



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
- 2.2 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、デキサメタゾン(全身投与)(単回投与を除く)、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ボノプラザンフマル酸塩)を投与中の患者[10.1参照]

抗ウイルス化学療法剤

劇薬 | 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) | 薬価基準収載

ジヤルカ 配合錠

JULUCA Combination Tablets

ドルテグラビルナトリウム・リルピビルン塩酸塩配合錠

Contents

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱い上の注意

包装/
関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製薬情報概要作成年月

■ I. 開発の経緯	2
■ II. 特徴	3
■ III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
2. 禁忌	4
3. 組成・性状	4
4. 効能又は効果、5. 効能又は効果に関連する注意	5
6. 用法及び用量、7. 用法及び用量に関連する注意	5
8. 重要な基本的注意	5
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	6
10. 相互作用	7
11. 副作用	10
13. 過量投与	10
■ IV. 臨床成績	11
1. 第Ⅲ相海外臨床試験[SWORD-1(201636)試験](海外データ)	12
2. 第Ⅲ相海外臨床試験[SWORD-2(201637)試験](海外データ)	20
3. 第Ⅲ相海外臨床試験[SWORD-1(201636)及びSWORD-2(201637)試験の併合解析](海外データ)	28
4. 第Ⅲ相海外臨床試験[DEXA Sub(202094)試験](海外データ)	40
5. 安全性(承認時)	44
■ V. 薬物動態	46
1. 生物学的同等性試験(外国人データ)	46
2. 吸収	47
(1)日本人における成績	47
(2)外国人における成績	48
(3)食事の影響	49
(4)肝機能障害患者	50
(5)腎機能障害患者	51
(6)妊婦、産婦への投与(外国人データ)	51
3. 分布(外国人データ)	52
4. 代謝(外国人データ)	53
5. 排泄(外国人データ)	55
6. 薬物相互作用(外国人データ)	56
7. QT間隔に対する影響	61
■ VI. 薬効薬理	62
1. 作用機序	62
2. 臨床薬理試験	64
3. 非臨床試験	64
■ VII. 安全性薬理試験及び毒性試験	70
1. 安全性薬理試験	70
2. 毒性試験	71
■ VIII. 有効成分に関する理化学的知見	78
■ IX. 製剤学的事項	79
製剤の各種条件下における安定性	79
■ X. 取扱い上の注意	79
■ XI. 包装	80
■ XII. 関連情報	80
■ XIII. 主要文献	81
■ XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	84
■ XV. 作成又は改訂年月	84

I. 開発の経緯

ヒト免疫不全ウイルス(Human Immunodeficiency Virus : HIV)感染症の治療では、現在、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)が治療の標準となっており、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(nucleoside reverse transcriptase inhibitor : NRTI)2剤に3剤目の薬剤[プロテアーゼ阻害剤(protease inhibitor : PI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor : NNRTI)、またはHIVインテグラーゼ阻害剤(integrase strand transfer inhibitor : INSTI)]を組み合わせることが一般的である。これらNRTI2剤を含む併用療法においては、長期服薬に伴う副作用が問題になっており、また、治療遵守率の改善及びQOL向上を達成するため、長年にわたり治療の簡略化が目標に掲げられてきた。

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の合弁会社(ヴィーブヘルスケア株式会社)により研究開発された新規のINSTIであり、ドルテグラビル単剤は、米国、欧州、カナダをはじめとする85カ国以上で市販されている(2018年11月時点)。

リルピビリン塩酸塩(以下、リルピビリン)は、Janssen Sciences Ireland UCによって開発されたNNRTIであり、抗レトロウイルス薬による治療経験のない成人HIV-1感染症患者の治療に対して、米国、欧州、カナダなど85カ国以上で承認されている(2018年11月時点)。

本剤は、米国、EUにおいてそれぞれ2017年6月、2017年5月にHIV感染症の治療薬として承認申請され、米国では2017年11月、EUでは2018年5月にJULUCAとして販売承認を取得した。

今般、国内において、「HIV感染症治療薬の製造また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並びに新医療用配合剤として製造販売承認申請を行い、2018年11月に製造販売承認を取得した。また、日本国内においてドルテグラビルは2013年9月、リルピビリンは2011年11月に希少疾病医薬品指定を受けている。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

 安全性薬理試験
 及び
 毒毒性試験

 有効成分に関する
 理化学的知見

 製剤学的事項
 取扱い上の注意

 包装／関連情報
 主要文献

 製造販売業者の氏名等
 製品情報概要作成年月

II. 特徴

1 ジャルカ配合錠は、HIVインテグラーゼ阻害剤であるドルテグラビルと、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤であるリルピピリンの2剤の配合剤です。(P4、78)

2 ジャルカ配合錠は、ブースターを含有しない1日1回1錠の配合剤です。(P4、5、78)

3 ジャルカ配合錠は、ウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者※に対し、2剤併用レジメンによる抗レトロウイルス療法が可能な配合剤です。(P12～43)

※ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6ヵ月間以上においてHIV-1 RNA量が50copies/mL未満である患者

4 安全性
重大な副作用として、薬剤性過敏症症候群(頻度不明)、肝機能障害(1%未満)、黄疸(頻度不明)が報告されています。

主な副作用は、頭痛、下痢、不眠症、異常な夢、浮動性めまい、悪心、鼓腸でした。添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

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及びリルピピリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

Ⅲ. 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

抗ウイルス化学療法剤

劇薬 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) 薬価基準収載

ジアルカ配合錠

Juluca Combination Tablets

ドルテグラビルナトリウム・リルピビリン塩酸塩配合錠

日本標準商品分類番号	87625
承認番号	23000AMX00836000
承認年月	2018年11月
薬価収載	2018年12月
販売開始	2018年12月
国際誕生	2017年11月
再審査期間満了年月	2024年11月(6年1日)

貯法: 室温保存

有効期間: 3年

注意: 「20.取扱い上の注意」の項参照

2. 禁忌

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

2.2 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、デキサメタゾン(全身投与)(単回投与を除く)、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ボノプラザンフマル酸塩)を投与中の患者[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジアルカ配合錠
有効成分	1錠中 ドルテグラビルナトリウム52.62mg(ドルテグラビルとして50mg) リルピビリン塩酸塩27.50mg(リルピビリンとして25mg)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート20、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ジアルカ配合錠
剤形・性状	帯紅白色のフィルムコーティング錠
識別コード	SV J3T
表 (長径×短径)	 約14.3mm×約7.2mm
裏	
側面 (厚さ)	 約5.7mm
質量	515mg

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
主要文献
関連情報

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

4. 効能又は効果

HIV-1感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制(ヒト免疫不全ウイルス[HIV]-1 RNA量が50copies/mL未満)が得られており、本剤の有効成分に対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者に使用すること。[17.1.1、17.1.2参照]
- 5.2 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。
- 5.3 本剤はドルテグラビル及びリルピビリンの固定用量を含有する配合剤であるので、リルピビリンの用量調節が必要な患者には個別のリルピビリン製剤(エジュラント錠)を用いること。[7.1、7.2参照]

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及びリルピビリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。ただし、リルピビリンを追加投与する必要がある場合を除く。[5.3、7.2参照]
- 7.2 本剤とリファブチンを併用する場合は、リルピビリン製剤を1回25mg1日1回併用すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、リルピビリン製剤の投与を中止すること。[5.3、7.1、10.2、16.7.2参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
- 8.2 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
- ・本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - ・本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医に報告すること。
 - ・本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
 - ・抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。
 - ・抗HIV療法が、血液等による他者への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。
 - ・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。
- 8.3 抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症(マイコバクテリウムアビウムコン

プレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがある。

また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

- 8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。
 [9.1.2、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 不整脈を起こしやすい患者

低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うっ血性心不全、先天性QT延長症候群等の患者では、QT延長により不整脈が発現するおそれがある。リルピビリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。[10.2、17.3.1参照]

9.1.2 B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

肝機能の悪化のおそれがある。

ドルテグラビル及びリルピビリンを併用投与した臨床試験において、C型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝機能検査値上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。

ドルテグラビル単剤の臨床試験において、B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。

また、リルピビリン単剤の臨床試験において、B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝臓関連有害事象(臨床検査値異常を含む)の発現頻度が非重複感染患者より高かった。[8.4、11.1.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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3591例中7例(0.19%、95%信頼区間0.09-0.40)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19361例中21例(0.11%、95%信頼区間0.07-0.17)、HIV陰性の妊婦から生まれた児119630例中87例(0.07%、95%信頼区間0.06-0.09)に報告されている。

ドルテグラビルは動物試験(ラット)で胎盤移行が認められている。

妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルピビリンを投与した時、出産後と比較し、リルピビリンの血中濃度低下が認められている。[16.6.3参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に乳児へのHIV感染を防ぐため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性は授乳をすべきでない。

ドルテグラビル及びリルピビリンはヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。ドルテグラビル及びリルピビリンのいずれも動物試験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

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。

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。

10. 相互作用

ドルテグラビルは主にUGT1A1で代謝され、一部CYP3A4でも代謝される。また、ドルテグラビルは有機カチオントランスポーター2(OCT2)及びMultidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1)を阻害する。リルピビリンは主にCYP3A4により代謝される。[16.4.1、16.4.2、16.7.1参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン アプテシン リファジン [2.2、16.7.2参照]	ドルテグラビル及びリルピビリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進される。また、CYP3A4誘導作用により、リルピビリンの代謝が促進される。
カルバマゼピン テグレート フェニトイン アレビアチン等 ホスフェニトインナトリウム水和物 ホストイン フェノバルビタール フェノバル等 [2.2、16.7.2参照]	ドルテグラビル及びリルピビリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	
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 [2.2参照]		
デキサメタゾン(全身投与)(単回投与を除く) デカドロン等 [2.2参照]	リルピビリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	デキサメタゾンのCYP3A誘導作用により、リルピビリンの代謝が促進される。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール オメプラール オメプラゾン ランソプラゾール タケプロン ラベプラゾールナトリウム パリエット エソメプラゾールマグネシウム水和物 ネキシウム ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ [2.2、16.7.2参照]	リルピビリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	胃内のpH上昇により、リルピビリンの吸収が低下する。

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中濃度を増加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。	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。
制酸剤、多価カチオン含有製剤 乾燥水酸化アルミニウムゲル 沈降炭酸カルシウム等 [16.7.2参照]	ドルテグラビル及びリルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤は制酸剤、多価カチオン含有製剤投与の4時間以上前又は6時間以上後に投与すること。	胃内のpH上昇により、リルピピリンの吸収が低下する。錯体を形成することにより、ドルテグラビルの吸収が阻害される。
鉄剤、カルシウム含有製剤(サプリメント等) [16.7.2参照]	ドルテグラビルの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤投与の4時間以上前又は6時間以上後の投与が推奨される。	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]	ドルテグラビルがメトホルミンの血中濃度を上昇させる。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。	ドルテグラビルのOCT2及びMATE1の阻害作用により、メトホルミンの排出が阻害される可能性がある。
リファブチン [7.2、16.7.2参照]	リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファブチンのCYP3A誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。
H ₂ 遮断剤 ファモチジン シメチジン ニザチジン ラニチジン塩酸塩 [16.7.2参照]	リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤はH ₂ 遮断剤投与の4時間以上前又は12時間以上後に投与すること。	胃内のpH上昇により、リルピピリンの吸収が低下する。
クラリスロマイシン エリスロマイシン	リルピピリンの血中濃度が上昇する可能性がある。代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、リルピピリンの代謝が阻害される。
メサドン塩酸塩 [16.7.2参照]	リルピピリンがメサドンの血中濃度を低下させることがある。	機序不明
QT延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン塩酸塩 ソタロール塩酸塩等 [9.1.1、17.3.1参照]	QT延長、心室性頻拍(Torsades de Pointesを含む)が発現するおそれがある。	リルピピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

 安全性薬理試験
及び
毒性試験

 有効成分に関する
理化学的知見

 製剤学的事項
／
取扱い上の注意

 包装
／
主要文献
／
関連情報

 製造販売業者の氏名等
／
製品情報概要作成年月

Ⅲ. 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ エトラビルン ネビラピン [16.7.2参照]	ドルテグラビル及びリルピビリンの血中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤のCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進される。また、これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、リルピビリンの代謝が促進される。
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中濃度を低下させる。また、リルピビリンの血中濃度が上昇する可能性がある。	ホスアンプレナビルのCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進される。また、ホスアンプレナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルピビリンの代謝が阻害される。
ダルナビル エタノール付加物+リトナビル [16.7.2参照]	ダルナビル800mg+リトナビル100mgを1日1回併用した時、リルピビリンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ79%及び130%増加した。	ダルナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルピビリンの代謝が阻害される。
ロピナビル・リトナビル [16.7.2参照]	ロピナビル400mg・リトナビル100mgを1日2回併用した時、リルピビリンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ29%及び52%増加した。	ロピナビル・リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルピビリンの代謝が阻害される。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱い上の注意

包装/
主要文献
関連情報

製造販売業者の氏名等/
製剤情報概要作成年月

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 薬剤性過敏症症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.2 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。[8.4、9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	2%以上	1~2%未満	1%未満	頻度不明
免疫系				免疫再構築炎症反応症候群
代謝				食欲減退、体脂肪の再分布/蓄積
精神・神経系	頭痛	不眠症、異常な夢、浮動性めまい	うつ病、睡眠障害、自殺念慮/自殺企図、抑うつ気分、傾眠、不安	
消化器	下痢	悪心、鼓腸	腹痛、上腹部痛、腹部不快感	嘔吐
肝臓				肝炎
皮膚			発疹、そう痒	
全身症状			疲労	
筋骨格			関節痛	筋肉痛
臨床検査			体重増加	トランスアミナーゼ上昇、血清クレアチニン増加、総ビリルビン増加、CK増加

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。リルピビリンは高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。[16.3.2参照]

IV. 臨床成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等はP4～10をご参照ください。

本剤は海外臨床データに基づき承認されたため、審査で評価された海外臨床試験の結果を紹介します。各海外臨床試験は承認された配合錠（ジアルカ配合錠：ドルテグラビル/リルピピリンの単一固定用量配合剤）ではなく、ドルテグラビル及びリルピピリンの2剤併用における有効性及び安全性を評価した試験です。なお、ジアルカ配合錠とドルテグラビル及びリルピピリンの2剤併用の生物学的同等性は臨床試験（外国人データ）によって評価されています（P46）。

◆ 臨床試験一覧

対象	試験	Phase	試験デザイン	投与期間	レジメン	症例数
NRTI2剤及びINSTI、NNRTI又はPI剤を含むARTによりウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染患者	SWORD-1 (201636)試験	Ⅲ	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較検証試験（非劣性試験）	148週間	DTG+RPV Early Switch群：DTG 50mg+RPV 25mgを1日1回、食事と共に投与 ART継続(52週)→DTG+RPV Late Switch群*： NRTI2剤及びINSTI、NNRTI又はブースター併用のPI（又はアタザナビル、ブースターとしてではない）1剤	ITT-E集団 DTG+RPV Early Switch群：252例 ART継続(52週)→DTG+RPV Late Switch群：256例 Late Switch ITT-E集団 Late Switch群：238例
	SWORD-2 (201637)試験	Ⅲ	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較検証試験（非劣性試験）	148週間	DTG+RPV Early Switch群：DTG 50mg+RPV 25mgを1日1回、食事と共に投与 ART継続(52週)→DTG+RPV Late Switch群*： NRTI2剤及びINSTI、NNRTI又はブースター併用のPI（又はアタザナビル、ブースターとしてではない）1剤	ITT-E集団 DTG+RPV Early Switch群：261例 ART継続(52週)→DTG+RPV Late Switch群：255例 Late Switch ITT-E集団 Late Switch群：239例
	SWORD-1 (201636)及びSWORD-2 (201637)試験の併合解析	Ⅲ	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較検証試験（非劣性試験）	148週間	DTG+RPV Early Switch群：DTG 50mg+RPV 25mgを1日1回、食事と共に投与 ART継続(52週)→DTG+RPV Late Switch群*： NRTI2剤及びINSTI、NNRTI又はブースター併用のPI（又はアタザナビル、ブースターとしてではない）1剤	ITT-E集団 DTG+RPV Early Switch群：513例 ART継続(52週)→DTG+RPV Late Switch群：511例 Late Switch ITT-E集団 Late Switch群：477例
TDFを含むARTによりウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染患者	DEXA Sub (202094)試験	Ⅲ	非盲検、並行群間比較試験(201636及び201637試験のサブ試験)	48週間	DTG+RPV Early Switch群：DTG 50mg+RPV 25mgを1日1回、食事と共に投与 ART継続群*： NRTI2剤（TDFを含む）及びINSTI、NNRTI又はPI1剤	ITT-Exposed DEXA集団 DTG+RPV Early Switch群：53例 ART継続群：49例

NRTI：核酸系逆転写酵素阻害剤、INSTI：インテグラーゼ阻害剤、NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害剤、PI：プロテアーゼ阻害剤
ART：抗レトロウイルス療法、DTG：ドルテグラビル、RPV：リルピピリン、TDF：テノホビル ジンプロキシル fumarate
※：用法・用量は使用する薬剤による

ジアルカ配合錠は、有効成分として2つの抗HIV薬のみを含有する配合剤であり、現時点での耐性変異発現のエビデンスは限定的であること、またレジメン切り替えに伴う副作用発現リスクを十分に検討し、本剤への切り替えが適切であると判断される患者に投与すること。
本剤はB型肝炎ウイルス感染の治療に対する適応は有していないため、治療中のレジメンから本剤投与に切り替える場合、治療を要する慢性B型肝炎の有無を確認すること。

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及びリルピピリンとして25mg）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

本剤は海外臨床データに基づき承認されたため、審査で評価された海外臨床試験の結果を紹介します。

1. 第Ⅲ相海外臨床試験〔SWORD-1 (201636) 試験〕(海外データ)

抗HIV薬によりウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染症患者を対象とした非盲検比較検証試験(非劣性試験)¹⁾

(1) 試験概要

目的: 抗レトロウイルス療法(ART)による治療経験のある成人HIV-1感染症患者において、従来のARTを48週継続した場合を対照に、従来のARTからドルテグラビル(DTG)+リルピビリン(RPV)の1日1回投与へ切り替えた場合の非劣性を検証する。

対象: ART(2NRTI+INSTIまたはNNRTIまたはPI)により、6ヵ月以上のウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染症患者*1 508例(ベースライン時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL)

方法: 多施設共同*2、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較検証試験(非劣性試験)

対象患者を、DTG(50mg)+RPV(25mg)を1日1回投与するDTG+RPV Early Switch群(以降、Early Switch群)と、現在のART(2NRTI+INSTIまたはNNRTIまたはPI)を継続投与し、48週時においてウイルス学的抑制(血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL)が得られていた場合は投与52週時にDTG(50mg)+RPV(25mg)の1日1回投与に変更するART継続(52週)→DTG+RPV Late Switch群(以降、52週まではART継続群、52~148週まではLate Switch群)の2群に割り付けた。投与48週後の有効性について、ART継続群に対するEarly Switch群の非劣性を検証(非劣性マージン:-10%)するとともに、投与24週後/100週後の有効性、投与52週後/100週後の安全性及び忍容性についても評価した。

評価項目

有効性: 主要評価項目: 投与48週における血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合*3

副次評価項目: 投与24週における血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合*3

投与24週後/48週後におけるベースライン時からのCD4陽性リンパ球数の変化量 など

探索的評価項目: 投与100週における血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合*3

投与100週後におけるベースライン時からのCD4陽性リンパ球数の変化量 など

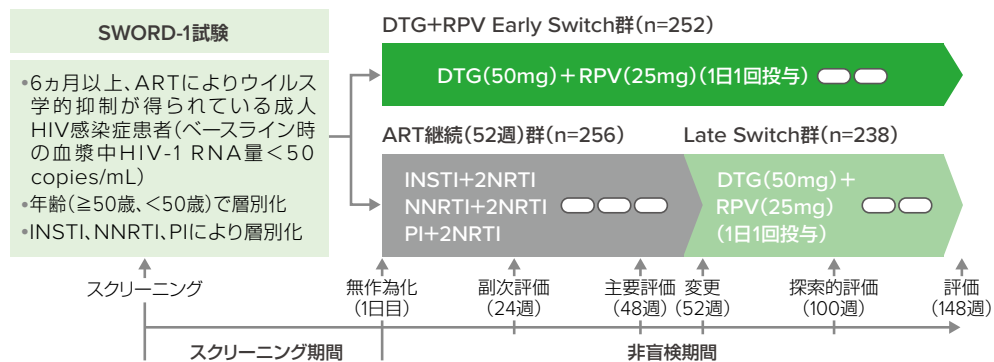
ウイルス学的エンドポイント: 投与48週/100週における耐性変異の発現

ヘルスアウトカムエンドポイント: 投与48週/100週における治療満足度への影響 など

安全性: 有害事象発現率 など

解析計画: 投与48週後の有効性については、非劣性マージンを-10%とし、ART継続群に対するEarly Switch群の非劣性を検証した。両群の奏効率(ウイルス学的治療成功患者*4の割合)は、Snapshotアルゴリズム解析によって算出し、両群間の奏効率の差は、Cochran-Mantel-Haenszel weightを用いた層別解析に基づいて調整後、算出した。また、主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目の評価についてはITT-E集団*5及びLate Switch ITT-E集団*6を用いてSnapshotアルゴリズム解析によって評価し、主要評価項目について、事前に規定されているサブグループの解析を行った。さらに、無作為割り付け後に血漿中HIV-1 RNA量≥50copies/mLがみられ、その次の受診時に血漿中HIV-1 RNA量≥200copies/mLが認められた場合をCVW*7とプロトコールで規定し、投与48週/100週後のCVW時における耐性変異の発現を検討した。ヘルスアウトカムとして、治療に対する満足度(総スコア)を10項目の質問票²⁾[0~6点(計0~60点: 高得点ほど満足度が高い)]を用いて評価した。また、サブスケールとして全般的改善度/臨床的サブスケールスコア及びライフスタイル/治療のしやすさサブスケールスコア(各0~30点)も評価した。

試験デザイン: 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較検証試験(非劣性試験)



*1: スクリーニング前6ヵ月以上、抗レトロウイルス療法(初回または第2治療レジメン)を継続している、スクリーニング前12ヵ月以内に2回以上(6~12ヵ月以内に1回、6ヵ月以内に1回)血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを達成している、ウイルス学的治療失敗がない患者。

*2: 13カ国(アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ロシア、スペイン、台湾、英国、米国)の66施設で実施された。

*3: ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団におけるFDA Snapshotアルゴリズム解析を実施(層別解析にはCochran-Mantel-Haenszel weightを用いた)

*4: ウイルス学的治療成功の定義: 血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者

*5: ITT-E集団: 無作為化され、1回以上試験薬を投与された集団

*6: Late Switch ITT-E集団: ITT-E集団から52週間ART継続ができなかったART継続群の症例を除外した集団

*7: CVW: Confirmed Virologic Withdrawal

1) 承認時評価資料: 海外臨床試験(201636)

2) Woodcock, A., et al.: Value in Health 9(5), 320-333(2006)

IV. 臨床成績

(2) 患者背景 (ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団)¹⁾

	ITT-E集団		Late Switch ITT-E集団
	Early Switch群 (n=252)	ART継続群 (n=256)	Late Switch群 (n=238)
年齢 中央値(範囲)	43歳 (23-78)	43歳 (22-76)	43歳 (22-76)
<35歳	53例 (21%)	60例 (23%)	56例 (24%)
35~<50歳	130例 (52%)	125例 (49%)	119例 (50%)
≥50歳	69例 (27%)	71例 (28%)	63例 (26%)
性別			
男性	194例 (77%)	205例 (80%)	195例 (82%)
女性	58例 (23%)	51例 (20%)	43例 (18%)
人種			
白人	198例 (79%)	188例 (73%)	174例 (73%)
ベースライン*時のCD4陽性リンパ球数 中央値[四分位範囲] (cells/mm ³)	611.5 [442, 800]	638 [459.5, 846.0]	656.5 [507.0, 888.0]
≤500cells/mm ³	85例 (34%)	74例 (29%)	72例 (30%)
>500cells/mm ³	167例 (66%)	182例 (71%)	166例 (70%)
B型及びC型肝炎検査結果			
B型のみ	0例	1例 (<1%)	1例 (<1%)
C型のみ	15例 (6%)	19例 (7%)	17例 (7%)
なし	237例 (94%)	236例 (92%)	220例 (92%)
CDC分類			
A: 無症状、リンパ節腫脹、急性HIV感染	203例 (81%)	198例 (77%)	181例 (76%)
B: 症状はあるがAIDSではない	20例 (8%)	35例 (14%)	33例 (14%)
C: AIDS	29例 (12%)	23例 (9%)	24例 (10%)
ARTにおいて使用された薬剤			
NNRTI	131例 (52%)	134例 (52%)	131例 (55%)
INSTI	46例 (18%)	48例 (19%)	44例 (18%)
PI	75例 (30%)	74例 (29%)	63例 (26%)
NRTI	252例 (100%)	256例 (100%)	238例 (100%)
TDF	184例 (73%)	172例 (67%)	158例 (66%)

*: Early Switch群、ART継続群においては試験開始直前のデータを、Late Switch群においてはSwitch直前(通常投与48週時)のデータをベースラインとして用いた。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱上の注意

包装/
関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製剤情報概要作成年月

ベースライン時のARTにおける薬剤の組み合わせ (いずれかの群における割合 \geq 2%)

	ITT-E集団		Late Switch ITT-E集団
	Early Switch群 (n=252)	ART継続群 (n=256)	Late Switch群 (n=238)
EFV/FTC/TDF	60例 (24%)	65例 (25%)	64例 (27%)
DRV-RTV+FTC/TDF	24例 (10%)	14例 (5%)	10例 (4%)
ATV-RTV+FTC/TDF	19例 (8%)	21例 (8%)	16例 (7%)
FTC/RPV/TDF	16例 (6%)	15例 (6%)	15例 (6%)
FTC/TDF+RAL	9例 (4%)	11例 (4%)	9例 (4%)
COBI/EVG/FTC/TDF	15例 (6%)	9例 (4%)	8例 (3%)
FTC/TDF+NVP	13例 (5%)	12例 (5%)	11例 (5%)
ABC/DTG/3TC	11例 (4%)	8例 (3%)	7例 (3%)
EFV+ABC/3TC	7例 (3%)	12例 (5%)	11例 (5%)
ABC/3TC+NVP	6例 (2%)	12例 (5%)	12例 (5%)
DTG+ABC/3TC	4例 (2%)	4例 (2%)	4例 (2%)
ATV+ABC/3TC	8例 (3%)	11例 (4%)	11例 (5%)
3TC+NVP+TDF	7例 (3%)	5例 (2%)	5例 (2%)
DRV-RTV+ABC/3TC	5例 (2%)	4例 (2%)	4例 (2%)
DTG+FTC/TDF	1例 (<1%)	5例 (2%)	5例 (2%)
EFV/3TC/TDF	4例 (2%)	3例 (1%)	3例 (1%)
EFV+3TC+TDF	4例 (2%)	2例 (<1%)	2例 (<1%)
3TC/AZT+LPV/RTV	1例 (<1%)	4例 (2%)	4例 (2%)
ATV+3TC+TDF	1例 (<1%)	4例 (2%)	4例 (2%)

配合剤は「/」、プーストに用いた薬剤は「-」で示した。

3TC：ラミブジン、ABC：アバカビル、ATV：アタザナビル、AZT：ジドブジン、COBI：コビススタット、DRV：ダルナビル、DTG：ドルテグラビル、EFV：エファビレンツ、EVG：エルビテグラビル、FTC：エムトリシタビン、LPV：ロピナビル、NVP：ネビラピン、RAL：ラルテグラビル、RPV：リルピビリン、RTV：リトナビル、TDF：テノホビル シンプロキシル fumarate

1) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (201636)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

 安全性薬理試験
 及び毒性試験

 有効成分に関する
 理化学的知見

 製剤学的事項
 取扱い上の注意

 包装／関連情報
 主要文献

 製造販売業者の氏名等
 製品情報概要作成年月

IV. 臨床成績

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱上の注意

包装/関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製造情報概要作成年月

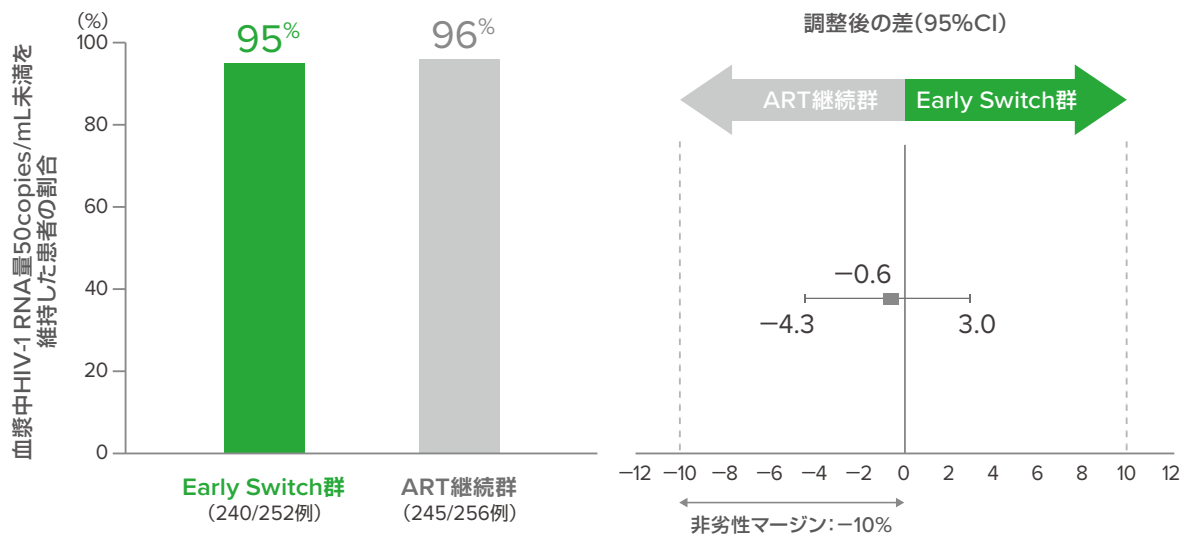
(3) 有効性 (海外データ)

1) 血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合: ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団 [投与48週後(主要評価項目)、投与24週後(副次評価項目)、投与100週後(探索的評価項目)]¹⁾

投与48週における血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合は、Early Switch群で95% (240/252例)、ART継続群で96% (245/256例)であり、ART継続群に対するEarly Switch群の非劣性が検証された[調整後の差^{*1}: -0.6% (95%CI: -4.3, 3.0): ITT-E集団]。

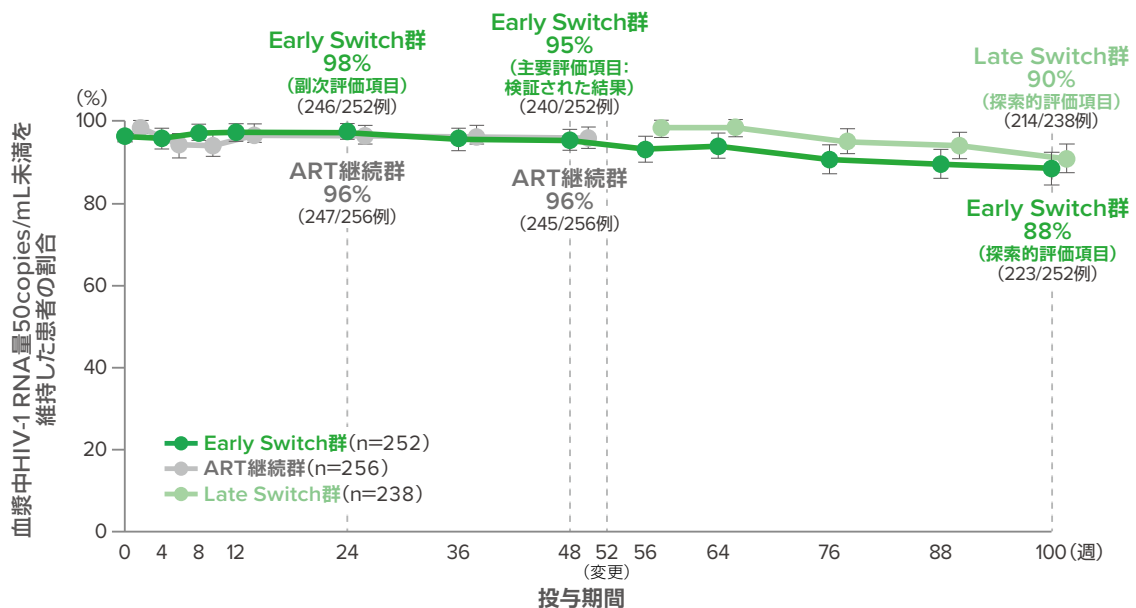
^{*1}: Cochran-Mantel-Haenszel weightを用いた層別解析に基づく調整済みの差 (非劣性マージン=10%)

● 血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合 (投与48週後、ITT-E集団) [主要評価項目: 検証された結果]



FDA Snapshotアルゴリズム解析

● 血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合 (投与24週、48週及び100週後、ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団) [主要、副次及び探索的評価項目]



FDA Snapshotアルゴリズム解析

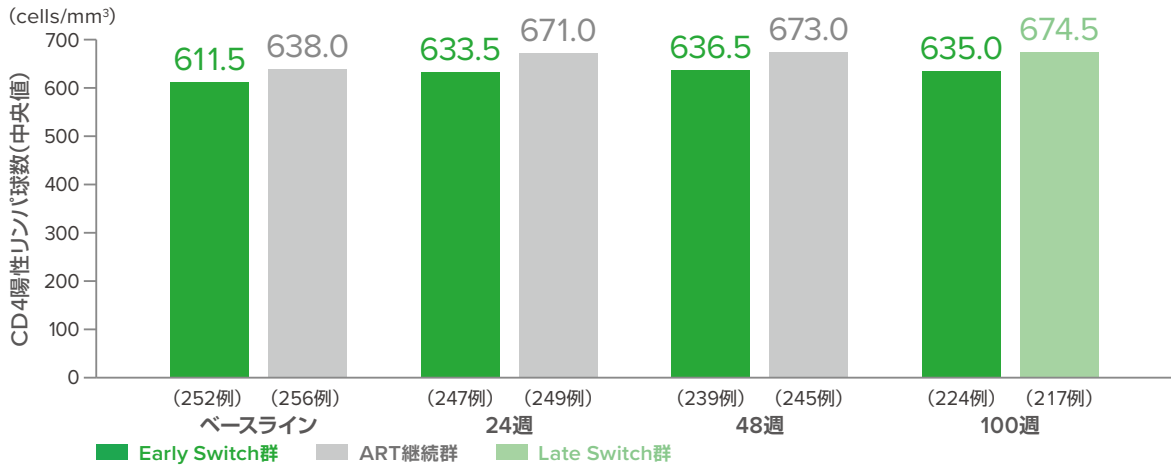
┆ 95%CI

1) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (201636)

2) CD4陽性リンパ球数の変化(投与24週後、48週後及び100週後(副次及び探索的評価項目))¹⁾

投与24週後、48週後、100週後におけるCD4陽性リンパ球数(中央値)は、Early Switch群ではそれぞれ633.5cells/mm³、636.5cells/mm³、635.0cells/mm³、ART継続群ではそれぞれ671.0cells/mm³、673.0cells/mm³、Late Switch群では674.5cells/mm³であった。

● CD4陽性リンパ球数の変化(投与24週、48週及び100週後、ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団)(副次及び探索的評価項目)



注: Early Switch群、ART継続群においては試験開始直前のデータを、Late Switch群においてはSwitch直前(通常投与48週時)のデータをベースラインとして用いた。

1) 承認時評価資料: 海外臨床試験(201636)

3) ウイルス学的治療アウトカム(投与48週後及び100週後(主要及び探索的評価項目))¹⁾

投与48週におけるウイルス学的ノンレスポンスは、Early Switch群で2例(<1%)、ART継続群で2例(<1%)であった。また、投与100週におけるウイルス学的ノンレスポンスは、Early Switch群で7例(3%)、Late Switch群で7例(3%)であった。

● ウイルス学的治療アウトカム(投与48週及び100週後、ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団)(主要及び探索的評価項目)

	投与48週(主要評価項目)		投与100週(探索的評価項目)	
	Early Switch群 (n=252)	ART継続群 (n=256)	Early Switch群 (n=252)	Late Switch群 (n=238)
ウイルス学的治療成功 ^{*1} (主要及び探索的評価項目)	240例(95%)	245例(96%)	223例(88%)	214例(90%)
ウイルス学的ノンレスポンス	2例(<1%)	2例(<1%)	7例(3%)	7例(3%)
・血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL未達成患者(各エンドポイント時)	0例	1例(<1%)	3例(1%)	2例(<1%)
・中止: 効果不十分 (最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL未達成患者)	2例(<1%)	0例	4例(2%)	2例(<1%)
・中止: その他の理由 ^{*2} (最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL未達成患者)	0例	1例(<1%)	0例	0例
・抗レトロウイルス療法を変更した患者	0例	0例	0例	3例(1%)
ウイルス学的データなし(各エンドポイント時)	10例(4%)	9例(4%)	22例(9%)	17例(7%)
・中止: 有害事象または死亡 ^{*3}	5例(2%)	2例(<1%)	10例(4%)	9例(4%)
・中止: その他の理由 ^{*4} (最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLであった患者、または最終来院時のウイルス学的データ欠損の患者)	5例(2%)	7例(3%)	12例(5%)	6例(3%)
・ウイルス学的データの欠損 ^{*5}	0例	0例	0例	2例(<1%)

FDA Snapshotアルゴリズム解析

※1: ウイルス学的治療成功の定義: 各エンドポイント時に血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者

※2: 各エンドポイント以前に、その他の理由(同意の撤回、フォローアップ不可、転居、プロトコルからの逸脱等)で試験薬剤の投与を中止しており、最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL未達成であった患者

※3: 各エンドポイント以前に認められた有害事象または死亡による試験中止のため、各エンドポイント時のウイルス学的データが欠損となった患者

※4: 各エンドポイント以前に、その他の理由(同意の撤回、フォローアップ不可、転居、プロトコルからの逸脱等)で試験薬剤の投与を中止しており、最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLであった患者、または最終来院時のウイルス学的データが欠損となった患者

※5: 試験薬剤の投与を継続しているが、各エンドポイント時のウイルス学的データが欠損となった患者

1) 承認時評価資料: 海外臨床試験(201636)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
知見

製剤上の
注意事項

包装
主要文献

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

IV. 臨床成績

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱上の注意

包装／関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製薬情報概要作成年月

4) ウイルス学的ノンレスポンス (投与100週まで) のベースライン時のARTにおける薬剤の組み合わせ¹⁾

ウイルス学的ノンレスポンス	
Early Switch群 (n=252)	Late Switch群 (n=238)
7例	7例
ABC/DTG/3TC	ABC+ATV+3TC
ATV-RTV+FTC/TDF	ATV-RTV+FTC/TDF
EFV/FTC/TDF (3例)	DRV-RTV+ABC/3TC
FTC/RPV/TDF (2例)	DTG+ABC/3TC
	DTG+FTC/TDF
	EFV/FTC/TDF
	FTC/TDF+LPV/RTV

1) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (201636)

5) 耐性変異の発現 (投与48週後及び100週後 (ウイルス学的エンドポイント))¹⁾

投与100週までにCVWが7例 (Early Switch群: 4例、ART継続群: 1例、Late Switch群: 2例) に認められ、うち5例が遺伝子型耐性検査を実施した^{*1}。

^{*1}: 遺伝子型耐性検査を実施した5例のうち1例においては、INSTIに対する検査結果が得られなかった。

● CVW (投与48週及び100週後)

投与期間	投与48週		投与100週	
	Early Switch群 (n=252)	ART継続群 (n=256)	Early Switch群 (n=252)	Late Switch群 (n=238)
投与期間	1日~48週	1日~48週	1日~100週	52週~100週
CVW ^{*2}	1例 (<1%)	1例 (<1%)	4例 (2%)	2例 (1%)

● CVW時における耐性の要約 (投与48週及び100週後) (ウイルス学的エンドポイント)

CVW時点	INSTI耐性関連変異 ^{*3}	NNRTI耐性関連変異 ^{*4}	NRTI耐性関連変異	PI耐性関連変異
Early Switch群 (投与1日~48週)				
投与24週時	G193E (FC [†] =1.02) ^{*5}	なし	なし	なし
Early Switch群 (投与1日~100週)				
投与88週時	なし	E138E/A (FC=1.61)	なし	なし
投与100週時	なし	なし	なし	なし
ART継続群 (投与1日~48週)				
投与48週時	なし	なし	なし	なし
Late Switch群 (投与52週~100週)				
投与64週時 (変更後12週)	検査失敗	なし	なし	なし

^{*2}: CVW (Confirmed Virologic Withdrawal) の定義: 無作為割り付け後に血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL がみられ、次の受診時に血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 200 copies/mL が認められた場合

^{*3}: DTG に対する感受性を野生型と比較した場合の FC

^{*4}: RPV に対する感受性を野生型と比較した場合の FC

^{*5}: DTG に対する感受性に变化のみられない G193E の置換。

[†]: FC (Fold Change)

1) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (201636)

(4) 安全性(海外データ)¹⁾

本試験における副作用発現率は、投与100週後ではEarly Switch群で19% (49/252例)、Late Switch群で13% (32/238例)であった。主な副作用(いずれかの群における発現率 \geq 1%)は下表のとおりであった。なお、重篤な副作用は、投与100週においてEarly Switch群で2例(急性膵炎、薬剤性肝障害各1件)に認められた。死亡は、投与100週までにEarly Switch群で1例(自然死)、ART継続群で1例(肺の悪性新生物)に認められたが、いずれも当該薬との因果関係は否定された。また、投与中止に至った副作用が投与100週においてEarly Switch群で6例(急性膵炎1件、薬剤性肝障害1件、腹部膨満1件、不安2件、うつ病及び自殺念慮1件、感情障害1件)、Late Switch群で6例(血糖値上昇1件、四肢の痛み3件、下痢1件、無為1件、失語症1件、錯乱状態1件、注意障害1件、うつ病1件、記憶障害1件、不眠症1件、胸部不快感1件、体重増加1件、食欲不振1件)に認められた。

● 主な副作用の発現率(いずれかの群における発現率 \geq 1%)

	投与52週			投与100週	
	Early Switch群 (n=252)	ART継続群 (n=256)		Early Switch群 (n=252)	Late Switch群 (n=238)
副作用発現率(例)	19% (47例)	2% (5例)	副作用発現率(例)	19% (49例)	13% (32例)
頭痛	2% (5例)	(0例)	疲労	2% (6例)	<1% (1例)
腹部膨満	2% (5例)	(0例)	頭痛	2% (5例)	1% (3例)
疲労	2% (5例)	(0例)	腹部膨満	2% (5例)	<1% (2例)
下痢	2% (4例)	<1% (1例)	悪心	2% (5例)	(0例)
悪心	2% (4例)	(0例)	下痢	2% (4例)	<1% (2例)
不眠症	1% (3例)	<1% (1例)	不眠症	1% (3例)	2% (5例)
不安	1% (3例)	<1% (1例)	うつ病	1% (3例)	<1% (2例)
異常な夢	1% (3例)	(0例)	不安	1% (3例)	<1% (1例)
うつ病	1% (3例)	(0例)	異常な夢	1% (3例)	(0例)
			浮動性めまい	<1% (2例)	2% (4例)

1) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (201636)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

 安全性薬理試験
 及び
 毒性試験

 有効成分に関する
 理化学的知見

 製剤学的事項
 取扱い上の注意

 包装
 主要文献
 関連情報

 製造販売業者の氏名等
 製品情報概要作成年月

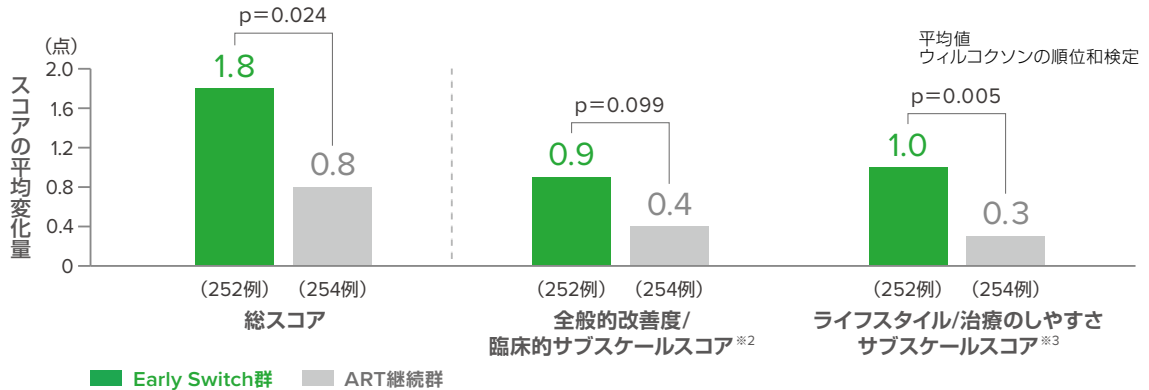
IV. 臨床成績

【参考情報】

(5) 治療満足度への影響(ヘルスアウトカムエンドポイント)¹⁾

投与48週後におけるTSQ*スコア(総スコア、平均値)のベースライン時からの変化量は、Early Switch群で1.8点、ART継続群で0.8点であり、Early Switch群とART継続群との間で有意差を示した($p=0.024^{**1}$)。また、ライフスタイル/治療のしやすさサブスケールスコア^{**3}においても、Early Switch群とART継続群との間で有意差を示した($p=0.005^{**1}$)。さらに、投与100週後におけるEarly Switch群及びLate Switch群のTSQ*スコア(総スコア、平均値)のベースライン時からの変化量は、それぞれ1.86点、0.9点であった。

●投与48週後のHIV TSQ*スコア(ベースライン時からの変化量) (ITT-E集団)



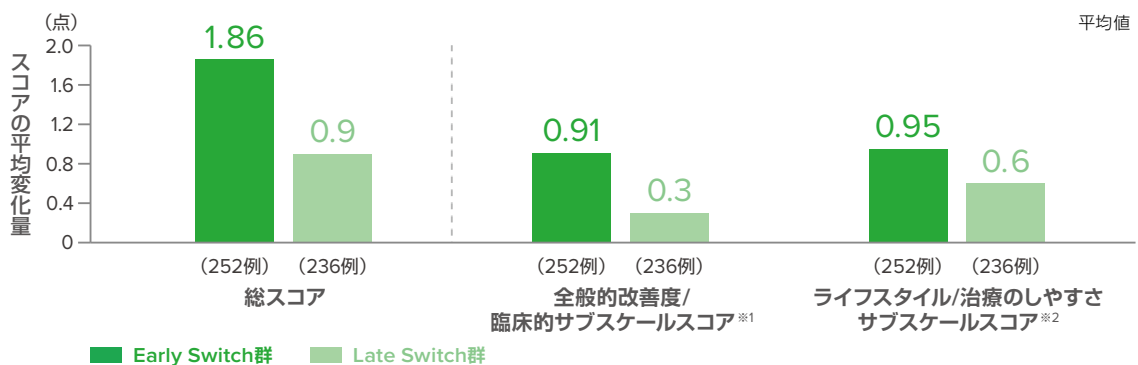
*TSQ: 治療満足度質問票

※1: ウイルコクソンの順位和検定

※2: 質問項目 1.現在の治療法、2.コントロール、3.副作用、9.他人への勧め、10.継続における平均スコア

※3: 質問項目 4.治療による条件・制限、5.簡便性、6.融通性、7.HIVに関する理解、8.ライフスタイルにおける平均スコア

●投与100週後のHIV TSQ*スコア(ベースライン[†]時からの変化量) (ITT-E及びLate Switch ITT-E集団)



*TSQ: 治療満足度質問票

†: Early Switch群においては試験開始直前のデータを、Late Switch群においてはSwitch直前(通常投与48週時)のデータをベースラインとして用いた。

※1: 質問項目 1.現在の治療法、2.コントロール、3.副作用、9.他人への勧め、10.継続における平均スコア

※2: 質問項目 4.治療による条件・制限、5.簡便性、6.融通性、7.HIVに関する理解、8.ライフスタイルにおける平均スコア

1) 承認時評価資料: 海外臨床試験(201636)

■ HIVにおける治療満足度質問票(HIV TSQ)²⁾

患者さんが受けているHIV感染症の治療法と患者さんの過去数週間の体験に関する以下の質問を各0～6点(計0～60点: 高得点ほど満足度が高い)で評価。

項目番号	項目	質問
1	現在の治療法	あなたは、現在の治療法にどの程度満足していますか?
2	コントロール	最近、HIVのコントロールがどの程度良好であると信じていますか?
3	副作用	現在の治療法の副作用について、どの程度満足していますか?
4	治療による条件・制限	あなたの現在の治療に付随する条件・制限にどの程度満足していますか?
5	簡便性	最近、あなたの治療法は、あなたにとってどの程度便利になっていると感じていますか?
6	融通性	最近、あなたの治療法は、あなたにとってどの程度フレキシブルであると感じていますか?
7	HIVに関する理解	あなた自身のHIV感染症についての理解度に、どの程度満足していますか?
8	ライフスタイル	治療法があなたのライフスタイルに合っているという点について、どの程度満足していますか?
9	他人への勧め	現在の治療法をHIV感染症である他の人に勧めますか?
10	継続	あなたは、現在の治療形態を続けていくことにどの程度満足していますか?

2) Woodcock, A., et al.: Value in Health 9(5), 320-333(2006)

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及びリルピピリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

本剤は海外臨床データに基づき承認されたため、審査で評価された海外臨床試験の結果を紹介します。

2. 第Ⅲ相海外臨床試験〔SWORD-2 (201637) 試験〕 (海外データ)

抗HIV薬によりウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染症患者を対象とした非盲検比較検証試験 (非劣性試験)³⁾

(1) 試験概要

目的: 抗レトロウイルス療法 (ART) による治療経験のある成人HIV-1感染症患者において、従来のARTを48週継続した場合を対照に、従来のARTからドルテグラビル (DTG) + リルピピリン (RPV) の1日1回投与へ切り替えた場合の非劣性を検証する。

対象: ART (2NRTI+INSTIまたはNNRTIまたはPI) により、6ヵ月以上のウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染症患者*1 516例 (ベースライン時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL)

方法: 多施設共同*2、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較検証試験 (非劣性試験)
対象患者を、DTG (50mg) + RPV (25mg) を1日1回投与するDTG+RPV Early Switch群 (以降、Early Switch群) と、現在のART (2NRTI+INSTIまたはNNRTIまたはPI) を継続投与し、48週時においてウイルス学的抑制 (血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL) が得られていた場合は投与52週時にDTG (50mg) + RPV (25mg) の1日1回投与に変更するART継続 (52週) → DTG+RPV Late Switch群 (以降、52週まではART継続群、52~148週まではLate Switch群) の2群に割り付けた。投与48週後の有効性について、ART継続群に対するEarly Switch群の非劣性を検証 (非劣性マージン: -10%) するとともに、投与24週後/100週後の有効性、投与52週後/100週後の安全性及び忍容性についても評価した。

評価項目

有効性: 主要評価項目: 投与48週における血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合*3
副次評価項目: 投与24週における血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合*3
投与24週後/48週後におけるベースライン時からのCD4陽性リンパ球数の変化量 など
探索的評価項目: 投与100週における血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合*3
投与100週後におけるベースライン時からのCD4陽性リンパ球数の変化量 など

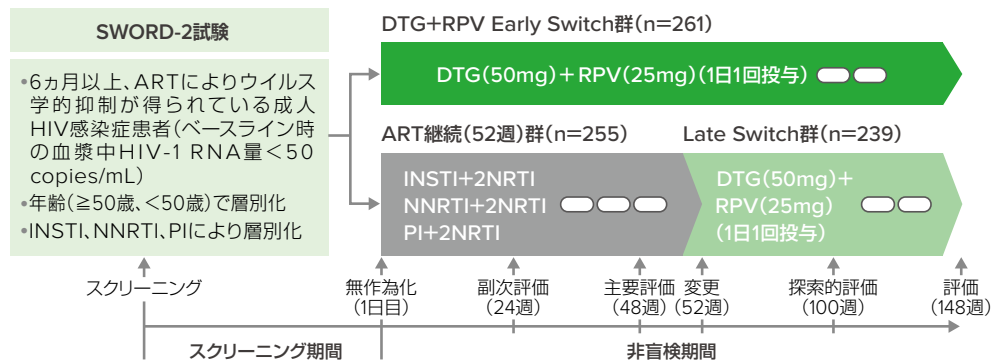
ウイルス学的エンドポイント: 投与48週/100週における耐性変異の発現

ヘルスアウトカムエンドポイント: 投与48週/100週における治療満足度への影響 など

安全性: 有害事象発現率 など

解析計画: 投与48週後の有効性については、非劣性マージンを-10%とし、ART継続群に対するEarly Switch群の非劣性を検証した。両群の奏効率 (ウイルス学的治療成功患者*4の割合) は、Snapshotアルゴリズム解析によって算出し、両群間の奏効率の差は、Cochran-Mantel-Haenszel weightを用いた層別解析に基づいて調整後、算出した。また、主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目の評価についてはITT-E集団*5及びLate Switch ITT-E集団*6を用いてSnapshotアルゴリズム解析によって評価し、主要評価項目について、事前に規定されているサブグループの解析を行った。さらに、無作為割り付け後に血漿中HIV-1 RNA量≥50copies/mLがみられ、その次の受診時に血漿中HIV-1 RNA量≥200copies/mLが認められた場合をCVW*7とプロトコルで規定し、投与48週/100週後のCVW時における耐性変異の発現を検討した。ヘルスアウトカムとして、治療に対する満足度 (総スコア) を10項目の質問票²⁾ [0~6点 (計0~60点: 高得点ほど満足度が高い)] を用いて評価した。また、サブスケールとして全般的改善度/臨床的サブスケールスコア及びライフスタイル/治療のしやすさサブスケールスコア (各0~30点) も評価した。

試験デザイン: 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較検証試験 (非劣性試験)



*1: スクリーニング前6ヵ月以上、抗レトロウイルス療法 (初回または第2治療レジメン) を継続している、スクリーニング前12ヵ月以内に2回以上 (6~12ヵ月以内に1回、6ヵ月以内に1回) 血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを達成している、ウイルス学的治療失敗がない患者。

*2: 11ヵ国 (アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、ロシア、スペイン、台湾、英国、米国) の60施設で実施された。

*3: ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団におけるFDA Snapshotアルゴリズム解析を実施 (層別解析にはCochran-Mantel-Haenszel weightを用いた)

*4: ウイルス学的治療成功の定義: 血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者

*5: ITT-E集団: 無作為化され、1回以上治療薬を投与された集団

*6: Late Switch ITT-E集団: ITT-E集団から52週間ART継続ができなかったART継続群の症例を除外した集団

*7: CVW: Confirmed Virologic Withdrawal

2) Woodcock, A., et al.: Value in Health 9(5), 320-333(2006)

3) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (201637)

IV. 臨床成績

(2) 患者背景 (ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団)³⁾

	ITT-E集団		Late Switch ITT-E集団
	Early Switch群 (n=261)	ART継続群 (n=255)	Late Switch群 (n=239)
年齢 中央値(範囲)	43歳 (21-79)	43歳 (22-69)	44歳 (22-69)
<35歳	64例 (25%)	55例 (22%)	53例 (22%)
35~<50歳	119例 (46%)	129例 (51%)	116例 (49%)
≥50歳	78例 (30%)	71例 (28%)	70例 (29%)
性別			
男性	199例 (76%)	198例 (78%)	186例 (78%)
女性	62例 (24%)	57例 (22%)	53例 (22%)
人種			
白人	223例 (85%)	210例 (82%)	198例 (83%)
ベースライン [*] 時のCD4陽性リンパ球数 中央値[四分位範囲] (cells/mm ³)	609 [467.0, 814.0]	628 [481.0, 824.0]	669.0 [478.0, 826.0]
≤500cells/mm ³	80例 (31%)	75例 (29%)	68例 (28%)
>500cells/mm ³	181例 (69%)	180例 (71%)	171例 (72%)
B型及びC型肝炎検査結果			
B型のみ	0例	1例 (<1%)	1例 (<1%)
C型のみ	13例 (5%)	21例 (8%)	19例 (8%)
C型ボーダーライン	1例 (<1%)	0例	0例
なし	247例 (95%)	233例 (91%)	219例 (92%)
CDC分類			
A: 無症状、リンパ節腫脹、急性HIV感染	197例 (75%)	187例 (73%)	178例 (74%)
B: 症状はあるがAIDSではない	35例 (13%)	33例 (13%)	31例 (13%)
C: AIDS	29例 (11%)	34例 (13%)	30例 (13%)
不明	0例	1例 (<1%)	0例
ARTにおいて使用された薬剤			
NNRTI	144例 (55%)	144例 (56%)	136例 (57%)
INSTI	59例 (23%)	49例 (19%)	45例 (19%)
PI	58例 (22%)	62例 (24%)	58例 (24%)
NRTI	261例 (100%)	255例 (100%)	239例 (100%)
TDF	190例 (73%)	187例 (73%)	177例 (74%)

^{*}: Early Switch群、ART継続群においては試験開始直前のデータを、Late Switch群においてはSwitch直前(通常投与48週時)のデータをベースラインとして用いた。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱上の注意

包装/関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製剤情報概要作成年月

ベースライン時のARTにおける薬剤の組み合わせ (いずれかの群における割合 \geq 2%)

	ITT-E集団		Late Switch ITT-E集団
	Early Switch群 (n=261)	ART継続群 (n=255)	Late Switch群 (n=239)
EFV/FTC/TDF	70例 (27%)	78例 (31%)	73例 (31%)
DRV-RTV+FTC/TDF	21例 (8%)	17例 (7%)	16例 (7%)
ATV-RTV+FTC/TDF	13例 (5%)	12例 (5%)	12例 (5%)
FTC/RPV/TDF	13例 (5%)	19例 (7%)	18例 (8%)
FTC/TDF+RAL	20例 (8%)	17例 (7%)	17例 (7%)
COBI/EVG/FTC/TDF	12例 (5%)	11例 (4%)	11例 (5%)
FTC/TDF+NVP	8例 (3%)	10例 (4%)	9例 (4%)
ABC/DTG/3TC	4例 (2%)	5例 (2%)	5例 (2%)
EFV+ABC/3TC	8例 (3%)	9例 (4%)	9例 (4%)
ABC/3TC+NVP	7例 (3%)	5例 (2%)	5例 (2%)
DTG+ABC/3TC	9例 (3%)	10例 (4%)	7例 (3%)
ATV+ABC/3TC	4例 (2%)	3例 (1%)	3例 (1%)
ABC/3TC+RAL	8例 (3%)	4例 (2%)	3例 (1%)
EFV+FTC/TDF	9例 (3%)	7例 (3%)	7例 (3%)
3TC/AZT+NVP	5例 (2%)	2例 (<1%)	2例 (<1%)
EFV+3TC/AZT	4例 (2%)	1例 (<1%)	1例 (<1%)
EFV+FTC+TDF	5例 (2%)	3例 (1%)	3例 (1%)
3TC+NVP+AZT	4例 (2%)	0例	0例
FTC/TDF+LPV/RTV	4例 (2%)	6例 (2%)	4例 (2%)
ABC/3TC+LPV/RTV	1例 (<1%)	9例 (4%)	8例 (3%)
ATV-RTV+ABC/3TC	0例	5例 (2%)	5例 (2%)

配合剤は「/」、ブーストに用いた薬剤は「-」で示した。

3TC: ラミブジン、ABC: アバカビル、ATV: アタザナビル、AZT: ジドブジン、COBI: コビススタット、DRV: ダルナビル、DTG: ドルテグラビル、EFV: エファビレンツ、EVG: エルビテグラビル、FTC: エムトリシタピン、LPV: ロピナビル、NVP: ネビラピン、RAL: ラルテグラビル、RPV: リルピビリン、RTV: リトナビル、TDF: テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

3)承認時評価資料: 海外臨床試験(201637)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

 安全性薬理試験
 及び毒性試験

 有効成分に関する
 理化学的知見

 製剤上の事項
 取扱い上の注意

 包装
 主要文献
 関連情報

 製造販売業者の氏名等
 製品情報概要作成年月

IV. 臨床成績

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱上の注意

包装/
関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製造情報概要作成年月

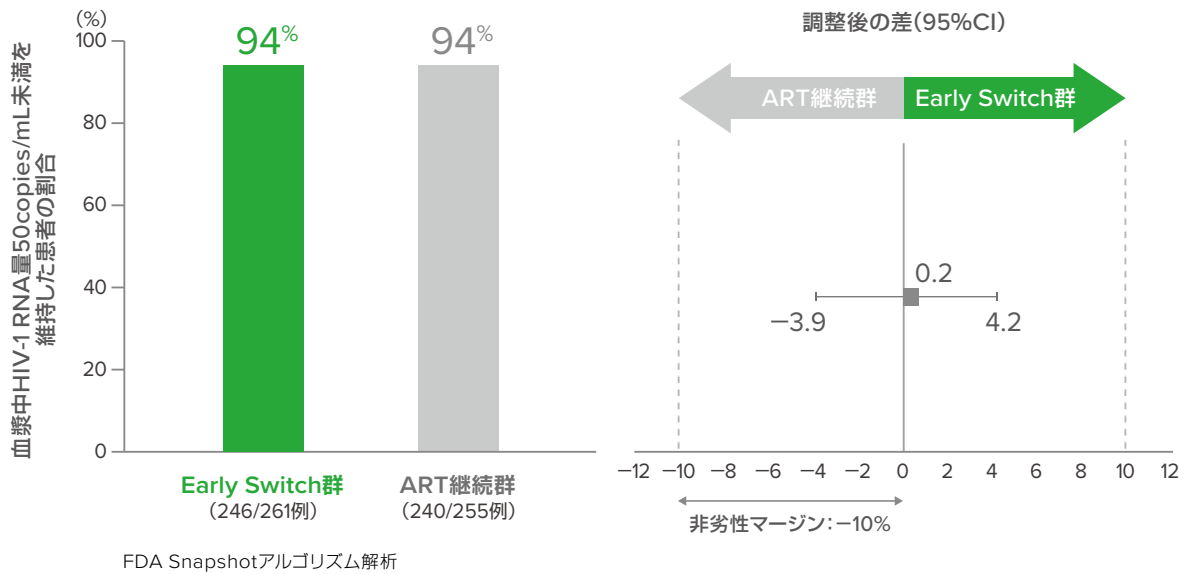
(3) 有効性 (海外データ)

1) 血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合: ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団 (投与48週後 (主要評価項目)、投与24週後 (副次評価項目)、投与100週後 (探索的評価項目))³⁾

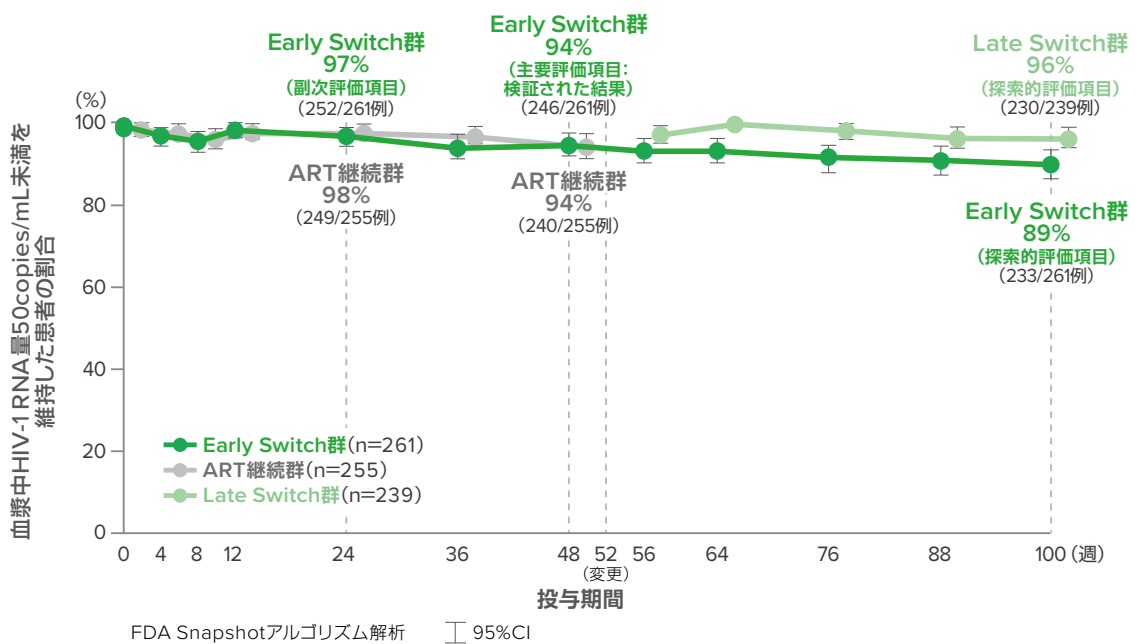
投与48週における血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合は、Early Switch群で94% (246/261例)、ART継続群で94% (240/255例)であり、ART継続群に対するEarly Switch群の非劣性が検証された [調整後の差^{*1}: 0.2% (95%CI: -3.9, 4.2): ITT-E集団]。

^{*1}: Cochran-Mantel-Haenszel weightを用いた層別解析に基づく調整済みの差 (非劣性マージン=10%)

● 血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合 (投与48週後、ITT-E集団) (主要評価項目: 検証された結果)



● 血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合 (投与24週、48週及び100週後、ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団) (主要、副次及び探索的評価項目)

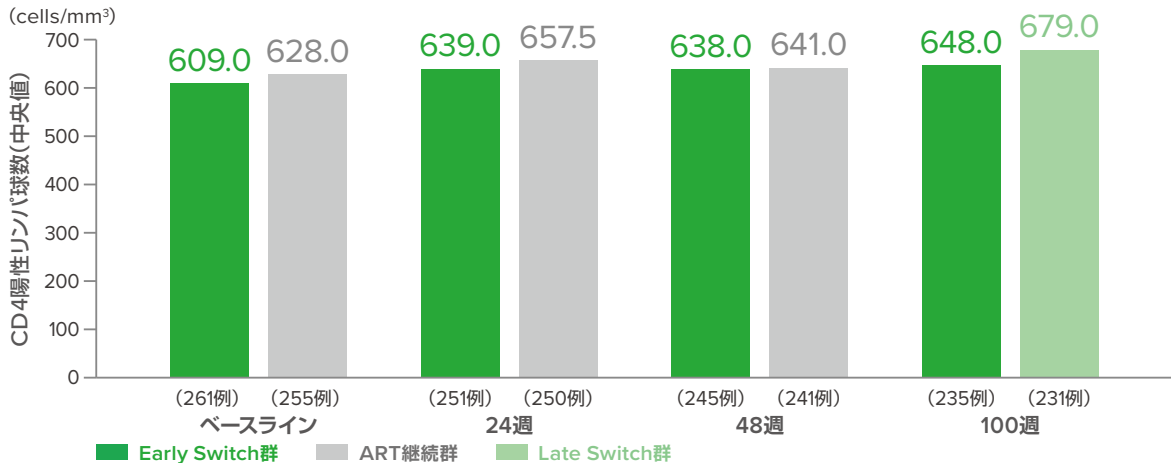


3) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (201637)

2) CD4陽性リンパ球数の変化(投与24週後、48週後及び100週後(副次及び探索的評価項目))³⁾

投与24週後、48週後、100週後におけるCD4陽性リンパ球数(中央値)は、Early Switch群ではそれぞれ639.0cells/mm³、638.0cells/mm³、648.0cells/mm³、ART継続群ではそれぞれ657.5cells/mm³、641.0cells/mm³、Late Switch群では679.0cells/mm³であった。

●CD4陽性リンパ球数の変化(投与24週、48週及び100週後、ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団)(副次及び探索的評価項目)



注: Early Switch群、ART継続群においては試験開始直前のデータを、Late Switch群においてはSwitch直前(通常投与48週時)のデータをベースラインとして用いた。

3)承認時評価資料: 海外臨床試験(201637)

3) ウイルス学的治療アウトカム(投与48週後及び100週後(主要及び探索的評価項目))³⁾

投与48週におけるウイルス学的ノンレスポンスは、Early Switch群で1例(<1%)、ART継続群で4例(2%)であった。また、投与100週におけるウイルス学的ノンレスポンスは、Early Switch群で6例(2%)、Late Switch群で3例(1%)であった。

●ウイルス学的治療アウトカム(投与48週及び100週後、ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団)(主要及び探索的評価項目)

	投与48週(主要評価項目)		投与100週(探索的評価項目)	
	Early Switch群 (n=261)	ART継続群 (n=255)	Early Switch群 (n=261)	Late Switch群 (n=239)
ウイルス学的治療成功 ^{*1} (主要及び探索的評価項目)	246例(94%)	240例(94%)	233例(89%)	230例(96%)
ウイルス学的ノンレスポンス	1例(<1%)	4例(2%)	6例(2%)	3例(1%)
・血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL未達成患者(各エンドポイント時)	0例	1例(<1%)	2例(<1%)	1例(<1%)
・中止: 効果不十分(最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL未達成患者)	0例	2例(<1%)	3例(1%)	1例(<1%)
・中止: その他の理由 ^{*2} (最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL未達成患者)	1例(<1%)	0例	1例(<1%)	0例
・抗レトロウイルス療法を変更した患者	0例	1例(<1%)	0例	1例(<1%)
ウイルス学的データなし(各エンドポイント時)	14例(5%)	11例(4%)	22例(8%)	6例(3%)
・中止: 有害事象または死亡 ^{*3}	12例(5%)	1例(<1%)	17例(7%)	2例(<1%)
・中止: その他の理由 ^{*4} (最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLであった患者、または最終来院時のウイルス学的データ欠損の患者)	2例(<1%)	9例(4%)	5例(2%)	3例(1%)
・ウイルス学的データの欠損 ^{*5}	0例	1例(<1%)	0例	1例(<1%)

FDA Snapshot アルゴリズム解析

- ※1: ウイルス学的治療成功の定義: 各エンドポイント時に血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者
- ※2: 各エンドポイント以前に、その他の理由(同意の撤回、フォローアップ不可、転居、プロトコルからの逸脱等)で試験薬剤の投与を中止しており、最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL未達成であった患者
- ※3: 各エンドポイント以前に認められた有害事象または死亡による試験中止のため、各エンドポイント時のウイルス学的データが欠損となった患者
- ※4: 各エンドポイント以前に、その他の理由(同意の撤回、フォローアップ不可、転居、プロトコルからの逸脱等)で試験薬剤の投与を中止しており、最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLであった患者、または最終来院時のウイルス学的データが欠損となった患者
- ※5: 試験薬剤の投与を継続しているが、各エンドポイント時のウイルス学的データが欠損となった患者

3)承認時評価資料: 海外臨床試験(201637)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
知見

製剤学的
事項の
注意

包装
/ 関連情報
/ 主要文献

製造販売業者の氏名等
/ 製品情報概要作成年月

IV. 臨床成績

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱上の注意

包装／関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製薬情報概要作成年月

4) ウイルス学的ノンレスポンス (投与100週まで) のベースライン時のARTにおける薬剤の組み合わせ³⁾

ウイルス学的ノンレスポンス	
Early Switch群 (n=261)	Late Switch群 (n=239)
6例	3例
3TC/AZT+NVP	ABC/3TC+NVP
COBI/EVG/FTC/TDF	EFV/FTC/TDF
DRV-RTV+FTC/TDF	FTC/TDF+LPV/RTV
EFV/FTC/TDF (2例)	
FTC/TDF+RAL	

3)承認時評価資料: 海外臨床試験(201637)

5) 耐性変異の発現 (投与48週後及び100週後 (ウイルス学的エンドポイント))³⁾

投与100週までにCVWが3例 (Early Switch群: 2例、ART継続群: 1例) に認められ、うち2例が遺伝子型耐性検査を実施した^{*1}。

*1: 遺伝子型耐性検査を実施した2例のうち1例においては、INSTIに対する検査結果が得られなかった。

● CVW (投与48週及び100週後)

	投与48週		投与100週	
	Early Switch群 (n=261)	ART継続群 (n=255)	Early Switch群 (n=261)	Late Switch群 (n=239)
投与期間	1日~48週	1日~48週	1日~100週	52週~100週
CVW ^{**2}	1例 (<1%)	1例 (<1%)	2例 (1%)	0例

● CVW時における耐性の要約 (投与48週及び100週後) (ウイルス学的エンドポイント)

CVW時点	INSTI耐性関連変異 ^{*3}	NNRTI耐性関連変異 ^{*4}	NRTI耐性関連変異	PI耐性関連変異
Early Switch群 (投与1日~48週)				
投与36週時	なし	K101K/E (FC [†] =0.75) ^{*5}	なし	なし
Early Switch群 (投与1日~100週)				
投与100週時	検査失敗	K101E、E138A、M230M/L (FC=31)	なし	なし

*2: CVW (Confirmed Virologic Withdrawal) の定義: 無作為割り付け後に血漿中HIV-1 RNA量 \geq 50copies/mLがみられ、次の受診時に血漿中HIV-1 RNA量 \geq 200copies/mLが認められた場合

*3: DTGに対する感受性を野生型と比較した場合のFC

*4: RPVに対する感受性を野生型と比較した場合のFC

*5: 服薬アドヒアランス不良がみられた患者におけるK101K/Eの変異。RPVに対する感受性は維持されており、試験脱落前にDTG+RPV服用を再開することで再度ウイルス学的抑制が得られた。

†: FC (Fold Change)

3)承認時評価資料: 海外臨床試験(201637)

(4) 安全性(海外データ)³⁾

本試験における副作用発現率は、投与100週ではEarly Switch群で21%(54/261例)、Late Switch群で11%(26/239例)であった。主な副作用(いずれかの群における発現率 \geq 1%)は下表のとおりであった。なお、重篤な副作用は、投与100週においてEarly Switch群で2例(自殺念慮、急性好酸球性肺炎各1件)、ART継続群で1例(自殺企図1件)に認められた。死亡は、投与100週までにEarly Switch群で2例(カポジ肉腫、自殺)に認められたが、いずれも当該薬との因果関係は否定された。また、投与中止に至った副作用が投与100週においてEarly Switch群で10例[自殺念慮3件、うつ病1件、抑うつ気分1件、不安2件、悪夢1件、急性好酸球性肺炎1件、振戦1件、消化不良2件、腹部膨満1件、頭痛1件]、Late Switch群で2例[無力症2件、うつ病1件、大うつ病1件、自殺念慮1件、不眠症2件、リビドー減退1件]に認められた。

● 主な副作用の発現率(いずれかの群における発現率 \geq 1%)

	投与52週			投与100週	
	Early Switch群 (n=261)	ART継続群 (n=255)		Early Switch群 (n=261)	Late Switch群 (n=239)
副作用発現率(例)	19%(50例)	2%(4例)	副作用発現率(例)	21%(54例)	11%(26例)
頭痛	2%(6例)	(0例)	頭痛	2%(6例)	2%(5例)
鼓腸	2%(5例)	(0例)	鼓腸	2%(5例)	<1%(2例)
下痢	2%(4例)	(0例)	浮動性めまい	2%(4例)	<1%(2例)
浮動性めまい	2%(4例)	(0例)	悪心	1%(3例)	2%(5例)
悪心	1%(3例)	(0例)	下痢	1%(3例)	1%(3例)
上腹部痛	1%(3例)	(0例)	不眠症	1%(3例)	<1%(2例)
不眠症	1%(3例)	(0例)	自殺念慮	1%(3例)	<1%(1例)
異常な夢	1%(3例)	(0例)	上腹部痛	1%(3例)	(0例)
			異常な夢	1%(3例)	(0例)
			発疹	1%(3例)	(0例)

3) 承認時評価資料: 海外臨床試験(201637)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

 安全性薬理試験
 及び
 毒性試験

 有効成分に関する
 理化学的知見

 製剤学的事項
 取扱い上の注意

 包装
 主要文献
 関連情報

 製造販売業者の氏名等
 製品情報概要作成年月

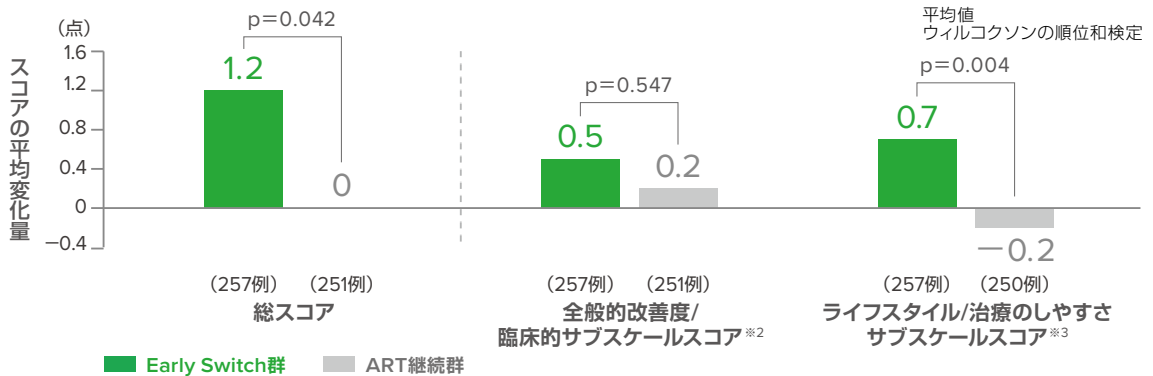
IV. 臨床成績

【参考情報】

(5) 治療満足度への影響(ヘルスアウトカムエンドポイント)³⁾

投与48週後におけるTSQ*スコア(総スコア、平均値)のベースライン時からの変化量は、Early Switch群で1.2点、ART継続群で0点であり、Early Switch群とART継続群との間で有意差を示した(p=0.042^{*1)}。また、ライフスタイル/治療のしやすさサブスケールスコア^{*3)}においても、Early Switch群とART継続群との間で有意差を示した(p=0.004^{*1)}。さらに、投与100週後におけるEarly Switch群及びLate Switch群のTSQ*スコア(総スコア、平均値)のベースライン時からの変化量は、それぞれ1.12点、1.8点であった。

●投与48週後のHIV TSQ*スコア(ベースライン時からの変化量) (ITT-E集団)



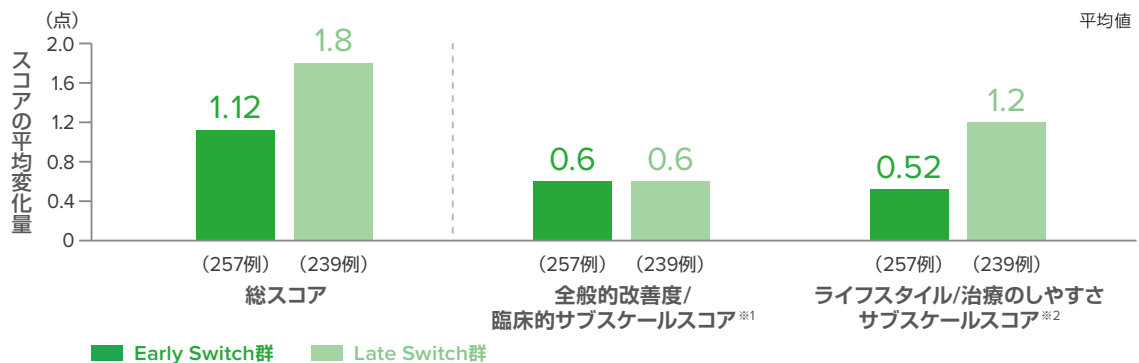
*TSQ: 治療満足度質問票

※1: ウィルコクソンの順位和検定

※2: 質問項目 1.現在の治療法、2.コントロール、3.副作用、9.他人への勧め、10.継続における平均スコア

※3: 質問項目 4.治療による条件・制限、5.簡便性、6.融通性、7.HIVに関する理解、8.ライフスタイルにおける平均スコア

●投与100週後のHIV TSQ*スコア(ベースライン[†]時からの変化量) (ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団)



*TSQ: 治療満足度質問票

†: Early Switch群においては試験開始直前のデータを、Late Switch群においてはSwitch直前(通常投与48週時)のデータをベースラインとして用いた。

※1: 質問項目 1.現在の治療法、2.コントロール、3.副作用、9.他人への勧め、10.継続における平均スコア

※2: 質問項目 4.治療による条件・制限、5.簡便性、6.融通性、7.HIVに関する理解、8.ライフスタイルにおける平均スコア

3)承認時評価資料: 海外臨床試験(201637)

■ HIVにおける治療満足度質問票(HIV TSQ)²⁾

患者さんが受けているHIV感染症の治療法と患者さんの過去数週間の体験に関する以下の質問を各0～6点(計0～60点: 高得点ほど満足度が高い)で評価。

項目番号	項目	質問
1	現在の治療法	あなたは、現在の治療法にどの程度満足していますか?
2	コントロール	最近、HIVのコントロールがどの程度良好であると信じていますか?
3	副作用	現在の治療法の副作用について、どの程度満足していますか?
4	治療による条件・制限	あなたの現在の治療に付随する条件・制限にどの程度満足していますか?
5	簡便性	最近、あなたの治療法は、あなたにとってどの程度便利になっていると感じていますか?
6	融通性	最近、あなたの治療法は、あなたにとってどの程度フレキシブルであると感じていますか?
7	HIVに関する理解	あなた自身のHIV感染症についての理解度に、どの程度満足していますか?
8	ライフスタイル	治療法があなたのライフスタイルに合っているという点について、どの程度満足していますか?
9	他人への勧め	現在の治療法をHIV感染症である他の人に勧めますか?
10	継続	あなたは、現在の治療形態を続けていくことにどの程度満足していますか?

2)Woodcock, A., et al.: Value in Health 9(5), 320-333(2006)

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及びリルピピリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

本剤は海外臨床データに基づき承認されたため、審査で評価された海外臨床試験の結果を紹介します。

3. 第Ⅲ相海外臨床試験(SWORD-1 (201636) 及びSWORD-2 (201637) 試験の併合解析) (海外データ)

抗HIV薬によりウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染症患者を対象とした非盲検比較検証試験(非劣性試験)^{4),5)}

(1) 試験概要

目的: 抗レトロウイルス療法(ART)による治療経験のある成人HIV-1感染症患者において、従来のARTを48週継続した場合を対照に、従来のARTからドルテグラビル(DTG)+リルピビリン(RPV)の1日1回投与へ切り替えた場合の非劣性を検証する。

対象: ART(2NRTI+INSTIまたはNNRTIまたはPI)により、6ヵ月以上のウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染症患者^{*1}1,024例(ベースライン時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL)

方法: 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較検証試験(非劣性試験)
対象患者を、DTG(50mg)+RPV(25mg)を1日1回投与するDTG+RPV Early Switch群(以降、Early Switch群)と、現在のART(2NRTI+INSTIまたはNNRTIまたはPI)を継続投与し、48週においてウイルス学的抑制(血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL)が得られていた場合は投与52週時にDTG(50mg)+RPV(25mg)の1日1回投与に変更するART継続(52週)→DTG+RPV Late Switch群(以降、52週まではART継続群、52~148週まではLate Switch群)の2群に割り付けた。投与48週後の有効性について、ART継続群に対するEarly Switch群の非劣性を検証(非劣性マージン:-8%)するとともに、投与24週後/100週後の有効性、投与52週後/100週後の安全性及び忍容性についても評価した。

評価項目

有効性: 主要評価項目: 投与48週における血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合^{*2}
副次評価項目: 投与24週における血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合^{*2}
投与48週におけるベースライン時のキードラッグ別抗ウイルス効果^{*2}
投与24週後/48週後におけるベースライン時からのCD4陽性リンパ球数の変化量 など
探索的評価項目: 投与100週における血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合^{*2}
投与100週後におけるベースライン時からのCD4陽性リンパ球数の変化量
ベースライン時のCD4陽性リンパ球数別抗ウイルス効果^{*2} など

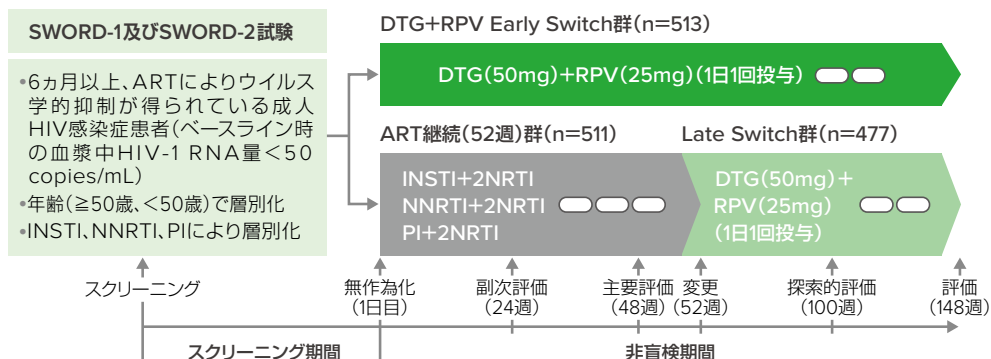
ウイルス学的エンドポイント: 投与48週/100週における耐性変異の発現

ヘルスアウトカムエンドポイント: 投与48週/100週における治療満足度への影響 など

安全性: 有害事象発現率、腎機能(血清クレアチニン、尿アルブミン/クレアチニン比、血中及び尿中β2ミクログロブリン)、炎症マーカー(CRP)、心血管系マーカー(D-ダイマー)、脂質(総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド)への影響 など

解析計画: 本試験は、SWORD-1(201636)試験とSWORD-2(201637)試験の併合解析として行った。投与48週後の有効性については、非劣性マージンを-8%とし、ART継続群に対するEarly Switch群の非劣性を検証した。なお、両群の奏効率(ウイルス学的治療成功患者^{*3}の割合)は、Snapshotアルゴリズム解析によって算出し、両群間の奏効率の差は、Cochran-Mantel-Haenszel weightを用いた層別解析に基づいて調整後、算出した。主要評価項目、副次及び探索的評価項目の評価についてはITT-E集団^{*4}及びLate Switch ITT-E集団^{*5}を用いてSnapshotアルゴリズム解析によって評価した。主要評価項目について、事前に規定されているサブグループ(ベースライン時のキードラッグ別、CD4陽性リンパ球数別)の解析を行った。さらに、無作為割り付け後に血漿中HIV-1 RNA量 \geq 50copies/mLがみられ、その次の受診時に血漿中HIV-1 RNA量 \geq 200copies/mLが認められた場合をCVW^{*6}とプロトコルで規定し、投与48週/100週後のCVW時における耐性変異の発現を検討した。ヘルスアウトカムとして、治療に対する満足度(総スコア)を10項目の質問票²⁾ [0~6点(計0~60点: 高得点ほど満足度が高い)]を用いて評価した。また、サブスケールとして全般的改善度/臨床的サブスケールスコア及びライフスタイル/治療のしやすさサブスケールスコア(各0~30点)も評価した。

試験デザイン: 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較検証試験(非劣性試験)



※1: スクリーニング前6ヵ月以上、抗レトロウイルス療法(初回または第2治療レジメン)を継続している、スクリーニング前12ヵ月以内に2回以上(6~12ヵ月以内に1回、6ヵ月以内に1回)血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを達成している、ウイルス学的治療失敗がない患者。

※2: ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団におけるFDA Snapshotアルゴリズム解析を実施(層別解析にはCochran-Mantel-Haenszel weightを用いた)

※3: ウイルス学的治療成功の定義: 血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者

※4: ITT-E集団: 無作為化され、1回以上試験薬を投与された集団

※5: Late Switch ITT-E集団: ITT-E集団から52週間ART継続ができなかったART継続群の症例を除外した集団

※6: CVW: Confirmed Virologic Withdrawal

2) Woodcock, A., et al.: Value in Health 9(5), 320-333(2006)

4) 承認時評価資料: 海外臨床試験(SWORD-1(201636)及びSWORD-2(201637)試験の併合解析)

5) Llibre, J.M., et al.: Lancet 391(10123), 839-849(2018)

[5]本試験に関する費用は、ヴィーブヘルスケア(株)の支援を受けた。著者には、ヴィーブヘルスケア(株)が過去に、寄付金、謝礼、コンサルティング費、講演料、研究費を支払った者が含まれる。著者の1人は、ヴィーブヘルスケア(株)の支援を受けた治験責任者である。また、著者には、ヴィーブヘルスケア(株)の社員が含まれる。]

IV. 臨床成績

(2) 患者背景 (ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団)^{4),5)}

	ITT-E集団		Late Switch ITT-E集団
	Early Switch群 (n=513)	ART継続群 (n=511)	Late Switch群 (n=477)
年齢 中央値 (範囲)	43歳 (21-79)	43歳 (22-76)	43歳 (22-76)
<35歳	117例 (23%)	115例 (23%)	109例 (23%)
35~<50歳	249例 (49%)	254例 (50%)	235例 (49%)
≥50歳	147例 (29%)	142例 (28%)	133例 (28%)
性別			
男性	393例 (77%)	403例 (79%)	381例 (80%)
女性	120例 (23%)	108例 (21%)	96例 (20%)
人種			
白人	421例 (82%)	400例 (78%)	374例 (78%)
ベースライン※時のCD4陽性リンパ球数 中央値 [四分位範囲] (cells/mm ³)	611.0 [459.0, 809.0]	638.0 [470.0, 829.0]	661.0 [494.0, 849.0]
≤500cells/mm ³	165例 (32%)	149例 (29%)	140例 (29%)
>500cells/mm ³	348例 (68%)	362例 (71%)	337例 (71%)
B型及びC型肝炎検査結果			
B型のみ	0例	2例 (<1%)	2例 (<1%)
C型のみ	28例 (5%)	40例 (8%)	36例 (8%)
C型ボーダーライン	1例 (<1%)	0例	0例
なし	484例 (94%)	469例 (92%)	439例 (92%)
CDC分類			
A: 無症状、リンパ節腫脹、急性HIV感染	400例 (78%)	385例 (75%)	359例 (75%)
B: 症状はあるがAIDSではない	55例 (11%)	68例 (13%)	64例 (13%)
C: AIDS	58例 (11%)	57例 (11%)	54例 (11%)
不明	0例	1例 (<1%)	0例
ARTにおいて使用された薬剤			
NNRTI	275例 (54%)	278例 (54%)	267例 (56%)
INSTI	105例 (20%)	97例 (19%)	89例 (19%)
PI	133例 (26%)	136例 (27%)	121例 (25%)
NRTI	513例 (100%)	511例 (100%)	477例 (100%)
TDF	374例 (73%)	359例 (70%)	335例 (70%)

※: Early Switch群、ART継続群においては試験開始直前のデータを、Late Switch群においてはSwitch直前(通常投与48週時)のデータをベースラインとして用いた。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱い上の注意

包装/関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製剤情報概要作成年月

ベースライン時のARTにおける薬剤の組み合わせ (いずれかの群における割合 \geq 2%)

	ITT-E集団		Late Switch ITT-E集団
	Early Switch群 (n=513)	ART継続群 (n=511)	Late Switch群 (n=477)
EFV/FTC/TDF	130例 (25%)	143例 (28%)	137例 (29%)
DRV-RTV+FTC/TDF	45例 (9%)	31例 (6%)	26例 (5%)
ATV-RTV+FTC/TDF	32例 (6%)	33例 (6%)	28例 (6%)
FTC/RPV/TDF	29例 (6%)	34例 (7%)	33例 (7%)
FTC/TDF+RAL	29例 (6%)	28例 (5%)	26例 (5%)
COBI/EVG/FTC/TDF	27例 (5%)	20例 (4%)	19例 (4%)
FTC/TDF+NVP	21例 (4%)	22例 (4%)	20例 (4%)
ABC/DTG/3TC	15例 (3%)	13例 (3%)	12例 (3%)
EFV+ABC/3TC	15例 (3%)	21例 (4%)	20例 (4%)
ABC/3TC+NVP	13例 (3%)	17例 (3%)	17例 (4%)
DTG+ABC/3TC	13例 (3%)	14例 (3%)	11例 (2%)
ATV+ABC/3TC	12例 (2%)	14例 (3%)	14例 (3%)
ABC/3TC+RAL	11例 (2%)	7例 (1%)	6例 (1%)
3TC+NVP+TDF	10例 (2%)	6例 (1%)	6例 (1%)
EFV+FTC/TDF	10例 (2%)	7例 (1%)	7例 (1%)
DRV-RTV+ABC/3TC	8例 (2%)	5例 (<1%)	5例 (1%)
FTC/TDF+LPV/RTV	5例 (<1%)	8例 (2%)	6例 (1%)
ABC/3TC+LPV/RTV	3例 (<1%)	9例 (2%)	8例 (2%)

配合剤は「/」、ブーストに用いた薬剤は「-」で示した。

3TC : ラミブジン、ABC : アバカビル、ATV : アタザナビル、COBI : コビススタット、DRV : ダルナビル、DTG : ドルテグラビル、EFV : エファビレンツ、EVG : エルビテグラビル、FTC : エムトリシタビン、LPV : ロピナビル、NVP : ネビラピン、RAL : ラルテグラビル、RPV : リルピビリン、RTV : リトナビル、TDF : テノホビルジシプロキシルフルマル酸塩

4) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (SWORD-1 (201636) 及び SWORD-2 (201637) 試験の併合解析)

5) Llibre, J.M., et al.: Lancet 391 (10123), 839-849 (2018)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

 安全性薬理試験
 及び毒性試験

 有効成分に関する
 化学的知見

 製剤学的事項
 取扱い上の注意

 包装
 主要文献
 関連情報

 製造販売業者の氏名等
 製品情報概要作成年月

IV. 臨床成績

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱上の注意

包装／関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製造情報概要作成年月

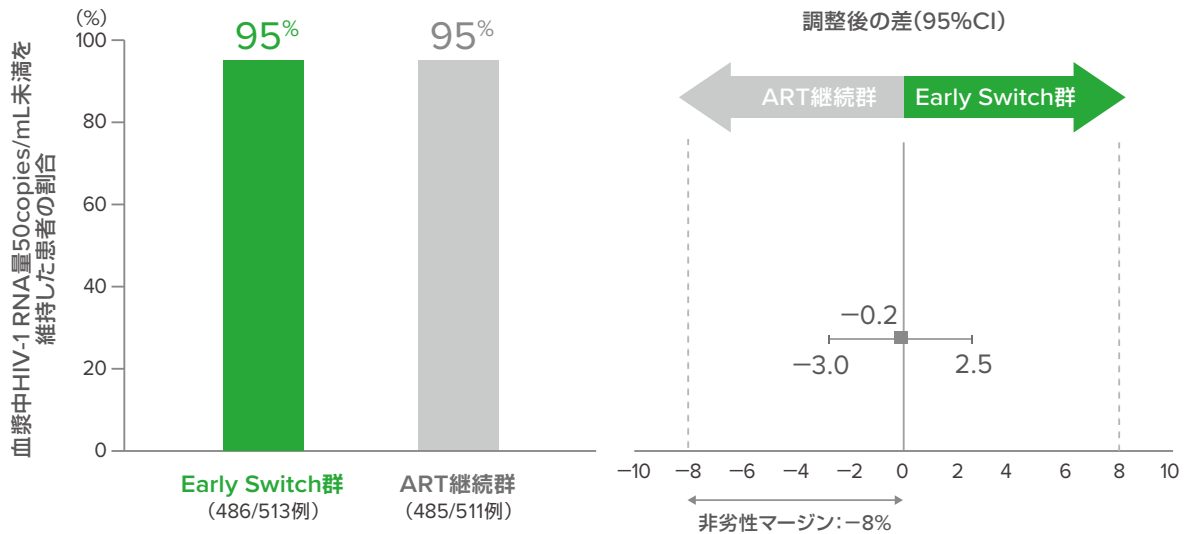
(3) 有効性(海外データ)

1) 血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合：ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団(投与48週後(主要評価項目)、投与24週後(副次評価項目)、投与100週後(探索的評価項目))^{4),5)}

投与48週における血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合は、Early Switch群で95%(486/513例)、ART継続群で95%(485/511例)であり、ART継続群に対するEarly Switch群の非劣性が検証された[調整後の差^{※1}：-0.2%(95%CI：-3.0, 2.5)：ITT-E集団]。

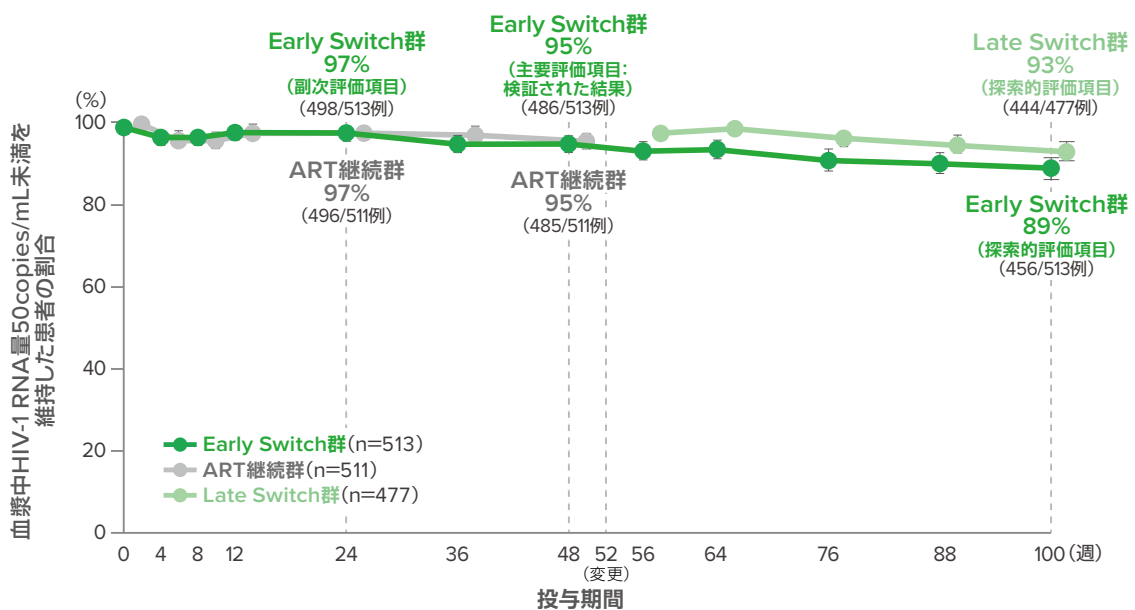
※1：Cochran-Mantel-Haenszel weightを用いた層別解析に基づく調整済みの差(非劣性マージン-8%)

●血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合(投与48週後、ITT-E集団) [主要評価項目：検証された結果]



FDA Snapshotアルゴリズム解析

●血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合(投与24週、48週及び100週後、ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団)[主要、副次及び探索的評価項目]



FDA Snapshotアルゴリズム解析

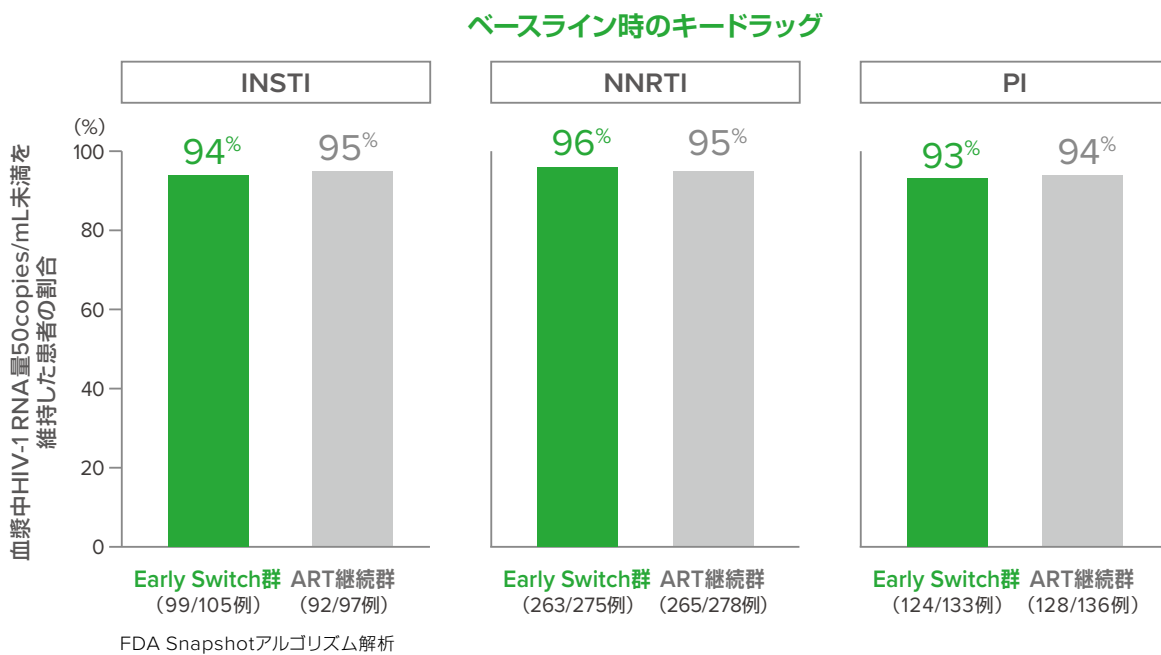
┆ 95%CI

4)承認時評価資料：海外臨床試験[SWORD-1(201636)及びSWORD-2(201637)試験の併合解析]
 5)Llibre, J.M., et al.: Lancet 391(10123), 839-849(2018)

2) ベースライン時におけるキードラッグ別抗ウイルス効果：ITT-E集団（投与48週後（副次評価項目）：サブグループ解析）^{4), 5)}

ベースライン時のキードラッグがINSTI、NNRTI、PIの症例における投与48週の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合は、Early Switch群でそれぞれ94% (99/105例)、96% (263/275例)、93% (124/133例) であり、ART継続群でそれぞれ95% (92/97例)、95% (265/278例)、94% (128/136例) であった。

● 血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合（投与48週後、ITT-E集団）
（副次評価項目：サブグループ解析）



4) 承認時評価資料：海外臨床試験 (SWORD-1 (201636) 及び SWORD-2 (201637) 試験の併合解析)

5) Libre, J.M., et al.: Lancet 391 (10123), 839-849 (2018)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装／関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

IV. 臨床成績

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱上の注意

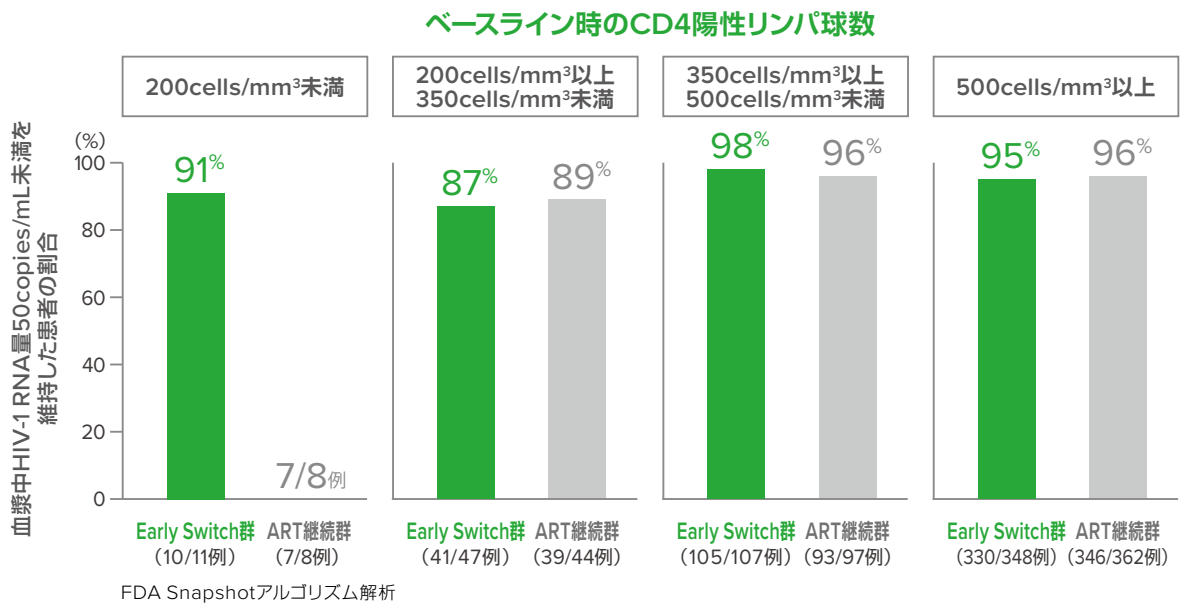
包装/関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製造情報概要作成年月

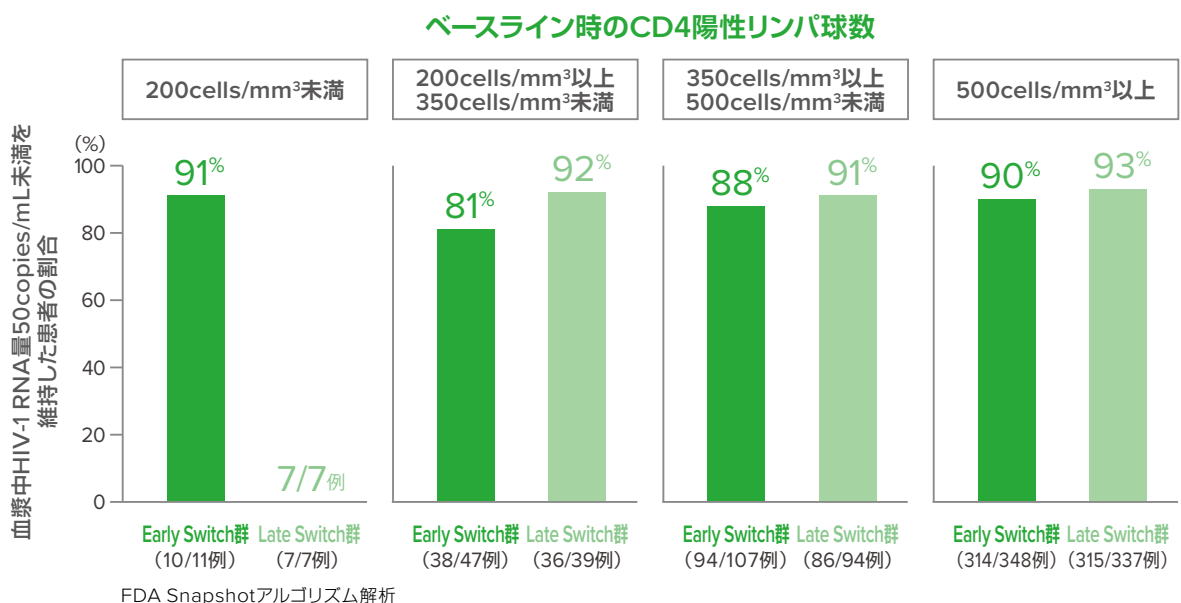
3) ベースライン時におけるCD4陽性リンパ球数別抗ウイルス効果：ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団 (投与48週後及び100週後 (副次及び探索的評価項目)：サブグループ解析)^{4),5)}

ベースライン時のCD4陽性リンパ球数が200cells/mm³未満、200cells/mm³以上350cells/mm³未満、350cells/mm³以上500cells/mm³未満、500cells/mm³以上の症例における投与48週の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合は、Early Switch群でそれぞれ91% (10/11例)、87% (41/47例)、98% (105/107例)、95% (330/348例)であり、ART継続群で7/8例、89% (39/44例)、96% (93/97例)、96% (346/362例)であった。同様に、投与100週では、Early Switch群でそれぞれ91% (10/11例)、81% (38/47例)、88% (94/107例)、90% (314/348例)であり、Late Switch群で7/7例、92% (36/39例)、91% (86/94例)、93% (315/337例)であった。

●血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合 (投与48週後、ITT-E集団) (副次評価項目：サブグループ解析)



●血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者の割合 (投与100週後、ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団) (探索的評価項目：サブグループ解析)



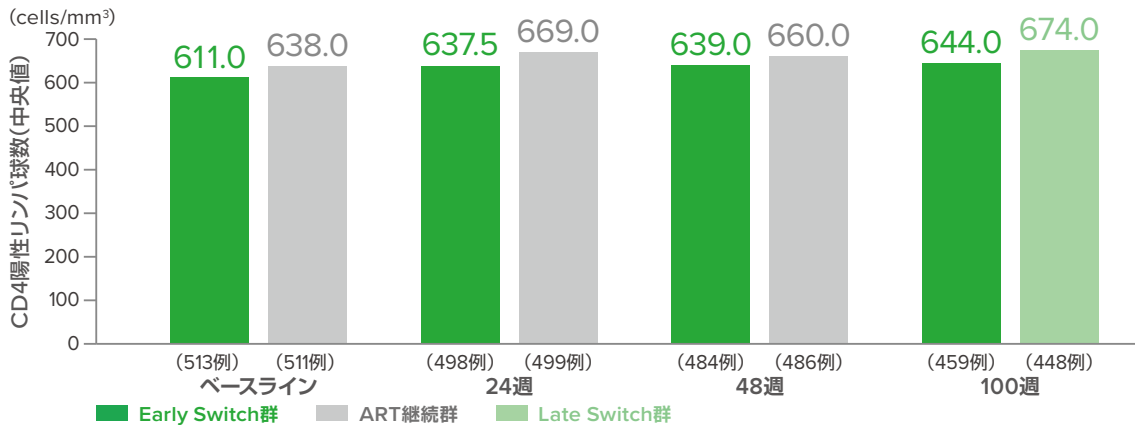
注：医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領に則り、症例数が10例未満の場合はグラフ化や%表記はせず、例数のみ記載しています。

4) 承認時評価資料：海外臨床試験[SWORD-1 (201636)及びSWORD-2 (201637)試験の併合解析]
5) Llibre, J.M., et al.: Lancet 391 (10123), 839-849 (2018)

4) CD4陽性リンパ球数の変化(投与24週後、48週後及び100週後(副次及び探索的評価項目))^{4),5)}

投与24週後、48週後、100週後におけるCD4陽性リンパ球数(中央値)は、Early Switch群ではそれぞれ637.5cells/mm³、639.0cells/mm³、644.0cells/mm³、ART継続群ではそれぞれ669.0cells/mm³、660.0cells/mm³、Late Switch群では674.0cells/mm³であった。

●CD4陽性リンパ球数のベースライン^{*1}時からの変化(投与24週、48週及び100週後、ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団)(副次及び探索的評価項目)



*1: Early Switch群、ART継続群においては試験開始直前のデータを、Late Switch群においてはSwitch直前(通常投与48週時)のデータをベースラインとして用いた。

4)承認時評価資料: 海外臨床試験(SWORD-1(201636)及びSWORD-2(201637)試験の併合解析)

5)Llibre, J.M., et al.: Lancet 391(10123), 839-849(2018)

5) ウイルス学的治療アウトカム(投与48週後及び100週後(主要及び探索的評価項目))^{4),5)}

投与48週におけるウイルス学的ノンレスポンスは、Early Switch群で3例(<1%)、ART継続群で6例(1%)であった。また、投与100週におけるウイルス学的ノンレスポンスは、Early Switch群で13例(3%)、Late Switch群で10例(2%)であった。

●ウイルス学的治療アウトカム(投与48週及び100週後、ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団)(主要及び探索的評価項目)

	投与48週(主要評価項目)		投与100週(探索的評価項目)	
	Early Switch群 (n=513)	ART継続群 (n=511)	Early Switch群 (n=513)	Late Switch群 (n=477)
ウイルス学的治療成功 ^{*1} (主要及び探索的評価項目)	486例(95%)	485例(95%)	456例(89%)	444例(93%)
ウイルス学的ノンレスポンス	3例(<1%)	6例(1%)	13例(3%)	10例(2%)
・血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL未達成患者(各エンドポイント時)	0例	2例(<1%)	5例(<1%)	3例(<1%)
・中止:効果不十分(最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL未達成患者)	2例(<1%)	2例(<1%)	7例(1%)	3例(<1%)
・中止:その他の理由 ^{*2} (最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL未達成患者)	1例(<1%)	1例(<1%)	1例(<1%)	0例
・抗レトロウイルス療法を変更した患者	0例	1例(<1%)	0例	4例(<1%)
ウイルス学的データなし(各エンドポイント時)	24例(5%)	20例(4%)	44例(9%)	23例(5%)
・中止:有害事象または死亡 ^{*3}	17例(3%)	3例(<1%)	27例(5%)	11例(2%)
・中止:その他の理由 ^{*4} (最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLであった患者、または最終来院時のウイルス学的データ欠損の患者)	7例(1%)	16例(3%)	17例(3%)	9例(2%)
・ウイルス学的データの欠損 ^{*5}	0例	1例(<1%)	0例	3例(<1%)

FDA Snapshot アルゴリズム解析

*1: ウイルス学的治療成功の定義: 各エンドポイント時に血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLを維持した患者

*2: 各エンドポイント以前に、その他の理由(同意の撤回、フォローアップ不可、転居、プロトコルからの逸脱等)で試験薬剤の投与を中止しており、最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL未達成であった患者

*3: 各エンドポイント以前に認められた有害事象または死亡による試験中止のため、各エンドポイント時のウイルス学的データが欠損となった患者

*4: 各エンドポイント以前に、その他の理由(同意の撤回、フォローアップ不可、転居、プロトコルからの逸脱等)で試験薬剤の投与を中止しており、最終来院時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mLであった患者、または最終来院時のウイルス学的データが欠損となった患者

*5: 試験薬剤の投与を継続しているが、各エンドポイント時のウイルス学的データが欠損となった患者

4)承認時評価資料: 海外臨床試験(SWORD-1(201636)及びSWORD-2(201637)試験の併合解析)

5)Llibre, J.M., et al.: Lancet 391(10123), 839-849(2018)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
知見

製剤学的
上の注意

包装
主要文獻

製造販売業者の氏名等
製造情報概要作成年月

IV. 臨床成績

6) ウイルス学的ノンレスポンス (投与100週まで) のベースライン時のARTにおける薬剤の組み合わせ⁴⁾

ウイルス学的ノンレスポンス	
Early Switch群 (n=513)	Late Switch群 (n=477)
13例	10例
3TC/AZT+NVP	ABC+ATV+3TC
ABC/DTG/3TC	ABC/3TC+NVP
ATV-RTV+FTC/TDF	ATV-RTV+FTC/TDF
COBI/EVG/FTC/TDF	DRV-RTV+ABC/3TC
DRV-RTV+FTC/TDF	DTG+ABC/3TC
EFV/FTC/TDF (5例)	DTG+FTC/TDF
FTC/RPV/TDF (2例)	EFV/FTC/TDF (2例)
FTC/TDF+RAL	FTC/TDF+LPV/RTV (2例)

4) 承認時評価資料：海外臨床試験 [SWORD-1 (201636) 及び SWORD-2 (201637) 試験の併合解析]

7) 耐性変異の発現 (投与48週後及び100週後 (ウイルス学的エンドポイント))^{4), 5)}

投与100週までにCVWが10例 (Early Switch群：6例、ART継続群：2例、Late Switch群：2例) に認められ、うち7例が遺伝子型耐性検査を実施した^{※1}。

※1：遺伝子型耐性検査を実施した7例のうち2例においては、INSTIに対する検査結果が得られなかった。

● CVW (投与48週及び100週後)

	投与48週		投与100週	
	Early Switch群 (n=513)	ART継続群 (n=511)	Early Switch群 (n=513)	Late Switch群 (n=477)
投与期間	1日～48週	1日～48週	1日～100週	52週～100週
CVW ^{※2}	2例 (<1%)	2例 (<1%)	6例 (1%)	2例 (<1%)

● CVW時における耐性の要約 (投与48週及び100週後) (ウイルス学的エンドポイント)

CVW時点	INSTI耐性関連変異 ^{※3}	NNRTI耐性関連変異 ^{※4}	NRTI耐性関連変異	PI耐性関連変異
Early Switch群 (投与1日～48週)				
投与24週時	G193E (FC [†] =1.02) ^{※5}	なし	なし	なし
投与36週時	なし	K101K/E (FC=0.75) ^{※6}	なし	なし
Early Switch群 (投与1日～100週)				
投与88週時	なし	E138E/A (FC=1.61)	なし	なし
投与100週時	なし	なし	なし	なし
投与100週時	検査失敗	K101E、E138A、M230M/L (FC=31)	なし	なし
ART継続群 (投与1日～48週)				
投与48週時	なし	なし	なし	なし
Late Switch群 (投与52週～100週)				
投与64週時 (変更後12週)	検査失敗	なし	なし	なし

※2：CVW (Confirmed Virologic Withdrawal) の定義：無作為割り付け後に血漿中HIV-1 RNA量 ≥ 50 copies/mLがみられ、次の受診時に血漿中HIV-1 RNA量 ≥ 200 copies/mLが認められた場合

※3：DTGに対する感受性を野生型と比較した場合のFC

※4：RPVに対する感受性を野生型と比較した場合のFC

†：FC (Fold Change)

※5：DTGに対する感受性に变化のみられないG193Eの置換。

※6：服薬アドヒアランス不良がみられた患者におけるK101K/Eの変異。RPVに対する感受性は維持されており、試験脱落前にDTG+RPV服用を再開することで再度ウイルス学的抑制が得られた。

4) 承認時評価資料：海外臨床試験 [SWORD-1 (201636) 及び SWORD-2 (201637) 試験の併合解析]

5) Llibre, J.M., et al.: Lancet 391 (10123), 839-849 (2018)

(4) 安全性(海外データ)

1) 腎機能への影響^{4), 5)}

Early Switch群、ART継続群及びLate Switch群における血清クレアチニン(Cr)のベースライン時からの変化量を下記に示す。

なお、Early Switch群における尿アルブミン/Cr比のベースライン時からの変化量(中央値)は、投与24週、48週及び100週で各-0.10g/molであった。

●ベースライン*時から投与100週までの血清Crの推移

	Early Switch群			ART継続群			Late Switch群			
	症例数	平均値	標準偏差	症例数	平均値	標準偏差	症例数	平均値	標準偏差	
ベースライン時(μmol/L)	513	77.38	15.024	511	78.01	14.694				
ベースライン時からの変化量(μmol/L)	投与4週	499	7.88	8.547	496	0.95	7.206			
	投与8週	496	8.62	9.024	491	1.25	6.849			
	投与12週	498	8.07	8.887	498	1.00	7.306			
	投与24週	499	8.25	10.268	500	0.27	7.607			
	投与36週	490	8.82	9.687	495	1.29	7.259			
	投与48週	483	8.22	9.412	484	0.32	7.652			
	投与52週				(変更)			(変更)		
	投与56週	478	8.85	10.335				467	7.18	8.540
	投与64週	478	9.39	10.643				472	9.67	9.617
	投与76週	470	9.77	9.672				463	9.92	9.967
	投与88週	464	9.65	9.734				457	9.94	10.291
	投与100週	461	11.00	10.230				449	10.96	9.702

●投与24週後、48週後及び100週後の尿アルブミン/Cr比(ベースライン*時からの変化量)

腎マーカー	投与24週		投与48週		投与100週	
	Early Switch群 (n=403)	ART継続群 (n=410)	Early Switch群 (n=344)	ART継続群 (n=352)	Early Switch群 (n=338)	Late Switch群 (n=368)
	中央値(範囲)	中央値(範囲)	中央値(範囲)	中央値(範囲)	中央値(範囲)	中央値(範囲)
尿アルブミン/Cr比(g/mol)	-0.10 (-35.3, 92.1)	0 (-338.7, 54.1)	-0.10 (-57.1, 13.3)	-0.05 (-366.7, 13.0)	-0.10 (-58.5, 70.2)	0 (-99.4, 194.9)

※: Early Switch群、ART継続群においては試験開始直前のデータを、Late Switch群においてはSwitch直前(通常投与48週時)のデータをベースラインとして用いた。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

 安全性薬理試験
及び
毒性試験

 有効成分に関する
理化学的知見

 製剤学的事項
取扱い上の注意

 包装／関連情報
主要文献

 製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

IV. 臨床成績

Early Switch群、ART継続群及びLate Switch群における血中β2ミクログロブリンのベースライン時からの変化量を下記に示す。

なお、尿中β2ミクログロブリンのベースライン時からの変化量(中央値)は、投与48週ではEarly Switch群で-3.3898nmol/L、投与100週ではEarly Switch群で-4.2373nmol/L、Late Switch群で-3.3898nmol/Lであった。

●投与48週後及び100週後の血中β2ミクログロブリン(ベースライン※時からの変化量)

	投与48週				投与100週			
	Early Switch群		ART継続群		Early Switch群		Late Switch群	
	症例数	平均値 標準偏差	症例数	平均値 標準偏差	症例数	平均値 標準偏差	症例数	平均値 標準偏差
血中β2ミクログロブリン (nmol/L)	478	-16.0344 39.86553	479	-4.6743 40.97052	459	-23.8267 34.43639	447	-12.5963 43.5947

●投与48週後及び100週後の尿中β2ミクログロブリン(ベースライン※時からの変化量)

	投与48週				投与100週			
	Early Switch群		ART継続群		Early Switch群		Late Switch群	
	症例数	中央値 (範囲)	症例数	中央値 (範囲)	症例数	中央値 (範囲)	症例数	中央値 (範囲)
尿中β2 ミクログロブリン (nmol/L)	161	-3.3898 (-11129.692, 125.424)	174	0 (-333.052, 3411.027)	150	-4.2373 (-11172.913, 200.848)	201	-3.3898 (-1862.717, 150.000)

※: Early Switch群、ART継続群においては試験開始直前のデータを、Late Switch群においてはSwitch直前(通常投与48週時)のデータをベースラインとして用いた。

4)承認時評価資料: 海外臨床試験(SWORD-1(201636)及びSWORD-2(201637)試験の併合解析)
5)Libre, J.M., et al.: Lancet 391(10123), 839-849(2018)

2)炎症マーカー、心血管系マーカーへの影響^{4),5)}

投与48週後及び100週後におけるEarly Switch群、ART継続群及びLate Switch群のCRP、D-ダイマーのベースライン時からの変化量を下記に示す。

●ベースライン※時から投与48週までのCRP及びD-ダイマーの変化量

	Early Switch群		ART継続群	
	症例数	平均値	症例数	平均値
CRP (mg/L)	480	0.11	482	0.47
D-ダイマー (nmol/L FEU)	463	-0.01	466	-0.05

●ベースライン※時から投与100週までのCRP及びD-ダイマーの変化量

	Early Switch群		Late Switch群	
	症例数	平均値	症例数	平均値
CRP (mg/L)	460	0.37	448	0.32
D-ダイマー (nmol/L FEU)	445	0.20	442	0.34

※: Early Switch群、ART継続群においては試験開始直前のデータを、Late Switch群においてはSwitch直前(通常投与48週時)のデータをベースラインとして用いた。

4)承認時評価資料: 海外臨床試験(SWORD-1(201636)及びSWORD-2(201637)試験の併合解析)
5)Libre, J.M., et al.: Lancet 391(10123), 839-849(2018)

3) 脂質への影響^{4), 5)}

投与24週後、48週後及び100週後におけるEarly Switch群、ART継続群及びLate Switch群の総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリドのベースライン時からの変化量を下記に示す。

●投与24週後、48週後及び100週後の空腹時における脂質プロファイル(ベースライン*時からの変化量)

	投与24週		投与48週		投与100週	
	Early Switch群 (n=465)	ART群 (n=452)	Early Switch群 (n=458)	ART群 (n=448)	Early Switch群 (n=377)	Late Switch群 (n=373)
	平均値	平均値	平均値	平均値	平均値	平均値
総コレステロール (mmol/L)	0.029	0.040	0.002	0.012	0.095	0.061
HDLコレステロール (mmol/L)	-0.027	-0.048	0.038	0.034	0.006	-0.029
トリグリセリド (mmol/L)	-0.169	0.020	-0.133	0.012	-0.120	-0.139

※: Early Switch群、ART継続群においては試験開始直前のデータを、Late Switch群においてはSwitch直前(通常投与48週時)のデータをベースラインとして用いた。

4)承認時評価資料: 海外臨床試験[SWORD-1(201636)及びSWORD-2(201637)試験の併合解析]
 5)Libre, J.M., et al.: Lancet 391(10123), 839-849(2018)

4) 有害事象及び副作用^{4), 5)}

本試験における副作用発現率は、投与100週ではEarly Switch群で20%(103/513例)、Late Switch群で12%(58/477例)であった。主な副作用(いずれかの群における発現率 \geq 1%)は下表のとおりであった。なお、重篤な副作用は、投与100週においてEarly Switch群で4例(急性膵炎、薬剤性肝障害、自殺念慮、急性好酸球性肺炎各1件)に認められた。死亡は、投与100週までにEarly Switch群で3例(自然死、カポジ肉腫、自殺)、ART継続群で1例(肺の悪性新生物)に認められたが、いずれも当該薬との因果関係は否定された。また、投与中止に至った有害事象が投与100週においてEarly Switch群で34例[精神障害12件、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)8件、胃腸障害7件、神経系障害3件、感染症及び寄生虫症3件、一般・全身障害及び投与部位の状態異常1件、肝胆道系障害1件、呼吸器・胸部及び縦隔障害1件]、Late Switch群で15例[精神障害5件、胃腸障害3件、神経系障害3件、一般・全身障害及び投与部位の状態異常2件、臨床検査2件、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)2件、感染症及び寄生虫症1件、代謝及び栄養障害1件、筋骨格系及び結合組織障害1件、手術及び処置合併症1件]に認められた。

●主な副作用の発現率(いずれかの群における発現率 \geq 1%)

	投与52週			投与100週	
	Early Switch群 (n=513)	ART継続群 (n=511)		Early Switch群 (n=513)	Late Switch群 (n=477)
副作用発現率(例)	19%(97例)	2%(9例)	副作用発現率(例)	20%(103例)	12%(58例)
頭痛	2%(11例)	(0例)	頭痛	2%(11例)	2%(8例)
下痢	2%(8例)	<1%(1例)	悪心	2%(8例)	1%(5例)
腹部膨満	1%(7例)	(0例)	下痢	1%(7例)	1%(5例)
悪心	1%(7例)	(0例)	腹部膨満	1%(7例)	<1%(3例)
鼓腸	1%(6例)	(0例)	鼓腸	1%(6例)	<1%(3例)
異常な夢	1%(6例)	(0例)	異常な夢	1%(6例)	(0例)
不眠症	1%(6例)	<1%(1例)	不眠症	1%(6例)	1%(7例)
浮動性めまい	1%(6例)	<1%(1例)	浮動性めまい	1%(6例)	1%(6例)
			疲労	1%(6例)	<1%(3例)

4)承認時評価資料: 海外臨床試験[SWORD-1(201636)及びSWORD-2(201637)試験の併合解析]
 5)Libre, J.M., et al.: Lancet 391(10123), 839-849(2018)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

 安全性薬理試験
 及び毒性試験

 有効成分に関する
 化学的知見

 製剤学的事項
 取扱い上の注意

 包装
 主要文献
 関連情報

 製造販売業者の氏名等
 製品情報概要作成年月

IV. 臨床成績

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
知見

製剤学的事項
の注意

包装／関連情報
主要文献

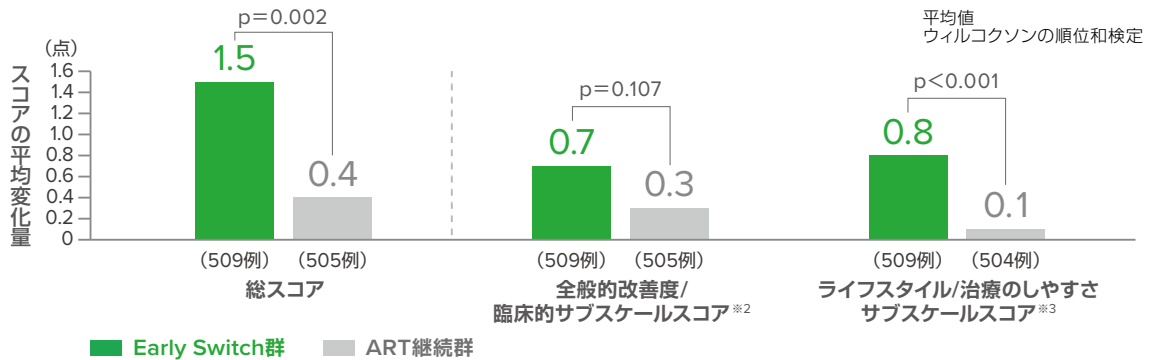
製造販売業者の氏名等
製造情報概要作成年月

〈参考情報〉

(5) 治療満足度への影響(ヘルスアウトカムエンドポイント)^{4), 5)}

投与48週後におけるTSQ*スコア(総スコア、平均値)のベースライン時からの変化量は、Early Switch群で1.5点、ART継続群で0.4点であり、Early Switch群とART継続群の間で有意差を示した(p=0.002^{*1})。また、ライフスタイル/治療のしやすさサブスケールスコア^{**3}においても、Early Switch群とART継続群の間で有意差を示した(p<0.001^{*1})。さらに、投与100週後におけるEarly Switch群及びLate Switch群のTSQ*スコア(総スコア、平均値)のベースライン時からの変化量は、それぞれ1.48点、1.4点であった。

●投与48週後のHIV TSQ*スコア(ベースライン時からの変化量) (ITT-E集団)



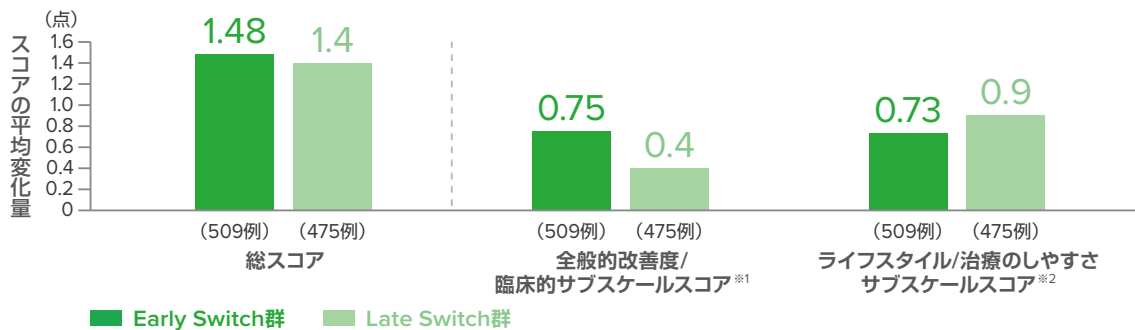
*TSQ: 治療満足度質問票

*1: ウィルコクソンの順位和検定

*2: 質問項目 1.現在の治療法、2.コントロール、3.副作用、9.他人への勧め、10.継続における平均スコア

*3: 質問項目 4.治療による条件・制限、5.簡便性、6.融通性、7.HIVに関する理解、8.ライフスタイルにおける平均スコア

●投与100週後のHIV TSQ*スコア(ベースライン†時からの変化量) (ITT-E集団及びLate Switch ITT-E集団)



*TSQ: 治療満足度質問票

†: Early Switch 群においては試験開始直前のデータを、Late Switch 群においてはSwitch直前(通常投与48週時)のデータをベースラインとして用いた。

*1: 質問項目 1.現在の治療法、2.コントロール、3.副作用、9.他人への勧め、10.継続における平均スコア

*2: 質問項目 4.治療による条件・制限、5.簡便性、6.融通性、7.HIVに関する理解、8.ライフスタイルにおける平均スコア

4) 承認時評価資料: 海外臨床試験(SWORD-1 (201636)及びSWORD-2 (201637)試験の併合解析)
5) Llibre, J.M., et al.: Lancet 391 (10123), 839-849 (2018)

■ HIVにおける治療満足度質問票(HIV TSQ)²⁾

患者さんが受けているHIV感染症の治療法と患者さんの過去数週間の体験に関する以下の質問を各0～6点(計0～60点: 高得点ほど満足度が高い)で評価。

項目番号	項目	質問
1	現在の治療法	あなたは、現在の治療法にどの程度満足していますか?
2	コントロール	最近、HIVのコントロールがどの程度良好であると信じていますか?
3	副作用	現在の治療法の副作用について、どの程度満足していますか?
4	治療による条件・制限	あなたの現在の治療法に付随する条件・制限にどの程度満足していますか?
5	簡便性	最近、あなたの治療法は、あなたにとってどの程度便利になっていると感じていますか?
6	融通性	最近、あなたの治療法は、あなたにとってどの程度フレキシブルであると感じていますか?
7	HIVに関する理解	あなた自身のHIV感染症についての理解度に、どの程度満足していますか?
8	ライフスタイル	治療法があなたのライフスタイルに合っているという点について、どの程度満足していますか?
9	他人への勧め	現在の治療法をHIV感染症である他の人に勧めますか?
10	継続	あなたは、現在の治療形態を続けていくことにどの程度満足していますか?

2) Woodcock, A., et al.: Value in Health 9(5), 320-333 (2006)

本剤は海外臨床データに基づき承認されたため、審査で評価された海外臨床試験の結果を紹介します。

4. 第Ⅲ相海外臨床試験(DEXA Sub (202094) 試験) (海外データ)

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) を含む抗HIV薬によりウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染症患者を対象とした非盲検比較試験⁶⁾

(1) 試験概要

目的: SWORD-1 (201636試験) 及びSWORD-2 (201637試験) において、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) を含む抗レトロウイルス療法 (ART) からドルテグラビル (DTG)+リルピビリン (RPV) の1日1回投与に切り替えた患者に対する全臀部の骨密度 (BMD) の変化を、TDFを含むARTを継続した患者と比較検討する。

対象: TDFを含むARTを実施し、6か月以上、ウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染症患者102例 (ベースライン時の血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL)

方法: 非盲検、並行群間比較試験 (SWORD-1 (201636) 及びSWORD-2 (201637) 試験のサブ試験) SWORD-1 (201636) 及びSWORD-2 (201637) 試験において各治療群に無作為化する前に登録され、試験開始前にTDFを含むARTを実施していた患者を対象として、DTG (50mg)+RPV (25mg) を1日1回投与するEarly Switch群及び現在のTDFを含むARTを継続するART継続群における投与48週後の安全性を検討した。

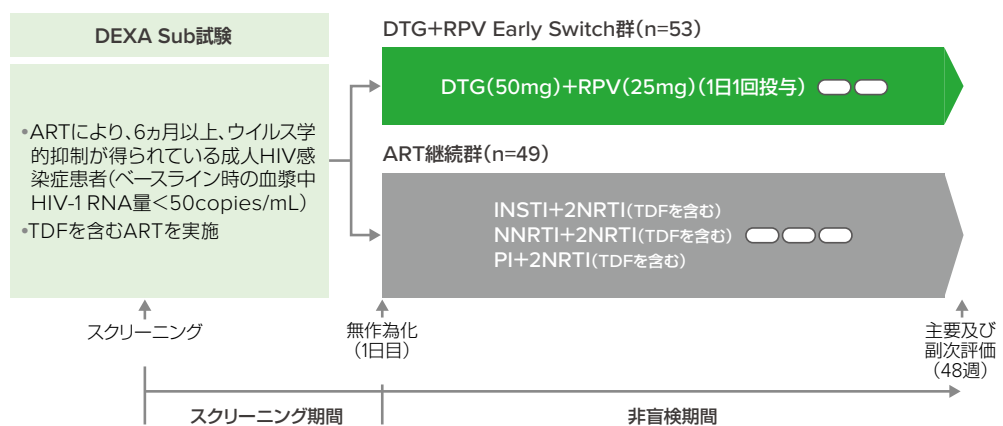
評価項目

安全性: 主要評価項目: 投与48週におけるベースライン時からの全臀部 (大腿骨頸部、大腿骨転子、大腿骨転子間領域を含む) のBMD (骨量÷面積: g/cm²) 変化率

副次評価項目: 投与48週におけるベースライン時からの腰椎のBMD (骨量÷面積: g/cm²) 変化率など

解析計画: 主要評価項目 (ITT-Exposed DEXA集団^{*1)} において、Early Switch群とART継続群の差を評価する際に、ANCOVAモデルを用いてp値及び95%信頼区間を算出した。本解析では、ベースライン時のBMD及びBMI、試験開始時の年齢により調整を行った。また、主要及び副次評価項目について、事前に規定されているサブグループによる解析を行った。

試験デザイン: 非盲検、並行群間比較試験



※1: ITT-Exposed DEXA集団: 無作為化され、1回以上治療薬を投与された症例のうち、試験開始前にTDFを含むARTを実施していた集団

6) McComsey, G.A., et al.: AIDS 32 (4), 477-485 (2018)

[6] 本試験に関する費用は、ヴィーブヘルスケア (株) の支援を受けた。著者には、アドバイザーボードメンバー、演者としてヴィーブヘルスケア (株) を支援した者及びヴィーブヘルスケア (株) の社員が含まれる。]

注) SWORD-1 及びSWORD-2試験の併合解析における副作用はP38をご参照ください。

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及びリルピビリンとして25mg) を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

IV. 臨床成績

(2) 患者背景 (ITT-Exposed DEXA集団)⁶⁾

	Early Switch群 (n=53)	ART継続群 (n=49)
年齢 中央値(範囲) ≥50歳	43歳 (21-62) 15例 (28%)	46歳 (22-76) 16例 (33%)
性別 女性	27例 (51%)	26例 (53%)
人種 白人	44例 (83%)	40例 (82%)
ベースライン時のBMI (kg/m ²) 平均値±標準偏差 範囲(最小、最大)	25.2±3.9 (18.7, 33.3)	25.8±4.8 (18.9, 38.7)
ベースライン時のCD4陽性リンパ球数 ≥500cells/μL	31例 (58%)	33例 (67%)
ベースライン時のBMD (g/cm ²) 全臀部BMD 平均値±標準偏差 腰椎BMD 平均値±標準偏差	0.964±0.1457 (n=50) 1.063±0.1613 (n=52)	0.974±0.1146 (n=40) 1.086±0.1495 (n=42)
ベースライン時におけるキードラッグ NNRTI INSTI PI	32例 (60%) 9例 (17%) 12例 (23%)	33例 (67%) 5例 (10%) 11例 (22%)
ベースライン時における喫煙歴 なし/現在なし <1pack year ^{*1} ≥1pack year ^{*1}	40例 (75%) 10例 (19%) 3例 (6%)	36例 (73%) 8例 (16%) 5例 (10%)
ベースライン時における飲酒量 飲酒なし <14units/週 ^{*2} ≥14units/週 ^{*2}	37例 (70%) 15例 (28%) 1例 (2%)	30例 (61%) 17例 (35%) 2例 (4%)

*1: pack-yearは、タバコ20本(1パック)を毎日1年間吸うこととした

*2: 1ユニットは、ビール0.5パイント、ワイン1杯、または蒸留酒1ショット分に相当

6)McComsey, G.A., et al.: AIDS 32(4), 477-485(2018)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱い上の注意

包装/
関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製薬情報概要作成年月

(3) 安全性(海外データ)

1) 投与48週における全臀部のBMD変化量：ITT-Exposed DEXA集団(投与48週後(主要評価項目))⁶⁾
 投与48週におけるベースライン時からの全臀部におけるBMDの変化率は、Early Switch群で1.34%、ART継続群で0.05%であった^{※2}。

●ベースライン時からの全臀部におけるBMDの変化(投与48週後、ITT-Exposed DEXA集団) [主要評価項目]

治療群	ベースライン時のBMD (平均値±標準偏差：g/cm ²) ^{※1}	ベースライン時から投与48週までのBMDの変化量における両群間の差 ^{※3} (調整後：%) [95%CI] ^{※2}	ベースライン時から投与48週までのBMDの平均変化率 (調整後：%) ^{※2}
Early Switch群 (n=53)	0.964±0.1457 (n=50)	1.29 [0.27, 2.31]	1.34 (n=46)
ART継続群 (n=49)	0.974±0.1146 (n=40)		0.05 (n=35)

※1：合計21例が、BMD解析から除外された(Early Switch群：7例、ART継続群：14例)。これらの患者では、ベースライン時及び投与48週におけるBMDデータが評価不能であった。

※2：試験開始時の年齢、ベースライン時のBMD及びBMIで調整

※3：Early Switch群-ART継続群

6) McComsey, G.A., et al.: AIDS 32(4), 477-485(2018)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

 安全性薬理試験
 及び毒性試験

 有効成分に関する
 理化学的知見

 製剤学的事項
 取扱い上の注意

 包装／関連情報
 主要文献

 製造販売業者の氏名等
 製品情報概要作成年月

IV. 臨床成績

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱上の注意

包装／関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製薬情報概要作成年月

2) 投与48週における腰椎のBMD変化量：ITT-Exposed DEXA集団(投与48週後(副次評価項目))⁶⁾

投与48週におけるベースライン時からの腰椎におけるBMDの変化率は、Early Switch群で1.46%、ART継続群で0.15%であった^{※2}。

●ベースライン時からの腰椎におけるBMDの変化(投与48週後、ITT-Exposed DEXA集団) (副次評価項目)

治療群	ベースライン時の BMD (平均値±標準偏差：g/cm ²) ^{※1}	ベースライン時から 投与48週までの BMDの変化量に おける両群間の差 ^{※3} (調整後：%) [95%CI] ^{※2}	ベースライン時から 投与48週までの BMDの平均変化率 (調整後：%) ^{※2}
Early Switch群 (n=53)	1.063±0.1613 (n=52)	1.32 [0.07, 2.57]	1.46 (n=46)
ART継続群 (n=49)	1.086±0.1495 (n=42)		0.15 (n=35)

※1：合計21例が、BMD解析から除外された(Early Switch群：7例、ART継続群：14例)。これらの患者では、ベースライン時及び投与48週におけるBMDデータが評価不能であった。

※2：試験開始時の年齢、ベースライン時のBMD及びBMIで調整

※3：Early Switch群-ART継続群

6) McComsey, G.A., et al.: AIDS 32(4), 477-485 (2018)

5. 安全性(承認時)

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。以下に、海外臨床試験において発現した副作用の発現例数一覧を示す。

〈本剤に切り替え投与した試験〉^{1,3)}

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

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

重大な副作用^{注1)}として、薬剤性過敏症候群(頻度不明^{注2)})、肝機能障害(1%未満)、黄疸(頻度不明^{注2)})が報告されている。

注1)副作用の頻度については、第Ⅲ相海外臨床試験(SWORD-1及びSWORD-2)の成績に基づき記載した。
 注2)第Ⅲ相海外臨床試験(SWORD-1及びSWORD-2)以外から報告された副作用は頻度不明とした。

●副作用とその発現状況〈本剤に切り替え投与した試験〉(投与後52週時)^{1),3)}

	SWORD-1(201636試験)	SWORD-2(201637試験)
安全性評価対象例数	252例	261例
副作用発現例数(発現頻度)	47例(19%)	50例(19%)

〈SWORD-1(201636試験)〉¹⁾

副作用の種類	件数(%)	副作用の種類	件数(%)
胃腸障害		一般・全身障害及び投与部位の状態	
腹部膨満	5(2%)	疲労	5(2%)
下痢	4(2%)	無力症	2(<1%)
悪心	4(2%)	倦怠感	1(<1%)
上腹部痛	2(<1%)	皮膚及び皮下組織障害	
便秘	1(<1%)	脱毛症	1(<1%)
消化不良	1(<1%)	後天性リポジストロフィー	1(<1%)
鼓腸	1(<1%)	そう痒症	1(<1%)
胃食道逆流性疾患	1(<1%)	発疹	1(<1%)
急性膵炎	1(<1%)	そう痒性皮膚疹	1(<1%)
精神障害		耳及び迷路障害	
異常な夢	3(1%)	耳部腫脹	1(<1%)
不安	3(1%)	眼障害	
うつ病	3(1%)	霧視	1(<1%)
不眠症	3(1%)	肝胆道系障害	
睡眠障害	1(<1%)	薬剤性肝障害	1(<1%)
神経系障害		臨床検査	
頭痛	5(2%)	体重増加	1(<1%)
浮動性めまい	2(<1%)	筋骨格系及び結合組織障害	
傾眠	1(<1%)	関節痛	1(<1%)
		生殖系及び乳房障害	
		勃起不全	1(<1%)

1)承認時評価資料: 海外臨床試験(201636)

3)承認時評価資料: 海外臨床試験(201637)

〈SWORD-2(201637試験)〉³⁾

副作用の種類	件数(%)	副作用の種類	件数(%)
胃腸障害		皮膚及び皮下組織障害	
鼓腸	5(2%)	発疹	3(1%)
下痢	4(2%)	脱毛症	1(<1%)
上腹部痛	3(1%)	湿疹	1(<1%)
悪心	3(1%)	多汗症	1(<1%)
腹部膨満	2(<1%)	爪の障害	1(<1%)
消化不良	2(<1%)	光線過敏症反応	1(<1%)
腹部不快感	1(<1%)	一般・全身障害及び投与部位の状態	
腹痛	1(<1%)	無力症	2(<1%)
便秘	1(<1%)	熱感	1(<1%)
精神障害		代謝及び栄養障害	
異常な夢	3(1%)	食欲亢進	1(<1%)
不眠症	3(1%)	ビタミンD欠乏	1(<1%)
不安	2(<1%)	耳及び迷路障害	
うつ病	2(<1%)	回転性めまい	2(<1%)
快感消失	1(<1%)	臨床検査	
抑うつ気分	1(<1%)	血中トリグリセリド増加	1(<1%)
リビドー亢進	1(<1%)	体重増加	1(<1%)
神経過敏	1(<1%)	筋骨格系及び結合組織障害	
悪夢	1(<1%)	筋痙縮	1(<1%)
自殺念慮	1(<1%)	筋骨格痛	1(<1%)
神経系障害		感染症及び寄生虫症	
頭痛	6(2%)	毛包炎	1(<1%)
浮動性めまい	4(2%)	腎及び尿路障害	
感覚鈍麻	1(<1%)	腎不全	1(<1%)
傾眠	1(<1%)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
振戦	1(<1%)	急性好酸球性肺炎	1(<1%)
		血管障害	
		血腫	1(<1%)

3)承認時評価資料: 海外臨床試験(201637)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見製剤学的事項/
取扱い上の注意包装/関連情報/
主要文献製造販売業者の氏名等/
製剤情報概要作成年月

V. 薬物動態

1. 生物学的同等性試験(外国人データ)⁷⁾

ドルテグラビル及びリルピビリン固定用量配合錠の生物学的同等性試験

(1) 試験概要

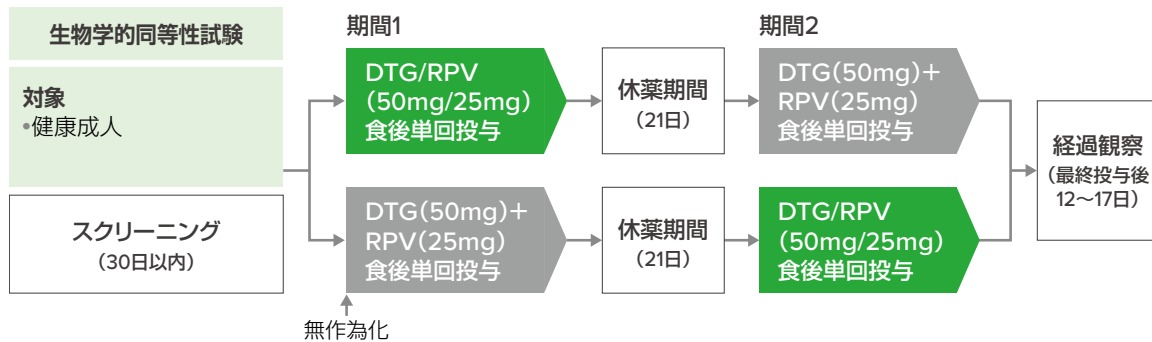
目的: ドルテグラビル/リルピビリン(DTG/RPV)の単一固定用量配合剤とDTG及びRPVの2剤併用の生物学的同等性について検証する。また、DTG/RPVの単一固定用量配合剤の安全性及び忍容性を評価する。

対象: 健康成人118名

方法: 無作為化、2期間、非盲検、クロスオーバー(休薬期間: 21日)による2回の単回投与と治療シーケンス。DTG/RPV(50mg/25mg)の単一固定用量配合剤(錠剤)処方またはDTG(50mg)及びRPV(25mg)の2剤(各錠剤)併用で、それぞれ食後に単回投与後、DTG、RPVの薬物動態を測定し、生物学的同等性を評価した。

試験デザイン:

無作為化、2期間、非盲検、クロスオーバー試験



判定基準: 幾何平均値の比の90%信頼区間(90%CI)が0.80~1.25の範囲内にあるとき、生物学的に同等と判定した。

⁷⁾承認時評価資料: 第I相試験(201676)

(2) 生物学的同等性(外国人データ)⁷⁾

DTG/RPV(50mg/25mg)投与時のAUC_{0-t}及びC_{max}は、DTGでは63.583 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び3.646 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、RPVでは3.062 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び0.093 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、DTG(50mg)+RPV(25mg)単剤併用投与時のAUC_{0-t}及びC_{max}は、DTGでは61.265 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び3.474 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、RPVでは2.767 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び0.083 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。DTG/RPV投与時とDTG単剤及びRPV単剤の併用投与時のDTG及びRPVのAUC_{0-t}及びC_{max}は、生物学的同等性の判定基準(幾何平均値の比の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。

●DTG/RPV[単一固定用量配合剤処方]とDTG+RPV[2剤併用処方]の薬物動態パラメータ及び統計学的比較

PKパラメータ	幾何平均値				幾何平均値の比(90%信頼区間) DTG/RPV(食後) vs. DTG+RPV(食後)	
	n	DTG/RPV(食後)	n	DTG+RPV(食後)		
DTG	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	113	64.968	113	62.655	1.037(1.010, 1.064)
	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	113	63.583	113	61.265	1.038(1.011, 1.066)
	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	113	3.646	113	3.474	1.050(1.022, 1.078)
RPV	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	113	3.254	112*	2.936	1.108(1.046, 1.175)
	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	113	3.062	113	2.767	1.107(1.042, 1.176)
	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	113	0.093	113	0.083	1.124(1.047, 1.207)

*: 1例は、期間1においてデータが欠損していたため除外された。

⁷⁾承認時評価資料: 第I相試験(201676)

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及びリルピビリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装/関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

V. 薬物動態

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱い上の注意

包装/
関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製造情報概要作成年月

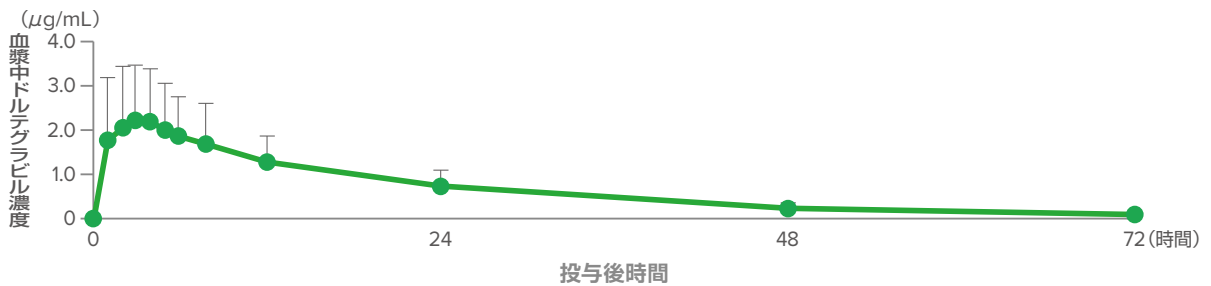
2. 吸収

(1) 日本人における成績

1) ドルテグラビル単独投与での成績⁸⁾

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推移を図に、ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表に示す。ドルテグラビルは投与後3.0時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は14.7時間であった⁸⁾。

● 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)



● 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の薬物動態パラメータ

Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-inf} (µg · h/mL)	t _{1/2} (h)	C ₂₄ (µg/mL)
2.37±1.23	3.0(2.0-4.0)	47.7±24.6	14.7±1.56	0.73±0.36

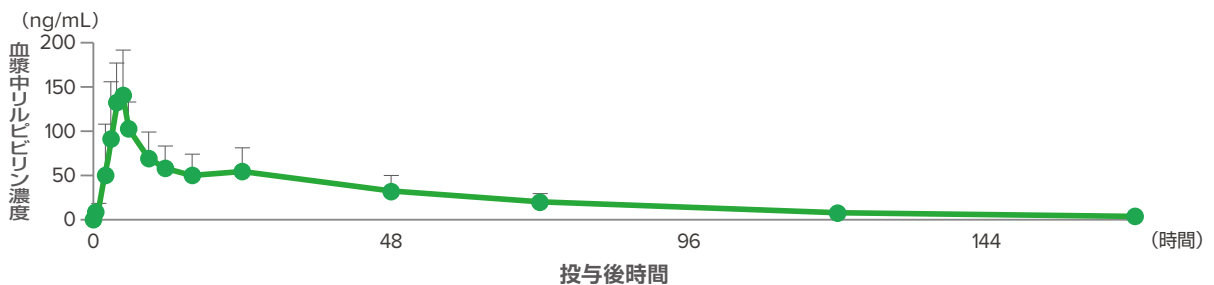
平均値±標準偏差 (n=10)、Tmax : 中央値(範囲)

8) 承認時評価資料: 第I相試験 (ING115381)

2) リルピビリン単独投与での成績⁹⁾

健康成人にリルピビリン25mgを食後に単回経口投与した時、血漿中リルピビリン濃度は投与後5.0時間(中央値)で最高血漿中濃度[144.3ng/mL(平均値)]に達し、43.0時間(平均値)の消失半減期で消失した。平均AUC_{0-inf}は4542ng · h/mLであった(図及び表)⁹⁾。

● 日本人健康成人にリルピビリン25mgを食後単回経口投与した時の血漿中リルピビリン濃度-時間推移 (平均値±標準偏差、8例)



● 日本人健康成人にリルピビリン25mgを食後単回経口投与した時の血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-inf} (ng · h/mL)	t _{1/2} (h)
144.3±49.66	5.00(2.00-6.00)	4542±2001	43.0±10.9

平均値±標準偏差 (n=8)、Tmax : 中央値(範囲)

9) 承認時評価資料: リルピビリンの薬物動態の検討 (TMC278-IFD4005)

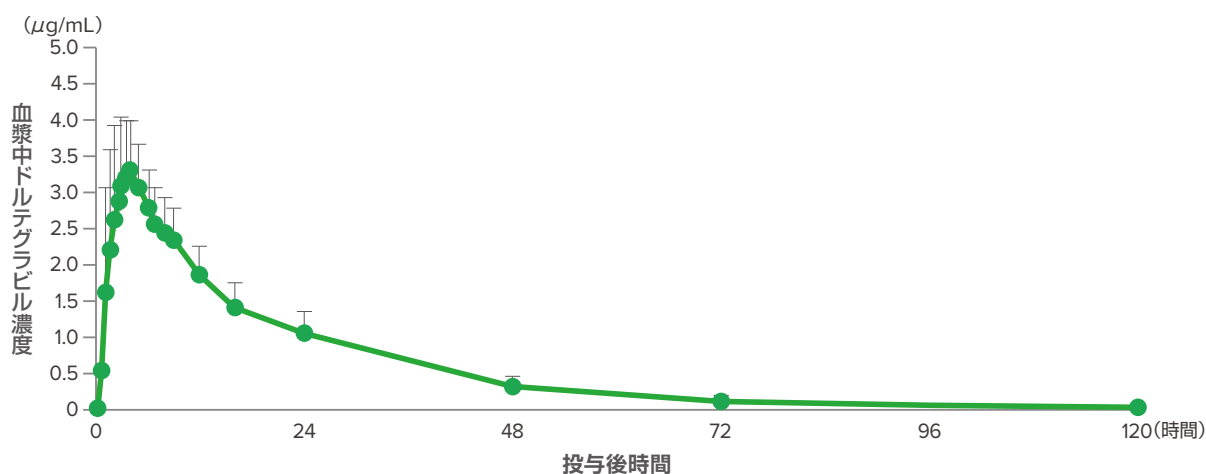
(2) 外国人における成績

1) 健康成人(外国人データ)⁷⁾

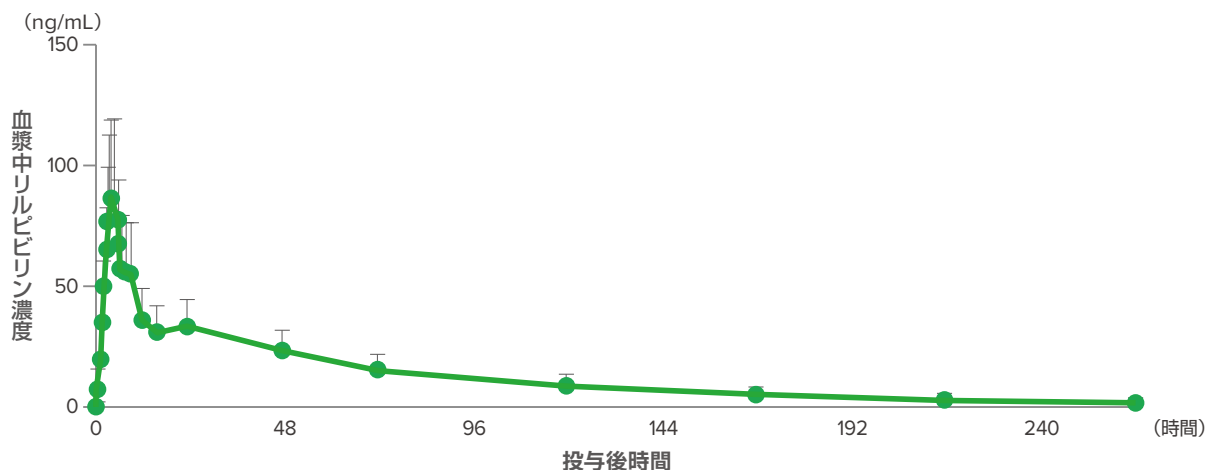
健康成人113例にジャルカ配合錠(ドルテグラビル/リルピビリン50mg/25mg)を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及び血漿中リルピビリン濃度推移を図に、血漿中ドルテグラビル及びリルピビリンの薬物動態パラメータを表に示す⁷⁾。

ドルテグラビルは経口投与により吸収され、投与後3.0時間で最高血漿中濃度に達した。リルピビリンは経口投与後、4.0時間で最高血漿中濃度に達した。

●健康成人にジャルカ配合錠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、113例)



●健康成人にジャルカ配合錠を単回経口投与した時の血漿中リルピビリン濃度推移(平均値+標準偏差、113例)



●健康成人にジャルカ配合錠を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びリルピビリンの薬物動態パラメータ

	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-inf} (µg · h/mL)	t _{1/2} (h)
ドルテグラビル	3.7±0.6	3.0(0.5-6.0)	66.9±16.0	14.8±3.1
リルピビリン	0.1±0.03	4.0(1.0-9.0)	3.5±1.4	55.8±21.8

平均値±標準偏差(n=113)、Tmax: 中央値(範囲)

⁷⁾承認時評価資料: 第I相試験(201676)

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及びリルピビリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

V. 薬物動態

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱上の注意

包装/
関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製造情報概要作成年月

2) 成人HIV感染症患者

①ドルテグラビル単独投与での成績(外国人データ)^{10),11)}

成人HIV感染症患者における後期第II相及び第III相試験の母集団薬物動態解析^{10),11)}で推定した定常状態におけるドルテグラビルの薬物動態パラメータを表に示す。

●成人HIV感染症患者における定常状態でのドルテグラビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	ドルテグラビル50mg(1日1回)
AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	53.6 (27)
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	3.67 (20)
Ctau($\mu\text{g/mL}$)	1.11 (46)

母集団薬物動態解析に基づく推定値
幾何平均(CV%)

10)承認時評価資料: 海外臨床試験(ING112276: SPRING-1)

11)承認時評価資料: 海外臨床試験(ING113086: SPRING-2)

②リルピビルン単独投与での成績(外国人データ)¹²⁾

抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染症患者に、リルピビルン25mgを1日1回反復経口投与した第III相試験(C209及びC215試験)の成績を用いた母集団薬物動態解析より得た血漿中リルピビルンの薬物動態パラメータ(96週時におけるベイズ推定値)を表に示す¹²⁾。

●HIV-1感染症患者における血漿中リルピビルンの薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	平均値±標準偏差	中央値(範囲)
AUC ₀₋₂₄ ($\text{ng} \cdot \text{h/mL}$)	2235±851	2096 (198-7307)
C ₀ (ng/mL)	78±35	73 (2-288)

母集団薬物動態解析に基づく96週時におけるベイズ推定値

12)承認時評価資料: 第III相試験(TMC278-C209及びTCM278-C215の併合解析)

(3) 食事の影響

ジャルカ配合錠投与(外国人データ)¹³⁾

ジャルカ配合錠を食後に投与した時、ドルテグラビル及びリルピビルンの曝露量が増加した。中脂肪食及び空腹時の比較では、ドルテグラビルのAUC_{0-inf}は64.62及び34.64 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、Cmaxは3.395及び1.941 $\mu\text{g/mL}$ であり、リルピビルンのAUC_{0-inf}は3508及び2236 $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、Cmaxは95.08及び50.29 ng/mL であった。高脂肪食及び空腹時の比較では、ドルテグラビルのAUC_{0-inf}は65.03及び34.72 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、Cmaxは3.397及び1.977 $\mu\text{g/mL}$ であり、リルピビルンのAUC_{0-inf}は3886及び2265 $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、Cmaxは114.2及び52.66 ng/mL であった¹³⁾。

13)承認時評価資料: 第I相試験(201674)

(4) 肝機能障害患者

1) ドルテグラビル単独投与での成績(外国人データ)^{14), 15)}

中等度肝機能障害(8例、Child-Pugh分類：B)を有する患者にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の結果は、表のとおりであった^{14), 15)}。

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

薬物動態パラメータ	健康成人(8例)	中等度肝機能障害患者(8例) (Child-Pugh分類：B)
C _{max} (μg/mL)	1.80(49)	1.78(17)
AUC _{0-inf} (μg・h/mL)	37.3(47)	38.5(30)
C ₂₄ (μg/mL)	0.57(44)	0.59(36)

幾何平均(CV%)

14) Song, I. H., et al: Clin Pharmacol Drug Dev 2(4), 342-348(2013)
 15) 承認時評価資料: 第I相試験(ING113097)

2) リルピピリン単独投与での成績(外国人データ)¹⁶⁾

軽度肝機能障害(8例、Child-Pugh分類：A)及び中等度肝機能障害(8例、Child-Pugh分類：B)患者にリルピピリン25mgを1日1回反復経口投与した時の結果は、表のとおりであった¹⁶⁾。

●健康成人及び肝機能障害患者にリルピピリン25mgを反復経口投与した時の血漿中リルピピリンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人(8例)	軽度肝機能障害患者(8例) (Child-Pugh分類：A)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
C _{max} (ng/mL)	144.3(35.70)	187.0(66.31)	1.268 [0.9804-1.641]
T _{max} (h)	5.0[3.0-12.0]	5.0[2.0-24.0]	—
AUC ₂₄ (ng・h/mL)	2152(538.1)	3206(1080)	1.467 [1.144-1.881]
t _{1/2} (h)	60.59(20.03)	80.82(33.17) ^{a)}	—

薬物動態パラメータ	健康成人(8例)	中等度肝機能障害患者(8例) (Child-Pugh分類：B)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
C _{max} (ng/mL)	146.8(30.21)	143.5(49.69)	0.9496 [0.7514-1.200]
T _{max} (h)	5.0[3.0-5.0]	20.0[2.0-24.0]	—
AUC ₂₄ (ng・h/mL)	2318(385.9)	2525(851.2)	1.052 [0.8379-1.320]
t _{1/2} (h)	56.01(21.31)	90.56(37.04) ^{b)}	—

平均値(標準偏差)、T_{max}: 中央値[範囲]

a) 7例、b) 5例

16) 承認時評価資料: リルピピリンの薬物動態の検討(TMC278-C130)

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及びリルピピリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1.2 B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

肝機能の悪化のおそれがある。

ドルテグラビル及びリルピピリンを併用投与した臨床試験において、C型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝機能検査値上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。

ドルテグラビル単剤の臨床試験において、B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。

また、リルピピリン単剤の臨床試験において、B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝臓関連有害事象(臨床検査値異常を含む)の発現頻度が非重複感染患者より高かった。[8.4、11.1.2参照]

V. 薬物動態

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
／
取扱上の注意

包装／関連情報
／
主要文献

製造販売業者の氏名等
／
製造情報概要作成年月

(5) 腎機能障害患者

1) ドルテグラビル単独投与での成績(外国人データ)^{17)、18)}

重度腎機能障害(8例、クレアチニンクリアランス：30mL/min未満)を有する患者にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の結果は、表のとおりであった^{17)、18)}。

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

薬物動態パラメータ	健康成人(8例)	重度腎機能障害患者(8例) (クレアチニンクリアランス：30mL/min未満)
Cmax(μg/mL)	1.86(45)	1.50(34)
AUC _{0-inf} (μg・h/mL)	37.1(58)	23.5(48)
t _{1/2} (h)	15.4(15)	12.7(31)

幾何平均(CV%)

17)Weller, S., et al.: Eur J Clin Pharmacol 70(1), 29-35(2014)

18)承認時評価資料: 海外第1相試験(ING113125)

2) リルピピリン単独投与での成績(外国人データ)^{19)、20)}

腎機能障害患者を対象とした試験は実施していないが、リルピピリンのヒト血漿蛋白結合率は99.7%(*in vitro*)であり、ヒトの糞中排泄率は85.1%、尿中排泄率は6.1%であった^{19)、20)}。

19)承認時評価資料: リルピピリンの蛋白結合に関する検討(TMC278-NC112)

20)承認時評価資料: リルピピリンの薬物動態の検討(TMC278-C119)

(6) 妊婦、産婦への投与(外国人データ)²¹⁾

妊娠中期のHIV-1感染患者(15例)に、リルピピリン25mgを1日1回投与した時、リルピピリンのCmax、AUC_{24h}及びCminは、出産後(6～12週：11例)の79%、71%及び65%であった。妊娠後期(13例)では、それぞれ80%、69%及び58%であった²¹⁾。

21)承認時評価資料: 妊婦・産婦への投与

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及びリルピピリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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こと。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3591例中7例(0.19%、95%信頼区間0.09-0.40)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19361例中21例(0.11%、95%信頼区間0.07-0.17)、HIV陰性の妊婦から生まれた児119630例中87例(0.07%、95%信頼区間0.06-0.09)に報告されている。

ドルテグラビルは動物試験(ラット)で胎盤移行が認められている。妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルピピリンを投与した時、出産後と比較し、リルピピリンの血中濃度低下が認められている。[16.6.3参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に乳児へのHIV感染を防ぐため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性は授乳をすべきでない。

ドルテグラビル及びリルピピリンはヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。ドルテグラビル及びリルピピリンのいずれも動物試験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

3. 分布 (外国人データ)

(1) ドルテグラビル単独投与での成績 (外国人データ、*in vitro*)^{14), 22)~30)}

ドルテグラビルのヒト血漿蛋白結合率は、99.3%であった (*in vitro*)^{14), 22)}。

血漿中ドルテグラビルの遊離分画は健康成人で0.2~1.1%、中等度の肝機能障害患者で0.4~0.5%、重度の腎機能障害患者で0.8~1.0%、HIV感染症患者で0.5%であった^{14), 22)}。健康成人男性にドルテグラビル20mg (懸濁液)を単回経口投与した時の見かけの分布容積は12.5Lであった²³⁾。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率は5%未満であった^{23), 24)}。

ドルテグラビルは脳脊髄液中にも分布する。ドルテグラビル50mg及びアバカビル/ラミブジン (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^{25), 26)}。

ドルテグラビルは、女性及び男性の生殖器に分布する。健康成人女性にドルテグラビル50mg/日を5~7日間経口投与した時の子宮頸腔液、子宮頸部組織及び陰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^{27), 28)}。また、健康成人男性にドルテグラビル50mg/日を8日間経口投与した時の精液及び直腸組織におけるドルテグラビルのAUCは、定常状態での血漿中ドルテグラビルのAUCの7及び17%であった^{29), 30)}。

14) Song, I. H., et al.: Clin Pharmacol Drug Dev 2(4), 342-348(2013)

22) 承認時評価資料: 分布に関する試験 (2011N119355)

23) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING111853)

24) Castellino, S., et al.: Antimicrob Agents Chemother 57(8), 3536-3546(2013)

25) Letendre, S. L., et al.: Clin Infect 59(7), 1032-1037(2014)

26) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING116070)

27) Adams, J. L., et al.: Antivir Ther 18(8), 1005-1013(2013)

28) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING115465)

29) Greener, B. N., et al.: J Acquir Immune Defic Syndr 64(1), 39-44(2013)

30) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING116195)

(2) リルピピリン単独投与での成績 (外国人データ、*in vitro*)¹⁹⁾

リルピピリンのヒト血漿蛋白結合率は99.7% (*in vitro*)であり、主にアルブミンに結合した (平衡透析法)¹⁹⁾。

19) 承認時評価資料: リルピピリンの蛋白結合に関する検討 (TMC278-NC112)

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[9.1.2, 11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.1.2 B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

肝機能の悪化のおそれがある。

ドルテグラビル及びリルピピリンを併用投与した臨床試験において、C型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝機能検査値上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。

ドルテグラビル単剤の臨床試験において、B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。

また、リルピピリン単剤の臨床試験において、B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝臓関連有害事象 (臨床検査値異常を含む)の発現頻度が非重複感染患者より高かった。[8.4, 11.1.2参照]

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
／
取扱い上の注意

包装
／
主要文献
／
関連情報

製造販売業者の氏名等
／
製品情報概要作成年月

V. 薬物動態

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱上の注意

包装/
関連情報/
主要文献

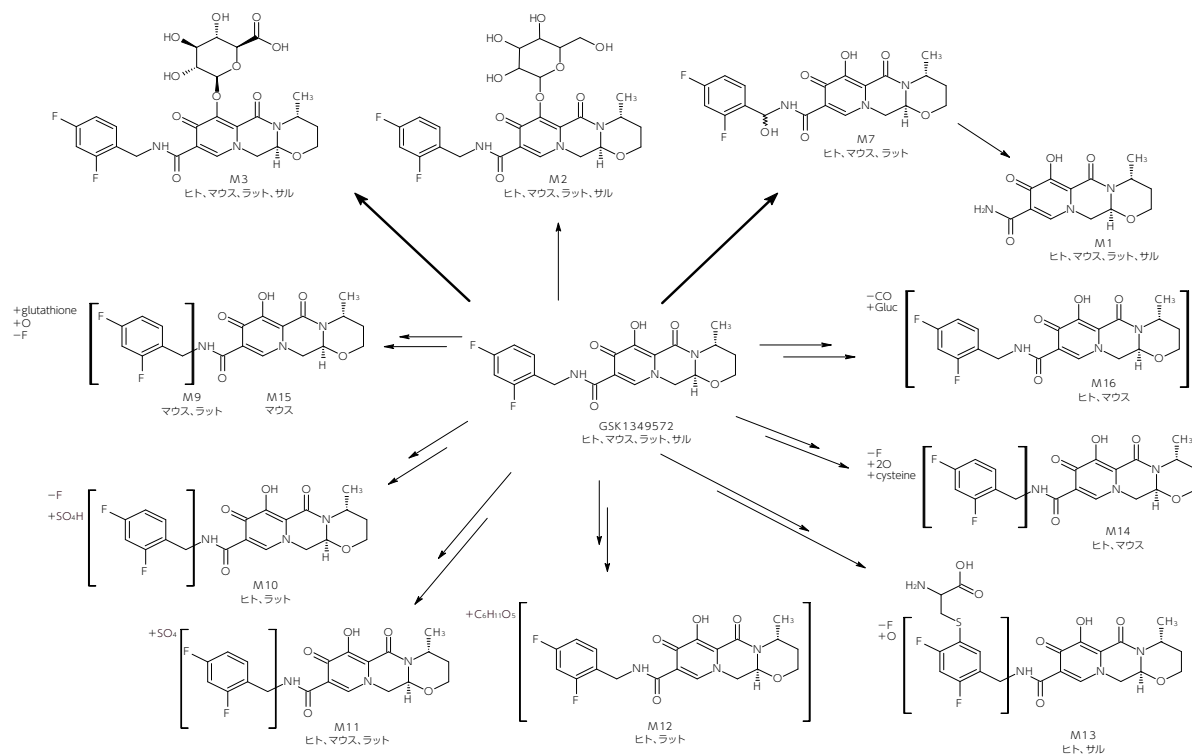
製造販売業者の氏名等/
製薬情報概要作成年月

4. 代謝 (外国人データ)

(1) ドルテグラビル単独投与での成績 (外国人データ, *in vitro*)²³⁾, 24), 31), 32)

*In vitro*試験で、ドルテグラビルは主にUGT1A1で、一部UGT1A3、UGT1A9でグルクロン酸抱合された³¹⁾。また、ドルテグラビルはCYP3A4でも一部代謝され³²⁾、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9.7%が酸化的代謝物として尿糞中に回収された²³⁾, 24)。

●ドルテグラビルの代謝



23)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING111853)

24)Castellino, S., et al: Antimicrob Agents Chemother 57(8), 3536-3546 (2013)

31)承認時評価資料: 代謝に関する試験 (RD2008/01339)

32)承認時評価資料: 代謝に関する試験 (RD2008/00373)

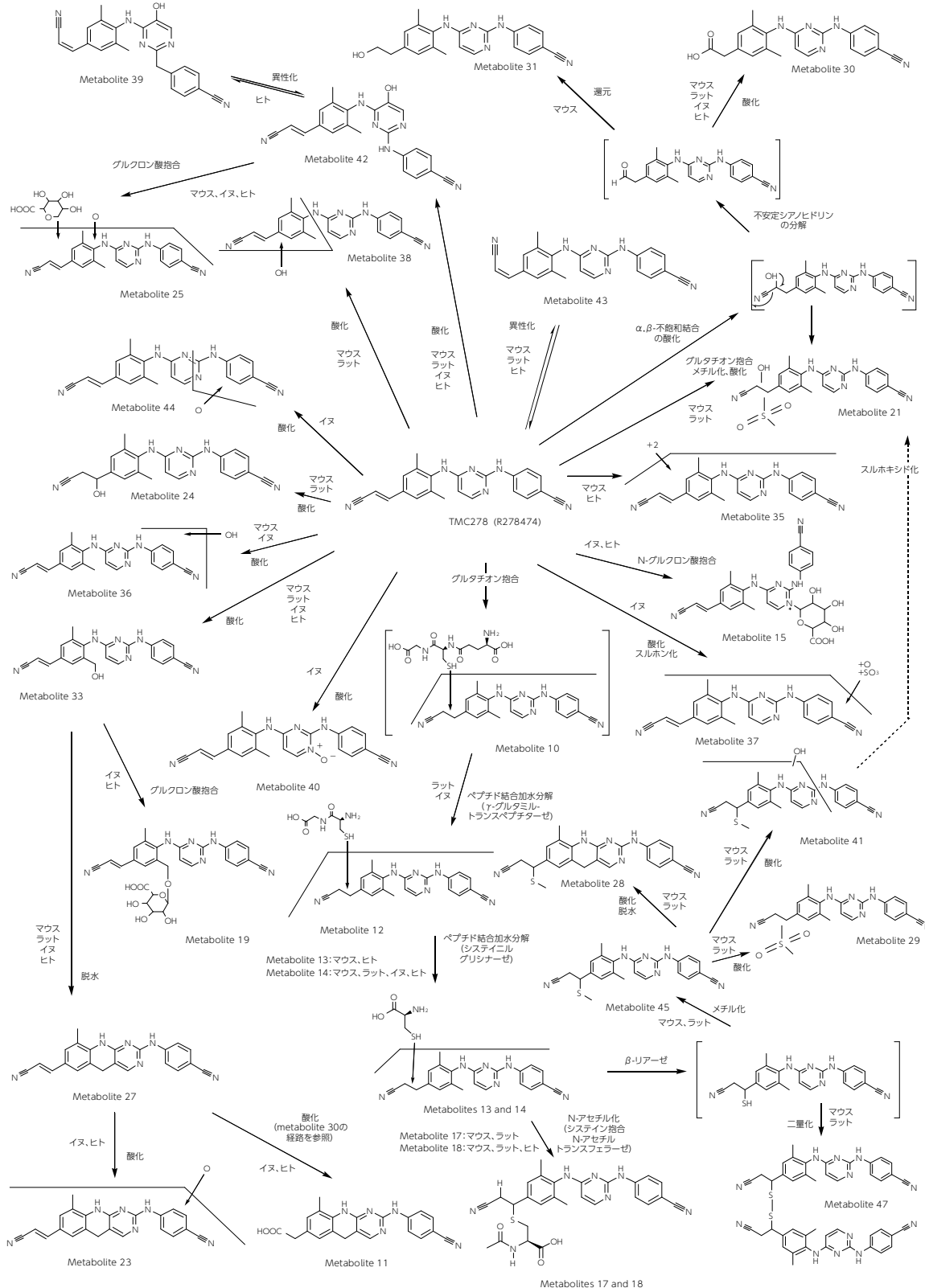
6. 用法及び用量

通常、成人には1回1錠(ドルテグラビルとして50mg及びリルピピリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

(2) リルピビリン単独投与での成績(外国人データ, *in vitro*)³³⁾

*In vitro*試験で、リルピビリンは主にCYP3A1により代謝された³³⁾。

●リルピビリンの代謝



33)承認時評価資料: リルピビリンの代謝に関する検討(TMC278-NC141)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤上の注意
取扱い上の注意

包装/関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

V. 薬物動態

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱上の注意

包装／関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

5. 排泄(外国人データ)

(1) ドルテグラビル単独投与での成績(外国人データ、*in vitro*)^{23)、24)}

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、3.6%がN-脱アルキル体、3.0%がベンジル位の酸化体であり、未変化体は1%未満であった^{23)、24)}。

23)承認時評価資料: 海外臨床試験(ING111853)

24)Castellino, S., et al.: Antimicrob Agents Chemother 57(8), 3536-3546(2013)

(2) リルピピリン単独投与での成績(外国人データ、*in vitro*)²⁰⁾

健康成人に¹⁴C-リルピピリン(液剤)150mgを単回経口投与した時、投与した総放射能の85%(平均値)が糞中、6.1%(平均値)が尿中から回収された。糞中及び尿中の未変化体の割合は、それぞれ投与量の25%(平均値)及び1%未満であった²⁰⁾。

20)承認時評価資料: リルピピリンの薬物動態の検討(TMC278-C119)

6. 薬物相互作用 (外国人データ)

(1) *In vitro* データ

ドルテグラビルは主にUGT1A1で、一部UGT1A3、UGT1A9でグルクロン酸抱合され³¹⁾、その他にCYP3A4でも一部代謝された³²⁾。また、ドルテグラビルはヒトPgp及びヒトBCRPの基質であった³⁴⁾、³⁵⁾。ドルテグラビルはヒトOAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kを介した輸送を阻害した (IC₅₀: それぞれ2.12、1.97、1.93、6.34及び24.8μM)³⁶⁾、³⁷⁾。

リルピビリンは主にCYP3Aにより代謝された。

- 31)承認時評価資料: 代謝に関する試験 (RD2008/01339)
 32)承認時評価資料: 代謝に関する試験 (RD2008/00373)
 34)承認時評価資料: 分布に関する試験 (RD2008/00361)
 35)承認時評価資料: 分布に関する試験 (2011N112380)
 36)承認時評価資料: 排泄に関する試験 (2010N104937)
 37)承認時評価資料: 排泄に関する試験 (2013N161621)

(2) ドルテグラビル単独投与での成績 (外国人データ)^{38)~71)}

ドルテグラビルを併用薬と投与した時の薬物動態パラメータの変化を表に示す。

● 併用薬の薬物動態に及ぼすドルテグラビルの影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	ドルテグラビル併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比 (90%信頼区間)		
			Ctau又はC ₂₄	AUC	Cmax
エチニルエストラジオール 0.035mg ³⁸⁾ 、 ³⁹⁾	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 ⁴⁰⁾ 、 ⁴¹⁾	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 ⁴²⁾ 、 ⁴³⁾	25mg 1日1回	10	—	0.95(0.79, 1.15)	—
Norelgestromin (国内未発売) 0.25mg ³⁸⁾ 、 ³⁹⁾	50mg 1日2回	15	0.93(0.85, 1.03)	0.98(0.91, 1.04)	0.89(0.82, 0.97)
テノビル ジンプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 ⁴⁴⁾ 、 ⁴⁵⁾	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 ⁴⁶⁾ 、 ⁴⁷⁾	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 ⁴⁶⁾ 、 ⁴⁷⁾	50mg 1日2回	14	—	2.45(2.25, 2.66)	2.11(1.91, 2.33)
ダクラタスビル 60mg 1日1回 ⁴⁸⁾	50mg 1日1回	12	1.06(0.88, 1.29)	0.98(0.83, 1.15)	1.03(0.84, 1.25)

—: 算出不能

38) Song, I. H., et al.: Ann Pharmacother 49(7), 784-789(2015)

39) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING111855)

40) Song, I., et al.: Drug Alcohol Depend 133(2), 781-784(2013)

41) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING115698)

42) Min, S., et al.: Antimicrob Agents Chemother 54(1), 254-258(2010)

43) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING111322)

44) Song, I., et al.: J Acquir Immune Defic Syndr 55(3), 365-367(2010)

45) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING111604)

46) Song, I.H., et al.: J Acquir Immune Defic Syndr 72(4), 400-407(2016)

47) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (201167)

48) 承認時評価資料: 海外臨床試験 (201102)

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及びリルピビリンとして25mg) を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。ただし、リルピビリンを追加投与する必要がある場合を除く。[5.3、7.2参照]

7.2 本剤とリファブチンを併用する場合は、リルピビリン製剤を1回25mg1日1回併用すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、リルピビリン製剤の投与を中止すること。[5.3、7.1、10.2、16.7.2参照]

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.2 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

- ・本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。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。

V. 薬物動態

●ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			C _{tau} 又はC ₂₄	AUC	C _{max}
アタザナビル 400mg 1日1回 ^{49), 50)}	30mg 1日1回	12	2.80(2.52, 3.11)	1.91(1.80, 2.03)	1.50(1.40, 1.59)
アタザナビル+リトナビル 300mg+100mg 1日1回 ^{49), 50)}	30mg 1日1回	12	2.21(1.97, 2.47)	1.62(1.50, 1.74)	1.34(1.25, 1.42)
テノホビル ジソプロキシル fumarate 300mg 1日1回 ^{44), 45)}	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 600mg+100mg 1日2回 ^{51), 52)}	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 ^{53), 54)}	50mg 1日1回	12	0.25(0.18, 0.34)	0.43(0.35, 0.54)	0.61(0.51, 0.73)
エトラビルン 200mg 1日2回 ^{55), 56)}	50mg 1日1回	15	0.12(0.09, 0.16)	0.29(0.26, 0.34)	0.48(0.43, 0.54)
エトラビルン+ ダルナビル+リトナビル 200mg+600mg+100mg 1日2回 ^{55), 57)}	50mg 1日1回	9	0.63(0.52, 0.76)	0.75(0.69, 0.81)	0.88(0.78, 1.00)
エトラビルン+ ロピナビル・リトナビル 200mg+400mg・100mg 1日2回 ⁵⁷⁾	50mg 1日1回	8	1.28(1.13, 1.45)	1.11(1.02, 1.20)	1.07(1.02, 1.13)
ホスアンプレナビル+リトナビル 700mg+100mg 1日2回 ^{58), 59)}	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 ^{51), 52)}	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 ^{60), 61)}	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 ^{60), 61)}	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 ^{60), 61)}	50mg 単回	16	0.68(0.56, 0.82)	0.67(0.55, 0.81)	0.65(0.54, 0.77)
炭酸カルシウム 1200mg 単回 (空腹時) ⁶²⁾	50mg 単回	12	0.61(0.47, 0.80)	0.61(0.47, 0.80)	0.63(0.50, 0.81)
炭酸カルシウム 1200mg 単回 (食後) ⁶²⁾	50mg 単回	11	1.08(0.81, 1.42)	1.09(0.84, 1.43)	1.07(0.83, 1.38)
炭酸カルシウム 1200mg 投与後2時間 単回 ⁶²⁾	50mg 単回	11	0.90(0.68, 1.19)	0.94(0.72, 1.23)	1.00(0.78, 1.29)

- 44) Song, I., et al.: J Acquir Immune Defic Syndr 55(3), 365-367(2010)
 45) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING111604)
 49) Song, I., et al.: Br J Clin Pharmacol 72(1), 103-108(2011)
 50) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING111854)
 51) Song, I., et al.: J Clin Pharmacol 51(2), 237-242(2011)
 52) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING111405)
 53) Song, I., et al.: Eur J Clin Pharmacol 70(10), 1173-1179(2014)
 54) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING114005)
 55) Song, I., et al.: Antimicrob Agents Chemother 55(7), 3517-3521(2011)
 56) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING111603)
 57) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING112934)
 58) Song, I., et al.: Antimicrob Agents Chemother 58(11), 6696-6700(2014)
 59) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING113068)
 60) Patel, P., et al.: J Antimicrob Chemother 66(7), 1567-1572(2011)
 61) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING111602)
 62) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING116898)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱上の注意

包装/
関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製造情報概要作成年月

(続き)

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			Ctau又はC ₂₄	AUC	C _{max}
フマル酸第一鉄 324mg 単回(空腹時) ⁶²⁾	50mg 単回	11	0.44(0.36, 0.54)	0.46(0.38, 0.56)	0.43(0.35, 0.52)
フマル酸第一鉄 324mg 単回(食後) ⁶²⁾	50mg 単回	10	1.00(0.81, 1.23)	0.98(0.81, 1.20)	1.03(0.84, 1.26)
フマル酸第一鉄 324mg 投与後2時間 単回 ⁶²⁾	50mg 単回	10	0.92(0.74, 1.13)	0.95(0.77, 1.15)	0.99(0.81, 1.21)
オメプラゾール 40mg 1日1回 ^{61), 63)}	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) ^{64), 65)}	50mg 1日1回	12	1.17(1.06, 1.28)	1.11(1.03, 1.20)	1.06(0.99, 1.14)
リファンピシン ^{a)} 600mg 1日1回 ^{66), 67)}	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 ^{66), 67)}	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 ^{66), 67)}	50mg 1日1回	9	0.70(0.57, 0.87)	0.95(0.82, 1.10)	1.16(0.98, 1.37)
Tipranavir(国内未発売)+ リトナビル 500mg+200mg 1日2回 ^{53), 68)}	50mg 1日1回	14	0.24(0.21, 0.27)	0.41(0.38, 0.44)	0.54(0.50, 0.57)
テラプレビル 750mg 8時間毎 ^{69), 70)}	50mg 1日1回	15	1.37(1.29, 1.45)	1.25(1.20, 1.31)	1.19(1.11, 1.26)
Boceprevir(国内未発売) 800mg 8時間毎 ^{69), 70)}	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 ⁷¹⁾	50mg 1日1回	14	0.27(0.24, 0.31)	0.51(0.48, 0.55)	0.67(0.61, 0.73)
ダクラタスビル 60mg 1日1回 ⁴⁸⁾	50mg 1日1回	12	1.45(1.25, 1.68)	1.33(1.11, 1.59)	1.29(1.07, 1.57)

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

48) 承認時評価資料: 海外臨床試験(201102)

53) Song, I., et al.: Eur J Clin Pharmacol 70(10), 1173-1179(2014)

61) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING111602)

62) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING116898)

63) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING112941)

64) Song, I. H., et al.: Antimicrob Agents Chemother 57(9), 4394-4397(2013)

65) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING115696)

66) Dooley, K. E., et al.: J Acquir Immune Defic Syndr 62(1), 21-27(2013)

67) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING113099)

68) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING113096)

69) Johnson, M., et al.: Br J Clin Pharmacol 78(5), 1043-1049(2014)

70) 承認時評価資料: 海外臨床試験(ING115697)

71) Song, I., et al.: Eur J Clin Pharmacol 72(6), 665-670(2016)

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及びリルピピリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。ただし、リルピピリンを追加投与する必要がある場合を除く。[5.3、7.2参照]

7.2 本剤とリファブチンを併用する場合は、リルピピリン製剤を1回25mg1日1回併用すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、リルピピリン製剤の投与を中止すること。[5.3、7.1、10.2、16.7.2参照]

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.2 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

- ・本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。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。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見

製剤学的事項/
取扱い上の注意

包装/関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製品情報概要作成年月

V. 薬物動態

(3) リルピピリン単独投与での成績(外国人データ)^{72)~92)}

リルピピリンと主な薬剤の併用による薬物動態への影響を表に示す。

●併用薬の薬物動態に及ぼすリルピピリンの影響

併用薬及び用量	リルピピリンの用量	例数	リルピピリン併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			Cmin	AUC	Cmax
ジダノシン 400mg 1日1回 ⁷²⁾	150mg 1日1回	13-21	—	1.12(0.99, 1.27)	0.96(0.80, 1.14)
テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300mg 1日1回 ⁷³⁾	150mg 1日1回	15-16	1.24(1.10, 1.38)	1.23(1.16, 1.31)	1.19(1.06, 1.34)
ダルナビル 800mg 1日1回 ⁷⁴⁾	150mg 1日1回	14-15	0.89(0.68, 1.16)	0.89(0.81, 0.99)	0.90(0.81, 1.00)
ロピナビル 400mg 1日2回 ⁷⁵⁾	150mg 1日1回	15	0.89(0.73, 1.08)	0.99(0.89, 1.10)	0.96(0.88, 1.05)
ラルテグラビル 400mg 1日2回 ⁷⁶⁾	25mg 1日1回	24	1.27(1.01, 1.60)	1.09(0.81, 1.47)	1.10(0.77, 1.58)
リファブチン 300mg 1日1回 ⁷⁷⁾	150mg 1日1回	14-17	1.01(0.94, 1.09)	1.03(0.97, 1.09)	1.03(0.93, 1.14)
リファンピシン 600mg 1日1回 ⁷⁸⁾	150mg 1日1回	15-16	—	0.99(0.92, 1.07)	1.02(0.93, 1.12)
ケトコナゾール (経口剤:国内未発売) 400mg 1日1回 ⁷⁹⁾	150mg 1日1回	14-15	0.34(0.25, 0.46)	0.76(0.70, 0.82)	0.85(0.80, 0.90)
オメプラゾール 20mg 1日1回 ⁸⁰⁾	150mg 1日1回	15-16	—	0.86(0.76, 0.97)	0.86(0.68, 1.09)
アセトアミノフェン 500mg 単回 ⁸¹⁾	150mg 1日1回	16	—	0.92(0.85, 0.99)	0.97(0.86, 1.10)
エチニルエストラジオール 0.035mg 1日1回 ⁸²⁾	25mg 1日1回	14-17	1.09(1.03, 1.16)	1.14(1.10, 1.19)	1.17(1.06, 1.30)
ノルエチステロン 1mg 1日1回 ⁸²⁾	25mg 1日1回	14-17	0.99(0.90, 1.08)	0.89(0.84, 0.94)	0.94(0.83, 1.06)
アトルバスタチン 40mg 1日1回 ⁸³⁾	150mg 1日1回	16	0.85(0.69, 1.03)	1.04(0.97, 1.12)	1.35(1.08, 1.68)
クロルゾキサゾン 500mg 単回 ⁸⁴⁾	150mg 1日1回	16	—	1.03(0.95, 1.13)	0.98(0.85, 1.13)
シルデナフィル 50mg 単回 ⁸⁵⁾	75mg 1日1回	15-16	—	0.97(0.87, 1.08)	0.93(0.80, 1.08)
R(-)メサドン メサドン 60~100mg 1日1回 ⁸⁶⁾	25mg 1日1回	12-13	0.78(0.67, 0.91)	0.84(0.74, 0.95)	0.86(0.78, 0.95)
S(+)-メサドン メサドン 60~100mg 1日1回 ⁸⁶⁾	25mg 1日1回	12-13	0.79(0.67, 0.92)	0.84(0.74, 0.96)	0.87(0.78, 0.97)
メトホルミン 850mg 単回 ⁸⁷⁾	25mg 1日1回	20	—	0.99(0.94, 1.04)	1.02(0.95, 1.10)
テラプレビル 750mg 8時間毎 1日3回 ⁸⁸⁾	25mg 1日1回	16	0.89(0.67, 1.18)	0.95(0.76, 1.18)	0.97(0.79, 1.21)
シメプレビル 150mg 1日1回 ⁸⁹⁾	25mg 1日1回	21	0.96(0.83, 1.11)	1.06(0.94, 1.19)	1.10(0.97, 1.26)
ジゴキシシン 0.5mg 単回 ⁹⁰⁾	25mg 1日1回	22	—	0.98(0.93, 1.04)	1.06(0.97, 1.17)

—:算出不能

72)承認時評価資料:ジダノシンとリルピピリンの相互作用(TMC278-C106)

73)承認時評価資料:テノホビルとリルピピリンの相互作用(TMC278-C104)

74)承認時評価資料:ダルナビル/リトナビルとリルピピリンの相互作用(TMC278-C112)

75)承認時評価資料:ロピナビル/リトナビルとリルピピリンの相互作用(TMC278-C105)

76)承認時評価資料:ラルテグラビルとリルピピリンの相互作用(TMC278-C153)

77)承認時評価資料:リファブチンとリルピピリンの相互作用(TMC278-C125)

78)承認時評価資料:リファンピシンとリルピピリンの相互作用(TMC278-C108)

79)承認時評価資料:ケトコナゾールとリルピピリンの相互作用(TMC278-C127)

80)承認時評価資料:オメプラゾールとリルピピリンの相互作用(TMC278-C114)

81)承認時評価資料:アセトアミノフェンとリルピピリンの相互作用(TMC278-C109)

82)承認時評価資料:エチニルエストラジオール/ノルエチステロンとリルピピリンの相互作用(TMC278-C136)

83)承認時評価資料:アトルバスタチンとリルピピリンの相互作用(TMC278-C116)

84)承認時評価資料:クロルゾキサゾンとリルピピリンの相互作用(TMC278-C139)

85)承認時評価資料:シルデナフィルとリルピピリンの相互作用(TMC278-C123)

86)承認時評価資料:メサドンとリルピピリンの相互作用(TMC278-C121)

87)承認時評価資料:メトホルミンとリルピピリンの相互作用(TMC278IFD1004)

88)Kakuda, T., et al.: J Clin Pharmacol 54(5), 563-573(2014)

89)承認時評価資料:シメプレビルとリルピピリンの相互作用(TMC435-C114)

90)承認時評価資料:ジゴキシシンとリルピピリンの相互作用(TMC278IFD1001)

●リルピビリンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬及び用量	リルピビリンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のリルピビリンの薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			Cmin	AUC	Cmax
ジダノシン 400mg 1日1回 ⁷²⁾	150mg 1日1回	13-21	1.00(0.92, 1.09)	1.00(0.95, 1.06)	1.00(0.90, 1.10)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 ⁷³⁾	150mg 1日1回	15-16	0.99(0.83, 1.16)	1.01(0.87, 1.18)	0.96(0.81, 1.13)
ダルナビル+リトナビル 800mg+100mg 1日1回 ⁷⁴⁾	150mg 1日1回	14-15	2.78(2.39, 3.24)	2.30(1.98, 2.67)	1.79(1.56, 2.06)
ロピナビル・リトナビル 400mg・100mg 1日2回 ⁷⁵⁾	150mg 1日1回	15	1.74(1.46, 2.08)	1.52(1.36, 1.70)	1.29(1.18, 1.40)
ラルテグラビル 400mg 1日2回 ⁷⁶⁾	25mg 1日1回	24	1.03(0.96, 1.12)	1.12(1.05, 1.19)	1.12(1.04, 1.20)
リファブチン 300mg 1日1回 ⁷⁷⁾	150mg 1日1回	14-17	0.51(0.48, 0.54)	0.54(0.50, 0.58)	0.65(0.58, 0.74)
リファブチン 300mg 1日1回 ⁹¹⁾	25mg 1日1回	10-18	0.52(0.46, 0.59)	0.58(0.52, 0.65)	0.69(0.62, 0.76)
リファブチン 300mg 1日1回 ⁹¹⁾	50mg 1日1回	17-18	0.93(0.85, 1.01) ^{a)}	1.16(1.06, 1.26) ^{a)}	1.43(1.30, 1.56) ^{a)}
ファモチジン 投与前12時間 40mg 単回 ⁹²⁾	150mg 単回	22-24	—	0.91(0.78, 1.07)	0.99(0.84, 1.16)
ファモチジン 投与前2時間 40mg 単回 ⁹²⁾	150mg 単回	22-24	—	0.24(0.20, 0.28)	0.15(0.12, 0.19)
ファモチジン 投与後4時間 40mg 単回 ⁹²⁾	150mg 単回	22-24	—	1.13(1.01, 1.27)	1.21(1.06, 1.39)
リファンピシム 600mg 1日1回 ⁷⁸⁾	150mg 1日1回	15-16	0.11(0.10, 0.13)	0.20(0.18, 0.23)	0.31(0.27, 0.36)
ケトコナゾール (経口剤：国内未発売) 400mg 1日1回 ⁷⁹⁾	150mg 1日1回	14-15	1.76(1.57, 1.97)	1.49(1.31, 1.70)	1.30(1.13, 1.48)
オメプラゾール 20mg 1日1回 ⁸⁰⁾	150mg 1日1回	15-16	0.67(0.58, 0.78)	0.60(0.51, 0.71)	0.60(0.48, 0.73)
アセトアミノフェン 500mg 単回 ⁸¹⁾	150mg 1日1回	16	1.26(1.16, 1.38)	1.16(1.10, 1.22)	1.09(1.01, 1.18)
アトルバスタチン 40mg 1日1回 ⁸³⁾	150mg 1日1回	16	0.90(0.84, 0.96)	0.90(0.81, 0.99)	0.91(0.79, 1.06)
クロルゾキサゾン 500mg 単回 ⁸⁴⁾	150mg 1日1回	16	1.18(1.09, 1.28)	1.25(1.16, 1.35)	1.17(1.08, 1.27)
シルデナフィル 50mg 単回 ⁸⁵⁾	75mg 1日1回	15-16	1.04(0.98, 1.09)	0.98(0.92, 1.05)	0.92(0.85, 0.99)
テラプレビル 750mg 8時間毎 1日3回 ⁸⁸⁾	25mg 1日1回	16	1.93(1.55, 2.41)	1.78(1.44, 2.20)	1.49(1.20, 1.84)
シメプレビル 150mg 1日1回 ⁸⁹⁾	25mg 1日1回	21	1.25(1.16, 1.35)	1.12(1.05, 1.19)	1.04(0.95, 1.13)

—：未算出

a)リルピビリン25mgを単剤として投与した時との比較

72)承認時評価資料：ジダノシンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C106)
 73)承認時評価資料：テノホビルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C104)
 74)承認時評価資料：ダルナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C112)
 75)承認時評価資料：ロピナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C105)
 76)承認時評価資料：ラルテグラビルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C153)
 77)承認時評価資料：リファブチンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C125)
 78)承認時評価資料：リファンピシムとリルピビリンの相互作用(TMC278474-C108)
 79)承認時評価資料：ケトコナゾールとリルピビリンの相互作用(TMC278-C127)
 80)承認時評価資料：オメプラゾールとリルピビリンの相互作用(TMC278-C114)
 81)承認時評価資料：アセトアミノフェンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C109)
 83)承認時評価資料：アトルバスタチンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C116)
 84)承認時評価資料：クロルゾキサゾンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C139)
 85)承認時評価資料：シルデナフィルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C123)
 88)Kakuda, T., et al. : J Clin Pharmacol 54(5), 563-573(2014)
 89)承認時評価資料：シメプレビルとリルピビリンの相互作用(TMC435-C114)
 91)承認時評価資料：リファブチンとリルピビリンの相互作用(TMC278IFD1003)
 92)承認時評価資料：ファモチジンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C140)

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及びリルピビリンとして25mg)を1日1回食事中又は食後に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。ただし、リルピビリンを追加投与する必要がある場合を除く。[5.3.7.2参照]

7.2 本剤とリファブチンを併用する場合は、リルピビリン製剤を1回25mg1日1回併用すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、リルピビリン製剤の投与を中止すること。[5.3.7.1、10.2、16.7.2参照]

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.2 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

- ・本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。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。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
主要文献
関連情報

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

V. 薬物動態

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱上の注意

包装/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製造情報概要作成年月

7. QT間隔に対する影響

(1) リルピピリン単剤投与での成績(外国人データ)^{93)、94)}

健康成人60例を対象にリルピピリン25mg(臨床用量)を1日1回反復経口投与し、リルピピリンの定常状態時のQTcF間隔に及ぼす影響を検討した結果、QTcF間隔に対し臨床的に影響は認められなかった(プラセボとの差の最大値: 2.2ms) [プラセボ及び陽性対照(moxifloxacin 400mg 1日1回)を用いた無作為割付クロスオーバー試験]⁹³⁾。なお、健康成人におけるQT/QTc評価試験において、高用量のリルピピリン(75mg及び300mg)^{注)}を1日1回反復経口投与した時、QTcF間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値(95%信頼区間の上限)はそれぞれ10.7(15.3)ms及び23.3(28.4)msであった⁹⁴⁾。

注)リルピピリン単剤の承認されている1日用量は25mgである。

93)承認時評価資料: リルピピリンのQT間隔に対する作用(TMC278-C152)

94)承認時評価資料: リルピピリンのQT間隔に対する作用(TMC278-C131)

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及びリルピピリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1.1 不整脈を起こしやすい患者

低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うっ血性心不全、先天性QT延長症候群等の患者では、QT延長により不整脈が発現するおそれがある。リルピピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている。[10.2、17.3.1参照]

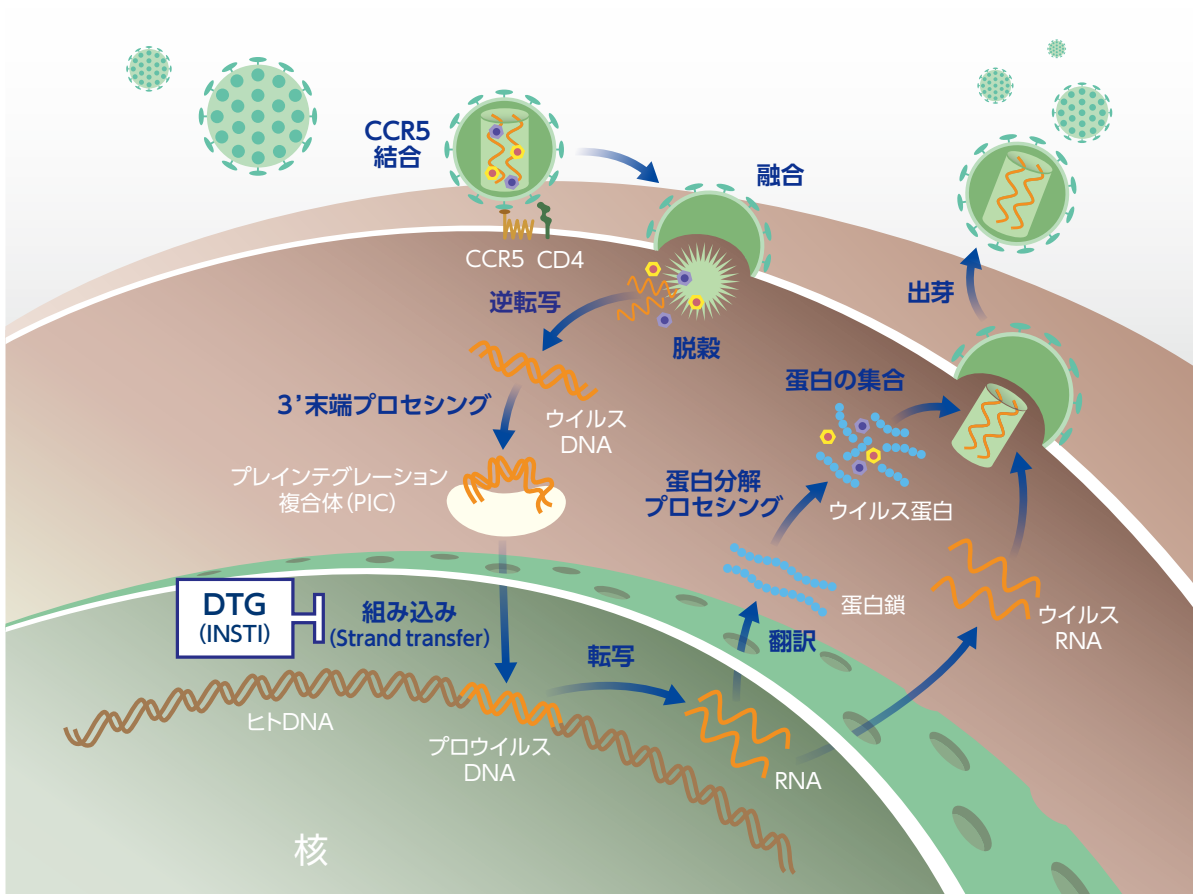
VI. 薬効薬理

1. 作用機序

(1) ドルテグラビル^{95), 96)}

ドルテグラビルは、レトロウイルスの複製に必要な酵素であるHIVインテグラーゼの活性部位と結合し、DNAへの組み込みの際のHIV-DNA鎖のトランスファーを阻害することにより、HIVインテグラーゼを阻害する⁹⁵⁾。

●ドルテグラビルの作用機序⁹⁶⁾



INSTI : HIVインテグラーゼ阻害剤

95) Pommier, Y., et al.: Nat Rev Drug Discov 4 (3), 236-248 (2005)
96) McColl, D.J., et al.: Antiviral Res 85 (1), 101-118 (2010)より改変

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
／
取扱い上の注意

包装／関連情報
／
主要文献

製造販売業者の氏名等
／
製品情報概要作成年月

VI. 薬効薬理

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱上の注意

包装／関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

(2) リルピビリン^{97), 98)}

リルピビリンは、ジアリルピリミジン骨格を有し、HIV-1に作用するNNRTIである⁹⁷⁾。リルピビリンは、HIV-1逆転写酵素 (RT) を非競合的に阻害し、ヒトDNAポリメラーゼ α 、 β 及び γ を阻害しない⁹⁸⁾。

97) Azijn, H., et al.: Antimicrob Agents Chemother 54 (2), 718-727 (2010)

98) リルピビリンの作用機序 (ヤンセンファーマ株式会社: 社内資料: TMC278-1646-0005343)

2. 臨床薬理試験

ドルテグラビル臨床試験における耐性変異(海外データ)⁹⁹⁾

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試験(ING111762/ドルテグラビル群354例)において、投与48週後にウイルス学的な治療失敗例の17例中4例でHIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性が認められた。これら4例のうち2例には、特有のR263Kインテグラーゼ変異がみられ、FC*の最大値は1.93であった。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であった。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、またはインテグラーゼ耐性ウイルスに感染したものと推察された⁹⁹⁾。

* : Fold Change

99) 承認時評価資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(ING111762)

3. 非臨床試験

(1) ドルテグラビル

1) 抗ウイルス作用

① 末梢血単核球及びMT-4細胞における抗ウイルス作用(*in vitro*)¹⁰⁰⁾

HIV-1 BaL株及びHIV-1 NL432株に感染させた末梢血単核球を用いた時のドルテグラビルのウイルス複製に対する50%阻害濃度(IC₅₀)は、それぞれ0.51及び0.53nMであり、HIV-1 ⅢB株に感染させたMT-4細胞を用いた時のIC₅₀は2.1nMであった¹⁰⁰⁾。

● 末梢血単核球及びMT-4細胞におけるドルテグラビルの抗ウイルス作用

感染細胞	HIV-1実験株	n	DTG濃度[幾何平均値: IC ₅₀ (nM)]
末梢血単核球	BaL	12	0.51 (95%CI: 0.34, 0.77)
	NL432	5	0.53±0.21 (平均値±SD)
MT-4	HIV-1 ⅢB	9	0.71 (95%CI: 0.40, 1.3)
	HIV-1 ⅢB	3	2.1±0.82 (平均値±SD)

CI: 信頼区間, SD: 標準偏差

試験方法: HIV-1 BaL株及びNL432株に感染させた末梢血単核球と、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、4~5日培養して、ドルテグラビルの抗ウイルス活性を測定した。

100) 承認時評価資料: 薬効を裏付ける試験成績—抗ウイルス作用—

VI. 薬効薬理

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱上の注意

包装/関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製剤情報概要作成年月

②サブタイプB分離株に対する抗ウイルス作用

ウイルス・インテグラーゼ感染性分析法による抗ウイルス作用 (*in vitro*)¹⁰⁰⁾

13種のHIV-1臨床分離株(サブタイプB)のインテグラーゼコード領域を導入した組換えウイルスに対するドルテグラビルのIC₅₀(平均値)は0.52nMであった¹⁰⁰⁾。

●HIV-1臨床分離株のパネル株に対するドルテグラビル活性

HIV-1分離株	IC ₅₀ (nM)	HIV-1実験株	IC ₅₀ (nM)
ASJM 108	0.54	HIV-1 ⅢB	0.46
ASM 34	0.54	HXB 2	0.65
ASM 42	0.59	NL 4-3	0.60
NIH 57	0.60	実験株 平均値	0.57
NIH 660	0.41		
NIH 657	0.54		
NIH 714	0.54		
NIH 727	0.50		
CV 110	0.49		
CV 154	0.49		
CV 163	0.55		
CV 243	0.43		
CV 281	0.49		
分離株 平均値	0.52		

試験方法: 臨床的に多様なサブタイプB分離株からのインテグラーゼ・コード領域を用いたウイルス・インテグラーゼ感染性分析法(Monogram Bioscience社のPhenoSense分析)により、ドルテグラビルの抗ウイルス活性を測定した。

100)承認時評価資料: 薬効を裏付ける試験成績—抗ウイルス作用—

③ HIV-1及びHIV-2臨床分離株に対する抗ウイルス作用 (*in vitro*)¹⁰⁰⁾

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]並びに3種のHIV-2臨床分離株からなるパネル株を感染させた末梢血単核球でのドルテグラビルのIC₅₀(幾何平均)は、HIV-1株及びHIV-2株でそれぞれ0.20nM(範囲は0.02~2.14nM)及び0.18nM(範囲は0.09~0.61nM)であった¹⁰⁰⁾。

● HIV-1臨床分離株に対するドルテグラビルの抗ウイルス作用

HIV-1分離株	サブタイプ	幾何平均値： IC ₅₀ (nM)	HIV-1分離株	サブタイプ	幾何平均値： IC ₅₀ (nM)
92RW009	A	0.18	92UG046	D	0.16
92UG037	A	0.09	93TH073	E	0.09
92UG029	A	0.50	CMU08	E	0.24
92BR014	B	2.14	CMU06	E	0.32
JR-CSF	B	0.05	93BR019	F	0.44
92TH026	B	0.08	93BR020	F	0.23
BaL [※]	B	<0.10	93BR029	F	<0.10
BaL [※]	B	0.20	93BR029	F	0.07
92BR025	C	0.14	JV1083	G	0.87
93IN101	C	<0.10	RU132	G	0.20
93IN101	C	0.51	G3	G	0.02
93MW959	C	0.05	BCF01	O	0.41
92UG001	D	0.17	BCF02	O	0.42
92UG024	D	0.35	BCF03	O	1.79

※：実験株(コントロール)

● HIV-2臨床分離株に対するドルテグラビルの抗ウイルス作用(参考情報)

HIV-2分離株	幾何平均値：IC ₅₀ (nM)	HIV-2分離株	幾何平均値：IC ₅₀ (nM)
CDC 310319	0.61	CEC 310342	0.18
CDC 310342	<0.10	CBL 20	0.09

試験方法：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)とグループO]と3種のHIV-2臨床分離株からなるパネル株を用いて、ドルテグラビルの抗ウイルス活性を測定した。

100) 承認時評価資料：薬効を裏付ける試験成績-抗ウイルス作用-

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装/関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

4. 効能又は効果
HIV-1感染症

VI. 薬効薬理

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱上の注意

包装/関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製造情報概要作成年月

2) 薬剤耐性 (*in vitro*)¹⁰¹⁾

異なる由来の野生型HIV-1株を用いた*in vitro*耐性獲得試験において、ドルテグラビル耐性株が出現した。これらの耐性株でみられたアミノ酸変異はE92Q、G118R、S153F、S153Y、S153T、G193E及びR263Kであり、FC* (各種分離株に対するIC₅₀/野生型HIV-1株に対するIC₅₀)の最大値は4.1であった¹⁰¹⁾。

※: Fold Change

試験方法: 異なる由来の野生型HIV-1株 [HIV-1 ⅢB株、HIV-1サブタイプB、C、及びA/Gを感染させたヒト臍帯血由来単核球 (CBMCs)] を用いた*in vitro*耐性獲得試験により、ドルテグラビルに対するFCを調べた。

101) 承認時評価資料: *In vitro*での評価試験

3) 交差耐性

① 部位特異的変異を有する60種の臨床分離株に対するドルテグラビルの感受性 (*in vitro*)¹⁰²⁾

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種は二重又は三重変異) を用いてドルテグラビルの抗ウイルス活性を検討した。単一のINSTI耐性変異 (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FC*が2倍以上 (2.3~3.6倍) であった¹⁰²⁾。

二重又は三重変異 (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FC*が2倍以上 (2.5~21倍) であった¹⁰²⁾。

※: Fold Change

● 部位特異的変異を有する28種の臨床分離株 (単一アミノ酸変異) に対するドルテグラビルのFCの代表例

遺伝子型	DTG FC (SD)
野生型 (NL432)	1.0 (IC ₅₀ =2.1nM, SD=0.36)
野生型 (NL432)	1.0 (IC ₅₀ =2.0nM, SD=0.34)
T66K	2.3 (0.35)
I151L	3.6 (3.6)
S153Y	2.5 (1.1)

FC: Fold Change, SD: 標準偏差

● 部位特異的変異を有する32種の臨床分離株 (二重又は三重変異) に対するドルテグラビルのFCの代表例

遺伝子型	DTG FC (SD)	遺伝子型	DTG FC (SD)
野生型 (NL432)	1.0 (IC ₅₀ =2.1nM, SD=0.36)	E138K, G140S, Q148H	4.5 (1.1)
野生型 (NL432)	1.0 (IC ₅₀ =2.0nM, SD=0.34)	E138K, G140S, Q148R	8.3 (1.1)
T66K, L74M	3.5 (0.94)	G140C, Q148R	4.9 (1.8)
V75I, E138K, G140S, Q148H, M154I	21 (6.6)	G140S, Q148H	2.6 (1.4)
E92Q, N155H	2.5 (1.2)	G140S, Q148K	1.5 (0.10)
T97A, G140S, Q148H	13 (2.1)	G140S, Q148R	8.4 (4.0)
		Q148R, N155H	10 (1.4)

FC: Fold Change, SD: 標準偏差

試験方法: 部位特異的変異を有する60種の臨床分離株について、HeLa-CD4細胞分析を用いて、ドルテグラビルに対するFCを調べた。

102) 承認時評価資料: 交差耐性

②ラルテグラビル投与経験のある患者から分離したラルテグラビル耐性臨床分離株に対するドルテグラビルの感受性 (*in vitro*)¹⁰²⁾

705種のラルテグラビル耐性臨床分離株のうち93.9%の株は、ドルテグラビルに対するFC※が10以下であった¹⁰²⁾。

※: Fold Change

試験方法:ラルテグラビルの投与経験のあるHIV感染症患者から分離した705種のRAL耐性株について、Monogram bioscience社のPhenoSense分析を用いてドルテグラビルに対するFCを調べた。

102)承認時評価資料: 交差耐性

(2)リルピビリン

1)抗ウイルス作用 (*in vitro*)^{97)、103)}

T細胞株に急性感染させたHIV-1 III B株に対するリルピビリンのウイルス増殖に対するIC₅₀(中央値)は、0.73nMであった。

24種のHIV-1臨床分離株[グループM及びグループO]を感染させた末梢血単核球でのリルピビリンのIC₅₀は、それぞれ0.07~1.01nM、2.88~8.45nMであった^{97)、103)}。

97)Azijn, H., et al.: Antimicrob Agents Chemother 54(2), 718-727(2010)

103)承認時評価資料: リルピビリンの抗ウイルス作用

2)薬剤耐性 (*in vitro, in vivo*)^{97)、104)、105)}

異なる由来及びサブタイプの野生型又はNNRTI耐性HIV-1株を用いた*in vitro*耐性獲得試験において、リルピビリン耐性株が出現した。この耐性株で最も高頻度でみられたアミノ酸変異は、L100I、K101E、V108I、E138K、V179F、Y181C、H221Y、F227C及びM230Iであった^{97)、104)}。

これまでに実施された*in vitro*及び*in vivo*での検討結果から、ベースライン時にK101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138R、E138Q、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、Y188L、H221Y、F227C、M230I及びM230Lのアミノ酸変異を有する株は、リルピビリンの抗ウイルス作用に影響を及ぼす可能性があると考えられた¹⁰⁵⁾。

97)Azijn, H., et al.: Antimicrob Agents Chemother 54(2), 718-727(2010)

104)承認時評価資料: リルピビリンの薬剤耐性 (*in vitro*)

105)承認時評価資料: リルピビリンの薬剤耐性 (*in vitro* 及び *in vivo*)

3)交差耐性 (*in vitro*)¹⁰⁶⁾

リルピビリンは、RTにK103N及びY181C等のNNRTI耐性変異を1個導入した67株のうち64株(96%)に抗ウイルス活性を示した。リルピビリンへのFC※は、単一のアミノ酸変異でK101Pなら51.7倍、Y181Iなら15.3倍、Y181Vなら12.2倍であった。K103Nのアミノ酸変異は、単一ではリルピビリンに対するFC※は0.9倍であったが、K103N及びL100Iの二重変異では、リルピビリンに対するFC※は7.0倍であった。

エファビレンツ及びネビラピンのどちらか一方又は両方に耐性を示す4786株のHIV-1組換え型臨床分離株のうち62%の株は、リルピビリンに対するFC※がBiological cutoff(BCO)以下であった¹⁰⁶⁾。

※: Fold Change

106)承認時評価資料: リルピビリンの交差耐性

VI. 薬効薬理

開発の経緯

(3) ドルテグラビル+リルピビリン

1) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)¹⁰⁷⁾

ドルテグラビル及びリルピビリンを併用した*in vitro*試験において、拮抗作用は認められなかった。

107) 承認時評価資料: ドルテグラビルとリルピビリン併用の抗ウイルス作用

特徴

2) 薬剤耐性(海外データ)^{1), 3)}

第Ⅲ相海外臨床試験(SWORD-1: 201636試験及びSWORD-2: 201637試験)において、投与48週までにウイルス学的中止基準を満たした症例は全体で4例であった。そのうち、ドルテグラビル+リルピビリン投与群の1例(アドヒアランス不良)でNNRTI耐性変異であるK101K/Eが認められたが、リルピビリンに対するFC※は1.2倍であった。本症例において、インテグラーゼ阻害剤耐性変異は認められなかった。その他の3例では、耐性変異は認められなかった^{1), 3)}。

※: Fold Change

製品情報

臨床成績

1) 承認時評価資料: 海外臨床試験(201636)

3) 承認時評価資料: 海外臨床試験(201637)

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱い上の注意

包装/
関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製剤情報概要作成年月

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験

(1) ドルテグラビル

ドルテグラビル 安全性薬理作用(ラット、サル、*in vitro*)¹⁰⁸⁾

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

a) 単回投与

108) 承認時評価資料: 薬理試験

(2) リルピピリン

リルピピリン 安全性薬理作用(ラット、イヌ、モルモット、*in vitro*、*in vivo*)¹⁰⁸⁾

リルピピリン(RPV)の安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸器・心血管系に対する作用をラット、イヌ、モルモットを用いて、*in vitro*及び*in vivo*の試験系で検討した。その結果、中枢神経系において、RPV160mg/kgまでの経口単回投与(イヌ)による影響は認められなかった。一方、RPVの最大血漿中濃度が10μg/mLの時点で、ラットの一般行動及び一般症状に影響がみられ、瞳孔のサイズがわずかに縮小した。RPVの反復投与においては、中枢神経系に対する影響は認められなかった。

麻酔イヌに対するRPV5mg/kgの静脈内投与(1時間)又はイヌに対するRPV20mg/kgの経口単回投与では、呼吸器系パラメータに対する影響は認められなかった。

整流性カリウム電流(IKr)に対するRPVの阻害率は濃度依存性であり、0.3μMで33%、3μMで80%であった(*in vitro*)。しかし、モルモットの右心房を用いた検討(*in vitro*)、麻酔モルモット及び麻酔イヌを用いた検討(RPVの静脈内単回投与)、イヌを用いた検討(RPVの経口単回投与)において、心血管系パラメータ、心電図に対するRPVの影響はみられなかった。

108) 承認時評価資料: 薬理試験

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
／
取扱い上の注意

包装／関連情報
／
主要文献

製造販売業者の氏名等
／
製品情報概要作成年月

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱い上の注意

包装/関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製薬情報概要作成年月

2. 毒性試験

(1) ドルテグラビル

1) ドルテグラビル 単回投与毒性試験¹⁰⁹⁾

ドルテグラビル (DTG) の単回投与毒性試験は実施していないが、ラット及びサルによる反復投与毒性試験で、DTGの急性毒性が評価されている。4週間の毒性試験 (ラット) において、DTG ≤ 1000mg/kg/日の投与では臨床的有害事象は観察されず、14日間反復投与毒性試験 (サル) においてDTGの最大耐量は300mg/kgと判断された。また、DTGの単回投与によるTK*試験 (イヌ) では、最大耐量が150mg/kgと判断され、DTG ≥ 150mg/kgでは嘔吐が認められた。

* : toxicokinetics

109) 承認時評価資料: 毒性試験

2) ドルテグラビル 反復投与毒性試験 (サル、ラット)¹⁰⁹⁾

動物種	投与経路	投与期間	ドルテグラビル投与量 (mg/kg/日)	ドルテグラビル無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	経口	4週間	2, 10, 100, 1000	100
	経口	26週間	5, 50, 500	50
サル	経口	4週間	25, 50, 100	50
	経口	38週間	3, 10, 15, 50/30	15

● 治療に関連した瀕死状態/死亡 (サル)¹⁰⁹⁾

サルに50mg/kg/日以上ドルテグラビル (DTG) 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) と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。

14日間の反復投与において、1000mg/kg/日のDTGを投与した雌サルは、嘔吐及び下痢を呈した後、13日目に死亡した。このサルの瀕死状態が悪化した原因は、治療に関連した消化管毒性 (嘔吐、下痢、大腸の潰瘍) とその結果生じた血中電解質異常であると考えられた。投与1日におけるDTGの全身曝露量 (AUC₀₋₂₄) は277μg・h/mLであった。投与14日におけるDTG 1000mg/kg/日投与時の雌雄平均曝露量 (AUC₀₋₂₄) は、360μg・h/mLであり、ヒトにDTGを50mg/日1回投与した時に予想される曝露量の約7倍であった。

38週間反復投与毒性試験では、50mg/kg/日のDTGを投与した2匹の雄サルが、投与59/55日に下痢、嘔吐とそれに伴う体重減少からなる消化管毒性の徴候がみられた。

109) 承認時評価資料: 毒性試験

●消化管毒性(ラット、サル)¹⁰⁹⁾

ラットにおいて、4週間の反復投与毒性試験を実施した結果、ドルテグラビル(DTG) 1000mg/kg/日投与により胃粘膜固有層に出血が認められたが、回復性を示した。無毒性量は、100mg/kg/日と推定された。

サルにおいて、4週間の反復投与毒性試験を実施した結果、DTG100mg/kg/日投与により消化管に病理組織学的変化がみられ、盲腸、結腸直腸の固有粘膜層における軽度の炎症細胞の浸潤、盲腸、結腸の粘膜上皮の萎縮などが認められた。また、臨床的徴候として、嘔吐、下痢、体重減少がみられた。無毒性量は、50mg/kg/日であった。さらに、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DTGの刺激性に基づく消化管毒性が認められた。

ラットの26週間反復投与毒性試験では、DTG500mg/kg/日投与により、投与17週後及び投与26週後に、各1匹(雄ラット)で腺胃粘膜からの出血が認められたが、投与終了4週間後には回復した。無毒性量は50mg/kg/日と推定された。DTG50mg/kg/日を投与した場合の試験終了時における曝露量(雌雄平均)は765 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、ヒトにDTG50mgを1日1回投与した時に予想される曝露量の14倍であった。

一方、サルの38週間反復投与毒性試験では、消化管毒性のため、投与70日にDTGの用量を50mg/kg/日から30mg/kg/日に減量した。投与38週の終了時点で、50/30mg/kg/日群の1匹の雌サルにおいて、胃粘膜固有層からのわずかな出血が認められた。無毒性量は15mg/kg/日(投与270日における雌雄平均曝露量： $C_{\text{max}}=5.1\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-24}=39\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)と推定された。無毒性量における曝露量(AUC)は、ヒトにDTG50mgを1日1回投与した時に予想される曝露量の0.7倍であった。

109)承認時評価資料：毒性試験

●肝毒性(ラット、サル)¹⁰⁹⁾

ラットの26週間の反復投与毒性試験では、投与に関連した肝毒性は認められなかった。一方、サルの38週間の反復投与毒性試験では、瀕死状態であったため、ドルテグラビル(DTG) 50mg/kg/日を投与しても肝所見はAST(2.5倍)及びビリルビン(2.8倍)の上昇にとどまった。無毒性量は15mg/kg/日と推定された。試験終了時の曝露量(雌雄平均)は39 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、ヒトにDTG50mgを1日1回投与した時に予想される曝露量(雌雄平均)の0.7倍であった。

109)承認時評価資料：毒性試験

●腎毒性(ラット、サル)¹⁰⁹⁾

ラットの4週間の反復投与毒性試験では、ドルテグラビル(DTG) 1000mg/kg/日を投与した結果、尿蛋白は雌で15mg/dL ($p<0.01$ 、Dunn-Sidak調整による累積 χ^2 検定)、尿比重は雄で1.040、雌で1.050(雌雄とも $p<0.01$ 、Dunnett'sパラメトリック多重t検定)であったが、血液生化学的变化又は顕微鏡的所見はみられなかった。また、ラットの26週間の反復投与毒性試験においてはDTG500mg/kg/日投与により、尿蛋白と尿比重に変化は認められなかった(投与180日におけるDTG500mg/kg/日投与時の曝露量： $\text{AUC}=1558\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ ：ヒトにDTG 50mgを1日1回投与した時に予想される曝露量の29倍)。

サルの38週間の反復投与毒性試験では、瀕死状態であったため、DTG50mg/kg/日を投与しても腎所見はBUN(12.5倍)とクレアチニン(3.7倍)にとどまり、遠位尿細管などの拡張がわずかにみられた。無毒性量は15mg/kg/日と推定された。試験終了時におけるDTG15mg/kg/日投与時の曝露量(雌雄平均)は39 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、ヒトにDTG50mgを1日1回投与した時に予想される曝露量の0.7倍であった。

109)承認時評価資料：毒性試験

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装／関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱い上の注意

包装/
関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製薬情報概要作成年月

●骨髄及びリンパ節への毒性(ラット、サル)¹⁰⁹⁾

サルの4週間の反復投与毒性試験では、雌サルにおいてドルテグラビル(DTG) 100mg/kg/日投与により、赤血球数が0.91倍となったが、組織病理学的所見はみられなかった。無毒性量は50mg/kg/日と推定された。試験終了時におけるDTG50mg/kg/日投与時の曝露量(雌雄平均)は132 μ g・h/mLであり、ヒトにDTG 50mgを1日1回投与した時に予想される曝露量の2倍であった。

ラットの26週間の反復投与毒性試験において、骨髄又はリンパ節に対する治療関連有害作用は認められなかった。サルによる毒性試験において血液学的変化が観察されたのは、DTGの直接的な作用というよりもむしろ、消化管毒性(萎縮及び出血を含む)、体重減少、食欲不振などを引き起こした場合に限られており、骨髄に対しても消化管毒性以外は影響を及ぼさなかった。

109)承認時評価資料: 毒性試験

3)ドルテグラビル 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)¹⁰⁹⁾

試験系	動物種	投与経路 (投与期間)	ドルテグラビル 投与量(mg/kg/日)	ドルテグラビル 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

ドルテグラビル(DTG)は、授乳ラットの乳汁中に分泌される。分娩後10日の授乳ラットにDTG50mg/kgを経口投与後、乳汁中の放射性炭素濃度は、母動物の血中濃度の2倍に上昇した。

109)承認時評価資料: 毒性試験

4)ドルテグラビル 幼若動物毒性試験(ラット)¹⁰⁹⁾

試験系	動物種	投与経路 (投与期間)	ドルテグラビル 投与量(mg/kg/日)	ドルテグラビル 無毒性量(mg/kg/日)
幼若動物	ラット	経口 (出生後4~66日)	0.5, 2, 75	2

109)承認時評価資料: 毒性試験

5) ドルテグラビル その他の特殊毒性¹⁰⁹⁾

① 遺伝毒性試験 (*in vivo*、ラット)

細菌を用いる復帰突然変異試験及びL5178Y細胞を用いるマウスリンフォーマ試験、なら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 (DTG) は遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発しなかった。

② がん原性試験 (マウス、ラット)

マウス及びラットにドルテグラビル (DTG) 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、CD-1マウスで7.5、25及び500mg/kg/日、Sprague Dawley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、生存率に関する影響はなく、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は認められなかった。

③ 局所刺激性試験 (*in vitro*、マウス)

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 (DTG) は軽微また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、DTGは皮膚感作性を示さなかった。

④ 免疫毒性試験 (ラット)

● 成体動物

成体ラットにT細胞依存性抗体産生 (TDAR) 試験を実施し、免疫毒性について評価した。ドルテグラビル (DTG) 1000mg/kg/日を1ヵ月間経口投与した結果、keyhole limpet hemocyanin (KLH) 抗体に対する影響は認められなかった。したがって、TDARに対するDTGの免疫抑制作用は示されなかった (ラットの4週間の毒性試験における曝露量は、ヒトにDTG50mg/日を1日1回投与した時に予想される曝露量の33倍)。

● 幼若動物

RAG1/2に対するドルテグラビル (DTG) の作用を検討するために、幼若ラットに幼若動物毒性試験を実施した結果、TDARにより測定される免疫能、末梢血におけるリンパ球サブセット数及びCD4/CD8T細胞受容体Vβ領域に対するDTGの影響は認められなかった。無毒性量は、75mg/kg/日と推定された。

⑤ 光毒性試験 (ラット、カニクイザル)

ドルテグラビル (DTG) の吸収スペクトラムは、UVA/UVB領域の最大ピークが258nmであるとする、310、325、340nm (最小ピーク) である。Balb/c 3T3線維芽細胞を用いたNeutral Red Uptake分析の結果、溶媒への溶解率が最大となった時点で光毒性が認められたが、Long-Evans系ラットを用いた *in vivo* 試験では、3日間、DTGを最大1000mg/kg/日投与しても、皮膚の光毒性はみられなかった。また、Sprague Dawleyラットにおいては6ヵ月間、カニクイザルにおいては38週間、DTGを反復経口投与した結果、眼部又は皮膚にDTGに関連した毒性は認められなかった。

109) 承認時評価資料: 毒性試験

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
上の注意

包装
主要文献
関連情報

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

(2) リルピピリン

1) リルピピリン 単回投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ)¹⁰⁹⁾

動物種	投与経路	無毒性量(mg/kg)
マウス	経口	≦1600
ラット	経口	≦800
イヌ	経口	≦80

109)承認時評価資料: 毒性試験

2) リルピピリン 反復投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ、カニクイザル)^{109)、110)}

動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	3ヵ月間 経口投与	20、80、320	20	80≦: 体重増加、摂餌量増加、肝重量増加、肝臓: 肝細胞肥大 320: RBC減少、Hb減少、Ht減少、網状赤血球数増加(雌)、 WBC減少(雄)、ALP上昇、ALT上昇、Ca増加、無機リン酸塩 増加、尿素増加(雌)、Chol増加(雌)、TP上昇(雌)、Alb増加 (雌)、肝臓: 肝細胞空胞化、単細胞壊死、クッパー細胞色素沈 着/増殖、ペルオキシソーム増殖、腎臓: 腎症(雌)、副腎: 索状 帯の濃染細胞質/腫脹細胞増加(雄)、副腎皮質X帯減少(雌)、 褐色変性増加(雌)、卵巣: 黄体産生低下、子宮内膜への顆粒 球浸潤減少、肝臓及び脾臓での髓外造血、骨髓球系/赤芽球 系の比増加
ラット	1ヵ月間 経口投与	0、10、40、 160	10	40≦: 甲状腺重量増加、肝重量増加、甲状腺: 濾胞肥大 160: 下垂体重量増加
ラット	6ヵ月間 経口投与	0、40、120、 400	推定できず	40: T ³ 低下(雄) 40≦: APTT延長(雄)、PT延長(雄)、好酸球減少(雌)、無機リン 酸塩増加(雌)、TG低下、T-Bil低下、Cr上昇(雄)、ALP上昇 (雄)、TSH上昇、T ⁴ 低下、甲状腺重量増加、甲状腺: びまん性 濾胞肥大、下垂体前葉: 腫脹細胞/空胞化細胞増加(雄) 120≦: Alb増加、無機リン酸塩増加(雄)、尿素増加(雄)、コル チコステロン減少、プロゲステロン増加、ACTH増加、肝重量 増加、肝臓: 肝細胞肥大 400: RBC減少(雄)、Hb減少(雄)、Ht減少(雄)、TP上昇(雌)、 T ³ 上昇(雄)、マクロファージの腫脹/空胞化
イヌ	1ヵ月間 経口投与	0、5、10、40	推定できず	5≦: プロゲステロン増加、卵巣重量増加、卵巣: 三次卵胞明 瞭化、ACTH増加 10≦: Alb減少、TP低下、TG低下、コルチゾール減少、副腎皮 質: 濃染細胞質/腫脹細胞増加、Oil Red O染色性低下、雌性 生殖器官/乳腺: 活性化、黄体産生、肝臓: 炎症反応(雄)、小 葉中心部肝細胞数増加、単核貪食細胞凝集、単細胞壊死、多 発性血管周囲線維化、多発性胆管増生 40: 体重減少、体重増加量抑制、摂餌量減少、RBC減少、Hb 減少、Ht減少、WBC増加、Chol増加、T-Bil増加、ALP上昇、 ALT上昇

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱上の注意

包装/関連情報/
主要文献

製造販売業者の氏名等/
製薬情報概要作成年月

(続き)

動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
イヌ	6か月間 経口投与	0, 5, 10, 40	推定できず	5: ALP上昇(雌) 5≤: ACTH増加、17α-ヒドロキシプロゲステロン増加、コルチゾール減少、卵巣重量増加、卵巣: 三次卵胞数増加 10: T-Bil上昇(雌)、ALP上昇 10≤: 副腎皮質: 濃染細胞質/腫脹細胞増加、Oil Red O染色性低下、雌性生殖器官: 活性化、肝臓: 色素沈着マクロファージの血管周囲への集簇、胆嚢上皮: 褐色色素沈着、精巣: ライディッヒ細胞肥大、卵巣: 閉鎖卵胞数増加 40: 体重減少、摂餌量減少、Chol増加、T-Bil上昇、卵巣: 退行黄体数増加、卵巣、子宮、膈: 腫脹
イヌ	12か月間 経口投与	0, 5, 10, 40	推定できず	5≤: 体重増加量抑制、17α-ヒドロキシプロゲステロン増加、コルチゾール減少 10≤: 肝臓: 肝細胞/毛細胆管の黄色色素沈着 40: RBC減少(雄)、Hb減少(雄)、Ht減少(雄)、Ca減少、T-Bil低下、無機リン酸塩増加(雌)、Cr増加(雄)、ALP上昇、胆嚢上皮: 褐色色素沈着、精巣: ライディッヒ細胞肥大、腎臓: 急性間質性腎炎(雄)、皮髄境界部の鉍質沈着(雌)
カニクイザル	8週間	0, 200, 500	推定できず	200≤: 17α-ヒドロキシプロゲステロン増加、プロゲステロン増加、甲状腺: 濾胞細胞肥大 500: アンドロステンジオン減少、DHEA減少、コルチゾール減少

109)承認時評価資料: 毒性試験

110)リルピビリン インタビューフォーム[2018年8月(第7版)]

3)リルピビリン 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)¹⁰⁹⁾

●受胎能及び初期胚発生に関する試験(ラット)

雄ラットに交配の10週間前から交配期間後3~4週間まで、リルピビリン(RPV) 100, 400, 1600mg/kg/日を1日1回、雌ラットに交配の2週間前から妊娠7日目まで、RPV40, 120, 400mg/kg/日を1日1回、経口投与した。雄動物で肝重量の増加、甲状腺重量の増加が認められた。雌動物では、400mg/kg/日まで影響は認められなかった。生殖能における無毒性量は、雄動物で1600mg/kg/日、雌動物で400mg/kg/日と考えられた。

●胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)

雌ラットに妊娠6日目~17日目まで、リルピビリン(RPV) 40, 120, 400mg/kg/日を1日1回経口投与した。母動物の中及び高用量群で体重増加抑制、摂餌量減少、甲状腺重量増加、胎児で腎盂拡張の増加が認められた。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は、40mg/kg/日と考えられた。

雌ウサギに妊娠6日目~19日目まで、RPV5, 10, 20mg/kg/日を1日1回経口投与した。胎児では、ウサギで通常みられる形態的変化の増加がわずかに認められたが、生物学的意義はない。母動物に対する無毒性量は20mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は10mg/kg/日と考えられた。

●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(ラット)

雌ラットに妊娠6日目~授乳20日目まで、0.5%(m/v) HPMCの水溶液に懸濁したリルピビリン(RPV) 40, 120, 400mg/kg/日を1日1回経口投与した。400mg/kg/日まで、母動物及びF1出生児に影響は認められなかった。母動物及びF1出生児に対する無毒性量は400mg/kg/日と考えられた。

109)承認時評価資料: 毒性試験

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
主要文献
関連情報

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱上の注意

包装/
主要文献
関連情報

製造販売業者の氏名等/
製剤情報概要作成年月

4) リルピピリン その他の特殊毒性¹⁰⁹⁾

① 遺伝毒性試験 (*in vitro*, *in vivo*)

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames試験、*in vitro*)、マウスリンフォーマTK試験 (*in vitro*)、マウスを用いた骨髄小核試験 (*in vivo*)の結果は、陰性であった。

② がん原性試験 (マウス、ラット)

マウス及びラットを用いたがん原性試験の結果、マウスで肝細胞腺腫及び癌、ラットで肝細胞腺腫、甲状腺濾胞細胞腺腫及び癌の発現率の増加が認められた。これらの発現は、げっ歯類に特異的であった。

③ 局所刺激性試験 (*in vitro*、ウサギ)

光毒性試験 (*in vitro*)、皮膚刺激性試験 (ウサギ)において、リルピピリン (RPV) は刺激性を示さず、マウス局所リンパ節試験においても遅発型過敏性は認められなかったが、*in vitro*において中等度の眼刺激性がみられた。

109)承認時評価資料: 毒性試験

Ⅷ. 有効成分に関する理化学的知見

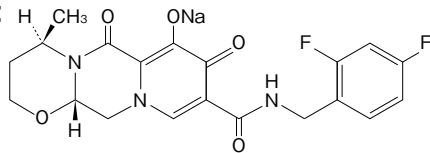
一般的名称：ドルテグラビルナトリウム (Dolutegravir Sodium)

化学名：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

分子式：C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅

分子量：441.36

化学構造式：



性状：白色～淡黄白色の粉末。水に溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

融点：1型結晶は約350℃で溶融と同時に分解する。

分配係数(logP)：2.16±0.01 (23℃)

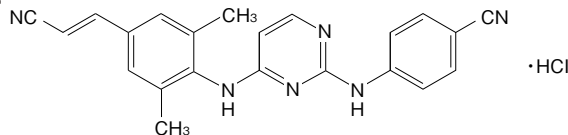
一般的名称：リルピビリン塩酸塩 (Rilpivirine Hydrochloride)

化学名：4-{{4-[(1*E*)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl}amino}pyrimidin-2-yl]amino}benzotrile monohydrochloride

分子式：C₂₂H₁₈N₆·HCl

分子量：402.88

化学構造式：



性状：白色の粉末。メタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約250℃で溶融と同時に分解する。

分配係数(logP)：4.86 (1-オクタノール/pH7.0リン酸緩衝液) (21℃)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
／
取扱い上の注意

包装／関連情報
／
主要文献

製造販売業者の氏名等
／
製品情報概要作成年月

IX. 製剤学的事項

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装／関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製情報概要作成年月

製剤の各種条件下における安定性¹¹¹⁾

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	24ヵ月	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ヵ月	HDPEボトル※		変化なし	
苛酷試験	温度	50℃、成り行き湿度	3ヵ月		HDPEボトル	変化なし
	凍結/融解	-20℃/30℃	1ヵ月		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：200W・h/m ² 以上			HDPEボトル	変化なし

※ 乾燥剤(シリカゲル)入りHDPEボトル

111)承認時評価資料: 製剤の安定性試験

X. 取扱い上の注意

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)

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

貯 法：室温保存

有効期間：3年

XI. 包装

30錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

XII. 関連情報

承認番号：23000AMX00836000

承認年月：2018年11月

国際誕生年月：2017年11月

薬価基準収載年月：2018年12月

販売開始年月：2018年12月

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。

21.3 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

21.4 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む)及び薬物相互作用のデータ等)を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

再審査期間満了年月：2024年11月(6年1日)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装／関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月

Ⅻ. 主要文献

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項／
取扱上の注意

包装／関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製造情報概要作成年月

- 1)承認時評価資料: 海外臨床試験(201636)
- 2)Woodcock, A., et al.: Value in Health 9(5), 320-333(2006)
- 3)承認時評価資料: 海外臨床試験(201637)
- 4)承認時評価資料: 海外臨床試験(SWORD-1(201636)及びSWORD-2(201637)試験の併合解析)
- 5)Llibre, J.M., et al.: Lancet 391(10123), 839-849(2018)
- 6)McComsey, G.A., et al.: AIDS 32(4), 477-485(2018)
- 7)承認時評価資料: 第I相試験(201676)
- 8)承認時評価資料: 第I相試験(ING115381)
- 9)承認時評価資料: リルピビリンの薬物動態の検討(TMC278-IFD4005)
- 10)承認時評価資料: 海外臨床試験(ING112276: SPRING-1)
- 11)承認時評価資料: 海外臨床試験(ING113086: SPRING-2)
- 12)承認時評価資料: 第Ⅲ相試験(TMC278-C209及びTCM278-C215の併合解析)
- 13)承認時評価資料: 第I相試験(201674)
- 14)Song, I. H., et al.: Clin Pharmacol Drug Dev 2(4), 342-348(2013)
- 15)承認時評価資料: 第I相試験(ING113097)
- 16)承認時評価資料: リルピビリンの薬物動態の検討(TMC278-C130)
- 17)Weller, S., et al.: Eur J Clin Pharmacol 70(1), 29-35(2014)
- 18)承認時評価資料: 海外第I相試験(ING113125)
- 19)承認時評価資料: リルピビリンの蛋白結合に関する検討(TMC278-NC112)
- 20)承認時評価資料: リルピビリンの薬物動態の検討(TMC278-C119)
- 21)承認時評価資料: 妊婦・産婦への投与
- 22)承認時評価資料: 分布に関する試験(2011N119355)
- 23)承認時評価資料: 海外臨床試験(ING111853)
- 24)Castellino, S., et al.: Antimicrob Agents Chemother 57(8), 3536-3546(2013)
- 25)Letendre, S. L., et al.: Clin Infect 59(7), 1032-1037(2014)
- 26)承認時評価資料: 海外臨床試験(ING116070)
- 27)Adams, J. L., et al.: Antivir Ther 18(8), 1005-1013(2013)
- 28)承認時評価資料: 海外臨床試験(ING115465)
- 29)Greener, B. N., et al.: J Acquir Immune Defic Syndr 64(1), 39-44(2013)
- 30)承認時評価資料: 海外臨床試験(ING116195)
- 31)承認時評価資料: 代謝に関する試験(RD2008/01339)
- 32)承認時評価資料: 代謝に関する試験(RD2008/00373)
- 33)承認時評価資料: リルピビリンの代謝に関する検討(TMC278-NC141)
- 34)承認時評価資料: 分布に関する試験(RD2008/00361)
- 35)承認時評価資料: 分布に関する試験(2011N112380)
- 36)承認時評価資料: 排泄に関する試験(2010N104937)
- 37)承認時評価資料: 排泄に関する試験(2013N161621)
- 38)Song, I. H., et al.: Ann Pharmacother 49(7), 784-789(2015)
- 39)承認時評価資料: 海外臨床試験(ING111855)
- 40)Song, I., et al.: Drug Alcohol Depend 133(2), 781-784(2013)
- 41)承認時評価資料: 海外臨床試験(ING115698)
- 42)Min, S., et al.: Antimicrob Agents Chemother 54(1), 254-258(2010)
- 43)承認時評価資料: 海外臨床試験(ING111322)
- 44)Song, I., et al.: J Acquir Immune Defic Syndr 55(3), 365-367(2010)
- 45)承認時評価資料: 海外臨床試験(ING111604)
- 46)Song, I.H., et al.: J Acquir Immune Defic Syndr 72(4), 400-407(2016)

- 47)承認時評価資料: 海外臨床試験 (201167)
 48)承認時評価資料: 海外臨床試験 (201102)
 49)Song, I., et al.: Br J Clin Pharmacol 72(1), 103-108(2011)
 50)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING111854)
 51)Song, I., et al.: J Clin Pharmacol 51 (2), 237-242(2011)
 52)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING111405)
 53)Song, I., et al.: Eur J Clin Pharmacol 70(10), 1173-1179(2014)
 54)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING114005)
 55)Song, I., et al.: Antimicrob Agents Chemother 55(7), 3517-3521(2011)
 56)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING111603)
 57)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING112934)
 58)Song, I., et al.: Antimicrob Agents Chemother 58(11), 6696-6700(2014)
 59)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING113068)
 60)Patel, P., et al.: J Antimicrob Chemother 66(7), 1567-1572(2011)
 61)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING111602)
 62)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING116898)
 63)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING112941)
 64)Song, I. H., et al.: Antimicrob Agents Chemother 57(9), 4394-4397(2013)
 65)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING115696)
 66)Dooley, K. E., et al.: J Acquir Immune Defic Syndr 62(1), 21-27(2013)
 67)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING113099)
 68)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING113096)
 69)Johnson, M., et al.: Br J Clin Pharmacol 78(5), 1043-1049(2014)
 70)承認時評価資料: 海外臨床試験 (ING115697)
 71)Song, I., et al.: Eur J Clin Pharmacol 72(6), 665-670(2016)
 72)承認時評価資料: ジダノシンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C106)
 73)承認時評価資料: テノホビルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C104)
 74)承認時評価資料: ダルナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C112)
 75)承認時評価資料: ロピナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C105)
 76)承認時評価資料: ラルテグラビルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C153)
 77)承認時評価資料: リファブチンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C125)
 78)承認時評価資料: リファンピシムとリルピビリンの相互作用(TMC278-C108)
 79)承認時評価資料: ケトコナゾールとリルピビリンの相互作用(TMC278-C127)
 80)承認時評価資料: オメプラゾールとリルピビリンの相互作用(TMC278-C114)
 81)承認時評価資料: アセトアミノフェンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C109)
 82)承認時評価資料: エチニルエストラジオール/ノルエチステロンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C136)
 83)承認時評価資料: アトルバスタチンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C116)
 84)承認時評価資料: クロルゾキサゾンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C139)
 85)承認時評価資料: シルデナフィルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C123)
 86)承認時評価資料: メサドンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C121)
 87)承認時評価資料: メトホルミンとリルピビリンの相互作用(TMC278IFD1004)
 88)Kakuda, T., et al.: J Clin Pharmacol 54(5), 563-573(2014)
 89)承認時評価資料: シメプレビルとリルピビリンの相互作用(TMC435-C114)
 90)承認時評価資料: ジゴキシムとリルピビリンの相互作用(TMC278IFD1001)
 91)承認時評価資料: リファブチンとリルピビリンの相互作用(TMC278IFD1003)
 92)承認時評価資料: ファモチジンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C140)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

 安全性薬理試験
 及び毒性試験

 有効成分に関する
 理化学的知見

 製剤学的事項
 取扱い上の注意

 包装
 主要文献
 関連情報

 製造販売業者の氏名等
 製品情報概要作成年月

XII. 主要文献

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱上の注意

包装／関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製情報概要作成年月

- 93)承認時評価資料: リルピビリンのQT間隔に対する作用(TMC278-C152)
94)承認時評価資料: リルピビリンのQT間隔に対する作用(TMC278-C131)
95)Pommier, Y., et al.: Nat Rev Drug Discov 4(3), 236-248(2005)
96)McCull, D.J., et al.: Antiviral Res 85(1), 101-118(2010)より改変
97)Azijn, H., et al.: Antimicrob Agents Chemother 54(2), 718-727(2010)
98)リルピビリンの作用機序(ヤンセンファーマ株式会社: 社内資料: TMC278-1646-0005343)
99)承認時評価資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(ING111762)
100)承認時評価資料: 薬効を裏付ける試験成績—抗ウイルス作用—
101)承認時評価資料: *in vitro*での評価試験
102)承認時評価資料: 交差耐性
103)承認時評価資料: リルピビリンの抗ウイルス作用
104)承認時評価資料: リルピビリンの薬剤耐性(*in vitro*)
105)承認時評価資料: リルピビリンの薬剤耐性(*in vitro* 及び *in vivo*)
106)承認時評価資料: リルピビリンの交差耐性
107)承認時評価資料: ドルテグラビルとリルピビリン併用の抗ウイルス作用
108)承認時評価資料: 薬理試験
109)承認時評価資料: 毒性試験
110)リルピビリン インタビューフォーム[2018年8月(第7版)]
111)承認時評価資料: 製剤の安定性試験

XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：ヴィーブヘルスケア株式会社
 東京都港区赤坂1-8-1
<http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/index.html>

販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
 東京都港区赤坂1-8-1
<http://jp.gsk.com>

文献請求先及び問い合わせ先：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
 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)

XV. 作成又は改訂年月

2022年7月改訂

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装／関連情報
主要文献

製造販売業者の氏名等
製品情報概要作成年月



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

大阪市中央区道修町3-1-8