

## 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に準拠して作成

## 抗ウイルス化学療法剤

## ジヤルカ配合錠

Juluca Combination Tablets

ドルテグラビルナトリウム・リルピビリン塩酸塩配合錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <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52.62mg（ドルテグラビルとして50mg） リルピビリン塩酸塩27.50mg（リルピビリンとして25mg）
一般名	和名：ドルテグラビルナトリウム（JAN）/リルピビリン塩酸塩（JAN） 洋名：Dolutegravir Sodium/ Rilpivirine Hydrochloride（JAN） dolutegravir/ rilpivirine（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：2018年11月26日 薬価基準収載年月日：2018年12月12日 販売開始年月日：2018年12月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィーブヘルスケア株式会社 販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社 プロモーション提携：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス TEL 0120-066-525（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX 0120-128-525（24時間受付） 医療関係者向けホームページ

本IFは2023年2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に審査・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て、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

## 2. IFとは

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

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

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

### 3. IF の利用にあたって

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	11
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
2. 製品の治療学的特性	2	9. 溶出性	11
3. 製品の製剤学的特性	2	10. 容器・包装	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(2) 包装	12
(1) 承認条件	3	(3) 予備容量	12
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(4) 容器の材質	12
6. RMPの概要	4	11. 別途提供される資材類	12
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	5	12. その他	12
1. 販売名	5	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	13
(1) 和名	5	1. 効能又は効果	13
(2) 洋名	5	2. 効能又は効果に関連する注意	13
(3) 名称の由来	5	3. 用法及び用量	14
2. 一般名	5	(1) 用法及び用量の解説	14
(1) 和名（命名法）	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	14
(2) 洋名（命名法）	5	4. 用法及び用量に関連する注意	14
(3) ステム（stem）	5	5. 臨床成績	15
3. 構造式又は示性式	5	(1) 臨床データパッケージ	15
4. 分子式及び分子量	6	(2) 臨床薬理試験	16
5. 化学名（命名法）又は本質	6	(3) 用量反応探索試験	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	(4) 検証的試験	18
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	7	(5) 患者・病態別試験	20
1. 物理化学的性質	7	(6) 治療的使用	20
(1) 外観・性状	7	(7) その他	21
(2) 溶解性	7	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	26
(3) 吸湿性	7	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	26
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	7	2. 薬理作用	26
(5) 酸塩基解離定数	8	(1) 作用部位・作用機序	26
(6) 分配係数	8	(2) 薬効を裏付ける試験成績	26
(7) その他の主な示性値	8	(3) 作用発現時間・持続時間	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9	1. 血中濃度の推移	29
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	10	(1) 治療上有効な血中濃度	29
1. 剤形	10	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	29
(1) 剤形の区別	10	(3) 中毒域	32
(2) 製剤の外観及び性状	10	(4) 食事・併用薬の影響	32
(3) 識別コード	10	2. 薬物速度論的パラメータ	33
(4) 製剤の物性	10	(1) 解析方法	33
(5) その他	10	(2) 吸収速度定数	33
2. 製剤の組成	10	(3) 消失速度定数	33
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	10	(4) クリアランス	33
(2) 電解質等の濃度	10	(5) 分布容積	33
(3) 熱量	10	(6) その他	33
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	3. 母集団（ポピュレーション）解析	34
4. 力価	11	(1) 解析方法	34
5. 混入する可能性のある夾雑物	11	(2) パラメータ変動要因	34
6. 製剤の各種条件下における安定性	11		

4. 吸収	34	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>64</b>
5. 分布	34	1. 薬理試験	64
(1) 血液-脳関門通過性	34	(1) 薬効薬理試験	64
(2) 血液-胎盤関門通過性	35	(2) 安全性薬理試験	64
(3) 乳汁への移行性	35	(3) その他の薬理試験	65
(4) 髄液への移行性	35	2. 毒性試験	66
(5) その他の組織への移行性	36	(1) 単回投与毒性試験	66
(6) 血漿蛋白結合率	36	(2) 反復投与毒性試験	66
6. 代謝	37	(3) 遺伝毒性試験	68
(1) 代謝部位及び代謝経路	37	(4) がん原性試験	69
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種、寄与率	39	(5) 生殖発生毒性試験	69
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	39	(6) 局所刺激性試験	70
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	39	(7) その他の特殊毒性	70
7. 排泄	39	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>71</b>
8. トランスポーターに関する情報	40	1. 規制区分	71
9. 透析等による除去率	40	2. 有効期間	71
10. 特定の背景を有する患者	40	3. 包装状態での貯法	71
11. その他	42	4. 取扱い上の注意	71
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	<b>43</b>	5. 患者向け資材	71
1. 警告内容とその理由	43	6. 同一成分・同効薬	71
2. 禁忌内容とその理由	43	7. 国際誕生年月日	71
3. 効能又は効果に関連する注意 とその理由	43	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	72
4. 用法及び用量に関連する注意 とその理由	43	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	72
5. 重要な基本的注意とその理由	44	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	72
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47	11. 再審査期間	72
(1) 合併症・既往歴等のある患者	47	12. 投薬期間制限に関する情報	72
(2) 腎機能障害患者	47	13. 各種コード	72
(3) 肝機能障害患者	47	14. 保険給付上の注意	72
(4) 生殖能を有する者	47	<b>XI. 文献</b>	<b>73</b>
(5) 妊婦	48	1. 引用文献	73
(6) 授乳婦	50	2. その他の参考文献	75
(7) 小児等	50	<b>XII. 参考資料</b>	<b>76</b>
(8) 高齢者	50	1. 主な外国での発売状況	76
7. 相互作用	50	2. 海外における臨床支援情報	78
(1) 併用禁忌とその理由	51	(1) 妊婦に関する海外情報	78
(2) 併用注意とその理由	53	(2) 小児等に関する記載	80
8. 副作用	60	<b>XIII. 備考</b>	<b>82</b>
(1) 重大な副作用と初期症状	60	その他の関連資料	82
(2) その他の副作用	61		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	63		
10. 過量投与	63		
11. 適用上の注意	63		
12. その他の注意	63		
(1) 臨床使用に基づく情報	63		
(2) 非臨床試験に基づく情報	63		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

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

ドルテグラビルナトリウム (以下、ドルテグラビル) とリルピビリン塩酸塩 (以下、リルピビリン) の固定用量配合剤 (fixed-dose combination : FDC) は、INSTI と NNRTI の 2 剤併用レジメンであり、NRTI の長期服用に伴う副作用のリスクを軽減させることが可能である。また、1 日 1 回 1 錠投与による服用錠数の減少並びに 2 剤のみの配合による錠剤サイズの小型化により、治療が簡素化される。

ドルテグラビルは、塩野義製薬株式会社とグラクソ・スミスクライン株式会社 (後にヴィーブヘルスケア株式会社) の合弁会社により研究開発された新規の INSTI であり、ドルテグラビル単剤は、米国、欧州、カナダをはじめとする 116 ヶ国以上で承認されている (2017 年 11 月現在)。

リルピビリンは、Janssen Sciences Ireland UC によって開発された NNRTI であり、1 日 1 回投与の利便性と抗ウイルス活性を併せ持つ。リルピビリン単剤は、抗レトロウイルス薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者の治療に対して、米国、欧州、カナダなど 85 ヶ国以上で承認されている (2017 年 11 月現在)。

抗 HIV 薬によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (SWORD-1、SWORD-2) において、本剤の 1 日 1 回投与へ切り替える群は、現行のレジメンを継続する群と比較して非劣性であることが認められた。

本剤は、米国、EU においてそれぞれ 2017 年 6 月、2017 年 5 月に HIV-1 感染症の治療薬として承認申請され、米国では 2017 年 11 月に、EU では 2018 年 5 月に Juluca として販売承認を取得した。

今般、国内において、「HIV 感染症治療薬の製造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並びに新医療用配合剤として製造販売承認申請を行い、2018 年 11 月に製造販売承認を取得した。

また、日本国内においてドルテグラビルは 2013 年 9 月、リルピビリンは 2011 年 11 月に希少疾病医薬品の指定を受けている。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は HIV インテグラーゼ阻害剤であるドルテグラビルと、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤であるリルピビリンの 2 剤の配合剤である。(VI. 「薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 抗レトロウイルス療法 (NRTI 2 剤と INSTI、NNRTI 又は PI のいずれか 1 剤) によりウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした非盲検比較試験 2 試験 (SWORD-1、SWORD-2) において、ドルテグラビル 50mg とリルピビリン 25mg の 1 日 1 回併用群 (DTG+RPV 群) と現行のレジメンを継続する群 (継続投与群) を比較した。その結果、主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は 2 試験でそれぞれ 95% 及び 94% であり、継続投与群 (96%、94%) と比較して DTG+RPV 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)
- (3) 第Ⅲ相海外臨床試験 (SWORD-1: 201636 試験)<sup>注)</sup> における副作用発現頻度は、DTG+RPV 群で 19% (47/252 例) であった。主な副作用は、腹部膨満 2% (5/252 例)、頭痛 2% (5/252 例)、疲労 2% (5/252 例)、下痢 2% (4/252 例) 及び悪心 2% (4/252 例) であった。  
第Ⅲ相海外臨床試験 (SWORD-2: 201637 試験)<sup>注)</sup> における副作用発現頻度は、DTG+RPV 群で 19% (50/261 例) であった。主な副作用は、頭痛 2% (6/261 例)、鼓腸 2% (5/261 例)、下痢 2% (4/261 例) 及び浮動性めまい 2% (4/261 例) であった。  
(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)  
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 (2 試験: SWORD-1 (201636 試験)、SWORD-2 (201637 試験)) に基づき記載した。

### 3. 製品の製剤学的特性

本剤はインテグラーゼ阻害剤であるドルテグラビルと、非核酸系逆転写酵素阻害剤であるリルピビリンの 2 剤の配合剤である。(「IV. 製剤に関する項目 2. 製剤の組成」の項参照)

※本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 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-1 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 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。

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

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

## (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>肝機能障害、黄疸</li> <li>薬剤性過敏症症候群</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>神経管閉鎖障害</li> <li>免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）</li> <li>うつ病に伴う自殺関連事象</li> <li>重度皮膚反応</li> <li>筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）</li> <li>QT 間隔延長</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-1 感染症患者における安全性</li> <li>妊婦</li> <li>長期使用</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									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>・一般使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画</td> </tr> <tr> <td>・一般使用成績調査</td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	・一般使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画	・一般使用成績調査	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動 なし</td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動 なし
医薬品安全性監視計画											
通常の医薬品安全性監視活動											
追加の医薬品安全性監視活動											
・一般使用成績調査											
有効性に関する調査・試験の計画											
・一般使用成績調査											
リスク最小化計画											
通常のリスク最小化活動											
追加のリスク最小化活動 なし											

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

ジャルカ配合錠

(2) 洋名

Juluca Combination Tablets

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ドルテグラビルナトリウム（JAN）

リルピピリン塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Dolutegravir Sodium（JAN）、dolutegravir（INN）

Rilpivirine Hydrochloride（JAN）、rilpivirine（INN）

(3) ステム（stem）

ドルテグラビルナトリウム

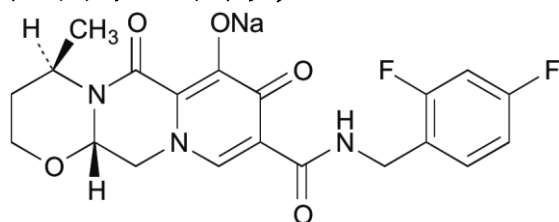
HIV インテグラーゼ阻害剤：tegravir

リルピピリン塩酸塩

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）：virine

### 3. 構造式又は示性式

ドルテグラビルナトリウム



リルピピリン塩酸塩



## II. 名称に関する項目

### 4. 分子式及び分子量

ドルテグラビルナトリウム

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

分子量：441.36

リルピピリン塩酸塩

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>·HCl

分子量：402.88

### 5. 化学名（命名法）又は本質

ドルテグラビルナトリウム

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

リルピピリン塩酸塩

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：GSK3365791

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

ドルテグラビルナトリウム

白色～淡黄白色の粉末

リルピピリン塩酸塩

白色の粉末

#### (2) 溶解性

ドルテグラビルナトリウム

水に溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

各種溶媒に対するドルテグラビルナトリウムの溶解度（25℃）

溶媒	溶液 pH	溶解性 (mg/mL)	
メタノール	—	0.499	極めて溶けにくい
エタノール（99.5）	—	0.076	ほとんど溶けない
2-プロパノール	—	0.009	ほとんど溶けない
アセトニトリル	—	0.006	ほとんど溶けない
水 <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

リルピピリン塩酸塩

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

#### (3) 吸湿性

ドルテグラビルナトリウム

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

リルピピリン塩酸塩

該当資料なし

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ドルテグラビルナトリウム

融点：1型結晶は約 350℃で溶融と同時に分解する。

リルピピリン塩酸塩

融点：約 250℃で溶融と同時に分解する。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

(5) 酸塩基解離定数

ドルテグラビルナトリウム

pKa=8.2

リルピピリン塩酸塩

pKa=5.6

(6) 分配係数

ドルテグラビルナトリウム

Log P=2.16±0.01 (23°C)

リルピピリン塩酸塩

Log P=4.86 (1-オクタノール/pH7.0 リン酸緩衝液) (21°C)

(7) その他の主な示性値

ドルテグラビルナトリウム

pH=10.1 (21°Cにおける飽和溶液)

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

リルピピリン塩酸塩

該当資料なし

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

ドルテグラビルナトリウム

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験	25°C、60%RH 30°C、65%RH	24 箇月	二重にした低密度 ポリエチレン袋	性状 確認試験 類縁物質 ジアステレオマー 光学異性体 残留溶媒 水分 結晶形 粒子径 定量	変化なし
加速試験	40°C、75%RH	6 箇月			変化なし
苛酷試験	温度	50°C	二重にした低密度 ポリエチレン袋		変化なし
	温度・湿度	40°C、75%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)		変化なし
苛酷試験	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

リルピピリン塩酸塩

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験	25°C、60%RH 30°C、75%RH	60 箇月	二重にした低密度 ポリエチレン袋	性状 類縁物質 水分 粒度分布 含量	変化なし
加速試験	40°C、75%RH	6 箇月			変化なし
苛酷試験	光	曝光 (700W/m <sup>2</sup> )	8 時間	無包装	類縁物質：わずかな 変化が認められ た(規格値外) その他の試験項 目：変化なし

**3. 有効成分の確認試験法、定量法**

**確認試験法**

ドルテグラビルナトリウム

赤外吸収スペクトル測定法

リルピピリン塩酸塩

赤外吸収スペクトル測定法

**定量法**

ドルテグラビルナトリウム

液体クロマトグラフィー

リルピピリン塩酸塩

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

帯紅白色のフィルムコーティング錠

販売名	表	裏	側面	質量
ジャルカ配合錠				515mg
	長径：約 14.3mm 短径：約 7.2mm		厚さ：約 5.7mm	

#### (3) 識別コード

表示部位：錠剤／表示内容：SV J3T

#### (4) 製剤の物性

硬度：15-20kp

#### (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

1錠中にドルテグラビルナトリウム 52.62mg（ドルテグラビルとして 50mg）、リルピピリン塩酸塩 27.50mg（リルピピリンとして 25mg）を含有する。

添加剤

D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート 20、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

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°C、60%RH 30°C、75%RH	24 箇月	乾燥剤（シリカゲル）入り HDPE ボトル	性状 類縁物質 溶出性 含量	変化なし
加速試験		40°C、75%RH	6 箇月	乾燥剤（シリカゲル）入り HDPE ボトル		変化なし
苛酷試験	温度	50°C、成り行き湿度	3 箇月	乾燥剤（シリカゲル）入り HDPE ボトル		変化なし
	凍結/融解	-20°C/30°C	1 箇月	乾燥剤（シリカゲル）入り 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		無包装		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 75 回転

試験液：ポリソルベート 20 の 0.01 mol/L 塩酸溶液（1→100）

(結果) リルピピリンの 30 分後の平均溶出率は 80%以上であった。

(結果) ドルテグラビルの 45 分後の平均溶出率は 80%以上であった。



## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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

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

CRSF 包装 (プッシュアンドターンタイプ) の開け方

- ・ボトルのキャップを押しながら回し、キャップを取る。

### (2) 包装

30 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

ボト ル：HDPE (高密度ポリエチレン)

キャップ：ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 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-1 感染症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制（ヒト免疫不全ウイルス [HIV] -1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており、本剤の有効成分に対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者に使用すること。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.2 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。
- 5.3 本剤はドルテグラビル及びリルピピリンの固定用量を含有する配合剤であるので、リルピピリンの用量調節が必要な患者には個別のリルピピリン製剤（エジュラント錠）を用いること。[7.1、7.2 参照]

#### 【解説】

- 5.1 本剤は、以下のいずれの条件にも当てはまる HIV-1 感染症患者に対し、本剤への切り替えが適切であると判断される場合に使用すること。
  - ・抗 HIV 薬による治療経験のある患者
  - ・ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られている患者
  - ・本剤の有効成分（ドルテグラビル及びリルピピリン）に対する耐性関連変異を持たない患者
- 5.2 HIV は変異しやすいウイルスで、抗 HIV 薬の存在下では抗 HIV 薬が効果を示さないウイルス（薬剤耐性 HIV）に変異することがある。耐性変異は薬剤の効果に関連するので、抗 HIV 薬による治療を開始するにあたって、患者が薬剤耐性 HIV に感染していた場合には、十分な治療効果は期待できず治療失敗につながる可能性がある。  
本剤による治療にあたっては、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。  
以下に海外で実施された本剤の臨床試験におけるウイルス学的な治療失敗に関する成績の概要を示す。

#### 第Ⅲ相海外臨床試験（SWORD-1：201636 試験及び SWORD-2：201637 試験）

これらの試験は、試験開始 6 ヶ月以上前から抗レトロウイルス療法によりウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）を対象として、ドルテグラビル 50mg 及びリルピピリン 25mg の併用投与に切り替えた際の有効性及び安全性を評価している。SWORD-1：201636 試験及び SWORD-2：201637 試験の併合解析では、ウイルス学的な治療失敗に分類された被験者の割合において、ドルテグラビル及びリルピピリン群は従前の抗レトロウイルス療法を継続する群に対し、非劣性を示した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は、既承認成分であるドルテグラビル、リルピビリンを配合した製剤である。本剤の用法及び用量は、ドルテグラビル、リルピビリンのそれぞれの既承認の用法及び用量（テビケイ錠 添付文書、エジュラント錠 添付文書）、海外で実施されたドルテグラビル、リルピビリンの薬物動態のデータが成人と同様で有効性データへ外挿可能であったことに加え、両薬剤の間に意義のある薬物相互作用がないことに基づき設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

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

#### 【解説】

- 7.1 本剤はドルテグラビル及びリルピビリンの2剤のみを含有する配合剤であるが、1剤で治療を行うために開発された薬剤であり、他の抗 HIV 薬との併用を想定しておらず、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。ただし、リファブチンを併用した場合には、リルピビリンの血中濃度が低下するため、リルピビリン製剤（エジュラント錠）の追加投与が必要となる。  
リファブチン併用時以外はリルピビリンを含有する製剤は併用しないこと。
- 7.2 「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

## 5. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ

主な臨床データパッケージは、下表のとおりである。なお、下表の臨床試験は、すべて海外で実施した臨床試験である。

Phase	試験番号	対 象	目 的	概 要	投与期間
第 I 相	201674 試験 <sup>1)</sup>	健康成人	相対的バイオアベイラビリティ [Part1]、食事の影響 [Part2]	2 Part スタディ [Part1] 無作為化、非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー DTG 50mg+RPV 25mg 投与(食後)、DTG/RPV 50mg/25mg 投与(食後) [Part2] 無作為化、非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー DTG 50mg+RPV 25mg 投与、DTG/RPV 50mg/25mg 投与、食後、絶食	単回
第 I 相	201676 試験 <sup>2)</sup>	健康成人	生物学的同等性	無作為化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー DTG 50mg+RPV 25mg 投与、DTG/RPV 50mg/25mg 投与、食後	単回
第 III 相	201636 (SWORD-1) 試験 <sup>3)</sup>	NRTI 2 剤及び INSTI、NNRTI 又は PI 1 剤を含む ART によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者	有効性、安全性	無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較、非劣性試験 DTG+RPV 群：DTG 50mg+RPV 25mg、1 日 1 回、食事と共に投与 252 例 継続投与群（現行のレジメンを継続する群）：256 例	148 週間
第 III 相	201637 (SWORD-2) 試験 <sup>4)</sup>	NRTI 2 剤及び INSTI、NNRTI 又は PI 1 剤を含む ART によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者	有効性、安全性	無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較、非劣性試験 DTG+RPV 群：DTG 50mg+RPV 25mg、1 日 1 回、食事と共に投与 261 例 継続投与群（現行のレジメンを継続する群）：255 例	148 週間
第 III 相	202094 (DEXA Sub) 試験 <sup>5)</sup>	TDF を含む ART によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者	骨密度評価	非盲検、並行群間比較試験（201636 及び 201637 試験の一部として実施）	148 週間

DTG：ドルテグラビル、RPV：リルピビリン、TDF：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

(2) 臨床薬理試験

ドルテグラビルナトリウム

単回投与試験 (ING115381 試験) <sup>6)</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、日本人健康成人にドルテグラビル 50mg を単回投与した時の忍容性は良好であった。

6) 社内資料：第 I 相試験 (ING115381)  
輪嶋恵宏ほか：Jpn J Antibiot. 2013 ; 66 (1) : 1-7

リルピピリン塩酸塩

単回投与試験 (TMC278-IFD4005 試験) <sup>7)</sup>

日本人健康成人にリルピピリン 25mg を食後に単回経口投与した時の安全性及び忍容性を検討した。その結果、死亡、重篤な有害事象、及び有害事象による投与中止は認められず、日本人健康成人にリルピピリン 25mg を単回投与した時の忍容性は良好であった。

7) 社内資料：リルピピリンの薬物動態の検討 (TMC278-IFD4005)

ドルテグラビルナトリウム

QT/QTc 評価試験〈外国人における成績〉 (ING111856 試験) <sup>8)</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。

8) 社内資料：海外第 I 相試験 (ING111856)  
Chen S, et al. : Pharmacotherapy. 2012 ; 32 (4) : 333-339

リルピピリン塩酸塩

QT/QTc 評価試験〈外国人における成績〉 (TMC278-C152 試験、TMC278-C131 試験) <sup>9)、10)</sup>

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

注) リルピピリン単剤の承認されている 1 日用量は 25mg である。

9) 社内資料：リルピピリンの QT 間隔に対する作用 (TMC278-C152)

10) 社内資料：リルピピリンの QT 間隔に対する作用 (TMC278-C131)

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピピリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

## (3) 用量反応探索試験

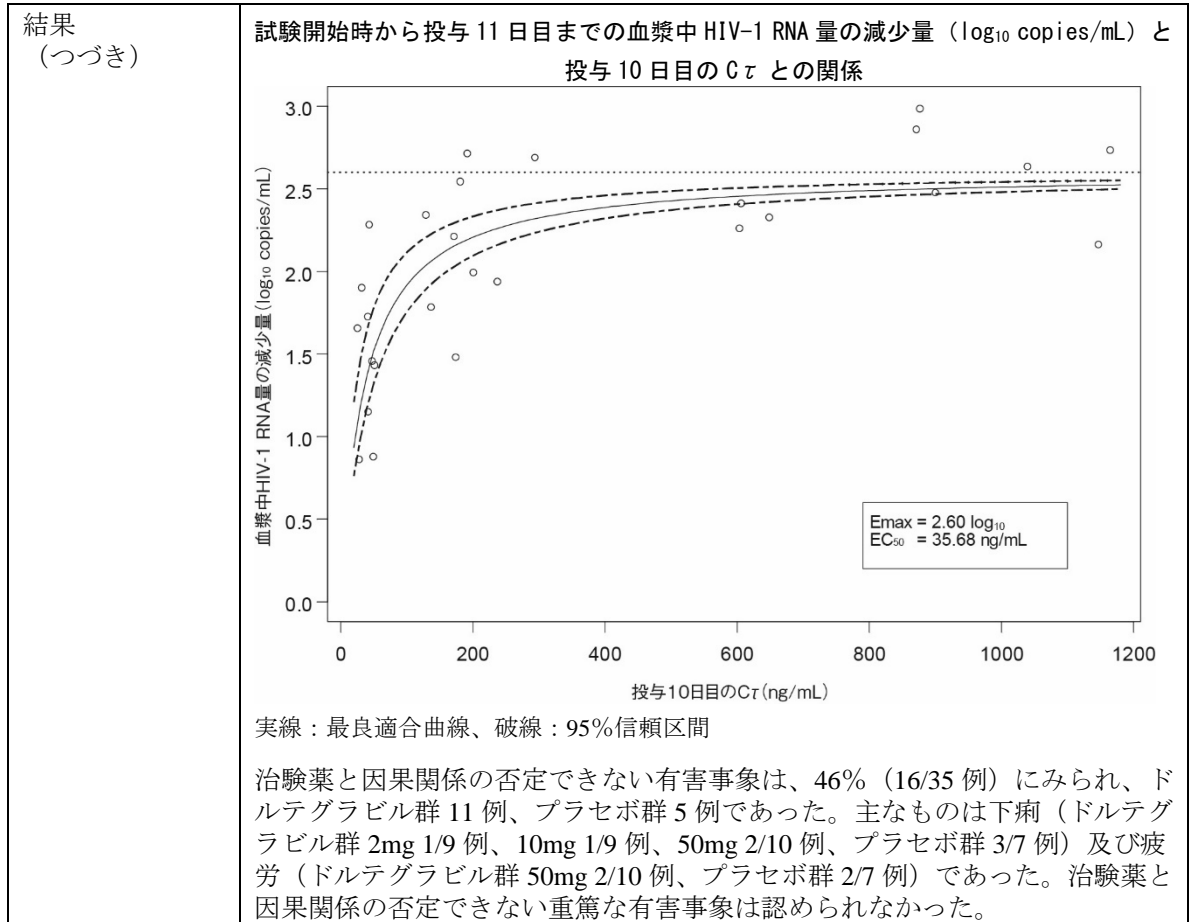
〈外国人における成績〉

## ドルテグラビルナトリウム

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>11)</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 0.32µg/mL と推定された。50mg 1 日 1 回投与群の患者の C<sub>τ</sub> 値の範囲は 0.60~1.17µg/mL であり、この値は濃度-反応曲線のプラトー上に位置した。以上のデータから、50mg 用量によって、血漿中濃度は最大のウイルス学的効果を得るのに必要な濃度を上回ることが示唆された。</p>

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。



11) 社内資料：海外臨床試験 (ING111521)  
Min S, et al. : AIDS. 2011 ; 25 (14) : 1737-1745

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈外国人における成績〉

海外で実施された抗 HIV 薬によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした 2 つの検証試験の概要は以下のとおりである。

1. 抗 HIV 薬によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした無作為化非盲検比較試験 (SWORD-1 : 201636 試験)<sup>3)</sup>

抗レトロウイルス療法 (NRTI 2 剤とインテグラーゼ阻害剤 [INSTI]、NNRTI 又はプロテアーゼ阻害剤のいずれか 1 剤) によりウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者 510 例を対象とした非盲検比較試験において、ドルテグラビル 50mg とリルピビリン 25mg の 1 日 1 回併用投与群 (DTG + RPV 群) に 254 例、現行のレジメンを継続する群 (継続投与群) に 256 例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合は、継続投与群の 96% に対して、DTG + RPV 群は 95% であり、調整した群間差の 95% 信頼区間の下限値 (-4.3%) は、非劣性マージン (-10%) より大きく、継続投与群に対する DTG + RPV 群の非劣性が示された。副作用発現頻度は、DTG + RPV 群で 19% (47/252 例) であった。主な副作用は、腹部膨満 2% (5/252 例)、頭痛 2% (5/252 例)、疲労 2% (5/252 例)、下痢 2% (4/252 例) 及び悪心 2% (4/252 例) であった。

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

試験成績の要約<sup>注1)</sup>

	DTG+RPV 群 252 例	継続投与群 256 例
	48 週	48 週
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	240 例 (95%)	245 例 (96%)
両群間の差 (95%信頼区間) <sup>注2)</sup>	-0.6% (-4.3%, 3.0%)	
ウイルス学的な治療失敗 <sup>注3)</sup>	2 例 (<1%)	2 例 (<1%)

注 1) Intent-to-treat-exposed population

注 2) ベースラインの層別因子により調整

注 3) 投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例、ウイルス学的効果が不十分で中止した症例、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満ではなかったが他の理由で中止した症例、抗レトロウイルス療法を変更した症例

3) 社内資料：海外臨床試験 (201636)

## 2. 抗 HIV 薬によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした無作為化非盲検比較試験 (SWORD-2 : 201637 試験)<sup>4)</sup>

抗レトロウイルス療法 (NRTI 2 剤と INSTI、NNRTI 又はプロテアーゼ阻害剤のいずれか 1 剤) によりウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者 518 例を対象とした非盲検比較試験において、ドルテグラビル 50mg とリルピピリン 25mg の 1 日 1 回併用投与群 (DTG+RPV 群) に 262 例、現行のレジメンを継続する群 (継続投与群) に 256 例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合は、継続投与群と DTG+RPV 群ともに 94%であり、調整した群間差の 95%信頼区間の下限値 (-3.9%) は、非劣性マージン (-10%) より大きく、継続投与群に対する DTG+RPV 群の非劣性が示された。

副作用発現頻度は、DTG+RPV 群で 19% (50/261 例) であった。主な副作用は、頭痛 2% (6/261 例)、鼓腸 2% (5/261 例)、下痢 2% (4/261 例) 及び浮動性めまい 2% (4/261 例) であった。

試験成績の要約<sup>注1)</sup>

	DTG+RPV 群 261 例	継続投与群 255 例
	48 週	48 週
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	246 例 (94%)	240 例 (94%)
両群間の差 (95%信頼区間) <sup>注2)</sup>	0.2% (-3.9%, 4.2%)	
ウイルス学的な治療失敗 <sup>注3)</sup>	1 例 (<1%)	4 例 (2%)

注 1) Intent-to-treat-exposed population

注 2) ベースラインの層別因子により調整

注 3) 投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例、ウイルス学的効果が不十分で中止した症例、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満ではなかったが他の理由で中止した症例、抗レトロウイルス療法を変更した症例

4) 社内資料：海外臨床試験 (201637)

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



## V. 治療に関する項目

### (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

### (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の2年前の3月末（2022年3月末）までに登録された全症例の一般使用成績調査を実施する。 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：肝機能障害、黄疸、薬剤性過敏症症候群 2. 重要な潜在的リスク：神経管閉鎖障害、免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）、うつ病に伴う自殺関連事象、重度皮膚反応、筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）、QT 間隔延長、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-1 感染症患者における安全性、妊婦、長期使用

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-1 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 (1) 承認条件」の項参照

## (7) その他

〈外国人における成績〉(第Ⅲ相試験)

抗 HIV 薬によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした無作為化非盲検比較試験 (SWORD-1 試験 : 201636 試験、SWORD-2 試験 : 201637 試験併合解析)<sup>3)、4)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性試験
対象	抗レトロウイルス療法 (NRTI 2 剤と INSTI、NNRTI 又は PI) により、ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 無作為化された症例数 SWORD-1 試験 : 510 例、SWORD-2 試験 : 518 例、計 1028 例 無作為化され 1 回でも投与された症例数 SWORD-1 試験 : 508 例、SWORD-2 試験 : 516 例、計 1024 例
試験方法	スクリーニング前の抗レトロウイルス療法を継続する群 (継続投与群)、又はドルテグラビル 50mg+リルピビリン 25mg を 1 日 1 回投与する 2 剤併用レジメンに切り替える群 (ドルテグラビル+リルピビリン群) のいずれかに 1:1 の比率で無作為に割り付け、52 週間投与した。最初に継続投与群に割り付けられた患者のうち投与 48 週後にウイルス学的抑制が持続していた患者は、投与 52 週後に治療をドルテグラビル+リルピビリンに切り替え、投与 148 週後まで追跡調査した。スクリーニング期 (最長 28 日間)、早期切り替え期 (投与 1 日目~投与 52 週後)、後期切り替え期 (投与 52 週後~投与 148 週後)、治療継続期から構成された。年齢とベースライン時の 3 剤目の薬剤 (INSTI、NNRTI 又は PI) によって患者を層別化した。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上の HIV-1 感染症患者</li> <li>・ スクリーニング前 6 ヶ月以上、抗レトロウイルス療法*1 (初回又は第 2 治療レジメン*2) を継続 <ul style="list-style-type: none"> <li>*1 : 組入れ時の抗 HIV 薬 : NRTI 2 剤+INSTI/NNRTI/ブーストされた PI (又はブーストされていないアタザナビル)</li> <li>*2 : 第 2 治療レジメンへの変更 : 忍容性、安全性への懸念、薬剤へのアクセス、レジメンの簡便性/簡素化のために、1 剤又は複数の薬剤を同時に変更した場合</li> </ul> </li> <li>・ スクリーニング前 12 ヶ月以内に少なくとも 2 回の血漿 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 : スクリーニング前 6~12 ヶ月で 1 回、及び 6 ヶ月以内で 1 回</li> <li>・ スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ スクリーニング前 6 ヶ月以内かつ血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満になった後に 50 copies/mL 以上となった患者</li> <li>・ スクリーニング前 6~12 ヶ月以内かつ血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満になった後に 200 copies/mL 以上となった患者</li> <li>・ スクリーニング前 6~12 ヶ月以内かつ血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満になった後に 2 回以上 50 copies/mL 以上となった患者</li> <li>・ ウイルス学的な治療失敗 (HIV-1 RNA 量&lt;50 copies/mL へ抑制後、<math>\geq 400</math> copies/mL となった場合と定義) により第 2 治療レジメンへ切り替えを行った患者</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患者及び CD4 陽性リンパ球数が <math>200/\text{mm}^3</math> 未満となった経験のある患者は除く)</li> <li>・ スクリーニング時に HBVs 抗原陽性若しくは治療中に HCV 治療を要する患者</li> <li>・ 抗レトロウイルス併用療法開始前の NNRTI 単独療法あるいは 1 剤又は 2 剤の NRTI 療法の治療歴</li> <li>・ PI、INSTI、NRTI 又は NNRTI に対する主要耐性変異若しくは R263K に関連した INSTI に対する耐性がある患者</li> <li>・ ALT<math>\geq 5 \times \text{ULN}</math> (正常値上限) 若しくは ALT<math>\geq 3 \times \text{ULN}</math> かつビリルビン<math>\geq 1.5 \times \text{ULN}</math> (及び直接ビリルビン<math>&gt;35\%</math>)</li> </ul>
主要評価項目	投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を維持した患者の割合 (FDA が定義した Snapshot アルゴリズム解析、ITT-E 集団)
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CD4 陽性リンパ球数の試験開始時から投与 24 週後及び投与 48 週後までの変化量</li> <li>・ 投与 24 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を維持した患者の割合 (FDA が定義した Snapshot アルゴリズム解析、ITT-E 集団)</li> <li>・ 試験開始時の 3 剤目の薬剤クラス別にみた以下の項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与 48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を維持した患者の割合 (FDA が定義した Snapshot アルゴリズム解析、ITT-E 集団)</li> <li>・ CD4 陽性リンパ球数の試験開始時から投与 48 週後までの変化量</li> </ul> </li> <li>・ 安全性</li> </ul>

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

結果		・患者背景		
		患者背景	ドルテグラビル+ リルピビリン群 (513例)	継続投与群 (511例)
年齢	中央値		43.0歳	43.0歳
	範囲		21-79歳	22-76歳
		性別：男性の数（割合）	393（77%）	403（79%）
		人種：白人の数（割合）	421（82%）	398（78%）
CD4陽性リンパ球数	ベースライン時 中央値 log <sub>10</sub> cells/mm <sup>3</sup>		2.786	2.805
	ベースライン時 範囲 log <sub>10</sub> cells/mm <sup>3</sup>		1.57-3.25	1.98-3.22
血漿中 HIV-1 RNA 量	ベースライン時、 50 copies/mL 未満の患者の数（割合）		506（99%）	504（99%）
	ベースライン時、 50 copies/mL 以上の患者の数（割合）		7（1%）	7（1%）
		B型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数（割合）	0	2（<1%）
		C型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数（割合）	28（5%）	40（8%）
		B型及びC型肝炎ウイルスに陽性の患者数（割合）	0	0
CDCカテゴリー	Aの患者数（割合）		400（78%）	385（75%）
	Bの患者数（割合）		55（11%）	68（13%）
	Cの患者数（割合）		58（11%）	57（11%）
背景療法	NNRTI		275（54%）	278（54%）
	PI		133（26%）	136（27%）
	INSTI		105（20%）	97（19%）
	TDF		374（73%）	359（70%）

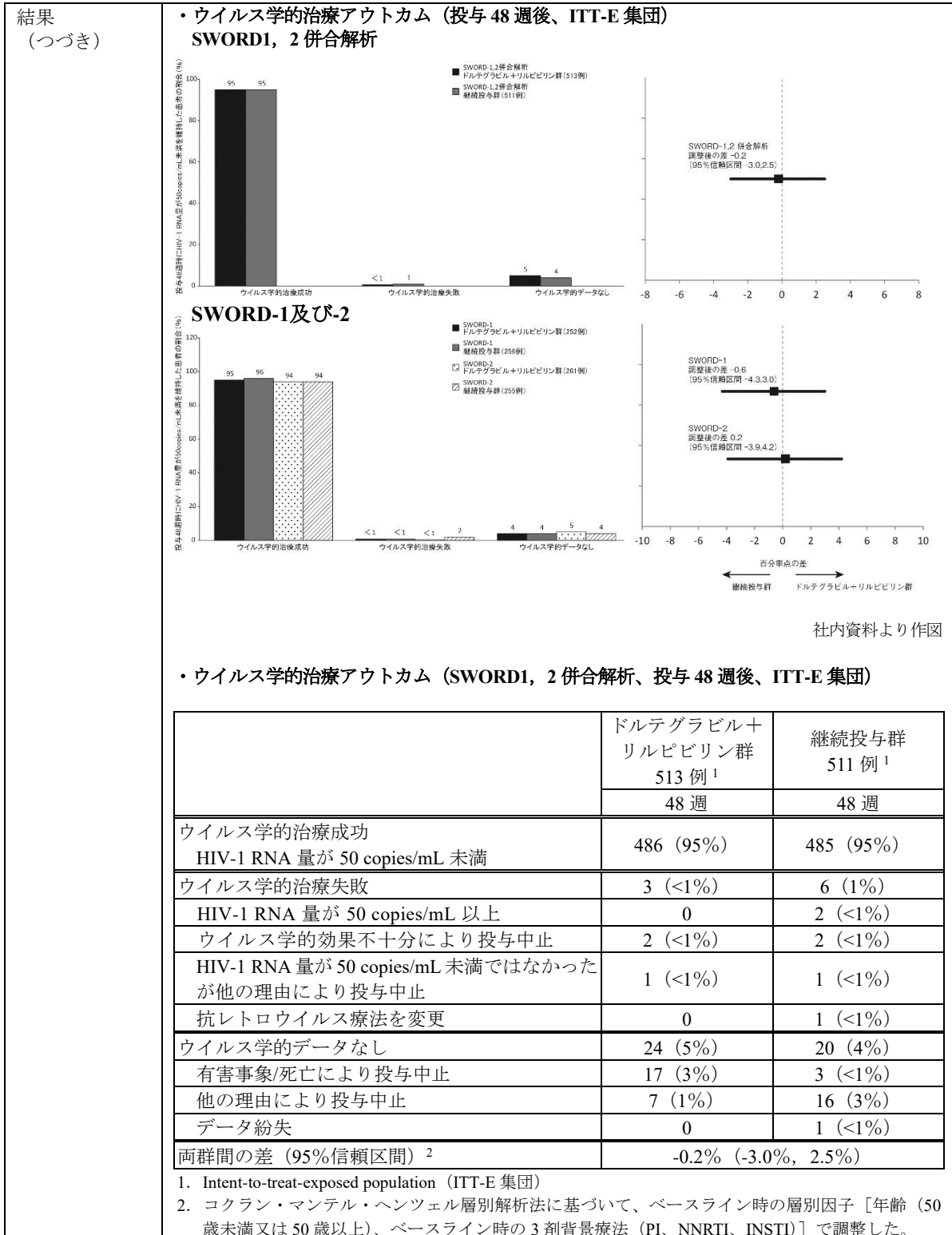
TDF：テノホビルジゾプロキシシルフマル酸塩

・血漿中 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL を維持した患者の割合（SWORD1,2 併合解析、投与 48 週後、ITT-E 集団）〔主要評価項目〕

HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を維持した患者の割合は、ドルテグラビル+リルピビリン群 486/513 例（95%）、継続投与群 485/511 例（95%）であった。両群間の差<sup>注</sup>の 95%信頼区間の下限（-3.0%）が-8%より大きかった（非劣性マージン 8%）ことから、ドルテグラビル+リルピビリン群の継続投与群に対する非劣性が確認された。

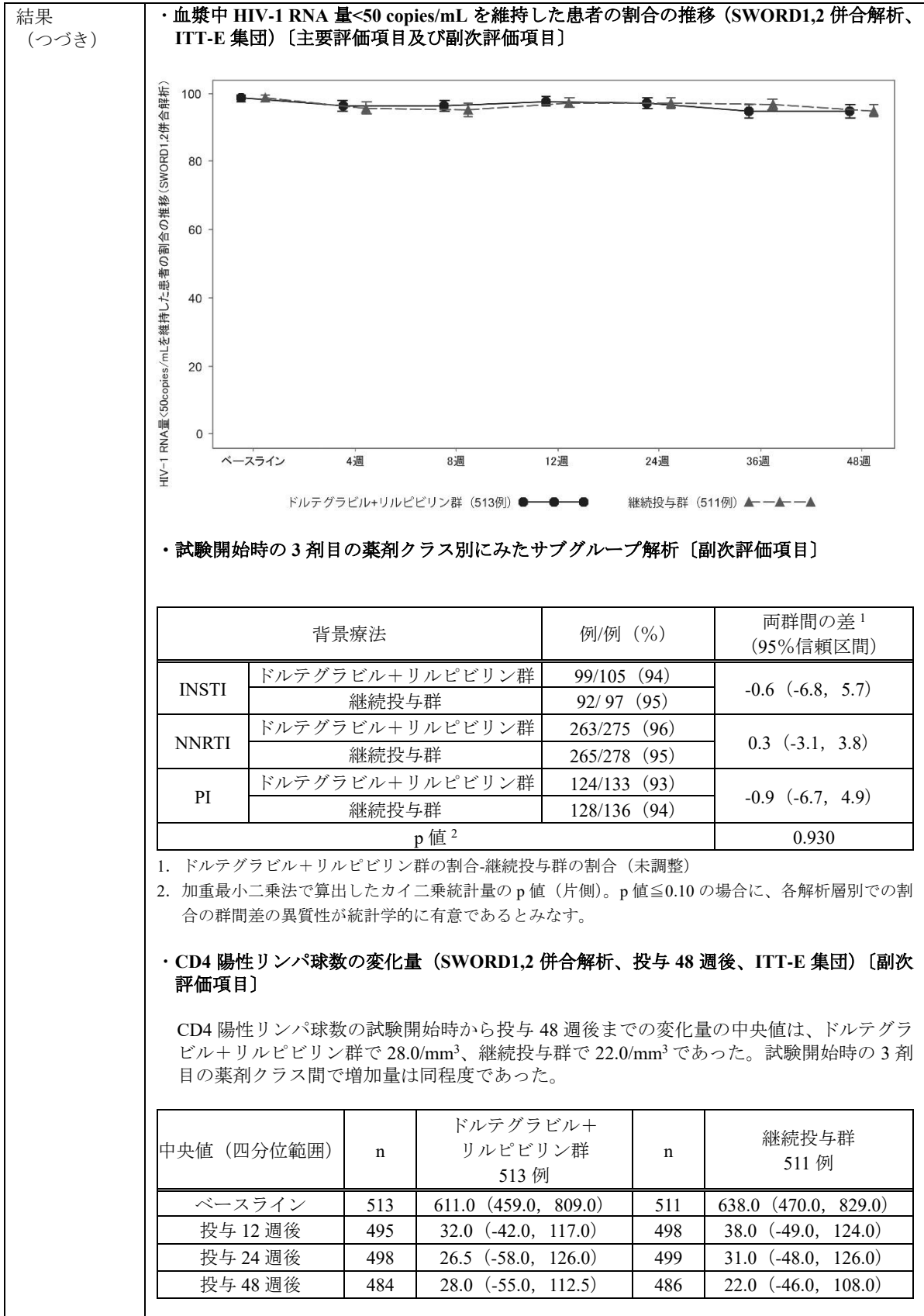
注）コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子〔年齢（50 歳未満又は 50 歳以上）、ベースライン時の 3 剤目の背景療法（PI、NNRTI、INSTI）〕で調整した。

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。



本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目



本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には1回1錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg) を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

結果 (つづき)	<p>・ ウイルス学的中止 (CVW) 基準を満たした症例における耐性変異発現例数 (SWORD1,2 併合解析、投与 48 週後) [ウイルス学的エンドポイント]</p>																																
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>ドルテグラビル+ リルピビリン群 513 例</td> <td>継続投与群 511 例</td> </tr> <tr> <td></td> <td>48 週</td> <td>48 週</td> </tr> </table>		ドルテグラビル+ リルピビリン群 513 例	継続投与群 511 例		48 週	48 週																										
	ドルテグラビル+ リルピビリン群 513 例	継続投与群 511 例																															
	48 週	48 週																															
	ウイルス学的中止 (CVW <sup>1</sup> ) を満たした症例	2 例 (<1%)	2 例 (<1%)																														
	<p>1. confirmed virologic withdrawal : 2 回連続で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であり、かつ 2 回目の値が 200 copies/mL を超えた ITT-E 集団の全被験者</p> <p>投与 48 週までにウイルス学的中止基準を満たした症例は全体で 4 例であった。そのうち、ドルテグラビル+リルピビリン投与群の 1 例 (アドヒアランス不良) で NNRTI 耐性関連変異である K101K/E が認められたが、リルピビリンに対する感受性の低下はみられなかった (FC=1.2)。本症例においてインテグラーゼ阻害剤耐性関連変異は認められなかった。その他の 3 例では治療に関連する耐性関連変異は認められなかった。</p>																																
	<p>・ 副作用の発現率 (SWORD1,2 併合解析、投与 52 週後) [副次評価項目]</p> <p>本試験において報告された副作用発現率は、投与 52 週後ではドルテグラビル+リルピビリン群で 19% (97/513 例)、継続投与群で 2% (9/511 例) であった。重篤な副作用は 5 例 (ドルテグラビル+リルピビリン群 4 例、継続投与群 1 例) で認められ、その内訳はドルテグラビル+リルピビリン群の急性膵炎、薬物性肝障害、うつ病、急性好酸球性肺炎の各 1 例、及び、継続投与群の自殺企図 1 例であった。投与中止に至った副作用は 15 例 (ドルテグラビル+リルピビリン群 14 例、継続投与群 1 例) で認められた。死亡例は 2 例 (ドルテグラビル+リルピビリン群 1 例、継続投与群 1 例) に認められた。ドルテグラビル+リルピビリン群の 1 例はカポジ肉腫のため、継続投与群の 1 例は肺の悪性新生物のため死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は認められなかった。</p>																																
	<p>副作用発現率 (いずれかの群における発現率≥1%) (SWORD1,2 併合解析、投与 52 週後)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ドルテグラビル+リルピビリン群 513 例 例数 (%)</th> <th>継続投与群 511 例 例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計</td> <td>97 (19)</td> <td>9 (2)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>11 (2)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>8 (2)</td> <td>1 (&lt;1)</td> </tr> <tr> <td>腹部膨満</td> <td>7 (1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>7 (1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>不眠症</td> <td>6 (1)</td> <td>1 (&lt;1)</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>6 (1)</td> <td>1 (&lt;1)</td> </tr> <tr> <td>鼓腸</td> <td>6 (1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>異常な夢</td> <td>6 (1)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>				ドルテグラビル+リルピビリン群 513 例 例数 (%)	継続投与群 511 例 例数 (%)	計	97 (19)	9 (2)	頭痛	11 (2)	0	下痢	8 (2)	1 (<1)	腹部膨満	7 (1)	0	悪心	7 (1)	0	不眠症	6 (1)	1 (<1)	浮動性めまい	6 (1)	1 (<1)	鼓腸	6 (1)	0	異常な夢	6 (1)	0
	ドルテグラビル+リルピビリン群 513 例 例数 (%)	継続投与群 511 例 例数 (%)																															
計	97 (19)	9 (2)																															
頭痛	11 (2)	0																															
下痢	8 (2)	1 (<1)																															
腹部膨満	7 (1)	0																															
悪心	7 (1)	0																															
不眠症	6 (1)	1 (<1)																															
浮動性めまい	6 (1)	1 (<1)																															
鼓腸	6 (1)	0																															
異常な夢	6 (1)	0																															

3) 社内資料：海外臨床試験 (201636)

4) 社内資料：海外臨床試験 (201637)

Llibre JM, et al. : Lancet. 2018 ; 391 (10123) : 839-849

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

#### ドルテグラビルナトリウム

インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) : ラルテグラビルカリウム、エルビテグラビル、ビクテグラビルナトリウム

#### リルピビルン塩酸塩

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) : エトラビルン、エファビレンツ、ネビラピン、ドラビルン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### ドルテグラビルナトリウム

HIV の複製サイクルにおいて宿主感染細胞の染色体にウイルス DNA が組み込まれる過程は重要であり、この過程はウイルスのインテグラーゼによって触媒される<sup>12)</sup>。組込み過程には、ウイルス複製サイクルにおける2つの連続した金属依存的なプロセス、すなわち、3'-プロセッシング及びDNA スtrandトランスファーが必要である。DNA 組込みに先立ち、インテグラーゼは細胞質内でウイルス cDNA の3'末端を切断除去する(3'-プロセッシング)。次に、インテグラーゼはウイルスの cDNA 末端に結合したままプレインテグレーション複合体(PIC)を形成し、核内に移行した後、ウイルス cDNA 末端の宿主染色体への組込み(DNA スtrandトランスファー)を触媒する。

ドルテグラビルは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trandトランスファー活性を阻害し、その50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2.7nMであった<sup>13)</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>14)、15)</sup>。

##### リルピビルン塩酸塩

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

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗ウイルス作用

##### ドルテグラビルナトリウム及びリルピビルン塩酸塩

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

##### 細胞培養 (*in vitro*)

##### ドルテグラビルナトリウム<sup>16)</sup>

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0.51及び0.53nMであり、HIV-1 III B 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。

#### リルピピリン塩酸塩

T 細胞株に急性感染させた HIV-1 III B 株に対するリルピピリンのウイルス増殖に対する IC<sub>50</sub> (中央値) は、0.73nM であった。

24 種の HIV-1 臨床分離株 [グループ M 及びグループ O] を感染させた末梢血単核球でのリルピピリンの IC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.07~1.01nM、2.88~8.45nM であった。

### 2) 薬剤耐性

#### ドルテグラビルナトリウム+リルピピリン塩酸塩

海外第Ⅲ相臨床試験 (SWORD-1 : 201636 試験及び SWORD-2 : 201637 試験) において投与 48 週までにウイルス学的中止基準を満たした症例は全体で 4 例であった。そのうち、ドルテグラビル+リルピピリン投与群の 1 例 (アドヒアランス不良) で NNRTI 耐性変異である K101K/E が認められたが、リルピピリンに対する感受性の低下はみられなかった (FC=1.2)。本症例において INSTI 耐性変異は認められなかった。その他の 3 例では耐性変異は認められなかった。

#### ドルテグラビルナトリウム

HIV-1 III B 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 (*in vitro*)。

#### リルピピリン塩酸塩

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

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

### 3) 交差耐性

#### ドルテグラビルナトリウム<sup>17)</sup>

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 (*in vitro*)。



705 種のラルテグラビル耐性臨床分離株のうち 93.9%の株に対する FC は 10 以下であった (*in vitro*)。

#### リルピビリン塩酸塩

リルピビリンは、逆転写酵素に K103N 及び Y181C 等の NNRTI 耐性変異を 1 個導入した 67 株のうち 64 株 (96%) に抗ウイルス活性を示した。リルピビリンへの感受性の低下をもたらした単一のアミノ酸変異は K101P、Y181I 及び Y181V であった。K103 のアミノ酸変異は、単一ではリルピビリンに対する感受性を低下させなかったが、K103N 及び L100I の二重変異では、リルピビリンに対する感受性が 7 倍低下した。

エファビレンツ及びネビラピンのどちらか一方又は両方に耐性を示す 4,786 株の HIV-1 組換え型臨床分離株のうち 62%の株は、リルピビリンに対して感受性を維持していた ( $FC \leq BCO$ )。

### (3) 作用発現時間・持続時間

#### ドルテグラビルナトリウム<sup>18)</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剤の解離速度について検討した結果、野生型インテグラーゼ・ウイルス DNA 複合体に対する各薬剤の  $t_{1/2}$  は、ドルテグラビルで 71 時間、ラルテグラビルで 8.8 時間、エルビテグラビルで 2.7 時間であった。また、ドルテグラビルは、E92、Y143、Q148 及び N155 変異を有するインテグラーゼ・DNA 複合体すべてにおいて、ラルテグラビル及びエルビテグラビルよりも少なくとも 7 時間以上緩徐な解離を示した。

#### リルピビリン塩酸塩

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

##### ドルテグラビル

〈外国人における成績〉 (ING111521 試験)<sup>1)</sup>

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

##### リルピビリン

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 外国人健康成人

##### 本剤の単回投与時の血漿中濃度

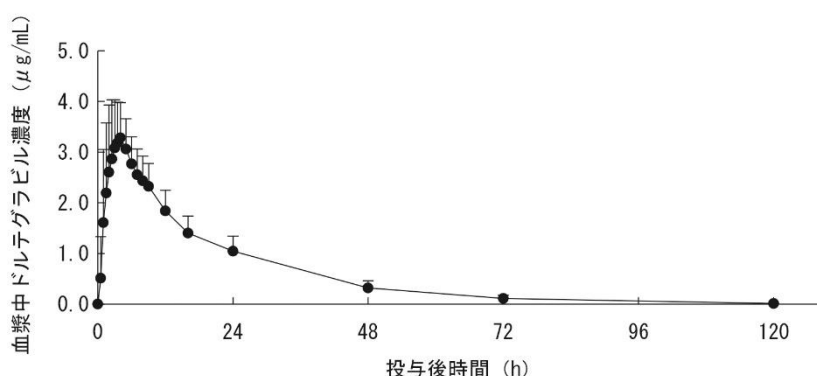
〈外国人における成績〉 (201676 試験)<sup>2)</sup>

健康成人 113 例に本剤 (ドルテグラビル 50mg・リルピビリン 25mg) を食後に単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びリルピビリンの薬物動態パラメータ並びに血漿中ドルテグラビル及びリルピビリン濃度推移を以下に示す。ドルテグラビルは経口投与により速やかに吸収され、投与後約 3 時間で最高血漿中濃度に達した。リルピビリンは経口投与後約 4 時間で最高血漿中濃度に達した。

健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びリルピビリンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{\text{max}}$ (h)	$AUC_{0-\text{inf}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)
ドルテグラビル	$3.7\pm 0.6$	3.0 (0.5~6.0)	$66.9\pm 16.0$	$14.8\pm 3.1$
リルピビリン	$0.1\pm 0.03$	4.0 (1.0~9.0)	$3.5\pm 1.4$	$55.8\pm 21.8$

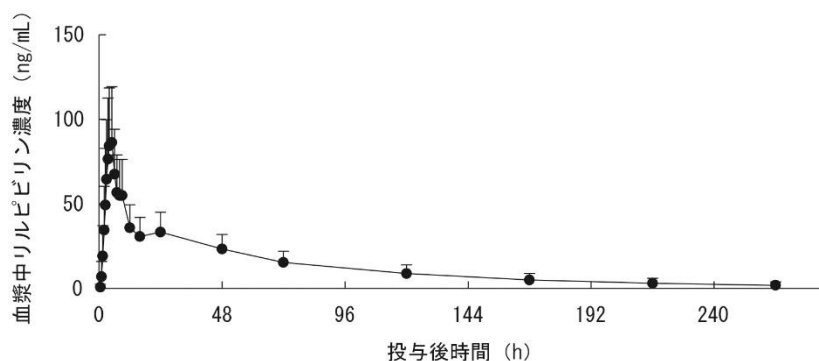
平均値±標準偏差 (113 例)、 $T_{\text{max}}$  : 中央値 (範囲)



健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移 (平均値±標準偏差、113 例)

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

## VII. 薬物動態に関する項目



健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中リルピビリン濃度推移 (平均値+標準偏差、113例)

### 生物学的同等性 (本剤投与時と各単剤投与時の曝露量の比較)

〈外国人における成績〉(201676 試験)<sup>2)</sup>

健康成人 113 例に本剤 (ドルテグラビル 50mg・リルピビリン 25mg) とドルテグラビル (50mg) 及びリルピビリン (25mg) を食後に単回経口投与し、単剤併用投与時と配合剤投与時の曝露量を比較した。本剤投与時の AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> は、単剤併用投与時と比較してドルテグラビルではそれぞれ約 4% 及び約 5% 増加し、リルピビリンでは約 11% 及び約 12% 増加した。

本剤投与時とドルテグラビル単剤及びリルピビリン単剤の併用投与時のドルテグラビル及びリルピビリンの AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> は、生物学的同等性の判定基準 (平均値の比の 90% 信頼区間が 0.80~1.25 の範囲内) を満たし、生物学的同等性が示された。

### 2) 日本人健康成人

#### 本剤の単回投与時の血漿中濃度

〈日本人における成績〉(212312 試験)<sup>19)</sup>

日本人健康成人 16 例に本剤を食後に単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びリルピビリンの薬物動態パラメータを以下に示す。

日本人健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びリルピビリン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)
ドルテグラビル	4.2±0.6	3.0 (1.0-5.0)	93.9±25.1	17.5±2.8
リルピビリン	0.1±0.05	4.5 (3.5-6.0)	4.2±1.1	39.1±12.1

平均値±標準偏差 (16 例)、T<sub>max</sub> : 中央値 (範囲)

#### ドルテグラビル単独投与での成績

〈日本人における成績〉(ING115381 試験)<sup>6)</sup>

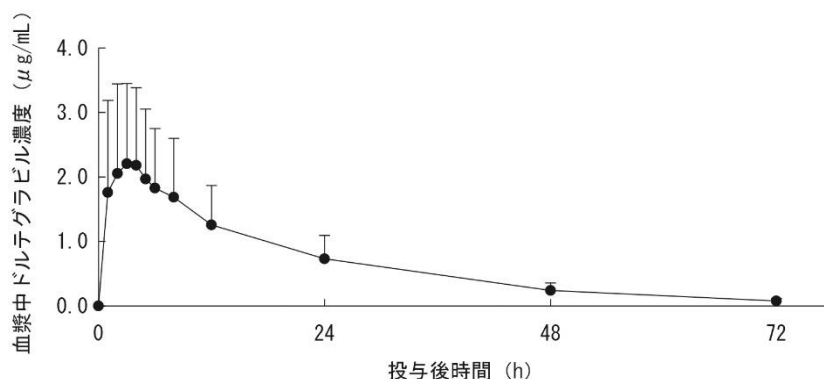
日本人健康成人男性 6 例及び女性 4 例にドルテグラビル 50mg を空腹時に単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ並びに血漿中ドルテグラビル濃度推移を以下に示す。ドルテグラビルは投与後約 3 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約 15 時間であった。

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

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>0-24</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)

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。



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

### リルピピリン単独投与での成績

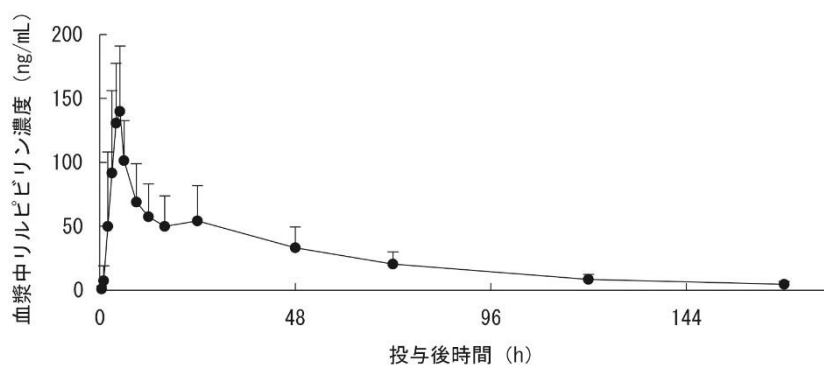
〈日本人における成績〉(TMC278-IFD4005 試験)<sup>7)</sup>

日本人健康成人にリルピピリン 25mg を食後に単回経口投与した時、血漿中リルピピリン濃度は投与後 5 時間 (中央値) に最高血漿中濃度 [144.3ng/mL (平均値)] に達し、約 43 時間 (平均値) の消失半減期で消失した。平均  $AUC_{0-inf}$  は 4542ng·h/mL であった。

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

Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
144.3±49.66	5.00 (2.00~6.00)	4542±2001	43.0±10.9

平均値±標準偏差 (8例)、Tmax : 中央値 (範囲)



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

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピピリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 3) 成人 HIV 感染症患者

#### ドルテグラビル単独投与での成績

〈外国人における成績〉

成人 HIV 感染症患者にドルテグラビル 50mg を 1 日 1 回投与した時における後期第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

薬物動態パラメータ	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回
AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	53.6 (27)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	3.67 (20)
C <sub>τ</sub> (µg/mL)	1.11 (46)

母集団薬物動態解析に基づく推定値  
幾何平均 (CV%)

#### リルピビリン単独投与での成績

〈外国人における成績〉

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

HIV-1 感染症患者における血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ推定値

[第Ⅲ相試験 (C209 及び C215 試験) の 96 週時併合解析]

薬物動態パラメータ	平均値±標準偏差	中央値 (範囲)
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	2235±851	2096 (198~7307)
C <sub>0</sub> (ng/mL)	78±35	73 (2~288)

母集団薬物動態解析に基づく 96 週時におけるベイズ推定値

### (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〉 (201674 試験) <sup>1)</sup>

本剤を食後に投与した時、ドルテグラビル及びリルピビリンの曝露量が増加した。空腹時と比べて中及び高脂肪食では、ドルテグラビルの AUC<sub>(0-inf)</sub> は約 87%、C<sub>max</sub> は約 75%及び約 72%増加し、リルピビリンの AUC<sub>(0-inf)</sub> は約 57%及び 72%、C<sub>max</sub> は 89%及び 117%増加した。

#### 2) 併用薬の影響

〈外国人における成績〉 (LAI116181 試験) <sup>20)</sup>

健康成人にドルテグラビル 50mg とリルピビリン 25mg を併用投与した時の薬物間相互作用を検討した。ドルテグラビルとリルピビリンの併用投与により、ドルテグラビル又はリルピビリンの薬物動態に臨床的に意味のある影響はみられなかった。

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

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

## 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

**ドルテグラビル単独投与での成績<sup>21)</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。

**リルピビリン単独投与での成績**

経口投与した時の薬物動態は、吸収が二段階でラグタイムを伴って行われる、2-コンパートメントモデルで記述された。

### (2) 吸収速度定数

**ドルテグラビル単独投与での成績<sup>22)</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。

**リルピビリン単独投与での成績**

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

**ドルテグラビル単独投与での成績<sup>23)</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。

**リルピビリン単独投与での成績**

健康成人男性に <sup>14</sup>C-リルピビリン液剤 150mg を経口投与した時の見かけのクリアランスは、6.89～8.66L/h であった。

前治療歴のない成人 HIV 感染症患者の母集団薬物動態解析において、リルピビリンの見かけのクリアランスは 11.8L/h であった。

### (5) 分布容積

**ドルテグラビル単独投与での成績<sup>23)</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。

**リルピビリン単独投与での成績**

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

「1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照  
(参考)<sup>24)</sup>

#### ドルテグラビル

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、ドルテグラビルの経口吸収率は、それぞれ約 4、10 及び 19% であると考えられた。

#### リルピビリン

イヌ、ウサギ、イヌ及びサルにリルピビリン塩酸塩を投与した非臨床試験における、リルピビリンの経口吸収率は、それぞれ 32%、54%、31% 及び 24% であった。

### 5. 分布

#### ドルテグラビル単独投与での成績

(外国人における成績)<sup>25)</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率は低かった(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。

#### リルピビリン単独投与での成績

(外国人における成績)

健康成人男性に <sup>14</sup>C-リルピビリン液剤 150mg を単回経口投与した時の放射能の血液/血漿比は 0.65~0.75 であり、血液/血漿中濃度比は、リルピビリン濃度に関わらず約 0.67 であった。

(1) 血液-脳関門通過性

#### ドルテグラビル単独投与での成績

該当資料なし

(参考)<sup>26)</sup>

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。

#### リルピビリン単独投与での成績

該当資料なし

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

## (2) 血液－胎盤関門通過性

## ドルテグラビル単独投与での成績

〈外国人における成績〉<sup>27)</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）

## リルピピリン単独投与での成績

該当資料なし

〈参考〉

妊娠ラットでは、<sup>14</sup>C-リルピピリンの胎盤及び胎児への分布があり、胎盤及び胎児全体の放射能曝露値はそれぞれ、母体血液の0.94倍及び0.64倍であった。

## (3) 乳汁への移行性

## ドルテグラビル単独投与での成績

〈外国人における成績〉<sup>27)</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）

## リルピピリン単独投与での成績

該当資料なし

〈参考〉

動物試験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

## (4) 髄液への移行性

## ドルテグラビルの成績

〈外国人における成績〉<sup>28)</sup>

ドルテグラビルは脳脊髄液中にも分布する。ドルテグラビル 50mg 及びアバカビル 600mg・ラミブジン 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> （ $\mu\text{g/mL}$ ）	0.0182（0.0040 – 0.0232）
血漿中濃度 <sup>b</sup> （ $\mu\text{g/mL}$ ）	3.36（2.09 – 5.28）
非結合型の血漿中濃度 <sup>b</sup> （ $\mu\text{g/mL}$ ）	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

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピピリンとして 25mg）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。



#### リルピビリンでの成績

〈外国人における成績〉<sup>29)</sup>

HIV-1 感染症患者（13 例）で、テノホビル+エムトリシタビン+ネビラピン（245+200+400mg）1 日 1 回を、テノホビル+エムトリシタビン+リルピビリン（245+200+25mg）1 日 1 回に切り替えて投与した結果、個々のリルピビリン CSF 濃度は、すべての患者が EC<sub>50</sub> を、また患者の 85%（11/13 例）が EC<sub>90</sub> を上回った。CSF 中の HIV-1 RNA は、60 日間を通してすべての患者において検出不能（<5 copies/mL）であった。平均血漿リルピビリン濃度は 29.7ng/mL であり、CSF 中の平均リルピビリン濃度は 0.8ng/mL であり、CSF：血漿比は 1.4%であった。

#### (5) その他の組織への移行性

##### ドルテグラビル単独投与での成績

〈外国人における成績〉

ドルテグラビルは女性及び男性の生殖器に分布する。

健康成人女性にドルテグラビル 50mg/日を 5～7 日間経口投与した時の子宮頸腔液、子宮頸部組織及び腔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。

また、健康成人男性にドルテグラビル 50mg/日を 8 日間経口投与した時の精液及び直腸組織におけるドルテグラビルの AUC は定常状態での血漿中ドルテグラビルの AUC の 7 及び 17%であった<sup>30)</sup>。

##### リルピビリン単独投与での成績

該当資料なし

〈参考〉

ラットに <sup>14</sup>C-リルピビリン（40mg/kg）の単回経口投与後、リルピビリン及びその代謝産物の組織分布は迅速で広範囲であった。肝臓、副腎、褐色脂肪及び腎臓において放射能の最高濃度が測定された。

#### (6) 血漿蛋白結合率

##### ドルテグラビル単独投与での成績<sup>25)</sup>

*In vitro* での、ドルテグラビルのヒト血漿蛋白結合率は約 99.3%であった。

##### リルピビリン単独投与での成績<sup>31)</sup>

*In vitro* での、リルピビリンのヒト血漿蛋白結合率は約 99.7%であった。*In vitro* 試験で、リルピビリンは主にアルブミンに結合した（平衡透析法）。

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

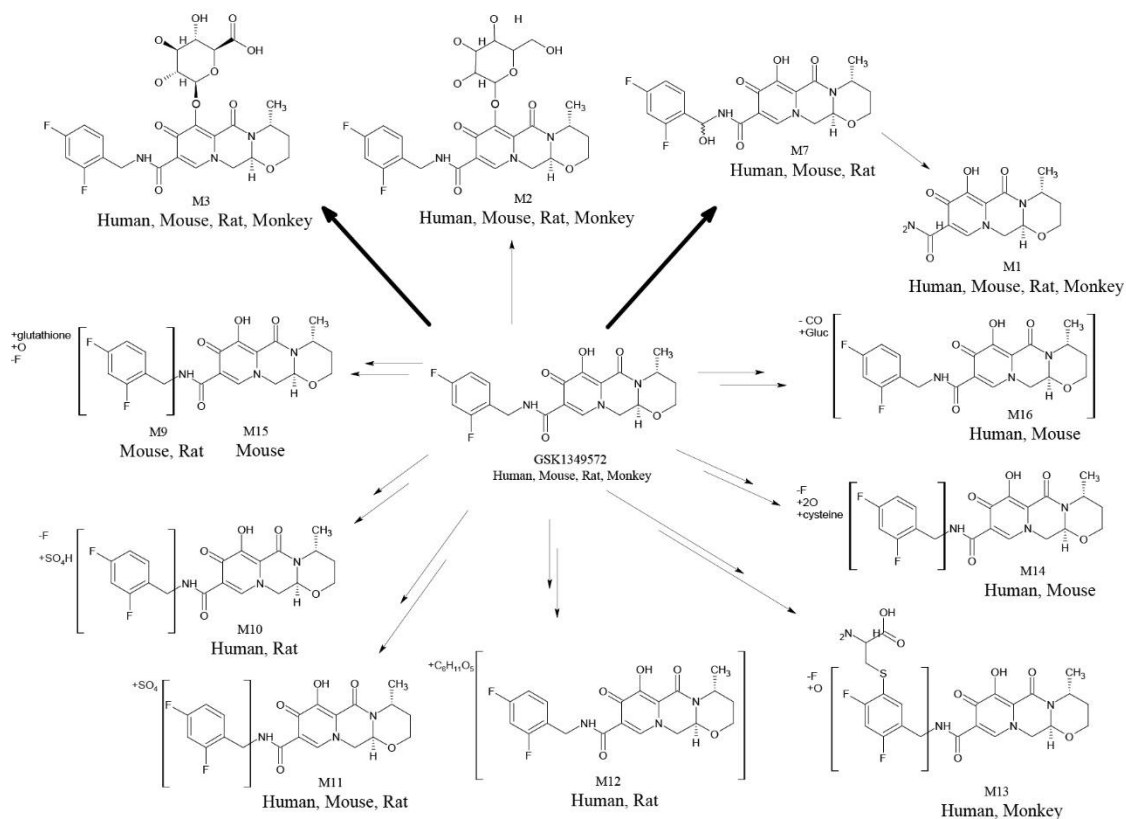
## 6. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

## ドルテグラビル単独投与での成績

〈外国人における成績〉<sup>32)</sup>

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

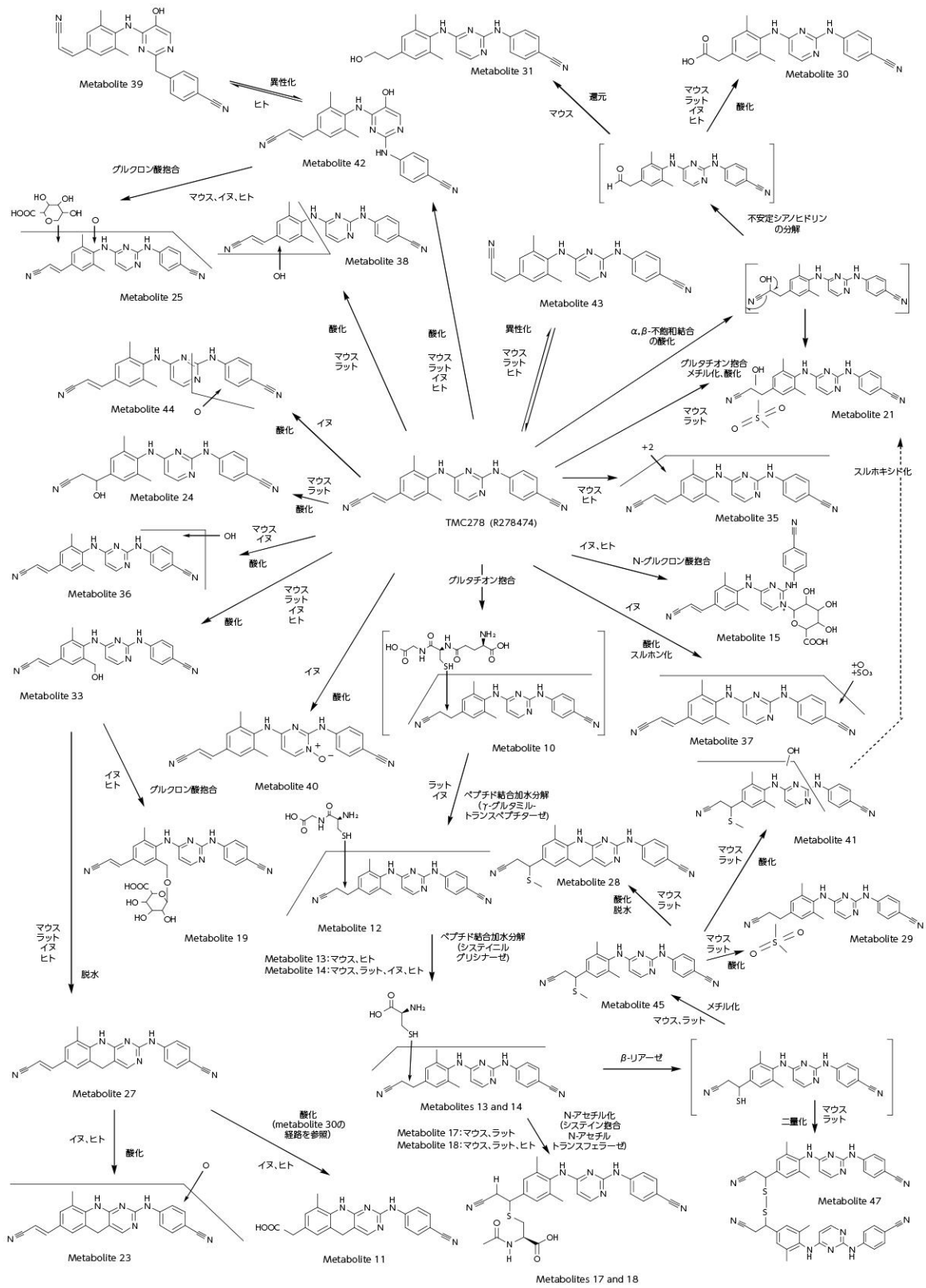
## リルピビリン単独投与での成績

リルピビリンの主な代謝経路は、ピリミジニル部分での芳香族ヒドロキシル化、続いてのグルクロニド化であった。別の主要な代謝経路は、シアノエチニル-2,6-ジメチルフェニル部分のメチル基の1つでの脂肪族ヒドロキシル化、その後の脱水による三環式代謝産物の形成であった。

<sup>14</sup>C-リルピビリン 150mg の単回経口投与後に健康成人から採取した糞便、尿及び血漿中で測定した結果、最も豊富な代謝産物は、ピリミジニル部分であり、リルピビリン関連放射能の16.1%を占め、糞便中へ排泄された。3つの他の代謝産物がそれぞれリルピビリンの2.2~3.0%を占めていた。尿中では、一方がカルボン酸代謝産物(0.03%)で、他方は2相代謝産物(グルクロニド又はグルタチオン誘導抱合)で、2つのグリシン抱合及びメルカプト酸抱合を含んでいた。

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には1回1錠(ドルテグラビルとして50mg及びリルピビリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



動物及びヒトでの推定代謝経路

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg及びビルピピリンとして25mg）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

## ドルテグラビル単独投与での成績

*In vitro* 試験で、ドルテグラビルは主に UGT1A1 で、一部 UGT1A3、UGT1A9 でグルクロン酸抱合された<sup>32)</sup>。また、ドルテグラビルは CYP3A4 でも一部代謝された<sup>33)</sup>。

〈参考〉<sup>33)</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 ( $IC_{50} > 50 \mu M$ )。

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

## リルピピリン単独投与での成績

*In vitro* 試験で、リルピピリンは主に CYP3A により代謝された<sup>34)</sup>。

## (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

## ドルテグラビル単独投与での成績

〈外国人における成績〉<sup>23)</sup>

健康成人男性にドルテグラビル 20mg を単回経口投与した時の主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。

健康成人に <sup>14</sup>C-ドルテグラビル 20mg (懸濁液) を単回経口投与した時の総投与量の約 9.7% が酸化的代謝物として尿糞中に回収された。

## リルピピリン単独投与での成績

〈外国人における成績〉<sup>35)</sup>

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

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピピリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (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

### ドルテグラビル単独投与での成績

*In vitro* において、ドルテグラビルはヒト P-gp 及びヒト BCRP の基質であり<sup>36)、37)</sup>、ヒト OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した輸送を阻害した (IC<sub>50</sub>: それぞれ 2.12、1.97、1.93、6.34 及び 24.8µM) が、P-gp、BCRP、MRP2、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害しなかった (IC<sub>50</sub>>100µM)<sup>38)、39)</sup>。

### リルピピリン単独投与での成績

*In vitro* において、リルピピリン (0.05µM) は、MATE1 基質の取り込みを阻害した (IC<sub>50</sub>: 7.51µM)。また、リルピピリン (0.05µM) は、MATE2-K 基質の取り込みを 65%阻害した。

注) P-gp : P糖蛋白質、BCRP : Breast Cancer Resistance Protein、OCT : Organic cation transporter、MATE : Multidrug and Toxin Extrusion、OAT : Organic anion transporter、MRP : Multidrug resistance-associated protein

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者

#### ドルテグラビル単独投与での成績

〈外国人における成績〉(ING113125 試験)<sup>40)</sup>

重度腎機能障害 (8 例、クレアチニンクリアランス (Ccr) : 30mL/min 未満) を有する患者にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の結果を以下に示す。

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

薬物動態パラメータ	健康成人 (8 例)	重度腎機能障害患者 (8 例) (Ccr : 30 mL/min 未満)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1.86 (45)	1.50 (34)
AUC <sub>0-inf</sub> (µg·h/mL)	37.1 (58)	23.5 (48)
t <sub>1/2</sub> (h)	15.4 (15)	12.7 (31)

幾何平均 (CV%)

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピピリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

リルピビリン単独投与での成績

〈外国人における成績〉<sup>31), 35)</sup>

腎機能障害患者を対象とした試験は実施していないが、リルピビリンの腎排泄は限定的であるため、腎機能障害によりリルピビリンの排泄にほとんど影響を及ぼさないと推察される。

(2) 肝機能障害患者

ドルテグラビル単独投与での成績

〈外国人における成績〉(ING113097 試験)<sup>41)</sup>

中等度肝機能障害 (8 例、Child-Pugh 分類 : B) を有する患者にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の結果を以下に示す。

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

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

幾何平均 (CV%)

リルピビリン単独投与での成績

〈外国人における成績〉(TMC278-C130 試験)<sup>42)</sup>

軽度肝機能障害 (8 例、Child-Pugh 分類 : A) 及び中等度肝機能障害 (8 例、Child-Pugh 分類 : B) 患者にリルピビリン 25mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の結果を以下に示す。

健康成人及び肝機能障害患者にリルピビリン 25mg を  
1 日 1 回 11 日間反復経口投与した時の血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ

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

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

平均値 (標準偏差)、T<sub>max</sub> : 中央値 [範囲]

a) 7 例、b) 5 例

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

(3) 妊婦、産婦への投与

リルピビリン単独投与での成績

〈外国人における成績〉

妊娠中期の HIV-1 感染症患者（15 例）に、リルピビリン 25mg を 1 日 1 回投与した時、リルピビリンの C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>min</sub> は、出産後（6～12 週；11 例）と比較してそれぞれ 21%、29% 及び 35% 減少し、妊娠後期（13 例）では、それぞれ 20%、31% 及び 42% 減少した。

(4) UGT1A1 遺伝多型

ドルテグラビル単独投与での成績

〈外国人における成績〉<sup>43)</sup>

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

該当資料なし

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg 及びリルピビリンとして 25mg）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。」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）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

#### 【解説】

2.1 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症を起こすおそれがある。

本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

2.2 これらの薬剤と本剤を併用することで、本剤の成分であるドルテグラビル及びリルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（「7. 相互作用（1）併用禁忌とその理由」の項参照）。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること



## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
- 8.2 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
- ・本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
  - ・本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医に報告すること。
  - ・本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
  - ・抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への HIV 感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。
  - ・抗 HIV 療法が、血液等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
  - ・担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
- 8.3 抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- 8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.2 参照]

### 【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者によく説明し、同意を得た後に使用すること。
- ・本剤の投与により、血中 HIV RNA 量の低下及び CD4 リンパ球数の増加が認められる。しかし、本剤は HIV 感染症に対する根治療法薬ではないため、HIV 感染症が進行し、日和見感染症等のエイズ関連症候群が発症する場合がある。したがって、病態の進行及び日和見感染症の発症を早期に発見し、適切な対処ができるよう、患者の身体状況の変化に十分に注意するとともに、患者に対して、身体状況の変化についてはすべて担当医に報告するよう指導すること。
  - ・本剤の有効成分の一つであるドルテグラビルは、OCT2 及び MATE1 を阻害する。また、本剤の有効成分であるドルテグラビル及びリルピビリンとの相互作用が認められている薬剤がある。副作用の発現や治療効果の減弱を回避するために、患者に対し、服用しているすべての薬剤を担当医に伝えるように指導すること。（「7. 相互作用」の項参照）

また、本剤服用中に新たに服用する薬剤についても、事前に担当医に相談するように指導すること。

- ・ドルテグラビル（ING114467 試験）及びリルピビリンの海外臨床試験において、ドルテグラビル及びリルピビリンの使用期間はそれぞれ最大 144 週及び 96 週であり、長期投与時における有効性及び安全性データは限られている。海外におけるドルテグラビル及びリルピビリンの承認（2013 年及び 2011 年）以降、長期投与による副作用は認められていないが、現時点で長期投与における有効性及び安全性の結論は得られていないため、本剤の長期投与による影響については不明とした。使用に際してはよく説明し同意を得た後、使用すること。
- ・効果的なウイルス抑制が HIV 感染リスクを低下させることは、最近の多くの研究により確認されている。一方、これらの研究では、それぞれ限界も指摘されている。本剤を含む抗 HIV 療法により血中 HIV RNA 量が検出限界以下に減少している場合であっても、患者体液、精液、膿液中の HIV 量とは必ずしも相関しない場合があり<sup>44)</sup>、現時点では、抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への HIV 感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできない。性的接触又は血液等による感染に関する情報については、国内外のガイドラインも参照すること。
- ・本剤を医師の指示どおりに服用しなかった場合、薬剤耐性発現のリスクが上昇する可能性がある。また、薬剤耐性発現後には治療の選択肢が制限される。本剤の投与に先立ち、患者に対して担当医の指示なしに用量の変更や服用の中止をしないように指導すること。

### 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>45)</sup>（平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 2018 年 3 月改訂）によると、免疫不全のある HIV 感染者に対して有効な抗 HIV 治療を開始後、数ヵ月以内に日和見感染症等の疾患が発症、再発、再増悪した場合を免疫再構築炎症反応症候群（Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome : IRIS）と呼んでいる。海外において 54 のコホート研究をメタ解析した結果、抗 HIV 治療を開始した患者の 13.0% に IRIS が発症したと報告されている<sup>46)</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 ドルテグラビル製剤において国内外で肝機能障害、黄疸に関する症例が集積されたことから、これらに関する注意を記載している。本剤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」の項参照）。なお、ドルテグラビル及びリルピビリンを併用投与した第Ⅲ相海外臨床試験（SWORD-1 : 201636 試験及び SWORD-2 : 201637 試験）において、ドルテグラビルとリルピビリンの併用群及び現行の抗レトロウイルス療法（CAR）群の両群において、C 型肝炎ウイルス（HCV）に感染していない被験者と比較して、HCV に感染している被験者では、グレード 1 のトランスアミナーゼ上昇の発現頻度の増加が認められた。しかし、両群で、HCV に感染している被験者においても、グレード 3 又は 4 のトランスアミナーゼ上昇はほとんどみられなかった。ドルテグラビル及びリルピビリンの併用投与試験でみられたトランスアミナーゼの上昇の発現について、表-1 に示す。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ドルテグラビル及びリルピピリンの各単剤の臨床試験において、B型肝炎ウイルス（HBV）又はHCVに重複感染した患者で、肝機能検査値異常又は肝臓関連有害事象の発現頻度が高いことが認められている。ドルテグラビルの海外臨床試験に組み入れられたHBV又は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）の発現を表-2に示す。また、リルピピリンの海外臨床試験におけるHBV又はHCV重複感染患者では、肝臓関連有害事象の発現頻度が、非重複感染患者（4.9%）に比べ重複感染患者（33.3%）で高い傾向が認められた。主な有害事象は、ALT上昇又はAST上昇であった。（「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）9.1.2及び8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状11.1.2」の項参照）

表-1 ドルテグラビル及びリルピピリンを併用投与したHCV重複感染患者におけるトランスアミナーゼの上昇の発現症例数  
(SWORD-1：201636試験及びSWORD-2：201637試験)

	DTG+RPV		CAR	
	HCV陽性 (N=29) n (%)	HCV陰性 (N=484) n (%)	HCV陽性 (N=40) n (%)	HCV陰性 (N=471) n (%)
<b>ALT</b>				
グレード1	4 (14)	31 (6)	5 (13)	17 (4)
グレード2	0	8 (2)	1 (3)	3 (<1)
グレード3	1 (3)	2 (<1)	1 (3)	1 (<1)
グレード4	0	0	0	1 (<1)
<b>AST</b>				
グレード1	3 (10)	22 (5)	4 (10)	12 (3)
グレード2	0	5 (1)	2 (5)	6 (1)
グレード3	0	2 (<1)	0	3 (<1)
グレード4	0	1 (<1)	0	1 (<1)
<b>ビリルビン</b>				
グレード1	2 (7)	15 (3)	1 (3)	9 (2)
グレード2	2 (7)	9 (2)	3 (8)	15 (3)
グレード3	0	0	0	11 (2)
グレード4	0	0	0	2 (<1)

DTG：ドルテグラビル、RPV：リルピピリン、CAR：現行の抗レトロウイルス療法

表-2 ドルテグラビルを投与したHBV又はHCV重複感染患者におけるトランスアミナーゼの上昇（グレード3以上のALT又はAST上昇）の発現症例数

	未治療患者			既治療患者*	
	DTG (N=90) n (%)	RAL (N=43) n (%)	EFV/TDF/FTC (N=30) n (%)	DTG (N=49) n (%)	RAL (N=64) n (%)
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INSTIの投与経験のない患者

DTG：ドルテグラビル、RAL：ラルテグラビル、EFV/TDF/FTC：エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタビン

## 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 不整脈を起こしやすい患者

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

## 9.1.2 B 型又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者

肝機能の悪化のおそれがある。

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

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

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

## 【解説】

- 9.1.1 リルピピリンの臨床試験において、リルピピリン 75mg 及び 300mg 投与時に QT 延長が認められた。不整脈を起こしやすい状態にある患者では、QT 延長により不整脈が発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。また、QT 延長を起こすことが知られている薬剤（アミオダロン、ソタロール等）と本剤を併用した時、相加的に作用が増強され、不整脈が発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。詳しくは「7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照。
- 9.1.2 ドルテグラビル及びリルピピリンを併用投与した第Ⅲ相海外臨床試験（SWORD-1：201636 試験及び SWORD-2：201637 試験）において、C 型肝炎ウイルスに重複感染した患者で肝機能検査値上昇の発現頻度が非重複感染患者より高いこと、また、ドルテグラビル及びリルピピリンの各単剤の臨床試験において、B 型又は C 型肝炎ウイルスに重複感染した患者で、肝機能検査値異常又は肝臓関連有害事象の発現頻度が非重複感染患者より高いことが認められた。したがって、これらの患者に対して本剤を使用する場合は、慎重に投与すること。詳しくは「5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の項参照。

## (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 3591 例中 7 例（0.19%、95%信頼区間 0.09-0.40）に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 19361 例中 21 例（0.11%、95%信頼区間 0.07-0.17）、HIV 陰性の妊婦から生まれた児 119630 例中 87 例（0.07%、95%信頼区間 0.06-0.09）に報告されている<sup>47)</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>27)</sup>（外国人データ）。

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

【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。

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。

ドルテグラビル及びリルピピリンの非臨床試験結果、臨床試験結果及び市販後経験を勘案すると、ドルテグラビル/リルピピリン配合剤のリスクとして生殖発生毒性があるとは考えられない。

妊娠中期の HIV-1 感染患者（15 例）に、リルピピリン 25mg を 1 日 1 回投与した時、リルピピリンの C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>min</sub> は、出産後（6～12 週；11 例）と比較してそれぞれ 21%、29%及び 35%減少し、妊娠後期（13 例）では、それぞれ 20%、31%及び 42%減少した。妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルピピリンを投与した時、出産後と比較し、リルピピリンの血中濃度低下が認められた。

(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をすべきでない。

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>27)</sup>（外国人データ）。リルピピリンはヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。リルピピリンは動物試験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

【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。リルピピリンがヒトの乳汁中に移行するか否かは不明であるが、ラットにおいてリルピピリンが乳汁中に分泌されることが確認されている。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

小児等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、幼児又は小児に対する本剤の安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

【解説】

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

7. 相互作用

10. 相互作用

ドルテグラビルは主に UGT1A1 で代謝され、一部 CYP3A4 でも代謝される。また、ドルテグラビルは有機カチオントランスポーター-2（OCT2）及び Multidrug and Toxin Extrusion 1（MATE1）を阻害する。リルピピリンは主に CYP3A により代謝される。[16.4.1、16.4.2、16.7.1 参照]

【解説】

ドルテグラビルは主に UGT1A1 で代謝され、一部 CYP3A4 でも代謝される。また、OCT2 及び MATE1 を阻害する。リルピピリンは主に CYP3A で代謝される。本剤はドルテグラビル及びリルピピリンを含有する配合剤であるため、これらの薬剤で個々に確認されている相互作用が起こるおそれがある。

リルピビリンの血中濃度を上昇させる薬剤との併用時には、リルピビリンの毒性が増強されるおそれがある。これに対し、ドルテグラビル又はリルピビリンの血中濃度を低下させる薬剤との併用時には、薬剤耐性ウイルスの発現を招くおそれがあるので、注意すること。副作用の発現や治療効果の減弱を回避するために、患者に対し、服用しているすべての薬剤を担当医に伝えるように指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤についても、事前に担当医に相談するよう指導すること（「5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の項参照）。

(1) 併用禁忌とその理由

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

【解説】

リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品

これらの薬剤は CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導するため、本剤と併用した場合、ドルテグラビル又はリルピビリン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。なお、本剤とフェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタール及び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が、これらの薬剤との併用は避けること。



**デキサメタゾン（全身投与）（単回投与を除く）**

デキサメタゾンは CYP3A を誘導するため、本剤と併用した場合、リルピビリンの代謝が促進されて血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。

したがって、本剤とデキサメタゾン（全身投与）（単回投与を除く）との併用は避けること。

なお、併用時の薬物動態に関する臨床試験成績は得られていない。

**プロトンポンプ阻害剤、オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ボノプラザンフマル酸塩**

胃内の pH 上昇によりリルピビリンの吸収が低下するため、プロトンポンプ阻害剤と併用した場合、リルピビリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。

したがって、本剤とこれらの薬剤との併用は避けること。

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

【解説】

ピルシカイニド塩酸塩水和物

ドルテグラビルは OCT2 及び MATE1 を阻害するため、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。本剤の米国添付文書において、ピルシカイニドと同様の排泄経路を持つ dofetilide（国内未承認）は、併用禁忌となっている。また、ドルテグラビルと同様のトランスポーター阻害作用をもつセチリジンとピルシカイニドの相互作用で重篤な副作用発現が報告されている<sup>48)</sup>ので、併用中は注意深く観察すること。

**制酸剤、多価カチオン含有製剤<sup>49)</sup>**

胃内の pH 上昇によりリルピピリンの吸収が低下するため、胃内 pH を上昇させる薬剤と併用した時、リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。また、ドルテグラビルはマグネシウム、アルミニウム等の多価カチオンと錯体を形成するため、ドルテグラビルの吸収が阻害されて血中濃度が低下することが報告されている。ドルテグラビルと多価カチオン含有製剤 20mL を併用投与した際の薬物動態パラメータから、同時投与ではドルテグラビルの血中濃度の著しい低下が認められた。しかし、ドルテグラビルの投与 2 時間後に投与した場合は、ドルテグラビルの血中濃度の低下に改善がみられた。本剤は制酸剤、多価カチオン含有製剤の投与 4 時間以上前又は 6 時間以上後に投与すること。

**鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等）**

ドルテグラビルは鉄及びカルシウムと錯体を形成するため、ドルテグラビルの吸収が阻害されて血中濃度が低下することが報告されている。ドルテグラビルと鉄剤、カルシウム含有製剤を併用投与した際の薬物動態パラメータから、食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与 4 時間以上前又は 6 時間以上後に投与することが推奨される。

**メトホルミン塩酸塩**

ドルテグラビルは OCT2 及び MATE1 の作用を阻害するため、本剤とメトホルミンを併用する場合、メトホルミンの排出が阻害されて血中濃度が上昇することが報告されている。本剤とメトホルミンの併用療法時は、注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。

**リファブチン**

リファブチンは CYP3A を誘導するため、本剤と併用した時、リルピピリンの代謝が促進され、リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。

したがって、本剤とリファブチンを併用する場合は、本剤の投与と同時にリルピピリン単剤（エジュラント錠）25mg1 日 1 回を追加して投与すること。

**H<sub>2</sub>遮断剤、ファモチジン、シメチジン、ニザチジン、ラニチジン塩酸塩**

胃内の pH 上昇によりリルピピリンの吸収が低下するため、これらの薬剤と併用した場合、リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。

リルピピリンとファモチジンを併用投与した際の薬物動態パラメータから、リルピピリン投与の 2 時間前にファモチジンを投与した場合、リルピピリンの血中濃度の著しい低下が認められた。

したがって、本剤と H<sub>2</sub> 遮断剤を併用する時、本剤はこれらの薬剤投与の 4 時間以上前又は 12 時間以上後に投与すること。

**クラリスロマイシン、エリスロマイシン**

これらの薬剤は CYP3A 阻害作用を有するため、本剤と併用した時、リルピピリンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。

したがって、併用する場合には投与量に注意し、アジスロマイシン等の代替薬も考慮すること。なお、本剤とこれらの薬剤との併用における薬物動態試験結果は得られていない。

**メサドン塩酸塩**

機序は不明だが、リルピピリンとの併用により、メサドンの血中濃度が低下するおそれがある。

**QT 延長を起こすことが知られている薬剤、アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩等**

リルピピリン 75mg 及び 300mg 投与した時に、QT 延長が認められている。したがって、QT 延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用した場合、相加的に作用が増強され、QT 延長、心室性頻拍（Torsades de Pointes を含む）が発現するおそれがあるため、併用する場合には注意すること。

（「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績（2）臨床薬理試験」、「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（1）9.1.1」の項参照）

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg 及びリルピピリンとして25mg）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

1) ドルテグラビル単独投与での成績

<外国人における成績>

ドルテグラビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	ドルテグラビル併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比（90%信頼区間）		
			C <sub>τ</sub> 又は C <sub>0-24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
エチニルエストラジオール 0.035mg <sup>50)</sup>	50mg 1日2回	15	1.02 (0.93, 1.11)	1.03 (0.96, 1.11)	0.99 (0.91, 1.08)
メサドン 20-150mg <sup>51)</sup>	50mg 1日2回	11	0.99 (0.91, 1.07)	0.98 (0.91, 1.06)	1.00 (0.94, 1.06)
ミダゾラム 3mg <sup>52)</sup>	25mg 1日1回	10	—	0.95 (0.79, 1.15)	—
Norelgestromin (国内未発売) 0.25mg <sup>50)</sup>	50mg 1日2回	15	0.93 (0.85, 1.03)	0.98 (0.91, 1.04)	0.89 (0.82, 0.97)
テノホビル ジソプロキシル fumarate 300mg 1日1回 <sup>53)</sup>	50mg 1日1回	15	1.19 (1.04, 1.35)	1.12 (1.01, 1.24)	1.09 (0.97, 1.23)
メトホルミン 500mg 1日2回 <sup>54)</sup>	50mg 1日1回	14	—	1.79 (1.65, 1.93)	1.66 (1.53, 1.81)
メトホルミン 500mg 1日2回 <sup>54)</sup>	50mg 1日2回	14	—	2.45 (2.25, 2.66)	2.11 (1.91, 2.33)
ダクラタスビル 60mg 1日1回 <sup>55)</sup>	50mg 1日1回	12	1.06 (0.88, 1.29)	0.98 (0.83, 1.15)	1.03 (0.84, 1.25)

併用薬がドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比（90%信頼区間）		
			C <sub>τ</sub> 又は C <sub>0-24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
アタザナビル 400mg 1日1回 <sup>56)</sup>	30mg 1日1回	12	2.80 (2.52, 3.11)	1.91 (1.80, 2.03)	1.50 (1.40, 1.59)
アタザナビル+ リトナビル 300mg+100mg 1日1回 <sup>56)</sup>	30mg 1日1回	12	2.21 (1.97, 2.47)	1.62 (1.50, 1.74)	1.34 (1.25, 1.42)
テノホビル ジソプロキシル fumarate 300mg 1日1回 <sup>53)</sup>	50mg 1日1回	15	0.92 (0.82, 1.04)	1.01 (0.91, 1.11)	0.97 (0.87, 1.08)
ダルナビル+ リトナビル 600mg+100mg 1日2回 <sup>57)</sup>	30mg 1日1回	15	0.62 (0.56, 0.69)	0.78 (0.72, 0.85)	0.89 (0.83, 0.97)
エファビレンツ 600mg 1日1回 <sup>58)</sup>	50mg 1日1回	12	0.25 (0.18, 0.34)	0.43 (0.35, 0.54)	0.61 (0.51, 0.73)
エトラビルン 200mg 1日2回 <sup>59)</sup>	50mg 1日1回	15	0.12 (0.09, 0.16)	0.29 (0.26, 0.34)	0.48 (0.43, 0.54)

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg及びリルピビルンとして25mg）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比（90%信頼区間）		
			C <sub>τ</sub> 又は C <sub>0-24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
エトラビリン＋ ダルナビル＋ リトナビル 200mg＋600mg＋100mg 1日2回 <sup>60)</sup>	50mg 1日1回	9	0.63 (0.52, 0.76)	0.75 (0.69, 0.81)	0.88 (0.78, 1.00)
エトラビリン＋ロピ ナビル・リトナビル 200mg＋400mg・100mg 1日2回 <sup>60)</sup>	50mg 1日1回	8	1.28 (1.13, 1.45)	1.11 (1.02, 1.20)	1.07 (1.02, 1.13)
ホスアンプレナビル ＋リトナビル 700mg＋100mg 1日2回 <sup>61)</sup>	50mg 1日1回	12	0.51 (0.41, 0.63)	0.65 (0.54, 0.78)	0.76 (0.63, 0.92)
ロピナビル・リトナビル 400mg・100mg 1日2回 <sup>57)</sup>	30mg 1日1回	15	0.94 (0.85, 1.05)	0.97 (0.91, 1.04)	1.00 (0.94, 1.07)
乾燥水酸化アルミニ ウムゲル・水酸化マグ ネシウム 20mL 単回 <sup>62)</sup>	50mg 単回	16	0.26 (0.21, 0.31)	0.26 (0.22, 0.32)	0.28 (0.23, 0.33)
乾燥水酸化アルミニ ウムゲル・水酸化マグ ネシウム 20mL 投与後2時間 単回 <sup>62)</sup>	50mg 単回	16	0.70 (0.58, 0.85)	0.74 (0.62, 0.90)	0.82 (0.69, 0.98)
総合ビタミン剤 1錠 1日1回 <sup>62)</sup>	50mg 単回	16	0.68 (0.56, 0.82)	0.67 (0.55, 0.81)	0.65 (0.54, 0.77)
炭酸カルシウム 1200mg 単回（空腹時） <sup>63)</sup>	50mg 単回	12	0.61 (0.47, 0.80)	0.61 (0.47, 0.80)	0.63 (0.50, 0.81)
炭酸カルシウム 1200mg 単回（食後） <sup>63)</sup>	50mg 単回	11	1.08 (0.81, 1.42)	1.09 (0.84, 1.43)	1.07 (0.83, 1.38)
炭酸カルシウム 1200mg 投与後2時間 単回 <sup>63)</sup>	50mg 単回	11	0.90 (0.68, 1.19)	0.94 (0.72, 1.23)	1.00 (0.78, 1.29)
フマル酸第一鉄 324mg 単回（空腹時） <sup>63)</sup>	50mg 単回	11	0.44 (0.36, 0.54)	0.46 (0.38, 0.56)	0.43 (0.35, 0.52)
フマル酸第一鉄 324mg 単回（食後） <sup>63)</sup>	50mg 単回	10	1.00 (0.81, 1.23)	0.98 (0.81, 1.20)	1.03 (0.84, 1.26)
フマル酸第一鉄 324mg 投与後2時間 単回 <sup>63)</sup>	50mg 単回	10	0.92 (0.74, 1.13)	0.95 (0.77, 1.15)	0.99 (0.81, 1.21)
オメプラゾール 40mg 1日1回 <sup>64)</sup>	50mg 単回	12	0.95 (0.75, 1.21)	0.97 (0.78, 1.20)	0.92 (0.75, 1.11)

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg及びリルピビリンとして25mg）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比（90%信頼区間）		
			C <sub>τ</sub> 又は C <sub>0-24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
prednisone （国内未発売） 60mg 1日1回 （漸減） <sup>65)</sup>	50mg 1日1回	12	1.17 (1.06, 1.28)	1.11 (1.03, 1.20)	1.06 (0.99, 1.14)
リファンピシ <sup>注1)</sup> 600mg 1日1回 <sup>66)</sup>	50mg 1日2回 <sup>注1)</sup>	11	0.28 (0.23, 0.34)	0.46 (0.38, 0.55)	0.57 (0.49, 0.65)
リファンピシ <sup>注2)</sup> 600mg 1日1回 <sup>66)</sup>	50mg 1日2回 <sup>注2)</sup>	11	1.22 (1.01, 1.48)	1.33 (1.15, 1.53)	1.18 (1.03, 1.37)
リファブチン 300mg 1日1回 <sup>66)</sup>	50mg 1日1回	9	0.70 (0.57, 0.87)	0.95 (0.82, 1.10)	1.16 (0.98, 1.37)
Tipranavir（国内未発売） +リトナビル 500mg+200mg 1日2回 <sup>67)</sup>	50mg 1日1回	14	0.24 (0.21, 0.27)	0.41 (0.38, 0.44)	0.54 (0.50, 0.57)
テラプレビル 750mg 8時間毎 <sup>68)</sup>	50mg 1日1回	15	1.37 (1.29, 1.45)	1.25 (1.20, 1.31)	1.19 (1.11, 1.26)
Boceprevir（国内未発売） 800mg 8時間毎 <sup>68)</sup>	50mg 1日1回	13	1.08 (0.91, 1.28)	1.07 (0.95, 1.20)	1.05 (0.96, 1.15)
カルバマゼピ <sup>ン</sup> 300mg 1日2回 <sup>69)</sup>	50mg 1日1回	14	0.27 (0.24, 0.31)	0.51 (0.48, 0.55)	0.67 (0.61, 0.73)
ダクラタスビル 60mg 1日1回 <sup>55)</sup>	50mg 1日1回	12	1.45 (1.25, 1.68)	1.33 (1.11, 1.59)	1.29 (1.07, 1.57)

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

## 2) リルピピリン単独投与での成績

<外国人における成績>

### リルピピリンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	リルピピリンの用量	例数	リルピピリン併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比（90%信頼区間）		
			C <sub>min</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
ジダノシ <sup>ン</sup> 400mg 1日1回 <sup>70)</sup>	150mg 1日1回	13-21	—	1.12 (0.99, 1.27)	0.96 (0.80, 1.14)
テノホビル ジソプ ロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 <sup>71)</sup>	150mg 1日1回	15-16	1.24 (1.10, 1.38)	1.23 (1.16, 1.31)	1.19 (1.06, 1.34)
ダルナビル 800mg 1日1回 <sup>72)</sup>	150mg 1日1回	14-15	0.89 (0.68, 1.16)	0.89 (0.81, 0.99)	0.90 (0.81, 1.00)
ロピナビル 400mg 1日2回 <sup>73)</sup>	150mg 1日1回	15	0.89 (0.73, 1.08)	0.99 (0.89, 1.10)	0.96 (0.88, 1.05)
ラルテグラビル 400mg 1日2回 <sup>74)</sup>	25mg 1日1回	24	1.27 (1.01, 1.60)	1.09 (0.81, 1.47)	1.10 (0.77, 1.58)
リファブチ <sup>ン</sup> 300mg 1日1回 <sup>75)</sup>	150mg 1日1回	14-17	1.01 (0.94, 1.09)	1.03 (0.97, 1.09)	1.03 (0.93, 1.14)

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg及びリルピピリンとして25mg）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

併用薬及び用量	リルピビリンの用量	例数	リルピビリン併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比（90%信頼区間）		
			Cmin	AUC	Cmax
リファンピシシ 600mg 1日1回 <sup>76)</sup>	150mg 1日1回	15-16	—	0.99 (0.92, 1.07)	1.02 (0.93, 1.12)
ケトコナゾール（経口剤：国内未発売） 400mg 1日1回 <sup>77)</sup>	150mg 1日1回	14-15	0.34 (0.25, 0.46)	0.76 (0.70, 0.82)	0.85 (0.80, 0.90)
オメプラゾール 20mg 1日1回 <sup>78)</sup>	150mg 1日1回	15-16	—	0.86 (0.76, 0.97)	0.86 (0.68, 1.09)
アセトアミノフェン 500mg 単回 <sup>79)</sup>	150mg 1日1回	16	—	0.92 (0.85, 0.99)	0.97 (0.86, 1.10)
エチニルエストラジオール 0.035mg 1日1回 <sup>80)</sup>	25mg 1日1回	14-17	1.09 (1.03, 1.16)	1.14 (1.10, 1.19)	1.17 (1.06, 1.30)
ノルエチステロン 1mg 1日1回 <sup>80)</sup>	25mg 1日1回	14-17	0.99 (0.90, 1.08)	0.89 (0.84, 0.94)	0.94 (0.83, 1.06)
アトルバスタチン 40mg 1日1回 <sup>81)</sup>	150mg 1日1回	16	0.85 (0.69, 1.03)	1.04 (0.97, 1.12)	1.35 (1.08, 1.68)
クロルゾキサゾン 500mg 単回 <sup>82)</sup>	150mg 1日1回	16	—	1.03 (0.95, 1.13)	0.98 (0.85, 1.13)
シルデナフィール 50mg 単回 <sup>83)</sup>	75mg 1日1回	15-16	—	0.97 (0.87, 1.08)	0.93 (0.80, 1.08)
R(-)メサドン メサドン 60~100mg 1日1回 <sup>84)</sup>	25mg 1日1回	12-13	0.78 (0.67, 0.91)	0.84 (0.74, 0.95)	0.86 (0.78, 0.95)
S(+ )メサドン メサドン 60~100mg 1日1回 <sup>84)</sup>	25mg 1日1回	12-13	0.79 (0.67, 0.92)	0.84 (0.74, 0.96)	0.87 (0.78, 0.97)
メトホルミン 850mg 単回 <sup>85)</sup>	25mg 1日1回	20	—	0.99 (0.94, 1.04)	1.02 (0.95, 1.10)
テラプレビル 750mg 8時間毎 1日3回 <sup>86)</sup>	25mg 1日1回	16	0.89 (0.67, 1.18)	0.95 (0.76, 1.18)	0.97 (0.79, 1.21)
シメプレビル 150mg 1日1回 <sup>87)</sup>	25mg 1日1回	21	0.96 (0.83, 1.11)	1.06 (0.94, 1.19)	1.10 (0.97, 1.26)
ジゴキシシ 0.5mg 単回 <sup>88)</sup>	25mg 1日1回	22	—	0.98 (0.93, 1.04)	1.06 (0.97, 1.17)

算出不能：—

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg）及びリルピビリンとして25mg）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

併用薬がリルピビリンの薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	リルピビリンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のリルピビリンの薬物動態パラメータの幾何平均の比 (90%信頼区間)		
			Cmin	AUC	Cmax
ジダノシン 400mg 1日1回 <sup>70)</sup>	150mg 1日1回	13-21	1.00 (0.92, 1.09)	1.00 (0.95, 1.06)	1.00 (0.90, 1.10)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 <sup>71)</sup>	150mg 1日1回	15-16	0.99 (0.83, 1.16)	1.01 (0.87, 1.18)	0.96 (0.81, 1.13)
ダルナビル+リトナビル 800mg+100mg 1日1回 <sup>72)</sup>	150mg 1日1回	14-15	2.78 (2.39, 3.24)	2.30 (1.98, 2.67)	1.79 (1.56, 2.06)
ロピナビル・リトナビル 400mg・100mg 1日2回 <sup>73)</sup>	150mg 1日1回	15	1.74 (1.46, 2.08)	1.52 (1.36, 1.70)	1.29 (1.18, 1.40)
ラルテグラビル 400mg 1日2回 <sup>74)</sup>	25mg 1日1回	24	1.03 (0.96, 1.12)	1.12 (1.05, 1.19)	1.12 (1.04, 1.20)
リファブチン 300mg 1日1回 <sup>75)</sup>	150mg 1日1回	14-17	0.51 (0.48, 0.54)	0.54 (0.50, 0.58)	0.65 (0.58, 0.74)
リファブチン 300mg 1日1回 <sup>89)</sup>	25mg 1日1回	10-18	0.52 (0.46, 0.59)	0.58 (0.52, 0.65)	0.69 (0.62, 0.76)
リファブチン 300mg 1日1回 <sup>89)</sup>	50mg 1日1回	17-18	0.93 (0.85, 1.01) <sup>注1)</sup>	1.16 (1.06, 1.26) <sup>注1)</sup>	1.43 (1.30, 1.56) <sup>注1)</sup>
ファモチジン 投与前12時間 40mg 単回 <sup>90)</sup>	150mg 単回	22-24	—	0.91 (0.78, 1.07)	0.99 (0.84, 1.16)
ファモチジン 投与前2時間 40mg 単回 <sup>90)</sup>	150mg 単回	22-24	—	0.24 (0.20, 0.28)	0.15 (0.12, 0.19)
ファモチジン 投与後4時間 40mg 単回 <sup>90)</sup>	150mg 単回	22-24	—	1.13 (1.01, 1.27)	1.21 (1.06, 1.39)
リファンピシシン 600mg 1日1回 <sup>76)</sup>	150mg 1日1回	15-16	0.11 (0.10, 0.13)	0.20 (0.18, 0.23)	0.31 (0.27, 0.36)
ケトコナゾール（経口剤：国内未発売） 400mg 1日1回 <sup>77)</sup>	150mg 1日1回	14-15	1.76 (1.57, 1.97)	1.49 (1.31, 1.70)	1.30 (1.13, 1.48)
オメプラゾール 20mg 1日1回 <sup>78)</sup>	150mg 1日1回	15-16	0.67 (0.58, 0.78)	0.60 (0.51, 0.71)	0.60 (0.48, 0.73)
アセトアミノフェン 500mg 単回 <sup>79)</sup>	150mg 1日1回	16	1.26 (1.16, 1.38)	1.16 (1.10, 1.22)	1.09 (1.01, 1.18)

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg及びリルピビリンとして25mg）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」である。



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

併用薬及び用量	リルピピリンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のリルピピリンの薬物動態パラメータの幾何平均の比 (90%信頼区間)		
			Cmin	AUC	Cmax
アトルバスタチン 40mg 1日1回 <sup>81)</sup>	150mg 1日1回	16	0.90 (0.84, 0.96)	0.90 (0.81, 0.99)	0.91 (0.79, 1.06)
クロルゾキサゾン 500mg 単回 <sup>82)</sup>	150mg 1日1回	16	1.18 (1.09, 1.28)	1.25 (1.16, 1.35)	1.17 (1.08, 1.27)
シルデナフィル 50mg 単回 <sup>83)</sup>	75mg 1日1回	15-16	1.04 (0.98, 1.09)	0.98 (0.92, 1.05)	0.92 (0.85, 0.99)
テラプレビル 750mg 8時間毎 1日3回 <sup>86)</sup>	25mg 1日1回	16	1.93 (1.55, 2.41)	1.78 (1.44, 2.20)	1.49 (1.20, 1.84)
シメプレビル 150mg 1日1回 <sup>87)</sup>	25mg 1日1回	21	1.25 (1.16, 1.35)	1.12 (1.05, 1.19)	1.04 (0.95, 1.13)

未算出：－

注1) リルピピリン 25mg を単剤として投与した時との比較

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

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

11.1.2 肝機能障害（1%未満）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.4、9.1.2 参照]

【解説】

11.1.1 ドルテグラビル及びリルピピリン併用投与の2つの第Ⅲ相海外臨床試験（SWORD-1：201636 試験及び SWORD-2：201637 試験）において薬剤性過敏症症候群の報告はない。しかしながら、ドルテグラビルの海外臨床試験において、ドルテグラビルとの因果関係が否定できない過敏症は、未治療の HIV-1 感染患者を対象とした試験において1例、INSTI に耐性を有する患者を対象とした試験で1例報告されている。薬剤性過敏症症候群は稀ではあるものの、HIV 患者は過敏症を発現しやすい状態であること、HIV 感染症治療時には併用薬による過敏症発現が多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。

本剤の承認されている剤形は錠剤であり、用法及び用量は「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg 及びリルピピリンとして25mg）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」である。

11.1.2 ドルテグラビル及びビルピピリン併用投与の2つの第Ⅲ相海外臨床試験（SWORD-1：201636試験及びSWORD-2：201637試験）において、ドルテグラビル及びビルピピリン併用群において因果関係が関連ありとされた重篤な薬物性肝障害が認められている。

また、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（「5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の項参照）。

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。

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

【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、第Ⅲ相海外臨床試験（SWORD-1：201636試験及びSWORD-2：201637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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用とその発現状況<ドルテグラビルとリルピピリンを併用投与した試験

(SWORD-1：201636 試験及び SWORD-2：201637 試験) >

安全性評価対象例数	513 例
副作用発現例数（発現頻度）	97 例（19%）

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
<b>胃腸障害</b>	<b>36 (7%)</b>	爪の障害	1 (1%未満)
下痢	8 (2%)	光線過敏症反応	1 (1%未満)
腹部膨満	7 (1%)	そう痒症	1 (1%未満)
悪心	7 (1%)	そう痒性皮疹	1 (1%未満)
鼓腸	6 (1%)	<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>11 (2%)</b>
上腹部痛	5 (1%未満)	疲労	5 (1%未満)
消化不良	3 (1%未満)	無力症	4 (1%未満)
便秘	2 (1%未満)	熱感	1 (1%未満)
腹部不快感	1 (1%未満)	倦怠感	1 (1%未満)
腹痛	1 (1%未満)	<b>耳および迷路障害</b>	<b>3 (1%未満)</b>
胃食道逆流性疾患	1 (1%未満)	回転性めまい	2 (1%未満)
急性膵炎	1 (1%未満)	耳部腫脹	1 (1%未満)
<b>精神障害</b>	<b>26 (5%)</b>	<b>臨床検査</b>	<b>3 (1%未満)</b>
異常な夢	6 (1%)	体重増加	2 (1%未満)
不眠症	6 (1%)	血中トリグリセリド増加	1 (1%未満)
不安	5 (1%未満)	<b>代謝および栄養障害</b>	<b>2 (1%未満)</b>
うつ病	5 (1%未満)	食欲亢進	1 (1%未満)
快感消失	1 (1%未満)	ビタミンD 欠乏	1 (1%未満)
抑うつ気分	1 (1%未満)	<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>3 (1%未満)</b>
リビドー亢進	1 (1%未満)	関節痛	1 (1%未満)
神経過敏	1 (1%未満)	筋痙縮	1 (1%未満)
悪夢	1 (1%未満)	筋骨格痛	1 (1%未満)
睡眠障害	1 (1%未満)	<b>眼障害</b>	<b>1 (1%未満)</b>
自殺念慮	1 (1%未満)	霧視	1 (1%未満)
<b>神経系障害</b>	<b>20 (4%)</b>	<b>肝胆道系障害</b>	<b>1 (1%未満)</b>
頭痛	11 (2%)	薬物性肝障害	1 (1%未満)
浮動性めまい	6 (1%)	<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>1 (1%未満)</b>
傾眠	2 (1%未満)	毛包炎	1 (1%未満)
感覚鈍麻	1 (1%未満)	<b>腎および尿路障害</b>	<b>1 (1%未満)</b>
振戦	1 (1%未満)	腎不全	1 (1%未満)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>12 (2%)</b>	<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>1 (1%未満)</b>
発疹	4 (1%未満)	勃起不全	1 (1%未満)
脱毛症	2 (1%未満)	<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>1 (1%未満)</b>
湿疹	1 (1%未満)	急性好酸球性肺炎	1 (1%未満)
多汗症	1 (1%未満)	<b>血管障害</b>	<b>1 (1%未満)</b>
後天性リポジストロフィー	1 (1%未満)	血腫	1 (1%未満)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

ドルテグラビルは血液透析により除去される可能性は低いことが報告されている<sup>91)、92)</sup>。リルピピリンは高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。[16.3.2 参照]

#### 【解説】

#### 徴候・症状：

ドルテグラビル及びリルピピリンを過量投与した場合のデータは限られている。リルピピリン 75mg 及び 300mg 投与時に QT 延長が認められている（「7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由 QT 延長を起こすことが知られている薬剤」の項参照）。なお、ドルテグラビルの海外臨床試験において、健康成人を対象にドルテグラビル 1 回 250mg まで投与されたが、予測できない副作用は報告されていない。

#### 処置：

本剤の過量投与に対する特別な治療法はない。過量投与の場合には、患者のバイタルサイン、心電図（QT 間隔）及び臨床症状を注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。なお、ドルテグラビル及びリルピピリン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。必要に応じて胃洗浄や活性炭の投与により、本剤を除去すること。

## 11. 適用上の注意

設定されていない

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

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

ドルテグラビルナトリウム<sup>93)</sup>

試験項目	動物種/ 細胞種	方法/観察項目	投与方法	投与量又は濃度	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, 1000mg/kg	影響なし

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

雄ラットにドルテグラビルを 500mg/kg まで単回経口投与し、投与 6 時間後までモニターしても、呼吸機能パラメータに対する影響は認められなかった。なお、ラットに 500mg/kg を投与した時の全身曝露量は、ラット 14 日間反復投与毒性試験における投与 1 日の曝露量 (AUC<sub>0-24</sub> = 1360 µg・h/mL) から外挿して、ヒトにドルテグラビルを 50mg 1 日 1 回投与した時に予想される AUC<sub>0-24</sub> (53.6 µg・h/mL) の約 25 倍に相当した。

雄サルにドルテグラビルを 1000mg/kg まで単回経口投与し (Cmax=20.1µg/mL; AUC<sub>0-24</sub> = 259µg・h/mL)、投与後 24 時間にわたりモニターしても、動脈圧、心拍数及び心電図 (ECG) パラメータに対する影響は認められなかった。なお、1000mg/kg 投与時の Cmax は、ヒトにドルテグラビルを 50mg 1 日 1 回投与した時に予想される Cmax の約 5 倍に相当した。さらに、サルを用いた反復投与毒性試験において、ドルテグラビルを 1000mg/kg/日まで 38 週間投与しても、投与に関連した ECG パラメータに対する影響は認められなかった。

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

安全性薬理試験において、ドルテグラビルの適応症 (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 回投与時に比べて約 3 倍高い曝露量に相当) を投与した時の忍容性は良好であり、心臓再分極に対する影響はみられなかった。

## リルピビリン塩酸塩

試験項目	動物種	方法/観察項目	投与方法	投与量 又は濃度	試験結果
中枢神経系	ラット	一般行動及び一般状態への影響	経口	40, 120, 400mg/kg	400mg/kg : 1例で投与8時間後に行動パラメータの軽度の異常を示し、投与2時間後には全例で瞳孔サイズの軽度の減少を示した。
	イヌ	自発運動量への影響	経口	20, 80, 160mg/kg	160mg/kg まで影響なし
呼吸系	イヌ	呼吸回数、1回換気量への影響	経口	20, 80, 160mg/kg	160mg/kg まで影響なし
心血管系	イヌ	血圧、心拍数、心電図への影響	経口	20, 80, 160mg/kg	160mg/kg まで影響なし

覚醒下イヌにおいて、リルピビリンの 160mg/kg (Cmax : 最大 1.5µg/mL) までの単回経口投与は、中枢神経機能に影響を及ぼさなかった。ラットでは、400mg/kg : 投与の 1 例で投与 8 時間後に行動パラメータの軽度の異常を示し、投与 2 時間後には全例で瞳孔サイズの軽度の減少を示した。反復投与毒性試験では、リルピビリンの神経系への影響は認められていない。

これらの結果から、中枢神経系に対する動物での安全域は、ヒトにリルピビリンを 25mg 1 日 1 回投与した時予想される曝露の 7 倍に相当した。

麻酔下イヌにおけるリルピビリンの 5mg/kg の単回静脈内投与、又は、覚醒下イヌにおけるリルピビリンの 20mg/kg の単回経口投与は、呼吸機能に影響を及ぼさなかった。この時に得られる最大血漿中濃度 2.6µg/mL は、ヒトにリルピビリンを 25mg 1 日 1 回投与した時に予想される曝露の 13 倍に相当した。

リルピビリンが 0.111µg/mL 以上の非結合濃度で hERG チャネルを部分的に阻害する可能性が認められた。モルモット摘出右心房標本を用いた試験では、リルピビリンは、3.69µg/mL までの濃度（非結合型）で、カリウム電流阻害に関連する影響を示さなかった。麻酔下モルモット及び麻酔下イヌにおいて、それぞれ最高血漿中濃度 9.2 及び 2.6µg/mL では関連する影響は認められなかった。

他の心臓血管系又は心臓電気生理学的パラメータはリルピビリンの影響を受けなかった。

## (3) その他の薬理試験

## ドルテグラビルナトリウム

薬力学的薬物相互作用試験<sup>94)</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。

## リルピビリン塩酸塩

リルピビリンは、他の抗レトロウイルス剤と組み合わせた時、拮抗作用を示さなかった。ラミブジン、ジドブジン及びラルテグラビルの存在下で相加又は相乗作用が認められた。

各種受容体、胃酸分泌制御機構、又はヒトポリメラーゼに対するリルピビリンの影響は認められなかった。

## 2. 毒性試験

## (1) 単回投与毒性試験

ドルテグラビルナトリウム<sup>95)</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。

## リルピピリン塩酸塩

動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	>1600
ラット	経口	>800
イヌ	経口	>80

## (2) 反復投与毒性試験

ドルテグラビルナトリウム<sup>95)</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, 1000	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、1000mg/kg/日群で胃粘膜固有層に出血がみられたが、投与終了4週間で回復性を示した。無毒性量は100mg/kg/日と推定された。26週間反復投与毒性試験では500mg/kg/日群で腺胃粘膜の出血が2例にみられたが投与終了4週間後には回復した。無毒性量は50mg/kg/日（投与180日における雌雄平均曝露量：Cmax = 47µg/mL、AUC<sub>0-24</sub> = 765µg·h/mL）と推定された。無毒性量における曝露量（AUC）は、ヒトに50mg 1日1回投与した時に予想される曝露量の約14倍であった。

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

## リルピピリン塩酸塩

動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	性別 (動物数/群)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	3 ヶ月間 経口投与	0、20、80、 320	各群 雄 10 雌 10	20	80 ≦ : TP 増加 (雌)、Alb 増加 (雌)、 肝重量増加、肝臓：肝細胞肥大 320 : RBC 減少、Hb 減少、Ht 減少、 網状赤血球数増加 (雌)、ALP 上昇、 ALT 上昇、肝臓：肝細胞空胞化、単 細胞壊死、ペルオキシソーム増殖、 腎臓：腎症 (雌)、副腎：索状帯の 濃染細胞質/腫脹細胞増加 (雄)、副 腎皮質 X 帯減少 (雌)、褐色変性増 加 (雌)
ラット	1 ヶ月間 経口投与*	0、10、40、 160	各群 雄 10 雌 10	10	40 ≦ : 甲状腺重量増加、肝重量増加、 甲状腺：濾胞肥大 160 : 下垂体重量増加
ラット	6 ヶ月間 経口投与*	0、40、120、 400	各群 雄 20 雌 20	推定できず	40 ≦ : APTT 延長 (雄)、PT 延長 (雄)、 TG 減少、T.Bil 減少、TSH 上昇、T <sub>4</sub> 減少、甲状腺重量増加、甲状腺：び まん性濾胞肥大、下垂体前葉：腫脹 細胞/空胞化細胞増加 (雄) 120 ≦ : ALP 上昇 (雄)、Alb 増加、 コルチコステロン減少、プロゲステ ロン増加、肝重量増加、肝臓：肝細 胞肥大 400 : RBC 減少 (雄)、Hb 減少 (雄)、 Ht 減少 (雄)、TP 増加 (雌)、ACTH 増加 (雌)
イヌ	1 ヶ月間 経口投与*	0、5、10、 40	各群 雄 3 雌 3	推定できず	5 ≦ : 卵巣重量増加、卵巣：三次卵胞 明瞭化 10 ≦ : Alb 減少、TP 減少、TG 減少、 ACTH 増加、コルチゾール減少、プ ロゲステロン増加、副腎皮質：濃染 細胞質/腫脹細胞増加、Oil Red O 染 色性低下、雌性生殖器官、乳腺：活 性化、肝臓：炎症反応 (雄)、多発 性血管周囲線維化、単細胞壊死、単 核貪食細胞凝集、多発性胆管増生 40 : 体重減少、体重増加量抑制、摂 餌量減少、RBC 減少、Hb 減少、Ht 減少、Chol 増加、T.Bil 増加、ALP 上 昇、ALT 上昇



IX. 非臨床試験に関する項目

イヌ	6 ヶ月間 経口投与*	0、5、10、 40	各群 雄 6 雌 6	推定できず	5≦:ALP 上昇(雌)、ACTH 増加(雄)、 17α-ヒドロキシprogesterone 増加 (雄)、コルチゾール減少(雄)、 卵巣:三次卵胞数増加、副腎皮質: 索状帯/網状帯の濃染細胞質/腫脹細 胞増加、Oil Red O 染色性低下 10≦:ALP 上昇(雄)、T.Bil 増加(雌)、 progesterone 増加、卵巣重量増加、 肝臓:色素沈着マクロファージの血 管周囲への集簇(雄)、卵巣:閉鎖 卵胞数増加 40:体重減少、摂餌量減少、Chol 増 加、T.Bil 増加(雄)、肝臓:色素沈 着マクロファージの血管周囲への集 簇(雌)、卵巣:退行黄体数増加、 胆嚢上皮:褐色色素沈着、精巣:ラ イディッヒ細胞肥大、卵巣、子宮、 腔:腫脹
イヌ	12 ヶ月間 経口投与*	0、5、10、 40	各群 雄 4 雌 4	推定できず	5≦:体重増加量抑制(雄)、progес terone 増加(雄)、17α-ヒドロキシ progesterone 増加(雄)、コル チゾール減少(雌)、副腎皮質:索 状帯/網状帯の濃染細胞質増加(雌) 10≦:体重増加量抑制(雌)、卵巣 重量増加、卵巣:三次卵胞数増加、 黄体明確化、副腎皮質:索状帯/網状 帯の濃染細胞質増加(雄) 40:RBC 減少(雄)、Hb 減少(雄)、 Ht 減少(雄)、ALP 上昇、T.Bil 増加、 副腎重量増加、肝臓:肝細胞/毛細胆 管の黄色色素沈着、胆嚢上皮:褐色 色素沈着(雄)、副腎皮質:索状帯 域の大型化、索状帯の限局性細胞肥 大(雄)、色素沈着、精巣:ライディッ ヒ細胞肥大、腎臓:急性間質性腎炎 (雄)、皮髄境界部の鈣質沈着(雌)

\*: リルピピリン遊離塩基を投与した。

(3) 遺伝毒性試験

ドルテグラビルナトリウム<sup>95)</sup>

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

リルピピリン塩酸塩

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

(4) がん原性試験

ドルテグラビルナトリウム<sup>95)</sup>

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

リルピピリン塩酸塩

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

(5) 生殖発生毒性試験

ドルテグラビルナトリウム<sup>95)</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, 1000	1000
胚・胎児発生	ラット	経口 妊娠6～17日	100, 300, 1000	1000
	ウサギ	経口 妊娠6～18日	40, 200, 1000	1000
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, 1000	母動物の生殖能： 1000 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1000mg/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1000mg/kg/日と推定され、ラット4週間反復投与毒性試験の雌雄平均曝露量(AUC)に基づくと、ヒトに50mg 1日1回投与した時に予想される曝露量の約33倍に相当する。

ラットの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットにドルテグラビルを1000mg/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1000mg/kg/日と推定され、ヒトに50mg 1日1回投与した時に予想される曝露量(AUC)の約38倍に相当する。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ウサギにドルテグラビルを1000mg/kg/日まで経口投与した。1000mg/kg/日群の母動物において、体重増加抑制(妊娠19日で13.6%)、摂餌量減少(最大53%)及び摂餌量の減少に伴う排便/排尿の減少又は停止が認められた。母動物の一般毒性に対する無毒性量は200mg/kg/日(ヒトに50mg 1日1回投与した時に予想される曝露量(AUC)の約0.3倍)と推定され、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は1000mg/kg/日(ヒトに50mg 1日1回投与した時に予想される曝露量(AUC)の約0.6倍)と推定された。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、雌ラットにドルテグラビルを1000mg/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、1000mg/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、1000mg/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

## IX. 非臨床試験に関する項目

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 1000mg/kg/日と推定され、4 週間反復投与毒性試験の雌ラットの曝露量に基づくと、ヒトに 50mg 1 日 1 回投与した時に予想される曝露量 (AUC) の約 32 倍に相当する。高用量群で出生児の体重の低値がみられたことから、出生児に対する無毒性量は 50mg/kg/日と推定された。この用量における曝露量 (AUC) は、ラット 14 日間反復投与毒性試験での雌雄平均曝露量から外挿して、ヒトに 50mg 1 日 1 回投与した時に予想される曝露量 (AUC) の約 25 倍に相当する。分娩後 10 日の授乳中ラットにドルテグラビルの 50mg/kg を経口投与した時の乳汁中放射能は、母体血中に比べて最大で 2 倍高く、乳汁中放射能の 95%以上が未変化体であったことから、F1 出生児は乳汁を介してドルテグラビルの曝露を受けたことが示唆された。妊娠 18 日のラットにドルテグラビルの 50mg/kg を経口投与した時、投与 24 時間後までの胎児中に放射能が確認されたことから、ドルテグラビルは胎盤通過することが示された。

### リルピピリン塩酸塩

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、雄ラットに交配の 10 週間前から交配期間後 3~4 週間までリルピピリン 100、400、1600mg/kg/日を 1 日 1 回、雌ラットに交配の 2 週間前から妊娠 7 日目までリルピピリン 40、120、400mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与した。雄動物で肝重量の増加、甲状腺重量の増加が認められた。雌動物では 400mg/kg/日まで影響は認められなかった。生殖能における無毒性量は雄動物で 1600mg/kg/日、雌動物で 400mg/kg/日と考えられた。

ラットの胚・胎児発生に関する試験において、雌ラットに妊娠 6 日目から 17 日目までリルピピリン 40、120、400mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与した。母動物の中及び高用量群で体重増加抑制、摂餌量減少、甲状腺重量増加、胎児で腎盂拡張の増加が認められた。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は 40mg/kg/日と考えられた。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験において、雌ウサギに妊娠 6 日目から 19 日目までリルピピリン 5、10、20mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与した。高用量群の胎児で左鎖骨下動脈の分枝、頭頂間骨の低形成の増加が認められたがそれぞれ、生物学的意義及び毒性学的意義はない。母動物では 20mg/kg/日まで影響は認められなかった。母動物に対する無毒性量は 20mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は 10mg/kg/日と考えられた。

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

(「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

#### ドルテグラビルナトリウム<sup>95)</sup>

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

### (7) その他の特殊毒性

#### ドルテグラビルナトリウム<sup>95)</sup>

#### 光毒性試験

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

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ジヤルカ配合錠 劇薬 処方箋医薬品  
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：ドルテグラビルナトリウム 劇薬  
リルピピリン塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

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

### 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

#### ドルテグラビルナトリウム

同一成分薬：テビケイ錠 50mg (ドルテグラビルナトリウム)、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

#### リルピピリン塩酸塩

同一成分薬：エジュラント錠 25mg (リルピピリン塩酸塩)、コムプレラ配合錠 (リルピピリン塩酸塩・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩・エムトリシタビン)、オデフシィ配合錠 (リルピピリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン)

同 効 薬：エトラビルン、エファビレンツ、ネビラピン、ドラビルン

### 7. 国際誕生年月日

2017年11月21日 (米国承認日)

## X. 管理的事項に関する項目

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

販 売 名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ジャルカ配合錠	2018年11月26日	23000AMX00836000	2018年12月12日	2018年12月20日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

6年1日：2018年11月26日～2024年11月26日（希少疾病用医薬品）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジャルカ配合錠	6250115F1020	6250115F1020	126607801	622660701

### 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：第 I 相試験 (201674)
- 2) 社内資料：第 I 相試験 (201676)
- 3) 社内資料：海外臨床試験 (201636)  
Llibre JM, et al. : Lancet. 2018 ; 391 (10123) : 839-849 (PMID : 29310899)
- 4) 社内資料：海外臨床試験 (201637)  
Llibre JM, et al. : Lancet. 2018 ; 391 (10123) : 839-849 (PMID : 29310899)
- 5) 社内資料：海外第 III 相試験 (202094 試験)
- 6) 社内資料：第 I 相試験 (ING115381) [V000003]  
輪嶋恵宏ほか : Jpn J Antibiot. 2013 ; 66 (1) : 1-7 (PMID : 23777012)
- 7) 社内資料：リルピピリンの薬物動態の検討 (TMC278-IFD4005)
- 8) 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)
- 9) 社内資料：リルピピリンの QT 間隔に対する作用 (TMC278-C152)
- 10) 社内資料：リルピピリンの QT 間隔に対する作用 (TMC278-C131)
- 11) 社内資料：海外臨床試験 (ING111521) [V000008]  
Min S, et al. : AIDS. 2011 ; 25 (14) : 1737-1745 (PMID : 21716073)
- 12) Pommier Y, et al. : Nature Rev Drug Discov. 2005 ; 4 : 236-248 (PMID : 15729361)
- 13) Kobayashi M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 : 813-821. (PMID : 21115794)
- 14) Wensing AM, et al. : Top Antivir Med. 2016 ; 24 (4) : 132-141 (PMID : 28208121)
- 15) 川筋 孝 : MEDCHEM NEWS. 2016 ; 26 (2) : 71-75
- 16) 社内資料：薬効を裏付ける試験成績—抗ウイルス作用— [V000013]
- 17) 社内資料：*In vitro* での耐性試験 [V000014]
- 18) 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)
- 19) 社内資料：第 I 相試験 (212312)
- 20) Ford SL, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2013 ; 57 (11) : 5472-5477 (PMID : 23979733)
- 21) 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]
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 社内資料：分布に関する試験 (2011N119355)
- 26) 社内資料：分布に関する試験 (2012N137348) [V000025]  
Moss L, et al. : Xenobiotica. 2015 ; 45 (1) : 60-70 (PMID : 25034010)
- 27) Dickinson L, et al. : Clin Infect Dis. 2021 ; 73 (5) : e1200-e1207 (PMID : 33346335)
- 28) 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)
- 29) Mora-Peris B, et al. : J Antimicrob Chemother. 2014 ; 69 (6) : 1642-1647 (PMID : 24521854)
- 30) 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)

- 31) 社内資料：リルピビリンの蛋白結合に関する検討 (TMC278-NC112)
- 32) 社内資料：代謝に関する試験 (RD2008/01339)  
Castellino S, et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 ; 57 (8) : 3536-3546 (PMID : 23669385)
- 33) 社内資料：代謝に関する試験 (RD2008/00373)  
Reese MJ, et al. : *Drug Metab Dispos.* 2013 ; 41 (2) : 353-361 (PMID : 23132334)
- 34) 社内資料：リルピビリンの代謝に関する検討 (TMC278-NC141)
- 35) 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討 (TMC278-C119)
- 36) 社内資料：分布に関する試験 (RD2008/00361)
- 37) 社内資料：分布に関する試験 (2011N112380)
- 38) 社内資料：排泄に関する試験 (2010N104937)
- 39) 社内資料：排泄に関する試験 (2013N161621)
- 40) Weller S, et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 ; 70 (1) : 29-35 (PMID : 24096683)
- 41) 社内資料：第 I 相試験 (ING113097) [V000006]  
Song IH, et al. : *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013 ; 2 (4) : 342-348 (PMID : 26097786)
- 42) 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討 (TMC278-C130)
- 43) 社内資料：海外臨床試験 (ING116265) [V000020]  
Chen S, et al. : *Pharmacogenomics.* 2014 ; 15 (1) : 9-16 (PMID : 24329186)
- 44) Kovacs A, et al. : *Lancet.* 2001 ; 358 (9293) : 1593-1601 (PMID : 11716886)
- 45) 平成 29 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 エイズ対策政策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗 HIV 治療ガイドライン, 2018 年 3 月
- 46) Müller M, et al. : *Lancet Infect Dis.* 2010 ; 10 (4) : 251-261 (PMID : 20334848)
- 47) Zash R, et al. : 23rd International AIDS Conference (Virtual) . 2020 ; Abstract OAXLB0102
- 48) Tsuruoka S, et al. : *Clin Pharmacol Ther.* 2006 ; 79 (4) : 389-396 (PMID : 16580907)
- 49) Song I, et al. : *J Clin Pharmacol.* 2015 ; 55 (5) : 490-496 (PMID : 25449994)
- 50) 社内資料：海外臨床試験 (ING111855) [V000038]  
Song IH, et al. : *Ann Pharmacother.* 2015 ; 49 (7) : 784-789 (PMID : 25862012)
- 51) 社内資料：海外臨床試験 (ING115698) [V000039]  
Song I, et al. : *Drug Alcohol Depend.* 2013 ; 133 (2) : 781-784 (PMID : 24018316)
- 52) 社内資料：海外臨床試験 (ING111322) [V000040]  
Min S, et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 ; 54 (1) : 254-258 (PMID : 19884365)
- 53) 社内資料：海外臨床試験 (ING111604) [V000042]  
Song I, et al. : *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 ; 55 (3) : 365-367 (PMID : 20585260)
- 54) 社内資料：海外臨床試験 (201167)
- 55) Ross LL, et al. : *BMC Infect Dis.* 2016 ; 16 : 347 (PMID : 27450277)
- 56) 社内資料：海外臨床試験 (ING111854) [V000043]  
Song I, et al. : *Br J Clin Pharmacol.* 2011 ; 72 (1) : 103-108 (PMID : 21342217)
- 57) 社内資料：海外臨床試験 (ING111405) [V000044]  
Song I, et al. : *J Clin Pharmacol.* 2011 ; 51 (2) : 237-242 (PMID : 20489027)
- 58) 社内資料：海外臨床試験 (ING114005) [V000034]  
Song I, et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 ; 70 (10) : 1173-1179 (PMID : 25146692)
- 59) 社内資料：海外臨床試験 (ING111603) [V000033]  
Song I, et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 ; 55 (7) : 3517-3521 (PMID : 21555764)
- 60) 社内資料：海外臨床試験 (ING112934) [V000045]  
Song I, et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 ; 55 (7) : 3517-3521 (PMID : 21555764)
- 61) 社内資料：海外臨床試験 (ING113068) [V000035]  
Song I, et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 ; 58 (11) : 6696-6700 (PMID : 25155604)

- 62) 社内資料：海外臨床試験 (ING111602) [V000037]  
Patel P, et al. : J Antimicrob Chemother. 2011 ; 66 (7) : 1567-1572 (PMID : 21493648)
- 63) 社内資料：海外臨床試験 (ING116898)
- 64) 社内資料：海外臨床試験 (ING112941) [V000046]  
Patel P, et al. : J Antimicrob Chemother. 2011 ; 66 (7) : 1567-1572 (PMID : 21493648)
- 65) 社内資料：海外臨床試験 (ING115696) [V000047]  
Song IH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2013 ; 57 (9) : 4394-4397 (PMID : 23817375)
- 66) 社内資料：海外臨床試験 (ING113099) [V000036]  
Dooley KE, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 ; 62 (1) : 21-27 (PMID : 23075918)
- 67) 社内資料：海外臨床試験 (ING113096) [V000048]  
Song I, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2014 ; 70 (10) : 1173-1179 (PMID : 25146692)
- 68) 社内資料：海外臨床試験 (ING115697) [V000049]  
Johnson M, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2014 ; 78 (5) : 1043-1049 (PMID : 24838177)
- 69) Song I, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2016 ; 72 : 665-670 (PMID : 26898568)
- 70) 社内資料：ジダノシンとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C106)
- 71) 社内資料：テノホビルとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C104)
- 72) 社内資料：ダルナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C112)
- 73) 社内資料：ロピナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C105)
- 74) 社内資料：ラルテグラビルとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C153)
- 75) 社内資料：リファブチンとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C125)
- 76) 社内資料：リファンピシンとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C108)
- 77) 社内資料：ケトコナゾールとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C127)
- 78) 社内資料：オメプラゾールとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C114)
- 79) 社内資料：アセトアミノフェンとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C109)
- 80) 社内資料：エチニルエストラジオール/ノルエチステロンとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C136)
- 81) 社内資料：アトルバスタチンとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C116)
- 82) 社内資料：クロルゾキサゾンとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C139)
- 83) 社内資料：シルデナフィルとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C123)
- 84) 社内資料：メサドンとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C121)
- 85) 社内資料：メトホルミンとリルピビリンの相互作用 (TMC278IFD1004)
- 86) Kakuda T, et al. : J Clin Pharmacol. 2014 ; 54 (5) : 563-573 (PMID : 25975423)
- 87) 社内資料：シメプレビルとリルピビリンの相互作用 (TMC435-C114)
- 88) 社内資料：ジゴキシシンとリルピビリンの相互作用 (TMC278IFD1001)
- 89) 社内資料：リファブチンとリルピビリンの相互作用 (TMC278IFD1003)
- 90) 社内資料：ファモチジンとリルピビリンの相互作用 (TMC278-C140)
- 91) Moltó J, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2016 ; 60 (4) : 2564-2566 (PMID : 26856824)
- 92) Bollen P, et al. : AIDS. 2016 ; 30 : 1490-1491 (PMID : 27167013)
- 93) 社内資料：薬理試験 [V000050]
- 94) 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]
- 95) 社内資料：毒性試験 [V000052]

## 2. その他の参考文献

該当資料なし



## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は米国、EUにおいてそれぞれ2017年6月、2017年5月にHIV-1感染症の治療薬として承認申請され、米国では2017年11月に、EUでは2018年5月にJulucaとして販売承認を取得した。ドルテグラビル単剤は、米国、欧州、カナダをはじめとする116ヵ国以上で承認され（2017年11月現在）、リルピビリン単剤は、抗レトロウイルス薬による治療経験のない成人HIV-1感染症患者の治療に対して、米国、欧州、カナダなど85ヵ国以上で承認されている（2017年11月現在）。

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

#### 4. 効能又は効果

HIV-1 感染症

#### 6. 用法及び用量

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

国名	米国
会社名	ViiV Healthcare
販売名	JULUCA
剤形・規格	Each film-coated tablet contains 50 mg of dolutegravir (equivalent to 52.6 mg dolutegravir sodium) and 25 mg of rilpivirine (equivalent to 27.5 mg rilpivirine hydrochloride).
発売年月	2018年1月17日
効能又は効果	JULUCA is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen for at least 6 months with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to the individual components of JULUCA.
用法及び用量	The recommended dosage of JULUCA is one tablet taken orally once daily with a meal. One tablet of JULUCA contains 50 mg of dolutegravir and 25 mg of rilpivirine. If JULUCA is coadministered with rifabutin, take an additional 25-mg tablet of rilpivirine with JULUCA once daily with a meal for the duration of the rifabutin coadministration.

(2022年10月)

国名	EU
会社名	ViiV Healthcare
販売名	Juluca 50 mg/25 mg film-coated tablets
剤形・規格	Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir and rilpivirine hydrochloride equivalent to 25 mg rilpivirine.
発売年月	2018年5月24日
効能又は効果	Juluca is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults who are virologically-suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen for at least six months with no history of virological failure and no known or suspected resistance to any non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or integrase inhibitor.
用法及び用量	<u>Posology</u> The recommended dose of Juluca is one tablet once daily. The tablet must be taken with a meal. Separate preparations of dolutegravir or rilpivirine are available in cases where discontinuation or dose adjustment of one of the active substances is indicated. In these cases the physician should refer to the Summary of Product Characteristics for these medicinal products. <u>Missed doses</u> If the patient misses a dose of Juluca, the patient should take the missed dose with a meal as soon as possible, providing the next dose is not due within 12 hours. If the next dose is due within 12 hours, the patient should not take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule.

<p>If a patient vomits within 4 hours of taking dolutegravir/rilpivirine, another dolutegravir/rilpivirine tablet should be taken with a meal. If a patient vomits more than 4 hours after taking dolutegravir/rilpivirine, the patient does not need to take another dose of dolutegravir/rilpivirine until the next regularly scheduled dose.</p> <p><i>Elderly</i></p> <p>There are limited data available on the use of Juluca in patients aged 65 years and over. There is no evidence that elderly patients require a different dose than younger adult patients.</p> <p><i>Renal impairment</i></p> <p>No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. In patients with severe renal impairment or end stage renal disease, dolutegravir/rilpivirine should be used with caution, as rilpivirine plasma concentrations may be increased secondary to renal dysfunction. No data are available in subjects receiving dialysis although haemodialysis or peritoneal dialysis are not expected to affect dolutegravir or rilpivirine exposure.</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh score A or B). Dolutegravir/rilpivirine should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment. No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C); therefore dolutegravir/rilpivirine is not recommended in these patients.</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Juluca in children and adolescents aged less than 18 years have not yet been established.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Oral use</p> <p>Juluca must be taken orally, once daily with a meal. It is recommended that the film-coated tablet be swallowed whole with water and not be chewed or crushed.</p>
--

(2023 年 1 月 12 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、英国の SPC 及びオーストラリア分類とは異なる。

#### 9.5 妊婦

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

海外の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児 3591 例中 7 例（0.19%、95%信頼区間 0.09-0.40）に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 19361 例中 21 例（0.11%、95%信頼区間 0.07-0.17）、HIV 陰性の妊婦から生まれた児 119630 例中 87 例（0.07%、95%信頼区間 0.06-0.09）に報告されている<sup>47)</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>27)</sup>（外国人データ）。

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

#### 9.6 授乳婦

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

ドルテグラビル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>27)</sup>（外国人データ）。リルピビリンはヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。リルピビリンは動物試験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年10月)	<p><b>Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u></p> <p>Data from an ongoing birth outcome surveillance study has identified an increased risk of neural tube defects when dolutegravir, a component of JULUCA, is administered at the time of conception. As defects related to closure of the neural tube occur from conception through the first 6 weeks of gestation, embryos exposed to dolutegravir from the time of conception through the first 6 weeks of gestation are at potential risk.</p> <p>Advise individuals of childbearing potential, including those actively trying to become pregnant, of the potential risk of neural tube defects with use of JULUCA. Assess the risks and benefits of JULUCA and discuss with the patient to determine if an alternative treatment should be considered at the time of conception through the first trimester of pregnancy or if pregnancy is confirmed in the first trimester. A benefit-risk assessment should consider factors such as feasibility of switching to another antiretroviral regimen, tolerability, ability to maintain viral suppression, and risk of HIV-1 transmission to the infant against the risk of neural tube defects associated with in utero dolutegravir exposure during critical periods of fetal development.</p> <p>There are insufficient human data on the use of JULUCA during pregnancy to definitively assess a drug-associated risk for birth defects and miscarriage. The background risk for major birth defects for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate for major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with the components of JULUCA at systemic exposures (AUC) to dolutegravir less than (rabbits) and 38 times (rats) and exposures to rilpivirine 15 (rats) and 70 (rabbits) times the exposure at the recommended human dose (RHD) of JULUCA.</p>

	<p><b>Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>The Centers for Disease Control and Prevention recommends that HIV-1-infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection.</p> <p>Dolutegravir is present in human milk. It is not known whether JULUCA or components of JULUCA affect human milk production or have effects on the breastfed infant. When administered to lactating rats, rilpivirine was present in milk.</p> <p>Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving JULUCA.</p>
<p>英国の SPC (2021 年 10 月)</p>	<p><b>Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Women of childbearing potential (WOCBP) should be counselled about the potential risk of neural tube defects with dolutegravir (a component of Juluca, see below), including consideration of effective contraceptive measures.</p> <p>If a woman plans pregnancy, the benefits and the risks of continuing treatment with Juluca should be discussed with the patient.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Lower exposures of dolutegravir and rilpivirine were observed during pregnancy. The use of Juluca during pregnancy is not recommended.</p> <p>The safety and efficacy of a dual regimen has not been studied in pregnancy.</p> <p>There are limited data from the use of rilpivirine in pregnant women.</p> <p>Human experience from a birth outcome surveillance study in Botswana shows a small increase of neural tube defects; 7 cases in 3,591 deliveries (0.19%; 95% CI 0.09%, 0.40%) to mothers taking dolutegravir-containing regimens at the time of conception compared to 21 cases in 19,361 deliveries (0.11%; 95% CI 0.07%, 0.17%) to women exposed to non-dolutegravir regimens at the time of conception.</p> <p>The incidence of neural tube defects in the general population ranges from 0.5-1 case per 1,000 live births (0.05-0.1%). Most neural tube defects occur within the first 4 weeks of embryonic development after conception (approximately 6 weeks after the last menstrual period).</p> <p>Data analysed from the Antiretroviral Pregnancy Registry do not indicate an increased risk of major birth defects in over 600 women exposed to dolutegravir during pregnancy but are currently insufficient to address the risk of neural tube defects.</p> <p>In animal reproductive toxicology studies with dolutegravir, no adverse development outcomes, including neural tube defects, were identified. Dolutegravir was shown to cross the placenta in animals.</p> <p>More than 1000 outcomes from exposure to dolutegravir during second and third trimester pregnancy indicate no evidence of increased risk of foeto/neonatal toxicity.</p> <p>Animal studies with rilpivirine do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown if rilpivirine is excreted in human milk. Available toxicological data in animals has shown excretion of rilpivirine in milk. Dolutegravir is excreted in human milk in small amounts. There is insufficient information on the effects of dolutegravir in newborns/infants.</p> <p>It is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There are no data on the effects of dolutegravir or rilpivirine on human male or female fertility. Animal studies indicate no clinically relevant effects on male or female fertility.</p>
<p>オーストラリア分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) (2023 年 4 月)</p>	<p><b>Category : B1</b></p> <p>Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p>

(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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年10月)	<b>Pediatric Use</b> The safety and efficacy of JULUCA have not been established in pediatric patients.
英国の SPC (2021年10月15日)	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Juluca in children and adolescents aged less than 18 years have not yet been established.

(3) 相互作用に関する海外情報（英国、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。

< 英国 >

薬物相互作用

医薬品	相互作用	併用時に推奨される事項
<i>Anticonvulsants</i> Oxcarbazepine	Dolutegravir ↓ Not studied. Decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes, a similar reduction in exposure as observed with carbamazepine is expected.  Rilpivirine ↓ Not studied. Significant decreases in rilpivirine plasma concentrations are expected (induction of CYP3A enzymes).	Metabolic inducers may significantly decrease dolutegravir/rilpivirine plasma concentrations, resulting in loss of therapeutic effect. Co-administration of Juluca with these metabolic inducers is contraindicated.
<i>Proton pump inhibitors</i> Pantoprazole	Dolutegravir ↔ (Not studied)  Rilpivirine ↓ Not studied. Significant decreases in rilpivirine plasma concentrations are expected (reduced absorption due to gastric pH increase).	Co-administration may significantly decrease rilpivirine plasma concentration. This may result in loss of therapeutic effect of Juluca. Co-administration of Juluca with proton pump inhibitors is contraindicated.
<i>Antimycobacterials</i> Rifapentine/Dolutegravir  Rifapentine/Rilpivirine	Dolutegravir ↓ (Not studied)  Rilpivirine ↓ Not studied. Significant decreases in rilpivirine plasma concentrations are expected.	Co-administration may cause significant decreases in rilpivirine plasma concentrations. This may result in loss of therapeutic effect of Juluca (induction of CYP3A enzymes). Co-administration of Juluca with rifapentine is contraindicated.

&lt; 米国 &gt;

## 薬物相互作用

併用薬剤分類： 薬剤名	濃度に対する影響	臨床的コメント
Antiarrhythmic： Dofetilide	↑ Dofetilide	Potential for serious and/or life-threatening events due to the potential for increased dofetilide plasma concentrations.  Coadministration is contraindicated with JULUCA.
Anticonvulsants： Oxcarbazepine	↓ Dolutegravir ↓ Rilpivirine	Potential for significant decreases in rilpivirine plasma concentrations due to cytochrome P450 (CYP)3A enzyme induction, which may result in loss of virologic response.  Coadministration is contraindicated with JULUCA due to decreased rilpivirine concentrations.
Antimycobacterials： Rifapentine	↓ Dolutegravir ↓ Rilpivirine	Potential for significant decreases in rilpivirine plasma concentrations due to cytochrome P450 (CYP)3A enzyme induction, which may result in loss of virologic response.  Coadministration is contraindicated with JULUCA due to decreased rilpivirine concentrations.
Proton pump inhibitors： Pantoprazole	↓ Rilpivirine	Potential for significant decreases in rilpivirine plasma concentrations due to gastric pH increase, which may result in loss of virologic response.  Coadministration is contraindicated with JULUCA due to decreased rilpivirine concentrations.

## XⅢ. 備考

### その他の関連資料

該当資料なし

<資料請求・問い合わせ先>

グラクソ・スミスクライン株式会社

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL：0120-066-525（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く）

FAX：0120-128-525（24時間受付）

製造販売元

**ヴィーブヘルスケア株式会社**

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

販売元

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

プロモーション提携

**塩野義製薬株式会社**

大阪市中央区道修町3-1-8

JLDR00092-D2305D

JLC-D-50 (F1)

改訂年月2023年5月