

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（2018年）に準拠して作成

HIVインテグラーゼ阻害剤

デビケイ錠50mg

Tivicay Tablets ドルテグラビルナトリウム錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 ドルテグラビルナトリウム52.6mg（ドルテグラビルとして50mg）
一般名	和名：ドルテグラビルナトリウム（JAN） 洋名：Dolutegravir Sodium（JAN）、dolutegravir（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年 3月24日 薬価基準収載年月日：2014年 4月17日 販売開始年月日：2014年 4月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィーブヘルスケア株式会社 販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社 プロモーション提携：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス TEL 0120-066-525（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://viiivhealthcare.com/ja-jp/">https://viiivhealthcare.com/ja-jp/</a>

本IFは2024年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IF とは

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

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

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

### 3. IF の利用にあたって

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
2. 製品の治療学的特性	1	9. 溶出性	8
3. 製品の製剤学的特性	2	10. 容器・包装	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(2) 包装	9
(1) 承認条件	3	(3) 予備容量	9
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(4) 容器の材質	9
6. RMPの概要	3	11. 別途提供される資材類	9
II. 名称に関する項目	4	12. その他	9
1. 販売名	4	V. 治療に関する項目	10
(1) 和名	4	1. 効能又は効果	10
(2) 洋名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(3) 名称の由来	4	3. 用法及び用量	10
2. 一般名	4	(1) 用法及び用量の解説	10
(1) 和名（命名法）	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(2) 洋名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	11
(3) ステム（stem）	4	5. 臨床成績	12
3. 構造式又は示性式	4	(1) 臨床データパッケージ	12
4. 分子式及び分子量	4	(2) 臨床薬理試験	13
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(3) 用量反応探索試験	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(4) 検証的試験	21
III. 有効成分に関する項目	5	(5) 患者・病態別試験	39
1. 物理化学的性質	5	(6) 治療的使用	39
(1) 外観・性状	5	(7) その他	39
(2) 溶解性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	40
(3) 吸湿性	5	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	40
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	2. 薬理作用	40
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 作用部位・作用機序	40
(6) 分配係数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	41
(7) その他の主な示性値	5	(3) 作用発現時間・持続時間	41
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII. 薬物動態に関する項目	42
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 血中濃度の推移	42
IV. 製剤に関する項目	7	(1) 治療上有効な血中濃度	42
1. 剤形	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	42
(1) 剤形の区別	7	(3) 中毒域	44
(2) 製剤の外観及び性状	7	(4) 食事・併用薬の影響	44
(3) 識別コード	7	2. 薬物速度論的パラメータ	44
(4) 製剤の物性	7	(1) 解析方法	44
(5) その他	7	(2) 吸収速度定数	44
2. 製剤の組成	7	(3) 消失速度定数	44
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	7	(4) クリアランス	44
(2) 電解質等の濃度	7	(5) 分布容積	44
(3) 熱量	7	(6) その他	44
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	3. 母集団（ポピュレーション）解析	45
4. 力価	8	(1) 解析方法	45
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	(2) パラメータ変動要因	45
6. 製剤の各種条件下における安定性	8		

4. 吸収	46	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>69</b>
5. 分布	46	1. 薬理試験	69
(1) 血液－脳関門通過性	46	(1) 薬効薬理試験	69
(2) 血液－胎盤関門通過性	47	(2) 安全性薬理試験	69
(3) 乳汁への移行性	47	(3) その他の薬理試験	70
(4) 髄液への移行性	47	2. 毒性試験	70
(5) その他の組織への移行性	47	(1) 単回投与毒性試験	70
(6) 血漿蛋白結合率	47	(2) 反復投与毒性試験	70
6. 代謝	48	(3) 遺伝毒性試験	71
(1) 代謝部位及び代謝経路	48	(4) がん原性試験	71
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種、寄与率	48	(5) 生殖発生毒性試験	71
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	49	(6) 局所刺激性試験	72
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	49	(7) その他の特殊毒性	72
7. 排泄	49	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>73</b>
8. トランスポーターに関する情報	49	1. 規制区分	73
9. 透析等による除去率	49	2. 有効期間	73
10. 特定の背景を有する患者	50	3. 包装状態での貯法	73
11. その他	51	4. 取扱い上の注意	73
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	<b>52</b>	5. 患者向け資材	73
1. 警告内容とその理由	52	6. 同一成分・同効薬	73
2. 禁忌内容とその理由	52	7. 国際誕生年月日	73
3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	52	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	73
4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	52	9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	73
5. 重要な基本的注意とその理由	52	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	74
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	54	11. 再審査期間	74
(1) 合併症・既往歴等のある患者	54	12. 投薬期間制限に関する情報	74
(2) 腎機能障害患者	54	13. 各種コード	74
(3) 肝機能障害患者	54	14. 保険給付上の注意	74
(4) 生殖能を有する者	54	<b>XI. 文献</b>	<b>75</b>
(5) 妊婦	55	1. 引用文献	75
(6) 授乳婦	56	2. その他の参考文献	77
(7) 小児等	56	<b>XII. 参考資料</b>	<b>78</b>
(8) 高齢者	56	1. 主な外国での発売状況	78
7. 相互作用	57	2. 海外における臨床支援情報	85
(1) 併用禁忌とその理由	57	(1) 妊婦に関する海外情報	85
(2) 併用注意とその理由	57	(2) 小児等に関する記載	86
8. 副作用	61	<b>XIII. 備考</b>	<b>88</b>
(1) 重大な副作用と初期症状	62	その他の関連資料	88
(2) その他の副作用	62		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	67		
10. 過量投与	68		
11. 適用上の注意	68		
12. その他の注意	68		
(1) 臨床使用に基づく情報	68		
(2) 非臨床試験に基づく情報	68		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

現在のヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus：HIV）感染症の治療の原則は、3 剤以上の抗 HIV 薬を併用する抗レトロウイルス療法（combinational Anti-Retroviral Therapy：cART）であるが、様々な既存の抗 HIV 薬に耐性を示す HIV 株の出現及び抗 HIV 薬による長期毒性が問題となっており、新規薬剤の開発が必要とされている。また、HIV 感染症の治療には患者が服薬の重要性を理解して治療を継続すること（アドヒアランス）が重要であり、近年は 1 日 1 回の服薬で済む抗 HIV 薬が多く開発されている。これにより早期の治療開始で得られる利益がリスク（副作用による QOL の低下、アドヒアランスの低下による薬剤耐性出現等）を上回るようになり、早期の治療開始が推奨されている。

2008 年より国内で 2 剤の HIV インテグラーゼ阻害剤が承認され、これらの薬剤の臨床試験成績では、抗 HIV 薬による治療経験の有無にかかわらず良好なウイルス学的効果と忍容性が認められた。HIV インテグラーゼ阻害剤は抗 HIV 治療における新しい選択肢であることが確認された一方で、臨床的な薬剤耐性や交差耐性が報告されており、また薬物間相互作用や内服簡便性の面からも、より多くのニーズを満たす薬剤の開発が望まれていた。

このような背景の中で、ドルテグラビルナトリウム（以下、ドルテグラビル又は本剤）は、塩野義製薬株式会社とグラクソ・スミスクライン株式会社（後にヴィーブヘルスケア株式会社）の合弁会社により研究開発された新規の HIV インテグラーゼ阻害剤である。HIV インテグラーゼ阻害剤は、宿主細胞のデオキシリボ核酸（DNA）へのウイルスゲノムの組込みに関与する HIV インテグラーゼの触媒活性を阻害する。本剤は、2007 年に海外第 I 相臨床試験を開始し、その後 2010 年から第Ⅲ相試験が実施された。海外第Ⅲ相試験では、抗 HIV 薬による治療経験のない患者を含めた幅広い成人 HIV 感染症患者を対象として、本剤の 1 日 1 回投与での有効性及び安全性が認められ、さらに耐性変異の発現頻度が低いことが確認された。本剤は、既存の HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を示す多くの HIV 分離株に対しても効果を発揮することができるため、抗 HIV 薬による治療経験の有無にかかわらず、また、様々なクラスの抗 HIV 薬に耐性を有する多くの患者にとって重要な選択肢となる。本剤は食事と関係なく 1 日 1 回\*1 錠の投与が可能であり、薬物動態学的増強因子（ブースター）の併用が不要であることから、アドヒアランスの向上も期待できる。

Tivicay<sup>TM</sup>（ドルテグラビル）50mg フィルムコーティング錠は、2013 年 8 月 12 日に米国で販売承認を取得後、2020 年 4 月現在までに 100 カ国で承認されている。

今般、国内において、「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて（平成 10 年 11 月 12 日付 医薬審 1015 号）」に基づき、米国における承認申請資料を用いて新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請を行った。

日本国内において 2013 年 9 月に希少疾病医薬品指定申請をうけ、2014 年 3 月に製造販売承認を取得した。

※本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) テビケイは、抗 HIV 治療の有無やウイルス量に関わらず、良好なウイルス学的効果及び忍容性が認められた HIV インテグラーゼ阻害剤である。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（4）検証的試験」の項参照）
- (2) 既存の HIV インテグラーゼ阻害剤をはじめ、他の既存の抗 HIV 薬に耐性を示す HIV に対してもウ

## I. 概要に関する項目

- ウイルス学的効果が期待できる。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（4）検証的試験」の項参照）
- (3) 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 822 例を対象とした海外二重盲検比較試験（ING113086 試験）において、411 例にドルテグラビル 50mg（1 日 1 回投与）とヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 2 剤を併用投与した。HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合は投与 48 週後及び 96 週後でそれぞれ 88% 及び 81% であり、対照群（投与 48 週後：85%、投与 96 週後：76%）と比較してドルテグラビル投与群の非劣性が示された。
- 同様に、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 833 例を対象とした海外二重盲検比較試験（ING114467 試験）において、414 例にドルテグラビル 50mg（1 日 1 回投与）とアバカビル/ラミブジン配合剤を併用投与した結果、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、投与 48 週後で 88% であり、対照群（81%）と比較してドルテグラビル投与群の非劣性が示された。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（4）検証的試験」の項参照）
- (4) 抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない HIV 感染症患者 715 例を対象とした海外二重盲検比較試験（ING111762 試験）において、354 例に背景療法とドルテグラビル 50mg（1 日 1 回投与）を併用投与した。投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合はドルテグラビル投与群が 71% で、対照群（64%）と比較してドルテグラビル投与群の非劣性が認められた。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（4）検証的試験」の項参照）
- (5) 海外の臨床試験<sup>注）</sup>において、1571 例中 508 例（32.3%）に副作用が認められ、その主な副作用は悪心、下痢、頭痛であった。重大な副作用として、薬剤性過敏症症候群、肝機能障害、黄疸が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

注）日本人患者における臨床試験成績は得られていないため、副作用の頻度は成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績（6 試験：ING112276、ING113086、ING114467、ING112961、ING112574、ING111762）に基づき記載した。

## 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

本剤は「HIV 感染症」を予定効能又は効果として 2013 年 9 月 13 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：（25 薬）第 314 号）を受けている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

## (1) 承認条件

## 21. 承認条件

- 21.1 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。
- 21.2 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。
- 21.3 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申請書添付資料として提出すること。

## (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

## 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

提出年月：令和4年12月

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"><li>・薬剤性過敏症症候群</li><li>・肝機能障害、黄疸</li><li>・免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・神経管閉鎖障害</li><li>・筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）</li><li>・腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・日本人 HIV 感染症患者における安全性</li><li>・長期使用</li><li>・妊婦、授乳婦</li></ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"><li>・使用実態下における有効性</li><li>・長期使用時における有効性（薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む）</li></ul>		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画		リスク最小化計画
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討（及び実行）		通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査		追加のリスク最小化活動 なし
有効性に関する調査・試験の計画		
・一般使用成績調査		

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



## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

テビケイ錠 50mg

(2) 洋名

Tivicay Tablets 50mg

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ドルテグラビルナトリウム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

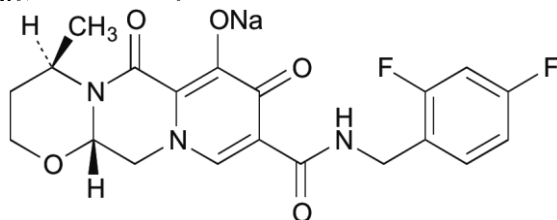
Dolutegravir Sodium（JAN）

dolutegravir（INN）

(3) ステム（stem）

HIV インテグラーゼ阻害剤：-tegravir

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：441.36

### 5. 化学名（命名法）又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：GSK1349572

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色～淡黄白色の粉末

#### (2) 溶解性

水に溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

各種溶媒に対するドルテグラビルナトリウムの溶解度（25℃）

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

1 8時間後に採取した人工胃液を4時間平衡化した溶液

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

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

4 SGF：Simulated Gastric Fluid；人工胃液

#### (3) 吸湿性

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

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

1 型結晶は約 350℃で溶融と同時に分解する。

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa=8.2

#### (6) 分配係数

Log P：2.16±0.01（23℃）

#### (7) その他の主な示性値

pH=10.1（21℃における飽和溶液）

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

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目




### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

黄色のフィルムコーティング錠

販 売 名	表 (直 径)	裏	側 面 (厚 さ)	質 量
テビケイ錠 50mg	 (約 9.1mm)		 (約 4.7mm)	309mg

#### (3) 識別コード

表示部位：錠剤／表示内容：SV572

#### (4) 製剤の物性

硬度：10-15kp

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分：

1錠中にドルテグラビルナトリウム 52.6mg（ドルテグラビルとして 50mg）含有する。

添加剤：

D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、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

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験		25℃、60%RH 30℃、65%RH	24 箇月	HDPE ボトル	性状 類縁物質 溶出性 含量	変化なし
加速試験		40℃、75%RH	6 箇月	HDPE ボトル		変化なし
苛酷 試験	温度	50℃、成り行き湿度	3 箇月	HDPE ボトル		変化なし
	温度・湿度	40℃、75%RH	3 箇月	HDPE ボトル (開栓)		変化なし
	凍結/融解	-20℃/30℃	1 箇月	HDPE ボトル		変化なし
	光	総照度：120 万 lx・h 以上 総放射エネルギー：200 W・h/m <sup>2</sup> 以上		HDPE ボトル		変化なし

HDPE（高密度ポリエチレン）

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

#### 9. 溶出性

（方法）日局 溶出試験法 第2法（パドル法）

条 件：回転数 毎分 50 回転

試験液：ドデシル硫酸ナトリウムを 0.25w/v% 含有する pH6.8 の 0.01mol/L リン酸  
二水素ナトリウム緩衝液

（結果）ドルテグラビルの 30 分後の平均溶出率は 85% 以上であった。

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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

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

CRSF包装（プッシュアンドターンタイプ）の開け方

・ボトルのキャップを押しながら回し、キャップを取る。

### (2) 包装

30 錠 [瓶、バラ]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

ボトル：HDPE（高密度ポリエチレン）

キャップ：ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

HIV 感染症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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。

#### 【解説】

HIV は変異しやすいウイルスで、抗 HIV 薬の存在下では抗 HIV 薬が効果を示さないウイルス（薬剤耐性 HIV）に変異することがある。耐性変異は薬剤の効果に関連するので、抗 HIV 薬による治療を開始するにあたって、患者が薬剤耐性 HIV に感染していた場合には、十分な治療効果は期待できず治療失敗につながる可能性がある。海外で実施された本剤の臨床試験においても、HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異が認められた症例があった。以下に当該臨床試験の概要を示す。

#### SAILING（ING111762）試験<sup>1)</sup>

本試験は、抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に実施した。本剤が投与された患者の 1%（354 例中 4 例）で HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異が認められた。

#### VIKING-3（ING112574）試験<sup>2)</sup>

本試験は、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象に実施した。試験開始時から投与後 24 週までの血漿中 HIV RNA 変化量は、試験開始時に患者が有していた HIV インテグラーゼ耐性変異の種類及び数に関連しており、特に一次変異である Q148H/K/R に二つ以上の二次変異が加わると、著しく効果が低下することが報告された。

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。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞

ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。

＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞

ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者又は抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害薬の投与経験がない成人 HIV 感染症患者 35 例を対象に、ドルテグラビル 2mg、10mg、50mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間投与した二重盲検並行群間比較試験を実施したところ、ドルテグラビル 50mg 投与群の大部分の患者で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL に減少し、また 50mg 1 日 1 回投与群の患者の C<sub>t</sub> の値は濃度—反応曲線のプラトー上に位置し、これらのことから 50mg 1 日 1 回用量によって血漿中濃度は最大のウイルス学的効果を得るのに必要な濃度を上回ることが示唆された。

また、HIV インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象に、ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回投与又は 50mg 1 日 2 回投与を行ったオープンラベル試験を実施したところ、投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満だった患者の割合は、1 日 1 回投与群の 33% に対して 1 日 2 回投与群では 71% であり、治療薬と因果関係の否定できない有害事象は 1 日 1 回投与群で 26%、1 日 2 回投与群で 42% にみられたが、すべての事象がグレード 1 又は 2 であったことから、HIV インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する成人 HIV 感染症患者に対する投与量は 50mg 1 日 2 回が適切と考えられた。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

## 7. 用法及び用量に関連する注意

＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬（INSTI）以外の抗ヒト免疫不全ウイルス（HIV）薬による治療経験のある患者＞

7.1 本剤とエトラビルン（リトナビルでブーストしたアタザナビル、ダルナビル、ロピナビルと併用投与しない場合）、エファビレンツ、ネビラピン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を併用する場合は、本剤を 50mg 1 日 2 回に増量投与すること。[10.2、16.7.3 参照]

＜INSTI に対する耐性を有する患者＞

7.2 本剤とエトラビルンを併用する場合は、リトナビルでブーストしたアタザナビル、ダルナビル又はロピナビルのいずれかを併用投与すること。[10.2、16.7.3 参照]

7.3 本剤とエファビレンツ、ネビラピン、ホスアンプレナビルカルシウム水和物＋リトナビル、カルバマゼピン又はリファンピシンを併用しないこと。[10.2、16.7.3 参照]

## 【解説】

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照



## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

すべて海外で実施した臨床試験

Phase	試験番号	対 象	目 的	概 要	投与期間
第 I 相 (評価)	ING115381 試験 <sup>3)</sup>	健康成人 (日本人)	安全性、 薬物動態	単群、非盲検試験 10 例	1 回
第 I 相 (評価)	ING111856 試験 <sup>4)</sup>	健康成人	安全性 (心機能)	無作為化、部分盲検、 プラセボ対照、クロス オーバー試験 DTG 250mg 群 : 42 例	1 回
第 I 相 (評価)	ING113125 試験 <sup>5)</sup>	・重度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス : 30mL/min 未満) ・健康成人	薬物動態、 安全性	非盲検、 並行群間比較試験 重度腎機能障害患者/ 健康成人 : 8 例/8 例	1 回
第 I 相 (評価)	ING113097 試験 <sup>6)</sup>	・中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 : B) ・健康成人	薬物動態、 安全性	非盲検、並行群間比較、 2 期、適応的試験 中等度肝機能障害患者/ 健康成人 : 8 例/8 例	1 回
第 I / II 相 (評価)	P1093 試験 (ING112578 試験) <sup>7)</sup>	抗 HIV 薬による 治療経験のある小児 (12~18 歳未満)	有効性、 安全性、 薬物動態	非盲検試験 10 例	24 週間
前期 第 II 相 (評価)	ING111521 試験 <sup>8)</sup>	・抗 HIV 薬による 治療経験のない 成人 HIV 感染症患 者 ・抗 HIV 薬による治療 経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害 剤の投与経験のない 成人 HIV 感染症患 者	有効性、 安全性、 薬物動態	無作為化、二重盲検、 並行群間、用量設定、 プラセボ対照試験 DTG (2/10/50mg) 群 : 9/9/10 例 プラセボ : 7 例	10 日間
後期 第 II 相 (評価)	SPRING-1 試験 (ING112276 試験) <sup>9)</sup>	抗 HIV 薬による 治療経験のない 成人 HIV 感染症患 者	有効性、 安全性、 薬物動態	無作為化、並行群間、 用量設定試験 DTG (10/25/50mg) 群 <sup>注1)</sup> : 53/51/51 例 <sup>注1)</sup> EFV 群 : 50 例 非盲検での継続投与 : 138 例	96 週間
第 III 相 (評価)	SPRING-2 試験 (ING113086 試験) <sup>10)</sup>	抗 HIV 薬による 治療経験のない 成人 HIV 感染症患 者	有効性、 安全性	無作為化、二重盲検、 並行群間、非劣性試験 DTG 群 <sup>注1)</sup> : 411 例 RAL 群 <sup>注1)</sup> : 411 例	96 週間

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

Phase	試験番号	対 象	目 的	概 要	投与期間
第Ⅲ相 (評価)	SINGLE 試験 (ING114467 試験) <sup>1)</sup>	抗 HIV 薬による 治療経験のない 成人 HIV 感染症患者	有効性、 安全性	無作為化、二重盲検、 並行群間、非劣性試験 DTG+ABC/3TC群：414例 EFV/TDF/FTC群：419例	144 注2) 週間
第Ⅲ相 (評価)	SAILING 試験 (ING111762 試験) <sup>1)</sup>	抗 HIV 薬による 治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害 剤の投与経験のない HIV 感染症患者	有効性、 安全性	無作為化、二重盲検、 並行群間、非劣性試験 DTG群 <sup>注3)</sup> ：354例 RAL 群 <sup>注3)</sup> ：361 例	48 週間
後期 第Ⅱ相 (評価)	VIKING 試験 (ING112961 試験) <sup>12)</sup>	HIV インテグラーゼ阻 害剤に耐性を有する 成人 HIV 感染症患者	有効性	単群、非盲検、 パイロット試験 1日1回投与群 <sup>注3)</sup> ：27例 1日2回投与群 <sup>注3)</sup> ：24例	1日1回投与群： 96 週間 1日2回投与群： 48 週間
第Ⅲ相 (評価)	VIKING-3 試験 (ING112574 試験) <sup>2)</sup>	HIV インテグラーゼ阻 害剤に耐性を有する 成人 HIV 感染症患者	有効性	単群、非盲検試験 183例	24 週間
後期 第Ⅲ相 (評価)	FLAMINGO 試験 (ING114915 試験) <sup>13)</sup>	抗 HIV 薬による 治療経験のない 成人 HIV 感染症患者	有効性、 安全性	無作為化、非盲検、 並行群間、非劣性試験 DTG 50mg 群 <sup>注1)</sup> ：242 例 DRV 800mg/RTV 100mg 群 <sup>注1)</sup> ：242 例	96 週間

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

注1) ABC/3TC 又は TDF/FTC を併用

注2) 投与 96 週後以降は、非盲検下

注3) 他の抗 HIV 薬による背景療法を併用

## (2) 臨床薬理試験

### 単回投与試験：ING115381 試験（第Ⅰ相試験）<sup>3)</sup>

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

### TQT 試験：ING111856 試験（第Ⅰ相試験）<sup>4)</sup>

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

3) 社内資料：第Ⅰ相試験（ING115381）

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

4) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（ING111856）

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

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## V. 治療に関する項目

### (3) 用量反応探索試験

#### 〈外国人における成績〉

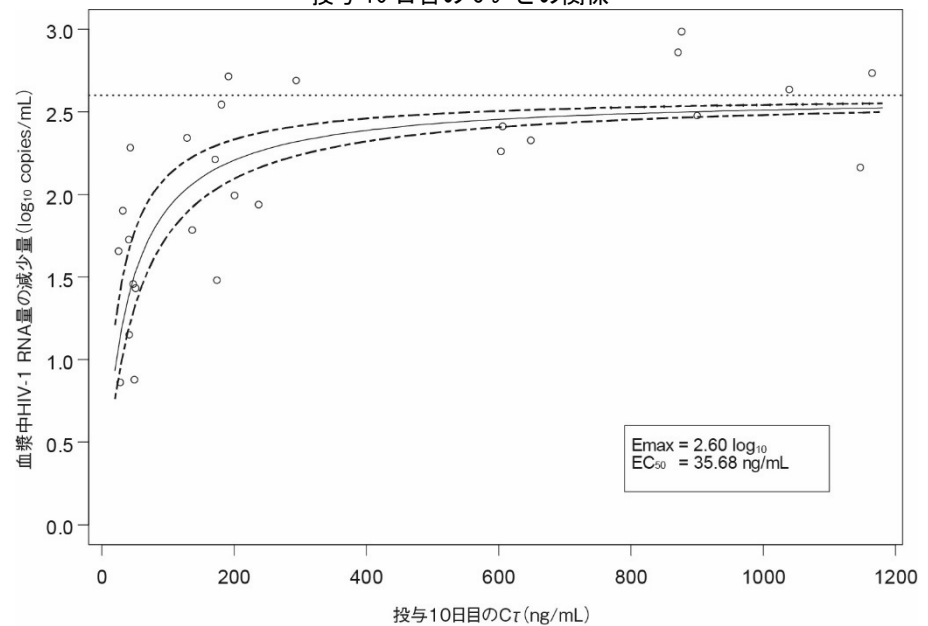
1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者又は抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験 (ING111521 試験) (前期第 II 相試験)<sup>8)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、前期第 II 相、並行群間比較、用量設定試験
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者</li> <li>・抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がなく、現在抗 HIV 薬の投与を受けていない成人 HIV 感染症患者 計 35 例</li> </ul>
試験方法	ドルテグラビル 2mg、10mg、50mg 又はプラセボを 1 日 1 回、10 日間投与した。
主な登録基準	CD4 陽性リンパ球数が 100/mm <sup>3</sup> 以上 HIV-1 RNA 量が 5000 copies/mL 以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がある者</li> <li>・ドルテグラビル投与開始前 30 日以内の放射線療法又は細胞傷害性化学療法剤での治療</li> <li>・ドルテグラビル投与開始前 30 日以内の免疫調節剤 (全身性コルチコステロイド、インターロイキン、インターフェロン等) 又は既知の抗 HIV 活性を有する薬剤 (ヒドロキシウレア又はホスカルネット等) による治療</li> <li>・Center for Disease Control and Prevention (CDC) カテゴリー C の患者 (全身療法を必要としないカポジ肉腫は除く)</li> </ul>
主要評価項目	投与 11 日目の血漿中 HIV-1 RNA のベースラインからの変化量 PK、PK/薬力学 (PD)、安全性、忍容性
主な副次評価項目	ウイルス学的効果、血漿中 HIV-1 RNA 量の変化
結果	<p>35 例の患者 (ドルテグラビル 2mg 投与群 9 例、10mg 投与群 9 例、50mg 投与群 10 例、プラセボ投与群 7 例) を組入れた。すべての用量のドルテグラビル投与群において、プラセボ群と比較して試験開始時から投与 11 日目までの血漿中 HIV-1 RNA 量の有意な減少が認められ (<math>p &lt; 0.001</math>、ANCOVA)、平均減少量は 1.51～2.46 log<sub>10</sub> copies/mL であった。さらに、ウイルス量の減少について、用量反応関係が認められた。ドルテグラビル 50mg 投与群の大部分の患者 (10 例中 7 例) で、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した。</p> <p>薬物動態のばらつきは変動係数の範囲 25～50% で、血漿中 HIV-1 RNA 量の減少は最大効果 (Emax) モデルを使用した時の次回投与直前の血中濃度 (concentration at the end of the dosing period : C<sub>τ</sub>) によって最も良好に予測できた。</p> <p>同モデルに基づくと、90% 有効濃度 (90% effective concentration : EC<sub>90</sub>) は 0.32 μg/mL と推定された。50mg 1 日 1 回投与群の患者の C<sub>τ</sub> 値の範囲は 0.60～1.17 μg/mL であり、この値は濃度-反応曲線のプラトー上に位置した。以上のデータから、50mg 用量によって、血漿中濃度は最大のウイルス学的効果を得るのに必要な濃度を上回ることが示唆された。</p>

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。〈未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者〉 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。〈インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者〉 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

結果  
(つづき)

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



実線：最良適合曲線、破線：95%信頼区間

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

8) 社内資料：海外臨床試験 (ING111521)

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

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## V. 治療に関する項目

### 2. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした並行群間比較用量設定試験 (SPRING-1 試験 : ING112276 試験)<sup>9)</sup> (後期第 II 相試験)

試験デザイン	多施設共同、部分盲検化、後期第 II 相、並行群間比較、用量設定試験																												
対象	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 205 例																												
試験方法	テノホビル/エムトリシタビン又はアバカビル/ラミブジンとの併用下で、ドルテグラビル 10mg、25mg、50mg 又はエファビレンツ 600mg を 1 日 1 回投与する群に 1 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割付けた。患者はスクリーニング時の HIV-1 RNA 量 (ウイルス量) 及び選択したヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の種類で層別化した。																												
主な登録基準	抗 HIV 薬による治療経験がなく (抗 HIV 薬による前治療期間が 10 日以内)、HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上かつ CD4 陽性リンパ球数が 200/mm <sup>3</sup> 以上で、スクリーニング時に耐性一次変異が認められない成人 HIV 感染症患者																												
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CDC カテゴリー C の患者 (全身療法を必要としないカポジ肉腫は除く)</li> <li>・ 6 箇月以内に肺炎又は肝炎の既往。慢性 B 型肝炎ウイルス感染 (HBs 抗原陽性)、無症候性慢性 C 型肝炎ウイルス感染症を含む</li> <li>・ ドルテグラビル投与開始前 28 日以内の放射線療法又は細胞傷害性化学療法剤での治療</li> <li>・ ドルテグラビル投与開始前 28 日以内の免疫調節剤 (全身性コルチコステロイド、インターロイキン、ワクチン又はインターフェロン等) による治療又は前観察期開始前 90 日以内の HIV-1 免疫ワクチンの接種</li> <li>・ ドルテグラビル投与開始前 28 日以内の抗 HIV-1 活性が報告されているヒドロキシウレア又はホスカルネット等による治療</li> </ul>																												
主要評価項目	投与 16 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合 (TLOVR 解析)																												
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与 16 週、24 週及び 48 週後の HIV 感染症の特定のウイルス学的及び免疫学的マーカーに及ぼす影響の経時的評価</li> <li>・ ドルテグラビルの PK パラメータ及び PK/PD 関係の特性分析</li> <li>・ ウイルス学的な治療失敗が認められた患者におけるドルテグラビル及び試験で使用する他の抗 HIV 薬に対するウイルス耐性出現の評価</li> <li>・ 安全性</li> </ul>																												
結果	<p style="text-align: center;"><b>血漿中 HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>ドルテグラビル 10mg 1 日 1 回 + 背景療法 (53 例)</th><th>ドルテグラビル 25mg 1 日 1 回 + 背景療法 (51 例)</th><th>ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 + 背景療法 (51 例)</th><th>エファビレンツ 600mg 1 日 1 回 + 背景療法 (50 例)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">例数 (%)</td></tr> <tr> <td>投与 16 週後</td><td>51/53 (96)</td><td>47/51 (92)</td><td>45/51 (88)</td><td>32/50 (64)</td></tr> <tr> <td>投与 24 週後</td><td>50/53 (94)</td><td>46/51 (90)</td><td>47/51 (92)</td><td>40/50 (80)</td></tr> <tr> <td>投与 48 週後</td><td>47/53 (89)</td><td>46/51 (90)</td><td>43/51 (84)</td><td>41/50 (82)</td></tr> </tbody> </table> <p>ドルテグラビル 3 群すべてで類似した安定的なウイルス学的効果が確認され、安全性パラメータでも明らかな用量-反応性の関係はみられなかったことから、最大用量である 50mg 1 日 1 回投与を HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者を対象とした第 III 相試験の用量として選択した。</p> <p>投与 16 週後までに認められた治験薬と因果関係の否定できない有害事象の発現頻度はドルテグラビル群 59/155 例 (38%)、エファビレンツ群 28/50 例 (56%) であった。治験薬と因果関係の否定できない重篤な有害事象はドルテグラビル 25mg 群の消化不良 (1 例) 及びエファビレンツ群の異常な夢、自殺企図、薬物不耐性、薬物過敏症 (各 1 例) であった。</p>					ドルテグラビル 10mg 1 日 1 回 + 背景療法 (53 例)	ドルテグラビル 25mg 1 日 1 回 + 背景療法 (51 例)	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 + 背景療法 (51 例)	エファビレンツ 600mg 1 日 1 回 + 背景療法 (50 例)	例数 (%)					投与 16 週後	51/53 (96)	47/51 (92)	45/51 (88)	32/50 (64)	投与 24 週後	50/53 (94)	46/51 (90)	47/51 (92)	40/50 (80)	投与 48 週後	47/53 (89)	46/51 (90)	43/51 (84)	41/50 (82)
	ドルテグラビル 10mg 1 日 1 回 + 背景療法 (53 例)	ドルテグラビル 25mg 1 日 1 回 + 背景療法 (51 例)	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 + 背景療法 (51 例)	エファビレンツ 600mg 1 日 1 回 + 背景療法 (50 例)																									
例数 (%)																													
投与 16 週後	51/53 (96)	47/51 (92)	45/51 (88)	32/50 (64)																									
投与 24 週後	50/53 (94)	46/51 (90)	47/51 (92)	40/50 (80)																									
投与 48 週後	47/53 (89)	46/51 (90)	43/51 (84)	41/50 (82)																									

9) 社内資料 : 海外臨床試験 (ING112276)

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

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

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。 <未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者> ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。 <インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者> ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

### 3. HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象とするオープンラベル試験 (VIKING : ING112961 試験) (後期第 II 相試験) <sup>12)</sup>

試験デザイン	多施設共同、オープンラベル、後期第 II 相、単群、パイロット試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者 計 51 例
試験方法	スクリーニング時の遺伝子型耐性検査結果に基づき、患者を 2 つのグループのいずれかに分類し、グループ毎の上限人数を設定することにより、広範わたる耐性ウイルスを有する患者が組み入れられるようにした。すなわち、遺伝子型グループ A は、Q148H/K/R 変異に加えて 1 ヶ所以上の Q148 に関連する二次耐性変異を有するウイルスが認められた患者とした。遺伝子型グループ B は、ラルテグラビル耐性に寄与する別の遺伝子型 [N155H 及び Y143H の変異による耐性獲得経路 (二次変異の有無を問わず)、又は Q148H/K/R 単一変異 (二次変異なし)] を有するウイルスが認められた患者とした。 患者には、治療失敗に至ったレジメンのうちラルテグラビル以外の薬剤と併用してドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 (コホート I) 又は 50mg 1 日 2 回 (コホート II) を 10 日間投与した。投与 11 日以降は最適化した背景療法 (コホート II では 1 剤以上の完全に活性を有する薬剤を含むこと) を併用しながら、ドルテグラビルを継続投与した。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上</li> <li>・抗 HIV 薬による治療経験があり、かつラルテグラビルによるウイルス学的な治療失敗に至っているか又はスクリーニングの 8 週間以上前にラルテグラビルによるウイルス学的な治療失敗に至っており、その後の治療法による治療に失敗している患者</li> <li>・スクリーニング時、ラルテグラビルに対する遺伝子型耐性が確認されている患者</li> <li>・スクリーニング時、HIV インテグラーゼ阻害剤以外の抗 HIV 薬 [核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、HIV 融合/侵入阻害剤] のうち、2 クラス以上でそれぞれ 1 剤以上に対して遺伝子型耐性又は表現型耐性が確認されている患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・エファビレンツ、ネビラピン、ホスアンプレナビル/リトナビル、又は tipranavir (国内未発売) /リトナビルを現在服用中である、及び/又は本試験中にこれらの薬剤投与が必要となることが予想される患者 (エトラビルン服用にはロビナビル/リトナビル、又はダルナビル/リトナビルの併用が必要)</li> <li>・過去 6 箇月以内に持続性又は臨床的に重大な膵炎又は肝炎の既往がある患者。無症候性の慢性 B 型肝炎又は C 型肝炎ウイルス (HBV、HCV) 感染症のある患者は除外しない</li> <li>・上部消化管出血の既往がある及び/又は活動性の消化性潰瘍を有する患者</li> <li>・CDC カテゴリー C の患者 (全身療法を必要としないカポジ肉腫は除く)</li> </ul>
主要評価項目	投与 11 日目の血漿中 HIV-1 RNA が 400 copies/mL 未満に達した患者又はベースラインから 0.7 log <sub>10</sub> copies/mL 以上減少した患者の割合 (TLOVR 解析)
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与 11 日目の血漿中 HIV-1 RNA のベースラインからの変化量</li> <li>・血漿中 HIV-1 RNA が 400 copies/mL 未満又は 50 copies/mL 未満に達した患者の割合 (TLOVR 解析)</li> <li>・治験実施計画書で規定されたウイルス学的な治療失敗の割合</li> <li>・CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化</li> <li>・安全性、忍容性</li> </ul>

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## V. 治療に関する項目

結果	患者背景	ドルテグラビル 1 日 1 回 投与 27 例	ドルテグラビル 1 日 2 回 投与 24 例
	CD4 陽性リンパ球数 中央値（範囲）	114（19, 729）/mm <sup>3</sup>	202（19, 528）/mm <sup>3</sup>
	血漿中 HIV-1 RNA 量 中央値（範囲）	4.48（2.64, 6.06） log <sub>10</sub> copies/mL	4.26（3.32, 5.84） log <sub>10</sub> copies/mL
	Q148 + ≥1	9 例（33%）	11 例（46%）
	N155 又は Y143 又はその他の インテグラーゼ変異	18 例（67%）	13 例（54%）
	ラルテグラビル Fold Change （FC） 中央値（範囲）	161（0.57, 165）	128（0.78, 183）
	ドルテグラビル Fold Change （FC） 中央値（範囲）	1.5（0.6, 35）	2.7（0.9, 9.5）
	前治療の抗ウイルス薬 中央値（範囲）	14（4, 21）年	15（3, 22）年
	背景療法の感受性スコア （Phenotypic Susceptibility Score : PSS）=0/1/≥2	12/7/8	1/9/14

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

結果  
(つづき)

主要評価項目（投与 11 日目の血漿中 HIV-1 RNA が 400 copies/mL 未満に達した患者又はベースラインから 0.7 log<sub>10</sub> copies/mL 以上減少した患者の割合）を満たした患者は、1 日 1 回投与群の 21/27 例（78%）に対して 1 日 2 回投与群では 23/24 例（96%）であった。

試験開始時から投与 11 日目までの HIV-1 RNA の変化量の平均値±標準偏差は、1 日 2 回投与群の-1.76±0.54 log<sub>10</sub> copies/mL に対して、1 日 1 回投与群は-1.45±0.77 log<sub>10</sub> copies/mL であり、両群間の差は-0.32 log<sub>10</sub> copies/mL（95%信頼区間：-0.57, -0.06）であった（p=0.017）。

投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、1 日 1 回投与群の 9/27 例（33%）に対して 1 日 2 回投与群では 17/24 例（71%）であった。

患者背景別の抗ウイルス効果：  
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合（投与 48 週後）

ベースライン時因子		ドルテグラビル 1 日 1 回投与 27 例 例/例（%） <sup>注 1)</sup>	ドルテグラビル 1 日 2 回投与 24 例 例/例（%） <sup>注 1)</sup>
HIV-1 RNA 量	< 100,000 copies/mL	4/ 8	6/ 7
	≥ 100,000 copies/mL	5/19（26）	11/17（65）
CD4 陽性リンパ球数	< 50/mm <sup>3</sup>	2/ 7	4/ 7
	≥ 50/mm <sup>3</sup>	7/20	13/17
投与 11 日目の背景療法の感受性スコア （Phenotypic Susceptibility Score : PSS）	0	1/12	1/ 1
	1	2/ 7	6/ 9
	2	3/ 5	8/11
	> 2	3/ 3	2/ 3
インテグラーゼの変異	Q148+2	0/3	1/2
	Q148+1	3/4	4/8
	混合	0/2	1/1
	N155	3/4	6/6
	Y143	3/12	4/6
	その他	0/2	1/1

注 1) 全体が 10 例未満は%表示せず

投与 48 週後の CD4 陽性リンパ球数の増加量（中央値）は 1 日 1 回投与群 102/mm<sup>3</sup>、1 日 2 回投与群 106/mm<sup>3</sup>であった。

投与 48 週後のウイルス学的な治療失敗例は、1 日 1 回投与群で 15/57 例（56%）、1 日 2 回投与群で 5/24 例（21%）に認められた。

治験薬と因果関係の否定できない有害事象は、1 日 1 回投与群は 7/27 例（26%）、1 日 2 回投与群で 10/24 例（42%）にみられたが、すべての事象がグレード 1 又は 2 であった。カットオフ時までの、ドルテグラビルと因果関係の否定できない有害事象を表に示す。カットオフ時の投与期間の中央値（平均値）は、1 日 1 回投与群では 59.8（86.4）週、1 日 2 回投与群では 49.3（49.0）週であった。

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。



## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	いずれかの群に認められた治験薬と因果関係の否定できない有害事象	
	ドルテグラビル 1日1回投与 27例 例(%)	ドルテグラビル 1日2回投与 24例 例(%)
計	7 (26)	10 (42)
下痢	2 (7)	1 (4)
胃食道逆流性疾患	1 (4)	0 (0)
悪心	1 (4)	0 (0)
嘔吐	1 (4)	0 (0)
皮膚感染	1 (4)	0 (0)
貧血	1 (4)	0 (0)
リンパ節症	1 (4)	0 (0)
疲労	1 (4)	0 (0)
易刺激性	1 (4)	0 (0)
不眠症	1 (4)	0 (0)
食欲減退	1 (4)	0 (0)
消化不良	0 (0)	1 (4)
上気道感染	0 (0)	1 (4)
尿路感染	0 (0)	1 (4)
インフルエンザ様疾患	0 (0)	1 (4)
味覚異常	0 (0)	1 (4)
頭痛	0 (0)	1 (4)
睡眠障害	0 (0)	1 (4)
顔のやせ	0 (0)	1 (4)
発疹	0 (0)	1 (4)
頻尿	0 (0)	1 (4)
起立性高血圧	0 (0)	1 (4)
治験薬と因果関係の否定できない重篤な有害事象は認められなかった。		

12) 社内資料：海外臨床試験 (ING112961)  
Eron JJ, et al. : J Infect Dis. 2013 ; 207 (5) : 740-748

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験〈外国人における成績〉

1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験 (SPRING-2 : ING113086) <sup>10)</sup>

## (第Ⅲ相試験)

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

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。〈未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者〉 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。〈インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者〉 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

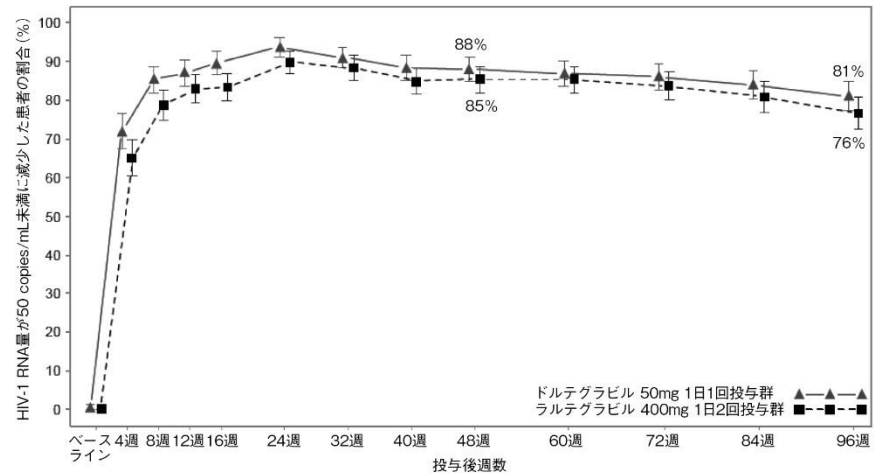
## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	投与 1 日目のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤背景療法の内訳				
		ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 (411 例)	ラルテグラビル 400mg 1 日 2 回 (411 例)	計 (822 例)	
	アバカビル/ラミブジン, n (%)	169 (41)	164 (40)	333	(41)
	テノホビル/エムトリシタビン, n (%)	242 (59)	247 (60)	489	(59)
	<p>主要評価項目である投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合は、ドルテグラビル投与群 88%、ラルテグラビル投与群 85%で、両群間の差<sup>注 1)</sup>は 2.5% (95%信頼区間: -2.2%, 7.1%) であった。両群間の差<sup>注 1)</sup>の 95%信頼区間の下限 (-2.2%) が-10%より大きかった (非劣性マージン 10%) ことから、ドルテグラビル群のラルテグラビル群に対する非劣性が確認された。また、副次評価項目である投与 96 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合は、ドルテグラビル投与群 81%、ラルテグラビル投与群 76%で、両群間の差<sup>注 1)</sup>は 4.5% (95%信頼区間: -1.1%, 10.0%) であった。両群間の差<sup>注 1)</sup>の 95%信頼区間の下限 (-1.1%) が -10%より大きかった (非劣性マージン 10%) ことから、ドルテグラビル群のラルテグラビル群に対する非劣性が確認された。</p>				
	結 果	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 + ヌクレオシド系逆転写 酵素阻害剤 2 剤 (411 例)		ラルテグラビル 400mg 1 日 2 回 + ヌクレオシド系逆転写 酵素阻害剤 2 剤 (411 例)	
		48 週	96 週	48 週	96 週
	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	361 例 (88%)	332 例 (81%)	351 例 (85%)	314 例 (76%)
	両群間の差 <sup>注 1)</sup> (95%信頼区間)	2.5% (-2.2%, 7.1%)	4.5% (-1.1%, 10.0%)	—	
	ウイルス学的な 治療失敗 <sup>注 2)</sup>	20 例 (5%)	22 例 (5%)	31 例 (8%)	43 例 (10%)
	<p>注 1) ベースラインの層別因子により調整 注 2) ウイルス学的効果が不十分のため、投与 48 週又は 96 週後までに背景療法の組合せを変更又は試験薬剤の投与を中止した症例、若しくは 48 週又は 96 週目に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例</p> <p>ドルテグラビル群における投与 96 週後の治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗は、22 例 (5%) であった。このうち、HIV インテグラーゼ阻害剤又はヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異は認められなかった。</p>				

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

結果  
(つづき)

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



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

注 1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子 [HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超) 及び背景療法のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤] で調整した。

注 2) 未調整

#### 患者背景別の抗ウイルス効果:

##### HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合 (投与 96 週後)

	ドルテグラビル (411 例) 例/例 (%)	ラルテグラビル (411 例) 例/例 (%)	両群間の差 <sup>注1)</sup> (95%信頼区間)
ベースライン時の HIV-1 RNA 量			
≤100,000 copies/mL	243/297 (82)	241/295 (82)	0.1 (-6.1, 6.3)
>100,000 copies/mL	89/114 (78)	73/116 (63)	15.1 (3.5, 26.8)
背景療法のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 <sup>注2)</sup>			
アバカビル/ ラミブジン	125/169 (74)	124/164 (76)	-1.6 (-11.0, 7.7)
テノホビル/ エムトリシタビン	207/242 (86)	190/247 (77)	8.3 (1.7, 15.5)

注 1) 未調整

注 2) 初回治療時のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤

投与 48 週後の CD4 陽性リンパ球数増加量の中央値は、ドルテグラビル群及びラルテグラビル群ともに 230/mm<sup>3</sup> であった。投与 96 週後の CD4 陽性リンパ球数増加量の中央値は、ドルテグラビル群 276.0/mm<sup>3</sup>、ラルテグラビル群 264.0/mm<sup>3</sup> であった。

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>副作用発現頻度は投与 48 週後、ドルテグラビル投与群で 116/411 例 (28%) であった。主な副作用は、悪心 40/411 例 (10%) 及び頭痛 18/411 例 (4%) であった。</p> <p>投与 96 週後における治験薬と因果関係の否定できない有害事象はドルテグラビル群で 124/411 例 (30%)、ラルテグラビル群で 124/411 例 (29%) で認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象はドルテグラビル群で 3 例 (不整脈、過敏症、肝炎各 1 例)、ラルテグラビル群で 5 例 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び痙攣 1 例、痙攣 1 例、失語症 1 例、細胞傷害性肝炎、過敏症、インフルエンザ及びリンパ節炎 1 例、下痢 1 例) であった。</p>
-------------	---

10) 社内資料：海外臨床試験 (ING113086)

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

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

### 2. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験 (SINGLE : ING114467) <sup>11)</sup> (第Ⅲ相試験)

試験デザイン	多施設共同、無作為化、層別化、二重盲検 (投与 96 週以降は、非盲検下)、ダブルダミー、実薬対照、第Ⅲ相、並行群間比較、非劣性試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験がなく、HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上の成人 HIV-1 感染症患者 833 例
試験方法	<p>患者を以下の投与群に無作為に割付けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ドルテグラビル 50 mg+アバカビル 600mg/ラミブジン 300mg 1 日 1 回投与群</li> <li>・エファビレンツ 600mg /テノホビル 300mg /エムトリシタビン 200mg 1 日 1 回投与群</li> </ul> <p>患者をベースライン時の HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下、又は 100,000 copies/mL 超) 及び CD4 陽性リンパ球数 (200/mm<sup>3</sup> 以下、又は 200/mm<sup>3</sup> 超) で層別化した。</p>
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・成人 HIV-1 感染症患者</li> <li>・スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上</li> <li>・抗レトロウイルス剤の 10 日以上の治療経験がない</li> <li>・HLA-B*5701 非保有者</li> <li>・クレアチニンクリアランス <math>\geq</math> 50mL/min</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CDC カテゴリー C の患者 (全身療法を必要としないカポジ肉腫、CD4 陽性リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 未満となった経験のある患者は除く)</li> <li>・肝機能障害</li> <li>・5 年以内の悪性腫瘍の既往又は悪性腫瘍を有する患者 (皮膚カポジ肉腫、基底細胞癌、切除済非侵襲性皮膚扁平上皮癌を除く)</li> <li>・前観察期開始前 90 日以内の HIV-1 免疫ワクチンの接種、前観察期開始前 28 日以内の放射線療法、細胞傷害性化学療法剤又は免疫調節剤での治療</li> <li>・ウイルス耐性のエビデンスがある</li> </ul>
主要評価項目	投与 48 週後までに HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合 (FDA が定義した Snapshot アルゴリズム解析)
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ウイルス抑制 (50 copies/mL 未満) までの時間</li> <li>・投与 96 週後及び投与 144 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合</li> <li>・投与 48 週後の CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量</li> <li>・投与 16 週以後かつ投与 24 週より前に、HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上となった患者の割合、投与 24 週後に HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上となった患者の割合</li> <li>・経時的な HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数の絶対値及びベースラインからの変化量</li> <li>・疾患進行 (HIV 関連症状、AIDS 及び死亡) の発生率</li> </ul>

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

結果

患者背景		ドルテグラビル＋アバカビル／ラミブジン（414 例）	エファビレンツ／テノホビル／エムトリシタビン（419 例）	計（833 例）
年齢	中央値	36 歳	35 歳	35 歳
	65 歳以上の患者	1 例	6 例	7 例
性別（男性の割合）		84%	85%	84%
人種（白人の割合）		69%	68%	68%
CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、中央値	334.5/mm <sup>3</sup>	339.0/mm <sup>3</sup>	338.0/mm <sup>3</sup>
	ベースライン時、 ＜200/mm <sup>3</sup> の患者の割合	14%	15%	14%
血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、中央値	4.67 log <sub>10</sub> copies/mL	4.70 log <sub>10</sub> copies/mL	4.68 log <sub>10</sub> copies/mL
	ベースライン時、 ＞100,000 copies/mL の患者の割合	32%	31%	32%
C 型肝炎ウイルスに陰性の患者の割合		93%	93%	93%
CDC カテゴリー A の患者の割合		83%	84%	83%

主要評価項目である投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、ドルテグラビル＋アバカビル／ラミブジン群 88%、エファビレンツ／テノホビル／エムトリシタビン群 81%で、両群間の差<sup>注)</sup>は 7.4%（95%信頼区間：2.5%，12.3%）であった。両群間の差<sup>注)</sup>の 95%信頼区間の下限（2.5%）が -10%より大きかった（非劣性マージン 10%）ことから、ドルテグラビル群の対照群に対する非劣性が確認された。ウイルス学的な治療失敗は、ドルテグラビル＋アバカビル／ラミブジン群の 5%及びエファビレンツ／テノホビル／エムトリシタビン群の 6%で認められた。

また、投与 96 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、ドルテグラビル＋アバカビル／ラミブジン群で 80%、エファビレンツ／テノホビル／エムトリシタビン群で 72%であった。両群間の差<sup>注)</sup>は 8.0%（95%信頼区間：2.3%，13.8%）であった。ウイルス学的な治療失敗は、ドルテグラビル＋アバカビル／ラミブジン群の 7%及びエファビレンツ／テノホビル／エムトリシタビン群の 8%で認められた。

さらに、投与 96 週後以降に非盲検下で継続投与を行った結果、144 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、ドルテグラビル＋アバカビル／ラミブジン群で 71%、エファビレンツ／テノホビル／エムトリシタビン群で 63%であった。両群間の差<sup>注)</sup>は 8.3%（95%信頼区間：2.0%，14.6%）であった。

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

ウイルス学的な治療失敗は、ドルテグラビル＋アバカビル／ラミブジン群の 10%及びエファビレンツ／テノホビル／エムトリシタビン群の 7%で認められた。

HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL にいたるまでに要した期間（中央値）は、ドルテグラビル＋アバカビル／ラミブジン群 28 日、エファビレンツ／テノホビル／エムトリシタビン群 84 日であった。

注) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子 [HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超）及び CD4 陽性リンパ球数（200/mm<sup>3</sup> 以下又は 200/mm<sup>3</sup> 超）] で調整した。

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## V. 治療に関する項目

結果  
(つづき)

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

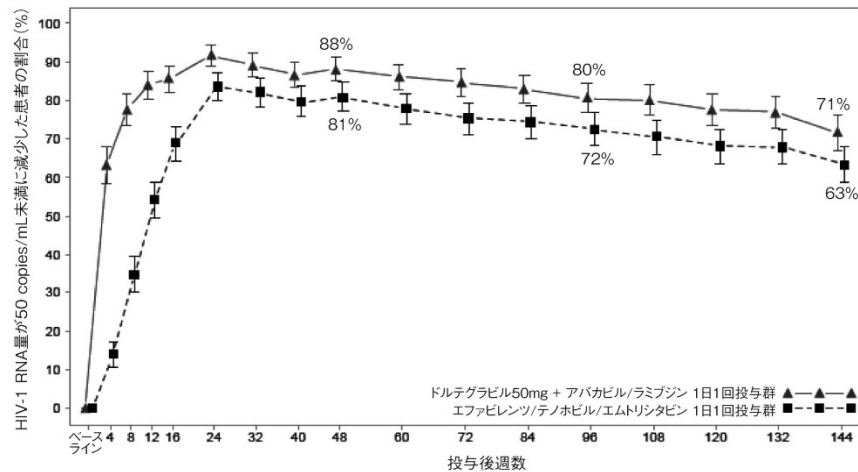
注 1) アバカビル 600mg・ラミブジン 300mg をエプジコム配合錠として 1 日 1 回投与

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

注 3) ベースラインの層別因子により調整

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

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



本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

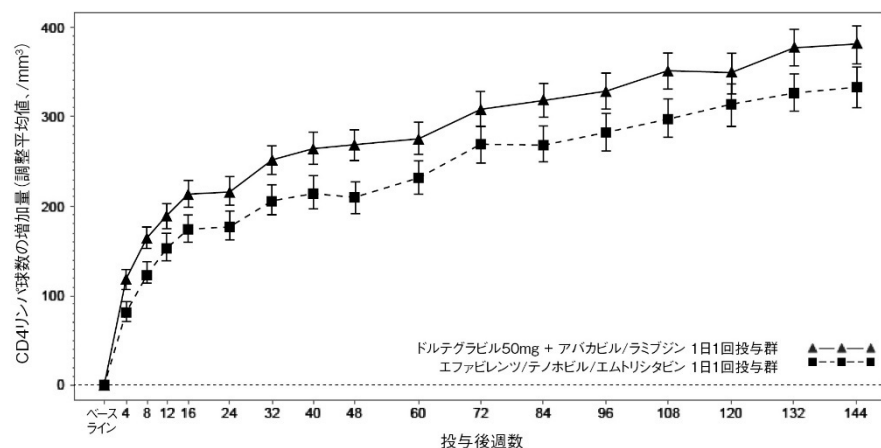
結果  
(つづき)患者背景別の抗ウイルス効果：HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した  
患者の割合（投与 48 週後、96 週後、144 週後）

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

注 1) 未調整

注 2) 加重最小二乗法で算出したカイ二乗統計量の p 値（片側）。p 値 ≤ 0.10 の場合に、各解析層別での割合の群間差の異質性が統計学的に有意であるとみなす。

ベースラインからの CD4 陽性リンパ球数の増加量



本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。



## V. 治療に関する項目

結果  
(つづき)

ベースラインからの CD4 陽性リンパ球数の増加量（平均値） （投与 48 週後、96 週後、144 週後）			
	例数	平均値 <sup>注)</sup> ± 標準誤差 (/mm <sup>3</sup> )	調整後の差 (95%信頼区間)
投与 48 週後			
ドルテグラビル＋アバカビル/ ラミブジン（414 例）	369	267.06 ± 9.054	58.90 (33.41, 84.40)
エファビレンツ/テノホビル/ エムトリシタビン（419 例）	344	208.16 ± 9.314	
p 値			< 0.001
投与 96 週後			
ドルテグラビル＋アバカビル/ ラミブジン（414 例）	341	325.33 ± 10.455	43.95 (14.34, 73.55)
エファビレンツ/テノホビル/ エムトリシタビン（419 例）	308	281.38 ± 10.866	
p 値			0.004
投与 144 週後			
ドルテグラビル＋アバカビル/ ラミブジン（414 例）	313	378.48 ± 10.988	46.91 (15.61, 78.20)
エファビレンツ/テノホビル/ エムトリシタビン（419 例）	270	331.57 ± 11.588	
p 値			0.003

注）試験開始時の統計量を共変量として、反復測定モデルを用いて調整した平均値

副作用発現頻度は投与 48 週後、ドルテグラビル＋アバカビル/ラミブジン投与群 180/414 例（43％）であった。主な副作用は、悪心 42/414 例（10％）、不眠 41/414 例（10％）及び浮動性めまい 28/414 例（7％）であった。

治験薬と因果関係の否定できない有害事象は、投与 144 週後までで、ドルテグラビル＋アバカビル/ラミブジン投与群 188/414 例（45％）、エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタビン投与群 287/419 例（68％）で認められた。

投与 144 週後までにいずれかの群で 5％以上に認められた 治験薬と因果関係の否定できない有害事象		
	ドルテグラビル ＋ アバカビル/ラミブジン (414 例)	エファビレンツ /テノホビル /エムトリシタビン (419 例)
計	188 (45)	287 (68)
浮動性めまい	29 ( 7)	140 (33)
異常な夢	27 ( 7)	67 (16)
悪心	45 (11)	49 (12)
不眠症	41 (10)	28 ( 7)
下痢	23 ( 6)	35 ( 8)
疲労	29 ( 7)	28 ( 7)
頭痛	24 ( 6)	31 ( 7)
発疹	4 (<1)	34 ( 8)

例数（％）

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

結果 (つづき)	投与 144 週までの治験薬と因果関係の否定できない重篤な有害事象はドルテグラビル＋アバカビル/ラミブジン投与群で薬物過敏症が 1 例及び骨壊死が 1 例、エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタビン投与群で 9 例（腎不全 1 例、失神 2 例、うつ病、殺人念慮及び自殺念慮 1 例、妄想症及び自殺念慮 1 例、過敏症 1 例、脳血管発作 1 例、幻視 1 例、双極 1 型障害 1 例）が認められた。
-------------	--

11) 社内資料：海外臨床試験（ING114467）

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

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

### 3. 抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（SAILING : ING111762）<sup>1)</sup>（第Ⅲ相試験）

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、第Ⅲ相、並行群間比較、非劣性試験
対象	2 クラス以上の抗 HIV 薬に対する耐性を有し、背景療法（合計で抗 HIV 薬 2 剤以内）の中で 1 剤の完全に有効な薬剤が利用可能である患者 715 例
試験方法	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回投与群又はラルテグラビル 400mg 1 日 2 回投与群に 1 : 1 の割合で無作為に割付けた。両剤とも治験責任医師が選択した背景療法と併用した。ベースライン時の HIV-1 RNA 量（50,000 copies/mL 以下、又は 50,000 copies/mL 超）、背景療法として治験責任医師が指定した完全に有効な薬剤の数（2 剤、又は 2 剤未満）、ダルナビルの投与（ダルナビル/リトナビルの投与を受けていないかダルナビル/リトナビルの投与を受けているがプロテアーゼ阻害剤に対する主要耐性変異がある、又はダルナビル/リトナビルの投与を受けておりプロテアーゼ阻害剤に対する主要耐性変異がない）で患者を層別化した。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・成人 HIV-1 感染症患者</li> <li>・抗レトロウイルス療法の治療経験がある</li> <li>・HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない</li> <li>・スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL より多い（HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL より多い場合を除いて、2 回連続して 400 copies/mL より多いこと）</li> <li>・2 クラス以上の抗レトロウイルス剤に耐性を示す患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング時の耐性検査の結果から背景療法として完全に活性を示す抗 HIV 薬がない患者</li> <li>・スクリーニング時の遺伝子型/表現型/指向性検査によるウイルス検査の結果がない患者</li> <li>・CDC カテゴリー C の患者（全身療法を必要としないカポジ肉腫、CD4 陽性リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 未満となった経験のある患者は除く）</li> <li>・Child-Pugh 分類で中等度から高度の肝機能障害</li> <li>・5 年以内の悪性腫瘍の既往又は悪性腫瘍を有する患者（皮膚カポジ肉腫、基底細胞癌、切除済非侵襲性皮膚扁平上皮癌、その他治験責任医師及び治験担当者が合意した局所腫瘍を除く）</li> <li>・前観察期開始前 90 日以内の HIV-1 免疫ワクチンの接種、前観察期開始前 28 日以内の放射線療法、細胞傷害性化学療法剤又は免疫調節剤での治療</li> <li>・ドルテグラビル初回投与前 28 日以内に <i>in vitro</i> で HIV-1 に活性があると報告のある薬剤（エンテカビルを除く）を使用した患者</li> </ul>
主要評価項目	投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合（FDA が定義した Snapshot アルゴリズム解析）

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## V. 治療に関する項目

主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与 48 週後までに、遺伝子型又は表現型に HIV インテグラーゼ阻害剤耐性のエビデンスを有するウイルスが認められた患者の割合</li> <li>・投与 24 週後に HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満又は 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合</li> <li>・経時的な HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数の絶対値及びベースラインからの変化量</li> <li>・疾患進行（HIV 関連症状、AIDS 及び死亡）の発生率</li> <li>・背景療法の薬剤に対するウイルスの遺伝子型又は表現型の耐性を発現した患者の割合</li> </ul>																																																							
結果	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">患者背景</th><th>ドルテグラビル (354 例)</th><th>ラルテグラビル (361 例)</th><th>計 (715 例)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">年齢</td><td>中央値</td><td>42 歳</td><td>43 歳</td><td>43 歳</td></tr> <tr> <td>65 歳以上の患者</td><td>6 例</td><td>6 例</td><td>12 例</td></tr> <tr> <td colspan="2">性別（男性の割合）</td><td>70%</td><td>66%</td><td>68%</td></tr> <tr> <td colspan="2">人種（白人の割合）</td><td>50%</td><td>49%</td><td>50%</td></tr> <tr> <td rowspan="2">CD4 陽性 リン パ球 数</td><td>ベースライン時、 中央値</td><td>204.5/mm<sup>3</sup></td><td>193.0/mm<sup>3</sup></td><td>200.0/mm<sup>3</sup></td></tr> <tr> <td>ベースライン時、 &lt;200/mm<sup>3</sup> の患者の 割合</td><td>49%</td><td>51%</td><td>50%</td></tr> <tr> <td rowspan="2">血漿 中 HIV-1 RNA 量</td><td>ベースライン時、 中央値</td><td>4.17 log<sub>10</sub> copies/mL</td><td>4.21 log<sub>10</sub> copies/mL</td><td>4.18 log<sub>10</sub> copies/mL</td></tr> <tr> <td>ベースライン時、 &gt;100,000 copies/mL の患者の割合</td><td>19%</td><td>20%</td><td>20%</td></tr> <tr> <td colspan="2">B 型肝炎及び C 型肝炎ウイ ルスに陰性の患者の割合</td><td>81%</td><td>75%</td><td>78%</td></tr> <tr> <td colspan="2">CDC カテゴリー A の 患者の割合</td><td>31%</td><td>32%</td><td>31%</td></tr> </tbody> </table> <p>投与 24 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合はドルテグラビル投与群 79%、ラルテグラビル投与群 70%であった [調整後の群間差 (95%信頼区間) : 9.7 (3.4, 15.9)]。CD4 陽性リンパ球数の増加量(平均値)はドルテグラビル投与群: 113.9/mm<sup>3</sup>、ラルテグラビル投与群 : 105.8/mm<sup>3</sup>であった。</p> <p>主要評価項目である投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の 64%に対して、ドルテグラビル投与群は 71%であり、両群間の差<sup>注)</sup>は 7.4% (95%信頼区間 : 0.7%, 14.2%)であった。両群間の差<sup>注)</sup>の 95%信頼区間の下限 (0.7%) が-12%より大きかった (非劣性マージン 12%) ことから、ドルテグラビル群のラルテグラビル群に対する非劣性が確認された。</p> <p>注) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子 [HIV-1 RNA 量 (50,000 copies/mL 以下又は 50,000 copies/mL 超)、背景療法の感受性スコア (PSS=2 又は PSS&lt;2) 及び背景療法にダルナビル使用の有無]で調整した。</p>				患者背景		ドルテグラビル (354 例)	ラルテグラビル (361 例)	計 (715 例)	年齢	中央値	42 歳	43 歳	43 歳	65 歳以上の患者	6 例	6 例	12 例	性別（男性の割合）		70%	66%	68%	人種（白人の割合）		50%	49%	50%	CD4 陽性 リン パ球 数	ベースライン時、 中央値	204.5/mm <sup>3</sup>	193.0/mm <sup>3</sup>	200.0/mm <sup>3</sup>	ベースライン時、 <200/mm <sup>3</sup> の患者の 割合	49%	51%	50%	血漿 中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 中央値	4.17 log <sub>10</sub> copies/mL	4.21 log <sub>10</sub> copies/mL	4.18 log <sub>10</sub> copies/mL	ベースライン時、 >100,000 copies/mL の患者の割合	19%	20%	20%	B 型肝炎及び C 型肝炎ウイ ルスに陰性の患者の割合		81%	75%	78%	CDC カテゴリー A の 患者の割合		31%	32%	31%
患者背景		ドルテグラビル (354 例)	ラルテグラビル (361 例)	計 (715 例)																																																				
年齢	中央値	42 歳	43 歳	43 歳																																																				
	65 歳以上の患者	6 例	6 例	12 例																																																				
性別（男性の割合）		70%	66%	68%																																																				
人種（白人の割合）		50%	49%	50%																																																				
CD4 陽性 リン パ球 数	ベースライン時、 中央値	204.5/mm <sup>3</sup>	193.0/mm <sup>3</sup>	200.0/mm <sup>3</sup>																																																				
	ベースライン時、 <200/mm <sup>3</sup> の患者の 割合	49%	51%	50%																																																				
血漿 中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 中央値	4.17 log <sub>10</sub> copies/mL	4.21 log <sub>10</sub> copies/mL	4.18 log <sub>10</sub> copies/mL																																																				
	ベースライン時、 >100,000 copies/mL の患者の割合	19%	20%	20%																																																				
B 型肝炎及び C 型肝炎ウイ ルスに陰性の患者の割合		81%	75%	78%																																																				
CDC カテゴリー A の 患者の割合		31%	32%	31%																																																				

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。 <未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者> ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。 <インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者> ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

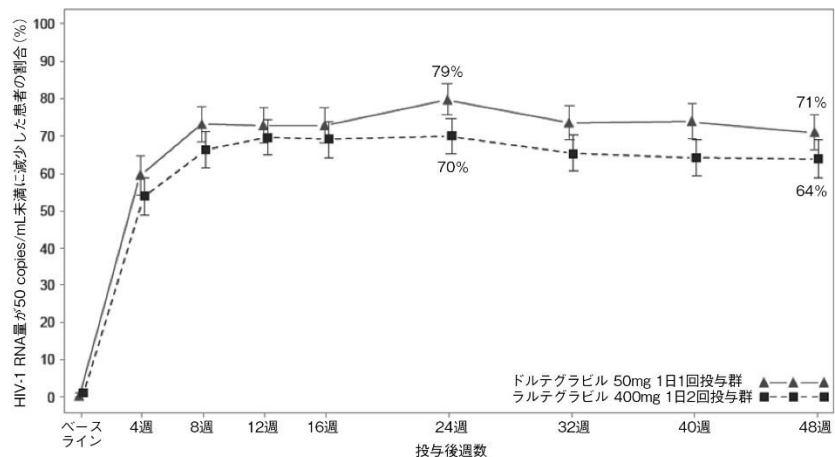
結果  
(つづき)

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

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

注 2) ベースラインの層別因子により調整

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

患者背景別の抗ウイルス効果：  
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合 (投与 48 週後)

	ドルテグラビル (354 例) 例/例 (%)	ラルテグラビル (361 例) 例/例 (%)	両群間の差注 1) (95%信頼区間)
ベースライン時の HIV-1 RNA 量			
≤ 50,000 copies/mL	186/249 (75)	180/254 (71)	3.8 (-3.9, 11.6)
> 50,000 copies/mL	65/105 (62)	50/107 (47)	15.2 (1.9, 28.4)
背景療法の感受性スコア (Phenotypic Susceptibility Score : PSS)			
PSS=2	181/250 (72)	169/267 (63)	9.1 ( 1.1, 17.1)
PSS<2	70/104 (67)	61/ 94 (65)	2.4 (-10.8, 15.6)
背景療法にダルナビル使用注 2)			
Yes	50/ 72 (69)	54/ 77 (70)	-0.7 (-15.4, 14.1)
No 注 2)	201/282 (71)	176/284 (62)	9.3 ( 1.6, 17.0)

注 1) 未調整

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

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

結果 (つづき)	<p>ドルテグラビル投与群における投与 48 週後の治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗例は 21 例 (6%) で、このうち、HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異が認められた患者の割合は、354 例中 4 例 (1.0%) であった。ドルテグラビル投与群の 4 例中 2 例に特有の R263K インテグラーゼ変異が認められ、Fold Change (FC) の最大値は 1.93 であった。いずれの患者でも、ドルテグラビルに対する感受性は、ラルテグラビルに対する感受性と同程度であった。もう 1 例には、多型の V151V/I インテグラーゼ変異が認められ FC の最大値は 0.92 であり、残り 1 例には試験前からインテグラーゼ変異の存在が認められた。</p> <p>治験薬と因果関係の否定できない有害事象はドルテグラビル投与群で 73/357 例 (20%)、ラルテグラビル投与群で 85/362 例 (23%) で認められた。ドルテグラビル投与群の主な副作用は、下痢 29/357 例 (8%) 及び悪心 13/357 例 (4%) であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬と因果関係の否定できない有害事象</b></p> <table> <tr> <th></th><th>ドルテグラビル (357 例)</th><th>ラルテグラビル (362 例)</th></tr> <tr> <td>計</td><td>73 (20)</td><td>85 (23)</td></tr> <tr> <td>下痢</td><td>29 ( 8)</td><td>21 ( 6)</td></tr> <tr> <td>悪心</td><td>13 ( 4)</td><td>16 ( 4)</td></tr> <tr> <td>嘔吐</td><td>8 ( 2)</td><td>11 ( 3)</td></tr> <tr> <td>疲労</td><td>4 ( 1)</td><td>10 ( 3)</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>7 ( 2)</td><td>7 ( 2)</td></tr> <tr> <td>発疹</td><td>5 ( 1)</td><td>6 ( 2)</td></tr> <tr> <td>上腹部痛</td><td>6 ( 2)</td><td>0 ( 0)</td></tr> <tr> <td>不眠症</td><td>0 ( 0)</td><td>6 ( 2)</td></tr> </table> <p>例数 (%)</p> <p>治験薬と因果関係の否定できない重篤な有害事象はドルテグラビル群 2 例 (筋炎及び急性腎不全 1 例、肝毒性 1 例)、ラルテグラビル群 4 例 (口腔粘膜水疱形成及びそう痒性皮疹 1 例、自殺念慮 1 例、膵炎 1 例、肝炎 1 例) に認められた。</p>			ドルテグラビル (357 例)	ラルテグラビル (362 例)	計	73 (20)	85 (23)	下痢	29 ( 8)	21 ( 6)	悪心	13 ( 4)	16 ( 4)	嘔吐	8 ( 2)	11 ( 3)	疲労	4 ( 1)	10 ( 3)	頭痛	7 ( 2)	7 ( 2)	発疹	5 ( 1)	6 ( 2)	上腹部痛	6 ( 2)	0 ( 0)	不眠症	0 ( 0)	6 ( 2)
	ドルテグラビル (357 例)	ラルテグラビル (362 例)																														
計	73 (20)	85 (23)																														
下痢	29 ( 8)	21 ( 6)																														
悪心	13 ( 4)	16 ( 4)																														
嘔吐	8 ( 2)	11 ( 3)																														
疲労	4 ( 1)	10 ( 3)																														
頭痛	7 ( 2)	7 ( 2)																														
発疹	5 ( 1)	6 ( 2)																														
上腹部痛	6 ( 2)	0 ( 0)																														
不眠症	0 ( 0)	6 ( 2)																														

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

#### 4. HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症者を対象とした非盲検非対照試験 (VIKING-3 : ING112574) <sup>2)</sup> (第Ⅲ相試験)

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者 183 例を対象とした非盲検非対照試験において、ドルテグラビル 50mg 1 日 2 回投与による有効性及び安全性を検討した。ドルテグラビルと併用する背景療法は、投与 7 日目までは試験開始前からの治療法を継続し、8 日目以降は最適な背景療法を行った。対象患者 183 例のうち 133 例で試験開始時に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異が認められた。その他の 50 例には試験開始前に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を示す治療歴はあったが、試験開始時には耐性が確認されなかった。試験開始時から投与 8 日目までの HIV-1 RNA の変化量 (平均値) は、 $-1.4 \log_{10} \text{copies/mL}$  (95%信頼区間 :  $-1.5 \sim -1.3 \log_{10} \text{copies/mL}$ ) であり、試験開始時と比較して有意に減少した ( $p < 0.001$ )。

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。 <未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者> ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。 <インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者> ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## 投与 8 日目における HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果 (HIV RNA 変化量)

HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異	症例数	HIV-1 RNA の変化量 (log <sub>10</sub> copies/mL) 平均 (標準偏差)	HIV-1 RNA 量が 1.0 log <sub>10</sub> 以上減少 した症例の割合 <sup>注 1)</sup>
Q148H/K/R 変異なし <sup>注 2)</sup>	124	-1.60 (0.52)	114 例 (92%)
Q148 及び 二次変異 <sup>注 3)</sup> 1 ヲ所	35	-1.18 (0.52)	25 例 (71%)
Q148 及び 二次変異 <sup>注 3)</sup> 2 ヲ所以上	20	-0.92 (0.81)	9 例 (45%)

注 1) 投与 8 日目に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった症例を含む

注 2) HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異 (N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q) 若しくは試験開始前から HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を示す治療歴のみであった場合

注 3) G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

データカットオフ時には、組み入れ症例 (183 例) の全例が投与後 24 週を経過していた。主要評価項目である投与 24 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、183 例中 126 例 (69%) であった。HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果を表に示す。投与 24 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合が最も少なかったのは、Q148 変異に加えて 2 ヲ所以上の変異をもつ患者であった。

副作用発現頻度は投与 24 週後、ドルテグラビル投与群で 45/183 例 (25%) であった。主な副作用は、悪心 10/183 例 (5%)、下痢 10/183 例 (5%) 及び頭痛 9/183 例 (5%) であった。

## 投与 24 週後における HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果 (50 copies/mL 未満への低下)

HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合
Q148H/K/R 変異なし <sup>注 1)</sup>	96 例/114 例 (84%)
Q148 及び 二次変異 <sup>注 2)</sup> 1 ヲ所	20 例/31 例 (65%)
Q148 及び 二次変異 <sup>注 2)</sup> 2 ヲ所以上	4 例/16 例 (25%)

注 1) HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異 (N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q) 若しくは試験開始前から HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を示す治療歴のみであった場合

注 2) G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

2) 社内資料：海外臨床試験 (ING112574)

Castagna A, et al. : J Infect Dis. 2014 ; 210 (3) : 354-362.

5. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験 (FLAMINGO : ING114915) <sup>13)</sup> (後期第Ⅲ相試験)

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、第Ⅲb 相、並行群間比較、非劣性試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 484 例
試験方法	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回投与群又はダルナビル 800mg+リトナビル 100mg 1 日 1 回投与群に 1 : 1 の割合で無作為に割付けた。両剤とも治験責任医師が選択した 2 剤のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) [アバカビル 600mg/ラミブジン 300mg 又はデノホビル 300mg/エムトリシタビン 200mg] を併用した。 ベースライン時の HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下、又は 100,000 copies/mL 超) 及び背景療法として治験責任医師が選択したヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤で患者を層別化した。

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## V. 治療に関する項目

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>成人 HIV-1 感染症患者</li> <li>抗レトロウイルス剤の治療経験がない（抗レトロウイルス剤による治療歴が 10 日以内）</li> <li>スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL より多い</li> <li>NRTI 背景療法の一部としてアバカビル投与を実施する者はスクリーニング評価を行い、HLA-B*5701 陰性を確認</li> </ul>																																																																	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング結果での一次ウイルス耐性のエビデンスがある患者</li> <li>CDC カテゴリーC の患者（全身療法を必要としないカポジ肉腫、CD4 陽性リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 未満となった経験のある患者は除く）</li> <li>Child-Pugh 分類で中等度から高度の肝機能障害</li> <li>5 年以内の悪性腫瘍の既往又は悪性腫瘍を有する患者（皮膚カポジ肉腫、基底細胞癌、切除済非侵襲性皮膚扁平上皮癌を除く）</li> <li>スクリーニング前 90 日以内の HIV-1 免疫ワクチンの接種、スクリーニング前 28 日以内の放射線療法、細胞傷害性化学療法剤又は免疫調節剤での治療</li> <li>試験中に C 型肝炎ウイルス（HCV）治療が必要となることが予測される患者</li> <li>過去 3 ヶ月以内に上部又は下部消化管出血の既往歴のある患者（肛門や直腸の出血を除く）</li> </ul>																																																																	
主要評価項目	投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合（FDA が定義した Snapshot アルゴリズム解析）																																																																	
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与 48 週目までにおける、ウイルス抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少）までの期間</li> <li>投与 96 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合</li> <li>投与 48 週後及び 96 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満に減少した患者の割合</li> <li>経時的な血漿中 HIV-1 RNA 量の絶対値及びベースラインからの変化量</li> <li>経時的な CD4 及び CD8 陽性リンパ球数の絶対値及びベースラインからの変化量</li> <li>疾患進行（HIV 関連病態、AIDS、死亡）の発現率</li> </ul>																																																																	
結果	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">患者背景</th><th>ドルテグラビル<sup>注1)</sup> (242 例)</th><th>ダルナビル＋ リトナビル<sup>注1)</sup> (242 例)</th><th>計 (484 例)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">年齢</td><td>中央値</td><td>34 歳</td><td>34 歳</td><td>34 歳</td></tr> <tr> <td>範囲</td><td>18-67 歳</td><td>19-67 歳</td><td>18-67 歳</td></tr> <tr> <td colspan="2">性別：男性の数（割合）</td><td>211 (87%)</td><td>201 (83%)</td><td>412 (85%)</td></tr> <tr> <td colspan="2">人種：アフリカ系米国人/ アフリカ系の数（割合）</td><td>60 (25%)</td><td>53 (22%)</td><td>113 (23%)</td></tr> <tr> <td rowspan="2">CD4 陽性 リンパ球 数</td><td>ベースライン時、 &lt;200/mm<sup>3</sup> の患者の数 (割合)</td><td>23 (10%)</td><td>24 (10%)</td><td>47 (10%)</td></tr> <tr> <td>ベースライン時、 ≥200/mm<sup>3</sup> の患者の数 (割合)</td><td>219 (90%)</td><td>218 (90%)</td><td>437 (90%)</td></tr> <tr> <td rowspan="2">血漿中 HIV-1 RNA 量</td><td>ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL の患者の数（割合）</td><td>181 (75%)</td><td>181 (75%)</td><td>362 (75%)</td></tr> <tr> <td>ベースライン時、 &gt;100,000 copies/mL の患者の数（割合）</td><td>61 (25%)</td><td>61 (25%)</td><td>122 (25%)</td></tr> <tr> <td colspan="2">B 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）</td><td>9 (4%)</td><td>4 (2%)</td><td>13 (3%)</td></tr> <tr> <td colspan="2">C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）</td><td>17 (7%)</td><td>15 (6%)</td><td>32 (7%)</td></tr> <tr> <td colspan="2">B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）</td><td>0</td><td>1 (&lt;1%)</td><td>1 (&lt;1%)</td></tr> <tr> <td colspan="2">CDC カテゴリーC の患者数（割合）</td><td>9 (4%)</td><td>6 (2%)</td><td>15 (3%)</td></tr> </tbody> </table>				患者背景		ドルテグラビル <sup>注1)</sup> (242 例)	ダルナビル＋ リトナビル <sup>注1)</sup> (242 例)	計 (484 例)	年齢	中央値	34 歳	34 歳	34 歳	範囲	18-67 歳	19-67 歳	18-67 歳	性別：男性の数（割合）		211 (87%)	201 (83%)	412 (85%)	人種：アフリカ系米国人/ アフリカ系の数（割合）		60 (25%)	53 (22%)	113 (23%)	CD4 陽性 リンパ球 数	ベースライン時、 <200/mm <sup>3</sup> の患者の数 (割合)	23 (10%)	24 (10%)	47 (10%)	ベースライン時、 ≥200/mm <sup>3</sup> の患者の数 (割合)	219 (90%)	218 (90%)	437 (90%)	血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL の患者の数（割合）	181 (75%)	181 (75%)	362 (75%)	ベースライン時、 >100,000 copies/mL の患者の数（割合）	61 (25%)	61 (25%)	122 (25%)	B 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）		9 (4%)	4 (2%)	13 (3%)	C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）		17 (7%)	15 (6%)	32 (7%)	B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）		0	1 (<1%)	1 (<1%)	CDC カテゴリーC の患者数（割合）		9 (4%)	6 (2%)	15 (3%)
患者背景		ドルテグラビル <sup>注1)</sup> (242 例)	ダルナビル＋ リトナビル <sup>注1)</sup> (242 例)	計 (484 例)																																																														
年齢	中央値	34 歳	34 歳	34 歳																																																														
	範囲	18-67 歳	19-67 歳	18-67 歳																																																														
性別：男性の数（割合）		211 (87%)	201 (83%)	412 (85%)																																																														
人種：アフリカ系米国人/ アフリカ系の数（割合）		60 (25%)	53 (22%)	113 (23%)																																																														
CD4 陽性 リンパ球 数	ベースライン時、 <200/mm <sup>3</sup> の患者の数 (割合)	23 (10%)	24 (10%)	47 (10%)																																																														
	ベースライン時、 ≥200/mm <sup>3</sup> の患者の数 (割合)	219 (90%)	218 (90%)	437 (90%)																																																														
血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 ≤100,000 copies/mL の患者の数（割合）	181 (75%)	181 (75%)	362 (75%)																																																														
	ベースライン時、 >100,000 copies/mL の患者の数（割合）	61 (25%)	61 (25%)	122 (25%)																																																														
B 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）		9 (4%)	4 (2%)	13 (3%)																																																														
C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）		17 (7%)	15 (6%)	32 (7%)																																																														
B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）		0	1 (<1%)	1 (<1%)																																																														
CDC カテゴリーC の患者数（割合）		9 (4%)	6 (2%)	15 (3%)																																																														
注 1) アバカビル/ラミブジン又はテノホビル/エムトリシタビンを併用																																																																		

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

結果  
(つづき)

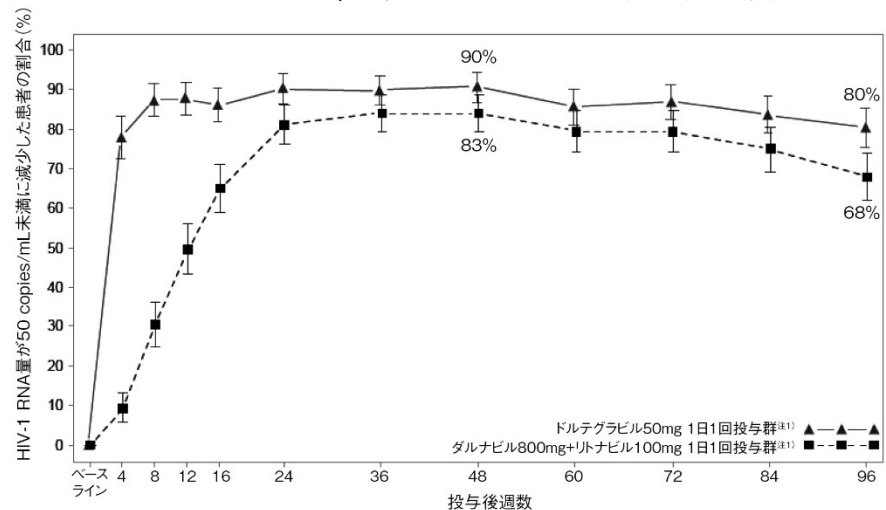
試験開始時点において患者の 33% に NRTI 背景療法としてアバカビル/ラミブジンが処方され、残りの患者にはテノホビル/エムトリシタビン (67%) が処方された。毒性管理のため試験中 1 回に限り NRTI を他の承認済みの NRTI に変更できることとした。解析時点で 13 例が他剤に変更しており、アバカビル/ラミブジンからテノホビル/エムトリシタビンに変更した 5 例 (ドルテグラビル群: 2 名、ダルナビル+リトナビル群: 3 例)、テノホビル/エムトリシタビンからアバカビル/ラミブジンに変更した 7 例 (ドルテグラビル群: 5 例、ダルナビル+リトナビル群: 2 例) であった。

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

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

注) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子[HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超)、ベースライン時の NRTI 2 剤背景療法 (アバカビル/ラミブジン又はテノホビル/エムトリシタビン)]で調整した。

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



注1) アバカビル/ラミブジン又はテノホビル/エムトリシタビンを併用

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。



## V. 治療に関する項目

結果  
(つづき)

患者背景別の抗ウイルス効果：  
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に減少した患者の割合（投与 48 週後、投与 96 週後）

	投与 後週 数	ドルテグラビ ル (242 例) 例/例 (%)	ダルナビル＋ リトナビル (242 例) 例/例 (%)	両群間の差 <sup>注 1)</sup> (95%信頼区 間)
ベースライン時の HIV-1 RNA 量				
≤100,000 copies/mL	48	160/181 (88)	157/181 (87)	1.7 (-5.1, 8.5)
	96	144/181 (80)	132/181 (73)	6.6 (-2.1, 15.4)
>100,000 copies/mL	48	57/ 61 (93)	43/ 61 (70)	23.0 (9.9, 36.0)
	96	50/ 61 (82)	32/ 61 (52)	29.5 (13.7, 45.3)
p 値 <sup>注 2)</sup>	48			0.005
	96			0.014
NRTI背景療法				
アバカビル/ ラミブジン	48	71/ 79 (90)	68/ 80 (85)	4.9 (-5.4, 15.1)
	96	65/ 79 (82)	60/ 80 (75)	7.3 (-5.4, 20.0)
テノホビル/ エムトリシタビン	48	146/163 (90)	132/162 (81)	8.1 ( 0.5, 15.7)
	96	129/163 (79)	104/162 (64)	14.9 (5.3, 24.6)
p 値 <sup>注 2)</sup>	48			0.624
	96			0.349
ベースライン時の HIV-1 RNA 量及び NRTI 背景療法				
≤100,000 copies/mL、 アバカビル/ラミブジン	48	59/ 66 (89)	60/ 68 (88)	1.2 (-9.5, 11.8)
	96	54/ 66 (82)	53/ 68 (78)	3.9 (-9.7, 17.4)
≤100,000 copies/mL、 テノホビル/エムトリシ タビン	48	101/115 (88)	97/113 (86)	2.0 (-6.8, 10.8)
	96	90/115 (78)	79/113 (70)	8.3 (-3.0, 19.7)
>100,000 copies/mL、 アバカビル/ラミブジン	48	12/ 13 (92)	8/ 12 (67)	25.6 (-4.7, 56.0)
	96	11/ 13 (85)	7/ 12 (58)	26.3 (-7.8, 60.4)
>100,000 copies/mL、 テノホビル/エムトリシ タビン	48	45/ 48 (94)	35/ 49 (71)	22.3 (7.9, 36.7)
	96	39/ 48 (81)	25/ 49 (51)	30.2 (12.4, 48.1)

注 1) 未調整

注 2) 加重最小二乗法で算出したカイ二乗統計量の p 値（片側）。p 値≤0.10 の場合に、各解析層別  
での割合の群間差の異質性が統計学的に有意であるとみなす。

ドルテグラビル群における投与 48 週後の治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗は、2 例（<1%）であった。このうち、HIV インテグラーゼ阻害剤又はヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異は認められなかった。投与 48 週以降、ドルテグラビル群で新たな治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗は発生しなかった。

投与 48 週後及び投与 96 週後の CD4 陽性リンパ球数の平均変化量はそれぞれ、ドルテグラビル群で 243.8/mm<sup>3</sup> 及び 298.2/mm<sup>3</sup>、ダルナビル＋リトナビル群 215.7/mm<sup>3</sup> 及び 274.4/mm<sup>3</sup> であった。

投与 96 週後までに HIV が CDC カテゴリー C の事象や死亡に疾患進行した患者はドルテグラビル群の 1 例に自殺による死亡が認められた。HIV 関連病態を発現した患者はいずれの群でも 1%以下であった。

治験薬と因果関係の否定できない有害事象は投与 48 週後及び投与 96 週後でそれぞれ、ドルテグラビル投与群で 80/242 例（33%）及び 83/242 例（34%）、ダルナビル＋リトナビル投与群で 116/242 例（48%）及び 124/242 例（51%）に認められた。

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

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

13) 社内資料：海外臨床試験 (ING114915)  
Clotet B, et al. : Lancet. 2014 ; 383 (9936) : 2222-2231  
Molina JM, et al. : Lancet HIV. 2015 ; 2 (4) : e127-136

## 6. 抗 HIV 薬による治療経験がある小児 HIV 感染症患者を対象としたオープンラベル試験 (P1093 : ING112578 試験) <sup>7)</sup>

試験デザイン	多施設共同、非対照、第Ⅰ/Ⅱ相、オープンラベル試験				
対象	抗 HIV 薬による治療経験のある小児（12～18 歳未満） 10 例（ステージⅠ、コホートⅠ）				
試験方法	抗 HIV 剤の背景療法との併用下で、体重別に固定した用量に従って、約 1.0mg/kg のドルテグラビルを 1 日 1 回投与した（10mg 錠、25mg 錠、50mg 錠を使用）。				
	体重の範囲 (kg)	投与量 (mg)	ドルテグラビル 錠	最低体重での 投与量 (mg/kg)	最高体重での 投与量 (mg/kg)
	15～＜20	20	10mg 錠 2 錠	1.33	1.00
	20～＜30	25	25mg 錠 1 錠	1.25	0.83
	30～＜40	35	10mg 錠 1 錠＋ 25mg 錠 1 錠	1.17	0.88
	≥40	50	50mg 錠 1 錠	1.25	≤1.25
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・生後 6 週以上 18 歳未満の HIV-1 感染症患者</li><li>・抗レトロウイルス療法の治療経験がある</li><li>・HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない</li><li>・スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上</li><li>・背景療法に 1 剤以上の完全に有効な薬剤がある</li></ul>				
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性が認められた患者</li><li>・AIDS の日和見感染症が認められた患者</li><li>・グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常又は脾炎、肝機能毒性が認められる患者</li><li>・HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がある患者</li></ul>				

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。 <未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者> ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。 <インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者> ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## V. 治療に関する項目

主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"><li>・用量の決定</li><li>・投与 24 週の安全性、忍容性</li><li>・背景療法併用下での定常状態の PK</li><li>・ターゲットとする AUC<sub>0-24</sub> に達する用量の決定</li></ul>																					
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"><li>・投与 24 週及び 48 週後の背景療法との併用下での抗ウイルス活性</li><li>・投与 24 週及び 48 週後の免疫学的反応</li><li>・ウイルス学的な治療失敗となった患者のドルテグラビル及び背景療法の薬剤に対するウイルスの遺伝子型及び表現型の変化</li><li>・ターゲットとする C<sub>24</sub> に達する用量の決定。C<sub>0</sub>、C<sub>min</sub>、C<sub>max</sub> 等の PK。</li><li>・体内動態に影響を与える変動要因の検討（性別、年齢等）</li><li>・長期投与（48 週以上）時の安全性、忍容性</li><li>・曝露量と抗ウイルス活性の相関性</li></ul>																					
結果	<p>体重が 37kg であった 1 例にはドルテグラビル 35mg 1 日 1 回＋背景療法、その他 9 例にはドルテグラビル 50mg 1 日 1 回＋背景療法を実施した。</p> <table><tr><th colspan="2">患者背景</th><th>ドルテグラビル (10 例)</th></tr><tr><td>年齢</td><td>中央値（範囲）</td><td>13.5 歳（12～17 歳）</td></tr><tr><td colspan="2">性別（男性の例数）</td><td>3</td></tr><tr><td colspan="2">人種（白人の例数）</td><td>4</td></tr><tr><td>CD4 陽性 リンパ球数</td><td>ベースライン時、中央値（範囲）</td><td>543（266～827）/mm<sup>3</sup></td></tr><tr><td>血漿中 HIV-1 RNA 量</td><td>ベースライン時、中央値（範囲）</td><td>4.5（3.9～5.4）log<sub>10</sub> copies/mL</td></tr><tr><td colspan="2">CDC カテゴリー C の例数</td><td>4</td></tr></table> <p>投与 5～10 日後の AUC<sub>0-24</sub> の幾何平均値は 46μg・h/mL、C<sub>24</sub> は 0.902μg/mL であり、AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>24</sub> は薬物動態学的曝露量の目標値を満たした。この結果は、年齢 12 歳以上 18 歳未満及び体重 40kg 以上の患者に対するドルテグラビルの用量を 50mg 1 日 1 回投与と設定する根拠となる。</p> <p>投与 24 週後に HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満であった患者の割合は、8/10 例（80％）で、95％信頼区間は 44.4～97.5％であった（FDA が定義した Snapshot アルゴリズム解析）。このうち、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者は 7/10 例であった。</p> <p>投与 24 週後の CD4 陽性リンパ球数の増加量（中央値）は 118/mm<sup>3</sup> であった。CD4 陽性リンパ球数の増加量（中央値）は投与 48 週でも持続性がみられた。</p> <p>投与 24 週後のウイルス学的な治療失敗例は、2 例であったが、HIV インテグラーゼ阻害剤耐性のエビデンスを有するウイルスは認められなかった。</p> <p>治験薬との因果関係ありと判定された有害事象はなかった。</p> <p>進行中の小児試験において、これまでに死亡、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は発現していない。</p> <p>本試験の薬物動態、安全性、有効性の結果より、年齢 12 歳以上 18 歳未満及び体重 40kg 以上の小児に対するドルテグラビルの用量を 50mg に設定した。</p>	患者背景		ドルテグラビル (10 例)	年齢	中央値（範囲）	13.5 歳（12～17 歳）	性別（男性の例数）		3	人種（白人の例数）		4	CD4 陽性 リンパ球数	ベースライン時、中央値（範囲）	543（266～827）/mm <sup>3</sup>	血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、中央値（範囲）	4.5（3.9～5.4）log <sub>10</sub> copies/mL	CDC カテゴリー C の例数		4
患者背景		ドルテグラビル (10 例)																				
年齢	中央値（範囲）	13.5 歳（12～17 歳）																				
性別（男性の例数）		3																				
人種（白人の例数）		4																				
CD4 陽性 リンパ球数	ベースライン時、中央値（範囲）	543（266～827）/mm <sup>3</sup>																				
血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、中央値（範囲）	4.5（3.9～5.4）log <sub>10</sub> copies/mL																				
CDC カテゴリー C の例数		4																				

7) 社内資料：海外臨床試験（ING112578）

Viani RM, et al. : Pediatr Infect Dis J. 2015 ; 34 (11) : 1207-1213

### 2) 安全性試験

該当資料なし

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## (5) 患者・病態別試験

〈外国人における成績〉

## 腎機能障害患者

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

## 肝機能障害患者

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

小児 (P1093 : ING112578 試験)<sup>7)</sup>

「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 6. 抗 HIV 薬による治療経験がある小児 HIV 感染症患者を対象としたオープンラベル試験 (P1093:ING112578 試験)」、  
 「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者 (4) 小児」の項参照

## (6) 治療的使用

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

## 一般使用成績調査

目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集を行う。
実施計画案	実施期間：販売開始日より調査を開始し、HRD 共同調査 <sup>注)</sup> 方式に基づき再審査期間満了年の 2 年前の 3 月末まで登録された全症例の一般使用成績調査を、再審査期間満了まで実施する。 調査予定症例数：収集可能な全症例 実施方法：HRD 共同調査 <sup>注)</sup> に参加し、全例調査を実施する。
安全性検討事項	1. 重要な特定されたリスク：薬剤性過敏症症候群、肝機能障害、黄疸、免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS) 2. 重要な潜在的リスク：神経管閉鎖障害、筋関連事象 (横紋筋融解症及びミオパチー)、腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用 3. 重要な不足情報：日本人 HIV 感染症患者における安全性、長期使用、妊婦、授乳婦

注) HRD 共同調査 (HIV Related Drugs 共同調査)：平成 9 年 6 月 26 日付厚生省 薬研第 38 号に基づき開始された HIV 感染症治療薬の承認取得会社が共同で実施する製造販売後調査。国内における HIV 感染症に対する治療は主として HIV 感染症専門医が在籍するブロック拠点病院に限定されることから、HIV 感染症治療薬の承認取得会社はそれらの HIV 感染症専門医が在籍し、かつ、HIV 感染症患者を多く治療している施設に対して共同で調査を依頼することにより、効率的に製造販売後調査を実施している。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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

## (7) その他

該当資料なし

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。〈未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者〉 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。〈インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者〉 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) :

ラルテグラビルカリウム、エルビテグラビル及びビクテグラビルナトリウム

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

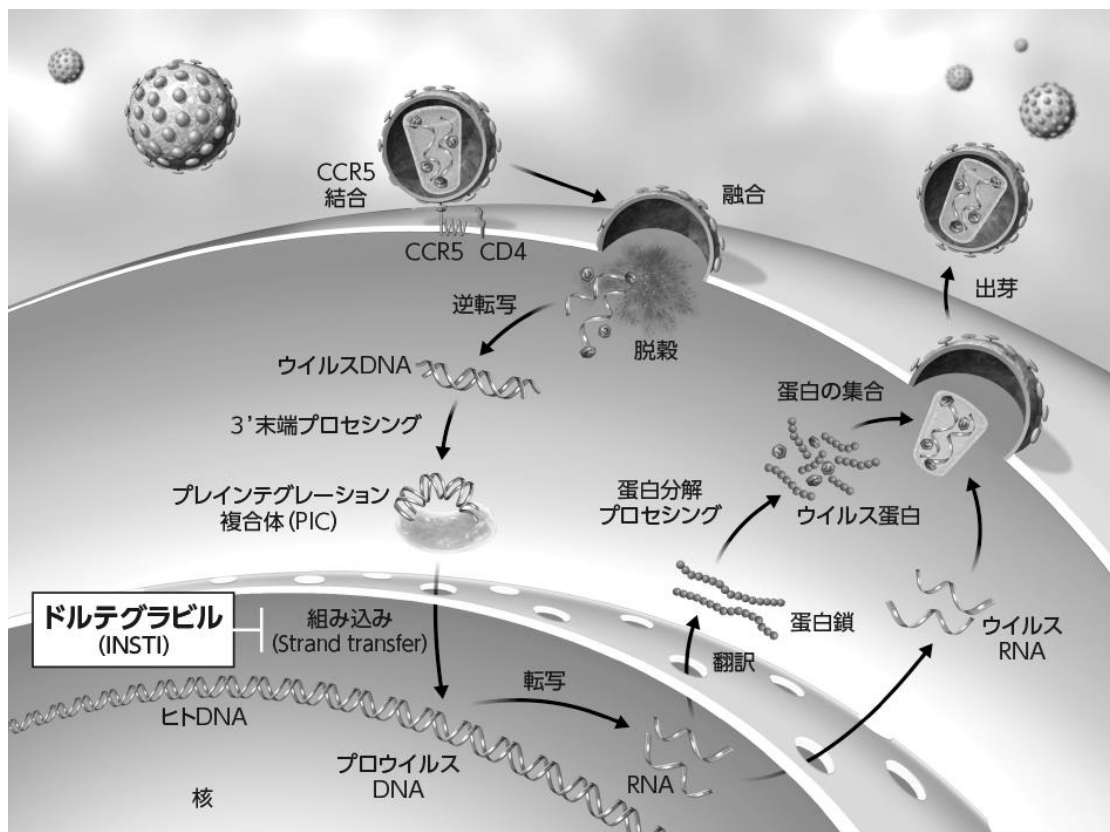
#### (1) 作用部位・作用機序

HIV の複製サイクルにおいて宿主感染細胞の染色体にウイルス DNA が組み込まれる過程は重要であり、この過程はウイルスのインテグラーゼによって触媒される<sup>14)</sup>。組込み過程には、ウイルス複製サイクルにおける2つの連続した金属依存的なプロセス、すなわち、3'-プロセッシング及びDNA ストランドトランスファーが必要である。DNA 組込みに先立ち、インテグラーゼは細胞質内でウイルス cDNA の3'末端を切断除去する(3'-プロセッシング)。次に、インテグラーゼはウイルスの cDNA 末端に結合したままプレインテグレーション複合体(PIC)を形成し、核内に移行した後、ウイルス cDNA 末端の宿主染色体への組込み(DNA ストランドトランスファー)を触媒する。

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に結合することによってその活性を阻害し、ウイルス DNA の宿主 DNA への組込みを抑制する。

ドルテグラビルは、*in vitro* で組換え体 HIV インテグラーゼの DNA ストランドトランスファー活性を阻害し、その50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2.7nMであった<sup>15)</sup>。

阻害剤の標的複合体(インテグラーゼとウイルス DNA の複合体)からの解離半減期の長さを測定した結果によると、ドルテグラビルは標的に一旦結合すると離れにくい特徴を持っており、優れた耐性プロファイルとの関連が強く示唆された。さらには、標的複合体と阻害剤との複合体構造の考察から、ドルテグラビルは活性中心のメタルへの結合を土台とし、ウイルス DNA 3' 塩基との強い相互作用が示唆される一方で、インテグラーゼのアミノ酸との相互作用が少ないなど、結合力の強さとアミノ酸変異の影響を受けにくい特徴を有していた<sup>16)、17)</sup>。



HIV の複製サイクル並びにドルテグラビルの作用機序<sup>18)</sup>

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用<sup>19)</sup>

細胞培養 (*in vitro*)

HIV-1 BaL 株及び HIV-1 NL432 株に感染させた末梢血単核球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 (IC<sub>50</sub>) は、それぞれ 0.51nM 及び 0.53nM であり、HIV-1 III<sub>B</sub> 株に感染させた MT-4 細胞を用いた時の IC<sub>50</sub> は 2.1nM であった。

13 種の HIV-1 臨床分離株 (サブタイプ B) のインテグラーゼコード領域を導入した組換えウイルスに対するドルテグラビルの IC<sub>50</sub> (平均値) は 0.52nM であり、その活性は実験室株に対する抗ウイルス活性と同程度であった。24 種の HIV-1 臨床分離株 [グループ M (サブタイプ A、B、C、D、E、F、G) 及びグループ O] 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を用いた時のドルテグラビルの IC<sub>50</sub> (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。

2) 薬剤耐性

a) 臨床試験成績

抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ INSTI の投与経験のない患者を対象とした SAILING 試験 (ドルテグラビル投与群 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 INSTI に耐性が認められた。これら 4 例中 2 例に特有の R263K インテグラーゼ変異が認められ、FC の最大値は 1.93 であった。もう 1 例には、多型の V151V/I インテグラーゼ変異が認められ FC の最大値は 0.92 であり、残り 1 例には試験前からインテグラーゼ変異の存在が認められており、既に INSTI の投与経験があるか、又はインテグラーゼ耐性ウイルスに感染したものと推定された。

b) *In vitro* 試験

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

3) 交差耐性

a) *In vitro* 試験<sup>20)</sup>

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

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

b) 臨床試験成績

INSTI に耐性を有する患者を対象とした VIKING-3 試験<sup>2)</sup> では、投与 24 週後までに 183 例中 36 例でウイルス学的な治療失敗が認められた。このうち 31 例については、試験開始時及びウイルス学的な治療失敗時の両時点で解析用耐性データがあり、31 例中 16 例 (52%) で投与に伴う変異が認められた。確認された治療下での変異又は混合変異は L74L/M (1 例)、E92Q (2 例)、T97A (8 例)、E138K/A (7 例)、G140S (2 例)、Y143H (1 例)、S147G (1 例)、Q148H/K/R (4 例)、N155H (1 例) 及び E157E/Q (1 例) であった。また、治療下で変異の出現が認められた 16 例中 14 例において、試験開始時又はそれ以前から Q148 の変異を有していた。

(3) 作用発現時間・持続時間<sup>21)</sup>

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

血漿中ドルテグラビルの濃度測定は、HPLC-MS/MS 法で行った。

#### (1) 治療上有効な血中濃度

〈外国人における成績〉（ING111521 試験）<sup>8)</sup>

本剤を 10 日間単独投与後の抗ウイルス反応と次回投与直前の血中ドルテグラビル濃度（concentration at the end of the dosing period : C<sub>τ</sub>）との間に関連性が認められた。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（3）用量反応探索試験」の項参照）その際、90%有効濃度（90% effective concentration : EC<sub>90</sub>）は 0.32μg/mL と推定された。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

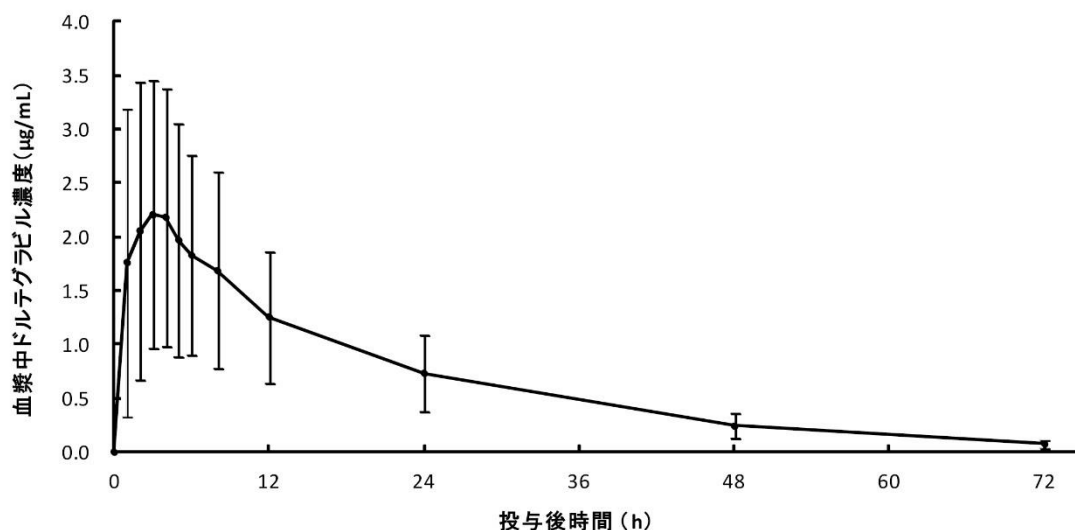
〈日本人における成績〉（ING115381 試験）<sup>3)</sup>

日本人健康成人男性 6 例及び女性 4 例に本剤 50mg を単回経口投与した時のドルテグラビルは投与後約 3 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約 15 時間であった。また、日本人での薬物動態は外国人における薬物動態と同様であった。

日本人健康成人に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (μg・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>24</sub> (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（10 例）、T<sub>max</sub>：中央値（範囲）



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

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

2) 反復投与

〈外国人における成績〉

a) 健康被験者<sup>22)</sup>

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

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

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

幾何平均値 (CV%)

a. 中央値 (範囲)、b. ドルテグラビル懸濁液 25mg を 1 日 1 回 10 日間+ミダゾラム (MDZ) 3mg を 10 日目に投与。MDZ はドルテグラビルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照)

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

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

最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)

a. ドルテグラビル懸濁液 25mg を 1 日 1 回 10 日間+MDZ 3mg を 10 日目に投与。MDZ はドルテグラビルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照)

b) 成人 HIV 感染症<sup>23)、24)</sup>

成人 HIV 感染症<sup>23)、24)</sup>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以下に示す。

成人 HIV 感染症<sup>23)、24)</sup>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	AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	Cmax (µg/mL)	C <sub>τ</sub> (µg/mL)
50mg 1日1回投与	53.6 (27)	3.67 (20)	1.11 (46)
50mg 1日2回投与	75.1 (35)	4.15 (29)	2.12 (47)

母集団薬物動態解析に基づく推定値

幾何平均値 (CV%)

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

〈外国人における成績〉<sup>25)</sup>

本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。健康成人に対し、低、中又は高脂肪食（それぞれ 7% 脂肪/300kcal、30%脂肪/600kcal 又は 53%脂肪/870kcal）を摂取後に本剤 50mg を単回経口投与した場合、血漿中ドルテグラビルの  $AUC_{0-inf}$  は絶食下と比較してそれぞれ 33、41 及び 66%増加し、 $C_{max}$  はそれぞれ 46、52 及び 67%増加した。また、 $T_{max}$  はそれぞれ 3、4 及び 5 時間であり、食事によりドルテグラビルの吸収量は増加し、吸収速度が低下した。

2) 併用薬の影響

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

## 2. 薬物速度論的パラメータ

〈外国人における成績〉

(1) 解析方法<sup>24)</sup>

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

(2) 吸収速度定数<sup>23)</sup>

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

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス<sup>26)</sup>

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

(5) 分布容積<sup>26)</sup>

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。

(6) その他

該当資料なし

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法<sup>24)</sup>

## 〈外国人における成績〉

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

## (2) パラメータ変動要因

〈外国人における成績〉<sup>24)</sup>

抗 HIV 治療経験成人患者を対象とした後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験データを用い、母集団薬物動態解析を実施した。解析には患者 574 例（計 3 試験）から得られたドルテグラビル濃度を用いた。解析の結果、本剤の経口投与時の薬物動態はラグタイムを伴う 1 次吸収及び 1 次消失型の 1 コンパートメントモデルによって説明された。母集団薬物動態パラメータを下記に示す。

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

%相対標準誤差 = 標準誤差/母集団推定値×100、

CL/F：見かけのクリアランス、V/F：見かけの分布容積、Ka：吸収速度定数、

ALAG：吸収ラグタイム、F：バイオアベイラビリティ

$\omega^2$ CL：CL/F に対する変量効果（分散）、 $\sigma^2$ prop = 比例残差誤差モデルにおける分散

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

モデルに組み込まれた共変量を下記に示す。

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

SMOKC=1/0：喫煙者／非喫煙者

INDMI=1/0：軽度の誘導薬を含む抗レトロウイルス療法の有／無

INDMO=1/0：中程度の誘導薬を含む抗レトロウイルス療法の有／無

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

WT：ベースラインの体重 (kg)

ALBU：ベースラインのアルブミン値 (g/L)

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

$$F = 1.18^{GEND} \times 0.846^{MCAT}$$

GEND=1/0：女性／男性

MCAT=1/0：金属イオンを含む薬剤の有／無

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

## 4. 吸収

### 〈外国人における成績〉

本剤は経口投与により速やかに吸収され、投与後約 2～3 時間で最高血漿中濃度に達した。HIV 感染症患者及び健康成人に本剤を経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの曝露量は、2～100mg の範囲では投与量増加の割合を下回って増加した<sup>8),27)</sup>が、25～50mg の範囲では投与量にほぼ比例して増加した<sup>9)</sup>。

〈参考〉

吸収率：マウス、ラット及びサルでの尿及び胆汁中の放射能排泄率の合計から、経口吸収率は、それぞれ約 4、10 及び 19%であると考えられた<sup>28)</sup>。

## 5. 分布

### 〈外国人における成績〉<sup>29)</sup>

ヒトでの血液／血漿比(平均値)は 0.441～0.535 であり、ドルテグラビルの血球移行性は低かった(5%未満)。血漿中ドルテグラビルの遊離分画は健康成人で約 0.2～1.1%、中等度の肝機能障害患者で約 0.4～0.5%、重度の腎機能障害患者で約 0.8～1.0%、HIV 感染症患者で 0.5%であった。

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

有色の雄ラットに <sup>14</sup>C-ドルテグラビルの 50mg/kg を単回経口投与した時、投与 2～10 時間後の脳に放射能が検出され、放射能の脳/血液比は約 0.02 であった<sup>30)</sup>。

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## (2) 血液－胎盤関門通過性

〈外国人における成績〉<sup>31)</sup>

ドルテグラビルはヒト胎盤を通過する。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照)

## (3) 乳汁への移行性

〈外国人における成績〉<sup>31)</sup>

ドルテグラビルはヒト乳汁中に移行する。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (6) 授乳婦」の項参照)

## (4) 髄液への移行性

〈外国人における成績〉<sup>32)</sup>

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

ドルテグラビルの脳脊髄液 (CSF) 及び血漿中濃度 (投与 2 週後)

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

a. 11 例、b. 12 例

## (5) その他の組織への移行性

## 〈外国人における成績〉

ドルテグラビルは女性及び男性の生殖器に分布する。

健康成人女性に本剤 50mg/日を 5～7 日間経口投与した時の子宮頸腔液、子宮頸部組織及び膣組織におけるドルテグラビルの AUC は定常状態での血漿中ドルテグラビルの AUC の 6～10% であった<sup>33)</sup>。また、健康成人男性に本剤 50mg/日を 8 日間経口投与した時の精液及び直腸組織におけるドルテグラビル AUC は定常状態での血漿中ドルテグラビルの AUC の 7 及び 17% であった<sup>34)</sup>。

(6) 血漿蛋白結合率<sup>29)</sup>

*In vitro* において、ドルテグラビル (0.5～25µM) のヒト血漿蛋白結合率は約 99.3% であった。

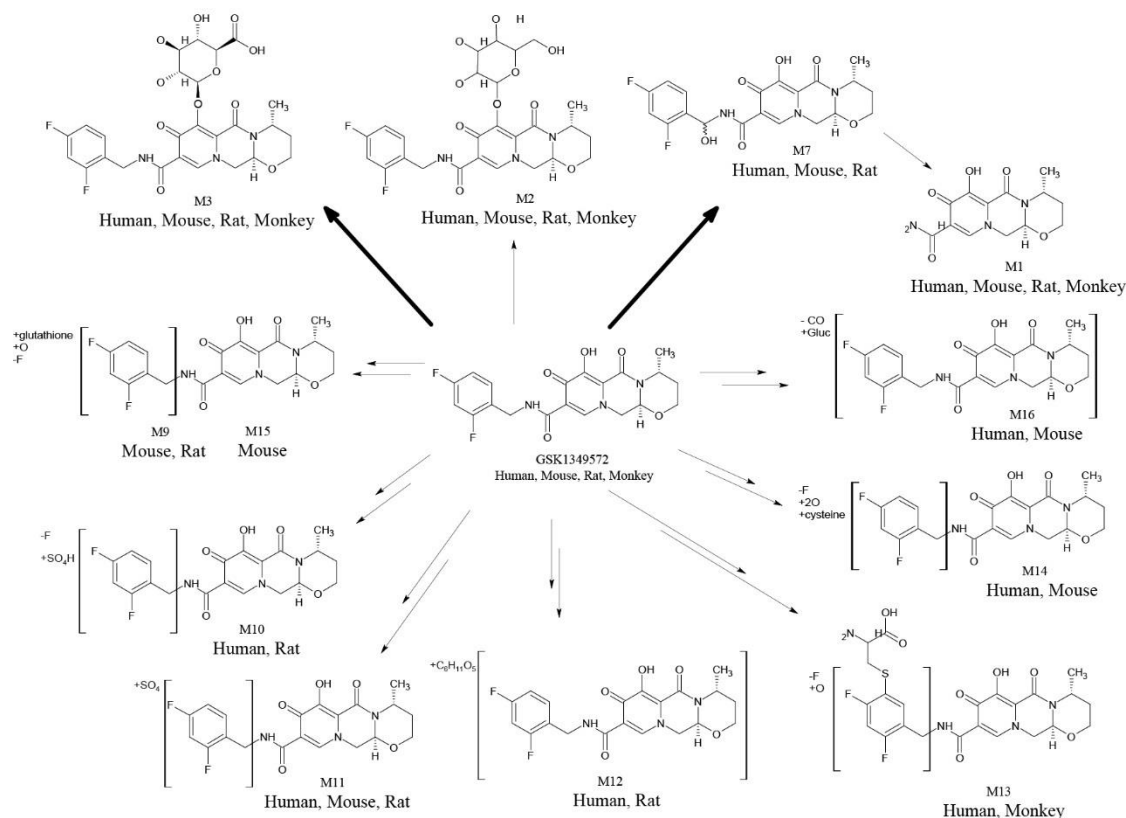
本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>35)</sup>

#### 〈外国人における成績〉

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



動物及びヒトでの推定代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

*In vitro* 試験で、ドルテグラビルは主に肝臓の UGT1A1 でグルクロン酸抱合される<sup>35)</sup>。また、ドルテグラビルは CYP3A4 でも一部代謝された<sup>36)</sup>。

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

〈参考〉<sup>36)</sup>

*In vitro* において、ドルテグラビルは CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、UGT1A1 又は UGT2B7 を直接阻害しない、若しくは阻害するとしてもわずかであった ( $IC_{50} > 30\mu M$ )。

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

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物に活性なし

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

〈外国人における成績〉

健康成人に  $^{14}C$ -ドルテグラビル 20mg (懸濁液) を単回経口投与した時の総投与量の約 9.7% が酸化的代謝物として尿糞中に回収された。健康成人にドルテグラビル 20mg を単回経口投与した時の主な排泄経路は糞であり、経口投与量の 53% が未変化体として糞中に排泄された。また、尿中には経口投与量の 31% が排泄され、その内訳は 18.9% がエーテル型グルクロン酸抱合体 (M3)、3.6% が N-脱アルキル体 (M1)、3.0% がベンジル位の酸化体 (M7) であり、未変化体は 1% 未満であった<sup>26)</sup>。

### (2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

## 8. トランスポーターに関する情報

*In vitro* において、ドルテグラビルはヒト P 糖蛋白質 (P-gp) 及びヒト Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) の基質であり<sup>37)、38)</sup>、ヒト有機アニオントランスポーター1 (OAT1)、OAT3、ヒト有機カチオントランスポーター2 (OCT2)、Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1) 及び MATE2-K を介した輸送を阻害した ( $IC_{50}$ : それぞれ 2.12、1.97、1.93、6.34 及び  $24.8\mu M$ ) が、P-gp、BCRP、MRP2、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害しなかった ( $IC_{50} > 100\mu M$ )<sup>39)、40)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

## 10. 特定の背景を有する患者

## (1) 腎機能障害患者

〈外国人における成績〉（ING113125 試験）<sup>5)</sup>

重度の腎機能障害（8 例、クレアチニンクリアランス（Ccr）：30mL/min 未満）を有する患者に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態は健康成人との間に臨床的に重要である差はみられなかったことから、腎機能障害患者に対して本剤の用量調節を行う必要はない。なお、透析患者でのドルテグラビル剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

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

被験者	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sub>0-inf</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)
重度の腎機能障害患者	1.50 (34)	23.5 (48)	12.7 (31)
健康成人	1.86 (45)	37.1 (58)	15.4 (15)

幾何平均値 (CV%)

## (2) 肝機能障害患者

〈外国人における成績〉（ING113097 試験）<sup>6)</sup>

ドルテグラビルは主に肝臓で代謝されて排泄される。中等度の肝機能障害（8 例、Child-Pugh 分類：B）を有する患者に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを下表に示す。中等度の肝機能障害患者における薬物動態は健康成人と同様であったことから、中等度の肝機能障害患者に対して本剤の用量調節を行う必要はない。なお、重度の肝機能障害患者での本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

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

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

幾何平均値 (CV%)

## (3) 高齢者

〈外国人における成績〉<sup>23)</sup>

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

## (4) 小児

〈外国人における成績〉（ING112578 試験）<sup>7)</sup>

抗 HIV 薬による治療経験のある小児 HIV 感染症患者（12～18 歳未満、10 例）に抗 HIV 薬との併用下で本剤 50mg を 1 日 1 回 5～10 日経口投与した時の薬物動態パラメータは成人と同様であった。

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。

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

年齢/体重	投与量	薬物動態パラメータの推定値		
		AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	C <sub>24</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
12 歳以上 18 歳未満 体重 40kg 以上 <sup>a</sup>	50mg <sup>a</sup> 1 日 1 回	46 (43)	3.49 (38)	0.90 (59)

幾何平均値 (CV%)

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

#### (5) 性別

##### 〈外国人における成績〉

成人 HIV 感染症患者を対象とした後期第 II 相及び第 III 相試験での母集団薬物動態解析の結果、性別はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった<sup>23)</sup>。

「3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照。

##### 〈外国人における成績〉（ING111856 試験）<sup>4)</sup>

健康成人にドルテグラビル 250mg（懸濁液）を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータは、男性（17 例）よりも女性（24 例）の方がわずか（最大約 20%）に高い傾向がみられた。

#### (6) 人種

##### 〈外国人における成績〉

成人 HIV 感染症患者を対象とした後期第 II 相及び第 III 相試験での母集団薬物動態解析の結果、人種はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった<sup>23)、24)</sup>。

「3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照。

#### (7) B 型肝炎及び C 型肝炎ウイルス重複感染患者

##### 〈外国人における成績〉

C 型肝炎ウイルス重複感染患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、C 型肝炎ウイルス重複感染はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった。なお、B 型肝炎ウイルス重複感染患者における本剤投与時の薬物動態データは限られている<sup>23)、24)</sup>。

「3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照。

#### (8) UGT1A1 遺伝多型<sup>41)</sup>

##### 〈外国人における成績〉

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

## 11. その他

該当しない

本剤の承認されている剤形は「錠 50mg」であり、用法及び用量は「通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞ ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。」である。



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 【解説】

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症を起こすおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある場合には、本剤を投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。

8.2 本剤の使用に際しては、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。
- ・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 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症（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。[9.1.1、11.1.2 参照]

## 【解説】

- 8.1 HIV 感染症は進行性の疾患であり、急性感染期、無症候期、症候期のどの病期においても HIV は活発に増殖し、CD4 リンパ球を含めた免疫系の破壊に伴う様々な合併症が発現する。そのため HIV 感染症の治療を開始する際は、治療の開始時期や投与する抗 HIV 薬について適切に判断し決定する必要がある。また、本剤の使用中には、様々な相互作用及び副作用が発現する可能性がある。したがって、本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
- 8.2 抗 HIV 薬において共通の一般的な注意事項として設定した。本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、次の事項について、患者又はそれに代わる適切な方によく説明し、同意を得た後に使用すること。
- ・本剤の投与により、血中 HIV RNA 量の低下及び CD4 陽性リンパ球数の増加が認められる。しかし、本剤は HIV 感染症に対する根治療法薬ではないため、HIV 感染症が進行し、日和見感染症等のエイズ関連症候群が発症する場合がある。したがって、病態の進行及び日和見感染症の発症を早期に発見し、適切な対処ができるよう、患者の身体状況の変化に十分に注意するとともに、患者に対して、身体状況の変化についてはすべて担当医に報告するように指導すること。
  - ・本剤は有機カチオントランスポーター2 (OCT2) 及び Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1) を阻害する。また、本剤との相互作用が認められている薬剤がある。副作用の発現や治療効果の減弱を回避するために、患者に対し、服用しているすべての薬剤を担当医に伝えるように指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤についても、事前に担当医に相談するように指導すること。
  - ・本剤は併用薬剤の種類により推奨用量が異なる場合があることから、本剤を医師の指示どおりに服用しなかった場合、薬剤耐性発現のリスクが上昇する可能性がある。また、薬剤耐性発現後には治療の選択肢が制限される。本剤の投与に先立ち、患者に対して担当医の指示なしに用量の変更や服用の中止をしないように指導すること。
- 8.3 抗 HIV 薬において共通の一般的な注意事項として設定した。
- 抗 HIV 治療ガイドライン<sup>42)</sup>（平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 2013 年 3 月改訂）によると、免疫不全のある HIV 感染者に対して有効な抗 HIV 治療を開始後、数箇月以内に日和見感染症等の疾患が発症、再発、再増悪した場合を免疫再構築炎症反応症候群（Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome：IRIS）と呼んでいる。海外で実施された系統的レビュー及びメタ解析の結果から、IRIS の発症頻度は、抗 HIV 治療例全体の 16.1%（3～39%）と報告されている<sup>43)</sup>。国内では、IRIS の疾患として、帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症、及びカポジ肉腫等が発症する頻度が高いとされている。しかしながら、エビデンスに基づく IRIS を回避するための方法や発症時の対処方法は未だ確立していない。したがって、抗 HIV 治療開始前に日和見合併症の有無を評価し、日和見疾患を合併している HIV 感染症患者に対して抗 HIV 治療を開始する場合には、IRIS の発症に常に注意する必要がある。
- また、抗 HIV 治療による免疫機能の回復に伴い、甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等の自己免疫疾患が発現するとの報告があることから、これらの自己免疫疾患の発現についても注意する必要がある。
- 8.4 海外臨床試験に組み入れられた HBV 又は HCV 重複感染患者におけるトランスアミナーゼ上昇（グレード 3 以上の ALT 又は AST 上昇）の発現は下表の通りであった。
- これらの患者に対して本剤による治療を開始する場合には、定期的な肝機能検査を実施し、身体状況等を十分に観察すること。また、IRIS 又は肝炎治療の中止による B 型肝炎の再燃に伴ってトランスアミナーゼの上昇が発現した症例が認められたことから、B 型及び C 型肝炎ウイルスを重複感染している患者に対しては、B 型又は C 型肝炎の治療を開始することや、治療を継続することが推奨される。

HBV 又は HCV 重複感染患者におけるトランスアミナーゼ上昇  
（グレード 3 以上の ALT 又は AST 上昇）の発現症例数

	未治療患者			既治療患者*	
	ドルテグラビル (n=90)	ラルテグラビル (n=43)	エファビレンツ/ テノホビル/ エムトリシタビン (n=30)	ドルテグラビル (n=49)	ラルテグラビル (n=64)
ALT	5 (5.6%)	2 (4.7%)	0 (0%)	6 (12.2%)	2 (3.1%)
AST	3 (3.3%)	1 (2.3%)	2 (6.7%)	6 (12.2%)	1 (1.6%)

\*抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 B 型又は C 型肝炎ウイルス感染患者

肝機能の悪化（トランスアミナーゼ上昇又は増悪）のおそれがある。臨床試験において、B 型又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。[8.4、11.1.2 参照]

#### 【解説】

B 型又は C 型肝炎ウイルスに重複感染している患者では、本剤の投与により、トランスアミナーゼが上昇するおそれがある。したがって、これらの患者に対して本剤を使用する場合には、慎重に投与すること。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

## 9.5 妊婦

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

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 9460 例中 10 例 (0.11%、95%信頼区間 0.06-0.19) 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 23664 例中 25 例 (0.11%、95%信頼区間 0.07-0.16)、HIV 陰性の妊婦から生まれた児 170723 例中 108 例 (0.07%、95%信頼区間 0.05-0.08) に報告されている<sup>44)</sup>。

ドルテグラビルはヒト胎盤を通過する。ドルテグラビルの母体血漿中濃度に対する胎児臍帯血漿中濃度の比 (中央値 [範囲]) は、1.28 [1.21-1.28] であることが報告されている<sup>31)</sup> (外国人データ)。

## 【解説】

適切かつ十分にコントロールされた試験は実施しておらず、妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立していないことから、一般的には、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとしている。しかしながら、本剤は妊娠初期は投与しないことが望ましいため、以下のドルテグラビル含有製剤の出生転帰観察研究のデータに基づき、妊娠可能な女性に本剤を投与する場合には以下の点を留意の上、処方すること。

- ・妊娠第 1 三半期に本剤を投与することがないように、妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認してから本剤を投与すること。
- ・本剤投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。
- ・投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

ボツワナでの出生転帰観察研究 (Tsepamo 研究) の解析において、受胎時にドルテグラビルを投与された女性における出生児の神経管閉鎖障害の発現が、受胎時にドルテグラビルを含まない抗レトロウイルス療法を受けていた女性よりも約 3 倍高かったことが示された (＜参考：出生転帰観察研究 (Tsepamo 研究) のデータ＞参照)。

一般的に、神経管閉鎖障害は胎児発生開始から 4 週以内 (神経管が閉鎖される時期) に生じるため、妊娠第 1 三半期に本剤を投与することがないように、妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認してから本剤を投与すること。

## ＜参考：出生転帰観察研究 (Tsepamo 研究) のデータ＞

Tsepamo 研究は、Botswana-Harvard AIDS Institute Partnership により実施された NIH/NICHD 資金の出生転帰観察研究である。

ボツワナの Tsepamo 研究の解析の所見によると、ドルテグラビルを含まない抗レトロウイルス療法に曝露した妊婦から生まれた出生児における神経管閉鎖障害の発現率は 0.10% (本集団における予測背景率と同様) であり、受胎時にドルテグラビルを含む抗レトロウイルス療法に曝露した妊婦から生まれた出生児における神経管閉鎖障害の発現率は 0.15% (5,860 例中 9 例) であったと報告された。同研究で、妊娠期間中にドルテグラビル投与を開始した妊婦から生まれた出生児における神経管閉鎖障害の発現率は 0.05% (5,535 例中 3 例) であった。

Tsepamo 研究で得られたデータに関して、懸念すべきではあるが、現時点 (2021 年 3 月) で因果関係を示すエビデンスは不十分であり、結論を導くには更なるデータ収集の必要がある。

## ＜用語解説＞

## 神経管閉鎖障害

神経管閉鎖障害は、脳、脊髄、脊柱の先天性異常である。神経管閉鎖障害は、神経管の完全な閉鎖の障害により生じ、このプロセスは通常、受胎後 0～28 日に完了する。神経管閉鎖障害には、葉酸やビタミン B<sub>12</sub> の欠乏症、ある種の薬剤 (抗てんかん薬等)、母体の肥満、母体の糖尿病、母体の年齢、発熱といったリスクファクターがある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ウガンダ及び南アフリカにおける抗レトロウイルス療法未治療であった妊娠後期（妊娠 28～36 週）の HIV-1 感染者を対象としたドルテグラビルに関する非盲検無作為化臨床試験（Dolutegravir in pregnant HIV mothers and their neonates [DolPHIN-1 試験]）において、HIV 感染妊婦の胎児臍帯血中ドルテグラビル濃度の中央値（範囲）は、母体血漿中のドルテグラビル濃度と比較して 1.28 (1.21-1.28) 倍と高いことが確認された。

ドルテグラビルのラットにおける動物試験で胎盤移行性が報告されている。ドルテグラビルを用いたラット及びウサギの生殖発生毒性試験において、神経管閉鎖障害は認められていない（「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。また、ドルテグラビルの薬理作用と神経管閉鎖障害に関連性はないと考えられる。

### (6) 授乳婦

#### 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すべきでない。

ドルテグラビルはヒト乳汁中に移行する。ドルテグラビルの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比（中央値 [範囲]）は、0.033 [0.021-0.050] であることが報告されている<sup>31)</sup>（外国人データ）。

#### 【解説】

ウガンダ及び南アフリカにおける抗レトロウイルス療法未治療であった妊娠後期（妊娠 28～36 週）の HIV-1 感染者を対象としたドルテグラビルに関する非盲検無作為化臨床試験（Dolutegravir in pregnant HIV mothers and their neonates [DolPHIN-1 試験]）において、母乳中のドルテグラビル濃度の中央値（範囲）は、母体血漿中のドルテグラビル濃度と比較して 0.033 (0.021-0.050) 倍であり、母乳中に僅かに排泄されることが確認された。また、米国疾病管理予防センター（CDC）は、出生後の乳児への HIV 感染リスクを回避するため、HIV に感染した母親は乳児に授乳しないように勧告している。したがって、患者に対して本剤投与中は授乳を中止するよう指導すること。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満又は体重 40kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 【解説】

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満若しくは体重 40kg 未満の小児に対する使用経験が少なく、これらの小児等に対する本剤の安全性は確立していない。小児を対象とした臨床試験成績における薬物動態パラメータは、成人と同様であった。（「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者 (4) 小児」の項参照）

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能（肝機能、腎機能、心機能等）が低下しており、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多い。

#### 【解説】

高齢者を対象とした本剤による薬物動態に関する臨床試験は実施していない。一般に高齢者では肝機能、腎機能、心機能等の生理機能が低下していることが多く、合併症を有している場合や、他の薬剤を併用している場合が多いため、副作用の発現頻度が増加する可能性がある。したがって、高齢者に対して本剤を投与する場合には、患者の状態を観察しながら十分に注意して投与する必要がある。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は主に UGT1A1 の基質であり、一部 CYP3A4 でも代謝される。また、本剤は有機カチオントランスポーター2（OCT2）及び Multidrug and Toxin Extrusion 1（MATE1）を阻害する。[16.4.1、16.7.1 参照]

#### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

#### (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルシカイニド塩酸塩水和物	ピルシカイニドの血漿中濃度を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ので、併用中は注意深く観察すること。	本剤の OCT2 及び MATE1 の阻害作用により、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。
エトラビリン [7.1、7.2、16.7.3 参照]	本剤の血漿中濃度を C <sub>max</sub> で 52%、C <sub>t</sub> で 88%低下させたとの報告がある <sup>45)</sup> 。	これらの薬剤が CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
エファビレンツ [7.1、7.3、16.7.3 参照]	本剤の血漿中濃度を C <sub>max</sub> で 39%、C <sub>t</sub> で 75%低下させたとの報告がある <sup>46)</sup> 。	
ネビラピン [7.1、7.3 参照]	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	
ホスアンプレナビルカルシウム水和物＋リトナビル [7.3、16.7.3 参照]	本剤の血漿中濃度を C <sub>max</sub> で 24%、C <sub>t</sub> で 49%低下させたとの報告がある <sup>47)</sup> ため、INSTI に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	ホスアンプレナビルが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
カルバマゼピン [7.1、7.3、16.7.3 参照]	本剤の血漿中濃度を C <sub>max</sub> で 33%、C <sub>t</sub> で 73%低下させたとの報告がある <sup>48)</sup> 。	カルバマゼピンが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [7.1 参照]	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
リファンピシン [7.1、7.3、16.7.3 参照]	本剤の血漿中濃度を C <sub>max</sub> で 43%、C <sub>t</sub> で 72%低下させたとの報告がある <sup>49)</sup> 。	リファンピシンが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
多価カチオン（Mg、Al 等）含有製剤 [16.7.3 参照]	本剤の血漿中濃度を C <sub>max</sub> で 72%、C <sub>24</sub> で 74%低下させる <sup>50)</sup> 。本剤は多価カチオン含有制酸剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
鉄剤、カルシウム含有製剤 (サプリメント等) [16.7.3 参照]	本剤の血漿中濃度を $C_{max}$ で 35%、 $C_{24}$ で 32% 低下させる <sup>50)</sup> 。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。
メトホルミン塩酸塩 [16.7.2 参照]	メトホルミンの血漿中濃度をドルテグラビル 50mg 1 日 1 回投与時及び 1 日 2 回投与時に $C_{max}$ でそれぞれ 66% 及び 111% 上昇させる <sup>51)</sup> 。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。	本剤の 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。

# 【解説】

## ピルシカイニド塩酸塩水和物

本剤は OCT2 及び MATE1 を阻害するため、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。本剤の米国添付文書において、ピルシカイニドと同様の排泄経路を持つ dofetilide (国内未承認) は、併用禁忌となっている。また、本剤と同様のトランスポーター阻害作用をもつセチリジンとピルシカイニドの相互作用による重篤な副作用発現が報告されている<sup>52)</sup> ため、併用中は注意深く観察すること。

## エトラビルン<sup>45)</sup>、エファビレンツ<sup>46)</sup>、ネビラピン

これらの薬剤は肝代謝酵素である CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導するため、本剤と併用した場合、本剤の代謝が促進されて血漿中濃度が低下することが報告されている。これらの薬剤と併用する場合には、注意して投与する必要がある。

本剤とエトラビルンを併用する場合、抗 HIV 薬による治療経験のない患者及び抗 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に対しては、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量する、又はアタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を有する患者に対しては、アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。また、本剤とエファビレンツ又はネビラピンを併用する場合には、抗 HIV 薬による治療経験のない患者及び抗 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に対しては、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者に対しては、CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導する薬剤を含まない組み合わせを検討すること。

なお、本剤とネビラピンを併用した薬物動態に関する臨床試験成績は得られていない。

## ホスアンプレナビルカルシウム水和物+リトナビル<sup>47)</sup>

ホスアンプレナビルは CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導するため、本剤と併用した場合、本剤の代謝が促進されて血漿中濃度が低下することが報告されている。

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者に対しては、CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導する薬剤を含まない組み合わせを検討すること。

## カルバマゼピン<sup>48)</sup>

カルバマゼピンが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、本剤と併用した場合、本剤の代謝が促進されて血中濃度が低下することが報告されている。本剤とカルバマゼピンを併用する場合、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。

# フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品

これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウは CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導するため、本剤と併用した場合、本剤の代謝が促進されて血漿中濃度が低下する可能性がある。本剤とこれらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウを併用した薬物動態に関する臨床試験成績は得られていないため、これらの薬剤との併用は避けること。

## リファンピシン<sup>49)</sup>

リファンピシンは CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導するため、本剤と併用した場合、本剤の代謝が促進されて血漿中濃度が低下することが報告されている。抗 HIV 薬による治療経験のない患者及び抗 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に対しては、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者に対しては、CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導する薬剤を含まない組み合わせを検討すること。

## 多価カチオン（Mg, Al 等）含有製剤、鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等）<sup>50)、53)</sup>

本剤はマグネシウム、アルミニウム等の多価カチオン、鉄及びカルシウムと錯体を形成するため、本剤の吸収が阻害されて血漿中濃度が低下することが報告されている。本剤と多価カチオン含有製剤 20mL を併用投与した際の薬物動態パラメータから、本剤は多価カチオン含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後に投与することが推奨される。また、食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後に投与することが推奨される。

## メトホルミン塩酸塩<sup>51)</sup>

本剤は OCT2 及び MATE1 の作用を阻害するため、本剤とメトホルミンを併用する場合、メトホルミンの排出が阻害されて血漿中濃度が増加することが報告されている。特に本剤とメトホルミンの併用療法の開始時及び終了時には、注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。

## ドルテグラビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

### 〈外国人における成績〉

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量 <sup>注)</sup>	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比（90%信頼区間）；影響なし= 1.00		
			C <sub>T</sub> 又は C <sub>24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
エチニルエストラジオール <sup>54)</sup> 0.035mg	50mg 1 日 2 回	15	1.02 (0.93, 1.11)	1.03 (0.96, 1.11)	0.99 (0.91, 1.08)
メサドン <sup>55)</sup> 20-150mg	50mg 1 日 2 回	11	0.99 (0.91, 1.07)	0.98 (0.91, 1.06)	1.00 (0.94, 1.06)
ミダゾラム <sup>56)</sup> 3mg	25mg 1 日 1 回	10	—	0.95 (0.79, 1.15)	—
Norelgestromin <sup>54)</sup> (国内未発売) 0.25mg	50mg 1 日 2 回	15	0.93 (0.85, 1.03)	0.98 (0.91, 1.04)	0.89 (0.82, 0.97)
リルピピリン <sup>57)</sup> 25mg 1 日 1 回	50mg 1 日 1 回	16	1.21 (1.07, 1.38)	1.06 (0.98, 1.16)	1.10 (0.99, 1.22)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 <sup>58)</sup> 300mg 1 日 1 回	50mg 1 日 1 回	15	1.19 (1.04, 1.35)	1.12 (1.01, 1.24)	1.09 (0.97, 1.23)
メトホルミン <sup>51)</sup> 500mg 1 日 2 回	50mg 1 日 1 回	14	—	1.79 (1.65, 1.93)	1.66 (1.53, 1.81)
メトホルミン <sup>51)</sup> 500mg 1 日 2 回	50mg 1 日 2 回	14	—	2.45 (2.25, 2.66)	2.11 (1.91, 2.33)



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

併用薬がドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響

〈外国人における成績〉

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量 <sup>注)</sup>	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）；影響なし=1.00		
			C <sub>τ</sub> 又は C <sub>24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
アタザナビル <sup>59)</sup> 400mg 1日1回	30mg 1日1回	12	2.80 (2.52, 3.11)	1.91 (1.80, 2.03)	1.50 (1.40, 1.59)
アタザナビル+リトナビル <sup>59)</sup> 300mg+100mg 1日1回	30mg 1日1回	12	2.21 (1.97, 2.47)	1.62 (1.50, 1.74)	1.34 (1.25, 1.42)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 <sup>58)</sup> 300mg 1日1回	50mg 1日1回	15	0.92 (0.82, 1.04)	1.01 (0.91, 1.11)	0.97 (0.87, 1.08)
ダルナビル+リトナビル <sup>60)</sup> 600mg+100mg 1日2回	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 <sup>46)</sup> 600mg 1日1回	50mg 1日1回	12	0.25 (0.18, 0.34)	0.43 (0.35, 0.54)	0.61 (0.51, 0.73)
エトラビリン <sup>45)</sup> 200mg 1日2回	50mg 1日1回	15	0.12 (0.09, 0.16)	0.29 (0.26, 0.34)	0.48 (0.43, 0.54)
エトラビリン+ダルナビル+リトナビル <sup>61)</sup> 200mg + 600mg + 100mg 1日2回	50mg 1日1回	9	0.63 (0.52, 0.76)	0.75 (0.69, 0.81)	0.88 (0.78, 1.00)
ホスアンプレナビル+リトナビル <sup>47)</sup> 700mg+100mg 1日2回	50mg 1日1回	12	0.51 (0.41, 0.63)	0.65 (0.54, 0.78)	0.76 (0.63, 0.92)
ロピナビル・リトナビル <sup>60)</sup> 400mg・100mg 1日2回	30mg 1日1回	15	0.94 (0.85, 1.05)	0.97 (0.91, 1.04)	1.00 (0.94, 1.07)
乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム <sup>50)</sup> 20mL 単回	50mg 単回	16	0.26 (0.21, 0.31)	0.26 (0.22, 0.32)	0.28 (0.23, 0.33)
乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム <sup>50)</sup> 20mL 本剤投与2時間後 単回	50mg 単回	16	0.70 (0.58, 0.85)	0.74 (0.62, 0.90)	0.82 (0.69, 0.98)

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量 <sup>注)</sup>	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）；影響なし=1.00		
			C <sub>τ</sub> 又は C <sub>24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
総合ビタミン剤 <sup>50)</sup> 1錠 1日1回	50mg 単回	16	0.68 (0.56, 0.82)	0.67 (0.55, 0.81)	0.65 (0.54, 0.77)
オメプラゾール <sup>62)</sup> 40mg 1日1回	50mg 単回	12	0.95 (0.75, 1.21)	0.97 (0.78, 1.20)	0.92 (0.75, 1.11)
Prednisone <sup>63)</sup> (国内未発売) 60mg 1日1回 (漸減)	50mg 1日1回	12	1.17 (1.06, 1.28)	1.11 (1.03, 1.20)	1.06 (0.99, 1.14)
リファンピシン <sup>注1)</sup> <sup>49)</sup> 600mg 1日1回	50mg 1日2回 <sup>注1)</sup>	11	0.28 (0.23, 0.34)	0.46 (0.38, 0.55)	0.57 (0.49, 0.65)
リファンピシン <sup>注2)</sup> <sup>49)</sup> 600mg 1日1回	50mg 1日2回 <sup>注2)</sup>	11	1.22 (1.01, 1.48)	1.33 (1.15, 1.53)	1.18 (1.03, 1.37)
リファブチン <sup>49)</sup> 300mg 1日1回	50mg 1日1回	9	0.70 (0.57, 0.87)	0.95 (0.82, 1.10)	1.16 (0.98, 1.37)
リルピビリン <sup>57)</sup> 25mg 1日1回	50mg 1日1回	16	1.22 (1.15, 1.30)	1.12 (1.05, 1.19)	1.13 (1.06, 1.21)
Tipranavir (国内未発売) + リトナビル <sup>64)</sup> 500mg+200mg 1日2回	50mg 1日1回	14	0.24 (0.21, 0.27)	0.41 (0.38, 0.44)	0.54 (0.50, 0.57)
テラプレビル <sup>65)</sup> 750mg 8時間ごと	50mg 1日1回	15	1.37 (1.29, 1.45)	1.25 (1.20, 1.31)	1.19 (1.11, 1.26)
Boceprevir (国内未発売) <sup>65)</sup> 800mg 8時間ごと	50mg 1日1回	13	1.08 (0.91, 1.28)	1.07 (0.95, 1.20)	1.05 (0.96, 1.15)
カルバマゼピン <sup>48)</sup> 300mg 1日2回	50mg 1日1回	14	0.27 (0.24, 0.31)	0.51 (0.48, 0.55)	0.67 (0.61, 0.73)

注1) ドルテグラビル 50mg 1日2回投与とリファンピシンを併用したドルテグラビル 50mg 1日2回投与との比較

注2) ドルテグラビル 50mg 1日1回投与とリファンピシンを併用したドルテグラビル 50mg 1日2回投与との比較

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「未治療患者、INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者は、ドルテグラビルとして 50mg を 1日1回経口投与する。INSTI に対する耐性を有する患者は、ドルテグラビルとして 50mg を 1日2回経口投与する。なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1日1回経口投与できる。」である。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 薬剤性過敏症症候群（1%未満）

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、黄疸（いずれも1%未満）

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、9.1.1 参照〕

【解説】

11.1.1 薬剤性過敏症症候群

海外臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない過敏症は、未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした試験において1例、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象とした試験で1例報告されている。薬剤性過敏症症候群は稀ではあるものの、HIV 感染症患者は過敏症を発現しやすい状態であること、HIV 感染症治療時には併用薬による過敏症発現が多くなることを鑑みると、本剤における治療時にも発現増加の可能性が考えられる。

重度の発疹、発熱を伴う発疹をはじめとした、薬剤性過敏症症候群の症状や徴候が発現した場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。投与中止が遅れた場合には、生命を脅かす重篤な症状にいたる可能性がある。

11.1.2 肝機能障害、黄疸

ドルテグラビルにおいて国内外で肝機能障害、黄疸に関する症例が集積されたことから、これらに関する注意を記載している。本剤投与中は定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、肝機能障害、黄疸があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと（「5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）。

(2) その他の副作用

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	
精神・ 神経系	頭痛、不眠症、め まい、異常な夢		うつ病、不安	自殺念慮、自殺企 図
消化器	悪心、下痢、嘔吐	上腹部痛、鼓腸	腹部不快感、腹痛	
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			ビリルビン上昇、 クレアチニン上 昇、体重増加	CK 上昇

【解説】

本剤は国内における臨床試験を実施していないため、海外臨床試験における副作用の発現頻度に基づいて記載した。頻度算出の根拠とした臨床試験以外で発現した事象は頻度不明とした。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用の種類	ドルテグラビル 1日1回投与 (1364例) 件数 (%)	ドルテグラビル 1日2回投与 (207例) 件数 (%)	計 (1571例) 件数 (%)
副作用発現例数（発現頻度）	452 (33.1%)	56 (27.1%)	508 (32.3%)
<b>胃腸障害</b>			
悪心	114 (8.4%)	10 (4.8%)	124 (7.9%)
下痢	83 (6.1%)	10 (4.8%)	93 (5.9%)
嘔吐	30 (2.2%)	2 (1.0%)	32 (2.0%)
鼓腸	21 (1.5%)	1 (0.5%)	22 (1.4%)
上腹部痛	17 (1.2%)	1 (0.5%)	18 (1.1%)
腹痛	14 (1.0%)	0 (0.0%)	14 (0.9%)
消化不良	12 (0.9%)	2 (1.0%)	14 (0.9%)
腹部不快感	13 (1.0%)	0 (0.0%)	13 (0.8%)
腹部膨満	11 (0.8%)	0 (0.0%)	11 (0.7%)
胃食道逆流性疾患	10 (0.7%)	0 (0.0%)	10 (0.6%)
便秘	8 (0.6%)	1 (0.5%)	9 (0.6%)
胃炎	4 (0.3%)	0 (0.0%)	4 (0.3%)
口唇乾燥	1 (0.1%)	1 (0.5%)	2 (0.1%)
口の錯感覚	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
便習慣変化	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
口唇炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
口内乾燥	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
十二指腸炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
嚥下障害	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
排便回数増加	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
胃障害	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
胃腸障害	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
胃腸音異常	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
歯肉出血	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
嚥下痛	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
流涎過多	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
舌障害	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
歯の障害	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>神経系障害</b>			
頭痛	58 (4.3%)	10 (4.8%)	68 (4.3%)
浮動性めまい	47 (3.4%)	1 (0.5%)	48 (3.1%)
傾眠	10 (0.7%)	2 (1.0%)	12 (0.8%)
味覚異常	6 (0.4%)	1 (0.5%)	7 (0.4%)
錯感覚	5 (0.4%)	1 (0.5%)	6 (0.4%)
注意力障害	4 (0.3%)	0 (0.0%)	4 (0.3%)
嗜眠	4 (0.3%)	0 (0.0%)	4 (0.3%)
知覚過敏	1 (0.1%)	1 (0.5%)	2 (0.1%)
感覚鈍麻	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
記憶障害	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
失認症	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
意識レベルの低下	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
睡眠の質低下	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	ドルテグラビル 1日1回投与 (1364例) 件数 (%)	ドルテグラビル 1日2回投与 (207例) 件数 (%)	計 (1571例) 件数 (%)
睡眠時麻痺	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
失神	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
振戦	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
三叉神経痛	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>精神障害</b>			
不眠症	51 (3.7%)	3 (1.4%)	54 (3.4%)
異常な夢	36 (2.6%)	1 (0.5%)	37 (2.4%)
うつ病	11 (0.8%)	1 (0.5%)	12 (0.8%)
悪夢	10 (0.7%)	1 (0.5%)	11 (0.7%)
睡眠障害	8 (0.6%)	1 (0.5%)	9 (0.6%)
不安	5 (0.4%)	0 (0.0%)	5 (0.3%)
リビドー減退	4 (0.3%)	0 (0.0%)	4 (0.3%)
激越	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
抑うつ気分	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
多幸気分	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
初期不眠症	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
錯乱状態	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
気分変調性障害	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
神経過敏	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
パニック発作	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
パニック反応	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
落ち着きのなさ	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
思考異常	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>			
発疹	17 (1.2%)	5 (2.4%)	22 (1.4%)
そう痒症	17 (1.2%)	2 (1.0%)	19 (1.2%)
脱毛症	8 (0.6%)	1 (0.5%)	9 (0.6%)
ざ瘡	3 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
皮膚乾燥	3 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
多汗症	3 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
紅斑	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
後天性リポジストロフィー	1 (0.1%)	1 (0.5%)	2 (0.1%)
寝汗	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
薬疹	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
湿疹	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
顔のやせ	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
苔癬様角化症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
脂肪組織萎縮症	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
脂肪肥大症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
爪変色	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
手掌紅斑	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
光線過敏性反応	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
そう痒性皮疹	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
癬痕	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
脂漏	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

副作用の種類	ドルテグラビル 1日1回投与 (1364例) 件数 (%)	ドルテグラビル 1日2回投与 (207例) 件数 (%)	計 (1571例) 件数 (%)
日光皮膚炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
蕁麻疹	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>			
疲労	39 (2.9%)	4 (1.9%)	43 (2.7%)
無力症	14 (1.0%)	0 (0.0%)	14 (0.9%)
インフルエンザ様疾患	3 (0.2%)	1 (0.5%)	4 (0.3%)
易刺激性	2 (0.1%)	1 (0.5%)	3 (0.2%)
異常感	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
熱感	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
胸痛	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
悪寒	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
酩酊感	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
疼痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
乳頭炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>代謝及び栄養障害</b>			
食欲減退	10 (0.7%)	2 (1.0%)	12 (0.8%)
高血糖	3 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
高脂血症	3 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
低リン酸血症	2 (0.1%)	1 (0.5%)	3 (0.2%)
高コレステロール血症	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
体脂肪異常	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
糖尿病	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
高トリグリセリド血症	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
食欲亢進	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
リン代謝障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
2型糖尿病	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
ビタミンD欠乏	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>臨床検査</b>			
体重増加	4 (0.3%)	1 (0.5%)	5 (0.3%)
アラニントランスフェラーゼ増加	2 (0.1%)	2 (1.0%)	4 (0.3%)
血中クレアチニン増加	3 (0.2%)	1 (0.5%)	4 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1%)	1 (0.5%)	2 (0.1%)
血中コレステロール増加	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
血中ブドウ糖増加	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
体重減少	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
血中ビリルビン増加	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
リパーゼ増加	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
肝機能検査異常	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>			
関節痛	6 (0.4%)	2 (1.0%)	8 (0.5%)
筋肉痛	3 (0.2%)	1 (0.5%)	4 (0.3%)
背部痛	3 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
筋痙攣	2 (0.1%)	1 (0.5%)	3 (0.2%)
側腹部痛	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	ドルテグラビル 1日1回投与 (1364例) 件数 (%)	ドルテグラビル 1日2回投与 (207例) 件数 (%)	計 (1571例) 件数 (%)
筋力低下	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
筋炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
四肢痛	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
足底筋膜炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
腱炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
<b>感染症及び寄生虫症</b>			
鼻咽頭炎	3 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
胃腸炎	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
インフルエンザ	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
中耳炎	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
扁桃炎	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
上気道感染	1 (0.1%)	1 (0.5%)	2 (0.1%)
気管支炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
毛包炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
陰部ヘルペス	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
B型肝炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
咽頭炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
気道感染	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
皮膚感染	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
梅毒	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
尿路感染	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
ウイルス感染	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>			
咳嗽	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
鼻閉	1 (0.1%)	1 (0.5%)	2 (0.1%)
喘息	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
呼吸困難	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
しゃっくり	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
鼻乾燥	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
口腔咽頭痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
気道うっ血	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
鼻漏	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
喀痰増加	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
咽喉刺激感	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>血管障害</b>			
潮紅	3 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
ほてり	3 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
高血圧	1 (0.1%)	1 (0.5%)	2 (0.1%)
起立性高血圧	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
末梢冷感	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>眼障害</b>			
霧視	2 (0.1%)	1 (0.5%)	3 (0.2%)
眼の異常感	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
眼乾燥	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
眼そう痒症	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
光視症	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
視力低下	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

副作用の種類	ドルテグラビル 1日1回投与 (1364例) 件数 (%)	ドルテグラビル 1日2回投与 (207例) 件数 (%)	計 (1571例) 件数 (%)
<b>血液及びリンパ系障害</b>			
リンパ節症	2 (0.1%)	1 (0.5%)	3 (0.2%)
好中球減少症	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
貧血	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>耳及び迷路障害</b>			
回転性めまい	7 (0.5%)	0 (0.0%)	7 (0.4%)
<b>腎及び尿路障害</b>			
腎結石症	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
頻尿	1 (0.1%)	1 (0.5%)	2 (0.1%)
白血球尿	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
蛋白尿	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
急性腎不全	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>免疫系障害</b>			
薬物過敏症	3 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
免疫再構築症候群	1 (0.1%)	1 (0.5%)	2 (0.1%)
過敏症	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>心臓障害</b>			
動悸	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
急性心筋梗塞	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
不整脈	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
徐脈	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>肝胆道系障害</b>			
肝炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
肝毒性	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
高ビリルビン血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
黄疸	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>生殖系及び乳房障害</b>			
勃起不全	3 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
亀頭炎	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>			
肛門損傷	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
過量投与	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
処置による疼痛	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
<b>良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）</b>			
肛門性器疣贅	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
脂肪腫	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない



## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

血液透析により除去される可能性は低いことが報告されている<sup>66)、67)</sup>。

#### 【解説】

本剤を過量投与した場合のデータは限られている。

海外臨床試験において、健康成人を対象に本剤 1 回 250mg まで投与されたが、予測できない副作用は報告されていない。

本剤の過量投与に対する特別な治療法はない。過量投与の場合には、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。

なお、本剤は高い蛋白結合率を有するため、血液透析によって除去できる可能性は低いと考えられる。

## 11. 適用上の注意

設定されていない

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>68)</sup>

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

a : 単回投与

覚醒下の雄ラットにおいて、検討した最高用量である 500mg/kg まで、投与に関連した行動への影響及び明らかな薬理作用は認められなかった。なお、ラットに 500mg/kg を投与した時の全身曝露量は、ラット 14 日間反復投与毒性試験における投与 1 日の曝露量 ( $C_{max} = 87.1\mu\text{g/mL}$ ) から外挿して、ヒトにドルテグラビルを 50mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与した時に予想される  $C_{max}$  のそれぞれ約 24 及び 21 倍に相当した。

雄ラットにドルテグラビルを 500mg/kg まで単回経口投与し、投与 6 時間後までモニターしても、呼吸機能パラメータに対する影響は認められなかった。なお、ラットに 500mg/kg を投与した時の全身曝露量は、ラット 14 日間反復投与毒性試験における投与 1 日の曝露量 ( $AUC_{0-24} = 1,360\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) から外挿して、ヒトにドルテグラビルを 50mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与した時に予想される  $AUC_{0-24}$  (それぞれ  $53.6\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  又は  $75.1\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) のそれぞれ約 25 又は 18 倍に相当した。

雄サルにドルテグラビルを 1,000mg/kg まで単回経口投与し ( $C_{max} = 20.1\mu\text{g/mL}$ ;  $AUC_{0-24} = 259\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )、投与後 24 時間にわたりモニターしても、動脈圧、心拍数及び心電図 (ECG) パラメータに対する影響は認められなかった。なお、1,000mg/kg 投与時の  $C_{max}$  は、ヒトにドルテグラビルを 50mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与した時に予想される  $C_{max}$  の約 5 倍に相当した。さらに、サルを用いた反復投与毒性試験において、ドルテグラビルを 1,000mg/kg/日まで 38 週間投与しても、投与に関連した ECG パラメータに対する影響は認められなかった。

ドルテグラビル  $8.38\mu\text{g/mL}$  までの濃度を用いて、hERG テール電流に対する影響を検討した。最高濃度 ( $20\mu\text{M}$  又は  $8.4\mu\text{g/mL}$ ) において、hERG チャネル電流が 16.1%阻害されただけであり、 $IC_{50}$  を算出することはできなかった。この最高濃度は、ヒトにドルテグラビルを 50mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与した時に得られる遊離型  $C_{max}$  (それぞれ  $0.037\mu\text{g/mL}$  又は  $0.042\mu\text{g/mL}$ ; 蛋白結合率 99%に基づく) のそれぞれ約 227 及び 200 倍に相当した。

安全性薬理試験において、ドルテグラビルを HIV 感染症の患者に経口投与した時に危惧すべき所見

は認められなかった。さらに、臨床用量を上回るドルテグラビル（250mg；50mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与時に比べてそれぞれ約 3 及び 2 倍高い曝露量に相当）を投与した時の忍容性は良好であり、心臓再分極に対する影響はみられなかった。

### (3) その他の薬理試験

#### 1) 副次的薬理試験<sup>68)</sup>

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

#### 2) 薬力学的薬物相互作用試験<sup>69)</sup>

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

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>70)</sup>

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

### (2) 反復投与毒性試験<sup>70)</sup>

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

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

ラット 4 週間反復投与毒性試験では、100mg/kg/日以上で胃粘膜に白血球浸潤、浮腫、好塩基性細胞浸潤等を伴う副細胞の増加が観察され、1,000mg/kg/日群では胃粘膜固有層に出血がみられたが、いずれも回復性を示した。無毒性量は 100mg/kg/日と推定された。26 週間反復投与毒性試験では 500mg/kg/日群で腺胃粘膜の出血が 2 例にみられたが投与終了 4 週間後には回復した。無毒性量は 50mg/kg/日（投与 180 日における雌雄平均曝露量：C<sub>max</sub> = 47 $\mu$ g/mL、AUC<sub>0-24</sub> = 765 $\mu$ g $\cdot$ h/mL）と推定された。無毒性量における曝露量（AUC）は、ヒトに 50mg 1 日 1 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量のそれぞれ約 14 及び 10 倍であった。

サルに 50mg/kg/日以上でドルテグラビルを反復経口投与した時、消化管に対する影響を示す徴候（嘔吐、下痢）及び投与に関連した瀕死例及び死亡例が認められた。体重減少及び瀕死状態/死亡は、消化管毒性が原因と考えられた。4 週間反復投与毒性試験では 100mg/kg/日群で下部消化管粘膜固有層に軽度の炎症性細胞浸潤、盲・結腸粘膜上皮の萎縮、栄養状態の悪化に伴う胸腺腺房細胞の萎縮が観

察された。これらの変化はいずれも投与終了 30 日後には回復性を示した。無毒性量は 50mg/kg/日と推定された。38 週間反復投与毒性試験では、投与 70 日に 50mg/kg/日から 30mg/kg/日に減量して投与した。50/30mg/kg/日群で一過性に下痢、軟便、投与後に流涎が観察された。50/30mg/kg/日群の雌 1 例の剖検時に胃粘膜の赤色斑、陥凹、粘膜固有層のごく軽度の出血等が認められたが、重症度は軽減されており、回復傾向にあると考えられた。15mg/kg/日群の雄 1 例に下痢や軟便が投与 70～104 日に観察された。無毒性量は 15mg/kg/日（投与 270 日における雌雄平均曝露量：Cmax = 5.1µg/mL、AUC<sub>0-24</sub> = 39µg·h/mL）推定された。無毒性量における曝露量（AUC）は、ヒトに 50mg 1 日 1 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量のそれぞれ約 0.7 又は 0.5 倍であった。

### (3) 遺伝毒性試験

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

### (4) がん原性試験

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

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>70)</sup>

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

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雌雄ラットにドルテグラビルを 1,000mg/kg/日まで経口投与しても、投与に関連した影響は認められなかった。無毒性量は 1,000mg/kg/日と推定され、ラット 4 週間反復投与毒性試験の雌雄平均曝露量（AUC）に基づく、ヒトに 50mg 1 日 1 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量のそれぞれ約 33 又は 24 倍に相当する。

ラットの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットにドルテグラビルを 1,000mg/kg/日まで経口投与しても、胎児発生に悪影響は認められなかった。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は 1,000mg/kg/日と推定され、ヒトに 50mg 1 日 1 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量（AUC）のそれぞれ約 38 又は 27 倍に相当する。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ウサギにドルテグラビルを 1,000mg/kg/日まで経口投与した。1,000mg/kg/日群の母動物において、体重増加抑制（妊娠 19 日で 13.6%）、摂餌量減少（最大 53%）及び摂餌量の減少に伴う排便/排尿の減少又は停止が認められた。母動物の一般毒性に対する無毒性量は 200mg/kg/日（ヒトに 50mg 1 日 1 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量（AUC）のそれぞれ約 0.3 又は 0.2 倍）と推定され、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 1,000mg/kg/日（ヒトに 50mg 1 日 1 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量（AUC）のそれぞれ約 0.6 又は 0.4 倍）と推定された。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、雌ラットにドルテグラビルを 1,000mg/kg/日まで妊娠 6 日から分娩後 20 日まで投与した。哺育期間中、1,000mg/kg/日群の母動物（F0）で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、1,000mg/kg/日群の出生児（F1）で離乳前から成長期まで、体重が軽度に低値であった。母動物の妊娠、分娩、授乳及び出生児の生存率、行動、生殖能に毒性変化は認められなかった。母動物の生殖能に対する無毒性量は 1,000mg/kg/日と推定され、4 週間反復投与毒性試験の雌ラットの曝露量に基づくと、ヒトに 50mg 1 日 1 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量（AUC）のそれぞれ約 32 又は 23 倍に相当する。高用量群で出生児の体重の低値がみられたことから、出生児に対する無毒性量は 50mg/kg/日と推定された。この用量における曝露量（AUC）は、ラット 14 日間反復投与毒性試験での雌雄平均曝露量から外挿して、ヒトに 50mg 1 日 1 回又は 50mg 1 日 2 回投与した時に予想される曝露量（AUC）のそれぞれ約 25 又は 18 倍に相当する。分娩後 10 日の授乳中ラットにドルテグラビルの 50mg/kg を経口投与した時の乳汁中放射能は、母体血中に比べて最大で 2 倍高く、乳汁中放射能の 95%以上が未変化体であったことから、F1 出生児は乳汁を介してドルテグラビルの曝露を受けたことが示唆された。妊娠 18 日のラットにドルテグラビルの 50mg/kg を経口投与した時、投与 24 時間後までの胎児中に放射能が確認されたことから、ドルテグラビルは胎盤通過することが示された。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」の項参照）

### （6）局所刺激性試験<sup>70)</sup>

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

### （7）その他の特殊毒性<sup>70)</sup>

#### 光毒性試験

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

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：テビケイ錠 50mg 劇薬、処方箋医薬品  
(注意－医師等の処方箋により使用すること)  
有効成分：ドルテグラビルナトリウム 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：5年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有  
くすりのしおり：有

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ジャルカ配合錠（ドルテグラビルナトリウム・リルピピリン塩酸塩配合錠）、トリーメク配合錠（ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠）、ドウベイト配合錠（ドルテグラビルナトリウム・ラミブジン配合錠）  
同 効 薬：ラルテグラビルカリウム、エルビテグラビル、ビクテグラビルナトリウム

### 7. 国際誕生年月日

2013年8月12日（米国承認日）

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

販 売 名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
テビケイ錠 50mg	2014年3月24日	22600AMX00561000	2014年4月17日	2014年4月17日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

10年：2014年3月24日～2024年3月23日（希少疾病用医薬品）（満了）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名		デビケイ錠50mg
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード		6250038F1023
個別医薬品コード（YJコード）		6250038F1023
レセプト電算処理システム用コード		622336201
HOT（9桁）番号		123362901
GS1コード	販売包装単位コード	 (01)14987246768013

### 14. 保険給付上の注意

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

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外臨床試験 (ING111762) [V000001]  
Cahn P, et al. : Lancet. 2013 ; 382 (9893) : 700-708 (PMID : 23830355)
- 2) 社内資料：海外臨床試験 (ING112574) [V000002]  
Castagna A, et al. : J Infect Dis. 2014 ; 210 (3) : 354-362 (PMID : 24446523)
- 3) 社内資料：第 I 相試験 (ING115381、テビケイ錠 50mg 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.1.2.1.) [V000003]  
輪嶋 恵宏ほか : Jpn J Antibiot. 2013 ; 66 (1) : 1-7 (PMID : 23777012)
- 4) 社内資料：海外第 I 相試験 (ING111856) [V000004]  
Chen S, et al. : Pharmacotherapy. 2012 ; 32 (4) : 333-339 (PMID : 22422361)
- 5) 社内資料：海外第 I 相試験 (ING113125) [V000005]  
Weller S, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2014 ; 70 (1) : 29-35 (PMID : 24096683)
- 6) 社内資料：海外第 I 相試験 (ING113097、テビケイ錠 50mg 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.1.2.2.) [V000006]  
Song IH, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2013 ; 2 (4) : 342-348 (PMID : 26097786)
- 7) 社内資料：海外臨床試験 (ING112578) [V000007]  
Viani RM, et al. : Pediatr Infect Dis J. 2015 ; 34 (11) : 1207-1213 (PMID : 26244832)
- 8) 社内資料：海外臨床試験 (ING111521) [V000008]  
Min S, et al. : AIDS. 2011 ; 25 (14) : 1737-1745 (PMID : 21716073)
- 9) 社内資料：海外臨床試験 (ING112276) [V000009]  
van Lunzen J, et al. : Lancet Infect Dis. 2012 ; 12 (2) : 111-118 (PMID : 22018760)  
Stellbrink HJ, et al. : AIDS. 2013 ; 27 (11) : 1771-1778 (PMID : 23807273)
- 10) 社内資料：海外臨床試験 (ING113086) [V000010]  
Raffi F, et al. : Lancet. 2013 ; 381 (9868) : 735-743 (PMID : 23306000)  
Raffi F, et al. : Lancet Infect Dis. 2013 ; 13 (11) : 927-935 (PMID : 24074642)
- 11) 社内資料：海外臨床試験 (ING114467) [V000011]  
Walmsley SL, et al. : N Engl J Med. 2013 ; 369 (19) : 1807-1818 (PMID : 24195548)  
Walmsley SL, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 ; 70 (5) : 515-519 (PMID : 26262777)
- 12) 社内資料：海外臨床試験 (ING112961) [V000012]  
Eron JJ, et al. : J Infect Dis. 2013 ; 207 (5) : 740-748 (PMID : 23225901)
- 13) 社内資料：海外臨床試験 (ING114915) [V000054]  
Clotet B, et al. : Lancet. 2014 ; 383 (9936) : 2222-2231 (PMID : 24698485)  
Molina JM, et al. : Lancet HIV. 2015 ; 2 (4) : e127-136 (PMID : 26424673)
- 14) Pommier Y, et al. : Nature Rev Drug Discov. 2005 ; 4 : 236-248 (PMID : 15729361)
- 15) Kobayashi M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 : 813-821 (PMID : 21115794)
- 16) Wensing AM, et al. : Top Antivir Med. 2016 ; 24 (4) : 132-141 (PMID : 282081211)
- 17) 川筋孝 MEDCHEM NEWS 26 (2) 71-75 (2016)
- 18) McColl D, et al. : Antiviral Res. 2010 ; 85 (1) : 101-118 (PMID : 19925830)
- 19) 社内資料：薬効を裏付ける試験成績—抗ウイルス作用— [V000013]
- 20) 社内資料：In vitro での耐性試験 [V000014]
- 21) 社内資料：解離の評価試験 [V000015]  
Hightower KE, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 (10) : 4552-4559 (PMID : 21807982)
- 22) 社内資料：海外臨床試験 (ING111322) [V000017]  
Min S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54 (1) : 254-258 (PMID : 19884365)
- 23) 社内資料：抗 HIV 薬による治療経験のない HIV 感染症患者に対する母集団薬物動態解析 [V000018]  
Zhang J, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2015 ; 80 (3) : 502-514 (PMID : 25819132)



- 24) 社内資料：抗 HIV 薬による治療経験のある被験者に対する母集団薬物動態解析 [V000019]
- 25) 社内資料：海外臨床試験 (ING113674) [V000016]  
Song I, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2012 ; 56 (3) : 1627-1629 (PMID : 22183173)
- 26) 社内資料：海外臨床試験 (ING111853) [V000021]  
Castellino S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2013 ; 57 (8) : 3536-3546 (PMID : 23669385)
- 27) 社内資料：海外臨床試験 (ING111207) [V000023]  
Min S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54 (1) : 254-258 (PMID : 19884365)
- 28) 社内資料：排泄に関する試験 [V000024]  
Moss L, et al. : Xenobiotica. 2015 ; 45 (1) : 60-70 (PMID : 25034010)
- 29) 社内資料：分布に関する試験 (2011N119355、テビケイ錠 50mg 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.4.3.3.3.1.) [V000022]  
Song IH, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2013 ; 2 (4) : 342-348 (PMID : 26097786)
- 30) 社内資料：分布に関する試験 (2012N137348、テビケイ錠 50mg 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.4.3.3.3.3.) [V000025]  
Moss L, et al. : Xenobiotica. 2015 ; 45 (1) : 60-70 (PMID : 25034010)
- 31) Dickinson L, et al. : Clin Infect Dis. 2021 ; 73 (5) : e1200-e1207 (PMID : 33346335)
- 32) 社内資料：海外臨床試験 (ING116070) [V000026]  
Letendre SL, et al. : Clin Infect Dis. 2014 ; 59 (7) : 1032-1037 (PMID : 24944232)
- 33) 社内資料：海外臨床試験 (ING115465) [V000027]  
Adams JL, et al. : Antivir Ther. 2013 ; 18 (8) : 1005-1013 (PMID : 23899439)
- 34) 社内資料：海外臨床試験 (ING116195) [V000028]  
Greener BN, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 ; 64 (1) : 39-44 (PMID : 23945251)
- 35) 社内資料：代謝に関する試験 (RD2008/01339、テビケイ錠 50mg 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.4.3.3.6.1.) [V000029]  
Castellino S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2013 ; 57 (8) : 3536-3546 (PMID : 23669385)
- 36) 社内資料：代謝に関する試験 (RD2008/00373、テビケイ錠 50mg 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.4.3.3.6.1.) [V000030]  
Reese MJ, et al. : Drug Metab Dispos. 2013 ; 41 (2) : 353-361 (PMID : 23132334)
- 37) 社内資料：分布に関する試験 (RD2008/00361、テビケイ錠 50mg 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.4.3.3.3.2.) [V000031]  
Reese MJ, et al. : Drug Metab Dispos. 2013 ; 41 (2) : 353-361 (PMID : 23132334)
- 38) 社内資料：分布に関する試験 (2011N112380、テビケイ錠 50mg 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.4.3.3.3.2.) [V000031]  
Reese MJ, et al. : Drug Metab Dispos. 2013 ; 41 (2) : 353-361. (PMID : 23132334)
- 39) 社内資料：排泄に関する試験 (2010N104937、テビケイ錠 50mg 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.4.3.3.6.2.) [V000032]
- 40) 社内資料：排泄に関する試験 (2013N161621、テビケイ錠 50mg 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.4.3.3.6.2.) [V000032]
- 41) 社内資料：海外臨床試験 (ING116265) [V000020]  
Chen S, et al. : Pharmacogenomics. 2014 ; 15 (1) : 9-16 (PMID : 24329186)
- 42) 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗 HIV 治療ガイドライン, 2013 年 3 月
- 43) Müller M, et al. : Lancet Infect Dis. 2010 ; 10 : 251-261 (PMID : 20334848)
- 44) Zash R, et al. : International AIDS Conference 2022. Poster PELBB02
- 45) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING111603) [V000033]  
Song I, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 (7) : 3517-3521 (PMID : 21555764)
- 46) 社内資料：海外臨床試験 (ING114005、テビケイ錠 50mg 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.1.3.13.) [V000034]

- Song I, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2014 ; 70 (10) : 1173-1179 (PMID : 25146692)
- 47) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING113068) [V000035]
- Song I, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2014 ; 58 (11) : 6696-6700 (PMID : 25155604)
- 48) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (200901) [V000058]
- Song I, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2016 ; 72 (6) : 665-670 (PMID : 26898568)
- 49) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING113099) [V000036]
- Dooley KE, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 ; 62 (1) : 21-27 (PMID : 23075918)
- 50) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING111602) [V000037]
- Patel P, et al. : J Antimicrob Chemother. 2011 ; 66 (7) : 1567-1572 (PMID : 21493648)
- 51) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (201167) [V000059]
- Song IH, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 ; 72 (4) : 400-407 (PMID : 26974526)
- 52) Tsuruoka S, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 79 : 389-396 (PMID : 16580907)
- 53) Song I, et al. : J Clin Pharmacol. 2015 ; 55 (5) : 490-496 (PMID : 25449994)
- 54) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING111855) [V000038]
- Song IH, et al. : Ann Pharmacother. 2015 ; 49 (7) : 784-789 (PMID : 25862012)
- 55) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING115698) [V000039]
- Song I, et al. : Drug Alcohol Depend. 2013 ; 133 (2) : 781-784 (PMID : 24018316)
- 56) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING111322) [V000040]
- Min S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54 (1) : 254-258 (PMID : 19884365)
- 57) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (LAI116181) [V000041]
- Ford SL, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2013 ; 57 (11) : 5472-5477 (PMID : 23979733)
- 58) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING111604) [V000042]
- Song I, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 ; 55 (3) : 365-367 (PMID : 20585260)
- 59) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING111854) [V000043]
- Song I, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2011 ; 72 (1) : 103-108 (PMID : 21342217)
- 60) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING111405) [V000044]
- Song I, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51 (2) : 237-242 (PMID : 20489027)
- 61) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING112934) [V000045]
- Song I, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 (7) : 3517-3521 (PMID : 21555764)
- 62) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING112941) [V000046]
- Patel P, et al. : J Antimicrob Chemother. 2011 ; 66 (7) : 1567-1572 (PMID : 21493648)
- 63) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING115696) [V000047]
- Song IH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2013 ; 57 (9) : 4394-4397 (PMID : 23817375)
- 64) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING113096) [V000048]
- Song I, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2014 ; 70 (10) : 1173-1179 (PMID : 25146692)
- 65) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING115697) [V000049]
- Johnson M, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2014 ; 78 (5) : 1043-1049 (PMID : 24838177)
- 66) Moltó J, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2016 ; 60 (4) : 2564-2566 (PMID : 26856824)
- 67) Bollen P, et al. : AIDS. 2016 ; 30 : 1490-1491 (PMID : 27167013)
- 68) 社内資料：薬理試験 [V000050]
- 69) 社内資料：他の抗ウイルス薬との併用投与時の抗ウイルス活性に関する試験 [V000051]
- 70) 社内資料：毒性試験 [V000052]

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

Tivicay<sup>TM</sup>（ドルテグラビル）50mg フィルムコーティング錠は、2013 年 8 月 12 日に米国で販売承認を取得後、2020 年 4 月現在、欧州、米国を含む世界 100 カ国以上で承認されている。

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

#### 効能又は効果

##### HIV 感染症

#### 用法及び用量

通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

＜未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者＞

ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。

＜インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者＞

ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください（2024 年 7 月アクセス）

米国：[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/204790s031,213983s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/204790s031,213983s004lbl.pdf)

欧州：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tivicay>

国名	米国								
会社名	ViiV Healthcare								
販売名	TIVICAY								
剤形・規格	TIVICAY 錠：フィルムコーティング錠 10mg、25mg、50mg TIVICAY PD 錠：経口懸濁液用錠剤 5mg								
発売年月	2013 年 8 月								
効能又は効果	<p>TIVICAY 及び TIVICAY PD は、成人患者（抗 HIV 薬による治療経験がない、又は抗 HIV 薬による治療経験のある）、及び 4 週齢以上かつ体重 3kg 以上の小児患者（抗 HIV 薬による治療経験がない患者、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない）に対する HIV-1 感染症の治療として他の抗 HIV 治療薬との併用で適応される。</p> <p>TIVICAY は、少なくとも 6 ヶ月間安定した抗レトロウイルス療法でウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており、ウイルス学的治療失敗歴がない、又は抗 HIV 薬に関連する耐性がない HIV-1 感染症成人患者の、現行の抗レトロウイルス療法からの切り替えに用いられる治療レジメンとして、リルピビリンとの併用で適応される。</p>								
用法及び用量	<p><b>成人の推奨用量</b></p> <p>TIVICAY 錠は、食事の有無にかかわらず投与できる。</p> <p style="text-align: center;"><b>表 1 成人患者における TIVICAY 錠の推奨用量</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>対象</th><th>推奨用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗 HIV 薬による治療経験がない患者、抗 HIV 薬による治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない患者、又はウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られていてドルテグラビルにリルピビリン<sup>a)</sup>を併用する治療に切り替える患者</td><td>50mg 1 日 1 回</td></tr> <tr> <td>抗 HIV 薬による治療経験がない患者、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない患者で、特定の UGT1A/CYP3A 誘導剤と併用する場合</td><td>50mg 1 日 2 回</td></tr> <tr> <td>HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験があり、特定の HIV インテグラーゼ阻害剤に関連する耐性変異を有する又は臨床的に HIV インテグラーゼ阻害剤耐性を有する疑いがある患者<sup>b)</sup></td><td>50mg 1 日 2 回</td></tr> </tbody> </table> <p>a) ドルテグラビルと併用する場合、リルピビリンの用量は 1 日 1 回 25mg である。</p> <p>b) 可能な場合には、代謝酵素誘導作用のない併用薬の使用を考慮すること。</p> <p><b>小児患者の一般的な用量と投与方法</b></p> <p>TIVICAY 錠と TIVICAY PD 錠は薬物動態プロファイルが異なるため、ミリグラム／ミリグラムベースで置き換えることはできない。</p> <p>TIVICAY 錠から TIVICAY PD 錠に切り替える場合は表 3、TIVICAY PD 錠から TIVICAY 錠に切り替える場合は表 4 の推奨用量に従うこと。</p> <p><b>体重 3kg 以上 14kg 未満の小児患者における推奨用量</b></p> <p>体重 3kg 以上 14kg 未満の小児患者（4 週齢以上、抗 HIV 薬による治療経験がない患者、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない）に推奨される TIVICAY PD 錠の体重に基づいた推奨用量を表 2 に示す。</p> <p>体重 3kg 以上 14kg 未満の患者には TIVICAY 錠を使用しないこと。</p>	対象	推奨用量	抗 HIV 薬による治療経験がない患者、抗 HIV 薬による治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない患者、又はウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られていてドルテグラビルにリルピビリン <sup>a)</sup> を併用する治療に切り替える患者	50mg 1 日 1 回	抗 HIV 薬による治療経験がない患者、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない患者で、特定の UGT1A/CYP3A 誘導剤と併用する場合	50mg 1 日 2 回	HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験があり、特定の HIV インテグラーゼ阻害剤に関連する耐性変異を有する又は臨床的に HIV インテグラーゼ阻害剤耐性を有する疑いがある患者 <sup>b)</sup>	50mg 1 日 2 回
対象	推奨用量								
抗 HIV 薬による治療経験がない患者、抗 HIV 薬による治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない患者、又はウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られていてドルテグラビルにリルピビリン <sup>a)</sup> を併用する治療に切り替える患者	50mg 1 日 1 回								
抗 HIV 薬による治療経験がない患者、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない患者で、特定の UGT1A/CYP3A 誘導剤と併用する場合	50mg 1 日 2 回								
HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験があり、特定の HIV インテグラーゼ阻害剤に関連する耐性変異を有する又は臨床的に HIV インテグラーゼ阻害剤耐性を有する疑いがある患者 <sup>b)</sup>	50mg 1 日 2 回								

表2 体重 3kg 以上 14kg 未満の小児患者における TIVICAY PD 錠の推奨用量

体重	経口懸濁液用錠剤 (TIVICAY PD 錠)	
	1 日用量 <sup>c)</sup>	5mg 錠の数
3kg 以上 6kg 未満	5mg 1 日 1 回	1
6kg 以上 10kg 未満	15mg 1 日 1 回	3
10kg 以上 14kg 未満	20mg 1 日 1 回	4

c) 特定の UGT1A/CYP3A 誘導剤と併用する場合、1 日 2 回投与すること。

#### 体重 14kg 以上の小児患者における推奨用量

体重 14kg 以上の小児患者（4 週齢以上、抗 HIV 薬による治療経験がない患者、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない）の推奨用量

- ・ TIVICAY PD 錠（体重 20kg 未満の小児患者）（表 3）
- ・ TIVICAY 錠（表 4）

表3 体重 14kg 以上の小児患者における TIVICAY PD 錠の推奨用量

体重	経口懸濁液用錠剤 (TIVICAY PD 錠)	
	1 日用量 <sup>c)</sup>	5mg 錠の数
14kg 以上 20kg 未満	25mg 1 日 1 回	5
20kg 以上	30mg 1 日 1 回	6

c) 特定の UGT1A/CYP3A 誘導剤と併用する場合、1 日 2 回投与すること。

表4 体重 14kg 以上の小児患者における TIVICAY 錠の推奨用量

体重	TIVICAY 錠	
	1 日用量 <sup>c)</sup>	錠剤の数
14kg 以上 20kg 未満	40mg 1 日 1 回	4×10mg
20kg 以上	50mg 1 日 1 回	1×50mg

c) 特定の UGT1A/CYP3A 誘導剤と併用する場合、1 日 2 回投与すること。

#### 投与方法

TIVICAY 錠及び TIVICAY PD 錠は、食事の有無にかかわらず投与できる。

#### TIVICAY PD の服薬方法

TIVICAY PD を嚙んだり、切ったり、つぶしたりしないこと。患者（又は保護者）に次のように指導すること。

- ・ TIVICAY PD 錠をすべて飲み込むこと（錠剤が複数ある場合、窒息のリスクを減らすために、1 錠ずつ服用すること）
- ・ 付属のカップを用いて 5mL（TIVICAY PD 錠 1 から 3 錠）又は 10mL（TIVICAY PD 錠 4 から 6 錠）の飲料水で、TIVICAY PD 錠を分散させ、塊が残らないように懸濁液を攪拌する。完全に分散した後、30 分以内に服用すること。

(2024 年 4 月)

国名	EU						
会社名	ViiV Healthcare UK Limited						
販売名	Tivicay						
剤形・規格	<p>フィルムコーティング錠</p> <p>Tivicay 10 mg film-coated tablets</p> <p>Tivicay 25 mg film-coated tablets</p> <p>Tivicay 50 mg film-coated tablets</p> <p>分散錠</p> <p>Tivicay 5 mg dispersible tablets</p>						
発売年月	2014 年 1 月						
効能又は効果	<p><b>フィルムコーティング錠</b></p> <p>Tivicay は、他の抗 HIV 薬と併用して、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染した成人、青少年及び 6 歳以上かつ体重 14kg 以上の小児の治療に対し適応される。</p> <p><b>分散錠</b></p> <p>Tivicay は、他の抗 HIV 薬と併用して、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染した成人、青少年及び 4 週齢以上かつ体重 3kg 以上の小児の治療に対し適応される。</p>						
用法及び用量	<p>Tivicay は、HIV 感染症の治療経験がある医師が処方すること。</p> <p><b>フィルムコーティング錠</b></p> <p><b>用量</b></p> <p><b>成人</b></p> <p>HIV インテグラーゼ阻害剤に対して耐性が確認されていない、又は臨床的に耐性が疑われない HIV-1 感染症患者</p> <p>ドルテグラビルの推奨用量は 50mg を経口で 1 日 1 回である。</p> <p>一部の薬剤（例：エファビレンツ、ネビラピン、tipranavir／リトナビル、又はリファンピシン）と併用投与する場合、この患者集団に対してはドルテグラビルの 1 日 2 回投与すること。</p> <p>HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性（確認された、又は臨床的に疑わしい）を有する HIV-1 感染症患者</p> <p>ドルテグラビルの推奨用量は 50mg 1 日 2 回である。</p> <p>Q148 に加えて G140A/C/S、E138A/K/T、L74I のうち 2 ヶ所以上の二次変異を含む耐性が存在する場合、複数クラスの薬剤に対する高度耐性により治療選択肢が限られる（有効な薬剤が 2 つまで）患者に対して用量の増加を考慮すべきであると示唆される。</p> <p>当該患者に対するドルテグラビルの使用は、インテグラーゼ耐性パターンによって決定すること。</p> <p><b>年齢 12 歳～18 歳未満かつ体重 20kg 以上の青少年</b></p> <p>HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有しない HIV-1 に感染した青少年に対して、ドルテグラビルの推奨用量は 50mg を 1 日 1 回である。必要に応じて 25mg を 1 日 2 回投与することも可能である。HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する青少年に対して、ドルテグラビルの推奨用量に関するデータは不十分である。</p> <p><b>年齢 6 歳～12 歳未満かつ体重 14kg 以上の小児</b></p> <p>HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有しない HIV-1 に感染した小児に対して、ドルテグラビルの推奨用量は小児の体重に基づき決定される（表 1）。</p> <table border="1"> <caption>表 1 小児におけるフィルムコーティング錠の推奨用量</caption> <thead> <tr> <th>体重</th><th>用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14kg 以上 20kg 未満</td><td>40mg 1 日 1 回</td></tr> <tr> <td>20kg 以上</td><td>50mg 1 日 1 回</td></tr> </tbody> </table> <p>必要に応じて用量を均等に 2 回に分割して朝及び夕方の方の 1 日 2 回投与することも可能である（表 2）。</p>	体重	用量	14kg 以上 20kg 未満	40mg 1 日 1 回	20kg 以上	50mg 1 日 1 回
体重	用量						
14kg 以上 20kg 未満	40mg 1 日 1 回						
20kg 以上	50mg 1 日 1 回						

表2 小児におけるフィルムコーティング錠の代替推奨用量

体重	用量
14kg 以上 20kg 未満	20mg 1 日 2 回
20kg 以上	25mg 1 日 2 回

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する小児に対して、ドルテグラビルの推奨用量に関するデータは不十分である。

#### 分散錠

フィルムコーティング錠は、6 歳以上かつ体重 14kg 以上の患者に、分散錠は、4 週齢以上かつ体重 3kg 以上の患者、又はフィルムコーティング錠が適切でない患者に使用することができる。患者は、フィルムコーティング錠及び分散錠にそれぞれ切り替えることができる。ただし、フィルムコーティング錠と分散錠のバイオアベイラビリティは比較できないため、ミリグラム／ミリグラムベースで置き換えることはできない。例えば、フィルムコーティング錠の推奨成人用量は 50mg だが、分散錠では 30mg である。  
フィルムコーティング錠と分散錠を切り替える患者は、それぞれの製剤の推奨用量に従うこと。

#### 飲み忘れた場合

飲み忘れた場合には、患者はできるだけすぐに服用し、次の服薬が 4 時間以内とならないようにすること。次の服薬まで 4 時間以内の場合には、患者は飲み忘れた分の薬剤を服用せず、単に通常の服薬スケジュールを再開するだけのこと。

#### 高齢者

年齢 65 歳以上の患者におけるドルテグラビルの使用に関して、利用可能なデータは限られている。高齢の患者は通常の成人患者と異なる用量が必要であるというエビデンスはない。

#### 腎機能障害

軽度、中等度又は重度（CrCl<30mL/min、透析を受けていない）の腎機能障害患者に対して、用量調節は不要である。透析患者における利用可能なデータはないが、この患者集団に対して薬物動態に差異はないと予測される。

#### 肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）に対して、用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）における利用可能なデータはない。そのため、これらの患者には慎重にドルテグラビルを使用すること。

#### 小児集団

分散錠は、4 週齢以上かつ体重 3kg 以上の小児に使用可能であるが、4 週齢未満又は体重 3kg 未満の小児に対するドルテグラビルの安全性及び有効性は、現在のところ確立していない。HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する小児及び青少年に対して、ドルテグラビルの推奨用量に関するデータは不十分である。

#### 投与方法

経口使用。

Tivicay は食事の有無にかかわらず投与できる。HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する場合には、Tivicay はなるべく食事と共に服用し、曝露量を高めることが好ましい（特に Q148 変異を有する患者）。

窒息のリスクを減らすために、一度に複数の錠剤を服用しないこと。可能であれば、体重 14kg 以上 20kg 未満の小児には分散錠を優先的に服用させること。

## 分散錠 用量

### 成人

HIV インテグラーゼ阻害剤に対して耐性が確認されていない、又は臨床的に耐性が疑われない HIV-1 感染症患者

ドルテグラビルの推奨用量は 30mg (5mg 分散錠 6 錠) を経口で 1 日 1 回である。一部の薬剤（例：エファビレンツ、ネビラピン、tipranavir／リトナビル、又はリファンピシン）と併用投与する場合、この患者集団に対してはドルテグラビルの 1 日 2 回投与すること。

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性（確認された、又は臨床的に疑わしい）を有する HIV-1 感染症患者

ドルテグラビルの推奨用量は 30mg (5mg 分散錠 6 錠) を 1 日 2 回である。Q148 に加えて G140A/C/S、E138A/K/T、L74I のうち 2 ヶ所以上の二次変異を含む耐性が存在する場合、複数クラスの薬剤に対する高度耐性により治療選択肢が限られる（有効な薬剤が 2 つまで）患者に対して用量の増加を考慮すべきであると示唆される。当該患者に対するドルテグラビルの使用は、インテグラーゼ耐性パターンによって決定すること。

### 4 週齢以上かつ体重 3kg 以上の青少年、小児及び乳児

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有しない HIV-1 感染症患者

ドルテグラビルの推奨用量は体重と年齢に基づき決定される（表 3）。

表 3 小児における分散錠の推奨用量

体重	用量
3kg 以上 6kg 未満	5mg 1 日 1 回
6kg 以上 10kg 未満	10mg 1 日 1 回
6 ヶ月齢未満	15mg 1 日 1 回
6 ヶ月齢以上	20mg 1 日 1 回
10kg 以上 14kg 未満	25mg 1 日 1 回
14kg 以上 20kg 未満	30mg 1 日 1 回
20kg 以上	30mg 1 日 1 回

必要に応じて用量を均等に 2 回に分割して朝及び夕方の 1 日 2 回投与することも可能である（表 4）。

表 4 小児における分散錠の代替推奨用量

体重	用量
3kg 以上 6kg 未満	—
6kg 以上 10kg 未満	5mg 1 日 2 回
6 ヶ月齢未満	10mg 1 日 2 回
6 ヶ月齢以上	10mg 1 日 2 回
10kg 以上 14kg 未満	15mg 1 日 2 回
14kg 以上 20kg 未満	15mg 1 日 2 回
20kg 以上	15mg 1 日 2 回

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する HIV-1 感染症患者

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する青少年、小児及び乳児に対して、ドルテグラビルの推奨用量に関するデータは不十分である。

### フィルムコーティング錠

分散錠は、4 週齢以上かつ体重 3kg 以上の患者、又はフィルムコーティング錠が適切でない患者に、フィルムコーティング錠は、6 歳以上かつ体重 14kg 以上の



	<p>患者に使用することができる。患者は、分散錠及びフィルムコーティング錠にそれぞれ切り替えることができる。ただし、分散錠とフィルムコーティング錠のバイオアベイラビリティは比較できないため、ミリグラム／ミリグラムベースで置き換えることはできない。例えば、分散錠の推奨成人用量は 30mg だが、フィルムコーティング錠では 50mg である。</p> <p>分散錠とフィルムコーティング錠を切り替える患者は、それぞれの製剤の推奨用量に従うこと。</p> <p><b>飲み忘れた場合</b></p> <p>飲み忘れた場合には、患者はできるだけすぐに服用し、次の服薬が 4 時間以内とならないようにすること。次の服薬まで 4 時間以内の場合には、患者は飲み忘れた分の薬剤を服用せず、単に通常の服薬スケジュールを再開するだけのこと。</p> <p><b>高齢者</b></p> <p>年齢 65 歳以上の患者におけるドルテグラビルの使用に関して、利用可能なデータは限られている。高齢の患者は通常の成人患者と異なる用量が必要であるというエビデンスはない。</p> <p><b>腎機能障害</b></p> <p>軽度、中等度又は重度（CrCl&lt;30mL/min、透析を受けていない）の腎機能障害患者に対して、用量調節は不要である。透析患者における利用可能なデータはないが、この患者集団に対して薬物動態に差異はないと予測される。</p> <p><b>肝機能障害</b></p> <p>軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）に対して、用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）における利用可能なデータはない。そのため、これらの患者には慎重にドルテグラビルを使用すること。</p> <p><b>小児集団</b></p> <p>4 週齢未満又は体重 3kg 未満の小児に対するドルテグラビルの安全性及び有効性は、現在のところ確立していない。HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する青少年、小児及び乳児に対して、ドルテグラビルの推奨用量に関するデータは不十分である。</p> <p><b>投与方法</b></p> <p>経口使用。</p> <p>Tivicay は食事の有無にかかわらず投与できる。HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する場合には、Tivicay はなるべく食事と共に服用し、曝露量を高めることが好ましい（特に Q148 変異を有する患者）。分散錠は飲料水に分散させて飲み込むことも、飲料水で丸ごと飲み込むことも可能である。</p> <p>分散させて飲む場合、水の量は処方された錠剤の数に依存する。飲み込む前に、錠剤を完全に分散させる必要がある。ただし、錠剤を噛んだり、切ったり、つぶしたりしないこと。薬の服用は、準備してから 30 分以内に行うこと。30 分以上経過した場合は、洗い流し、新しい錠剤を準備すること。分散方法の包括的な説明は、添付書類に記載されている（ステップバイステップ使用説明書を参照）。</p> <p>錠剤を丸ごと飲み込む場合、窒息のリスクを減らすために、一度に複数の錠剤を服用しないこと。</p>
--	---

(2023 年 8 月 14 日)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書やオーストラリア分類とは異なる。

#### 本邦における使用上の注意

#### 9.5 妊婦

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

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 9460 例中 10 例（0.11%、95%信頼区間 0.06-0.19）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 23664 例中 25 例（0.11%、95%信頼区間 0.07-0.16）、HIV 陰性の妊婦から生まれた児 170723 例中 108 例（0.07%、95%信頼区間 0.05-0.08）に報告されている<sup>44)</sup>。

ドルテグラビルはヒト胎盤を通過する。ドルテグラビルの母体血漿中濃度に対する胎児臍帯血漿中濃度の比（中央値〔範囲〕）は、1.28〔1.21-1.28〕であることが報告されている<sup>31)</sup>（外国人データ）。

#### 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すべきでない。

ドルテグラビルはヒト乳汁中に移行する。ドルテグラビルの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比（中央値〔範囲〕）は、0.033〔0.021-0.050〕であることが報告されている<sup>31)</sup>（外国人データ）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 4 月)	<p><b>Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> Data from two, ongoing birth outcome surveillance studies in Botswana and Eswatini which together include over 14,000 individuals evaluated during pregnancy show similar prevalence of neural tube defects among infants born to individuals taking dolutegravir at the time of conception compared to those born to individuals taking non-dolutegravir-containing regimens at conception or infants born to HIV-negative individuals.</p> <p>There are insufficient human data on the use of dolutegravir during pregnancy to definitively assess a drug-associated risk for birth defects and miscarriage. However, available human data from the APR do not indicate an increased risk of birth defects. The background risk for major birth defects for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate for major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes (including neural tube defects) was observed with dolutegravir at systemic exposures (AUC) less than (rabbits) and approximately 27 times (rats) the exposure in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of TIVICAY.</p> <p><b>Lactation</b> <u>Risk Summary</u> Dolutegravir is present in human milk. It is not known whether dolutegravir affects human milk production or has effects on the breastfed infant.</p> <p>Potential risks of breastfeeding include: (1) HIV-1 transmission (in HIV-1-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-1-positive infants), and (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults.</p>

出典	記載内容
オーストラリア分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) (2024年4月)	<b>Category : B1</b> Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

## (2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

## 本邦における使用上の注意

## 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満又は体重 40kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 4 月)	<b>Pediatric Use</b> The safety, pharmacokinetics, and effectiveness of TIVICAY and TIVICAY PD were evaluated in 75 HIV-1-infected, treatment-naïve or treatment-experienced, INSTI-naïve pediatric and adolescent subjects aged 4 weeks to less than 18 years weighing at least 3 kg in an ongoing, open-label, multicenter, dose-finding clinical trial, IMPAACT P1093. Additional pharmacokinetics data were evaluated in 2 pharmacokinetic substudies in ODYSSEY, an ongoing open-label, randomized, non-inferiority trial to evaluate the safety, efficacy, and pharmacokinetic parameters of TIVICAY or TIVICAY PD plus two NRTIs compared with standard of care in HIV-1-infected pediatric subjects younger than 18 years. Overall, the safety data in pediatric subjects from the IMPAACT P1093 trial were comparable to those observed in adults. The pharmacokinetic parameters of TIVICAY or TIVICAY PD in pediatric subjects from IMPAACT P1093 and ODYSSEY were comparable to those of adults receiving 50 mg once daily or twice daily. The effectiveness observed in IMPAACT P1093 is comparable to that of treatment-experienced adult subjects. Safety and effectiveness of TIVICAY or TIVICAY PD have not been established in pediatric patients aged less than 4 weeks or weighing less than 3 kg or in any pediatric patients who are INSTI-experienced with documented or clinically suspected resistance to other INSTIs (e.g., raltegravir, elvitegravir).
英国の SPC フィルムコーティング錠 (2023 年 12 月 1 日) 分散錠 (2023 年 12 月 1 日)	<b>10mg, 25mg, 50mg Film-Coated Tablets</b> <i>Paediatric population</i> Dolutegravir is also available in dispersible tablets for children aged 4 weeks and above and weighing at least 3 kg. However, the safety and efficacy of dolutegravir in children aged less than 4 weeks or weighing less than 3 kg have not yet been established. In the presence of integrase inhibitor resistance, there are insufficient data to recommend a dose for dolutegravir in children and adolescents.  <b>5mg dispersible tablets</b> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of dolutegravir in children aged less than 4 weeks or weighing less than 3 kg have not yet been established. There are insufficient data to recommend a dose for dolutegravir in integrase inhibitor resistant adolescents, children and infants.

## (3) 相互作用に関する海外情報（欧州、米国）

本剤と併用禁忌である国内未承認薬について記載する。

## ＜欧州＞

## 薬物相互作用

医薬品	相互作用	併用時に推奨される事項
抗けいれん薬 Oxcarbamazepine	ドルテグラビル↓ （試験は実施していないが、 UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導 により、カルバマゼピン投与時と 同様の低下が予測される）	これらの代謝酵素誘導作用のある薬 剤と併用する場合の成人患者におけ るドルテグラビルの推奨用量は 50mg を 1 日 2 回である。小児患者では体重 に基づき 1 日 1 回を 1 日 2 回に変更し て投与すること。HIV インテグラーゼ 阻害薬に耐性を有する患者には、可能 な限り、代謝酵素誘導作用のない薬剤 を併用薬に使用すること。

## ＜米国＞

## 禁忌

血漿中 dofetilide 濃度を上昇させる可能性があり、重篤及び/又は生命を脅かす事象に対する危険性があるため、テビケイと dofetilide との併用投与は禁忌である。

## XIII. 備考

### その他の関連資料

該当資料なし

**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

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）

<https://viivhealthcare.com/ja-jp/>

**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

**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

**プロモーション提携**

**塩野義製薬株式会社**

大阪府中央区道修町 3-1-8

TVXTIF01-D2408D

TV-D-50 (I1)

改訂年月2024年8月