

テビケイ錠50mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はヴィーブヘルスケア株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ヴィーブヘルスケア株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ドルテグラビルナトリウム（以下、本剤）は、塩野義製薬株式会社とグラクソ・スミスクライン株式会社（後にヴィーブヘルスケア株式会社）の合弁会社により研究開発された新規の HIV インテグラーゼ阻害剤である。本剤（開発コード：GSK1349572）は、米国、欧州及びカナダにおいて 2012 年 12 月 17 日に HIV 感染症の適応取得のための承認申請がなされ、米国では 2013 年 8 月 12 日に TIVICAY[®]として販売承認された。その後、カナダ、チリ、オーストラリア及び EU で承認されている。また、本剤は、日本を含む 13 カ国で承認申請中である（2014 年 1 月現在）。今般、本剤について「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて（平成 10 年 11 月 12 日付 医薬審 1015 号）」に基づき、米国における承認申請資料を用いて新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.1. HIV 感染症

1.5.1.1. 海外及び国内における HIV 感染症の現状

2012 年の国連合同エイズ計画（UNAIDS）の統計によると、ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus：HIV）感染症及び後天性免疫不全症候群（Acquired Immune Deficiency Syndrome：AIDS）の患者数は、世界各国で 3530 万人と推定されている¹⁾。同年の HIV 新規感染者数は 230 万人で、このうち小児は 26 万人であった。2001 年当時と比較すると全世界での HIV 新規感染者数は 33%減少しており、先進国を中心に HIV 感染症の流行は落ち着いてきているが、東欧、中央アジア及びその他のアジア諸国では依然として新規感染率が高く、患者数は増加し続けている²⁾。

厚生労働省エイズ動向委員会の調査³⁾によると、2012 年における国内の新規 HIV 感染者（診断時に AIDS 未発症）は 1002 人（男性 954 人、女性 48 人）で、2008 年（1126 人）、2007 年（1082 人）、2010 年（1075 人）、2011 年（1056 人）、2009 年（1021 人）に次ぐ過去 6 位の報告数であった。このうち日本国籍の感染者は 920 人で、男性が 889 人（96.6%）であった。日本国籍の男性は 2008 年をピークとして、その後 4 年間はピークを超えずに推移しているが、日本国籍の女性並びに外国国籍の男女ともにほぼ横ばいの状況にある。一方、新規 AIDS 患者（診断時に既に AIDS を発症していた患者）は 447 人（男性 418 人、女性 29 人）で、このうち日本国籍例は 405 人で、男性が 387 人（95.6%）であった。AIDS 患者は日本国籍の男性を中心に増加傾向が続いていたが、2012 年の報告数は 2011 年よりも減少していた。年齢に関しては、HIV 感染者は 20～30 歳代（65.2%）に集中しており、AIDS 患者では 30～40 歳代（58.6%）を中心として 20 歳以上に幅広く分布している。

1.5.1.2. HIV 感染症の経過と抗 HIV 療法

HIV 感染症の病期は、急性感染期、無症候期、AIDS 発症期と大きく 3 つに分けられる。HIV に感染すると、発熱、発疹、リンパ節腫脹等の急性感染症状が現れる（急性感染期）。HIV に対する特異的な免疫反応が立ち上がってくると HIV は減少するが、完全には排除されない。その後、患者自身の免疫機構と HIV が拮抗した状態が長期間続く（無症候期）。

この間も HIV は増殖を続け、患者の免疫力は徐々に低下し、やがて日和見疾患を併発しやすい状態となる（AIDS 発症期）。初感染から AIDS 発症期に至るまでの時間は症例により異なるが、抗 HIV 療法が行われない場合、AIDS 発症後死亡に至るまでの期間は 2 年程度であるとされている⁴⁾。

HIV 感染症では、血液中のウイルス（HIV RNA）量及び CD4 陽性リンパ球数が病態の程度や経過を把握するのに極めて重要である。HIV RNA 量は HIV 感染後約 6 ヶ月ではほぼ一定値に保たれるが、このときの値が高いほど病気の進行が速いことから、HIV 感染症の進行予測の指標となる。また、CD4 陽性リンパ球数は、健康成人では $700 \sim 1300 / \text{mm}^3$ であるが、HIV 感染によって $200 / \text{mm}^3$ 未満になると免疫不全状態となり、種々の日和見疾患が発症しやすくなる。CD4 陽性リンパ球数は、HIV によって破壊された宿主の免疫応答能の残存量を示し、抗 HIV 療法開始を考慮する際には最も重要な指標となる⁵⁾。

現在、HIV 感染症そのものに対する根治療法は存在しない。現在の HIV 感染症の治療の原則は、3 剤以上の抗 HIV 薬を併用する抗レトロウイルス療法（Anti-Retroviral Therapy : ART）によって、HIV RNA 量を検出限界以下に抑制し、免疫力の回復や HIV 関連疾患を減少させることである。それにより、HIV 感染症の進行を抑制して免疫能を維持し、QOL 及び HIV に関連した臨床症状を改善し、死亡を減らすことを目標とする。これらの目標を達成するためには、患者が服薬の重要性を理解して治療を継続すること（アドヒアランス）が重要である。アドヒアランスが不良になると、薬剤の血中濃度が維持できず、ウイルス増殖が十分に抑制されなくなり、薬剤耐性ウイルスの出現が加速されることとなる。近年は 1 日 1 回の服薬で済む抗 HIV 薬が多く開発されており、抗 HIV 療法の有効性や安全性の向上に加えてアドヒアランスの維持が容易となっている。これにより、早期の治療開始で得られる利益がリスク（副作用による QOL の低下、アドヒアランスの低下による薬剤耐性出現等）を上回ると考えられるようになり、早期の治療開始が推奨されている⁵⁾。

1.5.2. 開発の経緯

1.5.2.1. 開発の経緯

逆転写酵素阻害剤及び HIV プロテアーゼ阻害剤による ART により、AIDS の罹患率及び死亡率は有意に減少している。しかしながら、様々な既存の抗 HIV 薬に耐性を示す HIV 株の出現及び長期毒性の発現が認められており、新規薬剤の開発が必要とされている。HIV インテグラーゼ阻害剤は、HIV ライフサイクルの 2 つの重要な反応を触媒し、宿主細胞のデオキシリボ核酸（DNA）へのウイルスゲノムの組込みに関与する HIV インテグラーゼの触媒活性を阻害する。ゲノムの組込みはレトロウイルス複製の重要なステップであるため、HIV インテグラーゼ阻害剤は新しいクラスの抗 HIV 薬として期待されている。

2007 年に最初の HIV インテグラーゼ阻害剤であるラルテグラビルカリウム（以下、ラルテグラビル）が米国食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）により承認され、国内でもアイセントレス[®]錠として 2008 年 7 月から販売が開始された。次いでエルビテグラビルが 2012 年 8 月に配合剤として FDA に承認され、国内でもスタリビルド[®]配合錠とし

て2013年5月から販売が開始された。これらの薬剤の臨床試験成績では、抗HIV薬による治療経験の有無にかかわらず良好なウイルス学的効果と忍容性が認められており、HIVインテグラーゼ阻害剤は抗HIV治療における新しい選択肢であることが確認された。その一方で、ラルテグラビル及びエルビテグラビルの両薬剤ともに、抗HIV薬による治療経験のある患者を対象とした第II相試験^{6, 7)}及び第III相試験^{8, 9)}、抗HIV薬による治療経験のない患者を対象とした第III相試験^{10, 11, 12)}において臨床的な薬剤耐性が報告されている。また、両薬剤は互いに交差耐性が起こりやすいという報告もある⁹⁾。したがって、抗HIV薬による治療経験があり、かつラルテグラビル及びエルビテグラビルに臨床的な薬剤耐性を有する患者に対して、異なる耐性プロファイルをもつ新しいHIVインテグラーゼ阻害剤を開発することが必要である。

既存のHIVインテグラーゼ阻害剤には、アドヒアランスの向上を目指すためにいくつか改善すべき点がある。ラルテグラビルは1日2回の投与が必要であり、1回投与量である1錠400mgの錠剤サイズが大きいため、1日1回投与の他の抗HIV薬に比べてアドヒアランスが低下する可能性がある。一方、エルビテグラビルを投与する場合には、リトナビルやコビスタットのような薬物動態学的増強因子（ブースター）^{注1)}との併用が必要であることから¹³⁾、CYP3A4で代謝される薬剤との間に臨床的に重要な薬物相互作用を有する可能性がある。また、エルビテグラビルを含む配合剤（スタリビルド[®]配合錠）は食直後に内服する必要がある、アドヒアランスの低下につながる懸念がある。さらに、エルビテグラビルを含む治療は、抗HIV薬による治療経験のある患者に対してラルテグラビルを含む治療を行った場合、並びに抗HIV薬による治療経験のない患者に対してエファビレンツ／テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩（以下、テノホビル）／エムトリシタピンで治療した場合と比べて、胃腸関連の有害事象の発現頻度が高かったことが報告されている^{9, 11)}。エルビテグラビル投与時に必要なブースターであるリトナビルやコビスタットはテノホビルの血清中濃度を増加させるため、テノホビルに由来する近位尿細管毒性を増加させる恐れがある¹⁴⁾。そのため、テノホビルに関連した腎毒性によりクレアチニンクリアランスが70 mL/min未満となった患者に対してスタリビルド[®]配合錠の投与は推奨されない。

本剤は、上記の問題点を克服する新規のHIVインテグラーゼ阻害剤として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）の合併会社により研究開発された。本剤は強力なHIVインテグラーゼ阻害剤のため、食事の有無にかかわらず、ブースターを併用せずに1日1回1錠の投与が可能である。加えて、1錠50mgの錠剤サイズがラルテグラビルに比べて小さく、内服が容易になることから、アドヒアランスの向上が期待できる。また、*in vitro*試験及び臨床試験の結果、本剤はHIVインテグラーゼ阻害剤に特有の優れたウイルス学的効果と忍容性に加え、耐性が生じにくいことが確認されている。本剤は、ラルテグラビル及びエルビテグラビルに耐性を示す大部分のHIV分離株に対しても効果を発揮することができるため、抗HIV薬による治療経験の有無にか

注1) 薬剤の血中濃度を高く保つことにより、抗ウイルス作用を維持・増強するために、対象となる薬剤を代謝する酵素を阻害する薬剤のこと

かわらず、また、様々なクラスの抗 HIV 薬に耐性を有する多くの患者にとって重要な選択肢となる。

1.5.2.2. 臨床開発プログラム

健康成人及び成人 HIV 感染症患者を対象に、本剤の薬物動態及び薬物動態／薬力学試験を実施した。日本人健康成人を対象とした単回経口投与試験（ING115381 試験）の結果、本剤 50 mg を経口投与した時の吸収は速やかであり、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。これらの試験成績から、日本人健康成人における薬物動態は外国人と類似しており、安全性に問題はないことが確認された。また、薬物相互作用を検討する試験を実施し、成人 HIV 感染症患者に対する他の抗 HIV 薬を併用した場合の本剤の用量及び併用薬の用量に関する情報を収集した。さらに、安全性データを補足するため、高度の腎機能障害並びに軽度から中等度の肝機能障害を有する患者集団に対する薬物動態試験を実施した。これらの試験の詳細は「2.7.2.臨床薬理の概要」に記載した。

今回の申請に含まれる臨床試験の一覧を「5.2.臨床試験一覧表」に記載した。本剤を検討した臨床試験は 41 試験あり、その内訳は第 I 相が 30 試験、第 II 相が 4 試験、第 III 相及び後期第 III 相が 7 試験であった。その他に、これまでに限定された患者に対して本剤を投与する、Investigational New Drug (IND) /Named Patient Program 及び Expanded Access Program が実施されている（「5.3.5.4.その他の臨床試験報告書」の ING114916 試験及び ING115502 試験 Brief Written Summaries 参照）。

主な第 II 相試験である ING111521 試験、SPRING-1 (ING112276) 試験、及び VIKING (ING112961) 試験では、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者、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、及び HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象として本剤の 1 日用量 2～100 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与し、短期間での有効性の他、用量設定に関するデータ、長期有効性及び安全性を評価した。

今回申請する本剤の効能・効果は、「HIV 感染症」であり、抗 HIV 薬による治療経験のない患者を含めた幅広い治療経験を有する成人 HIV 感染症患者を対象とした第 III 相試験である SPRING-2 (ING113086) 試験、SAILING (ING111762) 試験、SINGLE (ING114467) 試験及び VIKING-3 (ING112574) 試験等で得られた有効性及び安全性の解析結果に基づいて設定した。本剤も他の抗 HIV 薬と同様に、他の抗 HIV 薬との併用を前提としている。

1.5.2.3. 臨床試験の概略

海外では、本剤の主要な試験として 6 試験が実施されている。このうち、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象として、SPRING-1 (ING112276) 試験、SPRING-2 (ING113086) 試験及び SINGLE (ING114467) 試験の 3 試験が実施されており、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て、SAILING (ING111762) 試験が実施されている。また、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象として、VIKING (ING112961) 試験及び VIKING-3 (ING112574) 試験が実施されている。いずれも他の抗

HIV 薬との併用による長期投与試験である（表 1.5.2-1）。なお、これらの試験成績に基づき、2013 年 10 月 30 日に改訂された米国保健省発行の抗 HIV 療法ガイドラインにおいて、すでに最も推奨される薬剤のひとつとして挙げられている¹⁵⁾。

表 1.5.2-1 主な後期第 II 相及び第 III 相試験の概略

試験名	試験デザイン	対象患者	症例数	用法・用量	投与期間
SPRING-1 (ING112276)	後期第 II 相、無作為化、並行群間、用量設定試験、DTG 群は 96 週後からオープンラベルでの継続投与に移行	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症	DTG (10/25/50mg) 群 ^{注1)} : 53/51/51 例 EFV 群 ^{注1)} : 50 例 オープンラベルでの継続投与 : 138 例	DTG 群 : 10mg, 25mg, 又は 50mg, 1 日 1 回 EFV 群 : 600mg, 1 日 1 回 オープンラベルでの継続投与 : DTG 50mg, 1 日 1 回	96 週間 オープンラベルでの継続投与 : 販売されるまで又は開発が中止されるまでの期間
SPRING-2 (ING113086)	第 III 相、無作為化、二重盲検、平行群間、非劣性試験	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症	DTG 群 ^{注1)} : 411 例 RAL 群 ^{注1)} : 411 例	DTG 群 : 50mg, 1 日 1 回 RAL 群 : 400mg, 1 日 2 回	96 週間
SINGLE (ING114467)	第 III 相、無作為化、二重盲検、平行群間、非劣性試験	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症	DTG+ABC/3TC 群 : 414 例 EFV/TDF/FTC 群 : 419 例	DTG+ABC/3TC 群 : DTG 50mg, 1 日 1 回+ ABC/3TC 600/300mg, 1 日 1 回 EFV/TDF/FTC 群 : 600/200/300mg, 1 日 1 回	96 週間
SAILING (ING111762)	第 III 相、無作為化、二重盲検、平行群間、非劣性試験	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	DTG 群 ^{注2)} : 354 例 RAL 群 ^{注2)} : 361 例	DTG 群 : 50mg, 1 日 1 回 RAL 群 : 400mg, 1 日 2 回	48 週間
VIKING (ING112961)	後期第 II 相、単群、オープンラベル、パイロット試験	HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症	1 日 1 回投与群 ^{注2)} : 27 例 1 日 2 回投与群 ^{注2)} : 24 例	1 日 1 回投与群 : DTG 50mg, 1 日 1 回 1 日 2 回投与群 : DTG 50mg, 1 日 2 回	1 日 1 回投与群 : 96 週間 1 日 2 回投与群 : 48 週間
VIKING-3 (ING112574)	第 III 相、単群、オープンラベル試験	HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症	183 例	DTG 50mg, 1 日 2 回 ^{注2)}	24 週間

DTG : ドルテグラビル、EFV : エファビレンツ、RAL : ラルテグラビル、ABC : アバカビル、3TC : ラミブジン、TDF : テノホビル、FTC : エムトリシタビン、NRTI : 核酸系逆転写酵素阻害剤

注 1) ABC/3TC 又は TDF/FTC を併用

注 2) 他の抗 HIV 薬による背景療法を併用

(1) SPRING-1 : ING112276 試験

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とし、核酸系逆転写酵素阻害剤（Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor : NRTI）（2 剤）を併用して本剤 10 mg、25 mg 又は 50 mg を 1 日 1 回投与した場合の有効性及び安全性を、エファビレンツ群を対照として検討した。この試験結果により、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者及び抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした第 III 相試験における本剤の用法・用量を 50 mg

1日1回投与と設定した。ING112276試験の報告書は、「5.3.5.1.申請する適応症に関する比較対照試験報告書」に添付した。

(2) SPRING-2 : ING113086 試験

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とし、NRTI (2 剤) を併用して本剤 50 mg を 1 日 1 回又はラルテグラビル 400 mg を 1 日 2 回投与した場合の有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤のラルテグラビルに対する非劣性が確認された。また、本剤はラルテグラビルと同様の安全性及び忍容性を示した。SPRING-2

(ING113086) 試験の報告書は、「5.3.5.1.申請する適応症に関する比較対照試験報告書」に添付した。

(3) SINGLE : ING114467 試験

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とし、アバカビル／ラミブジン配合剤 (ABC/3TC) を併用して、本剤 50 mg を 1 日 1 回投与又はエファビレンツ／テノホビル／エムトリシタビン配合剤 (EFV/TDF/FTC) を 1 日 1 回投与した場合の有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤+ABC/3TC 群の EFV/TDF/FTC 群に対する非劣性が確認されるとともに、本剤+ABC/3TC 群の EFV/TDF/FTC 群に対する優越性も確認された (投与 48 週後 : $p=0.003$ 、投与 96 週後 : $p=0.006$)。また、本剤+ABC/3TC 群は EFV/TDF/FTC 群とおおむね同様の安全性及び忍容性を示した。SINGLE (ING114467) 試験の報告書は、「5.3.5.1.申請する適応症に関する比較対照試験報告書」に添付した。

(4) SAILING : ING111762 試験

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、背景療法を併用して本剤 50 mg を 1 日 1 回投与又はラルテグラビル 400 mg を 1 日 2 回投与した場合の有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤群のラルテグラビル群に対する非劣性が確認されるとともに、本剤群のラルテグラビル群に対する優越性も確認された (投与 24 週後 : $p=0.003$ 、投与 48 週後 : $p=0.030$)。有害事象の内訳及び発現頻度は本剤群とラルテグラビル群でほぼ同様であった。SAILING (ING111762) 試験の報告書は、「5.3.5.1.申請する適応症に関する比較対照試験報告書」に添付した。

(5) VIKING : ING112961 試験

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象とし、本剤 50 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与した。投与 10 日目までは試験開始前からの治療法を継続し、11 日目以降は最適な背景療法を行った。この試験における有効性、安全性及び薬物動態データより、VIKING-3 (ING112574) 試験における本剤の用法・用量を 50 mg 1 日 2 回と設定した。VIKING (ING112961) 試験の報告書は、「5.3.5.2.非対照試験報告書」に添付した。

(6) VIKING-3 : ING112574 試験

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象とし、本剤 50 mg を 1 日 2 回投与した場合の投与 8 日目及び 24 週後のウイルス学的効果を検討した。投与 7 日目までは試験開始前からの治療法を継続し、8 日目以降に最適な背景療法を行った。その結果、ラルテグラビル及びエルビテグラビルに耐性を有する患者の大部分において迅速かつ良好なウイルス学的効果を示した。本剤 50 mg 1 日 2 回投与の忍容性は良好であり、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に本剤 50 mg を 1 日 1 回投与した SPRING-2 (ING113086) 試験及び SINGLE (ING114467) 試験と同様の安全性が確認された。VIKING-3 (ING112574) 試験の報告書は、「5.3.5.2. 非対照試験報告書」に添付した。

1.5.2.4. 進行中の臨床試験

海外において、2013 年 6 月時点で進行中の臨床試験を表 1.5.2-2 に示した。

VIKING (ING112961) 試験 (本剤 1 日 1 回投与群 : 96 週、本剤 1 日 2 回投与群 : 48 週) より、長期の有効性及び安全性データが収集される。SPRING-1 (ING112276) 試験 (投与 96 週後からオープンラベルでの継続投与)、SPRING-2 (ING113086) 試験、SINGLE (ING114467) 試験、SAILING (ING111762) 試験及び VIKING-3 (ING1112574) 試験は、規制当局による評価の結果が報告されるまで継続される予定である。

表 1.5.2-2 進行中の臨床試験

試験名	概要
ING116070	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に、血漿中 DTG 濃度 (総血漿中濃度と遊離型濃度) を測定し、血漿中 DTG 濃度及び脳脊髄液中の DTG 濃度との関連を評価するための後期第 III 相試験
SPRING-1 (ING112276)	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に、ABC/3TC 又は TDF/FTC 併用時の DTG の経口投与量を選択し、抗ウイルス活性、安全性、及び薬物動態を経時的評価するための後期第 II 相試験 (投与 96 週後からオープンラベルでの継続投与)
SPRING-2 (ING113086)	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に、NRTI (2 剤) 併用時の DTG 又は RAL の有効性と安全性を評価するための第 III 相試験
SINGLE (ING114467)	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に、DTG と ABC/3TC の併用又は EFV/TDF/FTC の有効性と安全性を評価するための第 III 相試験
SAILING (ING111762)	抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に、背景療法併用時の DTG 又は RAL の有効性と安全性を評価するための第 III 相試験
VIKING (ING112961)	HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象に、DTG を含む治療の抗ウイルス活性を評価するための後期第 II 相試験
VIKING-3 (ING112574)	HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象に、投与 7 日目までは試験開始前からの治療法を継続し、8 日目以降に最適な背景療法を併用した時の DTG の抗ウイルス活性を評価するための第 III 相試験

試験名	概要
IMPAACT (P1093, ING112578)	長期投与において、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした試験（SPRING-1 : ING112276）で設定された成人での DTG 用量に対する曝露量と同様の曝露量となる投与量を選択することを目的とし、乳児、小児、及び青少年の HIV 感染症患者を対象に、他の抗 HIV 薬と併用時の DTG の安全性、忍容性、及び定常状態における薬物動態を評価するための第 I 相/第 II 相試験
FLAMINGO (ING114915)	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に、DRV/RTV に対する DTG の抗ウイルス活性の非劣性を示すための後期第 III 相試験
ING114916	HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有し、治療選択が限られている成人 HIV 感染症患者を対象に、有効な抗レトロウイルス療法として DTG を提供するためのオープンラベル試験
ING115502	HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有し、他に可能な治療がない又は治療選択が限られている成人 HIV 感染症患者を対象に、DTG の供給機序を示すための試験
VIKING-4 (ING116529)	HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象に、投与 7 日目までは試験開始前からの治療法を併用した時の DTG の抗ウイルス活性を定量化するプラセボ対照第 III 相試験で、投与 8 日目以降は DTG 1 日 2 回投与と最適な背景療法を併用したオープンラベルでの継続投与試験

2013 年 6 月時点

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

1.5.2.5. 臨床試験のデザイン、実施、及び解析に関する重要要素

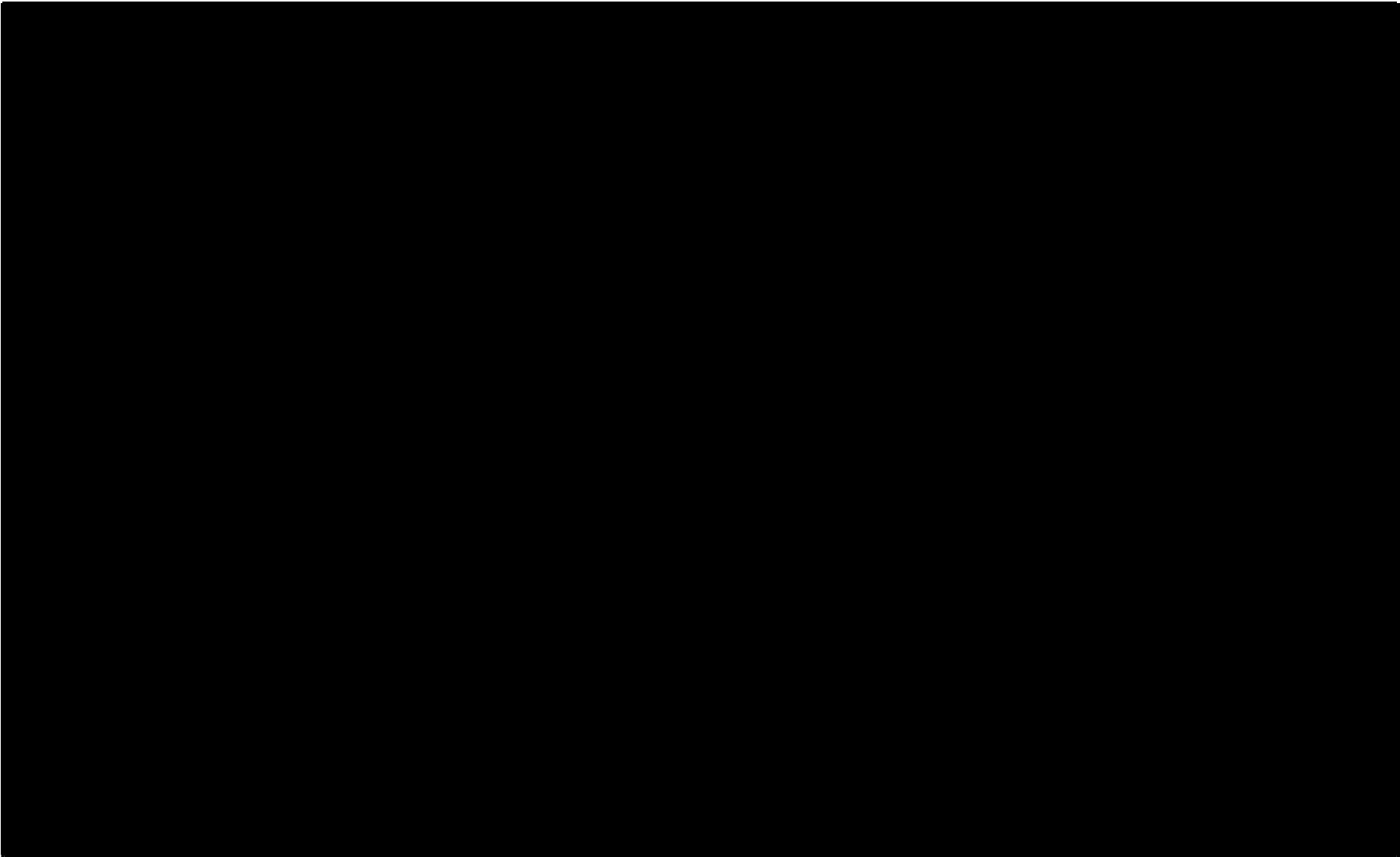
本剤の開発プログラムに関して、■■■ 年 ■ 月から ■■■ 年 ■ 月までの間に、欧州医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use : CHMP）より、■■■■■、■■■■■、及び ■■■■■■■■■■ に関する助言を受けた。2012 年 9 月には、スウェーデン医薬品庁（Medical Products Agency : MPA）及びフランス医療用品衛生安全管理機構（National Security Agency of Medical Products and Health Products : ANSM）と申請者との間で承認申請前の会議が開催された。また、米国 FDA の関連部局である Division of Anti-Viral Products（DAVP）と申請者との間で、治験許可申請（Investigational New Drug : IND）前（2007 年第 3 及び第 4 四半期）から新薬承認申請（New Drug Application : NDA）前（2012 年 9 月）までにも会議が開催された。

第 III 相試験のうち 3 つの試験（SPRING-2 : ING113086 試験、SAILING : ING111762 試験及び SINGLE : ING114467 試験）は国際、多施設共同、二重盲検、無作為化試験であり、米国連邦規則集 21 条第 314.126 章及び「ICH Topic E8 臨床試験の一般指針」において定められた「適切な対照を置いた比較試験（adequate and well-controlled clinical trial）」として計画された。VIKING-3（ING112574）試験では、対象患者（様々なクラスの薬剤に耐性を有する患者集団）が無作為化により対照群に割り付けられることの倫理的な問題を考慮して、単一群による国際、多施設共同試験としてデザインされた。

本申請にかかわる臨床試験は、複数の国及び地域で実施されたが、いずれの試験においても「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（GCP）及びヘルシンキ宣言に基づき、GlaxoSmithKline 社グループの標準業務手順書に従って実施された。いずれの試験も各施設

の倫理委員会又は治験審査委員会により承認を得ている。また、すべての被験者から試験参加の同意を文書により得ている。

本剤の開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示した。





2013 年 6 月時点

図 1.5.2-1 開発の経緯図

参考文献

- 1) UNAIDS 2013. Fact Sheet: Global AIDS epidemic facts and figures. Available at: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/20130923_FactSheet_Global_en.pdf. Date Accessed: October 31, 2013.
- 2) UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS). UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. September 2013. Available at: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf. Date accessed: October 31, 2013.
- 3) 厚生労働省エイズ動向委員会. 平成 24 (2012) 年エイズ発生動向 - 概要 -. Available at: http://api-net.jfap.or.jp/status/2012/12nenpo/nenpo_menu.htm. Date accessed: October 31, 2013.
- 4) 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗 HIV 治療ガイドライン. 2013.
- 5) HIV 感染症治療研究会. HIV 感染症「治療の手引き」. 第 16 版. 2012.
- 6) Hazuda DJ, Miller MD, Nguyen BY, et al. Resistance to the HIV-integrase inhibitor raltegravir: analysis of protocol 005, a phase II study in patients with triple-class-resistant HIV-1 infection. Program and abstracts of the 16th International HIV Drug Resistance Workshop; June 12-16, 2007; Barbados, West Indies. 2007. Abstract 8.
- 7) McColl DJ, Fransen S, Gupta S, et al. Resistance and cross-resistance to first-generation integrase inhibitors: insights from a Phase II study of elvitegravir (GS-9137). Program and abstracts of the 16th International HIV Drug Resistance Workshop; June 12-16, 2007; Barbados, West Indies. 2007. Abstract 9.
- 8) Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 Infection. N Engl J Med 2008; 359:355-65.
- 9) Molina J, LaMarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis 2012;12: 27-35.
- 10) Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, et al. Raltegravir Versus Efavirenz Regimens in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients: 96-Week Efficacy, Durability, Subgroup, Safety, and Metabolic Analyses. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55(1):39-48.
- 11) Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, Phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. Lancet 2012;379(9835):2439-2448.
- 12) DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2012;379(9835):2429-2438.
- 13) German P, Warren D, West S, Hui J, Kearney B. Pharmacokinetics and Bioavailability of an Integrase and Novel Pharmacoenhancer-Containing Single-Tablet Fixed-Dose Combination Regimen for the Treatment of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55:323-329.

- 14) FDA ad comm. Briefing Information for the Antiviral Drugs Advisory Committee (AVDAC) Meeting, May 11, 2012 available at:
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/ucm303394.htm>. Date accessed: September 9, 2012.
- 15) Health and Human Services (HHS) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, Recommendation on Integrase Inhibitor Use in Antiretroviral Treatment-Naive HIV-Infected Individuals, October 30, 2013 available at:
http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/upload/AdultARV_INSTIREcommendations.pdf

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、2013年8月12日に米国で販売承認を取得後、カナダ、チリ、オーストラリア及びEUで承認された。また、本剤は、日本を含む13カ国で販売承認申請中である（2014年1月現在）。各国の申請及び承認状況を表1.6-1に、米国及び欧州における本剤の承認状況を、それぞれ表1.6-2と表1.6-3に示す。

また本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1 米国における添付文書の原文及び日本語訳

1.6.2 欧州における添付文書の原文及び日本語訳

1.6.3 企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の原文

表 1.6-1 各国における本剤の申請及び承認状況

国名	申請日	承認日
米国	2012 年 12 月 17 日	2013 年 8 月 12 日
カナダ	2012 年 12 月 17 日	2013 年 10 月 31 日
チリ	2013 年 4 月 30 日	2013 年 11 月 21 日
オーストラリア	2013 年 1 月 31 日	2014 年 1 月 17 日
欧州（中央承認審査方式）	2012 年 12 月 17 日	2014 年 1 月 20 日
スイス	2013 年 1 月 10 日	-
ブラジル	2013 年 4 月 12 日	-
トルコ	2013 年 4 月 30 日	-
南アフリカ	2013 年 6 月 14 日	-
韓国	2013 年 7 月 22 日	-
イスラエル	2013 年 8 月 4 日	-
シンガポール	2013 年 8 月 16 日	-
ロシア	2013 年 8 月 19 日	-
インドネシア	2013 年 10 月 9 日	-
マレーシア	2013 年 10 月 14 日	-
ケニア	2013 年 10 月 28 日	-
台湾	2013 年 11 月 11 日	-
日本	2013 年 12 月 5 日	-

表 1.6-2 米国における本剤の承認状況

販売名	販売承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
TIVICAY [®]	2013 年 8 月 12 日	フィルムコ ート錠・ 50 mg	成人及び年齢 12 歳以上かつ 体重 40 kg 以上の小児に 対する HIV-1 感染症の治療	TIVICAY 錠は、食事の有無にかかわらず投与できる。 成人患者 抗 HIV 薬による治療経験がない患者、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない患者 TIVICAY 50 mg 1 日 1 回 抗 HIV 薬による治療経験がない患者、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない患者で、強力な UGT1A/CYP3A 誘導剤 (エファビレンツ、ホスアンプレナビル／リトナビル、tipranavir／リトナビル、又はリファンピシン) と併用する場合 TIVICAY 50 mg 1 日 2 回 HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験があり、特定の HIV インテグラーゼ阻害剤に関連する耐性変異を有する又は臨床的に HIV インテグラーゼ阻害剤耐性を有する疑いがある患者 TIVICAY 50 mg 1 日 2 回 小児患者 抗 HIV 薬による治療経験がない患者、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない、年齢 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児患者 TIVICAY 50 mg 1 日 1 回 抗 HIV 薬による治療経験がない患者、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験がない年齢 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児患者で、エファビレンツ、ホスアンプレナビル／リトナビル、tipranavir／リトナビル、又はリファンピシンと併用する場合 TIVICAY 50 mg 1 日 2 回

表 1.6-3 欧州における本剤の承認申請状況

販売名	販売承認 年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
Tivicay	2014 年 1 月 20 日	フィルムコ ート錠・ 50 mg	成人及び年齢 12 歳以上の 小児 HIV 感染症患者の治 療	Tivicay は食事の有無にかかわ らず投与できる。 成人患者 HIV インテグラーゼ阻害剤に 対して耐性が確認されていな い又は臨床的に耐性が疑われ ない患者 Tivicay 50 mg（1 錠）1 日 1 回 一部の薬剤（例：エファビレ ンツ、ネビラピン、tipranavir ／リトナビル、又はリファン ピシン）と併用投与する場 合、この患者集団に対しては テビケイを 1 日 2 回投与する こと。 HIV インテグラーゼ阻害剤に 耐性（確認された、又は臨床 的に疑わしい）を有する患者 Tivicay 50 mg（1 錠）1 日 2 回 小児患者 HIV インテグラーゼ阻害剤に 耐性を有しない年齢 12～17 歳 かつ体重 40 kg 以上の小児患者 Tivicay 50 mg（1 錠）1 日 1 回

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TIVICAY safely and effectively. See full prescribing information for TIVICAY.

TIVICAY (dolutegravir) Tablets for Oral Use

Initial U.S. Approval: 2013

INDICATIONS AND USAGE

TIVICAY is a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) integrase strand transfer inhibitor (INSTI) indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and children aged 12 years and older and weighing at least 40 kg. (1)

The following should be considered prior to initiating TIVICAY:

- Poor virologic response was observed in subjects treated with TIVICAY 50 mg twice daily with an INSTI-resistance Q148 substitution plus 2 or more additional INSTI-resistance substitutions including L74I/M, E138A/D/K/T, G140A/S, Y143H/R, E157Q, G163E/K/Q/R/S, or G193E/R. (12.4)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

May be taken without regard to meals. (2)

Adult Population	Recommended Dose
Treatment-naïve or treatment-experienced INSTI-naïve	50 mg once daily
Treatment-naïve or treatment-experienced INSTI-naïve when coadministered with the following potent UGT1A/CYP3A inducers: efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, or rifampin	50 mg twice daily
INSTI-experienced with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance ^a (12.4)	50 mg twice daily

^a Alternative combinations that do not include metabolic inducers should be considered where possible.

Pediatric Patients: (Treatment-naïve or treatment-experienced INSTI-naïve, aged 12 years and older, and weighing at least 40 kg). (2.2)

- The recommended dose is TIVICAY 50 mg once daily.
- If efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, or rifampin are coadministered, then the dose is TIVICAY 50 mg twice daily.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 50 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

Coadministration with dofetilide is contraindicated. (4)

WARNINGS and PRECAUTIONS

- Hypersensitivity reactions characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury, have been reported. Discontinue TIVICAY and other suspect agents immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop, as a delay in stopping treatment may result in a life-threatening reaction. TIVICAY should not be used in patients who have experienced a previous hypersensitivity reaction to TIVICAY. (5.1)
- Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of TIVICAY. Appropriate laboratory testing prior to initiating therapy and monitoring for hepatotoxicity during therapy with TIVICAY is recommended in patients with underlying hepatic disease such as hepatitis B or C. (5.2)
- Redistribution/accumulation of body fat and immune reconstitution syndrome have been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy. (5.3, 5.4)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions of moderate to severe intensity and incidence $\geq 2\%$ (in those receiving TIVICAY in any one adult trial) are insomnia and headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact ViiV Healthcare at 1-877-844-8872 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Drugs that are metabolic inducers may decrease the plasma concentrations of dolutegravir. (7.2, 7.3)
- TIVICAY should be taken 2 hours before or 6 hours after taking cation-containing antacids or laxatives, sucralfate, oral iron supplements, oral calcium supplements, or buffered medications. (7.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: TIVICAY should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk. (8.1)
- Nursing mothers: Breastfeeding is not recommended due to the potential for HIV transmission. (8.3)
- Pediatric patients: Safety and efficacy of TIVICAY have not been established in pediatric patients younger than 12 years or weighing less than 40 kg, or in pediatric patients who are INSTI-experienced with documented or clinically suspected resistance to other INSTIs (raltegravir, elvitegravir). (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: August 2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Adults

2.2 Pediatric Patients

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

5.2 Effects on Serum Liver Biochemistries in Patients With Hepatitis B or C Co-infection

5.3 Fat Redistribution

5.4 Immune Reconstitution Syndrome

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience in Adult Subjects

6.2 Clinical Trials Experience in Pediatric Subjects

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Other Agents

7.2 Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Dolutegravir

7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Hepatic Impairment

8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Adult Subjects

14.2 Pediatric Subjects

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

TIVICAY[®] is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults and children aged 12 years and older and weighing at least 40 kg.

The following should be considered prior to initiating treatment with TIVICAY:

- Poor virologic response was observed in subjects treated with TIVICAY 50 mg twice daily with an integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-resistance Q148 substitution plus 2 or more additional INSTI-resistance substitutions, including L74I/M, E138A/D/K/T, G140A/S, Y143H/R, E157Q, G163E/K/Q/R/S, or G193E/R [see *Microbiology (12.4)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

TIVICAY tablets may be taken with or without food.

2.1 Adults

Table 1. Dosing Recommendations for TIVICAY in Adult Patients

Population	Recommended Dose
Treatment-naïve or treatment-experienced INSTI-naïve	50 mg once daily
Treatment-naïve or treatment-experienced INSTI-naïve when coadministered with the following potent UGT1A/CYP3A inducers: efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, or rifampin	50 mg twice daily
INSTI-experienced with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance ^a [see <i>Microbiology (12.4)</i>]	50 mg twice daily

^a Alternative combinations that do not include metabolic inducers should be considered where possible [see *Drug Interactions (7)*].

The safety and efficacy of doses above 50 mg twice daily have not been evaluated.

2.2 Pediatric Patients

Treatment-Naïve or Treatment-Experienced INSTI-Naïve: The recommended dose of TIVICAY in pediatric patients aged 12 years and older and weighing at least 40 kg is 50 mg administered orally once daily.

If efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, or rifampin are coadministered, the recommended dose of TIVICAY is 50 mg twice daily.

Safety and efficacy of TIVICAY have not been established in pediatric patients younger than 12 years or weighing less than 40 kg, or in pediatric patients who are INSTI-experienced with documented or clinically suspected resistance to other INSTIs (raltegravir, elvitegravir).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

TIVICAY 50-mg tablets are yellow, round, film-coated, biconvex tablets debossed with SV 572 on one side and 50 on the other side. Each tablet contains 50 mg of dolutegravir (as dolutegravir sodium) [see *Description (11)*].

4 CONTRAINDICATIONS

Coadministration of TIVICAY with dofetilide is contraindicated due to the potential for increased dofetilide plasma concentrations and the risk for serious and/or life-threatening events [see *Drug Interactions (7)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have been reported and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury. The events were reported in 1% or fewer subjects receiving TIVICAY in Phase 3 clinical trials. Discontinue TIVICAY and other suspect agents immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters or peeling of the skin, oral blisters or lesions, conjunctivitis, facial edema, hepatitis, eosinophilia, angioedema, difficulty breathing). Clinical status, including liver aminotransferases, should be monitored and appropriate therapy initiated. Delay in stopping treatment with TIVICAY or other suspect agents after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening reaction. TIVICAY should not be used in patients who have experienced a previous hypersensitivity reaction to TIVICAY.

5.2 Effects on Serum Liver Biochemistries in Patients With Hepatitis B or C Co-infection

Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of TIVICAY [see *Adverse Reactions (6.1)*]. In some cases the elevations in transaminases were consistent with immune reconstitution syndrome or hepatitis B reactivation particularly in the setting where anti-hepatitis therapy was withdrawn. Appropriate laboratory testing prior to initiating therapy and monitoring for hepatotoxicity during therapy with TIVICAY are recommended in patients with underlying hepatic disease such as hepatitis B or C.

5.3 Fat Redistribution

Redistribution/accumulation of body fat, including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and “cushingoid appearance” have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

5.4 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including TIVICAY. During the initial phase of combination antiretroviral

treatment, patients whose immune systems respond may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PCP], or tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Barré syndrome) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution; however, the time to onset is more variable and can occur many months after initiation of treatment.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse drug reactions (adverse events assessed as causally related by the investigator or ADRs) are discussed in other sections of the labeling:

- Hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
- Effects on serum liver biochemistries in patients with hepatitis B or C co-infection [see *Warnings and Precautions* (5.2)].
- Fat Redistribution [see *Warnings and Precautions* (5.3)].
- Immune Reconstitution Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

6.1 Clinical Trials Experience in Adult Subjects

Treatment-Emergent Adverse Drug Reactions (ADRs): Treatment-Naïve

Subjects: The safety assessment of TIVICAY in HIV-1-infected treatment-naïve subjects is based on the analyses of 48-week data from 2 ongoing, international, multicenter, double-blind trials, SPRING-2 (ING113086) and SINGLE (ING114467).

In SPRING-2, 822 subjects were randomized and received at least 1 dose of either TIVICAY 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily, both in combination with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) treatment (either abacavir sulfate and lamivudine [EPZICOM[®]] or emtricitabine/tenofovir [TRUVADA[®]]). There were 808 subjects included in the efficacy and safety analyses. The rate of adverse events leading to discontinuation was 2% in both treatment arms.

In SINGLE, 833 subjects were randomized and received at least 1 dose of either TIVICAY 50 mg with fixed-dose abacavir sulfate and lamivudine (EPZICOM) once daily or fixed-dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir (ATRIPLA[®]) once daily. The rates of adverse events leading to discontinuation were 2% in subjects receiving TIVICAY 50 mg once daily + EPZICOM and 10% in subjects receiving ATRIPLA once daily.

Treatment-emergent ADRs of moderate to severe intensity observed in $\geq 2\%$ of subjects in either treatment arm are provided in Table 2. Side-by-side tabulation is to simplify presentation; direct comparisons across trials should not be made due to differing trial designs.

Table 2. Treatment-Emergent Adverse Drug Reactions of at Least Moderate Intensity (Grades 2 to 4) and $\geq 2\%$ Frequency in Treatment-Naïve Subjects in SPRING-2 and SINGLE Trials (Week 48 Analysis)

System Organ Class/ Preferred Term	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg Once Daily + 2 NRTIs (N = 403)	Raltegravir 400 mg Twice Daily + 2 NRTIs (N = 405)	TIVICAY 50 mg + EPZICOM Once Daily (N = 414)	ATRIPLA Once Daily (N = 419)
Psychiatric				
Insomnia	<1%	<1%	3%	2%
Abnormal dreams	<1%	<1%	<1%	2%
Nervous System				
Dizziness	<1%	<1%	<1%	5%
Headache	<1%	<1%	2%	2%
Gastrointestinal				
Nausea	1%	1%	<1%	3%
Diarrhea	<1%	<1%	<1%	2%
Skin and Subcutaneous Tissue				
Rash ^a	0	<1%	<1%	6%
Ear and Labyrinth				
Vertigo	0	<1%	0	2%

^a Includes pooled terms: rash, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash pruritic, and drug eruption.

In addition, Grade 1 insomnia was reported by 1% and <1% of subjects receiving TIVICAY and raltegravir, respectively, in SPRING-2; whereas in SINGLE the rates were 7% and 3% for TIVICAY and ATRIPLA, respectively. These events were not treatment limiting.

Treatment-Experienced, Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naïve Subjects: In an international, multicenter, double-blind trial (ING111762, SAILING), 719 HIV-1-infected, antiretroviral treatment-experienced adults were randomized and received either TIVICAY 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily with investigator-selected background regimen consisting of up to 2 agents, including at least one fully active agent. At 24 weeks, the rates of adverse events leading to discontinuation were 2% in subjects receiving TIVICAY 50 mg once daily + background regimen and 4% in subjects receiving raltegravir 400 mg twice daily + background regimen.

The only treatment-emergent ADR of moderate to severe intensity with $\geq 2\%$ frequency in either treatment group was diarrhea, 1% (5/354) in subjects receiving TIVICAY 50 mg once

daily + background regimen and 2% (6/361) in subjects receiving raltegravir 400 mg twice daily + background regimen.

Treatment-Experienced, Integrase Strand Transfer Inhibitor-Experienced Subjects: In a multicenter, open-label, single-arm trial (ING112574, VIKING-3), 183 HIV-1-infected, antiretroviral treatment-experienced adults with virological failure and current or historical evidence of raltegravir and/or elvitegravir resistance received TIVICAY 50 mg twice daily with the current failing background regimen for 7 days and with optimized background therapy from Day 8. The rate of adverse events leading to discontinuation was 3% of subjects at Week 24.

Treatment-emergent ADRs in VIKING-3 were generally similar compared with observations with the 50-mg once-daily dose in adult Phase 3 trials.

Less Common Adverse Reactions Observed in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Trials: The following ADRs occurred in <2% of treatment-naïve or treatment-experienced subjects receiving TIVICAY in a combination regimen in any one trial. These events have been included because of their seriousness and assessment of potential causal relationship.

Gastrointestinal Disorders: Abdominal pain, abdominal discomfort, flatulence, upper abdominal pain, vomiting.

General Disorders: Fatigue.

Hepatobiliary Disorders: Hepatitis.

Musculoskeletal Disorders: Myositis.

Renal and Urinary Disorders: Renal impairment.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Pruritus.

Laboratory Abnormalities: *Treatment-Naïve Subjects:* Selected laboratory abnormalities (Grades 2 to 4) with a worsening grade from baseline and representing the worst-grade toxicity in $\geq 2\%$ of subjects are presented in Table 3. The mean change from baseline observed for selected lipid values is presented in Table 4. Side-by-side tabulation is to simplify presentation; direct comparisons across trials should not be made due to differing trial designs.

Table 3. Selected Laboratory Abnormalities (Grades 2 to 4) in Treatment-Naïve Subjects in SPRING-2 and SINGLE Trials (Week 48 Analysis)

Laboratory Parameter Preferred Term	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg Once Daily + 2 NRTIs (N = 403)	Raltegravir 400 mg Twice Daily + 2 NRTIs (N = 405)	TIVICAY 50 mg + EPZICOM Once Daily (N = 414)	ATRIPLA Once Daily (N = 419)
ALT				
Grade 2 (>2.5-5.0 x ULN)	2%	3%	2%	5%
Grade 3 to 4 (>5.1 x ULN)	2%	1%	<1%	<1%
AST				
Grade 2 (>2.5-5.0 x ULN)	3%	3%	2%	3%
Grade 3 to 4 (>5.1 x ULN)	2%	2%	0	2%
Total Bilirubin				
Grade 2 (1.6-2.5 x ULN)	2%	2%	<1%	0
Grade 3 to 4 (>2.5 x ULN)	<1%	<1%	<1%	0
Creatine kinase				
Grade 2 (6.0-9.9 x ULN)	1%	3%	3%	1%
Grade 3 to 4 (>10.0 x ULN)	4%	3%	3%	4%
Hyperglycemia				
Grade 2 (126-250 mg/dL)	5%	5%	7%	4%
Grade 3 (>251 mg/dL)	<1%	1%	1%	<1%
Lipase				
Grade 2 (>1.5-3.0 x ULN)	5%	6%	8%	7%
Grade 3 to 4 (>3.1 x ULN)	1%	3%	3%	2%
Total neutrophils				
Grade 2 ($0.75-0.99 \times 10^9$)	3%	3%	2%	4%
Grade 3 to 4 ($<0.74 \times 10^9$)	2%	1%	2%	3%

ULN = Upper limit of normal.

Table 4. Mean Change From Baseline in Fasted Lipid Values in Treatment-Naïve Subjects in SPRING-2 and SINGLE Trials (Week 48 Analysis)

Laboratory Parameter Preferred Term	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg Once Daily + 2 NRTIs (N = 403)	Raltegravir 400 mg Twice Daily + 2 NRTIs (N = 405)	TIVICAY 50 mg + EPZICOM Once Daily (N = 414)	ATRIPLA Once Daily (N = 419)
Cholesterol (mg/dL)	6.7	8.3	17.1	24.0
HDL cholesterol (mg/dL)	2.8	2.6	5.2	7.9
LDL cholesterol (mg/dL)	2.7	2.8	8.5	13.1
Triglycerides (mg/dL)	7.7	9.8	17.7	18.6

^a Subjects on lipid-lowering agents at baseline were excluded from these analyses (19 subjects in each arm in SPRING-2, and in SINGLE: TIVICAY n = 27 and ATRIPLA n = 26). Forty-nine subjects initiated a lipid-lowering agent post-baseline; their last fasted on-treatment values (prior to starting the agent) were used regardless if they discontinued the agent (SPRING-2: TIVICAY n = 5, raltegravir n = 8; SINGLE: TIVICAY n = 19 and ATRIPLA: n = 17).

Treatment-Experienced, Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naïve Subjects: Laboratory abnormalities observed in SAILING were generally similar compared with observations seen in the treatment-naïve (SPRING-2 and SINGLE) trials.

Treatment-Experienced, Integrase Strand Transfer Inhibitor-Experienced Subjects: The most common treatment-emergent laboratory abnormalities (>5% for Grades 2 to 4 combined) were elevated ALT (8%), AST (6%), cholesterol (8%), hyperglycemia (12%), and lipase (8%). Two percent (3/183) of subjects had a Grade 3 to 4, treatment-emergent hematology laboratory abnormality, with neutropenia (1% [2/183]) being the most frequently reported.

Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Co-infection: In Phase 3 trials, subjects with hepatitis B and/or C virus co-infection were permitted to enroll provided that baseline liver chemistry tests did not exceed 5 times the upper limit of normal. Overall, the safety profile in subjects with hepatitis B and/or C virus co-infection was similar to that observed in subjects without hepatitis B or C co-infection, although the rates of AST and ALT abnormalities were higher in the subgroup with hepatitis B and/or C virus co-infection for all treatment groups. Grades 2 to 4 ALT abnormalities in hepatitis B and/or C co-infected compared with HIV mono-infected subjects receiving TIVICAY were observed in 16% vs. 2% with the 50-mg once-daily dose and 8% vs. 7% with the 50-mg twice-daily dose. Liver chemistry elevations consistent with immune reconstitution syndrome were observed in some subjects with hepatitis B and/or C at the start of therapy with TIVICAY, particularly in the setting where anti-hepatitis therapy was withdrawn [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Changes in Serum Creatinine: Dolutegravir has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of tubular secretion of creatinine without affecting renal glomerular

function [see *Clinical Pharmacology* (12.2)]. Increases in serum creatinine occurred within the first 4 weeks of treatment and remained stable through 24 to 48 weeks. In treatment-naïve subjects, a mean change from baseline of 0.11 mg/dL (range: -0.60 mg/dL to 0.62 mg/dL) was observed after 48 weeks of treatment. Creatinine increases were comparable by background NRTIs and were similar in treatment-experienced subjects.

6.2 Clinical Trials Experience in Pediatric Subjects

IMPAACT P1093 is an ongoing multi-center, open-label, non-comparative trial of approximately 160 HIV-1-infected pediatric subjects aged 6 weeks to less than 18 years, of which 23 treatment-experienced, INSTI-naïve subjects aged 12 to less than 18 years were enrolled [see *Use in Specific Populations* (8.4), *Clinical Studies* (14.2)].

The adverse reaction profile was similar to that for adults. Grade 2 ADRs reported in at least 1 subject were rash (n = 1), abdominal pain (n = 1), and diarrhea (n = 1). No Grade 3 or 4 ADRs were reported. The Grade 3 laboratory abnormalities were elevated total bilirubin and lipase reported in 1 subject each. No Grade 4 laboratory abnormalities were reported. The changes in mean serum creatinine were similar to those observed in adults.

7 DRUG INTERACTIONS

Refer to Table 5 for established and other potentially significant drug-drug interactions.

7.1 Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Other Agents

In vitro, dolutegravir inhibited the renal organic cation transporter, OCT2 (IC_{50} = 1.93 μ M). In vivo, dolutegravir inhibits tubular secretion of creatinine by inhibiting OCT2. Dolutegravir may increase plasma concentrations of drugs eliminated via OCT2 (dofetilide and metformin, Table 5) [see *Contraindications* (4), *Drug Interactions* (7.3)].

In vitro, dolutegravir did not inhibit (IC_{50} > 50 μ M) the following: cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1, UGT2B7, P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion transporter polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, or multidrug resistance protein (MRP)2. In vitro, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4. Based on these data and the results of drug interaction trials, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of drugs that are substrates of these enzymes or transporters.

In drug interaction trials, dolutegravir did not have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of the following drugs: tenofovir, methadone, midazolam, rilpivirine, and oral contraceptives containing norgestimate and ethinyl estradiol. Using cross-study comparisons to historical pharmacokinetic data for each interacting drug, dolutegravir did not appear to affect the pharmacokinetics of the following drugs: atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir, and telaprevir.

7.2 Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Dolutegravir

Dolutegravir is metabolized by UGT1A1 with some contribution from CYP3A. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, BCRP, and P-gp in vitro. Drugs that

induce those enzymes and transporters may decrease dolutegravir plasma concentration and reduce the therapeutic effect of dolutegravir.

Coadministration of dolutegravir and other drugs that inhibit these enzymes may increase dolutegravir plasma concentration.

Etravirine significantly reduced plasma concentrations of dolutegravir, but the effect of etravirine was mitigated by coadministration of lopinavir/ritonavir or darunavir/ritonavir, and is expected to be mitigated by atazanavir/ritonavir. (Table 5) [see *Drug Interactions (7.3)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirine, tenofovir, boceprevir, telaprevir, prednisone, rifabutin, and omeprazole had no clinically significant effect on the pharmacokinetics of dolutegravir.

7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Table 5 provides clinical recommendations as a result of drug interactions with TIVICAY. These recommendations are based on either drug interaction trials or predicted interactions due to the expected magnitude of interaction and potential for serious adverse events or loss of efficacy. [See *Dosage and Administration (2)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*.]

Table 5. Established and Other Potentially Significant Drug Interactions: Alterations in Dose or Regimen May Be Recommended Based on Drug Interaction Trials or Predicted Interactions [see *Dosage and Administration (2)*]

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration of Dolutegravir and/or Concomitant Drug	Clinical Comment
<i>HIV-1 Antiviral Agents</i>		
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: Etravirine ^a	↓Dolutegravir	TIVICAY should not be used with etravirine without coadministration of atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir.
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: Efavirenz ^a	↓Dolutegravir	A dose adjustment of TIVICAY to 50 mg twice daily is recommended in treatment-naïve or treatment-experienced, INSTI-naïve patients. Alternative combinations that do not include metabolic inducers should be considered where possible for INSTI-experienced patients with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance. ^b

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: Nevirapine	↓Dolutegravir	Coadministration with nevirapine should be avoided because there are insufficient data to make dosing recommendations.
Protease Inhibitor: Fosamprenavir/ritonavir ^a Tipranavir/ritonavir ^a	↓Dolutegravir	A dose adjustment of TIVICAY to 50 mg twice daily is recommended in treatment-naïve or treatment-experienced, INSTI-naïve patients. Alternative combinations that do not include metabolic inducers should be considered where possible for INSTI-experienced patients with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance. ^b
Other Agents		
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital Carbamazepine St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓Dolutegravir	Coadministration with these metabolic inducers should be avoided because there are insufficient data to make dosing recommendations.
Medications containing polyvalent cations (e.g., Mg, Al, Fe, or Ca) Cation-containing antacids ^a or laxatives Sucralfate Oral iron supplements Oral calcium supplements Buffered medications	↓Dolutegravir	TIVICAY should be administered 2 hours before or 6 hours after taking medications containing polyvalent cations.
Metformin	↑Metformin	Close monitoring is recommended when starting or stopping TIVICAY and metformin together. A dose adjustment of metformin may be necessary.

Rifampin ^a	↓Dolutegravir	A dose adjustment of TIVICAY to 50 mg twice daily is recommended in treatment-naïve or treatment-experienced, INSTI-naïve patients. Alternatives to rifampin should be used where possible for INSTI-experienced patients with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance.^b
-----------------------	---------------	--

^a See *Clinical Pharmacology (12.3) Table 9 for magnitude of interaction.*

^b The lower dolutegravir exposures observed in INSTI-experienced patients (with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance [see *Microbiology (12.4)*]) upon coadministration with potent inducers may result in loss of therapeutic effect and development of resistance to TIVICAY or other coadministered antiretroviral agents.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, and dolutegravir was shown to cross the placenta in animal studies, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Antiretroviral Pregnancy Registry: To monitor maternal-fetal outcomes of pregnant women with HIV exposed to TIVICAY and other antiretroviral agents, an Antiretroviral Pregnancy Registry has been established. Physicians are encouraged to register patients by calling 1-800-258-4263.

Animal Data: Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 27 times the human dose of 50 mg twice daily and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to TIVICAY.

Oral administration of dolutegravir to pregnant rats at doses up to 1,000 mg/kg daily, approximately 27 times the 50-mg twice-daily human clinical exposure based on AUC, from days 6 to 17 of gestation did not elicit maternal toxicity, developmental toxicity, or teratogenicity.

Oral administration of dolutegravir to pregnant rabbits at doses up to 1,000 mg/kg daily, approximately 0.4 times the 50-mg twice-daily human clinical exposure based on AUC, from days 6 to 18 of gestation did not elicit developmental toxicity or teratogenicity. In rabbits, maternal toxicity (decreased food consumption, scant/no feces/urine, suppressed body weight gain) was observed at 1,000 mg/kg.

8.3 Nursing Mothers

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1-infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. Studies in lactating rats and their offspring indicate that dolutegravir was present in rat milk. It is not known whether dolutegravir is excreted in human milk.

Because of both the potential for HIV transmission and the potential for adverse reactions in nursing infants, **mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving TIVICAY.**

8.4 Pediatric Use

TIVICAY is not recommended in pediatric patients younger than 12 years or weighing less than 40 kg. Safety and efficacy of TIVICAY have not been established in pediatric patients who are INSTI-experienced with documented or clinically suspected resistance to other INSTIs (raltegravir, elvitegravir).

The safety, virologic, and immunologic responses in subjects who received TIVICAY were evaluated in 23 treatment-experienced, INSTI-naïve, HIV-1–infected subjects aged 12 to less than 18 years in an open-label, multicenter, dose-finding clinical trial, IMPAACT P1093 [see *Adverse Reactions* (6.2), *Clinical Pharmacology* (12.3), *Clinical Studies* (14.2)]. Pharmacokinetic parameters, evaluated in 9 subjects weighing ≥ 40 kg receiving 50 mg daily and 1 subject (weighing 37 kg) receiving 35 mg once daily, were similar to adults receiving 50 mg once daily. See *Dosage and Administration* (2.2) for dosing recommendations for pediatric patients aged 12 years and older and weighing at least 40 kg. Frequency, type, and severity of adverse drug reactions in pediatric subjects were comparable to those observed in adults [see *Adverse Reactions* (6.2)].

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of TIVICAY did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, caution should be exercised in the administration of TIVICAY in elderly patients reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Hepatic Impairment

No clinically important pharmacokinetic differences between subjects with moderate hepatic impairment and matching healthy subjects were observed. No dosage adjustment is necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score A or B). The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C) on the pharmacokinetics of dolutegravir has not been studied. Therefore, TIVICAY is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Renal Impairment

Dolutegravir plasma concentrations were decreased in subjects with severe renal impairment compared with those in matched healthy controls. However, no dosage adjustment is necessary for treatment-naïve or treatment-experienced and INSTI-naïve patients with mild,

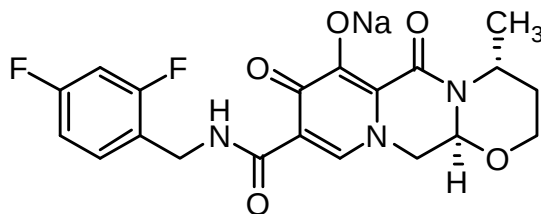
moderate, or severe renal impairment or for INSTI-experienced patients (with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance) with mild or moderate renal impairment. Caution is warranted for INSTI-experienced patients (with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance [see *Microbiology (12.4)*]) with severe renal impairment, as the decrease in dolutegravir concentrations may result in loss of therapeutic effect and development of resistance to TIVICAY or other coadministered antiretroviral agents [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Dolutegravir has not been studied in patients on dialysis.

10 OVERDOSAGE

Limited experience with single higher doses (up to 250 mg in healthy subjects) revealed no specific symptoms or signs apart from those listed as adverse reactions. There is no known specific treatment for overdose with TIVICAY. If overdose occurs, the patient should be monitored and standard supportive treatment applied as required. As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

11 DESCRIPTION

TIVICAY contains dolutegravir, as dolutegravir sodium, an HIV INSTI. The chemical name of dolutegravir sodium is sodium (4R,12aS)-9-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olate. The empirical formula is $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ and the molecular weight is 441.36 g/mol. It has the following structural formula:



Dolutegravir sodium is a white to light yellow powder and is slightly soluble in water.

Each film-coated tablet of TIVICAY for oral administration contains 52.6 mg of dolutegravir sodium, which is equivalent to 50 mg dolutegravir free acid, and the following inactive ingredients: D-mannitol, microcrystalline cellulose, povidone K29/32, sodium starch glycolate, and sodium stearyl fumarate. The tablet film-coating contains the inactive ingredients iron oxide yellow, macrogol/PEG, polyvinyl alcohol-part hydrolyzed, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Dolutegravir is an HIV-1 antiviral agent [see *Microbiology (12.4)*].

12.2 Pharmacodynamics

In a randomized, dose-ranging trial, HIV-1-infected subjects treated with dolutegravir monotherapy demonstrated rapid and dose-dependent antiviral activity with mean declines from baseline to Day 11 in HIV-1 RNA of 1.5, 2.0, and 2.5 log₁₀ for dolutegravir 2 mg, 10 mg, and 50 mg once daily, respectively. This antiviral response was maintained for 3 to 4 days after the last dose in the 50-mg group.

Effects on Electrocardiogram: In a randomized, placebo-controlled, cross-over trial, 42 healthy subjects received single-dose oral administrations of placebo, dolutegravir 250-mg suspension (exposures approximately 3-fold of the 50-mg once-daily dose at steady state), and moxifloxacin 400 mg (active control) in random sequence. After baseline and placebo adjustment, the maximum mean QTc change based on Fridericia correction method (QTcF) for dolutegravir was 2.4 msec (1-sided 95% upper CI: 4.9 msec). TIVICAY did not prolong the QTc interval over 24 hours postdose.

Effects on Renal Function: The effect of dolutegravir on renal function was evaluated in an open-label, randomized, 3-arm, parallel, placebo-controlled trial in healthy subjects (n = 37) who received dolutegravir 50 mg once daily (n = 12), dolutegravir 50 mg twice daily (n = 13), or placebo once daily (n = 12) for 14 days. A decrease in creatinine clearance, as determined by 24-hour urine collection, was observed with both doses of dolutegravir after 14 days of treatment in subjects who received 50 mg once daily (9% decrease) and 50 mg twice daily (13% decrease). Neither dose of dolutegravir had a significant effect on the actual glomerular filtration rate (determined by the clearance of probe drug, iothexol) or effective renal plasma flow (determined by the clearance of probe drug, para-amino hippurate) compared with the placebo.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic properties of dolutegravir have been evaluated in healthy adult subjects and HIV-1-infected adult subjects. Exposure to dolutegravir was generally similar between healthy subjects and HIV-1-infected subjects. The non-linear exposure of dolutegravir following 50 mg twice daily compared with 50 mg once daily in HIV-1-infected subjects (Table 6) was attributed to the use of metabolic inducers in the background antiretroviral regimens of subjects receiving dolutegravir 50 mg twice daily in clinical trials. TIVICAY was administered without regard to food in these trials.

Table 6. Dolutegravir Steady-State Pharmacokinetic Parameter Estimates in HIV-1–Infected Adults

Parameter	50 mg Once Daily Geometric Mean ^a (%CV)	50 mg Twice Daily Geometric Mean ^b (%CV)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (mcg.h/mL)	53.6 (27)	75.1 (35)
C _{max} (mcg/mL)	3.67 (20)	4.15 (29)
C _{min} (mcg/mL)	1.11 (46)	2.12 (47)

^a Based on population pharmacokinetic analyses using data from SPRING-1 and SPRING-2.

^b Based on population pharmacokinetic analyses using data from VIKING (ING112961) and VIKING-3.

Absorption: Following oral administration of dolutegravir, peak plasma concentrations were observed 2 to 3 hours postdose. With once-daily dosing, pharmacokinetic steady state is achieved within approximately 5 days with average accumulation ratios for AUC, $C_{\max}$, and $C_{24\text{ h}}$ ranging from 1.2 to 1.5.

Dolutegravir plasma concentrations increased in a less than dose-proportional manner above 50 mg. Dolutegravir is a P-glycoprotein substrate in vitro. The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established.

Effects of Food on Oral Absorption: TIVICAY may be taken with or without food. Food increased the extent of absorption and slowed the rate of absorption of dolutegravir. Low-, moderate-, and high-fat meals increased dolutegravir $AUC_{(0-\infty)}$ by 33%, 41%, and 66%; increased $C_{\max}$ by 46%, 52%, and 67%; and prolonged $T_{\max}$ to 3, 4, and 5 hours from 2 hours under fasted conditions, respectively.

Distribution: Dolutegravir is highly bound ($\geq 98.9\%$) to human plasma proteins based on in vivo data and binding is independent of plasma concentration of dolutegravir. The apparent volume of distribution (V_d/F) following 50-mg once-daily administration is estimated at 17.4 L based on a population pharmacokinetic analysis.

Cerebrospinal Fluid (CSF): In 11 treatment-naïve subjects on dolutegravir 50 mg daily plus abacavir/lamivudine, the median dolutegravir concentration in CSF was 18 ng/mL (range: 4 ng/mL to 232 ng/mL) 2 to 6 hours postdose after 2 weeks of treatment. The clinical relevance of this finding has not been established.

Metabolism and Elimination: Dolutegravir is primarily metabolized via UGT1A1 with some contribution from CYP3A. After a single oral dose of [^{14}C] dolutegravir, 53% of the total oral dose was excreted unchanged in feces. Thirty-one percent of the total oral dose was excreted in urine, represented by an ether glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0% of total dose), and its hydrolytic N-dealkylation product (3.6% of total dose). Renal elimination of unchanged drug was low ($<1\%$ of the dose).

Dolutegravir has a terminal half-life of approximately 14 hours and an apparent clearance (CL/F) of 1.0 L/h based on population pharmacokinetic analyses.

Polymorphisms in Drug-Metabolizing Enzymes: In a meta-analysis of healthy subject trials, subjects with UGT1A1 ($n = 7$) genotypes conferring poor dolutegravir metabolism had a 32% lower clearance of dolutegravir and 46% higher AUC compared with subjects with genotypes associated with normal metabolism via UGT1A1 ($n = 41$).

Specific Populations: Hepatic Impairment: Dolutegravir is primarily metabolized and eliminated by the liver. In a trial comparing 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score B) with 8 matched healthy controls, exposure of dolutegravir from a single 50-mg dose was similar between the 2 groups. No dosage adjustment is necessary for patients with mild

to moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score A or B). The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C) on the pharmacokinetics of dolutegravir has not been studied. Therefore, TIVICAY is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment.

HBV/HCV Co-infection: Population analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials indicated no clinically relevant effect of HCV co-infection on the pharmacokinetics of dolutegravir. There were limited data on HBV co-infection.

Renal Impairment: Renal clearance of unchanged drug is a minor pathway of elimination for dolutegravir. In a trial comparing 8 subjects with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min) with 8 matched healthy controls, AUC, C_{max}, and C₂₄ of dolutegravir were decreased by 40%, 23%, and 43%, respectively, compared with those in matched healthy subjects. The cause of this decrease is unknown. Population pharmacokinetic analysis using data from SAILING and VIKING-3 trials indicated that mild and moderate renal impairment had no clinically relevant effect on the exposure of dolutegravir. No dosage adjustment is necessary for treatment-naïve or treatment-experienced and INSTI-naïve patients with mild, moderate, or severe renal impairment or for INSTI-experienced patients (with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance) with mild or moderate renal impairment. Caution is warranted for INSTI-experienced patients (with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance [see *Microbiology (12.4)*] with severe renal impairment, as the decrease in dolutegravir concentrations may result in loss of therapeutic effect and development of resistance to TIVICAY or other coadministered antiretroviral agents. Dolutegravir has not been studied in patients requiring dialysis.

Gender: Population analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials indicated gender had no clinically relevant effect on the exposure of dolutegravir.

Race: Population analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials indicated race had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of dolutegravir.

Geriatric Patients: Population analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials indicated age had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of dolutegravir.

Pediatric Patients: The pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-1–infected children (n = 10) aged 12 to less than 18 years were similar to those observed in HIV-1–infected adults who received dolutegravir 50 mg once daily (Table 7) [see *Clinical Studies (14.2)*].

Table 7. Dolutegravir Steady-State Pharmacokinetic Parameters in Pediatric Subjects

Age/Weight	Dose of TIVICAY ^a	Dolutegravir Pharmacokinetic Parameter Estimates Geometric Mean (%CV)		
		C _{max} (mcg/mL) (n = 10)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (mcg.h/mL) (n = 10)	C ₂₄ (mcg/mL) (n = 10)
12 to <18 years and ≥40 kg ^a	50 mg once daily	3.49 (38)	46 (43)	0.90 (59)

^a One subject weighing 37 kg received TIVICAY 35 mg once daily.

Drug Interactions: Drug interaction trials were performed with TIVICAY and other drugs likely to be coadministered or commonly used as probes for pharmacokinetic interactions. As dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of other drugs dependent on hepatic metabolism (Table 8) [see *Drug Interactions (7.1)*], the primary focus of these drug interaction trials was to evaluate the effect of coadministered drug on dolutegravir (Table 9).

Dosing or regimen recommendations as a result of established and other potentially significant drug-drug interactions with TIVICAY are provided in Table 5 [see *Dosage and Administration (2.1)*, *Drug Interactions (7.3)*].

Table 8. Summary of Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Coadministered Drugs

Coadministered Drug(s) and Dose(s)	Dose of TIVICAY	n	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Pharmacokinetic Parameters of Coadministered Drug With/Without Dolutegravir No Effect = 1.00		
			C _{max}	AUC	C _τ or C ₂₄
Ethinyl estradiol 0.035 mg	50 mg twice daily	15	0.99 (0.91 to 1.08)	1.03 (0.96 to 1.11)	1.02 (0.93 to 1.11)
Methadone 16 to 150 mg	50 mg twice daily	11	1.00 (0.94 to 1.06)	0.98 (0.91 to 1.06)	0.99 (0.91 to 1.07)
Midazolam 3 mg	25 mg once daily	10	–	0.95 (0.79 to 1.15)	–
Norgestromin 0.25 mg	50 mg twice daily	15	0.89 (0.82 to 0.97)	0.98 (0.91 to 1.04)	0.93 (0.85 to 1.03)
Rilpivirine 25 mg once daily	50 mg once daily	16	1.10 (0.99 to 1.22)	1.06 (0.98 to 1.16)	1.21 (1.07 to 1.38)
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily	50 mg once daily	15	1.09 (0.97 to 1.23)	1.12 (1.01 to 1.24)	1.19 (1.04 to 1.35)

Table 9. Summary of Effect of Coadministered Drugs on the Pharmacokinetics of Dolutegravir

Coadministered Drug(s) and Dose(s)	Dose of TIVICAY	n	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Dolutegravir Pharmacokinetic Parameters With/Without Coadministered Drugs No Effect = 1.00		
			C _{max}	AUC	C _τ or C ₂₄
Atazanavir 400 mg once daily	30 mg once daily	12	1.50 (1.40 to 1.59)	1.91 (1.80 to 2.03)	2.80 (2.52 to 3.11)
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg once daily	30 mg once daily	12	1.34 (1.25 to 1.42)	1.62 (1.50 to 1.74)	2.21 (1.97 to 2.47)
Tenofovir 300 mg once daily	50 mg once daily	15	0.97 (0.87 to 1.08)	1.01 (0.91 to 1.11)	0.92 (0.82 to 1.04)
Darunavir/ritonavir 600/100 mg twice daily	30 mg once daily	15	0.89 (0.83 to 0.97)	0.78 (0.72 to 0.85)	0.62 (0.56 to 0.69)
Efavirenz 600 mg once daily	50 mg once daily	12	0.61 (0.51 to 0.73)	0.43 (0.35 to 0.54)	0.25 (0.18 to 0.34)
Etravirine 200 mg twice daily	50 mg once daily	16	0.48 (0.43 to 0.54)	0.29 (0.26 to 0.34)	0.12 (0.09 to 0.16)
Etravirine + darunavir/ritonavir 200 mg + 600/100 mg twice daily	50 mg once daily	9	0.88 (0.78 to 1.00)	0.75 (0.69 to 0.81)	0.63 (0.52 to 0.76)
Etravirine + lopinavir/ritonavir 200 mg + 400/100 mg twice daily	50 mg once daily	8	1.07 (1.02 to 1.13)	1.11 (1.02 to 1.20)	1.28 (1.13 to 1.45)
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg /100 mg twice daily	50 mg once daily	12	0.76 (0.63 to 0.92)	0.65 (0.54 to 0.78)	0.51 (0.41 to 0.63)
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily	30 mg once daily	15	1.00 (0.94 to 1.07)	0.97 (0.91 to 1.04)	0.94 (0.85 to 1.05)
Antacid (Maalox [®]) Simultaneous administration	50 mg single dose	16	0.28 (0.23 to 0.33)	0.26 (0.22 to 0.32)	0.26 (0.21 to 0.31)
Antacid (Maalox [®]) 2 hrs after dolutegravir	50 mg single dose	16	0.82 (0.69 to 0.98)	0.74 (0.62 to 0.90)	0.70 (0.58 to 0.85)
Multivitamin (One-A-Day [®]) Simultaneous administration	50 mg single dose	16	0.65 (0.54 to 0.77)	0.67 (0.55 to 0.81)	0.68 (0.56 to 0.82)
Omeprazole 40 mg once daily	50 mg single dose	12	0.92 (0.75 to 1.11)	0.97 (0.78 to 1.20)	0.95 (0.75 to 1.21)
Prednisone 60 mg once daily with taper	50 mg once daily	12	1.06 (0.99 to 1.14)	1.11 (1.03 to 1.20)	1.17 (1.06 to 1.28)
Rifampin ^a 600 mg once daily	50 mg twice daily	11	0.57 (0.49 to 0.65)	0.46 (0.38 to 0.55)	0.28 (0.23 to 0.34)
Rifampin ^b 600 mg once daily	50 mg twice daily	11	1.18 (1.03 to 1.37)	1.33 (1.15 to 1.53)	1.22 (1.01 to 1.48)

Rifabutin 300 mg once daily	50 mg once daily	9	1.16 (0.98 to 1.37)	0.95 (0.82 to 1.10)	0.70 (0.57 to 0.87)
Rilpivirine 25 mg once daily	50 mg once daily	16	1.13 (1.06 to 1.21)	1.12 (1.05 to 1.19)	1.22 (1.15 to 1.30)
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg twice daily	50 mg once daily	14	0.54 (0.50 to 0.57)	0.41 (0.38 to 0.44)	0.24 (0.21 to 0.27)
Telaprevir 750 mg every 8 hours	50 mg once daily	15	1.18 (1.11 to 1.26)	1.25 (1.19 to 1.31)	1.40 (1.29 to 1.51)
Boceprevir 800 mg every 8 hours	50 mg once daily	13	1.05 (0.96 to 1.15)	1.07 (0.95 to 1.20)	1.08 (0.91 to 1.28)

^a Comparison is rifampin taken with dolutegravir 50 mg twice daily compared with dolutegravir 50 mg twice daily.

^b Comparison is rifampin taken with dolutegravir 50 mg twice daily compared with dolutegravir 50 mg once daily.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action: Dolutegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral deoxyribonucleic acid (DNA) integration which is essential for the HIV replication cycle. Strand transfer biochemical assays using purified HIV-1 integrase and pre-processed substrate DNA resulted in IC₅₀ values of 2.7 nM and 12.6 nM.

Antiviral Activity in Cell Culture: Dolutegravir exhibited antiviral activity against laboratory strains of wild-type HIV-1 with mean EC₅₀ values of 0.5 nM (0.21 ng/mL) to 2.1 nM (0.85 ng/mL) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and MT-4 cells. Dolutegravir exhibited antiviral activity against 13 clinically diverse clade B isolates with a mean EC₅₀ of 0.52 nM in a viral integrase susceptibility assay using the integrase coding region from clinical isolates. Dolutegravir demonstrated antiviral activity in cell culture against a panel of HIV-1 clinical isolates (3 in each group of M clades A, B, C, D, E, F, and G, and 3 in group O) with EC₅₀ values ranging from 0.02 nM to 2.14 nM for HIV-1. Dolutegravir EC₅₀ values against 3 HIV-2 clinical isolates in PBMC assays ranged from 0.09 nM to 0.61 nM.

Antiviral Activity in Combination With Other Antiviral Agents: The antiviral activity of dolutegravir was not antagonistic when combined with the INSTI, raltegravir; non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), efavirenz or nevirapine; the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), abacavir or stavudine; the protease inhibitors (PIs), amprenavir or lopinavir; the CCR5 co-receptor antagonist, maraviroc; or the fusion inhibitor, enfuvirtide. Dolutegravir antiviral activity was not antagonistic when combined with the HBV reverse transcriptase inhibitor, adefovir, or with the antiviral, ribavirin.

Resistance: Cell Culture: Dolutegravir-resistant viruses were selected in cell culture starting from different wild-type HIV-1 strains and clades. Amino acid substitutions E92Q, G118R, S153F or Y, G193E or R263K emerged in different passages and conferred decreased susceptibility to dolutegravir of up to 4-fold. Passage of mutant viruses containing the Q148R or

Q148H substitutions selected for additional substitutions in integrase that conferred decreased susceptibility to dolutegravir (fold-change increase of 13 to 46). The additional integrase substitutions included T97A, E138K, G140S, and M154I. Passage of mutant viruses containing both G140S and Q148H selected for L74M, E92Q, and N155H.

Treatment-Naïve Subjects: No subjects in the dolutegravir 50-mg once-daily treatment arms of treatment-naïve trials SPRING-2 and SINGLE had a detectable decrease in susceptibility to dolutegravir or background NRTIs in the resistance analysis subset (n = 6 with HIV-1 RNA >400 copies/mL at failure or last visit through Week 48 and having resistance data). One additional subject in SINGLE with 275 copies/mL HIV-1 RNA had a treatment-emergent INSTI-resistance substitution (E157Q/P) detected at Week 24, but no corresponding decrease in dolutegravir susceptibility. No treatment-emergent genotypic resistance to the background regimen was isolated in the dolutegravir arm in either the SPRING-2 or SINGLE trials.

Treatment-Experienced, Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naïve Subjects: In SAILING, viruses from 5 of 15 subjects in the dolutegravir arm with post-baseline resistance data had evidence of treatment-emergent integrase substitutions (1 subject each with L74I/M, Q95Q/L, or V151V/I, and 2 subjects with R263K). However, none of these subjects' isolates had detectable phenotypic decreases in susceptibility to either dolutegravir or raltegravir. In the comparator raltegravir arm, 9 of 32 subjects with post-baseline resistance data had evidence of emergent INSTI-resistance substitutions (L74M, E92E/Q, Q95Q/R, T97A, G140A/S, Y143C/R, Q148H/R, V151I, N155H, E157E/Q, and G163G/R) and raltegravir phenotypic resistance.

Treatment-Experienced, Integrase Strand Transfer Inhibitor-Experienced Subjects: VIKING-3 examined the efficacy of dolutegravir 50 mg twice daily plus optimized background therapy in subjects with prior or current virologic failure on an INSTI- (elvitegravir or raltegravir) containing regimen.

Response by Baseline Genotype: Of the 183 subjects with baseline data, 30% harbored virus with a substitution at Q148, and 33% had no primary INSTI-resistance substitutions (T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R, Q148H/K/R and N155H) at baseline, but had historical genotypic evidence of INSTI-resistance substitutions, phenotypic evidence of elvitegravir or raltegravir resistance, or genotypic evidence of INSTI-resistance substitutions at screening.

Response rates by baseline genotype were analyzed using a subset of subjects who had reached Week 24, as well as those who discontinued or rebounded before Week 24 (n = 124) (Table 10). The response rate at Week 24 for subjects with only historic evidence of INSTI-resistance at baseline was 75% (33/44). The response rate at Week 24 to dolutegravir-containing regimens was 36% (13/36) when Q148 substitutions were present at baseline; Q148 was always present with additional INSTI-resistance substitutions. Diminished virologic responses (25% [7/28]) were observed when ≥ 3 of the following INSTI-resistance substitutions were present at baseline: L74I/M, E138A/D/K/T, G140A/S, Y143H/R, Q148H/R, E157Q, G163E/K/Q/R/S, or G193E/R.

Table 10. Response by Baseline Integrase Genotype in Subjects with Prior Experience to an Integrase Strand Transfer Inhibitor in VIKING-3

Baseline Genotype	Response at Week 24 (<50 copies/mL) Subset N = 124
Overall Response	64% (79/124)
N155H without a Q148 substitution	80% (16/20)
Y143C/H/R without a Q148 substitution	56% (10/18)
Q148H/R + G140A/S without additional INSTI-resistance substitutions	56% (10/18)
Q148H/R + ≥2 INSTI-resistance substitutions ^{a,b}	18% (3/17)

^a INSTI-resistance substitutions include L74I/M, E138A/D/K/T, G140A/S, Y143H/R, E157Q, G163E/K/Q/R/S, or G193E/R.

^b The most common pathway with Q148H/R + ≥2 INSTI-resistance substitutions had Q148+G140+E138 substitutions (n = 12).

Response by Baseline Phenotype: Response rates by baseline phenotype were analyzed using a subset of subjects who had reached Week 24, as well as those who discontinued or rebounded before Week 24 (n = 120) (See Table 11). These baseline phenotypic groups are based on subjects enrolled in VIKING-3 and are not meant to represent definitive clinical susceptibility cut points for dolutegravir. The data are provided to guide clinicians on the likelihood of virologic success based on pretreatment susceptibility to dolutegravir in INSTI-resistant patients.

Table 11. Response by Baseline Dolutegravir Phenotype (Fold-Change From Reference) in Subjects With Prior Experience to an Integrase Strand Transfer Inhibitor in VIKING-3

Baseline Dolutegravir Phenotype (Fold-Change From Reference)	Response at Week 24 (<50 copies/mL) Subset N = 120
Overall Response	63% (75/120)
<3-fold change	72% (63/87)
3- <10-fold change	42% (10/24)
≥10-fold change	22% (2/9)

Integrase Strand Transfer Inhibitor Treatment-Emergent Resistance: There were 40 subjects on the dolutegravir twice-daily regimen in VIKING-3 with HIV-1 RNA >400 copies/mL at Week 24, the failure timepoint, or the last timepoint on trial who were included in the Week 24 resistance analysis set. In the Week 24 resistance analysis set, 45% (18/40) of the subjects had treatment-emergent INSTI-resistance substitutions in their isolates. The most common treatment-emergent INSTI-resistance substitution was T97A. Other frequently emergent INSTI-resistance substitutions included E138K or A, G140S or A, or Q148H or R or

K; substitutions at Q148 were detected in subjects with changes documented at or prior to enrollment in the trial. Substitutions L74M, E92Q, Y143H or C, S147G, V151A, M154I, and N155H each emerged in 1 or 2 subjects' isolates. At failure, the median dolutegravir fold-change from reference was 23-fold (range: 0.92 to 209) for isolates with emergent INSTI-resistance substitutions (n = 18).

Resistance to one or more background drugs in the dolutegravir twice-daily regimen also emerged in 30% (12/40) of the subjects in the Week 24 resistance analysis set.

Cross-Resistance: Site-Directed Integrase Strand Transfer Inhibitor-Resistant Mutant HIV-1 and HIV-2 Strains: The susceptibility of dolutegravir was tested against 60 INSTI-resistant site-directed mutant HIV-1 viruses (28 with single substitutions and 32 with 2 or more substitutions) and 6 INSTI-resistant site-directed mutant HIV-2 viruses. The single INSTI-resistance substitutions T66K, I151L, and S153Y conferred a >2-fold decrease in dolutegravir susceptibility (range: 2.3-fold to 3.6-fold from reference). Combinations of multiple substitutions T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R or K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, and substitutions at E138/G140/Q148 showed a >2-fold decrease in dolutegravir susceptibility (range: 2.5-fold to 21-fold from reference). In HIV-2 mutants, combinations of substitutions A153G/N155H/S163G and E92Q/T97A/N155H/S163D conferred 4-fold decreases in dolutegravir susceptibility, and E92Q/N155H and G140S/Q148R showed 8.5-fold and 17-fold decreases in dolutegravir susceptibility, respectively.

Reverse Transcriptase Inhibitor- and Protease Inhibitor-Resistant Strains: Dolutegravir demonstrated equivalent antiviral activity against 2 NNRTI-resistant, 3 NRTI-resistant, and 2 PI-resistant HIV-1 mutant clones compared with the wild-type strain.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis: Two-year carcinogenicity studies in mice and rats were conducted with dolutegravir. Mice were administered doses of up to 500 mg/kg, and rats were administered doses of up to 50 mg/kg. In mice, no significant increases in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest doses tested, resulting in dolutegravir AUC exposures approximately 14-fold higher than those in humans at the recommended dose of 50 mg twice daily. In rats, no increases in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest dose tested, resulting in dolutegravir AUC exposures 10-fold and 15-fold higher in males and females, respectively, than those in human at the recommended dose of 50 mg twice daily.

Mutagenesis: Dolutegravir was not genotoxic in the bacterial reverse mutation assay, mouse lymphoma assay, or in the in vivo rodent micronucleus assay.

Impairment of Fertility: In a study conducted in rats, there were no effects on mating or fertility with dolutegravir up to 1,000 mg/kg/day. This dose is associated with an exposure that is approximately 24 times higher than the exposure in humans at the recommended dose of 50 mg twice daily.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of TIVICAY is based on analyses of data from 2 trials, SPRING-2 (ING113086) and SINGLE (ING114467), in treatment-naïve, HIV-1-infected subjects (n = 1,641); one trial, SAILING (ING111762), in treatment-experienced, INSTI-naïve HIV-1-infected subjects (n = 715); and from VIKING-3 (ING112574) trial in INSTI-experienced HIV-1-infected subjects (n = 183). The use of TIVICAY in pediatric patients aged 12 years and older is based on evaluation of safety, pharmacokinetics, and efficacy through 24 weeks in a multi-center, open-label trial in subjects (n = 23) without INSTI resistance.

14.1 Adult Subjects

Treatment-Naïve Subjects: The efficacy of TIVICAY in HIV-1-infected treatment-naïve adults is based on the analyses of 48-week data from 2 randomized, international, multicenter, double-blind, active-controlled trials, SPRING-2 and SINGLE.

In SPRING-2, 822 subjects were randomized and received at least 1 dose of either TIVICAY 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily, both in combination with fixed-dose dual NRTI treatment (either abacavir sulfate and lamivudine [EPZICOM] or emtricitabine/tenofovir [TRUVADA]). There were 808 subjects included in the efficacy and safety analyses. At baseline, the median age of subjects was 36 years, 13% female, 15% non-white, 11% had hepatitis B and/or C virus co-infection, 2% were CDC Class C (AIDS), 28% had HIV-1 RNA >100,000 copies/mL, 48% had CD4+ cell count <350 cells/mm³, and 39% received EPZICOM; these characteristics were similar between treatment groups.

In SINGLE, 833 subjects were randomized and received at least 1 dose of either TIVICAY 50 mg once daily with fixed-dose abacavir sulfate and lamivudine (EPZICOM) or fixed-dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir (ATRIPLA). At baseline, the median age of subjects was 35 years, 16% female, 32% non-white, 7% had hepatitis C co-infection (hepatitis B virus co-infection was excluded), 4% were CDC Class C (AIDS), 32% had HIV-1 RNA >100,000 copies/mL, and 53% had CD4+ cell count <350 cells/mm³; these characteristics were similar between treatment groups.

Week 48 outcomes for SPRING-2 and SINGLE are provided in Table 12. Side-by-side tabulation is to simplify presentation; direct comparisons across trials should not be made due to differing trial designs.

Table 12. Virologic Outcomes of Randomized Treatment in SPRING-2 and SINGLE at Week 48 (Snapshot Algorithm)

	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg Once Daily + 2 NRTIs (N = 403)	Raltegravir 400 mg Twice Daily + 2 NRTIs (N = 405)	TIVICAY 50 mg + EPZICOM Once Daily (N = 414)	ATRIPLA Once Daily (N = 419)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	88%	86%	88%	81%
Treatment difference ^a	2.6% (95% CI: -1.9%, 7.2%)		7.4% (95% CI: 2.5%, 12.3%)	
Virologic nonresponse^b	5%	7%	5%	6%
No virologic data at Week 48 window	7%	7%	7%	13%
Reasons				
Discontinued study/study drug due to adverse event or death ^c	2%	1%	2%	10%
Discontinued study/study drug for other reasons ^d	5%	6%	5%	3%
Missing data during window but on study	0	0	0	<1%
Proportion (%) of Subjects With HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48 by Baseline Category				
Plasma viral load (copies/mL)				
≤100,000	91%	90%	90%	83%
>100,000	82%	75%	83%	76%
Gender				
Male	89%	86%	88%	82%
Female	84%	82%	85%	75%
Race				
White	88%	86%	90%	84%
Non-white	85%	85%	84%	74%

^a Adjusted for pre-specified stratification factors.

^b Includes subjects who changed BR to new class or changed BR not permitted per protocol or due to lack of efficacy prior to Week 48 (for SPRING-2 only), subjects who discontinued prior to Week 48 for lack or loss of efficacy, and subjects who were HIV-1 RNA ≥50 copies/mL in the Week 48 window.

^c Includes subjects who discontinued due to an adverse event or death at any time point from Day 1 through the Week 48 window if this resulted in no virologic data on treatment during the Week 48 window.

^d Other includes reasons such as withdrew consent, loss to follow-up, moved, and protocol deviation.

SPRING-2: Virologic outcomes were also comparable across baseline characteristics including CD4+ cell count, age, and use of EPZICOM or TRUVADA as NRTI background regimen. The median change in CD4+ cell counts from baseline for both groups was +230 cells/mm³ at 48 weeks.

SINGLE: Treatment differences were maintained across baseline characteristics including HIV-1 RNA, CD4+ cell count, age, gender, and race.

The adjusted mean changes in CD4+ cell counts from baseline were 267 cells/mm³ in the group receiving TIVICAY + EPZICOM and 208 cells/mm³ for the ATRIPLA group at 48 weeks. The adjusted difference between treatment arms and 95% CI was 58.9 cells/mm³ (33.4 cells/mm³, 84.4 cells/mm³) (adjusted for pre-specified stratification factors: baseline HIV-1 RNA, baseline CD4+ cell count, and multiplicity).

Treatment-Experienced, Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naïve Subjects: In the international, multicenter, double-blind trial (SAILING), 719 HIV-1- infected, antiretroviral treatment-experienced adults were randomized and received either TIVICAY 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily with investigator selected background regimen consisting of up to 2 agents, including at least 1 fully active agent. There were 715 subjects included in the efficacy and safety analyses. At baseline, the median age was 43 years, 32% were female, 49% non-white, 16% had hepatitis B and/or C virus co-infection, 46% were CDC Class C (AIDS), 20% had HIV-1 RNA >100,000 copies/mL, and 72% had CD4+ cell count <350 cells/mm³; these characteristics were similar between treatment groups. All subjects had at least 2-class antiretroviral treatment resistance, and 49% of subjects had at least 3-class antiretroviral treatment resistance at baseline. Week 24 outcomes for SAILING are shown in Table 13.

Table 13. Virologic Outcomes of Randomized Treatment in SAILING at 24 Weeks (Snapshot Algorithm)

	TIVICAY 50 mg Once Daily + BR ^a (N = 354)	Raltegravir 400 mg Twice Daily + BR ^a (N = 361)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	79%	70%
Adjusted ^b treatment difference	9.7% (95% CI: 3.4%, 15.9%)	
Virologic nonresponse	15%	24%
No virologic data at Week 24 window	6%	6%
Reasons		
Discontinued study/study drug due to adverse event or death	2%	2%
Discontinued study/study drug for other reasons ^c	3%	3%
Missing data during window but on study	<1%	<1%
Proportion (%) With HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 24 by Baseline Category		
Plasma viral load (copies/mL)		
≤50,000 copies/mL	83%	77%
>50,000 copies/mL	70%	53%
Background regimen		
No darunavir use or use of darunavir with primary PI substitutions	79%	67%
Use of darunavir without primary PI substitutions	80%	81%
Gender		
Male	78%	70%
Female	83%	69%
Race		
White	79%	69%
Non-white	80%	71%

^a BR = Background regimen. Background regimen was restricted to ≤2 antiretroviral treatments with at least 1 fully active agent.

^b Adjusted for pre-specified stratification factors.

^c Other includes reasons such as withdrew consent, loss to follow-up, moved, and protocol deviation.

Treatment differences were maintained across the baseline characteristics including CD4+ cell count and age.

The mean changes in CD4+ cell counts from baseline were 114 cells/mm³ in the group receiving TIVICAY and 106 cells/mm³ in the raltegravir group.

Treatment-Experienced, Integrase Strand Transfer Inhibitor-Experienced Subjects: VIKING-3 examined the effect of TIVICAY 50 mg twice daily over 7 days of

functional monotherapy, followed by optimized background therapy with continued treatment of TIVICAY 50 mg twice daily.

In the multicenter, open-label, single-arm VIKING-3 trial, 183 HIV-1-infected, antiretroviral treatment-experienced adults with virological failure and current or historical evidence of raltegravir and/or elvitegravir resistance received TIVICAY 50 mg twice daily with the current failing background regimen for 7 days, then received TIVICAY with optimized background therapy from Day 8. A total of 183 subjects enrolled: 133 subjects with INSTI resistance at screening and 50 subjects with only historical evidence of resistance (and not at screening). At baseline, median age of subjects was 48 years; 23% were female, 29% non-white, and 20% had hepatitis B and/or C virus co-infection. Median baseline CD4⁺ cell count was 140 cells/mm³, median duration of prior antiretroviral treatment was 13 years, and 56% were CDC Class C. Subjects showed multiple-class antiretroviral treatment resistance at baseline: 79% had ≥ 2 NRTI, 75% ≥ 1 NNRTI, and 71% ≥ 2 PI major substitutions; 62% had non-R5 virus.

Mean reduction from baseline in HIV-1 RNA at Day 8 (primary endpoint) was 1.4 log₁₀ (95% CI: 1.3 log₁₀, 1.5 log₁₀). Response at Week 24 was affected by baseline INSTI substitutions [see Microbiology (12.4)].

After the functional monotherapy phase, subjects had the opportunity to re-optimize their background regimen when possible. Week 24 virologic outcomes for VIKING-3 are shown in Table 14.

Table 14. Virologic Outcomes of Treatment of VIKING-3 at 24 Weeks (Snapshot Algorithm)

	TIVICAY 50 mg Twice Daily + Optimized Background Therapy (N = 114)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	63%
Virologic nonresponse	32%
No virologic data at Week 24 Reasons Discontinued study/study drug due to adverse event or death	4%
Proportion (%) With HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 24 by Baseline Category	
Gender	
Male	64%
Female	60%
Race	
White	67%
Non-white	52%

Subjects harboring virus with Q148 and with additional Q148-associated secondary substitutions also had a reduced response at Week 24 in a stepwise fashion [see Microbiology (12.4)].

The median change in CD4+ cell count from baseline was 65 cells/mm³ at Week 24.

14.2 Pediatric Subjects

IMPAACT P1093 is a Phase 1/2, 48-week, multicenter, open-label trial to evaluate the pharmacokinetic parameters, safety, tolerability, and efficacy of TIVICAY in combination treatment regimens in HIV-1-infected infants, children, and adolescents.

The initial dose-finding stage included intensive pharmacokinetic evaluation in 10 INSTI-naïve subjects (aged 12 to 18 years). Dose selection was based upon achieving similar dolutegravir plasma exposure and trough concentration as seen in adults. After dose selection, an additional 13 subjects were enrolled for evaluation of long-term safety, tolerability, and efficacy.

These 23 subjects had a mean age of 14 years (range: 12 to 17), were 78% female and 52% black. At baseline, mean plasma HIV-1 RNA was 4.3 log₁₀ copies/mL, median CD4+ cell count was 466 cells/mm³ (range: 11 to 1,025), and median CD4+% was 22% (range: 1% to 39%). Overall, 17% had baseline plasma HIV-1 RNA >50,000 copies/mL and 39% had a CDC HIV clinical classification of category C. Most subjects had previously used at least 1 NNRTI (52%) or 1 PI (78%).

At 24 weeks, 70% of subjects treated with TIVICAY once daily (35 mg: n = 4, 50 mg: n = 19) plus optimized background therapy achieved a viral load <50 copies/mL. The median CD4+ cell count (percent) increase from baseline to Week 24 was 63 cells/mm³ (5%).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

TIVICAY Tablets, 50 mg, are yellow, round, film-coated, biconvex tablets debossed with SV 572 on one side and 50 on the other side.

Bottle of 30 tablets with child-resistant closure NDC 49702-228-13.

Store at 25°C (77°F); excursions permitted 15° to 30°C (59° to 86°F) [See USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved Patient Labeling (Patient Information).

Drug Interactions: TIVICAY should not be coadministered with dofetilide because interactions between these drugs can result in potentially life-threatening adverse events [see *Contraindications (4)*].

Hypersensitivity Reactions: Patients should be advised to immediately contact their healthcare provider if they develop rash. Instruct patients to immediately stop taking TIVICAY and other suspect agents, and seek medical attention if they develop a rash associated with any of the following symptoms, as it may be a sign of a more serious reaction such as severe hypersensitivity: fever; generally ill feeling; extreme tiredness; muscle or joint aches; blisters or peeling of the skin; oral blisters or lesions; eye inflammation; facial swelling; swelling of the eyes, lips, tongue, or mouth; breathing difficulty; and/or signs and symptoms of liver problems (e.g., yellowing of the skin or whites of the eyes, dark or tea-colored urine, pale-colored stools or bowel movements, nausea, vomiting, loss of appetite, or pain, aching, or sensitivity on the right side below the ribs). Patients should understand that if hypersensitivity occurs, they will be

closely monitored, laboratory tests will be ordered, and appropriate therapy will be initiated. Patients should also be told that it is very important that they remain under a physician's care during treatment with TIVICAY [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Effects on Serum Liver Biochemistries in Patients With Hepatitis B or C Co-infection: Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of TIVICAY and should be advised that they are recommended to have laboratory testing before and during therapy [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Fat Redistribution: Patients should be informed that redistribution or accumulation of body fat may occur in patients receiving antiretroviral therapy and that the cause and long-term health effects of these conditions are not known at this time [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Immune Reconstitution Syndrome: In some patients with advanced HIV infection, signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started. It is believed that these symptoms are due to an improvement in the body's immune response, enabling the body to fight infections that may have been present with no obvious symptoms. Patients should be advised to inform their healthcare provider immediately of any symptoms of infection [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Information About HIV-1 Infection: TIVICAY is not a cure for HIV-1 infection and patients may continue to experience illnesses associated with HIV-1 infection, including opportunistic infections. Patients must remain on continuous HIV therapy to control HIV infection and decrease HIV-related illness. Patients should be told that sustained decreases in plasma HIV RNA have been associated with a reduced risk of progression to AIDS and death. Patients should remain under the care of a physician when using TIVICAY.

Patients should be informed to take all HIV medications exactly as prescribed.

Patients should be advised to avoid doing things that can spread HIV-1 infection to others.

- **Do not re-use or share needles or other injection equipment.**
- **Do not share personal items that can have blood or body fluids on them, like toothbrushes and razor blades.**
- Continue to practice safe sex by using a latex or polyurethane condom to lower the chance of sexual contact with semen, vaginal secretions, or blood.
- Female patients should be advised not to breastfeed because it is not known if TIVICAY can be passed to the baby in your breast milk and whether it could harm the baby. Mothers with HIV-1 should not breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in the breast milk.

Physicians should instruct their patients to read the Patient Information before starting TIVICAY and to reread it each time the prescription is renewed. Patients should be instructed to inform their physician or pharmacist if they develop any unusual symptom, or if any known symptom persists or worsens.

Physicians should instruct their patients that if they miss a dose, they should take it as soon as they remember. If they do not remember until it is within 4 hours of the time for the next dose, they should be instructed to skip the missed dose and go back to the regular schedule. Patients should not double their next dose or take more than the prescribed dose.

TIVICAY and EPZICOM are registered trademarks of ViiV Healthcare.

The other brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of ViiV Healthcare. The makers of these brands are not affiliated with and do not endorse ViiV Healthcare or its products.

Manufactured for:



ViiV Healthcare

Research Triangle Park, NC 27709

by:



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

©2013, ViiV Healthcare. All rights reserved.

TVC:1PI

PHARMACIST-DETACH HERE AND GIVE INSTRUCTIONS TO PATIENT

Patient Information
TIVICAY® (TIV-eh-kay)
(dolutegravir)
Tablets

Read this Patient Information before you start taking TIVICAY and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is TIVICAY?

TIVICAY is a prescription HIV medicine that is used with other antiretroviral medicines to treat Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) infections in adults and children 12 years of age and older and weighing at least 88 pounds.

HIV-1 is the virus that causes Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

It is not known if TIVICAY is safe and effective in children under 12 years of age or who weigh less than 88 pounds.

When used with other HIV-1 medicines to treat HIV-1 infection, TIVICAY may help:

- Reduce the amount of HIV-1 in your blood. This is called “viral load”.
- Increase the number of white blood cells called CD4+ (T) cells in your blood, which help fight off other infections.
- Reduce the amount of HIV-1 and increase the CD4+ (T) cell in your blood which may help improve your immune system. This may reduce your risk of death or getting infections that can happen when your immune system is weak (opportunistic infections).

TIVICAY does not cure HIV-1 infection or AIDS. You must stay on continuous HIV-1 therapy to control HIV-1 infection and decrease HIV-related illnesses.

Avoid doing things that can spread HIV-1 infection to others.

- Do not share or re-use needles or other injection equipment.

- Do not share personal items that can have blood or body fluids on them, like toothbrushes and razor blades.
- Do not have any kind of sex without protection. Always practice safe sex by using a latex or polyurethane condom to lower the chance of sexual contact with any body fluids such as semen, vaginal secretions, or blood.

Ask your healthcare provider if you have any questions about how to prevent passing HIV to other people.

Who should not take TIVICAY?

Do not take TIVICAY if you take dofetilide. Taking TIVICAY and dofetilide can cause side effects that may be life-threatening.

What should I tell my healthcare provider before taking TIVICAY?

Before you take TIVICAY, tell your healthcare provider if you:

- have ever had an allergic reaction to TIVICAY
- have or had liver problems, including hepatitis B or C infection
- have any other medical condition
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if TIVICAY will harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant while taking TIVICAY.

Pregnancy Registry. There is a pregnancy registry for women who take antiviral medicines during pregnancy. The purpose of the registry is to collect information about the health of you and your baby. Talk to your healthcare provider about how you can take part in this registry.

- are breastfeeding or plan to breastfeed. **Do not breastfeed if you take TIVICAY.**
 - You should not breastfeed if you have HIV-1 because of the risk of passing HIV-1 to your baby.
 - It is not known if TIVICAY passes into your breast milk.
 - Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby.

Tell your healthcare provider about the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements.

TIVICAY and other medicines may affect each other causing side effects. TIVICAY may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how TIVICAY works.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- other HIV-1 medicines including: efavirenz (SUSTIVA®), etravirine (INTELENCE®), fosamprenavir (LEXIVA®)/ritonavir (NORVIR®), nevirapine (VIRAMUNE®), or tipranavir (APTIVUS®)/ritonavir (NORVIR®).
- antacids or laxatives that contain aluminum, magnesium or calcium, sucralfate (CARAFATE®), iron or calcium supplements, or buffered medicines. TIVICAY should be taken at least 2 hours before or 6 hours after you take these medicines.
- anti-seizure medicines:
 - oxcarbazepine (TRILEPTAL®)
 - phenytoin (DILANTIN®, DILANTIN®-125, PHENYTEK®)
 - phenobarbital (LUMINAL®)
 - carbamazepine (CARBATROL®, EQUETRO®, TEGRETOL®, TEGRETOL®-XR, TERIL®, EPITOL®)
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
- a medicine that contains metformin
- rifampin (RIFATER®, RIFAMATE®, RIMACTANE®, RIFADAN®)

Ask your healthcare provider or pharmacist if you are not sure if your medicine is one that is listed above.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take TIVICAY?

- Take TIVICAY exactly as your healthcare provider tells you.
- Do not change your dose or stop taking TIVICAY without talking with your healthcare provider.
- Stay under the care of a healthcare provider while taking TIVICAY.
- You can take TIVICAY with or without food.
- If you miss a dose of TIVICAY, take it as soon as you remember. If it is within 4 hours of your next dose, skip the missed dose and take the next dose at your regular time. Do not take 2 doses at the same time. If you are not sure about your dosing, call your healthcare provider.
- If you take too much TIVICAY, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.
- Do not run out of TIVICAY. The virus in your blood may become resistant to other HIV-1 medicines if TIVICAY is stopped for even a short time. When your supply starts to run low, get more from your healthcare provider or pharmacy.

What are the possible side effects of TIVICAY?

TIVICAY may cause serious side effects, including:

- **Allergic reactions.** Call your healthcare provider right away if you develop a rash with TIVICAY. **Stop taking TIVICAY and get medical help right away if you:**
 - **develop a rash with any of the following signs or symptoms**
 - o fever
 - o generally ill feeling
 - o extreme tiredness
 - o muscle or joint aches
 - o blisters or sores in mouth
 - o blisters or peeling of the skin
 - o redness or swelling of the eyes
 - o swelling of the mouth, face, lips, or tongue
 - o problems breathing
 - **develop any of the following signs or symptoms of liver problems:**
 - o yellowing of the skin or whites of the eyes
 - o dark or tea-colored urine
 - o pale-colored stools or bowel movements
 - o nausea or vomiting
 - o loss of appetite
 - o pain, aching, or tenderness on the right side below the ribs
- **Changes in liver tests.** People with a history of hepatitis B or C virus may have an increased risk of developing new or worsening changes in certain liver tests during treatment with TIVICAY. Your healthcare provider may do tests to check your liver function before and during treatment with TIVICAY.
- **Changes in body fat** can happen in people who take HIV-1 medicines. These changes may include increased amount of fat in the upper back and neck (“buffalo hump”), breast, and around the middle of your body (trunk). Loss of fat from the legs, arms, and face may also happen. The exact cause and long-term health effects of these problems are not known.
- **Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when you start taking HIV-1 medicines. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Tell your healthcare provider right away if you start having new symptoms after starting your HIV-1 medicine.

The most common side effects of TIVICAY include:

- trouble sleeping
- headache

Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of TIVICAY. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store TIVICAY?

- Store TIVICAY at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep TIVICAY and all medicines out of the reach of children.

General information about TIVICAY

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use TIVICAY for a condition for which it was not prescribed. Do not give TIVICAY to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about TIVICAY that is written for health professionals.

For more information call 1-877-844-8872 or go to www.TIVICAY.com.

What are the ingredients in TIVICAY?

Active ingredient: dolutegravir sodium

Inactive ingredients: d-mannitol, microcrystalline cellulose, povidone K29/32, sodium starch glycolate, and sodium stearyl fumarate. The tablet film-coating contains the inactive ingredients iron oxide yellow, macrogol/PEG, polyvinyl alcohol-part hydrolyzed, talc, and titanium dioxide.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured for:



ViiV Healthcare

Research Triangle Park, NC 27709

by:



GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

Month year

TVC:1PIL

©2013, ViiV Healthcare. All rights reserved.

TIVICAY and LEXIVA are registered trademarks of ViiV Healthcare.

The brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of ViiV Healthcare. The makers of these brands are not affiliated with and do not endorse ViiV Healthcare or its products.

添付文書の重要点（ハイライト）

以下の重要点（ハイライト）には、テビケイを安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報は盛り込まれていない。テビケイの添付文書（全文）を参照すること。

テビケイ（ドルテグラビル）経口錠

米国での初回承認日：2013 年

効能・効果

テビケイは、成人及び年齢 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児の患者に対するヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染症を適応とする HIV-1 インテグラーゼストランドトランスファー阻害剤（INSTI）であり、他の抗レトロウイルス薬を併用して用いる。（1）

テビケイによる治療を開始する前に、以下の点を考慮すること：

- Q148 の INSTI 耐性変異に加えて、L74I/M、E138A/D/K/T、G140A/S、Y143H/R、E157Q、G163E/K/Q/R/S、又は G193E/R を含む 2 ヶ所以上の追加の INSTI 耐性変異を有し、テビケイ 50 mg が 1 日 2 回投与された被験者においては、ウイルス学的効果が乏しかった（12.4）。

用法・用量

食事の有無にかかわらず投与できる。（2）

成人患者集団	推奨用量
抗 HIV 薬による治療経験がない、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが INSTI の投与経験がない	50 mg 1 日 1 回
抗 HIV 薬による治療経験がない、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが INSTI の投与経験がなく、以下の強力な UGT1A/CYP3A 誘導剤と併用する場合：エファビレンツ、ホスアンプレナビル／リトナビル、tipranavir／リトナビル、又はリファンピシン	50 mg 1 日 2 回
INSTI の投与経験があり、特定の INSTI に関連する耐性変異を有する又は臨床的に INSTI 耐性を有する疑いがある ^a （12.4）	50 mg 1 日 2 回

^a 可能であれば、代謝酵素を誘導する薬剤を含まない他の組合せを推奨する。

小児患者：（年齢 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上で、抗 HIV 薬による治療経験がない、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが INSTI の投与経験がない）（2.2）

- テビケイの推奨用量は 50 mg 1 日 1 回である。
- エファビレンツ、ホスアンプレナビル／リトナビル、tipranavir／リトナビル、又はリファンピシンを併用する場合、テビケイの用量は 50 mg 1 日 2 回とする。

剤形及び含量

錠剤：50 mg（3）

禁忌

Dofetilide との併用は禁忌である。（4）

警告及び使用上の注意

- 発疹、全身症状、時として肝機能障害を含む臓器機能不全を特徴とする過敏症が報告されている。治療の中止が遅れると、生命を脅かす症状となる恐れがあるため、過敏症の症状又は徴候が発現した場合には、直ちにテビケイ及び他の関連が疑われる薬剤の投与を中止すること。テビケイによる過敏症の既往のある患者に対しては、テビケイを使用しないこと。（5.1）
- B 型又は C 型肝炎を基礎疾患にもつ患者は、テビケイの使用に伴い、悪化に対するリスクが増

加する、又はトランスアミナーゼ上昇を発現する恐れがある。B 型又は C 型肝炎を含む肝疾患を基礎疾患にもつ患者においては、治療開始前に適切な臨床検査を実施し、テビケイによる治療中は肝毒性を観察することが推奨される。(5.2)

- 抗レトロウイルス薬の併用療法を受けている患者において、体脂肪の再分布／蓄積及び免疫再構築症候群が報告されている。(5.3、5.4)

副作用

成人を対象とした試験のいずれかでテビケイを投与された成人患者において、中等度から重度で、発現頻度が 2%以上の最もよくみられる副作用は、不眠症及び頭痛である。(6.1)

副作用が疑われる場合は、ViiV Healthcare社(1-877-844-8872)又はFDA(1-800-FDA-1088、もしくは[www.fda.gov/medwatch.](http://www.fda.gov/medwatch))に連絡すること。

薬物相互作用

- 代謝酵素を誘導する薬剤はドルテグラビルの血漿中濃度を低下させる可能性がある。(7.2、7.3)
- テビケイは、カチオン含有制酸剤又は緩下剤、スクラルファート、経口鉄剤、経口カルシウム剤、又は緩衝化剤の投与 2 時間前、又は 6 時間後に服用すること。(7.3)

特別な患者集団への投与

- 妊娠：妊娠中は、潜在的有益性が潜在的危険性を正当化できる場合に限りテビケイを使用すること。(8.1)
- 授乳婦：HIV 感染の可能性があるため、授乳は推奨されない。(8.3)
- 小児患者：12 歳未満又は体重 40 kg 未満の小児患者、もしくは INSTI の投与経験があり、他の INSTI (ラルテグラビル、エルビテグラビル) に対して耐性が確認された、又は臨床的に耐性が疑われる小児患者におけるテビケイの安全性及び有効性は確立していない。(8.4)

患者への情報提供及び FDA が承認した患者向け説明文書については、17 項を参照すること。

改訂：2013 年 8 月

添付文書（全文）：目次*

1 効能・効果

2 用法・用量

2.1 成人患者

2.2 小児患者

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症

5.2 B型又はC型肝炎重複感染患者における肝機能検査値への影響

5.3 体脂肪の再分布

5.4 免疫再構築症候群

6 副作用

6.1 成人被験者に対する臨床試験の成績

6.2 小児被験者に対する臨床試験の成績

7 薬物相互作用

7.1 他の薬剤の薬物動態に及ぼすドルテグラビルの影響

7.2 ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす他の薬剤の影響

7.3 薬物相互作用試験結果及びその他の重要な薬物相互作用の可能性

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

8.3 授乳婦

8.4 小児への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 肝機能障害

8.7 腎機能障害

10 過量投与

11 組成・性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

12.4 ウイルス学

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性、生殖能障害

14 臨床試験

14.1 成人被験者

14.2 小児被験者

16 供給／保管及び取扱い方法

17 患者への情報提供

*添付文書（全文）内で省略された項目又は下位項目は記載していない。

添付文書（全文）：

1 効能・効果

デビケイ[®]は、成人及び年齢 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児に対するヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染症の治療薬として、他の抗レトロウイルス薬との併用により投与する。

デビケイによる治療を開始する前に、以下の点を考慮すること：

- Q148 のインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤（INSTI）耐性変異に加えて、L74I/M、E138A/D/K/T、G140A/S、Y143H/R、E157Q、G163E/K/Q/R/S、又は G193E/R を含む 2 ヶ所以上の追加の INSTI 耐性変異を有し、デビケイ 50 mg が 1 日 2 回投与された被験者においては、ウイルス学的効果が乏しかった〔ウイルス学 (12.4) 参照〕。

2 用法・用量

デビケイ錠は、食事の有無に関わらず投与できる。

2.1 成人患者

表 1 成人患者におけるデビケイの推奨用量

患者集団	推奨用量
抗 HIV 薬による治療経験がない、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが INSTI の投与経験がない	50 mg 1 日 1 回
抗 HIV 薬による治療経験がない、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが INSTI の投与経験がなく、以下の強力な UGT1A/CYP3A 誘導剤と併用する場合：エファビレンツ、ホスアンプレナビル／リトナビル、tipranavir／リトナビル、又はリファンピシン	50 mg 1 日 2 回
INSTI の投与経験があり、特定の INSTI に関連する耐性変異を有する又は臨床的に INSTI 耐性を有する疑いがある ^a 〔ウイルス学 (12.4) 参照〕	50 mg 1 日 2 回

^a 可能であれば、代謝酵素を誘導する薬剤を含まない他の組合せを推奨する〔薬物相互作用 (7) 参照〕。

50 mg 1 日 2 回を上回る用量での安全性及び有効性は評価していない。

2.2 小児患者

抗 HIV 薬による治療経験がない、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが INSTI の投与経験がない：年齢 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児患者に対するデビケイの推奨用量は、50 mg 1 日 1 回の経口投与である。

エファビレンツ、ホスアンプレナビル／リトナビル、tipranavir／リトナビル、又はリファンピシンを併用する場合、デビケイの推奨用量は 50 mg 1 日 2 回である。

12 歳未満又は体重 40 kg 未満の小児患者、もしくは INSTI の投与経験があり、他の INSTI（ラルテグラビル、エルビテグラビル）に対して耐性が確認された、又は臨床的に耐性が疑われる小児患者におけるデビケイの安全性及び有効性は確立していない。

3 剤形及び含量

デビケイ 50 mg 錠は黄色、円形のフィルムコート錠であり、片面には SV572、もう一方の面には 50 と刻印された両凸の錠剤である。各錠剤は、ドルテグラビル（ドルテグラビルナトリウムとして）50 mg を含有する〔組成・性状 (11) 参照〕。

4 禁忌

血漿中 dofetilide 濃度を上昇させる可能性があり、重篤及び／又は生命を脅かす事象に対する危険性があるため、デビケイと dofetilide との併用投与は禁忌である〔薬物相互作用 (7) 参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症

発疹、全身症状、時として肝機能障害を含む臓器機能不全を特徴とする過敏症が報告されている。この事象は、第 III 相試験においてテビケイが投与された被験者の 1%未満で報告された。過敏症の症状又は徴候（重度の発疹、発熱を伴う発疹、全身倦怠感、疲労感、筋肉痛又は関節痛、水疱又は皮膚剥離、口腔水疱又は口腔病変、結膜炎、顔面浮腫、肝炎、好酸球増多症、血管浮腫、呼吸困難等、ただしこれらに限定されない）が発現した場合には、直ちにテビケイ及び他の疑わしい薬剤の投与を中止すること。肝アミノトランスフェラーゼを含む臨床状態を観察し、適切な治療を開始すること。過敏症の発現後にテビケイ又は他の疑わしい薬剤の使用の中止が遅れた場合、生命を脅かす症状となる恐れがある。テビケイによる過敏症の既往のある患者に対しては、テビケイを使用しないこと。

5.2 B 型又は C 型肝炎重複感染患者における肝機能検査値への影響

B 型又は C 型肝炎を基礎疾患にもつ患者は、テビケイの使用に伴い、悪化に対するリスクが増加する、又はトランスアミナーゼ上昇を発現する恐れがある [副作用 (6.1) 参照]。症例によっては、トランスアミナーゼの上昇は、免疫再構築症候群、又は特に肝炎の治療を中止した場合の B 型肝炎の再燃と一致していた。B 型又は C 型肝炎を含む肝疾患を基礎疾患にもつ患者においては、治療開始前に適切な臨床検査を実施し、テビケイによる治療中は肝毒性を観察することが推奨される。

5.3 体脂肪の再分布

中心性肥満、背外側脂肪肥厚（野牛肩）、末梢部のやせ、顔のやせ、乳房肥大、及び「クッシング様外観」を含む体脂肪の再分布／蓄積は、抗レトロウイルス薬による治療を受けている患者において認められている。これらの事象の機序及び長期的予後は、現在のところ知られていない。因果関係は確立していない。

5.4 免疫再構築症候群

テビケイを含む抗レトロウイルス薬の併用療法を受けている患者において、免疫再構築症候群が報告されている。抗レトロウイルス薬の併用療法の初期に、免疫機能が回復した患者において無症候性又は症候性の日和見感染症 [マイコバクテリウムアビウム感染症、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス・ジロヴェシ肺炎（PCP）、又は結核等] に対する炎症反応が発現する恐れがあり、それらは更なる評価や治療を必要とする可能性がある。

自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、及びギラン・バレー症候群等）も免疫再構築時に発現することが報告されている。しかしながら、発現までの時間は変動が大きく、治療開始から数ヵ月後に発現することがある。

6 副作用

以下に示した副作用（担当医師によって因果関係があると判断された有害事象、又は副作用）は、他の項で述べている。

- 過敏症 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- B 型又は C 型肝炎重複感染患者における肝機能検査値への影響 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]
- 体脂肪の再分布 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- 免疫再構築症候群 [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]

臨床試験は多種多様な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験においてみられた副作用発現頻度は他の薬剤の臨床試験における副作用発現頻度と直接比較することができず、実際にみられる副作用発現頻度を反映しない可能性がある。

6.1 成人被験者に対する臨床試験の成績

試験治療中に発現した副作用（ADRs）：抗HIV薬による治療経験のない被験者：抗HIV薬による治療経験のないHIV-1に感染した被験者に対するテビケイの安全性評価は、現在進行中の2つの国際多施設共同、二重盲検試験であるSPRING-2（ING113086）試験及びSINGLE（ING114467）試験における48週のデータ解析に基づく。

SPRING-2試験では、822例の被験者がテビケイ 50 mg 1日1回又はラルテグラビル 400 mg 1日2回のいずれか一方に無作為に割り付けられ、少なくとも1回の投与を受けた。両群ともに核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）の配合剤〔アバカビル硫酸塩とラミブジン（エプジコム®）又はエムトリシタビン／テノホビル（ソルバダ®）のいずれか一方〕を併用した。有効性及び安全性の解析には808例の被験者が含まれた。両投与群において、試験中止となった有害事象の発現頻度は2%であった。

SINGLE試験では、833例の被験者がアバカビル硫酸塩とラミブジンの配合剤（エプジコム）を併用してテビケイ 50 mg 1日1回、又はエファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビル配合剤（アトリプラ®）1日1回のいずれか一方に無作為に割り付けられ、少なくとも1回の投与を受けた。試験中止となった有害事象の発現頻度は、テビケイ 50 mg 1日1回＋エプジコムが投与された被験者では2%、アトリプラが1日1回投与された被験者では10%であった。

両投与群において、試験治療中に被験者の2%以上でみられた中程度から重度の副作用を表2に示す。

表は簡略化されており、異なる試験デザインのため、これらの試験を直接比較するべきではない。

表2 抗HIV薬による治療経験のない被験者を対象としたSPRING-2試験及びSINGLE試験において2%以上で試験治療中に発現した中等度以上（グレード2～4）の副作用（48週データ解析）

器官別大分類／ 基本語	SPRING-2		SINGLE	
	テビケイ 50 mg 1日1回 +2NRTIs (403 例)	ラルテグラビル 400 mg 1日2回 +2NRTIs (405 例)	テビケイ 50mg +エプジコム 1日1回 (414 例)	アトリプラ 1日1回 (419 例)
精神障害				
不眠症	<1%	<1%	3%	2%
異常な夢	<1%	<1%	<1%	2%
神経系障害				
浮動性めまい	<1%	<1%	<1%	5%
頭痛	<1%	<1%	2%	2%
胃腸障害				
悪心	1%	1%	<1%	3%
下痢	<1%	<1%	<1%	2%
皮膚及び皮下組織障害				
発疹 ^a	0	<1%	<1%	6%
耳及び迷路障害				
回転性めまい	0	<1%	0	2%

^a 以下の用語を含む：発疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、及び薬疹

また、SPRING-2試験においてグレード1の不眠症がテビケイ及びラルテグラビルが投与された被験者のそれぞれ1%及び1%未満に報告された一方で、SINGLE試験におけるグレード1の不眠症の発現頻度は、テビケイ及びアトリプラが投与された患者のそれぞれ7%及び3%であった。これらの事象は試験治療を制限するものではなかった。

抗HIV薬による治療経験があり、かつインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤の投与経験のない被験者：国際多施設共同、二重盲検試験〔ING111762（SAILING試験）〕では、抗レトロウイルス薬による治療経験のある719例のHIV-1に感染した成人が、テビケイ 50 mg 1日1回又はラルテグラビル 400 mg 1日2回に無作為に割り付けられ、十分な抗ウイルス活性がある薬剤を少なくとも1剤含む担当医師が選択した最大2剤の薬剤を背景療法として併用した。

投与24週後において、試験中止となった有害事象の発現頻度は、テビケイ 50mg 1日1回＋背景療法を受けた被験者では2%、ラルテグラビル 400 mg 1日2回＋背景療法を受けた被験者では4%であった。

両投与群において、試験治療中に発現した発現頻度2%以上の中等度から重度の副作用は下痢のみであり、発現頻度はテビケイ 50 mg 1日1回＋背景療法を受けた被験者では1%（354例中5例）、ラルテグラビル 400 mg 1日2回＋背景療法を受けた被験者では2%（361例中6例）であった。

抗HIV薬による治療経験があり、かつインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤に耐性を有する被験者：多施設共同、オープンラベル、単一群試験〔ING112574（VIKING-3試験）〕では、抗レトロウイルス薬による治療経験があり、ウイルス学的治療失敗、及び現在又は過去にラルテグラビル及び／又はエルビテグラビルに対する耐性を有する183例のHIV-1に感染した成人に対し、テビケイ 50 mg 1日2回に加えて投与7日目までは以前からの治療法を継続し、8日目以降は最適な背景療法を行った。投与24週後において、試験中止となった有害事象の発現頻度は被験者の3%であった。

VIKING-3試験において試験治療中に発現した副作用は、成人を対象とした第III相試験において50 mg 1日1回の用量で投与された場合にみられた副作用と比較すると、概して類似していた。

抗HIV薬による治療経験のない被験者、及び治療経験のある被験者を対象とした試験においてまれにみられた副作用：以下の副作用は、いずれかの試験において、併用薬と共にテビケイが投与された抗HIV薬による治療経験のない被験者又は治療経験のある被験者の2%未満で発現した。これらは重篤で因果関係の可能性があるとは判断される事象が含まれている。

胃腸障害：腹痛、腹部不快感、鼓腸、上腹部痛、嘔吐

一般・全身障害：疲労

肝胆道系障害：肝炎

筋骨格系障害：筋炎

腎及び尿路障害：腎機能障害

皮膚及び皮下組織障害：そう痒症

臨床検査値異常：抗HIV薬による治療経験のない被験者：試験開始時から悪化した臨床検査値異常（グレード2～4）の抜粋及び被験者の2%以上でみられた最大グレード毒性を表3に示す。抜粋された脂質値に対してみられた試験開始時からの変化量の平均値を表4に示す。表は簡略化されており、異なる試験デザインのため、これらの試験を直接比較するべきではない。

表 3 SPRING-2 試験及び SINGLE 試験における抗 HIV 薬による治療経験のない被験者の臨床検査値異常（グレード 2～4）の抜粋（48 週データ解析）

臨床検査値 基本語	SPRING-2 試験		SINGLE 試験	
	テビケイ 50 mg 1 日 1 回 + NRTI 2 剤 (403 例)	ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回 + NRTI 2 剤 (405 例)	テビケイ 50 mg + エプジコム 1 日 1 回 (414 例)	アトリプラ 1 日 1 回 (419 例)
ALT				
グレード 2 (>2.5-5.0 x ULN)	2%	3%	2%	5%
グレード 3～4 (>5.1 x ULN)	2%	1%	<1%	<1%
AST				
グレード 2 (>2.5-5.0 x ULN)	3%	3%	2%	3%
グレード 3～4 (>5.1 x ULN)	2%	2%	0	2%
総ビリルビン				
グレード 2 (1.6-2.5 x ULN)	2%	2%	<1%	0
グレード 3～4 (>2.5 x ULN)	<1%	<1%	<1%	0
クレアチンキナーゼ				
グレード 2 (6.0-9.9 x ULN)	1%	3%	3%	1%
グレード 3～4 (>10.0 x ULN)	4%	3%	3%	4%
高血糖				
グレード 2 (126-250 mg/dL)	5%	5%	7%	4%
グレード 3 (>251 mg/dL)	<1%	1%	1%	<1%
リパーゼ				
グレード 2 (>1.5-3.0 x ULN)	5%	6%	8%	7%
グレード 3～4 (>3.1 x ULN)	1%	3%	3%	2%
総好中球数				
グレード 2 ($0.75-0.99 \times 10^9$)	3%	3%	2%	4%
グレード 3～4 ($<0.74 \times 10^9$)	2%	1%	2%	3%

ULN＝基準値上限

表 4 SPRING-2 試験及び SINGLE 試験における抗 HIV 薬による治療経験のない被験者の絶食下脂質値の試験開始時からの変化量の平均値 (48 週データ解析)

臨床検査値 基本語	SPRING-2 試験		SINGLE 試験	
	デビケイ 50 mg 1 日 1 回 + NRTI 2 剤 (403 例)	ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回 + NRTI 2 剤 (405 例)	デビケイ 50 mg + エプジコム 1 日 1 回 (414 例)	アトリプラ 1 日 1 回 (419 例)
コレステロール (mg/dL)	6.7	8.3	17.1	24.0
HDL コレステロール (mg/dL)	2.8	2.6	5.2	7.9
LDL コレステロール (mg/dL)	2.7	2.8	8.5	13.1
トリグリセリド (mg/dL)	7.7	9.8	17.7	18.6

^a 試験開始時に脂質異常症治療薬を服用している被験者はこれらの解析から除外した (SPRING-2 試験の両群 19 例、及び SINGLE 試験：デビケイ群 27 例、アトリプラ群 26 例)。49 例は試験開始後に脂質異常症治療薬の服用を開始した。これらの被験者における試験治療中の最後 (脂質異常症治療薬の服用開始前) の絶食下での値は、被験者の脂質異常症治療薬の服用中止に関わらず解析に使用した (SPRING-2 試験：デビケイ群 5 例、ラルテグラビル群 8 例；SINGLE 試験：デビケイ 19 例、アトリプラ 17 例)。

抗 HIV 薬による治療経験があり、かつインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤の投与経験のない被験者：SAILING 試験においてみられた臨床検査値異常は、抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象とした試験 (SPRING-2 試験及び SINGLE 試験) においてみられた臨床検査値異常と比較して、概して類似していた。

抗 HIV 薬による治療経験があり、かつインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤の投与経験のある被験者：最もよくみられた試験治療中に発現した臨床検査値異常 (グレード 2~4 を合わせて 5%を上回る) は、ALT (8%)、AST (6%)、コレステロール (8%)、高血糖 (12%)、及びリパーゼ (8%) であった。被験者の 2% (183 例中 3 例) がグレード 3~4 の血液学的検査値異常を示し、そのうち最も多く報告された事象は好中球減少症 [1% (183 例中 2 例)] であった。

B 型及び／又は C 型肝炎ウイルスの重複感染：第 III 相試験において、B 型及び／又は C 型肝炎ウイルスを重複感染している被験者は、試験開始時の肝機能検査値が基準値上限の 5 倍以下であるという条件下で組入れを許可された。全体として、B 型及び／又は C 型肝炎ウイルスを重複感染している被験者における安全性プロファイルは、B 型又は C 型肝炎の重複感染のない被験者においてみられた安全性プロファイルと同様であったが、AST 及び ALT 異常の発現頻度は、すべての治療群に対して B 型及び／又は C 型肝炎ウイルスを重複感染している被験者のサブグループにおいて高かった。デビケイが投与された被験者でみられたグレード 2~4 の ALT 異常の発現頻度は、B 型及び／又は C 型肝炎ウイルスを重複感染している被験者と HIV のみに感染している被験者において、50 mg 1 日 1 回の用量ではそれぞれ 16%及び 2%、50 mg 1 日 2 回の用量ではそれぞれ 8%及び 7%であった。デビケイによる治療の開始時、特に肝炎治療を中止した場合に、B 型及び／又は C 型肝炎を有する被験者の一部で免疫再構築症候群と一致する肝機能検査値の上昇がみられた [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

血清クレアチニンの変化：ドルテグラビルは腎糸球体の機能に影響を及ぼすことなくクレアチニンの尿細管分泌を阻害するため、血清クレアチニンが増加することが示されている [臨床薬理 (12.2) 参照]。血清クレアチニンの増加は治療開始後 4 週以内に発現し、24 週から 48 週まで継続した。抗 HIV 薬による治療経験のない被験者では、試験開始時から投与 48 週後までの変化量の平均

値は 0.11 mg/dL（範囲：－0.60～0.62 mg/dL）であった。クレアチニンの増加は背景療法である NRTI間で同程度であり、また抗HIV薬による治療経験のある被験者と類似していた。

6.2 小児被験者における臨床試験の成績

IMPAACT P1093 試験は、生後 6 週間から 18 歳未満の小児 HIV-1 感染症患者約 160 例を対象とした現在進行中の多施設共同、オープンラベル、非比較試験であり、そのうち 23 例は抗 HIV 薬による治療経験はあるが、INSTI の投与経験のない 12 歳から 18 歳未満の被験者が組み入れられた〔特別な患者集団への投与 (8.4)、臨床試験 (14.2) 参照〕。

有害事象のプロファイルは成人と同様であった。1 例以上において報告されたグレード 2 の副作用は、発疹 (1 例)、腹痛 (1 例)、及び下痢 (1 例) であった。グレード 3 又はグレード 4 の副作用は報告されなかった。グレード 3 の臨床検査値異常は、総ビリルビン上昇及びリパーゼ上昇であり、それぞれ 1 例ずつ報告された。グレード 4 の臨床検査値異常は報告されなかった。血清クレアチニンの変化量の平均値は成人における値と同程度であった。

7 薬物相互作用

薬物相互作用試験結果及びその他の重要な薬物相互作用の可能性は表 5 を参照すること。

7.1 他の薬剤の薬物動態に及ぼすドルテグラビルの影響

In vitro において、ドルテグラビルは腎臓での有機カチオントランスポーターである OCT2 を阻害する ($IC_{50} = 1.93 \mu M$)。In vivo において、ドルテグラビルは OCT2 を阻害することによって尿細管分泌を阻害する。ドルテグラビルは OCT2 を介して排出される薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある (dofetilide 及びメトホルミン、表 5)〔禁忌 (4)、薬物相互作用 (7.3) 参照〕。

In vitro において、ドルテグラビルは以下の酵素又はトランスポーターを阻害しなかった ($IC_{50} > 50 \mu M$) : CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、UGT1A1、UGT2B7、P 糖蛋白質 (P-gp)、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、又は MRP2。In vitro において、ドルテグラビルは CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 を誘導しなかった。これらのデータ及び薬物相互作用試験の結果に基づくと、ドルテグラビルはこれらの酵素又はトランスポーターの基質である薬剤の薬物動態に作用することは考えにくい。

薬物相互作用試験において、ドルテグラビルは以下に示した薬剤の薬物動態に臨床的に意味のある作用を示さなかった：テノホビル、メサドン、ミダゾラム、リルピビル、norgestimate 及びエチニルエストラジオールを含有している経口避妊薬。相互作用を示す各薬剤に対する過去の薬物動態試験との比較により、ドルテグラビルは以下に示す薬剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた：アタザナビル、ダルナビル、エファビレンツ、エトラビル、ホスアンプレナビル、ロピナビル、リトナビル、及びテラプレビル。

7.2 ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす他の薬剤の影響

ドルテグラビルは UGT1A1 によって代謝され、その一部には CYP3A が寄与している。ドルテグラビルは、in vitro において UGT1A3、UGT1A9、BCRP 及び P-gp の基質でもある。これらの酵素及びトランスポーターを誘導する薬剤は、血漿中ドルテグラビル濃度を低下させ、ドルテグラビルの治療効果を低下させる可能性がある。

ドルテグラビルとこれらの酵素を阻害する他の薬剤の併用は、血漿中ドルテグラビル濃度を上昇させる可能性がある。

エトラビルはドルテグラビルの血漿中濃度を著しく低下させたが、エトラビリンの作用はロピナビル／リトナビル又はダルナビル／リトナビルの併用によって低下し、アタザナビル／リトナビルによっても同様に低下することが予測される (表 5)〔薬物相互作用 (7.3)、臨床薬理 (12.3) 参照〕。

ダルナビル／リトナビル、ロピナビル／リトナビル、リルピビル、テノホビル、boceprevir、テラプレビル、prednisone、リファブチン及びオメプラゾールは、ドルテグラビルの薬物動態に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

7.3 薬物相互作用試験結果及び予測されるその他の重要な薬物相互作用の可能性

テビケイの薬物相互作用の結果を受けた併用注意薬を表5に示す。これらの併用注意薬は、各薬物相互作用試験、もしくは予測される相互作用の大きさ及び重篤な有害事象又は有効性低下の可能性に起因して予測された相互作用に基づいている〔用法・用量（2）、臨床薬理（12.3）参照〕。

表 5 確立された薬物相互作用及び予測されるその他の重要な薬物相互作用：薬物相互作用試験又は予測される相互作用に基づく推奨用量又は推奨療法〔用法・用量（2）参照〕

併用薬剤分類： 薬剤名	ドルテグラビル及び／ 又は併用薬の濃度に対する影響	臨床的コメント
HIV-1 抗ウイルス薬		
非核酸系逆転写酵素阻害剤： エトラビルン ^a	↓ドルテグラビル	テビケイはアタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、又はロピナビル/リトナビルを併用することなくエトラビルンと併用しないこと。
非核酸系逆転写酵素阻害剤： エファビレンツ ^a	↓ドルテグラビル	抗 HIV 薬による治療経験のない患者、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが INSTI の投与経験のない患者においては、テビケイ 50 mg 1 日 2 回への用量の調節が推奨される。 INSTI の投与経験があり、特定の INSTI に関連する耐性変異を有する又は臨床的に INSTI 耐性を有する疑いがある患者 ^b に対しては、代謝酵素を誘導する薬剤を含まない他の組合せが推奨される。
非核酸系逆転写酵素阻害剤： ネビラピン	↓ドルテグラビル	推奨用量を検討するためのデータが不十分であるため、ネビラピンとの併用は避けること。
プロテアーゼ阻害剤： ホスアンブレナビル/リトナビル ^a tiprabavir/リトナビル ^a	↓ドルテグラビル	抗 HIV 薬による治療経験のない患者、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが INSTI の投与経験のない患者においては、テビケイ 50 mg 1 日 2 回への用量の調節が推奨される。 INSTI の投与経験があり、特定の INSTI に関連する耐性変異を有する又は臨床的に INSTI 耐性を有する疑いがある患者 ^b に対しては、代謝酵素を誘導する薬剤を含まない他の組合せが推奨される。
その他の薬剤		
oxcarbazepine フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン 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)	↓ドルテグラビル	推奨用量を検討するためのデータが不十分であるため、これらの代謝酵素を誘導する薬剤との併用は避けること。
多価カオチン含有薬剤 (Mg, Al, Fe, 又は Ca 等) カチオン含有制酸剤 ^a 又は緩下剤	↓ドルテグラビル	テビケイは、多価カオチン含有薬剤の投与 2 時間前又は投与 6 時間後に投与すること。

併用薬剤分類： 薬剤名	ドルテグラビル及び／ 又は併用薬の濃度に対する影響	臨床的コメント
スクラルファート 経口鉄剤 経口カルシウム剤 緩衝化剤		
メトホルミン	↑メトホルミン	デビケイ及びメトホルミンの併用開始時と終了時には、注意深く観察することが推奨される。メトホルミンの用量の調節が必要となる可能性がある。
リファンピシン ^a	↓ドルテグラビル	抗 HIV 薬による治療経験のない患者、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが INSTI の投与経験のない患者においては、デビケイ 50 mg 1 日 2 回への用量調節が推奨される。 INSTI の投与経験があり、特定の INSTI に関連する耐性変異を有する又は臨床的に INSTI 耐性を有する疑いがある患者 ^b に対しては、リファンピシン以外の薬剤を使用すること。

^a 相互作用の大きさについては、臨床薬理（12.3）表 9 を参照すること。

^b INSTI の投与経験のある患者（特定の INSTI に関連する耐性変異を有する又は臨床的に INSTI 耐性を有する疑いがある患者〔ウイルス学（12.4）参照〕）において、強力な誘導物質との併用時にみられたドルテグラビル曝露量の低下は、デビケイによる治療効果の低下、及びデビケイ又は他の併用抗ウイルス薬に対する耐性の発現を招く可能性がある。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

カテゴリーB。妊婦における十分に適切な対照を設定した試験は実施されていない。動物での生殖試験は必ずしもヒトでの反応を予測するとは限らず、またドルテグラビルは動物試験において胎盤通過性を示したため、明らかな必要性がない限りデビケイを妊娠中に使うべきではない。

Antiretroviral Pregnancy Registry：デビケイ及び他の抗レトロウイルス薬に曝露される、HIVを有する妊婦における母体・胎児の転帰を観察するため、Antiretroviral Pregnancy Registryが開設されている。医療従事者は、電話：1-800-258-4263 にて患者を登録することが推奨される。

動物試験データ：生殖試験はラット及びウサギを用いて、ヒトでの用量である 50 mg 1 日 2 回の 27 倍までの用量で実施され、デビケイに起因する生殖障害又は胎児への悪影響は見られなかった。

妊娠ラットにドルテグラビルの 1,000 mg/kg/日までの用量（ヒトに 50 mg 1 日 2 回適用時の臨床曝露量（AUC）の約 27 倍に相当）を妊娠 6～17 日目に経口投与したが、母体毒性、発生毒性、又は催奇形性を誘発しなかった。

妊娠ウサギにドルテグラビルの 1,000 mg/kg/日までの用量（ヒトに 50 mg 1 日 2 回適用時の臨床曝露量（AUC）の約 0.4 倍に相当）を妊娠 6～18 日目に経口投与したが、発生毒性又は催奇形性を引き起こさなかった。ウサギにおいては、1,000 mg/kg/日の用量で母体毒性（摂餌量の低下、便／尿量の低下又は無便／尿、体重増加の抑制）がみられた。

8.3 授乳婦

米国疾病対策予防センターは、出生後の HIV-1 感染リスクを回避するため、米国において HIV-1 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。授乳中のラット及びその出生児における試験では、ドルテグラビルがラットの乳汁に含まれていたことが示されている。ドルテグラビルがヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。

乳児における HIV 感染及び副作用の可能性があるため、**テビケイを服用中の場合は、母親が授乳しないように指導すること。**

8.4 小児への投与

年齢 12 歳未満又は体重 40 kg 未満の小児患者において、テビケイは推奨されない。INSTI の投与経験があり、他の INSTI（ラルテグラビル、エルビテグラビル）に対して耐性が確認された、又は臨床的に耐性が疑われる小児患者におけるテビケイの安全性及び有効性は確立していない。

テビケイが投与された患者における安全性、ウイルス学的効果、及び免疫反応は、抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ INSTI の投与経験のない年齢 12～18 歳未満の HIV-1 に感染した被験者 23 例を対象とした、オープンラベル、多施設共同、用量設定試験である IMPAACT P1093 試験において評価された [副作用 (6.2)、臨床薬理 (12.3)、臨床試験 (14.2) 参照]。薬物動態パラメータは、50 mg 1 日 1 回が投与された体重 40 kg 以上の 9 例、及び 35 mg 1 日 1 回が投与された 1 例（体重 37 kg）において評価されたが、50 mg 1 日 1 回が投与された成人と同様であった。年齢 12 歳以上及び体重 40 kg 以上の小児患者に対する推奨用量は、用法と用量 (2.2) を参照すること。小児被験者における副作用の発現頻度、種類、及び重症度は、成人においてみられた結果と同等であった [副作用 (6.2) 参照]。

8.5 高齢者への投与

テビケイの臨床試験では年齢 65 歳以上の被験者が十分に含まれておらず、高齢者が若年の被験者と異なる反応を示すのかどうかを検討することはできなかった。一般的に、肝、腎、又は心機能低下の発現頻度が高い高齢の患者、及び合併症又は他の薬物療法の増加を示す高齢の患者に対して、テビケイの投与には注意が必要である [臨床薬理 (12.3) 参照]。

8.6 肝機能障害

中等度の肝機能障害を有する被験者と対照となる健康被験者との間に臨床的に重要な薬物動態の違いはみられなかった。軽度から中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）を有する患者において用量を調節する必要はない。ドルテグラビルの薬物動態に対する重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の影響については、試験は実施されていない。そのため、重度の肝機能障害を有する患者におけるテビケイの使用は推奨されない [臨床薬理 (12.3) 参照]。

8.7 腎機能障害

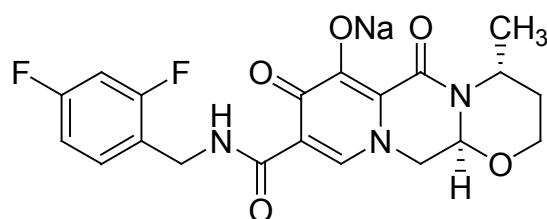
重度の腎機能障害を有する被験者における血漿中ドルテグラビル濃度は、健康被験者と比較して低下した。しかしながら、軽度、中等度、又は重度の腎機能障害を有する抗 HIV 薬による治療経験のない、又は抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ INSTI の投与経験のない患者、もしくは軽度又は中等度の腎機能障害を有する INSTI の投与経験のある（特定の INSTI に関連する耐性変異を有する又は臨床的に INSTI 耐性を有する疑いがある）患者においては、用量を調節する必要はない。重度の腎機能障害を有する INSTI の投与経験のある（特定の INSTI に関連する耐性変異を有する又は臨床的に INSTI 耐性を有する疑いがある [ウイルス学 (12.4) 参照]）患者に対しては、ドルテグラビル濃度の低下がテビケイによる治療効果の低下、及びテビケイ又は他の併用抗ウイルス薬に対する耐性の発現を招く可能性があるため、注意が必要である [臨床薬理 (12.3) 参照]。透析患者におけるドルテグラビルの試験は実施されていない。

10 過量投与

高用量の単回投与（健康被験者に 250 mg まで）の経験は限られているが、副作用として記載されたもの以外の特有の徴候又は症状はないことが明らかになった。テビケイの過量投与に対する特別な治療はない。過量投与が発生した場合には、患者の状態を観察し、必要に応じて標準的な支持療法を行うこと。ドルテグラビルは血漿タンパク質と強く結合するため、透析によって著しく除去できる可能性は低い。

11 組成・性状

テビケイは、ドルテグラビルナトリウムとしてドルテグラビルを含有する HIV INSTI である。ドルテグラビルナトリウムの化学名は sodium (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 である。実験式は C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅、分子量は 441.36 g/mol である。ドルテグラビルナトリウムは以下の構造式をもつ。



ドルテグラビルナトリウムは白色～淡黄白色の粉末であり、水に溶けにくい。

経口薬であるテビケイのフィルムコート錠は 52.6 mg のドルテグラビルナトリウムを含有しており、これはドルテグラビル遊離酸の 50 mg に相当する。また以下の添加物を含む：D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン K29/32、デンプングリコール酸ナトリウム、及びフマル酸ステアリルナトリウム。錠剤のフィルムコーティングには、添加物として黄色酸化鉄、マクロゴール/PEG、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、及び二酸化チタンを含む。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ドルテグラビルは、HIV-1 の抗ウイルス薬である [ウイルス学 (12.4) 参照]。

12.2 薬力学

ドルテグラビル単独で治療を受けた HIV-1 に感染した被験者を対象とした無作為化、用量設定試験において、短期間で用量依存的な抗ウイルス活性が確認され、試験開始時から投与 11 日後までの HIV-1 RNA 減少量の平均値は、ドルテグラビル 2 mg、10 mg、及び 50 mg の 1 日 1 回投与において、それぞれ 1.5、2.0、及び 2.5 log₁₀ であった。50 mg 投与群において、抗ウイルス反応は最終投与後 3～4 日間は維持された。

心電図への影響：無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー試験において、42 例の健康被験者に対してプラセボ、ドルテグラビル 250 mg 懸濁液（定常状態における 50 mg 1 日 1 回投与量の約 3 倍の曝露量）、及びモキシフロキサシン 400 mg（実対照薬）の単回経口投与を無作為に実施した。試験開始及びプラセボによる補正後、Fridericia 補正法 (QTcF) に基づくドルテグラビルに対する QTc 変化量における最大値の平均値は、2.4 msec（片側 95% 上限：4.9 msec）であった。テビケイは投与後 24 時間以上、QTc 間隔を延長させなかった。

腎機能への影響：腎機能に対するドルテグラビルの影響は、健康被験者（37 例）を対象としたオープンラベル、無作為化、プラセボ対照、3 群並行比較試験にて評価され、被験者はドルテグラビ

ル 50 mg 1 日 1 回投与（12 例）、ドルテグラビル 50 mg 1 日 2 回投与（13 例）、又はプラセボ 1 日 1 回（12 例）を 14 日間投与された。ドルテグラビルが 50 mg 1 日 1 回（9%低下）及び 50 mg 1 日 2 回（13%低下）投与された被験者において、投与 14 日後に 24 時間蓄尿によって測定されたクレアチニンクリアランスの低下がみられた。実際の腎糸球体ろ過量（検査薬イオヘキソールのクリアランスによって測定）又は有効腎血漿流量（検査薬パラアミノ馬尿酸塩のクリアランスによって測定）に対して、ドルテグラビルはいずれの用量においてもプラセボと比較して重大な影響を及ぼさなかった。

12.3 薬物動態

ドルテグラビルの薬物動態パラメータは、健康成人被験者及び HIV-1 に感染した成人被験者で評価されている。ドルテグラビルの曝露量は、健康成人被験者と成人 HIV-1 感染症患者との間でおおむね同様であった。HIV-1 に感染した被験者における 50 mg 1 日 1 回投与後と比較した 1 日 2 回投与後のドルテグラビルの非線形な曝露量（表 6）は、臨床試験においてドルテグラビル 50 mg 1 日 2 回が投与された被験者の抗レトロウイルス薬の背景療法における代謝酵素誘導剤の使用によると考えられた。これらの試験において、デビケイは食事の有無に関係なく投与された。

表 6 HIV-1 に感染した成人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推定値

パラメータ	50 mg 1 日 1 回 幾何平均値 ^a (%CV)	50 mg 1 日 2 回 幾何平均値 ^b (%CV)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (mcg.h/mL)	53.6 (27)	75.1 (35)
C _{max} (mcg/mL)	3.67 (20)	4.15 (29)
C _{min} (mcg/mL)	1.11 (46)	2.12 (47)

^a SPRING-1 試験及び SPRING-2 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析に基づく推定値

^b VIKING (ING112961) 試験及び VIKING-3 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析に基づく推定値

吸収：ドルテグラビルの経口投与後、最高血漿中濃度は投与 2～3 時間後にみられた。1 日 1 回投与では、約 5 日以内に薬物動態が定常状態に達し、AUC、C_{max}、及び C_{24h} の平均の蓄積比は 1.2～1.5 であった。

ドルテグラビルの血漿中濃度は、50 mg を上回る用量では投与量増加の割合を下回って増加した。ドルテグラビルは *in vitro* において P 糖蛋白質の基質である。ドルテグラビルの絶対的バイオアベイラビリティは評価していない。

経口吸収における食事の影響：デビケイは、食事の有無にかかわらず服用できる。食事はドルテグラビルの吸収量を増やし、吸収速度を遅延させた。低、中又は高脂肪食により、ドルテグラビルの AUC_(0-∞) は絶食下と比較してそれぞれ 33%、41%、66%、C_{max} はそれぞれ 46%、52%、67% 増加し、T_{max} はそれぞれ 3 時間、4 時間、5 時間と絶食下の 2 時間に比べて延長した。

分布：In vivo データに基づく、ドルテグラビルはヒト血漿蛋白質に非常に強く結合（98.9%以上）し、結合はドルテグラビルの血漿中濃度に依存しない。母集団薬物動態解析に基づく、50 mg 1 日 1 回投与後の見かけの分布容積（Vd/F）は 17.4 L と推測される。

脳脊髄液（CSF）：ドルテグラビル 50 mg 1 日 1 回とアバカビル／ラミブジンが投与された抗 HIV 薬による治療経験のない 11 例の被験者において、治療開始 2 週後の投与 2～6 時間後の CSF 中ドルテグラビル濃度の中央値は 18 ng/mL（範囲：4～232 ng/mL）であった。この所見の臨床的な関連は明らかとなっていない。

代謝及び排泄：ドルテグラビルは主に UGT1A1 を介して代謝されるが、一部は CYP3A が寄与している。 [¹⁴C] ドルテグラビルの単回経口投与後、投与量の 53% は未変化体として糞便中に排泄された。投与量の 31% は尿中に排泄され、その内訳はドルテグラビルのエーテル型グルクロン抱合体

(投与量の 18.9%)、ベンジル位炭素の酸化物(投与量の 3.0%)、及びそのN-脱アルキル加水分解物(投与量の 3.6%)であった。また、未変化体の腎排泄は少なかった(投与量の 1%未満)。

ドルテグラビルの終末相半減期は約 14 時間であり、母集団薬物動態解析に基づくと、見かけのクリアランス(CL/F)は 1.0 L/h である。

薬物代謝酵素における多型：健康被験者を対象とした試験の併合解析において、ドルテグラビルの代謝活性が弱い UGT1A1 の遺伝子型を有する被験者(7 例)は、UGT1A1 による正常な代謝に関連する遺伝子型を有する被験者(41 例)と比較して、ドルテグラビルのクリアランスは 32%低く、AUC は 46%高かった。

特別な患者集団：肝機能障害：ドルテグラビルは主に肝臓で代謝・排泄される。中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)を有する被験者 8 例と、対照とした健康被験者 8 例を比較した試験において、50 mg 単回投与におけるドルテグラビル曝露量は 2 つの投与群間で同様であった。軽度から中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類A又はB)を有する患者に対して、用量を調節する必要はない。ドルテグラビルの薬物動態に対する重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)の影響については、試験は実施されていない。そのため、重度の肝機能障害を有する患者におけるテビケイの使用は推奨されない。

B 型肝炎/C 型肝炎ウイルスの重複感染：成人を対象とした試験の母集団薬物動態解析により、C 型肝炎ウイルスの重複感染はドルテグラビルの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。B 型肝炎ウイルスの重複感染に関するデータは限られていた。

腎機能障害：未変化体腎クリアランスは、ドルテグラビルの主要な排泄経路ではない。重度の腎機能障害を有する患者($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) 8 例と、対照とした健康被験者 8 例を比較した試験において、重度の腎機能障害を有する患者におけるドルテグラビルの AUC、 C_{max} 及び C_{24} は、健康被験者と比較してそれぞれ 40%、23%及び 43%低下した。この低下の原因は不明である。SAILING 試験及び VIKING-3 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析により、軽度から中等度の腎機能障害はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。軽度、中等度、又は重度の腎機能障害を有する抗 HIV 薬による治療経験のない、又は抗 HIV 薬による治療経験はあるが INSTI の投与経験のない患者、もしくは軽度又は中等度の腎機能障害を有し、かつ INSTI の投与経験のある(特定の INSTI に関連する耐性変異を有する又は臨床的に INSTI 耐性を有する疑いがある)患者において、用量を調節する必要はない。重度の腎機能障害を有する INSTI の投与経験のある(特定の INSTI に関連する耐性変異を有する又は臨床的に INSTI 耐性を有する疑いがある [ウイルス学 (12.4) 参照]) 患者に対しては、ドルテグラビル濃度の低下がテビケイによる治療効果の低下、及びテビケイ又は他の併用抗ウイルス薬に対する耐性の発現を招く可能性があるため、注意が必要である。透析が必要な患者におけるドルテグラビルの試験は実施されていない。

性別：成人を対象とした試験の母集団薬物動態解析により、性別はドルテグラビルの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

人種：成人を対象とした試験の母集団薬物動態解析により、人種はドルテグラビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

高齢患者：成人を対象とした試験の母集団薬物動態解析により、年齢はドルテグラビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

小児患者：年齢 12 歳から 18 歳未満の小児 HIV-1 感染症患者（10 例）におけるドルテグラビルの薬物動態は、ドルテグラビル 50 mg が 1 日 1 回投与された成人 HIV-1 感染症患者における薬物動態と同様であった（表 7）〔臨床試験（14.2）参照〕。

表 7 小児被験者におけるドルテグラビルの定常状態の薬物動態パラメータ

年齢/体重	テビケイ投与量 ^a	ドルテグラビルの薬物動態パラメータの推定値 幾何平均値 (%CV)		
		C _{max} (mcg/mL) (10 例)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (mcg.h/mL) (10 例)	C ₂₄ (mcg/mL) (10 例)
12 歳以上 18 歳未満、かつ 40 kg 以上 ^a	50 mg 1 日 1 回	3.49 (38)	46 (43)	0.90 (59)

^a 体重が 37 kg であった被験者 1 例はテビケイ 35 mg を 1 日 1 回投与された。

薬物相互作用：テビケイ、及び併用される可能性の高い他の薬剤又は薬物動態学的相互作用に対するプローブとしてよく使用される薬剤を用いた薬物相互作用試験が実施された。ドルテグラビルは肝代謝される他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられるので（表 8）〔薬物相互作用（7.1）参照〕、これらの薬物相互作用試験の主要目的は、ドルテグラビルの曝露量に対する併用薬の影響を評価することである（表 9）。

確立されたテビケイとの薬物間相互作用及び他の予測される重大な薬物間相互作用の結果に基づく推奨用量又は推奨療法を、表 5 に示した〔用法・用量（2.1）、薬剤相互作用（7.3）参照〕。

表 8 併用薬剤の薬物動態に対するドルテグラビルの影響の概要

併用薬剤及び用量	テビケイの用量	例数	ドルテグラビル併用/非併用時の併用薬剤の薬物動態パラメータの幾何平均比 (90%信頼区間) 影響なし=1.00		
			C _{max}	AUC	C _τ 又は C ₂₄
エチニルエストラジオール 0.035 mg	50 mg 1 日 2 回	15	0.99 (0.91 - 1.08)	1.03 (0.96 - 1.11)	1.02 (0.93 - 1.11)
メサドン 16～150 mg	50 mg 1 日 2 回	11	1.00 (0.94 - 1.06)	0.98 (0.91 - 1.06)	0.99 (0.91 - 1.07)
ミダゾラム 3 mg	25 mg 1 日 1 回	10	—	0.95 (0.79 - 1.15)	—
norgestromin 0.25 mg	50 mg 1 日 2 回	15	0.89 (0.82 - 0.97)	0.98 (0.91 - 1.04)	0.93 (0.85 - 1.03)
リルピビルン 25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	16	1.10 (0.99 - 1.22)	1.06 (0.98 - 1.16)	1.21 (1.07 - 1.38)
テノホビルジソプロキシル フマル酸 300 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	15	1.09 (0.97 - 1.23)	1.12 (1.01 - 1.24)	1.19 (1.04 - 1.35)

表9 ドルテグラビルの薬物動態に対する併用薬剤の影響の概要

併用薬剤及び用量	テビケイ の用量	例 数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態 パラメータの幾何平均比 (90%信頼区間) 影響なし=1.00		
			C _{max}	AUC	C _τ 又は C ₂₄
アタザナビル 400 mg 1 日 1 回	30 mg 1 日 1 回	12	1.50 (1.40 - 1.59)	1.91 (1.80 - 2.03)	2.80 (2.52 - 3.11)
アタザナビル/リトナビル 300/100 mg 1 日 1 回	30 mg 1 日 1 回	12	1.34 (1.25 - 1.42)	1.62 (1.50 - 1.74)	2.21 (1.97 - 2.47)
テノホビル 300 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	15	0.97 (0.87 - 1.08)	1.01 (0.91 - 1.11)	0.92 (0.82 - 1.04)
ダルナビル/リトナビル 600/100 mg 1 日 2 回	30 mg 1 日 1 回	15	0.89 (0.83 - 0.97)	0.78 (0.72 - 0.85)	0.62 (0.56 - 0.69)
エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	12	0.61 (0.51 - 0.73)	0.43 (0.35 - 0.54)	0.25 (0.18 - 0.34)
エトラビリン 200 mg 1 日 2 回	50 mg 1 日 1 回	16	0.48 (0.43 - 0.54)	0.29 (0.26 - 0.34)	0.12 (0.09 - 0.16)
エトラビリン+ダルナビル/リ トナビル 200 mg + 600/100 mg 1 日 2 回	50 mg 1 日 1 回	9	0.88 (0.78 - 1.00)	0.75 (0.69 - 0.81)	0.63 (0.52 - 0.76)
エトラビリン+ロピナビル/リ トナビル 200 mg + 400/100 mg 1 日 2 回	50 mg 1 日 1 回	8	1.07 (1.02 - 1.13)	1.11 (1.02 - 1.20)	1.28 (1.13 - 1.45)
ホスアンプレナビル/リトナ ビル 700 mg/100 mg 1 日 2 回	50 mg 1 日 1 回	12	0.76 (0.63 - 0.92)	0.65 (0.54 - 0.78)	0.51 (0.41 - 0.63)
ロピナビル/リトナビル 400/100 mg 1 日 2 回	30 mg 1 日 1 回	15	1.00 (0.94 - 1.07)	0.97 (0.91 - 1.04)	0.94 (0.85 - 1.05)
制酸剤 (マーロックス®) 同時投与	50 mg 単回投与	16	0.28 (0.23 - 0.33)	0.26 (0.22 - 0.32)	0.26 (0.21 - 0.31)
制酸剤 (マーロックス®) ドルテグラビル投与 2 時間後	50 mg 単回投与	16	0.82 (0.69 - 0.98)	0.74 (0.62 - 0.90)	0.70 (0.58 - 0.85)
マルチビタミン (One-A- Day®) 同時投与	50 mg 単回投与	16	0.65 (0.54 - 0.77)	0.67 (0.55 - 0.81)	0.68 (0.56 - 0.82)
オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回	50 mg 単回投与	12	0.92 (0.75 - 1.11)	0.97 (0.78 - 1.20)	0.95 (0.75 - 1.21)
prednisone 60 mg 1 日 1 回漸減	50 mg 単回投与	12	1.06 (0.99 - 1.14)	1.11 (1.03 - 1.20)	1.17 (1.06 - 1.28)
リファンピシン ^a 600 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 2 回	11	0.57 (0.49 - 0.65)	0.46 (0.38 - 0.55)	0.28 (0.23 to 0.34)
リファンピシン ^b 600 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 2 回	11	1.18 (1.03 - 1.37)	1.33 (1.15 - 1.53)	1.22 (1.01 - 1.48)
リファブチン 300 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	9	1.16 (0.98 - 1.37)	0.95 (0.82 - 1.10)	0.70 (0.57 - 0.87)
リルピビリン 25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	16	1.13 (1.06 - 1.21)	1.12 (1.05 - 1.19)	1.22 (1.15 - 1.30)

併用薬剤及び用量	テビケイ の用量	例 数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態 パラメータの幾何平均比 (90%信頼区間) 影響なし=1.00		
			C _{max}	AUC	C _t 又は C ₂₄
tipranavir/リトナビル 500/200 mg 1 日 2 回	50 mg 1 日 1 回	14	0.54 (0.50 - 0.57)	0.41 (0.38 - 0.44)	0.24 (0.21 - 0.27)
テラプレビル 750 mg 8 時間毎	50 mg 1 日 1 回	15	1.18 (1.11 - 1.26)	1.25 (1.19 - 1.31)	1.40 (1.29 - 1.51)
boceprevir 800 mg 8 時間毎	50 mg 1 日 1 回	13	1.05 (0.96 - 1.15)	1.07 (0.95 - 1.20)	1.08 (0.91 - 1.28)

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

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

12.4 ウイルス学

作用機序：ドルテグラビルはインテグラーゼの活性部位と結合することでインテグラーゼを阻害し、HIVの複製サイクルに必要なレトロウイルスデオキシリボ核酸（DNA）の宿主染色体への組み込み過程におけるDNA鎖転移を遮断する。精製HIV-1 インテグラーゼ及び前処置した基質DNAを用いてDNA鎖転移反応を生化学的手法で測定した結果、IC₅₀値は 2.7 nM及び 12.6 nMであった。

細胞培養系における抗ウイルス活性：ドルテグラビルは野生型HIV-1の実験室株に対して抗ウイルス活性を示し、末梢血単核球（PBMC）及びMT-4細胞におけるEC₅₀値の平均値は 0.5 nM（0.21 ng/mL）～2.1 nM（0.85 ng/mL）であった。ドルテグラビルは 13 種の臨床的に多様なクレードB分離株に対して抗ウイルス活性を示し、各臨床分離株のインテグラーゼ翻訳領域を用いたウイルス・インテグラーゼ感受性測定法におけるEC₅₀値の平均値は 0.52 nMであった。ドルテグラビルは、HIV-1 臨床分離株のパネル（グループMに属するクレードA、B、C、D、E、F及びGの各3種、並びにグループOの3種）に対して細胞培養系において抗ウイルス活性を示し、各HIV-1に対するEC₅₀値は 0.02～2.14 nMであった。PBMCアッセイにおいて、3種のHIV-2 臨床分離株に対するドルテグラビルのEC₅₀値は、0.09～0.61 nMであった。

他の抗ウイルス薬との併用における抗ウイルス活性：ドルテグラビルの抗ウイルス活性は、INSTIであるラルテグラビル、非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）であるエファビレンツ又はネビラピン、核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）であるアバカビル又はスタブジン、プロテアーゼ阻害剤（PI）であるアンプレナビル又はロピナビル、CCR5 コレセプター拮抗薬であるマラビロク、又は融合阻害剤であるenfuvirtideとの併用により、拮抗されなかった。HBV逆転写酵素阻害剤であるアデホビル、又は抗ウイルス薬であるリバビリンと併用においても、ドルテグラビルの抗ウイルス活性は拮抗されなかった。

耐性：細胞培養系：ドルテグラビル耐性ウイルスは、異なる野生型のHIV-1株及びクレード株の細胞培養系において選択された。E92Q、G118R、S153F又はY、G193E又はR263Kのアミノ酸変異ウイルスが異なる継代数の培養で出現し、ドルテグラビルの感受性は最大で 1/4 倍に低下した。Q148R又はQ148H変異ウイルスを継代培養すると、インテグラーゼに付加的なアミノ酸変異を有するウイルスが選択され、ドルテグラビルの感受性は更に低下した（fold-changeとして 13～46）。付加的なインテグラーゼ変異はT97A、E138K、G140S、及びM154Iであった。更に、G140S及びQ148Hの両変異を有するウイルスの継代培養により、L74M、E92Q、及びN155Hの変異ウイルスが選択された。

抗 HIV 薬による治療経験のない被験者：抗 HIV 薬による治療経験のない被験者を対象とした SPRING-2 試験及び SINGLE 試験において、ドルテグラビル 50 mg 1 日 1 回投与群では、耐性の解析サブセット（治療失敗時又は 48 週時までの最終来院時に HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL を上回り、かつ耐性に関するデータがある 6 例）において、ドルテグラビル又は背景療法に使用された NRTI に対して感受性の低下が検出された患者はいなかった。SINGLE 試験において HIV-1 RNA 量が 275 copies/mL であった別の 1 例においては、24 週時に INSTI 治療により耐性変異（E157Q/P）が出現したが、それに関連してドルテグラビルの感受性は低下しなかった。SPRING-2 試験又は SINGLE 試験のいずれのドルテグラビル投与群においても、背景療法の薬剤治療に対する耐性の遺伝子変異は検出されなかった。

抗 HIV 薬による治療経験があり、かつインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤の投与経験のない被験者：SAILING 試験において、ドルテグラビル群で投与開始後の耐性に関するデータがある 15 例のうち 5 例から、治療中に分離されたウイルス株にインテグラーゼ投与により出現するアミノ酸変異（各 1 例にそれぞれ L74I/M、Q95Q/L、又は V151V/I の変異、残り 2 例に R263K の変異）が認められた。しかしながら、いずれの被験者の分離株も表現型として、ドルテグラビル又はラルテグラビルのいずれに対しても感受性の低下は検出されなかった。対照群であるラルテグラビル群では、投与開始後の耐性に関するデータがある 32 例のうち 9 例から分離されたウイルスに、INSTI 耐性変異（L74M、E92E/Q、Q95Q/R、T97A、G140A/S、Y143C/R、Q148H/R、V151I、N155H、E157E/Q、及び G163G/R）が検出され、さらに表現型としてもラルテグラビル耐性であった。

抗 HIV 薬による治療歴があり、かつインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤の治療歴もある被験者：VIKING-3 試験では、INSTI（エルビテグラビル又はラルテグラビル）を含む療法に対して過去又は現治療においてウイルス学的治療失敗の経験を有する被験者を対象として、ドルテグラビル 50 mg 1 日 2 回と最適な背景療法を併用した場合の有効性を評価した。

試験開始時の遺伝子型ごとの反応：試験開始時のデータがある 183 例のうち、30%が Q148 に変異があるウイルスを有しており、33%は試験開始時に主要な INSTI 耐性変異（T66A/I/K、E92Q/V、Y143C/H/R、Q148H/K/R 及び N155H）が検出されなかったが、これらの患者では INSTI 耐性遺伝子変異の既往歴、又はエルビテグラビルもしくはラルテグラビルに対する表現型としての耐性の既往歴があるか、スクリーニング時に INSTI 耐性変異遺伝子が検出されていた。

試験開始時の遺伝子型ごとの反応率を、24 週前に中止又は再燃した被験者及び 24 週に達した被験者のサブセット（124 例）を用いて解析した（表 10）。試験開始時に INSTI 耐性の既往歴のみがあった被験者に対する 24 週での反応率は、75%（44 例中 33 例）であった。試験開始時に Q148 変異ウイルスを有する患者では、ドルテグラビルを含む療法に対する 24 週での反応率は 36%（36 例中 13 例）であった。なお、Q148 変異は常に付加的な INSTI 耐性変異として存在している。試験開始時に、INSTI 耐性変異アミノ酸（L74I/M、E138A/D/K/T、G140A/S、Y143H/R、Q148H/R、E157Q、G163E/K/Q/R/S、又は G193E/R）が 3 種類以上存在するウイルスを持つ患者では、ウイルス学的反応の低下（25%、28 例中 7 例）がみられた。

表 10 VIKING-3 試験におけるインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤治療歴のある被験者の試験開始時のインテグラーゼ遺伝子型ごとの反応

試験開始時の遺伝子型	24週での反応 (50 copies/mL未満) サブセット 124 例
全例	64% (79/124)
N155H、Q148 変異なし	80% (16/20)
Y143C/H/R、Q148 変異なし	56% (10/18)
Q148H/R+G140A/S、それ以上の付加的な INSTI 耐性変異なし	56% (10/18)
Q148H/R に加えて 2 種類以上の INSTI 耐性変異 ^{a,b}	18% (3/17)

^a INSTI 耐性変異は L74I/M、E138A/D/K/T、G140A/S、Y143H/R、E157Q、G163E/K/Q/R/S、又は G193E/R を含む。

^b Q148H/R 変異に加えて 2 種類以上の INSTI 耐性変異を有する患者において最もよくみられた変異は Q148+G140+E138 (12 例) であった。

試験開始時の表現型ごとの反応：24 週より前に中止又は再燃した被験者及び、24 週に達した被験者のサブセット (120 例) を用いて試験開始時の表現型ごとの反応率を解析した (表 11 参照)。これらの試験開始時の各表現型グループは VIKING-3 試験に組み入れられた患者に基づいており、ドルテグラビルに対する明確な臨床的感受性のカットポイントを示しているのではない。このデータは、INSTI 耐性を有する被験者のドルテグラビルに対する治療前感受性に基づくウイルス学的治療成功の見込みに関する指針を臨床医に与える。

表 11 VIKING-3 試験におけるインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤の投与経験のある被験者の試験開始時のドルテグラビル表現型 (対照に対する Fold-Change) ごとの反応

試験開始時のドルテグラビル表現型 (感受性低下の程度：対照に対する Fold-Change)	24週での反応 (50 copies/mL未満) サブセット 120 例
全例	63% (75/120)
fold change 3 未満	72% (63/87)
fold change 3～10 未満	42% (10/24)
fold change 10 以上	22% (2/9)

試験治療中に発現したインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤耐性：VIKING-3 試験においてドルテグラビル 1 日 2 回投与群で、24 週時、治療失敗時、又は試験の最終来院時に HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL を上回り、24 週の耐性解析集団に含まれた患者は 40 例であった。24 週の耐性解析集団において、被験者の 45% (40 例中 18 例) で、分離株に治療中に発現した INSTI 耐性変異がみられた。治療中に最も高頻度に発現した INSTI 耐性変異は T97A であった。ドルテグラビル治療中に高頻度に発現したその他の INSTI 耐性変異には、E138K 又は A、G140S 又は A、もしくは Q148H、R 又は K が含まれていた。なお、Q148 変異は、試験の組入れ時又は組入れ前にその変異が確認されていた被験者において検出された。L74M、E92Q、Y143H 又は C、S147G、V151A、M154I、及び N155H の変異は、それぞれ 1 例又は 2 例の分離株で発現が検出された。治療失敗時の患者から分離された INSTI 耐性変異株 (18 例) において、対照に対するドルテグラビルの fold-change の中央値は 23 倍 (範囲：0.92～209) であった。

ドルテグラビル 1 日 2 回投与群において、1 剤又はそれ以上の背景療法薬に対する耐性も 24 週の耐性解析集団の 30% (40 例中 12 例) で発現した。

交差耐性：部位特異的なインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤耐性変異HIV-1 及び HIV-2 分離株：ドルテグラビルに対する感受性を、60 種のINSTI耐性部位特異的変異HIV-1 ウイルス（単一アミノ酸変異ウイルス 28 種、複数のアミノ酸変異ウイルス 32 種）及び 6 種のINSTI耐性部位特異的変異HIV-2 ウイルスを用いて検討した。単一のINSTI耐性変異（T66K、I151L及びS153Y）により、ドルテグラビル感受性は 1/2 倍未満に低下した（対照に対するfold-changeの範囲：2.3～3.6 倍）。複数の変異の組合せであるT66K/L74M、E92Q/N155H、G140C/Q148R、G140S/Q148H、R、又はK、Q148R/N155H、T97A/G140S/Q148、及びE138/G140/Q148 では、ドルテグラビルに対する感受性は 1/2 倍未満に低下した（対照に対するfold-changeの範囲：2.5～21 倍）。変異HIV-2 においては、A153G/N155H/S163G及びE92Q/T97A/N155H/S163Dの変異の組み合わせによりドルテグラビルの感受性は 1/4 倍に低下し、E92Q/N155H及びG140S/Q148Rの変異によってそれぞれ 1/8.5 倍及び 1/17 倍に低下した。

逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤耐性変異株：2 種の NNRTI 耐性、3 種の NRTI 耐性、及び 2 種の PI 耐性 HIV-1 変異株に対して、ドルテグラビルは野生型株と同程度の抗ウイルス活性を示した。

13 非臨床毒性学

13.1 がん原性、変異原性、生殖毒性

がん原性：マウス及びラットを用いたドルテグラビルの 2 年間の発がん性試験が実施された。マウスは 500 mg/kgの用量まで、ラットは 50 mg/kgの用量まで投与された。マウスでは、高用量において薬物に関連した腫瘍発生率に有意な増加はみられず、ドルテグラビルのAUCに基づく曝露量は、ヒトにおける推奨用量 50 mg 1 日 2 回での曝露量よりも約 14 倍高かった。ラットにおいても、高用量において薬剤に関連した腫瘍発生率に増加はみられず、ドルテグラビルのAUCに基づく曝露量は、ヒトにおける推奨用量 50 mg 1 日 2 回での曝露量よりも雄で 10 倍、雌で 15 倍高かった。

変異原性：微生物復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、又はげっ歯類を用いたin vivo 小核試験において、ドルテグラビルに遺伝毒性は認められなかった。

生殖毒性：ラットを用いて実施された試験において、1,000 mg/kg/日までの用量のドルテグラビルは交配又は受胎能に影響を及ぼさなかった。この用量は、ヒトにおける推奨用量 50 mg 1 日 2 回での曝露量よりも約 24 倍高い曝露量であった。

14 臨床試験

デビケイの有効性は、抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 に感染した被験者（1,641 例）においては SPRING-2（ING113086）試験及び SINGLE（ING114467）試験の 2 試験、抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ INSTI の投与経験のない HIV-1 に感染した被験者（715 例）においては SAILING（ING111762）試験の 1 試験、INSTI の投与経験のある HIV-1 に感染した被験者（183 例）においては VIKING-3（ING112574）試験の 1 試験から得られたデータの解析に基づく。年齢 12 歳以上の小児患者におけるデビケイの使用は、INSTI 耐性のない被験者（23 例）を対象とした多施設共同、オープンラベル試験における 24 週間の安全性、薬物動態、及び有効性の評価に基づく。

14.1 成人被験者

抗HIV薬による治療経験のない被験者：抗HIV薬による治療経験のないHIV-1 に感染した成人におけるデビケイの有効性は、2 つの無作為化、国際多施設共同、二重盲検、実薬対照試験である SPRING-2 試験及びSINGLE試験の 48 週におけるデータの解析に基づく。

SPRING-2 試験において、822 例の被験者がデビケイ 50 mg 1 日 1 回又はラルテグラビル 400mg 1 日 2 回のいずれか一方に無作為に割り付けられ、少なくとも 1 回の投与を受けた。両群ともに NRTI の 2 剤配合剤 [アバカビル硫酸塩とラミブジン（エブジコム）又はエムトリシタビン／テノ

ホビル（ツルバダ）のいずれか一方」を併用した。有効性及び安全性の解析には 808 例の被験者が含まれた。試験開始時における被験者の年齢の中央値は 36 歳で、13%は女性、15%は非白色人種、11%は B 型及び／又は C 型肝炎ウイルス重複感染者、2%は CDC 分類が C（AIDS）、28%は HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL を上回り、48%は CD4 陽性リンパ球数が 350 cells/mm³ 未満、39%はエプジコムが投与された。これらの特性は治療群間において同様であった。

SINGLE 試験において、833 例の被験者がアバカビル硫酸塩とラミブジンの配合剤（エプジコム）を併用してデビケイ 50 mg 1 日 1 回、又はエファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビル配合剤（アトリプラ）のいずれか一方に無作為に割り付けられ、少なくとも 1 回の投与を受けた。試験開始時における被験者の年齢の中央値は 35 歳で、16%は女性、32%は非白色人種、7%は C 型肝炎重複感染者（B 型肝炎ウイルスの重複感染を除く）、4%は CDC 分類が C（AIDS）、32%は HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL を上回り、53%は CD4 陽性リンパ球数が 350 cells/mm³ 未満であった。これらの特性は治療群間において同様であった。

SPRING-2 試験及び SINGLE 試験における 48 週の結果を表 12 に示した。表は簡略化されており、異なる試験デザインのため、これらの試験を直接比較するべきではない。

表 12 SPRING-2 試験及び SINGLE 試験における 48 週での割付け治療群のウイルス学的転帰
(Snapshot アルゴリズム)

	SPRING-2 試験		SINGLE 試験	
	テビケイ 50 mg 1 日 1 回 +NRTI 2 剤 (403 例)	ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回 +NRTI 2 剤 (405 例)	テビケイ 50 mg + エプジコム 1 日 1 回 (414 例)	アトリプラ 1 日 1 回 (419 例)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	88%	86%	88%	81%
試験治療間の差 ^a	2.6% (95%信頼区間: -1.9%, 7.2%)		7.4% (95%信頼区間: 2.5%, 12.3%)	
ウイルス学的非反応^b	5%	7%	5%	6%
48 週の許容期間のウイ ルス学的データなし	7%	7%	7%	13%
理由				
有害事象又は死亡によ る試験/試験薬の中止 ^c	2%	1%	2%	10%
その他の理由による試 験/試験薬の中止 ^d	5%	6%	5%	3%
許容期間中のデータは ないが試験は継続	0	0	0	<1%
試験開始時の分類に基づく 48 週での HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である被験者の割合 (%)				
血漿中ウイルス量 (copies/mL)				
≤100,000	91%	90%	90%	83%
>100,000	82%	75%	83%	76%
性別				
男性	89%	86%	88%	82%
女性	84%	82%	85%	75%
人種				
白色人種	88%	86%	90%	84%
非白色人種	85%	85%	84%	74%

^a あらかじめ規定した層別因子にて調整した。

^b 新しい背景療法に変更した症例、プロトコールに合致しない背景療法に変更した症例、又は 48 週より前の有効性の欠如のため背景療法を変更した被験者（SPRING-2 試験のみ）、有効性の欠如又は消失により 48 週までに中止した被験者、及び 48 週の期間に HIV-1 RNA 量が ≥50 copies/mL 以上となった被験者を含む。

^c 1 日目から 48 週のいずれかの時点において有害事象又は死亡により中止して、48 週の許容期間中の治療におけるウイルス学的なデータがない症例を含む。

^d 同意撤回、追跡不能、転居、プロトコールからの逸脱等、その他の理由を含む。

SPRING-2 試験：ウイルス学的転帰は、CD4 陽性リンパ球数、年齢、及び背景療法の NRTI として
のエプジコム又はツルバダの使用を含む試験開始時の特性間でも同様であった。両群における試験
開始時からの CD4 陽性リンパ球数の変化量の中央値は、48 週で +230 cells/mm³ であった。

SINGLE 試験：試験治療間の差は、HIV-1 RNA 量、CD4 陽性リンパ球数、年齢、性別、及び人種
を含む試験開始時の特性間で一定であった。

テビケイ+エプジコム投与群において、試験開始時からの CD4 陽性リンパ球数の調整された変化
量の平均値は、48 週で 267 cells/mm³ であり、アトリプラ群では 208 cells/mm³ であった。調整され
た試験治療群間の差及び 95%CI は、58.9 cells/mm³ (33.4 cells/mm³、84.4 cells/mm³) であった（あら

かじめ規定した層別因子である試験開始時の HIV-1 RNA 量、CD4 陽性リンパ球数、及び多重性にて調整した）。

抗HIV薬による治療経験があり、かつインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤の投与経験のない被験者：国際多施設共同、二重盲検試験（SAILING試験）では、抗レトロウイルス治療の経験のあるHIV-1 に感染した 719 例の成人がデビケイ 50 mg 1 日 1 回又はラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回に無作為に割り付けられ、十分な抗ウイルス活性がある薬剤を少なくとも 1 剤含む担当医師が選択した最大 2 剤の薬剤を背景療法として併用した。有効性及び安全性の解析には 715 例の被験者が含まれた。試験開始時において、年齢の中央値は 43 歳で、32%は女性、49%は非白色人種、16%はB型及び／又はC型肝炎ウイルス重複感染者、46%はCDC分類がC（AIDS）、20%はHIV-1 RNA量が 100,000 copies/mLを上回り、72%はCD4 陽性リンパ球数が 350 cells/mm³未満であった。これらの特性は治療群間において同様であった。すべての被験者は試験開始時に 2 クラス以上の抗レトロウイルス治療に耐性を有しており、被験者の 49%は試験開始時に 3 クラス以上の抗レトロウイルス治療に対して耐性を有していた。SAILING試験における 24 週の結果を表 13 に示した。

**表 13 SAILING 試験における 24 週での割付け治療群のウイルス学的転帰
(Snapshot アルゴリズム)**

	デビケイ 50 mg 1 日 1 回 + BR ^a (354 例)	ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回 + BR ^a (361 例)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	79%	70%
調整された試験治療間の差 ^b	9.7% (95%信頼区間: 3.4%, 15.9%)	
ウイルス学的非反応	15%	24%
24 週の許容期間のウイルス学的データなし理由	6%	6%
有害事象又は死亡による試験/試験薬の中止	2%	2%
その他の理由による試験/試験薬の中止 ^c	3%	3%
許容期間中のデータはないが試験は継続	<1%	<1%
試験開始時の分類に基づく 24 週での HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の割合(%)		
血漿中ウイルス量 (copies/mL)		
≤50,000 copies/mL	83%	77%
>50,000 copies/mL	70%	53%
背景療法		
ダルナビル未使用、又はダルナビルと主要な PI の併用	79%	67%
主要な PI を併用せずダルナビル使用	80%	81%
性別		
男性	78%	70%
女性	83%	69%
人種		
白色人種	79%	69%
非白色人種	80%	71%

^a BR=背景療法。背景療法は、十分な効果のある薬剤を 1 剤以上含む 2 剤以下の抗レトロウイルス治療に制限した。

^b あらかじめ規定した層別因子にて調整した。

^c 同意撤回、追跡不能、転居、プロトコルからの逸脱等、その他の理由を含む。

試験治療間の差は、CD4 陽性リンパ球数及び年齢を含む試験開始時の特性間において一定であった。試験開始時からの CD4 陽性リンパ球数の変化量の平均値は、テビケイ投与群では 114 cells/mm³、ラルテグラビル群では 106 cells/mm³であった。

抗HIV薬による治療経験があり、かつインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤の投与経験のある被験者：VIKING-3 試験では、7 日目まではテビケイ 50 mg 1 日 2 回と以前からの治療法を継続し、その後は最適な背景療法とテビケイ 50 mg 1 日 2 回を継続した効果を検討した。

多施設共同、オープンラベル、単一群の VIKING-3 試験では、HIV-1 に感染した抗レトロウイルス治療の経験があり、ウイルス学的治療失敗、及び現在又は過去にラルテグラビル及び／又はエルビテグラビルに対して耐性を有する 183 例の成人に対し、テビケイ 50 mg 1 日 2 回に加えて 7 日目までは以前からの治療法を継続し、8 日目以降は最適な背景療法を行った。

計 183 例の被験者が組み入れられ、133 例は試験開始前に INSTI 耐性を有しており、50 例は耐性のエビデンスの既往のみがあった（試験開始前にはなし）。試験開始時において、被験者の年齢の中央値は 48 歳で、23%は女性、29%は非白色人種、20%は B 型及び／又は C 型肝炎ウイルス重複感染者であった。試験開始時の CD4 陽性リンパ球数の中央値は 140 cells/mm³、抗レトロウイルス治療を開始するまでの期間の中央値は 13 年で、56%は CDC 分類が C であった。被験者は、試験開始時に複数クラスの抗レトロウイルス治療に耐性を示し、79%は 2 剤以上の NRTI、75%は 1 剤以上の NNRTI、71%は 2 剤以上の PI に主要な変異を示したが、62%は R5 ウイルスを有していなかった。

8 日目における HIV-1 RNA 量の試験開始時からの減少量の平均値（主要評価項目）は、1.4 log₁₀（95% CI：1.3 log₁₀、1.5 log₁₀）であった。24 週での反応は、試験開始時の INSTI 変異の影響を受けた〔ウイルス学 (12.4) 参照〕。

以前までの治療法の継続期間後、被験者は、可能であれば背景療法を再度最適化する機会を設けられた。VIKING-3 試験における 24 週でのウイルス学的転帰を表 14 に示した。

表 14 VIKING-3 試験における 24 週でのウイルス学的転帰（Snapshot アルゴリズム）

	テビケイ 50 mg 1 日 2 回 + 最適な背景療法 (114 例)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	63%
ウイルス学的非反応	32%
24 週後におけるウイルス学的データなし 理由 有害事象又は死亡による試験/試験薬の中止	4%
試験開始時の分類に基づく 24 週での HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の割合(%)	
性別	
男性	64%
女性	60%
人種	
白色人種	67%
非白色人種	52%

Q148 及び Q148 に関連する追加の二次変異ウイルスがある被験者においても、24 週での反応が段階的に減少した〔ウイルス学 (12.4) 参照〕。

24 週における試験開始時からの CD4 陽性リンパ球数の変化量の中央値は、65 cells/mm³であった。

14.2 小児被験者

IMPAACT P1093 は、第 I/II 相、48 週間、多施設共同、オープンラベル試験であり、HIV-1 に感染した幼児、小児、及び青少年を対象として併用療法におけるテビケイの薬物動態パラメータ、安全性、忍容性、及び有効性を評価する試験である。

最初の用量設定段階には、INSTI の投与経験のない 10 例（年齢 12～18 歳）を対象とした集中的な薬物動態の評価が盛り込まれた。用量選択は成人においてみられたものと同程度の血漿中ドルテグラビル曝露量及びトラフ濃度に基づいて設定された。用量設定後、13 例の被験者が追加で組み入れられ、長期間の安全性、忍容性、及び有効性を評価した。

これら 23 例の被験者における年齢の平均値は 14 歳（範囲：12～17 歳）で、78%は女性、52%は黒色人種であった。試験開始時における血漿中 HIV-1 RNA 量の平均値は 4.3 log₁₀ copies/mL であり、CD4 陽性リンパ球数の中央値は 466 cells/mm³（範囲：11～1,025 cells/mm³）、CD4 陽性リンパ球数の割合の中央値は 22%（範囲：1～39%）であった。全体として、17%は試験開始時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50,000 copies/mL を上回っており、39%は CDC HIV 臨床分類が C であった。多くの被験者が、以前に 1 剤以上の NNRTI（52%）又は 1 剤の PI（78%）を使用していた。

24 週において、テビケイ 1 日 1 回（35 mg：4 例、50 mg：19 例）が投与され、加えて最適な背景療法を行った被験者の 70%においてウイルス量が 50 copies/mL 未満となった。試験開始時から 24 週までの CD4 陽性リンパ球数の増加量（%）の中央値は、63 cells/mm³（5%）であった。

16 供給／保管及び取扱い方法

テビケイ錠 50 mg は、黄色、円形のフィルムコート錠であり、片面には SV 572、もう一方の面には 50 と刻印された両凸の錠剤である。

チャイルドレジスタント容器 30 錠瓶 NDC 49702-228-13

25°C（77°F）にて保管すること。ただし、15～30°C（59～86°F）の逸脱は許容される [USP Controlled Room Temperature 参照]。

17 患者への情報提供

FDA に承認された患者用添付文書（患者向け説明文書）を参照すること。

薬物相互作用：薬剤間の相互作用が生命を脅かす副作用を引き起こす可能性があるため、テビケイは dofetilide と併用しないこと [禁忌（4）参照]。

過敏症：発疹が発現した場合には、直ちに担当医師に連絡するよう患者に助言すること。直ちにテビケイ及び他の疑わしい薬剤の服用を中止するよう患者に指示し、重度の過敏症等のより重篤な反応の徴候の可能性がある場合には、以下の症状のいずれかと関連する発疹かどうかを医学的に調査すること：発熱、全身不調感、極度の疲労、筋肉痛又は関節痛、水疱又は皮膚剥離、口腔水疱又は口腔病変、眼の炎症、顔面腫脹、眼、口唇、舌、又は口腔の腫脹、呼吸困難、及び／又は肝機能障害の徴候や症状（例：皮膚又は白目の黄変、暗色又は茶色の尿、薄い色の排泄物又は排便、悪心、嘔吐、食欲不振、もしくは右肋骨下の痛み、うずき、又は過敏症）。過敏症が発現した場合には、患者は直ちに診察を受け、検査を実施し、適切な処置が開始されることを理解しておかなければならない。また、テビケイによる治療中は医師の指示に従うことが非常に重要であることを患者に伝えること [警告及び使用上の注意（5.1）参照]。

B 型又は C 型肝炎重複感染患者における肝機能検査値への影響：B 型又は C 型肝炎を基礎疾患に持つ患者は、テビケイの使用に伴い、悪化に対するリスクが増加する、又はトランスアミナーゼ上昇を発現する恐れがあり、治療前及び治療中は臨床検査の実施が推奨されることを助言すること [警告及び使用上の注意（5.2）参照]。

体脂肪の再分布：抗レトロウイルス薬による治療を受けている患者において、体脂肪の再分布又は蓄積が生じる恐れがあり、これらの状態がもたらす健康への長期間の影響は現時点では不明であることを患者に知らせること〔警告及び使用上の注意（5.3）参照〕。

免疫再構築症候群：進行したHIV感染症患者の一部において、抗HIV治療の開始後すぐに以前の感染からの炎症の徴候又は症状を発現する恐れがある。これらの症状は、身体の免疫反応の回復に起因し、身体が明確な症状を示さない感染症に対抗できるようにするためであると考えられる。何らかの感染症の症状が発現した場合には、直ちに担当医師に知らせよう助言すること〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕。

HIV-1 感染症についての情報：テビケイはHIV-1 感染症を治癒する薬剤ではなく、患者は日和見感染症等のHIV-1 感染症に関連した疾患を継続する恐れがある。患者はHIV感染症をコントロールし、HIV関連疾患を減少させるためにHIV治療を継続しなければならない。血漿中HIV RNA量の低下を維持することはAIDSの進行及び死亡のリスクを減少させることに関連していることを、患者に知らせること。患者は医師の管理下でテビケイを服用すること。

処方されたすべての HIV 治療薬を正しく服用するよう患者に知らせること。

他人に HIV-1 を感染させるようなことは避けるよう患者に助言すること。

- ・ **針又は他の注射器具を再利用又は共有しないこと。**
- ・ **歯ブラシ及びカミソリの刃等血液又は体液が付着するものは共有しないこと。**
- ・ ラテックス製又はポリエチレン製のコンドームを使用した安全な性交を継続し、精液、膣分泌物、又は血液との性的接触の機会を減らすこと。
- ・ TIVICAY の母乳を介した乳幼児への移行の可能性、及び乳幼児に対して害を及ぼすどうかについては知られていないので、女性の患者には授乳しないよう助言すること。HIV-1 が母乳を介して乳幼児に感染する可能性があるため、HIV-1 に感染した母親は授乳しないこと。

医師は、テビケイ服用前に患者向け説明文書を読み、処方ごとに読み返すよう患者に指示すること。いつもとは違う症状が発現した場合、あるいは既知の症状が持続又は悪化した場合には、担当医師又は薬剤師に報告するよう患者に指示すること。

医師は、患者が服用を忘れた場合には、気が付いた時に直ちに服用するよう患者に指示すること。次の服用までの時間が 4 時間以内である場合は、その服用をとばして次から服用し、通常の服用スケジュールに戻るよう患者に指示すること。患者は、次回服用時に 2 倍の量を服用したり、処方された量以上を服用しないこと。

テビケイ及びエプジコムはヴィーブヘルスケア社の登録商標である。

記載された他の商標はそれぞれの所有者の商標であり、ヴィーブヘルスケア社の商標ではない。これらの商標の製造元はヴィーブヘルスケア社又はその製品と提携しておらず、それらを保証するものではない。

製造販売元：

ViiV Healthcare

Research Triangle Park, NC 27709

販売元：

GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

©2013、ViiV Healthcare、著作権所有

TVC：1PI

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tivicay 50 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Yellow, round, biconvex tablets approximately 9 mm in diameter debossed with 'SV 572' on one side and '50' on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Tivicay is indicated in combination with other anti-retroviral medicinal products for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults and adolescents above 12 years of age.

4.2 Posology and method of administration

Tivicay should be prescribed by physicians experienced in the management of HIV infection.

Posology

Adults

Patients infected with HIV-1 without documented or clinically suspected resistance to the integrase class
The recommended dose of dolutegravir is 50 mg (one tablet) orally once daily.

Tivicay should be administered twice daily in this population when co-administered with some medicines (e.g. efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, or rifampicin). Please refer to section 4.5.

Patients infected with HIV-1 with resistance to the integrase class (documented or clinically suspected)
The recommended dose of dolutegravir is 50 mg (one tablet) twice daily. The decision to use dolutegravir for such patients should be informed by the integrase resistance pattern (see section 5.1).

Co-administration of Tivicay with some medicines should be avoided in this population (e.g. efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, or rifampicin). Please refer to section 4.4 and 4.5.

Missed doses

If the patient misses a dose of Tivicay, the patient should take Tivicay as soon as possible, providing the next dose is not due within 4 hours. If the next dose is due within 4 hours, the patient should not take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule.

Adolescents aged 12 and above

In adolescents (aged from 12 to 17 years and weighing at least 40 kg) infected with HIV-1 without resistance to the integrase class, the recommended dose of dolutegravir is 50 mg once daily.

Elderly

There are limited data available on the use of dolutegravir in patients aged 65 years and over. There is no evidence that elderly patients require a different dose than younger adult patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild, moderate or severe (CrCl <30 mL/min, not on dialysis) renal impairment. No data are available in subjects receiving dialysis although differences in pharmacokinetics are not expected in this population (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh grade A or B). No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh grade C); therefore dolutegravir should be used with caution in these patients (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Tivicay in children aged less than 12 years or weighing less than 40 kg has not yet been established. In the presence of integrase inhibitor resistance, there are insufficient data to recommend a dose for Tivicay in children and adolescents. Currently available data are described in section 4.8, 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Oral use.

Tivicay can be taken with or without food (see section 5.2). In the presence of integrase class resistance, Tivicay should preferably be taken with food to enhance exposure (particularly in patients with Q148 mutations) (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Co-administration with dofetilide (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

Integrase class resistance of particular concern

The decision to use dolutegravir in the presence of integrase class resistance should take into account that the activity of dolutegravir is considerably compromised for viral strains harbouring Q148+>2 secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (see section 5.1). To what extent dolutegravir provides added efficacy in the presence of such integrase class resistance is uncertain.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions have been reported with dolutegravir, and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including severe liver reactions. Dolutegravir and other suspect agents should be discontinued immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions

develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by raised liver enzymes, fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, eosinophilia, angioedema). Clinical status including liver aminotransferases and bilirubin should be monitored. Delay in stopping treatment with dolutegravir or other suspect active substances after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening allergic reaction.

Immune Reactivation Syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution, however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment.

Liver biochemistry elevations consistent with immune reconstitution syndrome were observed in some hepatitis B and/or C co-infected patients at the start of dolutegravir therapy. Monitoring of liver biochemistries is recommended in patients with hepatitis B and/or C co-infection. Particular diligence should be applied in initiating or maintaining effective hepatitis B therapy (referring to treatment guidelines) when starting dolutegravir-based therapy in hepatitis B co-infected patients (see section 4.8).

Opportunistic infections

Patients should be advised that dolutegravir or any other antiretroviral therapy does not cure HIV infection and that they may still develop opportunistic infections and other complications of HIV infection. Therefore, patients should remain under close clinical observation by physicians experienced in the treatment of these associated HIV diseases.

Drug interactions

Factors that decrease dolutegravir exposure should be avoided in the presence of integrase class resistance. This includes co-administration with medicinal products that reduce dolutegravir exposure (e.g. magnesium/aluminium-containing antacid, iron and calcium supplements, multivitamins and inducing agents, tipranavir/ritonavir, rifampicin and certain anti-epileptic drugs) (see section 4.5).

Metformin concentrations may be increased by dolutegravir. Patients should be monitored during therapy and a dose adjustment of metformin may be required (see section 4.5).

Osteonecrosis

Although the aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, biphosphonates, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported in patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to CART. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other agents on the pharmacokinetics of dolutegravir

All factors that decrease dolutegravir exposure should be avoided in the presence of integrase class resistance.

Dolutegravir is eliminated mainly through metabolism by UGT1A1. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, and BCRP; therefore medicinal products that induce those enzymes may decrease dolutegravir plasma concentration and reduce the therapeutic effect of dolutegravir (see Table 1).

Co-administration of dolutegravir and other medicinal products that inhibit these enzymes may increase dolutegravir plasma concentration (see Table 1).

The absorption of dolutegravir is reduced by certain anti-acid agents (see Table 1).

Effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of other agents

In vitro, dolutegravir demonstrated no direct, or weak inhibition ($IC_{50} > 50 \mu M$) of the enzymes cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)1A1 or UGT2B7, or the transporters Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 or MRP4. *In vitro*, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. *In vivo*, dolutegravir does not seem to have an effect on midazolam, a CYP3A4 probe, however, a weak inhibition can presently not be excluded. Based on these data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of these enzymes or transporters.

In vitro, dolutegravir inhibited the renal organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1. *In vivo*, a 10-14% decrease of creatinine clearance (secretory fraction is dependent on OCT2 and MATE-1 transport) was observed in patients. *In vivo*, dolutegravir may increase plasma concentrations of medicinal products in which excretion is dependent upon OCT2 or MATE-1 (e.g. dofetilide, metformin) (see Table 1 and section 4.3).

In vitro, dolutegravir inhibited the renal uptake transporters (OAT1) and OAT3. Based on the lack of effect on the *in vivo* pharmacokinetics of the OAT substrate tenofovir, *in vivo* inhibition of OAT1 is unlikely. Inhibition of OAT3 has not been studied *in vivo*. Dolutegravir may increase plasma concentrations of medical products in which excretion is dependent upon OAT3.

Established and theoretical interactions with selected antiretrovirals and non-antiretroviral medicinal products are listed in Table 1.

Interaction table

Interactions between dolutegravir and co-administered medicinal products are listed in Table 1 (increase is indicated as “↑”, decrease as “↓”, no change as “↔”, area under the concentration versus time curve as “AUC”, maximum observed concentration as “C_{max}”).

Table 1: Drug Interactions

Medicinal products by therapeutic areas	Interaction Geometric mean change (%)	Recommendations concerning co-administration
HIV-1 Antiviral Agents		
<i>Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>		
Etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirine ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Etravirine decreased plasma dolutegravir concentration, which may result in loss of virologic response and possible resistance to dolutegravir. Tivicay should not be used with etravirine without co-administration of atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir (see further below in table).
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (historical controls)	The recommended dose of Tivicay is 50 mg twice daily when co-administered with efavirenz. In the presence of integrase class resistance alternative combinations that do not include efavirenz should be considered (see section 4.4).

	(induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	
Nevirapine	Dolutegravir ↓ (Not studied, a similar reduction in exposure as observed with efavirenz is expected, due to induction)	. The recommended dose of Tivicay is 50 mg twice daily when co-administered with nevirapine. In the presence of integrase class resistance alternative combinations that do not include nevirapine should be considered (see section 4.4).
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirine ↔	No dose adjustment is necessary.
<i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	No dose adjustment is necessary.
<i>Protease Inhibitors</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (historical controls) (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended dose of Tivicay is 50 mg twice daily when co-administered with tipranavir/ritonavir the absence of integrase class resistance. In the presence of integrase class resistance this combination should be avoided (see section 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary in the absence of integrase class resistance. In the presence of integrase class resistance alternative combinations that do not include fosamprenavir/ritonavir should be considered.
Protease Inhibitor: Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (Not studied)	No dose adjustment is necessary.
Protease Inhibitor: Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 32% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38%	No dose adjustment is necessary.

	(induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 3% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	No dose adjustment is necessary.
Protease Inhibitors and Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors combinations		
Lopinavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 10% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No dose adjustment is necessary.
Darunavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 37% DRV ↔ RTV ↔	No dose adjustment is necessary.
Other Antiviral agents		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 19% C _τ ↑ 37% Telaprevir ↔ (historical controls) (inhibition of CYP3A enzyme)	No dose adjustment is necessary.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8%	No dose adjustment is necessary.
Other agents		
Antiarrhythmics		
Dofetilide	Dofetilide ↑ (Not studied, potential increase via inhibition of OCT2 transporter)	Tivicay and dofetilide co-administration is contraindicated due to potential life-threatening toxicity caused by high dofetilide concentration (see section 4.3).
Anticonvulsants		
Oxcarbamazepine Phenytoin Phenobarbital Carbamazepine	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Co-administration with these enzyme inducers should be avoided.
Azole anti-fungal agents		
Ketoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutegravir ↔ (Not studied)	No dose adjustment is necessary. Based on data from other CYP3A4 inhibitors, a marked increase is not expected.
Herbal products		
St. John's wort	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of	Co-administration with St. John's wort is strongly discouraged.

	UGT1A1 and CYP3A enzymes)	
Antacids and supplements		
Magnesium/ aluminium-containing antacid	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Complex binding to polyvalent ions)	Magnesium/ aluminium-containing antacid should be taken well separated in time from the administration of dolutegravir (minimum 2 hours after or 6 hours before).
Calcium supplements	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Complex binding to polyvalent ions)	Calcium supplements, iron supplements or multivitamins should be taken well separated in time from the administration of dolutegravir (minimum 2 hours after or 6 hours before).
Iron supplements	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Complex binding to polyvalent ions)	
Multivitamin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Complex binding to polyvalent ions)	
Corticosteroids		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	No dose adjustment is necessary.
Antidiabetics		
Metformin	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ (Not studied. Increase of metformin expected, due to inhibition of OCT-2 transporter)	Close monitoring of metformin efficacy and safety is recommended when starting or stopping dolutegravir in patients receiving metformin. A dose adjustment of metformin may be necessary.
Antimycobacterials		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended dose of Tivicay is 50 mg twice daily when co-administered with rifampicin in the absence of integrase class resistance. In the presence of integrase class resistance this combination should be avoided (see section 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Oral contraceptives		
Ethinyl estradiol (EE) and Norgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3%	Dolutegravir had no pharmacodynamic effect on Luteinizing Hormone (LH), Follicle Stimulating Hormone (FSH) and progesterone. No dose

	$C_{\max} \downarrow 1\%$ NGMN $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 2\%$ $C_{\max} \downarrow 11\%$	adjustment of oral contraceptives is necessary when co-administered with Tivicay.
Analgesics		
Methadone	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Methadone $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 2\%$ $C_{\max} \leftrightarrow 0\%$ $C\tau \downarrow 1\%$	No dose adjustment is necessary of either agent.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of dolutegravir in pregnant women. The effect of dolutegravir on human pregnancy is unknown. In reproductive toxicity studies in animals, dolutegravir was shown to cross the placenta. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Tivicay should be used during pregnancy only if the expected benefit justifies the potential risk to the foetus. There are no or limited amount of data from the use of dolutegravir in pregnant women.

Breast-feeding

It is unknown whether dolutegravir is excreted in human milk. Available toxicological data in animals has shown excretion of dolutegravir in milk. In lactating rats that received a single oral dose of 50 mg/kg at 10 days postpartum, dolutegravir was detected in milk at concentrations typically higher than blood. It is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.

Fertility

There are no data on the effects of dolutegravir on human male or female fertility. Animal studies indicate no effects of dolutegravir on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

There have been no studies to investigate the effect of dolutegravir on driving performance or the ability to operate machines. However, patients should be informed that dizziness has been reported during treatment with dolutegravir. The clinical status of the patient and the adverse reaction profile of dolutegravir should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety profile is based on pooled data from Phase IIb and Phase III clinical studies in 980 previously untreated patients, 357 previously treated patients unexposed to integrase inhibitors and 234 patients with prior treatment failure that included an integrase inhibitor (including integrase class resistance). The most severe adverse reaction, seen in an individual patient, was a hypersensitivity reaction that included rash and severe liver effects (see section 4.4). The most commonly seen treatment emergent adverse reactions were nausea (15%), diarrhoea (16%) and headache (14%).

The safety profile was similar across the different treatment populations mentioned above.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions considered at least possibly related to dolutegravir are listed by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$).

Table 2 Adverse Reactions

Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity (see section 4.4)
	Uncommon	Immune Reconstitution Syndrome (see section 4.4)**
Psychiatric disorders	Common	Insomnia
	Common	Abnormal dreams
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Dizziness
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
	Very common	Diarrhoea
	Common	Vomiting
	Common	Flatulence
	Common	Upper abdominal pain
	Common	Abdominal pain
	Common	Abdominal discomfort
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash
	Common	Pruritus
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue
Investigations	Common	Alanine aminotransferase (ALT) and/or Aspartate aminotransferase (AST) elevations
	Common	Creatine phosphokinase (CPK) elevations

**see below under Description of selected adverse reactions.

Description of selected adverse reactions

Changes in laboratory biochemistries

Increases in serum creatinine occurred within the first week of treatment with Tivicay and remained stable through 48 weeks. A mean change from baseline of 9.96 $\mu\text{mol/L}$ was observed after 48 weeks of treatment. Creatinine increases were comparable by various background regimens. These changes are not considered to be clinically relevant since they do not reflect a change in glomerular filtration rate.

Co-infection with Hepatitis B or C

In Phase III studies patients with hepatitis B and/or C co-infection were permitted to enrol provided that baseline liver chemistry tests did not exceed 5 times the upper limit of normal (ULN). Overall, the safety profile in patients co-infected with hepatitis B and/or C was similar to that observed in patients without hepatitis B or C co-infection, although the rates of AST and ALT abnormalities were higher in the subgroup with hepatitis B and/or C co-infection for all treatment groups. Liver chemistry elevations consistent with immune reconstitution syndrome were observed in some subjects with hepatitis B and/or C co-infection at the start of Tivicay therapy, particularly in those whose anti-hepatitis B therapy was withdrawn (see section 4.4).

Immune response syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).

Paediatric population

Based on limited available data in adolescents (12 to less than 18 years of age and weighing at least 40 kg), there were no additional types of adverse reactions beyond those observed in the adult population.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is currently limited experience with overdosage in dolutegravir.

Limited experience of single higher doses (up to 250 mg in healthy subjects) revealed no specific symptoms or signs, apart from those listed as adverse reactions.

Further management should be as clinically indicated or as recommended by the national poisons centre, where available. There is no specific treatment for an overdose of dolutegravir. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring, as necessary. As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, other antivirals, ATC code: J05AX12

Mechanism of action

Dolutegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral Deoxyribonucleic acid (DNA) integration which is essential for the HIV replication cycle.

Pharmacodynamic effects

Antiviral activity in cell culture

The IC₅₀ for dolutegravir in various labstrains using PBMC was 0.5 nM, and when using MT-4 cells it ranged from 0.7-2 nM. Similar IC₅₀s were seen for clinical isolates without any major difference between subtypes; in a panel of 24 HIV-1 isolates of clades A, B, C, D, E, F and G and group O the mean IC₅₀ value was 0.2 nM (range 0.02-2.14). The mean IC₅₀ for 3 HIV-2 isolates was 0.18 nM (range 0.09-0.61).

Antiviral activity in combination with other antiviral agents

No antagonistic effects *in vitro* were seen with dolutegravir and other antiretrovirals tested agents: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc and raltegravir. In addition, no antagonistic effects were seen for dolutegravir and adefovir, and ribavirin had no apparent effect on dolutegravir activity.

Effect of human serum

In 100% human serum, the mean protein fold shift was 75 fold, resulting in protein adjusted IC₉₀ of 0.064 ug/mL.

Resistance

Resistance in vitro

Serial passage is used to study resistance evolution *in vitro*. When using the lab-strain HIVIII during passage over 112 days, mutations selected appeared slowly, with substitutions at positions S153Y and F, resulting in a maximal fold change in susceptibility of 4 (range 2-4). These mutations were not selected in patients treated with dolutegravir in the clinical studies. Using strain NL432, mutations E92Q (FC 3) and G193E (also FC 3) were selected. The E92Q mutation has been selected in patients with pre-existing raltegravir resistance who were then treated with dolutegravir (listed as a secondary mutation for dolutegravir).

In further selection experiments using clinical isolates of subtype B, mutation R263K was seen in all five isolates (after 20 weeks and onwards). In subtype C (n=2) and A/G (n=2) isolates the integrase substitution R263K was selected in one isolate, and G118R in two isolates. R263K was reported from two ART experienced, INI naive individual patients with subtypes B and C in the clinical program, but without effects on dolutegravir susceptibility *in vitro*. G118R lowers the susceptibility to dolutegravir in site directed mutants (FC 10), but was not detected in patients receiving dolutegravir in the Phase III program.

Primary mutations for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q and T66I) do not affect the *in vitro* susceptibility of dolutegravir as single mutations. When mutations listed as secondary integrase inhibitor associated mutations (for raltegravir/elvitegravir) are added to these primary mutations in experiments with site directed mutants, dolutegravir susceptibility is still unchanged (FC <2 vs wild type virus), except in the case of the Q148-mutation, where a FC of 5-10 or higher is seen with the combination of secondary mutations. The effect by the Q148-mutations (H/R/K) was also verified in passage experiments with site directed mutants. In serial passage with strain NL432, starting with site directed mutants harbouring N155H or E92Q, no further selection of resistance was seen (FC unchanged around 1). In contrast, starting with mutants harbouring mutation Q148H (FC 1), a variety of secondary mutations were seen with a consequent increase of FC to values >10.

A clinically relevant phenotypic cut-off value (FC vs wild type virus) has not been determined; genotypic resistance was a better predictor for outcome.

Seven hundred and five raltegravir resistant isolates from raltegravir experienced patients were analyzed for susceptibility to dolutegravir. Dolutegravir has a <10 FC against 94% of the 705 clinical isolates.

Resistance in vivo

In previously untreated patients receiving dolutegravir + 2 NRTIs in Phase IIb and Phase III, no development of resistance to the integrase class, or to the NRTI class was seen (n=876, follow-up of 48-96 weeks).

In patients with prior failed therapies, but naïve to the integrase class (SAILING study), integrase inhibitor substitutions were observed in 4/354 patients (follow-up 48 weeks) treated with dolutegravir, which was given in combination with an investigator selected background regimen (BR). Of these four, two subjects had a unique R263K integrase substitution, with a maximum FC of 1.93, one subject had a polymorphic V151V/I integrase substitution, with maximum FC of 0.92, and one subject had pre-existing integrase mutations and is assumed to have been integrase experienced or infected with integrase resistant virus by transmission. The R263K mutation was also selected *in vitro* (see above).

In the presence of integrase class-resistance (VIKING-3 study) the following mutations were selected in 31 patients with protocol defined virological failure through Week 24 and with paired genotypes (all treated with dolutegravir 50 mg twice daily + optimized background agents): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=8), E138K/A (n=7), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), and N155H (n=1) and E157E/Q (n=1). Treatment emergent integrase resistance typically appeared in patients with a history of the Q148-mutation (baseline or historic).

Effects on electrocardiogram

No relevant effects were seen on the QTc interval, with doses exceeding the clinical dose by approximately three fold.

Clinical efficacy and safety

Previously untreated patients

The efficacy of Tivicay in HIV-infected, therapy naïve subjects is based on the analyses of 48-week data from two randomized, international, double-blind, active-controlled trials, SPRING-2 (ING113086) and SINGLE (ING114467).

In SPRING-2, 822 adults were randomized and received at least one dose of either Tivicay 50 mg once daily or raltegravir (RAL) 400 mg twice daily, both administered with fixed-dose dual NRTI therapy (either ABC/3TC or TDF/FTC). At baseline, median patient age was 36 years, 14% were female, 15% non-white, 11% had hepatitis B and/or C co-infection and 2% were CDC Class C, these characteristics were similar between treatment groups.

In SINGLE, 833 subjects were randomized and received at least one dose of either Tivicay 50 mg once daily with fixed-dose abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC) or fixed-dose efavirenz-tenofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC). At baseline, median patient age was 35 years, 16% were female, 32% non-white, 7% had hepatitis C co-infection and 4% were CDC Class C, these characteristics were similar between treatment groups.

Week 48 outcomes (including outcomes by key baseline covariates) for SPRING-2 and SINGLE are shown in Table 3.

Table 3 Response in SPRING-2 and SINGLE at 48 Weeks (Snapshot algorithm, <50 copies/mL)

	SPRING-2		SINGLE	
	Tivicay 50 mg Once Daily + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg Twice Daily + 2 NRTI N=411	Tivicay 50 mg + ABC/3TC Once Daily N=414	EFV/TDF/FTC Once Daily N=419
HIV-1 RNA <50 copies/mL	88%	85%	88%	81%
Treatment Difference*	2.5% (95% CI: -2.2%, 7.1%)		7.4% (95% CI: 2.5%, 12.3%)	
Virologic non-response†	5%	8%	5%	6%
Baseline Viral Load (cps/mL)				
≤100,000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100,000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Baseline CD4+ (cells/ mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 to <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
NRTI backbone				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Gender				
Male	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Female	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Race				
White	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Non white	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Age (years)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Median CD4 change from baseline	230	230	246‡	187‡
* Adjusted for baseline stratification factors.				
† Includes subjects who changed BR to new class or changed BR not permitted per protocol or due to lack of efficacy prior to Week 48 (for SPRING-2 only), subjects who discontinued prior to Week 48 for lack or				

loss of efficacy and subjects who are ≥ 50 copies in the 48 week window.
‡ Adjusted mean treatment difference was statistically significant ($p < 0.001$)

In the SINGLE study, virologic suppression (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) in the Tivicay + ABC/3TC arm was 88%, which was superior to the EFV/TDF/FTC arm (81%), based on the primary analysis ($p = 0.003$). This analysis was pre-specified and adjusted for multiplicity. The median time to viral suppression was 28 days in the group receiving Tivicay + ABC/3TC and 84 days in the EFV/TDF/FTC arm in SINGLE at 48 weeks ($p < 0.0001$). This analysis was pre-specified and adjusted for multiplicity.

Through 48 weeks in SPRING-2 and SINGLE, no INI-resistant mutations or treatment emergent resistance in background therapy were isolated on the Tivicay-containing arms. In SPRING-2, four subjects on the RAL arm failed with major NRTI mutations and one subject developed raltegravir resistance; in SINGLE, four subjects on the EFV/TDF/FTC arm failed with mutations associated with NNRTI resistance and one developed a major NRTI mutation.

Sustained virological response was demonstrated in the SPRING-1 study (ING112276), in which 88% of patients receiving Tivicay 50 mg ($n = 51$) once daily had HIV-1 RNA < 50 copies/mL, compared to 72% of patients in the efavirenz group ($n = 50$) at 96 weeks. In patients treated with Tivicay 50 mg once daily, de novo resistance to the integrase class, or the NRTI background agents were not detected during 96 weeks of follow-up.

Patients with prior treatment failure, but not exposed to the integrase class

In the international multicentre, double-blind SAILING study (ING111762), 719 HIV-1 infected, antiretroviral therapy (ART)-experienced adults were randomized and received either Tivicay 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily with investigator selected background regimen consisting of up to 2 agents (including at least one fully active agent). At baseline, median patient age was 43 years, 32% were female, 50% non-white, 16% had hepatitis B and/or C co-infection, and 46% were CDC Class C. All patients had at least two class ART resistance, and 49% of subjects had at least 3-class ART resistance at baseline.

Week 48 outcomes (including outcomes by key baseline covariates) for SAILING are shown in Table 4.

Table 4 Response in SAILING at 48 Weeks (Snapshot algorithm, < 50 copies/mL)

	Tivicay 50 mg Once Daily + BR N=354§	RAL 400 mg Twice Daily + BR N=361§
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	71%	64%
Adjusted treatment difference‡	7.4% (95% CI: 0.7%, 14.2%)	
Virologic non-response	20%	28%
Baseline Viral Load (copies/mL)		
$\leq 50,000$ copies/mL	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
$> 50,000$ copies/mL	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Baseline CD4+ (cells/ mm³)		
< 50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 to < 200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 to < 350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥ 350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (73%)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL by Background Regimen		
Genotypic Susceptibility Score* < 2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Genotypic Susceptibility Score* $= 2$	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Use of DRV without PI mutations		
Yes	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
No	201 / 282 (71%)	176 / 284 (62%)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL by Gender		

Male	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Female	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
HIV-1 RNA <50 copies/mL by Race		
White	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Non white	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
HIV-1 RNA <50 copies/mL by Age (years)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV-1 RNA <50 copies/mL by HIV sub type		
Clade B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Clade C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Other†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Mean increase in CD4+ T cell (cells/mm ³)	162	153
‡ Adjusted for baseline stratification factors.		
§ 4 subjects were excluded from the efficacy analysis due to data integrity at one study site		
*The Genotypic Susceptibility Score (GSS) was defined as the total number of ARTs in BR to which a subject's viral isolate showed susceptibility at baseline based upon genotypic resistance tests.		
†Other clades included: Complex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), all others <10.		

In the SAILING study, virologic suppression (HIV-1 RNA <50 copies/mL) in the Tivicay arm (71%) was statistically superior to the raltegravir arm (64%), at Week 48 (p=0.03).

Statistically fewer subjects failed therapy with treatment-emergent integrase resistance on Tivicay (4/354, 1%) than on raltegravir (17/361, 5%) (p=0.003) (refer to section 'Resistance in vivo' above for details).

Patients with prior treatment failure that included an integrase inhibitor (and integrase class resistance)

In the multicentre, open-label, single arm VIKING-3 study (ING112574), HIV-1 infected, ART-experienced adults with virological failure and current or historical evidence of raltegravir and/or elvitegravir resistance received Tivicay 50 mg twice daily with the current failing background regimen for 7 days but with optimised background ART from Day 8. The study enrolled 183 patients, 133 with INI-resistance at Screening and 50 with only historical evidence of resistance (and not at Screening) resistance. Raltegravir/elvitegravir was part of the current failing regimen in 90/183 patients (part of prior failing therapies in the others). At baseline, median patient age was 48 years, 23% were female, 29% non-white, and 20% had hepatitis B and/or C co-infection. Median baseline CD4+ was 140 cells/mm³, median duration of prior ART was 13 years, and 56% were CDC Class C. Subjects showed multiple class ART resistance at baseline: 79% had ≥2 NRTI, 75% ≥1 NNRTI, and 71% ≥2 PI major mutations; 62% had non-R5 virus.

Mean change from baseline in HIV RNA at day 8 (primary endpoint) was -1.4log₁₀ copies/mL (95% CI -1.3 – -1.5log₁₀, p<0.001). Response was associated with baseline INI mutation pathway, as shown in Table 5. Patients who stopped dolutegravir therapy for non-efficacy reasons, or who were protocol deviations for incorrect dolutegravir dosing or prohibited medication use are excluded in the analysis of the Virological Outcome (VO) population.

Table 5 Virologic response (day 8) after 7 days of functional monotherapy, in patients with RAL/EVG as part of current failing regimen, VIKING 3

Baseline parameters	DTG 50 mg BID N=88		
	n	Mean (SD) Plasma HIV-1 RNA log ₁₀ c/mL	Median
Derived IN mutation group at Baseline with ongoing RAL/EVG			
No Q148 ^a	48	-1.59 (0.47)	-1.64
Q148+1 ^b	26	-1.14 (0.61)	-1.08
Q148+≥2 ^b	14	-0.75 (0.84)	-0.45
^a Included primary IN resistance mutations N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
^b Secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

In patients without a primary mutations detected at baseline (N=60) (i.e. RAL/EVG not part of current failing therapy) there was a 1.63 log₁₀ reduction in viral load at day 8.

After the functional monotherapy phase, subjects had the opportunity to re-optimize their background regimen when possible. Based on 24-week data for all 183 patients, 126 (69%) had <50 copies/mL RNA at Week 24 (Snapshot algorithm). Corresponding response for the VO population was 75% (120/161).

The response was lower when the Q148-mutation was present at baseline, and in particular in the presence of ≥2 secondary mutations, Table 6. The overall susceptibility score (OSS) of the optimised background regimen (OBR) was not associated with Week 24 response.

Table 6 Response by baseline Resistance, Week 24 VO Population (HIV-1 RNA <50 c/mL, Snapshot algorithm)

Derived IN Mutation Group	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total
No primary IN mutation ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)
No Q148H/K/R mutations ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)
Q148 + 1 secondary mutation ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)
Q148 +≥2 secondary mutations ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)
¹ Historical or phenotypic evidence of INI resistance only.					
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q					
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I					
OSS: combined genotypic and phenotypic resistance (Monogram Biosciences Net Assessment)					

At Week 24 the median change in CD4+ T cell count from baseline was 61 cells/mm³ for VIKING-3 based on observed data.

In the double blind, placebo controlled VIKING-4 study (ING116529), 30 HIV-1 infected, ART-experienced adults with primary genotypic resistance to INIs at Screening, were randomised to receive either dolutegravir 50 mg twice daily or placebo with the current failing regimen for 7 days followed by an open label phase with all subjects receiving dolutegravir. The primary endpoint at Day 8 showed that dolutegravir 50 mg twice daily was superior to placebo, with an adjusted mean treatment difference for the change from Baseline in Plasma HIV-1 RNA of -1.2 log₁₀ copies/mL (95% CI -1.5 - -0.8 log₁₀ copies/mL, p<0.001). The day 8 responses in this placebo controlled study were fully in line with those seen in VIKING-3 (not placebo controlled), including by baseline integrase resistance categories.

Paediatric population

In a Phase I/II 48 week multicentre, open-label study (P1093/ING112578), the pharmacokinetic parameters, safety, tolerability and efficacy of Tivicay will be evaluated in combination regimens in HIV-1 infected adolescents.

At 24 weeks, 16 of 23 (70%) adolescents (12 to less than 18 years of age) treated with Tivicay once daily (35 mg n=4, 50 mg n=19) plus OBR achieved viral load <50 copies/mL.

Four subjects had virologic failure none of which had INI resistance at the time of virologic failure.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Tivicay in paediatric patients aged 4 weeks to below 12 years with HIV infection (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Dolutegravir pharmacokinetics are similar between healthy and HIV-infected subjects. The PK variability of dolutegravir is low to moderate. In Phase I studies in healthy subjects, between-subject CVb% for AUC and C_{max} ranged from ~20 to 40% and $C\tau$ from 30 to 65% across studies. The between-subject PK variability of dolutegravir was higher in HIV-infected subjects than healthy subjects. Within-subject variability (CVw%) is lower than between-subject variability.

Absorption

Dolutegravir is rapidly absorbed following oral administration, with median T_{max} at 2 to 3 hours post dose for tablet formulation.

Food increased the extent and slowed the rate of absorption of dolutegravir. Bioavailability of dolutegravir depends on meal content: low, moderate, and high fat meals increased dolutegravir AUC_(0-∞) by 33%, 41%, and 66%, increased C_{max} by 46%, 52%, and 67%, prolonged T_{max} to 3, 4, and 5 hours from 2 hours under fasted conditions, respectively. These increases may be clinically relevant in the presence of certain integrase class resistance. Therefore, Tivicay is recommended to be taken with food by patients infected with HIV with integrase class resistance (see section 4.2).

The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established.

Distribution

Dolutegravir is highly bound (>99%) to human plasma proteins based on *in vitro* data. The apparent volume of distribution is 17 L to 20 L in HIV-infected patients, based on a population pharmacokinetic analysis. Binding of dolutegravir to plasma proteins is independent of dolutegravir concentration. Total blood and plasma drug-related radioactivity concentration ratios averaged between 0.441 to 0.535, indicating minimal association of radioactivity with blood cellular components. The unbound fraction of dolutegravir in plasma is increased at low levels of serum albumin (<35 g/L) as seen in subjects with moderate hepatic impairment.

Dolutegravir is present in cerebrospinal fluid (CSF). In 13 treatment-naïve subjects on a stable dolutegravir plus abacavir/lamivudine regimen, dolutegravir concentration in CSF averaged 18 ng/mL (comparable to unbound plasma concentration, and above the IC50).

Dolutegravir is present in the female and male genital tract. AUC in cervicovaginal fluid, cervical tissue and vaginal tissue were 6-10% of those in corresponding plasma at steady state. AUC in semen was 7% and 17% in rectal tissue of those in corresponding plasma at steady state.

Biotransformation

Dolutegravir is primarily metabolized through glucuronidation via UGT1A1 with a minor CYP3A component. Dolutegravir is the predominant circulating compound in plasma; renal elimination of unchanged active substance is low (< 1% of the dose). Fifty-three percent of total oral dose is excreted unchanged in the faeces. It is unknown if all or part of this is due to unabsorbed active substance or biliary excretion of the glucuronidate conjugate, which can be further degraded to form the parent compound in the gut lumen. Thirty-two percent of the total oral dose is excreted in the urine, represented by ether glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), N-dealkylation metabolite (3.6% of total dose), and a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0% of total dose).

Elimination

Dolutegravir has a terminal half-life of ~14 hours. The apparent oral clearance (CL/F) is approximately 1L/hr in HIV-infected patients based on a population pharmacokinetic analysis.

Linearity/non-linearity

The linearity of dolutegravir pharmacokinetics is dependent on dose and formulation. Following oral administration of tablet formulations, in general, dolutegravir exhibited nonlinear pharmacokinetics with less than dose-proportional increases in plasma exposure from 2 to 100 mg; however increase in dolutegravir exposure appears dose proportional from 25 mg to 50 mg for the tablet formulation. With 50 mg twice daily, the exposure over 24 hours was approximately doubled compared to 50 mg once daily.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

In a randomized, dose-ranging trial, HIV-1–infected subjects treated with dolutegravir monotherapy (ING111521) demonstrated rapid and dose-dependent antiviral activity, with mean decline in HIV-1 RNA of 2.5 log₁₀ at day 11 for 50 mg dose. This antiviral response was maintained for 3 to 4 days after the last dose in the 50 mg group.

Special patient populations

Children

The pharmacokinetics of dolutegravir in 10 antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adolescents (12 to <18 years of age) showed that Tivicay 50 mg once daily oral dosage resulted in dolutegravir exposure comparable to that observed in adults who received Tivicay 50 mg orally once daily.

Elderly

Population pharmacokinetic analysis of dolutegravir using data in HIV-1 infected adults showed that there was no clinically relevant effect of age on dolutegravir exposure.

Pharmacokinetic data for dolutegravir in subjects >65 years of age are limited.

Renal impairment

Renal clearance of unchanged active substance is a minor pathway of elimination for dolutegravir. A study of the pharmacokinetics of dolutegravir was performed in subjects with severe renal impairment (CL_{cr} <30 mL/min) and matched healthy controls. The exposure to dolutegravir was decreased by approximately 40% in subjects with severe renal impairment. The mechanism for the decrease is unknown. No dosage adjustment is considered necessary for patients with renal impairment. Tivicay has not been studied in patients on dialysis.

Hepatic impairment

Dolutegravir is primarily metabolized and eliminated by the liver. A single dose of 50 mg of dolutegravir was administered to 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) and to 8 matched healthy adult controls. While the total dolutegravir concentration in plasma was similar, a 1.5- to 2-fold increase in unbound exposure to dolutegravir was observed in subjects with moderate hepatic impairment compared to healthy controls. No dosage adjustment is considered necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of Tivicay has not been studied.

Polymorphisms in drug metabolising enzymes

There is no evidence that common polymorphisms in drug metabolising enzymes alter dolutegravir pharmacokinetics to a clinically meaningful extent. In a meta-analysis using pharmacogenomics samples collected in clinical studies in healthy subjects, subjects with UGT1A1 (n=7) genotypes conferring poor dolutegravir metabolism had a 32% lower clearance of dolutegravir and 46% higher AUC compared with subjects with genotypes associated with normal metabolism via UGT1A1 (n=41).

Gender

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from Phase IIb and Phase III adult trials revealed no clinically relevant effect of gender on the exposure of dolutegravir.

Race

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from Phase IIb and Phase III adult trials revealed no clinically relevant effect of race on the exposure of dolutegravir. The pharmacokinetics of dolutegravir following single dose oral administration to Japanese subjects appear similar to observed parameters in Western (US) subjects.

Co-infection with Hepatitis B or C

Population pharmacokinetic analysis indicated that hepatitis C virus co-infection had no clinically relevant effect on the exposure to dolutegravir. There are limited data on subjects with hepatitis B co-infection.

5.3 Preclinical safety data

Dolutegravir was not mutagenic or clastogenic using *in vitro* tests in bacteria and cultured mammalian cells, and an *in vivo* rodent micronucleus assay. Dolutegravir was not carcinogenic in long term studies in the mouse and rat.

Dolutegravir did not affect male or female fertility in rats at doses up to 1000 mg/kg/day, the highest dose tested (24 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC).

Oral administration of dolutegravir to pregnant rats at doses up to 1000 mg/kg daily from days 6 to 17 of gestation did not elicit maternal toxicity, developmental toxicity or teratogenicity (27 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC).

Oral administration of dolutegravir to pregnant rabbits at doses up to 1000 mg/kg daily from days 6 to 18 of gestation did not elicit developmental toxicity or teratogenicity (0.40 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC). In rabbits, maternal toxicity (decreased food consumption, scant/no faeces/urine, suppressed body weight gain) was observed at 1000 mg/kg (0.40 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC).

The effect of prolonged daily treatment with high doses of dolutegravir has been evaluated in repeat oral dose toxicity studies in rats (up to 26 weeks) and in monkeys (up to 38 weeks). The primary effect of dolutegravir was gastrointestinal intolerance or irritation in rats and monkeys at doses that produce systemic exposures approximately 21 and 0.82 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC, respectively. Because gastrointestinal (GI) intolerance is considered to be due to local active substance administration, mg/kg or mg/m² metrics are appropriate determinates of safety cover for this toxicity. GI intolerance in monkeys occurred at 15 times the human mg/kg equivalent dose (based on a 50 kg human), and 5 times the human mg/m² equivalent dose for a clinical dose of 50 mg twice daily.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose
Povidone K29/32
Sodium starch glycolate
Sodium stearyl fumarate

Tablet coating

Polyvinyl alcohol-partially hydrolyzed
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

HDPE (high density polyethylene) bottles closed with polypropylene screw closures, with a polyethylene faced induction heat seal liner. The bottles contain 30 or 90 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/892/001
EU/1/13/892/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

GLAXO WELLCOME, S.A.
Avda. Extremadura 3,
09400 Aranda de Duero,
Burgos
Spain

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic Safety Update Reports

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation. Subsequently, the marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Tivicay 50 mg film coated tablets
dolutegravir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

30 film-coated tablets
90 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

ViiV Healthcare UK Limited

980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

tivicay 50 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**BOTTLE LABEL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Tivicay 50 mg tablets
dolutegravir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

30 film-coated tablets
90 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

ViiV Healthcare UK Limited

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Tivicay 50 mg film coated tablets dolutegravir

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Tivicay is and what it is used for
2. What you need to know before you take Tivicay
3. How to take Tivicay
4. Possible side effects
5. How to store Tivicay
6. Contents of the pack and other information

1. What Tivicay is and what it is used for

Tivicay contains the active ingredient dolutegravir. Dolutegravir belongs to a group of anti-retroviral medicines called *integrase inhibitors (INIs)*.

Tivicay is used to treat **HIV (human immunodeficiency virus) infection** in adults and adolescents over 12 years old.

Tivicay does not cure HIV infection; it reduces the amount of virus in your body, and keeps it at a low level. As a result of that, it also increases the CD4 cell count in your blood. CD4 cells are a type of white blood cells that are important in helping your body to fight infection.

Not everyone responds to treatment with Tivicay in the same way. Your doctor will monitor the effectiveness of your treatment.

Tivicay is always used in combination with other anti-retroviral medicines (*combination therapy*). To control your HIV infection, and to stop your illness from getting worse, you must keep taking all your medicines, unless your doctor tells you to stop taking any.

2. What you need to know before you take Tivicay

Don't take Tivicay:

- if you are allergic to dolutegravir or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
 - if you are taking another medicine called dofetilide (to treat heart conditions).
- If you think any of these apply to you, tell your doctor.

Warnings and precautions

Look out for important symptoms

Some people taking medicines for HIV infection develop other conditions, which can be serious. These include:

- symptoms of infections and inflammation
- joint pain, stiffness and bone problems

You need to know about important signs and symptoms to look out for while you're taking Tivicay.

→ **Read the information 'Other possible side effects' in Section 4 of this leaflet.**

Protect other people

HIV infection is spread by sexual contact with someone who has the infection, or by transfer of infected blood (for example, by sharing injection needles). You can still pass on HIV when taking this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. It is important to take precautions to avoid infecting other people through sexual contact or blood transfer. To protect other people from becoming infected with HIV:

→ **Use a condom** when you have oral or penetrative sex.

→ **Don't risk blood transfer** – for example, don't share needles.

Discuss with your doctor the precautions needed to avoid infecting other people.

Children

Do not give this medicine to children under 12 years of age, weighing less than 40 kg or with HIV infection that is resistant to other medicines similar to Tivicay. The use of Tivicay in children under 12 has not yet been studied.

Other medicines and Tivicay

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or are planning to take any other medicines. This includes herbal medicines and other medicines bought without a prescription.

Don't take Tivicay with the following medicine:

- dofetilide, used to treat **heart conditions**

Some medicines can affect how Tivicay works, or make it more likely that you will have side effects. Tivicay can also affect how some other medicines work.

Tell your doctor if you are taking any of the medicines *in the following list*:

- metformin, to treat **diabetes**
- medicines called **antacids**, to treat **indigestion** and **heartburn**. **Do not take an antacid** during the 6 hours before you take Tivicay, or for at least 2 hours after you take it. (*See also Section 3*).
- calcium supplements, iron supplements and multivitamins. **Do not take a calcium supplement, iron supplement or multivitamin** during the 6 hours before you take Tivicay, or for at least 2 hours after you take it (*see also Section 3*).
- etravirine, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapine or tipranavir/ritonavir, to treat **HIV infection**
- rifampicin, to treat tuberculosis (TB) and other **bacterial infections**
- phenytoin and phenobarbital, to treat **epilepsy**
- oxcarbamazepine and carbamazepine, to treat **epilepsy** or **bipolar disorder**
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), a herbal remedy to treat **depression**

→ **Tell your doctor or pharmacist** if you are taking any of these. Your doctor may decide to adjust your dose or that you need extra check ups.

Pregnancy and breast feeding

If you are pregnant, if you become pregnant, or if you are planning to have a baby:

→ **Talk to your doctor** about the risks and benefits of taking Tivicay.

Women who are HIV-positive must not breast feed because HIV infection can be passed on to the baby in breast milk. If you're breast feeding, or thinking about breast feeding:

→ **Talk to your doctor.**

Driving and using machines

Tivicay can make you dizzy and have other side effects that make you less alert.

→ Don't drive or operate machinery unless you are sure you're not affected.

3. How to take Tivicay

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

- The usual dose is one 50 mg tablet **once a day**; if you are taking certain **other medicines** (see section 2, earlier in this leaflet), the dose is one 50 mg tablet **twice a day**; or
- **For the treatment of HIV that is resistant** to other medicines similar to Tivicay, the usual dose of Tivicay is one 50 mg tablet, **twice a day**.

Your doctor will decide on the correct dose of Tivicay for you.

Swallow the tablet with some liquid. Tivicay can be taken with or without food. When Tivicay is taken twice a day, your doctor may advise you to take with food.

Use in children and adolescents

Children and adolescents aged between 12 and 17 years and weighing at least 40 kg can take the adult dose of one tablet (50 mg), once a day. Tivicay should not be used in children and adolescents with **HIV infection that is resistant** to other medicines similar to Tivicay.

Antacid medicines

Antacids, to treat indigestion and heartburn, can stop Tivicay being absorbed into your body and make it less effective.

Do not take an antacid during the 6 hours before you take Tivicay, or for at least 2 hours after you take it.

Other acid-lowering medicines like ranitidine and omeprazole can be taken at the same time as Tivicay.

→ Talk to your doctor for further advice on taking acid-lowering medicines with Tivicay.

Calcium supplements, iron supplements or multivitamins

Calcium supplements, iron supplements or multivitamins can stop Tivicay being absorbed into your body and make it less effective.

Do not take a calcium or iron supplement during the 6 hours before you take Tivicay, or for at least 2 hours after you take it.

→ Talk to your doctor for further advice on taking calcium supplements, iron supplements or multivitamins with Tivicay.

If you take more Tivicay than you should

If you take too many tablets of Tivicay, **contact your doctor or pharmacist for advice**. If possible, show them the Tivicay pack.

If you forget to take Tivicay

If you miss a dose, take it as soon as you remember. But if your next dose is due within 4 hours, skip the dose you missed and take the next one at the usual time. Then continue your treatment as before.

→ **Don't take a double dose** to make up for a missed dose.

Don't stop taking Tivicay without advice from your doctor

Take Tivicay for as long as your doctor recommends. Don't stop unless your doctor advises you to.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, but not everybody gets them.

When you're being treated for HIV, it can be hard to tell whether a symptom is a side effect of Tivicay or other medicines you are taking, or an effect of the HIV disease itself. **So it is very important to talk to your doctor about any changes in your health.**

Allergic reactions

These are uncommon in people taking Tivicay. Signs include:

- skin rash
- a high temperature (*fever*)
- lack of energy (*fatigue*)
- swelling, sometimes of the face or mouth (*angioedema*), causing difficulty in breathing
- muscle or joint aches.

→ **See a doctor straight away.** Your doctor may decide to carry out tests on your liver, kidneys or blood, and may tell you to stop taking Tivicay.

Very common side effects

These may affect **more than 1 in 10 people**:

- headache
- diarrhoea
- feeling sick (*nausea*).

Common side effects

These may affect **up to 1 in 10 people**:

- rash
- itching (*pruritus*)
- being sick (*vomiting*)
- stomach pain (*abdominal pain*)
- stomach (*abdominal*) discomfort
- insomnia
- dizziness
- abnormal dreams
- lack of energy (*fatigue*)
- wind (*flatulence*)
- increase in the level of liver enzymes
- increase in the level of enzymes produced in the muscles (*creatine phosphokinase*).

Uncommon side effects

These may affect **up to 1 in 100 people**:

- inflammation of the liver (*hepatitis*)

If you get any side effects

→ **Talk to your doctor.** This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

Other possible side effects

People taking combination therapy for HIV may get other side effects.

Symptoms of infection and inflammation

People with advanced HIV infection (AIDS) have weak immune systems, and are more likely to develop serious infections (*opportunistic infections*). Such infections may have been “silent” and not detected by the weak immune system before treatment was started. After starting treatment, the immune system becomes

stronger, and may attack the infections, which can cause symptoms of infection or inflammation. Symptoms usually include **fever**, plus some of the following:

- headache
- stomach ache
- difficulty breathing

In rare cases, as the immune system becomes stronger, it can also attack healthy body tissue (*autoimmune disorders*). The symptoms of autoimmune disorders may develop many months after you start taking medicine to treat your HIV infection. Symptoms may include:

- palpitations (rapid or irregular heartbeat) or tremor
- hyperactivity (excessive restlessness and movement)
- weakness beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body.

If you get any symptoms of infection and inflammation or if you notice any of the symptoms above:

→ **Tell your doctor immediately.** Don't take other medicines for the infection without your doctor's advice.

Joint pain, stiffness and bone problems

Some people taking combination therapy for HIV develop a condition called *osteonecrosis*. With this condition, parts of the bone tissue die because of reduced blood supply to the bone. People may be more likely to get this condition:

- if they have been taking combination therapy for a long time
- if they are also taking anti-inflammatory medicines called corticosteroids
- if they drink alcohol
- if their immune systems are very weak
- if they are overweight.

Signs of osteonecrosis include:

- stiffness in the joints
- aches and pains in the joints (especially in the hip, knee or shoulder)
- difficulty moving.

If you notice any of these symptoms:

→ **Tell your doctor.**

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Tivicay

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated after EXP on the carton and bottle.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Tivicay contains

- The active substance is dolutegravir. Each tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir.
- The other ingredients are mannitol (E421), microcrystalline cellulose, povidone, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, polyvinyl alcohol-partially hydrolyzed, titanium dioxide (E171), macrogol, talc and iron oxide yellow (E172).

What Tivicay looks like and contents of the pack

Tivicay film-coated tablets are yellow, round, biconvex tablets marked with the code 'SV 572' on one side and '50' on the other side. The film-coated tablets are provided in bottles containing 30 or 90 tablets. Not all pack sizes may be available in your country.

Marketing Authorisation Holder

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
United Kingdom.

Manufacturer

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura 3
09400 Aranda De Duero
Burgos, Spain

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viiivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viiivhealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

This leaflet was last revised in {month YYYY}.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

添付資料 I

製品概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象となる。それにより、新たな安全性情報を迅速に確認することができる。医療従事者は副作用と疑われるすべての事象を報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1. 医薬品名

テビケイ 50 mg フィルムコート錠

2. 組成（成分及び含量）

フィルムコート錠 1 錠中にドルテグラビル 50 mg に相当するドルテグラビルナトリウムを含有する。添加物の詳細な一覧は 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

フィルムコート錠（錠剤）

黄色、円形、両凸で、片面に「SV 572」、もう片面には「50」と刻印された直径約 9 mm の錠剤。

4. 臨床的特性

4.1 適応

テビケイは、他の抗レトロウイルス薬との併用して、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染した成人及び年齢 12 歳以上の青少年の治療に対し適応される。

4.2 用法・用量

テビケイは HIV 感染症の治療経験がある医師が処方すること。

用量

成人

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

ドルテグラビルの推奨用量は 50 mg（1 錠）を経口で 1 日 1 回である。

一部の薬剤（例：エファビレンツ、ネビラピン、tipranavir／リトナビル、又はリファンピシン）と併用投与する場合、この患者集団に対してはテビケイを 1 日 2 回投与すること。4.5 項を参照してください。

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

ドルテグラビルの推奨用量は 50 mg（1 錠）1 日 2 回である。当該患者に対するドルテグラビルの使用は、インテグラーゼ耐性パターンによって決定すること（5.1 項参照）。

この患者集団に対しては、テビケイと一部の薬剤（例：エファビレンツ、ネビラピン、tipranavir／リトナビル、又はリファンピシン）の併用投与は避けること。4.4 項及び 4.5 項を参照してください。

飲み忘れた薬剤

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

年齢 12 歳以上の青少年

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有しない HIV-1 に感染した青少年（年齢 12～17 歳かつ体重 40 kg 以上）に対して、ドルテグラビルの推奨用量は 50 mg を 1 日 1 回である。

高齢者

年齢 65 歳以上の患者におけるドルテグラビルの使用に関して、利用可能なデータは限られている。高齢の患者は通常の成人患者と異なる用量が必要であるというエビデンスはない（5.2 項参照）。

腎機能障害

軽度、中等度又は重度（CrCl<30 mL/min、透析を受けていない）の腎機能障害患者に対して、用量調節は不要である。透析患者における利用可能なデータはないが、この患者集団に対して薬物動態に差異はないと予測される（5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）に対して、用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）における利用可能なデータはない。そのため、これらの患者には慎重にドルテグラビルを使用すること（5.2 項参照）。

小児集団

年齢 12 歳未満又は体重が 40 kg 未満の小児に対するテビケイの安全性及び有効性は、現在のところ確立していない。HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する小児及び青少年に対して、テビケイの推奨用量に関するデータは不十分である。現在利用可能なデータは 4.8 項、5.1 項及び 5.2 項に記載されているが、推奨用量は設定できていない。

投与方法

経口使用。

テビケイは食事の有無にかかわらず投与できる（5.2 項参照）。HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する場合には、テビケイはなるべく食事と共に服用し、曝露量を高めることが好ましい（特に Q148 変異を有する患者）（5.2 項参照）。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載したいずれかの添加物に対する過敏症を有する患者。
Dofetilide との併用投与（4.5 項参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

抗レトロウイルス療法による効果的なウイルス抑制によって、性感染のリスクが大幅に減少することが判明してはいるものの、残存リスクは排除できない。国のガイドラインに従い、感染を予防するための措置をとること。

特に懸念される HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する場合には、Q148 に加えて G140A/C/S、E138A/K/T、L74I のうち 2 ヶ所を超える二次変異を有するウイルス株によってドルテグラビルの活性が大幅に低下することを考慮に入れて、ドルテグラビルの使用を決定すること（5.1 項参照）。このような HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を有する場合に、ドルテグラビルがどの程度まで有効性を示すのかは不明である。

過敏症反応

ドルテグラビルによる過敏症が報告されており、発疹、全身症状、時には重篤な肝障害を含む臓器機能不全を特徴とする。過敏症の症状又は徴候（重度の発疹又は肝酵素の上昇を伴う発疹、発熱、全身倦怠感、疲労感、筋肉痛又は関節痛、水疱、口腔病変、結膜炎、顔面浮腫、好酸球増多症、血管浮腫等、ただしこれらに限定されない）が発現した場合には、直ちにドルテグラビル及び他の関連が疑われる薬剤の投与を中止すること。肝アミノトランスフェラーゼ及びビリルビンを含む臨床状態を観察すること。過敏症が発現した後、ドルテグラビル又は他の関連が疑われる薬剤の使用の中止が遅れた場合、生命を脅かすアレルギー反応にいたるおそれがある。

免疫再構築症候群

重篤な免疫不全を伴う HIV 感染症患者に併用抗レトロウイルス療法（CART）を開始した場合、無症候性又は残存している日和見病原体に対する炎症反応が発現し、重篤な臨床状態や症状の悪化を引き起こすことがある。一般的に、そのような反応は CART 開始後の最初の数週間又は数ヵ月以内にみられる。関連する例として、サイトメガロウイルス網膜炎、全身性及び／又は局所性のマイコバクテリア感染及びニューモシスチス・ジロヴェッチ肺炎がある。いかなる炎症症状も評価し、必要な場合には治療を開始すること。自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症等）も免疫再構築時に発現することが報告されているが、発現までの時間は変動が大きく、これらの事象は治療開始後何ヵ月も経過してから発現することがある。

B 型及び／又は C 型肝炎重複感染患者の一部において、ドルテグラビルによる治療開始時に免疫再構築症候群に伴う肝機能検査値の上昇がみられた。B 型及び／又は C 型肝炎に重複感染した患者においては、肝機能検査値の経過観察が推奨される。特に B 型肝炎重複感染患者にドルテグラビル治

療を開始する場合には、有効な B 型肝炎治療（治療ガイドライン参照）の開始又は継続について特別な注意を払うこと（4.8 項参照）。

日和見感染症

ドルテグラビルやその他の抗レトロウイルス療法が HIV 感染症を治癒させるものではないこと、また、日和見感染症や HIV 感染症による他の合併症を発症する可能性があることについて、患者に忠告すること。そのため、患者はこれら HIV 関連疾患の治療経験がある医師の詳細な臨床観察下で治療を継続すること。

薬物相互作用

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する場合には、ドルテグラビルの曝露量を低下させる因子を避けること。これにはドルテグラビルの曝露量を低下させる医薬品（例：マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤、鉄及びカルシウム補給剤、総合ビタミン剤、並びに tipranavir／リトナビル、リファンピシン、及びある種の抗てんかん剤を含む薬剤）との併用投与が含まれる（4.5 項参照）。

メトホルミン濃度はドルテグラビルによって増加する可能性がある。治療中は患者を観察すること。また、メトホルミンの用量調節が必要な場合がある（4.5 項参照）。

骨壊死

HIV 疾患が進行した患者及び／又は CART を長期間受けている患者において、骨壊死の症例が報告されているが、その原因は多様（コルチコステロイドの使用、ビスホスフォネート、アルコール摂取、重度の免疫抑制、BMI 高値等）である。関節痛や関節のこわばり、又は運動困難がある場合には、患者に診察を受けるよう指示すること。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

他剤がドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する場合には、ドルテグラビルの曝露量を低下させるすべての因子を避けること。

ドルテグラビルは主に UGT1A1 による代謝を介して排泄される。また、ドルテグラビルは UGT1A3、UGT1A9、CYP3A4、Pgp、及び BCRP の基質である。したがって、それらの酵素を誘導する医薬品は、ドルテグラビルの血漿中濃度を低下させ、ドルテグラビルの治療効果を減少させる可能性がある（表 1 参照）。

これらの酵素を阻害する他の医薬品とドルテグラビルを併用投与する場合、ドルテグラビルの血漿中濃度が増加することがある（表 1 参照）。

ドルテグラビルの吸収は、ある種の制酸剤によって低下する（表 1 参照）。

ドルテグラビルが他剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro において、ドルテグラビルはチトクローム P₄₅₀ (CYP) 1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1 又は UGT2B7、トランスポーターPgp、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、MATE2-K、MRP2 又は MRP4 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 (IC₅₀>50 µM)。*In vitro* において、ドルテグラビルは CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 を誘導しなかった。*In vivo* において、ドルテグラビルは CYP3A4 のプローブ基質であるミダゾラムに影響を及ぼさないようであったが、現在のところ弱い阻害が生じる可能性を排除できない。これらのデータに基づく、ドルテグラビルがこれらの酵素やトランスポーターの基質である医薬品の薬物動態に影響を及ぼすことは予測されない。

In vitro において、ドルテグラビルは腎臓の有機カチオントランスポーター2 (OCT2) 及び Multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1 を阻害した。*In vivo* では、患者のクレアチニンクリアランス (分泌量は OCT2 及び MATE-1 輸送に依存) が 10~14%低下した。*In vivo* においてドルテグラビルは、排泄が OCT2 又は MATE-1 に依存する医薬品 (例: dofetilide、メトホルミン) の血漿中濃度を増加させる可能性がある (表 1 及び 4.3 項参照)。

In vitro において、ドルテグラビルは腎取り込みトランスポーター (OAT1) 及び OAT3 を阻害した。OAT の基質であるテノホビルの *in vivo* における薬物動態に影響を及ぼさないことを踏まえると、*in vivo* における OAT1 の阻害は起こりそうにない。OAT3 の阻害については、*in vivo* での試験は実施していない。ドルテグラビルは、排泄が OAT3 に依存する医薬品の血漿中濃度を増加させる可能性がある。

特定の抗レトロウイルス薬及びそれ以外の医薬品との確立された相互作用及び理論上の相互作用を表 1 に記載する。

相互作用の表

ドルテグラビルと併用薬間の相互作用を表 1 に記載する (増加は「↑」、低下は「↓」、変化なしは「↔」、血中濃度 - 時間曲線下面積は「AUC」、最高血中濃度は「C_{max}」とする)。

表 1 薬物相互作用

治療領域別医薬品	相互作用 幾何平均値の変化量 (%)	併用時に推奨される事項
HIV-1 抗ウイルス薬		
非核酸系逆転写酵素阻害剤		
エトラビルン	ドルテグラビル↓ AUC↓71% C _{max} ↓52% C _t ↓88% エトラビルン↔ (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導)	エトラビルンは血漿中ドルテグラビル濃度を低下させたため、ウイルス学的反応の低下及びドルテグラビルに対する耐性を生じる可能性がある。アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、又はロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与する場合を除き、テビケイとエトラビルンを併用すべきではない(表の後半を参照)。
エファビレンツ	ドルテグラビル↓ AUC↓57% C _{max} ↓39% C _t ↓75% エファビレンツ↔(歴史的対照) (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導)	エファビレンツと併用投与する場合のテビケイの推奨用量は 50 mg 1 日 2 回である。HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する場合には、エファビレンツを含まない他の組み合わせを検討すること (4.4 項参照)。
ネビラピン	ドルテグラビル↓ (試験は実施していないが、誘導により、エファビレンツと同様の曝露量低下が予測される)	ネビラピンと併用投与する場合のテビケイの推奨用量は 50 mg 1 日 2 回である。HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する場合には、ネビラピンを含まない他の組み合わせを検討すること (4.4 項参照)。
リルピビルン	ドルテグラビル↔ AUC↑12% C _{max} ↑13% C _t ↑22% リルピビルン↔	用量調節の必要はない。
核酸系逆転写酵素阻害剤		
テノホビル	ドルテグラビル↔ AUC↑1% C _{max} ↓3% C _t ↓8% テノホビル↔	用量調節の必要はない。
HIV プロテアーゼ阻害剤		
アタザナビル	ドルテグラビル↑ AUC↑91% C _{max} ↑50% C _t ↑180% アタザナビル↔(歴史的対照) (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の阻害)	用量調節の必要はない。
アタザナビル/リトナビル	ドルテグラビル↑ AUC↑62% C _{max} ↑34% C _t ↑121%	用量調節の必要はない。

	アタザナビル↔ リトナビル↔ (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の阻害)	
Tipranavir/リトナビル (TPV+RTV)	ドルテグラビル↓ AUC↓59% C _{max} ↓47% C _t ↓76% (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導)	HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有しない場合、tipranavir/リトナビルと併用投与する場合のテビケイの推奨用量は 50 mg 1 日 2 回である。 HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する場合には、併用を避けること (4.4 項参照)。
ホスアンプレナビル/リトナビル (FPV+RTV)	ドルテグラビル↓ AUC↓35% C _{max} ↓24% C _t ↓49% (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導)	HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有しない場合、用量調節の必要はない。HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する場合には、ホスアンプレナビル/リトナビルを含まない他の組み合わせを検討すること。
ネルフィナビル	ドルテグラビル↔ (試験は実施していない)	用量調節の必要はない。
ダルナビル/リトナビル	ドルテグラビル↓ AUC↓32% C _{max} ↓11% C ₂₄ ↓38% (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導)	用量調節の必要はない。
ロピナビル/リトナビル	ドルテグラビル↔ AUC↓3% C _{max} ↔0% C ₂₄ ↓6%	用量調節の必要はない。
HIV プロテアーゼ阻害剤及び非核酸系逆転写酵素阻害剤の併用		
ロピナビル/リトナビル +エトラビルン	ドルテグラビル↔ AUC↑10% C _{max} ↑7% C _t ↑28% LPV↔ RTV↔	用量調節の必要はない。
ダルナビル/リトナビル +エトラビルン	ドルテグラビル↓ AUC↓25% C _{max} ↓12% C _t ↓37% DRV↔ RTV↔	用量調節の必要はない。
他の抗ウイルス薬		
Telaprevir	ドルテグラビル↑ AUC↑25% C _{max} ↑19% C _t ↑37% Telaprevir↔ (歴史的対照) (CYP3A 酵素の阻害)	用量調節の必要はない。

Boceprevir	ドルテグラビル↔ AUC↑7% C _{max} ↑5% C _t ↑8%	用量調節の必要はない。
他の薬剤		
抗不整脈薬		
Dofetilide	Dofetilide↑ (試験は実施していないが、OCT2 トランスポーターの阻害を介して増 加する可能性がある)	テビケイと dofetilide の併用投与 は、高濃度の dofetilide によって生 命を脅かす毒性を生じる可能性があ るため禁忌である (4.3 項参照)。
抗けいれん薬		
Oxcarbamazepine フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン	ドルテグラビル↓ (試験は実施していないが、 UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導に より、低下が予測される)	これらの代謝酵素を誘導する薬剤と の併用投与は避けること。
アゾール系抗菌薬		
ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール Posaconazole ボリコナゾール	ドルテグラビル↔ (試験は実施していない)	用量調節の必要はない。他の CYP3A4 阻害剤のデータに基づくと、 著しい増加は予測されない。
ハーブ製品		
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)	ドルテグラビル↓ (試験は実施していないが、 UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導に より、低下することが予測される)	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) との併用は強く推奨されない。
制酸剤及び栄養補助食品		
マグネシウム/アルミニウ ム含有制酸剤	ドルテグラビル↓ AUC↓74% C _{max} ↓72% (多価イオンとの錯体形成)	マグネシウム/アルミニウム含有制 酸剤は、ドルテグラビルの投与から 十分に時間 (最短で 2 時間後又は 6 時間前) をあけて服用すること。
カルシウム補給剤	ドルテグラビル↓ AUC↓39% C _{max} ↓37% C ₂₄ ↓39% (多価イオンとの錯体形成)	カルシウム補給剤、鉄補給剤又は総 合ビタミン剤は、ドルテグラビルの 投与から十分に時間 (最短で 2 時間 後又は 6 時間前) をあけて服用する こと。
鉄補給剤	ドルテグラビル↓ AUC↓54% C _{max} ↓57% C ₂₄ ↓56% (多価イオンとの錯体形成)	
総合ビタミン剤	ドルテグラビル↓ AUC↓33% C _{max} ↓35% C ₂₄ ↓32% (多価イオンとの錯体形成)	
コルチコステロイド		
Prednisone	ドルテグラビル↔ AUC↑11% C _{max} ↑6% C _t ↑17%	用量調節の必要はない。

抗糖尿病薬		
メトホルミン	メトホルミン↑ ドルテグラビル↔ (試験は実施していない。OCT2 トランスポーターの阻害のため、メトホルミンの増加が予測される。)	メトホルミンが投与されている患者に対してドルテグラビルを開始又は中止する場合には、メトホルミンの有効性及び安全性を注意深く観察することが推奨される。 メトホルミンの用量調節が必要となる可能性がある。
抗抗酸菌薬		
リファンピシン	ドルテグラビル↓ AUC↓54% C _{max} ↓43% C _t ↓72% (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導)	HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有しない場合、リファンピシンと併用投与する場合のテビケイの推奨用量は 50 mg 1 日 2 回である。 HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する場合には、併用を避けること。
リファブチン	ドルテグラビル↔ AUC↓5% C _{max} ↑16% C _t ↓30% (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導)	用量調節の必要はない。
経口避妊薬		
エチニルエストラジオール (EE) 及び Norgestromin (NGMN)	ドルテグラビル↔ EE↔ AUC↑3% C _{max} ↓1% NGMN↔ AUC↓2% C _{max} ↓11%	ドルテグラビルは黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH) 及びプロゲステロンに薬力学的な影響を及ぼさない。テビケイと併用投与する場合に経口避妊薬の用量を調節する必要はない。
鎮痛薬		
メサドン	ドルテグラビル↔ メサドン↔ AUC↓2% C _{max} ↔0% C _t ↓1%	どちらの薬剤も用量調節の必要はない。

小児集団

相互作用の試験については成人でのみ実施している。

4.6 生殖能力、妊娠及び授乳

妊娠

妊娠中の女性を対象としてドルテグラビルを使用したデータはない、若しくはあるとしても限られている。ヒトの妊娠に対するドルテグラビルの影響については不明である。動物の生殖毒性試験において、ドルテグラビルが胎盤を通過することが認められた。生殖毒性に関して、動物試験では直接的又は間接的な悪影響は示されていない (5.3 項参照)。妊娠中は、期待される利益が胎児への潜在的リスクに対して正当化される場合にのみテビケイを使用すること。

授乳

ドルテグラビルがヒトの乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。動物を用いた利用可能な毒物学データは、ドルテグラビルが乳汁中に分泌されることを示している。分娩後 10 日に 50 mg/kg を単回経口投与された授乳中のラットにおいて、ドルテグラビルは概ね血中より高い濃度で乳汁中に認められた。HIV に感染した女性は、HIV の感染を防ぐため、あらゆる状況下において乳児に授乳しないことが推奨される。

生殖能力

ヒトの男性又は女性の生殖能力に対するドルテグラビルの影響に関するデータはない。動物試験において、ドルテグラビルは雄及び雌の生殖能力に影響しないことが示されている。（5.3 項参照）。

4.7 運転及び機械操作への影響

これまでに車の運転や機械操作におけるドルテグラビルの影響について調査した試験はない。しかしながら、患者にはドルテグラビルによる治療中に浮動性めまいが報告されていることを知らせること。患者の運転能力や機械操作能力を考慮する場合には、患者の臨床状態やドルテグラビルの副作用プロファイルに留意すること。

4.8 好ましくない影響

安全性プロファイルの概要

安全性プロファイルは、治療経験のない患者 980 例、治療経験はあるが HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験はない患者 357 例、及び HIV インテグラーゼ阻害剤を含む治療失敗の経験がある（HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を含む）患者 234 例を対象とした後期第 II 相及び第 III 相臨床試験の集積データに基づいている。個々の患者でみられた最も重篤な副作用は、発疹及び重度の肝への影響を含む過敏症であった（4.4 項参照）。治療中に最もよくみられた副作用は、悪心（15%）、下痢（16%）及び頭痛（14%）であった。

安全性プロファイルは、上記の異なる治療集団間において類似していた。

副作用の一覧表

少なくともドルテグラビルに関連する可能性のある副作用を、器官別大分類及び発現頻度ごとに記載した。発現頻度は、very common（1/10 以上）、common（1/100 以上 1/10 未満）、uncommon（1/1,000 以上 1/100 未満）、rare（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、very rare（1/10,000 未満）と定義した。

表 2 副作用

免疫系障害	Uncommon	過敏症 (4.4 項参照)
	Uncommon	免疫再構築症候群 (4.4 項参照) **
精神障害	Common	不眠症
	Common	異常な夢
神経系障害	Very common	頭痛
	Common	浮動性めまい
胃腸障害	Very common	悪心
	Very common	下痢
	Common	嘔吐
	Common	鼓腸
	Common	上腹部痛
	Common	腹痛
	Common	腹部不快感
肝胆道系障害	Uncommon	肝炎
皮膚及び皮下組織障害	Common	発疹
	Common	そう痒症
一般・全身障害及び投与部位の状態	Common	疲労
臨床検査	Common	アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及び/又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇
	Common	クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 上昇

** 以下の「特定の副作用について」を参照すること。

特定の副作用について

生化学的検査値の変化

テビケイの投与後 1 週間以内に血清クレアチニンの増加がみられ、この増加は 48 週間にわたって安定して継続していた。試験開始時から投与 48 週後までの変化量の平均値は 9.96 $\mu\text{mol/L}$ であった。クレアチニン値の増加はさまざまな背景療法間で同程度であった。これらの変化は糸球体濾過率の変化を反映しないため、臨床的に意味のあるものとは考えられない。

B 型又は C 型肝炎との重複感染

第 III 相試験において、B 型及び/又は C 型肝炎の重複感染患者は、試験開始時の肝機能検査値が基準値上限 (ULN) の 5 倍以下であった場合に試験への組み入れを許可された。概して、B 型及び/又は C 型肝炎の重複感染患者における安全性プロファイルは、B 型又は C 型肝炎の重複感染のない患者でみられたものと同様であったが、AST 及び ALT 値異常の割合は、全治療群に対して B 型及び/又は C 型肝炎に重複感染していたサブグループで高かった。免疫再構築症候群に伴う肝機能検査値の上昇が、テビケイの治療開始時に B 型及び/又は C 型肝炎の重複感染患者の一部、特に抗 B 型肝炎治療を中止した患者でみられた (4.4 項参照)。

免疫再構築症候群

併用抗レトロウイルス療法（CART）の開始時に重篤な免疫不全を伴っている HIV 感染症患者において、無症候性又は残存している日和見感染に対する炎症反応が発現する可能性がある。

また、自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症等）も報告されている。しかしながら、発現までの時間は変動が大きく、これらの事象は治療開始後何ヵ月も経過してから発現することがある（4.4 項参照）。

小児集団

青少年（年齢 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）における利用可能なデータは限られているが、その結果に基づくと、成人集団でみられたもの以外の副作用はみられなかった。

副作用と疑われる事象の報告

医薬品承認後に副作用と疑われる事象を報告することは重要である。それにより、医薬品の利益とリスクのバランスについて継続したモニタリングが可能となる。医療従事者は、添付資料 V に記載した国の報告システムを介して、副作用と疑われるすべての事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

現在のところ、ドルテグラビルの過量投与の経験は限られている。

高用量単回投与（健康被験者に対して最大 250 mg まで）におけるデータは限られているが、その結果に基づくと、副作用として記載されたもの以外の特定の症状や徴候はみられなかった。

臨床的な必要に応じて、又は可能な場合は National poisons centre の推奨に従い、更なる管理を行なうこと。ドルテグラビルの過量投与に対する特別な治療はない。過量投与が生じた場合には、患者に対して支持療法を行い、必要に応じて適切なモニタリングを行うこと。ドルテグラビルは血漿タンパク質と強く結合するため、透析で十分に除去することは困難である。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法的分類：全身用抗ウイルス薬、その他の抗ウイルス薬、ATC コード：J05AX12

作用機序

ドルテグラビルはインテグラーゼ活性部位と結合し、HIV 複製サイクルに必要なレトロウイルスのデオキシリボ核酸（DNA）組み込みのストランドトランスファー段階を阻害することによって、HIV インテグラーゼを阻害する。

薬力学的効果

細胞培養における抗ウイルス活性

PBMC を用いたさまざまな実験室株におけるドルテグラビルの IC₅₀ は 0.5 nM であり、MT-4 細胞を用いた場合の IC₅₀ の範囲は 0.7～2 nM であった。臨床分離株に対しても、サブタイプ間で大きな違

いのない、同様の IC₅₀ が示された。クレード A、B、C、D、E、F 及び G、並びにグループ O の HIV-1 臨床分離株 24 種からなるパネル株において、IC₅₀ の平均値は 0.2 nM（範囲 0.02～2.14）であった。HIV-2 臨床分離株 3 種の IC₅₀ の平均値は 0.18 nM（範囲 0.09～0.61）であった。

他の抗ウイルス薬と併用した場合の抗ウイルス活性

In vitro において、ドルテグラビルと他の試験薬剤である抗レトロウイルス薬の stavudine、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、マラビロク及びラルテグラビルの間に拮抗作用はみられなかった。また、ドルテグラビルとアデホビルの間に拮抗作用はみられず、リバビリンはドルテグラビルの活性に明らかな影響を及ぼさなかった。

ヒト血清の影響

100%ヒト血清において、タンパク質の fold shift の平均は 75 であり、タンパク質で補正した IC₉₀ は 0.064 µg/mL であった。

耐性

In vitro での耐性

In vitro における耐性獲得試験では、連続継代が用いられた。112 日間を超える継代期間で HIVIII 実験室株を用いた場合、選択的変異が徐々に発現し、S153Y 及び F 位が変異した結果、感受性の fold change の最大値が 4（範囲 2～4）となった。臨床試験においてドルテグラビルが投与された患者では、これらの変異は選択されなかった。NL432 株を用いた場合には、E92Q（FC 値 3）及び G193E（同様に FC 値 3）変異が選択された。E92Q 変異は、ラルテグラビルに耐性を示した経験があり、その後でドルテグラビルが投与された患者で選択された（ドルテグラビルに対する二次変異として記載された）。

サブタイプ B の臨床分離株を用いた追加的な選択試験において、5 種すべての分離株で R263K 変異がみられた（20 週以降）。サブタイプ C（2 種）及び A/G（2 種）の分離株では、1 種で R263K インテグラーゼ変異が選択され、2 種で G118R インテグラーゼ変異が選択された。サブタイプ B 及び C を有する ART の経験があり、かつ INI の投与経験のない患者を対象とした臨床試験では二例の R263K 変異が報告されているが、*in vitro* ではドルテグラビルの感受性に影響を及ぼさなかった。G118R は部位特異的変異体としてドルテグラビルに対する感受性を低下させるが（FC 値 10）、第 III 相試験においてドルテグラビルが投与された患者では G118R 変異は認められなかった。

ラルテグラビル／エルビテグラビルに対する一次変異（Q148H/R/K、N155H、Y143R/H/C、E92Q 及び T66I）は、単一変異としては *in vitro* におけるドルテグラビルの感受性に影響を及ぼさない。部位特異的変異体を用いた実験において、HIV インテグラーゼ阻害剤に関連する（ラルテグラビル／エルビテグラビルに対する）二次変異として示された変異をこれらの一次変異に追加した場合、ドルテグラビルに対する感受性はなおも変化しないが（野生型に対して FC 値 <2）、Q148 変異（H/R/K）は例外であり、この場合は二次変異を伴うことによって FC 値が 5～10 又はそれ以上とな

った。Q148 変異 (H/R/K) による影響は、部位特異的変異体を用いた継代実験でも確認された。N155H 又は E92Q を有する部位特異的変異体から開始された NL432 株の連続継代において、さらなる耐性の選択はみられなかった (FC 値は約 1 で不変)。その一方で、Q148H 変異を有する変異体 (FC 値 1) から開始された場合では、さまざまな二次変異がみられ、その結果 FC 値は 10 を超えるまで増加した。

臨床的に意味のある表現型カットオフ値 (野生型ウイルスに対する FC 値) は決定していないが、遺伝子型耐性は、アウトカムに対するより適切な予測因子であった。

ラルテグラビルによる治療経験のある患者から得られた 705 種のラルテグラビル耐性分離株を用いて、ドルテグラビルに対する感受性が分析された。705 種の臨床分離株の 94% に対して、ドルテグラビルは FC 値 10 未満である。

In vivo での耐性

治療経験のない患者を対象としてドルテグラビルと 2 剤の NRTI が投与された後期第 II 相及び第 III 相試験において、HIV インテグラーゼ阻害剤、又は NRTI に対する耐性の発現はみられなかった (876 例、追跡期間 48~96 週間)。

治療失敗の経験はあるが、HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者 (SAILING 試験) において、担当医師が選択した背景療法 (BR) を併用してドルテグラビルが投与された 354 例中 4 例に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する変異がみられた (追跡期間 48 週間)。これらの 4 例のうち、2 例は固有の R263K インテグラーゼ変異を有し、FC の最大値は 1.93 で、1 例は遺伝子多型の V151V/I インテグラーゼ変異を有し、FC の最大値は 0.92 であった。その他の 1 例は試験開始前からインテグラーゼ変異を有していたため、HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験があった、又は感染によって HIV インテグラーゼ耐性ウイルスに罹患したものと推測された。R263K 変異は *in vitro* においても選択された (上記参照)。

HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性の存在下 (VIKING-3 試験) において、24 週の間に試験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗となり、ベースラインと治療失敗時の遺伝子型耐性検査結果を有する患者 31 例 (全例にドルテグラビル 50 mg 1 日 2 回 + 最適な背景療法薬が投与された) で以下の変異が選択された: L74L/M (1 例)、E92Q (2 例)、T97A (8 例)、E138K/A (7 例)、G140S (2 例)、Y143H (1 例)、S147G (1 例)、Q148H/K/R (4 例)、並びに N155H (1 例) 及び E157E/Q (1 例)。治療中に発現した HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性は、主に Q148 変異の既往 (試験開始時又は試験開始前) を有する患者でみられた。

心電図への影響

臨床用量の約 3 倍を超える用量において、QTc 間隔に関連する影響はみられなかった。

臨床的有効性及び安全性

治療経験のない患者

HIV に感染した治療経験のない被験者におけるテビケイの有効性は、2つの無作為化、国際、二重盲検、実薬対照試験である SPRING-2 (ING113086) 試験及び SINGLE (ING114467) 試験の 48 週間のデータ解析に基づく。

SPRING-2 試験では、822 例の成人がテビケイ 50 mg 1 日 1 回又はラルテグラビル (RAL) 400 mg 1 日 2 回のいずれか一方に無作為に割り付けられ、少なくとも 1 回は投与された。両群ともに NRTI の 2 剤配合剤 (ABC/3TC 又は TDF/FTC) を併用した。試験開始時において、患者年齢の中央値は 36 歳で、14%は女性、15%は非白色人種、11%は B 型及び／又は C 型肝炎重複感染者、2%は CDC 分類が C であり、これらの特性は治療群間において同様であった。

SINGLE 試験では、833 例の被験者がアバカビル-ラミブジン配合剤と併用してテビケイ 50 mg 1 日 1 回 (DTG+ABC/3TC)、又はエファビレンツ-テノホビル-エムトリシタビン配合剤 (EFV/TDF/FTC) のいずれか一方に無作為に割り付けられ、少なくとも 1 回は投与された。試験開始時において、患者年齢の中央値は 35 歳で、16%は女性、32%は非白色人種、7%は C 型肝炎重複感染者、4%は CDC 分類が C であり、これらの特性は治療群間において同様であった。

SPRING-2 試験及び SINGLE 試験の 48 週後の結果 (試験開始時の主要な共変量ごとの結果を含む) を表 3 に示す。

表 3 SPRING-2 試験及び SINGLE 試験における 48 週後の反応
(Snapshot アルゴリズム、50 copies/mL 未満)

	SPRING-2 試験		SINGLE 試験	
	テビケイ 50 mg 1 日 1 回 +NRTI 2 剤 411 例	RAL 400 mg 1 日 2 回 +NRTI 2 剤 411 例	テビケイ 50 mg +ABC/3TC 1 日 1 回 414 例	EFV/TDF/FTC 1 日 1 回 419 例
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	88%	85%	88%	81%
両群間の差*	2.5% (95% CI:-2.2%, 7.1%)		7.4% (95% CI:2.5%, 12.3%)	
ウイルス学的非反応†	5%	8%	5%	6%
試験開始時のウイルス量 (copies/mL)				
≤100,000	267/297(90%)	264/295(89%)	253/280(90%)	238/288(83%)
>100,000	94/114(82%)	87/116(75%)	111/134(83%)	100/131(76%)
試験開始時の CD4 陽性リンパ 球数 (cells/mm ³)				
<200	43/55(78%)	34/50(68%)	45/57(79%)	48/62(77%)
200 以上<350	128/144(89%)	118/139(85%)	143/163(88%)	126/159(79%)
≥350	190/212(90%)	199/222(90%)	176/194(91%)	164/198(83%)
背景 NRTI				
ABC/3TC	145/169(86%)	142/164(87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242(89%)	209/247(85%)	N/A	N/A
性別				
男性	308/348(89%)	305/355(86%)	307/347(88%)	291/356(82%)
女性	53/63(84%)	46/56(82%)	57/67(85%)	47/63(75%)
人種				
白色人種	306/346(88%)	301/352(86%)	255/284(90%)	238/285(84%)
非白色人種	55/65(85%)	50/59(85%)	109/130(84%)	99/133(74%)
年齢 (歳)				
<50	324/370(88%)	312/365(85%)	319/361(88%)	302/375(81%)
≥50	37/41(90%)	39/46(85%)	45/53(85%)	36/44(82%)
試験開始時からの CD4 陽性リン パ球数変化量の中央値	230	230	246 ‡	187 ‡

* 試験開始時の層別因子により調整した。

† 新しい背景療法に変更した被験者、試験実施計画書に合致しない背景療法に変更した被験者、又は 48 週より前の有効性の欠如のため背景療法を変更した被験者 (SPRING-2 試験のみ)、有効性の欠如又は消失により 48 週までに中止した被験者、及び 48 週の期間に 50 copies/mL 以上となった被験者を含む。

‡ 調整後の両群間の平均値の差は統計学的に有意であった (p<0.001)。

SINGLE 試験において、主要な解析の結果、テビケイ+ABC/3TC 群のウイルス学的抑制の割合 (HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) は 88%であり、EFV/TDF/FTC 群 (81%) よりも有意に優れていた (p=0.003)。この解析は予め規定されており、多重性の補正が実施された。SINGLE 試験の 48 週後において、ウイルス抑制までの期間の中央値は、テビケイ+ABC/3TC 群では 28 日、EFV/TDF/FTC 群では 84 日であった (p<0.0001)。この解析は予め規定されており、多重性の補正が実施された。

SPRING-2 試験及び SINGLE 試験の 48 週間を通して、HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異又は背景療法によって生じた耐性は、テビケイを含む投与群では分離されなかった。SPRING-2 試験において、ラルテグラビル群の 4 例が主要な NRTI 変異によって治療失敗となり、1 例にラルテグラビルに対する耐性が発現した。一方、SINGLE 試験では、EFV/TDF/FTC 群の 4 例が NNRTI 耐性に関連した変異によって治療失敗となり、1 例に主要な NRTI 変異が発現した。

SPRING-1 (ING112276) 試験では、ウイルス学的反応の維持が示され、96 週後にエファビレンツ群 (50 例) の患者の 72%が HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であったのに対して、テビケイ 50 mg (51 例) 1 日 1 回投与群の患者では 88%が HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった。テビケイ 50 mg 1 日 1 回が投与された患者において、HIV インテグラーゼ阻害剤、又は NRTI 背景療法薬に対する新たな耐性は、96 週の追跡期間を通して認められなかった。

治療失敗の経験はあるが、HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者

国際、多施設共同、二重盲検の SAILING (ING111762) 試験では、HIV-1 に感染し、抗レトロウイルス療法 (ART) の経験がある 719 例の成人がテビケイ 50 mg 1 日 1 回又はラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回のいずれかに無作為に割り付けられ、担当医師が選択した最大 2 剤の薬剤 (十分な抗ウイルス活性がある薬剤を少なくとも 1 剤含む) が背景療法として併用投与された。試験開始時において、患者年齢の中央値は 43 歳で、32%は女性、50%は非白色人種、16%は B 型及び／又は C 型肝炎の重複感染者、46%は CDC 分類が C であった。すべての被験者は試験開始時に 2 クラス以上の ART に耐性を示し、被験者の 49%は試験開始時に 3 クラス以上の ART に耐性を示した。

SAILING 試験の 48 週後の結果 (試験開始時の主要な共変量ごとの結果含む) を表 4 に示す。

表 4 SAILING 試験における 48 週後の反応 (Snapshot アルゴリズム、50 copies/mL 未満)

	テビケイ 50 mg 1 日 1 回 +背景療法 354 例§	RAL 400 mg 1 日 2 回 +背景療法 361 例§
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	71%	64%
調整後の両群間の差‡	7.4% (95% CI:0.7%, 14.2%)	
ウイルス学的非反応	20%	28%
試験開始時のウイルス量 (copies/mL)		
≤50,000 copies/mL	186/249 (75%)	180/254 (71%)
>50,000 copies/mL	65/105 (62%)	50/107 (47%)
試験開始時の CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm³)		
<50	33/62 (53%)	30/59 (51%)
50 以上<200	77/111 (69%)	76/125 (61%)
200 以上<350	64/82 (78%)	53/79 (67%)
≥350	77/99 (78%)	71/98 (73%)
背景療法ごとの HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満		
遺伝子型感受性スコア* <2	155/216 (72%)	129/192 (67%)
遺伝子型感受性スコア* =2	96/138 (70%)	101/169 (60%)
HIV プロテアーゼ阻害剤に対する 変異がない DRV 使用		
あり	50/72 (69%)	54/77 (70%)
なし	201/282 (71%)	176/284 (62%)
性別ごとの HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満		
男性	172/247 (70%)	156/238 (66%)
女性	79/107 (74%)	74/123 (60%)
人種ごとの HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満		
白色人種	133/178 (75%)	125/175 (71%)
非白色人種	118/175 (67%)	105/185 (57%)
年齢 (歳) ごとの HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満		
<50	196/269 (73%)	172/277 (62%)
≥50	55/85 (65%)	58/84 (69%)
HIV サブタイプごとの HIV-1 RNA 量 が 50 copies/mL 未満		
クレード B	173/241 (72%)	159/246 (65%)
クレード C	34/55 (62%)	29/48 (60%)
その他†	43/57(75%)	42/67 (63%)
CD4 陽性リンパ球数の増加量の平均 値 (cells/mm ³)	162	153
‡ 試験開始時の層別因子により調整した。 § 1 実施施設において、データの整合性のため 4 例を有効性解析から除外した。 * 遺伝子型感受性スコア (GSS) は、遺伝子型耐性検査に基づいて被験者のウイルス分離株に対する試験開始時 に感受性を示した背景療法の ART 総数として定義された。 † その他のクレードは以下を含む：複合体 (43)、F1 (32)、A1 (18)、BF (14)、その他すべては<10		

SAILING 試験では、48 週後におけるテビケイ群のウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）（71%）はラルテグラビル群（64%）よりも統計的に優れていた（ $p=0.03$ ）

治療中に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性が発現して治療失敗となった被験者数は、ラルテグラビル群（361 例中 17 例、5%）よりもテビケイ群（354 例中 4 例、1%）で統計学的に有意に少なかった（ $p=0.003$ ）（詳細は「*In vivo*」での耐性」項参照）。

HIV インテグラーゼ阻害剤を含む治療失敗の経験（及び HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性）がある患者

多施設共同、オープンラベル、単一群の VIKING-3（ING112574）試験では、HIV-1 に感染し、ウイルス学的治療失敗、並びに現在又は過去にラルテグラビル及び／又はエルビテグラビル耐性が確認された ART による治療経験のある成人に対して、7 日目までは以前からの失敗経験のある背景療法を継続し、8 日目以降は背景 ART の最適化を行った上で、テビケイ 50 mg 1 日 2 回を投与した。183 例の患者が登録され、そのうち 133 例が試験開始時に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を有しており、50 例が試験開始前に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を示す治療歴が確認された（試験開始時には確認されていない）。183 例中 90 例において、ラルテグラビル／エルビテグラビルは試験開始時の失敗経験のあるレジメンの一部であった（その他においては試験開始前に失敗経験のある治療法の一部）。試験開始時において、患者年齢の中央値は 48 歳で、23%は女性、29%は非白色人種、20%は B 型及び／又は C 型肝炎重複感染者であった。試験開始時の CD4 陽性リンパ球数の中央値は 140 cells/mm^3 で、以前実施した ART の期間の中央値は 13 年、56%は CDC 分類が C であった。被験者は試験開始時に多様なクラスの ART に対して耐性を示し、79%が 2 剤以上の NRTI、75%が 1 剤以上の NNRTI、及び 71%が 2 剤以上の HIV プロテアーゼ阻害剤に対する主要変異を有していた。また、62%が非 R5 ウイルスを有していた。

8 日目における HIV RNA 量の試験開始時からの変化量の平均値（主要評価項目）は、 $-1.4 \log_{10} \text{ copies/mL}$ （95%CI : $-1.3 \sim -1.5 \log_{10}$ 、 $p<0.001$ ）であった。反応は表 5 に示したとおり、試験開始時の HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異に関連していた。有効性の欠如を理由にドルテグラビルによる治療を中止した患者、あるいは不適切なドルテグラビル用量又は併用禁止薬の使用で試験実施計画書を逸脱した患者については、ウイルス学的アウトカム（VO）集団の解析から除外した。

表 5 VIKING-3 試験において失敗経験のあるレジメンの一部が RAL/EVG である患者を対象とした、以前からの治療法を 7 日間継続後（8 日目）のウイルス学的反応

試験開始時のパラメータ	ドルテグラビル 50 mg 1 日 2 回 88 例		
	例数	血漿中 HIV-1 RNA log ₁₀ c/mL の平均値 (SD)	中央値
RAL/EVG が継続されている患者において試験開始時に解析で得られたインテグラーゼ変異の分類			
Q148 変異なし ^a	48	-1.59 (0.47)	-1.64
Q148 及び二次変異 1 ヲ所 ^b	26	-1.14 (0.61)	-1.08
Q148 及び二次変異 2 ヲ所以上 ^b	14	-0.75 (0.84)	-0.45
^a HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性一次変異である N155H、Y143C/H/R、T66A、E92Q を含む。 ^b G140A/C/S、E138A/K/T、L74I からの二次変異。			

試験開始時に一次変異を有しなかった患者（60 例）（すなわち失敗した治療の一部に RAL/EVG を含まない）の 8 日目におけるウイルス減少量は 1.63 log₁₀ であった。

以前からの治療法を継続後、被験者には可能な場合に再度背景療法を最適化する機会があった。183 例全例に対する 24 週のデータに基づくと、24 週後において 126 例（69%）の RNA 量が 50 copies/mL 未満であった（Snapshot アルゴリズム）。VO 集団に対しての反応は 75%（161 例中 120 例）であった。

表 6 に示すとおり、試験開始時に Q148 変異を有する場合、特に 2 ヲ所以上の二次変異を有する場合には反応が低下した。最適な背景療法（OBR）の感受性スコア（OSS）は 24 週後の反応に関連しなかった。

**表 6 試験開始時の耐性ごとの反応、24 週における VO 集団
(HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満、Snapshot アルゴリズム)**

解析で得られたインテグラーゼ変異の分類	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total
インテグラーゼ一次変異なし ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)
Q148H/K/R 変異なし ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)
Q148 及び二次変異 1 ヲ所 ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)
Q148 及び二次変異 2 ヲ所以上 ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)
¹ 耐性を示す治療歴又は HIV インテグラーゼ阻害剤に対する表現型耐性のみ ² N155H、Y143C/H/R、T66A、E92Q ³ G140A/C/S、E138A/K/T、L74I OSS：遺伝型及び表現型耐性の合計 (Monogram Biosciences Net Assessment)					

VIKING-3 試験における測定データに基づくと、試験開始時から 24 週後までの CD4 陽性リンパ球数の変化量の中央値は 61 cells/mm³ であった。

二重盲検、プラセボ対照の VIKING-4 (ING116529) 試験では、試験開始時に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する遺伝子型耐性一次変異を有する HIV-1 に感染した ART の経験のある成人 30 例に対して、7 日目までは以前からの失敗経験のある治療法を継続した上でドルテグラビル 50 mg 1 日 2 回又はプラセボのいずれかに無作為に割り付けられて投与が実施され、その後は全被験者に対してドルテグラビルを投与するオープンラベル試験を実施した。8 日目の主要評価項目は、ドルテグラビル 50 mg 1 日 2 回がプラセボよりも優れていることを示し、試験開始時からの血漿中 HIV-1 RNA 変化量に対する調整後の両群間の差の平均値は $-1.2 \log_{10} \text{ copies/mL}$ (95%CI : $-1.5 \sim -0.8 \log_{10} \text{ copies/mL}$, $p < 0.001$) であった。このプラセボ対照試験における 8 日目の反応は、試験開始時の HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性の分類を含めて、VIKING-3 試験 (非プラセボ対照) でみられた結果と完全に一致していた。

小児集団

第 I 相／第 II 相、48 週間、多施設共同、オープンラベル試験 (P1093/ING112578) において、HIV-1 に感染した青少年を対象に、併用療法でのテビケイの薬物動態パラメータ、安全性、忍容性及び有効性を評価した。

テビケイ 1 日 1 回 (35 mg 4 例、50 mg 19 例) と OBR が投与された青少年 (年齢 12 歳以上 18 歳未満) の 23 例中 16 例 (70%) において、24 週後のウイルス量が 50 copies/mL 未満となった。

ウイルス学的治療失敗は 4 例で認められたが、ウイルス学的治療失敗の時点で HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を有する被験者は認められなかった。

欧州医薬品庁 (The European Medicines Agency) は、HIV に感染した生後 4 週以上 12 歳未満の小児患者におけるテビケイの臨床試験結果の提出義務を延期した (小児における使用に関する情報は 4.2 項参照)。

5.2 薬物動態学的特性

ドルテグラビルの薬物動態は、健康被験者と HIV に感染した被験者との間で類似している。ドルテグラビルの PK 変動は低～中程度である。健康被験者を対象とした第 I 相試験において、AUC の被験者間 CVb% 及び $C_{\max}$ の範囲は試験を通して 20% 以下から 40% で、 C_{τ} の範囲は 30～65% であった。ドルテグラビルの被験者間 PK 変動は、健康被験者よりも HIV に感染した被験者の方が高かった。被験者内変動 (CVw%) は被験者間変動よりも小さかった。

吸収

ドルテグラビルは経口投与後速やかに吸収され、錠剤投与後の $T_{\max}$ の中央値は 2～3 時間である。

食事によってドルテグラビルの吸収量は増加し、吸収速度が低下した。ドルテグラビルのバイオアベイラビリティは食事内容に依存する。低、中及び高脂肪食を摂取した場合、ドルテグラビルの

AUC_{0-∞}はそれぞれ 33%、41%及び 66%増加し、C_{max} はそれぞれ 46%、52%及び 67%増加した。また、T_{max} は絶食下での 2 時間からそれぞれ 3、4 及び 5 時間に延長した。特定の HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する場合、これらの増加は臨床的に意味のあるものである可能性がある。したがって、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する HIV 感染症患者は、食事とともにデビケイを服用することが推奨される（4.2 項参照）。

ドルテグラビルの絶対的バイオアベイラビリティは確立していない。

分布

In vitro データによると、ドルテグラビルはヒト血漿タンパク質と強く結合する (>99%)。母集団薬物動態解析に基づくと、HIV 感染症患者における見かけの分布容積は 17~20 L である。ドルテグラビルの血漿タンパク質との結合はドルテグラビル濃度に依存しない。全血中及び血漿中の薬物に関連した放射能濃度比の平均値は 0.441~0.535 であり、血液の細胞成分と放射能との関連はわずかであった。血漿中におけるドルテグラビルの遊離分画は、中等度の肝機能障害を有する被験者でみられたように、血清アルブミンが低値 (<35 g/L) の際に増加する。

ドルテグラビルは脳脊髄液 (CSF) 中に存在する。ドルテグラビルとアバカビル／ラミブジンを経続して投与した治療経験のない被験者 13 例において、CSF 中のドルテグラビル濃度の平均値は 18 ng/mL (血漿中遊離濃度に相当し、IC50 を超える) であった。

ドルテグラビルは女性及び男性の生殖管に分布する。子宮頸腔液、子宮頸部組織及び腔組織における AUC は定常状態での血漿中相当量の 6~10% であった。精液における AUC は定常状態での血漿中相当量の 7%、直腸組織における AUC は定常状態での血漿中相当量の 17% であった。

生体内変化

ドルテグラビルは主に UGT1A1 でのグルクロン酸抱合を介して代謝され、わずかに CYP3A 成分で代謝される。ドルテグラビルは主に血漿中を循環する化合物として存在しており、未変化体としての有効成分の腎排泄は少ない (投与量の 1%未満)。全経口投与量の 53%が未変化体として糞中に排泄される。このうちすべて又は一部が、未吸収体であるか、あるいは胆汁排泄されたグルクロン酸抱合体が消化管内で脱抱合されたものであるかどうかは不明である。全経口投与量の 32%が尿中に排泄され、その内訳はドルテグラビルのエーテル型グルクロン酸抱合体 (全投与量の 18.9%)、N-脱アルキル体 (全投与量の 3.6%)、及びベンジル位の酸化体 (全投与量の 3.0%) である。

排泄

ドルテグラビルの終末相半減期は 14 時間までである。母集団薬物動態解析に基づくと、HIV 感染症患者における見かけの経口クリアランス (CL/F) は約 1 L/hr である。

線形性／非線形性

ドルテグラビルにおける薬物動態の線形性は、投与量と剤形に依存する。錠剤の経口投与後は、概して血漿中ドルテグラビルの曝露量が 2～100 mg の範囲では投与量増加の割合を下回って非線形薬物動態を示した。しかしながら、錠剤におけるドルテグラビルの曝露量の増加は、25 mg から 50 mg までの範囲では、投与量にほぼ比例していた。24 時間の曝露量は、50 mg 1 日 1 回と比較して 50 mg 1 日 2 回では約 2 倍であった。

薬物動態学と薬力学の関連

無作為化、用量設定試験（ING111521）では、ドルテグラビルの単剤療法を受けた HIV-1 に感染した被験者において速やかで用量依存的な抗ウイルス活性が認められ、50 mg 用量での 11 日目における HIV-1 RNA の減少量の平均値は 2.5 log₁₀ であった。この抗ウイルス反応は、50 mg 群では最終投与後も 3～4 日間維持された。

特別な患者集団

小児

抗レトロウイルス薬による治療経験のある HIV-1 に感染した青少年（年齢 12 歳以上 18 歳未満）10 例におけるドルテグラビルの薬物動態について、テビケイ 50 mg を 1 日 1 回経口投与した場合のドルテグラビルの曝露量は、テビケイ 50 mg を 1 日 1 回経口投与した成人における結果と同様であった。

高齢者

HIV-1 に感染した成人のデータを用いたドルテグラビルの母集団薬物動態解析において、年齢はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

年齢が 65 歳を超える被験者を対象としたドルテグラビルの薬物動態データは限られている。

腎機能障害

未変化体としての有効成分の腎クリアランスはドルテグラビルの主要な排泄経路ではない。重度の腎機能障害（CL_{Cr}<30 mL/min）を有する被験者及び対照とした健康被験者に対して、ドルテグラビルの薬物動態試験を実施した。重度の腎機能障害を有する被験者では、ドルテグラビルの曝露量が約 40%低下した。曝露量低下の作用機序は不明である。腎機能障害患者に対して用量調節の必要はないと考えられる。透析患者を対象としたテビケイの試験は実施していない。

肝機能障害

ドルテグラビルは主に肝臓で代謝されて排泄される。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する 8 例の被験者及び対照とした 8 例の健康成人に対して、ドルテグラビル 50 mg を単回投与した。血漿中のドルテグラビル総濃度は同程度であった一方で、中等度の肝機能障害を有する被験者における遊離分画でみたドルテグラビルの曝露量は、健康被験者の 1.5～2 倍に増加した。軽度から

中等度の肝機能障害患者に対して用量調節の必要はないと考えられる。デビケイの薬物動態に対する重度の肝機能障害の影響についての試験は実施していない。

薬物代謝酵素の多型性

薬物代謝酵素で生じる一般的な多型が、ドルテグラビルの薬物動態を臨床的に意味のある程度まで変化させるというエビデンスはない。健康被験者を対象とした臨床試験で収集されたファーマコゲノミクス試料を用いたメタ解析において、ドルテグラビル代謝が低い UGT1A1 遺伝型を有する被験者（7 例）は、UGT1A1 を介する通常の代謝に関連した遺伝子型を有する被験者（41 例）と比較してドルテグラビルのクリアランスが 32% 低く、AUC は 46% 高かった。

性別

成人を対象とした後期第 II 相及び第 III 相臨床試験で得られた薬物動態データを用いた母集団 PK 解析において、性別はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが明らかになった。

人種

成人を対象とした後期第 II 相及び第 III 相臨床試験で得られた薬物動態データを用いた母集団 PK 解析において、人種はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが明らかになった。日本人被験者に対する単回経口投与後のドルテグラビルの薬物動態は、欧米（米国）の被験者でみられたパラメータと類似している。

B型又はC型肝炎との重複感染

母集団薬物動態解析において、C 型肝炎ウイルスの重複感染はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。B 型肝炎を重複感染している被験者に関するデータは限られている。

5.3 前臨床安全性データ

ドルテグラビルは、*in vitro* での細菌及び哺乳類培養細胞試験、及び *in vivo* でのげっ歯類小核試験において、突然変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。ドルテグラビルはマウス及びラットを用いた長期試験で発がん性を示さなかった。

ラットにおける 1000 mg/kg/日までの高用量投与試験（AUC に基づく換算で、ヒトに対する 50 mg 1 日 2 回投与時の臨床曝露量の 24 倍）の結果、ドルテグラビルは雌雄ラットの生殖能力に影響を及ぼさなかった。

妊娠ラットにドルテグラビルを経口投与し、妊娠 6～17 日目の期間に 1000 mg/kg/日まで投与量を増加した結果、母体毒性、発達毒性又は催奇形性は生じなかった（AUC に基づく換算で、ヒトに対する 50 mg 1 日 2 回投与時の臨床曝露量の 27 倍）。

妊娠ウサギにドルテグラビルを経口投与し、妊娠 6～18 日目の期間に 1000 mg/kg/日まで投与量を増加した結果、発達毒性又は催奇形性は生じなかった（AUC に基づく換算で、ヒトに対する 50 mg 1 日 2 回投与時の臨床曝露量の 0.40 倍）。ウサギに 1000 mg/kg（AUC に基づく換算で、ヒトに対する 50 mg 1 日 2 回投与時の臨床曝露量の 0.40 倍）を投与した場合に、母体毒性（摂餌量の減少、糞／尿が少ない又はない、体重増加抑制）がみられた。

高用量のドルテグラビルを長期に連日投与した場合の影響については、ラット（26 週まで）及びサル（38 週まで）に対する反復経口投与毒性試験で評価されている。ラット及びサルにおけるドルテグラビルの主な影響は胃腸の不耐性又は炎症であり、このときの全身曝露量は、AUC に基づく換算で、ヒトに対する 50 mg 1 日 2 回投与時の臨床曝露量のそれぞれ約 21 倍及び 0.82 倍であった。胃腸（GI）不耐性は薬物の局所投与によるものと考えられるため、mg/kg 又は mg/m² がこの毒性に関する安全性を判断するための単位として適切である。サルにおける GI 不耐性は、50 mg 1 日 2 回投与時の臨床投与量に対して、ヒト（体重 50 kg 換算）の mg/kg 単位に相当する投与量の 15 倍、及びヒトの mg/m² 単位に相当する投与量の 5 倍で発現した。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

錠剤核

マンニトール（E421）

結晶セルロース

ポビドン K29/32

デンプングリコール酸ナトリウム

フマル酸ステアрилナトリウム

錠剤コーティング部

ポリビニルアルコール部分けん化物

二酸化チタン（E171）

マクロゴール

タルク

黄色酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 使用期限

2 年間

6.4 保管に関する特別な注意

本剤に関して特別な保管方法は必要としない。

6.5 包装形態及び内容量

容器は HDPE（高密度ポリエチレン）瓶で、ポリエチレン表面のヒートシールで密閉の上、ポリプロピレン製のねじ蓋で閉じられている。瓶には 30 錠又は 90 錠のフィルムコート錠が含まれる。

すべての大きさの容器が販売されるとは限らない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

廃棄に関して特別な方法は必要としない。

7. 販売承認取得者

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
United Kingdom

8. 販売承認番号

EU/1/13/892/001
EU/1/13/892/002

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：

10. 本文改訂日

本剤に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で閲覧できる。

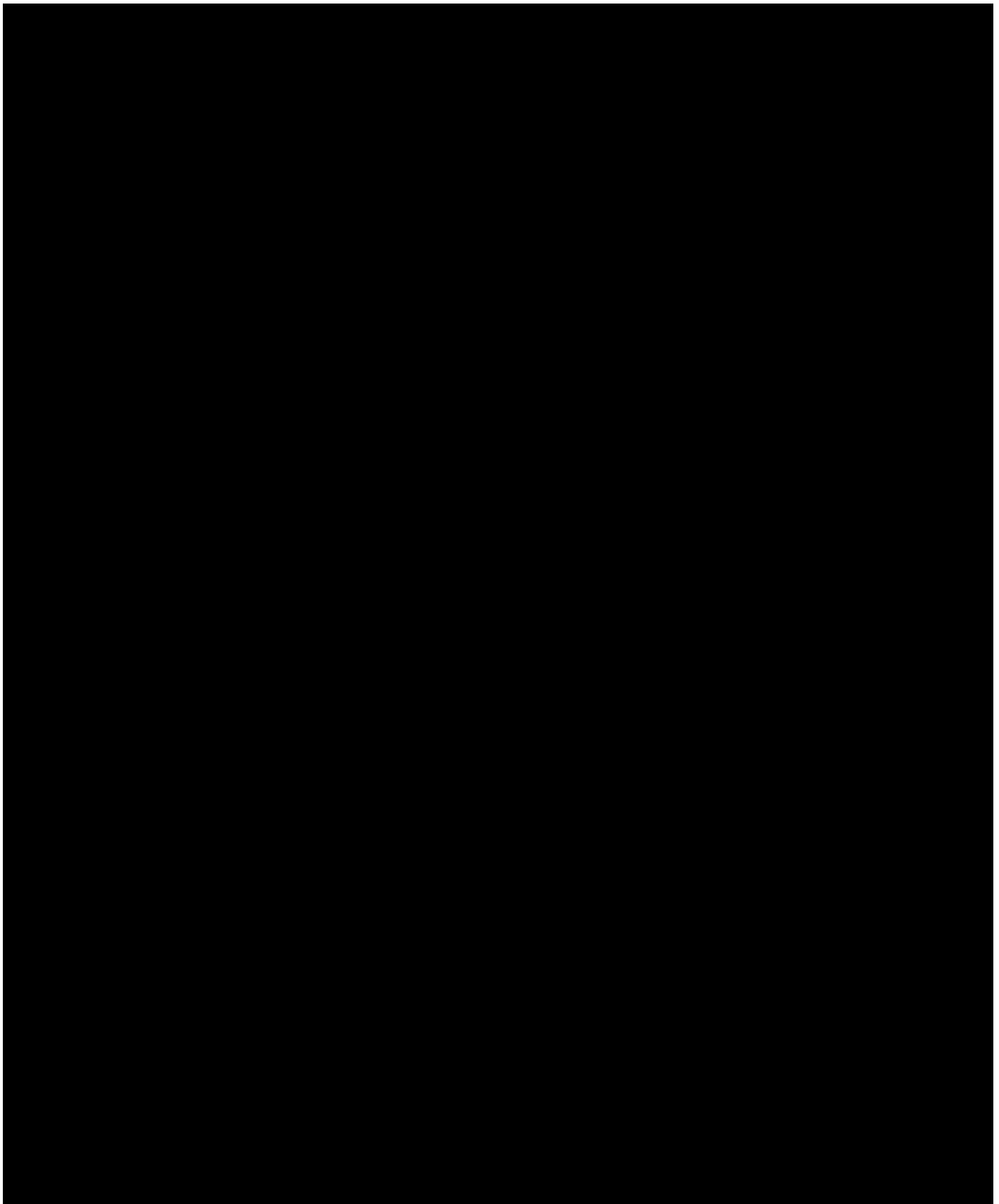
GLOBAL DATASHEET

Dolutegravir

Active Name: Dolutegravir

Version Number: [REDACTED]

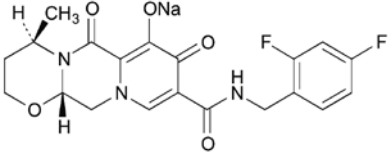
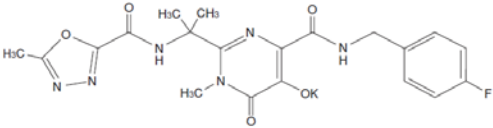
Version Date: [REDACTED]



1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、HIV 感染症の適応を有するドルテグラビルナトリウム（以下、本剤）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を、ラルテグラビルカリウム及びエルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩配合錠と対比して表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示す。

表 1.7-1 同種同効品（ラルテグラビルカリウム）との効能・効果、用法・用量、使用上の注意の比較表

一般名	ドルテグラビルナトリウム	ラルテグラビルカリウム
販売名 (会社名)	デビケイ [®] 錠 50 mg (ヴィーブヘルスケア株式会社)	アイセントレス [®] 錠 400 mg (MSD 株式会社)
承認年月日	—	2008 年 6 月 24 日
再審査年月日	—	—
再評価年月日	—	—
規制区分	—	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式		
剤型及び含量	1 錠中にドルテグラビルナトリウム 52.6 mg（ドルテグラビルとして 50 mg）を含有するフィルムコート錠	1 錠中にラルテグラビルとして 400 mg を含有するフィルムコーティング錠
効能・効果	HIV 感染症 効能・効果に関連する使用上の注意 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にする事。	HIV 感染症 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び薬剤耐性検査結果を参考にする事。
用法・用量	通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。 1. 未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。 2. インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。 用法・用量に関連する使用上の注意 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。	通常、成人にはラルテグラビルとして 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	ラルテグラビルカリウム
使用上の注意	【禁 忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） B 型又は C 型肝炎ウイルス感染患者〔肝機能の悪化（トランスアミナーゼ上昇又は増悪）のおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。 1) 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。 2) 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。〔「相互作用」の項参照〕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。 3) 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。 4) 本剤が、性的接触又は血液汚染等による他者への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。 5) 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。〔「相互作用」の項参照〕 (2) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。	【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 1. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。 1) 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。 2) 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。 3) 本剤が性的接触又は血液汚染等による他者への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。 4) 本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、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。 (2) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

一般名	ドルテグラビルナトリウム			ラルテグラビルカリウム		
使用上の注意	(3) B型及び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ことから、これらの患者に投与する場合には、定期的な肝機能検査を行う等観察を十分に行うこと。			2. 相互作用 本剤は、主に UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1 によるグルクロン酸抱合によって代謝される。		
	3. 相互作用 本剤は主に UGT1A1 の基質であり、CYP3A4 でもわずかに代謝される。また、本剤は有機カチオントランスポーター2（OCT2）を阻害する。〔「使用上の注意」の項参照〕					
	(1) 併用注意（併用に注意すること）			〔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	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	ピルシカイニドの血漿中濃度を増加させる可能性がある。併用により、ピルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化があらわれるおそれがあるので、併用中は注意深く観察すること。	本剤との併用により、有機カチオントランスポーター2 (OCT2)が阻害され、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。	UGT1A1の強力な誘導剤： リファンピシン等	併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	これらの薬剤のUGT1A1誘導作用により本剤の代謝が促進されるおそれがある。
			マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤	併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	これらの薬剤とキレートを形成することにより本剤の吸収が抑制されるおそれがある。	
	エトラビルン	本剤の血漿中濃度をCmax で 52%、Cτで 88%低下させたとの報告がある。本剤と併用する場合には、アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。	これらの薬剤がCYP3A4 及び/又はUGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。			

一般名	ドルテグラビルナトリウム			ラルテグラビルカリウム
使用上の注意	エファビレンツ	本剤の血漿中濃度をC _{max} で39%、C _t で75%低下させたとの報告がある。未治療患者及びHIVインテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	これらの薬剤がCYP3A4及び/又はUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。	
	ネビラピン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。		

一般名	ドルテグラビルナトリウム			ラルテグラビルカリウム
使用上の注意	ホスアンプレナビル/リトナビル	本剤の血漿中濃度を C _{max} で 24%、C _t で 49%低下させたとの報告があるため、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導する薬剤を含まない組み合わせを検討すること。	ホスアンプレナビルが CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。	
	フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン 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	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。	

一般名	ドルテグラビルナトリウム			ラルテグラビルカリウム
使用上の注意	リファンピシン	本剤の血漿中濃度を C _{max} で 43%、C _τ で 72%低下させたとの報告がある。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者では、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。なお、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	リファンピシンが CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。	
	多価カチオン(Mg, Al 等) 含有製剤	本剤の血漿中濃度を C _{max} で 72%、C ₂₄ で 74%低下させる。本剤は多価カチオン含有制酸剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。	
	鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等）	本剤の血漿中濃度を C _{max} で 35%、C ₂₄ で 32%低下させる。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。	

一般名	ドルテグラビルナトリウム			ラルテグラビルカリウム
使用上の注意	メトホルミン	メトホルミンの血漿中濃度を増加させる可能性がある。特に併用療法の開始時及び終了時は、注意深く観察すること。	本剤の OCT2 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。	

一般名	ドルテグラビルナトリウム	ラルテグラビルカリウム
使用上の注意	4. 副作用 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、副作用の頻度については、成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。 ＜本剤 1 日 1 回投与を検討した試験＞ 海外の臨床試験（ING111762、ING112276、ING112961、ING113086、ING114467）において、抗 HIV 薬による治療経験のない患者と治療経験がある患者を対象として、本剤 50 mg を 1 日 1 回投与した場合の副作用は 33%（1,364 例中 452 例）に認められ、主な副作用は悪心（8%）、下痢（6%）及び頭痛（4%）であった。 ＜本剤 1 日 2 回投与を検討した試験＞ 海外の臨床試験（ING112574、ING112961）において、抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象として、本剤 50 mg を 1 日 2 回投与した場合の副作用は 27%（207 例中 56 例）に認められ、主な副作用は悪心（5%）、下痢（5%）及び頭痛（5%）であった。 (1) 重大な副作用 薬剤性過敏症症候群（1%未満）：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。	3. 副作用 海外における臨床試験 ＜治療経験患者を対象にした試験＞ 3 つの臨床試験（005 試験、BENCHMRK 1 及び 2）において、本剤（400 mg 1 日 2 回）と最適基礎療法^注の併用投与群（507 例）の 2%以上に認められた中等度又は重度の副作用は、頭痛（2.0%）であった。 ＜治療未経験患者を対象にした試験＞ 二重盲検試験（STARTMRK）において、本剤（400 mg 1 日 2 回）とエムトリシタビン及びテノホビルの併用投与群（281 例）の 2%以上に認められた中等度又は重度の副作用は、悪心（2.8%）、頭痛（3.9%）、不眠症（3.6%）であった。 注）薬剤耐性検査及び抗 HIV 治療歴に基づいて治験責任医師が無作為化前に選択した、患者ごとの抗 HIV 薬の最適組み合わせ療法 (1) 重大な副作用 1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、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考慮すること。 2) 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、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。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	ラルテグラビルカリウム
使用上の注意		3) 過敏症（頻度不明）：過敏症があらわれることがあるので、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考慮すること。 4) 横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、筋力低下、筋痛や著明な CK（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。 5) 腎不全（0.1%）：腎不全があらわれることがあるので、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考慮すること。 6) 肝炎（0.1%）：重篤な肝炎があらわれることがあるので、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考慮すること。 7) 胃炎（0.3%）：重篤な胃炎があらわれることがあるので、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考慮すること。 8) 陰部ヘルペス（0.1%）：重篤な陰部ヘルペスがあらわれることがあるので、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考慮すること。

一般名	ドルテグラビルナトリウム					ラルテグラビルカリウム			
使用上の注意	(2) その他の副作用					(2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。			
		2%以上	1～2%未満	1%未満	頻度不明	種類／頻度	2%以上	2%未満	頻度不明
	免疫系			免疫再構築 炎症反応症 候群		血液及びリンパ 系障害		貧血、好中球減 少症、リンパ節 痛、リンパ節症	血小板減少症
	精神・ 神経系	頭痛、不眠 症、めまい、異常な 夢				心臓障害		動悸、心室性期 外収縮、洞性除 脈	
	消化器	悪心、下 痢、嘔吐	上腹部痛、 鼓腸	腹 部 不 快 感、腹痛		耳及び迷路障害		回転性めまい、 耳鳴	
	肝臓			肝炎		胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、嘔吐、腹 部膨満、便秘、 腹部不快感、消 化不良、鼓腸、 舌炎、胃食道逆 流性疾患、口内 乾燥、おくび、 びらん性十二指 腸炎、腹部圧 痛、唾液欠乏、 歯肉炎	
	皮膚		発疹、そう 痒						
	全身症状	疲労							
	臨床検査			ビリルビン 上昇、クレ アチニン上 昇	CPK 上昇				
						肝胆道系障害		脂肪肝	
						全身障害及び投 与局所様態	疲労	無力症、発熱、 悪寒、熱感、顔 面浮腫、末梢性 浮腫、顎下腫 瘤、疼痛	

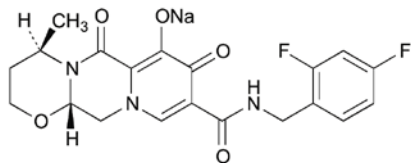
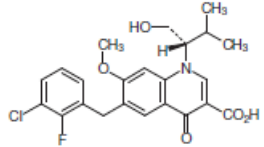
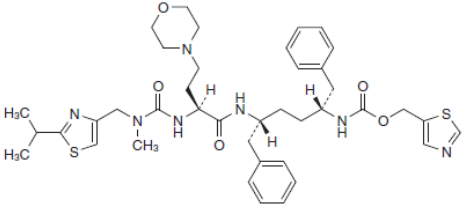
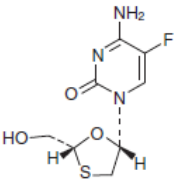
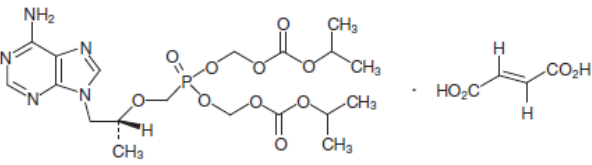
一般名	ドルテグラビルナトリウム	ラルテグラビルカリウム			
使用上の注意		感染症及び寄生虫症		単純ヘルペス、帯状疱疹、胃腸炎、毛包炎、リンパ節膿瘍、鼻咽頭炎、上気道感染	
		代謝及び栄養障害	体脂肪の再分布／蓄積（後天性リポジストロフィー、脂肪組織萎縮症、脂肪肥大症、顔のやせ、中心性肥満、異脂肪血症）	糖尿病、食欲亢進、食欲減退、過食、多飲症	
		筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痛、背部痛、筋骨格痛、筋萎縮症、骨粗鬆症、関節炎、頸部痛、多発性関節炎、側腹部痛、骨減少症、四肢痛	
		神経系障害	頭痛、浮動性めまい	ニューロパシー、錯感覚、傾眠、緊張性頭痛、振戦、記憶障害、認知障害、注意力障害、感覚鈍麻、睡眠の質低下、片頭痛	小脳性運動失調

一般名	ドルテグラビルナトリウム	ラルテグラビルカリウム			
使用上の注意					
		精神障害	不眠症、異常な夢	うつ病、不安、錯乱状態、気分変化、パニック発作、睡眠障害	自殺企図
		腎及び尿路障害		腎炎、間質性腎炎、腎結石症、頻尿、腎嚢胞	
		生殖系及び乳房障害		勃起不全、女性化乳房	
		皮膚及び皮下組織障害		発疹、多汗症、紅斑、寝汗、乾皮症、痒疹、ざ瘡、脱毛症、そう痒症、蕁麻疹	
		臨床検査	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、総ビリルビン上昇、CK（CPK）上昇		
		その他		視覚障害、鼻出血、体重減少、体重増加	

一般名	ドルテグラビルナトリウム	ラルテグラビルカリウム
使用上の注意	5. 高齢者への投与 本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。一般に高齢者では生理機能（肝機能、腎機能、心機能等）が低下しており、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験（ラット）で胎盤移行が認められている。〕 (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。動物試験（ラット）に基づくと、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。また、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 に感染した女性には授乳すべきでない。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満又は体重 40kg 未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 8. 過量投与 徴候・症状：過量投与によるデータは限られている。臨床試験において本剤 1 回 250 mg まで健康成人に投与されたが、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して特別な治療法はない。過量投与の場合には、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。本剤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。	4. 高齢者への投与 高齢者における安全性及び有効性は確立していない。一般に高齢者では、肝、腎又は心機能が低下し、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ので、注意して投与すること。 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊婦に対する安全性は確立していない。ラット及びウサギにおける高用量投与で、胎盤移行が認められている。また、ラットにおける高用量投与で、過剰肋骨が報告されている。〕 (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。本剤がヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。乳汁を介して HIV 母児感染の可能性がある。〕 6. 小児等への投与 小児等における安全性及び有効性は確立していない。 7. 過量投与 過量投与によるデータは限られている。本剤 1, 600 mg の単回投与及び本剤 800 mg 1 日 2 回の反復投与の高用量について検討したが、毒性は認められなかった。また、1, 800 mg の偶発的投与があったが、毒性は認められなかった。 過量投与の場合には、標準的な支持処置（消化管からの未吸収物質の除去、心電図測定を含む臨床的モニタリング、必要に応じた支持療法など）を実施するのが適切である。血液透析による本剤除去の程度は不明である。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	ラルテグラビルカリウム
使用上の注意		8. その他の注意 1 群あたり雌雄各 50 匹のラットに、それぞれラルテグラビル 50（雌雄）、150（雄）、300（雌雄）又は 600（雌）mg/kg/日を投与した長期（2 年間）がん原性試験を実施したところ、300 及び 600 mg/kg/日投与群で鼻/鼻咽頭の腫瘍（扁平上皮癌）が認められたが、これらの腫瘍は種特異的であると考えられる。なお、マウスがん原性試験においては、ラルテグラビルの発がん性は認められなかった。
参照した添付文書	—	2013 年 10 月改訂（第 9 版）
備考	—	—

**表1.7-2 同種同効品（エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠）
との効能・効果、用法・用量、使用上の注意の比較表**

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠
販売名 (会社名)	テビケイ [®] 錠 50 mg (ヴィーブヘルスケア株式会社)	スタリビルド [®] 配合錠 (日本たばこ産業株式会社)
承認年月日	—	2013 年 3 月 25 日
再審査年月日	—	—
再評価年月日	—	—
規制区分	—	劇薬、処方せん医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式		 エルビテグラビル  コビススタット  エムトリシタビン  テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠
剤型及び含量	1錠中にドルテグラビルナトリウム 52.6 mg（ドルテグラビルとして 50 mg）を含有するフィルムコート錠	1錠中にエルビテグラビル150 mg、コビススタット150 mg、エムトリシ タビン200 mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300 mg（テノホ ビル ジソプロキシルとして245 mg）を含有するフィルムコーティング錠
効能・効果	HIV 感染症 効能・効果に関連する使用上の注意 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤 耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にする。こと。	HIV-1 感染症 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 治療経験のないHIV-1感染症患者に使用すること。また、抗HIV薬に よる治療経験のあるHIV-1感染症患者に対しては、本剤投与による有 効性及び安全性は確立していない。 2. 本剤による治療にあたっては、可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝 子型解析あるいは表現型解析）を参考にする。こと。 3. 小児HIV感染症に対しては、本剤投与による有効性、安全性が確立 していない。
用法・用量	通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有 無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併 用すること。 1. 未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経 験のある患者 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。 2. インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以 外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルと して 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。	通常、成人には1回1錠（エルビテグラビルとして150 mg、コビススタッ トとして150 mg、エムトリシタビンとして200 mg及びテノホビル ジソプ ロキシルフマル酸塩として300 mgを含有）を1日1回食事中又は食直後に 経口投与する。
	用法・用量に関連する使用上の注意 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。	<用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤は、エルビテグラビル、コビススタット、エムトリシタビン及 びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の4成分を含有した配合錠 である。本剤の有効成分であるエムトリシタビン又はテノホビル ジ ソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。 2. 投与開始時にクレアチニンクリアランスが70 mL/min以上であることを 確認すること。また、本剤投与後、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min未満に低下した場合には本剤の投与を中止すること。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠
使用上の注意		【警告】 B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。
	【禁 忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、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、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、シンバスタチン、ピモジド、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル（アドシルカ）、プロナンセリン、アゼルニジピン、リバーロキサバン、トリアゾラム、ミダゾラム（「相互作用」の項参照）
	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） B 型又は C 型肝炎ウイルス感染患者〔肝機能の悪化（トランスアミナーゼ上昇又は増悪）のおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎機能障害のある患者〔中等度及び重度の腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する。〕 (2) 重度の肝機能障害のある患者〔エルビテグラビルの血中濃度が上昇する可能性がある。〕

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠
使用上の注意	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。 1) 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。 2) 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。〔「相互作用」の項参照〕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。 3) 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。 4) 本剤が、性的接触又は血液汚染等による他者への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。 5) 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。〔「相互作用」の項参照〕 (2) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。 (3) B 型及び 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ことから、これらの患者に投与する場合には、定期的な肝機能検査を行う等観察を十分に行うこと。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。 1) 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。 2) 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。 3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への 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。 4) 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。 5) 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（「相互作用」の項参照）。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。 (2) 本剤は、CYP3A の選択的阻害薬であるコビススタットを含有するため、CYP3A により主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること（「相互作用」の項参照）。 (3) 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。また、コビススタットと類似の薬理作用を有しているリトナビルを含む製剤、及びエムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩配合錠
使用上の注意		(4) エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、女性に多く報告されているので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。 (5) 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。 (6) 本剤投与前にクレアチニンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。 (7) 本剤の臨床試験で、96週投与の結果において、腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少が認められている。また、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の144週投与の結果においても、腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少及び骨代謝マーカー（骨型アルカリホスファターゼ、血清オステオカルシン、血清Ⅰ型コラーゲン架橋C-テロペプチド及び尿中Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド）の増加が認められ、骨代謝回転の亢進が示唆されている。また、血清副甲状腺ホルモン及び1,25ビタミンDの増加も認められている。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、十分な観察を行い、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。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩配合錠
使用上の注意		(8) アジア系人種におけるエムトリシタビンの薬物動態は十分に検討されていないが、少数例の健康成人及びB型慢性肝炎のアジア系人種において、C_{max}の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV感染症合併患者を含め、副作用の発現に注意すること。 (9) 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布／蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (10) エムトリシタビン製剤の試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意	3. 相互作用 本剤は主に UGT1A1 の基質であり、CYP3A4 でもわずかに代謝される。また、本剤は有機カチオントランスポーター2（OCT2）を阻害する。[「使用上の注意」の項参照]	3. 相互作用 エルビテグラビル ：CYP3Aで代謝され、CYP2C9に対する弱い誘導作用を有する。 コビススタット ：CYP3A及び一部がCYP2D6で代謝され、CYP3A及びCYP2D6を阻害し、またP-糖蛋白、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3を含むトランスポーターを阻害する。 テノホビル及びエムトリシタビン ：糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩はCYP1Aをわずかに阻害する。 (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） セイヨウオトギリソウ （St. John'sWort： セント・ジョーンズ・ ワート）含有食品	エルビテグラビル及び コビススタットの血中 濃度が著しく低下する 可能性がある。	これら薬剤はCYP3A を誘導するため。
		ジヒドロエルゴタミン メシル酸塩 （ジヒデルゴット） エルゴタミン酒石酸 塩（クリアミン） エルゴメトリンマレ イン酸塩 （エルゴメトリン） メチルエルゴメトリン マレイン酸塩 （メテルギン）	これら薬剤の血中濃度 が上昇し、重篤な又は 生命に危険を及ぼすよ うな事象（末梢血管攣 縮、四肢及びその他組 織の虚血等）が起こる 可能性がある。	コビススタットの CYP3Aに対する阻害 作用が考えられる。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意				
		シンバスタチン (リポバス)	シンバスタチンの血中濃度が上昇し、重篤な有害事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こる可能性がある。	コビススタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。
		ピモジド (オーラップ)	ピモジドの血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈等）が起こる可能性がある。	
		シルデナフィルクエン酸塩 (レバチオ) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) タダラフィル (アドシルカ)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、視覚障害、低血圧、持続勃起及び失神等の有害事象が起こる可能性がある。	
		プロナンセリン (ロナセン) アゼルニジピン (カルブロック) リバーロキサパン (イグザレルト)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意				
		トリアゾラム (ハルシオン) ミダゾラム (ドルミカム)	これら薬剤の血中濃度 が上昇し、重篤な又は 生命に危険を及ぼすよ うな事象（鎮静作用の 延長や増強又は呼吸抑 制等）が起こる可能性 がある。	コビススタットの CYP3Aに対する阻害 作用が考えられる。

一般名	ドルテグラビルナトリウム			エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意	(1) 併用注意（併用に注意すること）			(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	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	ピルシカイニドの血漿中濃度を増加させる可能性がある。併用により、ピルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化があらわれるおそれがあるので、併用中は注意深く観察すること。	本剤との併用により、有機カチオントランスポーター2 (OCT2)が阻害され、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。	アミオダロン塩酸塩 ベプリジル塩酸塩水和物 ジソピラミド フレカイニド酢酸塩 リドカイン塩酸塩 メキシレチン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 本剤と併用する場合は、これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	コビシスタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。
	エトラピリン	本剤の血漿中濃度をCmaxで52%、Cτで88%低下させたとの報告がある。本剤と併用する場合には、アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。	これらの薬剤がCYP3A4及び/又はUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。	シクロスポリン タクロリムス水和物 テムシロリムス		
				クロナゼパム エトスクシミド	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 本剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
				パロキセチン塩酸塩水和物 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 トラゾドン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 本剤と併用時にこれら薬剤を増量する場合は慎重に行い、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	

一般名	ドルテグラビルナトリウム			エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意	エファビレンツ	本剤の血漿中濃度をC _{max} で39%、C _t で75%低下させたとの報告がある。未治療患者及びHIVインテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	これらの薬剤がCYP3A4及び/又はUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。	コルヒチン	コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性があるため、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者には投与を避けること。	コビススタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。
				アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ベラパミル塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。これら薬剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
	ネビラピン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。		フルチカゾンプロピオン酸エステル (吸入剤、点鼻剤)	フルチカゾンの血中濃度が上昇し、血清コルチゾール濃度が低下する可能性がある。長期間併用する場合は、他剤への変更を考慮すること。	
				アトルバスタチンカルシウム水和物	アトルバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。アトルバスタチンカルシウム水和物と併用する場合は、最少量から投与し、安全性を観察しながら増量すること。	

一般名	ドルテグラビルナトリウム			エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意	ホスアンプレナビル／リトナビル	本剤の血漿中濃度をC _{max} で24%、C _t で49%低下させたとの報告があるため、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導する薬剤を含まない組み合わせを検討すること。	ホスアンプレナビルが CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。	サルメテロールキシナホ酸塩	サルメテロールの血中濃度が上昇し、QT延長、動悸及び洞性頻脈等の心血管系有害事象の発現リスクが上昇する可能性がある。	コビススタットのCYP3A に対する阻害作用が考えられる。
				ペルフェナジン リスペリドン	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 本剤と併用する場合は、これら薬剤の減量を慮すること。	
	フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン 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	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。	シルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ) タダラフィル (シアリス)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害及び持続勃起等の有害事象が増加する可能性がある。	
	リファンピシン	本剤の血漿中濃度をC _{max} で43%、C _t で72%低下させたとの報告がある。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者では、本剤 50mg を1日2回に増量すること。なお、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	リファンピシンが CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。	クロラゼプ酸二カリウム ジアゼパム エスタゾラム フルラゼパム塩酸塩 ゾルピデム酒石酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 本剤と併用する場合は、これら薬剤の減量を考慮すること。また、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	

一般名	ドルテグラビルナトリウム			エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意	多価カチオン(Mg, Al 等) 含有製剤	本剤の血漿中濃度を Cmax で 72%、C24 で 74%低下させる。本剤は多価カチオン含有制酸剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。	ボセンタン水和物	ボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ボセンタン水和物の減量を考慮すること。	コビススタットの CYP3A に対する阻害作用が考えられる。
	鉄剤、カルシウム含有製剤(サプリメント等)	本剤の血漿中濃度を Cmax で 35%、C24 で 32%低下させる。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。	ダサチニブ水和物 ラパチニブトシル酸塩水和物 エベロリムス ブデソニド エプレレノン トルパプタン エレトリプタン臭化水素酸塩 クエチアピルフマル酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
	メトホルミン	メトホルミンの血漿中濃度を増加させる可能性がある。特に併用療法の開始時及び終了時は、注意深く観察すること。	本剤の OCT2 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。			
				カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	エルビテグラビル及びコビススタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。また、カルバマゼピンの血中濃度が上昇する可能性があるため、他の抗てんかん薬等への変更を考慮すること。	これら薬剤はCYP3Aを誘導するため。また、カルバマゼピンの血中濃度上昇は、コビススタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意		デキサメタゾン	エルビテグラビル及びコビススタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	デキサメタゾンはCYP3Aを誘導するため。
		クラリスロマイシン テリスロマイシン	これら薬剤及びコビススタットの血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤及びコビススタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。
		イトラコナゾール ポリコナゾール	エルビテグラビル、コビススタット及びこれら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤及びコビススタットのCYP3A等に対する阻害作用が考えられる。
		酒石酸トルテロジン デキストロメトルファン 臭化水素酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	コビススタットのCYP3A及びCYP2D6に対する阻害作用が考えられる。
		メトプロロール酒石酸塩 チモロールマレイン酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 これら薬剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察し、減量等の措置を考慮すること。	コビススタットのCYP2D6に対する阻害作用が考えられる。
		ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が低下又は上昇する可能性があるためINRのモニタリングを行うことが望ましい。	機序不明。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意		マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤	エルビテグラビルの血中濃度が低下する可能性があるため、2時間以上間隔をあけて投与することが望ましい。	エルビテグラビル50 mg及びリトナビル100 mg投与2時間前又は2時間後にマグネシウム／アルミニウム含有制酸剤を投与した場合、エルビテグラビルのAUC、Cmax及びCminがそれぞれ10～20%程度低下した。
		エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下する可能性がある。	本剤とノルゲスチメート（国内未承認）及びエチニルエストラジオールとの併用により、エチニルエストラジオールのAUCが25%、Cminが44%低下した。
		ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。 本剤と併用する場合は、血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	コビススタット150 mgとジゴキシン0.5 mgの併用により、ジゴキシンのCmaxが41%上昇した。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意		リファブチン	エルビテグラビル及びコビススタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	エルビテグラビル150 mg、コビススタット150 mg及びリファブチン150 mgの併用により、エルビテグラビルとコビススタットのCminが70%程度低下した。また、エルビテグラビルのAUCが21%低下した。リファブチンの25-脱アセチル体代謝物のCmaxが384%、AUCが525%及びCminが394%上昇した。
		アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 ガンシクロビル バルガンシクロビル塩酸塩	これら薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延し、これら薬剤、エムトリシタビン又はテノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩配合錠
使用上の注意	4. 副作用 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、副作用の頻度については、成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。 ＜本剤 1 日 1 回投与を検討した試験＞ 海外の臨床試験（ING111762、ING112276、ING112961、ING113086、ING114467）において、抗 HIV 薬による治療経験のない患者と治療経験がある患者を対象として、本剤 50 mg を 1 日 1 回投与した場合の副作用は 33%（1,364 例中 452 例）に認められ、主な副作用は悪心（8%）、下痢（6%）及び頭痛（4%）であった。 ＜本剤 1 日 2 回投与を検討した試験＞ 海外の臨床試験（ING112574、ING112961）において、抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象として、本剤 50 mg を 1 日 2 回投与した場合の副作用は 27%（207 例中 56 例）に認められ、主な副作用は悪心（5%）、下痢（5%）及び頭痛（5%）であった。 (1) 重大な副作用 薬剤性過敏症候群（1%未満）：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。	4. 副作用 外国における抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の臨床試験（96 週時）において、701 例中 330 例（47.1%）に副作用（臨床検査値異常除く）が認められた。主な副作用は、悪心 110 例（15.7%）、下痢 85 例（12.1%）、異常な夢 61 例（8.7%）、頭痛 50 例（7.1%）等であった。臨床検査値異常では、CK（CPK）増加 46 例（6.6%）が多かった。 (1) 重大な副作用 1) 腎不全又は重度の腎機能障害（＜1%） 腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、臨床検査値に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。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。 2) 膵炎（頻度不明）^{注2)} 膵炎があらわれることがあるので、血中アミラーゼ、リパーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 乳酸アシドーシス（頻度不明）^{注2)} 乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

一般名	ドルテグラビルナトリウム					エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意	(2) その他の副作用					(2) その他の副作用 下記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は適切な処置を行うこと。		
		2%以上	1～2%未満	1%未満	頻度不明	種類／頻度	2%以上	2%未満
	免疫系			免疫再構築 炎症反応症 候群		代謝及び 栄養障害		食欲減退、高コレステロール血症、高 脂血症、インスリン抵抗性、アルコール 不耐性、ビタミン D 欠乏、高トリグ リセリド血症、食欲亢進
	精神・ 神経系	頭痛、不眠 症、めま い、異常な 夢				精神障害	異常な夢、 不眠症	睡眠障害、不安、うつ病、リビドー減 退、悪夢、気分動揺、自殺念慮、パニ ック発作、怒り、多幸気分、失見当 識、妄想症、不安障害、感情不安定
	消化器	悪心、下 痢、嘔吐	上腹部痛、 鼓腸	腹 部 不 快 感、腹痛		神経系障害	頭痛、浮動 性めまい	傾眠、味覚異常、注意力障害、錯感 覚、片頭痛、精神的機能障害、記憶障 害、協調運動異常、振戦、感覚鈍麻、 知覚過敏、嗅覚錯誤、認知障害、嗜 眠、運動失調、緊張性頭痛
	肝臓			肝炎				
	皮膚		発疹、そう 痒					
	全身症状	疲労				眼障害		黄疸眼、視力障害、眼そう痒症、流涙 増加、眼乾燥、眼瞼痙攣
	臨床検査			ビリルビン 上昇、クレ アチニン上 昇	CPK 上昇			

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意				
		胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐、鼓腸	消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満、腹部不快感、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、口唇炎、口の感覚鈍麻、上腹部痛、肛門周囲痛、心窩部不快感、腸炎、嚥下障害、排便回数増加、便意切迫、口唇乾燥、流涎過多、舌障害
		皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症、全身性そう痒症、寝汗、多汗症、紅斑、斑状丘疹状皮疹、光線過敏性反応、皮膚色素過剰、剥脱性皮膚炎、湿疹、皮膚疼痛、好酸球性膿疱性毛包炎、丘疹性皮疹、皮膚炎、脂肪肥大症
		筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、顎関節症候群、重感、筋骨格痛、四肢不快感、筋痙縮、骨粗鬆症、関節痛
		腎及び尿路障害		血尿、蛋白尿、頻尿、腎仙痛、ミクロアルブミン尿、腎結石症
		一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	異常感、無力症、発熱、熱感、易刺激性、疼痛、胸痛、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、空腹、悪寒、宿酔、脂肪組織増加

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意		臨床検査 ^{注3)}	CK (CPK) 増加、尿中赤血球陽性、アミラーゼ増加、AST (GOT) 増加、好中球数減少	ALT (GPT) 増加、γ-GTP 増加、リパーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖増加、血中ビリルビン増加、血中尿酸増加、血小板数減少、尿中蛋白陽性、血中ブドウ糖減少、血中アルブミン減少、血中クレアチニン増加、血中リン減少、血中トリグリセリド増加、ヘモグロビン減少、血中カリウム増加
		その他		勃起不全、しゃっくり、高血圧、ほてり、パーキットリンパ腫、挫傷、薬物過敏症、回転性めまい、肝損傷、低比重リポ蛋白増加、体重減少、右脚ブロック、肝炎、鼻炎、糸球体濾過率異常
		注 2) エムトリシタビン製剤又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。		
		注 3) グレード 3 及び 4 の臨床検査値異常を示した。		
	5. 高齢者への投与 本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。一般に高齢者では生理機能（肝機能、腎機能、心機能等）が低下しており、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。	5. 高齢者への投与 本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては、患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。		

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠
使用上の注意	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験（ラット）で胎盤移行が認められている。〕 (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。動物試験（ラット）に基づく、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。また、一般に乳児への HIV 感染を防ぐため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳すべきでない。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満又は体重 40kg 未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 8. 過量投与 徴候・症状：過量投与によるデータは限られている。臨床試験において本剤 1 回 250 mg まで健康成人に投与されたが、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して特別な治療法はない。過量投与の場合には、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。本剤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。	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕 (2) 本剤服用中は授乳を中止させること。〔エルビテグラビル及びコビススタットのヒト乳汁への移行は不明であるが、エムトリシタビン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されている。動物実験（ラット）においてエルビテグラビル、コビススタット及びテノホビルの乳汁への移行が報告されている。また、女性の HIV 感染症患者は、乳児の HIV 感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。 8. 過量投与 本剤の過量投与に関するデータは限られている。過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。過量投与時には、本剤の副作用（「副作用」の項参照）について十分に観察を行い、必要に応じ一般的な対症療法を行うこと。エムトリシタビン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。エルビテグラビル及びコビススタットは血漿蛋白との結合率が高いため、血液透析又は腹膜透析による除去は有用ではないと考えられる。 9. 適用上の注意 粉碎時の安定性データは得られていないため、本剤を粉碎して使用しないこと。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠
使用上の注意		10. その他の注意 (1) テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩のマウスを用いたがん原性試験（2年間）において、臨床用量におけるヒトの全身曝露量の10倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。 (2) 健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能（GFR）に及ぼすコビススタットの影響を検討した。イオヘキソールクリアランスは変化がなかったが、血清クレアチニン値を用いた推算クレアチンクリアランス及び24時間内因性クレアチンクリアランスはプラセボに比べ最大で約28%低下した。なお、健康被験者で腎血漿流量を測定したところ、変化はなかった。
参照した 添付文書	—	2013年4月改訂（第2版）
備考	—	—

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

* 新薬承認情報提供時に記載

規制区分：

HIV インテグラーゼ阻害剤
テビケイ®錠 50mg
TIVICAY® Tablets 50mg
ドルテグラビルナトリウム錠

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	年 月

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

含量	1錠中にドルテグラビルナトリウム 52.6mg（ドルテグラビルとして 50mg）含有する。
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン K29/32、デンプングリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、二酸化チタン、マクロゴール/PEG、タルク、黄色酸化鉄

2. 性状

本剤は黄色のフィルムコート錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
テビケイ錠 50mg	SV572	 (約 9.1 mm)		 (約 4.7 mm)	309mg

【効能・効果】

HIV 感染症

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考に行うこと。

【用法・用量】

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

1. 未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者
ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。
2. インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者
ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。

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

用法・用量に関連する使用上の注意

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

B 型又は C 型肝炎ウイルス感染患者〔肝機能の悪化（トランスアミナーゼ上昇又は増悪）のおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 1) 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。
 - 2) 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。〔「相互作用」の項参照〕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。
 - 3) 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。
 - 4) 本剤が、性的接触又は血液汚染等による他者への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。
 - 5) 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。〔「相互作用」の項参照〕
- (2) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症（マイコプラズマ肺炎、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。
- (3) B 型及び 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ことから、これらの患者に投与する場合には、定期的な肝機能検査を行う等観察を十分に行うこと。

3. 相互作用

本剤は主に UGT1A1 の基質であり、CYP3A4 でもわずかに代謝される。また、本剤は有機カチオントランスポーター2（OCT2）を阻害する。〔「使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕

(1) 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
ビルシカイニド	ビルシカイニドの血漿中濃度を増加させる可能性がある。併用により、ビ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ため、併用中は注意深く観察すること。	本剤との併用により、有機カチオントランスポーター2（OCT2）が阻害され、ビルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラビルン	本剤の血漿中濃度をC _{max} で 52%、C _τ で 88%低下させたとの報告がある ¹⁾ 。本剤と併用する場合には、アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。	これらの薬剤が CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
エファビレンツ	本剤の血漿中濃度をC _{max} で 39%、C _τ で 75%低下させたとの報告がある ²⁾ 。未治療患者及び HIV インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者では、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。なお、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	
ネビラピン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者では、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。なお、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	
ホスアンブレナビル/リトナビル	本剤の血漿中濃度をC _{max} で 24%、C _τ で 49%低下させたとの報告がある ³⁾ ため、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	ホスアンブレナビルが CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
フェニトイン フェノバルビ タル カルバマゼピ ン 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	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
リファンピシ ン	本剤の血漿中濃度をC _{max} で 43%、C _τ で 72%低下させたとの報告がある ⁴⁾ 。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者では、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。なお、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	リファンピシンが CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
多価カチオン	本剤の血漿中濃度を	これらの多価カチ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(Mg, Al 等) 含有製剤	C _{max} で 72%、C ₂₄ で 74%低下させる ⁵⁾ 。本剤は多価カチオン含有制酸剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	オンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。
鉄剤、カルシウム含有製剤 (サプリメント等)	本剤の血漿中濃度をC _{max} で 35%、C ₂₄ で 32%低下させる ⁵⁾ 。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。
メトホルミン	メトホルミンの血漿中濃度を増加させる可能性がある。特に併用療法の開始時及び終了時は、注意深く観察すること。	本剤の OCT2 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。

4. 副作用

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、副作用の頻度については、成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。

＜本剤 1 日 1 回投与を検討した試験＞

海外の臨床試験（ING111762、ING112276、ING112961、ING113086、ING114467）において、抗 HIV 薬による治療経験のない患者と治療経験がある患者を対象として、本剤 50 mg を 1 日 1 回投与した場合の副作用は 33%（1,364 例中 452 例）に認められ、主な副作用は悪心（8%）、下痢（6%）及び頭痛（4%）であった。

＜本剤 1 日 2 回投与を検討した試験＞

海外の臨床試験（ING112574、ING112961）において、抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象として、本剤 50 mg を 1 日 2 回投与した場合の副作用は 27%（207 例中 56 例）に認められ、主な副作用は悪心（5%）、下痢（5%）及び頭痛（5%）であった。

(1) 重大な副作用

薬剤性過敏症症候群（1%未満）：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。

(2) その他の副作用

	2%以上	1～2%未満	1%未満	頻度不明
免疫系			免疫再構築炎症反応症候群	
精神・神経系	頭痛、不眠症、めまい、異常な夢			
消化器	悪心、下痢、嘔吐	上腹部痛、鼓腸	腹部不快感、腹痛	
肝臓			肝炎	
皮膚		発疹、そう痒		
全身症状	疲労			
臨床検査			ビリルビン上昇、クレアチニン上昇	CPK 上昇

5. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。一般に高齢者では生理機能（肝機能、腎機能、心機能等）が低下しており、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験（ラット）で胎盤移行が認められている⁶⁾。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。動物試験（ラット）に基づく、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される⁶⁾。また、一般に乳児への HIV 感染を防ぐため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳すべきでない。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満又は体重 40kg 未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 過量投与

徴候・症状：過量投与によるデータは限られている。臨床試験において本剤 1 回 250mg まで健康成人に投与されたが、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して特別な治療法はない。過量投与の場合には、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。本剤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。

【薬物動態】

〈日本人における成績〉

日本人健康成人男性（6 例）及び女性（4 例）に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移を図-1 に、ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-1 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。また、日本人における薬物動態は外国人における薬物動態と同様であった⁷⁾。

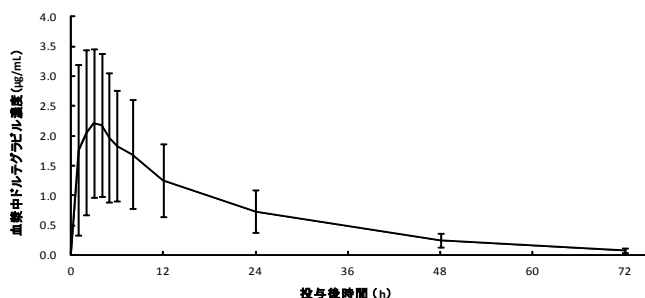


図-1 日本人健康成人に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移（平均値±標準偏差、n=10）

表-1 日本人健康成人に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差 (n=10)、T_{max}：中央値（範囲）

〈外国人における成績〉

1. 吸収

- (1) 本剤は経口投与により速やかに吸収され、投与後約 2～3 時間で最高血漿中濃度に達した。本剤を経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの曝露量は、2～100mg の範囲では投与量増加の割合を下回って増加したが、25～50mg の範囲では投与量にほぼ比例して増加した。
- (2) 本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。健康成人に対し、低、中又は高脂肪食（それぞれ 7%脂肪/300kcal、30%脂肪/600kcal 又は 53%脂肪/870kcal）を摂取後に本剤 50mg を単回経口投与した場合、血漿中ドルテグラビルの AUC_{0-∞} は絶食下と

比較してそれぞれ 33、41 及び 66%増加し、C_{max} はそれぞれ 46、52 及び 67%増加した。また、T_{max} はそれぞれ 3、4 及び 5 時間であり、食事によりドルテグラビルの吸収量は増加し、吸収速度が低下した。

2. 分布

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（in vitro）⁸⁾。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。血液／血漿比（平均値）は 0.441～0.535 であり、ドルテグラビルの血球移行性は低かった（5%未満）。In vitro において、ドルテグラビルはヒト P 糖蛋白質及びヒト Breast Cancer Resistance Protein の基質であり^{9,10)}、ヒト有機アニオントランスポーター 1 (OAT1)、OAT3、OCT2、Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1) 及び MATE2-K を介した輸送を阻害した（IC₅₀：それぞれ 2.12、1.97、1.93、6.34 及び 24.8µM）^{11,12)}。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。ドルテグラビルは脳脊髄液中にも分布する。本剤 50mg 及びアバカビル／ラミブジン（600/300mg）が併用投与された抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者（11 例）において、ドルテグラビルの脳脊髄液中濃度（中央値）は 18ng/mL であり、血漿中濃度の 0.11～0.66%であった。ドルテグラビルは女性及び男性の生殖器に分布する。健康成人女性に本剤 50mg/日を 5～7 日間経口投与した時の子宮頸腔液、子宮頸部組織及び陰組織におけるドルテグラビルの AUC は定常状態での血漿中ドルテグラビルの AUC の 6～10%であった。また、健康成人男性に本剤 50mg/日を 8 日間経口投与した時の精液及び直腸組織におけるドルテグラビル AUC は定常状態での血漿中ドルテグラビルの AUC の 7 及び 17%であった。

3. 代謝

ドルテグラビルは主に肝臓で UGT1A1 でグルクロン酸抱合される¹³⁾。また、ドルテグラビルは CYP3A でわずかに代謝され¹⁴⁾、健康成人に ¹⁴C-ドルテグラビル 20mg（懸濁液）を単回経口投与した時の総投与量の約 9.7%が酸化的代謝物として尿糞中に回収された。

4. 排泄

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

5. 成人 HIV 感染症者への投与

成人 HIV 感染症者における後期第 II 相及び第 III 相試験の母集団薬物動態解析で推定した定常状態におけるドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-2 に示す。

表-2 成人 HIV 感染症者における定常状態でのドルテグラビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	50mg 1 日 1 回	50mg 1 日 2 回
AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	53.6 (27)	75.1 (35)
C _{max} (µg/mL)	3.67 (20)	4.15 (29)
C _τ (µg/mL)	1.11 (46)	2.12 (47)

母集団薬物動態解析に基づく推定値
幾何平均値 (%CV)

6. 小児等への投与

抗 HIV 薬による治療経験のある小児 HIV 感染症患者（12～18 歳未満、10 例）に本剤 50mg を 1 日 1 回経口投与した時の薬物動態は成人と同様であった。小児患者での血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-3 に示す。

表-3 抗 HIV 薬による治療経験のある小児 HIV 感染症患者
(12～18 歳未満、10 例) に本剤 50mg を 1 日 1 回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

年齢/体重	用量	薬物動態パラメータの推定値		
		AUC ₀₋₂₄ (μg・h/mL)	Cmax (μg/mL)	C ₂₄ (μg/mL)
12 歳以上 18 歳未満 体重 40kg 以上 ^a	50mg ^a 1 日 1 回	46 (43)	3.49 (38)	0.90 (59)

^a 体重が 37 kg であった 1 例には 35mg を 1 日 1 回投与した。
幾何平均値 (CV%)

7. 腎機能障害患者¹⁵⁾

重度の腎機能障害（8 例、クレアチニンクリアランス：30mL/min 未満）を有する患者に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-4 に示す。重度の腎機能障害患者における薬物動態は健康成人との間に臨床的に重要である差はみられなかったことから、腎機能障害患者に対して本剤の用量調節を行う必要はない。なお、透析患者での本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

表-4 重度の腎機能障害患者及び健康成人に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	Cmax (μg/mL)	AUC _{0-inf} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
重度の腎機能障害患者	1.50 (34)	23.5 (48)	12.7 (31)
健康成人	1.86 (45)	37.1 (58)	15.4 (15)

幾何平均値 (%CV)

8. 肝機能障害患者¹⁶⁾

ドルテグラビルは主に肝臓で代謝されて排泄される。中等度の肝機能障害（8 例、Child-Pugh 分類：B）を有する患者に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-5 に示す。中等度の肝機能障害患者における薬物動態は健康成人と同様であったことから、中等度の肝機能障害に対して本剤の用量調節の必要はない。なお、重度の肝機能障害患者での本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

表-5 中等度の肝機能障害患者及び健康成人に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	AUC _{0-inf} (μg・h/mL)	Cmax (μg/mL)	C ₂₄ (μg/mL)
中等度の肝機能障害患者	38.5 (30)	1.78 (17)	0.59 (36)
健康成人	37.3 (47)	1.80 (49)	0.57 (44)

幾何平均値 (%CV)

9. その他の要因

(1) 性別

健康成人にドルテグラビル 250mg（懸濁液）を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータは、男性（17 例）よりも女性（24 例）の方がわずか（最大約 20%）に高い傾向がみられた。成人 HIV 感染症患者を対象とした後期第 II 相及び第 III 相試験での母集団薬物動態解析の結果、性別はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった。

(2) 人種

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

(3) B 型肝炎及び C 型肝炎のウイルス重複感染患者

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

10. 相互作用

本剤を併用薬剤と投与した時の薬物動態パラメータの変化を、表-6 及び表-7 に示す。

表-6 併用薬剤の薬物動態に及ぼすドルテグラビルの影響

併用薬剤及び用量	本剤の 用量	例 数	本剤併用時/非併用時の併用薬剤の薬物動態パラメータの幾何平均比 (90%信頼区間)；影響なし= 1.00		
			C _T 又は C ₂₄	AUC	Cmax
エチニルエストラジオール 0.035mg	50mg 1 日 2 回	15	1.02 (0.93, 1.11)	1.03 (0.96, 1.11)	0.99 (0.91, 1.08)
メサドン 20-150mg	50mg 1 日 2 回	11	0.99 (0.91, 1.07)	0.98 (0.91, 1.06)	1.00 (0.94, 1.06)
ミダゾラム 3mg	25mg 1 日 1 回	10	—	0.95 (0.79, 1.15)	—
Norelgestromin (国内未発売) 0.25mg	50mg 1 日 2 回	15	0.93 (0.85, 1.03)	0.98 (0.91, 1.04)	0.89 (0.82, 0.97)
リルビリン 25mg 1 日 1 回	50mg 1 日 1 回	16	1.21 (1.07, 1.38)	1.06 (0.98, 1.16)	1.10 (0.99, 1.22)
テノホビル 300mg 1 日 1 回	50mg 1 日 1 回	15	1.19 (1.04, 1.35)	1.12 (1.01, 1.24)	1.09 (0.97, 1.23)

表-7 ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

併用薬剤及び用量	本剤の 用量	例 数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均比 (90%信頼区間)；影響なし= 1.00		
			C _T 又は C ₂₄	AUC	Cmax
アタザナビル 400mg 1 日 1 回	30mg 1 日 1 回	12	2.80 (2.52, 3.11)	1.91 (1.80, 2.02)	1.50 (1.40, 1.59)
アタザナビル/リトナビル 300/100mg 1 日 1 回	30mg 1 日 1 回	12	2.21 (1.97, 2.47)	1.62 (1.50, 1.74)	1.33 (1.25, 1.42)
テノホビル 300mg 1 日 1 回	50mg 1 日 1 回	15	0.92 (0.82, 1.04)	1.01 (0.91, 1.11)	0.97 (0.87, 1.08)
ダルナビル/リトナビル 600/100mg	30mg 1 日 1 回	15	0.62 (0.56, 0.69)	0.78 (0.72, 0.85)	0.89 (0.83, 0.97)
エファビレンツ 600mg 1 日 1 回	50mg 1 日 1 回	12	0.25 (0.18, 0.34)	0.43 (0.35, 0.54)	0.61 (0.51, 0.73)
エトラビルン 200mg 1 日 2 回	50mg 1 日 1 回	15	0.12 (0.09, 0.16)	0.29 (0.26, 0.34)	0.48 (0.43, 0.54)
エトラビルン+ダルナビル/リトナビル 200mg+600/100mg 1 日 2 回	50mg 1 日 1 回	9	0.63 (0.52, 0.76)	0.75 (0.69, 0.81)	0.88 (0.78, 1.00)
ホスアンブレナビル/リトナビル 700mg+100mg 1 日 2 回	50mg 1 日 1 回	12	0.51 (0.41, 0.63)	0.65 (0.54, 0.78)	0.76 (0.63, 0.92)
ロビナビル/リトナビル 400/100mg 1 日 2 回	30mg 1 日 1 回	15	0.94 (0.85, 1.05)	0.97 (0.91, 1.04)	1.00 (0.94, 1.07)
乾燥水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム 20 mL	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 20 mL 投与後 2 時間	50mg 単回	16	0.70 (0.58, 0.85)	0.74 (0.62, 0.90)	0.82 (0.69, 0.98)
総合ビタミン剤 1 錠 1 日 1 回	50mg 単回	16	0.68 (0.56, 0.82)	0.67 (0.55, 0.81)	0.65 (0.54, 0.77)
オメプラゾール 40mg 1 日 1 回	50mg 単回	12	0.95 (0.75, 1.21)	0.97 (0.78, 1.20)	0.92 (0.75, 1.11)
prednisone (国内未発売) 60mg 1 日 1 回 (漸減)	50mg 1 日 1 回	12	1.17 (1.06, 1.28)	1.11 (1.03, 1.20)	1.06 (0.99, 1.14)
リファンピシン ^a 600mg 1 日 1 回	50mg 1 日 2 回 _a	11	0.28 (0.23, 0.34)	0.46 (0.38, 0.55)	0.57 (0.49, 0.65)
リファンピシン ^b 600mg 1 日 1 回	50mg 1 日 2 回 _b	11	1.22 (1.01, 1.48)	1.33 (1.15, 1.53)	1.18 (1.03, 1.37)
リファブチン 300mg 1 日 1 回	50mg 1 日 1 回	9	0.70 (0.57, 0.87)	0.95 (0.82, 1.10)	1.16 (0.98, 1.37)
リルビリン 25mg 1 日 1 回	50mg 1 日 1 回	16	1.22 (1.15, 1.30)	1.12 (1.05, 1.19)	1.13 (1.06, 1.21)
Tipranavir (国内未発売)/リトナビル 500/200mg 1 日 2 回	50mg 1 日 1 回	14	0.24 (0.21, 0.27)	0.41 (0.38, 0.44)	0.54 (0.50, 0.57)
テラプレビル 750mg 8 時間ごと	50mg 1 日 1 回	15	1.37 (1.29, 1.45)	1.25 (1.20, 1.31)	1.19 (1.11, 1.26)
Boceprevir (国内未発売) 800mg 8 時間ごと	50mg 1 日 1 回	13	1.08 (0.91, 1.28)	1.07 (0.95, 1.20)	1.05 (0.96, 1.15)

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

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

【臨床成績】

〈外国人における成績〉

海外で実施された抗 HIV 薬による治療経験のない患者、抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象とした 5 つの検証試験の概要は以下の通りである。

1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験 (SPRING-2 : ING113086)¹⁷⁾

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 822 例を対象とした二重盲検比較試験において、ドルテグラビル 50mg を 1 日 1 回投与した群 (ドルテグラビル投与群) と、ラルテグラビル 400mg を 1 日 2 回投与した群 (ラルテグラビル投与群) に、それぞれ 411 例の患者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 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の 85% に対して、ドルテグラビル投与群は 88%であり、ドルテグラビル投与群の非劣性が示された。投与 96 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の 76%に対して、ドルテグラビル投与群は 81%であり、投与 96 週後もドルテグラビル投与群の非劣性が示された。なお、本試験における試験成績の要約を表-8 に示した。

表-8 試験成績の要約

結果	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 + スクレオシンド系逆転写 酵素阻害剤 2 剤 (411 例)		ラルテグラビル 400mg 1 日 2 回 + スクレオシンド系逆転写 酵素阻害剤 2 剤 (411 例)	
	48 週	96 週	48 週	96 週
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満	361 例(88%)	332 例(81%)	351 例 (85%)	314 例 (76%)
両群間の差 ^{注1)} (95%信頼区間)	2.5% (-2.2%, 7.1%)	4.5% (-1.1%, 10.0%)	—	
ウイルス学的な治療 失敗 ^{注2)}	20 例(5%)	22 例(5%)	31 例(8%)	43 例(10%)

注 1) ベースラインの層別因子により調整

注 2) ウイルス学的効果が不十分のため、投与 48 週又は 96 週後までに背景療法の組合せを変更又は試験薬剤の投与を中止した症例、若しくは 48 週又は 96 週目に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった症例

2. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験 (SINGLE : ING114467)¹⁸⁾

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 833 例を対象とした二重盲検比較試験において、ドルテグラビル 50mg (1 日 1 回投与) とアバカビル/ラミブジンによる併用投与群 (ドルテグラビル投与群) に 414 例、エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタビン投与群 (対照群) に 419 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 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合は、対照群の 81% に対して、ドルテグラビル投与群は 88%であった。また、投与 96 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合は、対照群の 72%に対して、ドルテグラビル投与群は 80%であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表-9 に示した。

表-9 試験成績の要約

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

注 1) アバカビル 600mg、ラミブジン 300mg をエブリコム[®]配合錠として 1 日 1 回投与

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

注 3) ベースラインの層別因子により調整

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

3. 抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (SAILING : ING111762)¹⁹⁾

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 715 例を対象とした二重盲検比較試験において、背景療法とドルテグラビル 50mg 1 日 1 回投与を併用した群 (ドルテグラビル投与群) と、背景療法とラルテグラビル 400mg 1 日 2 回投与を併用した群 (ラルテグラビル投与群) に、それぞれ 354 例及び 361 例の患者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 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の 64%に対して、ドルテグラビル投与群は 71%であった。なお、本試験における試験成績の要約を表-10 に示した。

表-10 試験成績の要約

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

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

注 2) ベースラインの層別因子により調整

4. HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象とした非盲検非対照試験 (VIKING-3 : ING112574)²⁰⁾

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者 183 例を対象とした非盲検非対照試験において、ドルテグラビル 50mg 1 日 2 回投与による有効性及び安全性を検討した。ドルテグラビルと併用する背景療法は、投与 7 日目までは試験開始前からの治療法を継続し、8 日目は最適な背景療法を行った。対象患者 183 例のうち 133 例で試験開始時に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異が認められた。その他の 50 例には試験開始前に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を示す治療歴はあったが、試験開始時には耐性が確認されなかった。試験開始時から投与 8 日目までの HIV-1 RNA の変化量 (平均値) は、-1.4 log₁₀copies/mL (95%信頼区間 : -1.5~-1.3 log₁₀copies/mL) であり、試験開始時と比較して有意に減少した (p<0.001)。HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果を表-11 に示す。

表-11 投与 8 日目における HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果 (HIV RNA 変化量)

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

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

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

注 3) G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

データカットオフ時には、組み入れ症例 (183 例) の全例が投与後 24 週を経過していた。主要評価項目である投与 24 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合は、183 例中 126 例 (69%) であった。HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果を表-12 に示す。投与 24 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合が最も少なかったのは、Q148 変異に加えて 2 ヵ所以上の変異をもつ患者であった。

表-12 投与 24 週後における HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果 (50copies/mL 未満への低下)

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

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

注 2) G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

【薬効薬理】

1. 作用機序

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

2. 抗ウイルス作用 (in vitro)

HIV-1 BaL 株及び HIV-1 NL432 株に感染させた末梢血単核球では、ウイルス増殖に対するドルテグラビルの抗ウイルス活性の 50%阻害濃度 (IC₅₀) は、それぞれ 0.51nM、0.53nM であった。HIV-1 IIIB 株に感染させた MT-4 細胞にドルテグラビルを添加して 4 日又は 5 日培養した場合の抗ウイルス活性の IC₅₀は、それぞれ 0.71nM、2.1nM であった。また、精製した HIV-1 インテグラーゼと前処置した基質 DNA を用いたストランドトランスファー生化学アッセイフォーマットでは、抗ウイルス活性の IC₅₀は、それぞれ 2.7nM、12.6nM であった。

13 種の臨床的に多様なサブタイプ B 分離株からのインテグラーゼ・コード領域を用いたウイルス・インテグラーゼ感染性分析法では、IC₅₀は 0.52nM であり、高い抗ウイルス活性を示した。また

ドルテグラビルは実験株に匹敵する抗ウイルス作用を示した。24 種の HIV-1 臨床分離株 [グループ M (サブタイプ A、B、C、D、E、F、G) とグループ O] と 3 種の HIV-2 臨床分離株からなるパネル株に対する末梢血単核球分析試験では、HIV-1 株の IC₅₀ は 0.20nM であり、0.02～2.14nM の範囲であった。一方、HIV-2 株の IC₅₀ は 0.18nM であり、0.09～0.61nM の範囲であった。

3. 薬剤耐性

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

抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者を対象とした SAILING 試験 (ドルテグラビル投与群 354 例) において、投与 48 週後にウイルス学的な治療失敗例の 17 例中 4 例で HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性が認められた。これら 4 例中 2 例に特有の R263K インテグラーゼ変異が認められ、FC の最大値は 1.93 であった。もう 1 例には、多型の V151V/I インテグラーゼ変異が認められ FC の最大値は 0.92 であり、残り 1 例には試験前からインテグラーゼ変異の存在が認められており、既にインテグラーゼ阻害剤の投与経験があるか、又はインテグラーゼ耐性ウイルスに感染したものと推定された。HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象とした VIKING-3 試験では、投与 24 週後までに 183 例中 36 例でウイルス学的な治療失敗が認められた。このうち 31 例については、試験開始時及びウイルス学的な治療失敗時の両時点で解析用耐性データがあり、31 例中 16 例 (52%) で投与に伴う変異が認められた。確認された治療下での変異又は混合変異は L74L/M (1 例)、E92Q (2 例)、T97A (8 例)、E138K/A (7 例)、G140S (2 例)、Y143H (1 例)、S147G (1 例)、Q148H/K/R (4 例)、N155H (1 例) 及び E157E/Q (1 例) であった。また、治療下で変異の出現が認められた 16 例中 14 例において、試験開始時又はそれ以前から Q148 の変異を有していた。

【有効成分に関する理化学的知見】

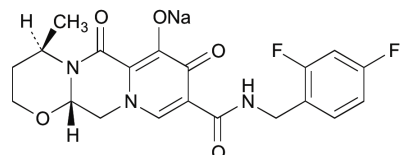
一般名：ドルテグラビルナトリウム (Dolutegravir Sodium)

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

分子式：C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅

分子量：441.36

構造式：



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

融 点：1 型結晶は約 350°C で溶解と同時に分解する。

分配係数：2.16 ± 0.01 (23°C)

【包装】

デビケイ錠 50 mg：30 錠 (瓶)

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING111603)
- 2) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING114005)
- 3) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING113068)
- 4) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING113099)
- 5) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING111602)
- 6) 社内資料：分布に関する試験(1)
- 7) 社内資料：国内第 I 相試験(ING115381)
- 8) 社内資料：分布に関する試験(2)
- 9) 社内資料：分布に関する試験(3)
- 10) 社内資料：分布に関する試験(4)
- 11) 社内資料：分布に関する試験(5)
- 12) 社内資料：分布に関する試験(6)
- 13) 社内資料：代謝に関する試験(1)
- 14) 社内資料：代謝に関する試験(2)
- 15) 社内資料：海外第 I 相試験(ING113125)
- 16) 社内資料：海外第 I 相試験(ING113097)
- 17) 社内資料：海外臨床試験(ING113086)
- 18) 社内資料：海外臨床試験(ING114467)
- 19) 社内資料：海外臨床試験(ING111762)
- 20) 社内資料：海外臨床試験(ING112574)

【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL：0120-066-525 (9:00～18:00／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

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-1 5

<http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/index.html>

販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-1 5

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®：登録商標

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

HIV 感染症

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にする。

1.8.2.2. 設定根拠

海外臨床試験において、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者、抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者、及び HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者のいずれに対しても、ドルテグラビルは有効性（ウイルス学的効果及び CD4 陽性リンパ球数の改善）を示すことが確認されたことから、本剤の効能・効果を「HIV 感染症」と設定した。

また、本剤の投与に際しては HIV 薬剤耐性検査の結果を参考にすることが適当であると考えられることから、効能・効果に関する使用上の注意として「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。」と記載した。

以下に設定根拠となった海外臨床試験成績を示す。

1.8.2.2.1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした試験

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に 2 つの二重盲検比較試験を実施し、ドルテグラビル（以下、本剤又は DTG）の 48 週間及び 96 週間にわたる有効性及び安全性を検討した。

1) SPRING-2 (ING113086) 試験

本試験は、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に、核酸系逆転写酵素阻害剤（Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor : NRTI）2 剤を併用して本剤 50 mg を 1 日 1 回（DTG 群）又は同じ HIV インテグラーゼ阻害剤であるラルテグラビルカリウム（以下、RAL）400 mg を 1 日 2 回（RAL 群）投与する第 III 相試験である。

その結果、主要評価項目である投与 48 週後の HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満に低下した（以下、ウイルス学的効果が認められた）患者の割合は、RAL 群で 85%、DTG 群で 88%であった。両群間の差^{注1)}の 95%信頼区間の下限（-2.2%）が非劣性マージンの下限（-10%）を上回ったことから、DTG 群の RAL 群に対する非劣性が確認された（表 1.8.2-1）。投与 96 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合は、RAL 群で 76%、DTG 群で 81%であり、ウイルス学的効果は、両群ともに投与 96 週後も維持されていた。両群間の差^{注1)}の 95%信頼区間の下限（-1.1%）が非劣性マージンの下限（-10%）を上回ったことから、投与 96 週

注1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、試験開始時の層別因子で調整した。

後でも DTG 群の RAL 群に対する非劣性が確認された（表 1.8.2-1）。また、試験開始時から投与 96 週後までの CD4 陽性リンパ球数の変化量（中央値）は、RAL 群の+264 /mm³に対して、DTG 群は+276 /mm³であった。本試験では、併用薬（テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩／エムトリシタビン配合剤又はアバカビル／ラミブジン配合剤）の違いによる本剤の有効性への影響は認められなかった。

なお、有害事象の発現頻度は DTG 群と RAL 群ではほぼ同程度であり、DTG 群は RAL 群と同様の安全性及び忍容性を示した。

表 1.8.2-1 試験成績の要約（ING113086 試験：Intent-to-treat exposed 集団）

結果	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 + ヌクレオシド系逆転写酵素 阻害剤 2 剤 (411 例)		ラルテグラビル 400mg 1 日 2 回 + ヌクレオシド系逆転写酵素 阻害剤 2 剤 (411 例)	
	48 週	96 週	48 週	96 週
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満	361 例(88%)	332 例(81%)	351 例(85%)	314 例(76%)
両群間の差 ^{注1)} (95%信頼区間)	2.5% (-2.2%, 7.1%)	4.5% (-1.1%, 10.0%)	—	
ウイルス学的な治療失敗 ^{注2)}	20 例(5%)	22 例(5%)	31 例(8%)	43 例(10%)

注 1) ベースラインの層別因子により調整

注 2) ウイルス学的効果が不十分のため、投与 48 週又は 96 週後までに背景療法の組合せを変更又は試験薬剤の投与を中止した症例、若しくは 48 週又は 96 週目に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった症例

2) SINGLE（ING114467）試験

本試験は、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に、本剤 50 mg 1 日 1 回とアバカビル／ラミブジンの 2 剤配合剤（DTG+ABC/3TC 群）又は非核酸系逆転写酵素阻害剤（Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor：NNRTI）と NRTI 2 剤の組合せであるエファビレンツ／テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩／エムトリシタビンの 3 剤配合剤（EFV/TDF/FTC 群）を 1 日 1 回投与する第 III 相試験である。

その結果、主要評価項目である投与 48 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合は、EFV/TDF/FTC 群で 81%、DTG+ABC/3TC 群で 88%であった。両群間の差 ^{注1)} の 95%信頼区間の下限（2.5%）が非劣性マージンの下限（-10%）を上回ったことから、DTG+ABC/3TC 群の EFV/TDF/FTC 群に対する非劣性が確認されるとともに、副次的解析において、95%信頼区間の下限（2.5%）が 0%を上回っていたことから、DTG+ABC/3TC 群の優越性も確認された（p=0.003）（表 1.8.2-2）。投与 96 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合は、EFV/TDF/FTC 群で 72%、DTG+ABC/3TC 群で 80%であった。両群間の差 ^{注1)} の 95%信頼区間の下限（2.3%）が非劣性マージンの下限（-10%）を上回ったことから、DTG+ABC/3TC 群の EFV/TDF/FTC 群に対する非劣性が確認されるとともに、副次的解析において、95%信頼区間の下限（2.3%）が 0%を上回っていたことから、投与 96 週後でも

注1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、試験開始時の層別因子で調整した。

DTG+ABC/3TC 群の優越性が確認された ($p=0.006$) (表 1.8.2-2)。また、試験開始時から投与 96 週後までの CD4 陽性リンパ球数の変化量 (調整後の平均値^{注1)}) は、DTG+ABC/3TC 群が $+325/\text{mm}^3$ 、EFV/TDF/FTC 群が $+281/\text{mm}^3$ であり、両群間の差は $44.0/\text{mm}^3$ であった (95%信頼区間: $14.3\sim 73.6/\text{mm}^3$ 、 $p=0.004$)。HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満に至るまでに要した期間 (中央値) は、DTG+ABC/3TC 群で 28 日、EFV/TDF/FTC 群で 84 日であり、DTG+ABC/3TC 群で有意に短縮した ($p<0.0001$)。

なお、有害事象の発現頻度は DTG+ABC/3TC 群と EFV/TDF/FTC 群でほぼ同程度であり、DTG+ABC/3TC 群は EFV/TDF/FTC 群とおおむね同様の安全性及び忍容性を示した。

表 1.8.2-2 試験成績の要約 (ING114467 試験: Intent-to-treat exposed 集団)

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

注1) アバカビル 600mg、ラミブジン 300mg をエブジコム[®]配合錠として 1 日 1 回投与

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

注3) ベースラインの層別因子により調整

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

1.8.2.2.2. 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試験

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比較試験を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討した。

SAILING (ING111762) 試験

本試験は、抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に、背景療法を併用して、本剤 50 mg を 1 日 1 回 (DTG 群) 又は RAL 400 mg を 1 日 2 回 (RAL 群) 投与する第 III 相臨床試験である。

その結果、主要評価項目である投与 48 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合は、RAL 群では 64%であったのに対して DTG 群では 71%であり、両群間の差^{注1)} の 95%信頼区間の下限 (0.7%) が非劣性マージンの下限 (-12%) を上回ったことから、DTG 群の

注1) 試験開始時の統計量を共変量として、反復測定モデルを用いて調整した。

RAL 群に対する非劣性が確認された。また、副次的解析において、95%信頼区間の下限（0.7%）が 0%を上回っていたことから、DTG 群の優越性も確認された（ $p=0.030$ ）（表 1.8.2-3）。また、試験開始時から投与 48 週間までの CD4 陽性リンパ球数の変化量（平均値）は、DTG 群が $+162/\text{mm}^3$ 、RAL 群が $+153/\text{mm}^3$ であった。さらに、治療によってインテグラーゼ遺伝子に耐性が認められ、結果としてウイルス学的治療失敗となった患者数は、RAL 群において 361 例中 17 例（4.7%）であったのに対して、DTG 群では 354 例中 4 例（1.1%）であり、DTG 群で有意に少なかった（ $p=0.003$ ）。

なお、有害事象の内訳及び発現頻度は DTG 群と RAL 群でほぼ同様であり、DTG 群は RAL 群と同様の安全性及び忍容性を示した。

表 1.8.2-3 試験成績の要約（ING111762 試験：Modified Intent-to-treat Efficacy 集団）

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

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

注 2) ベースラインの層別因子により調整

1.8.2.2.3. HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象とした試験

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象としたオープンラベル試験を実施し、本剤のウイルス学的効果を検討した。

VIKING-3（ING112574）試験

本試験は、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象に、本剤 50 mg を 1 日 2 回投与する第 III 相試験である。本剤と併用する背景療法は、投与 7 日目までは試験開始前からの治療法を継続したが、8 日目以降は最適な背景療法を行った。対象患者 183 例のうち 133 例で試験開始時に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異が認められた。その他の 50 例には試験開始前に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を示す治療歴はあったが、試験開始時には耐性が確認されなかった。

主要評価項目である試験開始時から投与 8 日目までの HIV RNA の変化量（平均値）は $-1.4 \log_{10} \text{ copies/mL}$ （95%信頼区間： $-1.5 \sim -1.3 \log_{10} \text{ copies/mL}$ ）であり、試験開始時と比較して有意に減少した（ $p<0.001$ ）。HIV RNA 変化量は、試験開始時に患者が有していたインテグラーゼ耐性変異の種類及び数に関連し、変異が多いほど HIV RNA 変化量は小さかった（表 1.8.2-4）。

表 1.8.2-4 投与 8 日目における HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異ごとのウイルス学的効果（ING112574 試験：ウイルス学的アウトカム集団）

HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異	症例数	HIV RNA の変化量 (log ₁₀ copies/mL) 平均 (標準偏差)	HIV RNA 量が 1.0 log ₁₀ 以上減少 した症例の割合 注1)
Q148H/K/R 変異なし 注2)	124	-1.60 (0.52)	92%
Q148 及び二次変異 注3) 1 ヲ所	35	-1.18 (0.52)	71%
Q148 及び二次変異 注3) 2 ヲ所以上	20	-0.92 (0.81)	45%

Data source: ING112574 [Week 24 (All Subjects Enrolled) Full CSR] Table 7.7, Table 12.106

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

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

注 3) G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

データカットオフ時には、組入れ症例（183 例）の全例が投与後 24 週を経過していた。主要評価項目である投与 24 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合は、183 例中 126 例（69%）であり、114 症例を対象とした中間解析での結果 [63% ; Week 24 (Results of 114 Subjects) Full CSR] よりも高いウイルス学的効果を示した。Q148 変異に加えて 2 ヲ所以上の変異を有する患者では、投与 24 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合が最も低下していたが、背景療法の感受性スコア（Overall Susceptibility Score : OSS）と投与 24 週後でのウイルス学的効果との間に関連は認められなかった（表 1.8.2-5）。

表 1.8.2-5 投与 24 週後における HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異と感受性スコアによる分類別のウイルス学的効果（50 copies/mL 未満への低下）（ING112574 試験：ウイルス学的アウトカム集団）

HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	合計
Q148H/K/R 変異なし 注1)	4/4 (100%)	35/40 (88%)	40/48 (83%)	17/22 (77%)	96/114 (84%)
Q148 及び二次変異 注2) 1 ヲ所	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)
Q148 及び二次変異 注2) 2 ヲ所以上	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)

Data source: ING112574 [Week 24 (All Subjects Enrolled) Full CSR] Table 12.18

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

注 2) G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

OSS: 背景療法の感受性スコア（表現型及び遺伝子型耐性の合算）

投与 24 週後におけるウイルス学的効果は、試験開始時の患者背景（性別、人種及び年齢）間で同等であった。また、試験開始時から投与 24 週後までの CD4 陽性リンパ球数の変化量（中央値）は+61 /mm³であった。

多剤併用投与というさらなる交絡因子が存在するにもかかわらず、本剤 50 mg を 1 日 2 回投与した場合の忍容性は良好であり、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に本剤 50 mg を 1 日 1 回投与した SPRING-2（ING113086）試験及び SINGLE（ING114467）試験と同様の安全性を示した。

1.8.2.2.4. 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

1.8.2.2.4.1. HIV 薬剤耐性検査

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 SAILING (ING111762) 試験において、本剤が投与された患者の 1% (354 例中 4 例) で HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性が認められた。また、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象とした VIKING-3

(ING112574) 試験では、対象患者 183 例のうち 133 例が試験開始時に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性が認められた。その他の 50 例には試験開始前に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を示す治療歴はあったが、試験開始時には耐性が確認されなかった。

以上のことから、本剤の投与に際しては HIV 薬剤耐性検査の結果を参考にすることが適当であると考え、効能・効果に関する使用上の注意として「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。」と記載した。

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. 用法・用量

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

1. 未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者
ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。
2. インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者
ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。

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

用法・用量に関連する使用上の注意

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。

1.8.3.2. 用法・用量の設定根拠

1.8.3.2.1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者に対する用法・用量

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者に対する本剤の用法・用量は、以下の試験結果により、本剤 50 mg 1 日 1 回投与が適当であると考えた。

1.8.3.2.1.1. 前期第 II 相試験 (ING111521 試験)

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者及び抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とし、本剤 2 mg、10 mg、50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、10 日間投与した。本剤が投与されたすべての群において、プラセボ群と比較して試験開始時から投与 11 日後までの血漿中 HIV RNA 量の有意な減少が認められた ($p < 0.001$)。本剤 2 mg、10 mg 及び 50 mg 投与群における血漿中 HIV RNA の減少量 (平均値) は、それぞれ 1.51、2.03 及び 2.46 $\log_{10}$ copies/mL であった。また、血漿中 HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満であった患者の割合は、それぞれ 44%、56% 及び 90% であり、用量に比例した反応が認められた。

この試験結果により、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした後期第 II 相用量設定試験で検討する本剤の用法・用量を、10 mg、25 mg 又は 50 mg 1 日 1 回投与とした。

1.8.3.2.1.2. 後期第 II 相試験 (SPRING-1 : ING112276 試験)

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とし、核酸系逆転写酵素阻害剤 (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor : NRTI) (2 剤) を併用して本剤 10 mg、25 mg、又は 50 mg を 1 日 1 回投与した場合の有効性及び安全性を検討した。対照群では非核酸系逆

転写酵素阻害剤（Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor : NNRTI）であるエファビレンツ（以下、EFV）を NRTI（2 剤）と併用投与した。

その結果、本剤の用量と HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満に低下した（以下、ウイルス学的効果が認められた）患者の割合との間に明らかな関連は認められなかったものの、本剤 10 mg 及び 25 mg 投与群では、それぞれ 2 例及び 1 例で HIV RNA 量が再び 400 copies/mL 以上となるウイルス学的な治療失敗が認められた。一方、本剤 50 mg 投与群では、試験期間を通して HIV インテグラーゼ阻害剤もしくは NRTI の遺伝子型又は表現型ともに耐性が発現することなくウイルス学的効果が維持された。

なお、本剤の忍容性は用量に関係なく良好であった。

この試験結果により、50 mg より低い用量群で耐性を発現した症例があったことから、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者及び抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした第 III 相試験における本剤の用法・用量を 50 mg 1 日 1 回投与と設定した。

1.8.3.2.1.3. 主な第 III 相試験

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に、本剤又は同じ HIV インテグラーゼ阻害剤であるラルテグラビルカリウム（以下、RAL）と NRTI（2 剤）との 3 剤併用による比較試験（SPRING-2 : ING113086 試験）、並びに本剤と NRTI の 2 剤配合剤であるアバカビル／ラミブジン（以下、ABC/3TC）及び NNRTI である EFV と NRTI であるテノホビルジソプロキシルフマル酸塩／エムトリシタビンの 3 剤配合剤（以下、EFV/TDF/FTC）との比較試験（SINGLE : ING114467 試験）を実施し、それぞれの試験において本剤（50 mg 1 日 1 回投与）と NRTI（2 剤）との併用群の非劣性が確認された。

また、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に、本剤と HIV プロテアーゼ阻害剤であるダルナビル＋リトナビル（以下、DRV+RTV）の有効性を比較した大規模な後期第 III 相臨床試験が進行中であり、投与 48 週後までの結果が報告されている。

1) SPRING-2 : ING113086 試験

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とし、NRTI（2 剤）を併用して本剤 50 mg を 1 日 1 回（DTG 群）又は RAL 400 mg を 1 日 2 回投与（RAL 群）した場合の有効性及び安全性を検討した。

投与 96 週後において、治験実施計画書で定義されたウイルス学的な治療失敗は、DTG 群の 22 例（5%）、RAL 群の 29 例（7%）で認められた。このうち、RAL 群の 1 例は治療失敗時に HIV インテグラーゼ阻害剤耐性変異及び NRTI 耐性変異を同時に有し、他の 3 例では NRTI 耐性変異を有していたが、DTG 群では HIV インテグラーゼ阻害剤又は NRTI に対する耐性変異が認められた症例はなかった。主要評価項目である投与 48 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合は、RAL 群で 85%、DTG 群で 88%であった。両群間の差^{注1)}の

注1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、試験開始時の層別因子で調整した。

95%信頼区間の下限（-2.2%）が非劣性マージンの下限（-10%）を上回ったことから、DTG 群の RAL 群に対する非劣性が確認された。投与 96 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合は、RAL 群で 76%、DTG 群で 81%であり、ウイルス学的効果は、両群ともに投与 96 週後も維持されていた。両群間の差^{注1)}の 95%信頼区間の下限（-1.1%）が非劣性マージンの下限（-10%）を上回ったことから、投与 96 週後も DTG 群の RAL 群に対する非劣性が確認された。また、有害事象の発現頻度は DTG 群と RAL 群ではほぼ同程度であり、DTG 群は RAL 群と同様の安全性及び忍容性を示した。

2) SINGLE : ING114467 試験

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とし、本剤 50 mg 1 日 1 回とアバカビル／ラミブジンの 2 剤配合剤との併用投与（DTG+ABC/3TC 群）又は EFV/TDF/FTC 配合剤を 1 日 1 回投与（EFV/TDF/FTC 群）した場合の有効性及び安全性を検討した。

DTG+ABC/3TC 群では、SPRING-2（ING113086）試験と同様に HIV インテグラーゼ阻害剤又は NRTI の耐性変異が認められた症例はなかったが、EFV/TDF/FTC 群では 6 例及び 1 例にそれぞれ NNRTI 及び NRTI の耐性変異が認められた。主要評価項目である投与 48 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合は、EFV/TDF/FTC 群で 81%、DTG+ABC/3TC 群で 88%であった。両群間の差^{注1)}の 95%信頼区間の下限（2.5%）が非劣性マージンの下限（-10%）を上回ったことから、DTG+ABC/3TC 群の EFV/TDF/FTC 群に対する非劣性が確認されるとともに、副次的解析において、95%信頼区間の下限（2.5%）が 0%を上回っていたことから、DTG+ABC/3TC 群の優越性も確認された（ $p=0.003$ ）。また、投与 96 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合は、EFV/TDF/FTC 群で 72%、DTG+ABC/3TC 群で 80%であった。両群間の差^{注1)}の 95%信頼区間の下限（2.3%）が非劣性マージンの下限（-10%）を上回ったことから、DTG+ABC/3TC 群の EFV/TDF/FTC 群に対する非劣性が確認されるとともに、副次的解析において、95%信頼区間の下限（2.3%）が 0%を上回っていたことから、投与 96 週後も DTG+ABC/3TC 群の優越性も確認された（ $p=0.006$ ）。試験期間を通して DTG+ABC/3TC 群では EFV/TDF/FTC 群よりも有害事象による脱落例が少なく、その結果、全体として治療成功例が多かった。

他の HIV インテグラーゼ阻害剤を用いた試験との比較では、MSD 社が実施した STARTMRK 試験¹⁾での RAL（86%）及び米国ギリアド・サイエンシズ社が実施した試験²⁾でのエルビテグラビル（以下、EVG）（88%）のウイルス学的効果と同程度であった。

3) FLAMINGO : ING114915 試験

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とし、NRTI（2 剤）を併用して本剤 50 mg を 1 日 1 回（DTG 群）又は DRV+RTV を 1 日 1 回（DRV+RTV 群）投与した場合の有効性及び安全性を検討した。

試験期間中、いずれの投与群においても HIV インテグラーゼ阻害剤、NRTI、NNRTI、又は HIV プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異が認められた症例はなかった。主要評価項目

注1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、試験開始時の層別因子で調整した。

である投与 48 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合は、DTG 群で 90%、DRV+RTV 群で 83%であった。両群間の差^{注1)}の 95%信頼区間の下限 (0.9%) が非劣性マージンの下限 (-12%) を上回ったことから、DTG 群の DRV+RTV 群に対する非劣性が確認されるとともに、副次的解析において、95%信頼区間の下限 (0.9%) が 0%を上回っていたことから、DTG 群の優越性も確認された (p=0.025)。

1.8.3.2.1.4. 薬物動態

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした SPRING-2 (ING113086) 試験において、本剤 50 mg を 1 日 1 回投与した時の薬物動態を少数サンプリング法で検討した結果、反復投与における血漿中 DTG 濃度の投与前値 (幾何平均値) は 1.18 µg/mL と推定され、in vitro での HIV 株に対するタンパク質濃度で補正した IC₉₀ (0.064 µg/mL) の約 18 倍高かった。

前期第 II 相試験 (ING111521 試験)、SPRING-1 (ING112276) 試験及び SPRING-2 (ING113086) 試験で収集したデータを用いて母集団薬物動態 (PPK) を解析した結果、性別、人種、年齢、体重、C 型肝炎等の重複感染状態、喫煙の有無、ビリルビン値、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、クレアチニンクリアランス (CLcr) 等は本剤の曝露量に対して臨床的に有意な差を及ぼさなかったことから、これらの背景因子による本剤の用量調節は不要と考えられた (5.3.3.5)。

1.8.3.2.1.5. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者に対する用法・用量のまとめ

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者に対して、本剤 50 mg を 1 日 1 回投与した場合の有効性は、標準治療を対照とした 2 つの比較試験によって確認されており、年齢、性別、人種等の主要な人口統計学的サブグループにかかわらず同等であった。したがって、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者に対する本剤の用法・用量は、50 mg 1 日 1 回投与が適当であると考えた。

1.8.3.2.2. 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 感染症患者に対する用法・用量

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 感染症患者に対する本剤の用法・用量は、以下の試験結果により、本剤 50 mg 1 日 1 回投与が適当であると考えた。

1.8.3.2.2.1. 主な第 III 相試験 (SAILING : ING111762 試験)

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、背景療法を併用して本剤 50 mg を 1 日 1 回投与 (DTG 群) 又は RAL 400 mg を 1 日 2 回投与 (RAL 群) した場合の有効性及び安全性を検討した。

投与 24 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合は、RAL 群では 70%であったのに対して DTG 群は 79%であり、本剤の優越性が示された〔両群間の差^{注1)}：9.7% (95%信頼区間：3.4～15.9%)、 $p=0.003$ 〕。Per-Protocol 解析では、投与 24 週後にウイルス学的効果が認められた患者の割合は、DTG 群で 81%、RAL 群で 72%であった〔両群間の差^{注1)}：9.3% (95%信頼区間：3.0～15.7%)〕。主要評価項目である投与 48 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合は、RAL 群では 64%であったのに対して DTG 群は 71%であり、両群間の差^{注2)}の 95%信頼区間の下限 (0.7%) が非劣性マージンの下限 (-12%) を上回ったことから、DTG 群の RAL 群に対する非劣性が確認された。また、副次的解析において、95%信頼区間の下限 (0.7%) が 0%を上回っていたことから、DTG 群の優越性も確認された ($p=0.030$)。Per-Protocol 解析では、投与 48 週後にウイルス学的効果が認められた患者の割合は、DTG 群で 73%、RAL 群で 66%であった〔両群間の差^{注1)}：7.5%、(95%信頼区間：0.6～14.3%)〕。本剤のウイルス学的効果は、性別、人種及び HIV サブタイプ等の主要なサブグループ間において差はなかった。また、DTG 群では背景療法及び試験開始時の薬剤耐性の違いにかかわらずウイルス学的効果は同程度であり、試験開始時の背景療法において耐性を有する薬剤数が、2 剤未満、2 剤、及び 3 剤のいずれの場合も、DTG 群は RAL 群よりも多くの患者でウイルス学的効果が認められた。

他の HIV インテグラーゼ阻害剤を用いた試験との比較では、MSD 社が実施した BENCHMRK-1 及び 2 試験の RAL の併合解析³⁾ (PSS^{注3)} が 1 及び 2 でそれぞれ 61%及び 71%) 及び米国ギリアド・サイエンシズ社が実施した EVG と RAL を用いた別試験の成績⁴⁾ (EVG 群 59%、RAL 群 58%) と比較して、本剤 50 mg 1 日 1 回 48 週投与後のウイルス学的効果は良好であった。

1.8.3.2.2.2. 薬物動態

SAILING (ING111762) 試験において、血漿中 DTG 濃度の投与前値は投与 4 週、24 週、及び 48 週後で同程度であった (幾何平均値：0.926 µg/mL、被験者間変動係数：131%)。血漿中 DTG 濃度の投与前値 (平均値) は抗ウイルス効果が認められた患者よりも効果が認められなかった患者で、また、ウイルス学的な治療失敗の経験のない患者よりも経験がある患者で、それぞれ低かった。多変量回帰分析の結果、血漿中 DTG 濃度の投与前値 (平均値) は、Snapshot (MSDF^{注4)}) 解析に基づく投与 48 週後における抗ウイルス効果の有意な予測因子であった ($p=0.004$)。

Tipranavir^{注5)} / リトナビル (以下、TPV/RTV) 及び EFV が投与されている患者では、本剤の曝露量が少なく、抗ウイルス効果も低くなるため、本剤と TPV/RTV 及び EFV の併用を患者が望む場合は、より高用量の本剤の投与が必要となる。また、本剤 50 mg 1 日 1 回とエ

注1) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、試験開始時の層別因子で調整した。

注2) コ克蘭・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、試験開始時の層別因子で調整した。

注3) 表現型感受性スコア (phenotypic susceptibility score)

注4) Missing, Switch or Discontinuation = Failure

注5) 国内未発売

トラビリン（以下、ETR）を併用する際には、ブースターとして HIV プロテアーゼ阻害剤 [DRV/RTV、ロピナビル／リトナビル（以下、LPV/RTV）、アタザナビル／リトナビル（以下、ATV/RTV）] を併用すべきであると考える。

TPV/RTV、EFV 及び ETR 単剤（HIV プロテアーゼ阻害剤の併用なし）が投与されている患者、並びにコンプライアンスが疑われる患者を除くと、確実な抗ウイルス効果を発揮するための十分な曝露量が認められた。

1.8.3.2.2.3. 抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者に対する用法・用量のまとめ

SAILING（ING111762）試験における投与 48 週後の解析結果に基づく、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 感染症患者に対する本剤の用法・用量は、50 mg 1 日 1 回投与が適当であると考えた。

1.8.3.2.3. 臨床薬理試験

日本人健康成人を対象とした単回経口投与試験（ING115381 試験）の結果、本剤 50 mg を経口投与した時の吸収は速やかであり、投与後約 3 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約 15 時間であった。また、これら日本人健康成人における薬物動態は外国人と類似しており、いずれも安全性及び忍容性に問題はみられなかった（2.7.2.2.1.2）。

さらに、外国人健康成人を対象とした食事の影響を検討する試験（ING113674 試験）では、低、中又は高脂肪食を摂取した後に本剤 50 mg を経口投与した場合、脂肪食の摂食程度に伴い DTG の吸収が増加するとともに吸収速度は低下したが、臨床的に影響はないと考えられた。

これらの試験結果により、日本人における本剤の用法・用量は外国人と同様に設定可能であり、本剤は食事の有無にかかわらず投与できることが確認された。

1.8.3.3. HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者の用法・用量

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者に対する本剤の用法・用量は、以下の試験結果により、50 mg 1 日 2 回投与が適当であると考えた。

1.8.3.3.1. 後期第 II 相試験（VIKING : ING112961 試験）

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象とし、本剤 50 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与した。投与 48 週後にウイルス学的効果が認められた患者の割合は、本剤 50 mg 1 日 2 回投与群では 71%（24 例中 17 例）であり、本剤 50 mg 1 日 1 回投与群の 33%（27 例中 9 例）と比較して高かった。また、本剤の曝露量を投与 10 日目の AUC（0-24）（幾何平均値）で調べた結果、AUC（0-24）は 50 mg 1 日 1 回投与群（36.5 µg.h/mL）と比較して 50 mg 1 日 2 回投与群（93.4 µg.h/mL）で高かった。本剤 50 mg 1 日 1 回投与群及び 1 日 2 回投与群から得られた薬物動態データにより、本剤 50 mg 1 日 2 回投与群の投与 10 日目における C_τ 及び AUC（0-τ）（幾何平均値）はそれぞれ 2.72 µg/mL 及び 46.7 µg.h/mL であ

り、本剤 50 mg 1 日 1 回投与群 (0.69 µg/mL 及び 36.5 µg.h/mL) と比較して 1.3～4 倍高い値を示すことが確認された。

この試験における有効性、安全性及び薬物動態データより、第 III 相試験 (VIKING-3 : ING112574 試験) における本剤の用法・用量は、50 mg 1 日 2 回投与が適当であると考えた。

1.8.3.3.2. 主な第 III 相試験 (VIKING-3 : ING112574 試験)

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者に本剤 50 mg を 1 日 2 回投与し、投与 8 日目及び 24 週後のウイルス学的効果を検討した。本剤と併用する背景療法は、投与 7 日目までは試験開始前からの治療法を継続し、8 日目以降は最適な背景療法を行った。その結果、RAL 及び EVG に耐性を有する患者の大部分において迅速かつ良好なウイルス学的効果が認められた。

主要評価項目である試験開始時から投与 8 日目までの HIV RNA 変化量 (平均値) は $-1.4 \log_{10}$ copies/mL (95%信頼区間 : $-1.5 \sim -1.3 \log_{10}$ copies/mL) であり、試験開始時と比較して有意に減少した ($p < 0.001$)。HIV RNA 変化量は、試験開始時に患者が有していたインテグラーゼ耐性変異の種類及び数に関連し、変異が多いほど HIV RNA 変化量は小さかった。

データカットオフ時には、組入れ症例 (183 例) の全例が投与後 24 週を経過していた。主要評価項目である投与 24 週後のウイルス学的効果が認められた患者の割合は、183 例中 126 例 (69%) であり、114 症例を対象とした中間解析での結果 [63% ; Week 24 (Results of 114 Subjects) Full CSR] よりも高いウイルス学的効果が認められた。

本試験では、過去に実施された ETR^{5), 6)}、DRV/RTV⁷⁾、RAL⁸⁾、又は EVG⁴⁾の有効性を検討した第 III 相試験に組み入れられた患者と比較して、より多くの治療経験及び薬剤耐性を有する患者を対象としていたにもかかわらず、本試験における本剤のウイルス学的効果は、HIV インテグラーゼ阻害剤による治療経験のない患者に RAL を投与した場合の成績⁸⁾ (約 60%) と同程度であった。

1.8.3.3.3. 薬物動態

VIKING-3 (ING112574) 試験において、本剤 50 mg を 1 日 2 回投与した場合の血漿中 DTG 濃度の投与前値 (幾何平均値) は 2.33 µg/mL (被験者間変動係数 : 68%) であり、抗 HIV 薬による治療経験のない患者に本剤 50 mg を 1 日 1 回投与した場合の曝露量の約 2 倍であった。理論的には、HIV インテグラーゼ阻害剤に対してより強い薬剤耐性を有する少数の患者に対しては、本剤の高用量投与 (100 mg 1 日 2 回投与等) でベネフィットが得られると考える。しかしながら、本剤はこのような患者に対しても 50 mg 1 日 2 回の投与で全体的に高い有効性を示し、HIV プロテアーゼ阻害剤 (TPV 及び DRV) 又は NNRTI (ETR) よりも良好な有効性が認められた。

さらに、健康成人 (12 例) を対象とした DTG の薬物動態を検討した試験 (ING114005 試験) において、DTG の単回経口投与量を 50 mg から 100 mg に増加させた場合の血漿中 DTG の AUC は、投与量の間で用量比例的な増加を下回っていた。被験者のうち 4 例では本剤 50 mg と 100 mg の投与の間に明らかな C_τ の増加はみられなかった。

これらのデータより、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者に対して、50 mg 1 日 1 回投与よりも高用量を投与する場合には、100 mg 1 日 1 回投与よりも 50 mg 1 日 2 回投与の方が好ましいと考える。

1.8.3.3.4. HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者に対する用法・用量のまとめ

VIKING-3 (ING112574) 試験の投与 8 日目及び 24 週後の主要な解析により、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者に対して本剤 50 mg を 1 日 2 回投与した場合、早期に高い抗ウイルス効果が確認され、その効果は 24 週間維持された。ロジスティック回帰分析の結果、投与 8 日目及び 24 週後の抗ウイルス効果の最も強い予測因子は、投与開始時の耐性であった。また、最適化された背景療法は投与 24 週後の抗ウイルス効果の明確な予測因子ではなかったことから、主に本剤が抗ウイルス効果に寄与していることが示された。さらに、反復投与における血漿中 DTG 濃度の投与前値（幾何平均値）は投与 8 日目及び 24 週後の抗ウイルス効果の予測因子ではなかったため、本剤 50 mg 1 日 2 回の投与で、大部分の患者に対する本剤の十分な曝露（全試験期間における血漿中 DTG 濃度の投与前値の幾何平均値：2.33 µg/mL）が達成されることが示唆された。以上により、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者に対する本剤の用法・用量は、50 mg 1 日 2 回投与が適当であると考えた。

参考文献

- 1) Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et. al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multi-centre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:796-806.
- 2) Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, Phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012;379(9835):2439-2448.
- 3) Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2008; 359:355-65
- 4) Molina J, LaMarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012;12: 27-35.
- 5) Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370 (9581):29-38.
- 6) Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, et al. Efficacy and Safety Of Tmc125 (Etravirine) In Treatment-Experienced HIV-1-Infected Patients In DUET-2: 24-Week Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2007 Jul 7; 370(9581):39-48.
- 7) Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369(9568): 1169-78.
- 8) Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN et al. Raltegravir with Optimized Background Therapy for Resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359(4):339-354.

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁 忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意事項として設定した。
効能・効果に関連する使用上の注意 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。	患者の治療歴及び薬剤耐性の有無によって、本剤の用法・用量を判断する必要があるため設定した。
用法・用量に関連する使用上の注意 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。	本剤の有効性及び安全性の観点から、抗 HIV 療法に精通した医師が処方する必要があるため設定した。
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） B 型又は C 型肝炎ウイルス感染患者〔肝機能の悪化（トランスアミナーゼ上昇又は増悪）のおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕	臨床試験において、B 型・C 型肝炎ウイルスに重複感染した患者では、肝機能検査値異常の頻度が高かったことから設定した。
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。 1) 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。 2) 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。〔「相互作用」の項参照〕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。 3) 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。 4) 本剤が、性的接触又は血液汚染等による他者への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。 5) 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。〔「相互作用」の項参照〕 (2) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症（マイコプラズマ肺炎、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。	(1)、(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。

使用上の注意（案）			設定根拠
(3) B型及び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ことから、これらの患者に投与する場合には、定期的な肝機能検査を行う等観察を十分に行うこと。			(3) 臨床試験において、B型・C型肝炎ウイルスに重複感染した患者では、肝機能検査値異常の頻度が高かったことから設定した。
3. 相互作用 本剤は主に UGT1A1 の基質であり、CYP3A4 でもわずかに代謝される。また、本剤は有機カチオントランスポーター2 (OCT2) を阻害する。[「使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照] (1) 併用注意（併用に注意すること）			本剤の代謝は主に UGT1A1 が、一部 UGT1A3、UGT1A9 及び CYP3A4 が関与すること、本剤は Pgp 及び BCRP などの排出トランスポーターの基質であることから、これらの阻害剤及び誘導剤は、本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
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	ピルシカイニドの血漿中濃度を増加させる可能性がある。併用により、ピルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化があらわれるおそれがあるので、併用中は注意深く観察すること。	本剤との併用により、有機カチオントランスポーター2 (OCT2)が阻害され、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。	
エトラビルン	本剤の血漿中濃度を C _{max} で 52%、C _τ で 88% 低下させたとの報告がある ¹⁾ 。本剤と併用する場合には、アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。	これらの薬剤が CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。	
エファビレンツ	本剤の血漿中濃度を C _{max} で 39%、C _τ で 75% 低下させたとの報告がある ²⁾ 。未治療患者及び HIV インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者では、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。なお、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。		
ネビラピン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者では、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。なお、HIV インテグ		

使用上の注意（案）			設定根拠
	ラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。		本剤が多価カチオンと結合することにより、本剤の溶解が阻害され吸収が低下することから設定した。 本剤との併用により、メトホルミンの血漿中濃度が上昇する可能性があることから設定した。
ホスアンプレナビル/リトナビル	本剤の血漿中濃度を C _{max} で 24%、C _τ で 49% 低下させたとの報告がある ³⁾ ため、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	ホスアンプレナビルが CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。	
フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン 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	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。	
リファンピシン	本剤の血漿中濃度を C _{max} で 43%、C _τ で 72% 低下させたとの報告がある ⁴⁾ 。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者では、本剤 50mg を 1 日 2 回に増量すること。なお、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	リファンピシンが CYP3A4 及び/又は UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。	
多価カチオン (Mg, Al 等) 含有製剤	本剤の血漿中濃度を C _{max} で 72%、C ₂₄ で 74% 低下させる ⁵⁾ 。本剤は多価カチオン含有制酸剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。	
鉄剤、カルシウム含有製剤 (サプリメント等)	本剤の血漿中濃度を C _{max} で 35%、C ₂₄ で 32% 低下させる ⁵⁾ 。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。	
メトホルミン	メトホルミンの血漿中濃度を増加させる可能性がある。特に併用療法の開始時及び終了時は、注意深く観察すること。	本剤の OCT2 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。	

使用上の注意（案）	設定根拠																																								
4. 副作用 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、副作用の頻度については、成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。 ＜本剤 1 日 1 回投与を検討した試験＞ 海外の臨床試験（ING111762、ING112276、ING112961、ING113086、ING114467）において、抗 HIV 薬による治療経験のない患者と治療経験がある患者を対象として、本剤 50 mg を 1 日 1 回投与した場合の副作用は 33%（1,364 例中 452 例）に認められ、主な副作用は悪心（8%）、下痢（6%）及び頭痛（4%）であった。 ＜本剤 1 日 2 回投与を検討した試験＞ 海外の臨床試験（ING112574、ING112961）において、抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象として、本剤 50 mg を 1 日 2 回投与した場合の副作用は 27%（207 例中 56 例）に認められ、主な副作用は悪心（5%）、下痢（5%）及び頭痛（5%）であった。 (1) 重大な副作用 薬剤性過敏症候群（1%未満）：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。 (2) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>2%以上</th><th>1～2%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>免疫系</td><td></td><td></td><td>免疫再構築 炎症反応症 候群</td><td></td></tr><tr><td>精神・ 神経系</td><td>頭痛、不眠 症、めまい、 異常な夢</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、下痢、 嘔吐</td><td>上腹部痛、 鼓腸</td><td>腹 部 不 快 感、腹痛</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>肝炎</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう 痒</td><td></td><td></td></tr><tr><td>全身症状</td><td>疲労</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td>ビリルビン 上昇、クレ アチニン上 昇</td><td>CPK 上昇</td></tr></table>		2%以上	1～2%未満	1%未満	頻度不明	免疫系			免疫再構築 炎症反応症 候群		精神・ 神経系	頭痛、不眠 症、めまい、 異常な夢				消化器	悪心、下痢、 嘔吐	上腹部痛、 鼓腸	腹 部 不 快 感、腹痛		肝臓			肝炎		皮膚		発疹、そう 痒			全身症状	疲労				臨床検査			ビリルビン 上昇、クレ アチニン上 昇	CPK 上昇	海外臨床試験成績に基づき記載した。 (1) HIV 感染患者では、薬剤性過敏症候群の発現が健常人の 100 倍程度と言われており、本剤を含む HIV インテグラーゼ阻害剤を使用した患者で、薬剤性過敏症候群が発現していることから設定した。 (2) CCDS の記載に基づき設定した。 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。
	2%以上	1～2%未満	1%未満	頻度不明																																					
免疫系			免疫再構築 炎症反応症 候群																																						
精神・ 神経系	頭痛、不眠 症、めまい、 異常な夢																																								
消化器	悪心、下痢、 嘔吐	上腹部痛、 鼓腸	腹 部 不 快 感、腹痛																																						
肝臓			肝炎																																						
皮膚		発疹、そう 痒																																							
全身症状	疲労																																								
臨床検査			ビリルビン 上昇、クレ アチニン上 昇	CPK 上昇																																					

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 高齢者への投与 本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。一般に高齢者では生理機能（肝機能、腎機能、心機能等）が低下しており、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。	実施した臨床試験に十分な数の高齢者が含まれていないため記載した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験（ラット）で胎盤移行が認められている⁶⁾。〕 (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。動物試験（ラット）に基づく、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される⁶⁾。また、一般に乳児への HIV 感染を防ぐため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳すべきでない。〕	(1)、(2) 妊婦、産婦、授乳婦に対する試験は実施されていないこと、また、ラットで本剤が乳汁に移行することが報告されているため記載した。
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満又は体重 40kg 未満の小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	小児での使用経験が少ないことから設定した。
8. 過量投与 徴候・症状：過量投与によるデータは限られている。臨床試験において本剤 1 回 250mg まで健康成人に投与されたが、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して特別な治療法はない。過量投与の場合には、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。本剤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。	過量投与に関して知られている情報及び必要な処置について、CCDS に基づき記載した。

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. 医薬品の一般的名称（JAN）

平成 26 年 1 月 9 日付薬食審査発 0109 第 1 号により登録番号 24-3-B20 として通知されている。

JAN : (日本名) ドルテグラビルナトリウム

(英名) Dolutegravir Sodium

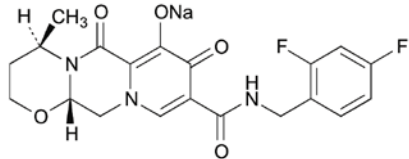
化学名 : (日本名) (4*R*,12*aS*)-9-{[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]カルバモイル}-4-メチル-6,8-ジオキソ-3,4,6,8,12,12*a*-ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-*b*][1,3]オキサジン-7-オラート ナトリウム塩

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

1.9.2. 医薬品の国際一般名（INN）

Recommended International Nonproprietary Names (Rec.INN) : List 67 (WHO Drug Information Vol.26, No.1, 2012, p.61) に dolutegravir として収載されている。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	化学名： (4 <i>R</i> ,12 <i>aS</i>)-9-[[[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]カルバモイル]-4-メチル-6,8-ジ オキソ-3,4,6,8,12,12 <i>a</i> -ヘキサヒドロ-2 <i>H</i> -ピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1- <i>b</i>][1,3]オ キサジン-7-オラート（別名ドルテグラビル）、その塩類及びその製剤				
構造式					
効能・効果	HIV 感染症				
用法・用量	通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にか かわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。 1. 未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。 2. インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の 抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。				
劇薬等の指定	原体： 製剤：				
市販名及び有 効成分・分量	原体：ドルテグラビルナトリウム 製剤：テビケイ[®]錠 50 mg [1 錠中ドルテグラビルナトリウムとして 52.6 mg (ドルテグラビルとして 50 mg) 含有]				
毒性	急性	概略の致死量	経口 (mg/kg)	筋肉内 (mg/kg)	
		ラット (雄)	—	>10	
		イヌ (雌)	>500	—	
		サル (雌)	300	—	
	反復 投与	動物種	投与期間	投与経路	無毒性量 (mg/kg/日)
		ラット	4 週間	経口	2, 10, 100, 1000
		ラット	26 週間	経口	5, 50, 500
		サル	4 週間	経口	25, 50, 100
		サル	38 週間	経口	3, 10, 15, 50/30
		ラット：胃粘膜の出血。回復性あり（≥ 500 mg/kg/日、4 及び 26 週間投与試験） サル：嘔吐・下痢・体重減少（100 mg/kg/日、4 週間投与試験）。 死亡・体重低下・摂餌量低下・下痢／軟便・胃粘膜のびらん・出 血（≥ 30 mg/kg/日、38 週間投与試験）			

副作用	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、副作用の頻度については、成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績（6 試験：ING112276、ING113086、ING114467、ING112961、ING112574、ING111762）に基づき記載した。 副作用発現率 508 例/1571 例＝32% <table> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> <tr> <td>悪心</td><td>124</td></tr> <tr> <td>下痢</td><td>93</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>68</td></tr> <tr> <td>不眠症</td><td>54</td></tr> <tr> <td>浮動性めまい</td><td>48</td></tr> <tr> <td>疲労</td><td>43</td></tr> </table>	副作用の種類	例数	悪心	124	下痢	93	頭痛	68	不眠症	54	浮動性めまい	48	疲労	43
副作用の種類	例数														
悪心	124														
下痢	93														
頭痛	68														
不眠症	54														
浮動性めまい	48														
疲労	43														
会社	ヴィーブヘルスケア株式会社 製剤：輸入														

1.12. 添付資料一覧

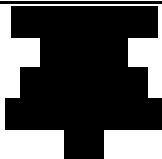
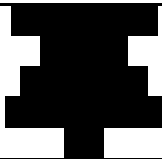
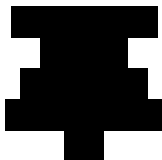
1.12.1. 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

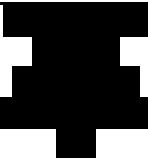
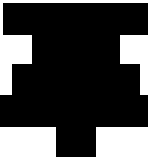
第3部（品質に関する文書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
3	(Dolutegravir tablet) Quality	2006年2月 ～継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

第4部（非臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.1.1						
-	Primary pharmacology studies (virology studies) reside in module 5.3.5.4, in agreement with ICH M4S Q&A (R4).	-	-	海外/日本	社内資料	評価
4.2.1.2						
RH2007/00072/00	Secondary Pharmacological Evaluation of the HIV Integrase Inhibitor GSK1349572B in Radioligand Binding and Enzyme Assays and Isolated Tissue Assays	2006年8月 ～2008年8月		海外	社内資料	評価
4.2.1.3						
RD2007/01037/00	Effects of ERC-349572 sodium on Respiratory System in Rats	2006年11月 ～2007年3月		日本	社内資料	評価
RD2007/01038/00	Effects of ERC-349572 sodium on Central Nervous System in Rats	2006年11月 ～2007年3月		日本	社内資料	評価
RD2007/01039/00	Effects of ERC-349572 sodium on Ionic Current in Cells Expressing hERG Channels	2007年4月 ～2007年7月		日本	社内資料	評価
RD2007/01141/00	Effects of ERC-349572 sodium on Cardiovascular System in Conscious Monkeys	2007年2月 ～2007年7月		日本	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.1						
2012N142266_00	Validation of an Analytical Method for Determination of S-349572 in Mouse Plasma by LC/MS/MS for TK Analysis	2009年3月 ～2009年4月	██████	海外	社内資料	評価
RD2007/01185/00	Validation of an Analytical Method for Determination of ERC-349572 in Rat Plasma by LC/MS/MS	2006年11月 ～2007年1月	████████	日本	社内資料	評価
RD2007/01187/00	Validation of an Analytical Method for Determination of ERC-349572 in Monkey Plasma by LC/MS/MS	2007年2月 ～2007年6月	████████	日本	社内資料	評価
RD2009/00442/00	Validation of an Analytical Method for Determination of S-349572 in Rabbit Plasma by LC/MS/MS	2008年2月 ～2008年8月	██████████	日本	社内資料	評価
RD2009/00443/00	Validation of an Analytical Method for Determination of ERC-349572 in Monkey Plasma by LC/MS/MS (2)	2007年7月 ～2007年12月	██████████	日本	社内資料	評価
RD2009/00444/00	Validation of an Analytical Method for Determination of S-349572 in Rat Plasma by LC/MS/MS (2)	2007年11月 ～2008年10月	██████████	日本	社内資料	評価
RD2010/00176/00	The Validation of a Method for the Determination of GSK1349572 in Rat Plasma (range 250 to 100000 ng/mL) using HPLC-MS/MS Method References Number: GSK1349572RTPLVALC	2010年2月 ～2010年5月	GlaxoSmithKline RTP, USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.2						
2012N137977_00	Dog PK study for S-349572 Granules for Pediatric	2012年2月 報告	██████	日本	社内資料	参考

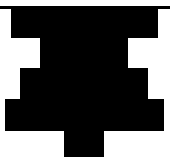
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
RH2007/00101/00	Pharmacokinetics in Rats Following Single Administration of ERC-349572 (GSK1349572) Study Number: DMPK-2007-ERC-349572-001	2006年4月 ～2007年7月		日本	社内資料	参考
RH2007/00102/00	Pharmacokinetics in Dogs Following Single Administration of ERC-349572 (GSK1349572) Study Number: DMPK-2007-ERC-349572-002	2006年4月 ～2007年8月		日本	社内資料	参考
RH2007/00103/00	Pharmacokinetics in Monkeys Following Single Administration of ERC-349572 (GSK1349572) Study Number: DMPK-2007-ERC-349572-003	2006年4月 ～2007年8月		日本	社内資料	参考
4.2.2.3						
2010N104937_00	IC50 determination of GSK1349572 and assessment of GSK1349572 and co-administered compounds as inhibitors of human OCT2 mediated transport.	2010年8月 ～2010年10月		海外	社内資料	評価
2010N104947_01	In Vitro Plasma Protein Binding of GSK1349572 in Human Study Number: 10DMR021	2010年9月 ～2010年10月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
2010N109746_00	An In Vitro Investigation into the Inhibition of Estradiol-17-β-D-Glucuronide Transport by GSK1349572 in Human Membrane Vesicles Expressing the Multidrug Resistance Associated Protein-2 Transporter Study Number: 10DMR031	2010年11月 ～2011年1月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
2010N110625_00	An In Vitro Investigation into the Inhibition by GSK1349572 of Xenobiotic Transport via Human Breast Cancer Resistance Protein Heterologously Expressed in MDCKII Cells. Study Number: 10DMR033	2010年12月1日 ～2010年12月7日	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
2011N112380_01	An In Vitro Investigation of the Transport via Heterologously Expressed Human Breast Cancer Resistance Protein of [14C] GSK1349572 in MDCKII-BCRP cells. Study Number: 11DMR004	2011年1月 ～2011年4月	GlaxoSmithKline RTP, USA	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
2011N119355_00	An <i>in Vitro</i> Study to Determine the Plasma Protein Binding of GSK1349572 in Human Plasma Containing EDTA or Heparin Anticoagulants Study Number: 11DMR030	2011年7月 ～2011年8月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
2011N120047_00	An In Vitro Investigation into the Inhibition of Estradiol-17-β-D-Glucuronide Transport by GSK2832500A (GSK1349572 Glucuronide Metabolite) in Human Membrane Vesicles Expressing the Multidrug Resistance Associated Protein-2 Transporter Study Number: 11DMR032	2011年7月 ～2011年7月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
2012N132572_00	Determination of Inhibitory Potential of GSK1349572A on [14C]Metformin Uptake in HEK293-OCT1 Cells	2012年2月 報告		海外	社内資料	評価
2012N137348_00	Placental Transfer and Lactal Excretion of [14C]-GSK1349572 Following Administration of a Single Oral Dose to Pregnant or Lactating Rats	2011年12月 ～2012年3月		海外	社内資料	評価
CD2008/00195/00	[14C]GSK1349572: Quantitative Tissue Distribution of Test Substance-Related Material Using Whole-Body Autoradiography Following Single Oral Administration of [14C]GSK1349572 (50 mg/kg) to Male Lister-Hooded (Partially Pigmented) Rats	2007年11月 ～2008年4月		海外	社内資料	評価
RD2008/00216/00	An In Vitro Investigation into the Inhibition by GSK1349572 of Xenobiotic Transport via Human OATP1B1 and OATP1B3 Study Number: 08DMR016	2008年2月 ～2008年3月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2008/00292/00	An In Vitro Investigation into the Inhibition by GSK1349572 of Xenobiotic Transport via Human P-Glycoprotein, Heterologously Expressed in MDCKII Cells. Study Number: 08DMR021	2008年3月 ～2008年3月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2008/00360/01	An In Vitro Investigation of the Passive and Absorptive Membrane Permeability of [14C] GSK1349572 in MDCKII-MDR1 Cells Study Number: 08DMR027	2008年3月 ～2008年6月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2008/00361/01	An In Vitro Investigation of the Transport via Heterologously Expressed Human P-glycoprotein of [14C] GSK1349572 in MDCKII-MDR1 Cells Study Number: 08DMR028	2008年3月19日 ～2008年4月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価

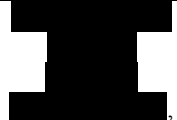
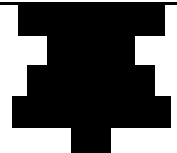
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
RD2010/00555/00	Assessment of GSK1349572 and co-administered compounds as inhibitors of human OCT2 mediated transport.	2010年6月 ～2010年8月		海外	社内資料	評価
RH2007/00067/00	Preliminary cell permeability of GSK1349572 and interaction with P-glycoprotein (Pgp) in hMDR1-MDCK cells in the presence of bio-relevant buffers Study Number: 07APK016	2006年8月 ～2006年8月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RH2007/00106/00	Preliminary <i>in vitro</i> Protein Binding of ERC-349572 (GSK1349572) in Human, Cynomolgus Monkey, Dog and Rat Sera by Equilibrium Dialysis Study Number: DMPK-2007-ERC-349572-004	2006年6月 ～2006年6月		日本	社内資料	参考
4.2.2.4						
2012N132387_00	Metabolite Profiling and Structural Characterization of GSK1349572 in Rat Milk Following a Single Oral Administration of [14C]-GSK1349572 Study Number: 12DMR001	2012年1月 ～2012年3月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2007/01034/01	Effects of ERC-349572 sodium on Hepatic Drug Metabolizing Enzymes in Two-Week Oral Toxicity Study in Rats	2006年11月 ～2007年4月		日本	社内資料	評価
RD2007/01493/00	Isolation and Identification of Metabolites of [14C]GSK1349572 in Samples Obtained from the Isolated Perfused Rat Liver (IPRL) Model Study Number: 07DMR120	2007年11月 ～2008年4月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2007/01496/00	An In vitro Study to Investigate the Metabolism of [14C]GSK1349572 in Rat, Monkey and Human Hepatocytes (Study Number 07DMR121)	2007年11月 ～2008年2月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2007/01557/00	An <i>In Vitro</i> Investigation of the Potential for Metabolic Activation following Incubation of [14C]GSK1349572 with Pooled Rat, Monkey or Human Liver Microsomes Study Number: 07DMR124	2007年11月 ～2007年12月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2008/00220/00	Investigation of the Metabolism of GSK1349572 in the Rat Following a Single Oral Administration of [14C]GSK1349572 at 50 mg/kg Study Number: 08DMR017	2008年2月 ～2008年10月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価

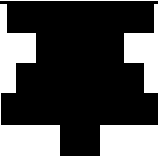
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
RD2008/00373/00	An In Vitro Investigation Into the Human Oxidative Enzymology of [14C]GSK1349572 Study Number: 08DMR033	2008年3月 ～2008年9月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2008/00899/00	Investigation of the Metabolism of GSK1349572 in the Monkey Following a Single Oral Administration of [14C]GSK1349572 at 10 mg/kg Study Number: 08DMR054	2008年7月 ～2008年10月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2008/01339/00	An In Vitro Investigation of the Human UGT Enzymes Involved in the Glucuronidation of [14C] GSK1349572 Study Number: 08DMR067	2008年9月 ～2009年3月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2009/00723/00	Investigation of the Metabolism of GSK1349572 in the Mouse Following a Single Oral Administration of [14C]GSK1349572 at 100 mg/kg Study Number: 09DMR028	2009年6月 ～2010年1月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2009/00862/00	An In Vitro Investigation into the Inhibition of UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 and 2B7 by GSK1349572 Study Number: 09DMR031	2009年6月 ～2009年11月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2010/00173/00	Evaluation of the Potential for Epimerization of GSK1349572 Juvenile Rat Plasma Study Number: 10DMR005	2010年2月 ～2010年11月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RH2007/00058/00	Determination of the Potential of GSK1349572 to Form Glutathione Adducts In Vitro. Study Number: 06RCM8059	2006年6月 ～2006年6月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RH2007/00060/00	Preliminary Metabolite Identification Following Incubation of GSK1349572 in Cryopreserved Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatocytes Study Number: 07APK014	2006年10月 ～2006年10月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RH2007/00074/00	An In Vitro Evaluation of the Effect of GSK1349572 on mRNA Levels of Cytochrome P450 Genes in Cultured Human Hepatocytes. Study Number: 07APK018	2006年11月 ～2006年11月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RH2007/00076/01	Preliminary <i>in vitro</i> Metabolic stability of GSK1349572 in rat, dog, cynomolgus monkey, and human liver S9, and in rat and human freshly isolated and cryopreserved hepatocytes. Study Number: 07APK019	2006年7月 ～2007年5月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価

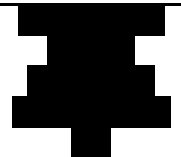
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
RH2007/00077/00	A Preliminary Investigation into the In Vitro Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by GSK1349572. Study Number: 07APK020	2006年7月 ～2007年4月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RH2007/00104/00	An assessment of the metabolic stability of GSK1349572 to glucuronidation by recombinant UGT1A1 Study Number: 07APK024	2007年5月 ～2007年6月	GlaxoSmithKline RTP, USA	海外	社内資料	評価
RH2007/00105/00	Preliminary Evaluation of Metabolic Production of Stereoisomers Following Incubation of GSK1349572 in Cryopreserved Rat, Dog, Cynomolgus Monkey, and Human Hepatocytes Study Number: 07RCD8654	2007年2月 ～2007年2月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RR2007/00024/00	In Vitro Cell Based Evaluation of GSK1349572B as an Activator of the Nuclear Receptor Rat PXR	2006年9月 ～2006年9月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
RR2007/00025/00	In Vitro Cell Based Evaluation of GSK1349572B as an Activator of the Nuclear Receptor PXR	2006年9月 ～2006年9月	GlaxoSmithKline, RTP, USA	海外	社内資料	評価
WD2010/00908/00	An in vitro Investigation into the Inhibition of Human Cytochrome P450 enzymes by GSK1349572. Study Number: 10DMW013	2010年4月 ～2010年6月	GlaxoSmithKline, Ware, UK	海外	社内資料	評価
4.2.2.5						
RD2008/00108/00	Elimination of Radioactivity Following a Single Oral Administration of [14C]GSK1349572 to Male and Female Intact and Male Bile Duct Cannulated Rats at a Target Dose Level of 50 mg/kg Study Number: 08DMR008	2008年1月 ～2008年3月	GlaxoSmithKline RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2008/01299/00	Elimination of Radioactivity Following a Single Oral (10 mg/kg) Administration of [14C]GSK1349572 to Male Bile Duct-Cannulated Cynomolgus Monkeys	2008年6月 ～2008年6月		海外	社内資料	評価
RD2008/01300/00	Elimination of Radioactivity Following a Single Oral (10 mg/kg) Administration of [14C]GSK1349572 to Male and Female Intact Cynomolgus Monkeys	2008年5月 ～2008年6月		海外	社内資料	評価
RD2009/00562/00	Elimination of Radioactivity Following a Single Oral Administration of [14C]-GSK1349572 to Male and Female Intact and Male Bile Duct Cannulated Mice Study Number: 09DMR021	2009年4月 ～2009年6月	GlaxoSmithKline RTP, USA	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.3.1						
2011N123574_00	GSK1349572B: Single-Dose Intramuscular Tolerability and Toxicokinetic Study in Male Rats (GlaxoSmithKline Study No.R42826)	2011年9月 ～2012年1月	GlaxoSmithKline RTP, USA	海外	社内資料	評価
2012N136936_00	GSK1349572B: Single-Dose Intramuscular Tolerability and Toxicokinetic Study with Multiple Formulations in Male Rats Followed by a 43-Day Toxicokinetic Collection Period (GlaxoSmithKline Study No. R42920)	2012年3月 ～2012年7月	GlaxoSmithKline RTP, USA	海外	社内資料	評価
CD2009/00647/00	GSK1349572: Single-Dose Oral, Subcutaneous or Intramuscular Toxicokinetic Study in Female Monkeys (GlaxoSmithKline Study No.D09113)	2008年7月 ～2009年12月	GlaxoSmithKline UM, USA	海外	社内資料	評価
RD2007/01184/00	Preliminary Single Oral Dose Toxicokinetic Study of ERC-349572 Sodium in Monkeys	2006年9月 ～2006年11月		日本	社内資料	参考
RD2008/01762/00	Supplemental Oral Dose Toxicokinetic Study of S-349572 sodium in Monkeys	2008年2月 ～2008年5月		日本	社内資料	参考
RD2009/00921/00	GSK1349572B: Single-Dose Subcutaneous and Intramuscular Toxicokinetic Study in Rats (GlaxoSmithKline Study No.R42470)	2009年7月 ～2009年9月	GlaxoSmithKline RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2009/00959/00	GSK1349572B: Single-Dose Subcutaneous and Intramuscular Toxicokinetic Study in Rats (GlaxoSmithKline Study No.R42475)	2009年8月 ～2009年12月	GlaxoSmithKline RTP, USA	海外	社内資料	評価
RD2009/00963/00	Preliminary Oral Dose Toxicokinetics Study of MTS-0297994B in Dogs	2006年8月 ～2006年9月		日本	社内資料	参考
4.2.3.2						
RD2007/01140/00	Two-Week Oral Toxicity Study of ERC-349572 sodium in Rats	2006年11月 ～2007年8月		日本	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
RD2007/01142/00	Two-Week Oral Toxicity Study of ERC-349572 Sodium in Monkeys	2007年3月 ～2007年8月	████████	日本	社内資料	評価
RD2008/00107/00	One-Month Oral Toxicity Study of ERC-349572 sodium in Monkeys	2007年8月 ～2008年1月	████████	日本	社内資料	評価
RD2008/01628/01	One-Month Oral Toxicity Study of S-349572 sodium in Rats	2008年2月 ～2008年10月	████████	日本	社内資料	評価
RD2009/00028/00	Preliminary Carcinogenicity Study (gavage) of S-349572 sodium in Mice for 13 Weeks	2009年4月 ～2009年12月	████████	海外	社内資料	評価
RD2009/00036/01	Nine-Month Oral Toxicity Study of S-349572 sodium in Monkeys	2008年5月 ～2009年7月	████████	日本	社内資料	評価
RD2009/00410/01	Six-Month Oral Toxicity Study of S-349572 sodium in Rats	2008年7月 ～2009年5月	████████	日本	社内資料	評価
RD2009/01546/00	PRELIMINARY CARCINOGENICITY STUDY (GAVAGE) OF S-349572 SODIUM IN MICE FOR 2 WEEKS	2009年1月 ～2009年6月	████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.3						
WD2007/00514/00	GSK1349572A: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i>	2007年3月 ～2007年8月	████████	海外	社内資料	評価
WD2007/00515/00	GSK1349572A: In Vitro Mutation Assay with L5178Y Mouse Lymphoma Cells at the TK Locus	2007年3月 ～2007年8月	████████	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
WD2007/01581/00	GSK1349572A: In Vitro Mutation Assay with L5178Y Mouse Lymphoma Cells at the TK Locus (GlaxoSmithKline Study No.MLA-580)	2006年5月 ～2006年6月	GlaxoSmithKline Ware	海外	社内資料	評価
WD2007/00513/00	GSK1349572A: Oral Bone Marrow Micronucleus Assay in Rats	2007年3月 ～2007年4月	 CANADA	海外	社内資料	評価
4.2.3.4						
2012N152418_00	Carcinogenicity Study (gavage) of S-349572 sodium in Rats for 104 Weeks	2010年3月 ～2012年10月		海外	社内資料	評価
2012N152419_00	Carcinogenicity Study (Gavage) of S-349572 sodium in Mice for 104 Weeks	2010年3月 ～2012年10月	 USA	海外	社内資料	評価
4.2.3.5						
XD2009/00368/00	Oral Study for Effects of S-349572 sodium on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats	2008年10月 ～2009年4月		日本	社内資料	評価
RD2008/01760/00	Two-Week Oral Toxicity Study of S-349572 sodium in Non-Pregnant Rabbits	2008年5月 ～2008年10月		日本	社内資料	評価
RD2008/01761/00	Dose Range-Finding Oral Study for Effects of S-349572 sodium on Embryo-Fetal Development in Rats	2008年4月 ～2008年10月		日本	社内資料	評価
RD2009/00186/00	Dose Range-Finding Oral Study for Effects of S-349572 sodium on Embryo-Fetal Development in Rabbits	2008年7月 ～2008年12月		日本	社内資料	評価
XD2009/0366/00	Oral Study for Effects of S-349572 sodium on Embryo-Fetal Development in Rabbits	2008年10月 ～2009年4月		日本	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
XD2009/00367/00	Oral Study for Effects of S-349572 sodium on Embryo-Fetal Development in Rats	2008年8月 ～2009年5月		日本	社内資料	評価
2011N121663_00	Oral Study for Effects of S-349572 sodium on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats	2010年10月 ～2011年7月		日本	社内資料	評価
CD2009/00409/00	GSK1349572A: 18-Day Oral Dose Range Tolerability Study in Juvenile Rats	2009年5月 ～2009年11月	GlaxoSmithKline, Uppermerion, USA	海外	社内資料	評価
CD2009/00770/00	GSK1349572A: Oral Dose Range Study in Juvenile Rats	2009年9月 ～2010年9月	GlaxoSmithKline, Uppermerion, USA	海外	社内資料	評価
CD2010/00023/00	GSK1349572A: Oral Toxicity Study in Juvenile Rats (GlaxoSmithKline Study No.G09229)	2010年1月25日 ～2010年11月	GlaxoSmithKline, Uppermerion, USA	海外	社内資料	評価
4.2.3.6						
2010N109153_00	GSK1349572B: LOCAL LYMPH NODE ASSAY IN THE MOUSE PROJECT NUMBER: 1127/1886	2010年5月 ～2010年10月	 UK	海外	社内資料	評価
ED2009/00019/00	GSK1349572A: LOCAL LYMPH NODE ASSAY IN THE MOUSE PROJECT NUMBER: 1127/1834	2009年8月 ～2009年10月	 UK	海外	社内資料	評価
ED2010/00004/00	GSK1349572B: DETERMINATION OF SKIN IRRITATION POTENTIAL USING THE SKINETHIC RECONSTITUTED HUMAN EPIDERMAL MODEL PROJECT NUMBER: 1127/1884	2010年3月 ～2010年5月	 UK	海外	社内資料	評価
ED2010/00005/00	GSK1349572B: DETERMINATION OF EYE IRRITATION POTENTIAL USING AN IN VITRO TEST STRATEGY PROJECT NUMBER: 1127/1885	2010年4月 ～2010年6月	 UK	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
RD2010/00201/00	Dermal Irritation Study of S-349572 sodium in Rabbits	2009年8月 ～2009年10月		日本	社内資料	参考
RD2010/00202/00	Ocular Irritation Study of S-349572 sodium in Rabbits	2009年8月 ～2009年10月		日本	社内資料	参考
4.2.3.7						
RD2009/00751/00	Immunotoxicity Study of S-349572 sodium in Rats: Determination of Specific Antibody Formation against T-cell Dependent Antigen	2008年9月 ～2009年3月		日本	社内資料	評価
2010N105217_00	GI-147517 (N-Bromosuccinimide): Bacterial Mutation Assay (Ames Test) With <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> (screening study). (GlaxoSmithKline Study Number Ames-802) (Atlas no: 4061)	2010年4月 ～2010年11月	GlaxoSmithKline Ware, UK	海外	社内資料	評価
2012N150346_00	GSK 1779636A: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> (screening study). (GlaxoSmithKline Study Number Ames-483) (Atlas No: 15918)	2008年12月8 ～2012年10月	GlaxoSmithKline Ware, UK	海外	社内資料	評価
2012N153013_00	Reverse Mutation Test with Bacteria on DHEP, a Synthetic Intermediate of S-349572	2009年5月 ～2009年6月		日本	社内資料	参考
WD2010/00483/00	GSK2039744A: In Vitro Mutation Assay with L5178Y Mouse Lymphoma Cells at the TK Locus (screening study) (GlaxoSmithKline Study Number MLA-1161)	2010年1月 ～2010年7月	GlaxoSmithKline Ware, UK	海外	社内資料	評価

第5部（臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.1.2						
ING113674	Relative bioavailability study of three different tablet formulations of GSK1349572 50 mg and the Dose Proportionality of and Effect of Food on the Selected Formulation in healthy male and female volunteers (ING113674)	2010年4月 ～2010年7月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING114556	Relative bioavailability study of a tablet formulation vs. pediatric granule formulation of dolutegravir 50 mg and effect of different types of water plus infant formula on the pediatric granule formulation in healthy male and female volunteers (ING114556)	2011年6月 ～2011年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING114581	A Randomized, Open-Label, Single-Dose, 3-Period, Crossover Evaluation of the Relative Bioavailability of Two Experimental Fixed-Dose Combination Tablet Formulations of Dolutegravir 50 mg/Abacavir 600 mg/Lamivudine 300 mg Compared to Coadministered Dolutegravir 50 mg and EPZICOM™ (Abacavir 600 mg/Lamivudine 300 mg) Tablets in Healthy Adult Subjects (ING114581)	2011年6月 ～2011年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.1.4						
2010N110825_00	Interference Study of Compound GSK 1349572 in Normal Human Urine and Routine Urinalysis	2010年10月 報告		海外	社内資料	評価
2010N111226_00	VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF IOHEXOL IN HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS	2007年3月 報告		海外	社内資料	評価
2010N111322_00	VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF PAH(PARA-AMINO HIPPURIC ACID) IN HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS	2011年4月 報告		海外	社内資料	評価
2011N112453_02	Validation of a Method for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS	2010年12月 ～2012年3月		海外	社内資料	評価
2011N112541_00	Supplemental Validation Data to "The Validation of a Method for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma (range 5 to 5000 ng/mL) using HPLC-MS/MS" Method Reference Number: GSK1349572HUPLVALA	2010年6月 ～2010年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N112542_00	Supplemental Validation Data to "The Validation of a Method for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma (range 20 to 20000 ng/mL) using HPLC-MS/MS" Method Reference Number: GSK1349572HUPLVALB	2010年12月 ～2010年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
2011N112543_00	Supplemental Validation Data to "The Validation of a Method for the Determination of EFAVIRENZ in Human Plasma (range 100 to 20000 ng/mL) using HPLC-MS/MS" Method Reference Number: EFAVIRENZHUPLVALA	2010年8月 ～2010年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N112679_00	The Validation of a Method for the Determination of GSK1349572 (range 1 to 1000 ng/mL) in Phosphate Buffered Saline using HPLC-MS/MS Method Reference Number: GSK1349572OTPSVALB	2011年5月 ～2011年7月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N112681_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING113068 - GSK1349572 Phase I, Open Label, Two Period, Study to Evaluate the Effects of Fosamprenavir/Ritonavir on GSK1349572 Pharmacokinetics and a Phase I, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Three Tablet Variants Made Using Micronized, Unmicronized, and Intermediate Particle Sizes of GSK1349572 in Healthy Adult Subjects	2010年10月 ～2010年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N112682_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING114819 A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects	2010年11月 ～2010年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N113437_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of Iohexol in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number: ING114819 A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects(ING114819)	2010年12月 ～2010年12月		海外	社内資料	評価
2011N114375_00	Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING113086	2011年1月 ～2012年3月		海外	社内資料	評価
2011N115785_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of Para-Aminohippurate in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number: ING114819 A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects (ING114819)	2010年12月 ～2011年1月		海外	社内資料	評価

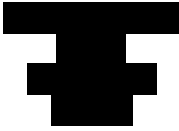
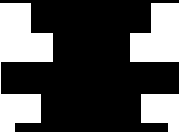
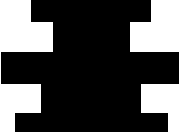
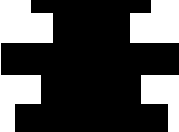
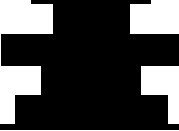
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
2011N117085_00	Quantitative Determination of 141W94 (Amprenavir) in Human Plasma from Study ING113068 Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS	2011年6月 報告		海外	社内資料	評価
2011N117339_00	Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING113099	2011年9月 ～2011年12月		海外	社内資料	評価
2011N117340_00	Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING111762	2011年2月 ～2012年6月		海外	社内資料	評価
2011N117341_00	Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING112574	2011年6月 ～2012年6月		海外	社内資料	評価
2011N119906_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING113097-GSK1349572 A Phase 1, Open Label, Parallel-Group, Two-Part, Adaptive Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1349572 in Subjects with Hepatic Impairment and Healthy Matched Control Subjects (ING113097)	2011年1月 ～2011年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N119907_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING112961 A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance.	2009年10月 ～2011年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N120847_00	Determination of Abacavir in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING114581	2011年7月 ～2011年8月		海外	社内資料	評価
2011N120850_00	Determination of Lamivudine in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING114581	2011年7月 ～2011年8月		海外	社内資料	評価
2011N120851_00	Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING114581	2011年7月 ～2011年8月		海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
2011N122389_00	The Validation of a Method for the Determination of GSK2832500 (range 1 to 1000 ng/mL) in Human Plasma using HPLC-MS/MS Method Reference Number: GSK2832500HUPLVALA	2011年10月 ～2012年4月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N123807_00	Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING114556	2011年8月 ～2011年9月	■■■■■	海外	社内資料	評価
2011N124287_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Phosphate Buffered Saline GlaxoSmithKline Study Number ING113097 - PROTEIN BINDING A Phase I, Open-Label, Parallel-Group, Two-Part, Adaptive Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1349572 in Subjects with Hepatic Impairment and Healthy Matched Control Subjects (ING 113097)	2011年7月 ～2011年7月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N124876_00	Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING115696	2011年10月 ～2011年10月	■■■■■	海外	社内資料	評価
2011N126877_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111207 A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of the HIV Integrase Inhibitor GSK1349572 in Healthy Subjects	2007年12月 ～2008年2月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N126878_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111322-GSK1349572 A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Repeat Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1349572 Followed by A Single Dose, Randomized, 3-Period, Balanced, Crossover Study	2008年3月 ～2008年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N126879_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111521 A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Parallel, Double-Blind, Dose Ranging, Placebo-Controlled Study to Compare Antiviral Effect, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1349572 Monotherapy Versus Placebo Over 10 days in HIV-1 Infected Adults.	2008年8月 ～2008年9月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
2011N126880_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111602 A Phase I, open label, randomized, four-period crossover study to evaluate the effects of Maalox Advanced Maximum Strength and One A Day Maximum on pharmacokinetics of GSK1349572 in healthy adult subjects	2009年2月 ～2009年2月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N126881_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111603-GSK1349572 A Phase I, open label, two period, single fixed-sequence crossover study to evaluate the effect of etravirine on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy adult subjects (ING111603)	2008年12月 ～2008年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N126882_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111604-GSK1349572 A Phase I, Open Label, Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK1349572 and Tenofovir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING111604).	2008年9月 ～2008年9月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N132253_00	Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING115698	2012年1月 ～2012年1月	■■■■■	海外	社内資料	評価
2012N132345_00	Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting LAI116181	2012年1月 ～2012年1月	■■■■■	海外	社内資料	評価
2012N132495_00	Quantitation of Methadone Enantiomers in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2012年2月 報告	■■■	海外	社内資料	評価
2012N133184_00	DETERMINATION OF ABACAVIR IN HUMAN PLASMA BY LC/MS/MS ADDENDUM 1	2006年2月 ～2006年7月	■■■■■	海外	社内資料	評価
2012N133186_00	LC/MS/MS ASSAY VALIDATION OF ZIDOVUDINE, LAMIVUDINE, AND STAVUDINE IN HUMAN PLASMA	2004年9月 ～2004年10月	■■■■■	海外	社内資料	評価
2012N133617_00	Quantitation of Methadone Enantiomers in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2009年5月 報告	■■■	海外	社内資料	評価

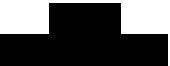
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
2012N134430_00	Long-term Freezer Stability: Addendum 1 to the Method Validation Report: Quantitation of Amprenavir (GW141W94), Fosamprenavir (GW433908), and Ritonavir (GW278007A) in Tripotassium Ethylenediaminetetraacetic Acid Human Plasma (Range 10 to 10000 ng/mL Amprenavir and Ritonavir, and 5 to 100 ng/mL Fosamprenavir) by Turbo Ion Spray LC/MS/MS (GSK Document No. CD2004/00524/00)	2012年2月報告		海外	社内資料	評価
2012N135064_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING113125 - DTG A Phase I, Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Dolutegravir in Subjects with Renal Impairment and Healthy Matched Control Subjects	2011年8月 ～2012年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N135066_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Phosphate Buffered Saline GlaxoSmithKline Study Number ING113125 - PROTEIN BINDING A Phase I, Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Dolutegravir in Subjects with Renal Impairment and Healthy Matched Control Subjects	2012年5月 ～2012年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N135067_00	Interim Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Phosphate Buffered Saline GlaxoSmithKline Study Number ING116070 - PROTEIN BINDING A single-arm study of the safety, efficacy and central nervous system and plasma PK of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily in combination with the abacavir/lamivudine fixed dose combination tablet over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects.	2012年7月 ～2012年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N135192_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of Midazolam in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111322-Midazolam A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Repeat Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1349572 Followed by A Single Dose, Randomized, 3-Period, Balanced, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of Two Formulations and Food Effect on GSK1349572 in Healthy Male and Female Subjects	2008年4月 ～2008年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
2012N135193_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of Etravirine in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111603 - ETRAVIRINE A Phase I, open label, two period, single fixed-sequence crossover study to evaluate the effect of etravirine on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy adult subjects (ING111603)	2008年12月 ～2008年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N135194_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of Tenofovir in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111604 - Tenofovir A Phase I, Open Label, Single Sequence, Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK1349572 and Tenofovir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING111604).	2008年9月 ～2008年9月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N135878_00	Quantitation of Ethinyl Estradiol in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2012年6月 報告	■	海外	社内資料	評価
2012N135879_00	Quantitation of Norelgestromin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2012年6月 報告	■	海外	社内資料	評価
2012N136662_00	Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING111855	2012年2月 ～2012年4月	■	海外	社内資料	評価
2012N136665_00	Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING115697	2012年5月 ～2012年5月	■	海外	社内資料	評価
2012N136666_00	Determination of GSK1349572 in Human Cerebrospinal Fluid by LC-MS/MS Supporting ING116070	2012年2月 ～2012年7月	■	海外	社内資料	評価
2012N140716_00	Quantitation of (S)-Telaprevir in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2012年10月 報告	■	海外	社内資料	評価
2012N143230_00	LC-MS/MS determination of TMC278 (JNJ-16150108) in human heparin plasma samples originating from clinical trial TMC278LAI116181	2012年2月 ～2012年6月	■	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
2012N143609_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK2832500 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING113125 - GLUCURONIDE A Phase I, Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Dolutegravir in Subjects with Renal Impairment and Healthy Matched Control Subjects	2011年8月 ～2012年4月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N144315_00	Validation of a method for the determination of JNJ-16150108 (TMC278) in human plasma samples	2010年3月 ～2011年1月		海外	社内資料	評価
2012N145039_00	Determination of S-349572 in Plasma by LC/MS/MS for Phase 1 Study (Single Dose Study)	2011年5月 ～2011年5月		海外	社内資料	評価
2012N145767_00	Validation of a Method for the Determination of GSK1349572 in Human Cerebrospinal Fluid (CSF) by LC-MS/MS	2011年10月 ～2012年6月		海外	社内資料	評価
2012N149416_01	DETERMINATION OF DOLUTEGRAVIR IN HUMAN VAGINAL AND CERVICAL TISSUE (IRB# 11-1011)	2012年10月 報告		海外	社内資料	評価
2012N149418_01	DETERMINATION OF DOLUTEGRAVIR IN HUMAN CERVICOVAGINAL FLUID (CVF) (IRB# 11-1011)	2012年10月 報告		海外	社内資料	評価
2012N149420_01	DETERMINATION OF DOLUTEGRAVIR IN HUMAN PLASMA (IRB# 11-1011)	2012年10月 報告		海外	社内資料	評価
2012N149423_01	DETERMINATION OF DOLUTEGRAVIR IN HUMAN PLASMA (IRB# 11-1733)	2012年10月 報告		海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
2012N149425_01	DETERMINATION OF DOLUTEGRAVIR IN HUMAN RECTAL FLUID (IRB# 11-1733)	2012年10月 報告	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
2012N149427_01	DETERMINATION OF DOLUTEGRAVIR IN HUMAN RECTAL TISSUE (IRB# 11-1733)	2012年10月 報告	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
2012N149428_01	DETERMINATION OF DOLUTEGRAVIR IN HUMAN SEMINAL PLASMA (IRB# 11-1733)	2012年10月 報告	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
2012N149534_00	Quantitative Analysis of Dolutegravir Extracted from Human Plasma from Patients Enrolled into P1093	2012年9月 報告	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
2012N150243_00	Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING111762	2011年2月 ～2012年10月	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
2012N150565_00	Interim Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING116070 - DTG A single-arm study of the safety, efficacy and central nervous system and plasma PK of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily in combination with the abacavir/lamivudine fixed dose combination tablet over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects.	2012年2月 ～2012年7月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N150656_00	Quantitation of (S)-Telaprevir in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2012年9月 報告	[REDACTED]	海外	社内資料	評価

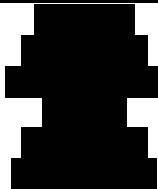
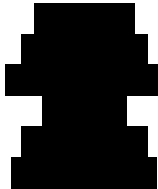
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
2012N150761_00	Long-Term Stability of Iohexol in Human Plasma Sodium Heparin by LC/MS/MS	2010年10月 ～2010年12月		海外	社内資料	評価
2012N151537_00	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in human plasma (range 1 to 500 ng/mL) using HPLC-MS/MS” Method Reference Number: TenofovirHUPLVALA	2006年4月 ～2006年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N151538_00	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of Etravirine in human plasma (range 5 to 4500 ng/mL) using HPLC-MS/MS” Method Reference Number: EtravirineHUPLVALA	2008年12月 ～2009年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N151539_00	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of GW832466 (Darunavir), Ritonavir, and Lopinavir in Human Plasma (ranges 10 to 10000 ng/mL, 10 to 10000 ng/mL, and 20 to 20000 ng/mL, respectively) Using HPLC MS/MS” Method Reference Number: GW832466HUPLVALA	2008年11月 ～2009年1月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N151540_00	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of Midazolam in Human Plasma (Range 0.1 to 100 ng/mL) using HPLC-MS/MS Method Reference Number: MidazolamHUPLVALB	2010年5月 ～2010年7月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N151913_00	Quantitation of Norelgestromin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2005年10月報告		海外	社内資料	評価
2012N151915_00	Quantitation of 17 α -Ethinyl Estradiol and Norgestrel in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2003年11月報告		海外	社内資料	評価
2012N152554_00	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of GW573140 (Atazanavir) and Ritonavir in Human Plasma (range 10 to 10000 ng/mL) using HPLC-MS/MS” Method Reference Number: GW573140HUPLVALA	2009年4月 ～2009年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N152558_00	LC/MS/MS Assay Validation of Zalcitabine (ddC) and Lamivudine (3TC) in K ₂ EDTA Human Plasma	2002年10月 ～2002年10月		海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
CD2004/00524/00	Method Validation for the Quantitation of Amprenavir (GW141W94), Fosamprenavir (GW433908), and Ritonavir (GW278007A) in Tripotassium Ethylenediaminetetraacetic Acid Human Plasma (Range 10 to 10000 ng/mL Amprenavir and Ritonavir, and 5 to 100 ng/mL Fosamprenavir) by Turbo Ion Spray LC/MS/MS Project No. Advion 03297VKJC_GL.DOC	2003年10月 ～2004年7月		海外	社内資料	評価
FD2006/00038/00	Validation of a Method for the Determination of Midazolam (Range 0.35 to 72 ng/mL) and 1-Hydroxymidazolam (Range 0.5 to 100 ng/mL) in Human Plasma using HPLC-MS/MS Method Reference Number: MIDAZOLAMHUPLVALA	2006年2月 ～2006年3月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2005/01570/00	The Validation of a Method for the Determination of Tenofovir in Human Plasma (range 1 to 500 ng/mL) using HPLC-MS/MS Method Reference Number: TenofovirHUPLVALA	2005年12月 ～2006年1月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2007/01425/00	The Validation of a Method for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma (range 5-5000 ng/mL) using HPLC-MS/MS Method Reference Number: GSK1349572HUPLVALA	2007年11月 ～2007年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2008/01543/00	The Validation of a Method for the Determination of GW832466 (Darunavir), Ritonavir, and Lopinavir in Human Plasma (ranges 10 to 10000 ng/mL, 10 to 10000 ng/mL, and 20 to 20000 ng/mL, respectively) Using HPLC-MS/MS Method Reference Number: GW832466HUPLVALA	2008年9月 ～2009年1月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2008/01746/00	The Validation of a Method for the Determination of Etravirine in Human Plasma (range 5 to 4500 ng/mL) using UPLC-MS/MS Method Reference Number: EtravirineHUPLVALA	2008年12月 ～2008年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2009/00531/00	The Validation of a Method for the Determination of GW573140 (Atazanavir) and Ritonavir in Human Plasma (range 10 to 10000 ng/mL) Using HPLC-MS/MS Method Reference Number: GW573140HUPLVALA	2009年4月 ～2009年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2009/00551/00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111853 An Open Label, Non-Randomized, Single dose, Mass Balance Study to Investigate the Recovery, Excretion, and Pharmacokinetics of ¹⁴ C-GSK1349572 20mg, Administered as a Single Oral Solution Dose to Healthy Adult Subjects	2009年4月 ～2009年4月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
RD2009/00734/01	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of Etravirine in Human Plasma Samples. GlaxoSmithKline Study Number ING112934 - ETRAVIRINE A Phase I, open label, randomized, three period, one-way, two cohort, adaptive crossover study to evaluate the effect of darunavir/ritonavir plus etravirine and lopinavir/ritonavir plus etravirine on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy adult subjects.	2009年5月 ～2009年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2009/00762/01	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING112934 - GSK1349572 A Phase I, Open Label, Randomized, Two Part, Two Period, One-way, Two Sequence, Adaptive Crossover Study to Evaluate the Effect of Darunavir/Ritonavir Plus Etravirine and Lopinavir/Ritonavir Plus Etravirine on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects.	2009年5月 ～2009年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2009/00809/01	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111854 Phase I, Open Label, Drug-Drug Interaction Study in Healthy Subjects to Investigate the Effects of Co-administered Atazanavir/Ritonavir (300mg/100mg) or Atazanavir 400mg Administered Once Daily on the Steady-State Plasma Pharmacokinetics of GSK1349572 50mg Administered Once Daily	2009年5月 ～2009年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2009/00885/00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111405 A Phase I, open label, two period, parallel study to evaluate the effect of darunavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy adult subjects	2008年11月 ～2008年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2009/01304/01	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GW573140 (atazanavir) in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111854 Phase I, Open Label, Drug-Drug Interaction Study in Healthy Subjects to Investigate the Effects of Co-administered Atazanavir/Ritonavir (300mg/100mg) or Atazanavir 400mg Administered Once Daily on the Steady-State Plasma Pharmacokinetics of GSK1349572 50mg Administered Once Daily	2009年6月 ～2009年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
RD2009/01353/01	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING112941 A randomized, open-label, 2-part study to evaluate the pharmacokinetics of a supratherapeutic dose of GSK1349572 and to evaluate the effects of omeprazole 40 mg daily and a high fat meal on the pharmacokinetics of GSK1349572 50 mg in healthy adult subjects	2009年8月 ～2009年9月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2010/00015/01	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111856 A Study to Evaluate the Effect of a Single Oral Dose of GSK1349572 on Cardiac Conduction as Assessed by 12-lead Electrocardiogram Compared to Placebo and a Single Oral Dose of Moxifloxacin.	2009年10月 ～2009年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2010/00175/00	The Validation of a Method for the Determination of GSK1349572 (range 20 to 20000 ng/mL) in Human Plasma using HPLC-MS/MS Method Reference Number: GSK1349572HUPLVALB	2010年2月 ～2010年4月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2010/00300/00	The Validation of a Method for the Determination of EFAVIRENZ (range 100 to 20000 ng/mL) in Human Plasma using HPLC-MS/MS Method Reference Number: EFAVIRENZHUPLVALA	2010年5月 ～2010年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2010/00364/00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING113096 An Open-Label, Single Sequence, Three-Period Drug Interaction Study of GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Adult Subjects	2010年3月 ～2010年4月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2010/00365/00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING114005 A Phase 1, Open Label, Single Sequence and 3 Period Study to Evaluate the Single Dose Pharmacokinetics of GSK1349572 100mg verse 50mg and the Effect of Efavirenz 600mg Once Daily on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 50mg Once Daily in Healthy Adult Subjects (ING114005)	2010年4月 ～2010年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
RD2010/00433/01	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GW832466, LOPINAVIR and RITONAVIR in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING111405 - DRV\LPV-RTV A Phase I, Open Label, Randomized, Two-period, One-way, Two Sequence, Crossover Study to Evaluate the Effect of Darunavir/Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	2008年12月 ～2008年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2010/00558/00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING113674 Relative Bioavailability Study of Three Different Tablet Formulations of GSK1349572 50mg and the Dose Proportionality of and Effect of Food on the Selected Formulation in Healthy Male and Female Volunteers (ING113674)	2010年5月 ～2010年7月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2010/00559/00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING112276 A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects.	2009年9月 ～2010年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RD2010/00560/00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of EFAVIRENZ in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number ING114005-EFAVIRENZ A Phase 1, Open Label, Single Sequence and 3 Period Study to Evaluate the Single Dose Pharmacokinetics of GSK1349572 100mg verse 50mg and the Effect of Efavirenz 600mg Once Daily on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 50mg Once Daily in Healthy Adult Subjects (ING114005)	2010年6月 ～2010年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.3.1						
ING111207	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1349572 in Healthy Subjects	2007年11月 ～2008年2月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING111322	ING111322: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Repeat Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1349572 Followed by A Single Dose, Randomized, 3-Period, Balanced, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of Two Formulations and Food Effect on GSK1349572 in Healthy Male and Female Subjects	2008年2月 ～2008年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
ING111853	An Open Label, Non-Randomized, Single dose, Mass Balance Study to Investigate the Recovery, Excretion, and Pharmacokinetics of 14C-GSK1349572 20 mg, Administered as a Single Oral Suspension Dose to Healthy Adult Subjects (ING111853)	2009年2月 ～2009年4月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING115465	A Phase I, Open-Label Study in Healthy Female Subjects to Describe GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, Cervical Tissue, and Vaginal Tissue Following Single and Multiple Dosing of GSK1349572	2011年8月 ～2012年4月		海外	社内資料	評価
ING116195	Phase I, Open-Label Study in Healthy Male Subjects Describing Dolutegravir (GSK1349572) Exposure in Blood Plasma, Seminal Fluid, Rectal Mucosal Fluid, and Rectal Mucosal Tissue following Single and Multiple Dosing	2011年12月 ～2012年5月		海外	社内資料	評価
5.3.3.3						
ING113097	A Phase I, Open-Label, Parallel-Group, Two-Part, Adaptive Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Dolutegravir in Subjects with Hepatic Impairment and Healthy Matched Control Subjects (ING113097)	2010年11月 ～2011年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING113125	A Phase I, Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Dolutegravir in Subjects with Renal Impairment and Healthy Matched Control Subjects (ING113125)	2011年6月 ～2012年4月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING115381	An Open-Label, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects	2011年4月 ～2011年5月	GlaxoSmithKline 	海外	社内資料	評価
5.3.3.4						
ING111405	A Phase I, open label, randomized, two period, one-way two sequence crossover study to evaluate the effect of darunavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy adult subjects (ING111405)	2008年10月 ～2008年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
ING111602	A Phase I, open label, randomized, four-period crossover study to evaluate the effects of Maalox Advanced Maximum Strength and One A Day Maximum on pharmacokinetics of GSK1349572 in healthy adult subjects	2009年1月 ～2009年3月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING111603	A Phase I, open label, two period, single fixed-sequence crossover study to evaluate the effect of etravirine on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy adult subjects (ING111603)	2008年10月 ～2008年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING111604	A Phase I, Open Label, Single Sequence, Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK1349572 and Tenofovir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING111604)	2008年8月 ～2008年10月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING111854	Phase I, open-label, randomized, drug-drug interaction study in healthy subjects to investigate the effects of co-administered atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) or atazanavir 400 mg administered once daily on the steady-state plasma pharmacokinetics of GSK1349572 30 mg administered once daily	2009年4月 ～2009年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING111855	A Double-Blind Study to Evaluate the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinyl Estradiol when Co-administered with Dolutegravir in Healthy Adult Female Subjects	2011年12月 ～2012年3月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING112934	A Phase I, open-label, randomized, three-period, one-way, two-cohort, adaptive crossover study to evaluate the effect of darunavir/ritonavir plus etravirine and lopinavir/ritonavir plus etravirine on GSK 1349572 pharmacokinetics in healthy adult subjects	2009年4月 ～2009年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING112941	A randomized, double-blind study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of a supratherapeutic dose of GSK1349572 250 mg and a randomized, open-label study to evaluate the effects of omeprazole 40 mg daily and a high fat meal on the pharmacokinetics of GSK1349572 50 mg in healthy adult subjects	2009年7月 ～2009年9月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING113068	Phase I, open label, two period, study to evaluate the effects of fosamprenavir/ritonavir on GSK1349572 pharmacokinetics and a phase I, randomized, three-way crossover study to evaluate the relative bioavailability of three tablet variants made using micronized, un-micronized and intermediate particle sizes of GSK1349572 in healthy adult subjects (ING113068)	2010年9月 ～2010年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING113096	An Open-Label, Single Sequence, Three-Period Drug Interaction Study of GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Adult Subjects (ING113096)	2010年2月 ～2010年4月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
ING113099	Phase 1, open label, two arm, fixed sequence study to evaluate the effect of rifampin and rifabutin on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy male and female volunteers	2011年5月 ～2011年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING114005	A Phase 1, Open Label, Single Sequence, Three Period Study to Evaluate the Single Dose Pharmacokinetics of GSK1349572 100 mg versus 50 mg and the Effect of Efavirenz 600 mg Once Daily on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 50 mg Once Daily in Healthy Adult Subjects (ING114005)	2010年3月 ～2010年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING115696	An Adaptive, Two part, Two period, Single Sequence, Drug Interaction Study between Dolutegravir 50 mg and Prednisone in Adult Healthy Volunteers (ING115696)	2011年9月 ～2011年10月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING115697	A Phase I, open label, randomized, two cohort, two period, one-way study to evaluate the effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir pharmacokinetics in healthy adult subjects (ING115697).	2012年3月 ～2012年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING115698	A Phase 1, Open-Label, 2-Period Drug Interaction Study to Assess Steady State Plasma Methadone Enantiomer Pharmacokinetics Following Co-Administration of Methadone QD with Dolutegravir (GSK1349572) 50 mg twice daily in Opiate-Dependent, HIV Seronegative Adult Subjects.	2011年12月 ～2011年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
LAI116181	A Phase 1, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects	2011年11月 ～2012年2月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.3.5						
2012N149219_00	Population Pharmacokinetic Analysis of Dolutegravir in HIV-Infected Treatment-Naïve Patients	2012年8月 報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N149456_00	Population Pharmacokinetic Analysis of Dolutegravir in HIV-1 Infected Treatment-Experienced Adults	2012年10月 報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.4.1						
ING111856	A Study to Evaluate the Effect of a Single 250 mg Oral Dose of GSK1349572 on Cardiac Conduction as Assessed by 12-lead Electrocardiogram Compared to Placebo and a Single Oral Dose of Moxifloxacin (ING111856)	2009年9月 ～2009年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING114819	A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects (ING114819)	2010年10月 ～2010年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.4.2						
ING111521	A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Parallel, Double-Blind, Dose Ranging, Placebo-Controlled Study to Compare Antiviral Effect, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1349572 Monotherapy Versus Placebo Over 10 days in HIV-1 Infected Adults (ING111521)	2008年6月 ～2008年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING116070	A single-arm study of the safety, efficacy and central nervous system and plasma PK of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily in combination with the abacavir/lamivudine fixed dose combination tablet over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects	2012年1月 ～Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.5.1						
ING111762	A Phase III Randomized, Double-blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 50 mg Once Daily Versus Raltegravir 400 mg Twice Daily, Both Administered with an Investigator-selected Background Regimen Over 48 Weeks in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor-Naïve, Antiretroviral Therapy- Experienced Adults - Week 24 Results	2010年10月 ～Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING112276	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	2009年7月 ～Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING113086	A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily compared to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects. 48 week results.	2010年10月 ～Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING114467	A Phase III, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of dolutegravir plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	2011年2月 ～Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.2						
ING112574	A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1 infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen (ING112574 - Week 24 Results of 114 Subjects)	2011年5月 ～Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
ING112578	P1093: Phase I/II, Multi-Center, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, Tolerability and Antiviral Activity of GSK1349572, a Novel Integrase Inhibitor, in Combination Regimens in HIV-1 Infected Infants, Children and Adolescents	2011年4月 ～Ongoing		海外	社内資料	評価
ING112961	A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of dolutegravir containing regimen in antiretroviral therapy (ART)- experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance (Cohort I Week 96, Cohort II Week 48)	Cohort I:2009年8月 Cohort II:2010年5月 ～Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.5.3						
ING116265	Meta-Analysis Results Report for ING116265: Pharmacogenetic evaluation of Dolutegravir PK in studies: Meta-Analysis of ING111521, ING111603, ING111604, ING112934, ING113068, ING113096, ING114005, ING114819, and ING113099	2012年7月 報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
	Integrated Summary of Efficacy	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
	Integrated Summary of Safety	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
	Supporting Data for m2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.5.4						
2011N113854_00	Testing of GSK1349572A against a Range of Viruses	2010年12月 報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N114191 00	Dissociation of Dolutegravir (GSK1349572) from Integrase-DNA Complexes	2011年4月 ～2011年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
2012N141510_00	Isolation of S-349572 Resistant Mutants from Integrase Inhibitor-Resistant HIV-1 Strains (2)	2010年5月 ～2011年11月		日本	社内資料	評価
2012N141511_00	Anti-HIV Activity of S-349572 sodium against Raltegravir-Resistant HIV-2 Strains	2011年7月 ～2012年2月		日本	社内資料	評価
2012N145179_00	Dissociation of Dolutegravir (GSK1349572) from Integrase-DNA Complexes with Various Integrase Substitutions Including Combinations Observed During VIKING	2011年4月 ～2012年4月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N146158_00	GSK1349572 (DTG; Dolutegravir) Activity Against 700 Raltegravir Resistant Clinical Isolates	2012年5月 ～2012年6月		海外	社内資料	評価
2012N148111_00	Antiviral Activity of dolutegravir (GSK1349572) by Baseline Resistance in an integrase inhibitor-resistant population in ING112574	2012年10月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N151522_00	Minority Species Analyses of Anti-retroviral Therapy (ART)-experienced, HIV-1 Infected Adult Subjects with Raltegravir Resistance on Dolutegravir (S/GSK1349572) From Phase IIb Pilot Study ING112961	2012年10月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N152930_00	Characteristics of GSK1349572 (DTG; Dolutegravir) Resistance in the Raltegravir Resistant Clinical Isolate Population	2012年5月 ～2012年6月		海外	社内資料	評価
ING114915	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects.	2011年10月 ～Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RH2005/00088/00	Anti-HIV Activity of RSC-364735 against INI-Resistant HIV-1 Strains	2005年7月 ～2005年12月		日本	社内資料	参考
RH2007/00036/00	Cytotoxicity evaluation of the HIV-1 integrase inhibitor GSK1349572B in human B and T cell lines and peripheral blood lymphocytes	2006年9月 ～2006年10月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
RH2007/00071/00	In Vitro Antiviral Activity of the HIV Integrase Inhibitor, GSK1349572B	2006年1月 ～2007年2月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RH2007/00090/00	Testing of GSK1349572A Against Multiple Clinical Isolates of HIV-1	2007年4月 ～2007年5月	GlaxoSmithKline [REDACTED]	海外	社内資料	評価
RH2007/00115/00	Anti-HIV Activity of ERC-349572 Sodium Against INI-Resistant HIV-1 Strains	2007年1月 ～2007年6月	[REDACTED]	日本	社内資料	参考
RH2007/00116/00	Antiviral and Biochemical Activity of HIV Integrase Inhibitor ERC-349572	2006年3月 ～2007年7月	[REDACTED]	日本	社内資料	参考
RH2007/00119/00	Isolation of ERC-349572 Resistant Mutants of HIV-1	2007年1月 ～2006年12月	[REDACTED]	日本	社内資料	参考
RH2008/00134/00	Testing of GSKF Against a Panel of HIV-1 and HIV-2 Virus Isolates in Fresh Human PBMCs and Macrophage Cells	2008年7月 報告	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
RH2008/00141/00	Anti-HIV Activity of S-349572 sodium against Protease Inhibitor-Resistant HIV-1 Strains	2008年6月 ～2008年9月	[REDACTED]	日本	社内資料	参考
RH2008/00142/00	Anti-HIV Activity of S-349572 sodium against Reverse Transcriptase Inhibitor-Resistant HIV-1 Strains	2008年6月 ～2008年9月	[REDACTED]	日本	社内資料	参考
RH2008/00143/00	Anti-HIV Activity of S-349572 sodium against Raltegravir-Resistant HIV-1 Strains	2008年6月 ～2008年10月	[REDACTED]	日本	社内資料	参考
RH2008/00144/00	Isolation of GSK1349572 (S-349572) Resistant Mutants from Integrase Inhibitor-Resistant HIV-1 Strains	2008年6月 ～2008年10月	[REDACTED]	日本	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者 ／試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
RH2009/00002/00	Anti-HIV-1 Activity of GSK1349572A in Combination with Other Antiviral Agents in MT-4 Cells	2008年8月 ～2008年9月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RH2009/00009/00	Anti-HIV Evaluation of GSK1349572A in 2-Drug Combination Studies with Maraviroc	2009年5月 報告		海外	社内資料	評価
RH2009/00010/00	GSK1349572 activity against integrase inhibitor resistant site directed mutant strains and clinical isolates with integrase resistance mutations.	2009年6月 報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
RH2010/00017/00	Evaluation for the Susceptibility of S-349572-Resistant HIV-1 Strains Isolated from <i>in vitro</i> Passage Study to S-349572 sodium	2009年7月 ～2010年2月		日本	社内資料	評価
RH2010/00018/00	Analysis of Antiviral Mechanism of S-349572 on HIV Replication by Quantitative PCR	2009年3月 ～2009年10月		日本	社内資料	評価
ING114580	An Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet (50 mg/600 mg/300 mg dolutegravir/abacavir/lamivudine) Compared to One Dolutegravir 50 mg Tablet and One EPZICOM (600 mg/300 mg abacavir/lamivudine) Tablet Administered Concurrently and the Effect of Food on Bioavailability of the Combined Formulation in Healthy Adult Subjects.	2012年7月 ～Ongoing	GlaxoSmithKline ()	海外	社内資料	評価
ING114916	A GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) Open Label Protocol for HIV infected, Adult Patients with Integrase Resistance	2012年5月 ～Ongoing	GlaxoSmithKline ()	海外	社内資料	評価
ING115502	GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) For Named Patient/Compassionate Use in HIV: Physician's Guidance Document	2011年6月 ～Ongoing	GlaxoSmithKline ()	海外	社内資料	評価
ING116529	A Phase III Randomized, Double-blind Study to Demonstrate the Antiviral Activity of Dolutegravir (DTG) 50 mg Twice Daily Versus Placebo (PCB) Both Co-Administered with a Failing Antiretroviral Regimen over Seven Days, Followed by an Open Label Phase with All Subjects Receiving DTG 50 mg Twice Daily co-administered with an Optimised Background Regimen (OBR) in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor Therapy-Experienced and Resistant, Adults.	2012年4月 ～Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
- 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.7.1 抗原性試験
- 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
- 4.2.3.7.4 依存性試験
- 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
- 4.2.3.7.7 その他の毒性試験

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
- 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録