団)		投与 48 週 (Late Switch ITT-E 集団)
		本剤群 (Early Switch 群) (262 例)	治療継続群 (271 例)	Late Switch 群 (237 例)
		投与 1 日目～ 投与 48 週	投与 1 日目～ 投与 24 週	投与 24 週～ 投与 48 週
年齢	中央値 (範囲)	45 (22-74)	47 (22-80)	47 (23-80)
	50 歳以上の患者	85 例	106 例	89 例
	性別 (男性)	226 例	231 例	205 例
	人種 (白人)	168 例	179 例	160 例
CD4 陽 性リン パ球数	ベースライン時、 <500/mm ³ の患者	82 例	90 例	66 例
組入れ 時の 3 剤目の 薬剤	PI	109 例	114 例	97 例
	NNRTI	82 例	82 例	74 例
	INI	71 例	75 例	66 例
	B 型肝炎及び C 型肝炎 ウイルスに陰性の患者 の割合	242 例	258 例	224 例
	CDC カテゴリー-A の 患者	196 例	196 例	169 例

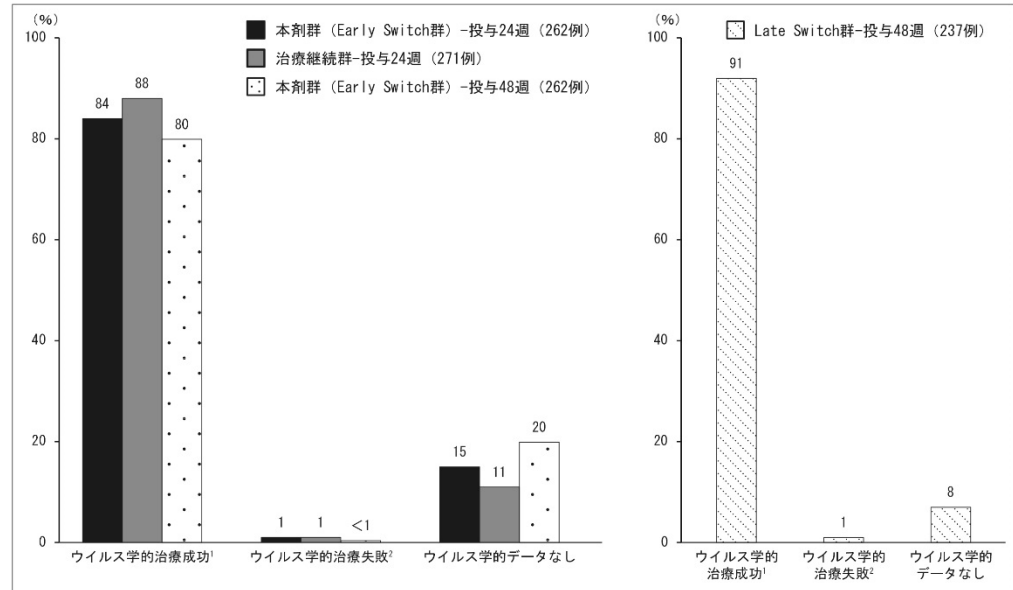
主要評価項目である投与 24 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は本剤群 (Early Switch 群) 84%、治療継続群 88%であった [調整後の群間差 (95%信頼区間) : -3.5 (-9.4, 2.5)]。両群間の差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、治療継続群に対する本剤群 (Early Switch 群) の非劣性が検証された。試験組入れ時の薬剤クラス間で HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の患者の割合に統計学的な有意差は認められなかった。

結 果	本剤群 ^{注1)} (262 例)	治療継続群 ^{注2)} (271 例)
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満	221 例 (84%)	238 例 (88%)
両群間の差 (調整済み) ^{注3)} (95%信頼区間)	-3.5% (-9.4%, 2.5%)	
ウイルス学的な治療失敗 ^{注4)}	3 例 (1%)	4 例 (1%)

注 1) 本剤 1 日 1 回投与
注 2) プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 +ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 2 剤の継続
注 3) ベースラインの層別因子 (プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤) を層とした Mantel Haenszel 法により調整
注 4) 投与後 24 週時で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者数

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

結果
(つづき)



ITT-E 集団

- 1.血漿中 HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL
- 2.血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL

Late Switch ITT-E 集団

24 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合：
試験組入れ時の 3 剤目の薬剤クラス別にみたサブグループ解析

背景療法	本剤群 (Early Switch 群) (262 例) ¹ 例/例 (%)	治療継続群 (271 例) ¹ 例/例 (%)	両群間の差 (95%信頼区間) ²
PI	90/110 (82)	101/114 (89)	-6.8 (-16.1, 2.5)
NNRTI	68/ 82 (83)	73/82 (89)	-6.1 (-16.7, 4.5)
INI	63/ 70 (90)	64/75 (85)	4.7 (-6.0, 15.3)
p 値 ³			0.190

1. Intent-to-treat-exposed population
2. 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 3 剤背景療法 (PI, NNRTI 又は INI)]で調整した。
3. 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。

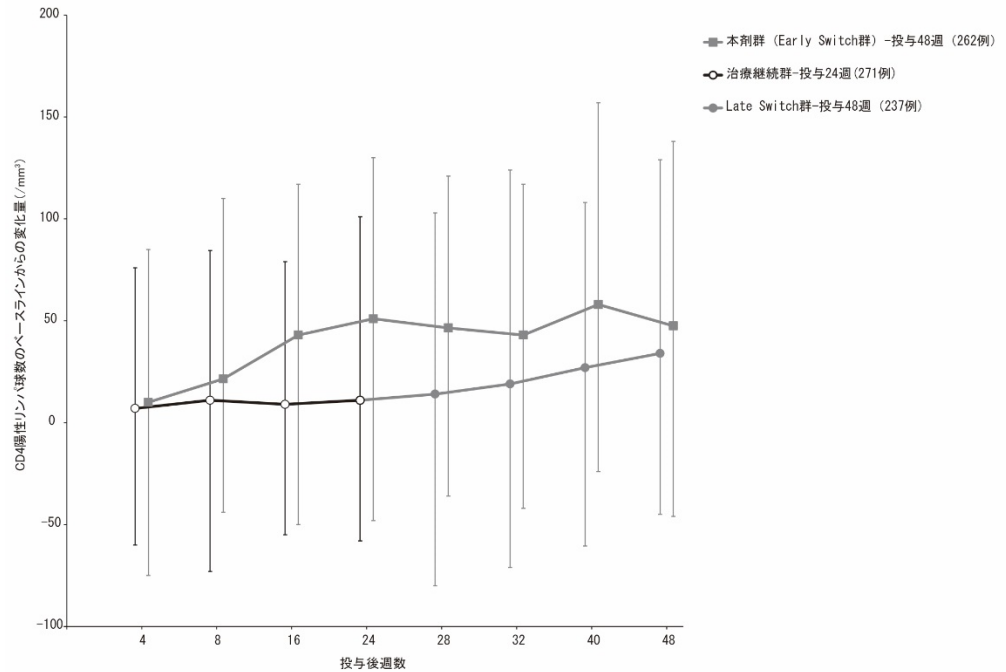
本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量(中央値)は、24 週時では本剤群 (Early Switch 群) (262 例) : 51.0/mm³ (範囲 : -48.0, 130.0)、治療継続群 (271 例) : 11.0/mm³ (範囲 : -58.0, 101.0) であり、48 週時では Early Switch 群 (262 例) : 47.5/mm³ (範囲 : -46.0, 138.0)、Late Switch 群 (237 例) : 34.0/mm³ (範囲 : -45.0, 129.0) であった。

CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量 [中央値 (四分位範囲)]



ベースラインの CD4 陽性リンパ球数は、Early Switch 群 (262 例) : 614.5/mm³ (範囲 : 452.0, 788.0)、治療継続群 (271 例) : 597.0/mm³ (範囲 : 439.0, 794.0)、Late Switch 群 (24 週時) (237 例) : 608.0/mm³ (範囲 : 465.0, 805.0)。

治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗 (PDVF) に分類された患者の割合

	投与 24 週		投与 48 週	
	本剤群 (Early Switch 群) (262 例)	治療継続群 (271 例)	Early Switch 群 (262 例)	Late Switch 群 (237 例)
	投与 1 日目～投与 24 週	投与 1 日目～投与 24 週	投与 1 日目～投与 48 週	投与 24 週～投与 48 週
治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗 (PDVF) ¹	0 例	0 例	0 例	0 例
ウイルス学的治療失敗 ²	3 例 (1%) ³	4 例 (1%) ⁴	1 例 (<1%) ⁵	3 例 (1%) ⁶

1. PDVF (Protocol Defined Virologic Failure) の定義 : 無作為割り付け後に血漿中 HIV-1 RNA 量 \geq 400 copies/mL が 2 回連続検出された場合。
2. 血漿中 HIV-1 RNA 量 \geq 50 copies/mL
3. 血漿中 HIV-1 RNA 量 58 copies/mL、64 copies/mL、71 copies/mL
4. 血漿中 HIV-1 RNA 量 55 copies/mL、55 copies/mL、61 copies/mL、85 copies/mL
5. 血漿中 HIV-1 RNA 量 51 copies/mL
6. 血漿中 HIV-1 RNA 量 53 copies/mL、54 copies/mL、156 copies/mL

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

結果 (つづき)	<p>投与 24 週時、治験薬と因果関係のある有害事象は治療継続群 (3/270 例、1%) に比べ本剤群 (Early Switch 群) (56/263 例、21%) で多く認められた。</p> <p>本剤群 (Early Switch 群) で投与 24 週までに最も多く認められた治験薬と因果関係のある有害事象は悪心、下痢、疲労、頭痛、不眠症、めまい、腹痛、嘔吐及び異常な夢であり、Early Switch 群の 48 週間を通して同様であった。治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった。死亡例は 2 例 (殺人 1 例、心筋梗塞 1 例) であり、治験薬との因果関係は認められなかった。</p>				
	<p>いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬と因果関係ある有害事象</p>				
		投与 24 週		投与 48 週	
		本剤群 (Early Switch 群) (263 例)	治療継続群 (270 例)	Early Switch 群 (262 例)	Late Switch 群 (237 例)
投与期間		投与 1 日目 ～投与 24 週	投与 1 日目 ～投与 24 週	投与 1 日目 ～投与 48 週	投与 24 週～ 投与 48 週
計		56 (21)	3 (1)	57 (22)	32 (14)
悪心		20 (8)	0 (0)	20 (8)	9 (4)
下痢		9 (3)	0 (0)	9 (3)	3 (1)
疲労		9 (3)	1 (<1)	9 (3)	3 (1)
頭痛		7 (3)	0 (0)	7 (3)	6 (3)
不眠症		5 (2)	0 (0)	5 (2)	6 (3)
めまい		5 (2)	0 (0)	5 (2)	2 (<1)
腹痛		4 (2)	0 (0)	4 (2)	0 (0)
嘔吐		4 (2)	0 (0)	4 (2)	2 (<1)
異常な夢		4 (2)	1 (<1)	4 (2)	3 (1)
	例数 (%)				

17) 社内資料：海外臨床試験 (201147)

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

<外国人における成績>

腎機能低下者

「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者 (1) 腎機能障害患者」の項参照。

肝機能低下者

「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者 (2) 肝機能障害患者」の項参照。

小児

「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者 (4) 小児」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

「I. 概要に関する項目 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照

(7) その他

該当資料なし

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

アバカビル硫酸塩、ラミブジン :

核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) : ジドブジン、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

注意 : 関連のある化合物の効能又は効果等は、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²⁷⁾。組み込み過程には、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 組み込みに先立ち、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み込み (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 への組み込み過程における、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 (IC₅₀) は 2.7nM であった²⁸⁾。

アバカビル硫酸塩^{29) ~31)}

アバカビルは細胞内で細胞性酵素によって活性代謝物のカルボビル三リン酸に変換される。カルボビル三リン酸は天然基質 dGTP と競合し、ウイルス DNA に取り込まれることによって、HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する。取り込まれたヌクレオシド誘導体には 3'-OH 基が存在しないため、DNA 鎖の伸長に不可欠な 5'-3'ホスホジエステル結合の形成が阻害され、ウイルスの DNA 複製が停止する。

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 5'-三リン酸化体に変換される³²⁾。ラミブジン 5'-三リン酸化体は HIV の逆転写酵素によりウイルス DNA 鎖に取り込まれ、DNA 鎖の伸長を停止することにより HIV の複製を阻害する³³⁾。また、ラミブジン 5'-三リン酸化体は HIV の逆転写酵素を競合的に阻害する³³⁾。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³⁴⁾ 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³⁵⁾

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、ウイルス増殖に対するドルテグラビルの抗ウイルス活性の IC₅₀ は、それぞれ 0.51 及び 0.53nM であった。HIV-1 IIIB 株に感染させた MT-4 細胞にドルテグラビルを添加して 4 又は 5 日培養した場合の抗ウイルス活性の IC₅₀ は、それぞれ 0.71 又は 2.1nM であった。13 種のサブタイプ B 臨床分離株からのインテグラーゼ・コード領域を用いたウ

VI. 薬効薬理に関する項目

ウイルス・インテグラーゼ感受性アッセイでは、ドルテグラビルの IC₅₀ 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 IC₅₀ (幾何平均値) は 0.20nM であり、0.02~2.14nM の範囲であった。一方、HIV-2 株での IC₅₀ (幾何平均値) 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 IC₅₀ 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 IC₉₀ 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 1.20µg/mL であり、蛋白質補正 IC₉₀ の 19 倍であると考えられた¹¹⁾。

アバカビル硫酸塩^{30)、36)、37)}

アバカビルの HIV-1 に対する IC₅₀ は HIV-1 III_B に対して 3.7~5.8µM³⁰⁾、臨床分離株に対して 0.26±0.18µM (n=8)、HIV-1 BaL に対して 0.07~1.0µM であった³⁶⁾。また、HIV-2 に対する IC₅₀ は HIV-2 (Zy) に対して 4.1µM、HIV-2 LAV-2 に対して 7.5µM であった。*In vitro* でヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) のジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、テノホビル、ザルシタビン及びジドブジン、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) のネビラピン、及びプロテアーゼ阻害薬 (PI) のアンプレナビルとの相加又は相乗作用が認められた。また、ヒト末梢血単核球から活性化リンパ球を除いた場合に、より強い抗 HIV 作用を示したことから、アバカビルは静止細胞でより強く抗ウイルス作用を示すものと考えられる³⁷⁾。

ラミブジン

In vitro でのラミブジンの HIV-1 (RF、GB 8、U455 及び III_B) に対する IC₅₀ は 670nM 以下、HIV-2 ROD に対する IC₅₀ は 40nM であった³⁴⁾。*In vitro* でアバカビル、ジダノシン、ネビラピン、ザルシタビン及びジドブジンとの相加又は相乗作用が認められた³⁸⁾。また、ラミブジンは単独で、ジドブジン耐性臨床分離株の平均 p24 抗原量を薬物無処置群に比べ 66~80% 低下させた。

2) 薬剤耐性

ドルテグラビルナトリウム

a) 臨床試験

抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象とした SPRING-1 (ING112276) 試験¹¹⁾、SPRING-2 (ING113086) 試験¹²⁾ 及び SINGLE (ING114467) 試験¹³⁾ でドルテグラビル 50mg 1 日 1 回投与群では、インテグラーゼ及び併用療法に対するウイルス学的耐性が確認された患者は認められなかった。

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を対象とした SAILING (ING111762) 試験¹⁴⁾ (ドルテグラビル投与群 354 例) の投与 48 週後において、治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗例 21 例のうち、耐性検査データを有する 17 例中 4 例で HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異が認められた。これら 4 例中 2 例に R263K インテグラーゼ変異が認められ、Fold Change (FC) の最大値は 1.93 であった。いずれの患者でも、ドルテグラビルに対する感受性は、ラルテグラビルに対する感受性と同程度であった。もう 1 例には、多型の V151V/I インテグラーゼ変異が認められ FC の最大値は 0.92 であり、残り 1 例には試験前からインテグラーゼ変異の存在が認められており、既にインテグラーゼ阻害剤の投与経験があるか、又はインテグラーゼ耐性ウイルスに感染したものと推定された。

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象とした VIKING-3 (ING112574) 試験³⁹⁾ では、投与 24 週後までに 183 例中 36 例で治験実施計画書に定義されたウイルス学的な治療失敗が認められた。このうち 31 例については、試験開始時及びウイルス学的な治療失敗時の両時点で解析用耐性データがあり、31 例中 16 例 (52%) で投与に伴う変異が認められた。確認された治療下で出現した変異又

は混合変異は L74L/M (1 例)、E92Q (2 例)、T97A (8 例)、E138K/A (7 例)、G140S (2 例)、Y143H (1 例)、S147G (1 例)、Q148H/K/R (4 例)、N155H (1 例) 及び E157E/Q (1 例) であった。また、治療下で変異の出現が認められた 16 例中 14 例において、試験開始時又はそれ以前から Q148 の変異を有していた。

b) *In vitro* 試験⁴⁰⁾

ドルテグラビル存在下、HIV IIIB 株を 112 日間継代培養した時、最大で IC₅₀ が 4.1 倍上昇し、インテグラーゼの多型部位に S153Y 又は S153F 変異が認められた。また、ドルテグラビル存在下で野生型 HIV-1 NL432 株の 56 日間継代培養では、インテグラーゼ領域の E92Q (FC=3.1) 及び G193E (FC=3.2) 変異が選択された。

アバカビル硫酸塩^{31)、41)}

アバカビルに対して低感受性の HIV-1 分離株が *in vitro* 及びアバカビル投与患者から分離されており、いずれも逆転写酵素に M184V、K65R、L74V 及び Y115F の変異が確認された。これらの変異を 2 種以上含むことにより、アバカビル感受性は 1/10 に低下した。臨床分離株では M184V 及び L74V の変異が頻回に観察された。

ラミブジン

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、ウイルス逆転写酵素の活性部位に近い 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⁴²⁾。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^{41)、42)}、*in vitro* でのウイルスの複製能力は低下する⁴³⁾。

In vitro で、ジドブジン耐性ウイルスはジドブジン及びラミブジンの投与によりラミブジンに対して耐性を獲得すると、ジドブジンに対して感受性は回復する。また、抗 HIV 薬の治療経験のない患者にジドブジン及びラミブジンを併用することにより、ジドブジン耐性ウイルスの出現が遅延する⁴⁴⁾。更に、抗 HIV 薬 (ラミブジンを含む) の多剤併用療法は M184V 変異ウイルスを有する患者と同様、抗 HIV 薬の治療経験のない患者においても有効性が確認されている^{45)、46)}。

3) 交差耐性

ドルテグラビルナトリウム⁴⁰⁾

ラルテグラビル [Fold Change (FC) >81] に対する遺伝子型及び表現型の耐性を有する 30 種の臨床分離株について、ドルテグラビル (FC=1.5) に対する感受性を調べた。G140S+Q148H 分離株では、ドルテグラビルの FC 値は 3.75 であり、G140S+Q148R 分離株では 13.3、T97A+Y143R 分離株では 1.05、N155H 分離株では 1.37 であった。ラルテグラビルの投与経験のある患者から分離した 705 種のラルテグラビル耐性株について、ドルテグラビルに対する感受性を調べたところ、93.9% の分離株に対して FC が 10 以下であった (*in vitro*)。

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 (*in vitro*)。単一の INSTI 耐性変異 (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。INSTI に耐性を有する患者を対象とした VIKING-3 試験では、投与 24 週後までに 183 例中 36 例でウイルス学的な治療失敗が認められた。このうち 31 例については、試験開始時及びウイルス学的な治療失敗時の両時点で解析用耐性データがあり、31 例中 16 例 (52%) で投与に伴う変異が認められた。確認された治療下での変異又は混合変異は L74L/M (1 例)、E92Q (2 例)、T97A (8 例)、E138K/A (7 例)、G140S (2 例)、Y143H (1 例)、S147G (1 例)、Q148H/K/R (4 例)、N155H (1 例) 及び E157E/Q (1 例) であった。また、治療下で変異の出現が認めら

れた 16 例中 14 例において、試験開始時又はそれ以前から Q148 の変異を有していた。

アバカビル硫酸塩³¹⁾

アバカビルによる耐性逆転写酵素変異を 2 種以上組み込んだ HIV-1 株のうち数種は、*in vitro* でラミブジン、ジダノシン及びザルシタピンに対して交差耐性を示し、一方、ジドブジン及びサニルブジンには感受性を示した。

アバカビルと HIV プロテアーゼ阻害剤とは標的酵素が異なることから、両者間に交差耐性が発生する可能性は低く、NNRTI も逆転写酵素の結合部位が異なることから、交差耐性が発生する可能性は低いものと考えられる。

ラミブジン

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^{41)、44)、47)}。

アバカビルは 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³¹⁾。

また、ジダノシン及びザルシタピンは、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⁴⁸⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

ドルテグラビルナトリウム⁴⁹⁾

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>

ドルテグラビルを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_τ) との間に関連性が認められた。その際、90%有効濃度 (90% effective concentration : EC₉₀) は0.32μg/mLと推定された¹⁰⁾。

アバカビル・ラミブジン配合剤

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 本剤の単回投与時の血漿中濃度

<日本人における成績>

日本人健康成人 (12例) に本剤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、アバカビル及びラミブジンの薬物動態パラメータを以下に示す⁵⁰⁾。

本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-inf} (μg・h/mL)	AUC _{0-t} (μg・h/mL)	T _{max} * (h)	t _{1/2} (h)
ドルテグラビル	4.21± 0.84	75.2± 15.1	73.0± 14.6	3.50 (1.02-5.00)	14.0± 2.77
アバカビル	5.38± 1.44	18.7± 4.0	18.6± 4.0	1.01 (0.98-3.00)	2.84± 1.06
ラミブジン	3.43± 0.81	16.8± 1.7	16.7± 1.7	2.98 (2.00-4.00)	19.6± 5.59

n=12、平均値±標準偏差、*中央値 (範囲)

<外国人における成績>

外国人健康成人 (62例) に本剤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、アバカビル及びラミブジンの薬物動態パラメータを以下に示す⁹⁾。

本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-inf} (μg・h/mL)	AUC _{0-t} (μg・h/mL)	T _{max} * (h)	t _{1/2} (h)
ドルテグラビル	2.53± 0.70	47.12± 15.41	42.75± 13.15	3.00 (1.0-8.0)	13.00± 2.72
アバカビル	4.13± 0.95	14.35± 3.54	14.32± 3.53	2.00 (0.5-3.0)	2.69± 0.84
ラミブジン	2.20± 0.64	13.13± 3.22	12.70± 3.24	3.00 (1.0-5.0)	16.28± 7.69

n=62、平均値±標準偏差、*中央値 (範囲)

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠 (ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有) を食事の有無にかかわらず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) 本剤の単独投与時の血漿中濃度（生物学的同等性）

＜外国人における成績＞

健康成人 62 例に、本剤 1 錠、ドルテグラビル製剤（ドルテグラビル 50mg を含有する製剤）及びアバカビル・ラミブジン製剤（アバカビル 600mg 及びラミブジン 300mg を含有する製剤）各 1 錠を空腹時に単回経口投与し、生物学的同等性を評価した。

本剤投与時とドルテグラビル製剤及びアバカビル・ラミブジン製剤の併用投与時のドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、生物学的同等性の判定基準（平均値の比の 90% 信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内）を満たし、生物学的同等性が示された⁹⁾。

3) ドルテグラビルナトリウム単独投与時の血漿中濃度

a) 単回投与

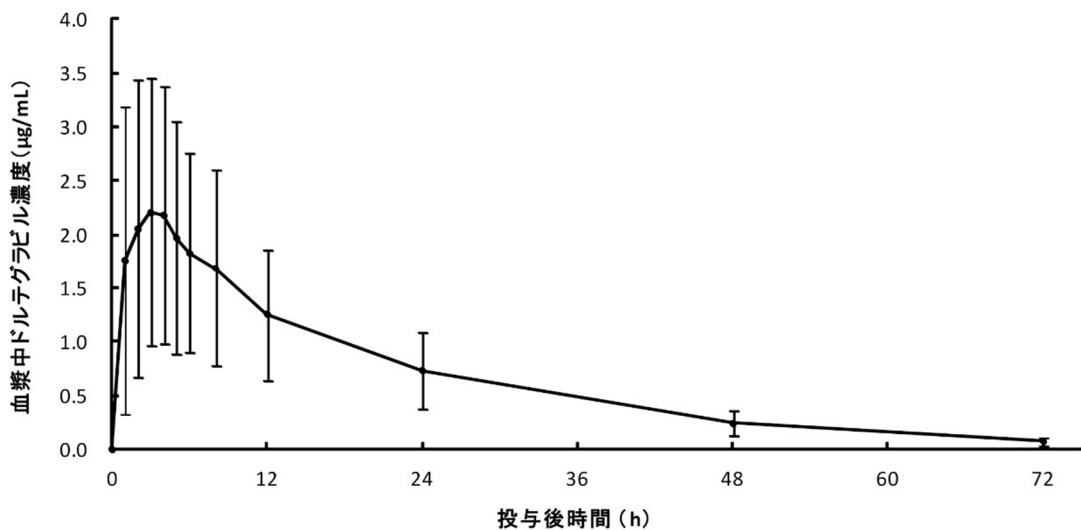
＜日本人における成績＞（ING115381 試験）

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⁵⁾。

健康成人に本剤 50mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	AUC_{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	C_{24} ($\mu\text{g/mL}$)
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）、 T_{max} : 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）

b) 反復投与

＜外国人における成績＞

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 、 C_{max} 及び C_r 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 $t_{1/2}$ は約 14 時間であった⁵¹⁾。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

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	C _{max} (µg/mL)	T _{max} ^a (h)	AUC _{0-τ} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	Cτ (µg/mL)
10mg	1.47 (24)	0.50 (0.25 – 2.00)	16.7 (15)	13.7 (15)	0.35 (20)
25mg ^b	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 ^a	50mg
R(AUC)	1.41 (1.31, 1.51)	1.24 (1.17, 1.30)	1.42 (1.31, 1.54)
R(C _{max})	1.18 (1.03, 1.35)	1.16 (1.05, 1.27)	1.36 (1.23, 1.51)
R(Cτ)	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。

4) アバカビル・ラミブジン製剤投与時の血漿中濃度

単回投与

<日本人における成績>

HIV 感染症患者 9 例にアバカビル・ラミブジン製剤 (600mg・300mg) を空腹時単回投与した時のアバカビル、ラミブジンの薬物動態パラメータを下記に示す⁵²⁾。

アバカビル・ラミブジン製剤を単回投与した時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	AUC _{0-τ} (µg·h/mL)	T _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)
アバカビル	5.68±2.04	12.56±4.01	12.89±4.22	1.00 (0.50–1.03)	1.50±0.16
ラミブジン	3.58±0.61	13.81±3.56	16.30±5.058	2.00 (1.00–3.00)	2.49±0.55

n=9, 平均値±標準偏差、*中央値 (範囲)

5) アバカビル硫酸塩単回投与時の血中濃度

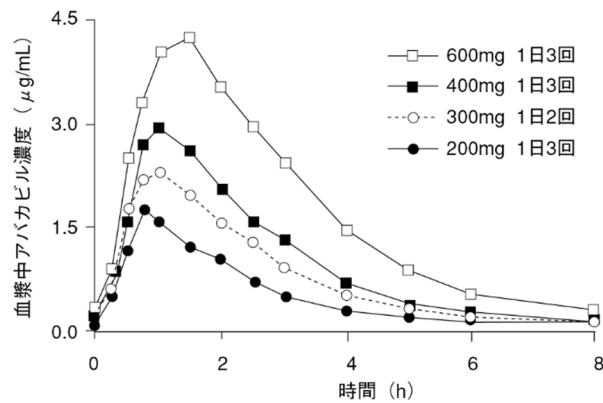
反復投与

<外国人における成績>

HIV 感染症患者 20 例にアバカビル製剤 300mg を 1 日 2 回投与した場合の定常状態における C_{max} は約 3µg/mL、12 時間までの AUC は約 6µg·h/mL であった²²⁾。成人 HIV 感染症患者 79 例を対象にアバカビル 200mg、300mg、400mg 及び 600mg をそれぞれ 1 日目に単回経口投与後、2 日目より 1 日 3 回、1 日 2 回、1 日 3 回、1 日 3 回の反復経口投与を行った。アバカビル 300mg を 1 日 2 回反復投与した場合の定常状態における C_{max} は約 3µg/mL、12 時間までの AUC は約 6µg·h/mL で、いずれも用量依存的に増加した⁵³⁾。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



定常状態における血漿中アバカビル濃度推移

アバカビルを反復投与した場合の薬物動態パラメータ

投与方法	時期	n	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-x}^* ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
200mg 1日3回	単回投与後	19	1.05±0.45	1.48±0.49	1.11±0.33	2.58±0.82
	4週間後	18	0.99±0.43	2.09±0.56	1.50±0.52	3.88±1.27
300mg 1日2回	単回投与後	19	1.07±0.66	2.50±1.11	1.82±2.51	4.54±1.88
	4週間後	20	1.00±0.50	3.00±0.89	1.45±0.32	6.02±1.73
400mg 1日3回	単回投与後	18	1.19±0.78	2.98±1.00	1.34±0.30	6.78±2.78
	4週間後	18	1.11±0.42	3.61±1.01	1.34±0.37	7.63±1.91
600mg 1日3回	単回投与後	20	1.63±0.85	4.26±1.19	1.70±0.65	11.37±2.40
	4週間後	17	1.39±0.61	4.95±1.15	1.44±0.26	13.32±2.09

*1日3回投与群では AUC_{0-8} , 1日2回投与群では AUC_{0-12}

平均値±標準偏差

注) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている²⁰⁾。

HIV 感染症患者 27 例にアバカビル製剤 600mg 1 日 1 回投与時とアバカビル製剤 300mg 1 日 2 回投与時の定常状態における薬物動態パラメータを比較した結果、細胞内カルボビル三リン酸の曝露は、アバカビル製剤 600mg 1 日 1 回投与時の方が大きく、 AUC_{0-24} 、 C_{max} 及び C_{τ} がそれぞれ 32%、99%及び 18%増加した。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

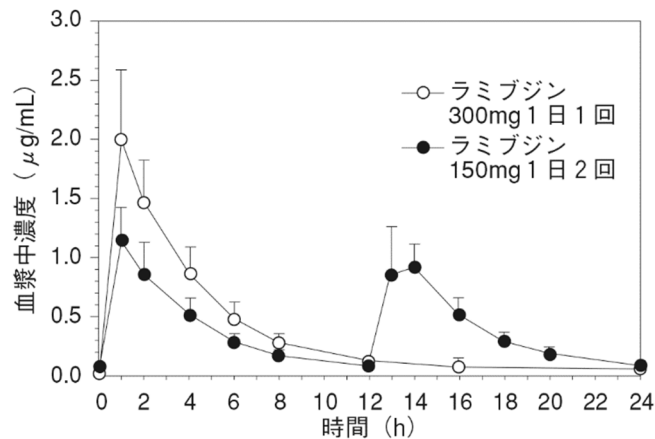
6) ラミブジン単独投与時の血漿中濃度

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 μ 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 μ g/mL であった²⁶⁾。

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。300mg 1 日 1 回投与した時の定常状態における AUC₀₋₂₄ は 150mg 1 日 2 回投与した時と生物学的に同等であった⁵⁴⁾。



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

アバカビル硫酸塩

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

本剤

<外国人における成績>

健康成人 12 例に、高脂肪食 (869kcal、53%が脂肪由来) 摂取後に本剤を経口投与した時、空腹時投与時と比較して、ドルテグラビルの AUC_{0-inf} 及び C_{max} がそれぞれ 48 及び 37%増加した。また、ラミブジンの AUC_{0-inf} 及び C_{max}、アバカビルの AUC_{0-inf} に変化は認められなかったが、アバカビルの C_{max} は 23%低下した⁹⁾。

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

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

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⁵⁵⁾。

アバカビル硫酸塩・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 μ mol/L）での吸収速度定数の平均値は 2.24h⁻¹であった⁵⁶⁾。

アバカビル硫酸塩

該当資料なし

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

アバカビル硫酸塩

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>

健康成人男性に空腹時に ¹⁴C-ドルテグラビル 20mg（約 80 μ Ci（0.96mSv））の懸濁剤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⁵⁷⁾。

アバカビル硫酸塩

<外国人における成績>

13.4mL/min/kg（HIV 感染症患者 9 例にアバカビル 300mg を単回経口投与時）⁵⁸⁾

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）²²⁾

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

(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＞

健康成人男性に空腹時に ^{14}C -ドルテグラビル 20mg (約 $80\mu\text{Ci}$ (0.96mSv)) の懸濁液を単回経口投与した時の見かけの分布容積は約 12.5L (0.17L/kg) であった⁵⁷⁾。

アバカビル硫酸塩

＜外国人における成績＞

HIV 感染症患者 6 例を対象にアバカビルを 150mg 静脈内投与した時の見かけの分布容積は薬 0.86L/kg であり、広く組織に分布することが示唆された。^{20)、36)}

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 $0.25\sim 8\text{mg/kg}$ 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²²⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

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⁵⁵⁾

(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) のデータを用いた⁵⁵⁾。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

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 ⁻¹]	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			
ω ² CL	0.0823	11.8	0.0632, 0.101
ω ² IOV-CL	0.0838	10.8	0.0661, 0.101
残差誤差			
σ 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

ω²CL：CL/Fに対する変量効果（分散）、σ²prop=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

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。

アバカビル硫酸塩・ラミブジン

該当資料なし

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。」である。

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^{10)、59)} が、25～50mg の範囲では投与量にほぼ比例して増加した¹¹⁾。

<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⁶⁰⁾。

アバカビル硫酸塩

吸収部位は消化管で、吸収率は良好である。

<外国人における成績>

HIV 感染症患者 (12 例) を対象にアバカビル製剤 100、300、600、900、1,200mg を単回経口投与した場合、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は投与量に依存して上昇した。未変化体の血漿中濃度は投与約 1.5 時間後に最高濃度に達し、消失半減期は約 1.5 時間であった¹⁹⁾。一方、HIV 感染症患者 (20 例) を対象にアバカビル製剤 300mg を 1 日 2 回投与した場合の定常状態における C_{max} は約 3 μ g/mL、12 時間までの AUC は約 6 μ g \cdot h/mL であった⁵³⁾。また、HIV 感染症患者にアバカビル錠 300mg を単回経口投与した時の生物学的利用率は約 83% であった²⁰⁾。また、HIV 感染症患者 (27 例) を対象にアバカビル製剤 600mg 1 日 1 回投与時とアバカビル製剤 300mg 1 日 2 回投与時の定常状態における薬物動態パラメータを比較した結果、細胞内カルボビル三リン酸の曝露は、アバカビル製剤 600mg 1 日 1 回投与時の方が大きく、 AUC_{0-24} 、 C_{max} 及び C_{τ} がそれぞれ 32%、99% 及び 18% 増加した。

ラミブジン

<外国人における成績>^{22)、26)}

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 1.5 μ 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 μ g/mL であった。また、成人 HIV 感染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。

<参考>

雄性ラットに [³H] 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 [³H] 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。 [³H] 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)

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 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>⁶¹⁾

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%、HIV 感染症患者で 0.5%であった。

アバカビル硫酸塩

<外国人における成績>

アバカビルは 10 μ g/mL までの添加濃度範囲で、ヒト血漿タンパク結合率は 49%と一定であった。また、血液及び血漿中放射能濃度が同じであったことから、本薬は血球に直ちに分布することが示された³⁶⁾。

HIV 感染症患者におけるアバカビルの脳脊髄液 (CSF) への移行は良好で、血漿中 AUC に対する CSF 中 AUC の比は 30～44%であった³⁶⁾、⁵³⁾。アバカビル 600mg 1 日 2 回投与時の最高濃度の実測値は IC₅₀ (0.08 μ g/mL あるいは 0.26 μ M) の 9 倍であった³⁶⁾。

ラミブジン

<外国人における成績>

成人 HIV 感染者に 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⁶²⁾。

(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 ¹⁴C-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⁶³⁾。

アバカビル硫酸塩

<外国人における成績> 通過する³⁶⁾、⁶⁴⁾

ラミブジン

<外国人における成績> 通過する⁶²⁾

(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

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

<参考>

妊娠 18 日のラットに ^{14}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⁶³⁾。

アバカビル硫酸塩

該当資料なし

<参考>

動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤通過性であることが示されている。また、動物（ラットのみ）において、アバカビルの 500mg/kg/日又はそれ以上の投与量（臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の約 28 倍）で、胚又は胎児に対する毒性、すなわち、胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加が認められたとの報告がある。³⁶⁾

胎盤・胎児移行性

妊娠 19 日目のラットに ^{14}C -アバカビルを経口投与したところ、母体組織及び胎児に分布した。投与後 1 時間には、母体において腎臓、消化管、副腎及び肝臓にもっとも高い放射能が認められた。投与後 6 時間までに放射能は母体の大部分の組織から消失したが、消化管、腎臓、副腎及び肝臓でもっとも高い放射能が認められた。一方、胎児組織の放射能は投与後 1 時間に比べて逆に増加したが、胎児血液とほぼ同レベルであった。投与後 48 時間には、母体において副腎及び肝臓にもっとも高い放射能が認められたが、大部分の組織では放射能は認められなかった。一方、胎児においては放射能は認められなかった。

ラミブジン

<外国人における成績>

ラミブジンは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濃度と同じであることが報告されている。

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。⁶⁵⁾

(3) 乳汁への移行性

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

該当資料なし

<参考>

授乳ラットに ^{14}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⁶³⁾。

アバカビル硫酸塩

<外国人における成績>

アバカビルの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は 0.9 であることが報告されている⁶⁶⁾。

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⁶⁷⁾。また、ラミブジンの母体血漿中

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

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>

ドルテグラビルは脳脊髄液 (CSF) 中にも移行する¹⁵⁾。ドルテグラビル製剤 50mg 及びアバカビル・ラミブジン製剤 (600・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 CSF 及び血漿中濃度 (投与 2 週後)

	中央値 (範囲)
CSF 中濃度 ^a (µg/mL)	0.0182 (0.0040 – 0.0232)
血漿中濃度 ^b (µg/mL)	3.36 (2.09 – 5.28)
非結合型の血漿中濃度 ^b (µg/mL)	0.0171 (0.0103 – 0.0240)
非結合型の血漿中濃度/血漿中濃度比 ^b (%)	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

アバカビル硫酸塩

<外国人における成績>

HIV 感染症患者におけるアバカビルの脳脊髄液 (CSF) への移行は良好で、血漿中 AUC に対する CSF 中 AUC の比は 30～44%であった^{36)、64)}。アバカビル 600mg 1 日 2 回投与時の最高濃度の実測値は IC₅₀ 値 (0.08µg/mL あるいは 0.26µM) の 9 倍であった³⁶⁾。

ラミブジン

<外国人における成績>

成人 HIV 感染者にラミブジン 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⁶²⁾。

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⁶⁸⁾。

(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

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。

健康成人女性に本剤 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⁶⁹⁾。

また、健康成人男性に本剤 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 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⁷⁰⁾。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

アバカビル硫酸塩

該当資料なし

ラミブジン

該当資料なし

<参考>

ラットに [³H] 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⁷¹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

併用による該当資料なし

ドルテグラビル (0.5~25 μ M) : 高い (約 99.3% ヒト、*in vitro*)⁶¹⁾。

アバカビル硫酸塩 : *In vitro* において、アバカビルは 10 μ g/mL までの添加濃度範囲で、ヒト血漿蛋白結合率は 49%と一定であった³⁶⁾

ラミブジン : 低い (<36% *in vitro*)⁶⁸⁾

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

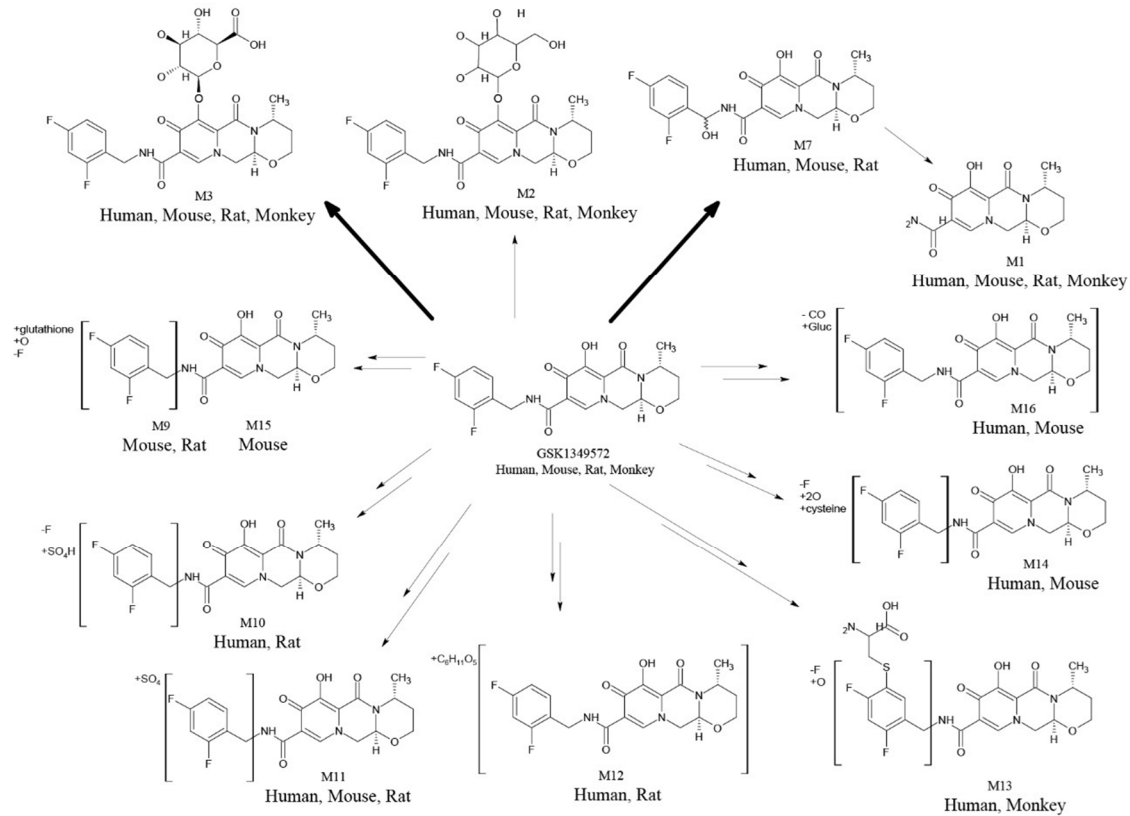
ドルテグラビルナトリウム

<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⁷²⁾。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目



動物及びヒトでの推定代謝経路

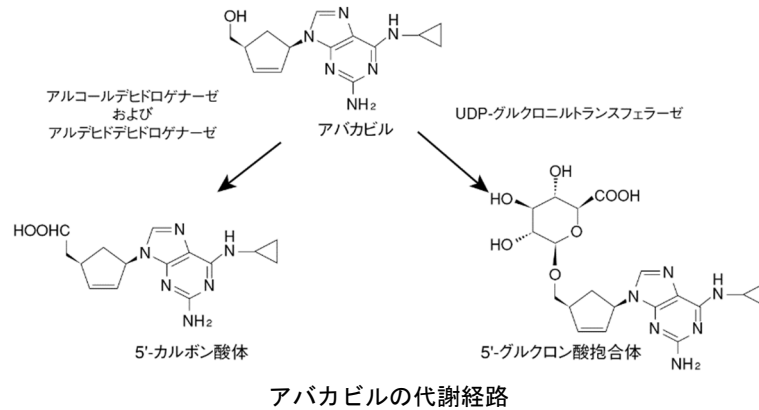
アバカビル硫酸塩

ヒトにおける主要代謝物は、5'-カルボン酸体及び5'-グルクロン酸抱合体であった(外国人における成績)⁶⁴⁾。ヒト肝由来試料を用いた *in vitro* 試験から、アバカビルは肝可溶性画分により酸化代謝を受け5'-カルボン酸体を生成したが、肝ミクロソーム画分ではアバカビルの酸化代謝は起こらなかった。アバカビルの酸化代謝にはチトクローム P-450 ではなく、アルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼ系が関与していた。これらの代謝物には抗ウイルス活性はなかった。また、ヒト UGT 発現系を用いた *in vitro* 試験において、アバカビルは UGT2B7 でのみ代謝された⁷³⁾。

さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、臨床使用量での血漿中濃度ではチトクローム P-450 分子種 CYP2D6、2C9 及び 3A4 を阻害しないことが示唆された³⁶⁾。

アバカビルは細胞内で活性代謝物であるカルボビル三リン酸に代謝される。HIV 感染症患者 (n=20) にアバカビル 300mg 1日2回投与した時の定常状態における細胞内カルボビル三リン酸の半減期は20.6時間であった(外国人における成績)⁷⁴⁾。

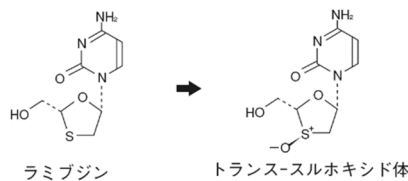
本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠(ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有)を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。」である。



ラミブジン

<外国人における成績>

ヒトでの主代謝体はトランス-スルホキンド体 (1-[(2R,5S)-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-スルホキンド体が投与量の 5.2% 存在した⁶⁸⁾。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。



(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

ドルテグラビルは主として UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を介して肝臓で代謝される⁷²⁾。また、ドルテグラビルは CYP3A4 により一部代謝され⁷⁵⁾、健康成人に ¹⁴C-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 (外国人における成績)⁵⁷⁾。

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 ($IC_{50} > 30\mu M$)⁷⁵⁾。

さらに、*in vitro* において、ドルテグラビル (1~40 μM) は CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 を誘導しなかった⁷⁵⁾。

アバカビル硫酸塩

アバカビルの酸化代謝にはチトクローム P-450 ではなく、アルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼ系が関与していた。また、ヒト UGT 発現系を用いた *in vitro* 試験において、アバカビルは UGT2B7 でのみ代謝された⁷³⁾。ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験において、臨床使用量での血漿中濃度では分子種 CYP 2D6、2C9 及び 3A4 を阻害しないことが示唆された³⁶⁾。

ラミブジン

該当資料なし

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

単剤及び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

アバカビル硫酸塩

代謝物に活性なし (5'-カルボン酸体、5'-グルクロン酸抱合体)³⁶⁾

ラミブジン

代謝物に活性なし (トランス-スルホキンド体)

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>

健康成人に ¹⁴C-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。健康成人にドルテグラビル 20mg を単回経口投与した時の主な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⁵⁷⁾。

アバカビル硫酸塩

<外国人における成績>

HIV 感染症患者 (n=6) を対象に ¹⁴C 標識アバカビル 600mg を単回経口投与^{註)}後、薬物体内動態を検討した。総放射能の約 99%が排泄され、主な排泄経路は尿 (約 83%) であり、糞中には約 16%排泄された。尿中に排泄された放射能の約 1%は未変化体であり、約 30%が 5'-カルボン酸体、約 36%が 5'-グルクロン酸抱合体であった⁶⁴⁾。

¹⁴C-アバカビル単回投与時の尿・糞中排泄率

投与量 (mg)	n	尿中排泄率 (% of dose)				糞中排泄率 (% of dose)
		未変化体	5'-カルボン酸体	5'-グルクロン酸抱合体	総放射能	
600	6	1.22±1.37	29.69±5.87	35.80±14.68	83.26±5.05	16.13±2.23

平均値±標準偏差

註) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている²⁰⁾。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

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^{註)} 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⁶⁸⁾。

(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

アバカビル硫酸塩

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

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

アバカビル硫酸塩

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%) [§]		
			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 [†]
	8.0	21.8±3.8	66±2	80±3	85±3 [†]
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。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 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) 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%) §	n	排泄率 (投与量に対する%) §	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)

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 P 糖蛋白質 (P-gp) 及びヒト Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) の基質である⁷⁶⁾。ドルテグラビルは *in vitro* において、ヒト有機カチオントランスポーター2 (OCT2)、Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1)、ヒト有機アニオントランスポーター1 (OAT1)、OAT3、及び MATE2-K を介した輸送を阻害した (IC₅₀: それぞれ 1.93、6.34、2.12、1.97 及び 24.8µM) が、P-gp、BCRP、MRP2、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害しなかった (IC₅₀>100µM)⁷⁷⁾。

アバカビル硫酸塩

該当資料なし

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^{78)、79)}。

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

アバカビル硫酸塩

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⁸⁰⁾。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

(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

該当資料なし

アバカビル硫酸塩

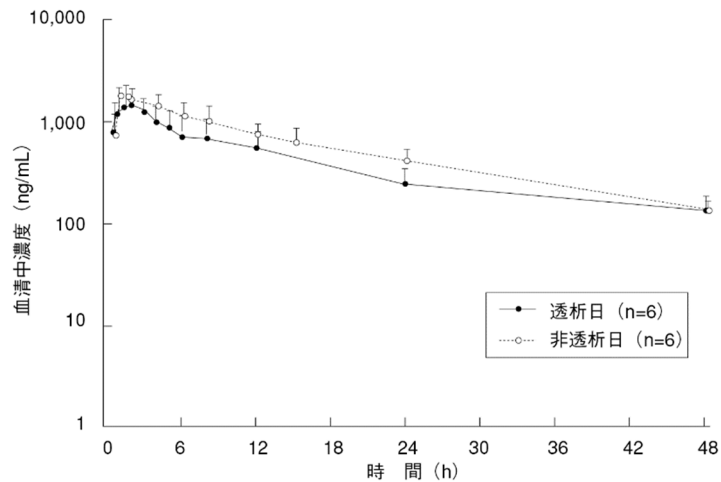
<外国人における成績>

ダイアリザンス 60–80mL/min の透析器により 4 時間の血液透析で 24%除去されたとの報告がある⁸¹⁾。

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⁸²⁾。



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	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	Cl/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

T_{max} は中央値及び範囲 C_{max} 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形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 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

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製剤 50mg を単回投与した。その結果、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本剤の用量調節を行う必要はない。なお、透析患者でのドルテグラビル剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない⁷⁾。

重度の腎機能障害患者及び健康成人にドルテグラビル製剤 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	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (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%)

アバカビル硫酸塩

<外国人における成績>

腎機能障害患者 (GFR : <10mL/min) におけるアバカビルの薬物動態は、腎機能が正常な患者の薬物動態と同様であった⁸³⁾。

ラミブジン

<外国人における成績>

腎機能の低下した HIV 感染症患者にラミブジン 300mg を単回経口投与し、血清中未変化体濃度を測定した時、クレアチニンクリアランスの低下につれて、AUC 及び C_{max} が増加し、半減期が延長し、見かけの全身クリアランス (CL_o/F) が減少した⁸⁴⁾。

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	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₆ (ng·h/mL)	CL _o /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

CL_o (oral serum clearance) =dose/AUC_{0-inf}

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

5. 効能又は効果に関連する注意

5.5 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、アバカビル又はラミブジンの用量調節が必要な以下の患者には個別のドルテグラビル製剤 (テビケイ錠)、アバカビル製剤 (ザイアジェン錠) 又はラミブジン製剤 (エピビル錠) を用いること。

- ・腎機能障害 (クレアチニンクリアランス (Ccr) が 50mL/min 未満) を有する患者 [9.2.1、16.6.1 参照]

(2) 肝機能障害患者

ドルテグラビルナトリウム

<外国人における成績> (ING113097 試験)

ドルテグラビルナトリウム単独投与での成績

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製剤 50mg を単回経口投与した。その結果、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製剤の用量調節を行う必要はない。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⁸⁾。

中等度の肝機能障害患者及び健康成人に本剤 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 _{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C ₂₄ ($\mu\text{g/mL}$)
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%)

アバカビル硫酸塩

<外国人における成績>

軽度の肝障害 (Child-Pugh 分類の合計点数: 5) を有する HIV 感染症患者におけるアバカビルの薬物動態を検討した結果、AUC 及び消失半減期は肝障害を有さない HIV 感染症患者のそれぞれ 1.89 倍及び 1.58 倍であった。代謝物の体内消失速度にも変化が認められたが、AUC は肝障害による影響を受けなかった。なお、これら患者に対する推奨投与量は明らかでない⁸⁵⁾。

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⁸⁶⁾。

(3) 高齢者

配合剤

高齢者における薬物動態は検討されていない。

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⁵⁶⁾。

アバカビル硫酸塩

該当資料なし

ラミブジン

該当資料なし

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

2. 禁忌

2.2 重度の肝障害患者 [9.3.1、16.6.2 参照]

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 小児

配合剤

小児患者における本剤の薬物動態は確立していない。

ドルテグラビルナトリウム

<外国人における成績> (ING112578 試験)⁸⁷⁾

抗 HIV 薬による治療経験のある HIV 感染症患者 (12~18 歳未満、10 例) に抗 HIV 薬との併用下でドルテグラビル製剤 50mg を 1 日 1 回 5~10 日経口投与した時の薬物動態パラメータは成人と同程度であった。

抗 HIV 薬による治療経験のある小児 HIV 感染症患者 (12~18 歳未満、10 例) に本剤 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の推定値

年齢 / 体重	投与量	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C ₂₄ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
12 歳以上 18 歳未満 体重 40kg 以上 ^a	50mg ^a 1 日 1 回	46 (43)	3.49 (38)	0.90 (59)

幾何平均値 (CV%)

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

アバカビル硫酸塩及びラミブジン

<外国人における成績>

12 歳以上 18 歳未満の小児患者におけるアバカビル及びラミブジンの薬物動態は成人と同様であった。

(5) 性別

ドルテグラビルナトリウム

<外国人における成績>

健康成人にドルテグラビル 250mg (懸濁液)^{注)} 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は、男性 (17 例) よりも女性 (24 例) の方がわずか (最大約 20%) に高い傾向がみられた (ING111856 試験)⁶⁾。

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⁵⁶⁾。

アバカビル硫酸塩及びラミブジン

アバカビル及びラミブジンに対しても、性別は臨床的な影響を及ぼさなかった。

(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^{55)、56)}。

アバカビル硫酸塩及びラミブジン

アバカビル及びラミブジンに対しても、人種は臨床的な影響を及ぼさなかった。

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

(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>

C型肝炎ウイルス重複感染患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、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^{55)、56)}。

アバカビル硫酸塩及びラミブジン

B型肝炎及びC型肝炎ウイルス重複感染がアバカビル及びラミブジンの薬物動態に及ぼす影響については検討されていない。

(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>

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_{max}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⁸⁸⁾。

アバカビル硫酸塩及びラミブジン

該当資料なし

11. その他

該当しない

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 過敏症

1.1.1 海外の臨床試験において、アバカビル投与患者の約 5%に過敏症の発現を認めており、まれに致死的となることが示されている。アバカビルによる過敏症は、通常、アバカビル含有製剤による治療開始 6 週以内（中央値 11 日）に発現するが、その後も継続して観察を十分に行うこと。[1.1.2-1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]

1.1.2 アバカビルによる過敏症では以下の症状が多臓器及び全身に発現する。

- ・ 皮疹
- ・ 発熱
- ・ 胃腸症状（嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等）
- ・ 疲労感、倦怠感
- ・ 呼吸器症状（呼吸困難、咽頭痛、咳等）等

このような症状が発現した場合は、直ちに担当医に報告させ、アバカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止すること。[1.1.1、1.1.3-1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]

1.1.3 アバカビルによる過敏症が発現した場合には、決してアバカビル含有製剤を再投与しないこと。本剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び生命を脅かす可能性がある。[1.1.1、1.1.2、1.1.4、1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]

1.1.4 呼吸器疾患（肺炎、気管支炎、咽頭炎）、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬による副作用と考えられる症状が発現した場合あるいは胸部 X 線像異常（主に浸潤影を呈し、限局する場合もある）が認められた場合でも、アバカビルによる過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。[1.1.1-1.1.3、1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]

1.1.5 患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、アバカビル含有製剤を二度と服用しないよう十分指導すること。[1.1.1-1.1.4、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1 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。[9.1.3 参照]

【解説】

1.1

1.1.1、1.1.2

海外臨床試験*において、アバカビル投与患者の約 5%に過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。本剤の投与に際しては、以下について十分注意すること。

*アバカビル含有製剤を 24 週間以上投与した複数の臨床試験成績（試験数：34）

本剤の投与開始時～継続中

- 本剤による過敏症は、通常、治療開始日～治療開始 6 週（中央値 11 日）に発現する。しかしながら、本剤投与中は常に過敏症が発現する可能性があるため、全投与期間を通じて観察を十分に行うこと。
- 本剤による過敏症の特徴は多臓器及び全身に症状を認めることであり、その症状は本剤の投与継続により悪化する。
アバカビル含有製剤による過敏症発現症例の概要は、「1. 警告内容とその理由」の項 1.1.3【解説】を参照すること。
- 患者に本剤による過敏症について説明する際に、下記の徴候又は症状が発現した場合は、直ちに担当医へ報告するよう患者に指導すること。

1. 発疹が起こった場合
2. 下記の4つのグループのうち2つ以上のグループにあてはまる症状が起こった場合
 - ・発熱
 - ・吐き気、嘔吐、下痢、腹痛
 - ・ねむけ、倦怠感、筋肉や関節の痛み、頭痛
 - ・息切れ、のどの痛み、せき

- 「過敏症を注意するカード（「XⅢ. 備考」の項参照）」には上記の過敏症の徴候又は症状が患者向けに記載されているため、常に携帯するよう患者に指導すること。また、「ザイアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリーメク配合錠の服用にあたって（「XⅢ. 備考」の項参照）」には、過敏症を含め、本剤を使用する際の注意事項を記載している。患者に説明する際に活用すること。
- 本剤による過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止すること。

1.1.3 アバカビルによる過敏症を発現した患者には、本剤を決して再投与しないこと。

本剤を再投与した場合、数時間以内に、生命を脅かすほどの血圧低下や致死的症状等を含む、さらに重篤な過敏症状が発現する可能性がある。

患者が過敏症を疑い、自己の判断で本剤の服薬を中断した後に服薬を再開する場合にも、上記の副作用が発現するおそれがある。患者に、過敏症が疑われる場合は必ず医師に相談し、自己の判断で服薬を中止しないように指導すること。

海外において、アバカビル含有製剤の再投与後にアナフィラキシーが発現した症例⁸⁹⁾を以下に示す。

症例概要
<p>51歳、男性。 HIV感染症に対し、アバカビル、エファビレンツ、サキナビル、リトナビルの投与を開始。 1週間後、発熱（39.4℃）、悪寒戦慄、下痢、斑状紅斑性発疹及び口腔粘膜炎を発現し入院した。 すべての抗ウイルス薬の投与を中止し、Prednisoneにて処置を行い、回復した。 退院1週間後、エファビレンツを再投与したところ、再び発熱、発疹が発現したため、アセトアミノフェンで治療した。 患者は、選択可能なサルベージ療法のオプションが少なく、過敏反応はエファビレンツに関連が考えられたため、観察を行いながらアバカビルの再投与を行った。 アバカビルの再投与（300mg）1時間後、息切れ及び胸部絞扼感を伴うアナフィラキシーが発現した。 発熱（39.4℃）、悪寒及び発疹も認めた。メチルプレドニゾン、エピネフリン及びジフェンヒドラミンにて処置を行った。 入院中、患者は胸部絞扼感を訴え、身体所見にてびまん性紅皮症を認めたが、両肺野にラ音は聴取されなかった。アバカビルの投与10時間後、収縮期血圧が140mmHgから60mmHgまで著しく低下した。積極的な輸液の投与にもかかわらず、血圧低下は持続したため、集中治療室に移された。十分な血圧を維持するため、18時間、塩酸フェニレフリン注の投与を必要とした。心電図にて、外側壁の虚血が推測されたが、CPKの上昇は認めなかった。抗ヒスタミン剤及び高用量のコルチコステロイド剤の投与にもかかわらず、39.4℃を超える発熱は48時間持続した。口腔粘膜炎の再発も認められた。入院3日目、発熱及び紅皮症は軽快し始め、入院5日目に後遺症も無く退院した。</p>

1.1.4 本剤の過敏症が否定できない場合には、本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。

呼吸器疾患（肺炎、気管支炎、咽頭炎）、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えられる症状が発現した場合や、胸部X線像異常（主に浸潤影を呈し、限局する場合もある）が認められた場合でも、アバカビルによる過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。アバカビルが投与継続又は再投与された結果、重篤な症状が発現した症例が報告されている。

症例概要 ⁹⁰⁾
<p>ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、ザルシタピン、サニルブジン、ネビラピン、リトナビル、サキナビルによる治療歴あり。</p> <p>アバカビル、ジダノシン、ネルフィナビルの投与開始。2日後下痢が発現し、8日目に40℃の発熱が発現。入院時、発熱、紅斑、低血圧、臨床検査値異常（白血球 1000/mm³、血清クレアチニン増加 1.5mg/dL、CRP 8.5mg/dL、白血球尿、細菌尿、血漿フィブリンモノマー/ダイマーの上昇）が認められ、尿路性敗血症が示唆された。抗レトロウイルス薬は中止され、抗生剤治療（スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム、ロキシスロマイシン）を開始。2日以内に発熱消失、臨床検査値正常化し、患者は回復した。4日後、抗レトロウイルス治療を再開。アバカビル投与2時間後、発熱、頻脈、血圧低下（70/30mmHg）、乏血性ショックが発現し、アドレナリン及び8Lの補液投与にも難治性であった。白血球減少（1,500/mm³）、血清クレアチニン増加（1.3mg/dL）が認められた。高用量のデキサメタゾン及び抗ヒスタミン剤の投与により循環系の安定をはかった。</p> <p>アバカビル治療患者に対しては、治療開始4週間は注意深く観察するべきである。高熱の発現は感染症の併発と誤解し、再投与によって致死的な結果をもたらす可能性がある。</p>

- 1.1.5 患者に過敏症について必ず説明し、「過敏症を注意するカード（「XⅢ. 備考」の項参照）」を常に携帯するよう指示すること。また、本剤による過敏症を発現した患者には、二度とアバカビル含有製剤（本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠）を服用しないよう十分指導すること。
- アバカビル含有製剤の再投与を防ぐために、「再投与禁止カード（「XⅢ. 備考」の項参照）」を作成している。本剤による過敏症を発現した患者には本カードを渡し、担当医又は医療機関を変える場合には新しい担当医に本カードを提示し、本剤による過敏症の既往歴があることを伝えるよう十分指導すること。また、投与中止後、患者が間違えて本剤を再び服用しないように、患者の手元に本剤を残さないよう注意すること。
- 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。B型肝炎を合併している患者に対して本剤を使用する際には、ゼフィックス錠の添付文書を参照すること。

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）
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [1.1.1-1.1.5、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]
- 2.2 重度の肝障害患者 [9.3.1、16.6.2 参照]

【解説】

- 2.1 本剤の成分（特に、アバカビル）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の症状（生命を脅かすほどの血圧低下等）が発現し、死に至る可能性がある。
- 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、本剤の投与は行わないこと。特に、アバカビルによる過敏症の既往歴（再投与禁止カードの所持）やアバカビルの服用経歴・中止理由等について十分確認の上、アバカビルに対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を決して行わないこと。

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

成分・含量	1錠中にドルテグラビルナトリウム 52.6mg（ドルテグラビルとして 50mg）、アバカビル硫酸塩 702mg（アバカビルとして 600mg）、ラミブジン 300mg を含有する。
添加物	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、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、黒酸化鉄、三二酸化鉄、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン

（本剤の添付文書【組成・性状】の項から抜粋）

- 2.2 重度の肝障害を有する患者を対象とした、アバカビルの薬物動態試験は実施されていない。しかし、軽度の肝障害患者では肝障害のない患者と比較して、アバカビルの血中濃度が上昇するとの試験結果*が得られていることから、重度の肝障害患者に対し本剤を投与した場合、軽度の肝障害患者に比べ、さらに血中濃度が上昇し、その結果、重篤な有害事象が発現する可能性が考えられる。したがって、重度の肝障害患者に対しては安全性を考慮して本剤の投与を禁忌とした。

*軽度の肝障害患者群（Child-Pugh による肝硬変の重症度分類のスコア：5～6）と対照群（肝障害なし）の薬物動態を比較した結果、軽度の肝障害患者群では対照群と比較し、アバカビルの曝露量（AUC）及び半減期がそれぞれ 1.89 倍及び 1.58 倍増加した⁸⁵⁾。

肝障害患者における用量の目安は示されていないが、減量が必要な場合には、個別のドルテグラビル製剤（テビケイ錠）、アバカビル製剤（ザイアジェン錠）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を使用し、用量を調節すること（「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項（3）及び【解説】参照）。

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 本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。[1.1.1-1.1.5、2.1、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]
- ・アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与により初回より重篤な再発が認められる。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるため、アバカビルによる過敏症が疑われた患者には、決して再投与しないこと。
 - ・アバカビル含有製剤を中止した理由を再度検討し、アバカビルと過敏症との関連性が否定できない場合は再投与しないこと。
 - ・投与中止前に過敏症の主な症状（皮疹、発熱、胃腸症状等）の 1 つのみが発現していた患者には、本剤の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、必要に応じて入院のもとで投与を行うこと。
 - ・過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対しても、直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を行うこと。
- 8.3 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
- ・本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む 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。
- アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されている徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸症状（嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等）及び呼吸器症状（呼吸困難、咽頭痛、咳等）等が発現した場合は、直ちに担当医に報告し、本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。また、過敏症を注意するカードは常に携帯すること。[1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、11.1.1、15.1.1 参照]
- アバカビル含有製剤の再投与により重症又は致死的な過敏症が数時間以内に発現する可能性がある。したがって、本剤の服用を中断した後に再びアバカビル含有製剤を服用する際には、必ず担当医に相談すること。担当医又は医療施設が変わる場合には本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えること。[1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、11.1.1、15.1.1 参照]
- 本剤を含む現在の抗 HIV 療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者への 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。
- 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。

- 8.4 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築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（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。
- 8.5 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。[9.1.1、11.1.5 参照]
- 8.6 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。[9.1.2、11.1.10 参照]
- 8.7 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。[11.1.4、11.1.6-11.1.9 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を発現する。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、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項及び【解説】、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項及び【解説】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 アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与によって初回よりも重篤な再発が認められることがある。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるため、本剤は、アバカビルによる過敏症が疑われた患者には、決して再投与しないこと。また、本剤の再投与を考慮する場合は、以下の点に注意すること。

- アバカビル含有製剤の投与中止前に過敏症の主要な症状（皮疹、発熱又は胃腸症状等）が 1 つだけしか認められず、過敏症と診断されなかった患者において、アバカビル含有製剤の再投与後に過敏症を発現した症例が報告されている。本剤の有益性が危険性を上回り、再投与が必要と判断される場合は、必要に応じ、入院のもとで投与すること。

●アバカビル含有製剤の投与中止前に、過敏症の症状又は徴候が認められなかった患者においても、アバカビル含有製剤再投与後に過敏症が発現したとの報告⁹¹⁾がある。このような例はごくまれ⁹²⁾であるが、これらの患者に対して再投与を行う場合も、救急処置が受けられる環境で行うこと。

- 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。本剤の使用に際しては、次の事項について、患者又はそれに代わる適切な方によく説明し、同意を得た後に使用すること。
- ・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場合がある。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、アバカ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。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。
 - ・本剤の有効成分であるドルテグラビル、アバカ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ことから、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。
 - ・患者に「過敏症を注意するカード（「XⅢ. 備考」の項参照）」を常に携帯し、本カードに記載されている徴候又は症状があらわれた場合は、直ちに担当医に報告するよう指導すること。
詳しくは「1. 警告内容とその理由」の項 1.1.5 及び【解説】、「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項 11.1.1 及び【解説】を参照すること。
 - ・本剤の再投与時は、必ず担当医に相談するよう、指示すること。
また、担当医又は医療施設を変更する場合には、本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えるよう、患者を指導すること。
 - ・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、膣液中の HIV 量とは必ずしも相関しない場合があり⁹³⁾、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。
したがって、本剤服用中も他者への感染の危険性がある旨を、患者又はそれに代わる適切な方に十分説明すること。

- 8.4 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³⁾（平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 2014 年 3 月改訂）によると、免疫不全のある HIV 感染者に対して有効な抗 HIV 治療を開始後、数ヵ月以内に日和見感染症等の疾患が発症、再発、再増悪した場合を免疫再構築炎症反応症候群（Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome : IRIS）と呼んでいる。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⁹⁴⁾。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いとされている。しかしながら、エビデンスに基づく IRIS を回避するための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。

- 8.5 アバカビル又はラミブジンの投与により膵炎があらわれることがある。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し、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。

アバカビル投与後に膵炎が発現した症例の概要を「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項【解説】11.1.5に記載しているので、参照すること。

- 8.6 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を実施し、身体状況等を十分に観察すること。また、免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）又は肝炎治療の中止による B 型肝炎の再燃に伴ってトランスアミナーゼの上昇が発現した症例が認められたことから、HBV 及び HCV を重複感染している患者に対しては、B 型又は C 型肝炎の治療を開始することや、治療を継続することが推奨される。

- 8.7 ヌクレオシド系 HIV 逆転写酵素阻害剤（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であるが、重度の場合には心筋収縮の障害、カテコールアミンに対する末梢血管の反応性障害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、本剤を含む抗 HIV 療法により、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であるが、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。

アバカビル投与後に乳酸アシドーシスが発現した症例の概要を「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項【解説】11.1.6に記載しているので、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 膵炎を発症する可能性のある患者（膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者）

膵炎を再発又は発症する可能性がある。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。[8.5、11.1.5 参照]

9.1.2 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。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。[8.6、11.1.10 参照]

9.1.3 B 型肝炎ウイルス感染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]

【解説】

- 9.1.1 アバカビル又はラミブジンの投与により膵炎が発現することがある。

詳しくは「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 8.5 及び【解説】、「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項 11.1.5 及び【解説】を参照すること。

- 9.1.2 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。

- 9.1.3 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。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。B型慢性肝炎を合併している患者に対して本剤を使用する際には、ゼフィックス®錠の添付文書を参照すること。

(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（Ccrが50mL/min未満）を有する患者

ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。[5.5、16.6.1 参照]

【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。

したがって、Ccr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、高い血中濃度が持続する結果、副作用が発現するおそれがあり、これらの患者では減量が必要となる場合がある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者

投与しないこと。アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。[2.2 参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝障害患者

アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。[5.5、16.6.2 参照]

【解説】

- 9.3.1 重度の肝障害を有する患者を対象とした、アバカビルの薬物動態試験は実施されていない。しかし、軽度の肝障害患者では肝障害のない患者と比較して、アバカビルの血中濃度が上昇するとの試験結果*が得られていることから、重度の肝障害患者に対し本剤を投与した場合、軽度の肝障害患者に比べ、さらに血中濃度が上昇し、その結果、重篤な有害事象が発現する可能性が考えられる。したがって、重度の肝障害患者に対しては安全性を考慮して本剤の投与を禁忌とした（「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2 及び【解説】参照）。

*軽度の肝障害患者群（Child-Pughによる肝硬変の重症度分類のスコア：5～6）と対照群（肝障害なし）の薬物動態を比較した結果、軽度の肝障害患者群では対照群と比較し、アバカビルの曝露量（AUC）及び半減期がそれぞれ1.89倍及び1.58倍増加した⁸⁵⁾。

肝障害患者における用量の目安は示されていないが、減量が必要な場合には、個別のドルテグラビル製剤（テビケイ錠）、アバカビル製剤（ザイアジェン錠）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を使用し、用量を調節すること。

- 9.3.2 アバカビルは、肝障害患者において血中濃度が増加するとの報告がある。したがって、軽度又は中等度の肝障害患者では減量が必要となる場合がある。なお、重度の肝障害患者に対しては本剤の投与は禁忌である。

(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】

下記の「(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。

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⁹⁵⁾。

[9.4 参照]

動物実験においてドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンに関して次のことが報告されている。

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⁶³⁾。

9.5.2 アバカビル

動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤を通過することが示されている。また、動物（ラットのみ）において、アバカビルの 500mg/kg/日又はそれ以上の投与量（臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の約 28 倍）で、胚又は胎児に対する毒性（胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加）が認められたとの報告がある。

9.5.3 ラミブジン

ラミブジンは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。

9.5.4 アバカビル/ラミブジン共通

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。

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。[9.4 参照]

【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、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/NICHD 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 B₁₂ 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。

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。

9.5.1 ドルテグラビル

ラットにおける生殖発生毒性試験で、ドルテグラビルの胎盤移行が認められている。参考として、ドルテグラビルの動物における生殖発生毒性試験の結果を以下に示す。

<参考：生殖発生毒性試験結果>

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 1000mg/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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.5.2 アバカビル

ラットにおいて、アバカビル及びその代謝物が胎盤を通過することが報告されている⁹⁶⁾。また、以下の次世代に対する影響が報告されている。

試験種	結果
ラット受胎能及び一般生殖能	500mg/kg/日：吸収胚数の高値、胎児体重の低値
ラット胚・胎児発生	1,000mg/kg/日：胎児体重の低値、頭臀長の低値、全身浮腫、骨格奇形及び変異の発現頻度の高値
ラット出生前・後発生及び母体機能	≥500mg/kg/日：死産児数の高値、出生児体重の低値

投与量：塩表示量

9.5.3 ラミブジン

妊娠中にラミブジンを服用した患者の出生児では、血清中ラミブジン濃度が母親と同程度であり、ラミブジンが胎盤を通過することが報告されている⁶⁵⁾。また、以下の次世代に対する影響が報告されている。

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

9.5.4 アバカビル／ラミブジン共通

妊娠中にヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤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との報告⁹⁷⁾がある。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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⁶³⁾。

9.6.2 アバカビル

アバカビルの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.9 であることが報告されている⁶⁶⁾（外国人データ）。

9.6.3 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： $<0.5\text{-}8.2\mu\text{g/mL}$ ）⁶⁷⁾（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 ドルテグラビルがヒトの乳汁中に移行するか否かは不明であるが、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ため、授乳を避けさせること。
アバカビル及びラミブジンの乳汁移行性については、以下の報告がある。

アバカビル及びラミブジンの乳汁移行性：

薬剤	ラット	ヒト
アバカビル及びその代謝物	あり ³¹⁾	あり ⁶⁶⁾
ラミブジン	あり	あり ⁶⁷⁾

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

小児に対する使用経験がなく、これらの小児等に対する本剤の安全性は確立していない。

(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。

【解説】

高齢者を対象とした本剤による薬物動態に関する臨床試験は実施していない。

一般に高齢者では肝機能、腎機能、心機能等の生理機能が低下していることが多く、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ため、副作用の発現頻度が増加する可能性がある。

したがって、高齢者に対して本剤を投与する場合には、患者の状態を観察しながら十分に注意して投与する必要がある。

7. 相互作用

10. 相互作用

ドルテグラビルは主に UGT1A1 の基質であり、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。
[16.4.1、16.7.1 参照]

【解説】

本剤はドルテグラビル、アバカ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。

ドルテグラビル、アバカビル又は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、ドルテグラビル、アバカビル又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、アバカ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、ドルテグラビル、アバカビル又はラミブジンの有効血中濃度の不足をきたす結果、薬剤耐性ウイルスの発現を招くおそれがあるので、注意すること。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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。
エトラピリン [7.2、7.3、16.7.2 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 52%、 C_{τ} で 88%低下させたとの報告がある。 ⁹⁸⁾	これらの薬剤が 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。
エファピレンツ [7.3、16.7.2 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 39%、 C_{τ} で 75%低下させたとの報告がある ⁹⁹⁾ 。	
ネビラピン [7.3 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。	
ホスアンプレナビルカルシウム水和物+リトナビル [16.7.2 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 24%、 C_{τ} で 49%低下させたとの報告がある ¹⁰⁰⁾ が、INSTI の投与経験のない患者に対しては、用量調節の必要はない。	ホスアンプレナビルが 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。
カルバマゼピン [7.3、16.7.2 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 33%、 C_{τ} で 73%低下させたとの報告がある ¹⁰¹⁾ 。	カルバマゼピンが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
フェニトイン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	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 [7.3、16.7.2 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 43%、 C_{τ} で 72%低下させたとの報告がある ¹⁰²⁾ 。	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 [16.7.2 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 72%、 C_{24} で 74%低下させる ¹⁰³⁾ 。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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
鉄剤、カルシウム含有製剤 （サプリメント等） [16.7.2 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 35%、 C_{24} で 32% 低下させる ¹⁰³⁾ 。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 [16.7.2 参照]	メトホルミンの血漿中濃度をドルテグラビル 50mg 1 日 1 回投与時及び 1 日 2 回投与時に C_{max} でそれぞれ 66% 及び 111% 上昇させる ¹⁰⁴⁾ 。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。
アルコール（飲酒） [16.4.2、16.7.2 参照]	アバカビルの代謝はエタノールによる影響を受ける。アバカビルの AUC が約 41% 増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかったとの報告がある ¹⁰⁵⁾ 。	アバカビルがアルコールデヒドロゲナーゼの代謝基質として競合すると考えられている。
メサドン塩酸塩 [16.7.2 参照]	メサドンのクリアランスが 22% 増加したことから、併用する際にはメサドンの増量が必要となる場合があると考えられる。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった（ C_{max} が 35% 減少し、 t_{max} が 1 時間延長したが、AUC は変化しなかったとの報告がある）。	機序不明
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。	腎臓における排泄がラミブジンとトリメトプリムで競合す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。
エムトリシタビン	細胞内におけるエムトリシタビン三リン酸化体が減少し、ラミブジン及びエムトリシタビンの効果が減弱するとの報告がある。	エムトリシタビンにより選択される HIV-1 逆転写酵素遺伝子の耐性変異はラミブジンと同様に M184V/I が主であり、ラミブジンとエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性は類似している。

【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による重篤な副作用発現が報告されている¹⁰⁶⁾ ため、併用中は注意深く観察すること。

エトラピリン⁹⁸⁾、エファビレンツ⁹⁹⁾、ネビラピン

これらの薬剤は肝代謝酵素である 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血漿中濃度が低下することが報告されている。これらの薬剤と併用する場合には、注意して投与する必要がある。

ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル¹⁰⁰⁾

ホスアンプレナビルは 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血漿中濃度が低下することが報告されている。

HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者に対しては、用量調節の必要はない。

カルバマゼピン¹⁰¹⁾

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血漿中濃度が低下することが報告されている。

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 時間後に投与すること。

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血漿中濃度が低下する可能性がある。ドルテグラビルとこれらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウを併用した薬物動態に関する臨床試験成績は得られていないため、これらの薬剤との併用は避けること。

リファンピシン¹⁰²⁾

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血漿中濃度が低下することが報告されている。

多価カチオン（Mg, Al 等）含有製剤¹⁰³⁾、鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等）

ドルテグラビルはマグネシウム、アルミニウム等の多価カチオン、鉄及びカルシウムと錯体を形成するため、ドルテグラビルの吸収が阻害されて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、本剤は多価カチオン含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後に投与することが推奨される。また、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¹⁰⁴⁾

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血漿中濃度が上昇することが報告されている。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。

アルコール（飲酒）

アバカビルの代謝にアルコールデヒドロゲナーゼが関与していることから、HIV 感染症男性患者 24 例を対象にアバカビルとエタノールとの薬物動態学的相互作用が検討されている¹⁰⁵⁾。その結果、アバカビルの AUC が増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかった。

メサドン塩酸塩

機序は不明であるが、アバカビルとの併用により、メサドンのクリアランスが増加することが報告されている¹⁰⁷⁾。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった。

本剤と併用する場合には、メサドンの血中濃度が低下するおそれがあるので、血中濃度をモニタリングし、メサドンの禁断症状の発現に十分注意すること。メサドンの増量が必要となる場合がある。

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・トリメトプリム合剤の併用により、ラミブジンの AUC が増加し、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¹⁰⁸⁾されている。

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・トリメトプリム合剤（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・トリメトプリム合剤を併用する場合、副作用の発現など患者の臨床症状に注意すること。

ソルビトール

ラミブジン経口液剤を単回投与した時の血漿中薬物動態に対するソルビトール含有液剤の影響を評価した結果、ソルビトールとラミブジンの併用により、ラミブジンの AUC は、ソルビトール量に依存して減少したとの報告がある。

エムトリシタビン

ラミブジンとエムトリシタビンは薬剤耐性を含むウイルス学的特性が類似している。また、ラミブジンとエムトリシタビン（エムトリバカプセル）を併用した場合、細胞内におけるエムトリシタビン三リン酸化体が減少し、両剤の効果が減弱することが報告されている。

なお、ラミブジンとエムトリシタビンを併用した薬物動態に関する臨床試験成績は得られていない。

1) ドルテグラビルナトリウム単独投与での成績

<外国人における成績>

ドルテグラビルが併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響

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/非併用時の併用薬剤の薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）；影響なし=1.00		
			C _τ 又はC ₂₄	AUC	C _{max}
エチニルエストラジオール 0.035mg	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	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	25mg 1日1回	10	—	0.95 (0.79, 1.15)	—
Norelgestromin (国内未発売) 0.25mg	50mg 1日2回	15	0.93 (0.85, 1.03)	0.98 (0.91, 1.04)	0.89 (0.82, 0.97)
リルピピリン 25mg 1日1回	50mg 1日1回	16	1.21 (1.07, 1.38)	1.06 (0.98, 1.16)	1.10 (0.99, 1.22)
テノホビル ジソプロ キシルフマル酸塩 300mg 1日1回	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	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	50mg 1日2回	14	—	2.45 (2.25, 2.66)	2.11 (1.91, 2.33)

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。」である。

併用薬がドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響

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比 (90%信頼区間); 影響なし=1.00		
			C _τ 又は C ₂₄	AUC	C _{max}
アタザナビル 400mg 1日1回	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 300+100mg 1日1回	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 ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回	50mg 1日1回	15	0.92 (0.82, 1.04)	1.01 (0.91, 1.11)	0.97 (0.87, 1.08)
ダルナビル+リトナビル 600+100mg	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	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 200mg 1日2回	50mg 1日1回	15	0.12 (0.09, 0.16)	0.29 (0.26, 0.34)	0.48 (0.43, 0.54)
エトラビル+ダルナビル+リトナビル 200mg+600mg+100mg 1日2回	50mg 1日1回	9	0.63 (0.52, 0.76)	0.75 (0.69, 0.81)	0.88 (0.78, 1.00)
ホスアンプルナビル+リトナビル 700mg+100mg 1日2回	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	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	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	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	50mg 単回	16	0.68 (0.56, 0.82)	0.67 (0.55, 0.81)	0.65 (0.54, 0.77)
オメプラゾール 40mg 1日1回	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)	50mg 1日1回	12	1.17 (1.06, 1.28)	1.11 (1.03, 1.20)	1.06 (0.99, 1.14)

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有）を食事の有無にかかわらず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

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比 (90%信頼区間) ; 影響なし=1.00		
			C _τ 又は C ₂₄	AUC	C _{max}
リファンピシン ^a 600mg 1日1回	50mg 1日2回 ^a	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 ^b 600mg 1日1回	50mg 1日2回 ^b	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	50mg 1日1回	9	0.70 (0.57, 0.87)	0.95 (0.82, 1.10)	1.16 (0.98, 1.37)
リルピピリン 25mg 1日1回	50mg 1日1回	16	1.22 (1.15, 1.30)	1.12 (1.05, 1.19)	1.13 (1.06, 1.21)
Tipranavir (国内未発売) +リトナビル 500+200mg 1日2回	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時間ごと	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時間ごと	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	50mg 1日1回	14	0.27 (0.24, 0.31)	0.51 (0.48, 0.55)	0.67 (0.61, 0.73)

a 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

b 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

2) アバカビル硫酸塩単独投与での成績^{105), 109)}

<外国人における成績>

アバカビルの主要代謝酵素であるアルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼ系への阻害効果を *in vitro* 試験において検討した結果、アバカビル自身、これらの酵素を阻害しなかった。

ヒト肝スライスをを用いた *in vitro* 試験において、HIV プロテアーゼ阻害剤であるアンプレナビルはアバカビルの代謝を阻害しなかった。

アバカビルが併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	アバカビルの用量	例数	アバカビル併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均比 (90%信頼区間) ; 影響なし=1.00		
			CL _{ss} /F	AUC	C _{max}
メサドン 40mg	アバカビル 600mg 1日2回	11	1.22 (1.06-1.42)	—	—

併用薬がアバカビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	アバカビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のアバカビルの薬物動態パラメータの幾何平均比 (90%信頼区間) ; 影響なし=1.00		
			CL/F	AUC	C _{max}
メサドン 40mg	アバカビル 600mg 1日2回	12	1.18 (0.96, 1.43)	0.85 (0.70-1.04)	0.65 (0.53, 0.80)
エタノール 0.7g/kg	アバカビル 600mg 単回	24	—	1.41 (1.35-1.48)	1.15 (1.03, 1.28)

本剤の承認されている剤形は「ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠」であり、本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。」である。

3) ラミブジン単独投与での成績

<外国人における成績>

ラミブジンの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

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

8. 副作用

11. 副作用

次のような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 過敏症（頻度不明）

アバカビルの投与により発熱又は皮疹を伴う多臓器及び全身性の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、以下に示すような徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、8.3、15.1.1 参照〕

- ・皮膚
 皮疹^{注)}（通常、斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹）、多形紅斑
- ・消化器
 嘔気^{注)}、嘔吐^{注)}、下痢^{注)}、腹痛^{注)}、口腔潰瘍
- ・呼吸器
 呼吸困難^{注)}、咳^{注)}、咽頭痛、急性呼吸促迫症候群、呼吸不全
- ・精神神経系
 頭痛^{注)}、感覚異常
- ・血液
 リンパ球減少
- ・肝臓
 肝機能検査値異常^{注)}（AST、ALT 等の上昇）、肝不全
- ・筋骨格
 筋痛^{注)}、筋変性（横紋筋融解、筋萎縮等）、関節痛、CK 上昇
- ・泌尿器
 クレアチニン上昇、腎不全
- ・眼
 結膜炎
- ・その他
 発熱^{注)}、嗜眠^{注)}、倦怠感^{注)}、疲労感^{注)}、浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー^{注)} アバカビルによる過敏症発現患者のうち 10%以上にみられた症状

11.1.2 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延性の重篤な過敏症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。

- 11.1.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（頻度不明）
発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.4 重篤な血液障害（1%未満）
赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少 [8.7 参照]
- 11.1.5 肺炎（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。 [8.5、9.1.1 参照]
- 11.1.6 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）（頻度不明）
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。アバカビル及びラミブジンを含む 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。 [8.7 参照]
- 11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）
[8.7 参照]
- 11.1.8 ニューロパチー（頻度不明）、錯乱状態（1%未満）、痙攣（頻度不明）
[8.7 参照]
- 11.1.9 心不全（1%未満）
[8.7 参照]
- 11.1.10 肝機能障害（1%未満）、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。 [8.6、9.1.2 参照]

【解説】

11.1.1 過敏症

アバカビルによる過敏症の特徴は**多臓器／全身にわたる症状**であり、前述の徴候又は症状、身体所見、臨床検査値異常が報告されている。
過敏症を発現するほとんどの患者に発熱又は皮疹が認められるが、いずれの症状も認められない患者もいるため、注意すること。
患者の臨床症状に注意し、過敏症が疑われると判断された場合には速やかに投与を中止し、決して再投与は行わないこと。

	アバカビルによる過敏症発現患者のうち 10%以上にみられた症状	アバカビルによる過敏症発現患者のうち 10%未満にみられた症状
皮膚	皮疹（通常、斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹）	多形紅斑
消化器	嘔気、嘔吐、下痢、腹痛	口腔潰瘍
呼吸器	呼吸困難、咳	咽頭痛、急性呼吸促進症候群、呼吸不全
精神神経系	頭痛	感覚異常
血液		リンパ球減少
肝臓	肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇）	肝不全
筋骨格	筋痛	筋変性（横紋筋融解、筋萎縮等）、関節痛、CK（CPK）上昇
泌尿器		クレアチニン上昇、腎不全
眼		結膜炎
その他	発熱、嗜眠、倦怠感、疲労感	浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー

11.1.2 薬剤性過敏症症候群

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。

11.1.3 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) 及び皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑

海外において、アバカビルを投与中の患者に中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 及び皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑が認められたとの報告がある。

本剤投与中は観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<用語解説>

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症

スティーブンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群 : Stevens-Johnson syndrome、以下「SJS」という。) は、発熱 (38℃以上) を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。その発症原因は主に医薬品に起因すると考えられている。一方、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis、以下「TEN」という。) は、広範囲な紅斑と、全身の 10% を超える水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、発熱 (38℃以上) と粘膜疹を伴い、医薬品による重篤な皮膚障害の中で最も重篤とされている。これらの発生頻度は、人口 100 万人当たり各々年間 1~6 人、0.4~1.2 人と極めて低いものの、発症すると予後不良となる場合があり、皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残すことがある。医薬品投与後に高熱を伴う発疹等が生じて SJS、TEN の発症を疑った場合には、被疑薬の投与を中止するとともに、速やかに皮膚科の専門医へ紹介することが重要であり、本症と診断した場合は、直ちに入院させた上で、眼科や呼吸器科などとチーム医療を行う必要がある。

厚生労働省医薬局：医薬品・医療機器等安全性情報 No.290 (2012 年 4 月) より引用

11.1.4 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¹¹⁰⁾、汎血球減少、貧血¹¹¹⁾、白血球減少、好中球減少¹¹²⁾、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。

11.1.5 膵炎、11.1.6 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)

アバカビル又はラミブジン投与中の患者において、膵炎¹¹³⁾、¹¹⁴⁾ 又は乳酸アシドーシス¹¹⁵⁾、¹¹⁶⁾、¹¹⁷⁾ を発現した症例が報告されている。処置等の詳細は「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 8.5 及び【解説】、「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 8.7 及び【解説】を参照すること。

アバカビル投与中の患者において、膵炎及び乳酸アシドーシスを発現した症例の概要を、以下に示す。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者		1日投与量 投与期間	「副作用名」 経過及び処置						
性・ 年齢	使用理由 [合併症等]								
男・ 40代	HIV感染症 [C型肝炎] [血友病A]	アバカビル 600mg 約10ヵ月半	<p>「乳酸アシドーシス、急性膵炎、急性腎不全」</p> <p>8年前より抗HIV療法を開始。 投与開始日 : アバカビル投与開始。併用薬はサニルブジン、ジダノシン、エファビレンツ。</p> <p>投与10ヵ月半後 : 突然の腹痛、全身の筋肉痛、四肢のしびれ、浮腫が出現し緊急入院。薬剤性と思われる急性膵炎、急性腎不全及び高乳酸血症が認められた。NRTI（逆転写酵素阻害剤）による乳酸アシドーシスと診断。 : 本剤を含むすべての抗HIV薬の投与を中止。膵炎に対して、メシル酸ガベキサート及びウリナスタチンを投与。</p> <p>中止6日後 : 透析施行及びフルスルチアミン投与により乳酸アシドーシスが軽快。</p> <p>中止25日後 : 急性腎不全が透析施行により軽快。</p> <p>中止3ヵ月半後 : 急性膵炎が軽快。</p>						
併用薬 : サニルブジン、ジダノシン、エファビレンツ、インターフェロンアルファ（BALL-1）、ルリオクトコグアルファ（遺伝子組換え）、塩酸ロペラミド									
臨床検査値	投与中止日	中止 1日後	中止 2日後	中止 3日後	中止 4日後	中止 6日後	中止 7日後	中止 25日後	
アミラーゼ (IU/L)	1,600	—	1,009	—	418	—	113	—	
BUN (mg/dL)	20	—	38	—	40	—	—	18	
血清クレアチニン (mg/dL)	2.46	—	4.46	—	4.27	—	5.73	0.52	
乳酸 (mg/dL)	—	118	—	83	—	19	—	—	

11.1.7 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）¹¹⁸⁾の概要を示す。

症例概要
<p>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）の著明な増加を認めた。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及びプレドニゾン（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、まれに見られるラミブジンの重篤な副作用である。したがって、ラミブジン投与時には定期的な生化学検査を行うべきである。</p>

<用語解説>**横紋筋融解症¹¹⁹⁾**

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。

11.1.8 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¹²⁰⁾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¹²¹⁾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。

11.1.9 心不全

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。

11.1.10 肝機能障害、黄疸

ドルテグラビルにおいて国内外で肝機能障害、黄疸に関する症例が集積されたことから、これらに関する注意を記載している。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）。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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	不眠症、頭痛、浮動性めまい、異常な夢、うつ病、傾眠、睡眠障害	錯感覚、不安、嗜眠、自殺企図	末梢性ニューロパチー、感情障害、自殺念慮
消化器	悪心、下痢、嘔吐、鼓腸、腹部膨満、消化不良、腹部不快感、胃食道逆流性疾患	上腹部痛、腹痛、胃炎	痔核、腹部硬直
肝臓		肝炎	
皮膚	そう痒症、脱毛症	発疹、ざ瘡、多汗症、皮膚炎	湿疹、毛包炎
全身症状	疲労、無力症	異常感、熱感、インフルエンザ様疾患、酪酊感、易刺激性、乳頭炎	発熱、体温調節障害、疼痛、倦怠感
代謝及び栄養障害		食欲減退	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）、アミラーゼ増加、高乳酸血症、脱水
耳及び迷路障害			耳管炎
筋骨格		関節痛、筋肉痛、筋痙直	筋障害、骨痛
感染症		鼻炎	敗血症
呼吸器		咳嗽	呼吸困難、口腔咽頭痛、肺炎、気管支炎、副鼻腔炎、呼吸障害、上気道の炎症
血液			リンパ球減少症、リンパ節症
心臓			心筋症
臨床検査		ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、肝機能検査異常、血中ブドウ糖増加、体重増加	体重減少、血中ブドウ糖減少、総蛋白増加、総蛋白減少、血中重炭酸塩増加、血中重炭酸塩減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、平均赤血球容積増加

【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、海外臨床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。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用とその発現状況 <ドルテグラビルとアバカビル/ラミブジンを用いた試験>

安全性評価対象例数	679 例
副作用発現例数（発現頻度）	274 例（40.4%）

副作用の種類	件数（%）
胃腸障害	
悪心	79（11.6%）
下痢	36（5.3%）
嘔吐	15（2.2%）
鼓腸	13（1.9%）
腹部膨満	12（1.8%）
腹部不快感	9（1.3%）
胃食道逆流性疾患	9（1.3%）
消化不良	7（1.0%）
上腹部痛	6（0.9%）
腹痛	4（0.6%）
便秘	2（0.3%）
胃炎	2（0.3%）
口の錯感覚	2（0.3%）
口腔内潰瘍形成	1（0.1%）
排便回数増加	1（0.1%）
胃障害	1（0.1%）
胃腸障害	1（0.1%）
歯肉出血	1（0.1%）
口唇乾燥	1（0.1%）
流涎過多	1（0.1%）
舌障害	1（0.1%）
舌乾燥	1（0.1%）
歯の障害	1（0.1%）
神経系障害	
頭痛	39（5.7%）
浮動性めまい	38（5.5%）
傾眠	9（1.3%）
錯感覚	4（0.6%）
注意力障害	3（0.4%）
嗜眠	3（0.4%）
味覚異常	2（0.3%）
睡眠の質低下	1（0.1%）
失神	1（0.1%）
感覚鈍麻	1（0.1%）
記憶障害	1（0.1%）
意識レベルの低下	1（0.1%）
知覚過敏	1（0.1%）
灼熱感	1（0.1%）
睡眠時麻痺	1（0.1%）
三叉神経痛	1（0.1%）
精神障害	
不眠症	46（6.8%）
異常な夢	28（4.1%）
うつ病	13（1.9%）
悪夢	8（1.2%）
睡眠障害	8（1.2%）
不安	4（0.6%）

副作用の種類	件数（%）
リビドー減退	4（0.6%）
抑うつ気分	2（0.3%）
激越	2（0.3%）
神経過敏	2（0.3%）
初期不眠症	2（0.3%）
多幸気分	1（0.1%）
錯乱状態	1（0.1%）
自殺企図	1（0.1%）
気分変調性障害	1（0.1%）
パニック発作	1（0.1%）
パニック反応	1（0.1%）
落ち着きのなさ	1（0.1%）
皮膚及び皮下組織障害	
そう痒症	10（1.5%）
脱毛症	7（1.0%）
発疹	6（0.9%）
皮膚乾燥	3（0.4%）
ざ瘡	3（0.4%）
寝汗	2（0.3%）
多汗症	2（0.3%）
斑状丘疹状皮疹	1（0.1%）
冷汗	1（0.1%）
紅斑	1（0.1%）
顔のやせ	1（0.1%）
爪変色	1（0.1%）
脂漏	1（0.1%）
日光皮膚炎	1（0.1%）
一般・全身障害及び投与部位の状態	
疲労	33（4.9%）
無力症	9（1.3%）
異常感	2（0.3%）
熱感	2（0.3%）
インフルエンザ様疾患	2（0.3%）
酩酊感	1（0.1%）
易刺激性	1（0.1%）
乳頭炎	1（0.1%）
代謝及び栄養障害	
食欲減退	4（0.6%）
高脂血症	2（0.3%）
体脂肪異常	1（0.1%）
高血糖	1（0.1%）
低リン酸血症	1（0.1%）
空腹時血中ブドウ糖不良	1（0.1%）
ビタミンD欠乏	1（0.1%）
臨床検査	
体重増加	2（0.3%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.1%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.1%）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	件数 (%)
血中クレアチニン増加	1 (0.1%)
肝機能検査異常	1 (0.1%)
血中アルカリフォスファターゼ増加	1 (0.1%)
血中ビリルビン増加	1 (0.1%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.1%)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	4 (0.6%)
側腹部痛	2 (0.3%)
筋肉痛	1 (0.1%)
四肢痛	1 (0.1%)
筋痙縮	1 (0.1%)
感染症及び寄生虫症	
インフルエンザ	2 (0.3%)
体部白癬	1 (0.1%)
真菌感染	1 (0.1%)
胃腸炎	1 (0.1%)
鼻咽頭炎	1 (0.1%)
鼻炎	1 (0.1%)
扁桃炎	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	1 (0.1%)
喘息	1 (0.1%)
鼻漏	1 (0.1%)
しゃっくり	1 (0.1%)
咽喉刺激感	1 (0.1%)
血管障害	
ほてり	4 (0.6%)
潮紅	2 (0.3%)
高血圧	1 (0.1%)
リンパ浮腫	1 (0.1%)
末梢冷感	1 (0.1%)

副作用の種類	件数 (%)
眼障害	
眼の異常感	1 (0.1%)
眼乾燥	1 (0.1%)
光視症	1 (0.1%)
霧視	1 (0.1%)
視力低下	1 (0.1%)
血液及びリンパ系障害	
好中球減少症	2 (0.3%)
耳及び迷路障害	
回転性めまい	3 (0.4%)
腎及び尿路障害	
白血球尿	1 (0.1%)
尿意切迫	1 (0.1%)
頻尿	1 (0.1%)
免疫系障害	
薬物過敏症	3 (0.4%)
過敏症	1 (0.1%)
免疫再構築炎症反応症候群	1 (0.1%)
心臓障害	
動悸	2 (0.3%)
心不全	1 (0.1%)
肝胆道系障害	
肝炎	1 (0.1%)
生殖系及び乳房障害	
勃起不全	2 (0.3%)
亀頭炎	1 (0.1%)
傷害、中毒及び処置合併症	
肛門損傷	1 (0.1%)
過量投与	1 (0.1%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	
肛門性器疣贅	1 (0.1%)
脂肪腫	1 (0.1%)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

<p>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^{122),123)}。</p>

【解説】

処置：

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。

ドルテグラビルは血液透析によって除去される可能性は低いことが報告されている^{122),123)}。具体的なデータはないものの、ラミブジンは血液透析による除去が可能⁸¹⁾なため、必要に応じて持続血液透析による処置を考慮すること。なお、アバカビルが血液透析又は腹膜透析により除去可能か否かは明らかにされていない。

11. 適用上の注意

該当資料なし

12. その他の注意

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施されたプロスペクティブ試験（1956例）において、アバカビルの投与開始前に *HLA-B*5701* のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施し *HLA-B*5701* 保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ7.8%（66/847）、3.4%（27/803）、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ2.7%（23/842）、0.0%（0/802）であり、*HLA-B*5701* のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する（ $p < 0.0001$ ）ことが示された。また、本試験結果では *HLA-B*5701* をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた66例中30例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症症例23例全例が *HLA-B*5701* を有していた。

日本人における過敏症と *HLA-B*5701* 保有の関連性については不明であり、*HLA-B*5701* の保有率は白人では5～8%、日本人では0.1%との報告がある。[1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1参照]

15.1.2 抗 HIV 薬の多剤併用療法を受けている患者を対象に心筋梗塞の発現頻度を調査したプロスペクティブ観察疫学研究において、アバカビルの使用開始から6ヵ月以内の患者で心筋梗塞のリスクが増加するとの報告があるが、臨床試験の統合解析を実施した結果、対照群と比較してアバカビル投与群の過大な心筋梗塞のリスクは認められなかった。アバカビルと心筋梗塞の関連については、現在のところ結論は出ていない。予防措置として、アバカビルを含む抗 HIV 療法を開始する場合には、冠動脈性心疾患の潜在的リスクを考慮し、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙等の改善可能なすべてのリスク因子を最小化させるための措置をとること。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラミブジン

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 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$ 以上で陽性を示した。

マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の10倍（マウス）及び58倍（ラット）までの曝露量において、発がん性は認められなかった。

15.2.2 アバカビル

(1) 細菌を用いた試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及び *in vivo* 小核試験では陽性を認めた。これらの結果は、*in vivo* 及び *in vitro* において、本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用を有することを示している。

(2) マウス及びラットにおける長期がん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告がある（臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の21～28倍。ただし包皮腺（ヒトにおいて該当する器官は存在しない）の腫瘍については約5倍。）ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上の有益性を十分に検討すること。

(3) アバカビルを2年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認められた（臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の7～21倍の用量）。

【解説】

15.1 *HLA-B*5701* 対立遺伝子のスクリーニングを実施し、アバカビルによる過敏症の発現頻度についてプロスペクティブに検討した海外試験の結果¹²⁴⁾が報告されている。本試験において、アバカビルの投与開始前に *HLA-B*5701* 対立遺伝子をスクリーニングし、この対立遺伝子を有している患者へのアバカビルの投与を避けることにより、過敏症の発現頻度が低下することが示された。一方、日本人 HIV

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

感染症患者におけるアバカビルによる過敏症の発現頻度に関する報告¹²⁵⁾では、アバカビル又はアバカビル/ラミブジンを投与された HIV 感染症患者を対象としたアバカビルを含むレジメンの安全性を検討した試験（536 例）において、アバカビルによる過敏症を発現した症例は 7 例（1.3%、95%信頼区間:0.3~2.3%）であり、過敏症を発現した 7 例のうち 6 例については HLA が調べられていたが、HLA-B*5701 対立遺伝子を保有していなかった。一般に HLA-B*5701 対立遺伝子の保有率には人種差があることが知られており、白人の保有率は 5~8%¹²⁶⁾、日本人の保有率は 0.1%¹²⁷⁾ との報告があることから、日本人における HLA-B*5701 対立遺伝子の保有率は低いものと考えられるが、日本人を対象としたアバカビルによる過敏症と HLA-B*5701 対立遺伝子の関連性については十分に検討されておらず、日本人におけるアバカビルによる過敏症と HLA-B*5701 保有の関連性については不明である。

15.1.2 抗 HIV 薬の多剤併用療法を受けている患者を対象に心筋梗塞の発現頻度を調査したプロスペクティブ観察疫学研究において、アバカビルの使用開始から 6 ヶ月以内の患者で心筋梗塞のリスクが増加するとの報告¹²⁸⁾があるが、臨床試験の統合解析を実施した結果、対照群と比較してアバカビル投与群の過度な心筋梗塞のリスクは認められなかった。アバカビルと心筋梗塞の関連については、現在のところ結論は出ていない。

予防措置として、アバカビルを含む抗 HIV 療法を開始する場合には、冠動脈性心疾患の潜在的リスクを考慮し、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙等の改善可能なすべてのリスク因子を最小化させるための措置をとること。

15.2.1 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 (300µg/mL)
	あり	陽性 (2,292.5µg/mL)
マウスリンフォーマ TK 試験	なし	陽性 (≥2,000µg/mL)
<i>In vivo</i> 骨髄小核試験* ¹		陰性

/: 該当せず、*¹: 使用動物はラット

15.2.2 (1) 以下に示したとおり、アバカビルについて、遺伝毒性試験で陽性の結果が得られており、アバカビル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。

アバカビルの遺伝毒性試験成績

試験種	代謝活性化	アバカビル
ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験	なし	陽性 (≥100µg/mL* ¹)
	あり	陽性 (≥2,800µg/mL* ¹)
マウスリンフォーマ TK 試験	なし	陽性 (250µg/mL* ¹)
<i>In vivo</i> 骨髄小核試験* ²		陽性 (1,000mg/kg/日* ¹)

/: 該当せず、*¹: 塩表示量、*²: 使用動物はマウス

15.2.2 (2)、(3) 以下に示したとおり、アバカビルについては、マウス及びラットの長期がん原性試験において、薬剤に関連した腫瘍及び軽度心筋変性の発生が報告されている。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。

アバカビルの長期がん原性試験成績：

動物種		マウス			ラット		
投与量（mg/kg/日）*		55	110	330	30	120	600
腫瘍性病変							
包皮腺	扁平上皮癌		✓	✓			✓
陰核腺	扁平上皮癌			✓			✓
肝臓	肝細胞癌						✓
膀胱	移行上皮癌						✓
リンパ節	血管肉種						✓
皮下組織	血管肉種						✓
非腫瘍性病変							
心臓	心筋変性（軽度）			✓			✓

*：遊離塩基換算量

Ⅷ. 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¹²⁹⁾

試験項目	動物種	方法/観察項目	投与方法	投与量 ^a 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、20 μ M	10 及び 20 μ M 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 ($C_{max}=87.1\mu\text{g/mL}$) から外挿して、ヒトにドルテグラビルを 50mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与した時に予想される C_{max} のそれぞれ約 24 及び 21 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 ($AUC_{0-24}=1,360\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) から外挿して、ヒトにドルテグラビルを 50mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与した時に予想される AUC_{0-24} (それぞれ $53.6\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 又は $75.1\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) のそれぞれ約 25 又は 18 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 ($C_{max}=20.1\mu\text{g/mL}$; $AUC_{0-24}=259\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)、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 C_{max} は、ヒトにドルテグラビルを 50mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与した時に予想される C_{max} 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 8.38 $\mu\text{g/mL}$ 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 (20 μM 又は 8.4 $\mu\text{g/mL}$) において、hERG チャネル電流が 16.1% 阻害されただけであり、 IC_{50} 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 回又は 1 日 2 回経口投与した時に得られる遊離型 C_{max} (それぞれ 0.037 $\mu\text{g/mL}$ 又は 0.042 $\mu\text{g/mL}$; 蛋白結合率 99% に基づく) のそれぞれ約 227 及び 200 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 (250mg ; 50mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与時に比べてそれぞれ約 3 及び 2 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。

アバカビル硫酸塩

アバカビルの中枢及び自律神経系、呼吸・循環器系に対する一般薬理試験の結果、マウスにおいて 500mg/kg 以上の経口投与により眼瞼痙攣、軽度の体温低下が認められた。麻酔イヌを用いた検討ではアバカビル 50mg/kg 以上の静脈内投与により、呼吸数増加（15 回/分）、血圧低下[17 ± 7 （平均値±標準誤差）%]、心拍数の一過性の上昇が認められた。この他、モルモット摘出気管支を用いた検討では 3×10^{-5} M 以上の適用で、摘出気管支の弛緩が認められた。

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 カ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**1) 副次的薬理試験****ドルテグラビルナトリウム¹²⁹⁾**

93 種のリガンド、酵素、受容体及び単離組織ファンクショナルアッセイにおいて、ドルテグラビルは概ね不活性であったが、メラノコルチン（MC4）受容体にのみ $10 \mu\text{M}$ で 64%の抑制を示した。

アバカビル硫酸塩

ラット、モルモット及びウサギの組織を用いて、アバカビル（ $10 \mu\text{M}$ ）の各種神経伝達物質受容体に対する親和性を検討した結果、アデノシン受容体（A1、A2）、アドレナリン受容体（ α_1 、 α_2 、 β ）、アンジオテンシン II 受容体、ベンゾジアゼピン受容体、カルシウムチャネル（ジヒドロピリジン、フェニルアルキルアミン）、アセチルコリン受容体（M1、M2）、ドパミン 2 受容体、GABA_A 連動クロライドチャンネル、グルタミン酸受容体、LT-D4 受容体、ニューロテンシン受容体、PAF 受容体及びセロトニン受容体（5HT1A、5HT2）の各受容体に対して特異的なリガンドの結合に影響を与えなかった。

ラミブジン

該当資料なし

2) 薬力学的薬物相互作用試験**ドルテグラビルナトリウム¹³⁰⁾**

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。

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¹³¹⁾

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¹³¹⁾の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。

アバカビル硫酸塩

動物種	投与経路	致死量 (中央値) mg/kg
マウス	経口	♂ 1,731.7
		♀ >1,900
ラット		>2,000

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	2,000×2 4時間間隔 で2回投与	♂ ♀	10 10	0 0	2,000mg/kg ×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	1,500×2 12時間間隔 で2回投与	♂ ♀	3 3	0 0	1,500mg/kg ×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¹³¹⁾

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¹³¹⁾の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: C_{max}=47µg/mL、AUC₀₋₂₄=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¹³¹⁾の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： $C_{max}=5.1\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-24}=39\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）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。

アバカビル硫酸塩

マウス6ヵ月間試験における330mg/kg/日、サル12ヵ月間試験における300mg/kg/日、ラット3ヵ月間試験における530mg/kg/日までの投与量ではほとんど所見はみられず、またいずれも回復性であった。これらの試験における主な毒性所見は肝にみられ、肝細胞肥大、肝重量増加、コレステロール・トリグリセライド等の上昇であった。また、その程度は投与量、曝露量及び投与期間に相関した。

ラミブジン

- 1) ラットを用いた経口投与1ヵ月試験（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ヵ月試験（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回/日と推定された。
- 3) イヌを用いた経口投与3ヵ月試験（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ヵ月試験（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ヵ月試験（45、260、1,000（雄性）、1,500（雌性）/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¹³¹⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験及び L5178Y 細胞を用いた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。

アバカビル硫酸塩

細菌を用いた復帰突然変異試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験で変異原性陽性の結果が得られた。これらの結果は他のヌクレオシド誘導体においても同様にみられるものであった (*in vitro*)。

ラミブジン

細菌を用いた復帰突然変異試験、*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¹³¹⁾

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¹³¹⁾

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 33 又は 24 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 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量（AUC）のそれぞれ約 0.3 又は 0.2 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 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量（AUC）のそれぞれ約 0.6 又は 0.4 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 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量（AUC）のそれぞれ約 32 又は 23 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 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量（AUC）のそれぞれ約 25 又は 18 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。

アバカビル硫酸塩

ウサギでは胎児に異常はみられなかったが、ラットでは、重篤な母動物毒性を引き起こす投与量において、死産児の増加、胎児浮腫、外形異常及び変異がみられた。しかし、次世代の発生、また親動物の生殖能に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

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¹³¹⁾

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

ドルテグラビルナトリウム¹³¹⁾

1) 光毒性試験

ドルテグラビルは紫外可視領域 (290~700nm) に吸収スペクトルを有する (310、325 及び 340nm に極大吸収) が、臨床及び非臨床試験において懸念される所見が皮膚及び眼部に認められておらず、光毒性のリスクは極めて低いものと考えられたことから、光毒性試験は実施していない。

アバカビル硫酸塩

1) 感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法による。皮内投与及び閉塞貼付による感作後、閉塞パッチにより惹起) では陰性であった。

2) 細胞障害性

アバカビルは、樹立化ヒトリンパ球系細胞に対してザルシタビンより弱く、ジドブジンと同等、ジダノシンより強い障害性を示した。また、ヒト造血前駆細胞に対しては高用量で障害性を示したが、ジドブジンに比べると顕著に弱いものであった (*in vitro*)。

ラミブジン

1) 抗原性

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：トリーメク配合錠 劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：ドルテグラビルナトリウム 劇薬
アバカビル硫酸塩 劇薬
ラミブジン 劇薬

2. 有効期間

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

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

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

アバカビル硫酸塩及びラミブジン

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)

エプジコム配合錠 (ラミブジン及びアバカビル硫酸塩の配合剤：HIV 感染症治療薬)

ザイアジェン錠 300mg (アバカビル硫酸塩：HIV 感染症治療薬)

同 効 薬：ジドブジン、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

2014年8月22日 (米国承認日)

X. 管理的事項に関する項目

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
トリーメク配合錠	2015年3月16日	22700AMX00630000	2015年3月25日	2015年4月10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

2015年3月16日～2024年3月23日*

* ドルテグラビルを含有するテビケイ錠 50mg の残余期間

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
トリーメク 配合錠	6250106F1021	6250106F1021	124088701	622408801

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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Health and Human Services (HHS) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, Recommendation on Integrase Inhibitor Use in Antiretroviral Treatment-Naive HIV-Infected Individuals from the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (November 13, 2014), available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- 2) Günthard, H. F., et al. : JAMA. 2014 ; 312(4) : 410-425. (PMID : 25038359)
- 3) 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. HIV 感染症治療ガイドライン, 2014 年 3 月
- 4) HIV 感染症治療研究会. HIV 感染症「治療の手引き」第 17 版, 2013 年 12 月
- 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.
- 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) 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)
- 8) 社内資料 : 海外第 I 相試験 (ING113097) [V000006]
Song, I. H., et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2013 ; 2 (4) : 342-348. (PMID : 26097786)
- 9) 社内資料 : 海外第 I 相試験 (ING114580) [V000053]
Weller, S., et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 ; 66 (4) : 393-398. (PMID : 24798770)
- 10) 社内資料 : 海外臨床試験 (ING111521) [V000008]
Min, S., et al. : AIDS. 2011 ; 25 (14) : 1737-1745. (PMID : 21716073)
- 11) 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)
- 12) 社内資料 : 海外臨床試験 (ING113086) [V000010]
Raffi, F., et al. : Lancet. 2013 ; 381 (9868) : 735-743. (PMID : 23306000)
Raffi, F., et al. : Lancet Infect Dis. 2013 ; 13 (11) : 927-935. (PMID : 24074642)
- 13) 社内資料 : 海外臨床試験 (ING114467) [V000011]
Walmsley, S. L., et al. : N Engl J Med. 2013 ; 369 (19) : 1807-1818. (PMID : 24195548)
Walmsley, S. L., et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 ; 70 (5) : 515-519. (PMID : 26262777)
- 14) 社内資料 : 海外臨床試験 (ING111762) [V000001]
Cahn, P., et al. : Lancet. 2013 ; 382 (9893) : 700-708. (PMID : 23830355)
- 15) 社内資料 : 海外臨床試験 (ING116070) [V000026]
Letendre, S. L., et al. : Clin Infect. 2014 ; 59 (7) : 1032-1037. (PMID : 24944232)
- 16) 社内資料 : 海外臨床試験 (ING114915) [V000054]
Clotet, B., et al. : Lancet. 2014 ; 383 (9936) : 2222-2231. (PMID : 24698485)
Molina, J. M., et al. : Lancet HIV. 2015 ; 2 (4) : e127-136. (PMID : 26424673)
- 17) 社内資料 : 海外臨床試験 (201147)
- 18) 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)
- 19) Kumar, P. N., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1999 ; 43 : 603-608. (PMID : 10049274)
- 20) Chittick, G. E., et al. : Pharmacotherapy. 1999 ; 19 (8) : 932-942. (PMID : 10453964)
- 21) 角尾道夫ほか : 臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1459-1482.

- 22) van Leeuwen, R., et al. : AIDS. 1992 ; 6 : 1471-1475. (PMID : 1283519)
- 23) 社内資料：海外臨床試験 (ING112961) [V000012]
Eron, J.J., et al. : J Infect Dis. 2013 ; 207 (5) : 740-748. (PMID : 23225901)
- 24) Saag, M. S., et al. : AIDS. 1998 ; 12 : F203. (PMID : 9833848)
- 25) Staszewski, S., et al. : AIDS. 1998 ; 12 : F197. (PMID : 9833847)
- 26) Pluda, J. M., et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 : 1438-1447. (PMID : 7769277)
- 27) Pommier, Y., et al. : Nature Rev Drug Discov. 2005 ; 4 : 236-248. (PMID : 15729361)
- 28) Kobayashi, M., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 : 813-821. (PMID : 21115794)
- 29) Faletto, M. B., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 (5) : 1099-1107. (PMID : 9145876)
- 30) Daluge, S. M., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 (5) : 1082-1093. (PMID : 9145874)
- 31) Tisdale, M., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 : 1094-1098. (PMID : 9145875)
- 32) Cammack, N., et al. : Biochem Pharmacol. 1992 ; 43 : 2059-2064. (PMID : 1318048)
- 33) Hart, G. J., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1992 ; 36 : 1688-1694. (PMID : 1384425)
- 34) Coates, J. A. V., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1992 ; 36 : 733-739. (PMID : 1380229)
- 35) 社内資料：薬効を裏付ける試験成績—抗ウイルス作用— [V000013]
- 36) ギアジェン錠 米国添付文書
- 37) Saavedra, J., et al. : Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1997 : 253.
- 38) Merrill, D.P., et al. : J Infect Dis. 1996 ; 173 : 355-364. (PMID : 8568296)
- 39) 社内資料：海外臨床試験 (ING112574) [V000002]
Castagna, A., et al. : J Infect Dis. 2014 ; 210 (3) : 354-362. (PMID : 24446523)
- 40) 社内資料：*In vitro* での耐性試験 [V000014]
- 41) Tisdale, M., et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1993 ; 90 : 5653-5656. (PMID : 7685907)
- 42) Schuurman, R., et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 : 1411-1419. (PMID : 7539472)
- 43) Back, N. K. T., et al. : EMBO J. 1996 ; 15 : 4040-4049. (PMID : 8670908)
- 44) Larder, B. A., et al. : Science. 1995 ; 269 : 696-699. (PMID : 7542804)
- 45) Maguire, M., et al. : AIDS. 2000 ; 14 : 1195-1201. (PMID : 10894284)
- 46) Kuritzkes, D. R., et al. : AIDS. 1996 ; 10 : 975-981. (PMID : 8853730)
- 47) Schinazi, R. F., et al. : International Antiviral News. 2000 ; 8 : 65-91.
- 48) Miller, V., et al. : AIDS. 1998 ; 12 : 705-712. (PMID : 9619801)
- 49) 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)
- 50) 社内資料：第I相試験 (204662)
- 51) 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)
- 52) 矢野邦夫ほか：化学療法の領域, 2008 ; 24 (1) : 87-98.
- 53) McDowell, J. A., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000 ; 44 : 2061-2067. (PMID : 10898676)
- 54) Yuen, G., et al. : AIDS. 2000 ; 14 (Suppl 4) : S93.
- 55) 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]
- 56) 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)
- 57) 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)
- 58) Saez-Llorens, X., et al. : Pediatrics. 2001 ; 107 (1) : e4. (PMID : 11134468)
- 59) 社内資料：海外臨床試験 (ING114005)
Min, S., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54 (1) : 254-258. (PMID : 19884365)

- 60) 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)
- 61) 社内資料：分布に関する試験 (2) [V000022]
Song, I. H., et al. : *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013 ; 2 (4) : 342-348. (PMID : 26097786)
- 62) van Leeuwen, R., et al. : *J Infect Dis*. 1995 ; 171 : 1166-1171. (PMID : 7751691)
- 63) 社内資料：分布に関する試験 (1) [V000025]
Moss, L., et al. : *Xenobiotica*. 2015 ; 45 (1) : 60-70. (PMID : 25034010)
- 64) McDowell, J. A., et al. : *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 ; 43 (12) : 2855-2861. (PMID : 10582871)
- 65) Mandelbrot, L., et al. : *Am J Obstet Gynecol*. 2001 ; 184 (2) : 153-158. (PMID : 11174495)
- 66) Shapiro, R. L., et al. : *Antivir Ther*. 2013 ; 18 (4) : 585-590. (PMID : 23183881)
- 67) Moodley, J., et al. : *J Infect Dis*. 1998 ; 178 : 1327-1333. (PMID : 9780252)
- 68) エピビル錠 米国添付文書
- 69) 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)
- 70) 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)
- 71) 田窪孝年ほか：薬物動態. 1997 ; 12 (2) : 92-101.
- 72) 社内資料：代謝に関する試験 (1) [V000029]
Castellino, S., et al. : *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 ; 57 (8) : 3536-3546. (PMID : 23669385)
- 73) 社内資料：代謝に関する試験 (3) (RD2000/02310/01) [V000056]
- 74) 社内資料：アバカビルの代謝に関する試験 [V000057]
Piliero, P., et al. : 43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003 ; A1797.
- 75) 社内資料：代謝に関する試験 (2) [V000030]
Reese, M. J., et al. : *Drug Metab Dispos*. 2013 ; 41 (2) : 353-361. (PMID : 23132334)
- 76) 社内資料：分布に関する試験 (3)、(4) [V000031]
Reese, M. J., et al. : *Drug Metab Dispos*. 2013 ; 41 (2) : 353-361. (PMID : 23132334)
- 77) 社内資料：分布に関する試験 (5)、(6) [V000032]
- 78) Jung, N., et al. : *Drug Metab Dispos*. 2008 ; 36 : 1616-1623. (PMID : 18490433)
- 79) Muller, F., et al. : *Biochem Pharmacol*. 2013 ; 86 : 808-815. (PMID : 23876341)
- 80) Bohjanen, P. R., et al. : *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 ; 46 (8) : 2387-2392. (PMID : 12121909)
- 81) Izzedine, H., et al. : *Nephron*. 2001 ; 89 : 62. (PMID : 11528234)
- 82) Johnson, M. A., et al. : *Br J Clin Pharmacol*. 1998 ; 46 : 21-27. (PMID : 9690945)
- 83) Thompson, M., et al. : Abstracts of the 12th World AIDS Conference. 1998 : Abstract 42278.
- 84) Heald, A. E., et al. : *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 ; 40 : 1514-1519. (PMID : 8726029)
- 85) Raffi, F., et al. : Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000 : Abstract 1630.
- 86) Johnson, M. A., et al. : *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 ; 54 : 363-366. (PMID : 9696966)
- 87) 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)
- 88) 社内資料：海外臨床試験 (ING116265) [V000020]
Chen, S., et al. : *Pharmacogenomics*. 2014 ; 15 (1) : 9-16. (PMID : 24329186)
- 89) Walensky, R. P., et al. : *AIDS*. 1999 ; 13 (8) : 999-1000. (PMID : 10371187)
- 90) Weiner, S. M., et al. : *AIDS*. 1998 ; 12(suppl 4) : S58.
- 91) Jos Frissen, P. H., et al. : *AIDS*. 2001 ; 15 : 289. (PMID : 11216946)
- 92) Loeliger, A. E., et al. : *AIDS*. 2001 ; 15 (10) : 1325-1326. (PMID : 11426085)
- 93) Kovacs, A., et al. : *Lancet*. 2001 ; 358 (9293) : 1593-1601. (PMID : 11716886)

- 94) Müller, M., et al. : *Lancet Infect Dis.* 2010 ; 10 (4) : 251-261. (PMID : 20334848)
- 95) Zash, R., et al. : *N Engl J Med.* 2019 ; 381 (9) : 827-840. (PMID : 31329379)
- 96) Clark, T. N., et al. : *Rapid Commun mass Spectrom.* 2004 ; 18 : 405-411. (PMID : 14966847)
- 97) Barret, B., et al. : *AIDS.* 2003 ; 17 (12) : 1769-1785. (PMID : 12891063)
- 98) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING111603) [V000033]
Song, I., et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 ; 55 (7) : 3517-3521. (PMID : 21555764)
- 99) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING114005) [V000034]
Song, I., et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 ; 70 (10) : 1173-1179. (PMID : 25146692)
- 100) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING113068) [V000035]
Song, I., et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 ; 58 (11) : 6696-6700. (PMID : 25155604)
- 101) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (200901) [V000058]
Song, I., et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 2016 ; 72 (6) : 665-670. (PMID : 26898568)
- 102) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING113099) [V000036]
Dooley, K. E., et al. : *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 ; 62 (1) : 21-27. (PMID : 23075918)
- 103) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING111602) [V000037]
Patel, P., et al. : *J Antimicrob Chemother.* 2011 ; 66 (7) : 1567-1572. (PMID :)
- 104) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (201167) [V000059] 21493648
Song, I. H., et al. : *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 ; 72 (4) : 400-407. (PMID : 26974526)
- 105) McDowell, J. A., et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 ; 44 : 1686-1690. (PMID : 10817729)
- 106) Tsuruoka, S., et al. : *Clin Pharmacol Ther.* 2006 ; 79 (4) : 389-396. (PMID : 16580907)
- 107) Sellers, E., et al. : 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999 : Sep26-29.
- 108) Moore, K. H., et al. : *Clin Pharmacol Ther.* 1996 ; 59 (5) : 550-558. (PMID : 8646826)
- 109) 社内資料：海外臨床試験 (CNA1012)
- 110) Majluf-Cruz, A., et al. : *Am J Hematol.* 2000 ; 65 : 189-191. (PMID : 11074533)
- 111) Weitzel, T., et al. : *AIDS.* 1999 ; 13 (16) : 2309-2311. (PMID : 10563721)
- 112) Sutinen, J., et al. : *Clin Infect Dis.* 1999 ; 28 (4) : 920-921. (PMID : 10825068)
- 113) Stricker, R. B., et al. : *Lancet.* 1997 ; 349 (9067) : 1745-1746. (PMID : 9193391)
- 114) Duclos-Vallee, J. C., et al. : *Hepatology.* 2003 ; 38 (4. Suppl.1) : 375A.
- 115) Fouty, B., et al. : *Lancet.* 1998 ; 352 (9124) : 291-292. (PMID : 9690419)
- 116) Lenzo, N. P., et al. : *AIDS.* 1997 ; 11 (10) : 1294-1296. (PMID : 9256950)
- 117) Delobel, P., et al. : *Intensive Care Med.* 2003 ; 29 (6) : 1028-1029. (PMID : 12684748)
- 118) Mendila, M., et al. : *Dtsch Med Wochenschr.* 1997 ; 122 (33) : 1003-1006. (PMID : 9296927)
- 119) 内科学 第八版, 朝倉書店. 横紋筋融解症 ; 2072-2073.
- 120) Bartolomei, F., et al. : *Arth Neurol.* 1999 ; 56 (1) : 111-114. (PMID : 9923770)
- 121) Navia, B. A., et al. : *Ann Neurol.* 1986 ; 19 (6) : 517-524. (PMID : 3729308)
- 122) Moltó, J., et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 ; 60(4) : 2564-2566. (PMID : 26856824)
- 123) Bollen, P., et al. : *AIDS.* 2016 ; 30 : 1490-1491. (PMID : 27167013)
- 124) Mallal, S., et al. : *N Engl J Med.* 2008 ; 358 (6) : 568-579. (PMID : 18256392)
- 125) Honda, H., et al. : 4th IAS Conference, 22-25 July 2007, Sydney, Australia.
- 126) Nolan, D., et al. : *J HIV Ther.* 2003 ; 8 (2) : 36-41. (PMID : 12838163)
- 127) Tanaka, H., et al. : *Clin Transpl.* 1996 : 139-144. (PMID : 9286563)
- 128) D:A:D Study Group, Sabin, C. A., et al. : *Lancet.* 2008 ; 371 (9622) : 1417-1426. (PMID : 18387667)
- 129) 社内資料：薬理試験 [V000050]
- 130) 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]
- 131) 社内資料：毒性試験 [V000052]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

Triumeq™ フィルムコート錠は、2014年8月22日に米国で販売承認を取得後、EUで2014年9月2日に承認された。

Triumeq™ フィルムコート錠の承認状況

国名	承認日	国名	承認日
米国	2014年 8月 22日	エクアドル	2015年 5月 27日
EU (中央承認審査方式)	2014年 9月 2日	韓国	2015年 6月 9日
ノルウェー	2014年 9月 2日	ニュージーランド	2015年 6月 18日
アイスランド	2014年 9月 2日	ウルグアイ	2015年 7月 3日
カナダ	2014年 10月 9日	トルコ	2015年 9月 18日
チリ	2014年 10月 23日	香港	2015年 10月 14日
スイス	2015年 1月 8日	コロンビア	2015年 11月 17日
オーストラリア	2015年 1月 14日	アルゼンチン	2015年 11月 18日
イスラエル	2015年 3月 10日	マカオ	2015年 12月 3日
台湾	2015年 3月 31日	ウクライナ	2015年 12月 29日

(2016年1月現在)

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。

4. 効能又は効果

HIV 感染症

6. 用法及び用量

通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。

国名	米国
会社名	ViiV Healthcare
販売名	TRIUMEQ
剤形・規格	フィルムコート錠 アバカビル600mgに相当するアバカビル硫酸塩、ドルテグラビル50mgに相当するドルテグラビルナトリウム、ラミブジン300mg
承認年月日	2014年8月22日
効能又は効果	体重40kg以上の成人及び小児におけるHIV-1感染症の治療 <u>使用制限</u> 現在又は過去に TRIUMEQ のいずれかの構成成分に対する耐性の既往がある患者に対しては、TRIUMEQ 単独での使用は推奨されない。 耐性に関連するインテグラーゼ変異又はインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤に対する耐性が臨床的に疑われる患者に対しては、TRIUMEQ 中のドルテグラビルの用量が不十分であるため、TRIUMEQ 単独での使用は推奨されない。
用法及び用量	体重40kg以上の成人及び小児における TRIUMEQ の推奨用量は、食事の有無にかかわらず経口で1日1回1錠である。 ドルテグラビル濃度を低下させる可能性のある医薬品（エファビレンツ、ホスアンブレナビル/リトナビル、tipranavir/リトナビル、カルバマゼピン、又はリファンピシン）と併用する場合、TRIUMEQ 中のドルテグラビルの用量（50mg）は不十分である。ドルテグラビルの推奨用量は50mg 1日2回である。追加のドルテグラビル50mgを、TRIUMEQ の投与から12時間おいて服用すること。

(2019年10月)

国名	EU
会社名	ViiV Healthcare UK Limited
販売名	Triumeq
剤形・規格	フィルムコート錠 (ナトリウム塩として) ドルテグラビル 50mg、(硫酸塩として) アバカビル 600mg 及びラミブジン 300mg
承認年月日	2014年9月2日
効能又は効果	HIVに感染した体重40kg以上の成人及び12歳以上の青少年の治療
用法及び用量	成人及び青少年(体重40kg以上)におけるTriumeqの推奨用量は1日1回1錠である。 Triumeqは食事の有無にかかわらず投与できる。 Triumeqは固定用量を含有する配合剤で減量ができないため、体重40kg未満の成人又は青少年に対しては、Triumeqを投与しないこと。 Triumeqは固定用量を含有する配合剤である。用量調節を必要とする患者に対しては、Triumeqを処方しないこと。有効成分の一つに対して用量調節又は休薬が必要な場合は、単剤のドルテグラビル、アバカビル又はラミブジンを個別に利用できる。

(2019年7月15日)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報(米国の添付文書、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

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。

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⁹⁵⁾。

[9.4 参照]

動物実験においてドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンに関して次のことが報告されている。

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⁶³⁾。

9.5.2 アバカビル

動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤を通過することが示されている。また、動物(ラットのみ)において、アバカビルの500mg/kg/日又はそれ以上の投与量(臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の約28倍)で、胚又は胎児に対する毒性(胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加)が認められたとの報告がある。

9.5.3 ラミブジン

ラミブジンは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。

9.5.4 アバカビル/ラミブジン共通

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。

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。 [9.4 参照]

9.6 授乳婦

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⁶³⁾。

9.6.2 アバカビル

アバカビルの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.9 であることが報告されている⁶⁶⁾ (外国人データ)。

9.6.3 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)⁶⁷⁾ (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 (2019年10月)	<p>Pregnancy Risk Summary</p> <p>Data from a birth outcome surveillance study has identified an increased risk of neural tube defects when dolutegravir, a component of TRIUMEQ, 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), which 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 TRIUMEQ should be considered at the time of conception through the first trimester of pregnancy. Initiation of TRIUMEQ is not recommended in adolescents and adults actively trying to become pregnant unless there is no suitable alternative. In adolescents and adults of childbearing potential currently on TRIUMEQ who are actively trying to become pregnant, or if pregnancy is confirmed in the first trimester, assess the risks and benefits of continuing TRIUMEQ versus switching to another antiretroviral regimen and consider switching to an alternative regimen. Advise pregnant adolescents and adults of the potential risk to the embryo exposed to TRIUMEQ 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. There are insufficient human data on the use of TRIUMEQ 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. In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with dolutegravir at systemic exposures (AUC) less than (rabbits) and approximately 50 times (rats)</p>

	<p>the exposure in humans at the recommended human dose (RHD). Oral administration of abacavir to pregnant rats during organogenesis resulted in fetal malformations and other embryonic and fetal toxicities at exposures 35 times the human exposure (AUC) at the RHD. No adverse developmental effects were observed following oral administration of abacavir to pregnant rabbits during organogenesis at exposures approximately 9 times the human exposure (AUC) at the RHD. Oral administration of lamivudine to pregnant rabbits during organogenesis resulted in embryoletality at a human exposure (AUC) similar to the RHD; however, no adverse development effects were observed with oral administration of lamivudine to pregnant rats during organogenesis at plasma concentrations (Cmax) 35 times the RHD.</p> <p>Lactation</p> <p>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. Abacavir and lamivudine are present in human milk. When administered to lactating rats, dolutegravir was present in milk. There is no information on the effects of TRIUMEQ or its components on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. 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 TRIUMEQ.</p>
<p>オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2019年6月)</p>	<p>Category : B3</p> <p>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.</p>

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項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。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2019年10月)</p>	<p>Pediatric Use</p> <p>The clinical data supporting use of TRIUMEQ in HIV-1 infected pediatric patients weighing at least 40 kg is derived from the following previously conducted pediatric trials using the individual components of TRIUMEQ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The safety and efficacy of once-daily abacavir and lamivudine were established with a randomized, multicenter trial (ARROW [COL105677]) in HIV-1-infected, treatment-naïve subjects aged 3 months to 17 years with a first-line regimen containing abacavir and lamivudine, using either the combination of EPIVIR and ZIAGEN or EPZICOM. • The safety and antiviral activity (efficacy) of dolutegravir was established through a 48-week, open-label, multicenter, dose-finding clinical trial (IMPAACT P1093), in which treatment-experienced, INSTI-naïve, HIV-1-infected subjects aged 6 to less than 18 years were treated with dolutegravir (TIVICAY) plus optimized background therapy. <p>TRIUMEQ is a fixed-dose combination tablet which cannot be adjusted for patients weighing less than 40 kg.</p>

<p>英国の SPC (2018 年 3 月 20 日)</p>	<p><u>Posology</u> <i>Adults and adolescents (weighing at least 40kg)</i> The recommended dose of Triumeq in adults and adolescents is one tablet once daily. Triumeq should not be administered to adults or adolescents who weigh less than 40 kg because it is a fixed-dose tablet that cannot be dose reduced. Triumeq is a fixed-dose tablet and should not be prescribed for patients requiring dose adjustments. Separate preparations of dolutegravir, abacavir or lamivudine are available in cases where discontinuation or dose adjustment of one of the active substances is indicated. In these cases the physician should refer to the individual product information for these medicinal products.</p> <p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Triumeq in children less than 12 years of age has not yet been established. No data are available.</p> <p><u>Undesirable effects</u> There are no clinical study data on the effects of Triumeq in the paediatric population. Individual components have been investigated in adolescents (12 to 17 years). Based on limited available data with the dolutegravir single entity used in combination with other antiretroviral agents to treat adolescents (12 to 17 years), there were no additional types of adverse reactions beyond those observed in the adult population. The individual preparations of abacavir and lamivudine have been investigated separately, and as a dual nucleoside backbone, in combination antiretroviral therapy to treat ART- naive and ART-experienced HIV- infected paediatric patients (data available on the use of abacavir and lamivudine in infants less than three months are limited). No additional types of adverse reactions have been observed beyond those characterised for the adult population.</p> <p><u>Pharmacokinetic properties</u> The pharmacokinetics of dolutegravir in 10 antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adolescents (12 to 17 years) showed that dolutegravir 50mg once daily dosage resulted in dolutegravir exposure comparable to that observed in adults who received dolutegravir 50mg once daily. Limited data are available in adolescents receiving a daily dose of 600mg of abacavir and 300mg of lamivudine. Pharmacokinetic parameters are comparable to those reported in adults.</p>
--------------------------------------	---

(3) 相互作用に関する海外情報（欧州、米国）

<欧州>

薬物相互作用

医薬品	相互作用	併用時に推奨される事項
プロテアーゼ阻害剤 Tipranavir+ritonavir	ドルテグラビル↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導)	tipranavir/ritonavir と併用投与時のドルテグラビルの推奨用量は 50mg を 1 日 2 回であるため、tipranavir/ritonavir とトリメクの併用は推奨されない。
抗不整脈薬 Dofetilide	Dofetilide ↑ (試験は実施していないが、OCT2 トランスポーターの阻害を介して増加する可能性がある)	トリメクと dofetilide の併用投与は、高濃度の dofetilide によって生命を脅かす毒性を生じる可能性があるため禁忌である。
抗けいれん薬 Oxcarbamazepine	ドルテグラビル↓ (試験は実施していないが、UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導により、カルバマゼピン投与時と同様の低下が予測される)	これらの代謝酵素を誘導する薬剤と併用投与時のドルテグラビルの推奨用量は 50mg を 1 日 2 回であるため、ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジンとの併用は推奨されない。

<米国>

禁忌

Dofetilide を投与中の患者。ドルテグラビルの併用によって血漿中 dofetilide 濃度を上昇させる可能性があり、重篤及び/又は生命を脅かす事象の危険性があるため。

薬物相互作用

併用薬剤分類： 薬剤名	ドルテグラビル及び/又は 併用薬の濃度に対する影響	臨床的コメント
プロテアーゼ阻害薬 Tipranavir/リトナビル	ドルテグラビル↓	ドルテグラビルの用量を 50mg 1 日 2 回に調節すること。追加のドルテグラビル 50mg を、トリメクの投与から 12 時間おいて服用すること。
その他の薬剤 Oxcarbazepine	ドルテグラビル↓	推奨用量を検討するためのデータが不十分であるため、トリメクとの併用は避けること。

XIII. 備考

その他の関連資料

過敏症を注意するカード（【警告】に記載のカード）

（表面）

CAUTION
ザイアジェン®錠300mg/エプジコム®配合錠
トリメク®配合錠
を服用する患者さんへ

※ このカードは必ず常に携帯してください。

ヴィーブヘルスケア株式会社

（中面）

アバカビルを成分として含むザイアジェン®錠300mg、エプジコム®配合錠またはトリメク®配合錠を服用すると、**過敏症**が起こる場合があります。

過敏症が発現した患者さんがザイアジェン®錠300mg、エプジコム®配合錠またはトリメク®配合錠の服用を続けると、生命にかかわる重大な事態となる場合があります。

次のような場合は、**ただちに担当医師に連絡し、服用を中止するべきかどうか指示を受けてください。**

1.発疹が起った場合

2.下記の4つのグループのうち2つ以上のグループにあてはまる症状が起った場合

- ・発熱
- ・吐き気、嘔吐、下痢、腹痛
- ・ねむけ、倦怠感、筋肉や関節の痛み、頭痛
- ・息切れ、のどの痛み、せき

このような過敏症のためにこのくすりの服用を中止した場合は、**その後絶対にアバカビルを含むすり（ザイアジェン®錠300mg、エプジコム®配合錠、トリメク®配合錠）を服用しないでください。**

このような過敏症を経験した人がこのくすりを再び服用すると、数時間以内により強い過敏症の症状があらわれ、生命にかかわるほどの血圧低下が発現したり、死に至るおそれがあります。

（裏面）

※ このカードは必ず常に携帯してください。

あなたの担当医師の電話番号

病院・医院名： _____

診療科名： _____

担当医師名： _____ TEL (_____)

担当医師名： _____ TEL (_____)

先生方へ 重篤な症状が発現した場合には、血管ならびに気道等を確保した上で血圧及び呼吸の管理につとめ、経過観察を行うなどの一般的な対症療法を実施してください。

1100000004792 03C M93-1503N 改訂年月2015年3月

患者向け解説書 「ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠 トリメク配合錠の服用にあたって」

MEDICATION GUIDE

患者さんへ

ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠 トリメク配合錠の服用にあたって

ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠は、アパカビルを成分として含む、アパカビルを主成分とする抗がん剤です。アパカビルは、がん細胞の増殖を抑制し、がん細胞の死を促す働きがあります。アパカビルを配合したザリアジェン錠、エプジコム配合錠、トリメク配合錠は、がん細胞の増殖を抑制し、がん細胞の死を促す働きがあります。

重要な注意事項

服用する前に、医師から処方された薬の成分を確認してください。処方された薬の中には、アパカビルを成分とする薬が含まれている場合があります。アパカビルを成分とする薬を同時に服用すると、副作用のリスクが高くなる場合があります。処方された薬の成分を確認し、医師に相談してください。

副作用

ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠の服用により、副作用が生じる場合があります。副作用の中には、重篤な副作用がある場合があります。副作用の症状が現れたら、医師に相談してください。

禁忌

ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠は、以下の状態の患者さんに処方されません。

- アパカビルを成分とする薬を服用している患者さん
- アパカビルを成分とする薬を服用したことがある患者さん
- アパカビルを成分とする薬の成分にアレルギー反応を示している患者さん

妊娠・授乳中の方への注意

妊娠中または授乳中の場合は、ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠の服用を中止してください。

薬の成分

ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠の成分は、アパカビル、エプジコム、トリメクです。

副作用の報告

副作用の報告は、医師を通じて行ってください。

お問い合わせ

お問い合わせ先：ヴィーブヘルスケア株式会社

（注）本解説書は、ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠の服用にあたっての注意事項を記載しています。必ずお読みください。

1. ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠

ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠は、アパカビルを成分とする抗がん剤です。アパカビルは、がん細胞の増殖を抑制し、がん細胞の死を促す働きがあります。アパカビルを配合したザリアジェン錠、エプジコム配合錠は、がん細胞の増殖を抑制し、がん細胞の死を促す働きがあります。

2. ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠を使用できない患者さん

ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠は、アパカビルを成分とする抗がん剤です。アパカビルを成分とする薬を同時に服用すると、副作用のリスクが高くなる場合があります。処方された薬の成分を確認し、医師に相談してください。

3. ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠の服用方法

ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠は、医師の指示に従って服用してください。

4. ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠の使用中止の目安

副作用の症状が現れたら、医師に相談してください。

＜トリメク配合錠＞

トリメク配合錠は、アパカビルを成分とする抗がん剤です。アパカビルは、がん細胞の増殖を抑制し、がん細胞の死を促す働きがあります。アパカビルを配合したトリメク配合錠は、がん細胞の増殖を抑制し、がん細胞の死を促す働きがあります。

＜ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠＞

ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠は、アパカビルを成分とする抗がん剤です。アパカビルは、がん細胞の増殖を抑制し、がん細胞の死を促す働きがあります。アパカビルを配合したザリアジェン錠、エプジコム配合錠は、がん細胞の増殖を抑制し、がん細胞の死を促す働きがあります。

5. ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠の副作用

副作用の報告は、医師を通じて行ってください。

6. ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠の禁忌

ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠は、以下の状態の患者さんに処方されません。

- アパカビルを成分とする薬を服用している患者さん
- アパカビルを成分とする薬を服用したことがある患者さん
- アパカビルを成分とする薬の成分にアレルギー反応を示している患者さん

カード受入

（注意）

CAUTION

ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠の服用にあたっての注意事項を記載しています。必ずお読みください。

（中絶）

妊娠中または授乳中の場合は、ザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠の服用を中止してください。

お問い合わせ先：ヴィーブヘルスケア株式会社

病歴・医師名：
電話番号：
担当医師名：

03CM0092-P1503N
改訂年月2015年3月

再投与禁止カード

W A R N I N G

患者さんへ

※ このカードは、アパカビルを成分として含むザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠またはトリメク配合錠の服用により過敏症が起きた患者さんに渡されるものです。

お願い!

1. 担当医師からこのカードを受け取られた際には、身近なもの（保険証ケース等）に大切に保管してください。
2. 病院や担当医師が変わったときには、このカードを必ず新しい担当医師に提示してください。

ヴィーブヘルスケア株式会社

担当の先生へ

アパカビルを成分として含むザリアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠またはトリメク配合錠に対し過敏症がある患者さんに、これらアパカビル製剤の再投与を行うと、数時間以内に重篤な過敏症症状が現われ、重篤な血圧低下が発現する可能性があります。下記医薬品による過敏症の発現歴がありますので、下記医薬品の投与を行わないでください。

年 月 日

ザリアジェン錠 300mg（一般名アパカビル硫酸塩）
エプジコム配合錠（一般名ラムジブジンアパカビル硫酸塩）
トリメク配合錠（一般名ドレゲバルナトリウムラムジブジンアパカビル硫酸塩）

病院・医師名 (TEL:)
科名 科 担当医師名

03CM0092-P1503N 改訂年月2015年3月

<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 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

TRXTIF01-D2010D

TRI-D-50 (F1)

改訂年月2020年10月