

審議結果報告書

平成 27 年 3 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] トリーメク配合錠
[一 般 名] ドルテグラビルナトリウム/アバカビル硫酸塩/ラミブジン
[申 請 者 名] ヴィーブヘルスケア株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 15 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 2 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は本剤の有効成分の一つであるドルテグラビルナトリウムを含有する「テビケイ錠 50 mg」の残余期間（平成 36 年 3 月 23 日まで）とし、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう、医師に要請すること。
3. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
4. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
5. 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
6. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

審査報告書

平成 27 年 2 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] トリーメク配合錠
- [一 般 名] ドルテグラビルナトリウム/アバカビル硫酸塩/ラミブジン
- [申 請 者] ヴィーブヘルスケア株式会社
- [申請年月日] 平成 26 年 12 月 15 日
- [剤形・含量] 1錠中にドルテグラビルナトリウム 52.6mg（ドルテグラビルとして 50mg）、アバカビル硫酸塩 702mg（アバカビルとして 600mg）及びラミブジン 300mg を含有する錠剤
- [申請区分] 医療用医薬品（2）新医療用配合剤
- [特記事項] ・本品目は、平成 10 年 11 月 12 日医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である。
・希少疾病用医薬品〔指定番号（25 薬）第 314 号、平成 25 年 9 月 13 日付け薬食審査発 0913 第 9 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（dolutegravir sodium）、指定番号（11 薬）第 129 号、平成 11 年 7 月 9 日付け医薬発第 829 号厚生省医薬安全局長通知（アバカビル）、指定番号（11 薬 A）第 90 号、平成 11 年 4 月 6 日付け医薬発第 459 号厚生省医薬安全局長通知（ラミブジン）〕
- [審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 2 月 10 日

[販 売 名] トリーメク配合錠
[一 般 名] ドルテグラビルナトリウム/アバカビル硫酸塩/ラミブジン
[申 請 者] ヴィーブヘルスケア株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 15 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の HIV 感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、日本人 HIV 感染症患者に対する本剤の投与経験はないことから、製造販売後に収集された情報については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] HIV 感染症

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

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう、医師に要請すること。
3. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
4. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
5. 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
6. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

事前評価レポート（その1）

平成 26 年 12 月 3 日

I. 事前評価品目

[予定の販売名]	トリーメク配合錠
[事前評価依頼者]	ヴィーブヘルスケア株式会社
[一般名]	ドルテグラビルナトリウム/アバカビル硫酸塩/ラミブジン
[剤形・含量]	1錠中にドルテグラビルナトリウム 52.6mg（ドルテグラビルとして 50mg）、アバカビル硫酸塩 702mg（アバカビルとして 600mg）及びラミブジン 300mg を含有する錠剤
[予定の効能・効果]	HIV 感染症
[予定の用法・用量]	通常、成人の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には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。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、1 日 1 回経口投与できる。*：ドルテグラビルを除く
[事前評価準備会開催日]	平成 26 年 6 月 30 日
[特記事項]	本品目に含まれる各有効成分は、希少疾病用医薬品に指定されている [指定番号 (25 薬) 第 314 号、平成 25 年 9 月 13 日付け薬食審査発 0913 第 9 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 (dolutegravir sodium)、指定番号 (11 薬) 第 129 号、平成 11 年 7 月 9 日付け医薬発第 829 号厚生省医薬安全局長通知 (アバカビル)、指定番号 (11 薬 A) 第 90 号、平成 11 年 4 月 6 日付け医薬発第 459 号厚生省医薬安全局長通知 (ラミブジン)]。 本品目は、平成 10 年 11 月 12 日医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である。 米国での承認年月日：平成 26 年 8 月 22 日 今回の事前評価は、米国での承認申請で提出された資料によるものである。

II. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における事前評価準備会での事前評価依頼者に対する指摘事項及びその評価結果

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

トリーメク配合錠（以下、「本剤」）は、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：以下、「HIV」）のインテグラーゼ阻害薬（integrase strand transfer inhibitor：以下、「INSTI」）であるドルテグラビルナトリウム（以下、「DTG」）、核酸系逆転写酵素阻害薬（nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitor：以下、「N(t)RTI」）であるアバカビル硫酸塩（以下、「ABC」）及びラミブジン（以下、「3TC」）を有効成分として含有する配合剤である。

本邦では、本剤に含まれる各有効成分は、HIV 感染症に対する治療薬として、DTG（販売名：テビケイ錠 50mg）、ABC（販売名：ザイアジェン錠 300mg）、3TC（販売名：エピビル錠 150 及び同錠 300）、及び ABC/3TC 配合剤（販売名：エプジコム配合錠）が承認されている。また、3TC（販売名：ゼフィックス錠 100）は、抗 B 型肝炎ウイルス薬として承認されている。

本邦において、HIV 感染症に対する初回治療として抗 HIV 治療ガイドライン¹⁾により推奨されている抗レトロウイルス療法は、2 種類の N(t)RTI と 1 種類の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor：以下、「NNRTI」）から成る 3 成分併用レジメン、2 種類の N(t)RTI と 1 種類のプロテアーゼ阻害薬（protease inhibitor：以下、「PI」）及び低用量リトナビルから成る 4 成分併用レジメン、又は 2 種類の N(t)RTI と 1 種類の INSTI から成る 3 成分併用レジメンである。抗レトロウイルス療法において、服薬アドヒアランスはウイルスの増殖抑制の維持に重要であり、1 日 1 回 1 錠で投与可能な配合剤では、HIV 感染症患者の服薬アドヒアランスを改善することが海外で報告されており^{2, 3, 4)}、本邦の臨床現場でも服薬の簡便な新しい治療法が望まれている。平成 26 年 11 月時点において、本邦では 1 日 1 回 1 錠で投与可能な配合剤の HIV 1 型（以下、「HIV-1」）感染症治療薬として、エルビテグラビル、コビスタット、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を含有する配合剤（販売名：スタリビルド配合錠）、並びにリルピビルン塩酸塩、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を含有する配合剤（販売名：コムプレラ配合錠）が承認されている。

以上のような状況において、①抗 HIV 薬による治療歴のない HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ING114467 試験）において、DTG 製剤と ABC/3TC 配合剤の 3 成分併用レジメンの有効性が示されたこと、②INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者⁵⁾を対象とした海外第Ⅲ相試験（ING111762 試験）において、DTG 製剤を含む併用レジメンの有効性が示されたこと、③海外で実施された生物学的同等性試験（ING114580 試験）において、DTG 製剤と ABC/3TC 配合剤の 3 成分併用投与と本剤投与との生物学的同等性が示されたこと等を踏まえ、本剤は 2014 年 8 月に米国、同年 9 月に欧州で承認されている。

2. 品質に関する資料

(1) 原薬（DTG、ABC、3TC）

原薬ドルテグラビルナトリウム（以下、「DTG」）は「テビケイ錠 50mg」で、原薬アバカビル硫酸塩（以下、「ABC」）は「ザイアジェン錠 300mg」及び「エプジコム配合錠」で、原薬ラミブジン（以下、「3TC」）は「エピビル錠 150 及び同錠 300」、「コンビビル配合錠」、「ゼフィックス錠 100」及び「エプジコム配合錠」で、それぞれ用いられている原薬と同一であり、新たな資料は提出されていない。

¹⁾ 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班、*抗 HIV 治療ガイドライン*, 2014 年 3 月版

²⁾ DeJesus E et al, *JAIDS*, 51(2): 163-174, 2009

³⁾ Airoidi M et al, *Patient Prefer Adherence*, 4: 115-125, 2010

⁴⁾ Bangsberg DR et al, *AIDS*, 24(18): 2835-2840, 2010

⁵⁾ INSTI 以外の抗 HIV 薬により、ウイルス学的抑制が得られていない患者。なお、海外第Ⅲ相試験（ING111762 試験）では以下のいずれかを満たす患者が組み入れられた。

①スクリーニング時に HIV-1 RNA 量が 400copies/mL を超え、かつスクリーニング前 4 カ月間以内に少なくとも 1 度は HIV-1 RNA 量が 400copies/mL を超えていることが確認された患者。

②スクリーニング時に HIV-1 RNA 量が 1,000copies/mL を超えている患者。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 DTG 52.6mg（ドルテグラビルとして 50mg）、原薬 ABC 702.0mg（アバカビルとして 600mg）及び原薬 3TC 300.0mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、XXXXXXXXXXが添加剤として含まれている。

2) 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、打錠、フィルムコーティング、包装・表示、及び試験・保管から成る工程により製造される。これらの工程のうち、XXXXXXXXXX工程、XXXXXX工程及びXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、XXXXXX工程、XXXXXX工程及びXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX工程では工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

また、開発段階において、クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、主に以下の対応が図られた。

- 製剤の重要品質特性として、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX及びXXXXXXを特定
- 品質リスクアセスメントを行い、製剤の重要品質特性に影響を及ぼす可能性のある工程パラメータの特定及び管理戦略の策定

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル）、製剤均一性 [含量均一性試験（高速液体クロマトグラフィー：以下、「HPLC」）]、溶出性、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	24 カ月	高密度ポリエチレン瓶及び乾燥剤
	実生産 3 ロット	30℃	75%RH	24 カ月	
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	6 カ月	

以上より、製剤の有効期間は、高密度ポリエチレン瓶（乾燥剤入り）に包装して室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、25℃/60%RH 条件下での長期保存試験は最長 XXXXXX カ月まで継続予定である。

<事前評価の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 非臨床に関する資料

本事前評価に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学試験として、健康成人を対象とした生物学的同等性試験⁶⁾1 試験(試験成績の概略は省略)、並びに生物学的同等性及び食事の影響試験 1 試験の成績が提出された。本項では、ドルテグラビルナトリウム(以下、「DTG」)及びアバカビル硫酸塩(以下、「ABC」)の投与量及び濃度は全て遊離塩基換算で示す。

ヒト血漿中の DTG、ABC 及びラミブジン(以下、「3TC」)は超高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(定量下限: DTG 20ng/mL、ABC 及び 3TC 各 2.5ng/mL)により測定された。

生物学的同等性及び食事の影響試験 (5.3.1.2 : ING114580 試験<2012年6月~2012年9月>)

健康成人(薬物動態評価例数 62 例)を対象に、DTG 50mg 及び ABC 600mg/3TC 300mg 配合剤の 3 成分併用レジメンと本剤(DTG 50mg/ABC 600mg/3TC 300mg)の生物学的同等性を検討することを目的として、2 処置 2 期クロスオーバー試験が海外で実施された⁷⁾。さらに、同一被験者(薬物動態評価例数 12 例)を対象に、高脂肪食(869kcal、53%脂肪)の食後 30 分以内に本剤を単回経口投与した際の薬物動態が検討された。

結果は表 2 のとおりであり、DTG、ABC 及び 3TC の投与開始から定量可能最終時点までの薬物濃度-時間曲線下面積(以下、「AUC_{last}」)及び最高血漿中濃度(以下、「C_{max}」)について、2 剤併用レジメンに対する本剤の比(最小二乗幾何平均)の 90%信頼区間は、それぞれ、0.80~1.25 の範囲内であり、いずれの成分においても生物学的同等性が示されたことを踏まえ、本試験で用いられた製剤が市販用製剤として選択された。

表 2 本剤又は 2 剤併用レジメン投与における各成分の薬物動態パラメータ

	本剤 (62 例)	2 剤併用レジメン (62 例)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
DTG			
AUC _{last} (µg·h/mL)	42.75 ± 13.15	45.41 ± 13.64	0.94 [0.89, 1.00]
C _{max} (µg/mL)	2.53 ± 0.70	2.64 ± 0.74	0.96 [0.91, 1.02]
ABC			
AUC _{last} (µg·h/mL)	14.32 ± 3.53	14.87 ± 3.37	0.96 [0.94, 0.98]
C _{max} (µg/mL)	4.13 ± 0.95	4.52 ± 1.15	0.92 [0.87, 0.98]
3TC			
AUC _{last} (µg·h/mL)	12.70 ± 3.24	13.10 ± 2.77	0.96 [0.93, 0.99]
C _{max} (µg/mL)	2.20 ± 0.64	2.35 ± 0.59	0.93 [0.89, 0.97]

平均値 ± 標準偏差

食事の影響に関する結果は表 3 のとおりであり、DTG の AUC_{last} 及び C_{max} は高脂肪食後(869kcal)において高値を示しているが、事前評価依頼者は、DTG 製剤(販売名: テビケイ錠 50mg)の試験⁸⁾と同程度の上昇であるため、本剤の投与時期については「テビケイ錠 50mg」と同様、食事の規定は不要と説明している。

⁶⁾ 生物学的同等性試験(ING114581 試験)では生物学的同等性が示されなかったため、製剤処方が再検討された後に、生物学的同等性及び食事の影響試験(ING114580 試験)が実施された。

⁷⁾ 各投与期において、DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の 3 成分併用、又は本剤のいずれかを、生物学的同等性を検討する Part A では空腹時に、食事の影響を評価する Part B では食後に単回経口投与された。なお、各投与期の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間が設定された。

⁸⁾ DTG 製剤の空腹時投与に対する高脂肪食摂取後の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、AUC_{0-∞}で 1.66 [1.52, 1.82]、C_{max}で 1.67 [1.53, 1.83]であった(テビケイ錠 50mg 審査報告書 平成 26 年 2 月 19 日)。

表3 高脂肪食後又は空腹時投与における本剤の各成分の薬物動態パラメータ

	高脂肪食後投与 (12例)	空腹時投与 (12例)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
DTG			
AUC _{last} (μg・h/mL)	56.33 ± 14.20	39.05 ± 11.96	1.47 [1.35, 1.60]
C _{max} (μg/mL)	3.13 ± 0.62	2.32 ± 0.57	1.37 [1.26, 1.48]
ABC			
AUC _{last} (μg・h/mL)	12.50 ± 3.85	13.50 ± 4.12	0.92 [0.90, 0.95]
C _{max} (μg/mL)	3.17 ± 1.21	3.93 ± 0.92	0.77 [0.66, 0.91]
3TC			
AUC _{last} (μg・h/mL)	12.66 ± 3.66	12.32 ± 4.71	1.05 [0.96, 1.14]
C _{max} (μg/mL)	1.96 ± 0.60	2.10 ± 0.91	0.96 [0.88, 1.05]

平均値 ± 標準偏差

<事前評価の概略>

機構は、提出された生物薬剤学試験成績について、特段の問題はないと判断した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

DTGの薬物動態を評価した試験として、健康成人を対象とした薬物相互作用試験1試験の成績が評価資料として提出された。

なお、DTGの投与量及び濃度は全て遊離塩基換算で示している。

薬物相互作用の検討 (5.3.3.4 : ING116898 試験<2012年12月~2013年3月>)

健康成人(薬物動態評価例数: 10~12例)を対象に、DTG製剤を単回経口投与した際の、炭酸カルシウム又はフマル酸第一鉄、及び食事の影響を検討することを目的として、4処置4期クロスオーバー試験が海外で実施された⁹⁾。

結果は表4のとおりであり、空腹時における炭酸カルシウム又はフマル酸第一鉄との併用投与によりDTGのAUC_{last}及びC_{max}の低下が認められたものの、食後投与又は投与間隔を2時間と設定した場合には、投与時のAUC_{last}及びC_{max}は、ほぼ同様であった。事前評価依頼者は、「テビケイ錠50mg」において、鉄剤又はカルシウム含有製剤と併用する際は、食事と同時に摂取する場合を除き、鉄剤又はカルシウム含有製剤の投与2時間前又は6時間後のDTG投与が推奨される旨を注意喚起しており、本剤でも「テビケイ錠50mg」と同様の注意喚起を行うことで特段の問題はないと説明している。

⁹⁾ コホート1では、A: 空腹時DTG 50mg単回投与、B: 空腹時DTG 50mg及び炭酸カルシウム1200mg単回併用投与、C: 食後DTG 50mg及び炭酸カルシウム1200mg単回併用投与、D: 空腹時DTG 50mg単回投与し、2時間後に炭酸カルシウム1200mg単回投与。コホート2では、A: 空腹時DTG 50mg単回投与、E: 空腹時DTG 50mg及びフマル酸第一鉄324mg単回併用投与、F: 食後DTG 50mg及びフマル酸第一鉄324mg単回併用投与、G: 空腹時DTG 50mg単回投与し、2時間後にフマル酸第一鉄324mg単回投与。食後投与では中程度脂肪食(540kcal、約30%脂肪)の摂取終了後30分以内にDTGが投与された。各投与期の間には7日間以上のウォッシュアウト期間が設けられた。

表4 各投与期におけるDTGの薬物動態パラメータ

コホート 1	A：空腹時 DTG 単剤 (12 例)	B：空腹時 DTG 及び CC (12 例)	C：食後 DTG 及び CC (11 例)	D：空腹時 DTG 及び 2 時間後 CC (11 例)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]			
					B/A	C/A	D/A	C/B
AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	36.80 ± 17.38	23.42 ± 14.35	39.13 ± 19.60	34.70 ± 16.91	0.61 [0.48, 0.79]	1.10 [0.84, 1.43]	0.95 [0.73, 1.24]	1.79 [1.37, 2.33]
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.14 ± 0.81	1.36 ± 0.60	2.22 ± 0.76	2.15 ± 0.87	0.63 [0.50, 0.81]	1.07 [0.83, 1.38]	1.00 [0.78, 1.29]	1.70 [1.32, 2.18]

コホート 2	A：空腹時 DTG 単剤 (11 例)	E：空腹時 DTG 及び FF (11 例)	F：食後 DTG 及び FF (10 例)	G：空腹時 DTG 及び 2 時間後 FF (10 例)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]			
					E/A	F/A	G/A	F/E
AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	32.53 ± 11.90	14.84 ± 6.56	32.34 ± 9.17	31.63 ± 12.35	0.45 [0.37, 0.54]	0.99 [0.81, 1.20]	0.94 [0.77, 1.14]	2.19 [1.81, 2.66]
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.89 ± 0.68	0.84 ± 0.46	1.95 ± 0.45	1.97 ± 0.82	0.43 [0.35, 0.52]	1.03 [0.84, 1.26]	0.99 [0.81, 1.21]	2.41 [1.97, 2.94]

平均値 ± 標準偏差

CC：炭酸カルシウム、FF：フマル酸第一鉄

<事前評価の概略>

機構は、提出された臨床薬理試験成績について、特段の問題はないと判断した。

ただし、日本人における本剤投与時の薬物動態については検討されていないことから、本剤の製造販売後には、日本人における本剤投与時の薬物動態を検討する製造販売後臨床試験を実施する必要があると考える。

以上の機構の判断については事前評価会で議論したい。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

本事前評価に際し、新たな試験成績は提出されていない。本項では、DTG 及び ABC の投与量及び濃度は全て遊離塩基換算で示している。

<事前評価の概略>

(1) 臨床データパッケージについて

本剤の有効性及び安全性に関する試験として、「テビケイ錠 50mg」の承認申請時に提出された海外第Ⅱ相試験 1 試験 (ING112276 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 4 試験 (ING111762 試験、ING113086 試験、ING114467 試験及び ING114915 試験) の成績が提出され、その概要は表 5 のとおりであった。

表 5 有効性及び安全性に関する試験の概要

試験名 (相)	試験方法	対象患者	用法・用量	例数	投与 期間	主要評価項目	主要評価項目を達成 した被験者の割合 ^{a)}
ING114467 試験 (Ⅲ)	無作為化 二重盲検 実薬対照 試験	未治療の成人 HIV-1 感染症 患者	①DTG 50mg 及び ABC/3TC QD ②Atripla ^{b)} QD	①414 ②419	96 週	48 週目の HIV RNA 量 50copies/mL 未 満の被験者の 割合	①87.9 (364) ②80.7 (338)
ING112276 試験 (Ⅱ)	無作為化 二重盲検 実薬対照 試験	未治療の成人 HIV-1 感染症 患者	DTG ①10、②25、③ 50mg QD ④EFV 600mg QD ①～④に加え、2NRTIs (ABC/3TC 又は TDF/FTC)	①53 ②51 ③51 ④50	96 週	16 週目までに HIV RNA 量 50copies/mL 未 満の被験者の 割合	①96.2 (51) ②90.2 (46) ③92.2 (47) ④58.0 (29)

試験名 (相)	試験方法	対象患者	用法・用量	例数	投与 期間	主要評価項目	主要評価項目を達成 した被験者の割合 ^{a)}
ING111762 試験 (Ⅲ)	無作為化 二重盲検 実薬対照 試験	INSTI 以外の 治療経験のある成人 HIV-1 感染症患者 ^{b)}	①DTG 50mg QD ②RAL 400mg BID ①又は②に加え、背景 治療	①354 ②361	48 週	48 週目の HIV RNA 量 50copies/mL 未 満の被験者の 割合	①70.9 (251) ②63.7 (230)
ING113086 試験 (Ⅲ)	無作為化 二重盲検 実薬対照 試験	未治療の成人 HIV-1 感染症 患者	①DTG 50mg QD ②RAL 400mg BID ①又は②に加え、 2NRTIs (ABC/3TC 又は TDF/FTC)	①② 411	96 週	48 週目の HIV RNA 量 50copies/mL 未 満の被験者の 割合	①87.8 (361) ②85.4 (351)
ING114915 試験 (Ⅲ)	無作為化 非盲検 実薬対照 試験	未治療の成人 HIV-1 感染症 患者	①DTG 50mg QD ②DRV/r 800/100mg QD ①又は②に加え、 2NRTIs (ABC/3TC 又は TDF/FTC)	①② 242	96 週	48 週目の HIV RNA 量 50copies/mL 未 満の被験者の 割合	①89.7 (217) ②82.6 (200)

DTC：ドルテグラビルナトリウム、ABC：アバカビル硫酸塩、3TC：ラミブジン、RAL：ラルテグラビルカリウム、TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、FTC：エムトリシタビン、DRV/r：ダルナビル/リトナビル、EFV：エファビレンツ

a) % (例数)

b) EFV 600mg/FTC 200mg/TDF 300mg を含有する配合剤 (本邦未承認)

c) INSTI 以外の抗 HIV 薬により、ウイルス学的抑制が得られていない患者

機構は、抗 HIV 薬未治療の HIV-1 感染症患者及びインテグラーゼ阻害薬 (以下、「INSTI」) 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者¹⁰⁾ に対して、DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の 3 成分併用レジメンの有効性及び安全性が検討されているのみであり、DTG/ABC/3TC 配合剤である本剤の臨床試験は実施されていないことから、本剤の臨床データパッケージの適切性について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のように説明した。

抗 HIV 薬未治療の HIV-1 感染症患者及び INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性及び安全性については、米国及び欧州の規制当局において、DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の 3 成分併用レジメンと本剤の生物学的同等性が示された場合には、DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の 3 成分併用レジメンの臨床試験成績を用いて本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断されている。本剤は、DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の 3 成分併用レジメンとの生物学的同等性が示されており、米国及び欧州では、それぞれ HIV-1 感染症及び HIV 感染症患者に対して、本剤 1 日 1 回の用法・用量で承認されている。

機構は、以下のように考える。

DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の 3 成分併用レジメンと本剤の生物学的同等性が示されたことから (「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要、<提出された資料の概略>生物学的同等性及び食事の影響試験」の項参照)、「テビケイ錠 50mg」の承認審査時に提出された DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の 3 成分併用レジメンの臨床試験成績をもとに、本剤の有効性及び安全性に関する評価を行うことは可能と判断した。

¹⁰⁾ INSTI 以外の抗 HIV 薬により、ウイルス学的抑制が得られていない患者

(2) 有効性について

1) 抗 HIV 薬未治療の HIV-1 感染症患者

機構は、「(1) 臨床データパッケージについて」における検討から、抗 HIV 薬未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ING114467 試験) において、主要評価項目である投与 48 週時点の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合について、HIV-1 感染症患者に対して海外では標準的治療薬の一つである Atripla (本邦未承認) に対する DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の 3 成分併用レジメンの非劣性が検証されたことから¹¹⁾、本剤の有効性は期待できると考える。

2) INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者

機構は、INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ING111762 試験) において、背景治療は規定されていなかったことから、当該患者に対する本剤の有効性について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験 (ING111762 試験) において、ABC/3TC 配合剤が併用された被験者数は、DTG 群 8 例¹²⁾ (1 例はマラビロクも併用) 及び RAL 群 9 例であった。投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合は、DTG 群 62.5% (5/8 例) 及び RAL 群 44.4% (4/9 例) であり、本試験における有効性 [DTG 群 70.9% (251/354 例) 及び RAL 群 63.7% (230/361 例)] と大きく異なるものではなかった。少数例での検討であるため、本剤の有効性についての情報は限定的であるが、INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ING111762 試験) において、DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤が併用投与された被験者数は 8 例と少数であり、有効性に関する情報は非常に限られている。しかしながら、DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の 3 成分併用レジメンと本剤の生物学的同等性が示されたこと (「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要、<提出された資料の概略>生物学的同等性試験」の項参照)、並びに海外第Ⅲ相試験 (ING111762 試験) の DTG 群のうち ABC/3TC 配合剤が併用投与された被験者における投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合は、DTG 群全体の有効性と大きく異なるものではなかったことを踏まえ、INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者に対する本剤の一定の有効性は期待できると考える。

ただし、製造販売後においては、INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者に対する DTG、ABC 及び 3TC から成る併用レジメンの投与経験が限られたものであること、並びに DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤が併用投与された 8 例のうち、ウイルス学的治療失敗¹³⁾ と判定された被験者の割合は 37.5% (3/8 例) であり、評価例数が限られていることから、結論を得ることは困難であるものの、DTG 群全体のウイルス学的治療失敗例の割合 [20.1% (71/354 例)] より高くなる可能性は否定できないことを医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

¹¹⁾ テビケイ錠 50mg 審査報告書 (平成 26 年 2 月 19 日)

¹²⁾ 海外第Ⅲ相試験 (ING111762 試験) において、DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤が併用投与された被験者 9 例のうち、GCP 不遵守の施設で組み入れられた 1 例を除いた 8 例が Modified ITT-E (mITT-E) とされ、有効性解析対象集団とされた。

¹³⁾ データ欠測、薬剤変更又は中止となった場合と定義。

また、本剤の各有効成分に対する耐性変異の発現状況及び耐性変異の発現部位に関する情報収集を行い、得られた情報については、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については事前評価会で議論したい。

(3) 安全性について

事前評価依頼者は、本剤の安全性の概要について、以下のように説明している。

抗 HIV 薬未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ING113086 試験及び ING114467 試験：96 週時、ING114915 試験：48 週時）における DTG 群及び DTG 群のうち背景治療が ABC/3TC 配合剤であった被験者における有害事象の発現割合は、表 6 のとおりであった。DTG 群全体と DTG 群のうち背景治療が ABC/3TC 配合剤であった被験者における有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は同程度であった。

表 6 海外第Ⅲ相試験においていずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象

事象名	ING113086 試験 (96 週時)		ING114467 試験 (96 週時)	ING114915 試験 (48 週時)	
	DTG 群 (背景治療が ABC/3TC)	DTG 群	DTG 及び ABC/3TC 群	DTG 群 (背景治療が ABC/3TC)	DTG 群
例数	169	411	414	79	242
有害事象	138 (81.7)	349 (84.9)	376 (90.8)	69 (87.3)	206 (85.1)
重篤な有害事象	14 (8.3)	41 (10.0)	44 (10.6)	10 (12.7)	26 (10.7)
下痢	16 (9.5)	57 (13.9)	84 (20.3)	10 (12.7)	41 (16.9)
悪心	30 (17.8)	60 (14.6)	65 (15.7)	16 (20.3)	39 (16.1)
鼻咽頭炎	21 (12.4)	55 (13.4)	74 (17.9)	8 (10.1)	22 (9.1)
頭痛	21 (12.4)	56 (13.6)	63 (15.2)	7 (8.9)	37 (15.3)
不眠症	8 (4.7)	25 (6.1)	69 (16.7)	4 (5.1)	18 (7.4)
疲労	7 (4.1)	22 (5.4)	63 (15.2)	3 (3.8)	15 (6.2)
上気道感染	10 (5.9)	34 (8.3)	50 (12.1)	3 (3.8)	13 (5.4)
浮動性めまい	10 (5.9)	24 (5.8)	40 (9.7)	5 (6.3)	14 (5.8)
咳嗽	11 (6.5)	23 (5.6)	36 (8.7)	4 (5.1)	13 (5.4)
発熱	10 (5.9)	23 (5.6)	26 (6.3)	5 (6.3)	13 (5.4)
うつ病	7 (4.1)	26 (6.3)	31 (7.5)	4 (5.1)	11 (4.5)
背部痛	8 (4.7)	21 (5.1)	30 (7.2)	2 (2.5)	9 (3.7)
気管支炎	11 (6.5)	24 (5.8)	28 (6.8)	0	5 (2.1)
嘔吐	9 (5.3)	16 (3.9)	26 (6.3)	3 (3.8)	14 (5.8)
不安	5 (3.0)	17 (4.1)	26 (6.3)	5 (6.3)	10 (4.1)
胃腸炎	9 (5.3)	18 (4.4)	21 (5.1)	5 (6.3)	9 (3.7)
口腔咽頭痛	6 (3.6)	19 (4.6)	27 (6.5)	0	9 (3.7)
異常な夢	1 (0.6)	13 (3.2)	31 (7.5)	0	3 (1.2)
インフルエンザ	9 (5.3)	16 (3.9)	22 (5.3)	0	1 (0.4)
副鼻腔炎	9 (5.3)	25 (6.1)	22 (5.3)	1 (1.3)	6 (2.5)
梅毒	10 (5.9)	22 (5.4)	18 (4.3)	2 (2.5)	5 (2.1)
肛門性器疣贅	8 (4.7)	17 (4.1)	21 (5.1)	1 (1.3)	6 (2.5)
関節痛	3 (1.8)	10 (2.4)	23 (5.6)	2 (2.5)	5 (2.1)
咽頭炎	12 (7.1)	22 (5.4)	11 (2.7)	2 (2.5)	7 (2.9)
四肢痛	1 (0.6)	7 (1.7)	22 (5.3)	2 (2.5)	7 (2.9)
インフルエンザ様疾患	9 (5.3)	15 (3.6)	10 (2.4)	2 (2.5)	9 (3.7)
便秘	3 (1.8)	14 (3.4)	14 (3.4)	4 (5.1)	9 (3.7)
腹部膨満	1 (0.6)	6 (1.5)	12 (2.9)	4 (5.1)	7 (2.9)
高血圧	3 (1.8)	7 (1.7)	10 (2.4)	4 (5.1)	5 (2.1)
尿道炎	3 (1.8)	9 (2.2)	7 (1.7)	4 (5.1)	6 (2.5)
血中 CPK 増加	0	1 (0.2)	2 (0.5)	5 (6.3)	9 (3.7)
ウイルス性気道感染	9 (5.3)	10 (2.4)	1 (0.2)	0	0

例数 (%)

CPK：クレアチンホスホキナーゼ

INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ING111762 試験) において、DTG 群で認められた有害事象の発現割合は 78.4% (280/357 例) であり、主な有害事象は、下痢 19.9% (71/357 例)、上気道感染 10.6% (38/357 例)、頭痛 9.2% (33/357 例) 及び悪心 8.1% (29/357 例) であった。DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤が併用投与された被験者で認められた有害事象の発現割合は 44.4% (4/9 例) であり、最も多く認められた有害事象は頭痛 22.2% (2/9 例) であった。少数例での検討であるため、情報は限定的であるが、DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の併用投与において特徴的な有害事象は認められなかった。

以上より、DTG 群全体と比べて、DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の併用投与時の安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤投与時において新たな安全性の懸念はないと考える。

機構は、本剤の安全性について、以下のように考える。

抗 HIV 薬未治療の HIV-1 感染症患者では、DTG 群全体と DTG 群のうち背景治療が ABC/3TC 配合剤であった被験者で安全性プロファイルに特段の差異は認められていない。また、INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者では、DTG 製剤と ABC/3TC 配合剤が併用投与された被験者の安全性に関する情報は非常に限られているものの、DTG 群全体と比べて特徴的な有害事象は認められていない。また、「テビケイ錠 50mg」の承認審査時における検討を踏まえると、抗 HIV 薬未治療の HIV-1 感染症患者と INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者で認められた有害事象プロファイルに大きな差異はないと考えることから¹¹⁾、DTG、ABC 及び 3TC を含有する薬剤と同様の注意喚起を行うことで、本剤の安全性は許容可能と考える。

なお、現時点では、日本人に本剤を投与した際の安全性情報は得られていないこと、及び長期投与時の安全性情報が不足していることから、製造販売後においては、日本人における本剤の安全性について情報を収集する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付けについて

事前評価依頼者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

HIV 感染症に対する初回治療として抗 HIV 治療ガイドライン¹⁴⁾により推奨されている抗レトロウイルス療法は、キードラッグとして、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (以下、「NNRTI」)、プロテアーゼ阻害薬 (以下、「PI」) 又は INSTI のいずれか 1 種類、及び背景治療として核酸系逆転写酵素阻害薬 (以下、「N(t)RTI」) 2 種類の 3 成分併用レジメンとされており、本剤はキードラッグとして DTG、背景治療として ABC 及び 3TC を含有する薬剤である。

抗レトロウイルス療法において、服薬錠数が少ない方が服薬アドヒアランスが良好であると報告されており¹⁵⁾、服薬の簡便な治療法により、抗 HIV 薬の良好な服薬アドヒアランスを保つことがウイルスの増殖抑制の維持に重要と考える。事前評価申込時において、本邦で承認されている 1 日 1 回 1 錠投与の配合剤は「スタリビルド配合錠」のみであり¹⁶⁾、キードラッグとして INSTI であるエルビテグラビル、薬物動態学的増強因子としてコビススタット、N(t)RTI として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が含有されている。「スタリビルド配合錠」に含有されるテノホビル ジ

¹⁴⁾ 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班, 抗 HIV 治療ガイドライン, 2014 年 3 月版

¹⁵⁾ Sax PE et al, *PLoS ONE*, 7(2): e31591, doi: 10.1371/journal.pone.0031591, 2012

¹⁶⁾ 平成 26 年 11 月に「コムプレラ配合錠」が承認されている。

ソプロキシルフマル酸塩は、特徴的な有害事象として骨密度の減少や腎機能障害があるため、骨密度が減少している患者や腎機能障害を有する患者又はこれらのリスクを有する患者に対しては適切な治療選択肢とならない可能性があり、コビスタットはチトクロム P450（以下、「CYP」）3A4 阻害作用を有するため、CYP3A により代謝される薬剤と併用した場合、併用薬の血中濃度を上昇させる可能性がある。さらに、「スタリビルド配合錠」は用法として食事中又は食直後に服用する必要がある。

本剤は、コビスタットのような薬物動態学的増強因子を含んでいないため、薬物間相互作用が比較的少ないこと、及び服用時期に食事の規定はないことから、服薬の簡便な薬剤と考えられ、本剤の使用によりアドヒアランスの向上が期待できると考える。

以上より、本剤は HIV 感染症患者に対して新たな治療選択肢になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は、DTG をキードラッグとした 1 日 1 回 1 錠での投与が可能な配合剤として、HIV 感染症患者に対する新たな治療選択肢の一つになると考える。ただし、INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者に DTG を投与した海外第Ⅲ相試験（ING111762 試験）の成績より（「(2) 有効性について」の項参照）、DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤を併用投与された例数は限られていることから、結論を得ることは困難であるものの、ウイルス学的治療失敗の割合が DTG 群全体における割合よりも高くなる可能性は否定できないと考える。このため、INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV 感染症患者に対する本剤の投与の可否は患者の状態に応じて慎重に判断すべきと考える。

以上の機構の判断については事前評価会で議論したい。

(5) 効能・効果について

事前評価依頼者から提示された申請予定の効能・効果は、「HIV 感染症」であった。

機構は、臨床試験により DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の併用投与時の有効性及び安全性は、HIV-1 感染症患者を対象に検討されたが、「テビケイ錠 50mg」及び「エプジコム配合錠」では非臨床試験において、DTG、ABC 及び 3TC のいずれの有効成分についても HIV-2 に対する抗ウイルス活性が確認されていることにより、「HIV 感染症」を効能・効果として承認されていることを踏まえ^{11, 17)}、本剤の効能・効果を「HIV 感染症」とすることは可能と考える。ただし、HIV-2 に対する臨床試験は実施されておらず、使用経験がないことを医療現場に情報提供する必要があると考える。

また、本剤の投与対象に関する注意喚起については、「(6) 用法・用量について」において議論する。

以上の機構の判断については事前評価会で議論したい。

(6) 用法・用量について

事前評価申込時において、事前評価依頼者から提示された申請予定の用法・用量は「通常、成人の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には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有）を食事の有無

¹⁷⁾ エプジコム錠 審査報告書（平成 16 年 11 月 10 日）

にかかわらず1日1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、1日1回経口投与できる。*：ドルテグラビルを除く」である。

事前評価依頼者は、12歳以上及び40kg以上の小児患者に対する用法・用量を設定することの適切性について事前評価申込後に再検討し、「テビケイ錠50mg」の承認用法・用量には12歳以上及び40kg以上の小児患者が含まれているものの、ABC/3TC配合剤（「エプジコム配合錠」）の承認用法・用量に12歳以上及び40kg以上の小児患者は含まれていないため、12歳以上及び40kg以上の小児患者に対する用法・用量は削除すると説明した。

また、事前評価依頼者は、事前評価申込時に提示した申請予定の用法・用量には、分かりにくい部分があることから、米国での承認¹⁸⁾用法・用量を参考に、本剤の申請予定の用法・用量を「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。」に変更すると事前評価中に提案した。

機構は、以下のように考える。

事前評価申込時に提示された申請予定の用法・用量は、本剤の配合成分の一つであるDTGを含有する「テビケイ錠50mg」の用法・用量を参考としたものと認識している。このため、新たに提案された用法・用量のように、「テビケイ錠50mg」の用法・用量から逸脱させ、投与対象となる患者を用法・用量に明記しないことにより、本剤の投与対象は「テビケイ錠50mg」よりも拡大しているとの誤解を与える懸念があると考え。したがって、以下のとおり、「テビケイ錠50mg」と同様、提出された海外臨床試験成績を基に、本剤の投与対象となる患者を明確化した用法・用量を設定するとともに、本剤の投与対象患者の選択に関する注意喚起を行うことが適切と考える。

なお、事前評価申込時に提示された用法・用量における「*：ドルテグラビルを除く」との記載については、背景治療がABC/3TC以外でDTG投与により治療効果が得られている患者に対しても、本剤へ切り替えることを可能とするものであるが、このような試験成績は得られていないことから、上記の記載を削除した上で、前治療により効果が得られている患者に対して本剤に切り替えた経験はないこと等について、注意喚起することが適切と考える。

[用法・用量]

通常、成人には、以下のいずれかのHIV感染症患者に対して、1回1錠（ドルテグラビルとして50mg、アバカビルとして600mg及びラミブジンとして300mgを含有）を食事の有無にかかわらず1日1回経口投与する。

1. 抗HIV薬による治療経験のない患者
2. 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

以上の機構の判断については事前評価会で議論したい。

(7) 製造販売後の検討事項について

事前評価依頼者は、現在実施中の「テビケイ錠50mg」の使用成績調査において、本剤を投与された

¹⁸⁾ 本邦の事前評価申込後に本剤は米国で承認（平成26年8月22日）された。

症例の情報を収集することを計画しており、HRD 共同調査に加わることで、以下のように DTG を含む製剤の使用全例を対象として、本剤及び「テビケイ錠 50mg」の製造販売後調査を実施することを予定している。

- 調査目的：使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
- 調査予定症例数：収集可能な全症例
- 実施期間：「テビケイ錠 50mg」及び本剤の販売開始日より調査を開始し、再審査期間満了年の 2 年前 3 月末まで全例を登録する。

機構は、製造販売後調査において、「テビケイ錠 50mg」の承認審査時における検討も踏まえ、以下の点について引き続き情報収集する必要があると考える。

- 日本人 HIV 感染症患者における本剤投与時の安全性及び有効性（患者背景別の情報を含む）
- 投与前の HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数と有効性の関係
- DTG、ABC 及び 3TC に対する耐性変異の発現状況及び発現部位
- 本剤の投与による肝障害に関連する有害事象及び臨床検査値異常の発現状況
- 肝炎ウイルス重複感染例における本剤の投与による有害事象の発現状況

以上の機構の判断については事前評価会で議論したい。

Ⅲ. 総合評価

提出された事前評価資料に基づき、以上のような評価を実施した結果、本剤の有効性及び安全性について確認できたと判断する。なお、以下の点については、事前評価会を踏まえ最終的に判断したいと考える。

- 本剤の有効性について
- 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について
- 本剤の用法・用量について
- 製造販売後の検討事項について

審査報告 (1)

平成 27 年 2 月 10 日

I. 申請品目

[販売名]	トリーメク配合錠
[一般名]	ドルテグラビルナトリウム/アバカビル硫酸塩/ラミブジン
[申請者]	ヴィーブヘルスケア株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 15 日
[剤形・含量]	1 錠中にドルテグラビルナトリウム 52.6mg (ドルテグラビルとして 50mg)、アバカビル硫酸塩 702mg (アバカビルとして 600mg) 及びラミブジン 300mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	HIV 感染症
[申請時用法・用量]	通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は事前評価レポート (その 1) をもとに、事前評価会及び専門協議において、専門委員に意見を求めた。なお、本事前評価会及び専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

専門委員との協議において、事前評価レポート (その 1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 用法・用量について

機構は、トリーメク配合錠 (以下、「本剤」) の用法・用量について、ドルテグラビルナトリウム (以下、「DTG」) を有効成分として含有する「テビケイ錠 50mg」と同様、本剤の投与対象となる患者を明確化した用法・用量を設定するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように説明した。

「テビケイ錠 50mg」では、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に対する 1 日 1 回の用法に加え、インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者に対して、1 日 2 回の用法を設定していたことから、用法・用量に投与対象を明記する必要がある。本剤では、インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者は投与の対象外であり、1 日 1 回の用法のみとなることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本剤の投与対象に関する注意喚起を行うこととし、用法・用量では、本剤の投与対象を明記する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明は受け入れ可能であり、本剤の用法・用量として、申請のとおり「通常、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg、アバカビルとして 600mg 及びラミブジンとして 300mg を含有) を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。」と設定することは可能と判断した。

なお、本剤の有効成分である DTG、アバカビル硫酸塩（以下、「ABC」）及びラミブジン（以下、「3TC」）の 3 成分でインテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者に対して投与されたデータはないことから、インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者に本剤の使用は推奨しない旨を注意喚起する必要があると考える。

また、抗 HIV 薬による治療でウイルス学的抑制が得られている患者に対する臨床試験は実施されおらず、本剤へ切り替える際の条件が検討されていないこと、及び作用機序や抗 HIV 活性の異なる薬剤が切り替え薬として投与されることがウイルス学的抑制の持続へ及ぼす影響は不明であることを踏まえると、根拠に基づく判断基準がない中で治療薬を変更することにより、ウイルス学的治療失敗を誘導するリスクが否定できないため、本剤への切り替えを推奨することは困難と考える。さらに、本剤は、1 日 1 回 1 錠の投与を可能とすることで、服薬の利便性の向上を目的として開発された薬剤であり、他剤からの切り替えが医療現場において検討されることが想定されることから、切り替え使用に関する注意喚起が重要と考える。以上より、抗 HIV 薬による治療で既にウイルス学的抑制が得られている患者において、本剤への切り替えは推奨されない旨を、効能・効果に関連する使用上の注意において注意喚起することが適切と考える。ただし、DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の 3 成分併用レジメンと本剤との生物学的同等性が示されていることを踏まえ、DTG、ABC 及び 3TC による治療でウイルス学的抑制が得られている患者が本剤へ切り替えることは可能と考える。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、事前評価レポート（その 1）の「II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、〈事前評価の概略〉(7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討並びに「長期投与時の安全性については情報が不十分である」、「本剤中のキードラッグである DTG 投与時における、背景治療別の安全性及び有効性について、製造販売後に再度検討する必要がある」及び「本剤と他剤との薬物相互作用について、製造販売後に引き続き検討する必要がある」との専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を検討するよう申請者に指示した。

- 日本人 HIV 感染症患者における本剤投与時の安全性及び有効性（患者背景別、長期投与時の安全性を含む）
- 日本人 HIV 感染症患者における DTG 投与時の背景治療別の安全性及び有効性
- 投与前の HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数と有効性の関係
- DTG、ABC 及び 3TC に対する耐性変異の発現状況及び発現部位
- 本剤の投与による肝障害に関連する有害事象及び臨床検査値異常の発現状況
- 肝炎ウイルス重複感染例における本剤の投与による有害事象の発現状況
- 本剤と他剤との薬物相互作用について（心電図異常等の情報を含む）

また、日本人における本剤投与時の薬物動態を検討することを目的とした臨床試験を実施するとともに、製造販売後調査において、日本人 HIV 感染症患者における本剤の薬物動態が測定された場合には、その情報を積極的に収集し、本剤の血中濃度と副作用発現との関連について可能な限り検討するよう指示した。

申請者は、以上について了解し、医薬品リスク管理計画（案）を提出した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表7に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表8に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、表9に示す使用成績調査計画の骨子（案）について了承した。

表7 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・薬剤性過敏症候群 ・過敏症 ・肝機能障害（特に HBV 又は HCV 重複感染患者の場合） ・免疫再構築炎症反応症候群（IRIS） ・肺炎 ・乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝） ・重篤な血液障害 ・ニューロパチー、錯乱状態、痙攣 ・心不全 ・筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等） ・重篤な皮膚障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用 ・核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）への長期曝露による発がん性 ・虚血を伴う心臓事象 	<ul style="list-style-type: none"> ・日本人 HIV 感染症患者における安全性 ・長期使用 ・妊婦への投与
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における有効性 ・長期使用時における有効性（薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む） ・日本人における本剤の薬物動態 		

表8 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・患者カードの作成及び配布

表9 使用成績調査計画の骨子（案）

使用成績調査	
目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集を行う。
調査方法	HRD 共同調査に参加し、全例調査を実施する。
対象患者	日本人の HIV 感染症患者
調査期間	本剤の販売開始日より調査を開始し、HRD 共同調査方式に基づき再審査期間満了年の2年前3月末まで登録された全症例に対して、再審査期間満了まで実施する。
予定症例数	収集可能な全症例
主な調査項目	薬剤性過敏症候群、過敏症、肝機能障害（特に HBV 又は HCV 重複感染患者の場合）、免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）、肺炎、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）、重篤な血液障害、ニューロパチー、錯乱状態、痙攣、心不全、筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等）、重篤な皮膚障害、腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用、核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）への長期曝露による発がん性、虚血を伴う心臓事象、日本人 HIV 感染症患者における安全性、長期使用、妊婦への投与等
製造販売後臨床試験（日本人における本剤の薬物動態）	
目的	日本人健康成人を対象に、本剤を空腹時に単回経口投与したときのドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの薬物動態の検討
対象	日本人健康成人
予定症例数	10 例
主な調査項目	薬物動態

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は新医療用配合剤であるが、再審査期間は、本剤の有効成分の一つである DTG を含有する「デビケイ錠 50mg」の残余期間（平成 36 年 3 月 23 日まで）とすることが適切であると判断する。また、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] HIV 感染症

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

- [承認条件]
1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 2. 本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう、医師に要請すること。
 3. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
 4. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
 5. 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
 6. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。