トリーメク配合錠 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グラクソ・スミスクライン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

1.1. 第1部(モジュール1)を含む申請資料の目次

- 第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
 - 1.1. 第1部(モジュール1)を含む申請資料の目次
 - 1.2. 承認申請書(写)
 - 1.3. 証明書類
 - 1.4. 特許状況
 - 1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
 - 1.6. 外国における使用状況等に関する資料
 - 1.7. 同種同効品一覧表
 - 1.8. 添付文書(案)
 - 1.9. 一般的名称に係る文書
 - 1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 - 1.11. 医薬品リスク管理計画書(案)
 - 1.12. 添付資料一覧
 - 1.13. その他

Module 2 SUMMARIES

- 2.2. Introduction to Summary
- 2.3. Quality Overall Summary
- 2.4. Nonclinical Overview
- 2.5. Clinical Overview
- 2.6. Nonclinical Written and Tabulated Summaries
 - 2.6.1. Introduction
 - 2.6.2. Pharmacology Written Summary (該当資料なし)
 - 2.6.3. Pharmacology Tabulated Summary (該当資料なし)
 - 2.6.4. Pharmacokinetics Written Summary
 - 2.6.5. Pharmacokinetics Tabulated Summary
 - 2.6.6. Toxicology Written Summary (該当資料なし)
 - 2.6.7. Toxicology Tabulated Summary (該当資料なし)
- 2.7. Clinical Summary
 - 2.7.1. Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods
 - 2.7.2. Summary of Clinical Pharmacology Studies
 - 2.7.3. Summary of Clinical Efficacy
 - 2.7.4. Summary of Clinical Safety
 - 2.7.5. References
 - 2.7.6. Synopses of Individual Studies

Module 3 QUALITY

- 3.2 Body of Data
 - 3.2.S. Drug Substance <dolutegravir, 3rd party>
 - 3.2.S. Drug Substance <abacavir, 3rd party>

- 3.2.S. Drug Substance < lamivudine, 3rd party>
- 3.2.P. Drug Product <dolutegravir-abacavir-sulfate-lamivudine, tablet, gsk>
 - 3.2.P.1. Description and Composition of the Drug Product
 - 3.2.P.2. Pharmaceutical Development
 - 3.2.P.3. Manufacture
 - 3.2.P.4. Control of Excipients < Compendial-D-Mannitol>
 - 3.2.P.4. Control of Excipients < Compendial-Microcrystalline Cellulose>
 - 3.2.P.4. Control of Excipients < Compendial-Povidone K29/32>
 - 3.2.P.4. Control of Excipients < Compendial-Sodium Starch Glycolate>
 - 3.2.P.4. Control of Excipients < Compendial-Magnesium Stearate>
 - 3.2.P.4. Control of Excipients < Compendial-Purified Water>
 - 3.2.P.4. Control of Excipients < Noncompendial-Opadry II Purple>
 - 3.2.P.4. Control of Excipients < All Excipients>
 - 3.2.P.5. Control of Drug Product
 - 3.2.P.6. Reference Standards or Materials
 - 3.2.P.7. Container Closure System
 - 3.2.P.8. Stability
- 3.2.A. Appendices
 - 3.2.A.1. Facilities and Equipment <gsk, tablet, dolutegravir-abacavir-sulfate-lamivudine>
 - 3.2.A.2. Adventitious Agents Safety Evaluation <gsk, tablet, dolutegravir-abacavir-sulfate-lamivudine>
 - 3.2.A.3. Novel Excipients
- 3.2.R. Regional Information
- 3.3. Literature References

Module 4 NONCLINICAL STUDY REPORTS

- 4.2. Study Reports
 - 4.2.2. Pharmacokinetics
 - 4.2.2.3. Distribution
 - 4.2.2.6. Pharmacokinetics Drug Interaction
- 4.3. Literature Reference

Module 5 CLINICAL STUDY REPORTS

- 5.2. Tabular Listing Of All Clinical Studies
- 5.3. Clinical Study Reports And Related Information
 - 5.3.1. Reports Of Biopharmaceutic Studies
 - 5.3.1.2. Comparative BA And Bioequivalence (BE) Study Reports and related information
 - 5.3.1.4. Reports Of Bioanalytical And Analytical Methods For Human Studies
 - 5.3.3. Reports Of Human Pharmacokinetic (PK) Studies
 - 5.3.3.4. Extrinsic Factor Pk Study Reports and related information
 - 5.3.4. Reports Of Human Pharmacodynamic (PD) Studies
 - 5.3.4.2. Patient PD And PK/PD Study Reports and related information

- 5.3.5. Reports Of Efficacy And Safety Studies
 - 5.3.5.1. Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication
 - 5.3.5.2. Study Reports and related information Of Uncontrolled Clinical Studies
 - 5.3.5.3. Reports Of Analyses Of Data From More Than One Study
 - 5.3.5.4. Other Study Reports and related information
- 5.3.6. Reports Of Postmarketing Experience
- 5.4. Literature References

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・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠(以下、本剤)は、HIVインテグラーゼ阻害剤であるドルテグラビルナトリウム(以下、DTG)と、核酸系逆転写酵素阻害剤(Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor: NRTI)であるアバカビル硫酸塩(以下、ABC)及びラミブジン(以下、3TC)の 3 成分の固定用量を含有する配合剤であり、1日1回1錠の服用でヒト免疫不全ウイルス(Human Immunodeficiency Virus: HIV)感染症の治療が可能な薬剤である。

本剤は、HIV 感染症の治療に対する 1 日 1 回 1 錠のレジメンとして、米国では 2014 年 8 月 22 日に TRIUMEQ[®]として、欧州では 2014 年 9 月 2 日に Triumeq[®]として販売承認され、 さらに、カナダ、チリにおいても販売承認されたところである。また、本剤は、

等 9 カ国で現在承認審査中である(2014年11月現在)。なお、本剤の有効成分である DTG は、米国では 2013年8月12日に TIVICAY®として、欧州では 2014年1月20日に Tivicay®として販売承認され、国内ではテビケイ®錠 50 mg として 2014年3月24日に販売承認されている。また、ABC 及び 3TC は、単剤はザイアジェン®錠及びエピビル®錠としてそれぞれ 1999年9月及び 1997年2月に承認されており(2006年11月にザイアジェン®錠からザイアジェン®錠 300mg に販売名を変更し、2003年9月にエピビル®錠 300の承認と同時に従来のエピビル®錠の販売名をエピビル®錠 150に変更した。)、配合剤はエプジコム®錠として 2004年12月に販売承認されている(2009年2月に販売名をエプジコム®錠からエプジコム®配合錠に変更した。)。

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 医薬審第1015号)」に基づき、米国における承認申請資料を用いて新 医療用配合剤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

2013年の国連合同エイズ計画(UNAIDS)の統計によると、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、世界で3500万人と推定されている¹⁾。同年のHIV新規感染者数は210万人で、このうち小児は24万人であった。2001年当時と比較すると全世界でのHIV新規感染者数は38%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、2013年における国内の新規HIV感染者(診断時にAIDS未発症)は1106人(男性1060人、女性46人)で、2008年(1126人)に次ぐ過去2位の報告数であった。このうち日本国籍の感染者は996人で、男性が963人(96.7%)であった。日本国籍の男性は2008年をピークとして、その後5年間はピークを超えずに推移しているが、外国国籍の男性における2013年の報告数は過去最高となった。日本国籍並びに外国国籍の女性は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 484 人(男性 466 人、女性 18 人)で、このうち日本国籍例は 449 人で、男性が 438 人(97.6%)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おり、2013 年の報告数は過去最高となった。年齢に関しては、HIV感染者は $20\sim30$ 歳代(63.5%)に集中しており、AIDS患者では $30\sim40$ 歳代(57.6%)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血中ウイルス量は減少するが、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 ヵ月でほぼ一定値に 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 $700\sim1300~{\rm mm}^3$ であるが、HIV感染によって $200~{\rm mm}^3$ 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 50。

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 AIDS 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るだけでなく、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

核酸系及び非核酸系逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤やHIVインテグラーゼ阻 害剤を含む抗HIV療法により、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、現在の抗HIV療法には改善すべき多くの課題が残されている。新規の治療法の理想的な 条件として、従来の治療法と比較して、1)薬剤耐性HIVに対して効果があること、2)毒性が 低く、忍容性が高いこと、3)耐性が生じにくいこと、4)薬物相互作用が少ないこと、5)服 薬スケジュールが簡便であることが挙げられる。新しいクラスの抗レトロウイルス薬である HIVインテグラーゼ阻害剤は、優れたウイルス学的効果と忍容性を示すことが認められてお り、国内ではラルテグラビル(以下、RAL)、エルビテグラビル [以下、EVG、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/コビシスタット/エルビテグラビル(以下、 TDF/FTC/COBI/EVG) 配合剤としてのみ〕及びDTGの3剤が販売承認されている。これらの 薬剤はすべて、厚生労働省研究班による抗HIV治療ガイドライン⁴⁾及び米国保健福祉省 (Health and Human Services: HHS) 発行の抗HIV薬の使用に関するガイドライン ⁶⁾ (以下、 米国DHHSガイドライン)において最も推奨されるレジメン又はそのコンポーネントとして 挙げられている。特にDTGは、食事の有無にかかわらず1日1回の投与が可能であることか ら、他のHIVインテグラーゼ阻害剤と比べて服薬スケジュールが簡便になり、アドヒアラン スの向上が期待されている。また、in vitro試験及び臨床試験の結果、DTGは薬物相互作用や 他のHIVインテグラーゼ阻害剤との交差耐性が少ないことが確認されており、さらには特異 的な高度耐性ウイルスの出現が臨床試験で認められていないという特徴がある。このような 背景から、DTGと他の抗レトロウイルス薬の配合剤を用いた1日1回1錠のレジメンによっ

標準的な抗 HIV 療法は、2種類の NRTI(NRTI バックボーンと呼ばれる)と1種類のキードラッグ[非核酸系逆転写酵素阻害剤(Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor: NNRTI)、HIV プロテアーゼ阻害剤又は HIV インテグラーゼ阻害剤]の3剤併用とされている。本剤は、キードラッグを HIV インテグラーゼ阻害剤である DTG、NRTI バックボーンを ABC/3TC とした配合剤である。薬物相互作用が少なく、錠剤を製造するために適した物理的特性を有している ABC/3TC は、配合剤の構成成分として利用しやすい。また、ABC/3TC配合剤に関する大規模な臨床データと安全性データが入手可能であり、世界中の多くの国で長期にわたる臨床経験があることからも、ABC/3TC は配合剤の構成成分として理想的といえる。加えて、NRTI バックボーンを ABC/3TC にすることで、TDF に関連した骨及び腎臓への毒性を避けることが可能となり、特にこれらの影響を受けやすい患者にとっては本剤が有効な選択肢となる。

て、従来の抗HIV療法における問題点を克服できると思われる。

1日1回1錠のレジメンの利点に関しては、海外において患者のアドヒアランスが改善されたことを示す重要なエビデンスが得られている。エファビレンツ/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(以下、EFV/TDF/FTC)配合剤(商品名:Atripla®、国内未承認)を1日1回投与することで服薬錠剤数の負荷を最小化した場合に、各単剤を1日1回投与又はEFVとTDF/FTC配合剤を併用して1日1回投与した場合よりも患者のアドヒア

ランスが改善されることが示された^{7), 8), 9)}。このように、1日1回1錠のレジメンは患者に受け入れられやすく、複数の錠剤による治療よりも好んで選択されることが臨床データによって裏付けられている。

HIV 感染症は根治療法がなく生涯にわたる疾患であるため、有効な治療選択肢を長期間利用できることが、患者の治療の成功には欠かせない。服薬錠剤数の増加による負荷等で生じるアドヒアランスの低下は、薬剤耐性 HIV 出現の増加を招き、ART による治療効果の低下をもたらすため、患者のアドヒアランスは、ART による治療を長期的に成功させるための重要な要素となる。1日1回1錠のレジメンでは個々の薬剤を選択的に服用することができないため、結果として各配合成分に対する選択的な耐性が出現する可能性を減少させることができると思われる。単剤治療(又はレジメンの部分的な服薬遵守による「事実上の単剤治療」)は薬剤耐性ウイルスの早期出現や最終的な治療の失敗に対するリスクであること、更には、同じクラスの他剤に対する交差耐性によって今後の治療選択肢が限定されるリスクがあることを考慮すると、選択的な耐性の出現を防ぐことができる1日1回1錠のレジメンによる利点は重要である。

現在、国内で販売されている1日1回1錠で治療可能な薬剤は、HIVインテグラーゼ阻害 剤をベースとしたスタリビルド®配合錠のみである(2014年11月にコムプレラ®配合錠が承 認されている)。スタリビルド®配合錠は、2013年5月に販売が開始された国内初の1日1 回1錠のレジメンであり、その配合成分はHIVインテグラーゼ阻害剤であるEVG、薬物動態 学的増強因子(ブースター)として作用するCOBI、NRTIであるTDF及びFTCから成る。し かし、スタリビルド[®]配合錠はTDFを含むことから、TDF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。加えて、TDFでは長期投与における腎機能障害や骨密度の減少との関連が明 らかになっていることから 10,11, 腎機能障害や骨減少症の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る。また、スタリビルド[®]配合錠 に含まれるCOBIはチトクロームP450 (CYP) 3A4 阻害剤であるため、CYP3Aによる代謝を 受ける薬剤と併用した場合には、それらの血中濃度を上昇させる可能性がある。これに対し て、本剤はCYP3Aに関して臨床的に意味のある相互作用を示さず、薬物相互作用の影響をほ とんど受けないことから、本剤は併発疾患の治療薬との併用投与が可能である。更に、スタ リビルド[®]配合錠は食直後に内服する必要があるのに対して、本剤は食事の有無に関係なく 内服可能であり、本剤の使用によってアドヒアランスの向上が期待できる。

本申請資料における試験成績の概要は、対照群に対する本剤の有効性を示している。海外で実施された主要な無作為化試験であるSINGLE(ING114467)試験では、96週の治療期間を通して、DTGとABC/3TC配合剤の併用レジメン(以下、DTG+ABC/3TCレジメン)が1日1回1錠のレジメンであるEFV/TDF/FTC配合剤(商品名:Atripla®、国内未発売)よりも有意に優れていることが示されている。DTGの開発において、DTG+ABC/3TCレジメンは抗HIV薬による治療経験のない患者を対象とした治療選択肢として使用されており、この試験成績

は本申請資料でも提示している。その中でも重要なことは、DTG+ABC/3TCレジメンで治療された抗HIV薬による治療経験のない患者において、いずれの薬剤に対しても耐性が認められなかったことである。これは、DTGを投与した臨床試験において、EFV及びラルテグラビル(以下、RAL)による治療を受けた対照群の被験者にNRTI及びその他のクラスの薬剤に対する耐性が認められていること、並びにスタリビルド®配合錠において治療中に認められている耐性の発現頻度を踏まえると、対照的な結果である 12,13)。

以上より、「1日1回1錠」投与により、HIV感染症患者が多くの錠剤を服薬するという 負荷を最小限に抑えることが可能となり、本剤はHIV感染症患者及び医師に対する重要な 新しい治療選択肢となると思われる。特に、1日1回1錠のレジメンによってアドヒアラン スの向上が見込まれる HIV 感染症患者や、忍容性や耐性(NNRTI 耐性や HIV プロテアーゼ 阻害剤耐性)の面から DTG による治療が適切とされる HIV 感染症患者にとって、本剤が最 適な治療選択肢になるであろうと思われる。

1.5.2.2. 臨床開発プログラム

本剤は、DTG、ABC、3TC、及びABC/3TC配合剤の開発時に実施された種々の臨床試験成績に基づいて開発された。

DTGは 2013 年 8 月 12 日に米国においてTIVICAY®として販売承認されており、欧州では 2014 年 1 月 20 日にTivicay®として販売承認されている。また、国内でも同様に、2014 年 3 月 24 日に「テビケイ®錠 50 mg」として販売承認されたところである。ABC 600 mgと 3TC 300 mgの配合剤は、国内では 2004 年にエプジコム®錠(2009 年にエプジコム®配合錠に販売名変更)として販売承認されており、現在は 1 日 1 回投与の配合剤として世界各国で販売されている。一部の国では、単剤のABC及び 3TCの承認年齢が生後 3 ヵ月まで引き下げられると同時に、ABC/3TC配合剤の 1 日 1 回投与に対する承認年齢が 12 歳まで引き下げられている $^{14),15}$ 。

本剤の臨床開発プログラムは、主要な1試験とそれを補完する評価試験5試験から構成されており、これらの試験から本剤の有効性及び安全性を支持するデータが得られている。本剤の臨床開発プログラムに含まれる臨床試験を以下に示す。

● SINGLE (ING114467) 試験

DTG 単剤の臨床開発プログラムの一部である SINGLE (ING114467) 試験は、DTG 50 mg を 1 日 1 回と ABC/3TC 600/300 mg 配合剤を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した無作為化二重盲検比較試験であることから、本剤の開発において主要な試験である。

● SPRING-2(ING113086)試験、FLAMINGO(ING114915)試験、SPRING-1 (ING112276)試験 DTG 単剤の臨床開発プログラムに含まれているこれらの試験は、DTG 50 mg 1 日 1 回と併用して、背景療法として ABC/3TC 600/300 mg 配合剤を 1 日 1 回投与された患者を含むため、本剤の開発において有効性及び安全性に関する情報を補完する試験である。

● 脳脊髄液中の DTG 濃度を評価した試験(ING116070 試験)、SAILING(ING111762) 試験

DTG 単剤の臨床開発プログラムに含まれているこれらの試験は、ABC/3TC 配合剤又は他の有効な抗レトロウイルス薬を併用した場合の DTG 50 mg 錠の有効性及び安全性に関する情報を補完する試験である。ただし、両試験において DTG 50 mg と ABC/3TC 600/300 mg 配合剤が併用投与された症例数は少ない。

抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象に実施した 5 試験 [SINGLE (ING114467) 試験、SPRING-2 (ING113086) 試験、FLAMINGO (ING114915) 試験、SPRING-1 (ING112276) 試験、脳脊髄液中の DTG 濃度を評価した試験(ING116070 試験)] から、本剤に含まれる 3 つの配合成分すべてが併用投与された患者及び DTG と 2 剤の NRTI が併用投与された患者のデータが得られた。SAILING (ING111762) 試験では、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、DTG と 1 剤以上の有効な薬剤が併用投与された患者のデータが得られた。

単剤の DTG、ABC、及び 3TC に対する臨床開発プログラムの一部であるその他の 5 試験を以下に示す。

● ING111521 試験

ING111521 試験は DTG に対する概念実証 (Proof of Concept: POC) 試験であり、DTG 単 剤の承認申請資料に含まれている。

● CNA30021 試験、EPV20001 試験、EPV40001 試験、COLA4005 試験

これらの試験は、ABC 600 mg 又は 3TC 300 mg 1 日 1 回投与に関する承認申請資料に含まれている。

その他、ABC/3TC配合剤を用いて実施した試験(CAL30001試験、ESS30008試験、EPZ104057試験、CNA109586試験、及びCOL101004試験)は、承認されたABC/3TC配合剤の添付文書の臨床成績項に記載されている。関連する背景情報を「2.7.3 臨床的有効性」に記載した。

すべての臨床試験のベースとなる生物学的同等性試験 (ING114580 試験) によって、本剤が DTG 及び ABC/3TC 配合剤の併用投与と生物学的に同等であることが確認された。また、主要な生物薬剤学試験である CAL10001 試験によって、ABC/3TC (600/300 mg) 配合剤が市 販製剤の ABC 300 mg 錠 2 錠及び 3TC 150 mg 錠 2 錠と生物学的に同等であることが確認さ

れている。本剤及び各単剤と関連のある臨床薬理試験については、「2.7.1 生物薬剤学及び 関連する分析法」及び「2.7.2 臨床薬理試験」に記載した。

DTG、ABC、3TC、及び ABC/3TC 配合剤を用いた試験は他にも実施されている。本申請資料に含まれない DTG、ABC、3TC、又は ABC/3TC 配合剤を用いた臨床試験の一覧を「2.5 臨床に関する概括評価」の Appendix Table 1 に示した。なお、本申請資料に含まれる臨床試験の一覧を「5.2 全臨床試験一覧表」に添付した。

1.5.2.3. 臨床試験の概略

本剤の臨床開発プログラムに含まれる 5 試験の概略を表 1.5.2-1 に示した。抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象として、SPRING-1 (ING112276) 試験、SPRING-2 (ING113086) 試験、SINGLE (ING114467) 試験、及び FLAMINGO (ING114915) 試験の 4 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。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。なお、これらの試験成績に基づき、2014 年 5 月 1 日に改訂された米国 DHHS ガイドラインにおいて、DTG+ABC/3TC レジメンが抗 HIV 薬による治療経験のない患者に対する推奨レジメンとして挙げられている 60。さらに、最新の国内の抗 HIV 治療ガイドラインでも、初回治療として選択すべき薬剤の組み合わせで、DTG がキードラッグ、ABC/3TC がバックボーンとして推奨されている 40。

表 1.5.2-1 主な臨床試験の概略

試験名	試験デザイン	対象患者	症例数	用法・用量	投与期間
SINGLE	第 III 相、無作為	抗 HIV 薬による	DTG+ABC/3TC	DTG+ABC/3TC 群:	96週間
(ING114467)	化、二重盲検、	治療経験のない	群:414例	50 mg+600/300 mg, 1 日 1 回	
	平行群間、非劣	成人 HIV 感染症	EFV/TDF/FTC 群:	EFV/TDF/FTC 群:	
	性試験		419 例	600/300/200 mg, 1 日 1 回	
SPRING-1	後期第Ⅱ相、無	抗 HIV 薬による	DTG (10/25/50 mg)	DTG 群: 10 mg, 25 mg, 又	96 週間
(ING112276)	作為化、並行群	治療経験のない	群注1):	は50 mg,1 日 1 回	
	間、用量設定試	成人 HIV 感染症	53/51/51 例	EFV群:600 mg,1日1回	オープンラ
	験、DTG 群は 96		EFV 群 ^{注 1)} :		ベルでの継
	週後からオープ		50 例	オープンラベルでの継続	続投与:
	ンラベルでの継			投与:	販売される
	続投与に移行		オープンラベルで	DTG 50 mg, 1 日 1 回	まで又は開
			の継続投与:		発が中止さ
			138 例		れるまでの
					期間
SPRING-2	第 III 相、無作為	抗 HIV 薬による	DTG 群 ^{注 1)} :	DTG群:50 mg,1 日1回	96 週間
(ING113086)	化、二重盲検、	治療経験のない	411 例	RAL群: 400 mg, 1 日 2 回	
	平行群間、非劣	成人 HIV 感染症	RAL 群 ^{注 1)} :		
	性試験		411 例		
FLAMINGO	後期第 Ⅲ 相、無	抗 HIV 薬による	DTG 群 ^{注 1)} :	DTG群:50 mg,1 日 1 回	96 週間
(ING114915)	作為化、オープ	治療経験のない	242 例	DRV+RTV 群:	
	ンラベル	成人 HIV 感染症	DRV+RTV 群 ^{注 1)} :	800 mg+100 mg, 1 日 1 回	
			242 例		
SAILING	第 III 相、無作為	抗 HIV 薬による	DTG 群 ^{注 2)} :	DTG群:50 mg,1 日1回	48 週間
(ING111762)	化、二重盲検、	治療経験があ	354 例	RAL 群: 400 mg, 1 日 2 回	
	平行群間、非劣	り、かつ HIV イ	RAL 群 ^{注 2)} :		
	性試験	ンテグラーゼ阻	361 例		
		害剤の投与経験			
		のない成人 HIV			
		感染症			

 $DTG: \ \, \forall \text{$N$} \ \, \forall \text{$N$} \ \, \exists \text{$

テノホビル、FTC:エムトリシタビン

- 注 1) ABC/3TC 又は TDF/FTC 配合剤を併用
- 注2) 他の抗 HIV 薬による背景療法を併用

(1) 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、ABC/3TC 配合剤を併用して DTG 50 mg を 1 日 1 回投与、又は EFV/TDF/FTC 配合剤を 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、主要評価項目である投与 48 週後の HIV RNA量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、EFV/TDF/FTC 群の 81%に対して、DTG+ABC/3TC 群では 88%であった。また、投与 96 週後の HIV RNA量が 50 copies/mL未満であった患者の割合は、EFV/TDF/FTC 群の 72%に対して、DTG+ABC/3TC 群では80%であった。なお、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。

(2) 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、背景療法(ABC/3TC 又は TDF/FTC 配合剤)を併用して DTG 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、EFV 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 DTG の用法・用量を 50 mg 1 日 1 回投与と設定した。

(3) 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、背景療法(ABC/3TC 又は TDF/FTC 配合剤)を併用して、DTG 50 mg を 1 日 1 回投与又は RAL 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、背景療法として ABC/3TC 配合剤が併用投与された患者において、主要評価項目である投与 48 週後の HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、DTG 群では 86%、RAL 群では 87%であった。 投与 96 週後の HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、DTG 群では 74%、RAL 群では 76%であった。 なお、DTG 群は RAL 群と同様の安全性及び忍容性を示した。

(4) 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、背景療法(ABC/3TC 又は TDF/FTC 配合剤)を併用して、DTG 50 mg を 1 日 1 回投与又はダルナビル+リトナビル(以下、DRV+RTV)800 mg+100 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。その結果、背景療法として ABC/3TC 配合剤が併用投与された患者において、主要評価項目である投与 48 週後の HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、DRV+RTV 群の 85%に対して、DTG 群では 90%であった。なお、DTG 群は DRV+RTV 群と同様の安全性及び忍容性を示した。

(5) 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 DTG 50 mg を 1 日 1 回投与又は RAL 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、主要評価項目である投与 48 週後の HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、RAL 群の 64%に対して、DTG 群では 71%であった。有害事象の内訳及び発現頻度は DTG 群とRAL 群でほぼ同様であった。

1.5.2.4. 進行中の臨床試験

海外において、2014年11月時点で進行中の臨床試験を表 1.5.2-2 に示した。 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、及びSAILING (ING111762) 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	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、
(ING112276)	ABC/3TC 又は TDF/FTC 配合剤併用時の 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	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、
(ING113086)	ABC/3TC 又は TDF/FTC 配合剤併用時の 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	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
(ING114467)	ABC/3TC配合剤の併用又はEFV/TDF/FTC配合剤の有効性と安全性を評
CAHDIC	価するための第Ⅲ相試験
SAILING	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
(ING111762)	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
IMPAACT	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
(P1093, ING112578)	
(1 1093, ING112378)	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	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、
(ING114915)	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
ING117172	抗 HIV 薬による治療経験のない成人女性の HIV 感染症患者を対象に、
	TDF/FTC配合剤併用時のATV/RTVとDTG/ABC/3TC配合剤の有効性と
	安全性を評価するための後期第 III 相試験

2014年11月時点

 $\operatorname{DTG}: \mathbb{F}$ ドルテグラビル、 $\operatorname{ABC}: \operatorname{P}$ アバカビル、 $\operatorname{3TC}: \operatorname{F}$ ラミブジン、 $\operatorname{TDF}: \operatorname{F}$ ナノホビル、 $\operatorname{FTC}: \operatorname{TA}$ トリシタビン、 $\operatorname{RAL}: \operatorname{FNF}$ アグラビル、 $\operatorname{EFV}: \operatorname{TPF}$ エファビレンツ、 $\operatorname{DRV}: \operatorname{FNF}$ ボナビル、 $\operatorname{RTV}: \operatorname{TPF}$ ボナビル

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

本剤を含めた DTG の開発プログラムに関して、 年 月、 年 月及び 年 月及び 年 月の三度にわたり、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。その後、欧州医薬品庁(European Medicines Agency: EMA)(2012 年 7 月)、スウェーデン医薬品庁(Medical Products Agency: MPA)及びオランダ医薬品評価委員会(Medicines Evaluation Board: MEB)(2013 年 3 月及び 4 月)と申請者との間で承認申請前の会議が開催された。また、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)の関連部局である Division of Anti-Viral Products(DAVP)と申請者との間で、本剤の治験許可申請(Investigational New Drug: IND)前(2012 年 5 月)から新薬承認申請(New Drug Application: NDA)前(2013年2月)までに複数回にわたって会議が開催された。

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。



図 1.5.2-1 開発の経緯図

参考文献

- 1) UNAIDS 2014. Fact Sheet: Global AIDS epidemic facts and figures. Available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20140716_FactSheet_en.pdf. Date Accessed: November 21, 2014.
- 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/UNA IDS Global Report 2013 en.pdf. Date accessed: November 21, 2014.
- 3) 厚生労働省エイズ動向委員会. 平成 25 (2013) 年エイズ発生動向 概要 -. Available at: http://api-net.jfap.or.jp/status/2013/13nenpo/h25gaiyo.pdf. Date accessed: November 21, 2014.
- 4) 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)
- 5) HIV 感染症治療研究会. HIV 感染症「治療の手引き」第 17 版 (2013 年 12 月発行)
- 6) 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 from the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (May 1, 2014), available at: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf. Date accessed: November 21, 2014.
- 7) DeJesus E, Young B, Morales-Ramirez J, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 51(2): 163-74.
- 8) Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. Patient Prefer Adherence. 2010; 4: 115-25.
- 9) Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+homeless and marginally housed people. AIDS. 2010; 24(18): 2835-40.
- 10) Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al; D:A:D Study Group. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. J Infect Dis. 2013; 207(9): 1359-69.
- 11) McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al.Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. J Infect Dis. 2011; 203(12): 1791-801.
- 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, doubleblind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2012; 379(9835): 2429–38.
- 13) Zolopa A, Sax PE, DeJesue E, et al. A Randomized Double-Blind Comparison of Coformulated Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 96 Results. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63: 96–100.

- 14) EPZICOM US Prescribing Information, 2012
- 15) KIVEXA EU Summary of Product Characteristics, 2014

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、2014 年 8 月 22 日に米国で販売承認を取得後、欧州、カナダ、チリで承認された。また、本剤は 9 カ国で承認審査中である(2014 年 11 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	2013年10月22日	2014年 8月22日
欧州	2013年10月25日	2014年 9月 2日
カナダ	2013年10月25日	2014年10月9日
チリ	2014年 2月24日	2014年10月23日
	年■月■日	-
	年■月■日	-
	年 ■月 ■日	-
	年 ■月 ■日	-
	年 ■月 ■日	-
	年 ■月■日	-
	年 ■月 ■ 日	-
	年■月■日	-
	年 月 日	-

表 1.6-2 米国における本剤の承認状況

販売名	承認 年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
TRIUMEQ	2014年8月22日	フィルムコート錠・ アバカビル 600 mg に相 当するアバカビル硫酸 塩、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、ラミブジン 300 mg	HIV-1 感染症の治療 使用制限 現在又は過去に TRIUMEQ のにずれかの構成の既往ではある。 耐性の対してがある。 者に対して単れない。 TRIUMEQ 単独ない。 耐性に関連で変ーン対にに関連でアグララに割に的してアンド・利にの対してアンド・利にの対しての場合である。 TRIUMEQ 中の用したがある。 TRIUMEQ 単れない。 TRIUMEQ 単れない。	成人における TRIUMEQ の推奨用量は、食事の有無にかかわらず経口で1日1回1錠である。ドルテグラビル濃度を低下さる可能性のあってリーナビル、リーナビル、スはリファビルル、トナビル、スはリファビルン)と併用する場合、TRIUMEQ中のドルテグラビルの用量(50 mg)は不一分のである。ドルテグラビルの推奨用量は50 mg 1日2回である。追加のドルテグラビル50 mgを、TRIUMEQの投与から12時間おいて服用すること。

表 1.6-3 欧州における本剤の承認状況

販売名	承認 年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
Triumeq	2014年9月2日	フィルムコート錠・ (ナトリウム塩として) ドルテグラビル 50 mg、(硫酸塩とし て)アバカビル 600 mg 及びラミブジン 300 mg	HIV に感染した体重 40 kg 以上の成人及び 12歳以上の青少年の 治療	成人及び青少年(体重 40 kg 以上)における Triumeq の推奨用量は 1 日 1 回 1 錠である。 Triumeq は食事の有無に かかわらず投与できる。 Triumeq は固剤でするに が大人又は固定に対しない。 大では固剤でするいたが、 Triumeq は固剤でする。 Triumeq は固剤でする。 Triumeq は固剤でする。 Triumeq は固剤でする。 Triumeq は固剤でする。 Triumeq は固剤をする。 Triumeq は固剤を変化が、 すしないこと。 Triumeq は固剤を含める。 Triumeq は固剤を含め、 するのでは、 するのでは、 するのでは、 では、 では、 では、 では、 では、 では、 では、 では、 では、

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

TRIUMEQ (abacavir, dolutegravir, and lamivudine) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2014

WARNING: HYPERSENSITIVITY REACTIONS, LACTIC ACIDOSIS AND SEVERE HEPATOMEGALY, AND EXACERBATIONS OF HEPATITIS B

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Serious and sometimes fatal hypersensitivity reactions have been associated with abacavir-containing products. (5.1)
- Hypersensitivity to abacavir is a multi-organ clinical syndrome. (5.1)
- Patients who carry the HLA-B*5701 allele are at high risk for experiencing a hypersensitivity reaction to abacavir. (5.1)
- Discontinue TRIUMEQ as soon as a hypersensitivity reaction is suspected. Regardless of HLA-B*5701 status, permanently discontinue TRIUMEQ if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible. (5.1)
- Following a hypersensitivity reaction to abacavir, NEVER restart TRIUMEQ or any other abacavir-containing product. (5.1)
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues. (5.2)
- Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients
 who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and human
 immunodeficiency virus (HIV-1) and have discontinued lamivudine, a
 component of TRIUMEQ. Monitor hepatic function closely in these
 patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment. (5.3)

----INDICATIONS AND USAGE ---

TRIUMEQ, a combination of dolutegravir (integrase strand transfer inhibitor [INSTI]), abacavir, and lamivudine (both nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors) is indicated for the treatment of HIV-1 infection. (1)

Limitations of Use:

- TRIUMEQ alone is not recommended for use in patients with current or past history of resistance to any components of TRIUMEQ. (12.4)
- TRIUMEQ alone is not recommended in patients with resistanceassociated integrase substitutions or clinically suspected integrase strand transfer inhibitor resistance because the dose of dolutegravir in TRIUMEQ is insufficient in these subpopulations. See the dolutegravir prescribing information. (1)

----- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----

- Before initiating TRIUMEQ, screen for the HLA-B*5701 allele because TRIUMEQ contains abacavir. (2.1).
- Adults: One tablet daily. May be taken with or without food. (2.2)
- Dosing with certain concomitant medications: If efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, or rifampin are coadministered, then the recommended dolutegravir dosage regimen is 50 mg twice daily. An additional 50-mg dose of dolutegravir, separated by 12 hours from TRIUMEQ, should be taken. (2.3)

- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS --

Tablets: 600 mg of abacavir, 50 mg of dolutegravir, and 300 mg of lamivudine. (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

- Presence of HLA-B*5701 allele. (4)
- Previous hypersensitivity reaction to abacavir, dolutegravir, or lamivudine.
 (4)
- Coadministration with dofetilide. (4)
- Moderate or severe hepatic impairment. (4, 8.7)

----- WARNINGS AND PRECAUTIONS -----

- Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for
 worsening or development of transaminase elevations with use of
 TRIUMEQ. Appropriate laboratory testing prior to initiating therapy and
 monitoring for hepatotoxicity during therapy with TRIUMEQ is
 recommended in patients with underlying hepatic disease such as hepatitis
 B or C. (5.3)
- Hepatic decompensation, some fatal, has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy and interferon alfa with or without ribavirin. Discontinue TRIUMEQ as medically appropriate and consider dose reduction or discontinuation of interferon alfa, ribavirin, or both. (5.4)
- Immune reconstitution syndrome and redistribution/accumulation of body fat have been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy. (5.5, 5.6)
- Administration of TRIUMEQ is not recommended in patients receiving other products containing abacavir or lamivudine. (5.8)

-- ADVERSE REACTIONS -

The most commonly reported adverse reactions of at least moderate intensity and incidence at least 2% (in those receiving TRIUMEQ) were insomnia, headache, and fatigue. (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---

Coadministration of TRIUMEQ with other drugs can alter the concentration of other drugs and other drugs may alter the concentrations of TRIUMEQ. The potential drug-drug interactions must be considered prior to and during therapy. (4, 7, 12.3)

--- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ---

- Pregnancy: TRIUMEQ 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)
- TRIUMEQ is not recommended in patients with creatinine clearance less than 50 mL per min. (8.6)
- If a dose reduction of abacavir, a component of TRIUMEQ, is required for patients with mild hepatic impairment, then the individual components should be used. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 08/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: HYPERSENSITIVITY REACTIONS, LACTIC ACIDOSIS AND SEVERE HEPATOMEGALY, AND EXACERBATIONS OF HEPATITIS B

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
 - 2.1 Screening for HLA-B*5701 Allele Prior to Starting TRIUMEQ
 - 2.2 Recommended Dosage
 - 2.3 Dosage Recommendation with Certain Concomitant Medications
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
 - 5.1 Hypersensitivity Reaction
 - 5.2 Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis
 - 5.3 Patients with Hepatitis B or C Virus Co-infection
 - 5.4 Use with Interferon- and Ribavirin-based Regimens

- 5.5 Immune Reconstitution Syndrome
- 5.6 Fat Redistribution
- 5.7 Myocardial Infarction
- 5.8 Rélated Products that are Not Recommended
- 6 ADVERSE REACTIONS
 - 6.1 Clinical Trials Experience
 - 6.2 Postmarketing Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS
 - 7.1 Effect of Dolutegravir on the Phamacokinetics 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 Patients with Impaired Renal Function8.7 Patients with Impaired Hepatic Function
- 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 Fertility13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
- 14 CLINICAL STUDIES
 - 14.1 Adult 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

WARNING: HYPERSENSITIVITY REACTIONS, LACTIC ACIDOSIS AND SEVERE HEPATOMEGALY, AND EXACERBATIONS OF HEPATITIS B

Hypersensitivity Reactions

Serious and sometimes fatal hypersensitivity reactions, with multiple organ involvement, have been associated with abacavir, a component of TRIUMEQ[®]. Patients who carry the HLA-B*5701 allele are at a higher risk of a hypersensitivity reaction to abacavir; although, hypersensitivity reactions have occurred in patients who do not carry the HLA-B*5701 allele [see Warnings and Precautions (5.1)].

All patients should be screened for the HLA-B*5701 allele prior to initiating therapy with TRIUMEQ or reinitiation of therapy with TRIUMEQ unless patients have had an HLA-B*5701 allele assessment. Discontinue TRIUMEQ if a hypersensitivity reaction is suspected. TRIUMEQ is contraindicated in patients who have the HLA-B*5701 allele or in patients with a prior hypersensitivity reaction to abacavir [see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)]. Reintroduction of TRIUMEQ or any other abacavir-containing product can result in life-threatening or fatal hypersensitivity reactions, even in patients who have no history of hypersensitivity to abacavir therapy. Such reactions can occur within hours [see Warnings and Precautions (5.1)].

Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues alone or in combination, including abacavir, lamivudine, and other antiretrovirals. Discontinue TRIUMEQ if clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity occur [see Warnings and Precautions (5.2)].

Exacerbations of Hepatitis B

Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV-1) and have discontinued lamivudine, one component of TRIUMEQ. Hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients who discontinue TRIUMEQ and are co-infected with HIV-1 and HBV. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted [see Warnings and Precautions (5.3)].

1 INDICATIONS AND USAGE

TRIUMEQ is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection.

Limitations of Use:

- TRIUMEQ alone is not recommended for use in patients with current or past history of resistance to any components of TRIUMEQ [see Microbiology (12.4)].
- TRIUMEQ alone is not recommended in patients with resistance-associated integrase substitutions or clinically suspected integrase strand transfer inhibitor resistance because the dose of dolutegravir in TRIUMEQ is insufficient in these subpopulations. See full prescribing information for dolutegravir.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Screening for HLA-B*5701 Allele Prior to Starting TRIUMEQ

Screen for the HLA-B*5701 allele prior to initiating therapy with TRIUMEQ [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)].

2.2 Recommended Dosage

TRIUMEQ is a fixed-dose combination product containing 600 mg of abacavir, 50 mg of dolutegravir, and 300 mg of lamivudine. The recommended dosage regimen of TRIUMEQ in adults is one tablet once daily orally with or without food.

2.3 Dosage Recommendation with Certain Concomitant Medications

The dolutegravir dose (50 mg) in TRIUMEQ is insufficient when coadministered with medications listed in Table 1 that may decrease dolutegravir concentrations; the following dolutegravir dosage regimen is recommended.

T 11 1	D .	D	e more		~ 1 · · · 1	N # 10 40
Iahla I	Llocing	Recommendations	tor I KII	INTEREST TO STATE	L'aadministarad	Madications
I ame I.	DUSHIE	IXCCVIIIIIICIIUALIVIIS	101 1111	// VIII/V/ VVILII	vvaummstei eu	viculcations

Coadministered Drug	Dosing Recommendation
Efavirenz,	The recommended dolutegravir dosage regimen is 50 mg
fosamprenavir/ritonavir,	twice daily. An additional dolutegravir 50-mg tablet,
tipranavir/ritonavir, or rifampin	separated by 12 hours from TRIUMEQ, should be taken.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

TRIUMEQ tablets are purple, biconvex, oval, and debossed with "572 Tri" on one side. Each film-coated tablet contains abacavir sulfate equivalent to 600 mg of abacavir, dolutegravir sodium equivalent to 50 mg of dolutegravir, and 300 mg of lamivudine [see Description (11)].

4 CONTRAINDICATIONS

TRIUMEQ is contraindicated in patients:

- who have the HLA-B*5701 allele [see Warnings and Precautions (5.1)].
- with previous hypersensitivity reaction to abacavir. Before starting TRIUMEQ, review medical history for prior exposure to any abacavir-containing product. NEVER restart

- TRIUMEQ or any other abacavir-containing product following a hypersensitivity reaction to abacavir, regardless of HLA-B*5701 status [see Warnings and Precautions (5.1)].
- with previous hypersensitivity reaction to dolutegravir [see Warnings and Precautions (5.1)] or lamivudine.
- receiving dofetilide, due to the potential for increased dofetilide plasma concentrations and the risk for serious and/or life-threatening events with concomitant use of dolutegravir [see Drug Interactions (7)].
- with moderate or severe hepatic impairment [see Use in Specific Populations (8.7)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reaction

Hypersensitivity reactions have been reported with the use of abacavir or dolutegravir, components of TRIUMEQ.

Abacavir: Serious and sometimes fatal hypersensitivity reactions have been associated with abacavir-containing regimens. See full prescribing information for ZIAGEN® (abacavir). Patients who carry the HLA-B*5701 allele are at high risk for experiencing a hypersensitivity reaction to abacavir. All patients should be screened for the HLA-B*5701 allele prior to initiating therapy with abacavir or reinitiation of abacavir therapy unless HLA-B*5701 information is available. Do not treat HLA-B*5701-positive patients with an abacavir-containing regimen [see Contraindications (4)].

HLA-B*5701-negative patients may develop a hypersensitivity reaction to abacavir; however, this occurs significantly less frequently than in HLA-B*5701-positive patients. Regardless of HLA-B*5701 status, permanently discontinue TRIUMEQ if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible.

Symptoms indicating a multi-organ clinical syndrome usually appear within the first 6 weeks of treatment with abacavir (median time to onset was 9 days), although the reaction may occur at any time during therapy. The reaction is typically characterized by the presentation of key signs or symptoms in 2 or more of the following groups: (1) fever; (2) rash; (3) gastrointestinal (including nausea, vomiting, diarrhea, or abdominal pain); (4) constitutional (including generalized malaise, fatigue, or achiness); (5) respiratory (including dyspnea, cough, or pharyngitis).

Other signs and symptoms of hypersensitivity include lethargy, headache, myolysis, edema, abnormal chest x-ray findings (predominantly infiltrates, which can be localized), arthralgia, and paresthesia. Anaphylaxis, liver failure, renal failure, hypotension, adult respiratory distress syndrome, respiratory failure, and death have occurred in association with hypersensitivity reactions. Physical findings associated with hypersensitivity to abacavir in some subjects include lymphadenopathy, mucous membrane lesions (conjunctivitis and mouth ulcerations), and rash. The rash usually appears maculopapular or urticarial, but may be variable in appearance. There have been reports of erythema multiforme. Hypersensitivity reactions have occurred without rash.

Laboratory abnormalities associated with hypersensitivity to abacavir in some subjects include elevated liver function tests, elevated creatine phosphokinase, elevated creatinine, and lymphopenia.

Clinical Management of Abacavir Hypersensitivity: Discontinue TRIUMEQ as soon as a hypersensitivity reaction is suspected. To minimize the risk of a life-threatening hypersensitivity reaction, permanently discontinue TRIUMEQ if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible (e.g., acute onset respiratory diseases such as pneumonia, bronchitis, pharyngitis, or influenza; gastroenteritis; or reactions to other medications).

Following a hypersensitivity reaction to abacavir, NEVER restart TRIUMEQ or any other abacavir-containing product because more severe symptoms can occur within hours and may include life-threatening hypotension and death.

When therapy with TRIUMEQ has been discontinued for reasons other than symptoms of a hypersensitivity reaction, and if reinitiation of TRIUMEQ or any other abacavir-containing product is under consideration, carefully evaluate the reason for discontinuation of TRIUMEQ to ensure that the patient did not have symptoms of a hypersensitivity reaction.

If hypersensitivity cannot be ruled out, DO NOT reintroduce TRIUMEQ or any other abacavir-containing product.

If symptoms consistent with abacavir hypersensitivity are not identified, reintroduction can be undertaken with continued monitoring for symptoms of a hypersensitivity reaction. Make patients aware that a hypersensitivity reaction can occur with reintroduction of TRIUMEQ or any other abacavir-containing product and that reintroduction of TRIUMEQ or introduction of any other abacavir-containing product needs to be undertaken only if medical care can be readily accessed by the patient or others.

In any patient treated with abacavir, the clinical diagnosis of hypersensitivity reaction must remain the basis of clinical decision-making. Even in the absence of the HLA-B*5701 allele, it is important to permanently discontinue abacavir and not rechallenge with abacavir if a hypersensitivity reaction cannot be ruled out on clinical grounds, due to the potential for a severe or even fatal reaction.

<u>Dolutegravir:</u> Hypersensitivity reactions have been reported and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury. The events were reported in less than 1% of subjects receiving TIVICAY[®] in Phase 3 clinical trials. Discontinue TRIUMEQ 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 TRIUMEQ or other suspect agents after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening reaction.

Clinically, it is not possible to determine whether a hypersensitivity reaction with TRIUMEQ would be caused by abacavir or dolutegravir. Therefore, never restart TRIUMEQ or any other abacavir- or dolutegravir-containing product in patients who have stopped therapy with TRIUMEQ due to a hypersensitivity reaction.

5.2 Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues and other antiretrovirals. See full prescribing information for ZIAGEN (abacavir) and EPIVIR® (lamivudine). Treatment with TRIUMEQ should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).

5.3 Patients with Hepatitis B or C Virus Co-infection

Effects on Serum Liver Biochemistries: Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of TRIUMEQ [see Adverse Reactions (6.1)]. See full prescribing information for TIVICAY (dolutegravir). 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 TRIUMEQ are recommended in patients with underlying hepatic disease such as hepatitis B or C.

<u>Posttreatment exacerbations of Hepatitis:</u> Clinical and laboratory evidence of exacerbations of hepatitis have occurred after discontinuation of lamivudine. See full prescribing information for EPIVIR (lamivudine). Patients should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment.

Emergence of Lamivudine-resistant HBV: Safety and efficacy of lamivudine have not been established for treatment of chronic hepatitis B in subjects dually infected with HIV-1 and HBV. Emergence of hepatitis B virus variants associated with resistance to lamivudine has also been reported in HIV-1-infected subjects who have received lamivudine-containing antiretroviral regimens in the presence of concurrent infection with hepatitis B virus. See full prescribing information for EPIVIR (lamivudine).

5.4 Use with Interferon- and Ribavirin-based Regimens

Patients receiving interferon alfa with or without ribavirin and TRIUMEQ should be closely monitored for treatment-associated toxicities, especially hepatic decompensation. See full prescribing information for EPIVIR (lamivudine). Discontinuation of TRIUMEQ should be considered as medically appropriate. Dose reduction or discontinuation of interferon alfa, ribavirin, or both should also be considered if worsening clinical toxicities are observed, including hepatic decompensation (e.g., Child-Pugh greater than 6) (see full prescribing information for interferon and ribavirin).

5.5 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including TRIUMEQ. 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.

5.6 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.

5.7 Myocardial Infarction

In a published prospective, observational, epidemiological trial designed to investigate the rate of myocardial infarction (MI) in patients on combination antiretroviral therapy, the use of abacavir within the previous 6 months was correlated with an increased risk of MI. In a sponsor-conducted pooled analysis of clinical trials, no excess risk of MI was observed in abacavir-treated subjects as compared with control subjects. In totality, the available data from the observational cohort and from clinical trials are inconclusive.

As a precaution, the underlying risk of coronary heart disease should be considered when prescribing antiretroviral therapies, including abacavir, and action taken to minimize all modifiable risk factors (e.g., hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, smoking).

5.8 Related Products that are Not Recommended

TRIUMEQ contains fixed doses of an INSTI (dolutegravir) and 2 nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (abacavir and lamivudine); concomitant administration of TRIUMEQ with other products containing abacavir or lamivudine is not recommended.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in other sections of the labeling:

- Serious and sometimes fatal hypersensitivity reaction [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)].
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)].
- Effects on serum liver biochemistries in patients with hepatitis B or C co-infection [see Warnings and Precautions (5.3)].
- Exacerbations of hepatitis B [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3)].

- Hepatic decompensation in patients co-infected with HIV-1 and Hepatitis C [see Warnings and Precautions (5.4)].
- Immune reconstitution syndrome [see Warnings and Precautions (5.5)].
- Fat redistribution [see Warnings and Precautions (5.6)].
- Myocardial infarction [see Warnings and Precautions (5.7)].

6.1 Clinical Trials Experience

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 clinical practice.

<u>Treatment-emergent Adverse Drug Reactions (ADRs):</u> The safety assessment of TRIUMEQ is primarily based on the analyses of data from a randomized, international, multicenter, double-blind, active-controlled trial, SINGLE (ING114467) and supported by data in treatment-experienced, INSTI-naïve subjects from SAILING (ING111762) and by data from other treatment-naïve trials. See full prescribing information for TIVICAY.

Treatment-naïve Subjects: In SINGLE, 833 adult subjects were randomized and received at least one dose of either dolutegravir (TIVICAY) 50 mg with fixed-dose abacavir sulfate and lamivudine (EPZICOM®) once daily (n = 414) or fixed-dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir (ATRIPLA®) once daily (n = 419). Through 96 weeks, the rate of adverse events leading to discontinuation was 3% in subjects receiving TIVICAY + EPZICOM and 12% in subjects receiving ATRIPLA once daily.

Treatment-emergent ADRs of moderate to severe intensity observed in at least 2% of subjects in either treatment arm of SINGLE are provided in Table 2.

Table 2. Treatment-emergent Adverse Drug Reactions of at Least Moderate Intensity (Grades 2 to 4) and at Least 2% Frequency in Treatment-naïve Subjects in SINGLE (Week 96 Analysis)

Adverse Reaction	TIVICAY + EPZICOM Once Daily (N = 414)	ATRIPLA Once Daily (N = 419)
Psychiatric		
Insomnia	3%	2%
Depression	1%	2%
Abnormal dreams	<1%	2%
Nervous System		
Dizziness	<1%	5%
Headache	2%	2%
Gastrointestinal		
Nausea	<1%	3%
Diarrhea	<1%	2%

Adverse Reaction	TIVICAY + EPZICOM Once Daily (N = 414)	ATRIPLA Once Daily (N = 419)
General Disorders		
Fatigue	2%	2%
Skin and Subcutaneous Tissue		
Rasha	<1%	6%
Ear and Labyrinth		
Vertigo	0	2%

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

Treatment-experienced Subjects: SAILING is an international, double-blind trial in INSTI-naïve, antiretroviral treatment-experienced adult subjects. Subjects 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 48 weeks, the rate of adverse events leading to discontinuation was consistent with that seen in the overall treatment-naïve patient population. See full prescribing information for TIVICAY.

The ADRs observed in the subset of subjects who received TIVICAY + EPZICOM were generally consistent with those seen in the overall treatment-naïve patient population.

<u>Less Common Adverse Reactions Observed in Clinical Trials:</u> The following adverse reactions occurred in less than 2% of treatment-naïve or treatment-experienced subjects in any one trial. These events have been included because of their seriousness and/or assessment of potential causal relationship.

Gastrointestinal Disorders: Abdominal pain, abdominal distention, abdominal discomfort, dyspepsia, flatulence, gastroesophageal reflux disease, upper abdominal pain, vomiting.

General Disorders: Fever, lethargy. Hepatobiliary Disorders: Hepatitis.

Metabolism and Nutrition Disorders: Anorexia, hypertriglyceridemia.

Musculoskeletal Disorders: Arthralgia, myositis.

Nervous: Somnolence.

Psychiatric: Nightmare and sleep disorder.

Renal and Urinary Disorders: Renal impairment.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Pruritus.

<u>Laboratory Abnormalities:</u> *Treatment-naïve Subjects:* Selected laboratory abnormalities (Grades 2 to 4) with a worsening grade from baseline and representing the worst-grade toxicity in at least 2% of subjects in SINGLE are presented in Table 3. The mean change from baseline observed for selected lipid values is presented in Table 4.

Table 3. Selected Laboratory Abnormalities (Grades 2 to 4) in Treatment-naïve Subjects in

SINGLE (Week 96 Analysis)

Silver (Week 70 Marysis)	TIVICAY + EPZICOM Once Daily	ATRIPLA Once Daily
Laboratory Abnormality	(N = 414)	(N = 419)
ALT		,
Grade 2 (>2.5-5.0 x ULN)	2%	5%
Grade 3 to 4 (>5.0 x ULN)	<1%	<1%
AST		
Grade 2 (>2.5-5.0 x ULN)	3%	3%
Grade 3 to 4 (>5.0 x ULN)	<1%	3%
Creatine kinase		
Grade 2 (6.0-9.9 x ULN)	4%	1%
Grade 3 to 4 (≥10.0 x ULN)	5%	7%
Hyperglycemia		
Grade 2 (126-250 mg/dL)	7%	5%
Grade 3 (>250 mg/dL)	2%	<1%
Lipase		
Grade 2 (>1.5-3.0 x ULN)	9%	9%
Grade 3 to 4 (>3.0 ULN)	4%	3%
Total neutrophils		
Grade 2 (0.75-0.99 x 10 ⁹)	3%	5%
Grade 3 to 4 ($< 0.75 \times 10^9$)	2%	3%

ULN = Upper limit of normal.

Table 4. Mean Change from Baseline in Fasted Lipid Values in Treatment-naïve Subjects in SINGLE (Week 96 Analysis^a)

	TIVICAY + EPZICOM	ATRIPLA
	Once Daily	Once Daily
Lipid	(N=414)	(N=419)
Cholesterol (mg/dL)	23.2	28.0
HDL cholesterol (mg/dL)	5.2	7.4
LDL cholesterol (mg/dL)	14.5	18.0
Triglycerides (mg/dL)	17.2	17.4

^a Subjects on lipid-lowering agents at baseline were excluded from these analyses (TIVICAY n = 30 and ATRIPLA n = 27). Fifty-five 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 (SINGLE: TIVICAY n = 25 and ATRIPLA: n = 30).

Treatment-experienced Subjects: Laboratory abnormalities observed in SAILING were generally similar compared with observations seen in the treatment-naïve trials.

Hepatitis C Virus Co-infection: In SINGLE, the pivotal Phase 3 trial, subjects with hepatitis C virus co-infection were permitted to enroll provided that baseline liver chemistry tests did not exceed 5 times the upper limit of normal; subjects with hepatitis B co-infection were excluded. Overall, the safety profile in subjects with hepatitis C virus co-infection was similar to that observed in subjects without hepatitis C co-infection, although the rates of AST and ALT abnormalities were higher in the subgroup with hepatitis C virus co-infection for both treatment groups. Grades 2 to 4 ALT abnormalities in hepatitis C co-infected compared with HIV mono-infected subjects receiving TRIUMEQ were observed in 15% and 2% (vs. 24% and 4% of subjects treated with ATRIPLA), respectively [see Warnings and Precautions (5.3)]. See also full prescribing information for TIVICAY.

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 96 weeks. In SINGLE, a mean change from baseline of 0.14 mg per dL (range: -0.32 mg per dL to 0.59 mg per dL) was observed after 96 weeks of treatment. Creatinine increases were similar in treatment-experienced subjects.

<u>Abacavir Sulfate and Lamivudine:</u> Laboratory abnormalities observed in clinical trials of ZIAGEN (in combination with other antiretroviral treatment) were anemia, neutropenia, liver function test abnormalities, and elevations of CPK, blood glucose, and triglycerides. Additional laboratory abnormalities observed in clinical trials of EPIVIR (in combination with other antiretroviral treatment) were thrombocytopenia and elevated levels of bilirubin, amylase, and lipase.

6.2 Postmarketing Experience

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following adverse reactions have been identified during postmarketing use. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Abacavir and/or Lamivudine:

Digestive: Stomatitis.

Gastrointestinal: Pancreatitis.

General: Weakness.

Blood and Lymphatic Systems: Aplastic anemia, anemia (including pure red cell aplasia and severe anemias progressing on therapy), lymphadenopathy, splenomegaly.

Hypersensitivity: Sensitization reactions (including anaphylaxis), urticaria.

Metabolism and Nutrition Disorders: Hyperlactemia.

Musculoskeletal: Muscle weakness, CPK elevation, rhabdomyolysis.

Nervous: Paresthesia, peripheral neuropathy, seizures.

Respiratory: Abnormal breath sounds/wheezing.

Skin: Alopecia, erythema multiforme. Suspected Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) have been reported in patients receiving abacavir primarily in combination with medications known to be associated with SJS and TEN, respectively. Because of the overlap of clinical signs and symptoms between hypersensitivity to abacavir and SJS and TEN, and the possibility of multiple drug sensitivities in some patients, abacavir should be discontinued and not restarted in such cases.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Other Agents

In vitro, dolutegravir inhibited the renal organic cation transporters, OCT2 (IC₅₀ = 1.93 μ M) and multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1 (IC₅₀ = 6.34 μ M). In vivo, dolutegravir inhibits tubular secretion of creatinine by inhibiting OCT2 and potentially MATE1. Dolutegravir may increase plasma concentrations of drugs eliminated via OCT2 or MATE1 (dofetilide and metformin) [see Contraindications (4), Drug Interactions (7.3)].

In vitro, dolutegravir inhibited the basolateral renal transporters, organic anion transporter (OAT) 1 (IC $_{50}$ = 2.12 μ M) and OAT3 (IC $_{50}$ = 1.97 μ M). However, in vivo, dolutegravir did not alter the plasma concentrations of tenofovir or para-amino hippurate, substrates of OAT1 and OAT3.

In vitro, dolutegravir did not inhibit (IC $_{50}$ greater than 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), bile salt export pump (BSEP), organic anion transporter polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, or multidrug resistance protein (MRP)2, or MRP4. In vitro, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6, 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 concentrations and reduce the therapeutic effect of dolutegravir.

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

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

There were no drug-drug interaction trials conducted with the abacavir, dolutegravir, and lamivudine fixed-dose combination tablets.

Information regarding potential drug interactions with dolutegravir (Table 5) and abacavir are provided below. 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 Clinical Pharmacology (12.3).]

Table 5. Established and Other Potentially Significant Drug Interactions for Dolutegravir: Alterations in Dose May Be Recommended Based on Drug Interaction Trials or Predicted Interactions

interactions		1
Concomitant Drug		
Class:	Effect on	
Drug Name	Concentration	Clinical Comment
	HIV-1 Antiviral	Agents
Non-nucleoside reverse	↓Dolutegravir	Use of TRIUMEQ with etravirine
transcriptase inhibitor:		without coadministration of
Etravirine ^a		atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir,
		or lopinavir/ritonavir is not
		recommended.
Non-nucleoside reverse	↓Dolutegravir	Adjust dolutegravir dose to 50 mg twice
transcriptase inhibitor:		daily. An additional 50-mg dose of
Efavirenz ^a		dolutegravir should be taken, separated by 12 hours from TRIUMEQ.
Non-nucleoside reverse	Dolutogravin	
	↓Dolutegravir	Avoid coadministration with TRIUMEQ because there are insufficient data to
transcriptase inhibitor:		
Nevirapine		make dosing recommendations.
Protease inhibitor:	↓Dolutegravir	Adjust dolutegravir dose to 50 mg twice
Fosamprenavir/ritonavir ^a		daily. An additional dolutegravir 50-mg
Tipranavir/ritonavir ^a		dose should be taken, separated by
		12 hours from TRIUMEQ.
	Other Ag	ents
Oxcarbazepine	↓Dolutegravir	Avoid coadministration with TRIUMEQ

Concomitant Drug		
Class:	Effect on	
Drug Name	Concentration	Clinical Comment
Phenytoin		because there are insufficient data to
Phenobarbital		make dosing recommendations.
Carbamazepine		
St. John's wort		
(Hypericum perforatum)		
Medications containing	↓Dolutegravir	Administer TRIUMEQ 2 hours before or
polyvalent cations		6 hours after taking medications
(e.g., Mg or Al):		containing polyvalent cations.
Cation-containing		
antacids ^a or laxatives		
Sucralfate		
Buffered medications		
Oral calcium and iron	↓Dolutegravir	Administer TRIUMEQ 2 hours before or
supplements, including		6 hours after taking supplements
multivitamins		containing calcium or iron. Alternatively,
containing calcium or		TRIUMEQ and supplements containing
iron ^a		calcium or iron can be taken together
		with food.
Metformin	†Metformin	Consider metformin dose reductions
		when coadministered with TRIUMEQ.
Rifampin ^a	↓Dolutegravir	Adjust dolutegravir dose to 50 mg twice
		daily. An additional 50-mg dose of
		dolutegravir should be taken, separated
		by 12 hours from TRIUMEQ.

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

<u>Ethanol</u>: Abacavir: Abacavir has no effect on the pharmacokinetic properties of ethanol. Ethanol decreases the elimination of abacavir causing an increase in overall exposure [see Clinical Pharmacology (12.3)].

Methadone: Abacavir: The addition of methadone has no clinically significant effect on the pharmacokinetic properties of abacavir. In a trial of 11 HIV-1—infected subjects receiving methadone-maintenance therapy with 600 mg of abacavir twice daily (twice the currently recommended dose), oral methadone clearance increased [see Clinical Pharmacology (12.3)]. This alteration will not result in a methadone dose modification in the majority of patients; however, an increased methadone dose may be required in a small number of patients. The addition of methadone had no clinically significant effect on the pharmacokinetic properties of abacavir.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled trials in pregnant women. Reproduction studies with the components of TRIUMEQ have been performed in animals (see Dolutegravir, Abacavir, and Lamivudine sections below). Animal reproduction studies are not always predictive of human response. TRIUMEQ should be used during pregnancy only if the potential benefit outweigh the risks.

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

<u>Animal Data:</u> *Dolutegravir:* Reproduction studies performed in rats and rabbits at doses up to 50 times the human dose of 50 mg once daily have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to dolutegravir.

Oral administration of dolutegravir to pregnant rats at doses up to 1,000 mg per kg daily, approximately 50 times the 50-mg once-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 per kg daily, approximately 0.74 times the 50-mg once-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 per kg.

Abacavir: Studies in pregnant rats showed that abacavir is transferred to the fetus through the placenta. Fetal malformations (increased incidences of fetal anasarca and skeletal malformations) and developmental toxicity (depressed fetal body weight and reduced crown-rump length) were observed in rats at a dose which produced 28 times the human exposure for a dose of 600 mg based on AUC. Embryonic and fetal toxicities (increased resorptions, decreased fetal body weights) and toxicities to the offspring (increased incidence of stillbirth and lower body weights) occurred at half of the above-mentioned dose in separate fertility studies conducted in rats. In the rabbit, no developmental toxicity and no increases in fetal malformations occurred at doses that produced 7 times the human exposure at the recommended dose based on AUC.

Lamivudine: Studies in pregnant rats showed that lamivudine is transferred to the fetus through the placenta. Reproduction studies with orally administered lamivudine have been performed in rats and rabbits at doses producing plasma levels up to approximately 32 times the human exposure for a dose of 300 mg. No evidence of teratogenicity due to lamivudine was observed. Evidence of early embryolethality was seen in the rabbit at exposure levels similar to those observed in humans, but there was no indication of this effect in the rat at plasma levels up to 32 times those in humans.

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.

Because of both the potential for HIV-1 transmission and the potential for serious adverse reactions in nursing infants, instruct **mothers not to breastfeed**.

<u>Dolutegravir:</u> 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 breast milk.

Abacavir: Abacavir is excreted in the milk of lactating rats.

Lamivudine: Lamivudine is excreted in human breast milk.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of TRIUMEQ in pediatric patients have not been established [see Clinical Pharmacology (12.3)].

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of abacavir, dolutegravir, or lamivudine did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, caution should be exercised in the administration of TRIUMEQ 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 Patients with Impaired Renal Function

TRIUMEQ is not recommended for patients with impaired renal function (creatinine clearance less than 50 mL per min) because TRIUMEQ is a fixed-dose combination and the dosage of the individual components cannot be adjusted. If a dose reduction of lamivudine, a component of TRIUMEQ, is required for patients with creatinine clearance less than 50 mL per min, then the individual components should be used [see Clinical Pharmacology (12.3)].

8.7 Patients with Impaired Hepatic Function

TRIUMEQ is a fixed-dose combination and the dosage of the individual components cannot be adjusted. If a dose reduction of abacavir, a component of TRIUMEQ, is required for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Score A), then the individual components should be used [see Clinical Pharmacology (12.3)].

The safety, efficacy, and pharmacokinetic properties of abacavir have not been established in patients with moderate (Child-Pugh Score B) or severe (Child-Pugh Score C) hepatic impairment; therefore, TRIUMEQ is contraindicated in these patients.

10 OVERDOSAGE

There is no known specific treatment for overdose with TRIUMEQ. If overdose occurs, the patient should be monitored and standard supportive treatment applied as required.

<u>Dolutegravir</u>: As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

<u>Abacavir:</u> It is not known whether abacavir can be removed by peritoneal dialysis or hemodialysis.

<u>Lamivudine</u>: Because a negligible amount of lamivudine was removed via (4-hour) hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, and automated peritoneal dialysis, it is not known if continuous hemodialysis would provide clinical benefit in a lamivudine overdose event. If overdose occurs, the patient should be monitored, and standard supportive treatment applied as required.

11 DESCRIPTION

<u>TRIUMEQ</u>: TRIUMEQ contains an INSTI (dolutegravir) and 2 nucleoside analogues (abacavir and lamivudine) with inhibitory activity against HIV.

Each film-coated tablet contains abacavir sulfate equivalent to 600 mg of abacavir, dolutegravir sodium equivalent to 50 mg of dolutegravir, and 300 mg of lamivudine. TRIUMEQ tablets are purple, biconvex, oval, debossed with "572 Tri" on one side and contain the inactive ingredients D-mannitol, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, and sodium starch glycolate. The tablet film-coating (OPADRY® II Purple 85F90057) contains the inactive ingredients iron oxide black, iron oxide red, macrogol/PEG, polyvinyl alcohol–part hydrolyzed, talc, and titanium oxide.

Abacavir: The chemical name of abacavir sulfate is (1S,cis)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol sulfate (salt) (2:1). It has a molecular formula of $(C_{14}H_{18}N_6O)_2$ • H_2SO_4 and a molecular weight of 670.76 g per mol. It has the following structural formula:

Abacavir sulfate is a white to off-white solid and is soluble in water.

<u>Dolutegravir:</u> 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 per mol. It has the following structural formula:

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

<u>Lamivudine</u>: The chemical name of lamivudine is (2R,cis)-4-amino-1-(2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-one. Lamivudine is the (-)enantiomer of a dideoxy analogue of cytidine. Lamivudine has also been referred to as <math>(-)2',3'-dideoxy, 3'-thiacytidine. It has a molecular formula of $C_8H_{11}N_3O_3S$ and a molecular weight of 229.3 g per mol. It has the following structural formula:

Lamivudine is a white to off-white crystalline solid and is soluble in water.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

12.2 Pharmacodynamics

<u>Effects on Electrocardiogram:</u> A thorough QT trial has been conducted for dolutegravir. Neither the effects of abacavir nor lamivudine as single entities or the combination of abacavir, dolutegravir, and lamivudine on the QT interval have been evaluated.

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). Dolutegravir 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, iohexol) or effective renal plasma flow (determined by the clearance of probe drug, para-amino hippurate) compared with the placebo.

12.3 Pharmacokinetics

<u>Pharmacokinetics in Adults:</u> One TRIUMEQ tablet was bioequivalent to one dolutegravir (TIVICAY) tablet (50 mg) plus one abacavir and lamivudine fixed-dose combination tablet (EPZICOM) under fasted conditions in healthy subjects (n = 62).

Abacavir: Following oral administration, abacavir is rapidly absorbed and extensively distributed. After oral administration of a single dose of 600 mg of abacavir in 20 subjects, C_{max} was 4.26 ± 1.19 mcg per mL (mean \pm SD) and AUC $_{\infty}$ was 11.95 ± 2.51 mcg•hour per mL. Binding of abacavir to human plasma proteins is approximately 50% and was independent of concentration. Total blood and plasma drug-related radioactivity concentrations are identical, demonstrating that abacavir readily distributes into erythrocytes. The primary routes of elimination of abacavir are metabolism by alcohol dehydrogenase to form the 5'-carboxylic acid and glucuronyl transferase to form the 5'-glucuronide. In single-dose trials, the observed elimination half-life ($t_{1/2}$) was 1.54 ± 0.63 hours. After intravenous administration, total clearance was 0.80 ± 0.24 L per hour per kg (mean \pm SD).

Dolutegravir: 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 h} ranging from 1.2 to 1.5. Dolutegravir is a P-glycoprotein substrate in vitro. The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established. Dolutegravir is highly bound (greater than or equal to 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 (Vd/F) following 50-mg once-daily administration is estimated at 17.4 L based on a population pharmacokinetic analysis.

Dolutegravir is primarily metabolized via UGT1A1 with some contribution from CYP3A. After a single oral dose of [\frac{14}{C}] dolutegravir, 53% of the total oral dose is excreted unchanged in the feces. Thirty-one percent of the total oral dose is excreted in the 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 less than 1% of the dose. Dolutegravir has a terminal half-life of approximately 14 hours and an apparent clearance (CL/F) of 1.0 L per hour based on population pharmacokinetic analyses.

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.

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

	50 mg Once Daily
Parameter	Geometric Mean (%CV)
$AUC_{(0-24)}(mcg \bullet h/mL)$	53.6 (27)
C _{max} (mcg/mL)	3.67 (20)
C _{min} (mcg/mL)	1.11 (46)

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 per mL (range: 4 ng per mL to 23.2 ng per mL) 2 to 6 hours postdose after 2 weeks of treatment. The clinical relevance of this finding has not been established.

Lamivudine: Following oral administration, lamivudine is rapidly absorbed and extensively distributed. After multiple-dose oral administration of lamivudine 300 mg once daily for 7 days to 60 healthy subjects, steady-state C_{max} ($C_{max,ss}$) was 2.04 ± 0.54 mcg per mL (mean \pm SD) and the 24-hour steady-state AUC (AUC_{24,ss}) was 8.87 ± 1.83 mcg•hour per mL. Binding to plasma protein is low. Approximately 70% of an intravenous dose of lamivudine is recovered as unchanged drug in the urine. Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. In humans, the only known metabolite is the trans-sulfoxide metabolite (approximately 5% of an oral dose after 12 hours). In most single-dose trials in HIV-1–infected subjects, HBV-infected subjects, or healthy subjects with serum sampling for 24 hours after dosing, the observed mean elimination half-life ($t_{1/2}$) ranged from 5 to 7 hours. In HIV-1–infected subjects, total clearance was 398.5 ± 69.1 mL per min (mean \pm SD).

Effect of Food on Oral Absorption: TRIUMEQ may be taken with or without food. Overall, when compared with fasted conditions, administration of TRIUMEQ to healthy adult subjects with a high-fat meal (53% fat, 869 calories) resulted in decreased C_{max} for abacavir and increased C_{max} and AUC for dolutegravir. Lamivudine exposures were not affected by food. With a high-fat meal, the C_{max} of abacavir decreased 23% and the C_{max} and AUC of dolutegravir increased 37% and 48%, respectively.

<u>Special Populations:</u> Renal Impairment: The effect of renal impairment on the combination of abacavir, dolutegravir, and lamivudine has not been evaluated.

Abacavir: The pharmacokinetic properties of abacavir have not been determined in patients with impaired renal function.

Dolutegravir: In a trial comparing 8 subjects with severe renal impairment (CrCl less than 30 mL per min) with 8 matched healthy controls, AUC, C_{max} , and C_{24} 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 indicated that mild and moderate renal impairment had no clinically relevant effect on the exposure of dolutegravir.

Lamivudine: The pharmacokinetic properties of lamivudine have been determined in a small group of HIV-1–infected adults with impaired renal function (Table 7).

Table 7. Pharmacokinetic Parameters (Mean \pm SD) After a Single 300-mg Oral Dose of Lamivudine in 3 Groups of Adults with Varying Degrees of Renal Function

	Creatinine Clearance Criterion (Number of Subjects) >60 mL/min (n = 6) (n = 4) (n = 6)			
Parameter				
Creatinine clearance (mL/min)	111 ± 14	28 ± 8	6 ± 2	
C _{max} (mcg/mL)	2.6 ± 0.5	3.6 ± 0.8	5.8 ± 1.2	
AUC∞ (mcg•h/mL)	11.0 ± 1.7	48.0 ± 19	157 ± 74	
Cl/F (mL/min)	464 ± 76	114 ± 34	36 ± 11	

Hepatic Impairment: The effect of hepatic impairment on the combination of abacavir, dolutegravir, and lamivudine has not been evaluated.

Abacavir: The pharmacokinetics of abacavir have been studied in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5 to 6). Results showed that there was a mean increase of 89% in the abacavir AUC and an increase of 58% in the half-life of abacavir after a single dose of 600 mg of abacavir. The AUCs of the metabolites were not modified by mild liver disease; however, the rates of formation and elimination of the metabolites were decreased. The safety, efficacy, and pharmacokinetics of abacavir have not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment.

Dolutegravir: 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. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C) on the pharmacokinetics of dolutegravir has not been studied.

Lamivudine: The pharmacokinetic properties of lamivudine have been determined in adults with impaired hepatic function. Pharmacokinetic parameters were not altered by diminishing hepatic function. Safety and efficacy of lamivudine have not been established in the presence of decompensated liver disease.

Pediatric Patients: The pharmacokinetics of the combination of abacavir, dolutegravir, and lamivudine in pediatric subjects have not been established.

Geriatric Patients: Population analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials indicated age had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of dolutegravir. The pharmacokinetics of abacavir or lamivudine have not been studied in subjects older than 65 years.

Gender: There are no significant or clinically relevant gender differences in the pharmacokinetics of the individual components (dolutegravir, abacavir, or lamivudine) based on the available information that was analyzed for each of the individual components.

Race: There are no significant or clinically relevant racial differences in pharmacokinetics of the individual components (dolutegravir, abacavir, or lamivudine) based on the available information that was analyzed for each of the individual components.

<u>Drug Interactions:</u> The drug interaction trials described were conducted with dolutegravir, abacavir, and/or lamivudine as single entities; no drug interaction trials have been conducted using the combination of abacavir, dolutegravir, and lamivudine. No clinically significant drug interactions are expected between dolutegravir, abacavir, and lamivudine.

Dosing recommendations as a result of established and other potentially significant drugdrug interactions with dolutegravir or abacavir are provided in Section 7.3 [see Drug Interactions (7)].

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

Drugs

Coadministered	Dose of		Geometric Mean Ratio (90% CI) of Pharmacokinetic Parameters of Coadministered Drug with/without Dolutegravir No Effect = 1.00		imeters of rug gravir
Drug(s) and Dose(s)	Dolutegravir	n	C_{max}	AUC	C_{τ} or C_{24}
Ethinyl estradiol	50 mg	15	0.99	1.03	1.02
0.035 mg	twice daily	13	(0.91 to 1.08)	(0.96 to 1.11)	(0.93 to 1.11)
Methadone	50 mg	11	1.00	0.98	0.99
16 to 150 mg	twice daily	11	(0. 94 to 1.06)	(0.91 to 1.06)	(0.91 to 1.07)
Midazolam	25 mg	10	_	0.95	
3 mg	once daily	10		(0.79 to 1.15)	
Norelgestromin	50 mg	15	0.89	0.98	0.93
0.25 mg	twice daily	13	(0.82 to 0.97)	(0.91 to 1.04)	(0.85 to 1.03)
Rilpivirine	50 mg	16	1.10	1.06	1.21
25 mg once daily	once daily	10	(0.99 to 1.22)	(0.98 to 1.16)	(1.07 to 1.38)
Tenofovir disoproxil	50 mg		1.09	1.12	1.19
fumarate	once daily	15	(0.97 to 1.23)	(1.01 to 1.24)	(1.04 to 1.35)
300 mg once daily					

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

Dolutegravir

Dolutegravir		1	~	M D 0 0	00/ (CT) - 6
Coadministered Drug(s)	Dose of		Geometric Mean Ratio (90% CI) of Dolutegravir Pharmacokinetic Parameter with/without Coadministered Drugs No Effect = 1.00		ic Parameters ered Drugs
and Dose(s)	Dolutegravir	n	C _{max}	AUC	C _T or C ₂₄
Atazanavir	30 mg	12	1.50	1.91	2.80
400 mg once daily	once daily		(1.40 to 1.59)	(1.80 to 2.03)	(2.52 to 3.11)
Atazanavir/ritonavir	30 mg	12	1.34	1.62	2.21
300/100 mg once daily	once daily		(1.25 to 1.42)	(1.50 to 1.74)	(1.97 to 2.47)
Tenofovir	50 mg	15	0.97	1.01	0.92
300 mg once daily	once daily		(0.87 to 1.08)	(0.91 to 1.11)	(0.82 to 1.04)
Darunavir/ritonavir	30 mg	15	0.89	0.78	0.62
600/100 mg twice daily	once daily		(0.83 to 0.97)	(0.72 to 0.85)	(0.56 to 0.69)
Efavirenz	50 mg	12	0.61	0.43	0.25
600 mg once daily	once daily		(0.51 to 0.73)	(0.35 to 0.54)	(0.18 to 0.34)
Etravirine	50 mg	16	0.48	0.29	0.12
200 mg twice daily	once daily		(0.43 to 0.54)	(0.26 to 0.34)	(0.09 to 0.16)
Etravirine +	50 mg	9	0.88	0.75	0.63
darunavir/ritonavir	once daily		(0.78 to 1.00)	(0.69 to 0.81)	(0.52 to 0.76)
200 mg + 600/100 mg					
twice daily					
Etravirine +	50 mg	8	1.07	1.11	1.28
lopinavir/ritonavir	once daily		(1.02 to 1.13)	(1.02 to 1.20)	(1.13 to 1.45)
200 mg + 400/100 mg					
twice daily					
Fosamprenavir/ritonavir	50 mg	12	0.76	0.65	0.51
700 mg /100 mg twice	once daily		(0.63 to 0.92)	(0.54 to 0.78)	(0.41 to 0.63)
daily					
Lopinavir/ritonavir	30 mg	15	1.00	0.97	0.94
400/100 mg twice daily	once daily		(0.94 to 1.07)	(0.91 to 1.04)	(0.85 to 1.05)
Antacid (Maalox®)	50 mg	16	0.28	0.26	0.26
simultaneous	single dose		(0.23 to 0.33)	(0.22 to 0.32)	(0.21 to 0.31)
administration					
Antacid (Maalox®)	50 mg	16	0.82	0.74	0.70
2 h after dolutegravir	single dose		(0.69 to 0.98)	(0.62 to 0.90)	(0.58 to 0.85)
Calcium carbonate 1,200 mg	50 mg	12	0.63	0.61	0.61
simultaneous	single dose		(0.50 to 0.81)	(0.47 to 0.80)	(0.47 to 0.80)
administration (fasted)					
Calcium carbonate 1,200 mg	_	11	1.07	1.09	1.08
simultaneous	single dose		(0.83 to 1.38)	(0.84 to 1.43)	(0.81 to 1.42)
administration (fed)					
Calcium carbonate 1,200 mg	_	11	1.00	0.94	0.90
2 h after dolutegravir	single dose		(0.78 to 1.29)	(0.72 to 1.23)	(0.68 to 1.19)

Coadministered Drug(s)	Dose of		Geometric Mean Ratio (90% CI) of Dolutegravir Pharmacokinetic Parameters with/without Coadministered Drugs No Effect = 1.00		ic Parameters red Drugs
and Dose(s)	Dolutegravir	n	C_{max}	AUC	C_{τ} or C_{24}
Ferrous fuarate 324 mg	50 mg	11	0.43	0.46	0.44
simultaneous	single dose		(0.35 to 0.52)	(0.38 to 0.56)	(0.36 to 0.54)
administration (fasted)					
Ferrous fuarate 324 mg	50 mg	11	1.03	0.98	1.00
simultaneous	single dose		(0.84 to 1.26)	(0.81 to 1.20)	(0.81 to 1.23)
administration (fed)					
Ferrous fuarate 324 mg	50 mg	10	0.99	0.95	0.92
2 h after dolutegravir	single dose		(0.81 to 1.21)	(0.77 to 1.15)	(0.74 to 1.13)
Multivitamin (One-A-Day®)	50 mg	16	0.65	0.67	0.68
simultaneous	single dose		(0.54 to 0.77)	(0.55 to 0.81)	(0.56 to 0.82)
administration					
Omeprazole	50 mg	12	0.92	0.97	0.95
40 mg once daily	single dose		(0.75 to 1.11)	(0.78 to 1.20)	(0.75 to 1.21)
Prednisone	50 mg	12	1.06	1.11	1.17
60 mg once daily with	once daily		(0.99 to 1.14)	(1.03 to 1.20)	(1.06 to 1.28)
taper					
Rifampin ^a	50 mg	11	0.57	0.46	0.28
600 mg once daily	twice daily		(0.49 to 0.65)	(0.38 to 0.55)	(0.23 to 0.34)
Rifampin ^b	50 mg	11	1.18	1.33	1.22
600 mg once daily	twice daily		(1.03 to 1.37)	(1.15 to 1.53)	(1.01 to 1.48)
Rifabutin	50 mg	9	1.16	0.95	0.70
300 mg once daily	once daily		(0.98 to 1.37)	(0.82 to 1.10)	(0.57 to 0.87)
Rilpivirine	50 mg	16	1.13	1.12	1.22
25 mg once daily	once daily		(1.06 to 1.21)	(1.05 to 1.19)	(1.15 to 1.30)
Tipranavir/ritonavir	50 mg	14	0.54	0.41	0.24
500/200 mg twice daily	once daily		(0.50 to 0.57)	(0.38 to 0.44)	(0.21 to 0.27)
Telaprevir	50 mg	15	1.18	1.25	1.40
750 mg every 8 hours	once daily		(1.11 to 1.26)	(1.19 to 1.31)	(1.29 to 1.51)
Boceprevir	50 mg	13	1.05	1.07	1.08
800 mg every 8 hours	once daily		(0.96 to 1.15)	(0.95 to 1.20)	(0.91 to 1.28)

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

Abacavir or Lamivudine: The drug interactions described are based on trials conducted with abacavir or lamivudine as single entities.

Interferon Alfa: There was no significant pharmacokinetic interaction between lamivudine and interferon alfa in a trial of 19 healthy male subjects.

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

Methadone: In a trial of 11 HIV-1-infected subjects receiving methadone-maintenance therapy (40 mg and 90 mg daily), with 600 mg of abacavir twice daily (twice the currently recommended dose), oral methadone clearance increased 22% (90% CI: 6% to 42%) [see Drug Interactions (7.3)].

Ribavirin: In vitro data indicate ribavirin reduces phosphorylation of lamivudine, stavudine, and zidovudine. However, no pharmacokinetic (e.g., plasma concentrations or intracellular triphosphorylated active metabolite concentrations) or pharmacodynamic (e.g., loss of HIV-1/HCV virologic suppression) interaction was observed when ribavirin and lamivudine (n = 18), stavudine (n = 10), or zidovudine (n = 6) were coadministered as part of a multi-drug regimen to HIV-1/HCV co-infected subjects [see Warnings and Precautions (5.4)].

Abacavir, Lamivudine, Zidovudine: Fifteen HIV-1–infected subjects were enrolled in a crossover-designed drug interaction trial evaluating single doses of abacavir (600 mg), lamivudine (150 mg), and zidovudine (300 mg) alone or in combination. Analysis showed no clinically relevant changes in the pharmacokinetics of abacavir with the addition of lamivudine or zidovudine or the combination of lamivudine and zidovudine. Lamivudine exposure (AUC decreased 15%) and zidovudine exposure (AUC increased 10%) did not show clinically relevant changes with concurrent abacavir.

Lamivudine and Zidovudine: No clinically significant alterations in lamivudine or zidovudine pharmacokinetics were observed in 12 asymptomatic HIV-1-infected adult patients given a single dose of zidovudine (200 mg) in combination with multiple doses of lamivudine (300 mg every 12 h).

The effects of other coadministered drugs on abacavir or lamivudine are provided in Table 10.

Table 10. Effect of Coadministered Drugs on Abacavir or Lamivudine

Coadministered			Concentrations of Abacavir or Lamivudine		Concentration of Coadministered
Drug and Dose	Drug and Dose	n	AUC	Variability	Drug
Ethanol	Abacavir	24	↑41%	90% CI:	\leftrightarrow^a
0.7 g/kg	Single 600 mg			35% to 48%	
Nelfinavir	Lamivudine	11	↑10%	95% CI:	\leftrightarrow
750 mg every 8 h x 7	Single 150 mg			1% to 20%	
to 10 days					
Trimethoprim 160 mg/	Lamivudine	14	↑43%	90% CI:	\leftrightarrow
Sulfamethoxazole	Single 300 mg			32% to 55%	
800 mg daily x					
5 days					

 $[\]uparrow$ = Increase; \leftrightarrow = no significant change; AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval.

^a The drug-drug interaction was only evaluated in males.

12.4 Microbiology

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

Abacavir: Abacavir is a carbocyclic synthetic nucleoside analogue. Abacavir is converted by cellular enzymes to the active metabolite, carbovir triphosphate (CBV-TP), an analogue of deoxyguanosine-5'-triphosphate (dGTP). CBV-TP inhibits the activity of HIV-1 reverse transcriptase (RT) both by competing with the natural substrate dGTP and by its incorporation into viral DNA.

Lamivudine: Lamivudine is a synthetic nucleoside analogue. Intracellularly lamivudine is phosphorylated to its active 5'-triphosphate metabolite, lamivudine triphosphate (3TC-TP). The principal mode of action of 3TC-TP is inhibition of RT via DNA chain termination after incorporation of the nucleotide analogue.

Antiviral Activity in Cell Culture: Dolutegravir: Dolutegravir exhibited antiviral activity against laboratory strains of wild-type HIV-1 with mean concentration of drug necessary to effect viral replication by 50 percent (EC_{50}) values of 0.5 nM (0.21 ng per mL) to 2.1 nM (0.85 ng per mL) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and MT-4 cells. Dolutegravir exhibited antiviral activity against 13 clinically diverse clade B isolates with a median EC_{50} value of 0.54 nM (range: 0.41 to 0.60 nM) in a viral 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 with median EC_{50} values of 0.18 nM (n = 3, range: 0.09 to 0.5 nM), 0.08 nM (n = 5, range: 0.05 to 2.14 nM) 0.12 nM (n = 4, range: 0.05 to 0.51 nM), 0.17 nM (n = 3, range: 0.16 to 0.35 nM), 0.24 nM (n = 3, range: 0.09 to 0.32 nM), 0.17 nM (range: 0.07 to 0.44 nM), 0.2 nM (n = 3, range: 0.02 to 0.87 nM), and 0.42 nM (n = 3, range: 0.41 to 1.79 nM) for clades A, B, C, D, E, F, and G, and group O viruses, respectively. Dolutegravir EC_{50} values against three HIV-2 clinical isolates in PBMC assays ranged from 0.09 nM to 0.61 nM.

Abacavir: The antiviral activity of abacavir against HIV-1 was assessed in a number of cell lines including in primary monocytes/macrophages and PBMCs. EC₅₀ values ranged from 3.7 to 5.8 μM (1 μM = 0.28 mcg per mL) and 0.07 to 1.0 μM against HIV-1_{IIIB} and HIV-1_{BaL}, respectively, and was 0.26 ± 0.18 μM against 8 clinical isolates. The median EC₅₀ values of abacavir were 344 nM (range: 14.8 to 676 nM), 16.9 nM (range: 5.9 to 27.9 nM), 8.1 nM (range: 1.5 to 16.7 nM), 356 nM (range: 35.7 to 396 nM), 105 nM (range: 28.1 to 168 nM), 47.6 nM (range: 5.2 to 200 nM), 51.4 nM (range: 7.1 to 177 nM), and 282 nM (range: 22.4 to 598 nM) against HIV-1 clades A-G and group O viruses (n = 3 except n = 2 for clade B), respectively. The EC₅₀ values against HIV-2 isolates (n = 4), ranged from 0.024 to 0.49 μM.

Lamivudine: The antiviral activity of lamivudine against HIV-1 was assessed in a number of cell lines including monocytes and PBMCs using standard susceptibility assays. EC₅₀

values were in the range of 0.003 to 15 μ M (1 μ M = 0.23 mcg per mL). The median EC₅₀ values of lamivudine were 60 nM (range: 20 to 70 nM), 35 nM (range: 30 to 40 nM), 30 nM (range: 20 to 90 nM), 20 nM (range: 3 to 40 nM), 30 nM (range: 1 to 60 nM), 30 nM (range: 20 to 70 nM), 30 nM (range: 3 to 70 nM), and 30 nM (range: 20 to 90 nM) against HIV-1 clades A-G and group O viruses (n = 3 except n = 2 for clade B) respectively. The EC₅₀ values against HIV-2 isolates (n = 4) from 0.003 to 0.120 μ M in PBMCs.

Antiviral Activity in Combination with Other Antiviral Agents: Neither dolutegravir, abacavir, nor lamivudine were antagonistic to all tested anti-HIV agents. See full prescribing information for ZIAGEN (abacavir), TIVICAY (dolutegravir), and EPIVIR (lamivudine).

Resistance in Cell Culture: Dolutegravir: 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.

Abacavir and Lamivudine: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to the combination of abacavir and lamivudine have been selected in cell culture with amino acid substitutions M184V/I, K65R, L74V, and Y115F in HIV-1 RT. Substitution at M184I or V causes high-level resistance to lamivudine and approximately 2-fold decreased susceptibility to abacavir. Substitutions K65R, L74M, or Y115F with M184I or V conferred a 7-fold to 8-fold reduction in abacavir susceptibility, and combinations of three substitutions were required to confer more than an 8-fold reduction in susceptibility.

Resistance in Clinical Subjects: Dolutegravir: No subjects in the treatment arm receiving dolutegravir + EPZICOM of SINGLE (treatment-naïve trial) had a detectable decrease in susceptibility to dolutegravir or background NRTIs in the resistance analysis subset (n = 9 with HIV-1 RNA greater than 400 copies per mL at failure or last visit through Week 96 and having resistance data). One subject in SINGLE with 275 copies per mL HIV-1 RNA had a treatment-emergent integrase substitution (E157Q/P) detected at Week 24, but no corresponding decrease in dolutegravir susceptibility. No treatment-emergent genotypic resistance to abacavir and lamivudine, components of TRIUMEQ, was observed in the arm receiving dolutegravir + EPZICOM in the SINGLE trial.

Cross Resistance: Dolutegravir: The single INSTI-resistance substitutions T66K, I151L, and S153Y conferred a greater than 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 greater than 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.

Abacavir and Lamivudine: Cross-resistance has been observed among NRTIs. The combination of abacavir/lamivudine has demonstrated decreased susceptibility to viruses with

the substitutions K65R with or without the M184V/I substitution, viruses with L74V plus the M184V/I substitution, and viruses with thymidine analog mutations (TAMs: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219 E/R/H/Q/N) plus M184V. An increasing number of TAMs is associated with a progressive reduction in abacavir susceptibility.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

<u>Carcinogenicity</u>: *Dolutegravir*: Two-year carcinogenicity studies in mice and rats were conducted with dolutegravir. Mice were administered doses of up to 500 mg per kg, and rats were administered doses of up to 50 mg per 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 26-fold higher than those in humans at the recommended dose of 50 mg once daily. In rats, no increases in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest dose tested, resulting in dolutegravir AUC exposures 17-fold and 30-fold higher in males and females, respectively, than those in humans at the recommended dose of 50 mg once daily.

Abacavir: Abacavir was administered orally at 3 dosage levels to separate groups of mice and rats in 2-year carcinogenicity studies. Results showed an increase in the incidence of malignant and non-malignant tumors. Malignant tumors occurred in the preputial gland of males and the clitoral gland of females of both species, and in the liver of female rats. In addition, non-malignant tumors also occurred in the liver and thyroid gland of female rats. These observations were made at systemic exposures in the range of 7 to 28 times the human exposure at the recommended dose of 600 mg.

Lamivudine: Long-term carcinogenicity studies with lamivudine in mice and rats showed no evidence of carcinogenic potential at exposures up to 12 times (mice) and 57 times (rats) the human exposures at the recommended dose of 300 mg.

<u>Mutagenicity:</u> *Dolutegravir:* Dolutegravir was not genotoxic in the bacterial reverse mutation assay, mouse lymphoma assay, or in the in vivo rodent micronucleus assay.

Abacavir: Abacavir induced chromosomal aberrations both in the presence and absence of metabolic activation in an in vitro cytogenetic study in human lymphocytes. Abacavir was mutagenic in the absence of metabolic activation, although it was not mutagenic in the presence of metabolic activation in an L5178Y mouse lymphoma assay. Abacavir was clastogenic in males and not clastogenic in females in an in vivo mouse bone marrow micronucleus assay. Abacavir was not mutagenic in bacterial mutagenicity assays in the presence and absence of metabolic activation.

Lamivudine: Lamivudine was mutagenic in an L5178Y mouse lymphoma assay and clastogenic in a cytogenetic assay using cultured human lymphocytes. Lamivudine was not mutagenic in a microbial mutagenicity assay, in an in vitro cell transformation assay, in a rat micronucleus test, in a rat bone marrow cytogenetic assay, and in an assay for unscheduled DNA synthesis in rat liver.

<u>Impairment of Fertility:</u> Dolutegravir, abacavir, or lamivudine did not affect male or female fertility in rats at doses associated with exposures approximately 44, 9, or 112 times (respectively) higher than the exposures in humans at the doses of 50 mg, 600 mg, and 300 mg (respectively).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Myocardial degeneration was found in mice and rats following administration of abacavir for 2 years. The systemic exposures were equivalent to 7 to 21 times the expected systemic exposure in humans at a dose of 600 mg. The clinical relevance of this finding has not been determined.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Adult Subjects

The efficacy of TRIUMEQ is supported by data from a randomized, controlled trial in antiretroviral treatment-naïve subjects, SINGLE (ING114467) and other trials in treatment-naïve subjects. See full prescribing information for TIVICAY. The efficacy of dolutegravir, in combination with at least two active background regimens in treatment-experienced, INSTI-naïve subjects is supported by data from SAILING (ING111762) (refer to the prescribing information for TIVICAY).

<u>Treatment-naïve Subjects:</u> In SINGLE, 833 subjects were randomized and received at least 1 dose of either TIVICAY 50 mg once daily with fixed-dose abacavir and lamivudine (EPZICOM) or fixed-dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (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 greater than 100,000 copies per mL, and 53% had CD4+ cell count less than 350 cells per mm³; these characteristics were similar between treatment groups. Week 96 outcomes for SINGLE are provided in Table 11.

Table 11. Virologic Outcomes of Randomized Treatment in SINGLE at 96 Weeks (Snapshot Algorithm)

	TIVICAY + EPZICOM Once Daily (N = 414)	ATRIPLA Once Daily (N = 419)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	80%	72%
Treatment difference ^a	8.0% (95% CI: 2.3%, 13.8%)	
Virologic nonresponse ^b	7%	8%
No virologic data	12%	20%
Reasons		
Discontinued study/study drug due to adverse event or death ^c	3%	11%
Discontinued study/study drug for other reasons ^d	9%	8%
Missing data during window but on study	<1%	0

	TIVICAY + EPZICOM Once Daily (N = 414)	ATRIPLA Once Daily (N = 419)
Proportion (%) of Subjects with HIV-	1 KNA <50 copies/mL by 1	Basenne Category
Plasma viral load (copies/mL) ^e	0.50/	720/
≤100,000	85%	73%
>100,000	71%	72%
Gender		
Male	81%	75%
Female	76%	56%
Race		
White	79%	77%
African-American/African Heritage/Other	83%	62%

^a Adjusted for pre-specified stratification factors.

Treatment differences were maintained across baseline characteristics including CD4+ cell count, age, gender, and race. The adjusted mean changes in CD4+ cell counts from baseline were 325 cells per mm³ in the group receiving TIVICAY + EPZICOM and 281 cells per mm³ for the ATRIPLA group at 96 weeks. The adjusted difference between treatment arms and 95% CI was 44.0 cells per mm³ (14.3 cells per mm³, 73.6 cells per mm³) (adjusted for prespecified stratification factors: baseline HIV-1 RNA, baseline CD4+ cell count, and multiplicity).

<u>Treatment-experienced:</u> In SAILING, there were 715 subjects included in the efficacy and safety analyses (see full prescribing information for TIVICAY). At Week 48, 71% of subjects randomized to TIVICAY plus background regimen versus 64% of subjects randomized to raltegravir plus background regimen had HIV-1 RNA less than 50 copies per mL [treatment difference and 95% CI: 7.4% (0.7%, 14.2%)].

^b Includes subjects who discontinued prior to Week 96 for lack or loss of efficacy, and subjects who were HIV-1 RNA greater than or equal to 50 copies per mL in the Week 96 window.

^c Includes subjects who discontinued due to an adverse event or death at any time point from Day 1 through the Week 96 window if this resulted in no virologic data on treatment during the Week 96 window.

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

The proportion of subjects who had no virologic data due to reasons such as withdrew consent, lost to follow-up, moved, and protocol deviation was 10% (TIVICAY + EPZICOM) and 6% (ATRIPLA) in the greater than 100,000–copies-per-mL-group and 8% and 9% (respectively) in the less than or equal to 100,000–copies-per-mL-group.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

TRIUMEQ tablets, 600 mg of abacavir as abacavir sulfate, 50 mg of dolutegravir as dolutegravir sodium, and 300 mg lamivudine, are purple, oval, film-coated, biconvex tablets debossed with "572 Tri" on one side.

Bottle of 30 with child-resistant closure NDC 49702-231-13.

Store and dispense in the original package, protect from moisture, and keep the bottle tightly closed. Do not remove desiccant.

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

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

<u>Drug Interactions:</u> Do not coadminister TRIUMEQ with dofetilide (TIKOSYN®) because the interaction between dofetilide and dolutegravir can result in potentially lifethreatening adverse events [see Contraindications (4)]. Patients should be advised to report to their healthcare provider the use of any other prescription or nonprescription medication or herbal products.

Hypersensitivity Reaction: Inform patients:

- that a Medication Guide and Warning Card summarizing the symptoms of the abacavir
 hypersensitivity reaction and other product information will be dispensed by the pharmacist
 with each new prescription and refill of TRIUMEQ, and instruct the patient to read the
 Medication Guide and Warning Card every time to obtain any new information that may be
 present about TRIUMEQ. (The complete text of the Medication Guide is reprinted at the end
 of this document.)
- to carry the Warning Card with them.
- how to identify a hypersensitivity reaction [see Warnings and Precautions (5.1), Medication Guide].
- that if they develop symptoms consistent with a hypersensitivity reaction they should call their doctor right away to determine if they should stop taking TRIUMEQ.
- that a hypersensitivity reaction can worsen and lead to hospitalization or death if TRIUMEQ is not immediately discontinued.
- to not restart TRIUMEQ or any other abacavir-containing product following a
 hypersensitivity reaction because more severe symptoms can occur within hours and may
 include life-threatening hypotension and death.
- that a hypersensitivity reaction is usually reversible if it is detected promptly and TRIUMEQ is stopped right away.
- that if they have interrupted TRIUMEQ for reasons other than symptoms of hypersensitivity (for example, those who have an interruption in drug supply), a serious or fatal hypersensitivity reaction may occur with reintroduction of abacavir.

- to not restart TRIUMEQ or any other abacavir-containing product without medical consultation and only if medical care can be readily accessed by the patient or others.
- to not restart TRIUMEQ or any other dolutegravir-containing product following a hypersensitivity reaction to TRIUMEQ.

Inform patients that they should not take TRIUMEQ with ATRIPLA, COMBIVIR $^{\$}$, COMPLERA $^{\$}$, EMTRIVA $^{\$}$, EPIVIR, EPIVIR-HBV $^{\$}$, EPZICOM, STRIBILD $^{\$}$, TRIZIVIR, TRUVADA $^{\$}$, or ZIAGEN.

<u>Lactic Acidosis/Hepatomegaly:</u> Inform patients that some HIV medicines, including TRIUMEQ, can cause a rare, but serious condition called lactic acidosis with liver enlargement (hepatomegaly) [see Warnings and Precautions (5.2)].

<u>Patients with Hepatitis B or C Co-infection:</u> Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of TRIUMEQ and advise patients to have laboratory testing before and during therapy [see Warnings and Precautions (5.3)].

Advise patients co-infected with HIV-1 and HBV that worsening of liver disease has occurred in some cases when treatment with lamivudine was discontinued. Advise patients to discuss any changes in regimen with their physician [see Warnings and Precautions (5.3)].

Inform patients with HIV-1/HCV co-infection that hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy for HIV-1 and interferon alfa with or without ribavirin [see Warnings and Precautions (5.4)].

<u>Immune Reconstitution Syndrome:</u> 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. Advise patients to inform their healthcare provider immediately of any symptoms of infection [see Warnings and Precautions (5.5)].

Redistribution/Accumulation of Body Fat: Inform patients 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 (5.6)].

Information About HIV-1 Infection: TRIUMEQ 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-1 infection and decrease HIV-related illness. Inform patients that sustained decreases in plasma HIV RNA have been associated with a reduced risk of progression to AIDS and death.

Advise patients to remain under the care of a physician when using TRIUMEQ.

Advise patients to take all HIV medications exactly as prescribed.

Advise patients to avoid doing things that can spread HIV-1 infection to others.

Advise patients not to re-use or share needles or other injection equipment.

Advise patients not to share personal items that can have blood or body fluids on them, like toothbrushes and razor blades.

Always practice safer 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 TRIUMEQ can be passed to your baby in your breast milk and whether it could harm your baby. Mothers with HIV-1 should not breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in the breast milk.

Instruct patients to read the Medication Guide before starting TRIUMEQ and to reread it each time the prescription is renewed. Instruct patients to inform their physician or pharmacist if they develop any unusual symptom, or if any known symptom persists or worsens.

Instruct 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.

Instruct patients to store TRIUMEQ in the original package, protect from moisture, and keep the bottle tightly closed. Do not remove desiccant.

COMBIVIR, EPIVIR, EPZICOM, TIVICAY, TRIUMEQ, TRIZIVIR, and ZIAGEN are registered trademarks of the ViiV Healthcare group of companies.

EPIVIR-HBV is a registered trademark of the GSK group of companies.

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

Manufactured for

Wild Healthcare
ViiV Healthcare
Research Triangle Park, NC 27709
by:



GlaxoSmithKline Research Triangle Park, NC 27709

Lamivudine is manufactured under agreement from **Shire Pharmaceuticals Group plc** Basingstoke, UK

©2014, the ViiV Healthcare group of companies. All rights reserved.

TRM:1PI

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、トリーメク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。トリーメクの添付文書(全文)を参照すること。

トリーメク(アパカビル、ドルテグラビル、及びラミブジン)経口錠 米国での初回承認日:2014年

> 警告:過敏症、乳酸アシドーシス及び重篤な肝腫大、並びに B 型肝炎の増悪 *枠内の警告の詳細については添付文書(全文)を参照すること。*

- 重篤で時に致死的な過敏症は、アバカビル含有製剤に関連している(5.1)。
- アバカビルに対する過敏症は、多臓器に発現する臨床症候群である(5.1)。
- HLA-B*5701 対立遺伝子を有する患者はアバカビルに対する過敏症を発現するリスクが高い (5.1)。
- 過敏症が疑われる場合は直ちにトリーメクの投与を中止すること。HLA-B*5701 対立遺伝子の有無にかかわらず、他の疾患が考えられる場合であっても、過敏症が否定できない場合はトリーメクを再投与しないこと(5.1)。
- アバカビルに対する過敏症の発症後は、トリーメク又は他のいかなるアバカビル含有製剤も決して再投与しないこと(5.1)。
- ヌクレオシド誘導体の使用時に、致死例を含む乳酸アシドーシス及び脂肪肝を伴う重篤な肝腫 大が報告されている(5.2)。
- B型肝炎ウイルス(HBV)及びヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)に重複感染しており、トリーメクの構成成分であるラミブジンの投与を中止した患者において、B型肝炎の重篤な急性増悪が報告されている。これらの患者に対しては、肝機能を注意深く観察し、適切な場合にはB型肝炎に対する治療を開始すること(5.3)。

効能・効果

トリーメクは、ドルテグラビル [インテグラーゼストランドトランスファー阻害剤 (INSTI)]、アバカビル、及びラミブジン (いずれも核酸系逆転写酵素阻害剤) の配合剤であり、HIV-1 感染症治療に対する適応がある。 (1)

使用制限

- 現在又は過去にトリーメクのいずれかの構成成分に対する耐性の既往がある患者に対しては、トリーメク単独での使用は推奨されない。(12.4)
- 耐性に関連するインテグラーゼ変異又はインテグラーゼストランドトランスファー阻害剤に対する耐性が臨床的に疑われる患者に対しては、トリーメク中のドルテグラビルの用量が不十分であるため、トリーメク単独での使用は推奨されない。ドルテグラビルの添付文書を参照すること。(1)

用法・用量

- トリーメクはアバカビルを含有するため、トリーメクの投与開始前に、HLA-B*5701 対立遺伝子に対するスクリーニングを実施すること。 (2.1)
- 成人:1日1錠。食事の有無にかかわらず服用できる。(2.2)
- 特定の併用薬との投与: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には、推奨されるドルテグラビルの用量は50 mg 1 日 2 回である。追加のドルテグラビル 50 mg を、トリーメクの投与から12 時間おいて服用すること。(2.3)

剤形及び含量

錠剤:アバカビル 600 mg、ドルテグラビル 50 mg、及びラミブジン 300 mg (3)

禁忌

- HLA-B*5701 対立遺伝子を有する患者。(4)
- アバカビル、ドルテグラビル、又はラミブジンに対する過敏症の既往がある患者。 (4)
- Dofetilide との併用。(4)
- 中等度又は重度の肝機能障害を有する患者。(4、8.7)

警告及び使用上の注意

- B型又はC型肝炎を基礎疾患にもつ患者は、トリーメクの使用に伴い、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おそれがある。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、トリーメク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)
- 抗レトロウイルス薬の併用療法及びリバビリンの有無にかかわらずインターフェロンアルファの投与を受けている HIV-1/HCV 重複感染患者において、時に致死的な肝代償不全が生じている。医学的に適切である場合はトリーメクの投与を中止し、インターフェロンアルファ、リバビリン、もしくはその両方の減量又は投与中止を検討すること。 (5.4)
- 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、免疫再構築症候群及び体脂肪 の再分布/蓄積が報告されている。(5.5、5.6)
- アバカビル又はラミブジンを含有する他の製剤が投与されている患者に対しては、トリーメクの投与は推奨されない。 (5.8)

副作用

中等度以上の重症度で、発現頻度が2%以上の最もよくみられた副作用(トリーメクが投与された患者において)は、不眠、頭痛及び疲労であった。(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 <u>www.fda.gov/medwatch</u>)に連絡すること。

薬物相互作用

トリーメクと他の薬剤との併用によって他の薬剤の濃度が変わることがあり、また、他の薬剤によってトリーメクの濃度が変わるおそれがある。治療開始前及び治療中は、薬物-薬物相互作用の可能性を考慮すること。(4、7、12.3)

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トリーメクを使用すること。(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)
- クレアチニンクリアランスが50 mL/min 未満の患者に対しては、トリーメクの使用は推奨されない。(8.6)
- 軽度の肝機能障害を有する患者に対して、トリーメクの構成成分であるアバカビルの減量 が必要な場合には、個別の製剤を使用すること。(8.7)

患者への情報提供及び医薬品ガイドについては、17項を参照すること。

改訂:2014年8月

添付文書(全文):目次*

警告:過敏症、乳酸アシドーシス及び重篤な肝腫大、並びに B 型肝炎の増悪

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
 - 2.1 トリーメクの投与開始前における HLA-B*5701 対立遺伝子のスクリーニング
 - 2.2 推奨用量
 - 2.3 特定の併用薬がある場合の推奨用量
- 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 乳酸アシドーシス及び脂肪肝を伴う重篤な肝腫大
 - 5.3 B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者
 - 5.4 インターフェロン及びリバビリンを用いたレジメンとの併用
 - 5.5 免疫再構築症候群
 - 5.6 体脂肪の再分布
 - 5.7 心筋梗塞
 - 5.8 推奨されない同種製剤

6 副作用

- 6.1 臨床試験の成績
- 6.2 製造販売後の成績

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 確立された薬物相互作用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 腎機能障害患者
- 8.7 肝機能障害患者
- 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 がん原性、変異原性、生殖毒性
- 13.2 動物における毒性及び/又は薬理

14 臨床試験

14.1 成人被験者

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):

警告:過敏症、乳酸アシドーシス及び重篤な肝腫大、並びに B 型肝炎の増悪

過敏症

重篤で時に致死的な、多臓器障害を伴う過敏症は、トリーメク®の構成成分であるアバカビルと関連している。過敏症は HLA-B*5701 対立遺伝子を有しない患者において発現しているが、 HLA-B*5701 対立遺伝子を有する患者はアバカビルに対する過敏症のリスクがより高い [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

HLA-B*5701 対立遺伝子の検査経験がある患者を除き、トリーメクによる治療を開始する前又はトリーメクによる治療を再開する前に、すべての患者に対して HLA-B*5701 対立遺伝子のスクリーニングを実施すること。過敏症が疑われる場合には、トリーメクの投与を中止すること。HLA-B*5701 対立遺伝子を有する患者又はアバカビルに対する過敏症の既往がある患者に対しては、トリーメクは禁忌である [禁忌(4)、警告及び使用上の注意(5.1)参照]。アバカビル治療に対する過敏症の既往がない患者であっても、トリーメク又は他のいかなるアバカビル含有製剤の再投与は、生命を脅かす又は致死的な過敏症をもたらすおそれがある。そのような反応は、数時間以内に発現することがある [警告及び使用上の注意(5.1)参照]。

乳酸アシドーシス及び重篤な肝腫大

アバカビル、ラミブジン、及び他の抗レトロウイルス薬を含むヌクレオシド誘導体の単独投与又は併用時に、致死例を含む乳酸アシドーシス及び脂肪肝を伴う重篤な肝腫大が報告されている。乳酸アシドーシス又は顕著な肝毒性を示唆する臨床的所見又は検査所見が現れた場合には、トリーメクの投与を中止すること [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

B 型肝炎の増悪

B型肝炎ウイルス(HBV)及びヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)に重複感染しており、トリーメクの構成成分の1つであるラミブジンの投与を中止した患者において、B型肝炎の重篤な急性増悪が報告されている。HIV-1及びHBVに重複感染しており、トリーメクの投与を中止する患者に対しては、肝機能を注意深く観察し、少なくとも数ヵ月間は臨床症状及び検査値の経過観察を実施すること。適切な場合には、B型肝炎に対する治療の開始が必要となる可能性がある『警告及び使用上の注意(5.3)参照]。

1 効能・効果

トリーメクは、ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)感染症の治療に対して適応がある。

使用制限:

- 現在又は過去にトリーメクのいずれかの構成成分に対する耐性の既往がある患者に対しては、トリーメク単独での使用は推奨されない [ウイルス学 (12.4) 参照]。
- 耐性に関連するインテグラーゼ変異又はインテグラーゼストランドトランスファー阻害 剤に対する耐性が臨床的に疑われる患者に対しては、トリーメク中のドルテグラビルの 用量が不十分であるため、トリーメク単独での使用は推奨されない。ドルテグラビルの 添付文書(全文)を参照すること。

2 用法・用量

2.1 トリーメクの投与開始前における HLA-B*5701 対立遺伝子のスクリーニング

トリーメクによる治療を開始する前に、HLA-B*5701 対立遺伝子に対するスクリーニングを実施すること [枠内の警告、警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

2.2 推奨用量

トリーメクは、アバカビル 600 mg、ドルテグラビル 50 mg、及びラミブジン 300 mg を含有する配合剤である。成人におけるトリーメクの推奨用量は、食事の有無にかかわらず経口で 1日1 回 1 錠である。

2.3 特定の併用薬がある場合の推奨用量

ドルテグラビル濃度を低下させる可能性のある表 1 に記載した医薬品と併用する場合、トリーメク中のドルテグラビルの用量(50 mg)は不十分である。ドルテグラビルの推奨用量は以下のとおりである。

表 1 併用薬がある場合のトリーメクの推奨用量

併用薬	推奨用量
エファビレンツ、	ドルテグラビルの推奨用量は 50 mg 1 日 2 回であ
ホスアンプレナビル/リトナビル、	る。追加のドルテグラビル 50 mg を、トリーメクの
tipranavir/リトナビル、又はリファンピシン	投与から 12 時間おいて服用すること。

3 剤形及び含量

トリーメク錠は紫色、両凸、楕円形であり、片面に「572 Tri」と刻印されている。フィルムコート錠 1 錠中に、アバカビル 600 mg に相当するアバカビル硫酸塩、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、及びラミブジン 300 mg が含まれている [組成・性状 (11) 参照]。

4 禁忌

トリーメクは、以下の患者に対して禁忌である。

- HLA-B*5701 対立遺伝子を有する患者「警告及び使用上の注意(5.1)参照」。
- アバカビル対する過敏症の既往がある患者。トリーメクの投与を開始する前に、あらゆるアバカビル含有製剤への過去の曝露歴を確認すること。HLA-B*5701 対立遺伝子の有無にかかわらず、アバカビルに対する過敏症の発症後は、決してトリーメク又は他のいかなるアバカビル含有製剤も再投与しないこと「警告及び使用上の注意(5.1)参照7。
- ドルテグラビル [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照] 又はラミブジンに対する過敏症の既往がある患者。
- Dofetilide を投与中の患者。ドルテグラビルの併用によって血漿中 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の危険性があるため。 [薬物相互作用 (7) 参照]。
- 中等度又は重度の肝機能障害を有する患者「特別な患者集団への投与(8.7)参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症

トリーメクの構成成分であるアバカビル又はドルテグラビルの使用において、過敏症が報告 されている。

<u>アバカビル</u>: 重篤で時に致死的な過敏症は、アバカビル含有製剤と関連している。ザイアジェン®(アバカビル)の添付文書(全文)を参照すること。HLA-B*5701 対立遺伝子を有する患者はアバカビルに対する過敏症を発現するリスクが高い。HLA-B*5701 の情報が入手できる場合を除き、アバカビルによる治療を開始する前又はアバカビル治療を再開する前に、すべての患者に対してHLA-B*5701 対立遺伝子のスクリーニングを実施すること。HLA-B*5701 陽性患者に対しては、アバカビル含有製剤による治療を実施しないこと *[禁忌 (4) 参照]*。

HLA-B*5701 陰性患者においては、アバカビルに対する過敏症を発現する可能性はあるが、その頻度は HLA-B*5701 陽性患者よりも有意に低い。HLA-B*5701 対立遺伝子の有無にかかわらず、他の疾患が考えられる場合であっても、過敏症を否定できない場合はトリーメクを再投与しないこと。

治療中はいつでも過敏症が起こり得るが、通常、多臓器に発現する臨床症候群を示す徴候は、アバカビルによる治療開始後6週間以内(発現までの期間の中央値は9日)に現れる。一般的に、過敏症は以下のグループのうち2つ以上の主要な症状又は徴候の発現によって特徴づけられる: (1) 発熱; (2) 発疹; (3) 胃腸障害(悪心、嘔吐、下痢、又は腹痛等); (4) 全身症状(全身倦怠感、疲労、又は疼痛等); (5) 呼吸器障害(呼吸困難、咳嗽、又は咽頭痛等)。その他の過敏症の症状及び徴候には、嗜眠、頭痛、筋融解、浮腫、胸部 X 線所見異常(主に浸潤影を呈し、限局する場合もある)、関節痛、及び錯感覚が含まれる。過敏症に関連して、アナフィラキシー、肝不全、腎不全、低血圧、成人呼吸窮迫症候群、呼吸不全、及び死亡が発現している。一部の被験者でみられたアバカビルに対する過敏症に関連した身体所見には、リンパ節症、粘膜病変(結膜炎及び口腔内潰瘍形成)、及び発疹が含まれる。発疹の多くは丘疹又は蕁麻疹として現れるが、形態は変化する可能性がある。多形紅斑が報告されている。過敏症は発疹を伴わずに発現する。

一部の被験者でみられたアバカビルに対する過敏症に関連した検査値異常には、肝機能検査 値上昇、クレアチンホスホキナーゼ上昇、クレアチニン上昇、及びリンパ球減少症が含まれる。

アバカビル過敏症の臨床管理:過敏症が疑われる場合には直ちにトリーメクの投与を中止すること。生命を脅かす過敏症のリスクを最小限にするため、他の疾患(例:肺炎、気管支炎、咽頭炎、又はインフルエンザ等の呼吸器疾患の急性発症、胃腸炎、もしくは他の薬剤に対する過敏症)が考えられる場合であっても、過敏症を否定できない場合はトリーメクを再投与しないこと。

アバカビルに対する過敏症の発症後は、生命を脅かす低血圧及び死亡等のより重篤な症状が 数時間以内に発現するおそれがあるため、決してトリーメク又は他のいかなるアバカビル含有 製剤も再投与しないこと。

過敏症の症状以外の理由でトリーメクによる治療を中止しており、トリーメク又は他のアバカビル含有製剤の再投与を検討している場合には、トリーメクの中止理由を注意深く評価し、 患者が過敏症の症状を呈していなかったことを確認すること。

過敏症を否定できない場合には、トリーメク又は他のいかなるアバカビル含有製剤も再投与 しないこと。

アバカビル過敏症に合致する症状が認められない場合には、過敏症の症状に対するモニタリングの継続下で再投与が可能である。トリーメク又は他のアバカビル含有製剤の再投与に伴って過敏症が発現する可能性があること、並びに患者自身又は患者以外の者が迅速に医療処置を受けることが可能である場合に限ってトリーメクの再投与又は他のアバカビル含有製剤の投与を開始できることを、患者に理解させること。

アバカビルによる治療を受けているいかなる患者に対しても、過敏症の臨床診断が臨床的な意思決定の根拠であり続けなければならない。重篤、さらには致死的な過敏症の可能性があるため、HLA-B*5701 対立遺伝子を有しない場合であっても、アバカビルを再投与しないことが重要であり、臨床的背景に基づいてアバカビル過敏症を否定できない場合はアバカビルを再投与しないこと。

<u>ドルテグラビル:</u>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(重度の発疹または発熱を伴う発疹、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、直ちにトリーメク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。過敏症の発現後にトリーメク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おそれがある。

臨床的に、トリーメクによる過敏症がアバカビル又はドルテグラビルのどちらによって引き起こされたものであるか判断することは困難である。したがって、過敏症が原因でトリーメクによる治療を中止したことがある患者に対しては、トリーメク又は他のいかなるアバカビル又はドルテグラビル含有製剤も再投与しないこと。

5.2 乳酸アシドーシス及び脂肪肝を伴う重篤な肝腫大

ヌクレオシド誘導体と他の抗レトロウイルス薬の併用時に、致死的な例を含む、乳酸アシドーシス及び脂肪肝を伴う重篤な肝腫大が報告されている。ザイアジェン(アバカビル)及びエピビル®(ラミブジン)の添付文書(全文)を参照すること。乳酸アシドーシス又は明らかな肝毒性(トランスアミナーゼの顕著な上昇を伴わない肝腫大及び脂肪肝を含む)が疑われる臨床所見又は検査所見が認められた患者に対しては、トリーメクによる治療を中止すること。

5.3 B 型又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者

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、トリーメクの使用に伴い、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おそれがある [副作用 (6.1) 参照]。テビケイ (ドルテグラビル) の添付文書 (全文) を参照すること。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、トリーメクによる治療中は肝毒性を観察することが推奨される。

<u>肝炎の治療後増悪</u>: ラミブジンの投与中止後に肝炎の増悪を示す臨床所見及び臨床検査値の変化が認められた。エピビル(ラミブジン)の添付文書(全文)を参照すること。治療中止後、少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状及び検査値の経過観察を実施し、注意深く観察すること。

ラミブジン耐性 HBV の出現: HIV-1 及び HBV に重複感染した被験者に対して、慢性 B 型肝炎の治療に対するラミブジンの有効性及び安全性は確立していない。ラミブジンの耐性に関連している B 型肝炎ウイルス変異体の出現は、B 型肝炎ウイルスに同時感染しており、ラミブジンを含む抗レトロウイルス薬による治療を受けている HIV-1 に感染した被験者においても報告されている。エピビル(ラミブジン)の添付文書(全文)を参照すること。

5.4 インターフェロン及びリバビリンを用いたレジメンとの併用

トリーメク及びリバビリンの有無にかかわらずインターフェロンアルファの投与を受けている患者に対しては、特に肝代償不全のような治療に関連する毒性を注意深く観察すること。エピビル(ラミブジン)の添付文書(全文)を参照すること。トリーメクの投与中止については、医学的な適切性に応じて検討すること。肝代償不全等の臨床毒性の増悪(例: Child-Pugh スコアが 7以上)がみられた場合には、インターフェロンアルファ、リバビリン、又はその両方の減量又は投与中止も検討すること[インターフェロン及びリバビリンの添付文書(全文)を参照すること]。

5.5 免疫再構築症候群

トリーメク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残存性の日和見感染症[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おそれがあり、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(グレーブス病、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、発現までの時間はばらつきが大きく、治療開始 から数ヵ月後に発現することがある。

5.6 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/蓄積が、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、現在のところ不明である。因果関係は確立していない。

5.7 心筋梗塞

抗レトロウイルス薬の併用療法を受けている患者を対象に、心筋梗塞(MI)の発現頻度を調査するために計画された既に公表されている前向きの観察疫学研究において、過去6ヵ月以内のアバカビルの使用は MI のリスク上昇と関連があった。当社実施の臨床試験の統合解析の結果では、対照被験者と比較して、アバカビルが投与された被験者に MI の過剰なリスクはみられなかった。全体として、コホート観察研究及び臨床試験から得られた利用可能なデータからは、結論は得られていない。

予防策として、アバカビルを含む抗レトロウイルス療法薬が処方されている場合には、冠状動脈性心疾患のリスクが潜在することを考慮し、改善可能なすべての危険因子(例:高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙)を最小限にするための措置を講じること。

5.8 推奨されない同種製剤

トリーメクは、固定用量のINSTI(ドルテグラビル)及び2剤の核酸系逆転写酵素阻害剤(アバカビル及びラミブジン)を含有しており、アバカビル又はラミブジンを含有する他の製剤とトリーメクの併用は推奨されない。

6 副作用

以下に示した副作用は、他の項で述べている。

- 重篤で、時に致死的な過敏症「警告欄、警告及び使用上の注意(5.1)参照]。
- 乳酸アシドーシス及び重篤な肝腫脹 [警告欄、警告及び使用上の注意 (5.2) 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 (5.3) 参照]。
- B型肝炎の増悪 [警告欄、警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。
- HIV-1 及び C 型肝炎重複感染患者における肝代償不全 *[警告及び使用上の注意 (5.4) 参照* 7。
- 免疫再構築症候群 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。
- 体脂肪の再分布 [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]。
- 心筋梗塞「警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]。

6.1 臨床試験の成績

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、 実際の臨床診療でみられる副作用発現頻度を反映しない可能性がある。

試験治療中に発現した副作用(ADRs): トリーメクの安全性評価は、無作為化、国際、多施設共同、二重盲検、実薬対照試験である SINGLE(ING114467)試験におけるデータ解析に主に基づいており、SAILING(ING111762)試験で得られた抗 HIV 薬による治療経験があり、かつINSTI の投与経験のない被験者を対象としたデータ及び抗 HIV 薬による治療経験のない被験者を対象とした他の試験で得られたデータによって裏付けられている。テビケイの添付文書(全文)を参照すること。

抗HIV 薬による治療経験のない被験者: SINGLE 試験では、833 例の成人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®)を併用してドルテグラビル(テビケイ)50 mg 1 日 1 回(414 例)、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(ATRIPLA®)1 日 1 回(419 例)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。96 週において、試験中止となった有害事象の発現頻度は、テビケイ+エプジコムが投与された被験者では 3%、ATRIPLA が 1 日 1 回投与された被験者では 12%であった。

SINGLE 試験において、試験治療中にいずれかの投与群の被験者の 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 2 抗 HIV 薬による治療経験のない被験者を対象とした 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 (96 週での解析)

四駅/10/15/15/15/15/15/15/15/15/15/15/15/15/15/		(30)(2 (0) //1/1/1 /
	テビケイ+エプジコム	ATRIPLA
	1日1回	1日1回
副作用	(414 例)	(419 例)
精神障害		
不眠	3%	2%
うつ病	1%	2%
異常な夢	<1%	2%
神経系障害		
浮動性めまい	<1%	5%
頭痛	2%	2%
胃腸障害		
悪心	<1%	3%
下痢	<1%	2%
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	2%	2%
皮膚及び皮下組織障害		
発疹 a	<1%	6%
耳及び迷路障害		
回転性めまい	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

抗HIV 薬による治療経験のある被験者: SAILING 試験は、抗HIV 薬による治療経験があり、かつ INSTI の投与経験のない成人被験者を対象とした国際、二重盲検試験である。被験者は、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 剤の背景療法薬が併用された。48 週において、試験中止となった有害事象の発現頻度は、抗 HIV 薬による治療経験のないすべての患者集団でみられたものと一致していた。テビケイの添付文書(全文)を参照すること。

テビケイ+エプジコムが投与された被験者の部分集団でみられた副作用は、抗 HIV 薬による 治療経験のないすべての患者集団でみられた所見とおおむね一致していた。

<u>臨床試験でみられたまれな副作用</u>:以下の副作用は、いずれかの試験において、抗 HIV 薬による治療経験が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。これらは重篤及び/又は因果関係の可能性があると判断される事象が含まれている。

胃腸障害:腹痛、腹部膨満、腹部不快感、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、 嘔叶

一般・全身障害: 発熱、嗜眠

肝胆道系障害: 肝炎

代謝及び栄養障害:食欲不振、高トリグリセリド血症

筋骨格障害: 関節痛、筋炎

神経系障害: 傾眠

精神障害:悪夢障害及び睡眠障害 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: SINGLE 試験において、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 3 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(96 週での解析)

(70 1.2.	<u> </u>	
	テビケイ+エプジコム 1日1回	ATRIPLA 1日1回
	· · · · · ·	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
臨床検査値異常	(414 例)	(419 例)
ALT		
グレード 2 (>2.5-5.0 x ULN)	2%	5%
グレード 3~4 (>5.0 x ULN)	<1%	<1%
AST		
グレード 2 (>2.5-5.0 x ULN)	3%	3%
グレード 3~4 (>5.0 x ULN)	<1%	3%
クレアチンキナーゼ		
グレード 2 (6.0-9.9 x ULN)	4%	1%
グレード 3~4 (≥10.0 x ULN)	5%	7%
高血糖		
グレード 2 (126-250 mg/dL)	7%	5%
グレード 3 (>250 mg/dL)	2%	<1%
リパーゼ		
グレード 2 (>1.5-3.0 x ULN)	9%	9%
グレード 3~4 (>3.0 ULN)	4%	3%
総好中球数		
グレード 2 (0.75-0.99 x 10 ⁹)	3%	5%
グレード 3~4 (<0.75 x 10 ⁹)	2%	3%

ULN = 基準値上限

表 4 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(96 週での解析 ^a)

脂質	テビケイ+エプジコム 1 日 1 回 (414 例)	ATRIPLA 1 日 1 回 (419 例)
コレステロール (mg/dL)	23.2	28.0
HDL コレステロール(mg/dL)	5.2	7.4
LDL コレステロール(mg/dL)	14.5	18.0
トリグリセリド (mg/dL)	17.2	17.4

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(テビケイ 30 例及び ATRIPLA 27 例)。55 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(SINGLE 試験:テビケイ 25 例及び ATRIPLA 30 例)。

抗HIV 薬による治療経験のある被験者: SAILING 試験においてみられた臨床検査値異常は、 抗HIV 薬による治療経験がない被験者を対象とした試験においてみられた臨床検査値異常と比 較して、おおむね類似していた。

<u>C型肝炎ウイルスの重複感染</u>:主要な第 III 相試験である SINGLE 試験において、C型肝炎ウイルスに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。B型肝炎に重複感染している被験者は除外した。全体として、AST 及び ALT 異常の発現頻度は、どちらの治療群においても C型肝炎ウイルスに重複感染しているサブグループで高かったが、C型肝炎ウイルスに重複感染している被験者の安全性プロファイルは、C型肝炎に重複感染していない被験者でみられた安全性プロファイルと同様であった。トリーメクが投与された被験者でみられたグレード $2\sim4$ の ALT 異常の発現頻度は、C型肝炎に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、それぞれ 15%及び 2% (ATRIPLA が投与された被験者では 24%及び 4%) であった [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照7。テビケイの添付文書(全文) も参照すること。

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 96 週まで継続した。SINGLE 試験においては、試験開始時から投与 96 週後までの変化量の平均値は $0.14 \, \text{mg/dL}$ (範囲: $-0.32 \sim 0.59 \, \text{mg/dL}$) であった。クレアチニンの増加は、抗 HIV 薬による治療経験のある被験者と類似していた。

アバカビル硫酸塩及びラミブジン:ザイアジェンの臨床試験(他の抗レトロウイルス治療との併用)においてみられた臨床検査値異常は、貧血、好中球減少症、肝機能検査異常、並びに CPK、血糖、及びトリグリセリド上昇であった。エピビルの臨床試験(他の抗レトロウイルス治療との併用)においてみられた追加の臨床検査値異常は、血小板減少症、並びにビリルビン、アミラーゼ、及びリパーゼ値の上昇であった。

6.2 製造販売後の成績

臨床試験で報告された副作用に加えて、以下の副作用が製造販売後の使用で確認されている。 これらの副作用は、患者集団の規模が不確定な任意の報告であるため、発現頻度の評価又は薬 物曝露との因果関係の確立は常に可能とは限らない。

アバカビル及び/又はラミブジン:

消化器系:口内炎

胃腸: 膵炎

一般・全身: 脱力

血液及びリンパ系:再生不良性貧血、貧血(赤芽球癆及び治療中に進行する重篤な貧血を含

む)、リンパ節症、脾腫

過敏症: 感作反応(アナフィラキシーを含む)、蕁麻疹

代謝及び栄養障害:乳酸アシドーシス

筋骨格系: 筋力低下、CPK 上昇、横紋筋融解症 神経系: 錯感覚、末梢性ニューロパチー、痙攣発作

呼吸器系:異常な呼吸音/喘鳴

皮膚: 脱毛症、多型紅斑。スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死融解症(TEN)と疑われる症状が、主に SJS 及び TEN のそれぞれとの関連が知られている薬剤と併用してアバカビルが投与された患者において報告されている。アバカビル、SJS 及び TEN に由来する過敏症によって発現する臨床的な徴候や症候は重複するとともに、一部の症例で複数の薬剤を服用することによって過敏症を生じた可能性が確認されているため、このような場合にはアバカビルの投与を中止し、再投与しないこと。

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

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 ($IC_{50}=1.93~\mu M$) 及び MATE1 ($IC_{50}=6.34~\mu M$) を阻害した。In vivo において、ドルテグラビルは OCT2 の阻害と MATE1 の阻害の可能性によってクレアチニンの尿細管分泌を阻害する。ドルテグラビルは、OCT2 又は MATE1 を介して排泄される薬剤(dofetilide 及びメトホルミン)の血漿中濃度を増加させる可能性がある *[禁忌 (4)、薬物相互作用 (7.3) 参照]*。

In vitro において、ドルテグラビルは腎基底外側に存在するトランスポーターである有機アニオントランスポーターOAT1($IC_{50}=2.12~\mu M$)及びOAT3($IC_{50}=1.97~\mu M$)を阻害した。しかしながら、in vivo において、ドルテグラビルはOAT1 及びOAT3 の基質であるテノホビル又はパラアミノ馬尿酸塩の血漿中濃度を変化させなかった。

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(IC₅₀ が 50 μM を上回っていた): P450(CYP)1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、UGT1A1、UGT2B7、P 糖蛋白質(P-gp)、乳癌耐性蛋白質(BCRP)、胆汁酸塩排泄ポンプ BSEP、有機アニオントランスポーターポロペプチド(OATP)

1B1、OATP1B3、OCT1、多剤耐性蛋白質 MRP2、又は MRP4。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関連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、リルピビリン、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のデータに対しての交差試験比較により、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、エトラビリン、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。そ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。

エトラビリン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、リルピビリン、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意味のある影響を及ぼさなかった。

7.3 確立された薬物相互作用及びその他の重要な薬物相互作用の可能性

アバカビル、ドルテグラビル、及びラミブジン配合錠を用いた薬物ー薬物相互試験は実施していない。

ドルテグラビル (表 5) 及びアバカビルにおいて薬物相互作用の可能性に関する情報を以下に示す。これらの勧告は、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 [臨床薬理 (12.3) 参照7。

表 5 ドルテグラビルに対して確立された薬物相互作用及びその他の重要な薬物相互作用の可能性: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

併用薬剤分類:		ではかっょう!
薬剤名	濃度に対する影響	臨床的コメント
HIV-1 <i>抗ウイルス薬</i>		
非核酸系逆転写酵素阻害剤: エトラビリン [®]	→ドルテグラビル	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リンとトリーメクを使用することは推奨されない。
非核酸系逆転写酵素阻害剤: エファビレンツ [®]	→ドルテグラビル	ドルテグラビルの用量を 50 mg 1 日 2 回に調節すること。追加のドルテグラビル 50 mgを、トリーメクの投与から 12 時間おいて服用すること。
非核酸系逆転写酵素阻害剤: ネビラピン	↓ ドルテグラビル	推奨用量を決定するためのデータが不十分で あるため、トリーメクとの併用は避けるこ と。
プロテアーゼ阻害剤: ホスアンプレナビル/リトナ ビル ^a Tipranavir/リトナビル ^a	↓ドルテグラビル	ドルテグラビルの用量を 50 mg 1 日 2 回に調節すること。追加のドルテグラビル 50 mgを、トリーメクの投与から 12 時間おいて服用すること。
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	推奨用量を決定するためのデータが不十分であるため、トリーメクとの併用は避けること。
多価カチオン含有薬剤 (Mg 又は Al 等) カチオン含有制酸剤 ^a 又は緩下剤 スクラルファート 緩衝化剤	↓ドルテグラビル	トリーメクを多価カチオン含有薬剤の投与2時間前又は投与6時間後に服用すること。
カルシウム又は鉄を含有する 総合ビタミン剤を含む経口カ ルシウム及び鉄剤 [®]	↓ドルテグラビル	トリーメクをカルシウム又は鉄を含有する製剤の投与2時間前又は6時間後に服用すること。あるいは、カルシウム又は鉄を含有する製剤とトリーメクは、食事とともに服用することができる。
メトホルミン	↑メトホルミン	トリーメクと併用する場合、メトホルミンの 減量を検討すること。
リファンピシン ^a	→ ドルテグラビル	ドルテグラビルの用量を 50 mg 1 日 2 回に調節すること。追加のドルテグラビル 50 mgを、トリーメクの投与から 12 時間おいて投与すること。

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。

<u>エタノール</u>: アバカビル: アバカビルはエタノールの薬物動態学的特性に対して影響を及ぼさない。エタノールは、全体の曝露量を増加させることでアバカビルの排泄を低下させる [臨床薬理 (12.3) 参照]。

メサドン: アバカビル: メサドンの併用は、アバカビルの薬物動態学的特性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさない。メサドン維持療法を受けている HIV-1 に感染した被験者 11 例にアバカビル 600 mg 1 日 2 回(現在の推奨用量の 2 倍)を投与した試験において、メサドンの経口クリアランスが増加した [臨床薬理 (12.3) 参照]。患者の大部分において、この変化はメサ

ドンの用量変更をもたらすものではないが、少数の患者においてはメサドンの増量が必要となる可能性がある。メサドンの併用はアバカビルの薬物動態学的特性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

胎児危険度分類 C。妊婦における十分で適切な対照を設定した試験は実施されていない。動物におけるトリーメクの構成成分を用いた生殖試験が実施されている(以下のドルテグラビル、アバカビル、及びラミブジンの項を参照すること)。動物における生殖試験は、必ずしもヒトにおける反応を予測するものとは限らない。妊娠中は、潜在的有益性が危険性を上回る場合に限り、トリーメクを使用すること。

Antiretroviral Pregnancy Registry: トリーメク又は他の抗レトロウイルス薬に曝露される、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: ドルテグラビル: 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 1 回の 50 倍までの用量で実施され、ドルテグラビルに起因する生殖障害又は胎児への悪影響はみられなかった。

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 1 回適用時の臨床曝露量 (AUC) の約 50 倍に相当] を妊娠 $6\sim17$ 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 1 回適用時の臨床曝露量 (AUC) の約 0.74 倍に相当]を妊娠 $6\sim18$ 日目に経口投与したが、発生毒性又は催奇形性を誘発しなかった。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。

アバカビル: 妊娠ラットにおける試験によって、アバカビルが胎盤を通過して胎児に移行することが示された。ラットにおいて、胎児の胎児奇形(胎児の全身浮腫及び骨格奇形の発現頻度の増加)並びに発達毒性(胎児の体重減少及び頭殿長の縮小)が、600 mg 用量に対するヒト曝露量(AUC)の28 倍の用量でみられた。ラットにおいて実施した別の繁殖試験では、上述の半分の用量で、胚及び胎児毒性(吸収胚増加、体重減少)並びに出生児に対する毒性(死産及び低体重の発現頻度の増加)が認められた。ウサギにおいて、推奨用量でのヒト曝露量(AUC)の7倍の用量では、発生毒性及び胎児の胎児奇形の増加は認められなかった。

ラミブジン: 妊娠ラットにおける試験によって、ラミブジンが胎盤を通過して胎児に移行することが示された。ラット及びウサギにおいて、300 mg 用量に対するヒト曝露量の約32 倍までの血漿中濃度となる用量で、ラミブジンの経口投与による生殖試験が実施されている。ラミブジンによる催奇形性は認められなかった。ウサギにおいて、ヒトにおける曝露量と同様の曝露量で早期の胚死亡が認められたが、ラットでは、ヒトにおける血漿中濃度の32 倍までの血漿中濃度でこのような結果は認められなかった。

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。

乳児における HIV 感染及び重篤な副作用の可能性があるため、母親が授乳しないように指導すること。

<u>ドルテグラビル</u>: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中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。

アバカビル:アバカビルは授乳中のラットの乳汁中に分泌される。

ラミブジン: ラミブジンはヒトの母乳中に分泌される。

8.4 小児への投与

小児患者におけるトリーメクの有効性及び安全性は確立していない [臨床薬理(12.3) 参照]。

8.5 高齢者への投与

アバカビル、ドルテグラビル、又はラミブジン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、トリーメクの投与には注意が必要である [臨床薬理 (12.3) 参照]。

8.6 腎機能障害患者

トリーメクは固定用量を含有する配合剤であり、配合成分の用量調節ができないため、腎機能障害を有する患者(クレアチニンクリアランスが50 mL/min 未満)に対しては推奨されない。クレアチニンクリアランスが50 mL/min 未満の患者に対してトリーメクの構成成分であるラミブジンの減量が必要な場合には、個別の製剤を使用すること「臨床薬理(12.3)参照]。

8.7 肝機能障害患者

トリーメクは固定用量を含有する配合剤であり、配合成分の用量調節ができない。軽度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類 A)に対して、トリーメクの構成成分であるアバカビルの減量が必要な場合には、個別の製剤を使用すること [臨床薬理 (12.3) 参照]。

中等度(Child-Pugh 分類 B)又は重度(Child-Pugh 分類は C)の肝機能障害を有する患者に対するアバカビルの安全性、有効性、及び薬物動態学的特性は確立していない。したがって、これらの患者に対してトリーメクの投与は禁忌である。

10 過量投与

トリーメクの過量投与に対して特別な治療はない。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。

<u>ドルテグラビル:</u>ドルテグラビルは血漿蛋白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。

アバカビル:アバカビルが腹膜透析又は血液透析によって除去できるかどうかは不明である。

<u>ラミブジン:</u> (4 時間の)血液透析、持続的携帯型腹膜透析、及び自動腹膜透析を介して除去されたラミブジンの量はごくわずかであったため、ラミブジンの過量投与発生時に持続的血液透析が臨床的上有効であるのかどうかについては不明である。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。

11 組成・性状

トリーメク:トリーメクは、1 剤の INSTI(ドルテグラビル)及び2 剤のヌクレオシド誘導体(アバカビル及びラミブジン)を含有しており、HIV に対する阻害活性作用を有する。

各フィルムコート錠は、アバカビル 600 mg に相当するアバカビル硫酸塩、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、及び 300 mg のラミブジンを含有している。トリーメク錠は、紫色、両凸、楕円形で、片面に「572 Tri」の刻印があり、添加物として D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポビドン、及びデンプングリコール酸ナトリウムを含有している。錠剤のフィルムコーティング剤(OPADRY® II Purple 85F90057)は、

添加物として黒色酸化鉄、赤色酸化鉄、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有している。

アバカビル:アバカビル硫酸塩の化学名は、(1S,cis)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol sulfate (salt) (2:1)である。分子式は (C₁₄H₁₈N₆O)₂·H₂SO₄、分子量は 670.76 g/mol である。アバカビル硫酸塩は、以下の構造式をもつ。

アバカビル硫酸塩は、白色~微黄白色の固体であり、水に溶ける。

<u>ドルテグラビル:</u> ドルテグラビルナトリウムの化学名は、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 である。実験式は $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ 、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、水にわずかに溶ける。

<u>ラミブジン:</u> ラミブジンの化学名は、(2R,cis)-4-amino-1-(2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-one である。ラミブジンは、シチジンのジデオキシ類似体の(-)エナンチオマーである。ラミブジンは (-) 2 ',3'-dideoxy-3'-thiacytidine とも表記される。分子式は $C_8H_{11}N_3O_3S$ 、分子量は 229.3 g/mol である。ラミブジンは以下の構造式をもつ。

ラミブジンは、白色~微黄白色の結晶性固体であり、水に溶ける。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

トリーメクは、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

<u>心電図への影響:</u>ドルテグラビルに対して、綿密な QT 試験が実施されている。単剤のアバカビル又はラミブジン、もしくはアバカビル、ドルテグラビル、及びラミブジンの併用が QT 間隔に及ぼす影響については、いずれも評価されていない。

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 補正法に基づくドルテグラビルに対する QTc 変化量(QTcF)における最大値の平均値は、2.4 msec(片側 95%上側信頼限界: 4.9 msec)であった。ドルテグラビルは投与後 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、3 群並行プラセド対照試験にて評価され、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。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、ドルテグラビルを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みられた。実際の腎糸球体ろ過量率(検査薬イオへ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

成人における薬物動態: 絶食下の健康被験者(62例)において、トリーメク錠1錠は、ドルテグラビル(テビケイ)錠(50 mg)1錠とアバカビル及びラミブジン配合錠(エプジコム)1錠を併用した場合と生物学的に同等であった。

アバカビル:経口投与後、アバカビルは速やかに吸収され、広範囲に分布する。20 例の被験者において、アバカビル 600 mg の単回経口投与後の C_{max} は 4.26 ± 1.19 mcg/mL(平均 \pm SD)、AUC。は 11.95 ± 2.51 mcg·h/mL であった。ヒト血漿蛋白質に対するアバカビルの結合率は約 50%であり、濃度に依存しなかった。血液及び血漿中における薬物に由来する放射能濃度は等しく、アバカビルが赤血球内に速やかに分布することを示している。アバカビルの主要な排泄経路は、アルコールデヒドロゲナーゼによる 5'-カルボン酸への代謝、並びにグルクロン酸トランスフェラーゼによる 5'-グルクロニドへの代謝である。単回投与試験において、排出半減期($t_{1/2}$)は

 1.54 ± 0.63 時間であった。静脈投与後の総クリアランスは、 0.80 ± 0.24 L/h/kg(平均値 \pm SD)であった。

ドルテグラビル:ドルテグラビルの経口投与後、最高血漿中濃度は投与 $2\sim3$ 時間後にみられた。1 日 1 回投与では、約 5 日以内で薬物動態の定常状態に達し、AUC、 C_{max} 、及び C_{24h} の平均の蓄積比は $1.2\sim1.5$ であった。In vitro において、ドルテグラビルは 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確立していない。In vitro でのデータに基づくと、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、結合は血漿中ドルテグラビル濃度に依存しない。母集団薬物動態解析に基づくと、50 mg 1 日 1 回投与後の見かけの分布容積(Vd/F)は 17.4 L と推定される。

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。 [14 C] ドルテグラビルの単回経口投与後、投与量の 53%が未変化体として糞便中に排泄される。 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%)である。また、未変化体の腎排泄は投与量の 1%未満であった。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。

ドルテグラビルの薬物動態学的特性は、健康成人被験者及び HIV-1 に感染した成人被験者において評価されている。ドルテグラビルの曝露量は、健康被験者と成人 HIV-1 感染症患者との間でおおむね同様であった。

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(%CV)
$AUC_{(0-24)}$ (mcg•h/mL)	53.6 (27)
$C_{\text{max}} (\text{mcg/mL})$	3.67 (20)
C _{min} (mcg/mL)	1.11 (46)

脳脊髄液(CSF):ドルテグラビル $50 \text{ mg} 1 \text{ } 2 \text{ } 2 \text{ } 2 \text{ } 1 \text{ } 2 \text{ } 2 \text{ } 2 \text{ } 1 \text{ } 2 \text{ } 2 \text{ } 1 \text{ } 2 \text{$

ラミブジン: 経口投与後、ラミブジンは速やかに吸収され、広範囲に分布する。60 例の健康被験者に対するラミブジン 300 mg 1 日 1 回 7 日間の反復経口投与後、定常状態の C_{max} ($C_{max,ss}$) は 2.04 ± 0.54 mcg/mL (平均 \pm SD)、24 時間の定常状態での AUC (AUC_{24,ss}) は 8.87 ± 1.83 mcg·h/mL であった。血漿蛋白質への結合は少ない。静脈内投与したラミブジンの約 70%は尿中の未変化体として回収される。ラミブジンの代謝は、排泄における主要な経路ではない。ヒトにおいて唯一知られている代謝物は、トランススルホキシド代謝物(12 時間後で経口投与量の約 5%)である。HIV-1 に感染した被験者、HBV に感染した被験者、又は健康被験者を対象として投与後 24 時間にわたって血清を採取した単回投与試験の大部分において、排出半減期($t_{1/2}$)の平均値は $5\sim7$ 時間の範囲であった。HIV-1 に感染した被験者の総クリアランスは 398.5 ± 69.1 mL/min(平均値 \pm SD)であった。

経口吸収における食事の影響: トリーメクは、食事の有無にかかわらず服用できる。全体としては、健康成人被験者に高脂肪食(脂肪 53%、869 カロリー)とともにトリーメクを投与した結果、絶食下と比較して、アバカビルの C_{max} が低下し、ドルテグラビルの C_{max} 及び AUC が増加した。ラミブジンの曝露量は食事の影響を受けなかった。高脂肪食と投与した場合、アバカビルの C_{max} は 23%低下し、ドルテグラビルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 37%及び 48%増加した。

<u>特別な患者集団:</u> *腎機能障害*: 腎機能障害がアバカビル、ドルテグラビル、及びラミブジンの併用に及ぼす影響については評価していない。

アバカビル: 腎機能障害を有する患者を対象としたアバカビルの薬物動態学的特性については確認されていない。

ドルテグラビル: 重度の腎機能障害を有する患者(CrCl が 30 mL/min 未満)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、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。母集団薬物動態解析によって、軽度及び中等度の腎機能障害はドルテグラビルの曝露量に臨床的に関連のある影響を及ぼさなかったことが示された。

ラミブジン: 腎機能障害を有する HIV-1 に感染した成人の小規模な集団を対象として、ラミブジンの薬物動態学的特性について確認されている(表 7)。

表7 さまざまな程度の腎機能を有する成人3群におけるラミブジン300 mg 単回経口投与後の薬物動態パラメータ(平均値±SD)

	クレアチニンクリアランスの基準 (例数)			
パラメータ	>60 mL/min (6 例)	10-30 mL/min (4 例)	<10 mL/min (6 例)	
クレアチニンクリアランス (mL/min)	111 ± 14	28 ± 8	6 ± 2	
C _{max} (mcg/mL)	2.6 ± 0.5	3.6 ± 0.8	5.8 ± 1.2	
AUC _∞ (mcg·h/mL)	11.0 ± 1.7	48.0 ± 19	157 ± 74	
Cl/F (mL/min)	464 ± 76	114 ± 34	36 ± 11	

肝機能障害: 肝機能障害がアバカビル、ドルテグラビル、及びラミブジンの併用に及ぼす影響については評価していない。

アバカビル:軽度の肝機能障害(Child-Pugh スコア 5~6)を有する被験者を対象として、アバカビルの薬物動態についての試験が実施されている。その結果、アバカビル 600 mg の単回投与後にアバカビルの AUC は平均して 89%増加し、アバカビルの半減期は 58%増加した。代謝物の AUC は軽度の肝疾患によって変化しなかった。しかしながら、代謝物の生成率及び排泄率は低下した。中等度又は重度の肝機能障害患者を対象としたアバカビルの安全性、有効性、及び薬物動態についての試験は実施されていない。

ドルテグラビル: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 群間で同様であった。重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)がドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響についての試験は実施されていない。

ラミブジン: 肝機能障害を有する成人を対象としたラミブジンの薬物動態学的特性について確認されている。薬物動態パラメータは肝機能の低下によって変化しなかった。非代償性の肝疾患を有する患者におけるラミブジンの安全性及び有効性は確立していない。

小児患者:小児被験者におけるアバカビル、ドルテグラビル、及びラミブジンを併用した場合の薬物動態は確立していない。

高齢患者:成人を対象とした試験の集積薬物動態データを用いた母集団解析により、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。65歳以上の被験者において、アバカビル及びラミブジンの薬物動態に関する試験は実施されていない。

性別:各配合成分に対して解析された利用可能な情報に基づくと、配合成分(ドルテグラビル、アバカビル、又はラミブジン)の薬物動態において、臨床的に意味のある又は関連のある性差はない。

人種:各配合成分に対して解析された利用可能な情報に基づくと、配合成分(ドルテグラビル、アバカビル、又はラミブジン)の薬物動態において、臨床的に意味のある又は関連のある人種差はない。

<u>薬物相互作用:</u>記載されている薬物相互作用試験は、単剤のドルテグラビル、アバカビル、及び/又はラミブジンを用いて実施された。アバカビル、ドルテグラビル、及びラミブジンを併用した場合の薬物相互作用試験は実施していない。ドルテグラビル、アバカビル、及びラミブジン間において臨床的に意味のある薬物相互作用は予測されない。

ドルテグラビル又はアバカビルとの確立された薬物間相互作用及び他の予測される重要な薬物間相互作用の結果に基づく推奨用量を、7.3 項に示す [薬物相互作用 (7) 参照]。

表 8 ドルテグラビルが併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響の概要

衣 0 「ルーク ノ こ ルル・					
併用薬剤及び用量	ドルテグ ラビルの 用量	例数		√併用/非併用時の ボータの幾何平均♪ 影響なし=1.00	
	川里		C _{max}	AUC	C _τ 又は C ₂₄
エチニルエストラジオール	50 mg	15	0.99	1.03	1.02
0.035 mg	1 日 2 回	13	(0.91 - 1.08)	(0.96 - 1.11)	(0.93 - 1.11)
メサドン	50 mg	1.1	1.00	0.98	0.99
16∼150 mg	1日2回	11	(0.94 - 1.06)	(0.91 - 1.06)	(0.91 - 1.07)
ミダゾラム	25 mg	10		0.95	
3 mg	1日1回	10	_	(0.79 - 1.15)	_
norelgestromin	50 mg	1.5	0.89	0.98	0.93
0.25 mg	1 日 2 回	15	(0.82 - 0.97)	(0.91 - 1.04)	(0.85 - 1.03)
リルピビリン	50 mg	1.6	1.10	1.06	1.21
25 mg 1 日 1 回	1日1回	16	(0.99 - 1.22)	(0.98 - 1.16)	(1.07 - 1.38)
テノホビルジソプロキシル	50		1.00	1.12	1.10
フマル酸	50 mg	15	1.09	1.12	1.19
300 mg 1 目 1 回	1日1回		(0.97 - 1.23)	(1.01 - 1.24)	(1.04 - 1.35)

表 9 併用薬剤がドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響の概要

表 9 併用楽剤かトル		ク末1			- <i>H</i> = 12 11 A
				非併用時のドル	
	ドルテグ	例	楽物動態	パラメータの幾	例平均比
併用薬剤及び用量	ラビルの	数		(90%CI)	
	用量	34.4		影響なし=1.00	
			C _{max}	AUC	C _τ 又は C ₂₄
アタザナビル	30 mg	12	1.50	1.91	2.80
400 mg 1 日 1 回	1日1回	12	(1.40 - 1.59)	(1.80 - 2.03)	(2.52 - 3.11)
アタザナビル/リトナビル	30 mg	10	1.34	1.62	2.21
300/100 mg 1 日 1 回	1日1回	12	(1.25 - 1.42)	(1.50 - 1.74)	(1.97 - 2.47)
テノホビル	50 mg	1.7	0.97	1.01	0.92
300 mg 1 日 1 回	1日1回	15	(0.87 - 1.08)	(0.91 - 1.11)	(0.82 - 1.04)
ダルナビル/リトナビル	30 mg	1.7	0.89	0.78	0.62
600/100 mg 1 日 2 回	1日1回	15	(0.83 - 0.97)	(0.72 - 0.85)	(0.56 - 0.69)
エファビレンツ	50 mg	10	0.61	0.43	0.25
600 mg 1 日 1 回	1日1回	12	(0.51 - 0.73)	(0.35 - 0.54)	(0.18 - 0.34)
エトラビリン	50 mg		0.48	0.29	0.12
200 mg 1 日 2 回	1日1回	16	(0.43 - 0.54)	(0.26 - 0.34)	(0.09 - 0.16)
エトラビリン+ダルナビル/リトナビル	50 mg	_	0.88	0.75	0.63
200 mg+600/100 mg 1 日 2 回	1日1回	9	(0.78 - 1.00)	(0.69 - 0.81)	(0.52 - 0.76)
エトラビリン+ロピナビル/リトナビル	50 mg		1.07	1.11	1.28
200 mg+400/100 mg 1 日 2 回	1日1回	8	(1.02 - 1.13)	(1.02 - 1.20)	(1.13 - 1.45)
ホスアンプレナビル/リトナビル	50 mg		0.76	0.65	0.51
700 mg/100 mg 1 日 2 回	1日1回	12	(0.63 - 0.92)	(0.54 - 0.78)	(0.41 - 0.63)
ロピナビル/リトナビル	30 mg		1.00	0.97	0.94
400/100 mg 1 日 2 回	1日1回	15	(0.94 - 1.07)	(0.91 - 1.04)	(0.85 - 1.05)
400/100 lig 1 日 2 回 制酸剤 (マーロックス [®])			0.28	0.26	0.26
同時投与	50 mg 単回投与	16		(0.22 - 0.32)	
同時投 力 制酸剤 (マーロックス [®])			(0.23 - 0.33)		(0.21 - 0.31)
	50 mg 単回投与	16	0.82	0.74	0.70
ドルテグラビル投与2時間後			(0.69 - 0.98)	(0.62 - 0.90)	(0.58 - 0.85)
炭酸カルシウム 1200 mg	50 mg	12	0.63	0.61	0.61
同時投与 (絶食時)	単回投与		(0.50 - 0.81)	(0.47 - 0.80)	(0.47 - 0.80)
炭酸カルシウム 1200 mg	50 mg	11	1.07	1.09	1.08
同時投与(食事後)	単回投与		(0.83 - 1.38)	(0.84 - 1.43)	(0.81 - 1.42)
炭酸カルシウム 1200 mg	50 mg	11	1.00	0.94	0.90
ドルテグラビル投与2時間前	単回投与		(0.78 - 1.29)	(0.72 - 1.23)	(0.68 - 1.19)
フマル酸第一鉄 324 mg	50 mg	11	0.43	0.46	0.44
同時投与 (絶食時)	単回投与		(0.35 - 0.52)	(0.38 - 0.56)	(0.36 - 0.54)
フマル酸第一鉄 324 mg	50 mg	11	1.03	0.97	0.99
同時投与 (食事後)	単回投与		(0.85 - 1.26)	(0.81 - 1.20)	(0.81 - 1.23
フマル酸第一鉄 324 mg	50 mg	10	0.99	0.95	0.92
ドルテグラビル投与2時間前	単回投与	10	(0.81 - 1.21)	(0.77 - 1.15)	(0.74 - 1.13)
マルチビタミン (One-A-Day®)	50 mg	16	0.65	0.67	0.68
同時投与	単回投与	10	(0.54 - 0.77)	(0.55 - 0.81)	(0.56 - 0.82)
オメプラゾール	50 mg	12	0.92	0.97	0.95
40 mg 1 日 1 回	単回投与	12	(0.75 - 1.11)	(0.78 - 1.20)	(0.75 - 1.21)
Prednisone	50 mg	12	1.06	1.11	1.17
60 mg 1 日 1 回漸減 リファンピシン ^a	1日1回	12	(0.99 - 1.14)	(1.03 - 1.20)	(1.06 - 1.28)
リファンピシン ^a	50 mg	11	0.57	0.46	0.28
600 mg 1 日 1 回	1日2回	11	(0.49 - 0.65)	(0.38 - 0.55)	(0.23 - 0.34)
リファンピシン b	50 mg	11	1.18	1.33	1.22
600 mg 1 日 1 回	1日2回	11	(1.03 - 1.37)	(1.15 - 1.53)	(1.01 - 1.48)
リファブチン	50 mg	9	1.16	0.95	0.70
300 mg 1 日 1 回	1日1回	9	(0.98 - 1.37)	(0.82 - 1.10)	(0.57 - 0.87)
リルピビリン	50 mg	1.0	1.13	1.12	1.22
25 mg 1 目 1 回	1日1回	16	(1.06 - 1.21)	(1.05 - 1.19)	(1.15 - 1.30)
<u>0</u> - · · - i		1	(1.21)	((

Tipranavir/リトナビル	50 mg	1.4	0.54	0.41	0.24
500/200 mg 1 日 2 回	1日1回	14	(0.50 - 0.57)	(0.38 - 0.44)	(0.21 - 0.27)
テラプレビル	50 mg	1.5	1.18	1.25	1.40
750 mg 8 時間毎	1日1回	15	(1.11 - 1.26)	(1.19 - 1.31)	(1.29 - 1.51)
Boceprevir	50 mg	13	1.05	1.07	1.08
800 mg 8 時間毎	1日1回	13	(0.96 - 1.15)	(0.95 - 1.20)	(0.91 - 1.28)

^a ドルテグラビル 50 mg 1 H 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 H 2 回投与との比較 ^b ドルテグラビル 50 mg 1 H 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 H 2 回投与との比較

アバカビル又はラミブジン:以下に記載されている薬物相互作用は、単剤のアバカビル又は ラミブジンで実施された試験に基づいている。

インターフェロンアルファ:健康男性被験者 19 例を対象とした試験において、ラミブジン及びインターフェロンアルファ間に意味のある薬物相互作用はなかった。

メサドン: アバカビル 600 mg 1 日 2 回(現在の推奨用量の 2 倍)を併用して、メサドン維持療法(1 日 40 mg 及び 90 mg)を受けている HIV-1 に感染した被験者 11 例を対象とした試験において、経口でのメサドンクリアランスは 22%増加した(90%CI: 6~42%) [薬物相互作用 (7.3) 参照]。

リバビリン: In vitro におけるデータは、リバビリンがラミブジン、stavudine、及びジドブジンのリン酸化を低下させることを示している。しかしながら、HIV-1/HCV に重複感染している被験者に対して、リバビリンに加えて多剤併用レジメンの一部としてラミブジン(18 例)、stavudine(10 例)、又はジドブジン(6 例)を併用投与した場合の薬物動態学的相互作用(例:血漿中濃度又は細胞内リン酸化活性代謝濃度)又は薬力学的相互作用(例:HIV-1/HCV ウイルス学的抑制の消失)はみられなかった*[警告及び使用上の注意(5.4)参照*]。

アバカビル、ラミブジン、ジドブジン: HIV-1 に感染した被験者 15 例がクロスオーバー薬物相互作用試験に組み入れられ、アバカビル(600 mg)、ラミブジン(150 mg)、及びジドブジン(300 mg)の単剤又は併用した場合の単回投与での薬物相互作用が評価された。解析の結果、ラミブジン又はジドブジンを併用、あるいはラミブジンとジドブジンを併用した場合のアバカビルの薬物動態に臨床的に意味のある変化はないことが示された。ラミブジンの曝露量(AUCが 15%低下)及びジドブジンの曝露量(AUCが 10%増加)は、アバカビルの併用と臨床的に関連のある変化を示さなかった。

ラミブジン及びジドブジン: ラミブジンの反復投与(12時間ごとに300 mg)を併用してジドブジン(200 mg)が単回投与された無症候性の成人 HIV-1 感染症患者 12 例において、ラミブジン又はジドブジンの薬物動態に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

その他の併用薬剤がアバカビル又はラミブジンに及ぼす影響について表 10 に示す。

表 10 併用薬剤がアバカビル及びラミブジンに及ぼす影響

		例数	アバカヒ	ヹ゚ル又はラミブジン 濃度	併用薬剤 濃度
併用薬剤及び用量	薬剤及び用量	蚁	AUC	ばらつき	辰及
エタノール	アバカビル	24	* 410/	90%CI:	\leftrightarrow^{a}
0.7 g/kg	単回投与 600 mg	24	†41%	35% - 48%	\leftrightarrow
ネルフィナビル	ラミブジン	11	↑100 /	95%CI:	()
750 mg 8 時間毎、7~10 日間	単回投与 150 mg	11	↑10%	1% - 20%	\leftrightarrow
トリメトプリム/	ラミブジン			000/CI:	
スルファメトキサゾール	単回投与 300 mg	14	†43%	90%CI: 32% - 55%	\leftrightarrow
160 mg/800 mg/日を 5 日間	中四汉子 300 mg			3270 - 33%	

^{↑=} 増加; ↔= 意味のある変化なし; AUC = 濃度曲線下面積; CI = 信頼区間。

^a 薬物 - 薬物相互作用は男性でのみ評価された。

12.4 ウイルス学

作用機序: ドルテグラビル: 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 DNA の宿主染色体への組込み過程における DNA 鎖転移を遮断する。精製された組換え 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、ICso 値は 2.7 nM 及び 12.6 nM であった。

アバカビル: アバカビルは炭素環を有する合成ヌクレオシド誘導体である。アバカビルは、 細胞内酵素によってデオキシグアノシン 5'-三リン酸(dGTP)の類似体である活性代謝物のカルボビル三リン酸(CBV-TP)に変換される。CBV-TP は本来の基質である dGTP と競合すると同時に、ウイルス DNA に組み込まれることによって HIV-1 の逆転写(RT)活性を阻害する。

ラミブジン: ラミブジンは合成ヌクレオシド誘導体である。ラミブジンは、細胞内で自身の活性型 5'-三リン酸代謝物であるラミブジン三リン酸(3TC-TP)にリン酸化される。3TC-TP の主な作用機序は、ヌクレオチド類似体の組込み後に DNA 鎖の伸長を停止を介して RT を阻害することである。

細胞培養系における抗ウイルス活性: ドルテグラビル: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 細胞において、ウイルス複製を 50%まで抑制するために必要な薬剤濃度 (EC50) の平均値は 0.5 nM (0.21 ng/mL) から 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コード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値の中央値は 0.54 nM (範囲: 0.41~0.60 nM)であった。ドルテグラビルは、HIV-1 臨床分離株のパネルに対して細胞培養系において抗ウイルス活性を示し、クレード A、B、C、D、E、F、及び G、並びにグループ O ウイルスに対する EC50の中央値は、それぞれ 0.18 nM (3 種、範囲: 0.09~0.5 nM)、0.08 nM (5 種、範囲: 0.05~2.14 nM)、0.12 nM (4 種、範囲: 0.05~0.51 nM)、0.17 nM (3 種、範囲: 0.16~0.35 nM)、0.24 nM (3 種、範囲: 0.09~0.32 nM)、0.17 nM (範囲: 0.07~0.44 nM)、0.2 nM (3 種、範囲: 0.02~0.87 nM)、及び 0.42 nM (3 種、範囲: 0.41~1.79 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。

アバカビル: HIV-1 に対するアバカビルの抗ウイルス活性は、初代単球/マクロファージ及び PBMC を含む複数の細胞株を用いて評価された。HIV- $1_{\rm IIIB}$ 及び HIV- $1_{\rm BaL}$ に対する EC₅₀ 値は、それぞれ 3.7~5.8 μ M (1 μ M = 0.28 mcg/mL) 及び 0.07~1.0 μ M の範囲であり、8 種の臨床分離株に対しては 0.26±0.18 μ M であった。HIV-1 クレード A~G 及びグループ O ウイルス(クレード B の 2 種を除く 3 種)に対するアバカビルの EC₅₀ の中央値は、それぞれ 344 nM(範囲:14.8~676 nM)、16.9 nM(範囲:5.9~27.9 nM)、8.1 nM(範囲:1.5~16.7 nM)、356 nM(範囲:35.7~396 nM)、105 nM(範囲:28.1~168 nM)、47.6 nM(範囲:5.2~200 nM)、51.4 nM(範囲:7.1~177 nM)、及び 282 nM(範囲:22.4~598 nM)であった。HIV-2 分離株(4 種)に対しては EC50 値 0.024~0.49 μ M の範囲であった。

ラミブジン: HIV-1 に対するラミブジンの抗ウイルス活性は、標準的な感受性アッセイを用いて、単球及び PBMC を含む複数の細胞株において評価された。 EC_{50} 値は $0.003\sim15$ μ M (1 μ M = 0.23 mcg/mL) の範囲であった。HIV-1 クレード A \sim G 及びグループ O ウイルス (クレード B \rightarrow B の 2 種を除く 3 種)に対するラミブジンの EC_{50} の中央値は、それぞれ 60 nM (範囲:20 \sim 70 nM)、35 nM (範囲;30 \sim 40 nM)、30 nM (範囲:20 \sim 90 nM)、20 nM (範囲:3 \sim 40 nM)、30 nM (範囲:1 \sim 60 nM)、30 nM (範囲:20 \sim 70 nM)、30 nM (範囲:1 \sim 60 nM)、30 nM (範囲:20 \sim 70 nM)、30 nM (範囲: \sim 70 nM)、00 nM (範囲: \sim 70 nM) であった。PBMC において HIV-2 分離株(4 種)に対しては 0.003 \sim 0.120 μ M の範囲であった。

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、アバカビル、又はラミブジンは、いずれも試験されたすべての抗 HIV 薬に対して拮抗しなかった。ザイアジェン(アバカビル)、テビケイ(ドルテグラビル)、エピビル(ラミブジン)の添付文書(全文)を参照すること。

細胞培養系における耐性: ドルテグラビル: 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 に低下した。

アバカビル及びラミブジン: アバカビル及びラミブジンの併用に対する感受性を低下させる HIV-1 分離株が細胞培養で選択され、その HIV-1 分離株は HIV-1 RT において M184V/I、K65R、L74V、及び Y115F のアミノ酸変異を有していた。M184I 又は V の変異はラミブジンに対する高度な耐性を引き起こし、アバカビルに対する感受性を約 1/2 に低下させる。K65R、L74M、又は Y115F と M184I 又は V の変異は、アバカビルの感受性を $7\sim8$ 倍低下させ、3 ヵ所の変異の組み合わせによって、8 倍を上回る感受性の低下がもたらされた。

臨床被験者における耐性: ドルテグラビル: SINGLE 試験(抗 HIV 薬による治療経験のない被験者を対象とした試験)のドルテグラビル+エプジコム投与群において、耐性の解析対象部分集団(治療失敗時又は96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9例)に、ドルテグラビル又は背景療法に使用された NRTI に対する感受性の低下が検出された被験者はいなかった。SINGLE 試験において HIV-1 RNA 量が275 copies/mL であった1 例においては、24 週時にインテグラーゼ変異(E157Q/P)が出現したが、それに伴ってドルテグラビルの感受性は低下しなかった。SINGLE 試験のドルテグラビル+エプジコム投与群において、トリーメクの構成成分であるアバカビル及びラミブジンに対する耐性の遺伝子変異はみられなかった。

<u>交差耐性:</u> ドルテグラビル: 単一の INSTI 耐性変異(T66K、I151L、及び S153Y)により、ドルテグラビルの感受性は 1/2 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 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 の変異の組合せにより、ドルテグラビルの感受性は 1/4 に低下し、E92Q/N155H 及び G140S/Q148R の変異によってそれぞれ 1/8.5 及び 1/17 倍低下した。

アバカビル及びラミブジン: NRTI 間で交差耐性が認められている。アバカビル/ラミブジンの併用によって、M184V/I 変異の有無にかかわらず K65R 変異を有するウイルス、L74V に加えて M184V/I 変異を有するウイルス、並びにチミジン類似体変異(TAM: M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、K219E/R/H/Q/N)M184V を有するウイルスに対する感受性を低下させることが確認されている。TAM 数の増加はアバカビルの感受性の漸減と関連している。

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: ドルテグラビル: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、最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 mg1日1回での曝露量よりも約26倍高かった。ラットにおいても、高用量において薬物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 mg1日1回での曝露量よりも雄で17倍、雌で30倍高かった。

アバカビル: 2年間の発がん性試験において、アバカビルはグループ分けされたマウス及びラットに対して3段階の用量で経口投与された。その結果、悪性腫瘍及び非悪性腫瘍の発生率が増加した。悪性腫瘍はマウス及びラットの両種において雄の包皮腺及び雌の陰核腺、並びに雌ラットの肝臓に発生した。加えて、非悪性腫瘍も雌ラットの肝臓及び甲状腺に発生した。これらの所見は、ヒトにおける推奨用量600 mgでの曝露量の7~28倍の範囲の全身曝露量でみられた。

ラミブジン:マウス及びラットにおけるラミブジンの長期発がん性試験では、ヒトにおける 推奨用量 300 mg での曝露量の 12 倍 (マウス) 及び 57 倍 (ラット) までの曝露量において、発 がん性は認められないことが示された。

<u>変異原性:</u> ドルテグラビル: 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。

アバカビル: ヒトリンパ球を用いた in vitro 細胞遺伝学的試験において、アバカビルは代謝活性化剤の有無にかかわらず染色体異常を誘導した。アバカビルは代謝活性化剤の非存在下で変異原性を示したが、L5178Y マウスリンフォーマ試験において、代謝活性化剤の存在下では変異原性を示さなかった。In vivo マウス骨髄小核試験において、アバカビルは雄に対して染色体異常誘発性を示し、雌に対しては染色体異常誘発性を示さなかった。バクテリア突然変異誘起性試験において、代謝活性化剤の有無にかかわらず、アバカビルは変異原性を示さなかった。

ラミブジン: ラミブジンは、L5178Y マウスリンフォーマ試験において変異原性を示し、培養ヒトリンパ球を用いた細胞遺伝学的試験において染色体異常誘発性を示した。ラミブジンは、微生物を用いた突然変異誘起性試験、in vitro 細胞形質転換試験、ラット小核試験、ラット骨髄細胞遺伝学的試験、及びラット肝臓における不定期 DNA 合成試験において変異原性を示さなかった。

<u>生殖毒性</u>:ドルテグラビル、アバカビル、又はラミブジンは、(それぞれ)50 mg、600 mg、及び300 mgの用量におけるヒト曝露量の(それぞれ)約44、9、又は112倍の曝露量となる用量において、雌雄ラットの生殖能に影響しなかった。

13.2 動物における毒性及び/又は薬理

マウス及びラットにおいて、2年間のアバカビル投与後に心筋変性が認められた。全身曝露量は、ヒトにおいて 600~mg の用量で予測される全身曝露量の $7\sim21$ 倍に相当した。この所見に対する臨床的な関連性は確定していない。

14 臨床試験

14.1 成人被験者

トリーメクの有効性は、抗レトロウイルス薬による治療経験のない被験者を対象とした無作為化、対照試験である SINGLE (ING114467) 試験及び抗レトロウイルス薬による治療経験のない被験者を対象とした他の試験で得られたデータによって裏付けられる。テビケイの添付文書(全文)を参照すること。抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ INSTI の投与経験のない被験者を対象として、少なくとも 2 剤の有効な背景療法薬を併用した場合のドルテグラビルの有効性は、SAILING (ING111762) 試験で得られたデータから裏付けられる [テビケイの添付文書(全文)を参照すること]。

抗 HIV 薬による治療経験のない被験者: SINGLE 試験において、833 例の被験者がアバカビル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/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の配合剤(ATRIPLA)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。SINGLE 試験における 96 週の結果を表 11 に示す。

表 11 SINGLE 試験における 96 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)

•	テビケイ+エプジコム	ATRIPLA
	1日1回	1日1回
	(414 例)	(419 例)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	80%	72%
試験治療間の差 ^a	8.0% (95% CI	: 2.3%, 13.8%)
ウイルス学的非反応 ⁵	7%	8%
ウイルス学的データなし	12%	20%
理由		
有害事象又は死亡のため試験/試験薬の	3%	11%
中止。	3/8	11/0
その他の理由による試験/試験薬の中止 d	9%	8%
許容期間中のデータはないが試験は継続	<1%	0
試験開始時の分類に基づく HIV-1 RNA 量	ヒが 50 copies/mL 未満です	ある被験者の割合(%)
血漿中ウイルス量 (copies/mL) ^e		
≤100,000	85%	73%
>100,000	71%	72%
性別		
男性	81%	75%
女性	76%	56%
人種		
白色人種	79%	77%
アフリカ系米国人/アフリカ系/その他	83%	62%

- ^a あらかじめ規定した層別因子により調整した。
- b 有効性の欠如又は消失により 96 週までに中止した被験者、及び 96 週の許容期間中に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上となった被験者を含む。
- ° 1日目から96週までの許容期間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、96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、及びプロトコールからの逸脱等の理由を含む。
- 『 同意撤回、追跡不能、転居、及びプロトコールからの逸脱等の理由によりウイルス学的データがない被験者の割合は、100,000 copies/mL を上回る群で10%(テビケイ+エプジコム)及び6%(ATRIPLA)、100,000 copies/mL 以下である群で(それぞれ)8%及び9%であった。

試験治療間の差は、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、96 週で 325 cells/mm³であり、ATRIPLA 群では 281 cells/mm³であった。調整された試験治療群間の差及び 95%CI は、44.0 cells/mm³(14.3 cells/mm³、73.6 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 薬による治療経験のある被験者: SAILING 試験において、715 例の被験者が有効性及び安全性の解析に含まれた [テビケイの添付文書(全文)を参照すること]。48 週では、テビケイと背景療法に割り付けられた被験者の71%において HIV-1 RNA 量が50 copies/mL であり [試験治療間の差及び95%CI:7.4%(0.7%、14.2%)]、対してラルテグラビルと背景療法に割り付けられた被験者におけるその割合は64%であった。

16 供給/保管及び取扱い方法

トリーメク錠、アバカビル硫酸塩としてアバカビル 600 mg、ドルテグラビルナトリウムとしてドルテグラビル 50 mg、及びラミブジン 300 mg は、紫色、楕円形のフィルムコート錠であり、片面「572 Tri」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 49702-231-13

湿気を避け、瓶をしっかり締め、原包装中で保管及び処方すること。乾燥剤を取り除かないこと。

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(医薬品ガイド)を読むよう患者に助言すること。

薬物相互作用: ドルテグラビルと dofetilide 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、トリーメクと dofetilide(TIKOSYN®)を併用しないこと [禁忌 (4) 参照]。他のいかなる処方薬又は一般薬あるいはハーブ製品の使用についても医療機関に報告するよう患者に助言すること。

過敏症:患者に以下について知らせること;

- アバカビルによる過敏症の症状及び他の製品に関する情報を要約した医薬品ガイド及び警告カードが、トリーメクの初回処方時及び処方ごとに薬剤師によって配布されること。毎回医薬品ガイド及び警告カードを読み、トリーメクについて記載されている可能性のある新たな情報を得るよう患者に指示すること。(医薬品ガイドの全文は、本文書の末尾に転載されている。)
- 警告カードを携帯すること。
- 過敏症の確認方法 [警告及び使用上の注意 (5.1) 、医薬品ガイド参照]。
- 過敏症に合致する症状が現れた場合には、直ちに担当医師に連絡し、トリーメクの服用を中止すべきかどうかを決定すること。
- トリーメクの服用を速やかに中止しない場合、過敏症が悪化し、入院又は死に至る可能性があること。
- 生命を脅かす低血圧及び死亡等のより重篤な症状が数時間以内に発現する可能性があるため、 過敏症の発症後は、決してトリーメク又は他のいかなるアバカビル含有製剤の服用も再開し ないこと。
- 過敏症が速やかに発見され、直ちにトリーメクの服用を中止した場合、過敏症の多くは改善できること。
- 過敏症の症状以外の理由(例えば、患者のもつ残薬がなくなった場合)でトリーメクの服用を中断した場合、アバカビルの再投与時に、重篤又は致死的な過敏症が発現する可能性があること。
- 医師への相談がある場合、また、患者又は患者以外の者が迅速に医療を受けることが可能な場合を除き、トリーメク又は他のいかなるアバカビル含有製剤も服用を再開しないこと。
- トリーメクに対する過敏症の発症後に、トリーメク又は他のいかなるドルテグラビル含有製剤も服用を再開しないこと。

ATRIPLA、コンビビル®、COMPLERA®、エムトリバ®、エピビル、EPIVIR-HBV®、エプジコム、スタリビルド®、TRIZIVIR、ツルバダ®、又はザイアジェンとトリーメクを同時に服用しないよう、患者に知らせること。

<u>乳酸アシドーシス/肝腫脹</u>: まれではあるが、トリーメクを含む一部の HIV 薬が肝腫大(肝腫脹)を伴う乳酸アシドーシスとよばれる重篤な状態を引き起こす可能性があることを、患者に知らせること *[警告及び使用上の注意(5.2)参照*]。

<u>B型又はC型肝炎重複感染患者:B型又はC型肝炎を基礎疾患にもつ患者は、トリーメクの</u>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おそれがあり、治療開始前及び治療中は臨床検査を実施するよう患者に助言すること [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照7。

HIV-1 及び HBV に重複感染している患者に対しては、一部の症例においてラミブジンによる 治療の中止時に肝疾患の悪化が生じたことを知らせること。レジメンのいかなる変更であって も、担当医師と話し合うよう、患者に助言すること「警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

HIV-1/HCV 重複感染患者に対しては、HIV-1 に対する抗レトロウイルス治療とリバビリンの有無にかかわらずインターフェロンアルファの併用を受けている HIV-1/HCV 重複感染患者において、(時に致死的な)肝代償不全が発現していることを知らせること [警告及び使用上の注意 (5.4) 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おそれがある。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るよう助言すること [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。

<u>体脂肪の再分布/蓄積</u>: 抗レトロウイルス治療を受けている患者において、体脂肪の再分布 又は蓄積が生じるおそれがあり、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 (5.6) 参照 。

HIV-1 感染症についての情報: トリーメクは 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おそれがある。患者は HIV-1 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。

医師の管理下でトリーメクを使用するよう、患者に助言すること。

処方されたすべての HIV 薬を正しく服用するよう、患者に助言すること。

他人に HIV-1 感染症を拡大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よう、患者に助言すること。

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よう、患者に助言すること。

精液、膣分泌物、又は血液との性的接触の機会を減らすため、常に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、より安全な性交を実施すること。

トリーメク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。

トリーメク服用前に医薬品ガイドを読み、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。

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たりしないこと。

トリーメクは原包装中で湿気を避け、瓶をしっかりと閉めて保管するよう患者に指示すること。乾燥剤を取り除かないこと。

コンビビル、エピビル、エプジコム、テビケイ、トリーメク、TRIZIVIR、及びザイアジェンはヴィーブへルスケアグループの登録商標である。

EPIVIR-HBV は GSK グループの登録商標である。

記載された他の商標はそれぞれの所有者の商標であり、ヴィーブへルスケアグループの商標ではない。これらの商標の製造元はヴィーブへルスケアグループ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:



販売元:



GlaxoSmithKline Research Triangle Park, NC 27709

ラミブジンは契約に基づき、

Shire Pharmaceuticals Group plc Basingstoke, UK によって製造されています。

©2014、ViiV Healthcare グループ、著作権所有。

TRM: 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

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 50 mg dolutegravir (as sodium), 600 mg of abacavir (as sulfate) and 300 mg of lamivudine.

For the full list of excipients see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

Purple, biconvex, film-coated oval tablets, approximately 22 x 11 mm, debossed with "572 Tri" on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Triumeq is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg (see sections 4.4 and 5.1).

Before initiating treatment with abacavir-containing products, screening for carriage of the HLA-B*5701 allele should be performed in any HIV-infected patient, irrespective of racial origin (see section 4.4). Abacavir should not be used in patients known to carry the HLA-B*5701 allele.

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be prescribed by a physician experienced in the management of HIV infection.

Posology

Adults and adolescents (weighing at least 40kg)

The recommended dose of Triumeq in adults and adolescents is one tablet once daily.

Triumeq should not be administered to adults or adolescents who weigh less than 40 kg because it is a fixed-dose tablet that cannot be dose reduced.

Triumeq is a fixed-dose tablet and should not be prescribed for patients requiring dose adjustments. Separate preparations of dolutegravir, abacavir or lamivudine are available in cases where discontinuation or dose adjustment of one of the active substances is indicated. In these cases the physician should refer to the individual product information for these medicinal products.

Missed doses

If the patient misses a dose of Triumeq, the patient should take Triumeq 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.

Elderly

There are limited data available on the use of dolutegravir, abacavir and lamivudine 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). Special care is advised in this age group due to age associated changes such as the decrease in renal function and alteration of haematological parameters.

Renal impairment

Triumeq is not recommended for use in patients with a creatinine clearance < 50 ml/min (see section 5.2).

Hepatic impairment

A dose reduction of abacavir may be required for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh grade A). As dose reduction is not possible with Triumeq, the separate preparations of dolutegravir, abacavir or lamivudine should be used when this is judged necessary. Triumeq is not recommended in patients with moderate and severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Triumeq in children less than 12 years of age has not yet been established. No data are available.

Method of administration

Oral use

Triumeq can be taken with or without food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to dolutegravir, abacavir or lamivudine or to any of the excipients listed in section 6.1. See sections 4.4 and 4.8.

Co-administration with dofetilide (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Transmission of HIV

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.

Hypersensitivity reactions (see section 4.8)

Both abacavir and dolutegravir are associated with a risk for hypersensitivity reactions (HSR) (see section 4.8), and share some common features such as fever and/or rash with other symptoms indicating multi-organ involvement. Clinically it is not possible to determine whether a HSR with Triumeq would be caused by abacavir or dolutegravir. Hypersensitivity reactions have been observed more commonly with abacavir, some of which have been life-threatening, and in rare cases fatal,

when not managed appropriately. The risk for abacavir HSR to occur is high for patients who test positive for the HLA-B*5701 allele. However, abacavir HSRs have been reported at a low frequency in patients who do not carry this allele.

Therefore, the following should always be adhered to:

- HLA-B*5701 status must always be documented prior to initiating therapy.
- Triumeq should never be initiated in patients with a positive HLA-B*5701 status, nor in patients with a negative HLA-B*5701 status who had a suspected abacavir HSR on a previous abacavir-containing regimen.
- Triumeq must be stopped without delay, even in the absence of the HLA-B*5701 allele, if an HSR is suspected. Delay in stopping treatment with Triumeq after the onset of hypersensitivity may result in an immediate and life-threatening reaction. Clinical status including liver aminotransferases and bilirubin should be monitored.
- After stopping treatment with Triumeq for reasons of a suspected HSR, **Triumeq or any other medicinal product containing abacavir or dolutegravir must never be re-initiated**.
- Restarting abacavir containing products following a suspected abacavir HSR can result in a prompt return of symptoms within hours. This recurrence is usually more severe than on initial presentation, and may include life-threatening hypotension and death.
- In order to avoid restarting abacavir and dolutegravir, patients who have experienced a suspected HSR should be instructed to dispose of their remaining Triumeq tablets.

Clinical description of HSRs

Hypersensitivity reactions have been reported in <1% of patients treated with dolutegravir in clinical studies, and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including severe liver reactions.

Abacavir HSR has been well characterised through clinical studies and during post marketing followup. Symptoms usually appeared within the first six weeks (median time to onset 11 days) of initiation of treatment with abacavir, **although these reactions may occur at any time during therapy.**

Almost all HSR to abacavir will include fever and/or rash. Other signs and symptoms that have been observed as part of abacavir HSR are described in detail in section 4.8 (Description of selected adverse reactions), including respiratory and gastrointestinal symptoms. Importantly, such symptoms may lead to misdiagnosis of HSR as respiratory disease (pneumonia, bronchitis, pharyngitis), or gastroenteritis. The symptoms related to this HSR worsen with continued therapy and can be lifethreatening. These symptoms usually resolve upon discontinuation of abacavir.

Rarely, patients who have stopped abacavir for reasons other than symptoms of HSR have also experienced life-threatening reactions within hours of re-initiating abacavir therapy (see Section 4.8 Description of selected adverse reactions). Restarting abacavir in such patients must be done in a setting where medical assistance is readily available.

Lactic acidosis

Lactic acidosis, usually associated with hepatomegaly and hepatic steatosis, has been reported with the use of nucleoside analogues. Early symptoms (symptomatic hyperlactatemia) include benign digestive symptoms (nausea, vomiting and abdominal pain), non-specific malaise, loss of appetite, weight loss, respiratory symptoms (rapid and/or deep breathing) or neurological symptoms (including motor weakness).

Lactic acidosis has a high mortality and may be associated with pancreatitis, liver failure, or renal failure.

Lactic acidosis generally occurred after a few or several months of treatment.

Treatment with nucleoside analogues should be discontinued in the setting of symptomatic hyperlactatemia and metabolic/lactic acidosis, progressive hepatomegaly, or rapidly elevating aminotransferase levels.

Caution should be exercised when administering nucleoside analogues to any patient (particularly obese women) with hepatomegaly, hepatitis or other known risk factors for liver disease and hepatic steatosis (including certain medicinal products and alcohol). Patients co-infected with hepatitis C and treated with alpha interferon and ribavirin may constitute a special risk.

Patients at increased risk should be followed closely.

Lipodystrophy

Combination antiretroviral therapy has been associated with the redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients. The long-term consequences of these events are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. A connection between visceral lipomatosis and protease inhibitors (PIs) and lipoatrophy and nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) has been hypothesised. A higher risk of lipodystrophy has been associated with individual factors such as older age, and with drug related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution. Consideration should be given to the measurement of fasting serum lipids and blood glucose. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate (see section 4.8).

Liver disease

The safety and efficacy of Triumeq has not been established in patients with significant underlying liver disorders. Triumeq is not recommended in patients with moderate to severe hepatic impairment (see section 4.2).

Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy, and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

Patients with chronic hepatitis B or C

Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk of severe and potentially fatal hepatic adverse reactions. In case of concomitant

antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer also to the relevant product information for these medicinal products.

Triumeq includes lamivudine, which is active against hepatitis B. Abacavir and dolutegravir lacks such activity. Lamivudine monotherapy is generally not considered an adequate treatment for hepatitis B, since the risk for hepatitis B resistance development is high. If Triumeq is used in patients coinfected with hepatitis B an additional antiviral is therefore generally needed. Reference should be made to treatment guidelines.

If Triumeq is discontinued in patients co-infected with hepatitis B virus, periodic monitoring of both liver function tests and markers of HBV replication is recommended, as withdrawal of lamivudine may result in an acute exacerbation of hepatitis.

As abacavir and ribavirin share the same phosphorylation pathways, a possible intracellular interaction between these medicinal products has been postulated, which could lead to a reduction in intracellular phosphorylated metabolites of ribavirin and, as a possible consequence, a reduced chance of sustained virological response (SVR) for hepatitis C (HCV) in HCV co-infected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. Conflicting clinical findings are reported in literature on co-administration between abacavir and ribavirin. Some data suggest that HIV/HCV co-infected patients receiving abacavir-containing ART may be at risk of a lower response rate to pegylated interferon/ribavirin therapy. Caution should be exercised when medicinal products containing abacavir and ribavirin are co-administered (see section 4.5).

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 carinii* 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 reactivation; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment.

Liver chemistry 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 chemistries is recommended in patients with hepatitis B and/or C co-infection. (See 'Patients with chronic hepatitis B or C' earlier in this section and also see section 4.8).

Mitochondrial dysfunction

Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated *in vitro* and *in vivo* to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* and/or post-natally to nucleoside analogues. The main adverse reactions reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia), metabolic disorders (hyperlactatemia, hyperlipasemia). These reactions are often transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether the neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. Any child exposed *in utero* to nucleoside and nucleotide analogues, even HIV-negative children, should have clinical and laboratory follow-up and should be fully investigated for possible mitochondrial dysfunction in case of relevant signs or symptoms. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Myocardial infarction

Observational studies have shown an association between myocardial infarction and the use of abacavir. Those studied were mainly antiretroviral experienced patients. Data from clinical trials showed limited numbers of myocardial infarction and could not exclude a small increase in risk. Overall the available data from observational cohorts and from randomised trials show some inconsistency so can neither confirm nor refute a causal relationship between abacavir treatment and the risk of myocardial infarction. To date, there is no established biological mechanism to explain a potential increase in risk. When prescribing Triumeq, action should be taken to try to minimize all modifiable risk factors (e.g. smoking, hypertension, and hyperlipidaemia).

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 particularly 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.

Opportunistic infections

Patients should be advised that Triumeq 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 resistance

Since the recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily for patients with resistance to integrase inhibitors, the use of Triumeq is not recommended for patients with integrase inhibitor resistance.

Drug interactions

Since the recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with efavirenz, nevirapine, rifampicin and tipranavir/ritonavir, the use of Triumeq is not recommended for patients taking these medicines (see section 4.5).

The co-administration of Triumeq with etravirine (ETR) is not recommended unless the patient is also receiving concomitant atazanavir+ritonavir (ATV+RTV), lopinavir+ritonavir (LPV+RTV) or darunavir+ritonavir (DRV+RTV) (see section 4.5).

Triumeq should not be co-administered with polyvalent cation-containing antacids. Triumeq is recommended to be administered 2 hours before or 6 hours after these agents (see section 4.5).

Triumeq is recommended to be administered 2 hours before or 6 hours after taking calcium or iron supplements, or alternatively, administered with food (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).

The combination of lamivudine with cladribine is not recommended (see section 4.5).

Triumeq should not be taken with any other medicinal products containing dolutegravir, abacavir, lamivudine or emtricitabine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Triumeq contains dolutegravir, abacavir and lamivudine, therefore any interactions identified for these individually are relevant to Triumeq. No clinically significant drug interactions are expected between dolutegravir, abacavir and lamivudine.

Effect of other agents on the pharmacokinetics of dolutegravir, abacavir and lamivudine

Dolutegravir is eliminated mainly through metabolism by UGT1A1. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp, and BCRP. Co-administration of Triumeq and other drugs that inhibit UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, and/or P-gp may therefore increase dolutegravir plasma concentration. Drugs that induce those enzymes or transporters may decrease dolutegravir plasma concentration and reduce the therapeutic effect of dolutegravir (see Table 1).

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

Abacavir is metabolised by UDP-glucuronyltransferase (UGT) enzymes and alcohol dehydrogenase; co-administration of inducers or inhibitors of UGT enzymes or with compounds eliminated through alcohol dehydrogenase could alter abacavir exposure.

Lamivudine is cleared renally. Active renal secretion of lamivudine in the urine is mediated through the organic cation transporter (OCT2) and multidrug and toxin extrusion transporters (MATE1 and MATE-2K). Co-administration of lamivudine with OCT and MATE inhibitors could increase lamivudine exposure. Dolutegravir is an OCT2 and MATE1 inhibitor, however, lamivudine concentrations were similar with or without co-administration of dolutegravir based on a cross study analysis, indicating that dolutegravir has no effect on lamivudine exposure in vivo.

Abacavir and lamivudine are not significantly metabolised by CYP enzymes.

Effect of dolutegravir, abacavir and lamivudine on the pharmacokinetics of other agents

In vitro, dolutegravir demonstrated no direct, or weak inhibition (IC50>50 μM) 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 and 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 cannot 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 transporters OCT2 and MATE1. *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 organic anion transporters (OAT)1 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.

Abacavir and lamivudine do not inhibit or induce CYP enzymes (such as CYP 3A4, CYP 2C9 or CYP 2D6). *In vitro* data indicate that inhibition of P-pg and BCRP by abacavir cannot be excluded at intestinal level. *In vitro*, lamivudine inhibited OCT1 and OCT2.

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

Interaction table

Interactions between dolutegravir, abacavir, lamivudine and co-administered medical 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 "Cmax"). The table should not be considered exhaustive but is representative of the classes studied.

Table 1: Drug Interactions

Medicinal products by therapeutic areas	Interaction geometric mean change (%)	Recommendations concerning co- administration
Antiretroviral medicinal pro		
Non-nucleoside reverse transc		
Etravirine/Dolutegravir	Dolutegravir \downarrow $AUC \downarrow 71\%$ $C_{max} \downarrow 52\%$ $C\tau \downarrow 88\%$	Etravirine decreased plasma dolutegravir concentration, which may result in loss of virologic response and resistance development. Triumeq should not be used with etravirine without co-
	Etravirine ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	administration of atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir (see further below in table).
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir \downarrow AUC \downarrow 57% $C_{max} \downarrow$ 39% $C\tau \downarrow$ 75%	Since the dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with efavirenz, the co-administration of efavirenz with Triumeq is not recommended (see section 4.4).
	Efavirenz ↔ (historical controls) (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	
Nevirapine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Not studied, a similar reduction in exposure as observed with efavirenz is expected, due to induction)	Co-administration with nevirapine may decrease dolutegravir plasma concentration due to enzyme induction and has not been studied. Effect of nevirapine on dolutegravir exposure is likely similar to or less than that of efavirenz. Since the dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with nevirapine, the co-administration of nevirapine with Triumeq is not recommended.
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12%	No dose adjustment is necessary.

	C 120/	
	$\begin{array}{c} C_{\text{max}} \uparrow 13\% \\ C\tau \uparrow 22\% \end{array}$	
	Rilpivirine ↔	
Nucleoside reverse transcriptase		<u> </u>
Tenofovir	Dolutegravir \leftrightarrow $AUC \uparrow 1\%$ $C_{max} \downarrow 3\%$ $C\tau \downarrow 8\%$ Tenofovir \leftrightarrow	No dose adjustment is necessary when Triumeq is combined with nucleoside reverse transcript inhibitors.
Emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine.	Interaction not studied	Triumeq is not recommended for use in combination with emtricitabine containing products, since both lamivudine (in Triumeq) and emtricitabine are cytidine analogues(i.e. risk for intracellular interactions, (see section 4.4))
Protease inhibitors Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑	No dose adjustment is necessary.
7 tuzunuvii/ Dolutogravii	AUC \uparrow 91% $C_{max} \uparrow 50\%$ $C\tau \uparrow 180\%$ Atazanavir \leftrightarrow (historical controls) (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Two dose adjustment is necessary.
Atazanavir+ ritonavir/	Dolutegravir \(\)	No dose adjustment is necessary.
Dolutegravir	AUC ↑ 62% Cmax ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	ivo dose adjustment is necessary.
Tipranavir+ritonavir/	Dolutegravir ↓	Since the recommended dose of
Dolutegravir	AUC \downarrow 59% $C_{max} \downarrow$ 47% $C\tau \downarrow$ 76% Tipranavir \leftrightarrow Ritonavir \leftrightarrow (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with tipranavir/ritonavir, the co-administration of tipranavir/ritonavir with Triumeq is not recommended.
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir \downarrow $AUC \downarrow 35\%$ $C_{max} \downarrow 24\%$ $C\tau \downarrow 49\%$ Fosamprenavir \leftrightarrow Ritonavir \leftrightarrow (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Fosamprenavir/ritonavir decreases dolutegravir concentrations, but based on limited data, did not result in decreased efficacy in Phase III studies. No dose adjustment is necessary.

Nelfinavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Not studied)	No dose adjustment is necessary.
Lopinavir+ritonavir/	Dolutegravir ↔	No dose adjustment is necessary.
Dolutegravir	AUC \displays	140 dose adjustment is necessary.
Dolutegravii		
	$C_{\text{max}} \leftrightarrow 0\%$	
	$C_{24} \leftrightarrow 6\%$	
	Lopinavir ↔	
	Ritonavir ↔	
Darunavir+ritonavir/	Dolutegravir ↓	No dose adjustment is necessary.
Dolutegravir	AUC ↓ 32%	
	C _{max} ↓ 11%	
	Cτ √ 38%	
	Darunavir ↔	
	Ritonavir ↔	
	(induction of UGT1A1	
	and CYP3A enzymes)	
Protease inhibitors and non-nucl		inhihitars combinations
Lopinavir+ritonavir+etravirine/	Dolutegravir ↔	
Dolutegravir	AUC ↑ 10%	No dose adjustment is necessary.
Dolutegravii		
	C _{max} ↑ 7%	
	Cτ ↑ 28%	
	Lopinavir ↔	
	Ritonavir ↔	
	Etravirine ↔	
Darunavir+ritonavir+etravirine/	Dolutegravir ↓	No dose adjustment is necessary.
Dolutegravir	AUC ↓ 25%	
	C _{max} ↓ 12%	
	Cτ √ 37%	
	Darunavir ↔	
	Ritonavir ↔	
	Etravirine ↔	
Other antiviral agents	Edavidine ()	
Telaprevir	Dolutegravir ↑	No dose adjustment is necessary.
Telapievii	AUC ↑ 25%	Two dose adjustment is necessary.
	C _{max} ↑ 19%	
	$C_{\text{max}} \uparrow 19\%$ $C\tau \uparrow 37\%$	
	$\begin{array}{c} C_{max} \uparrow 19\% \\ C\tau \uparrow 37\% \\ Telaprevir \leftrightarrow \end{array}$	
	$C_{\text{max}} \uparrow 19\%$ $C\tau \uparrow 37\%$	
	$\begin{array}{c} C_{max} \uparrow 19\% \\ C\tau \uparrow 37\% \\ Telaprevir \leftrightarrow \end{array}$	
	$C_{max} \uparrow 19\%$ $C\tau \uparrow 37\%$ Telaprevir \leftrightarrow (historical controls)	
Boceprevir	$C_{max} \uparrow 19\%$ $C\tau \uparrow 37\%$ Telaprevir \leftrightarrow (historical controls) (inhibition of CYP3A enzyme)	No dose adjustment is necessary.
Boceprevir	$C_{max} \uparrow 19\%$ $C\tau \uparrow 37\%$ Telaprevir \leftrightarrow (historical controls) (inhibition of CYP3A	No dose adjustment is necessary.
Boceprevir	C _{max} ↑ 19% Cτ ↑ 37% Telaprevir ↔ (historical controls) (inhibition of CYP3A enzyme) Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7%	No dose adjustment is necessary.
Boceprevir	$C_{max} \uparrow 19\%$ $C\tau \uparrow 37\%$ Telaprevir \leftrightarrow (historical controls) (inhibition of CYP3A enzyme) Dolutegravir \leftrightarrow $AUC \uparrow 7\%$ $C_{max} \uparrow 5\%$	No dose adjustment is necessary.
Boceprevir	C _{max} ↑ 19% Cτ ↑ 37% Telaprevir ↔ (historical controls) (inhibition of CYP3A enzyme) Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7%	No dose adjustment is necessary.
Boceprevir Ribavirin/Abacavir	$C_{max} \uparrow 19\%$ $C\tau \uparrow 37\%$ Telaprevir \leftrightarrow (historical controls) (inhibition of CYP3A enzyme) Dolutegravir \leftrightarrow $AUC \uparrow 7\%$ $C_{max} \uparrow 5\%$	No dose adjustment is necessary. Caution should be exercised when both
	$\begin{array}{c} C_{max} \uparrow 19\% \\ C\tau \uparrow 37\% \\ \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{Telaprevir} \leftrightarrow \\ \text{(historical controls)} \\ \text{(inhibition of CYP3A} \\ \text{enzyme)} \\ \\ \text{Dolutegravir} \leftrightarrow \\ \text{AUC} \uparrow 7\% \\ \text{$C_{max} \uparrow 5\%$} \\ \text{$C\tau \uparrow 8\%$} \\ \end{array}$	

		I
	potential to reduce intracellular	
	phosphorylated metabolites.	
Anti infective products	metabolites.	
Anti-infective products	Interaction not studied	No Triumag dagaga adjugtment
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Abacavir	Interaction not studied	No Triumeq dosage adjustment necessary, unless patient has renal impairment (See Section 4.2).
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Lamivudine (160mg/800mg once daily for 5 days/300mg single dose)	Lamivudine: AUC ↑43% Cmax ↑7%	
	Trimethoprim: AUC ↔	
	Sulfamethoxazole: AUC ↔	
	(organic cation transporter inhibition)	
Antimycobacterials	/	
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓	Since the dose of dolutegravir is 50 mg
·	$AUC \downarrow 54\%$ $C_{max} \downarrow 43\%$ $C\tau \downarrow 72\%$ (induction of UGT1A1	twice daily when co-administered with rifampicin, the co-administration of rifampicin with Triumeq is not recommended.
7.01	and CYP3A enzymes)	
Rifabutin	Dolutegravir \leftrightarrow AUC \downarrow 5% $C_{max} \uparrow 16\%$ $C\tau \downarrow 30\%$	No dose adjustment is necessary.
	(induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	
Anticonvulsants	, ,,,,,,,,	L
Phenobarbital/Dolutegravir	Dolutegravir↓	Co-administration with these enzyme
Phenytoin/Dolutegravir	(Not studied, decrease	inducers should be avoided.
Oxcarbazepine/Dolutegravir	expected due to induction	
Carbamazepine/Dolutegravir	of UGT1A1 and CYP3A	
	enzymes)	
Antihistamines (histamine H2		
Ranitidine	Interaction not studied.	No dosage adjustment necessary.
	Clinically significant interaction unlikely.	
Cimetidine	Interaction not studied.	No dosage adjustment necessary.
	Clinically significant	
Catatania	interaction unlikely.	
Cladribing/Lancingding	T., 4	C
Cladribine/Lamivudine	Interaction not studied. In vitro lamivudine	Concomitant use of Triumeq with cladribine is not recommended (see section 4.4).
	inhibits the intracellular	

Opioids Methadone/Abacavir	phosphorylation of cladribine leading to a potential risk of cladribine loss of efficacy in case of combination in the clinical setting. Some clinical findings also support a possible interaction between lamivudine and cladribine	Methadone dosage adjustment likely not
(40 to 90mg once daily for 14 days/600mg single dose, then 600mg twice daily for 14 days)	AUC ↔ Cmax ↓35% Methadone: CL/F ↑22%	needed in majority of patients; occasionally methadone re-titration may be required.
Retiniods	Τ	T
Retinoid compounds (e.g. Isotretinoin)	Possible interaction given common pathway of elimination via alcohol dehydrogenase (abacavircomponent).	Insufficient data to recommend dosage adjustment.
Miscellaneous		
Alcohol		
Ethanol/Dolutegravir Ethanol/Lamivudine	Interaction not studied (Inhibition of alcohol dehydrogenase)	No dosage adjustment necessary.
Ethanol/Abacavir (0.7 g/kg single dose/600mg single dose)	Abacavir: AUC ↑ 41% Ethanol: AUC ↔	
Antiarrhythmics		
Dofetilide/Dolutegravir	Dofetilide ↑ (Not studied, potential increase via inhibition of OCT2 transporter)	Triumeq and dofetilide co- administration is contraindicated due to potential life-threatening toxicity caused by high dofetilide concentration (see section 4.3).
Antacids and supplements	T	
Magnesium/ aluminium-containing antacids/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Complex binding to polyvalent ions)	Magnesium/ aluminium-containing antacids should be taken well separated in time from the administration of Triumeq (minimum 2 hours after or 6 hours before).
Calcium supplements/Dolutegravir	Dolutegravir \downarrow AUC \downarrow 39% $C_{\text{max}} \downarrow$ 37% $C_{24} \downarrow$ 39%	Calcium supplements, iron supplements or multivitamins should be taken well separated in time from the administration of Triumeq (minimum 2

	(Complex hinding to	hours often on (hours hofens)
	(Complex binding to polyvalent ions)	hours after or 6 hours before).
Iron supplements/Dolutegravir		-
non supplements/Dolutegravii	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54%	
	$C_{\text{max}} \downarrow 57\%$	
	$C_{24} \downarrow 56\%$	
	(Complex binding to	
26.10	polyvalent ions)	-
Multivitamins/Dolutegravir	Dolutegravir ↓	
	AUC ↓ 33%	
	$C_{\text{max}} \downarrow 35\%$	
	$C_{24} \downarrow 32\%$	
Corticosteroids	1	T
Prednisone	Dolutegravir ↔	No dose adjustment is necessary.
	AUC ↑ 11%	
	C _{max} ↑ 6%	
	Cτ ↑ 17%	
Antidiabetics		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑	Close monitoring of metformin efficacy
	Dolutegravir ↔	and safety is recommended when
	(Not studied. Increase of	starting or stopping Triumeq in patients
	metformin expected, due	receiving metformin. A dose adjustment
	to inhibition of OCT-2	of metformin may be necessary.
	transporter)	
Herbal products		
St. John's wort/Dolutegravir	Dolutegravir↓	Co-administration with St. John's wort
	(Not studied, decrease	is strongly discouraged.
	expected due to induction	
	of UGT1A1 and CYP3A	
	enzymes)	
Oral contraceptives		
Ethinyl estradiol (EE) and	Effect of dolutegravir:	Dolutegravir had no Pharmacodynamic
Norgestromin	EE ↔	effect on Luteinizing Hormone (LH),
(NGMN)/Dolutegravir	AUC ↑ 3%	Follicle Stimulating Hormone (FSH) and
	$C_{max} \downarrow 1\%$	progesterone. No dose adjustment of
		oral contraceptives is necessary when
	Effect of dolutegravir:	co-administered with Triumeq.
	$NGMN \leftrightarrow$	
	AUC ↓ 2%	
	$C_{max} \downarrow 11\%$	

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

As a general rule, when deciding to use antiretroviral agents for the treatment of HIV infection in pregnant women and consequently for reducing the risk of HIV vertical transmission to the newborn, the animal data as well as the clinical experience in pregnant women should be taken into account.

There are no data on the use of Triumeq in 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. A moderate amount of data on pregnant women taking the individual actives abacavir and lamivudine in combination indicates no malformative toxicity (more than 400 outcomes from first trimester exposures). Concerning lamivudine, a large amount of data (more than 3000 outcomes from first trimester) indicates no malformative toxicity. Moderate amount of data (more than 600 outcomes from first trimester) indicates no malformative toxicity for abacavir.

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). Abacavir and lamivudine may inhibit cellular DNA replication and abacavir has been shown to be carcinogenic in animal models (see section 5.3). The clinical relevance of these findings is unknown.

Triumeq should be used during pregnancy only if the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.

For patients co-infected with hepatitis B who are being treated with a lamivudine containing medicinal product such as Triumeq and subsequently become pregnant, consideration should be given to the possibility of a recurrence of hepatitis on discontinuation of lamivudine.

Mitochondrial dysfunction

Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated *in vitro* and *in vivo* to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* and/or post-natally to nucleoside analogues (see section 4.4).

Breast-feeding

Lamivudine is excreted in human milk at similar concentrations to those found in serum. It is expected that dolutegravir and abacavir will also be excreted into human milk based on animal data, although this has not been confirmed in humans.

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, abacavir or lamivudine on human male or female fertility. Animal studies indicate no effects of dolutegravir, abacavir or lamivudine on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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 Triumeq 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

Clinical safety data with Triumeq are limited. The most frequently reported adverse reactions considered possibly or probably related to dolutegravir and abacavir/lamivudine [pooled data from 679 anti retroviral naïve subjects receiving this combination in the Phase IIb to IIIb clinical trials, see section 5.1], were nausea (12%), insomnia (7%), dizziness (6%) and headache (6%).

Many of the adverse reactions listed in the table below occur commonly (nausea, vomiting, diarrhoea, fever, lethargy, rash) in patients with abacavir hypersensitivity. Therefore, patients with any of these symptoms should be carefully evaluated for the presence of this hypersensitivity (see section 4.4). Very rarely cases of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis have been reported where abacavir hypersensitivity could not be ruled out. In such cases medicinal products containing abacavir should be permanently discontinued.

The most severe adverse event possibly related to the treatment with dolutegravir and abacavir/lamivudine, seen in individual patients, was a hypersensitivity reaction that included rash and severe liver effects (see section 4.4 and Description of selected adverse reactions in this section).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions considered at least possibly related to treatment with the components of Triumeq from clinical study and post-marketing experience are listed in Table 2 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 ($\geq 1/1000$ to < 1/100), rare ($\geq 1/10,000$ to < 1/1000), very rare (< 1/10,000).

The adverse reactions observed for the combination of dolutegravir + abacavir/lamivudine in an analysis of pooled data from Phase IIb to Phase IIIb clinical trials were generally consistent with the adverse reaction profiles for the individual components dolutegravir, abacavir and lamivudine.

There was no difference between the combination and the individual components in severity for any observed adverse reactions.

Table 2: Tabulated summary of adverse reactions associated with the combination of dolutegravir + abacavir/lamivudine in an analysis of pooled data from Phase IIb to Phase IIIb clinical trials and adverse reactions to treatment with abacavir and lamivudine from clinical studies and post-marketing experience, when used with other antiretrovirals

Frequency	Adverse reaction	
Blood and lymphatic systems disorders:		
Uncommon:	Neutropenia ² , anaemia ² , thrombocytopenia ¹	
Very rare:	pure red cell aplasia ¹	
Immune system disorders:		
Common	hypersensitivity (see section 4.4) ²	
Uncommon:	immune reconstitution syndrome (see section 4.4) ²	
Metabolism and nutrition disorders:		
Common:	anorexia ¹	
Uncommon:	hypertriglyceridaemia, hyperglycaemia	
Psychiatric disorders:		

Very common:	insomnia		
Common:	abnormal dreams, depression, nightmare, sleep disorder		
Nervous system disorders:			
Very common:	headache		
Common:	dizziness, somnolence, lethargy ²		
Very rare:	peripheral neuropathy ² , paraesthesia ²		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:			
Common:	cough ² , nasal symptoms ¹		
Gastrointestinal disorders:			
Very common:	nausea, diarrhoea		
Common:	vomiting, flatulence, abdominal pain ² , abdominal pain upper ² , abdominal distension, abdominal discomfort, gastro-oesophageal reflux disease, dyspepsia		
Rare:	pancreatitis ²		
Hepatobiliary disorders:			
Uncommon:	hepatitis ²		
Skin and subcutaneous tissue disorders:			
Common:	rash, pruritus, alopecia		
Very rare:	erythema multiform ¹ , Stevens-Johnson syndrome ¹ , toxic epidermal necrolysis ¹		
Musculoskeletal and connective tissue disorders:			
Common:	arthralgia ² , muscle disorders ¹		
Rare:	rhabdomyolysis ²		
General disorders and administration site conditions:			
Very common:	fatigue		
Common:	asthenia, fever ² , malaise ²		
Investigations:			
Common:	CPK elevations ² , ALT/AST elevations ²		
Rare:	amylase elevations ¹		
¹ This adverse reaction wa	¹ This adverse reaction was not identified from the Phase 3 clinical studies for either		

¹This adverse reaction was not identified from the Phase 3 clinical studies for either Triumeq (dolutegravir + abacavir/lamivudine) or dolutegravir, but from clinical studies or post-marketing experience for abacavir or lamivudine when used with other antiretrovirals.

Description of selected adverse reactions

²This adverse reaction was not identified to be reasonably attributed to Triumeq (dolutegravir + abacavir/lamivudine) in clinical trials, so the highest frequency category observed from the label of the individual components was used (e.g., for dolutegravir, abacavir and/or lamivudine).

Hypersensitivity reactions

Both abacavir and dolutegravir are associated with a risk for hypersensitivity reactions (HSR), which were observed more commonly with abacavir. Hypersensitivity reaction observed for each of these medicinal products (described below) share some common features such as fever and/or rash with other symptoms indicating multi-organ involvement. Time to onset was typically 10-14 days for both abacavir and dolutegravir-associated reactions, although reactions to abacavir may occur at any time during therapy. Treatment with Triumeq must be stopped without delay if HSR cannot be ruled out on clinical grounds, and therapy with Triumeq or other abacavir or dolutegravir containing products must never be re-initiated. Please refer to section 4.4 for further details on patient management in the event of a suspected HSR to Triumeq.

Dolutegravir hypersensitivity

Symptoms have included rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including severe liver reactions.

Abacavir hypersensitivity

The signs and symptoms of this HSR are listed below. These have been identified either from clinical studies or post marketing surveillance. Those reported in at least 10% of patients with a hypersensitivity reaction are in bold text.

Almost all patients developing hypersensitivity reactions will have fever and/or rash (usually maculopapular or urticarial) as part of the syndrome, however reactions have occurred without rash or fever. Other key symptoms include gastrointestinal, respiratory or constitutional sympotoms such as lethargy and malaise.

Skin Rash (usually maculopapular or urticarial)

Gastrointestinal tract Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, mouth ulceration

Respiratory tract **Dyspnoea, cough**, sore throat, adult respiratory distress syndrome,

respiratory failure

Miscellaneous Fever, lethargy, malaise, oedema, lymphadenopathy, hypotension,

conjunctivitis, anaphylaxis

Neurological/Psychiatry Headache, paraesthesia

Haematological Lymphopenia

Liver/pancreas Elevated liver function tests, hepaticis, hepatic failure

Musculoskeletal Myalgia, rarely myolysis, arthralgia, elevated creatine phosphokinase

Urology Elevated creatinine, renal failure

Symptoms related to this HSR worsen with continued therapy and can be life- threatening and in rare instance, have been fatal.

Restarting abacavir following an abacavir HSR results in a prompt return of symptoms within hours. This recurrence of the HSR is usually more severe than on initial presentation, and may include life-threatening hypotension and death. Similar reactions have also occurred infrequently after restarting abacavir in patients who had only one of the key symptoms of hypersensitivity (see above) prior to

stopping abacavir; and on very rare occasions have also been seen in patients who have restarted therapy with no preceding symptoms of a HSR (i.e., patients previously considered to be abacavir tolerant).

Lactic acidosis

Cases of lactic acidosis, sometimes fatal, usually associated with severe hepatomegaly and hepatic steatosis, have been reported with the use of nucleoside analogues (see section 4.4).

Lipodystrophy

Combination antiretroviral therapy (CART) has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients including the loss of peripheral and facial subcutaneous fat, increased intra-abdominal and visceral fat, breast hypertrophy and dorsocervical fat accumulation (buffalo hump).

Metabolic abnormalities

CART has been associated with metabolic abnormalities such as hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, insulin resistance, hyperglycaemia and hyperlactataemia (see section 4.4).

Osteonecrosis

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to CART. The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Immune reactivation syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of 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).

Changes in laboratory chemistries

Increases in serum creatinine occurred within the first week of treatment with dolutegravir and remained stable through 96 weeks. In the SINGLE study a mean change from baseline of 12.6 μ mol/L was observed after 96 weeks of treatment. These changes are not considered to be clinically relevant since they do not reflect a change in glomerular filtration rate.

Asymptomatic creatine phosphokinase (CPK) elevations mainly in association with exercise have also been reported with dolutegravir therapy.

Co-infection with Hepatitis B or C

In dolutegravir 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.

Paediatric population

There are no clinical study data on the effects of Triumeq in the paediatric population. Individual components have been investigated in adolescents (12 to 17 years).

Based on limited available data with the dolutegravir single entity used in combination with other antiretroviral agents to treat adolescents (12 to 17 years), there were no additional types of adverse reactions beyond those observed in the adult population.

The individual preparations of abacavir and lamivudine have been investigated separately, and as a dual nucleoside backbone, in combination antiretroviral therapy to treat ART- naive and ART-experienced HIV- infected paediatric patients (data available on the use of abacavir and lamivudine in infants less than three months are limited). No additional types of adverse reactions have been observed beyond those characterised for 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

No specific symptoms or signs have been identified following acute overdose with dolutegravir, abacavir or lamivudine, 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 Triumeq. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring, as necessary. Since lamivudine is dialysable, continuous haemodialysis could be used in the treatment of overdose, although this has not been studied. It is not known whether abacavir can be removed by peritoneal dialysis or haemodialysis. 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, antivirals for treatment of HIV infections, combinations. ATC code: J05AR13

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.

Abacavir and lamivudine are potent selective inhibitors of HIV-1 and HIV-2. Both abacavir and lamivudine are metabolised sequentially by intracellular kinases to the respective 5'-triphosphate (TP) which are the active moieties with extended intracellular half-lives supporting once daily dosing (see section 5.2). Lamivudine-TP (an analogue for cytidine) and carbovir-TP (the active triphosphate form of abacavir, an analogue for guanosine) are substrates for and competitive inhibitors of HIV reverse transcriptase (RT). However, their main antiviral activity is through incorporation of the monophosphate form into the viral DNA chain, resulting in chain termination. Abacavir and lamivudine triphosphates show significantly less affinity for host cell DNA polymerases.

Pharmacodynamic effects

Antiviral activity in vitro

Dolutegravir, abacavir and lamivudine have been shown to inhibit replication of lab-strains and clinical isolates of HIV in a number of cell types, including transformed T cell lines, monocyte/macrophage derived lines and primary cultures of activated peripheral blood mononuclear cells (PMBCs) and monocyte/macrophages. The concentration of drug necessary to effect viral replication by 50% (IC50 - half maximal inhibitory concentration) varied according to virus and host cell type.

The IC50 for dolutegravir in various lab-strains 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).

The mean IC50 for abacavir against lab-strains of HIV-1IIIB and HIV-1HXB2 ranged from 1.4 to 5.8 μ M. The median or mean IC50 values for lamivudine against lab-strains of HIV-1 ranged from 0.007 to 2.3 μ M. The mean IC50 against lab-strains of HIV-2 (LAV2 and EHO) ranged from 1.57 to 7.5 μ M for abacavir and from 0.16 to 0.51 μ M for lamivudine.

The IC50 values of abacavir against HIV-1 Group M subtypes (A-G) ranged from 0.002 to 1.179 μ M, against Group O from 0.022 to 1.21 μ M, and against HIV-2 isolates, from 0.024 to 0.49 μ M. For lamivudine, the IC50 values against HIV-1 subtypes (A-G) ranged from 0.001 to 0.170 μ M, against Group O from 0.030 to 0.160 μ M and against HIV-2 isolates from 0.002 to 0.120 μ M in peripheral blood mononuclear cells.

HIV-1 isolates (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; and Subtype C or CRF_AC, n=13) from 37 untreated patients in Africa and Asia were susceptible to abacavir (IC50 fold changes < 2.5), and lamivudine (IC50 fold changes < 3.0), except for two CRF02_AG isolates with fold changes of 2.9 and 3.4 for abacavir. Group O isolates from antiviral naïve patients tested for lamivudine activity were highly sensitive.

The combination of abacavir and lamivudine has demonstrated antiviral activity in cell culture against non-subtype B isolates and HIV-2 isolates with equivalent antiviral activity as for subtype B isolates.

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, adefovir and raltegravir). In addition, ribavirin had no apparent effect on dolutegravir activity.

The antiviral activity of abacavir in cell culture was not antagonized when combined with the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine or zidovudine, the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) nevirapine, or the protease inhibitor (PI) amprenavir.

No antagonistic effects *in vitro* were seen with lamivudine and other antiretrovirals (tested agents: abacavir, didanosine, nevirapine, zalcitabine, and zidovudine).

Effect of human serum

In 100% human serum, the mean fold shift for dolutegravir activity was 75 fold, resulting in protein adjusted IC90 of 0.064 ug/mL. Plasma protein binding studies *in vitro* indicate that abacavir binds only low to moderately (~49%) to human plasma proteins at therapeutic concentrations. Lamivudine

exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays low plasma protein binding (less than 36%).

Resistance

Resistance in vitro: (dolutegravir)

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. These mutations were not selected in patients treated with dolutegravir in the clinical studies. Using strain NL432 mutations E92Q (fold change 3) and G193E (fold change 3) were selected. These mutations have been selected in patients with pre-existing raltegravir resistance and who were then treated with dolutegravir (listed as secondary mutations 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 individual patients with subtype B and subtype C in the clinical program for ART experienced, INI naive subjects, but without effects on dolutegravir susceptibility *in vitro*. G118R lowers the susceptibility to dolutegravir in site directed mutants (fold change 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, 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 primary mutations (excluding at Q148) in experiments with site directed mutants, dolutegravir susceptibility remains at or near wildtype level. In the case of the Q148-mutation viruses, increasing dolutegravir fold change is seen as the number of secondary mutations increase. The effect of the Q148-based mutations (H/R/K) was also consistent with *in vitro* passage experiments with site directed mutants. In serial passage with strain NL432-based site directed mutants at N155H or E92Q, no further selection of resistance was seen (fold change unchanged around 1). In contrast, starting passage with mutants with mutation Q148H (fold change 1), a variety of raltegravir associated secondary mutations accumulated with a consequent increase of fold change to values >10.

A clinically relevant phenotypic cut-off value (fold change 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 fold change against 94% of the 705 clinical isolates.

Resistance in vivo: (dolutegravir)

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 fold change of 1.93, one subject had a polymorphic V151V/I integrase substitution, with maximum fold change 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).

Resistance in vitro and in vivo: (abacavir and lamivudine)

Abacavir-resistant isolates of HIV-1 have been selected *in vitro* and *in vivo* and are associated with specific genotypic changes in the RT codon region (codons M184V, K65R, L74V and Y115F). During *in vitro* abacavir selection the M184V mutation occurred first and resulted in about a 2 fold increase in IC50, below the abacavir clinical cut-off of 4.5 fold change. Continued passage in increasing concentrations of drug resulted in selection for double RT mutants 65R/184V and 74V/184V or triple RT mutant 74V/115Y/184V. Two mutations conferred a 7- to 8-fold change in abacavir susceptibility and combinations of three mutations were required to confer more than an 8-fold change in susceptibility.

HIV-1 resistance to lamivudine involves the development of a M184I or M184V amino acid change close to the active site of the viral RT. This variant arises both *in vitro* and in HIV-1 infected patients treated with lamivudine-containing antiretroviral therapy. M184V mutants display greatly reduced susceptibility to lamivudine and show diminished viral replicative capacity *in vitro*. M184V is associated with about a 2 fold increase in abacavir resistance but does not confer clinical resistance for abacavir.

Isolates resistant to abacavir may also show reduced sensitivity to lamivudine. The combination of abacavir/lamivudine has demonstrated decreased susceptibility to viruses with the substitutions K65R with or without the M184V/I substitution, and to viruses with L74V plus the M184V/I substitution.

Cross-resistance between dolutegravir or abacavir or lamivudine and antiretrovirals from other classes e.g. PIs or NNRTIs is unlikely.

Effects on electrocardiogram

No relevant effects were seen on the QTc interval, with doses of dolutegravir exceeding the clinical dose by approximately 3 fold. Similar studies were not conducted with either abacavir or lamivudine.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Triumeq in HIV-infected, therapy naive subjects is based on the analyses of data from two randomized, international, double-blind, active-controlled trials, SINGLE (ING114467) and SPRING-2 (ING113086) and the international, open-label, active-controlled trial FLAMINGO (ING114915).

In SINGLE, 833 patients were treated with dolutegravir 50 mg once daily plus 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 coinfection and 4% were CDC Class C, these characteristics were similar between treatment groups. Week 48 outcomes (including outcomes by key baseline covariates) are shown in Table 3.

Table 3: Virologic Outcomes of Randomized Treatment of SINGLE at 48 Weeks (Snapshot algorithm)

	48 weeks	
	DTG 50 mg + ABC/3TC once daily N=414	EFV/TDF/FTC once daily N=419
HIV-1 RNA <50 copies/mL	88%	81%
Treatment Difference*	7.4% (95% CI:	2.5%, 12.3%)
Virologic non response†	5%	6%
No virologic data at Weeks 48 window	7%	13%
Reasons		
Discontinued study/study drug due to adverse event or death‡	2%	10%
Discontinued study/study drug for other reasons§	5%	3%
Missing data during window but on study	0	<1%
HIV-1 I	RNA <50 copies/mL by baseline co	ovariates
Baseline Plasma Viral Load (copies/mL)	n / N (%)	n / N (%)
≤100,000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100,000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Baseline CD4+ (cells/ mm ³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 to <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Gender		
Male	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Female	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Race		
White	255 / 284 (90%)	238 /285 (84%)
African-American/African Heritage/Other	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Age (years)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

^{*} Adjusted for baseline stratification factors.

EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir 300 mg, emtricitabine 200 mg in the form of Atripla FDC.

In the primary 48 weeks analysis, the proportion of patients with virologic suppression in the dolutegravir + ABC/3TC arm , was superior to the EFV/TDF/FTC arm, p=0.003, the same treatment

[†] Includes subjects who discontinued prior to Week 48for lack or loss of efficacy and subjects who are ≥50 copies in the 48 week window.

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

[§] Includes reasons such as withdrew consent, loss to follow-up, moved, protocol deviation. Notes: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudine 300 mg in the form of Kivexa/Epzicom fixed dose combination (FDC)

difference was observed in subjects defined by baseline HIV RNA level (< or > 100,000 copies/mL). The median time to viral suppression was shorter with ABC/3TC + DTG (28 vs 84 days, p<0.0001). The adjusted mean change in CD4+ T cell count from baseline were 267 cells versus 208 cells/mm³, respectively, (p<0.001). Both the time to viral suppression and change from baseline analyses were pre-specified and adjusted for multiplicity. At 96 weeks, the response was 80% vs 72%, respectively. The difference in the endpoint remained statistically significant, [p=0.006]. The statistically higher responses on DTG+ABC/3TC were driven by a higher rate of withdrawals due to AEs in the EFV/TDF/FTC arm, irrespective of viral load strata. Overall treatment differences at Week 96 are applicable to patients with high and low Baseline viral loads.

In SPRING-2, 822 patients were treated with either dolutegravir 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily (blinded), both with fixed-dose ABC/3TC (around 40%) or TDF/FTC (around 60%), given open label. Baseline demographics and outcomes are summarised in Table 4. Dolutegravir was non-inferior to raltegravir, including within the subset of patients with the abacavir/lamivudine background regimen.

Table 4: Demographics and virologic outcomes of randomized treatment of SPRING-2 (snapshot algorithm)

	DTG 50 mg once daily + 2 NRTI N=411	RAL 400mg twice daily + 2 NRTI N=411
Demographics		
Median Age (years)	37	35
Female	15%	14%
Non-white	16%	14%
Hepatitis B and/or C	13%	11%
CDC class C	2%	2%
ABC/3TC backbone	41%	40%
Week 48 efficacy results		
HIV-1 RNA <50 copies/mL	88%	85%
Treatment difference*	2.5% (95% CI	: -2.2%, 7.1%)
Virologic non response†	5%	8%
No virologic data at Weeks 48 window	7%	7%
<u>Reasons</u>		
Discontinued study/study drug due to adverse event or death‡	2%	1%
Discontinued study/study drug for other reasons§	5%	6%
HIV-1 RNA <50 copies/mL for those on ABC/3TC	86%	87%
Week 96 efficacy results		
HIV-1 RNA <50 copies/mL	81%	76%
Treatment difference*	4.5% (95% CI:	-1.1%, 10.0%)
HIV-1 RNA <50 copies/mL for those on ABC/3TC	74%	76%

^{*} Adjusted for baseline stratification factors.

Notes: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.

[†] Includes subjects who discontinued prior to Week 48for lack or loss of efficacy and subjects who are ≥50 copies in the 48 week window.

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

 $[\]S$ Includes reasons such as protocol deviation, lost to follow up, and withdrew consent.

In FLAMINGO, 485 patients were treated with dolutegravir 50 mg once daily or darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily, both with ABC/3TC (around 33%) or TDF/FTC (around 67%). All treatments were given open-label. Main demographics and outcomes are summarised in Table 5.

Table 5: Demographics and virologic outcomes of randomized treatment of FLAMINGO (snapshot algorithm)

	DTG 50 mg once daily + 2 NRTI	DRV+RTV 800mg + 100mg once daily +2 NRTI
	N=242	N=242
Demographics		
Median Age (years)	34	34
Female	13%	17%
Non-white	28%	27%
Hepatitis B and/or C	11%	8%
CDC class C	4%	2%
ABC/3TC backbone	33%	33%
Week 48 Efficacy Results		
HIV-1 RNA <50 copies/mL	90%	83%
Treatment Difference*	7.1% (95% CI: 0.9%, 13.2%)	
Virologic non response†	6%	7%
No virologic data at Weeks 48 window	4%	10%
Reasons		
Discontinued study/study drug due to adverse event or death‡	1%	4%
Discontinued study/study drug for other reasons§	2%	5%
Missing data during window but on study	<1%	2%
HIV-1 RNA <50copies/mL for those on ABC/3TC	90%	85%
Median time to viral suppression**	28 days	85 days

^{*} Adjusted for baseline stratification factors, p=0.025.

Notes: DRV+RTV =darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.

De novo resistance in patients failing therapy in SINGLE, SPRING-2 and FLAMINGO

De novo resistance was not detected to the integrase class or the NRTI class in any patients who were treated with dolutegravir + abacavir/lamivudine in the three studies mentioned.

For the comparators typical resistance was detected with TDF/FTC/EFZ (SINGLE; six with NNRTI associated resistance and one with major NRTI resistance) and with 2 NRTIs + raltegravir (SPRING-2; four with major NRTI resistance and one with raltegravir resistance), while no de novo resistance was detected in patients treated with 2 NRTIs + DRV/RTV (FLAMINGO).

Paediatric population

[†] Includes subjects who discontinued prior to Week 48for lack or loss of efficacy and subjects who are ≥50 copies in the 48 week window.

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

[§] Includes reasons such as withdrew consent, loss to follow-up, protocol deviation.

^{**} p<0.001.

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

At 24 weeks, 16 of 23 (69%) adolescents (12 to 17 years of age) treated with dolutegravir once daily (35 mg n=4; 50 mg n=19) plus OBR achieved viral load less than 50 copies/mL. Twenty out of 23 children and adolescents (87%) had >1 log10 c/mL decrease from Baseline in HIV-1 RNA or HIV-1 RNA <400 c/mL at Week 24. Four subjects had virologic failure none of which had INI resistance at the time of virologic failure.

5.2 Pharmacokinetic properties

The Triumeq tablet has been shown to be bioequivalent to dolutegravir single entity tablet and abacavir/lamivudine fixed-dose combination tablet (ABC/3TC FDC) administered separately. This was demonstrated in a single dose, 2-way crossover bioequivalence study of Triumeq (fasted) versus 1 x 50 mg dolutegravir tablet, plus 1 x 600mg abacavir/300 mg lamivudine tablet (fasted) in healthy subjects (n=66). The effect of a high fat meal on the Triumeq tablet was evaluated in a subgroup of subjects in this study (n=12). Plasma C_{max} and AUC of dolutegravir following administration of Triumeq with a high fat meal were 37% and 48% higher, respectively, than those following administration of Triumeq in the fasted state. This is not considered clinically significant (see Absorption). The effect of food on plasma exposures of abacavir and lamivudine following administration of Triumeq with a high fat meal were very similar to prior food effects observed with ABC/3TC FDC. These results indicate that Triumeq can be taken with or without food.

The pharmacokinetic properties of dolutegravir, lamivudine and abacavir are described below.

Absorption

Dolutegravir, abacavir and lamivudine are rapidly absorbed following oral administration. The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established. The absolute bioavailability of oral abacavir and lamivudine in adults is about 83% and 80-85% respectively. The mean time to maximal serum concentrations (t_{max}) is about 2 to 3 hours (post dose for tablet formulation), 1.5 hours and 1.0 hour for dolutegravir, abacavir and lamivudine, respectively.

Exposure to dolutegravir was generally similar between healthy subjects and HIV-1–infected subjects. In HIV-1–infected adult subjects following dolutegravir 50 mg once daily, the steady-state pharmacokinetic parameters (geometric mean [%CV]) based on population pharmacokinetic analyses were AUC₍₀₋₂₄₎ = 53.6 (27) μ g.h/mL, C_{max} = 3.67 (20) μ g/mL, and C_{min} = 1.11 (46) μ g/mL. Following a single dose of 600 mg of abacavir, the mean (CV) C_{max} is 4.26 μ g/ml (28%) and the mean (CV) AUC_{∞} is 11.95 μ g.h/ml (21%). Following multiple-dose oral administration of lamivudine 300 mg once daily for seven days, the mean (CV) steady-state C_{max} is 2.04 μ g/ml (26%) and the mean (CV) AUC₂₄ is 8.87 μ g.h/ml (21%).

Plasma Cmax and AUC of dolutegravir following administration of Triumeq with a high fat meal were 37% and 48% higher, respectively, than those following administration of Triumeq in the fasted state). For abacavir there was a decrease in Cmax with 23% and AUC was unchanged. The exposure of lamivudine was similar with and without food. These results indicate that Triumeq can be taken with or without food.

Distribution

The apparent volume of distribution of dolutegravir (following oral administration of suspension formulation, Vd/F) is estimated at 12.5 L. Intravenous studies with abacavir and lamivudine showed that the mean apparent volume of distribution is 0.8 and 1.3 l/kg respectively.

Dolutegravir is highly bound (> 99%) to human plasma proteins based on *in vitro* data. 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. Plasma protein binding studies *in vitro* indicate that abacavir binds only low to moderately (~49%) to human plasma proteins at therapeutic concentrations. Lamivudine exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays limited plasma protein binding *in vitro* (< 36%).

Dolutegravir, abacavir and lamivudine are 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). Studies with abacavir demonstrate a CSF to plasma AUC ratio of between 30 to 44%. The observed values of the peak concentrations are 9 fold greater than the IC50 of abacavir of 0.08 μ g/ml or 0.26 μ M when abacavir is given at 600 mg twice daily. The mean ratio of CSF/serum lamivudine concentrations 2-4 hours after oral administration was approximately 12%. The true extent of CNS penetration of lamivudine and its relationship with any clinical efficacy is unknown.

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 via UGT1A1 with a minor CYP3A component (9.7% of total dose administered in a human mass balance study). 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).

Abacavir is primarily metabolised by the liver with approximately 2% of the administered dose being renally excreted, as unchanged compound. The primary pathways of metabolism in man are by alcohol dehydrogenase and by glucuronidation to produce the 5'-carboxylic acid and 5'-glucuronide which account for about 66% of the administered dose. These metabolites are excreted in the urine.

Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. Lamivudine is predominately cleared by renal excretion of unchanged lamivudine. The likelihood of metabolic drug interactions with lamivudine is low due to the small extent of hepatic metabolism (5-10%).

Elimination

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

The mean half-life of abacavir is about 1.5 hours. The geometric mean terminal half-life of intracellular active moiety carbovirtriphosphate (TP) at steady-state is 20.6 hours. Following multiple oral doses of abacavir 300 mg twice a day there is no significant accumulation of abacavir. Elimination of abacavir is via hepatic metabolism with subsequent excretion of metabolites primarily in the urine. The metabolites and unchanged abacavir account for about 83% of the administered abacavir dose in the urine. The remainder is eliminated in the faeces.

The observed lamivudine half-life of elimination is 5 to 7 hours. For patients receiving lamivudine 300 mg once daily, the terminal intracellular half-life of lamivudine-TP was 16 to 19 hours. The mean systemic clearance of lamivudine is approximately 0.32 l/h/kg, predominantly by renal clearance (> 70%) via the organic cationic transport system. Studies in patients with renal impairment show lamivudine elimination is affected by renal dysfunction. Dose reduction is required for patients with creatinine clearance < 50 ml/min (see section 4.2).

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.

Intracellular pharmacokinetics

The geometric mean terminal carbovir-TP intracellular half-life at steady-state was 20.6 hours, compared to the geometric mean abacavir plasma half-life of 2.6 hours. The terminal intracellular half-life of lamivudine-TP was prolonged to 16-19 hours, compared to the plasma lamivudine half-life of 5-7 hours, supporting once daily dosing of ABC and 3TC.

Special patient populations

Hepatic impairment

Pharmacokinetic data has been obtained for dolutegravir, abacavir and lamivudine separately.

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 dolutegravir has not been studied.

Abacavir is metabolised primarily by the liver. The pharmacokinetics of abacavir have been studied in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5-6) receiving a single 600 mg dose. The results showed that there was a mean increase of 1.89 fold [1.32; 2.70] in the abacavir AUC, and 1.58 [1.22; 2.04] fold in the elimination half-life. No recommendation on dose reduction is possible in patients with mild hepatic impairment due to substantial variability of abacavir exposure.

Data obtained in patients with moderate to severe hepatic impairment show that lamivudine pharmacokinetics are not significantly affected by hepatic dysfunction.

Based on data obtained for abacavir, Triumeq is not recommended in patients with moderate and severe hepatic impairment.

Renal impairment

Pharmacokinetic data have been obtained for dolutegravir, lamivudine and abacavir separately.

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 (CLcr <30 mL/min). No clinically important pharmacokinetic differences between subjects with severe renal impairment (CLcr <30 mL/min) and matching healthy subjects were observed. Dolutegravir has not been studied in patients on dialysis, though differences in exposure are not expected.

Abacavir is primarily metabolised by the liver with approximately 2% of abacavir excreted unchanged in the urine. The pharmacokinetics of abacavir in patients with end-stage renal disease is similar to patients with normal renal function.

Studies with lamivudine show that plasma concentrations (AUC) are increased in patients with renal dysfunction due to decreased clearance.

Based on the lamivudine data, Triumeq is not recommended for patients with creatinine clearance of < 50 ml/min.

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, abacavir and lamivudine in subjects >65 years of age are limited.

Paediatric population

The pharmacokinetics of dolutegravir in 10 antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adolescents (12 to 17 years) showed that dolutegravir 50 mg once daily dosage resulted in dolutegravir exposure comparable to that observed in adults who received dolutegravir 50 mg once daily.

Limited data are available in adolescents receiving a daily dose of 600 mg of abacavir and 300 mg of lamivudine. Pharmacokinetic parameters are comparable to those reported in adults.

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. There is no evidence that a dose adjustment of dolutegravir, abacavir or lamivudine would be required based on the effects of gender on PK parameters.

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. There is no evidence that a dose adjustment of dolutegravir, abacavir or lamivudine would be required based on the effects of race on PK parameters.

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 pharmacokinetic data on subjects with hepatitis B co-infection (see section 4.4).

5.3 Preclinical safety data

There are no data available on the effects of the combination of dolutegravir, abacavir and lamivudine in animals, except a negative *in vivo* rat micronucleus test which tested the effects of the combination of abacavir and lamivudine.

Mutagenicity and carcinogenicity

Dolutegravir was not mutagenic or clastogenic using *in vitro* tests in bacteria and cultured mammalian cells, and an *in vivo* rodent micronucleus assay.

Neither abacavir nor lamivudine were mutagenic in bacterial tests, but consistent with other nucleoside analogues, inhibit cellular DNA replication in *in vitro* mammalian tests such as the mouse lymphoma assay. The results of an *in vivo* rat micronucleus test with abacavir and lamivudine in combination were negative.

Lamivudine has not shown any genotoxic activity in the *in vivo* studies. Abacavir has a weak potential to cause chromosomal damage both *in vitro* and *in vivo* at high tested concentrations.

The carcinogenic potential of a combination of dolutegravir, abacavir and lamivudine has not been tested. Dolutegravir was not carcinogenic in long term studies in the mouse and rat. In long-term oral carcinogenicity studies in rats and mice, lamivudine did not show any carcinogenic potential. Carcinogenicity studies with orally administered abacavir in mice and rats showed an increase in the incidence of malignant and non-malignant tumours. Malignant tumours occurred in the preputial gland of males and the clitoral gland of females of both species, and in rats in the thyroid gland of males and in the liver, urinary bladder, lymph nodes and the subcutis of females.

The majority of these tumours occurred at the highest abacavir dose of 330 mg/kg/day in mice and 600 mg/kg/day in rats. The exception was the preputial gland tumour which occurred at a dose of 110 mg/kg in mice. The systemic exposure at the no effect level in mice and rats was equivalent to 3 and 7 times the human systemic exposure during therapy. While the clinical relevance of these findings is unknown, these data suggest that a potential carcinogenic risk to humans is outweighed by the clinical benefit.

Repeat-dose toxicity

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 38 and 1.5 times the 50 mg 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 30 times the human mg/kg equivalent dose (based on 50 kg human), and 11 times the human mg/m² equivalent dose for a total daily clinical dose of 50 mg.

In toxicology studies abacavir was shown to increase liver weights in rats and monkeys. The clinical relevance of this is unknown. There is no evidence from clinical studies that abacavir is hepatotoxic. Additionally, autoinduction of abacavir metabolism or induction of the metabolism of other medicinal products hepatically metabolised has not been observed in humans.

Mild myocardial degeneration in the heart of mice and rats was observed following administration of abacavir for two years. The systemic exposures were equivalent to 7 to 21 times the expected systemic exposure in humans. The clinical relevance of this finding has not been determined.

Reproductive toxicology

In reproductive toxicity studies in animals, dolutegravir, lamivudine and abacavir were shown to cross the placenta.

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 (50 times the 50 mg human clinical exposure when administered in combination with abacavir and lamivudine 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 (0.74 times the 50mg human clinical exposure when administered in combination with abacavir and lamivudine based on AUC). In rabbits, maternal toxicity (decreased food consumption, scant/no faeces/urine, suppressed body weight gain) was observed at 1000 mg/kg (0.74 times the 50 mg human clinical exposure when administered in combination with abacavir and lamivudine based on AUC).

Lamivudine was not teratogenic in animal studies but there were indications of an increase in early embryonic deaths in rabbits at relatively low systemic exposures, comparable to those achieved in humans. A similar effect was not seen in rats even at very high systemic exposure.

Abacavir demonstrated toxicity to the developing embryo and foetus in rats, but not in rabbits. These findings included decreased foetal body weight, foetal oedema, and an increase in skeletal variations/malformations, early intra-uterine deaths and still births. No conclusion can be drawn with regard to the teratogenic potential of abacavir because of this embryo-foetal toxicity.

Fertility studies in rats have shown that dolutegravir, abacavir and lamivudine have no effect on male or female fertility.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose
Povidone K29/32
Sodium starch glycollate
Magnesium stearate

Tablet coating

Opadry II Purple 85F90057 containing: Polyvinyl alcohol – part hydrolyzed titanium dioxide macrogol talc iron oxide black iron oxide red

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed. Do not remove the desiccant.

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

White HDPE (high density polyethylene) bottles closed with polypropylene child-resistant closures, with a polyethylene faced induction heat seal liner. Each bottle contains 30 film-coated tablets and a desiccant.

Multipacks containing 90 (3 packs of 30) film-coated tablets. Each pack of 30 film-coated tablets contains a desiccant.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/940/001 EU/1/14/940/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorization:

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

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

トリーメク 50 mg/600 mg/300 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(ナトリウムとして)ドルテグラビル 50 mg、(硫酸塩として)アバカビル 600 mg 及びラミブジン 300 mg 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)

紫色、両凸で、片面に「572 Tri」と刻印された約22×11 mmの楕円形のフィルムコート錠。

4. 臨床的特性

4.1 適応

トリーメクは、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)に感染した体重 40 kg 以上の成人及び年齢 12 歳以上の青少年の治療に対して適応がある(4.4 項及び 5.1 項参照)。

人種を問わず、いずれの HIV 感染症患者に対しても、アバカビル含有製剤による治療を開始する前に HLA-B*5701 対立遺伝子の有無に対するスクリーニングを実施すること (4.4 項参照)。 HLA-B*5701 対立遺伝子を保有することが分かっている患者に対しては、アバカビルを使用しないこと。

4.2 用法 • 用量

HIV 感染症の治療経験がある医師が処方すること。

用量

成人及び青少年(体重40 kg 以上)

成人及び青少年におけるトリーメクの推奨用量は1日1回1錠である。

トリーメクは固定用量を含有する配合剤で減量ができないため、体重 40 kg 未満の成人又は青少年に対しては、トリーメクを投与しないこと。

トリーメクは固定用量を含有する配合剤であり、用量調節を必要とする患者に対しては、トリーメクを処方しないこと。有効成分の一つに対して休薬又は用量調節が必要な場合は、単剤のドルテグラビル、アバカビル又はラミブジンを個別に利用できる。これらの場合には、医師はこれらの医薬品の個別の製品情報を参照すること。

飲み忘れた薬剤

患者がトリーメクを飲み忘れた場合、次の服薬が4時間以上のときには、患者はできるだけすぐに トリーメクを服用すること。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にすること。

高齢者

年齢 65 歳以上の患者におけるドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの使用に関して、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)。この年齢の集団に対しては、腎機能の低下や血液学的検査値の変動等の加齢に伴う変化があるため特別な注意を払うよう助言すること。

腎機能障害

クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者に対しては、トリーメクの使用は推奨されない (5.2 項参照)。

肝機能障害

軽度の肝機能障害を有する患者 (Child-Pugh 分類 A) に対しては、アバカビルの減量が必要となる可能性がある。トリーメクでは減量ができないため、用量調節が必要であると判断された場合には、ドルテグラビル、アバカビル又はラミブジンの個別の製剤を使用すること。中等度及び重度の肝機能障害患者に対しては、トリーメクの使用は推奨されない(4.4 項及び 5.2 項参照)。

小児集団

現在のところ、年齢 12 歳未満の小児に対するトリーメクの安全性及び有効性は確立していない。 利用できるデータはない。

投与方法

経口用

トリーメクは食事の有無にかかわらず投与できる(5.2項参照)。

4.3 禁忌

ドルテグラビル、アバカビル又はラミブジン、もしくは 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。4.4 項及び 4.8 項参照。

Dofetilide との併用投与(4.5 項参照)。

4.4 警告及び使用上の注意

HIV 感染

抗レトロウイルス療法による効果的なウイルス抑制は、性感染のリスクを大幅に減少させることが 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。

過敏症反応(4.8 項参照)

アバカビル及びドルテグラビルはともに過敏症反応 (HSR) のリスクと関連しており (4.8 項参照)、多臓器の障害を示す他の症状とともに発熱及び/又は発疹などいくつかの共通した特徴を有する。臨床的に、トリーメクによる HSR がアバカビル又はドルテグラビルのどちらによって引き起こされたものであるか判断することは困難である。過敏症反応はアバカビルでより多くみられており、その中には生命を脅かし、適切に治療されなかった場合にはまれに致死的となっている症例がある。HLA-B*5701 対立遺伝子が陽性の患者は、アバカビルによる HSR を生じるリスクが高い。しかしながら、この対立遺伝子を保有していない患者においても、アバカビルによる HSR の発現は低頻度で報告されている。

したがって、以下について常に順守すること。

- 治療を開始する前は、HLA-B*5701対立遺伝子の有無を常に記録すること。
- HLA-B*5701 対立遺伝子が陽性の患者、又は HLA-B*5701 対立遺伝子は陰性であるが過去にア バカビルを含むレジメンにおいてアバカビルによる HSR が疑われた患者に対しては、トリーメ クによる治療を決して開始しないこと。
- HSR が疑われる場合には、HLA-B*5701 対立遺伝子が存在しない場合であっても、**速やかにトリーメクの投与を中止すること**。過敏症の発現後、トリーメクによる治療の中止が遅れると、直ちに生命を脅かす反応を引き起こすおそれがある。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。
- HSR の疑いを理由とするトリーメク治療の中止後は、トリーメク又は他のいかなるアバカビル 又はドルテグラビル含有製剤も決して再投与しないこと。
- アバカビルによる HSR が疑われた後のアバカビル含有製剤の再投与は、数時間以内に急速に症状の再発をもたらすことがある。通常、この再発は最初の発現時よりも重篤であり、生命を脅かす低血圧及び死にいたるおそれがある。
- アバカビル及びドルテグラビルの再投与を避けるために、HSR を疑われたことがある患者に対してはトリーメク錠の残薬を廃棄するよう指示すること。

HSR の臨床記述

過敏症反応は、臨床試験においてドルテグラビルが投与された患者の1%未満で報告されており、 その症状は、発疹、全身症状、及び時として重篤な肝反応等の臓器機能不全を特徴としていた。

アバカビルによる HSR は、臨床試験及び製造販売後の追跡調査を通して十分に特徴づけられている。**過敏症反応は治療期間中のいつでも起こり得るが**、通常、症状はアバカビルによる治療開始後6週間以内(発現までの時間の中央値は11日)に現れる。

アバカビルに対する HSR のほとんどは、発熱及び/又は発疹を含む。呼吸器及び胃腸症状を含む、 アバカビルによる HSR の一部としてみられている他の症状及び徴候は、4.8 項(特定の副作用について)で詳細に述べている。重要なことは、そのような症状によって HSR が呼吸器疾患(肺炎、 気管支炎、咽頭炎)、又は胃腸炎と誤診される可能性があることである。 HSR に関連する症状は治療の継続とともに悪化し、生命を脅かすおそれがある。通常、これらの症状はアバカビルの投与中止によって回復する。

まれに、HSR の症状以外の理由でアバカビルの投与を中止した患者において、アバカビル治療の再開から数時間以内に生命を脅かす反応が生じることもある(4.8 項「特定の副作用について」参照)。そのような患者に対してアバカビルの投与を再開する場合には、医療扶助がすぐに利用できる環境で実施すること。

乳酸アシドーシス

ヌクレオシド誘導体の使用時に、通常、肝腫大及び脂肪肝を伴う乳酸アシドーシスが報告されている。初期症状(症候性高乳酸塩血症)は、良性の消化器症状(悪心、嘔吐及び腹痛)、非特異的な倦怠感、食欲不振、体重減少、呼吸器症状(呼吸速迫及び/又は深呼吸)又は神経症状(運動麻痺等)を含む。

乳酸アシドーシスは死亡率が高く、膵炎、肝不全、又は腎不全と関連している可能性がある。

乳酸アシドーシスはほとんどの場合、治療開始後2~3ヵ月又は数ヵ月で発現した。

症候性高乳酸塩血症及び代謝性/乳酸アシドーシス、進行性肝腫大、又はアミノトランスフェラーゼ値の急上昇を発現した場合には、ヌクレオシド誘導体による治療を中止すること。

肝腫大、肝炎又は肝疾患及び脂肪肝に対するその他の既知の危険因子(ある種の医薬品及びアルコール等)を有する患者(特に肥満女性)に対してヌクレオシド誘導体を投与する場合には、注意が必要である。C型肝炎に重複感染しており、インターフェロンアルファ及びリバビリンによる治療中の患者に対しては、特別なリスクとなる。

高リスクの患者に対しては、注意深く経過観察すること。

リポジストロフィー

抗レトロウイルス薬併用療法は、HIV 患者における体脂肪の再分布(リポジストロフィー)と関連している。これらの事象による長期的な結果は、現在のところ不明である。作用機序に関する知見は完全に得られていない。内臓脂肪腫症と HIV プロテアーゼ阻害剤(PI)、並びに脂肪組織萎縮症と核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)との関連は、仮説として取り上げられている。リポジストロフィーの高いリスクは、加齢等の個人的要因、及び長期間の抗レトロウイルス療法とそれに関連する代謝障害等の薬剤関連因子に関連している。臨床検査では、脂肪再分布の身体的徴候に対する評価を含めること。空腹時の血清脂質及び血中ブドウ糖の測定を検討すること。臨床的な必要に応じて、脂質疾患を管理すること(4.8 項参照)。

肝疾患

基礎疾患として重大な肝障害を有する患者において、トリーメクの安全性及び有効性は確立していない。中等度から重度の肝障害を有する患者に対して、トリーメクの投与は推奨されない(4.2 項参照)。

慢性活動性肝炎等の肝機能障害の既往を有する患者は、抗レトロウイルス薬併用療法の実施中に肝機能異常の発現頻度が増加するため、標準的な慣習に従って観察すること。そのような患者において肝疾患の増悪が認められた場合には、治療の中断又は中止を検討すること。

慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎患者

抗レトロウイルス薬併用療法を受けている慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎患者は、重篤かつ死にいたる可能性のある肝に対する副作用のリスクが高い。B 型又は C 型肝炎に対する抗ウイルス療法を併用する場合には、関連するこれらの医薬品の製品情報も参照してください。

トリーメクはラミブジンを含有しており、それはB型肝炎に対して活性を有する。アバカビル及びドルテグラビルにはそのような活性はない。B型肝炎耐性を発現するリスクが高いため、一般的にラミブジンの単剤治療はB型肝炎に対する適切な治療とはみなされない。そのため、B型肝炎に重複感染している患者に対してトリーメクを使用する場合、一般的にはさらなる抗ウイルス薬が必要である。治療ガイドラインを参照すること。

ラミブジンの中止が肝炎の急性増悪をもたらすおそれがあるため、B型肝炎ウイルスに重複感染している患者に対してトリーメクの投与を中止する場合には、肝機能検査と HBV 複製のマーカーの両方を定期的に観察することが推奨される。

アバカビルとリバビリンは同じリン酸化経路をたどるため、これらの医薬品間で細胞内相互作用が生じる可能性が仮定されている。それによってリバビリンの細胞内リン酸化代謝物の減少が引き起こされ、起こり得る結果として、ペグインターフェロンとリバビリンによる治療を受けている C型肝炎 (HCV) 重複感染患者において、HCVに対する持続性ウイルス学的著効 (SVR) の見込みが減少するおそれがある。アバカビルとリバビリンの併用投与に関しては、相反する臨床所見が文献において報告されている。アバカビルを含む ART を受けている HIV/HCV 重複感染患者は、ペグインターフェロン/リバビリン治療に対する著効率がより低いというリスクがある可能性がある。アバカビル及びリバビリン治療に対する著効率がより低いというリスクがある可能性がある。アバカビル及びリバビリンを含有する医薬品を併用投与する場合には、注意が必要である(4.5 項参照)。

免疫再構築症候群

重篤な免疫不全を伴う HIV 感染症患者における抗レトロウイルス薬併用療法 (CART) の開始時に、無症候性又は残存している日和見病原体によ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、及びカリニ肺炎がある。あらゆる炎症症状を評価し、必要な場合には治療を開始すること。自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症グレーブス病等)も免疫再構築時に発現することが報告されているが、発現までの時間はばらつきが大きく、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対しては、肝機能検査値の経過観察が推奨される(本項前述の「慢性B型肝炎又は慢性C型肝炎患者」及び4.8項参照)。

ミトコンドリア機能障害

ヌクレオシド及びヌクレオチド誘導体は、in vitro 及び in vivo においてさまざまな程度のミトコンドリア損傷を引き起こすことが確認されている。ヌクレオシド誘導体の子宮内及び/又は出生後曝露を受けた HIV 陰性の乳幼児において、ミトコンドリア機能障害が報告されている。主な副作用として、血液学的障害(貧血、好中球減少症)、代謝障害(高乳酸塩血症、高リパーゼ血症)が報告されている。多くの場合、これらの副作用は一過性である。一部において遅発性の神経学的障害(筋緊張亢進、痙攣、異常行動)が報告されている。神経学的障害が一過性のものか永続的なものかについては、現在のところ不明である。HIV 陰性の小児であっても、ヌクレオシド及びヌクレオチド類似体の子宮内曝露を受けた小児において関連する徴候又は症状があらわれた場合には、臨床経過観察及び検査所見の経過観察を実施し、ミトコンドリア機能障害の可能性について十分に検査する

こと。これらの所見は、HIV の垂直感染を防止するための妊婦における抗レトロウイルス療法の使用に関する現在の国の推奨に影響を及ぼさない。

心筋梗塞

観察研究によって、心筋梗塞とアバカビルの使用との関連性が示されている。それらの試験では、主に抗レトロウイルスによる治療経験がある患者を対象に実施された。臨床試験のデータでは心筋梗塞がわずかに認められ、リスクの微増は否定できなかった。観察的コホート研究及び無作為化試験のすべての利用できるデータはいくつかの矛盾した結果を示しているため、アバカビル治療と心筋梗塞のリスクの因果関係は肯定も否定もできない。これまでに、リスク増加の可能性を説明するための生物学的メカニズムは確立していない。トリーメクの処方時には、すべての改善可能な危険因子(例:喫煙、高血圧、及び高脂血症)を最小限にするような措置を講じること。

骨壊死

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)であるが、特に 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。関節痛、関節硬直、又は運動困難がある場合には、患者に診察を受けるよう助言すること。

日和見感染症

トリーメク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おそれ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注意深い臨床観察下で治療を継続すること。

薬剤耐性

HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を有する患者におけるドルテグラビルの推奨用量は 50 mg 1 日 2 回であるため、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者に対してトリーメクの使用は推奨されない。

薬物相互作用

エファビレンツ、ネビラピン、リファンピシン及び tipranavir/リトナビルと併用投与する場合、ドルテグラビルの推奨用量は 50 mg 1 日 2 回であるため、これらの医薬品を服用している患者に対してトリーメクの使用は推奨されない (4.5 項参照)。

患者がアタザナビル+リトナビル (ATV+RTV)、ロピナビル+リトナビル (LPV+RTV) 又はダルナビル+リトナビル (DRV+RTV) の併用投与を受けない限り、トリーメクとエトラビリン (ETR) の併用は推奨されない (4.5 項参照)。

トリーメクは多価カチオン含有制酸剤と併用しないこと。トリーメクはこれらの製剤の投与2時間 前又は6時間後に投与することが推奨される(4.5項参照)。

トリーメクはカルシウム又は鉄補給剤の投与2時間前又は6時間後に投与すること、あるいは食事と一緒に投与することが推奨される(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となることがある(4.5項参照)。

ラミブジンとクラドリビンの併用は推奨されない(4.5項参照)。

トリーメクとドルテグラビル、アバカビル、ラミブジン又はエムトリシタビンを含有する他のいかなる医薬品とも併用投与しないこと。

4.5 他の医薬品との薬物相互作用及びその他の相互作用

トリーメクはドルテグラビル、アバカビル、及びラミブジンを含有するため、これらの製剤に対して個別に確認されている相互作用はトリーメクに関連している。ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの間に臨床的に意味のある薬物相互作用は予測されない。

他剤がドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの薬物動態に及ぼす影響

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。ドルテグラビルは、UGT1A3、UGT1A9、CYP3A4、P-gp、及び BCRP の基質でもある。そのため、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9、CYP3A4、及び/又は P-gp を阻害する他剤とトリーメクを併用すると、ドルテグラビルの血漿中濃度を増加させるおそれがある。それらの酵素又はトランスポーターを誘導する薬剤は、ドルテグラビルの血漿中濃度を低下させ、ドルテグラビルの治療効果を低下させるおそれがある(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)。

アバカビルは UDP-グルクロン酸転移 (UGT) 酵素及びアルコール脱水素酵素によって代謝される。 UGT 酵素の誘導剤又は阻害剤、もしくはアルコール脱水素酵素を介して排泄される化合物との併用 投与は、アバカビルの曝露量を変化させることがある。

ラミブジンは腎臓で除去される。ラミブジンの尿中への能動腎臓分泌は、有機カチオントランスポーター(OCT2)及び Multidrug and toxin extraction transporters(MATE1 及び MATE-2K)を介する。

OCT 及び MATE 阻害剤とラミブジンの併用投与は、ラミブジンの曝露量を増加させることがある。 ドルテグラビルは OCT2 及び MATE1 阻害剤であるが、試験間の横断的解析によって、ドルテグラ ビルの併用投与の有無にかかわらずラミブジン濃度は類似しており、*in vivo* においてドルテグラビ ルはラミブジンの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

アバカビル及びラミブジンは CYP 酵素によってそれほど代謝されない。

ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジン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、ウリジンニリン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1 又は UGT2B7 酵素、もしくは P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、MATE2-K、MRP2及び MRP4トランスポーターを直接阻害しない、もしくは弱い阻害を示した(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るが、弱い阻害の可能性は排除できない。これらのデータに基づくと、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でのトランスポーターである OCT2、MATE1 を阻害した。 In vivo において、患者で $10\sim14\%$ のクレアチニンクリアランス(分泌量は OCT2 及び MATE-1 トランスポーターに依存)の減少がみられた。 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である有機アニオントランスポーター (OAT) 1 及び OAT3 を阻害した。OAT の基質であるテノホビルの in vivo における薬物動態の影響が欠如していることに基づくと、in vivo における OAT1 阻害の可能性は低い。In vivo における OAT3 の阻害についての試験は実施されていない。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。

アバカビル及びラミブジンは CYP 酵素 (CYP3A4、CYP2C9 又は CYP2D6 等) を阻害又は誘導しない。 *In vitro* のデータによって、アバカビルによる腸管での P-pg 及び BCRP の阻害は除外できないということが示されている。 *In vitro* において、ラミブジンは OCT1 及び OCT2 を阻害した。

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、アバカビル、ラミブジンと併用薬との間の相互作用を表 1 に記載する(増加は「↑」、低下は「↓」、変化なしは「 \leftrightarrow 」、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)。表がすべて網羅していると考えるべきではないが、これは試験が実施された薬剤分類の代表的なものを示している。

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
抗レトロウイルス薬		
非核酸系逆転写酵素阻害剤		
エトラビリン/ドルテグラビ ル	ドルテグラビル↓ AUC↓71% C _{max} ↓52% Cτ↓88% エトラビリン↔ (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導)	エトラビリンは血漿中ドルテグラビル濃度を低下させ、それによってウイルス学的反応の低下及び耐性発現をもたらすおそれがある。 アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビルを併用することなくトリーメクとエトラビリンを併用しないこと、(表の後半を参照)。
エファビレンツ/ドルテグラ ビル	ドルテグラビル↓ AUC↓57% C _{max} ↓39% Cτ↓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ドルテグラビルの用量は 50 mg 1日2回であるため、エファビレンツとトリーメクの併用は推奨されない(4.4項参照)。
ネビラピン/ドルテグラビル	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)	ネビラピンとの併用投与は、酵素誘導によって血漿中ドルテグラビル濃度を低下させるおそれがあるが、試験は実施していない。ネビラピンがドルテグラビルの曝露量に及ぼす影響は、エファビレンツが及ぼす影響と同様かそれよりも少ない可能性が高い。ネビラピンと併用投与する場合のドルテグラビルの用量は 50 mg 1 日 2 回であるため、ネビラピンとトリーメクの併用は推奨されない。
リルピビリン	ドルテグラビル↔ AUC↑12% C _{max} ↑13% Cτ↑22% リルピビリン↔	用量調節の必要はない。
核酸系逆転写酵素阻害剤(NR	TI)	
テノホビル	ドルテグラビル↔ AUC↑1% C _{max} ↓3% Cτ↓8% テノホビル↔	トリーメクと核酸系逆転写酵素阻害 剤と併用する場合には、用量調節の 必要はない。
エムトリシタビン、ジダノシン、stavudine、ジドブジン	相互作用試験は実施していない	ラミブジン (トリーメクに含有する) とエムトリシタビンはともにシ チジン類似体であるため (すなわ

		ち、細胞内相互作用のリスクがある ため、4.4 項参照)、トリーメクとエ ムトリシタビン含有製剤との併用は 推奨されない。
HIV プロテアーゼ阻害剤		
アタザナビル/ドルテグラビル	ドルテグラビル↑ AUC↑91% C _{max} ↑50% Cτ↑180% アタザナビル↔(歴史的対照) (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の阻	用量調節の必要はない。
	害)	
アタザナビル+リトナビル/ ドルテグラビル	ドルテグラビル↑ AUC↑62% C _{max} ↑34% Cτ↑121%	用量調節の必要はない。
	リトナビル↔	
Tipranavir+リトナビル/ ドルテグラビル	ドルテグラビル↓ AUC↓59% C _{max} ↓47% Cτ↓76%	Tipranavir/リトナビルと併用投与する場合のドルテグラビルの用量は50 mg 1 日 2 回であるため、tipranavir/リトナビルとトリーメク
	Tipranavir ↔ リトナビル↔ (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導)	の併用は推奨されない。
ホスアンプレナビル+リトナビル/ドルテグラビル	ドルテグラビル↓ AUC↓35% C _{max} ↓24% Cτ↓49%	ホスアンプレナビル/リトナビルはドルテグラビル濃度を低下させるが、限られたデータに基づくと、第III 相試験では結果として有効性の低下を示さなかった。用量調節の必
	リトナビル↔ (UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘 導)	要はない。
ネルフィナビル/ドルテグラ ビル	ドルテグラビル↔ (相互作用試験は実施していない)	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	ドルテグラビル \leftrightarrow AUC \downarrow 3% $C_{max}\leftrightarrow 0\%$ $C_{24}\leftrightarrow 6\%$	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	リトナビル↔ ドルテグラビル↓ AUC↓32% C _{max} ↓11% Cτ↓38%	用量調節の必要はない。

I	リトナビル↔	1
	UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘	
	導)	
ロロ プロテアーゼ四字対及び	予) 非核酸系逆転写酵素阻害剤の併用	
		田島調然の以西はおい、
ロピナビル+リトナビル+エ	ドルテグラビル↔	用量調節の必要はない。
トラビリン/ドルテグラビル	AUC↑10% C _{max} ↑7%	
	$C_{\text{max}} \uparrow 7 $ $C_{\text{T}} \uparrow 28\%$	
	ロピナビル↔	
	リトナビル↔	
	エトラビリン↔	
ダルナビル+リトナビル+エ	ドルテグラビル↓	用量調節の必要はない。
トラビリン/ドルテグラビル	AUC↓25%	
	C _{max} ↓12%	
	Cτ↓37%	
	18	
	ダルナビル↔	
	リトナビル↔	
	エトラビリン↔	
他の抗ウイルス薬		
Telaprevir	ドルテグラビル↑	用量調節の必要はない。
	AUC†25%	
	$C_{\text{max}} \uparrow 19\%$	
	Cτ†37%	
	Telaprevir ↔ (歴史的対照)	
	(CYP3A 酵素の阻害)	
Boceprevir	ドルテグラビル↔	用量調節の必要はない。
-	AUC↑7%	
	C _{max} † 5%	
	Cτ†8%	
リバビリン/アバカビル	相互作用試験は実施していない。	両薬剤を併用投与する場合には、注
	両薬剤はグアノシン誘導体であ	意すること (4.4 項参照)。
	り、細胞内リン酸化代謝物を減少	
	させる可能性がある。	
抗感染薬		
トリメトプリム/スルファメ	相互作用試験は実施していない。	腎機能障害患者を除き、トリーメク
トキサゾール (コトリモキサ		の用量調節は必要ない (4.2 項参
ゾール) /アバカビル		照)。
	コミデジン	
トリメトプリム/スルファメ	ラミブジン:	
トキサゾール (コトリモキサ	AUC↑43% C _{max} ↑7%	
ゾール) /ラミブジン	Cmax / /u	
(160 mg/800 mg 1 日 1 回 5 日	トリメトプリム:	
間/300 mg 単回投与)	AUC↔	
	7 2 7 7 1 2 1 3 2	
	スルファメトキサゾール:	
	$AUC \leftrightarrow$	

	阻害)	
++++=++===		
抗抗酸菌薬	10 100.	7
リファンピシン/ドルテグラ	ドルテグラビル↓	リファンピシンと併用投与する場合
ビル	AUC↓54% C _{max} ↓43%	のドルテグラビルの用量は 50 mg 1
	$C_{\text{max}} \downarrow 43\%$ $C\tau \downarrow 72\%$	日2回であるため、リファンピシン
	(UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘	とトリーメクの併用は推奨されな
	導)	V,
リファブチン	ドルテグラビル↔	用量調節の必要はない。
	AUC↓5%	
	C _{max} ↑16%	
	Cτ↓30%	
	(UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘	
	導)	
抗けいれん薬	11 18	
フェノバルビタール/ドルテ	ドルテグラビル↓	これらの酵素誘導剤との併用投与は
グラビル	(試験は実施していないが、	避けること。
フェニトイン/ドルテグラビ	UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導	
ル	により、低下が予測される)	
Oxcarbazepine/ドルテグラビ		
ルカスジーははいいいステザニ		
カルバマゼピン/ドルテグラ		
ビル	10 可力化化性类	
<i>抗ヒスタミン薬 (ヒスタミン)</i> ラニチジン	·	田見細然の以声はむい
	相互作用試験は実施していない。	用量調節の必要はない。
	 臨床的に意味のある相互作用が生	
	じる可能性は低い。	
シメチジン	相互作用試験は実施していない。	用量調節の必要はない。
	臨床的に意味のある相互作用が生	
	じる可能性は低い。	
細胞毒性薬		
クラドリビン/ラミブジン	相互作用試験は実施していない。	トリーメクとクラドリビンの併用は
	In vitro において、ラミブジンはク	推奨されない (4.4 項参照)。
	In vitro において、フミノンンはク ラドリビンの細胞内リン酸化反応	
	フトリピンの細胞内リン酸化反応	
	を阻害し、臨床育京で併用した場 合には、クラドリビンの有効性を	
	台には、グラトリピンの有効性を 低下させるリスクを生じるおそれ	
	低下させるリスクを生しるわてれ がある。一部の臨床所見において	
	かめる。一部の臨床別兄において も、ラミブジンとクラドリビン間	
	も、ノミノシンとケノトリモン同 の相互作用の可能性が裏付けられ	
	の相互作用の可能性が表的りられ	
オピオイド	[
メサドン/アバカビル	アバカビル:	大多数の患者においてメサドンの用
(40~90 mg 1 日 1 回 14 日間/	AUC↔	量調節の必要はないが、時にメサド
600 mg 単回投与後、600 mg	$C_{\text{max}} \downarrow 35\%$	ンの漸増が必要となる可能性があ
1日2回14日間)		る。
I 日 2 臼 1 T 日 円 J		v 0

	メサドン:	
	CL/F†22%	
レチノイド	,	
レチノイド化合物 (例:イソ	相互作用試験は実施していない。	用量調節を推奨するための十分なデ
トレチノイン)	111-11770 1100 1100 1100 1100 1100 1100	ータはない。
	アルコール脱水素酵素を介する排	y 191 91 1
	泄経路 (アバカビル成分) が共通	
	していると仮定されるため、相互	
	作用の可能性がある。	
その他	11711 1110 1110 1110 1110 1110 1110 111	<u> </u>
アルコール		
エタノール/ドルテグラビル	相互作用試験は実施していない。	用量調節の必要はない。
エタノール/ラミブジン		川里岬即り必安はない。
	(アルコール脱水素酵素の阻害)	
エタノール/アバカビル	 アバカビル:	
(0.7 g/kg 単回投与/600 mg 単	AUC↑41%	
回投与)	エタノール:	
四 1X 子) 	AUC↔	
	AUCO	<u> </u>
Dofetilide/ドルテグラビル	Dofetilide↑	高濃度の dofetilide によって生命を
Doletinge/ N/V / / L/V	(試験は実施していないが、OCT2	骨かす毒性が引き起こされるおそれ
	トランスポーターの阻害により、	
	増加する可能性がある)	があるため、トリーメクと
	増加する可能性がある)	dofetilide の併用は禁忌である (4.3
4076-407 - 80V - 4-4-11 A D		項参照)。
制酸剤及び栄養補助食品		
マグネシウム/アルミニウム	ドルテグラビル↓	マグネシウム/アルミニウム含有制
含有制酸剤/ドルテグラビル	AUC↓74%	酸剤は、トリーメクの投与から十分
	$C_{\text{max}} \downarrow 72\%$	に時間をおいて投与すること(最低
	 (多価イオンとの錯体形成)	2時間後又は6時間前)。
カルシウム補給剤/ドルテグ	(多価/ 4 / 2 の 面 体 形成) ドルテグラビル↓	カルシウム補給剤、鉄補給剤又は総
	AUC\39%	
ラビル	$C_{\text{max}} \downarrow 37\%$	合ビタミン剤は、トリーメクの投与
	$C_{\text{max}} \downarrow 37/6$ $C_{24} \downarrow 39\%$	から十分に時間をおいて投与するこ
	・ ○2455776 (多価イオンとの錯体形成)	と(最低2時間後又は6時間前)。
 鉄補給剤/ドルテグラビル	ドルテグラビル↓	
WYTHING HIVE / / / / L / P	AUC↓54%	
	C _{max} \$57%	
	$C_{24}\downarrow 56\%$	
	(多価イオンとの錯体形成)	
総合ビタミン剤/ドルテグラ	ドルテグラビル↓	
ビル	AUC↓33%	
	C _{max} \$35%	
	$C_{24}\downarrow 32\%$	
コルチコステロイド		
Prednisone	ドルテグラビル↔	用量調節の必要はない。
	AUC↑11%	
	C _{max} ↑6%	
	Cτ↑17%	
抗糖尿病薬		
メトホルミン/ドルテグラビ	メトホルミン↑	メトホルミンによる治療を受けてい
	<u> </u>	

ル	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により、メトホルミン濃度の増加が予測される)	る患者に対してトリーメクの投与を 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。メトホルミンの用 量調節が必要となることがある。
ハーブ製品		
St. John's wort/ドルテグラビ	ドルテグラビル↓	St. John's wort との併用は強く推奨
ル	(試験は実施していないが、	されない。
	UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導	
	により、低下が予測される)	
経口避妊薬		
エチニルエストラジオール	ドルテグラビルの影響:	ドルテグラビルは黄体形成ホルモン
(EE) 及 び Norgestromin	EE↔	(LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH) 及
(NGMN) /ドルテグラビル	AUC↑3%	びプロゲステロンに薬力学的な影響
	C _{max} ↓1%	を及ぼさなかった。トリーメクと併
	ドルテグラビルの影響: NGMN↔ AUC↓2% C _{max} ↓11%	用投与する場合には、経口避妊薬の 用量調節は必要ない。

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

原則として、妊娠中の女性における HIV 感染症を治療し、結果として新生児への HIV 垂直感染のリスクを減らすために抗レトロウイルス薬の使用を決定する際には、妊娠中の女性を対象とした臨床成績と同様に動物におけるデータも考慮すること。

妊娠中の女性を対象としてトリーメクを使用したデータはない。

妊娠中の女性におけるドルテグラビルの使用に関するデータはない、又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。妊娠中の女性を対象にアバカビルとラミブジンの各単剤を併用投与した場合のある程度の量のデータから、催奇形性毒性はないことが示されている(400 例を超える妊娠初期曝露例の結果)。ラミブジンに関しては、多くのデータ(3000 例を超える妊娠初期曝露例の結果)から催奇形性毒性はないことが示されている。アバカビルに対しては、ある程度の量のデータ(600 例を超える妊娠初期曝露例の結果)から催奇形性毒性はないことが示されている。

動物の生殖毒性試験において、ドルテグラビルは胎盤を通過することが示された。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)。アバカビル及びラミ

ブジンは細胞内 DNA 複製を阻害する可能性があり、アバカビルは動物モデルにおいて発がん性を示している (5.3 項参照)。これらの所見の臨床的関連は不明である。

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トリーメクを 使用すること。

トリーメク等のラミブジン含有製剤による治療を受けている B 型肝炎重複感染患者が妊娠した場合、 ラミブジンの投与中止によって肝炎が再発する可能性があることを考慮すること。

ミトコンドリア機能障害

ヌクレオシド及びヌクレオチド誘導体は、*in vitro* 及び *in vivo* においてさまざまな程度のミトコンドリア損傷を引き起こすことが確認されている。ヌクレオシド誘導体の子宮内及び/又は出生後曝露を受けた HIV 陰性の乳幼児において、ミトコンドリア機能障害が報告されている(4.4 項参照)。

授乳

ラミブジンは血清中と同様の濃度でヒトの乳汁中に分泌される。ヒトにおいては確認されていないが、動物データに基づくと、ドルテグラビル及びアバカビルも同様にヒトの乳汁中に分泌されることが予測される。

HIV に感染した女性は、HIV の感染を防ぐため、いかなる状況でも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、アバカビル又はラミブジン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、アバカビル又はラミブジンは雄又は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

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患者に知らせること。患者の 運転能力や機械操作能力を検討する場合には、患者の臨床状態やトリーメク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

トリーメクの臨床的安全性データは限られている。ドルテグラビル及びアバカビル/ラミブジンとの関連が否定できない又は関連する可能性が高いとみなされた副作用で、最も多く報告された副作

用[後期第 II 相~後期第 III 相臨床試験において、ドルテグラビル及びアバカビル/ラミブジンが併用投与された抗レトロウイルス薬による治療経験のない 679 例の被験者、5.1 項参照]は、悪心(12%)、不眠症(7%)、浮動性めまい(6%)及び頭痛(6%)であった。

下記の表に記載された副作用の多く(悪心、嘔吐、下痢、発熱、嗜眠、発疹)は、アバカビル過敏症の患者においてよくみられるものである。そのため、これらの症状のいずれかを有する患者に対しては、アバカビル過敏症の有無を注意深く評価すること(4.4 項参照)。非常にまれな症例として、多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症が報告されており、これらの場合アバカビル過敏症が否定できない。そのような症例に対しては、アバカビル含有製剤を再投与しないこと。

個々の患者においてみられたドルテグラビル及びアバカビル/ラミブジンによる治療との関連が否定できない最も重篤な有害事象は、発疹及び重篤な肝への影響を含む過敏症反応であった(4.4項及び本項の「特定の副作用について」参照)。

副作用の一覧表

臨床試験及び製造販売後の成績において、トリーメクの成分による治療との関連が少なくとも否定できないと判断された副作用を、器官別大分類及び発現頻度ごとに表 2 に記載する。発現頻度は、very common(1/10 以上)、common(1/10 以上 1/10 未満)、uncommon(1/1,000 以上 1/1,000 未満)、rare(1/10,000 以上 1/1,000 未満)、very rare(1/10,000 未満)と定義する。

後期第 II 相〜後期第 III 相臨床試験で集積されたデータの解析において、ドルテグラビル+アバカビル/ラミブジンの併用に対してみられた副作用は、配合成分であるドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの副作用プロファイルとおおむね一致していた。

観察された副作用のいずれに対しても、併用投与時と配合成分投与時との間で重篤度に差はなかった。

表 2:後期第 II 相から後期第 III 相臨床試験までの集積データの解析におけるドルテグラビル+アバカビル/ラミブジンの併用に関連した副作用並びに他の抗レトロウイルス薬を併用した場合の臨床試験及び製造販売後の成績におけるアバカビル及びラミブジンによる治療に対する副作用の概要一覧

発現頻度	副作用
血液及びリンパ系障害	·
Uncommon:	好中球減少症 ² 、貧血 ² 、血小板減少症 ¹
Very rare:	赤芽球癆
免疫系障害	·
Common:	過敏症 (4.4 項参照) ²
Uncommon:	免疫再構築症候群(4.4 項参照)2
代謝及び栄養障害	
Common:	食欲不振 ¹
Uncommon:	高グリセリド血症、高血糖
精神障害	-
Very common:	不眠症
Common:	異常な夢、うつ病、悪夢、睡眠障害
神経系障害	
Very common:	頭痛
Common	浮動性めまい、傾眠、嗜眠 ²
Very rare:	末梢性ニューロパチー ² 、錯感覚 ²
呼吸器、胸郭及び縦隔障	
Common:	
胃腸障害	21701 (3T/M)(
Very common:	悪心、下痢
Common:	嘔吐、鼓腸、腹痛 ² 、上腹部痛 ² 、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流
	症、消化不良
Rare:	
肝胆道系障害	NI 24
Uncommon:	肝炎 ²
皮膚及び皮下組織障害	
Common:	発疹、そう痒症、脱毛症
Very rare:	多形紅斑 ¹ 、スティーブンス・ジョンソン症候群 ¹ 、中毒性表皮壊死融
•	解症 ¹
筋骨格系及び結合組織障	
Common:	関節痛 ² 、筋障害 ¹
Rare:	横紋筋融解症 2
一般・全身障害及び投与	
Very common:	疲労
Common:	無力症、発熱 2、倦怠感 2
臨床検査	7 7 1 Jeneral
Common:	CPK 上昇 ² 、ALT/AST 上昇 ²
Rare:	アミラーゼ上昇「
	・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

[・]トリーメク(ドルテグラビル+アバカビル/ラミブジン)又はドルテグラビルの第 Ⅲ 相臨床試験ではいずれも確認されなかったが、他の抗レトロウイルス薬を併用した場合のアバカビル又はラミブジンの臨床試験又は製造販売後に確認された副作用。

² 臨床試験においてトリーメク (ドルテグラビル+アバカビル/ラミブジン) による副作用であると合理的に起因す

るものと確認されなかったため、各配合成分の添付文書に記載された最も高頻度のカテゴリーを使用した(例:ドルテグラビル、アバカビル及び/又はラミブジンに対して)。

特定の副作用について

過敏症反応

アバカビル及びドルテグラビルはともに過敏症反応(HSR)のリスクと関連しており、HSR はアバカビルでより多くみられた。これらの医薬品(以下に記載)のいずれかにおいてみられた過敏症反応は、多臓器の障害を示す他の症状とともに発熱及び/又は発疹などのいくつかの共通した特徴を有する。アバカビルに対する反応は治療中のいつでも起こり得るが、アバカビル及びドルテグラビルに関連する反応の発現までの時間は、一般的に 10~14 日である。臨床的理由で HSR が否定できない場合には、トリーメクによる治療を直ちに中止し、トリーメク又は他のアバカビル又はドルテグラビル含有製剤による治療を決して再開しないこと。トリーメクに対する HSR が疑われる事象の患者管理に関する詳細については、4.4 項を参照してください。

ドルテグラビルによる過敏症

症状として、発疹、全身症状、及び時として重篤な肝反応等の臓器機能不全が含まれる。

アバカビルによる過敏症

アバカビルによる HSR の症状及び徴候を下記に記載する。これらは臨床試験又は製造販売後調査のいずれかにおいて確認されている。過敏症反応を有する患者の 10%以上で報告された症状及び徴候を太字で示す。

過敏症反応を発現している患者のほとんどは、症候群の一部として発熱及び/又は発疹(通常、斑 状丘疹状皮疹又は蕁麻疹様皮疹)を示すが、反応は発疹又は発熱を示すことなく発現している。そ の他の主要な症状には、胃腸、呼吸器又は嗜眠及び倦怠感等の全身症状が含まれる。

皮膚 **発疹**(通常、斑状丘疹状皮疹又は蕁麻疹様皮疹)

消化管 悪心、嘔吐、下痢、腹痛、口腔潰瘍

呼吸器 呼吸困難、咳嗽、咽頭痛、成人呼吸窮迫症候群、呼吸不全

その他 **発熱、嗜眠、倦怠感**、浮腫、リンパ節症、低血圧、結膜炎、アナ

フィラキシー

神経系/精神 **頭痛**、錯感覚 血液 リンパ球減少症

肝臓/膵臓 **肝機能検査値上昇**、肝炎、肝不全

筋骨格系 筋肉痛、まれに筋融解、関節痛、クレアチンホスホキナーゼ増加

泌尿器 クレアチニン増加、腎不全

アバカビルによる HSR に関連する症状は治療の継続とともに悪化し、生命を脅かすおそれがあり、 まれな例ではあるが死にいたることがある。 アバカビルによる HSR 発症後のアバカビルの再投与は、数時間以内の症状の再発をもたらす。通常、HSR の再発は最初の発現時よりも重篤であり、生命を脅かす低血圧及び死にいたるおそれがある。アバカビルの投与中止前に過敏症の主要な症状(上記参照)のうち1つのみを示していた患者においても、アバカビルの再投与後にまれに同様の反応が発現しており、非常にまれな例ではあるが、HSR に先行する症状を示すことなく治療を再開した患者(すなわち、過去にアバカビルに忍容性があるとみなされた患者)においても発現している。

乳酸アシドーシス

ヌクレオシド誘導体の使用により、時に致死的であり、通常は重篤な肝腫大及び脂肪肝を伴う乳酸アシドーシスが報告されている(4.4項参照)。

リポジストロフィー

抗レトロウイルス併用療法(CART)は、末梢及び顔面の皮下脂肪の減少、腹腔内及び内臓脂肪の増加、乳房肥大及び後頸部脂肪集積(野牛肩)等のHIV患者における体脂肪の再分布(リポジストロフィー)と関連している。

代謝異常

CART は高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、インスリン抵抗性、高血糖及び高乳酸塩血症のような代謝異常と関連している(4.4 項参照)。

骨壊死

進行した HIV 疾患又は CART に対する長期曝露といった一般的に知られているリスク因子を有する 患者では特に、骨壊死の症例が報告されている。骨壊死の発現頻度は不明である(4.4 項参照)。

免疫再構築症候群

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よる炎症反応が発現する可能性がある。自己免疫疾患(グレーブス病等)も報告されているが、発現までの時間はばらつきが大きく、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)。

生化学的検査値の変化

ドルテグラビルによる治療開始後1週間以内に血清クレアチニンの増加がみられ、96週にわたって安定した状態を保っていた。SINGLE 試験において、試験開始時から投与96週後までの変化量の平均値は12.6μmol/mLであった。これらの変化は糸球体ろ過率の変化を反映しないので、臨床的に意味のあるものとはみなされない。

ドルテグラビル治療において、主に運動に関連した無症候性のクレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加も報告されている。

B型又はC型肝炎との重複感染

ドルテグラビルの第 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入れを許可された。 AST 及びALT 値異常の割合は、全投与群においてB型及び/又はC型肝炎に重複感染している部分集団でより高かったが、全体として、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。

小児集団

小児集団に対するトリーメクの効果に関する臨床試験データはない。配合成分については青少年 (12~17歳)を対象に試験されている。

他の抗レトロウイルス薬と併用してドルテグラビル単剤を使用して、青少年(12~17歳)を治療した限られた利用可能なデータに基づくと、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。

アバカビル及びラミブジンの個々の製剤について別々に試験されており、2剤のヌクレオシドバックボーンとして、抗レトロウイルス薬併用療法でART経験のない及びART経験のあるHIVに感染した小児患者を治療した(生後3ヵ月未満の乳幼児におけるアバカビル及びラミブジンの使用に関する利用可能なデータは限られている)。成人集団で特徴づけ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

医薬品の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

ドルテグラビル、アバカビル又はラミブジンの急性過量投与後に、副作用の項で記載したもの以外 の特定の症状又は徴候は確認されていない。

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、さらなる治療を行なうこと。トリーメク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。試験は実施されていないが、ラミブジンは透析可能であるため、過量投与の治療として持続的血液透析が使用できる。アバカビルが腹膜透析又は血液透析によって除去できるかどうかは不明である。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

薬物療法学的分類:全身用抗ウイルス薬、HIV 感染治療の抗ウイルス薬、配合。ATC コード: J05AR13

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。

アバカビル及びラミブジンは、強力で選択的な HIV-1 及び HIV-2 阻害剤である。アバカビル及びラミブジンはともに、1 日 1 回用量を裏付けている長期間の細胞内半減期をもつ活性部位である細胞内キナーゼによって、それぞれの 5'-三リン酸塩(TP)へと連続的に代謝される(5.2 項参照)。ラミブジン-TP(シチジン類似体)及びカルボビル-TP(アバカビルの活性三リン酸塩、グアノシン類似体)は HIV 逆転写酵素(RT)の基質であり、拮抗阻害剤である。しかしながら、それらの主な抗ウイルス活性は一リン酸塩のウイルス DNA 鎖への組込みによるものであり、結果として連鎖反応が停止する。アバカビル及びラミブジンの三リン酸塩の宿主細胞 DNA ポリメラーゼに対する親和力はかなり小さい。

薬力学的効果

In vitro における抗ウイルス活性

ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンは、形質転換 T 細胞株、単球/マクロファージ由来株並びに活性化された末梢血単核細胞 (PMBC) 及び単球/マクロファージの初代培養株を含む多くの細胞型において、HIV の実験室株及び臨床分離株の複製を阻害することが示されている。ウイルス複製を 50%にするために必要な薬物濃度 (IC50、半数阻害濃度) は、ウイルス及び宿主細胞型によって変化した。

PMBC 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 $0.5\,\mathrm{nM}$ であり、MT-4 細胞を用いた場合の IC50 の範囲は $0.7\sim2\,\mathrm{nM}$ であった。サブタイプ間で大きな違いのない臨床分離株に対して、同様の IC50 が示され、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 $0.2\,\mathrm{nM}$ (範囲 $0.02\sim2.14$)であった。HIV-2 臨床分離株 3 種の IC50 の平均値は $0.18\,\mathrm{nM}$ (範囲 $0.09\sim0.61$)であった。

アバカビルの IC50 の平均値は、HIV-1IIIB 及び HIV-1HXB2 実験室株に対して $1.4\sim5.8~\mu M$ の範囲であった。 ラミブジンの IC50 の中央値又は平均値は、HIV-1 実験室株に対して $0.007\sim2.3~\mu M$ の範囲

であった。HIV-2(LAV2 及び EHO)の実験室株に対する IC50 の平均値は、アバカビルにおいて $1.57\sim7.5~\mu M$ 、ラミブジンにおいて $0.16\sim0.51~\mu M$ の範囲であった。

アバカビルの IC50 は、HIV-1 グループ M サブタイプ(A~G)に対して 0.002~1.179 μ M、グループ O に対して 0.022~1.21 μ M、HIV-2 分離株に対して 0.024~0.49 μ M の範囲であった。 ラミブジンの IC50 は、末梢血単核細胞において HIV-1 サブタイプ(A~G)に対して 0.001~0.170 μ M、グループ O に対して 0.030~0.160 μ M、HIV-2 分離株に対して 0.002~0.120 μ M の範囲であった。

アフリカ及びアジアの未治療患者 37 例における HIV-1 分離株(CRF01_AE、12 例;CRF02_AG、12 例;及びサブタイプ C 又は CRF_AC、13 例)は、アバカビルに対する fold change が 2.9 及び 3.4 であった 2 例の CRF02_AG 分離株を除き、アバカビル(IC50 の fold cange が 2.5 未満)、及びラミブジン(IC50 の fold cange が 3.0 未満)に対して感受性を示した。ラミブジンの活性試験において抗ウイルス薬の投与経験のない患者から得られたグループ O 分離株は、より高い感受性を示した。

非サブタイプ B 分離株及び HIV-2 分離株に対する細胞培養系において、アバカビル及びラミブジン 併用はサブタイプ B 分離株に対するものと同等の抗ウイルス活性が確認されている。

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抗レトロウイルス薬(試験薬剤: 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、アデホビル及びラルテグラビル)との間に拮抗作用はみられなかった。また、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。

細胞培養において核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)のジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、stavudine、テノホビル、ザルシタビン又はジドブジン、非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)のネビラピン、又は HIV プロテアーゼ阻害剤(PI)のアンプレナビルと併用した場合、アバカビルの抗ウイルス活性は拮抗されなかった。

In vitro において、ラミブジンと他の抗レトロウイルス薬(試験薬剤:アバカビル、ジダノシン、ネビラピン、ザルシタビン、及びジドブジン)との間に拮抗作用はみられなかった。

ヒト血清の影響

100%ヒト血清において、ドルテグラビルの活性に対するタンパク質の fold sh ift 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。*In vitro* における血漿タンパク結合試験によって、アバカビルは治療濃度においてヒトの血漿タンパクに低~中程度(~49%)しか結合しないことが示されている。ラミブジンの薬物動態は治療用量範囲において線形性を示し、血漿タンパク結合は低い(36%未満)ことが示されている。

耐性

In vitro での耐性: (ドルテグラビル)

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。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的ではなかった。NL432 株を用いた場合には、E92Q(fold change が 3)及び G193E(fold change が 3)変異が選択された。これらの変異は、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(ドルテグラビルに対する二次変異として記録された)患者で選択的であった。

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。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において、サブタイプ B 及び C を有する 2 症例で 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(fold change が 10)、第 III 相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 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、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一次変異(Q148 を除く)に追加した場合、ドルテグラビルに対する感受性は野生型と同程度又は近い値を保つ。Q148 変異ウイルスの場合、二次変異の数が増えるにつれて、ドルテグラビルの fold change の増加がみられる。Q148 変異(H/R/K)の影響は、部位特異的変異体を用いた *in vitro* における継代実験でも一致した。N155H 又は E92Q の部位特異的変異体を用いた 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(fold change は約 1 で不変)。その一方で、Q148H 変異を有する変異体(fold change が 1) から開始された継代株では、ラルテグラビルに関連するさまざまな二次変異がみられ、その結果 fold change が 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 fold change)は測定していないが、遺伝子型耐性は、転帰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、ドルテグラビルの fold change は 10 未満である。

In vivo での耐性: (ドルテグラビル)

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 相臨床試験において、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(追跡期間 48 週間)に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する変異がみられた。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、fold change の最大値は 1.93 で、1 例は多形の V151V/I インテグラーゼ変異を有し、fold change の最大値は 0.92 であった。その他の 1 例は以前からインテグラーゼ変異を有しており、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)。

In vitro 及び in vivo での耐性: (アバカビル及びラミブジン)

In vitro 及び in vivo においてアバカビル耐性 HIV-1 分離株が選択されている。それは RT コドン領域 (コドン M184V、K65R、L74V 及び Y115F) における特異的な表現型変異に関連している。In vitro でのアバカビルの選択において、最初に M184V 変異が生じ、その結果 IC50 における fold change が 約 2 となり、アバカビルの fold change の臨床カットオフ値である 4.5 を下回った。薬剤濃度を増加 させて連続継代した結果、2 ヵ所の RT 変異 65R/184V 及び 74V/184V 又は 3 ヵ所の RT 変異 74V/115Y/184V が選択された。2 ヵ所の変異によってアバカビル感受性の fold change は 7~8 となり、3 ヵ所の変異の併発によって感受性の fold change は 8 を上回ることになった。

ラミブジンに対する HIV-1 耐性は、ウイルスの RT 活性部位に近い M184I 又は M184V アミノ酸置換の発現を引き起こす。この変異は、*in vitro* 及びラミブジンを含む抗レトロウイルス療法を受けた HIV-1 感染患者の両方で生じる。M184V 変異はラミブジンに対する感受性を大きく低下させ、*in vitro* におけるウイルス複製能を低下させる。M184V はアバカビル耐性を約 2 倍増加させることに関連しているが、アバカビルに対する臨床的耐性を与えない。

アバカビル耐性分離株はラミブジンに対する感受性も低下させる可能性がある。アバカビル/ラミブジンの併用によって、M184V/I変異の有無にかかわらず K65R変異を有するウイルス、及び L74V に加えて M184V/I変異を有するウイルスに対する感受性が低下することが確認されている。

ドルテグラビル又はアバカビル又はラミブジンと、例えば PI 又は NNRTI といった他の分類の抗レトロウイルスとの間の交差耐性が生じる可能性は低い。

心電図への影響

臨床用量の約3倍を超えるドルテグラビル用量において、QTc間隔に意味のある影響はみられなかった。アバカビル又はラミブジンのいずれにおいても、同様の試験は実施されなかった。

臨床的有効性及び安全性

HIV に感染した治療経験のない被験者におけるトリーメクの有効性は、無作為化、国際、二重盲検、 実薬対照試験である SINGLE (ING114467) 試験及び SPRING-2 (ING113086) 試験の2試験並びに 国際、オープンラベル、実薬対照試験である FLAMINGO (ING114915) 試験のデータ解析に基づく。

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)を併用してドルテグラビル 50 mg 1 日 1 回

(DTG+ABC/3TC) による治療を受けた。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。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: SINGLE 試験における無作為 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)

	48 週		
	DTG 50 mg+ABC/3TC 1日1回	EFV/TDF/FTC 1日1回	
	414 例	419 例	
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	88%	81%	
試験治療間の差*	7.4% (95% CI: 2	.5%, 12.3%)	
ウイルス学的非反応†	5%	6%	
48 週の許容期間のウイルス学的データなし	7%	13%	
理由			
有害事象又は死亡のため試験/試験 薬の中止:	2%	10%	
その他の理由による試験/試験薬の中止§	5%	3%	
許容期間中のデータはないが試験は 継続	0	<1%	
試験開始時の共変量ごとの H	IV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	である被験者の割合	
試験開始時の血漿中ウイルス量	n/N (%)	m/NI (0/)	
(copies/mL)	11/19 (70)	n/N (%)	
≤100,000	253/280 (90%)	238/288 (83%)	
>100,000	111/134 (83%)	100/131 (76%)	
試験開始時の CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm³)			
<200	45/57 (79%)	48/62 (77%)	
200~<350	143/163 (88%)	126/159 (79%)	
≥350	176/194 (91%)	164/198 (83%)	
性別			
男性	307/347 (88%)	291/356 (82%)	
女性	57/67 (85%)	47/63 (75%)	
人種	, ,	. ,	
白色人種	255/284 (90%)	238/285 (84%)	
アフリカ系米国人/アフリカ系/ その他	109/130 (84%)	99/133 (74%)	
年齢(歳)			
<50	319/361 (88%)	302/375 (81%)	
≥50	45/53 (85%)	36/44 (82%)	

- * 試験開始時の層別因子により調整した。
- † 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 週の許容期間に 50 copies/mL 以上となった被験者を含む。
- ‡1日目から48週までの解析許容期間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。
- § 同意撤回、追跡不能、転居、プロトコールからの逸脱等の理由を含む。
- 注:アバカビル 600 mg、ラミブジン 300 mg を ABC/3TC=Kivexa/エプジコム配合錠(FDC)として投与 エファビレンツ 600 mg、テノホビル 300 mg、エムトリシタビン 200 mg を EFV/TDF/FTC=Atripla 配合錠として 投与

主要な 48 週における解析の結果、ドルテグラビル+ABC/3TC 群でウイルス学的抑制がみられた被験者の割合は、EFV/TDF/FTC 群よりも優れており、p=0.003 であった。同様の試験治療間の差は、試験開始時の HIV RNA 量(100,000 copies/mL 未満又は 100,000 copies/mL を上回る)ごとに定義した被験者でもみられた。ウイルス抑制までの期間の中央値は、ABC/3TC+ドルテグラビル群でより短かった(28 日対 84 日、p<0.0001)。試験開始時からの CD4 陽性 Tリンパ球数の変化量の調整済み平均値は、それぞれ 267 cells/mm³及び 208 cells/mm³であった(p<0.001)。ウイルス抑制までの期間及び試験開始時からの変化量の解析は、ともに予め規定されており、多重性の補正が実施された。96 週において、ウイルス学的抑制がみられた被験者の割合は、それぞれ 80%及び 72%であった。評価項目の差は統計学的に有意なままであった(p=0.006)。DTG+ABC/3TC 群における統計学的に高い反応は、ウイルス量に関係なく、EFV/TDF/FTC 群で有害事象による中止の割合が高かったことによるものであった。96 週における全体の試験治療間の差は、被験者の試験開始時のウイルス量の高低に当てはまる。

SPRING-2 試験では、822 例がドルテグラビル 50 mg 1 日 1 回又はラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回 (盲検化) のいずれか一方の投与を受け、両群ともに ABC/3TC 配合剤 (約 40%) 又は TDF/FTC 配合剤 (約 60%) がオープンラベルで併用された。試験開始時の対象者属性及び転帰を表 4 に要約する。背景療法としてアバカビル/ラミブジンが投与された患者の部分集団を含めて、ドルテグラビルはラルテグラビルに対して非劣性であった。

表 4: SPRING-2 試験における無作為割付け治療群の対象者属性及びウイルス学的転帰 (Snapshot アルゴリズム)

	DTG 50 mg 1 日 1 回 +NRTI 2 剤 411 例	RAL 400 mg 1 日 2 回 +NRTI 2 剤 411 例	
人口統計学	**		
年齢の中央値 (歳)	37	35	
女性	15%	14%	
非白色人種	16%	14%	
B型及び/又は C型肝炎	13%	11%	
CDC 分類 C	2%	2%	
ABC/3TC 背景療法	41%	40%	
48 週における有効性の結果			
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	88%	85%	
試験治療間の差*	2.5% (95% C	I: -2.2%, 7.1%)	
ウイルス学的非反応†	5%	8%	
48 週の許容期間のウイルス学的	7%	7%	
データなし	7 / 0	770	
理由			
有害事象又は死亡のため試験/	2%	1%	
試験薬の中止:	278	170	
その他の理由による試験/試験	5%	6%	
薬の中止§	370	070	
ABC/3TC が投与された被験者におけ			
る HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	86%	87%	
である被験者の割合			
96 週における有効性の結果			
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	81%	76%	
試験治療間の差*	4.5% (95% C	T: -1.1%, 10%)	
ABC/3TC が投与された被験者におけ			
る HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	74%	76%	
である被験者の割合			

^{*} 試験開始時の層別因子により調整した。

FLAMINGO 試験では、485 例がドルテグラビル 50 mg 1 日 1 回又はダルナビル/リトナビル (DRV/r) 800 mg/100 mg 1 日 1 回の投与を受け、両群ともに ABC/3TC (約 33%) 又は TDF/FTC (約 67%) が併用された。すべての治療はオープンラベルで実施された。主な対象者属性及び転帰を表 5 に要約する。

[†] 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 週の許容期間に 50 copies/mL 以上となった被験者を含む。

^{‡1}日目から48週までの解析許容期間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。

[§] プロトコールからの逸脱、追跡不能、同意撤回等の理由を含む。

注:DTG=ドルテグラビル、RAL=ラルテグラビル

表 5: FLAMINGO 試験における無作為割付け治療群の対象者属性及びウイルス学的転帰 (Snapshot アルゴリズム)

	DTG 50 mg 1 日 1 回 +NRTI 2 剤 242 例	DRV+RTV 800 mg+100 mg 1 日 1 回 +NRTI 2 剤 242 例	
人口統計学		•	
年齢の中央値(歳)	34	34	
女性	13%	17%	
非白色人種	28%	27%	
B型及び/又はC型肝炎	11%	8%	
CDC 分類 C	4%	2%	
ABC/3TC 背景療法	33%	33%	
48 週における有効性の結果			
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満	90%	83%	
試験治療間の差*	7.1% (95% (CI: 0.9%, 13.2%)	
ウイルス学的非反応†	6%	7%	
48 週の許容期間のウイルス学的 データなし	4%	10%	
理由			
 有害事象又は死亡のため試験/ 試験薬の中止:	1%	4%	
その他の理由による試験/試験 薬の中止§	2%	5%	
許容期間中のデータはないが試 験は継続	<1%	2%	
ABC/3TC が投与された被験者における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である被験者の割合	90%	85%	
ウイルス学的抑制までの期間の 中央値**	28 日	85 日	

^{*} 試験開始時の層別因子により調整した。p=0.025。

§同意撤回、追跡不能、プロトコールからの逸脱等の理由を含む。

注:DRV+RTV=ダルナビル+リトナビル、DTG=ドルテグラビル

SINGLE 試験、SPRING-2 試験及び FLAMINGO 試験で治療に失敗した患者における新たな耐性

上記の3試験でドルテグラビル+アバカビル/ラミブジンが投与されたいずれの患者においても、HIV インテグラーゼ阻害剤又はNRTIに対する新たな耐性は検出されなかった。対照群では、2剤のNRTI+DRV/RTV群(FLAMINGO試験)が投与された患者においては新たな耐性は生じなかった一方で、TDF/FTC/EFZ群(SINGLE試験;NNRTIに関連した耐性が6例、主要なNRTI耐性が1

[†] 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 週の許容期間に 50 copies/mL 以上となった被験者を含む。

^{‡1}日目から48週までの解析許容期間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。

^{**} p<0.001

例)及び2剤のNRTI+ラルテグラビル群(SPRING-2 試験;主要なNRTI 耐性が4例、ラルテグラビル耐性が1例)において典型的な耐性が生じた。

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 に感染した乳幼児、小児及び青少年を対象に、併用療法でのドルテグラビル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。

ドルテグラビル 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 12~17歳)の 23 例中 16 例 (69%)において、24 週後のウイルス量が 50 copies/mL 未満となった。 23 例中 20 例の小児及び青少年 (87%)は、試験開始時から 24 週後までに HIV-1 RNA 量が 1 log₁₀ copies/mL を上回る低下を示した又は HIV-1 RNA 量が 400 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。

5.2 薬物動態学的特性

トリーメク錠は、ドルテグラビル単体の錠剤とアバカビル/ラミブジン配合錠(ABC/3TC FDC)を別々に投与した場合と生物学的に同等であることが示されている。これは、健康被験者(66 例)を対象とした 1 錠×50 mg ドルテグラビル錠と 1 錠×600 mg アバカビル/300 mg ラミブジン錠(絶食下)の併用に対するトリーメク(絶食下)の単回投与、2-way クロスオーバーによる生物学的同等性試験によって確認された。高脂肪食がトリーメク錠に与える影響は、当該試験の被験者部分集団(12 例)において評価された。高脂肪食とトリーメクの投与後におけるドルテグラビルの血漿中Cmax 及び AUC は、絶食下でトリーメクを投与した後よりもそれぞれ 37%及び 48%高くなった。これは臨床的に意味のある増加とはみなされない(吸収の項参照)。高脂肪食とトリーメクの投与後に食事がアバカビル及びラミブジンの血漿中曝露量に与える影響は、以前に ABC/3TC 配合剤でみられた食事の影響と非常に類似していた。これらの結果は、トリーメクが食事の有無にかかわらず投与できることを示している。

ドルテグラビル、ラミブジン及びアバカビルの薬物動態学的特性を以下に記述する。

吸収

ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンは、経口投与後速やかに吸収される。ドルテグラビルの絶対バイオアベイラビリティは確立していない。成人におけるアバカビル及びラミブジンの経口絶対バイオアベイラビリティは、それぞれ約83%及び80~85%である。最大血清中濃度に達するまでの時間(tmax)の平均値は約2~3時間(錠剤投与後)であり、ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンに対してはそれぞれ1.5時間及び1.0時間である。

ドルテグラビルの曝露量は、健康被験者と HIV-1 に感染した被験者との間でおおむね類似していた。ドルテグラビル 50 mg 1 日 1 回投与後の HIV-1 に感染した成人被験者において、母集団薬物動態解析に基づく定常状態の薬物動態パラメータ [幾何平均(%CV)] は、 $AUC_{(0\cdot24)}=53.6$ (27) μ g.h/mL、 $C_{max}=3.67$ (20) μ g/mL、及び $C_{min}=1.11$ (46) μ g/mL であった。アバカビル 600 mg の単回投与後において、 C_{max} の平均値(CV)は 4.26 μ g/mL(28%)、 AUC_{∞} の平均値(CV)は 11.95 μ g.h/mL(21%)である。ラミブジン 300 mg 1 日 1 回 7 日間の反復経口投与後において、定常状態の C_{max} の平均値(CV)は 2.04 μ g/mL(26%)、 AUC_{24} の平均値(CV)は 8.87 μ g.h/mL(21%)である。

高脂肪食とトリーメクの投与後におけるドルテグラビルの血漿中 C_{max} 及び AUC は、絶食下でトリーメクを投与した後よりもそれぞれ 37%及び 48%高くなった。アバカビルでは、 C_{max} は 23%低下し、AUC は変化しなかった。ラミブジンの曝露量は食事の有無にかかわらず同様であった。これらの結果は、トリーメクが食事の有無にかかわらず投与できることを示している。

分布

ドルテグラビルの見かけの分布容積(懸濁液経口投与後、Vd/F)は12.5 Lと推定される。アバカビル及びラミブジンの静脈内投与試験によって、見かけの分布容積の平均値はそれぞれ0.8 及び1.3 L/kg であることが示された。

In vitro のデータによると、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%)。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ることが示された。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。In vitro における血漿タンパク結合試験によって、アバカビルは治療濃度においてヒトの血漿タンパクに低~中程度(~49%)結合することが示されている。ラミブジンの薬物動態は治療用量範囲において線形性を示し、in vitro における血漿タンパク結合は限られる(36%未満)ことが示されている。

ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンは脳脊髄液(CSF)中に存在する。

ドルテグラビルとアバカビル/ラミブジンを継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。アバカビルの試験では、CSF 対血漿中の AUC 比は $30\sim44\%$ の間であることが確認されている。アバカビル 600~mg を 1 日 2 回投与した場合にみられるピーク濃度の値は、アバカビルの IC50である $0.08~\mu g/mL$ 又は $0.26~\mu M$ よりも 9 倍高い。経口投与後 $2\sim4$ 時間におけるラミブジン濃度の CSF/血清比の平均値は約 12%であった。ラミブジンの CNS \sim 00移行の正確な程度及び何らかの臨床的有効性との関連は不明である。

ドルテグラビルは女性及び男性の生殖管に分布する。子宮頸膣液、子宮頸部組織及び膣組織における 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 を介して代謝され、わずかに CYP3A 成分で代謝される(ヒトマスバランス試験における全投与量の 9.7%)。ドルテグラビルは血漿中を循環する主要な化合物であり、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。

アバカビルは主に肝臓で代謝され、投与量の約2%が未変化体として腎排泄された。ヒトにおける主な代謝経路は、アルコール脱水素酵素及びグルクロン酸化による5'-カルボン酸及び5'-グルクロン酸の生成であり、それらは投与量の約66%に相当する。これらの代謝物は尿中に排泄される。

ラミブジンの代謝は排泄の主な経路ではない。ラミブジンは主に未変化体のラミブジンの腎排泄によって除去される。肝代謝の程度が小さいため(5~10%)、ラミブジンとの代謝的薬物相互作用の可能性は低い。

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。

アバカビルの半減期の平均値は約1.5時間である。細胞内の活性部分であるカルボビル三リン酸塩 (TP)の定常状態における終末相半減期の幾何平均値は20.6時間である。アバカビル300 mgを1日2回反復経口投与した後に、アバカビルの意味のある集積は認められない。アバカビルの排泄は肝代謝を経由し、その後代謝物は主に尿中に排泄される。尿中におけるアバカビルの代謝物及び未変化体は、アバカビル投与量の約83%に相当する。残りは糞中に排泄される。

ラミブジンでみられた排出半減期は5~7時間である。ラミブジン300 mg が1日1回投与されている患者において、ラミブジン-TP の細胞内終末相半減期は16~19時間であった。ラミブジンの全身クリアランスの平均値は約0.32 L/h/kg であり、主に有機カチオントランスポーター系を介する腎クリアランス(>70%)によるものである。腎機能障害を有する患者を対象とした試験において、ラミ

ブジンの排泄は腎機能障害の影響を受けることが示されている。クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者においては、用量の減量が必要とされる(4.2 項参照)。

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 $11 \, H$ 目目における HIV-1 RNA の減少量の平均値は $2.5 \, log_{10}$ 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 $3\sim4$ 日間維持された。

細胞内薬物動態

血漿中アバカビルの半減期の幾何平均値が 2.6 時間であるのに対して、定常状態におけるカルボビル-TP の細胞内半減期の幾何平均値は 20.6 時間であった。血漿中ラミブジンの半減期が $5\sim7$ 時間であるのに対して、ラミブジン-TP の細胞内終末相半減期は $16\sim19$ 時間まで延長しており、このことが ABC 及び 3TC の 1 日 1 回投与を裏付けた。

特別な患者集団

肝機能障害

ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンのそれぞれの薬物動態データが得られている。

ドルテグラビルは主に肝臓で代謝されて排泄される。ドルテグラビル 50 mg の単回投与が、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実施された。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を有する患者に対して用量調節の必要はないと考えられる。ドルテグラビル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。

アバカビルは主に肝臓で代謝される。アバカビルの薬物動態は、600 mg 用量で単回投与を受けた軽度の肝機能障害(Child-Pugh スコアが $5\sim6$)を有する患者を対象として試験されている。その結果、アバカビルの AUC における平均増加量は 1.89 倍(1.32; 2.70)、排出半減期における平均増加量は 1.58 倍(1.22; 2.04)を示した。アバカビルの曝露量はかなり変動するため、軽度の肝機能障害を有する患者において減量に関する可能な推奨はない。

中等度から重度の肝機能障害を有する患者で得られたデータによって、ラミブジンの薬物動態は肝 機能障害の影響をそれほど受けないことが示されている。 アバカビルで得られたデータに基づくと、中等度及び重度の肝障害を有する患者においてトリーメクの使用は推奨されない。

腎機能障害

ドルテグラビル、ラミブジン及びアバカビルのそれぞれの薬物動態データが得られている。

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(CLcr<30 mL/min)を有する被験者に対して、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(CLcr<30 mL/min)を有する被験者と対照とした健康被験者との間で、臨床的に重要な薬物動態の違いはみられなかった。曝露量の違いは予測されないが、透析患者を対象としたドルテグラビルの試験は実施していない。

アバカビルは主に肝臓で代謝され、アバカビルの約2%が未変化体として尿中に排泄される。末期 腎不全を有する患者におけるアバカビルの薬物動態は、腎機能が正常な患者と同様である。

ラミブジンの試験では、腎機能障害を有する患者においてクリアランスの低下による血漿中濃度 (AUC) の増加が示された。

ラミブジンのデータに基づくと、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者に対してトリーメクの使用は推奨されない。

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、アバカビル及びラミブジンの薬物動態データは限られている。

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 $12\sim17$ 歳) 10 例におけるドルテグラビルの薬物動態について、ドルテグラビル 50~mg を 1 日 1 回投与した場合のドルテグラビルの曝露量は、ドルテグラビル 50~mg を 1 日 1 回投与した成人における結果と同様であることが示された。

1日にアバカビル 600 mg 及びラミブジン 300 mg が投与された青少年において利用できるデータは限られている。薬物動態パラメータは成人で報告された結果と同様である。

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。性別が PK パラメータに及ぼす影響に基づくと、ドルテグラビル、アバカビル又はラミブジンの用量調節が必要であるというエビデンスはない。

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。人種が PK パラメータに及ぼす影響に基づくと、ドルテグラビル、アバカビル又はラミブジンの用量調節が必要であるというエビデンスはない。

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薬物動態データは限られている(4.4項参照)。

5.3 前臨床安全性データ

アバカビル及びラミブジンの併用による影響を検査した *in vivo* でのラット小核試験が陰性であったことを除き、動物におけるドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの併用による影響に関して利用できるデータはない。

変異原性及びがん原性

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、変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。

アバカビル及びラミブジンはいずれも細菌試験において変異原性を示さなかったが、他のヌクレオシド誘導体と同様に、マウスリンフォーマ試験等の *in vitro* での哺乳類試験において細胞の DNA 複製を阻害する。アバカビル及びラミブジンを併用した場合における *in vivo* でのラット小核試験の結果は、陰性であった。

ラミブジンは *in vivo* 試験においていかなる遺伝毒性も示していない。アバカビルは、*in vitro* 及び *in vivo* ともに、試験された高濃度において染色体損傷を引き起こす可能性がわずかにある。

ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの併用によるがん原性の可能性についての試験は実施されていない。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。ラット及びマウスを用いた長期経口投与によるがん原性試験において、ラミブジンはいかなるがん原性の可能性も示さなかった。マウス及びラットを用いたアバカビルの経口投与によるがん原性試験では、悪性及び非悪性腫瘍の発生の増加が示された。悪性腫瘍は、両種ともに雄の包皮腺及び雌の陰核腺に生じ、ラットでは雄の甲状腺、雌の肝臓、膀胱、リンパ節及び皮下組織にも生じた。

これらの腫瘍の大部分は、最高用量のアバカビルを投与した場合に生じ、マウスにおいて 330 mg/kg/日及びラットにおいて 600mg/kg/日で生じた。例外として、マウスにおいて 110 mg/kg/日 の投与量で包皮腺腫瘍が生じた。マウス及びラットにおける無影響量での全身曝露量は、治療中におけるヒトの全身曝露量の 3 倍及び 7 倍に相当した。これらの所見の臨床的関連は不明であるが、これらのデータは臨床上の利益がヒトに対するがん原生リスクを上回る可能性を示唆している。

反復投与毒性

高用量ドルテグラビルによる長期にわたる毎日治療の影響は、ラット(26 週まで)及びサル(38 週まで)を用いた反復経口投与毒性試験において評価されている。ドルテグラビルの最初の影響は、ラット及びサルにおける胃腸不耐性又は胃腸刺激であり、AUC に基づく換算で 50 mg 投与時におけるヒトの臨床曝露量のそれぞれ約 38 倍及び 1.5 倍の全身曝露量を生じる用量でみられた。胃腸(GI)不耐性は有効成分の局所投与によるものと考えられるため、mg/kg 又は mg/m² 単位がこの毒性に対する安全性を判断するための適切な単位である。サルにおける GI 不耐性は、ヒトの mg/kg 相当量(50 kg のヒトに基づく)の 30 倍、1 日の全臨床用量 50 mg に対するヒトの mg/m² 相当量の 11 倍の投与量で生じた。

毒性試験において、アバカビルはラット及びサルにおいて肝重量の増加を示した。この臨床的関連は不明である。臨床試験において、アバカビルが肝毒性であるというエビデンスはない。さらに、アバカビル代謝の自己誘導又は肝臓で代謝される他の医薬品の代謝の誘導は、ヒトにおいて認められていない。

2年間にわたるアバカビルの投与後に、マウス及びラットの心臓において軽度の心筋変性が認められた。全身曝露量は、ヒトにおいて予測される全身曝露量の7~21倍に相当した。この所見の臨床的関連は確認されていない。

生殖毒性

動物を用いた生殖毒性試験において、ドルテグラビル、ラミブジン及びアバカビルの胎盤透過性が示された。

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/日まで投与量を増量した結果、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、アバカビル及びラミブジンを併用投与した場合の50 mg 投与時におけるヒトの臨床曝露量の50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/日まで投与量を増量した結果、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、アバカビル及びラミブジンを併用投与した場合の50 mg 投与時におけるヒトの臨床曝露量の0.74 倍)。ウサギにおいて、1000 mg/kg(AUC に基づく換算で、アバカビル及びラミブジンを併用投与した場合の50 mg 投与時におけるヒトの臨床曝露量の0.74 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。

動物試験においてラミブジンは催奇形性を示さなかったが、ウサギにおいてヒトで得られる全身曝露量に相当する比較的低い全身曝露量で初期胚死亡の増加がみられた。ラットでは、非常に高い全身曝露量であっても同様の影響はみられなかった。

アバカビルはラットにおける発生中の胚及び胎児に対して毒性を示したが、ウサギにおいては毒性を示さなかった。これらの所見には、胎児の体重減少、胎児浮腫、並びに骨格変形/奇形、早期子宮内死亡及び死産の増加が含まれた。この胚胎児毒性のために、アバカビルの催奇形性の可能性に関しては結論を導き出すことはできない。

ラットにおける生殖能試験によって、ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンが雌雄の生殖能 に影響を及ぼさないことが示されている。

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

ステアリン酸マグネシウム

錠剤コーティング部

オパドライ II 紫 85F90057 含有物: 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 タルク 黒色酸化鉄 赤色酸化鉄

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

湿気を避けるため、原包装中で保管すること。容器をきつく締めておくこと。乾燥剤を取り除かないこと。

本医薬品は、いかなる特別な温度保管条件も必要としない。

6.5 包装形態及び内容量

容器は白色の 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チャイルドレジスタント蓋で閉じられている。各瓶には 30 錠のフィルムコート 錠及び乾燥剤が含まれる。

マルチパックには 90 錠(30 錠が 3 包装)のフィルムコート錠が含まれる。30 錠のフィルムコート 錠の各包装には乾燥剤が含まれる。

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/1/14/940/001 EU/1/14/940/002

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。

Active Name: Dolutegravir-abacavir-lamivudine Version Number: Version Date:

GLOBAL DATASHEET

Dolutegravir-abacavir-lamivudine



1.7. 同種同効品一覧表

トリーメク[®]配合錠の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を、ドルテグラビルナトリウム、ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤、及びエルビテグラビル/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と対比して表1.7-1、表1.7-2、及び表1.7-3に示す。

表 1.7-1 同種同効品(ドルテグラビルナトリウム)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・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
販売名	トリーメク [®] 配合錠	テビケイ [®] 錠 50 mg
(会社名)	(ヴィーブヘルスケア株式会社)	(ヴィーブヘルスケア株式会社)
承認年月日	_	2014年3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	H CH3 O ONA F F F F F F F F F F F F F F F F F F F	H CH ₃ O ONa O H N F F

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
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)、アバカビル硫酸塩 702 mg (アバカビルとして 600 mg)、ラミブジン 300 mg を含有するフィルムコート錠	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
効能・効果	HIV 感染症	HIV 感染症
	 効能・効果に関連する使用上の注意 (1) 以下のいずれかの HIV 感染症患者に使用すること。 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 薬による治療でウイルス学的抑制が得られていない患者 3. ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの組み合わせによりウイルス学的抑制が得られている患者 (2) 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、本剤に切り替えた使用経験はないため、ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンによる治療でウイルス学的抑制が得られている患者以外において、本剤への切り替えは推奨されない。 (3) インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者に対して、本剤の使用は推奨されない(ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの3成分で治療された経験はない)。 (4)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(ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬による治療経験がある場合には、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対する耐性変異を有している可能性がある)。 	対能・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。

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
用法・用量	通常、成人には1回1錠(ドルテグラビルとして50 mg、アバカビルとして600 mg 及びラミブジンとして300 mg 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。	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 50 mg 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 50 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、12歳以上及び体重 40 kg 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 50 mg 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 (1) 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。 (2) 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてドルテグラビル製剤、アバカビル製剤、ラミブジン製剤、又はアバカビル・ラミブジン製剤を併用投与しないこと。ただし、本剤とエトラビリン(リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害剤と併用しない場合)、エファビレンツ、ネビラピン、カルバマゼピン又はリファンピシンを併用する場合には、ドルテグラビルとして50mgを1日2回投与する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約12時間後に投与すること。 	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。

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
使用上の注意	(2) B 型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中止に	
	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。	『井 コ 』 (火の中水) (ルルト) よい、~ 1)
	【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)	【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 [特に、本剤の投与に	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
	際しては、アバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジュルのストスには中の	
	コム配合錠)の服用経験を必ず確認し、アバカビルによる過敏症の 既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと(「警告」、	
	「重要な基本的注意 及び「副作用」の項参照)。	
	「重要な基本的任息」及び「副作用」の項参照)。」 (2) 重度の肝障害患者[アバカビルの血中濃度が上昇することにより、	
	(2) 重度の加厚音思有 [アハルビルの血中振度が工弁することにより、 副作用が発現するおそれがある。]	
	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
	(1) 膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵	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
	後を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けてい	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
	る患者)「膵炎を再発又は発症する可能性がある(「重要な基本的	照)
	注意」及び「重大な副作用」の項参照)。]	7/// 1
	(2) 軽度又は中等度の肝障害患者「アバカビルの血中濃度が上昇する	
	ことにより、副作用が発現するおそれがある(「重要な基本的注	
	意」の項参照)。	
	(3) 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)。]	
	(4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)	
	(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等	
	への投与」の項参照)	

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
使用上の注意	2. 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意
	(1) 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含	(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
	有する配合剤であるので、アバカビル又はラミブジンの用量調節が	事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
	必要な以下の患者には個別のドルテグラビル製剤(テビケイ錠)、	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
	アバカビル製剤(ザイアジェン錠)又はラミブジン製剤(エピビル	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
	錠)を用いること。なお、ドルテグラビル製剤、アバカビル製剤及	があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化については、
	びラミブジン製剤の使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を	すべて担当医に報告すること。
	熟読すること。	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
	1) 腎機能障害(クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満)を有す	のすべての薬剤を担当医に報告すること。[「相互作用」の
	る患者[ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがあ	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
	る。]	合には、事前に担当医に報告すること。
	2) 軽度又は中等度の肝障害患者 [アバカビルの血中濃度が上昇する	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
	ことにより、副作用が発現するおそれがある(「慎重投与」の	あること。
	項参照)。]	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
	(2) 本剤の使用にあたっては、患者の CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV	性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
	RNA量を確認すること。	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
	(3) 本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。	ないこと。 [「相互作用」の項参照]
	・アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与により初回よ	(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
	り重篤な再発が認められる。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるので、アパカビルによる過敏症が疑われた患者には、	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
	能性があるので、アハカビルによる過敏症が疑われた思名には、 決して再投与しないこと。	し、症候性のみならり無症候性自相免患呆症(マイコハクノリリームアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシー
	・アパカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合	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
	錠)を中止した理由を再度検討し、アパカビルと過敏症との関連	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
	性が否定できない場合は再投与しないこと。	症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現
	・投与中止前に過敏症の主な症状 (皮疹、発熱、胃腸症状等) の1	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
	つのみが発現していた患者には、本剤の有益性が危険性を上回る	切な治療を考慮すること。
	と判断される場合にのみ、必要に応じて入院のもとで投与を行う	(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
	٢ - ١٠٠٠ - ١٠٠ - ١٠٠ - ١٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠٠٠ - ١٠	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
	・過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対しても、	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
	直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を行うこ	う等観察を十分に行うこと。
	1.	

一般名	ドルテ	·グラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
使用上の注意	(4)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	
		染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能	
		性があるので、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)	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)。	
	4)	アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致死的となることが思われる。	
		とが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されて	
		いる徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸 症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)及び呼吸器症状(呼吸困	
		無人(嘔丸、嘔吐、下痢、腹痛等)及び呼吸器症が(呼吸困) 難、咽頭痛、咳等)等が発現した場合は、直ちに担当医に報	
		無、咽頭痛、咳等)等が光光した場合は、直らに担当医に報 告し、本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。ま	
		た、過敏症を注意するカードは常に携帯すること。	
	5)	アバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム	
		配合錠)の再投与により重症又は致死的な過敏症が数時間以	
		内に発現する可能性がある。したがって、本剤の服用を中断	
		した後に再びアパカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又	
		はエプジコム配合錠)を服用する際には、必ず担当医に相談	
		すること。担当医又は医療施設を変わる場合には本剤の服用	
		歴がある旨を新しい担当医に伝えること。	
	6)	本剤を含む現在の抗 HIV 療法が、性的接触又は血液汚染を介	
	ĺ	した他者への 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。	
	7)	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。	

使用上の注意 ((5)アバカビル及びラミブジンを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 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	
	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	
	(全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼	
	吸等)、 肝毒性 (脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む)	
	が、女性に多く報告されているので、上記の 乳酸アシドーシス又は	
	肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常 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(「重大な副作用」の項参照)。	
	(6)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。	
	(7)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(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 ,	
((8)ラミブジン製剤の投与によりまれに膵炎があらわれることがある。	
	膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵炎 た然点をサステムが何られている変別しの併用症状を飛ばている患	
	を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患	
	者) では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認めら	
	れる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。本剤投与中に 膵炎を疑わせる 重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血	
	アスタックでもの 重度の設備、恋心・喧吐寺スは血清アミノーで、血 清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇があらわれた場合は、本剤の	
	投与を直ちに中止し、画像診断等による観察を十分行うこと(「慎」	
	(9)B型及びC型肝炎ウイルス重複感染患者では、ドルテグラビルの投	
	与により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。	

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠			ドルテグラビルナトリウム		
使用上の注意	ドルテグラビルは主に UGT1A1 の基質であり、CYP3A4 でもわずかに 代謝される。また、ドルテグラビルは有機カチオントランスポーター2 (OCT2) 及び Multidrug and Toxin Extrusion 1(MATE1)を阻害する。			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)及び Multidrug and Toxin Extrusion 1(MATE1)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	ピルシカイニドで 中濃度をよる。 併用にて を上れている でまれている でまれている でまれている でいまれている でいまれている でいまれている でいまれている でいまれん がいまれん がいまれん がいまない はいがい あるのく 観察すること。	ドルテグラビルのOCT2 及び MATE1 の阻害作用により、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。	ピルシカイニド	ピルシカイニドで 中濃度を増る。併用にて 中濃度をあるかれるに がまれている がまれている びび 重大な副作用 るびび 重大な副作用 るびび 重大な 間等の おので でいるが あるので があるので は 深く観察すること。	

一般名	ドルテグラビルナ	トリウム・アバカビル硫酸	塩・ラミブジン配合錠		ドルテグラビルナトリウ	<u>۸</u>
使用上の注意	ドルテクラビルナエトラビリン	トリートリートリートリートリートリートリートリートリートリートリートリートリート	これらの薬剤が CYP3A4及びUGT1A1 を誘導することによ り、ドルテグラビルの	エトラビリン	本剤の血漿中濃度を Cmax で 52%、Cr で 88%低下させたとの報	これらの薬剤が CYP3A4及び UGT1A1 を誘導することによ り、本剤の代謝が促進

一般名	ドルテグラビルナ	トリウム・アバカビル硫酸	塩・ラミブジン配合錠		ドルテグラビルナトリウ	<u>ــــــــــــــــــــــــــــــــــــ</u>
使用上の注意	エファビレンツ	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で39%、Ctで75%低下させたとの報告がある。ドルテグラビルとして50 mgを1日2回に増量する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約12時間後に投与すること。	これらの薬剤が CYP3A4及びUGT1A1 を誘導することにより、ドルテグラビルの	エファビレンツ	Cmax で 39%、Cτ で 75%低下させたとの報	を誘導することによ り、本剤の代謝が促進
	ネビラピン	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。ドルテグ ラビルとして 50 mg を 1 日 2 回に増量する必 要があるので、ドルテ グラビル製剤を本剤投 与の約 12 時間後に投 与すること。		ネビラピン	本剤の血漿中濃度を低下させる療患者では、本剤の血漿の動物ではある。未治療患者と変には、ないの抗 HIV 薬のは、本剤 50 mg をことがでは、本剤 50 mg をことがるは、本剤をでは、カンデオでは、大変に増量するは、大変に対するは、大変に対するは、大変に対対では、大変に対対では、大変に対対がでは、大変に対対がでは、大変に対対がでは、大変に対対がでは、大変に対対がでは、大変に対対がでは、大変に対対ができる。	

一般名	ドルテグラビルナ	トリウム・アバカビル硫酸	塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム		
使用上の注意	ホスアンプレナビ ル/リトナビル	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で24%、Ctで49%低下させたとの報告があるが、HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者に対しては、用量調節の必要はない。	を誘導することによ り、ドルテグラビルの	ホスアンプレナビ ル/リトナビル	本剤の血漿中濃度をCmax で 24%、Ct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、本剤と併用しないこと。	CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することによ り、本剤の代謝が促進
	カルバマゼピン	ドルテグラビルの血漿 中濃度を Cmax で 33%、Ctで73%低下させたとの報告がある。 ドルテグラビルとして 50mgを1日2回に増量 する必要があるので、 ドルテグラビル製剤を 本剤投与の約12時間 後に投与すること。	CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することによ り、ドルテグラビルの			
	フェニトイン フェノバルビター ル セイヨウオトギリ ソウ (St. J ohn's Wort, セント・ジョ ーンズ・ワート) 含 有食品	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。	これらの薬剤並びにセ イョウオトギリソウが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することによ り、ドルテグラビルの 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。	

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠			ドルテグラビルナトリウム		
使用上の注意	リファンピシン	ドルテグラビルの血漿	リファンピシンが	リファンピシン	本剤の血漿中濃度を	リファンピシンが
		中 濃 度 を Cmax で	CYP3A4 及び UGT1A1		Стах で 43%、 Ст で	CYP3A4 及び UGT1A1
		43%、Cτ で 72%低下さ	を誘導することによ		72%低下させたとの報	を誘導することによ
		せたとの報告がある。	り、ドルテグラビルの		告がある。未治療患者	り、本剤の代謝が促進
		ドルテグラビルとして	代謝が促進される。		及びインテグラーゼ阻	される。
		50 mg を 1 日 2 回に増			害薬以外の抗 HIV 薬に	
		量する必要があるの			よる治療経験のある患	
		で、ドルテグラビル製			者では、本剤 50 mg を	
		剤を本剤投与の約 12			1 日 2 回に増量するこ	
		時間後に投与するこ			と。なお、HIV インテ	
		と。			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。	
	多価カチオン (Mg,	ドルテグラビルの血漿	これらの多価カチオン	多価カチオン (Mg,	本剤の血漿中濃度を	The state of the s
	Al 等) 含有製剤	中 濃 度 を Cmax で		Al 等) 含有製剤	Cmax で 72%、C ₂₄ で	
		72%、С24で 74%低下さ	により、ドルテグラビ		74%低下させる。本剤	により、本剤の吸収が
		せる。本剤は多価カチ	ルの吸収が阻害され		は多価カチオン含有制	阻害される。
		オン含有製剤の投与 2	る。		酸剤の投与 2 時間前又	
		時間前又は 6 時間後の			は 6 時間後の投与が推	
		投与が推奨される。			奨される。	
	鉄剤、カルシウム	ドルテグラビルの血漿	鉄、カルシウムと錯体	鉄剤、カルシウム	本剤の血漿中濃度を	鉄、カルシウムと錯体
	含有製剤 (サプリメ	中 濃 度 を Cmax で	を形成することによ	含有製剤 (サプリメ	Cmax で 35%、C ₂₄ で	を形成することによ
	ント等)	35%、C24で32%低下さ	り、ドルテグラビルの	ント等)	32%低下させる。食事	り、本剤の吸収が阻害
		せる。食事と同時に摂	吸収が阻害される。		と同時に摂取する場合	される。
		取する場合を除き、本			を除き、本剤は鉄剤、	
		剤は鉄剤、カルシウム			カルシウム含有製剤の	
		含有製剤の投与 2 時間			投与2時間前又は6時	
		前又は 6 時間後の投与			間後の投与が推奨され	
		が推奨される。			る。	

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠				ドルテグラビルナトリウ	<u>ا</u>
使用上の注意	メトホルミン	メトホルミンの血漿中	ドルテグラビルの	メトホルミン	メトホルミンの血漿中	本剤の OCT2 及び
		濃度をドルテグラビル	OCT2 及び MATE1 の阻		濃度を増加させる可能	MATE1 の阻害作用に
		50 mg1 日 1 回投与時及	害作用により、メトホ		性がある。特に併用療	より、メトホルミンの
		び 1 日 2 回投与時で	ルミンの排出が阻害さ		法の開始時及び終了時	排出が阻害される可能
		Cmax でそれぞれ 66%	れる可能性がある。		は、注意深く観察する	性がある。
		及び 111%上昇させ			こと。	
		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。				
	エタノール	アバカビルの代謝はエ	アバカビルがアルコー			
		タノールによる影響を	ルデヒドロゲナーゼの			
		受ける。アバカビルの				
		AUC が約 41%増加した	ると考えられている。			
		が、エタノールの代謝				
		は影響を受けなかった				
		との報告がある。				
	メサドン	メサドンのクリアラン	機序不明			
		スが 22%増加したこと				
		から、併用する際には				
		メサドンの増量が必要				
		となる場合があると考				
		えられる。なお、アバ				
		カビルの血中動態は臨				
		床的意義のある影響を				
		受けなかった (Cmax				
		が 35%減少し、tmax が				
		1時間延長したが、				
		AUC は変化しなかった				
		との報告がある)。				

一般名	ドルテグラビルナ	トリウム・アバカビル硫酸	塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
使用上の注意	スルファメトキサ ゾール・トリメト	ラミブジンの AUC が 43%増加し、全身クリ	腎臓における排泄がラ ミブジンとトリメトプ	
	プリム合剤	アランスが 30%、腎ク	リムで競合すると考え	
		リアランスが 35%減少 したとの報告がある。	られている。	
	エムトリシタビン	細胞内におけるエムト リシタビン三リン酸化 体が減少し、ラミブジ ン及びエムトリシタビ ンの効果が減弱すると の報告がある。	242 (

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
使用上の注意	4. 副作用 海外の臨床試験 (ING114467、ING113086、ING114915、ING112276) に おいて、抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象として、ドルテグラビル 50 mg 及びアバカビルノラミブジン (600/300 mg) を併用投与した場合の副作用は 40% (679 例中 274 例) に認められ、主な副作用は悪心 (12%)、不眠症 (7%)、頭痛 (6%)及び浮動性めまい (6%)であった。 (1) 重大な副作用 注 1) 過敏症 (頻度不明):アバカビルの投与により発熱又は皮疹を伴う多臓器及び全身性の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、以下に示すような徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと (「重要な基本的注意」の項参照)。 皮膚:皮疹*(通常、斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹)、多形紅斑消化器:嘔気*、嘔吐*、下痢*、腹痛*、口腔潰瘍呼吸器:呼吸困難*、咳*、咽頭痛、急性呼吸促迫症候群、呼吸不全精神神経系:頭痛*、感覚異常血液:リンパ球減少肝臓:肝機能検査値異常*(AST (GOT)、ALT (GPT)等の上昇)、肝不全筋骨格:筋痛*、筋変性(横紋筋融解、筋萎縮等)、関節痛、CK (CPK)上昇、必尿器:クレアチニン上昇、腎不全眼:結膜炎	Fルアクラビルナトリワム 4. 副作用 <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。(承認時) <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。(承認時) (1) 重大な副作用注1) 薬剤性過敏症症候群(1%未満):初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、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。

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
使用上の注意	その他:発熱 *、嗜眠 *、倦怠感 *、疲労感 *、浮腫、リン	
	パ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー	
	*アバカビルによる過敏症発現患者のうち 10%以上にみられ	
	た症状 2) 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明):薬剤性過敏症症候群があら	
	2) 架門圧過敏症症候件(頻度不明) : 架門圧過敏症症候件があらわれることがある。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延性の重篤な	
	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、直ちに投与を中止し、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	
	(「重要な基本的注意」の項参照)。	
	3) 中毒性表皮壞死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)及	
	び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 (頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅	
	(頻度不明): 中毎性衣及象允煕暦征、及唐柏族皈征族群、多形社 斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充	
	血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の	
	水泡、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた	
	場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重要な	
	基本的注意」の項参照)。	
	4) 重篤な血液障害(1%未満):赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白	
	血球減少、好中球減少、血小板減少等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、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。	
	5) 膵炎 (頻度不明):膵炎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、異常が認められた場合に	
	に便重を11 7 など観景を 1 方に17 V、 英市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。	
	6) 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)	
	(頻度不明):乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大	
	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、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・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
使用上の注意	7) 横紋筋融解症(頻度不明):横紋筋融解症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、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。 8) ニューロパチー(頻度不明)、錯乱状態(1%未満)、痙攣(頻度不明):ニューロパチー、錯乱状態、痙攣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、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。 9) 心不全(1%未満):心不全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、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・アノ	ドカビル硫酸塩・ラミ	ブジン配合錠		ドル	テグラビルナー	・リウム	
使用上の注意	(2) その他の副作用 ^{注)}			(2) その他の副作用 ^{注 1)}					
		1%以上	1%未満	頻度不明		2%以上	1~2%未満	1%未満	頻度不明 注2
	免疫系		免疫再構築炎症反 応症候群		免疫系			免疫再構築 炎症反応症 候群	
	精神・神経系	不眠症、頭痛、浮動性めまい、異常な夢、うつ病、傾眠、睡眠障害		末梢性ニューロパチー、感情障害	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、鼓腸、腹部膨満、消化不良、腹部不快感、胃食道逆流性疾患	上腹部痛、腹痛、胃炎	痔核、腹部硬 直	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		肝臓			肝炎	
	皮膚	そう痒症、脱毛症	発疹、ざ瘡、多汗 症、皮膚炎	湿疹、毛包炎	皮膚		発疹、そう 痒		
	全身症状	疲労、無力症	異常感、熱感、イ ンフルエンザ様疾 患、酩酊感、易刺 激性、乳頭炎	発熱、体温調整 障害、疼痛、倦怠感	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
					臨床記 注 2) 海外路	の頻度について 式験成績に基づき 床試験(ING11 13086、ING11446	記載した。 1762、ING112	276、ING11296	51,

一般名	ドルテグラ	ビルナトリウム・アバカ	1ビル硫酸塩・ラミス	ブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
使用上の注意		鱼	食欲減退	体脂肪の再分	
				布/蓄積(胸	
				部、体幹部の	
				脂肪増加、末	
				梢部、顔面の	
	代謝及び			脂肪減少、野	
	栄養障害			牛肩、血清脂	
				質増加、血糖	
				増加)、アミ ラーゼ増加、	
				ラーゼ増加、高乳酸血症、	
				脱水	
-	耳及び			耳管炎	
	迷路障害			开百列	
-	定明件日		関節痛、筋肉痛、	筋障害、骨痛	
			伤痙直	7/7/17 T 17/10	
		74.	7771		
	筋骨格				
-			鼻炎	敗血症	
	感染症				
		l I	亥嗽	呼吸困難、口	
				腔咽頭痛、肺	
				炎、気管支	
	呼吸器			炎、副鼻腔	
				炎、呼吸障	
				害、上気道の 炎症	
				_{火炬} リンパ球減少	
	血液			サンハ球減少症、リンパ節	
	ш/х			症、リンハ即症	
				71년	

一般名	ドルテグラビル	レナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミ	ブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
使用上の注意	心臓		心筋症	
	臨床検査	ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、血中クアチニン増加、肝機能検査異常、血中ブドウ糖増加	中少加少酸中少アキ加グ加ス加増血ブ、、、塩重、チナ、リ、テ、加球ド総総血増炭血ン「血セ血ロ血、容糖白白重、塩クスゼトドコル尿均増減増減炭血減レホ増リ増レ増酸赤加減増減炭血減	
		こついては、成人 HIV 感染症患者を対象と 467、ING113086、ING114915、ING112276		

一般名 ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠 ドルテグラビルナトリウム 使用上の注意 5. 高齢者への投与 5. 高齢者への投与 ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの高齢者における薬物動態 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 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 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 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 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 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 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 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 (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 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。また、動物実験におい 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 てドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンに関して次のこと 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 が報告されている。 ドルテグラビル:ラットで胎盤移行が認められている。 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 アバカビル:動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤通 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 過性であることが示されている。また、動物(ラットのみ)にお 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 いて、アバカビルの 500 mg/kg/日又はそれ以上の投与量「臨床用 女性は授乳すべきでない。 量におけるヒト全身曝露量(AUC)の約28倍]で、胚又は胎児に 対する毒性(胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死 産の増加)が認められたとの報告がある。 ラミブジン:ラミブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中 ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中濃度と同 じであることが報告されている。なお、動物実験(ウサギ)で胎 児毒性(早期の胚死亡数の増加)が報告されている。 アバカビル/ラミブジン共通:ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児にお いて、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血 清乳酸値の上昇が報告されている。また、非常にまれに発育遅 延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしな がら、これら事象と NRTI の子宮内曝露、周産期曝露との関連性 は確立していない。

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
使用上の注意	(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。[ドルテグラビル:ラットにおいてドルテグラビルが乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。アバカビル:ラットにおいてアバカビル及びその代謝物が乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが引きれる。ラミブジン:経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じ(0.5~8.2 µg/mL)であることが報告されている。また、一般に、HIVの乳児への移行を避けるため、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、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 8. 過量投与機関・症状:ドルテグラビルの過量投与によるデータは限られている。臨床試験においてドルテグラビル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。なお、アバカビル、ラミブジン共に急性過量投与による特有の徴候、症状は認められていない。	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 40 kg 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
	8. 過量投与 徴候・症状 :ドルテグラビルの過量投与によるデータは限られている。 臨床試験においてドルテグラビル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。なお、アバカビル、ラ ミブジン共に急性過量投与による特有の徴候、症状は認められていな	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

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
使用上の注意	9. その他の注意	
	(1) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、細菌を用い	
	た試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた in	
	vitro 染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及び in vivo 小核試	
	験では陽性を認めた。これらの結果は、in vivo 及び in vitro におい	
	て、本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用を有す	
	ることを示している。	
	(2) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、マウス及び	
	ラットにおける長期がん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝	
	臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告	
	がある(臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の 21~28 倍。	
	ただし包皮腺[ヒトにおいて該当する器官は存在しない)の腫瘍	
	については約5倍。]ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上	
	の有益性を十分に検討すること。	
	(3) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、アバカビル	
	を2年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認	
	められた [臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の 7~21 倍	
	の用量]。	
	(4) 本剤の有効成分の一つであるラミブジンについては、遺伝毒性試	
	験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。ま	
	た、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報	
	告がある。[ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では	
	300 μg/mL以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験	
	では 2000 μg/mL 以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた	
	長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量	
	(AUC) の 10倍(マウス)及び 58倍(ラット)までの曝露量に	
	おいて、発がん性は認められなかった。]	

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ドルテグラビルナトリウム
使用上の注意	(5) 海外で実施されたプロスペクティブ試験 (1956例) において、アバカビルの投与開始前に HLA-B*5701のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施し HLA-B*5701保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ 7.8% (66/847)、3.4% (27/803)、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ 2.7% (23/842)、0.0% (0/802)であり、HLA-B*5701のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する (p<0.0001)ことが示された。また、本試験結果では HLA-B*5701をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた 66 例中 30 例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症症例 23 例全例が HLA-B*5701を有していた。日本人における過敏症と HLA-B*5701保有の関連性については不明であり、HLA-B*5701の保有率は白人では 5~8%、日本人では0.1%との報告がある。 (6) 抗 HIV 薬の多剤併用療法を受けている患者を対象に心筋梗塞の発現頻度を調査したプロスペクティブ観察疫学研究において、アバカビルの使用開始から6ヵ月以内の患者で心筋梗塞のリスクが増加するとの報告があるが、臨床試験の統合解析を実施した結果、対照群と比較してアバカビル投与群の過度な心筋梗塞のリスクは認められなかった。アバカビルと心筋梗塞の関連については、現在のところ結論は出ていない。予防措置として、アバカビルを含む抗 HIV 療法を開始する場合には、冠動脈性心疾患の潜在的リスクを考慮し、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙等の改善可能なす	ドルテグラビルナトリウム
参照した	べてのリスク因子を最小化させるための措置をとること。	
添付文書	_	2014年3月作成(第1版)
備考	_	_

表1.7-2 同種同効品(ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤)との効能・効果、用法・用量、使用上の注意の比較表

	XI.7-2 向性向効品(フミノフン・ナバカビル肌酸塩を削)とい	
一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
販売名	トリーメク [®] 配合錠	エプジコム [®] 配合錠
(会社名)	(ヴィーブヘルスケア株式会社)	(ヴィーブヘルスケア株式会社)
承認年月日	_	2004年12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	H CH ₃ O ONa	HOCH2 HOCH2 HN N H ラミブジン HEN N H CHEOH 2 アバカビル硫酸塩

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
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	1錠中にラミブジン300 mg、アバカビル硫酸塩702 mg(アバカビルとし
	50 mg)、アバカビル硫酸塩 702 mg (アバカビルとして 600 mg)、ラ	て600 mg) を含有するフィルムコート錠
	ミブジン 300 mg を含有するフィルムコート錠 HIV 感染症	HIV 感染症
効能・効未		=
	 効能・効果に関連する使用上の注意 (1)以下のいずれかの HIV 感染症患者に使用すること。 抗 HIV 薬による治療経験のない患者。 インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療でウイルス学的抑制が得られていない患者。 ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの組み合わせによりウイルス学的抑制が得られている患者(2) 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、本剤に切り替えた使用経験はないため、ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンによる治療でウイルス学的抑制が得られている患者以外において、本剤への切り替えは推奨されない。 インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者に対して、本剤の使用は推奨されない(ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの3成分で治療された経験はない)。 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(ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬による治療経験がある場合には、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対する耐性変異を有している可能性がある)。 	 効能・効果に関連する使用上の注意 (1) 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので、ラミブジン又はアバカビルの用量調節が必要な次の患者には個別のラミブジン製剤(エピビル錠)又はアバカビル製剤(ザイアジェン錠)を用いること。なお、ラミブジン製剤及びアバカビル製剤の使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を熟読すること。 1) 腎機能障害(クレアチニンクリアランスが50 mL/分未満)を有する患者[ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。] 2) 肝障害患者(ただし、重度の肝障害患者には投与禁忌である)[アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。] 3) 12歳未満の小児患者 4) 体重40 kg未満の患者 5) アバカビル又はラミブジンのいずれかによる副作用が疑われ、本剤の投与を中止した患者 (2) 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてラミブジン製剤(エピビル錠、コンビビル配合錠、ゼフィックス錠)又はアバカビル製剤(ザイアジェン錠)を併用投与しないこと。 (3) 無症候性HIV感染症に関する治療開始については、CD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量が指標とされている。よって、本剤の使用にあたっては、患者のCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認するとともに、最新のガイドラインを確認すること。 (4) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗HIV薬と併用すること。

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
用法・用量	通常、成人には1回1錠(ドルテグラビルとして50 mg、アバカビルとして600 mg及びラミブジンとして300 mg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。	通常、成人には1回1錠(ラミブジンとして300 mg及びアバカビルとして600 mg) を1日1回経口投与する。
	 用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。 (2) 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてドルテグラビル製剤、アバカビル製剤、ラミブジン製剤、又はアバカビル・ラミブジン製剤を併用投与しないこと。ただし、本剤とエトラビリン(リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害剤と併用しない場合)、エファビレンツ、ネビラピン、カルバマゼピン又はリファンピシンを併用する場合には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回投与する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。 	を投与中止すること。

一般名	ドルテ	グラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠
使用上の注意	【警告	1
	(1) 過敏	対症 :
	1)	海外の臨床試験において、アバカビル投与患者の約 5%に 過
		敏症 の発現を認めており、まれに致死的となることが示され
		ている。アバカビルによる過敏症は、通常、アバカビル製剤
		による治療開始 6 週以内(中央値 11 日)に発現するが、そ
		の後も継続して観察を十分に行うこと。
	2)	アバカビルによる過敏症では 以下の症状が多臓器及び全身に
		発現する。
		• 皮疹
		- 発熱
		- 胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)
		- 疲労感、倦怠感
		- 呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等
		このような症状が発現した場合は、 直ちに担当医に報告 さ
		せ、アバカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を
	2)	直ちに中止すること。 マグナゼルによる場合をお客用した場合には、第1(マスグナ
	3)	アバカビルによる過敏症が発現した場合には、決してアバカ
		ビル 含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合 錠)を再投与しないこと 。本製剤の再投与により数時間以内
		にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可
		能性及び生命を脅かす可能性がある。
	4)	呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様
	4)	症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用 と考えられる症
		状が発現した場合あるいは 胸部 X 線像異常(主に浸潤影を呈
		し、限局する場合もある)が認められた場合でも、アバカビ
		ルによる過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場
		合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。
	5)	患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカード
	,	を常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した
		患者には、 アバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又は
		エプジコム配合錠)を二度と服用しないよう十分指導するこ
		と(「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参
		照)。

ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤

【警告】

(1) 過敏症:

- 1) 海外の臨床試験において、アバカビル投与患者の約5%に**過敏 症**の発現を認めており、まれに致死的となることが示されている。アバカビルによる過敏症は、通常、アバカビル製剤による治療開始6週以内(中央値11日)に発現するが、その後も継続して観察を十分に行うこと。
- 2) アバカビルによる過敏症では**以下の症状が多臓器及び全身に 発現する**。
 - ・皮疹
 - ・発熱
 - ・胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)
 - ・疲労感、倦怠感
 - ・呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等 このような症状が発現した場合は、直ちに担当医に報告させ、アバカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を 直ちに中止すること。
- 3) アバカビルによる過敏症が発現した場合には、決してアバカビル製剤(本剤又はザイアジェン錠)を再投与しないこと。本製剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死に至る可能性がある。
- 4) 呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様 症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えられる症 状が発現した場合あるいは胸部X線像異常(主に浸潤影を呈 し、限局する場合もある)が認められた場合でも、アバカビ ルによる過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場 合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。
- 5) 患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、アバカビル製剤(本剤又はザイアジェン錠)を二度と服用しないよう十分指導すること。(「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
使用上の注意	(2) B型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中止により、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。	(2) B型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中止により、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) (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [特に、本剤の投与に際しては、アバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠)の服用経験を必ず確認し、アバカビルによる過敏症の既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと(「警告」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)。]	【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 [特に、本剤の投与に際しては、アバカビル製剤(本剤又はザイアジェン錠)の服用経験を必ず確認し、アバカビルによる過敏症の既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと。](「警告」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)
	(2) 重度の肝障害患者 [アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。]	(2) 重度の肝障害患者 [アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。]
	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
	(1) 膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者) [膵炎を再発又は発症する可能性がある(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。]	(1) 膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者) [膵炎を再発又は発症する可能性がある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
	(2) 軽度又は中等度の肝障害患者 [アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある (「重要な基本的注意」の項参照)。]	(2) 肝障害患者 [血中濃度が上昇することにより、副作用が発現する おそれがある (「禁忌」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」 の項参照)]
	(3) 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)。]	(3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照) (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等 への投与」の項参照)
	(4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)	

2. 重要な基本的注意
ジンの固定用量を含 (1) 本剤のHIV-2感染症患者に対する有効性・安全性は確認されていな
ブジンの用量調節が い。
剤 (テビケイ錠)、 (2) 本剤はHIV感染症治療の経験を有する医師が投与を行うこと。
ジン製剤(エピビル (3) アバカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中
アバカビル製剤及 止し、 決してアバカビル製剤(本剤又はザイアジェン錠)を再投
れの製品添付文書を 与しないこと (「副作用」の項参照)。
(4) 呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症候
lmL/分未満)を有す 群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えられる症状が発現
るおそれがあ した場合でも、 アバカビルによる過敏症の可能性を考慮し、過敏
症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投
血中濃度が上昇する 与しないこと。
(「慎重投与」の (5) 本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。
・アバカビルによる過敏症が疑われた患者には、決して再投与し
数及び血漿中 HIV ないこと。
・本剤又はザイアジェン錠を中止した理由を再度検討し、アバカ
「ること。 ビルと過敏症との関連性が否定できない場合は再投与しないこ
「投与により初回よ」 と。 と。 と。
・投与中止前に過敏症の主な症状(皮疹、発熱、胃腸症状等)の1 !われた患者には、 つのみが発現していた患者には、本剤の有益性が危険性を上回
30分が完現していた思有には、本角の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、必要に応じて入院のもとで投与を
ると判例される場合にのみ、必要に応じて八院のもとて扱みを にはエプジコム配合 行うこと。
・過敏症との関連 ・過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対して
も、直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を行
胃腸症状等)の1 うこと。
かるには、アバカビル製剤(本角へはディア) もとで投与を行う エン錠)を二度と服用しないよう十分指導するとともに、担当医
マは医療施設を変わる場合には本剤による過敏症が発現した旨を
患者に対しても、 新しい担当医に伝えるよう十分指導すること。
で投与を行うこ
ミ製ブ乳だ 50す のる 梂 す 再を類 又ル 、性の た

一般名	ドルテ	グラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠			ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
使用上の注意	(4)本剤Œ	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	(7)	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
	項につ	ついてよく説明し同意を得た後 、使用すること。	4	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	1	1)	本剤に関する臨床試験実施を含め、更なる有効性・安全性の
		染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能			データを引き続き収集中であること。
		性があるので、本剤投与開始後の 身体状況の変化について	2	2)	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
		は、すべて担当医に報告すること。			染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能
	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			性があるので、本剤投与開始後の 身体状況の変化について
		のすべての薬剤を担当医に報告すること(「相互作用」の項			は、すべて担当医に報告すること。
		参照)。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場	3	3)	アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致死的となるこ
		合には、事前に担当医に報告すること。			とが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されて
	3)	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			いる徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸
		ないこと(「相互作用」の項参照)。			症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)及び呼吸器症状(呼吸困
	4)	アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致死的となるこ			難、咽頭痛、咳等)等が発現した場合は、直ちに担当医に報
		とが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されて			告し、本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。ま
		いる徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸			た、過敏症を注意するカードは常に携帯すること。
		症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)及び呼吸器症状(呼吸困	4	4)	, ,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
		難、咽頭痛、咳等)等が発現した場合は、直ちに担当医に報			重症又は致死的な過敏症が数時間以内に発現する可能性があ
		告し、本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。ま			る。したがって、本剤の服用を中断した後に 再びアバカビル
		た、過敏症を注意するカードは常に携帯すること。			製剤(本剤又はザイアジェン錠)を服用する際には、必ず担
	5)				当医に相談 すること。担当医又は医療施設を変わる場合には
		配合錠)の再投与により重症又は致死的な過敏症が数時間以	_		本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えること。
		内に発現する可能性がある。したがって、本剤の服用を中断	5	5)	本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介
		した後に再びアバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又			した他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明
		はエプジコム配合錠)を服用する際には、必ず担当医に相談			されていない。
		すること。担当医又は医療施設を変わる場合には本剤の服用	6	6)	7,11107
		歴がある旨を新しい担当医に伝えること。			剤であるので、本剤に加えてラミブジン製剤(エピビル錠、 コンババル デスタロードコン・クスタンフはマバカバル制剤
	6)	1711-1-21-21			コンビビル配合錠、ゼフィックス錠)又はアバカビル製剤
		した他者への 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。			(ザイアジェン錠)をさらに追加して服用しないこと。
	7)				
	7)	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。			

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠		ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
使用上の注意	(5)アバカビル及びラミブジンを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤	(8)	ラミブジン及びアバカビルを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害
	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		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
	(全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼		シス(全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困
	吸等)、 肝毒性 (脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む)		難、頻呼吸等)、 肝毒性 (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、上記の乳酸アシドーシス又は		を含む)が、女性に多く報告されているので、上記の乳酸アシド
	肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常が認められた場合には、本		ーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常 が認められた
	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		場合には、本剤の投与を一時中止すること。
	者においては注意すること(「重大な副作用」の項参照)。		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。
	(6)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	(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
	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)	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。
	(7)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	(10)	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、 症候性のひからず無症候性口和見ば沈 (マイマッグなごり) ウィスドウ		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
	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		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		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
	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、		存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
	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		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
	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		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
	と、これのの一点が、というには過失いな情がとう感がある。		慮すること。
	(8)ラミブジン製剤の投与によりまれに膵炎があらわれることがある。	(11)	本剤の投与によりまれに膵炎があらわれることがある。 膵炎を発
	膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵炎		症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症
	を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患		させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者)
	者) では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認めら		では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められ
	れる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。本剤投与中に		る治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。本剤投与中に
	膵炎を疑わせる 重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血		膵炎を疑わせる 重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、
	清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇 があらわれた場合は、本剤の		血清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇 があらわれた場合は、本
	投与を直ちに中止し、画像診断等による観察を十分行うこと(「慎		剤の投与を直ちに中止し、画像診断等による観察を十分行うこ
	重投与」及び「重大な副作用」の項参照)。		Ł.
	(9) B型及び C型肝炎ウイルス重複感染患者では、ドルテグラビルの投		
	与により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。		

一般名	ドルテグラビルナ	トリウム・アバカビル硫酸	塩・ラミブジン配合錠	ラミ	ブジン・アバカビル硫酸均	
使用上の注意	意 3. 相互作用 ドルテグラビルは主に UGT1A1 の基質であり、CYP3A4 でもわずかに 代謝される。また、ドルテグラビルは有機カチオントランスポーター2 (OCT2) 及び Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1) を阻害する。 アバカビルは主にアルコールデヒドロゲナーゼ及び UGT2B7 で代謝される。ラミブジンは OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質である (「重要な基本的注意」の項参照)。			3. 相互作用		
	(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 中濃度を上昇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	ドルテグラビルの OCT2 及び MATE1 の 阻害作用により、ピル シカイニドの排出が阻 害される可能性があ	スルファメトキサゾ ール・トリメトプ リム合剤	ラミブジンの AUC が 43%増加し、全身クリ アランスが30%、腎ク リアランスが35%減少 したとの報告がある。	腎臓における排泄が ラミブジンとトリメ トプリムで競合する と考えられている。
		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。	る。	ザルシタビン	細胞内におけるラミブジン及びザルシタビン 三リン酸化体が減少し、両剤の効果が減弱するとの報告があるので、ラミブジンとが出来がよりで、シタビンとの併用療法は避けることが望ましい。	ラミブジンの細胞内 におけるリン酸化が 競合的に阻害される ことが考えられてい る。

一般名	ドルテグラビルナ	トリウム・アバカビル硫酸	塩・ラミブジン配合錠	ラミ	ブジン・アバカビル硫酸塩	a製剤
使用上の注意	エトラビリン	ドルテグラビルの血漿	これらの薬剤が	エタノール	アバカビルの代謝はエ	アルコールデヒドロ
		中 濃 度 を Cmax で	CYP3A4 及び UGT1A1		タノールによる影響を	ゲナーゼの代謝基質
		52%、Cτ で 88%低下さ	を誘導することによ		受ける。アバカビルの	として競合すると考
		せたとの報告があるの	り、ドルテグラビルの		AUC が約41%増加した	えられている。
		で、以下の点に注意す	代謝が促進される。		が、エタノールの代謝	
		ること。			は影響を受けなかった	
		・本剤と併用する場合			との報告がある。アバ	
		には、アタザナビル/			カビルの安全性の観点	
		リトナビル、ダルナ			から、臨床的に重要な	
		ビル/リトナビル、ロ			相互作用とは考えられ	
		ピナビル/リトナビル			ていない。	
		のいずれかを併用投		methadone(国内未発	methadone のクリアラ	機序不明
		与すること。		売)	ンスが22%増加したこ	
		・リトナビルでブース			とから、併用する際に	
		トしたプロテアーゼ			はmethadoneの増量が	
		阻害剤と併用投与し			必要となる場合がある	
		ない場合は、ドルテ			と考えられる。	
		グラビルとして 50mg			なお、アバカビルの血	
		を 1 日 2 回に増量す			中動態は臨床的意義の	
		る必要があるので、			ある影響を受けなかっ	
		ドルテグラビル製剤			た (Cmax が 35% 減少	
		を本剤投与の約 12 時			し、tmaxが1時間延長	
		間後に投与するこ			したが、AUCは変化し	
		と。			なかった)。	

一般名	ドルテグラビルナ	トリウム・アバカビル硫酸	塩・ラミブジン配合錠	ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
使用上の注意	エファビレンツ	ドルテグラビルの血漿	これらの薬剤が	
		中 濃 度 を Cmax で	CYP3A4 及び UGT1A1	
		39%、Cτ で 75%低下さ	を誘導することによ	
		せたとの報告がある。	り、ドルテグラビルの	
		ドルテグラビルとして	代謝が促進される。	
		50 mg を 1 日 2 回に増		
		量する必要があるの		
		で、ドルテグラビル製		
		剤を本剤投与の約 12 時		
		間後に投与すること。		
	ネビラピン	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。ドルテグ		
		ラビルとして 50 mg を		
		1日2回に増量する必		
		要があるので、ドルテ		
		グラビル製剤を本剤投		
		与の約 12 時間後に投与		
		すること。		
	ホスアンプレナビ	ドルテグラビルの血漿		
	ル/リトナビル	中 濃 度 を Cmax で	CYP3A4 及び UGT1A1	
		24%、Cτ で 49%低下さ	を誘導することによ	
		せたとの報告がある	り、ドルテグラビルの	
		が、HIV インテグラー	代謝が促進される。	
		ゼ阻害剤の投与経験の		
		ない患者に対しては、		
		用量調節の必要はな		
		ν _°		

一般名	ドルテグラビルナ	トリウム・アバカビル硫酸	塩・ラミブジン配合錠	ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
使用上の注意	カルバマゼピン	ドルテグラビルの血漿中 濃度を Cmax で33%、Crで73%低下させたとの報告がある。ドルテグラビルとして50mgを1日2回に増量する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約12時間後に投与すること。	を誘導することによ り、ドルテグラビルの	
	フェニトイン フェノバルビター ル セイヨウオトギリ ソウ(St. John's Wort, セント・ジョ ーンズ・ワート)含 有食品	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。		
	リファンピシン	ドルテグラビルの血漿中 濃度を Cmax で43%、Cτで72%低下させたとの報告がある。ドルテグラビルとして50mgを1日2回に増量する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約12時間後に投与すること。	リファンピシンが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することによ り、ドルテグラビルの 代謝が促進される。	

一般名	ドルテグラビルナ	トリウム・アバカビル硫酸	塩・ラミブジン配合錠	ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
使用上の注意	多価カチオン(Mg,	ドルテグラビルの血漿	これらの多価カチオン	
	Al 等) 含有製剤	中 濃 度 を Cmax で	と錯体を形成すること	
		72%、С24で 74%低下さ	により、ドルテグラビ	
		せる。本剤は多価カチ	ルの吸収が阻害され	
		オン含有製剤の投与 2	る。	
		時間前又は 6 時間後の		
		投与が推奨される。		
	鉄剤、カルシウム	ドルテグラビルの血漿	鉄、カルシウムと錯体	
	含有製剤 (サプリメ	中 濃 度 を Cmax で	を形成することによ	
	ント等)	35%、C ₂₄ で 32%低下さ	り、ドルテグラビルの	
		せる。食事と同時に摂	吸収が阻害される。	
		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。		
	メトホルミン	メトホルミンの血漿中	ドルテグラビルの	
		濃度をドルテグラビル	OCT2 及び MATE1 の阻	
		50 mg1 日 1 回投与時及	害作用により、メトホ	
		び 1 日 2 回投与時で	ルミンの排出が阻害さ	
		Cmax でそれぞれ 66%	れる可能性がある。	
		及び 111% 上昇させ		
		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。		
	エタノール	アバカビルの代謝はエ	アバカビルがアルコー	
		タノールによる影響を	ルデヒドロゲナーゼの	
		受ける。アバカビルの	代謝基質として競合す	
		AUC が約 41%増加した	ると考えられている。	
		が、エタノールの代謝		
		は影響を受けなかった		
		との報告がある。		

一般名	ドルテグラビルナ	トリウム・アバカビル硫酸	塩・ラミブジン配合錠	ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
使用上の注意	メサドン	メサドンのクリアランスが 22%増加したことから、併用する際にはメサドンの増量が必と考えられる。なお、と考えられる。なお、なおいの血中動態と響を対なかった(Cmaxが 35%減少し、tmaxが1時間延長したが、AUC は変化しなかったとの報告がある)。	機序不明	
	スルファメトキサ ゾール・トリメト プリム合剤	ラミブジンの AUC が 43%増加し、全身クリ アランスが 30%、腎ク リアランスが 35%減少 したとの報告がある。		
	エムトリシタビン	細胞内におけるエムト リシタビン三リン酸化 体が減少し、ラミブジン及びエムトリシタビ ンの効果が減弱すると の報告がある。	り選択される HIV-1 逆 転写酵素遺伝子の耐性 変異はラミブジンと同	

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
一般名使用上の注意	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠 4. 副作用 海外の臨床試験 (ING114467、ING113086、ING114915、ING112276) に おいて、抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象として、ドルテグラ ビル 50 mg 及びアバカビル/ラミブジン (600/300 mg) を併用投与した 場合の副作用は 40% (679 例中 274 例) に認められ、主な副作用は悪心 (12%)、不眠症 (7%)、頭痛 (6%) 及び浮動性めまい (6%) であっ た。	4. 副作用 <国内における使用成績調査> 使用成績調査において、総症例624例中202例(32.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものはトリグリセリド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加101例(16.2%)、肝機能検査値異常68例(10.9%)、発疹22例(3.5%)、血中尿酸上昇16例(2.56%)であった(再審査終了時)。 <海外における臨床試験> HIV感染症を対象とした、ラミブジン製剤(300 mg/日)及びアバカビル製剤(600 mg/日)1日1回併用投与を行った海外における無作為二重盲検比較試験において、384例中283例(73.7%)に副作用が認められ、主な副作用はめまい73例(19.0%)、異常な夢62例(16.1%)、不眠54
		日本な副作用はめまい73例 (19.0%)、 異常な夢62例 (16.1%)、 不眠54 例 (14.1%)、 嘔気53例 (13.8%) であった。 HIV感染症を対象とした、本剤1日1回投与を行った海外における無作 為オープン比較試験において、93例中45例 (48.4%) に副作用が認めら
		れ、主な副作用は嘔気11例(11.8%)、下痢10例(10.8%)であった。

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
使用上の注意	(1) 重大な副作用 ^{注)}	(1) 重大な副作用
	1) 過敏症(頻度不明):アバカビルの投与により発熱又は皮疹を	1) 過敏症:
	伴う多臓器及び全身性の過敏症があらわれることがあるので、	① 海外の臨床試験において、アバカビル投与患者の約5%に過
	観察を十分に行い、以下に示すような徴候又は症状があらわれ	敏症の発現を認めており、 まれに致死的 となることが報告さ
	た場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと	れている。
	(「重要な基本的注意」の項参照)。	② 過敏症は、通常、アバカビル製剤による治療開始6週以内
	皮膚:皮疹 * (通常、斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹)、	(中央値11日) に発現するが、その後も継続して観察を十分
	多形紅斑	に行うこと。
	消化器:嘔気 *、嘔吐 *、下痢 *、腹痛 *、口腔潰瘍	③ アバカビルによる過敏症の特徴は多臓器及び全身に症状を認
	呼吸器:呼吸困難 *、咳 *、咽頭痛、急性呼吸促迫症候群、	めることである。過敏症を発現するほとんどの患者に発熱又
	呼吸不全	は皮疹が認められる。過敏症の徴候又は症状は以下のとおり
	精神神経系:頭痛 *、感覚異常	である。
	血液:リンパ球減少	皮膚:皮疹*(通常、斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹)、多形紅斑
	肝臓:肝機能検査値異常 * (AST (GOT) 、ALT (GPT) 等	消化器:嘔気*、嘔吐*、下痢*、腹痛*、口腔潰瘍
	の上昇)、肝不全	呼吸器:呼吸困難*、咳*、咽頭痛、急性呼吸促迫症候群、呼
	筋骨格:筋痛 *、筋変性(横紋筋融解、筋萎縮等)、関節	吸不全
	痛、CK(CPK)上昇	精神神経系:頭痛*、感覚異常
	泌尿器:クレアチニン上昇、腎不全	血液:リンパ球減少
	眼:結膜炎	肝臓:肝機能検査値異常*(AST(GOT)、ALT(GPT)等
	その他:発熱 *、嗜眠 *、倦怠感 *、疲労感 *、浮腫、リン	の上昇)、肝不全
	パ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー	筋骨格:筋痛*、筋変性(横紋筋融解、筋萎縮等)、関節痛、
	*アバカビルによる過敏症発現患者のうち 10%以上にみられ	CK(CPK)上昇
	た症状	泌尿器:クレアチニン上昇、腎不全
	2) 薬剤性過敏症症候群(頻度不明):薬剤性過敏症症候群があら	眼:結膜炎
	われることがある。初期症状として発疹、発熱がみられ、さら	その他:発熱*、嗜眠*、倦怠感*、疲労感*、浮腫、リンパ節
	に肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅延性の重	腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー
	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	*アバカビルによる過敏症発現患者のうち10%以上にみられた
	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	症状
	し、適切な処置を行うこと。なお、投与中止後も発疹、発熱、	④ 過敏症に関連する症状は、アバカビル製剤の投与継続により
	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	悪化し、生命を脅かす可能性がある。
	注意すること(「重要な基本的注意」の項参照)。	通常、アバカビル製剤の投与中止により回復する。

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
使用上の注意	3) 中毒性表皮壞死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)及	⑤ アバカビルによる過敏症発現後の再投与により、症状の再発
	び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑	が数時間以内に認められる。これは初回よりさらに重篤であ
	(頻度不明):中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅	り、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死に至る可能性が
	斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼	ある。したがって、過敏症が発現した場合は、 本剤の投与を
	充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜	中止し、決して再投与しないこと。
	の水泡、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められ	⑥ アバカビルによる過敏症の発現及びその重篤度を予測する危
	た場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重要	険因子は特定されていない。
	な基本的注意」の項参照)。	2) 次のような症状があらわれることがあるので、定期的に検査を
	4) 重篤な血液障害(1%未満):赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白	行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与
	血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるの	を中止するなど適切な処置を行うこと。
	で、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められ	① 重篤な血液障害:赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減
	た場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	少、好中球減少、血小板減少
	5) 膵炎(頻度不明): 膵炎があらわれることがあるので、定期的に検	② 膵炎
	査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投	③ 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
	与を中止するなど適切な処置を行うこと。	肝) ○ #44 **= 1 **= *
	6) 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)	④ 横紋筋融解症
	(頻度不明):乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大	⑤ 精神神経系:ニューロパシー、錯乱、痙攣
	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、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切した。	⑦ 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表
	な処置を行うこと。	皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)
	7) 横紋筋融解症 (頻度不明): 横紋筋融解症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、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。	
	8) ニューロパチー(頻度不明)、 錯乱状態 (1%未満) 、痙攣 (頻	
	度不明):ニューロパチー、錯乱状態、痙攣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、異常が認めている。	
	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。 9) 心不全 (1%未満): 心不全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、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。	
	は、1X才で中止りのほこ週別は処理で11フェこ。	

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	ブジン配合錠		ラミブジン・	アバカビル硫酸塩類	製剤
使用上の注意	(2) その他の)副作用 注)			(2) その他 以下のよう ^が 行うこと。		た場合には、症状に	に応じて適切な処置を
		1%以上	1%未満	頻度不明		1%~17%未満	1%未満	頻度不明 注)
	免疫系		免疫再構築炎症反 応症候群		血液			リンパ節症、平均赤 血球容積(MCV) 増加、リンパ球減少
		不眠症、頭痛、浮 動性めまい、異常		末梢性ニューロパチ	消化器	嘔気	下痢、腹痛、嘔吐、胃炎、食欲不振	痔核、腹部痙直、消 化不良、鼓腸放屁
	精神・神経系	な夢、うつ病、傾 眠、睡眠障害		一、感情障害			倦怠感、発熱、 頭痛、体脂肪の 再分布/蓄積	体温調節障害、疼 痛、体重減少、疲 労、疲労感
	消化器	悪心、下痢、嘔吐、鼓腸、腹部膨満、消化不良、腹部不快感、胃食道逆流性疾患	上腹部痛、腹痛、胃炎	痔核、腹部 硬直	全身症状		(胸部、体幹部の脂肪増加、末 村部、顔面の脂 防減少、野牛 肩、血清脂質増	
	肝臓		肝炎				加、血糖增加)、無力症	
	皮膚	そう痒症、脱毛症	発疹、ざ瘡、多汗 症、皮膚炎	湿疹、毛包炎		肝機能検査値異	//II/ \	
	全身症状	疲労、無力症	異常感、熱感、イ ンフルエンザ様疾 患、酩酊感、易刺 激性、乳頭炎	発熱、体温 調整障害、 疼痛、倦怠 感	肝臓	常(AST (GOT)、ALT (GPT)等の 上昇)		
					腎臓		血清クレアチニン上昇	

一般名	ドルテグラし	ごルナトリウム・アバ	カビル硫酸塩・ラミニ	ブジン配合錠		ラミブジン・`	アバカビル硫酸塩類	製剤
使用上の注意			食欲減退	体脂肪の再	筋骨格		筋肉痛	関節痛、筋痙直、骨
				分布/蓄積	700 FI TH			痛
				(胸部、体			めまい、睡眠障	感情障害、不安感、
				幹部の脂肪増加、末梢	精神神経系		害、うつ病	末梢神経障害、嗜
				部、顔面の		血中尿酸上昇		眠、錯感覚 脱水(症)、高乳酸
	代謝及び			脂肪減少、	代謝・内分	皿甲水嵌工升		版が(症)、同乳酸 塩血症、アミラーゼ
	栄養障害			野牛肩、血	泌系			上昇
				清脂質増	循環器			心筋症
				加、血糖增	ин жин		咳、呼吸困難	肺炎、咽頭痛、気管
				加)、アミ			次、可次四 次	支炎、鼻炎、副鼻腔
				ラーゼ増				炎、耳管炎、呼吸障
				加、高乳酸	nest nTJ. RAR			害、上気道炎
	H 71. + ¢			血症、脱水	呼吸器			
	耳及び 迷路障害			耳管炎				
	企 即降百		関節痛、筋肉痛、	筋障害、骨				
	筋骨格		筋痙直	痛	\n=\tau=			
	别月甘		11/4 / 11/11	711	過敏症	水片 (中唐水	1 2 17	アレルギー反応
			鼻炎	敗血症	皮膚	発疹 (皮膚炎、 湿疹、皮疹を含	瘙痒	脱毛、発汗、痤瘡・ 毛嚢炎
	感染症		界外	只又1111.71上	汉周	む)		七表火
	松木址					トリグリセリド	СК (СРК) 上	重炭酸塩上昇、重炭
			咳嗽	呼吸困難、		上昇・血清コレ	昇、血糖値上昇	酸塩低下、血糖値低
			•	口腔咽頭		ステロール上昇		下、総蛋白上昇、
				痛、肺炎、				総蛋白低下、敗血症
	呼吸器			気管支炎、	その他			
	-1-22-10			副鼻腔炎、				
				呼吸障害、				
				上気道の炎				
				症	沙) 白黎却	トロけ海りのひへ到	よさん インス 司が日	目については姫座で明
					(注)目発報で とした。		x)り4// (いる副作用	月については頻度不明
					C U/C ₀			(姓/)

一般名	ドルテグラ b	ごルナトリウム・アバカビル硫酸	逡塩・ラミブジン 配	l合錠	ラミブジン	/・アバカビル硫酸塩製剤	
使用上の注意			リンク	パ球減			
	血液		少症、	リン			
			パ節症	=			
			心筋症	-			
	心臓		心切如	-			
		ALT 増加	I、AST增 体重测	咸少、			
				ブドウ			
				少、総			
			増加、肝 蛋白 地				
				白減			
		中ブドウ		血中重			
				塩増			
				血中重			
				塩 減			
				血中ク			
	臨床検査			チンホーキナー			
				加、血			
				リグリ			
				ド増			
				血中コ			
				テロー			
				加、血			
				酸増			
			加、互	平均赤			
			血球	容積増			
			加				
		度については、成人 HIV 感染症患者					
		14467、ING113086、ING114915、I	NG112276)に基づき	記載し			
	た。						

一般名 ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠 5. 高齢者への投与 使用上の注意 ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジン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 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。また、動物実験においてドル テグラビル、アバカビル及びラミブジンに関して次のことが報告さ れている。 ドルテグラビル:ラットで胎盤移行が認められている。 アバカビル:動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤通過 性であることが示されている。また、動物(ラットのみ)におい て、アバカビルの 500 mg/kg/日又はそれ以上の投与量[臨床用量に おけるヒト全身曝露量(AUC)の約28倍]で、胚又は胎児に対す る毒性(胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増 加)が認められたとの報告がある。 ラミブジン: ラミブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラ ミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中濃度と同じで あることが報告されている。なお、動物実験(ウサギ)で胎児毒性 (早期の胚死亡数の増加)が報告されている。 アバカビル/ラミブジン共通:ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児にお いて、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清 乳酸値の上昇が報告されている。また、非常にまれに発育遅延、て んかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、こ

いない。

れら事象と NRTI の子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立して

ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤

5. 高齢者への投与

ラミブジン及びアバカビルの高齢者における薬物動態は検討されていない。高齢者に対し本剤を投与する場合には、患者の肝、腎、及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分考慮し慎重に投与すること。

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。また、動物実験におい てラミブジン及びアバカビルに関して次のことが報告されてい る。

ラミブジン: ラミブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中 ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中濃度と同 じであることが報告されている。なお、動物実験(ウサギ)で胎 児毒性(早期の胚死亡数の増加)が報告されている。

アバカビル:動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤通過性であることが示されている。また、動物 (ラットのみ) において、アバカビルの500 mg/kg/日又はそれ以上の投与量 (ヒト全身曝露量 (AUC) の32~35倍) で、胚又は胎児に対する毒性(胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加) が認められたとの報告がある。

ラミブジン/アバカビル共通:ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。また、非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象とNRTIの子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。

一般名 ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠 使用上の注意 (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。「ドルテグラビル:ラット においてドルテグラビルが乳汁中に移行することが報告されてお り、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。 アバカビル:ラットにおいてアバカビル及びその代謝物が乳汁中 に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行 することが予想される。ラミブジン:経口投与されたラミブジン はヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じ (0.5~8.2 μg/mL) であることが報告されている。また、一般に、HIVの乳児への移 行を避けるため、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、幼児又は小児に対する安全性は確立して いない(使用経験がない)。 8. 過量投与 **徴候・症状**:ドルテグラビルの過量投与によるデータは限られている。 臨床試験においてドルテグラビル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。なお、アバカビル、ラ

V)

かでない。

ミブジン共に急性過量投与による特有の徴候、症状は認められていな

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。ドルテグラビル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。具体的なデータは示されていないが、ラミブジンは透析可能であることから、必要に応じ血液透析を行うことを考慮すること。なお、アバカビルが腹膜透析や血液透析により除去されるかどうかは明ら

ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。 [ラミブジン:経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じ (1~8 µg/mL) であることが報告されている。アバカビル:ラットにおいてアバカビル及びその代謝物が乳汁中に移行することが報告されており、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、HIVの乳児への移行を避けるため、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

本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので、ラミブジン又はアバカビルの用量調節が必要である12歳未満の小児 患者には、個別のラミブジン製剤(エピビル錠)又はアバカビル製剤 (ザイアジェン錠)を用いること。

8. 過量投与

徴候・症状: ラミブジン、アバカビル共に急性過量投与による特有の徴 候、症状は認められていない。

処置:過量投与時には、患者を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。具体的なデータは示されていないが、ラミブジンは透析可能であることから、必要に応じ血液透析を行うことを考慮すること。なお、アバカビルが腹膜透析や血液透析により除去されるかどうかは明らかでない。

一般名	ドルニ	テグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠		ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
	_		0.7	クスクマン・クァ・ル こか Williag Amage And Am
使用上の注意		他の注意		
	() .	剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、細菌を用い	(1)	本剤の有効成分の一つであるラミブジンについては、遺伝毒性試
		試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた in		験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。ま
		tro 染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及び in vivo 小核試		た、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報
		では陽性を認めた。これらの結果は、in vivo 及び in vitro におい		告がある。[ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では
	て	、本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用を有す		300 μg/mL以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験
	る	ことを示している。		では2000 μg/mL以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた
	(2) 本	剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、マウス及び		長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量
	ラ	ットにおける長期がん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝		(AUC) の10倍(マウス)及び58倍(ラット)までの曝露量にお
	臓	、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告		いて、発がん性は認められなかった。]
	が	ある [臨床用量におけるヒト全身曝露量 (AUC) の 21~28 倍。	(2)	本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、細菌を用い
	た	だし包皮腺(ヒトにおいて該当する器官は存在しない)の腫瘍		た試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いたin
	に	ついては約5倍。]ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上		vitro染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及びin vivo小核試験
	の	有益性を十分に検討すること。		では陽性を認めた。これらの結果は、in vivo及びin vitroにおいて、
	(3) 本	剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、アバカビル		本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用を有するこ
	を	2年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認		とを示している。
	め	られた「臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の7~21倍	(3)	本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、マウス及び
	の	用量〕。		ラットにおける長期がん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝
	(4) 本	初の有効成分の一つであるラミブジンについては、遺伝毒性試		臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告
	験	において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。ま		がある (ヒト全身曝露量 (AUC) の24~32倍。ただし包皮腺 (ヒ
		、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報		トにおいて該当する器官は存在しない)の腫瘍については6倍。)
		がある。「ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では		ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上の有益性を十分に検討
		0 µg/mL以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験		すること。
		は 2000 μg/mL以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた	(4)	
		期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量	(+)	を2年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認め
		AUC)の10倍(マウス)及び58倍(ラット)までの曝露量に		られた(ヒト全身曝露量(AUC)の7~24倍の用量)。
	`			り4いに(ロー土才際路里(AUC)のアン24回の用里)。
	ト	いて、発がん性は認められなかった。]		

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤
使用上の注意	(5) 海外で実施されたプロスペクティブ試験(1956 例)において、アバカビルの投与開始前に HLA-B*5701 のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施し HLA-B*5701 保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ 7.8%(66/847)、3.4%(27/803)、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ 2.7%(23/842)、0.0%(0/802)であり、HLA-B*5701 のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する(p<0.0001)ことが示された。また、本試験結果では HLA-B*5701 をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた 66 例中 30 例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症症例 23 例全例が HLA-B*5701 を有していた。日本人における過敏症と HLA-B*5701 保有の関連性については不明であり、HLA-B*5701 の保有率は白人では 5~8%、日本人では 0.1%との報告がある。 (6) 抗 HIV 薬の多剤併用療法を受けている患者を対象に心筋梗塞の発現頻度を調査したプロスペクティブ観察疫学研究において、アバカビルの使用開始から 6ヵ月以内の患者で心筋梗塞のリスクが増加するとの報告があるが、臨床試験の統合解析を実施した結果、対照群と比較してアバカビル投与群の過度な心筋梗塞のリスクは認められなかった。アバカビルと心筋梗塞の関連については、現在のところ結論は出ていない。予防措置として、アバカビルを含む抗 HIV 療法を開始する場合には、冠動脈性心疾患の潜在的リスクを考慮し、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙等の改善可能なすべてのリスク因子を最小化させるための措置をとること。	(5) 海外で実施されたプロスペクティブ試験 (n=1956) において、アバカビルの投与開始前にHLA-B*5701のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施しHLA-B*5701保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ7.8% (66/847)、3.4% (27/803)、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ2.7% (23/842)、0.0% (0/802)であり、HLA-B*5701のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する(p<0.0001)ことが示された。また、本試験結果ではHLA-B*5701をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた66例中30例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症症例23例全例がHLA-B*5701を有していた。日本人における過敏症とHLA-B*5701保有の関連性については不明であり、HLA-B*5701の保有率は白人では5~8%、日本人では0.1%との報告がある。
参照した 添付文書	_	2013年1月改訂(第9版)
備考	_	_

表 1.7-3 同種同効品(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)との 効能・効果、用法・用量、使用上の注意の比較表

	劝祀 劝未、用丛 用重、使用-	
一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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
販売名	トリーメク [®] 配合錠	スタリビルド [®] 配合錠
(会社名)	(ヴィーブヘルスケア株式会社)	(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	<u>_</u>	_
規制区分		
が同位力	_	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	H CH ₃ O ONa ドルテグラビルナトリウム ドルテグラビルナトリウム HNN Hiso4 HOCH ₂ アバカビル硫酸塩 アジン	CH_3 CH_3 CH_3 CH_4 CO_2H

	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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
	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)、アバカビル硫酸塩 702 mg(アバカビルとして600 mg)、ラミブジン300 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、コビシスタット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	HIV-1 感染症
	 効能・効果に関連する使用上の注意 (1)以下のいずれかの HIV 感染症患者に使用すること。 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 薬による治療でウイルス学的抑制が得られていない患者 3.ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの組み合わせによりウイルス学的抑制が得られている患者 (2)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、本剤に切り替えた使用経験はないため、ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンによる治療でウイルス学的抑制が得られている患者以外において、本剤への切り替えは推奨されない。 (3)インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者に対して、本剤の使用は推奨されない(ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの 3 成分で治療された経験はない)。 (4)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(ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬による治療経験がある場合には、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対する耐性変異を有している可能性がある)。 	く効能・効果に関連する使用上の注意> 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。 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。 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。
	通常、成人には $1 回 1$ 錠(ドルテグラビルとして $50 mg$ 、アバカビルとして $600 mg$ 及びラミブジンとして $300 mg$ を含有)を食事の有無にかかわらず $1 \Pi 1 \Pi$ 回経口投与する。	通常、成人には1回1錠(エルビテグラビルとして150 mg、コビシスタットとして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。

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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	 用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。 (2) 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてドルテグラビル製剤、アバカビル製剤、ラミブジン製剤、又はアバカビル・ラミブジン製剤を併用投与しないこと。ただし、本剤とエトラビリン(リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害剤と併用しない場合)、エファビレンツ、ネビラピン、カルバマゼピン又はリファンピシンを併用する場合には、ドルテグラビルとして50mgを1日2回投与する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約12時間後に投与すること。 	〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 本剤は、エルビテグラビル、コビシスタット、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。 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・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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	(書 告) (1) 過敏症: 1) 海外の臨床試験において、アバカビル投与患者の約5%に過敏症の発現を認めており、まれに致死的となることが示されている。アバカビルによる過敏症は、通常、アバカビル製剤による治療開始6週以内(中央値11日)に発現するが、その後も継続して観察を十分に行うこと。 2) アバカビルによる過敏症では以下の症状が多臓器及び全身に発現する。・皮疹・発熱・胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)・疲労感、倦怠感・呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等このような症状が発現した場合は、直ちに担当医に報告させ、アバカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止すること。 3) アバカビルによる過敏症が発現した場合には、決してアバカビル合有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠)を再投与しないこと。本製剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び生命を脅かす可能性がある。 4) 呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えられる症状が発現した場合あるいは胸部X線像異常(主に浸潤影を呈し、限局する場合もある)が認められた場合でもで、アバカビルによる過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定さない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しない場合は本剤の投与を直ちに中止し、過敏症を発現した患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を発現した患者には、アバカビル合有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠)を二度と服用しないよう十分指導すること	【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。

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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	(「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)。 (2) B型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中止により、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) (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [特に、本剤の投与に際しては、アバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジ	【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
	コム配合錠)の服用経験を必ず確認し、アバカビルによる過敏症の 既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと(「警告」、 「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)。] (2) 重度の肝障害患者 [アバカビルの血中濃度が上昇することにより、 副作用が発現するおそれがある。]	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)、ブロナンセリン、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) (1) 膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者) [膵炎を再発又は発症する可能性がある(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。] (2) 軽度又は中等度の肝障害患者[アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある(「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。]
	 (3) 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)。] (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照) (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) 	

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、アバカビル又はラミブジンの用量調節が必要な以下の患者には個別のドルテグラビル製剤(テビケイ錠)、アバカビル製剤(ザイアジェン錠)又はラミブジン製剤(エピビル錠)を用いること。なお、ドルテグラビル製剤、アバカビル製剤及びラミブジン製剤の使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を熟読すること。 1) 腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満)を有する患者 [ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。] 2) 軽度又は中等度の肝障害患者 [アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある(「慎重投与」の項参照)。] (2) 本剤の使用にあたっては、患者の CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA量を確認すること。 ・アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与により初回より重篤な再発が認められる。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるので、アバカビルによる過敏症が疑われた患者には、決して再投与しないこと。 ・アバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエブジコム配合錠)を中止した理由を再度検討し、アバカビルと過敏症との関連性が否定できない場合は再投与しないこと。 ・投与中止前に過敏症の主な症状(皮疹、発熱、胃腸症状等)の1つのみが発現していた患者には、本剤の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、必要に応じて入院のもとで投与を行うこと。 ・過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対しても、直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を行うこと。	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、日和見感染症を含む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ので、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シ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)。 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素と併用しないこと。また、コビシ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・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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
/4.1.	, ,	ジソプロキシルフマル酸塩配合錠
使用上の注意	(4) 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、日和見感染症を含む 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ので、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) 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)。 4) アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されている徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)及び呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等が発現した場合は、直ちに担当医に報告し、本剤症を注意するカードは常に携帯すること。また、過敏症を注意製剤(本剤・ボイアジェン錠又はエブジコム配合錠)の再投与により重症で携帯すること。また、過敏症を消費剤(本剤・ザイアジェン錠又はエブジコム配合錠)を服用する際には、必ず担当医に相談すること。担当医又は医療施設を変わる場合には本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えること。 6) 本剤を含む現在の抗 HIV 療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者への 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。 7) 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	(4) 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洗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(マイコパ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。	

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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	(5) アバカビル及びラミブジンを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤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 (全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等)、肝毒性(脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含むが、女性に多く報告されているので、上記の乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常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(「重大な副作用」の項参照)。 (6) 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。 (7) 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(マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。 (8) ラミブジン製剤の投与によりまれに膵炎があらわれることがある。膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症すせることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者)では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。本剤投与中に膵炎を疑わせる重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し、画像診断等による観察を十分行うこと(「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)。 (9) B型及びC型肝炎ウイルス重複感染患者では、ドルテグラビルの投与により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。	(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。 (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、Cmax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。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・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	1	コビシスタット/エムトリ ソプロキシルフマル酸塩配	·
使用上の注意	3. 相互作用 ドルテグラビルは主に UGT1A1 の基質であり、CYP3A4 でもわずかに 代謝される。また、ドルテグラビルは有機カチオントランスポーター2 (OCT2)及び Multidrug and Toxin Extrusion 1(MATE1)を阻害する。 アバカビルは主にアルコールデヒドロゲナーゼ及び UGT2B7 で代謝される。ラミブジンは OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質である (「重要な基本的注意」の項参照)。	2 を有する。 コビシスタット : CYP3A及び一部がCYP2D6で代謝され、CYP3A及び		
		薬剤名等 リファンピシン (リファジン) 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	臨床症状・措置方法 エルビテグラビル及び コビシスタットの血中 濃度が著しく低下する 可能性がある。	機序・危険因子 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。	コビシスタットの 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・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	グラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠 エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/ 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。	コビシスタットの 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	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。			
		(アドシルカ) ブロナンセリン (ロナセン) アゼルニジピン (カルブロック) リバーロキサバン (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。			
		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。			

一般名	ドルテグラビルナ	トリウム・アバカビル硫酸	塩・ラミブジン配合錠	ジソプロキシルフマル酸塩配合錠			
使用上の注意	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)				こ注意すること)		
	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 中濃度を上昇させる。 併用により、ピルシカイニドで 重大な副作用として 重大な副作用と心心 重大な副作用と心心 強力 もされている心心 第の発現及び重無化 があらわれるおそはに 意深く観察すること。	阻害作用により、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。	アミオダル 塩酸塩水 和 ツリン は で で で で で で で で で で で で で で で で で で	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。	
				クロナゼパム エトスクシミド 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 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、患者の状態を注意 して観察することが望ましい。 これら薬剤の血中濃が 上昇する可能性がある。 本剤と併用時にこれら 薬剤を増量い、患者のは 慎重に行いて観察する		

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビ	·硫酸塩・ラミブジン配合錠	エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビバジソプロキシルフマル酸塩配合錠		
使用上の注意	エトラビリン 中で 88% で 88% で 88% で 88% で 88% で 32%、 C で 報の 方 2 次 と 別 と 剤 は ト ル ノ ビ ア ビ ト ル ア ビ ト ル ア ビ ト ル ア ビ ト ル ア ビ ト ル ア ビ ト ル ル ナ リ ド ル か か ま こ ビ プ と の す ト し 書 い ラ 日 必 ア ア 投 ト し 目 あ ア ガ ク 日 タ ル カ と ル ア カ に り ア カ と ル ア カ に で ア ア 投 ド で で ア 投 お と の ア ア 投 ド で が ク ち か か す も と 。	で CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。 場合 ごル/ サース ローゼ リーフ Omg 量で、製剤 2 時		度が上昇する可能性がある。これら高速は、している。 これらは、している は、している はを注が望ましい。 フルチが ジェー では アー では アー では がっている。 日本 では できる は、 している はいる はいる はいる はいる はいる はいる はいる はいる はいる は	CYP3A に対する阻害作

一般名	ドルテグラビルナ	トリウム・アバカビル硫酸	塩・ラミブジン配合錠		コビシスタット/エムトリ ソプロキシルフマル酸塩配	•
使用上の注意	エファビレンツ	ドルテグラビルの血漿中 濃度を Cmax で39%、Ctで75%低下させたとの報告がある。ドルテグラビルとして50 mg を1日2回に増	CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することによ り、ドルテグラビルの	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。	
	ネビラピン	量する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約12時間後に投与すること。		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	
	*L) L)	中濃度を低下させる可能性がある。ドルテグラビルとして 50 mg を1 日 2 回に増量する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与		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)	は、これら薬剤の減量 を考慮すること。 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。	
	ホスアンプレナビ ル/リトナビル	すること。 ドルテグラビルの血漿中 濃度を Cmax で 24%、Cτ で 49%低下させたとの報告があるが、HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者に対しては、	ホスアンプレナビルが CYP3A4 及び UGTIAI を誘導することによ り、ドルテグラビルの 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。	
		用量調節の必要はない。		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。	(64.2)

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠			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	カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール セイヨウオトギリソ	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax で33%、Ctで73%低下させたとの報告がみるしまいたがラビルと増する必要があるの判別を本剤投与の約12時間後に投与すること。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。	CYP3A4 及 び	ダサチニブ水和物 ラパチニブトシル酸 塩水和物 エベデソニド エプレレノントルバプタン トルバリプタン 東化 水素チアピンフマル 酸塩 カルバマゼピン フェノバルビタール	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	コビシスタットの CYP3A に対する阻害 作用が考えられる。 これら薬剤はCYP3A
	ウ(St. John's Wort, セント・ジョーン ズ・ワート) 含有食 品	ドルテグラビルの血漿	UGT1A1 を誘導する ことにより、ドルテ グラビルの代謝が促 進される。 リファンピシンが	フェニトイン	コビシスタットの血中 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性 濃度が上昇する可能性 があるため、他の 変更 を がかん薬等への 考慮すること。	を誘導するため。また、カルバマゼピンの血中濃度上昇は、コビシスタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。
		中 濃 度 を Cmax で 43%、Cτ で 72%低下させたとの報告がある。ドルテグラビルとして 50 mg を 1 日 2 回に増量する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。	CYP3A4 及 び UGT1A1 を誘導する ことにより、ドルテ グラビルの代謝が促 進される。	デキサメタゾン クラリスロマイシン テリスロマイシン	エルビテグラビル及び コビシスタットの血中 濃度が著しく低下する 可能性がある。 これら薬剤及びコビシ スタットの血中濃度が 上昇する可能性があ る。	デキサメタゾンは CYP3Aを誘導するため。 これら薬剤及びコビ シスタットの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・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠			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	多価カチオン (Mg, Al等) 含有製剤 鉄剤、カルシウム	ドルテグラビルの血漿 中 濃 度 を Cmax で 72%、C ₂₄ で 74%低下さ せる。本剤は多価カチ オン含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の 投与が推奨される。 ドルテグラビルの血漿	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、ドルテグラビルの吸収が阻害される。	イトラコナゾール ボリコナゾール 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	エルビテグラビル、コビシ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。 これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 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シスタットのCYP3A 等に対する阻害作用が考えられる。 コビシスタットの CYP3A及びCYP2D6に対する阻害作用が考えられる。
	会有製剤 (サプリメント等)	中 濃 度 を $Cmax$ 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。	を形成することにより、ドルテグラビルの 吸収が阻害される。	メト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。	コビシスタットの CYP2D6に対する阻害 作用が考えられる。
	メトホルミン	メトホルミンの血漿中 濃度をドルテグラビル 50 mg1 日 1 回投与時及 び 1 日 2 回投与時で Cmax でそれぞれ 66% 及び 111%上昇させ	ドルテグラビルの OCT2及びMATE1の阻 害作用により、メトホ ルミンの排出が阻害さ れる可能性がある。	ム マグネシウム/アル	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。 エルビテグラビルの血	機序不明。 エルビテグラビル
	エタノール	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。 アバカビルの代謝はエタノールによる影響を受ける。アバカビルのAUCが約41%増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかったとの報告がある。	アバカビルがアルコー ルデヒドロゲナーゼの 代謝基質として競合す ると考えられている。	ミニウム含有制酸剤	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。	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。

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠			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	メサドン	メサドンのクリアランスが 22%増加したことから、併用する際にはメサドンの増量が必要となる場合があると考えられる。なお、アバカビルの血中動態は臨	機序不明	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。
	スルファメトキサ	床的意義のある影響を 受けなかった (Cmax が 35%減少し、tmax が 1 時間延長したが、 AUC は変化しなかった との報告がある)。 ラミブジンの AUC が	腎臓における排泄がラ	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。	コビシスタット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。
	ゾール・トリメト プリム合剤	43%増加し、全身クリ アランスが 30%、腎ク リアランスが 35%減少 したとの報告がある。	ミブジンとトリメトプ リムで競合すると考え られている。	リファブチン	エルビテグラビル及び コビシスタットの血中 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、コビシスタッ ト150 mg及びリファブ チン150 mgの併用によ
	エムトリシタビン	細胞内におけるエムトリシタビン三リン酸化体が減少し、ラミブジン及びエムトリシタビンの効果が減弱するとの報告がある。	エムトリシタビンにより選択される HIV-1 逆転写酵素遺伝子の耐性変異はラミブジンと同様に M184V/I が主であり、ラミブジンとエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性は類似している。			り、エルビテグラビル とコビシスタットの 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。

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	· ·	´コビシスタット/エムトリ シソプロキシルフマル酸塩酯	
使用上の注意		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、排泄が 遅延し、これら薬剤、 エムトリシタの血中 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・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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
### #################################	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。 (承認時) (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・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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	2) 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明):薬剤性過敏症症候群があらわれることがある。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延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、直ちに投与を中止し、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(「重要な基本的注意」の項参照)。	
	3) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) 及び皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 (頻度不明):中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水泡、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと (「重要な基本的注意」の項参照)。	
	 4) 重篤な血液障害(1%未満):赤芽球療、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等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、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。 5) 膵炎(頻度不明):膵炎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、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。 	
	6) 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) (頻度不明):乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大 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、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 7) 横紋筋融解症(頻度不明):横紋筋融解症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、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・アバ	ベカビル硫酸塩・ラミ	ブジン配合錠	エルビテグラ	•	タット/エムトリシタビン/テノホビル シルフマル酸塩配合錠
使用上の注意	明):ニューロパチー、錯乱状態、痙攣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、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。 9) 心不全(1%未満):心不全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、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。						
	(2) その他の副作用 ^{注)}				乍用があらわれる	ることがあるので、観察を十分に行い、 適切な処置を行うこと。	
		1%以上	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
	精神・神経系	不眠症、頭痛、浮動性めまい、異常な夢、うつ病、傾眠、睡眠障害	錯感覚、不安、嗜 眠	末梢性ニュー ロパチー、感 情障害	精神障害	異常な夢、 不眠症	リセリド血症、食欲亢進 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
	消化器	悪心、下痢、嘔吐、鼓腸、腹部膨満、消化不良、腹部不快感、胃食道逆流性疾患	上腹部痛、腹痛、胃炎	痔核、腹部硬 直	神経系障害	頭痛、浮動性めまい	識、妄想症、不安障害、感情不安定 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
	肝臓		肝炎				眠、運動失調、緊張性頭痛
	皮膚	そう痒症、脱毛症	発疹、ざ瘡、多汗 症、皮膚炎	湿疹、毛包炎	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
	全身症状	疲労、無力症	異常感、熱感、インフルエンザ様疾 患、酩酊感、易刺 激性、乳頭炎	発熱、体温調整障害、疼痛、倦怠感	胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐、鼓腸	消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満、腹部下快感、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

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠			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		食欲減退	体脂肪の再分 布/蓄積 (胸	皮膚及び 皮下組織障害	シップロギ	ルノマル酸塩配合錠 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、
	/h =44		部、体幹部の 脂肪増加、末 梢部、顔面の 脂肪減少、野			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
	代謝及び 栄養障害		牛肩、血清脂 質増加、血糖 増加)、アミ	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
			ラーゼ増加、 高乳酸血症、 脱水	腎及び 尿路障害 一般・全身障	疲労	血尿、蛋白尿、頻尿、腎仙痛、ミクロ アルブミン尿、腎結石症 異常感、無力症、発熱、熱感、易刺激
	耳及び 迷路障害		耳管炎	害及び投与部 位の状態		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、 脂肪織増加
	筋骨格	関節痛、筋肉痛、 筋痙直	筋障害、骨痛	臨床検査 注3)	CK (CPK) 増加、尿中 赤血球陽	
	感染症	鼻炎	敗血症		性、アミラ	加、血中ビリルビン増加、血中尿酸増
	呼吸器	咳嗽	呼吸困難、 口腔咽頭痛、管腹咽頭痛、 一种 专题 中吸 医原染 、 即 要 的 是 是 是 是 是 是 是 是 是 是 是 是 是 是 是 是 是 是		ーゼ増加、 AST (GOT)増加、好中球 数減少	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
			害、上気道の 炎症	その他		勃起不全、しゃっくり、高血圧、ほてり、バーキットリンパ腫、挫傷、薬物 過敏症、回転性めまい、肝損傷、低比
	血液		リンパ球減少 症、リンパ節 症	注 2) エムトリ	シタビン製剤マ	重リポ蛋白増加、体重減少、右脚ブロック、肝炎、鼻炎、糸球体濾過率異常はテノホビル ジゾプロキシルフマル酸塩
	心臓		心筋症	製剤の臨 作用を示	床試験、製造販 した。	売後調査及び自発報告等で報告された副 検査値異常を示した。

一般名	ドルテグラビルナトリウム	・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合鍋	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	臨床検査 注)副作用の頻度については、	ALT増加、AST増加、体型が対象とした海外の制度を対象とした海外の制度を対象としたが対象としたを対象としたが対象としたを対象としたを対象としたを対象としたを対象としたを対象としたを対象としたが対象としたを対象とを対象としたが対象とは対象とは対象とは対象を対象とは対象とは対象とは対象とは対象とは対象とは対象とは対象とは対象とは対象とは	減増減炭血減レホ増リ増レ増酸赤川
	試験成績(ING114467、ING 載した。	113086、ING114915、ING112276)に基づき	記

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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	5. 高齢者への投与 ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジン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。また、動物実験においてドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンに関して次のこと	ジソプロキシルフマル酸塩配合錠 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。 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
	が報告されている。 ドルテグラビル:ラットで胎盤移行が認められている。 アバカビル:動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤通過性であることが示されている。また、動物 (ラットのみ) において、アバカビルの 500 mg/kg/日又はそれ以上の投与量 [臨床用量におけるヒト全身曝露量 (AUC) の約 28 倍] で、胚又は胎児に対する毒性 (胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加)が認められたとの報告がある。 ラミブジン:ラミブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中濃度と同じであることが報告されている。なお、動物実験 (ウサギ) で胎児毒性 (早期の胚死亡数の増加)が報告されている。	(2) 本角が用されるれるではできること。 「エルピアプラビル及びコビシ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、コビシ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。]
	アバカビル/ラミブジン共通:ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。また、非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象と NRTI の子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。]	

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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	(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。[ドルテグラビル:ラットにおいてドルテグラビルが乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。ラミブジン:経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じ (0.5~8.2 µg/mL)であることが報告されている。また、一般に、HIV の乳児への移行を避けるため、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、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 8. 過量投与微候・症状:ドルテグラビルの過量投与によるデータは限られている。臨床試験においてドルテグラビル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。なお、アバカビル、ラミブジン共に急性過量投与による特有の徴候、症状は認められていない。少置: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。ドルテグラビル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。具体的なデータは示されていないが、ラミブジンは透析可能であることから、必要に応じ血液透析を行うことを考慮すること。なお、アバカビルが腹膜透析や血液透析により除去されるかどうかは明らかでない。	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シ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 粉砕時の安定性データは得られていないため、本剤を粉砕して使用しないこと。

た試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及び in vivo 小核試験では陽性を認めた。これらの結果は、in vivo 及び in vitro において、は、	一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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
ラットにおける長期がん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告がある「臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の 21~28 倍。ただし包皮腺(ヒトにおいて該当する器官は存在しない)の腫瘍については約5 倍。」ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上の有益性を十分に検討すること。 (3) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、アバカビルを 2 年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認められた [臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の 7~21 倍の用量]。 (4) 本剤の有効成分の一つであるラミブジンについては、遺伝毒性試験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。また、長期のがん原性試験において落がん性を認めなかったとの報告がある。また、長期のがん原性試験において落がん性を認めなかったとの報告がある。 [ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では 300 μg/mL 以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では 2000 μg/mL 以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量 (AUC)の 10 倍 (マウス)及び 58 倍 (ラット)までの曝露量において、発が人性は認められなかった。]	使用上の注意	(1) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、細菌を用いた試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及び in vivo 小核試験では陽性を認めた。これらの結果は、in vivo 及び in vitro において、本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用を有することを示している。 (2) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、マウス及びラットにおける長期がん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告がある [臨床用量におけるヒト全身曝露量 (AUC)の21~28倍。ただし包皮腺(ヒトにおいて該当する器官は存在しない)の腫瘍については約5倍。]ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上の有益性を十分に検討すること。 (3) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、アバカビルを2年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認められた [臨床用量におけるヒト全身曝露量 (AUC)の7~21倍の用量]。 (4) 本剤の有効成分の一つであるラミブジンについては、遺伝毒性試験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。また、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報告がある。 [ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では300μg/mL以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では2000μg/mL以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量 (AUC)の10倍(マウス)及び58倍(ラット)までの曝露量に	 (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) に及ぼすコビシスタットの影響を検討した。イオへ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ニンクリアランス及び 24 時間内因性クレアチニ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

一般名	ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠	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	(5) 海外で実施されたプロスペクティブ試験 (1956例) において、アバカビルの投与開始前に HLA-B*5701 のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施し HLA-B*5701 保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ 7.8% (66/847)、3.4% (27/803)、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ 2.7% (23/842)、0.0% (0/802)であり、HLA-B*5701 のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する (p<0.0001)ことが示された。また、本試験結果では HLA-B*5701 をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた 66 例中 30 例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症症例 23 例全例が HLA-B*5701 を有していた。日本人における過敏症と HLA-B*5701 保有の関連性については不明であり、HLA-B*5701 の保有率は白人では 5~8%、日本人では 0.1%との報告がある。 (6) 抗 HIV 薬の多剤併用療法を受けている患者を対象に心筋梗塞の発現頻度を調査したプロスペクティブ観察疫学研究において、アバカビルの使用開始から 6ヵ月以内の患者で心筋梗塞のリスクが増加するとの報告があるが、臨床試験の統合解析を実施した結果、対照群と比較してアバカビル投与群の過度な心筋梗塞のリスクは認められなかった。アバカビルと心筋梗塞の関連については、現在のところ結論は出ていない。予防措置として、アバカビルを含む抗 HIV 療法を開始する場合には、冠動脈性心疾患の潜在的リスクを考慮し、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙等の改善可能なすべてのリスク因子を最小化させるための措置をとること。	
参照した 添付文書	_	2014年3月改訂(第3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。

日本標準商品分類番号 87625

規制区分:

抗ウイルス化学療法剤

トリーメク®配合錠

Triumeq[®] Combination Tablets ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠

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

【警告】

(1) 過敏症:

- 1) 海外の臨床試験において、アバカビル投与患者の約 5%に **過敏症**の発現を認めており、まれに致死的となることが 示されている。アバカビルによる過敏症は、通常、アバカビル製剤による治療開始 6 週以内 (中央値 11 日) に発 現するが、その後も継続して観察を十分に行うこと。
- 2) アバカビルによる過敏症では**以下の症状が多臓器及び全身に発現する**。
 - 皮疹
 - ・発熱
 - 胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)
 - 疲労感、倦怠感
 - 呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等

このような症状が発現した場合は、**直ちに担当医に報告**させ、**アパカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止**すること。

- 3) アバカビルによる過敏症が発現した場合には、決してア バカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコ ム配合錠)を再投与しないこと。本製剤の再投与により 数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低 下が発現する可能性及び生命を脅かす可能性がある。
- 4) 呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエン ザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考え られる症状が発現した場合あるいは胸部 X 線像異常(主 に浸潤影を呈し、限局する場合もある)が認められた場 合でも、アパカビルによる過敏症の可能性を考慮し、過 敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、 決して再投与しないこと。
- 5) 患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、アバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠)を二度と服用しないよう十分指導すること(「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)。
- (2) B 型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中 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)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [特に、本剤の投与に際しては、アバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠)の服用経験を必ず確認し、アバカビルによる過敏症の既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと(「警告」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)。]
- (2) 重度の肝障害患者 [アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある (「薬物動態」の項参照)。]

【組成・性状】

1. 組成

成分・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)、ラミブジン 300mg を含有する。
添加物	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、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、黒酸化鉄、三二酸化鉄、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン

2. 性状

本剤は紫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	裏	側面	質量
トリー メク 配合錠	572 Trı	長径:約 22mm 短径:約 11mm		厚さ: 約 7.6mm	1720.8mg

【効能・効果】

HIV 感染症

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 以下のいずれかの HIV 感染症患者に使用すること。
 - 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 薬による治療でウイルス学的抑制が得られていない患者
 - 3. ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの組み合わせ によりウイルス学的抑制が得られている患者
- (2) 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、本剤に切り替えた使用経験はないため、ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンによる治療でウイルス学的抑制が得られている患者以外において、本剤への切り替えは推奨されない。
- (3) インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者に対して、本剤の使用は推奨されない(ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの3成分で治療された経験はない)。
- (4) 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(ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬による治療経験がある場合には、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対する耐性変異を有している可能性がある)。

【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。

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師

- のもとで開始すること。
- (2) 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定 用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてドルテグ ラビル製剤、アバカビル製剤、ラミブジン製剤、又はアバ カビル・ラミブジン製剤を併用投与しないこと。ただし、 本剤とエトラビリン(リトナビルでブーストしたプロテア ーゼ阻害剤と併用投与しない場合)、エファビレンツ、ネ ビラピン、カルバマゼピン又はリファンピシンを併用する 場合には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回投与す る必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。

【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)

- (1) 膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、 膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受け ている患者) [膵炎を再発又は発症する可能性がある(「重要 な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。]
- (2) 軽度又は中等度の肝障害患者 [アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある (「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。]
- (3) 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)。]
- (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、アバカビル又はラミブジンの用量調節が必要な以下の患者には個別のドルテグラビル製剤(テビケイ錠)、アバカビル製剤(ザイアジェン錠)又はラミブジン製剤(エピビル錠)を用いること。なお、ドルテグラビル製剤、アバカビル製剤及びラミブジン製剤の使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を熟読すること。
 - 1) 腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満) を 有する患者 [ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれが ある (「薬物動態」の項参照)。]
 - 2) 軽度又は中等度の肝障害患者 [アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。]
- (2) 本剤の使用にあたっては、患者の CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を確認すること。
- (3) 本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。
 - ・アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与により初回より重篤な再発が認められる。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるので、アバカビルによる過敏症が疑われた患者には、決して再投与しないこと。
 - ・アパカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠)を中止した理由を再度検討し、アパカビルと過敏症との関連性が否定できない場合は再投与しないこと。
 - ・投与中止前に過敏症の主な症状(皮疹、発熱、胃腸症状等)の1つのみが発現していた患者には、本剤の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、必要に応じて入院のもとで投与を行うこと。
 - 過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対して も、直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を 行うこと。
- (4) 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 染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能 性があるので、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) 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)。
- 4) アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されている徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)及び呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等が発現した場合は、直ちに担当医に報告し、本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。また、過敏症を注意するカードは常に携帯すること。
- 5) アバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠)の再投与により重症又は致死的な過敏症が数時間以内に発現する可能性がある。したがって、本剤の服用を中断した後に再びアバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠)を服用する際には、必ず担当医に相談すること。担当医又は医療施設を変わる場合には本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えること。
- 6) 本剤を含む現在の抗 HIV 療法が、性的接触又は血液汚染を 介した他者への 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。
- 7) 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。
- (5) アバカビル及びラミブジンを含むヌクレオシド系逆転写酵素 阻害剤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(全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障 害、呼吸困難、頻呼吸等)、肝毒性(脂肪沈着による重度の 肝腫大、脂肪肝を含む)が、女性に多く報告されているので、 上記の乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検 査値異常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(「重大な副作用」の項参照)。
- (6) 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。
- (7) 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(マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- (8) ラミブジン製剤の投与によりまれに膵炎があらわれることがある。 膵炎を発症する可能性のある患者 (膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者)では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。本剤投与中に膵炎を疑わせる重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し、画像診断等による観察を十分行うこと(「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)。
- (9) B 型及び C 型肝炎ウイルス重複感染患者では、ドルテグラビルの投与により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

ドルテグラビルは主に UGT1A1 の基質であり、CYP3A4 でもわずかに代謝される。また、ドルテグラビルは有機カチオントランスポーター2 (OCT2) 及び Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1)を阻害する。アバカビルは主にアルコールデヒドロゲナーゼ及びUGT2B7 で代謝される。ラミブジンは OCT2、MATE1 及びMATE2-K の基質である(「重要な基本的注意」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	薬剤名等臨床症状・措置方法	
ピルシカイニ	ピルシカイニドの血漿	ドルテグラビルの

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序·危険因子
ř	中濃度を上昇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	OCT2 及び MATEI の阻害作用によ り、ビルシカイニ ドの排出が阻害さ れる可能性があ
	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。	S.
エトラビリン	ドルテグラビルの血漿中濃で Cmax で 52%、Cr 88%低下の 52%、Cr 88%低下ので 52%、Co 報告の報子で 88%低下ので 10 を 10	これらの薬剤が CYP3A4 及 び UGTIAI を誘導す ることにより、ド ルテグラビルの代 謝が促進される。
エファビレンツ	ドルテグラビルの血漿 中濃度を Cmax で 39%、Cr で 75%低下させたとの報告がある ²⁾ 。ドルテグラビルとして 50mgを1日2回に増量する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約12時間後に投与すること。	
ネビラピン	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。ドルテグ ラビルとして 50mg を1 日 2 回に増量する必要 があるので、ドルテグ ラビル製剤を本剤投与 の約 12 時間後に投与す ること。	
ホスアンプレ ナビル/リトナ ビル	ドルテグラビルの血漿 中濃度を Cmax で 24%、Ctで 49%低下させたとの報告がある ³⁾ が、HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者に対しては、 用量調節の必要はない。	ホスアンプレナビ ルが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導す ることにより、ド ルテグラビルの代 謝が促進される。
カルバマゼピン	ドルテグラビルの血漿 中濃度を Cmax で 33%、Ct で 73%低下さ せたとの報告がある 4)。ドルテグラビルとし て 50mg を 1 日 2 回に	カルバマゼピンが CYP3A4 及 び UGT1A1 を誘導す ることにより、ド ルテグラビルの代 謝が促進される。

増量する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。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。	これらの薬剤並び にセイヨウオトギ リソウが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘
剤を本剤投与の約 12 時間後に投与すること。 ドルテグラビルの血漿 中濃度を低下させる可	にセイヨウオトギ リソウが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘
ドルテグラビルの血漿 中濃度を低下させる可	にセイヨウオトギ リソウが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘
中濃度を低下させる可	にセイヨウオトギ リソウが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘
	リソウが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘
	導することによ り、ドルテグラビ
	ルの代謝が促進さ
	れる。
ドルテグラビルの血將	リファンピシンが
中濃度を Cmax で	CYP3A4 及 び
43%、Ct で 72%低下さ	UGT1A1 を誘導す
	ることにより、ド ルテグラビルの代
て 50mg を 1 日 2 回に	謝が促進される。
増量する必要があるの	
間後に投与すること。	
	これらの多価カチ オンと錯体を形成
	することにより、
せる 6。本剤は多価カ	ドルテグラビルの
	吸収が阻害され
	る。
ドルテグラビルの血漿	鉄、カルシウムと
	錯体を形成するこ とにより、ドルテ
	グラビルの吸収が
摂取する場合を除き、	阻害される。
与が推奨される。	
	ドルテグラビルの OCT2 及び MATE1
50 mg1 日 1 回投与時及	の阻害作用によ
び 1 日 2 回投与時で	り、メトホルミン
	の排出が阻害され る可能性がある。
7)。特に併用療法の開始	9 1110 EV 02 9 9
時及び終了時は、注意	
深く観祭すること。 アバカビルの代謝はエ	アバカビルがアル
タノールによる影響を	コールデヒドロゲ
-	ナーゼの代謝基質 として競合すると
AUC か約 41% 増加したが、エタノールの代謝	考えられている。
は影響を受けなかった	_
	機序不明
スが 22%増加したこと	1947 I 77 I
から、併用する際には	
えられる。なお、アバ	
カビルの血中動態は臨	
が 35%減少し、tmax が	
1 時間延長したが、	
ラミブジンの AUC が	腎臓における排泄
	43%、 Cr 72%低的に言語を記して 72%低的に言語を記して 72%低的に 72%低的 72% 12% 12% 12% 12% 12% 12% 12% 12% 12% 1

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序·危険因子
キサゾール・	43%増加し、全身クリ	がラミブジンとト
トリメトプリ	アランスが 30%、腎ク	リメトプリムで競
ム合剤	リアランスが 35%減少	合すると考えられ
	したとの報告がある。	ている。
エムトリシタ	細胞内におけるエムト	エムトリシタビン
ビン	リシタビン三リン酸化	により選択される
	体が減少し、ラミブジ	HIV-1 逆転写酵素
	ン及びエムトリシタビ	遺伝子の耐性変異
	ンの効果が減弱すると	はラミブジンと同
	の報告がある。	様に M184V/I が主
		であり、ラミブジ
		ンとエムトリシタ
		ビンの薬剤耐性を
		含むウイルス学的
		特性は類似してい
		る。

4. 副作用

海外の臨床試験 (ING114467、ING113086、ING114915、ING112276) において、抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象として、ドルテグラビル 50mg 及びアバカビル/ラミブジン (600/300mg) を併用投与した場合の副作用は 40% (679 例中 274例) に認められ、主な副作用は悪心 (12%) 、不眠症 (7%)、頭痛 (6%) 及び浮動性めまい (6%) であった。

(1) 重大な副作用^{注)}

1)過敏症(頻度不明):アバカビルの投与により発熱又は皮疹を伴う 多臓器及び全身性の過敏症があらわれることがあるので、観察 を十分に行い、以下に示すような徴候又は症状があらわれた場 合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重要 な基本的注意」の項参照)。

皮膚:皮疹* (通常、斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹)、

多形紅斑

消化器:嘔気*、嘔吐*、下痢*、腹痛*、口腔潰瘍

呼吸器:呼吸困難*、咳*、咽頭痛、急性呼吸促迫症候群、

呼吸不全

精神神経系:頭痛*、感覚異常

血液:リンパ球減少

肝臓: 肝機能検査値異常* (AST (GOT) 、ALT (GPT) 等

の上昇)、肝不全

筋骨格:筋痛*、筋変性(横紋筋融解、筋萎縮等)、関節痛、

CK (CPK) 上昇

泌尿器:クレアチニン上昇、腎不全

眼:結膜炎

その他:発熱*、嗜眠*、倦怠感*、疲労感*、浮腫、リンパ

節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー

*アバカビルによる過敏症発現患者のうち 10%以上にみられ た症状

- 2) 薬剤性過敏症症候群(頻度不明):薬剤性過敏症症候群があらわれることがある。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延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、直ちに投与を中止し、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(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 3) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) 及び皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅 斑(頻度不明):中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多 形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、 眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や 粘膜の水泡、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認 められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと (「重要な基本的注意」の項参照)。
- 4) **重篤な血液障害**(1%未満):赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等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、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。

- 5) **膵炎**(頻度不明): 膵炎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、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。
- 6) 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) (頻度不明):乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫 大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、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。
- 7) **横紋筋融解症**(頻度不明): 横紋筋融解症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、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。
- 8) ニューロパチー(頻度不明)、錯乱状態(1%未満)、痙攣(頻度 不明):ニューロパチー、錯乱状態、痙攣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、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。
- 9) 心不全(1%未満):心不全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、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。

(2) その他の副作用注

2) その他の副作用 1%以上		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	不痛め常っ眠寒症浮い夢、眠症浮い夢、眠寒な病、寒の寒の寒の寒を寒を寒を寒を寒を寒を寒を寒を寒を寒を寒を寒を寒を寒を寒を寒を寒	錯感覚、不安、嗜眠	末梢性ニュ ーロパチ ー、感情障 害
消化器	悪痢鼓膨不不食疾心、嗎、、 那化部胃性 心、感、 感逆 水水水 水水	上腹部痛、腹痛、胃炎	痔核、腹部 硬直
肝臓		肝炎	
皮膚	そう痒症、 脱毛症	発疹、ざ瘡、多汗 症、皮膚炎	湿疹、毛包炎
全身症状	疲労、無力症	異常感、熱感、イン フルエンザ様疾患、 酩酊感、易刺激性、 乳頭炎	発熱、体温 調整障害、 疼痛、倦怠 感
代謝及び栄養障害		食欲減退	体分(幹増部脂野清加加ラ加血医胎 布胸部加、肪牛脂、)一、症然的 が に
耳及び 迷路障害			耳管炎
筋骨格		関節痛、筋肉痛、筋 痙直	筋障害、骨痛
感染症		鼻炎	敗血症
呼吸器		咳嗽	呼吸困難、 口 腔 咽 頭 痛、管支炎、 副鼻腔炎、

	1%以上	1%未満	頻度不明
			呼吸障害、
			上気道の炎
			症
			リンパ球減
血液			少症、リン
			パ節症
心臓			心筋症
		ALT 増加、AST 増	体重減少、
		加、血中ビリルビン	血中ブドウ
		増加、血中クレアチ	糖減少、総
		ニン増加、肝機能検	蛋白増加、
		査異常、血中ブドウ	総蛋白減
		糖増加	少、血中重
			炭酸塩増
			加、血中重
			炭酸塩減
			少、血中ク
臨床検査			レアチンホ
四			スホキナー
			ゼ増加、血
			中トリグリ
			セリド増
			加、血中コ
			レステロー
			ル増加、血
			中尿酸增
			加、平均赤
			血球容積増
			加

注)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 (ING114467、ING113086、ING114915、ING112276)に基づき記載した。

5. 高齢者への投与

ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジン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。また、動物実験においてドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンに関して次のことが報告されている。

ドルテグラビル: ラットで胎盤移行が認められている ⁹。 アバカビル: 動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤 通過性であることが示されている。また、動物 (ラットのみ) において、アバカビルの 500mg/kg/日又はそれ以上の投与量 [臨床用量におけるヒト全身曝露量 (AUC) の約 28 倍] で、 胚又は胎児に対する毒性 (胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、 体重減少、死産の増加) が認められたとの報告がある。

ラミブジン: ラミブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清 中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中濃度 と同じであることが報告されている。なお、動物実験(ウサギ) で胎児毒性(早期の胚死亡数の増加)が報告されている。

アバカビル/ラミブジン共通:ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。また、非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象と NRTI の子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。]

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。 [ドルテグラビル:ラットにおいてドルテグラビルが乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される 9。アバカビル:ラットにおいてアバカビル及びその代謝物が乳汁中に移行することが報告されており 10、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。ラミブジン:経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じ (0.5~

8.2 μ g/mL)であることが報告されている 11)。また、一般に、 HIV の乳児への移行を避けるため、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、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候・症状:ドルテグラビルの過量投与によるデータは限られている。臨床試験においてドルテグラビル 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。なお、アバカビル、ラミブジン共に急性過量投与による特有の徴候、症状は認められていない。

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。ドルテグラビル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。具体的なデータは示されていないが、ラミブジンは透析可能であることから、必要に応じ血液透析を行うことを考慮すること。なお、アバカビルが腹膜透析や血液透析により除去されるかどうかは明らかでない。

9. その他の注意

- (1) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、細菌を用いた試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及び in vivo 小核試験では陽性を認めた。これらの結果は、in vivo 及び in vitro において、本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用を有することを示している。
- (2) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、マウス及びラットにおける長期がん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告がある [臨床用量におけるヒト全身曝露量 (AUC) の21~28 倍。ただし包皮腺(ヒトにおいて該当する器官は存在しない)の腫瘍については約5倍。]ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上の有益性を十分に検討すること。
- (3) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、アバカビルを2年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認められた [臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の7~21倍の用量]。
- (4) 本剤の有効成分の一つであるラミブジンについては、遺伝毒性 試験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。 また、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったと の報告がある。 [ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 では 300μg/mL 以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然 変異試験では 2000μg/mL 以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト 全身曝露量 (AUC) の 10 倍 (マウス) 及び 58 倍 (ラット) までの曝露量において、発がん性は認められなかった。]
- (5) 海外で実施されたプロスペクティブ試験 (1956 例) において、アバカビルの投与開始前に HLA-B*5701 のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施し HLA-B*5701 保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ 7.8% (66/847) 3.4% (27/803)、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ 2.7% (23/842)、0.0% (0/802)であり、HLA-B*5701のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する (p<0.0001)ことが示された。また、本試験結果では HLA-B*5701をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた 66 例中 30 例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症症例 23 例全例が HLA-B*5701 を有していた。

日本人における過敏症と HLA-B*5701 保有の関連性については不明であり、HLA-B*5701 の保有率は白人では 5~8%、日本人では 0.1%との報告がある。

(6) 抗 HIV 薬の多剤併用療法を受けている患者を対象に心筋梗塞の発現頻度を調査したプロスペクティブ観察疫学研究において、アバカビルの使用開始から6ヵ月以内の患者で心筋梗塞のリスクが増加するとの報告があるが、臨床試験の統合解析を実施した結果、対照群と比較してアバカビル投与群の過度な心筋梗塞のリスクは認められなかった。アバカビルと心筋梗塞の関連に

ついては、現在のところ結論は出ていない。予防措置として、 アバカビルを含む抗 HIV 療法を開始する場合には、冠動脈性 心疾患の潜在的リスクを考慮し、高血圧、高脂血症、糖尿病、 喫煙等の改善可能なすべてのリスク因子を最小化させるための 措置をとること。

【薬物動態】

〈日本人における成績〉

1. ドルテグラビルナトリウム単独投与での成績 12)

日本人健康成人男性(6 例)及び女性(4 例)にドルテグラビル製剤 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-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。

表-1 日本人健康成人にドルテグラビル製剤 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熊パラメータ

- 4			214111		
	Cmax	Tmax	AUC_{0-inf}	t _{1/2}	C ₂₄
	$(\mu g/mL)$	(h)	(μg·h/mL)	(h)	$(\mu g/mL)$
	2.37±1.23	3.0 (2.0-4.0)	47.7±24.6	14.7±1.56	0.73±0.36

平均值±標準偏差 (n=10)、Tmax:中央値(範囲)

2. アバカビル・ラミブジン製剤での成績 13)

アバカビル・ラミブジン製剤を空腹時単回投与したときのアバカビル、ラミブジンの薬物動態パラメータを表-2に示す。

表-2 アバカビル・ラミブジン製剤を単回投与した時の薬物動態パ ラメータ

	Cmax	AUC_{last}	$AUC_{0-\tau}$	Tmax*	t _{1/2}
	(μg/mL)	(h·μg/mL)	(h·μg/mL)	(h)	(h)
アバカビル	5.68	12.56	12.89	1.00	1.50
	(2.04)	(4.01)	(4.22)	(0.50-1.03)	(0.16)
ラミブジン	3.58	13.81	16.30	2.00	2.49
	(0.61)	(3.56)	(5.058)	(1.00-3.00)	(0.55)

n=9、平均值±標準偏差、*中央値(最小値-最大値)

〈外国人における成績〉

1. 本剤投与時の成績 14)

外国人健康成人 (62 例) に本剤を空腹時に単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの薬物動態パラメータを表-3に示す。

表-3 本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	AUC _{0-inf} (h·μg/mL)	AUC _{0-t} (h·μg/mL)	Tmax* (h)	t _{1/2} (h)
ドルテグラ	2.53	42.12	42.75	3.00	13.00
ビル	(0.70)	(15.41)	(13.15)	(1.0-8.0)	(2.72)
アバカビル	4.13	14.35	14.32	2.00	2.69
	(0.95)	(3.54)	(3.53)	(0.5-3.0)	(0.84)
ラミブジン	2.20	13.13	12.70	3.00	16.28
	(0.64)	(3.22)	(3.24)	(1.0-5.0)	(7.69)

n=62、平均值±標準偏差、*中央值(最小值-最大值)

1. 吸収

(1) ドルテグラビルナトリウム単独投与での成績 15)~17)

ドルテグラビル製剤は経口投与により速やかに吸収され、投与後約 $2\sim3$ 時間で最高血漿中濃度に達した。ドルテグラビル製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、 $2\sim100$ mg の範囲では投与量増加の割合を下回って増加した $^{15), 16}$ が、 $25\sim50$ mg の範囲では投与量にほぼ比例して増加した 17 。

(2) アバカビル硫酸塩単独投与での成績 18)-20)

HIV 感染症患者(12 例)を対象にアバカビル製剤 100、300、600、900、1200mg を単回経口投与した場合、Cmax 及び AUC_0 . imf は投与量に依存して上昇した。未変化体の血漿中濃度は投与約 1.5 時間後に最高濃度に達し、消失半減期は約 1.5 時間であった 18)。

一方、HIV 感染症患者(20 例)を対象にアバカビル製剤 300mg を 1 日 2 回投与した場合の定常状態における Cmax は約 3μg/mL、12 時間までの AUC は約 6μg・h/mL であった 19)。また、生物学的利用率は約 83%であった 20 。

また、HIV 感染症患者 (27 例) を対象にアバカビル製剤 600mg 1 日 1 回投与時とアバカビル製剤 300mg 1 日 2 回投与時の定常状態における薬物動態パラメータを比較した結果、細胞

内カルボビル三リン酸の曝露は、アバカビル製剤 600mg 1日1 回投与時の方が大きく、 $AUC_{0.24}$ 、Cmax 及び $C\tau$ がそれぞれ 32%、99%及び 18%増加した。

(3) ラミブジン単独投与での成績^{21,22)}

成人 HIV 感染者に 2mg/kg を 1 日 2 回 15 日間経口投与したとき、初回投与時では投与 1.5 時間後に最高血中濃度の 1.5 μ g/mL に達し、半減期は 2.6 時間であり、15 日間投与後では血中濃度は定常状態に達し、最高血中濃度は 1.9 μ g/mL であった。また、成人 HIV 感染者に $0.25\sim8$ mg/kg を単回経口投与したときの生物学的利用率は約 82%であった。

2. 分布

(1) ドルテグラビルナトリウム単独投与での成績 23)~25)

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) 23 。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 $0.441\sim0.535$ 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 の基質である 24 , 25 。血漿中ドルテグラビルの遊離分画は健康成人で約 $0.2\sim1.1\%$ 、中等度の肝機能障害患者で約 $0.4\sim0.5\%$ 、重度の腎機能障害患者で約 $0.8\sim1.0\%$ 、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。ドルテグラビル製剤 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。健康成人女性にドルテグラビル製剤 50mg/日を 5~7 日間経口投与した時の子宮頸膣液、子宮頸部組織及び膣組織におけるドルテグラビルの AUC は定常状態での血漿中ドルテグラビルの AUC の6~10%であった。また、健康成人男性にドルテグラビル製剤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の AUC は定常状態での血漿中ドルテグラビルの AUC の7及び 17%であった。

(2) アバカビル硫酸塩単独投与での成績 10), 20), 26)

HIV 感染症患者 (6 例) を対象にアバカビルを 150mg 静脈内投与したときの見かけの分布容積は約 0.86L/kg であり、広く組織に分布することが示唆された $^{10,20)}$ 。

アバカビルは $10\mu g/mL$ までの添加濃度範囲で、ヒト血漿タンパク結合率は 49%と一定であった。また、血液及び血漿中放射能濃度が同じであったことから、本薬は血球に直ちに分布することが示された 10 。

HIV 感染症患者におけるアバカビルの脳脊髄液(CSF)への移行は良好で、血漿中 AUC に対する CSF 中 AUC の比は $30\sim44\%$ であった $^{10,\ 26)}$ 。アバカビル 600mg 1 日 2 回投与時の最高 濃度の実測値は IC_{50} ($0.08\mu g/mL$ あるいは $0.26\mu M$)の 9 倍であった 10)。

(3) ラミブジン単独投与での成績 27)

成人 HIV 感染者に $4\sim10$ mg/kg を 1 日 2 回 2 週間以上反復経口 投与したとき、投与 2 時間後の脳脊髄液中濃度は血中濃度の約 6%であった 27 。

3. 代謝・排泄

(1) ドルテグラビルナトリウム単独投与での成績 28)~31)

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 28 。また、ドルテグラビルは CYP3A でわずかに代謝され 29)、健康成人に 14 C-ドルテグラビル 14 C-ドルテグラビル 20 mg(懸濁液)を単回経口投与した時の総投与量の約 $^{9.7}$ %が酸化的代謝物として尿糞中に回収された。

健康成人にドルテグラビル 20mg を単回経口投与した時の主な排泄経路は糞であり、経口投与量の 53%が未変化体として糞中に排泄された。また、尿中には経口投与量の 31%が排泄され、その内訳は 18.9%がエーテル型グルクロン酸抱合体、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。In vitro において、ドルテグラビルはヒト有機アニオントランスポーター1(OAT1)、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した輸送を阻害した(IC_{50} : それぞれ 2.12、1.97、1.93、6.34 及び 24.8 μ M) 30,31 。

(2) アバカビル硫酸塩単独投与での成績 10), 26), 32)

ヒトにおける主要代謝物は、 5^{1} -カルボン酸体及び 5^{1} -グルクロン酸抱合体であった 26 。ヒト肝由来試料を用いた in vitro 試験から、アバカビルは肝可溶性画分により酸化的代謝を受け 5^{1} -カルボン酸体を生成したが、肝ミクロソーム画分ではアバカビルの酸化的代謝は起こらなかった。アバカビルの酸化代謝にはチトクローム P-450 ではなく、アルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼ系が関与していた。なお、これらの代謝物には抗ウイルス活性はなかった。また、ヒト UGT 発現系を用いた in vitro 試験において、アバカビルは UGT2B7 でのみ代謝された 32)。

さらに、ヒト肝ミクロゾームを用いた in vitro 試験において、臨床使用量での血漿中濃度ではチトクローム P-450 分子種 CYP2D6、2C9 及び 3A4 を阻害しないことが示唆された 10 。 アバカビルは細胞内で活性代謝物であるカルボビル三リン酸に代謝される。HIV 感染症患者(20 例)にアバカビル 300mg 1日 2 回投与した時の定常状態における細胞内カルボビル三リン酸の半減期は 20.6 時間であった。

HIV 感染症患者 (6 例) を対象に 14 C 標識アバカビル 600mg を 単回経口投与後、薬物体内動態を検討した。総放射能の約 99% が排泄され、主な排泄経路は尿 (約 83%) であり、糞中には約 16%排泄された。尿中に排泄された放射能の約 1%は未変化体であり、約 30%が 5 -カルボン酸体、約 36%が 5 -グルクロン酸 抱合体であった 26 。

(3) ラミブジン単独投与での成績 33)-35)

ヒトでの主代謝体はトランス-スルホキシド体(1-[(2*R*,5*S*)-trans-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-3-oxide-5-yl]cytosine) であった。成人 HIV 感染者に 2mg/kg を経口投与したとき、投与後12 時間尿中にトランス-スルホキシド体が投与量の 5.2%存在した

また、血中濃度が定常状態での未変化体排泄率は約73%であり、 腎排泄がラミブジンの体内からの除去の主要な経路であること が示された³³⁾。

In vitro において、ラミブジンは OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質である $^{34),35)}$ 。

4. 生物学的同等性

健康成人 62 例に、本剤 1 錠、ドルテグラビル製剤(ドルテグラビル 50mg を含有する製剤)及びアバカビル・ラミブジン製剤(アバカビル 600mg 及びラミブジン 300mg を含有する製剤)各 1 錠を空腹時に単回経口投与し、生物学的同等性を評価した。本剤投与時とドルテグラビル製剤及びアバカビル・ラミブジン製剤の併用投与時のドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの AUC_{0-t} AUC_{0-inf} AUC_{0-

5. 食事の影響

健康成人 12 例に、高脂肪食(869kcal、53%が脂肪由来)摂取後に本剤を経口投与したとき、空腹時投与時と比較して、ドルテグラビルの AUC_{0-inf} 及び Cmax がそれぞれ 48 及び 37%増加した。また、ラミブジンの AUC_{0-inf} 及び Cmax、アバカビルの AUC_{0-inf} に変化は認められなかったが、アバカビルの Cmax は 23%低下した。

6. 小児等への投与

小児患者における本剤の薬物動態は確立していない。 12 歳以上 18 歳未満の小児患者におけるドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの薬物動態は成人と同様であった。

7. 腎機能障害患者

(1) ドルテグラビルナトリウム単独投与での成績 36)

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)を有する患者にドルテグラビル製剤 50mgを単回経口投与した。その結果、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ドルテグラビル製剤の用量調節を行う必要はない。なお、透析患者でのドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

(2) アバカビル硫酸塩単独投与での成績 37)

腎疾患患者 (GFR: <10mL/min) におけるアバカビルの薬物動態は、腎機能が正常な患者の薬物動態と同様であった。

(3) ラミブジン単独投与での成績 38)

腎機能の低下した HIV 患者にラミブジンを 300mg 単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランスの低下につれて AUC 及び最高血中濃度が増加し、半減期が延長し、見かけの全身クリアランスが減少した。

8. 肝機能障害患者

(1) ドルテグラビルナトリウム単独投与での成績 39)

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)を有する患者にドル テグラビル製剤 50mg を単回経口投与した。その結果、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ドルテグラビル製剤の 用量調節の必要はない。なお、重度の肝機能障害患者でのドル テグラビルの薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

(2) アバカビル硫酸塩単独投与での成績 40)

軽度の肝障害 (Child-Pugh 分類の合計点数:5) を有する HIV 感染症患者におけるアバカビルの薬物動態を検討した結果、AUC 及び消失半減期は肝障害を有さない HIV 感染症患者のそれぞれ 1.89 倍及び 1.58 倍であった。代謝物の体内消失速度にも変化が認められたが、AUC は肝障害による影響を受けなかった。なお、これら患者に対する推奨投与量は明らかでない。

(3) ラミブジン単独投与での成績 ⁴¹⁾

中等度及び重度の肝障害を有する患者における成績より、ラミブジンの薬物動態は、肝障害によって重大な影響を受けないことが示されている。

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。

アバカビル及びラミブジンに対しても、性別は臨床的な影響を 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。

アバカビル及びラミブジンに対しても、人種は臨床的な影響を 及ぼさなかった。

(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ドルテグラビル製剤投与時の薬物動態データは限られている。

アバカビル及びラミブジンに対して、B型肝炎及びC型肝炎ウイルス重複感染が薬物動態に及ぼす影響については検討されていない。

10. 相互作用

(1) ドルテグラビルナトリウム単独投与での成績 ドルテグラビル製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-4 及び表-5 に示す。

表-4 併用薬剤の薬物動態に及ぼすドルテグラビルの影響

双-4							
併用薬剤及び用量	ドルテグ ラビル製 剤の用量	例数	ドルテグラビル製剤併用時/非併用時 用薬剤の薬物動態パラメータの幾何 比 (90%信頼区間);影響なし=1.				
	別の川里		Cτ 又は C ₂₄	AUC	Cmax		
エチニルエストラ ジオール 0.035mg	50mg 1 目 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 目 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 目 1 回	10	_	0.95 (0.79, 1.15)	_		
Norelgestromin	50mg	15	0.93 (0.85, 1.03)	0.98 (0.91, 1.04)	0.89 (0.82, 0.97)		

(国内未発売)	1日2回				
0.25mg					
リルピビリン	50mg	16	1.21	1.06	1.10
25mg 1 ∃ 1 回	1日1回	10	(1.07, 1.38)	(0.98, 1.16)	(0.99, 1.22)
テノホビル	50mg	15	1.19	1.12	1.09
300mg 1 ∃ 1 回	1日1回	13	(1.04, 1.35)	(1.01, 1.24)	(0.97, 1.23)
メトホルミン	50mg	14	_	1.79	1.66
500mg 1 目 2 回	1日1回	14	_	(1.65, 1.93)	(1.53, 1.81)
メトホルミン	50mg	14		2.45	2.11
500mg 1 目 2 回	1日2回	14		(2.25, 2.66)	(1.91, 2.33)

表-5 ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

表-5 ドルテク	/ / [/////	架彻	期 忠 に 及 は	す併用楽剤の	プシ音
併用薬剤及び用量	ドルテグ ラビル製 剤の用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビハ 薬物動態パラメータの幾何平均比 (90% 頼区間);影響なし= 1.00		
	月10万円里		Cτ 又は C ₂₄	AUC	Cmax
アタザナビル	30mg		2.80	1.91	1.50
400mg	1日1回	12	(2.52, 3.11)	(1.80, 2.02)	(1.40, 1.59)
1日1回	THIE		(2.32, 3.11)	(1.00, 2.02)	(1.40, 1.57)
アタザナビル/リト					
ナビル	30mg	12	2.21	1.62	1.33
300/100mg	1日1回	12	(1.97, 2.47)	(1.50, 1.74)	(1.25, 1.42)
1日1回					
テノホビル	50		0.00	4.04	0.05
300mg	50mg	15	0.92	1.01	0.97
1日1回	1日1回		(0.82, 1.04)	(0.91, 1.11)	(0.87, 1.08)
ダルナビル/リトナ					
ビル	30mg	15	0.62	0.78	0.89
600/100mg	1日1回		(0.56, 0.69)	(0.72, 0.85)	(0.83, 0.97)
エファビレンツ					
600mg	50mg	12	0.25	0.43	0.61
1日1回	1日1回	12	(0.18, 0.34)	(0.35, 0.54)	(0.51, 0.73)
エトラビリン		-			
	50mg	1.5	0.12	0.29	0.48
200mg	1日1回	15	(0.09, 0.16)	(0.26, 0.34)	(0.43, 0.54)
1日2回		-			
エトラビリン+ダル	50	l		0.5-	0
ナビル/リトナビル	50mg	9	0.63	0.75	0.88
200mg+600/100mg	1日1回	_	(0.52, 0.76)	(0.69, 0.81)	(0.78, 1.00)
1 日 2 回					
ホスアンプレナビル		1			
/リトナビル	50mg	12	0.51	0.65	0.76
700mg/100mg	1日1回	12	(0.41, 0.63)	(0.54, 0.78)	(0.63, 0.92)
1 日 2 回					
ロピナビル/リトナ					
ビル	30mg		0.94	0.97	1.00
400/100mg	1日1回	15	(0.85, 1.05)	(0.91, 1.04)	(0.94, 1.07)
1 日 2 回			(0.00, 1.00)	(01,21,1101)	(0.2.1, 2.07)
乾燥水酸化アルミニ					
ウムゲル/水酸化マ	50mg		0.26	0.26	0.20
	単回	16	(0.21, 0.31)	(0.22, 0.32)	0.28
グネシウム	- 単四		(0.21, 0.31)	(0.22, 0.32)	(0.23, 0.33)
20 mL		-			
乾燥水酸化アルミニ					
ウムゲル/水酸化マ	50mg		0.70	0.74	0.82
グネシウム	単回	16	(0.58, 0.85)	(0.62, 0.90)	(0.69, 0.98)
20 mL	' -		(0.00)	(0.00_, 0.00)	(0.02, 0.20)
投与後2時間					
総合ビタミン剤	50mg	16	0.68	0.67	0.65
1錠 1日1回	単回	10	(0.56, 0.82)	(0.55, 0.81)	(0.54, 0.77)
オメプラゾール	50mg	12	0.95	0.97	0.92
40mg 1 目 1 回	単回	12	(0.75, 1.21)	(0.78, 1.20)	(0.75, 1.11)
prednisone			` ' /	/	, , ,
(国内未発売)	50mg	1	1.17	1.11	1.06
60mg 1日1回	1日1回	12	(1.06, 1.28)	(1.03, 1.20)	(0.99, 1.14)
(漸減)		1	(1.00, 1.20)	(1.05, 1.20)	(0.77, 1.17)
	50ma	-			
リファンピシン ª	50mg	11	0.28	0.46	0.57
600mg 1 目 1 回	1日2回	11	(0.23, 0.34)	(0.38, 0.55)	(0.49, 0.65)
		-			
リファンピシン ^b	50mg	11	1.22	1.33	1.18
600mg 1 目 1 回	1日2回	11	(1.01, 1.48)	(1.15, 1.53)	(1.03, 1.37)
		<u> </u>			
リファブチン	50mg	9	0.70	0.95	1.16
300mg 1 目 1 回	1日1回	Ĺ	(0.57, 0.87)	(0.82, 1.10)	(0.98, 1.37)
リルピビリン	50mg	16	1.22	1.12	1.13
25mg 1 目 1 回	1日1回	10	(1.15, 1.30)	(1.05, 1.19)	(1.06, 1.21)
Tipranavir (国内未発	I				
売)/リトナビル	50mg	1.4	0.24	0.41	0.54
500/200mg	1日1回	14	(0.21, 0.27)	(0.38, 0.44)	(0.50, 0.57)
1日2回		l			
テラプレビル	50mg		1.37	1.25	1.19
750mg 8時間ごと	1日1回	15	(1.29, 1.45)	(1.20, 1.31)	(1.11, 1.26)
Boceprevir		 	(1.2), 1.70)	(1.20, 1.51)	(, 1.20)
	50mg	12	1.08	1.07	1.05
(国内未発売)	1日1回	13	(0.91, 1.28)	(0.95, 1.20)	(0.96, 1.15)
800mg 8時間ごと		<u> </u>			
カルバマゼピン	50mg	14	0.27	0.51	0.67
300mg 1 ∃ 2 回	1日1回	<u> </u>	(0.24, 0.31)	(0.48, 0.55)	(0.61, 0.73)

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

(2) アバカビル硫酸塩単独投与での成績 8),42)

アバカビルの主要代謝酵素であるアルコールデヒドロゲナーゼ /アルデヒドデヒドロゲナーゼ系への阻害効果を in vitro 試験に おいて検討した結果、アバカビル自身、これらの酵素を阻害し なかった。

ヒト肝スライスを用いた in vitro 試験において、HIV プロテアー ゼ阻害剤であるアンプレナビルはアバカビルの代謝を阻害しな

アバカビルの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響を表-6 に、併用 薬剤の薬物動態に及ぼすアバカビルの影響を表-7に示す。

表-6 アバカビルの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

表 6 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7					
併用薬剤 及び用量	アバカビル 製剤の用量	例数	アバカビル併用時/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		
			CLss/F	AUC	Cmax
メサドン 40mg	アバカビル 600mg 1 日 2 回	24	1.22 (1.06- 1.42)	-	-
エタノール 0.7g/kg	アバカビル 600mg 単回	24	-	1.41 (1.35-1.48)	1.15 (1.03, 1.28)

表-7 併用薬剤の薬物動態に及ぼすアバカビルの影響

併用薬剤 及び用量	アバカビル 製剤の用量	例数	27.21		比 (90%信頼区
			CL/F	AUC	Cmax
メサドン 40mg	アバカビル 600mg 1 日 2 回	24	1.18 (0.96, 1.43)	0.85 (0.70-1.04)	0.65 (0.53, 0.80)

(3) ラミブジン単独投与での成績

併用薬剤の薬物動態に及ぼすラミブジンの影響を表-8に示す。

表-8 併用薬剤の薬物動態に及ぼすラミブジンの影響

併用薬剤 及び用量	ラミブジン 製剤の用量	例数	他剤併用時/非併用時のラミブジンの 動態パラメータの幾何平均比 (90%信 間);影響なし=1.00		比 (90%信頼区 1.00
			CL/F	AUC	CLr
トリメトプリ ム/スルファ メトキサゾー ル 160/800mg/日 5 日間	ラミブジン 300mg 単回	14	0.70 (0.62, 0.76)	1.43 (1.32, 1.55)	0.65 (0.54, 0.78)

【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、及び抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の 投与経験のない患者を対象とした 4 つの検証試験の概要は以下の とおりである。

1. 抗 HIV 薬によ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)⁴³⁾

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/ラミブジンの併用投与群(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 ル投与群では 88%であった。ウイルス学的な治療失敗は、ドルテ グラビル投与群の 5%及び対照群の 6%で認められた。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では 80%であった。 ウイルス学的な治療失敗は、ドルテグラビル投与群の 7%及び対照 群の 8%で認められた。さらに、投与 96 週後以降に非盲検下で継 続投与を行った結果、HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった 患者の割合は、ドルテグラビル投与群では 71%、対照群では 63% であった。ウイルス学的な治療失敗は、ドルテグラビル投与群の 10%及び対照群の7%で認められた。

なお、本試験における試験成績の要約を表-9に示した。

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

表-9 試験成績の要約

2C 7 1 100C/200	3、 → PN/NC/IX/NE(>) 安州)						
	ドルテグラビル			エファビレンツ/			
		50mg 1 目	1 回	テノホビル/			
結果		+		エムトリシタビン ^{注2)}			
和木	アバ	カビル/ラミ	ブジン ^{注1)}		1日1回		
	(414 例)			(419 例)			
	48 週	96 週	144 週	48 週	96 週	144 週	
HIV-1 RNA 量が	364 例	332 例	296 例	338 例	303 例	265 例	
50copies/mL 未	(88%)	(80%)	(71%)	(81%)	(72%)	(63%)	
満	(8870)	(8070)	(7170)	(0170)	(7270)	(0370)	
	7.4%	8.0%	8.3%				
両群間の差注3)	(2.5%,	(2.3%,	(2.0%,	_			
(95%信頼区間)	12.3%	13.8%)	14.6%)				
ウイルス学的な	21 例	31 例		26 例	33 例	30 例	
治療失敗 ^{注4)}	(5%)	(7%)	43 例(10%)	(6%)	(8%)	(7%)	
THINK JONG	(2/0)	(7/0)	l	(0/0)	(0/0)	(770)	

- 注1) アバカビル 600mg、ラミブジン 300mg をエプジコム®配合錠として1日1回投与
- 注2) エファビレンツ 600mg、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300mg、エムトリシ タビン 200mg を Atripla 配合錠として1日1回投与
- 注3) ベースラインの層別因子により調整
- 注 4) ウイルス学的効果が不十分のため、投与 48 週、96 週又は 144 週後までに試験薬剤 の投与を中止した症例、若しくは 48 週、96 週又は 144 週目に HIV-1 RNA 量が 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(SPRING-2: ING113086)⁴⁴⁾

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。このうちドルテグ ラビル投与群の 169 例及びラルテグラビル群の 164 例に、背景療 法としてアバカビル/ラミブジンが併用投与された。その結果、ア バカビル/ラミブジンが併用投与された患者において、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、ドルテグラビル投与群では86%、ラルテグラビル 投与群では 87%であった。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、ドルテグラビル投与群の 4%及びラルテグラビ ル投与群の 5%で認められた。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、ドルテグラビル投与群 では 74%、ラルテグラビル投与群では 76%であった。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、ドルテグラビル投 与群及びラルテグラビル投与群の各5%で認められた。 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 対験成績の更約

表-10 試験放績の要約						
	ドルテク	ブラビル	ラルテグラビル			
	50mg 1	日1回	400mg 1 ∃ 2 ⊡			
6 + ⊞	· -	+	+			
結果	アバカビル/ラミブジン ^{注1)}		アバカビル/ラミブジン ^{注1)}			
	(169	例)	(164 例)			
	48 週	96 週	48 週	96 週		
HIV-1 RNA 量が	145 例 (86%)	125 例 (74%)	142 例 (87%)	124 例 (76%)		
50copies/mL 未満	143 [/] (80/0)	123 [/] (/4/0)	142 [/] (87/0)	124 [/] (/0/0)		
両群間の差(未調整)	-0.8%	-1.6%				
(95%信頼区間)	(-8.2%, 6.6%)	(-11.0%,	_			
	(, ,	7.7%)		1		
治験実施計画書で定						
義されたウイルス学	7例 (4%)	9例 (5%)	8例 (5%)	8例 (5%)		
的な治療失敗 注2)						

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) 投与 24 週後以降の検査において 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上で あった症例

3. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした無作為化非盲検比較試験(FLAMINGO: ING114915) 45)

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 485 例を対象とした非盲検比較試験において、ドルテグラビル 50mg を 1 日 1 回投与した群(ドルテグラビル投与群)に 243 例、ダルナビル+リトナビル 800mg+100mg を 1 日 1 回投与した群(対照群)に 242 例が無作為に割り付けられた。このうち 484 例が有効性・安全性解析対象となり、ドルテグラビル投与群の 79 例及び対照群の 80 例に、背景療法としてアバカビル/ラミブジンが併用投与された。その結果、アバカビル/ラミブジンが併用投与された患者において、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 85%に対して、ドルテグラビル投与群では 90%であった。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、対照群の 3%で認められたが、ドルテグラビル投与群では認められなかった。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 75%に対して、

ドルテグラビル投与群では 82%であった。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、対照群の 4%で認められたが、ドルテグラビル投与群では認められなかった。

なお、本試験における試験成績の要約を表-11に示した。

表-11 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)} (79 例)		800mg+100 アバカビル/	+リトナビル)mg 1 日 1 回 + ラミブジン ^{注1)}) 例)
HIV-1 RNA 量が	48 週 71 例 (90%)	96週 65例 (82%)	48 週 68 例	96週60例 (75%)
50copies/mL 未満 両群間の差 (未調整) (95%信頼区間)	4.9% (-5.4%, 15.1%)	7.3% (-5.4%, 20.0%)	(85%)	
治験実施計画書で定義さ れたウイルス学的な治療 失敗 ^{注 2)}	0例 (0%)	0例 (0%)	2例 (3%)	3例 (4%)

- 注 1) アバカビル 600mg、ラミブジン 300mg をエプジコム®配合錠として1日1回投与
- 注 2) 投与 24 週後以降の検査において 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 200copies/mL を上回った症例

4. 抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害 剤の投与経験のない成人 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)⁴⁶⁾

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、背景療法を併用してドルテグラビル 50mg を1日1回投与した群(ドルテグラビル投与群)と、背景療法を併用してラルテグラビル 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 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では 71%であった

なお、本試験における試験成績の要約を表-12に示した。

表-12 試験成績の要約

	ドルテグラビル	ラルテグラビル	
	50mg 1 目 1 回	400mg 1 ∃ 2 □	
結果	+	+	
	背景療法注1)	背景療法	
	(354 例) ^{注 2)}	(361 例) ^{注 2)}	
HIV-1 RNA 量が	251 例 (71%)	230 例 (64%)	
50copies/mL 未満	251 [9] (7178)	230 [9] (0478)	
両群間の差注3)	7.4	1%	
(95%信頼区間)	(0.7%, 14.2%)		
ウイルス学的な治療失敗	71 例 (20%)	100 例 (28%)	

- 注 1) アバカビル 600mg/ラミブジン 300mg(エブジコム®配合錠)併用は 8 例、そのうち 1 例はマラビロクも併用
- 注2) 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3) ベースラインの層別因子により調整

【薬効薬理】

<ドルテグラビルナトリウム>

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(IC_{50})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 IC_{50} 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 IC_{50} 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、 IC_{50} 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 <math>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 IC_{50} は 0.20nM であり、 $0.02\sim2.14nM$ の範囲であった。一方、HIV-2 株の IC_{50} は 0.18nM であり、 $0.09\sim0.61nM$ 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 1.33、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。

<アバカビル硫酸塩>

1. 作用機序 47)~49)

アバカビルは細胞内で細胞性酵素によって活性代謝物のカルボビル三リン酸に変換される。カルボビル三リン酸は天然基質dGTPと競合し、ウイルス DNA に取り込まれることによって、HIV-1 逆転写酵素 (RT) の活性を阻害する。取り込まれたヌクレオシド誘導体には 3'-OH 基が存在しないため、DNA 鎖の伸長に不可欠な 5'-3'ホスホジエステル結合の形成が阻害され、ウイルスの DNA 複製が停止する。

2. 抗ウイルス作用 10,48),50)

アバカビルの HIV-1 に対する IC₅₀値は HIV-1 IIIB に対して $3.7 \sim 5.8 \mu M$ 、臨床分離株に対して $0.26 \pm 0.18 \mu M$ (8 例)、HIV-1 BaL に対して $0.07 \sim 1.0 \mu M$ であった。また、HIV-2 に対する IC₅₀値は HIV-2 (Zy) に対して $4.1 \mu M$ 、HIV-2 LAV-2 に対して $7.5 \mu M$ であった。In vitro でアンプレナビル、ネビラピン及びジドブジンとの併用によって相乗作用が認められ、ジダノシン、ラミブジン、サニルブジン及びザルシタビンとの併用によって相加作用が認められた。また、ヒト末梢血単核球から活性化リンパ球を除いた場合に、より強い抗 HIV 作用を示したことから、アバカビルは静止細胞でより強く抗ウイルス作用を示すものと考えられる。

3. 薬剤耐性 10), 49)

アバカビルに対して低感受性の HIV-1 分離株が in vitro 及びアバカビル投与患者から分離されており、いずれも逆転写酵素に M184V、K65R、L74V 及び Y115F の変異が確認された。これらの変異を 2 種以上含むことにより、アバカビル感受性は 1/10 に 低下した。 臨床分離株では M184V 及び L74V の変異が頻回に観察された。

4. 交差耐性 49)

アバカビルによる逆転写酵素変異を 2 種以上組み込んだ HIV-1 株のうち数種は、in vitro でラミブジン、ジダノシン及びザルシ タビンに対して交差耐性を示し、一方、ジドブジン及びサニル ブジンには感受性を示した。

アバカビルと HIV プロテアーゼ阻害剤とは標的酵素が異なることから、両者間に交差耐性が発生する可能性は低く、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤も逆転写酵素の結合部位が異なることから、交差耐性が発生する可能性は低いものと考えられる。

<ラミブジン>

1. 作用機序 51)~53)

ラミブジンは細胞内でリン酸化され、HIV を感染させた細胞内での半減期が約 12 時間の 5'-三リン酸化体に変換される 51)。ラミブジン 5'-三リン酸化体は HIV の逆転写酵素によりウイルス DNA 鎖に取り込まれ、DNA 鎖の伸長を停止することにより HIV の複製を阻害する 52)。また、ラミブジン 5'-三リン酸化体は HIV の逆転写酵素を競合的に阻害する 52)。一方、in vitro で、ヒト末梢血リンパ球、リンパ球系・単球ーマクロファージ系の株化細胞 53)及び種々のヒト骨髄前駆細胞に対するラミブジンの細胞毒性は弱かった。

2. 抗ウイルス作用 53),54)

in vitro でのラミブジンの HIV-1 (RF、GB8、U455 及び IIIB) に対する IC_{50} 値は 670nM 以下、HIV-2 ROD に対する IC_{50} 値は 40nM であり 53 、ジドブジンと併用することにより相乗的な抗ウイルス作用が認められた 54 。また、ラミブジンは単独で、ジドブジン耐性臨床分離株の平均 p24 抗原量を薬物無処置群に比べ $66\sim80\%$ 低下させた。

3. 薬剤耐性 55)~60)

ラミブジンを含む抗 HIV 薬で治療を受けた HIV-1 感染患者で発現するラミブジン耐性 HIV-1 には、ウイルス逆転写酵素の活性部位に近い 184 番目のアミノ酸のメチオニンからバリンへの変異 (M184V) がみられる ⁵⁵⁾。この M184V 変異の結果、ウイルスのラミブジンに対する感受性は著明に低下し ^{55),56)}、in vitro でのウイルスの複製能力は低下する ⁵⁷⁾。in vitro で、ジドブジン耐性ウイルスはジドブジン及びラミブジンの投与によりラミブジンに対して耐性を獲得すると、ジドブジンに対して感受性は回復する。また、抗 HIV 薬の治療経験のない患者にジドブジン及びラミブジンを併用することにより、ジドブジン耐性ウイルスの出現が遅延する ⁵⁸⁾。さらに、抗 HIV 薬 (ラミブジンを含む)の多剤併用療法は M184V 変異ウイルスを有する患者と同様、抗 HIV 薬の治療経験のない患者においても有効性が確認されている ^{59),60)}。

4. 交差耐性 56), 58),61)~63)

ジドブジン及びサニルブジンは、ラミブジン耐性 HIV-1 に対し 抗ウイルス活性を維持する ^{56), 58), 61)}。アバカビルは M184V 変異 のみが認められているウイルスに対しては、抗ウイルス活性を 維持する ⁶²⁾。また、ジダノシン及びザルシタビンは、M184V 変 異ウイルスに対して感受性が低下するという報告があるが、こ れらの感受性の低下と臨床効果の関係は明らかにされていない ⁶³⁾

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

分子式: C20H18F2N3NaO5

分子量:441.36

構造式:

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

融 点:1型結晶は約350℃で溶解と同時に分解する。

分配係数: 2.16 ± 0.01 (23°C)

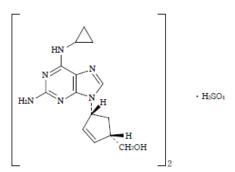
一般名:アバカビル硫酸塩(Abacavir Sulfate)

化学名: (-)-{(1*S*,4*R*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)purin-9-yl] cyclopenta-2-enyl}methanol hemisulfate

分子式: (C₁₄H₁₈N₆O)₂·H₂SO₄

分子量:670.74

構造式:



性 状:白色〜微黄白色の粉末である。トリフルオロ酢酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール及びエタノール (95) に溶けにくい。0.1mol/L 塩酸試液及び希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

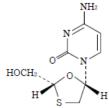
融 点:約219°C(分解)

分配係数 (log P): 1.20 (pH7.1~7.3、1-オクタノール/水)

一般名:ラミブジン (Lamivudine)

化学名: (-)-1-[(2R,5S)-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl] cytosine

分子式: C₈H₁₁N₃O₃S 分子量: 229.26 構造式:



性 状:白色〜微黄白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール 又はエタノール (99.5) にやや溶けにくく、ジエチルエー テルにほとんど溶けない。

融 点:約176℃

分配係数:-0.9 (1-オクタノール/水系)

【包装】

トリーメク配合錠: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(200901)
- 5) 社内資料:薬物相互作用に関する試験 (ING113099)
- 6) 社内資料:薬物相互作用に関する試験(ING111602)
- 7) 社内資料:薬物相互作用に関する試験(201102)
- McDowell, J.A., et al.: Antimicrob Agents Chemother, 44, 1686-1690 (2000)
- 9) 社内資料:分布に関する試験 (2012N137348)
- 10) ザイアジェン錠 米国添付文書
- 11) Moodley, J. et al.: J. Infect. Dis. **178**, 1327-1333 (1998)
- 12) 社内資料:国内第 I 相試験 (ING115381)
- 13) 矢野 邦夫ほか: 化学療法の領域, 24,87-98 (2008)
- 14) 社内資料:海外第 I 相試験 (ING114580)
- 15) 社内資料:海外臨床試験 (ING111521)
- 16) 社内資料:海外臨床試験 (ING111207)
- 17) 社内資料:海外臨床試験 (ING112276)
- 18) Kumar, P.N., et al.: Antimicrob Agents Chemother, **43**, 603-608 (1999)
- McDowell, J.A., et al.: Antimicrob Agents Chemother, 44, 2061-2067 (2000)

- 20) Chittick, G.E., et al.: Pharmacotherapy, 19, 932-942 (1999)
- 21) Pluda, J.M., et al.: J Infect Dis, 171, 1438-1447 (1995)
- 22) van Leeuwen, R., et al.: AIDS, **6**, 1471-1475 (1992)
- 23) 社内資料:分布に関する試験 (2011N119355)
- 24) 社内資料:分布に関する試験 (RD2008/00361)
- 25) 社内資料:分布に関する試験(2011N112380)
- McDowell, J.A., et al.: Antimicrob Agents Chemother, 43, 2855-2861 (1999)
- 27) van Leeuwen, R., et al.: J Infect Dis, **171**, 1166-1171 (1995)
- 28) 社内資料:代謝に関する試験 (RD2008/01339/00)
- 29) 社内資料:代謝に関する試験 (RD2008/00373/00)
- 30) 社内資料:排泄に関する試験(2010N104937)
- 31) 社内資料:排泄に関する試験(2013N161621)
- 32) 社内資料:代謝に関する試験 (RD2000/02310/01)
- 33) エピビル錠 米国添付文書
- 34) Jung, N., et al.: Drug Metab Dispos, **36**, 1616-1623 (2008)
- 35) Muller, F., et al.: Biochem Pharmacol, 86, 808-815 (2013)
- 36) 社内資料:海外第 I 相試験 (ING113125)
- Thompson. M., et al.: Abstracts of the 12th World AIDS Conference., Abstract 42278 (1998)
- 38) Heald, A.E., et al.: Antimicrob Agents Chemother, **40**, 1514-1519 (1996)
- 39) 社内資料:海外第 I 相試験 (ING113097)
- Raffi, F., et al.: Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy., Abstract 1630 (2000)
- 41) Johnson, M.A., et al.: Eur J Clin Pharmacol, **54**, 363-366 (1998)
- 42) Wang, L.H., et al.: Antimicrob Agents Chemother, **43**, 1708-1715 (1999)
- 43) 社内資料:海外臨床試験 (ING114467)
- 44) 社内資料:海外臨床試験 (ING113086)
- 45) 社內資料:海外臨床試験 (ING114915)
- 46) 社内資料:海外臨床試験 (ING111762)
- Faletto, M.B., et al.: Antimicrob Agents Chemother, 41, 1099-1107 (1997)
- Daluge, S.M., et al.: Antimicrob Agents Chemother, 41, 1082-1093 (1997)
- Tisdale, M., et al.: Antimicrob Agents Chemother, 41, 1094-1098 (1997)
- Saavedra, J., et al.: Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy., 253 (1997)
- 51) Cammack, N., et al.: Biochem Pharmacol, **43**, 2059-2064 (1992)
- Hart, G.J., et al.: Antimicrob Agents Chemother, 36, 1688-1694 (1992)
- Coates, J.A.V., et al.: Antimicrob Agents Chemother, 36, 733-739 (1992)
- 54) Merrill, D.P., et al.: J Infect Dis, **173**, 355-364 (1996)
- 55) Schuurman, R., et al.: J Infect Dis, **171**, 1411-1419 (1995)
- 56) Tisdale, M., et al.: Proc Natl Acad Sci USA, **90**, 5653-5656 (1993)
- 57) Back, N.K.T., et al.: EMBO J, **15**, 4040-4049 (1996)
- 58) Larder, B.A., et al.: Science, **269**, 696-699 (1995)
- 59) Maguire, M. et al.: AIDS, **14**, 1195-1201 (2000)
- 60) Kuritzkes, D.R., et al.: AIDS, **10**, 975-981 (1996)
- 61) Schinazi, R.F., et al.: International Antiviral News, 8, 65-91 (2000)
- 62) Tisdale, M., et al.: Antimicrob Agents Chemother, **41**, 1094-1098 (1997)
- 63) Miller, V., et al.: AIDS, 12,705-712 (1998)

【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)

■過敏症を注意するカード (表面)

(中面)

(裏面)

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 4-6-15 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 4-6-15 http://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

- (1) 以下のいずれかの HIV 感染症患者に使用すること。
 - 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 薬による治療でウイルス学的抑制が得られていない患者
 - 3. ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの組み合わせによりウイルス学的抑制が得られている患者
- (2) 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、本剤に 切り替えた使用経験はないため、ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンによる 治療でウイルス学的抑制が得られている患者以外において、本剤への切り替えは推 奨されない。
- (3) インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者に対して、本剤の使用は推奨されない(ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの3成分で治療された経験はない)。
- (4) 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(ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬による治療経験がある場合には、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対する耐性変異を有している可能性がある)。

1.8.2.2. 設定根拠

本剤は、既承認成分であるドルテグラビルナトリウム(以下、DTG)、アバカビル硫酸塩(以下、ABC)及びラミブジン(以下、3TC)を配合した製剤である。本剤の治療効果は、DTG の臨床開発プログラムに基づき、主に抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象に海外で実施した第 III 相無作為化二重盲検実薬対照比較試験(SINGLE:ING114467 試験、SPRING-2:ING113086 試験)並びに後期第 III 相無作為化非盲検実薬対照比較試験(FLAMINGO:ING114915 試験)で評価した。これらの試験において、DTG とABC/3TC 配合剤の1日1回併用レジメンは、既存の抗 HIV 薬と同等もしくはそれ以上の有効性(ウイルス学的効果)を示すことが確認された。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成人 HIV 感染症患者を対象に海外で実施した第 III 相無作為化二重盲検実薬対照比較試験(SAILING:ING111762 試験)においても、ABC/3TC を含むさまざまな背景療法を併用して DTG を1日1回投与した場合の有効性(ウイルス学的効果及び CD4 陽性リンパ球数の改善)が確認されている。また、健康成人を対象とした ING114580 試験において、DTG 50 mg 及び ABC/3TC 配合剤 600/300 mg の併用レジメンと本剤 1 錠との生物学的同等性が確認された。これらの臨床試験成績に基づき、本剤の効能・効果を「HIV 感染症」と設定した。

以下に設定根拠となった臨床試験成績を示す。

1) 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、ABC/3TC 配合剤を併用して DTG 50 mg を 1 日 1 回(DTG+ABC/3TC 群)又はエファビレンツ/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤を 1 日 1 回(EFV/TDF/FTC 群)投与する第 III 相二重盲検比較試験である。

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、EFV/TDF/FTC群の 81%に対して、DTG+ABC/3TC群では 88%であり、EFV/TDF/FTCに対するDTG+ABC/3TCの非劣性が認められた (表 1.8.2-1)。ウイルス学的な治療失敗は、DTG+ABC/3TC群の 5%及びEFV/TDF/FTC 群の 6%で認められた (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、EFV/TDF/FTC群の 72%に対して、DTG+ABC/3TC群では 80%であり、投与 96 週後においても非劣性が認められた (表 1.8.2-1)。ウイルス学的な治療失敗は、DTG+ABC/3TC群の 7%及びEFV/TDF/FTC群の 8%で認められた (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(調整後の平均値*))は、DTG+ABC/3TC群が +325 /mm³、EFV/TDF/FTC群が+281 /mm³ であり、両群間の差は 44.0 /mm³ であった(95%信頼区間: 14.3~73.6 /mm³、p=0.004)。HIV RNA量が 50 copies/mL未満とな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群で有意に短かった(p<0.0001)。さらに、投与 96 週後以降に非盲検下で継続投与を行った結果、ウイルス学的効果が認められた患者の割合は、DTG+ABC/3TC群では 71%、EFV/TDF/FTC群では 63%であった。ウイルス学的な治療失敗は、DTG+ABC/3TC群の 10%及びEFV/TDF/FTC群の 7%で認められた(表 1.8.2-1)。

^{*)} 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。

表 1.8.2-1 試験成績の要約(ING114467 試験: Intent-to-treat exposed 集団)

結果		G 50 mg 1 目 - ABC/3TC ^注 (414 例)		EFV/TDF/FTC ^{注 2)} 1 日 1 回 (419 例)		主 2)
	48 週	96 週	144 週	48 週	96 週	144 週
HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満	364 例 (88%)	332 例 (80%)	296 例 (71%)	338 例 (81%)	303 例 (72%)	265 例 (63%)
両群間(DTG+ABC/3TC- EFV/TDF/FTC) の差 ^{注3)} (95%信頼区間)	7.4% (2.5%, 12.3%)	8.0% (2.3%, 13.8%)	8.3% (2.0%, 14.6%)		_	
ウイルス学的な治療失敗 ^{注4)}	21 例 (5%)	31 例 (7%)	43 例 (10%)	26 例 (6%)	33 例 (8%)	30 例 (7%)

Data source: ING114467 (Week 48 Full CSR) Table 7.1, Table 7.3, ING114467 (Week 96 Full CSR) Table 7.34, Table 7.35, ING114467 (Week 144 Full CSR) Table 7.1, Table 7.3

- 注 1) アバカビル 600 mg、ラミブジン 300 mg をエプジコム 8 配合錠として 1 日 1 回投与
- 注 2) エファビレンツ 600 mg、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 mg、エムトリシタビン 200 mg 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、96 週又は 144 週後までに試験薬剤の投与を中止した症例、もしくは 48 週、96 週又は 144 週目に HIV RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例

2) 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、背景療法 (ABC/3TC 又は TDF/FTC 配合剤) を併用して、DTG 50~mg を 1~B~1 回(DTG 群)又はラルテグラビルカリウム 400~mg を 1~B~2 回(RAL 群)投与する第 III 相二重盲検比較試験である。

その結果、背景療法として ABC/3TC 配合剤が併用投与された患者のうち、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、DTG 群では 86%、RAL 群では 87%であった(表 1.8.2-2)。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 4%及び RAL 群の 5%で認められた(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、DTG 群では 74%、RAL 群では 76%であった(表 1.8.2-2)。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 群及び RAL 群の各 5%で認められた(表 1.8.2-2)。

表 1.8.2-2 試験成績の要約(ING113086 試験:Intent-to-treat exposed 集団)

結果	DTG 50 m + ABC/3 (169		RAL 400 mg 1 日 2 回 + ABC/3TC ^{注 1)} (164 例)	
	48 週	96 週	48 週	96 週
HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満	145 例 (86%)	125 例 (74%)	142 例 (87%)	124 例 (76%)
両群間 (DTG-RAL) の差 (未調整) (95%信頼区間)	-0.8% (-8.2%, 6.6%)	-1.6% (-11.0%, 7.7%)	_	
治験実施計画書で定義された ウイルス学的な治療失敗 ^{注2)}	7例 (4%)	9例 (5%)	8例 (5%)	8例 (5%)

Data source: ING113086 (Week 48 Full CSR) Table 7.5, ICH Data Listing 9, Other Data Listing 14, ING113086 (Week 96 Full CSR) Table 7.5, ICH Data Listing 9, Other Data Listing 14,

- 注 1) アバカビル 600 mg、ラミブジン 300 mg をエプジコム®配合錠として1日1回投与
- 注 2) 投与 24 週後以降の検査において 2 回連続して HIV RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例

3) FLAMINGO (ING114915) 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、背景療法 (ABC/3TC 又は TDF/FTC 配合剤)を併用して、DTG 50~mgを 1~1~1回(DTG 群)又はダルナビル 800~mg+リトナビル 100~mgを 1~11回(DRV+RTV 群)投与する後期第 III 相非盲検比較試験である。

その結果、背景療法として ABC/3TC 配合剤が併用投与された患者のうち、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、DRV+RTV 群の 85%に対して、DTG 群では 90%であった(表 1.8.2-3)。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、DRV+RTV 群の 3%で認められたが、DTG 群では認められなかった(表 1.8.2-3)。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、DRV+RTV群の 75%に対して、DTG 群では 82%であった。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、DRV+RTV 群の 4%で認められたが、DTG 群では認められなかった(表 1.8.2-3)。

表 1.8.2-3 試験成績の要約 (ING114915 試験:Modified Intent-to-treat exposed 集団^{注1)})

結果	DTG 50 mg 1 日 1 回 + ABC/3TC ^{注 2)} (79 例)		DRV 800 mg + RTV 100 mg 1 日 1 回 + ABC/3TC ^{注 2)} (80 例)	
	48 週	96 週	48 週	96 週
HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満	71 例 (90%)	65 例 (82%)	68 例 (85%)	60 例 (75%)
両群間 (DTG-DRV+RTV) の差 (未調整) (95%信頼区間)	4.9% (-5.4%, 15.1%)	7.3% (-5.4%, 20.0%)	-	_
治験実施計画書で定義された ウイルス学的な治療失敗 ^{注3)}	0 例 (0%)	0 例 (0%)	2例 (3%)	3 例 (4%)

Data source: ING114915 (Week 48 Full CSR) Table 7.11, ICH Data Listing 8, Other Data Listing 15, ING114915 (Week 96 Full CSR) Table 7.11, ICH Data Listing 8, Other Data Listing 15

- 注1) ViiV 社が実施した他の試験において GCP 不遵守があった1 施設 (ロシア) の1例 (DTG 群) を除く。
- 注 2) アバカビル 600 mg、ラミブジン 300 mg をエプジコム®配合錠として1目1回投与
- 注 3) 投与 24 週後以降の検査において 2 回連続して HIV RNA 量が 200 copies/mL を上回った症例

4) 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、ABC/3TC を含むさまざまな背景療法を併用して、DTG 50~mg を 1~H~1回(DTG 群)又は RAL 400~mg を 1~H~2回(RAL 群)投与する第 III 相二重盲検比較試験である。

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、統計学的に有意な差が認められた(p=0.030)(表 1.8.2-4)。 ウイルス学的な治療失敗は、DTG 群の 20%及び RAL 群の 28%で認められた(表 1.8.2-4)。 また、試験開始時から投与 48 週後までの CD4 陽性リンパ球数の変化量(平均値)は、DTG 群が+162.4/mm³、RAL 群が+153.2/mm³ であった。 さらに、治療中にインテグラーゼ遺伝子に耐性が認められた患者数は、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)。

表 1.8.2-4 試験成績の要約 (ING111762 試験: Modified Intent-to-treat Efficacy 集団^{注1)})

結果	DTG 50 mg 1 日 1 回 + 背景療法 (354 例) ^{注2)}	RAL 400 mg 1 日 2 回 + 背景療法 (361 例) ^{注2)}
HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満	251 例 (71%)	230 例 (64%)
両群間 (DTG-RAL) の差 ^{注 3)} (95%信頼区間)	7.4 (0.7%,	1% 14.2%)
ウイルス学的な治療失敗	71 例 (20%)	100 例 (28%)

Data source: ING111762 (Week 48 Full CSR) Table 7.1, Table 7.4

5) 生物学的同等性を検証した ING114580 試験

外国人健康成人 62 例に、本剤 1 錠、及び、DTG 製剤(DTG 50 mg を含有する製剤)及び ABC/3TC 配合剤(ABC 600 mg 及び 3TC 300 mg を含有する製剤)各 1 錠を空腹時単回経口 投与し、生物学的同等性を評価した。

その結果、本剤投与時と DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤の併用投与時における DTG、3TC 及び ABC の AUC(0-t)、AUC(0-inf)及び Cmax は、生物学的同等性の判定基準(平均値の比の 90%信頼区間が $0.80\sim1.25$ の範囲内)を満たし、本剤と DTG 製剤及び ABC/3TC 配合剤併用レジメンとの生物学的同等性が示された。

1.8.2.3. 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

申請資料に含まれる臨床試験の主な対象患者が、抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 (SINGLE: ING114467 試験、SPRING-2: ING113086 試験及び FLAMINGO: ING114915 試験)であったため、本剤の対象患者として(1)の 1「抗 HIV 薬による治療経験のない患者」と明記した。また、HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない HIV 感染症患者を対象とした臨床試験(SAILING: ING111762 試験)では、ウイルス学的抑制が得られていない患者のみが対象であったため、(1)の 2 として「インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療でウイルス学的抑制が得られていない患者」を対象患者として設定した。しかしながら、既にドルテグラビル・アバカビル硫酸塩・ラミブジンを投与されている患者で、ウイルス学的抑制が得られている場合は、同成分の配合剤への切り替えは安全に行われると判断されるため、(1)の 3 として「ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの組み合わせによりウイルス学的抑制が得られている患者」と設定した。一方で、それ以外の組み合わせの抗 HIV 療法でウイルス学的抑制の得られている患者での臨床試験成績は得られていないため、(2)として「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、本剤に切り替えた使用経験はないため、ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンによ

注 1) ViiV 社が実施した他の試験において GCP 不遵守があった 1 施設 (ロシア) の 4 例 (DTG 群 3 例、RAL 群 1 例) を除く。

注 2) DTG 群の 8 例及び RAL 群の 9 例に背景療法として ABC/3TC の配合剤又は両剤の単剤が併用投与された。

注3) ベースラインの層別因子により調整

る治療でウイルス学的抑制が得られている患者以外において、本剤への切り替えは推奨されない。」と注意喚起の記載をした。また、インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者での、本剤に含まれる3成分のみで使用された臨床試験成績は得られていないため、注意喚起として(3)「インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者に対して、本剤の使用は推奨されない(ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの3成分で治療された経験はない)。」と記載した。また、抗 HIV 療法全般に、患者の治療歴及び薬剤耐性検査を参考とすることが推奨されるため、(4)「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、本剤がヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬を含む固定用量配合剤であり、特に同クラスの薬剤に対する耐性の有無が効果に影響する恐れがあるため、注意喚起の補足説明として「(ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬による治療経験がある場合には、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対する耐性変異を有している可能性がある)。」と追記した。

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1回1錠(ドルテグラビルとして50 mg、アバカビルとして600 mg及びラミブジンとして300 mg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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
- (2) 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてドルテグラビル製剤、アバカビル製剤、ラミブジン製剤、又はアバカビル・ラミブジン製剤を併用投与しないこと。ただし、本剤とエトラビリン(リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害剤と併用投与しない場合)、エファビレンツ、ネビラピン、カルバマゼピン又はリファンピシンを併用する場合には、ドルテグラビルとして50mgを1日2回投与する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約12時間後に投与すること。

1.8.3.2. 用法・用量の設定根拠

本剤の用法・用量は、各配合成分における用量設定の根拠並びに臨床薬理試験の成績に基づき、ドルテグラビル(以下、DTG)として 50 mg、アバカビル(以下、ABC)として 600 mg 及びラミブジン(以下、3TC)として 300 mg を 1 日 1 回経口投与することが適当であると考えた。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 感染症患者に対する DTG の用法・用量の設定根拠について、以下に記載する。なお、ABC 及び 3TC の用法・用量については、それぞれの添付文書に基づいて設定した。

1.8.3.2.1. ドルテグラビルの用法・用量

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者、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 感染症患者に対する DTG の用法・用量は、以下の試験結果により、DTG 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 感染症患者を対象に、DTG 2 mg、10 mg、又は 50 mg を 1 日 1 回、10 日間投与した。その結果、血漿中 HIV RNA の減少量(調整済平均値)は、それぞれ 1.54、2.04、及び 2.48 \log_{10} copies/mL であった。DTG 50 mg を 1 日 1 回投与された群では、阻害指数 [DTG 濃度の投与前値($C\tau$)/タンパク質で調整した 90%阻害濃度(PA-IC90)]が 19 となり、DTG 50 mg を 1 日 1 回投与した場合の $C\tau$ が、in vitro での HIV 株に対するタンパク質で調整した濃度である 0.064 ng/mL を大きく上回ることが確認された。また、 $C\tau$ と試験開始時からの血漿中 HIV RNA 変化量との相関

関係を評価した PK/PD 解析において最大効果モデルに当てはめた結果、DTG 50 mg 投与後 10 日目の $C\tau$ に対して、試験開始時から投与後 11 日目までの血漿中 HIV RNA の変化量は一定となることが確認された。

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 DTG 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、明らかな用量反応相関はみられなかったものの、DTG はいずれの用量においても同様の抗ウイルス反応を示し、NRTI(2 剤)と 10 mg から 50 mg までの用量の DTG を 1 日 1 回併用投与することで、最大のウイルス学的抑制を示すことが確認された。DTG はすべての用量群において十分な忍容性を示した。また、いずれの用量群においても、有害事象を理由とする中止症例の割合は少なく、良好な安全性及び忍容性プロファイルを示し、安全性パラメータについて臨床的に意味のある用量依存性はみられなかった。薬物相互作用、吸収不良、不完全なアドヒアランス、又はその他の要因による DTG 曝露量の低下に対応するため、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 DTG の用法・用量を、本試験における最高用量の 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

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相及び後期第III相試験の4試験において、DTG 50 mg 1 日 1 回用量の有効性及び安全性が確認された。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は、DTG及びABC/3TC配合剤の併用レジメンとエファビレンツ/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(以下、EFV/TDF/FTC)配合剤との比較試験(SINGLE:ING114467試験)、NRTI(2剤)併用下でのDTGとラルテグラビルカリウム(以下、RAL)との比較試験(SPRING-2:ING113086試験)、及びNRTI(2剤)併用下でのDTGとダルナビル+リトナビル(以下、DRV+RTV)との比較試験(FLAMINGO:ING114915試験)を実施した。これらの試験成績と他のHIVインテグラーゼ阻害剤を用いた試験成績を比較すると、DTGのウイルス学的効果は、MSD社が実施したSTARTMRK試験¹⁾におけるRAL(86%)及び米国ギリアド・サイエンシズ社が実施した臨床試験²⁾におけるエルビテグラビル(以下、EVG)(88%)と同程度であった。

抗HIV薬による治療経験のある成人HIV感染症患者に対しては、ABC/3TCを含むさまざまな背景療法を併用した場合のDTGとRALとの比較試験(SAILING: ING111762 試験)を実施した。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 試験及びBENCHMRK-2 試験におけるRALの併合解析 ³⁾ (PSS^{*)} が 1 及び 2 で それぞれ 61%及び 71%) 並びに米国ギリアド・サイエンシズ社が実施したEVGとRALを用いた別の臨床試験における成績 ⁴⁾ (EVG群 59%、RAL群 58%) と比較して、DTG 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) 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、ABC/3TC 配合剤を併用 して DTG 50 mg を 1 日 1 回(DTG+ABC/3TC 群)又は EFV/TDF/FTC 配合剤を 1 日 1 回 (EFV/TDF/FTC 群) 投与した場合の有効性及び安全性を検討した。

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、EFV/TDF/FTC 群の 81%に対して、DTG+ABC/3TC 群では 88%であり、EFV/TDF/FTC 群に対する DTG+ABC/3TC 群の非劣性が認められた。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 群の 72%に対して、DTG+ABC/3TC 群では 80%であり、投与 96 週後においても非劣性が認められた。さらに、投与 96 週後以降に非盲検下で継続投与を行った結果、ウイルス学的効果が認められた患者の割合は、DTG+ABC/3TC 群では 71%、EFV/TDF/FTC 群では 63%であった。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。

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、背景療法(ABC/3TC 又は TDF/FTC 配合剤)を併用して、DTG 50~mg を 1~1~1~1 回(DTG 群)又は RAL 400~mg を 1~1~1 回(RAL 群)投与した場合の有効性及び安全性を検討した。

その結果、背景療法として ABC/3TC 配合剤が併用投与された患者のうち、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、DTG 群では 86%、RAL 群では 87%であった。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、DTG 群では 74%、RAL 群では 76%であった。また、有害事象の発現頻度は DTG 群と RAL 群でほぼ同程度であり、DTG 群は RAL 群と同様の安全性及び忍容性を示した。

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、背景療法(ABC/3TC 又は TDF/FTC 配合剤)を併用して、DTG 50 mg を 1 日 1 回(DTG 群)又は DRV 800 mg+RTV 100 mg 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。

その結果、背景療法として ABC/3TC 配合剤が併用投与された患者のうち、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、DRV+RTV 群の 85%に対して、DTG 群では 90%であった。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、DRV+RTV 群の 75%に対して、DTG 群では 82%であった。有害事象の発現頻

^{*)} 表現型感受性スコア (phenotypic susceptibility score)

度は DTG 群と DRV+RTV 群で同程度であり、DTG 群は DRV+RTV 群と同様の安全性及び 忍容性を示した。

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、ABC/3TC を含むさまざまな背景療法を併用して DTG 50~mg を 1~H~1 回(DTG 群)又は RAL 400~mg を 1~H~2 回(RAL 群)投与した場合の有効性及び安全性を検討した。

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 群は 71%であり、統計学的に有意な差が認められた(p=0.030)。 DTG 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。

1.8.3.2.1.4. 薬物動態

前期第 II 相試験(ING111521 試験)、SPRING-1(ING112276)試験、及び SPRING-2(ING113086)試験の統合データを用いた母集団薬物動態解析の結果、性別、人種、年齢、体重、C型肝炎ウイルス等の重複感染状態、喫煙の有無、ビリルビン、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等は DTG 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 DTG の用量調節は不要と考えられた。

1.8.3.2.2. アパカビル及びラミブジンの用法・用量

本剤の配合成分である ABC 600 mg 及び 3TC 300 mg を 1 日 1 回投与した場合の有効性は、本申請資料に含まれる試験によって示されている。現在、国内において ABC/3TC 配合剤はエプジコム ®配合錠として販売承認されており、最新の添付文書(2013 年 1 月改訂第 9 版)では、3TC として 300 mg 及び ABC として 600 mg を 1 日 1 回経口投与するよう記載されている。したがって、本項では ABC 600 mg 及び 3TC 300 mg の用法・用量を補完するデータの再解析についての記載は省略する。

1.8.3.2.3. 臨床薬理試験

日本人健康成人を対象とした DTG の単回経口投与試験 (ING115381 試験) の結果、DTG 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。

さらに、外国人健康成人を対象に本剤の食事の影響を検討した試験 (ING114580 試験) の 結果、高脂肪食 (869 kcal、53%が脂肪由来) を摂取した後に本剤を経口投与した場合、空 腹時投与時と比較して、DTG の AUC(0-t)、AUC(0-inf)、及び Cmax はそれぞれ 47%、48%及び 37%増加したが、臨床的に影響はないと考えられた。また、空腹時投与時と比較して、 3TC の AUC(0-t)、AUC(0-inf)、Cmax 及び ABC の AUC(0-t)、AUC(0-inf)に変化は認められなかったが、ABC の Cmax は 23%低下した。これらの結果は、ABC/3TC 配合剤を用いて実施された CAL10001 試験でみられた結果と類似していた。

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. 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤は固定用量を含有する配合剤であり、用量の調節が必要な患者に対して本剤を投与することは、特別な場合を除いて推奨されないが、併用する薬剤によっては、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回投与する必要があるので、以下のように注意喚起の設定をした。

- (1) 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
- (2) 本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてドルテグラビル製剤、アバカビル製剤、ラミブジン製剤、又はアバカビル・ラミブジン製剤を併用投与しないこと。ただし、本剤とエトラビリン(リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害剤と併用投与しない場合)、エファビレンツ、ネビラピン、カルバマゼピン又はリファンピシンを併用する場合には、ドルテグラビルとして50mgを1日2回投与する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約12時間後に投与すること。

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.

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)

【警告】

(1) 過敏症:

- 1) 海外の臨床試験において、アバカビル投与患者の約5%に**過敏症** の発現を認めており、まれに致死的となることが示されている。 アバカビルによる過敏症は、通常、アバカビル製剤による治療 開始6週以内(中央値11日)に発現するが、その後も継続して 観察を十分に行うこと。
- 2) アバカビルによる過敏症では**以下の症状が多臓器及び全身に発現する**。
 - 皮疹
 - 発熱
 - •胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)
 - 疲労感、倦怠感
 - 呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等

このような症状が発現した場合は、**直ちに担当医に報告**させ、**アバカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止**すること。

- 3) アバカビルによる過敏症が発現した場合には、決してアバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠)を再投与しないこと。本製剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び生命を脅かす可能性がある。
- 4) 呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症 候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えられる症状が 発現した場合あるいは胸部 X 線像異常(主に浸潤影を呈し、限 局する場合もある)が認められた場合でも、アバカビルによる 過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の 投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。
- 5) 患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、アバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠)を二度と服用しないよう十分指導すること(「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)。
- (2) B 型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中止により、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。

(1)

海外の臨床試験において、本剤の成分であるアバカビルの投与により過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されているので、アバカビル含有製剤と同様に設定した。

設定根拠

(2) 本剤の成分であるラミ ブジンは、B型肝炎ウイ ルス (HBV) に対して抗 ウイルス作用を有して おり、B型慢性肝疾患で 対する適応を取得して いる。海外では、 HBV/HIV 合併例におい て、抗 HBV 作用を有に B型慢性肝炎が報告されて した症例が報告されて償性 肝疾患を有する患者に

	使用 Lの注音 (安)	設定根拠
	使用上の注意(案)	設定低拠 おいて、ラミブジンの投
		与終了後に肝炎が重症 化することがあるため、 ラミブジン含有製剤と 同様設定した。
1	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 [特に、本剤の投与に際しては、アバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠)の服用経験を必ず確認し、アバカビルによる過敏症の既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと(「警告」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)。]	(1) 医薬品の一般的な注意 事項として設定した。ま た、本剤の投与により、 本剤の成分であるアバ カビルによる過敏症を 発現するおそれがあるた め設定した。
() -	重度の肝障害患者[アバカビルの血中濃度が上昇することにより、 副作用が発現するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]	(2) 肝障害患者において、本 剤の成分であるアバカ ビルの血中濃度が増加 するとの報告があり、本 剤の投与により、アバカ ビルと同様の副作用を 発現するおそれがあるた め設定した。
(1)	・効果に関連する使用上の注意 以下のいずれかの HIV 感染症患者に使用すること。 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 薬による治療でウイルス 学的抑制が得られていない患者	(1) 投与対象となる患者が 明確となるよう設定し た。
(2)	3. ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの組み合わせによりウイルス学的抑制が得られている患者 防 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、本剤に切り替えた使用経験はないため、ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンによる治療でウイルス学的抑制が得られている患者以外において、本剤への切り替えは推奨されない。	(2) ウイルス学的抑制が得 られている患者において 本剤に切り替えた使用 経験はないため設定し た。
1	インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者に対して、本剤の使用は推奨されない(ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの3 成分で治療された経験はない)。	(3) インテグラーゼ阻害薬 に耐性を有する患者に 対して本剤に含有され る3成分で治療された経 験はないため設定した。
\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には 薬剤耐性検査(遺伝子型解析あるいは表現型解析)を参考にする こと(ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬による治療経験がある場 合には、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対する耐性変異を有 している可能性がある)。	(4) 患者の治療歴及び薬剤 耐性の有無によって、本 剤の使用を判断する必 要があるため設定した。

	使用上の注意(案)	設定根拠
(1)	本利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。本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてドルテグラビル製剤、	(1) 本剤の使用に際しては、 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。 (2) 本剤はドルテグラビル、
	アバカビル製剤、ラミブジン製剤、又はアバカビル・ラミブジン製剤を併用投与しないこと。ただし、本剤とエトラビリン(リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害剤と併用投与しない場合)、エファビレンツ、ネビラピン、カルバマゼピン又はリファンピシンを併用する場合には、ドルテグラビルとして50mgを1日2回投与する必要があるので、ドルテグラビル製剤を本剤投与の約12時間後に投与すること。	アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であり、これりの強力との併用により、成分の過量投与となるがある。また、ドルテグラビルの追加来が必要となる併用薬剤を明記した。
	連用上の注意 真重投与(次の患者には慎重に投与すること) 膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵 炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けてい る患者) [膵炎を再発又は発症する可能性がある(「重要な基本 的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。]	(1) 海外の臨床試験において、本剤の成分であるラミブジンが投与された小児患者で膵炎を発症した症例が報告された単り、成人患者でも膵炎を発症はおり、成人患者でも膵炎を発症することから設定した。(2)
(2)	軽度又は中等度の肝障害患者[アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある(「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。]	肝障害患者において、本剤の成分であるアバカビルの血中濃度が増加するとの報告があり、副作用が発現するおそれがあるため設定した。(3)
(3)	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)。]	ドルテグラビルの臨床試験において、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。(4)、(5)
(4) (5)	高齢者(「高齢者への投与」の項参照) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦 等への投与」の項参照)	高齢者、妊婦、産婦、及び授乳婦に対して、本剤の使用経験がない又は少ないため設定した。

使用上の注意 (案)

設定根拠

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤はドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、アバカビル又はラミブジンの用量調節が必要な以下の患者には個別のドルテグラビル製剤(テビケイ錠)、アバカビル製剤(ザイアジェン錠)又はラミブジン製剤(エピビル錠)を用いること。なお、ドルテグラビル製剤、アバカビル製剤及びラミブジン製剤の使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を熟読すること。
 - 1) 腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満) を 有する患者 [ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれが ある (「薬物動態」の項参照)。]
 - 2) 軽度又は中等度の肝障害患者 [アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。]
- (2)本剤の使用にあたっては、患者の CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を確認すること。
- (3)本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。
 - ・アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与により初回より重篤な再発が認められる。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるので、アバカビルによる過敏症が疑われた患者には、決して再投与しないこと。
 - ・アバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム 配合錠)を中止した理由を再度検討し、アバカビルと過敏症 との関連性が否定できない場合は再投与しないこと。
 - ・投与中止前に過敏症の主な症状(皮疹、発熱、胃腸症状等) の1つのみが発現していた患者には、本剤の有益性が危険性 を上回ると判断される場合にのみ、必要に応じて入院のもと で投与を行うこと。
 - ・過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対して も、直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を 行うこと。
- (4)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、日和見感染症を含む 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ので、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) 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)。
 - 4) アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されている徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)及び呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等が発現した場合は、直ちに担当

(1)

本剤はドルテグラビル、 アバカビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるため、用量調節が必要な患者に対しては、個別の製剤の使用が推奨されるため設定した。

(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。

(3)

海外の臨床試験において、本剤の成分であるアバカビルが投与された患者に過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。本剤の投与により、アバカビルによる過敏症を発現するおそれがあるため設定した。

(4)

1)、2)、3)、6) 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。

4), 5)

本剤の成分であるアバカビルが投与された患者に過敏症が発現し、ま

使用上の注意 (案)

医に報告し、本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。また、過敏症を注意するカードは常に携帯すること。

- 5) アバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠)の再投与により重症又は致死的な過敏症が数時間以内に発現する可能性がある。したがって、本剤の服用を中断した後に再びアバカビル含有製剤(本剤、ザイアジェン錠又はエプジコム配合錠)を服用する際には、必ず担当医に相談すること。担当医又は医療施設を変わる場合には本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えること。
- 6) 本剤を含む現在の抗 HIV 療法が、性的接触又は血液汚染を 介した他者への 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。
- 7) 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。
- (5)アバカビル及びラミブジンを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤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**(全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等)、**肝毒性**(脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む)が、女性に多く報告されているので、上記の**乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常**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(「重大な副作用」の項参照)。
- (6)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。
- (7)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(マイコバクテリウム アビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシス チス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがある。 また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症、 多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現する との報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な 治療を考慮すること。
- (8)ラミブジン製剤の投与によりまれに膵炎があらわれることがある。 膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵 炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けてい る患者)では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の 認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。本剤 投与中に膵炎を疑わせる重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミ ラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇があらわれた場 合は、本剤の投与を直ちに中止し、画像診断等による観察を十分 行うこと(「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)。
- (9)B型及びC型肝炎ウイルス重複感染患者では、ドルテグラビルの 投与によりトランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複

設定根拠

れに致死的となること が報告されている。本剤 の投与により、アバカビ ルによる過敏症を発現 するおそれがあること を、患者又はそれに代わ る適切なものに理解さ せることが重要であるた め設定した。

7)

本剤の長期にわたる使 用経験が少ないため設 定した。

(5)

海外において、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の投与後、乳酸アシドーシス又は脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が発現した症例が報告さればHIV

(脂肪肝)が発現した症例が報告され、抗HIV療法又はHIV感染症の関与が考えられているため、設定した。

(6), (7)

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。

(8)

海外の臨床試験において、本剤の成分であるラミブジンが投与された小児患者で膵炎を発症した症例が報告されている。成人患者でも膵炎が発症する可能性があることから設定した。

(9)

ドルテグラビルの臨床試 験において、B型・C型

	は田上の沙辛 (安)		3. 少相 m
	使用上の注意(案)		設定根拠
感染患者より高か は、定期的な肝機	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。		
			700
ドルテグラビルは主に に代謝される。また、 2 (OCT2) 及び Multic アバカビルは主にアク される。 ラミブジンに	こUGT1A1 の基質であり、 ドルテグラビルは有機カチ: drug and Toxin Extrusion 1(ルコールデヒドロゲナーゼ は OCT2、MATE1 及び MA 意」及び「薬物動態」の項	オントランスポーター MATE1) を阻害する。 及び UGT2B7 で代謝 ATE2-K の基質である	ドルテグラビルの代謝に 主に UGT1A1 及び一部 CYP3A4 が関与すること、また、ドルテグラロルは OCT2 及び MATE を介した輸送を阻害すること、アバカビルの付謝は主にアルコールデ
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序·危険因子	ヒドロゲナーゼ及び
エトラビリン	ピルシカイニドの血漿中性ルシカインと、 では、 では、 では、 では、 では、 では、 では、 では、 では、 では	ドルテグラビルのOCT2及びMATE1の阻害作用により、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。 これらの薬剤がCYP3A4 及びUGT1A1を誘導することによりでブランが促進される。	UGT2B7が関与すること、ラミブジンは基質と、ラミブジンは基質と、フェブジンは基質として OCT2、MATE1及び MATE2-K に関与することから、これらの素及びトランスポーターで輸送に影響をあるを対している。

	使用上の注意(案)		設定根拠
エファビレンツ	ドルテグラビルの血漿中濃 度を Cmax で 39%、C _T で		
	75%低下させたとの報告がある。ドルテグラビルとし		
	て 50 mg を 1 日 2 回に増量		
	する必要があるので、ドル テグラビル製剤を本剤投与		
	の約 12 時間後に投与する		
L., v = , o,	こと。		
ネビラピン	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。ドルテグラビルとし		
	て50 mgを1日2回に増量 する必要があるので、ドル		
	テグラビル製剤を本剤投与		
	の約 12 時間後に投与する		
ホスアンプレナビル	こと。 ドルテグラビルの血漿中濃	ホスアンプレナビル	
/リトナビル	度を Cmax で 24%、Ct で	が CYP3A4 及び	
	49%低下させたとの報告が あるが、HIV インテグラー	UGT1A1 を誘導する ことにより、ドルテ	
	ゼ阻害剤の投与経験のな	グラビルの代謝が促	
	い患者に対しては、用量調 節の必要はない。	進される。	
カルバマゼピン	ドルテグラビルの血漿中濃	カルバマゼピンが	
	度を Cmax で 33%、 C で で 720/ 低工された しの却生が	CYP3A4 及 び	
	73%低下させたとの報告がある。ドルテグラビルとし	UGT1A1 を誘導する ことにより、ドルテ	
	て 50mg を 1 日 2 回に増量	グラビルの代謝が促	
	する必要があるので、ドル テグラビル製剤を本剤投与	進される。	
	の約 12 時間後に投与する		
フェニトイン	こと。 ドルテグラビルの血漿中濃	これらの薬剤並びに	
• • •	度を低下させる可能性が	セイヨウオトギリソ	
セイヨウオトギリソ	ある。	ウが CYP3A4 及び	
ウ(St. John's Wort, セント・ジョーン		│UGT1A1 を誘導する │ │ことにより、ドルテ │	
ズ・ワート) 含有食		グラビルの代謝が促	
品		進される。 	
リファンピシン	ドルテグラビルの血漿中濃	リファンピシンが	
	度を Cmax で 43%、Cτ で 72%低下させたとの報告が	CYP3A4 及 び UGT1A1 を誘導する	
	ある。ドルテグラビルとし	ことにより、ドルテ	
	て50 mgを1日2回に増量 する必要があるので、ドル	グラビルの代謝が促 単 進される。	
	テグラビル製剤を本剤投与	AEC41/20。	
	の約 12 時間後に投与する		
	こと。		

	使用上の注意 (案)		設定根拠
多価カチオン(Mg, Al等) 含有製剤	ドルテグラビルの血漿中濃 度を C_{24} で 72%、 C_{24} で 74%低下させる。本剤は多 価カチオン含有製剤の投 与 2 時間前又は 6 時間後の 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、ドルテ グラビルの吸収が阻 害される。	本剤の成分であるドル テグラビルが多価カチオ 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。
鉄剤、カルシウム含 有製剤 (サプリメン ト等)	ドルテグラビルの血漿中濃度を Cmax 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、ドルテグラビルの吸収が阻害される。	が可能だった。
メトホルミン	メトホルミンの血漿中濃度 をドルテグラビル 50 mg1 日1回投与時及び1日2回 投与時でCmax でそれぞれ 66%及び 111%上昇させる ⁷⁾ 。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。	ドルテグラビルの OCT2及びMATE1の 阻害作用により、メ トホルミンの排出が 阻害される可能性が ある。	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ことから設定した。 本剤の成分であるアバ
エタノール	アバカビルの代謝はエタ ノールによる影響を受け る。アバカビルの AUC が 約 41%増加したが、エタ ノールの代謝は影響を受 けなかったとの報告があ る。	アバカビルがアル コールデヒドロゲ ナーゼの代謝基質と して競合すると考え られている。	カビルの代謝にアルコールデヒドロゲナーゼが関与すると考えられていることから、本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性があることから設定した。
メサドン	メサドンのクリアランスが 22%増加したことから、併用する際にはメサドンの増量が必要となる場合があると考えられる。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった (Cmax が 35%減少し、tmax が 1 時間延長したが、AUC は変化しなかったとの報告がある)。	機序不明	本剤との併用により、メサドンの血中濃度が低下する可能性があることから設定した。
スルファメトキサ ゾール・トリメトプ リム合剤	ラミブジンの AUC が 43% 増加し、全身クリアランス が 30%、腎クリアランスが 35%減少したとの報告があ る。	腎臓における排泄が ラミブジンとトリメ トプリムで競合する と考えられている。	本剤の成分であるラミ ブジンの排泄がトリメト プリムの排泄と競合す ることにより、スルファ メトキサゾール・トリメ トプリム合剤の薬物動 態に影響を及ぼす可能 性があることから設定 した。
エムトリシタビン	細胞内におけるエムトリシ タビン三リン酸化体が減少 し、ラミブジン及びエムト	エムトリシタビンに より選択される HIV-1 逆転写酵素遺	本剤の成分であるラミ ブジンとの併用により、

使用上の注意(案)		設定根拠
リシタビンの効果が減弱するとの報告がある。	伝子の耐性変異はラミブジンと同様に M184V/Iが主であり、ラミブジンとエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性は類似している。	ラミブジン及びエムトリシタビンの効果が減弱 する可能性があること から設定した。

4. 副作用

海外の臨床試験(ING114467、ING113086、ING114915、ING112276) において、抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象として、ドル テグラビル 50 mg 及びアバカビル/ラミブジン(600/300 mg)を併用 投与した場合の副作用は40% (679 例中274 例) に認められ、主な副 作用は悪心(12%)、不眠症(7%)、頭痛(6%)及び浮動性めまい (6%) であった。

海外臨床試験成績に基 づき設定した。

(1) 重大な副作用^{注)}

1)過敏症(頻度不明):アバカビルの投与により発熱又は皮疹を伴う 多臓器及び全身性の過敏症があらわれることがあるので、観察を十 分に行い、以下に示すような徴候又は症状があらわれた場合には、 直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」 の項参照)。

皮膚:皮疹* (通常、斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹)、

消化器:嘔気*、嘔吐*、下痢*、腹痛*、口腔潰瘍

呼吸器:呼吸困難*、咳*、咽頭痛、急性呼吸促迫症候群、呼 吸不全

精神神経系:頭痛*、感覚異常

血液:リンパ球減少

肝臓: 肝機能検査値異常* (AST (GOT) 、ALT (GPT) 等の

上昇)、肝不全

筋骨格:筋痛*、筋変性(横紋筋融解、筋萎縮等)、関節痛、

CK(CPK)上昇

泌尿器:クレアチニン上昇、腎不全

眼:結膜炎

その他:発熱*、嗜眠*、倦怠感*、疲労感*、浮腫、リンパ節

腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー

*アバカビルによる過敏症発現患者のうち10%以上にみられた 症状

2)薬剤性過敏症症候群(頻度不明):薬剤性過敏症症候群があらわれ ることがある。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延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、直ちに投与を中止し、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(「重要な基本的注 意」の項参照)。

3)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)及び

(1) 1)~9)

本剤の成分であるドル テグラビル、アバカビル 及びラミブジンの単独 投与又はこれらの併用 療法により、左記の症状 があらわれることが報告 されているため、設定し

使用上の注意	(案)	設定根拠

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑(頻度不明):中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水泡、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。

- 4)**重篤な血液障害**(1%未満):赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血 球減少、好中球減少、血小板減少等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、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。
- 5)**膵炎**(頻度不明): 膵炎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、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。
- 6)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)(頻度不明):乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大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、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。
- 7)**横紋筋融解症**(頻度不明):横紋筋融解症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、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。
- 8)ニューロパチー(頻度不明)、**錯乱状態**(1%未満)、**痙攣**(頻度不明):ニューロパチー、錯乱状態、痙攣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、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。
- 9)**心不全**(1%未満): 心不全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、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。

(2) その他の副作用注

	1%以上	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	不眠症、頭 痛、浮動性か まい、異常な 夢、うつ病、 傾眠、睡眠障 害	錯感覚、不安、嗜眠	末 梢 性 ニューロパ チー、感情障 害
消化器	悪心、下痢、 嘔吐、鼓腸、 腹部膨満、消 化不良、腹部 不快感、胃食 道逆流性疾 患	上腹部痛、腹痛、胃炎	痔核、腹部硬 直
肝臓		肝炎	
皮膚	そう痒症、脱 毛症	発疹、ざ瘡、多汗症、皮 膚炎	湿疹、毛包炎

(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。

	使用	上の注意(案)	1	設定根拠
全身症状	疲労、無力症	異常感、熱感、インフル エンザ様疾患、酩酊感、 易刺激性、乳頭炎	発熱、体温調整障害、疼 痛、倦怠感	
代謝及び 栄養障害		食欲減退	体分部脂積(部) (本) (本) (本) (本) (本) (本) (本) (本) (本) (本	
耳及び 迷路障害			耳管炎	
筋骨格		関節痛、筋肉痛、筋痙直	筋障害、骨痛	
感染症		鼻炎 咳嗽	敗血症 呼吸困難、口 腔咽頭痛、肺	
呼吸器			炎、気管支 炎、副鼻腔 炎、呼吸障 害、上気道の 炎症	
血液			リンパ球減 少症、リンパ 節症	
心臓			心筋症	
臨床検査		ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、肝機能検査異常、血中ブドウ糖増加	体中減増減炭血塩クス増リ増レ増酸赤増重ブ少加少酸中減レホ加グルステ、加球ル・分蛋蛋中加炭血ン・ナニセ血ロ血、球・の蛋蛋中加炭血ンー中リ中一中平容の大量では、酸中ホゼトドコル尿均積	
		HIV 感染症患者を対象とした海 NG114915、ING112276)に基		
高齢者への		及びラミブジンの高齢者に	マルンルマラボルエジ	高齢者に対する使用

使用上の注意 (案)

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。

設定根拠

験が少なく、高齢者における薬物動態は検討されていないため設定した。

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。また、動物実験におい てドルテグラビル、アバカビル及びラミブジンに関して次のこと が報告されている。

ドルテグラビル:ラットで胎盤移行が認められている。

アバカビル:動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤通過性であることが示されている。また、動物(ラットのみ)において、アバカビルの500 mg/kg/日又はそれ以上の投与量[臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の約28倍]で、胚又は胎児に対する毒性(胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加)が認められたとの報告がある。

ラミブジン: ラミブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中 ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中濃度と同 じであることが報告されている。なお、動物実験(ウサギ)で胎 児毒性(早期の胚死亡数の増加)が報告されている。

アバカビル/ラミブジン共通:ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。また、非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象と NRTI の子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。〕

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。[ドルテグラビル:ラットにおいてドルテグラビルが乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。アバカビル:ラットにおいてアバカビル及びその代謝物が乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。ラミブジン:経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じ(0.5~8.2 µg/mL)であることが報告されている。また、一般に、HIVの乳児への移行を避けるため、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)

妊婦、産婦、授乳婦に対する使用経験がないあるいは少ないため設定した。また、参考情報として本剤の成分であるドルテグラビル、アバカビル、ラミブジンの動物試験の結果を記載した。

(2)

ドルテグラビル及びアバカビルがラットにおいて乳汁中に移行すること、また、経口投与されたラミブジンはヒトの乳汁中に排泄されることが報告されているため設定した。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

小児における検討がな されていないことから設 定した。

8. 過量投与

徴候・症状: ドルテグラビルの過量投与によるデータは限られている。 臨床試験においてドルテグラビル 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。なお、アバカビル、ラミブジン共に急性過量投与による特有の徴候、症状は認められていない。

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に基づき設定した。

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

	使用上の注意(案)	設定根拠
にに	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。ド	
ルラ	ゲグラビル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。具体的なデータは示されていないが、ラミブジン	
	析可能であることから、必要に応じ血液透析を行うことを考慮す	
	と。なお、アバカビルが腹膜透析や血液透析により除去されるか	
	かは明らかでない。	
	その他の注意	
(1)	本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、細菌を用いた。	(1)~(4)
	た試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた	本剤の成分であるアバ カビル及びラミブジンに
	in vitro 染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及び in vivo 小核試験では陽性を認めた。これらの結果は、in vivo 及び in vitro	おいて、非臨床試験の結
	において、本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用	果、一部の遺伝毒性試験
	を有することを示している。	で陽性の結果が得られ
(2)	本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、マウス及び	ているため設定した。
(-)	ラットにおける長期がん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝	-
	臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告	
	がある [臨床用量におけるヒト全身曝露量 (AUC) の 21~28 倍。	
	ただし包皮腺(ヒトにおいて該当する器官は存在しない)の腫瘍	
	については約5倍。]ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上	
	の有益性を十分に検討すること。	
(3)	本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、アバカビル	
	を2年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認められた [臨床用量におけるヒト全身曝露量 (AUC) の7~21	
	倍の用量]。	
(4)	本剤の有効成分の一つであるラミブジンについては、遺伝毒性試	
	験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。ま	
	た、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報	
	告がある。 [ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では	
	300 μg/mL 以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試	
	験では 2000 μg/mL 以上で陽性を示した。マウス及びラットを用	
	いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量	
	(AUC) の 10 倍 (マウス) 及び 58 倍 (ラット) までの曝露量	
(5)	において、発がん性は認められなかった。]	(5)
(5)	海外で実施されたプロスペクティブ試験(1956例)において、 アバカビルの投与開始前に HLA-B*5701 のスクリーニングを実	本剤の成分であるアバ
	施しない群と、スクリーニングを実施しHLA-B*5701 保有者を	カビルにおいて、海外で
	除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、	実施されたプロスペク
	それぞれ 7.8% (66/847)、3.4% (27/803)、皮膚パッチテストに	ティブ試験の結果、過
	より確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ 2.7% (23/842)、	症の発現と HLA-B*5701 の保有と
	0.0% (0/802) であり、HLA-B*5701 のスクリーニングの実施に	MLA-B 77/01 の保有と の間に関連があること
	より過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する (p<0.0001)	が報告されているため設
	ことが示された。また、本試験結果ではHLA-B*5701 をスクリー	定した。
	ニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた 66 例中	
	30 例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症+症例 23 例全例	
	が HLA-B*5701 を有していた。	
	日本人における過敏症と HLA-B*5701 保有の関連性については	
	不明であり、HLA-B*5701の保有率は白人では5~8%、日本人では0.1%との報告がある。	
(6)	抗 HIV 薬の多剤併用療法を受けている患者を対象に心筋梗塞の	(6)
(0)	ガロロ 本ック州川川州はと入り(*** お心伯 と内外に心間で至り	海外で実施された一部
		1 1111 1 12 12 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1

1世出 「リノオ 見 (条)	使用	上の注意	(案)
----------------	----	------	-----

発現頻度を調査したプロスペクティブ観察疫学研究において、アバカビルの使用開始から6ヵ月以内の患者で心筋梗塞のリスクが増加するとの報告があるが、臨床試験の統合解析を実施した結果、対照群と比較してアバカビル投与群の過度な心筋梗塞のリスクは認められなかった。アバカビルと心筋梗塞の関連については、現在のところ結論は出ていない。予防措置として、アバカビルを含む抗 HIV 療法を開始する場合には、冠動脈性心疾患の潜在的リスクを考慮し、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙等の改善可能なすべてのリスク因子を最小化させるための措置をとること。

設定根拠

のプロスペクティブ試験 において、本剤の成分で あるアバカビルの投与に よって心筋梗塞のリス クが増加するとの報告 があることから設定し た。

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. ドルテグラビルナトリウム

医薬品の一般的名称 (JAN)は、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) (4R,12aS)-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-3,4,6,8,12,12a-ヘキサヒドロ-2H-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 ーナトリウム塩

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

構造式:

1.9.2. アバカビル硫酸塩

医薬品の一般的名称 (JAN)は、平成 11 年 11 月 4 日付医薬審第 1630 号により登録番号 11-3-B1 として通知され、平成 19 年 8 月 6 日付薬食審査発第 0806001 号により JAN 日本名のみ変更されている。

JAN: (日本名) アバカビル硫酸塩

(英名) Abacavir Sulfate

構造式:

1.9.3. ラミブジン

医薬品の一般的名称 (JAN)は、平成7年11月28日付薬研第45号により登録番号7-4-2として通知され、平成21年3月31日付薬食審査発第0331004号によりJANの変更を要しないものとして公表されている。

JAN: (日本名) ラミブジン

(英名) Lamivudine

構造式:

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名						
構造式						
効能・効果	HIV 感染症	Ë				
用法・用量	通常、成人	には1回1	錠(ドルテ	- グラビルとし	て 50 mg、アバカビ	ルとして
	600 mg 及で	びラミブジン	として30	0 mg を含有)	を食事の有無にかか	わらず1日1
	回経口投与					
劇薬等の指定	原体:	製剤				
市販名及び有					硫酸塩・ラミブジン	
効成分・分量					ニルナトリウム 52.6	_
		_			ng(アバカビルとし	して
		ラミブジン	300 mg 含	有]		
毒性	ドルテグラ					
	急性	概略の致死		口(mg/kg) 餅	i肉内(mg/kg)	
		ラット(雄)		_	>10	
		イヌ (雌)			_	
	E / E III. E	サル (雌)		800		frer
	反復投与	動物種	投与期间	投与経路	投与量	無毒性量
		- ·	4 7 1 1 1 1 1	% ∀ ⊢	(mg/kg/日)	
			4週間		2, 10, 100, 1000	
		ラット		経口	5, 50, 500	50
			4週間		20,00,100	
		サル	38 週間		3, 10, 15, 50/30	15
			粘膜の出血	□。回復性あり	(≥500 mg/kg/ ∃ 、	4 及び 26 週間
		投与試験)	下樹,怎	大手油小 (100 -	mg/kg/日、4 週間投	に 計略)
					mg/kg/ロ、4 週間投 / 軟便・胃粘膜びぬ	
				週間投与試験)	/ 队民。月柏陕()、	ον · шш.
	アバカビル		ку н (30 .			
	急性			LD50(mg/kg)	経口	1
	VEVIT.		-	マウス	♂1731.7 ♀>19	
			-	、ノハ ラット	>2000	00
	亜急性			///	72000	
	動物種	投与其	間	投与経路	投与量	無毒性量
	到小小王	12.77	11111	1人 7 庄阳	(mg/kg/日)	(mg/kg/目)
	マウス	1ヵ月	間	経口	110, 330, 1000	330
					<u>,,</u> 胞肥大、トリグリセ	
	レステロー		1.41 (71)	333. 1746		- /
	マウス	3ヵ月	間	経口	110, 330, 1000	110
	主な所見:			で肝重量増加、	肝細胞肥大、トリ	グリセライ
					細胞壊死、GPT 上昇	
	ラット	1ヵ月		経口	35, 135, 530	35
	主な所見:	135 mg/kg/	∃以上の群	で肝重量増加、	肝細胞肥大、530 r	ng/kg/日群で
				青巣重量減少、		
	サル	1ヵ月	間	経口	50, 140, 420	50
	主な所見:	140 mg/kg/	日以上の群	でトリグリセラ	ライド上昇、420 mg	/kg/日群で肝
	重量増加					

毒性	サル	3ヵ月間	経口	50, 140, 420	140			
	-	420 mg/kg/日群で嘔吐						
	慢性			•				
	マウス	6ヵ月間	経口	55, 110, 330	55			
	主な所見:	110 mg/kg/日以上の群	でトリグリセラ	イド・コレステロ	ール上昇、			
	330 mg/kg/	日群で肝重量増加、肝	細胞肥大					
	サル	12 ヵ月間	経口	50, 40, 420/300	50			
	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \			(6週目に減量)				
		140 mg/kg/日以上の群		トリグリセフイド	・GPT 上昇、			
	420 mg/kg/ ラミブジン	日群で嘔吐、体重減少	、肝細胞肥大					
	_ / ミノン/ 急性	<u>'</u>	LD50(mg/kg)	経口	7			
	心注		LD30(IIIg/kg) マウス	N至 >2000X2/日	-1			
			イヌ	>1500X2/日 (14 日	間投与)			
	亜急性		1//	>1300A2/ H (14 H	间汉一			
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量			
	24141	22 4 7/11/4	224 4 122 1	(mg/kgX2/目)	·			
	ラット	4 週間	経口	45, 300, 2000	300			
	主な所見: 2000 mg/kgX2/日群で軽度の赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリッ							
	ト減少、MCV 増加							
	ラット	13 週間	経口	45, 300, 2000	300			
	主な所見:2000 mg/kgX2/日群で軽度の赤血球数減少、MCV・MCH・MCHC 増加、盲腸拡張、腎尿細管拡張							
	イヌ	13 週間	経口	45, 260, 1500	260			
	主な所見: 1500 mg/kgX2/日群の♀3 例死亡、260 mg/kgX2/日以上の群で赤血球数							
	減少、軽度の MCH・MCV 増加、1500 mg/kgX2/日群で白血球数減少、肝臓脂肪							
	沈着、胸腺萎縮、軽度の GOT・GPT・総タンパク上昇							
	慢性	Net HH	fort :	00 407 0000	10.5			
	ラット	26 週間	経口	90, 425, 2000	425			
	主な所見:2000 mg/kgX2/日群で赤血球数減少、MCV・MCH・MCHC 増加、軽度 の白血球数減少、GOT・GPT 上昇、総コレステロール・トリグリセライド減							
		X減少、GOI・GPI 上。 b膜の過形成及び好酸h						
	少、 目 勝利 失又は軽減		エ1が貝ツル相 (目	<i>1.700 (</i> 10.10元/10.70 / 10.	い米により作			
	イヌ	52 週間	経口	45, 260,	<45			
		22 X2 H1	/1	♂1500,♀1000				
	主な所見:	45 mg/kgX2/目以上の	群で赤血球数減少		增加、GOT			
		mg/kgX2/日以上の群で						
		gX2/日群で白血球数減	少、脾臓へモジラ	デリン沈着(GPTの	の軽度な上昇			
	以外は休薬	芝により消失又は軽減)						

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、HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績(4 試験:ING114467、
	ING113086、ING114915、ING112276)に基づき記載した。
	副作用発現率 274 例/679 例=40%
	副作用の種類 例数
	悪心 79
	不眠症 46
	頭痛 39
	浮動性めまい 38
	下痢 36
	疲労 33
	異常な夢 28
	嘔吐 15
	鼓腸 13
	うつ病 13
	腹部膨満 12
会社	ヴィーブヘルスケア株式会社 製剤:輸入

添付資料一覧 1.12.

1.12.1.

ING114580

Adult Subjects

.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。

abacavir/lamivudine) Tablet Administered Concurrently and the Effect

of Food on Bioavailability of the Combined Formulation in Healthy

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, Abacavir and Lamivudine tablet) Quality	2011年4月 ~Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
第4部(非臨床試	以 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
4.2.2.3						
2013N161621_00	In vitro evaluation of GSK1349572 as an inhibitor of BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K, and MRP4	2012年11月 ~2013年5月	, Japan	日本	社内資料	参考
4.2.2.6			<u> </u>			
2013N171682_00	A mechanism-based pharmacokinetic evaluation to predict the effect of GSK1349572 on tenofovir kidney exposure	2013年8月報告	GlaxoSmithKline RTP, USA	海外	社内資料	参考
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
5.3.1.2						
2012N145882_00	An Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet (50mg/600mg/300mg dolutegravir/abacavir/lamivudine) Compared to One Dolutegravir 50mg Tablet and One EPZICOM (600mg/300mg	2012年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価

~2012年9月

海外

GlaxoSmithKline

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
2011N122253_00 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 TM (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						
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 RTP, USA	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 RTP, USA	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 RTP, USA	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 RTP, USA	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
2012N147635_00	Quantitation of GSK1349572 in Human Plasma via UPLC with MS/MS Detection	2012年8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
2012N151911_00	Quantitation of GSK1349572 in Human Plasma via UPLC® with MS/MS Detection	2013年1月報告		海外	社内資料	評価
2013N161036_00	Quantitation of GSK1349572 in Human Plasma via UPLC® with MS/MS Detection	2013年4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
2012N150069_00	Quantitation of Abacavir and Lamivudine in Human Plasma via UHPLC with MS/MS Detection	2012年9月報告		海外	社内資料	評価
2012N151912_00	Quantitation of Abacavir and Lamivudine in Human Plasma via UHPLC with MS/MS Detection	2013年1月報告		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
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
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 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	治験依頼者 /試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
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
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
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
2012N147228_00	Quantitation of GSK1349572 in Human Plasma via UPLC® with MS/MS Detection (ING114580)	2013年1月報告	-	海外	社内資料	評価
2012N147229_00	Quantitation of Abacavir and Lamivudine in Human Plasma via UHPLC with MS/MS Detection (ING114580)	2013年1月報告		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
2012N150243_00	Determination of GSK1349572 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting ING111762	2011年2月 ~2012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
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 RTP, USA	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
2012N150565_01	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Human Plasma for Study ING116070 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11月	GlaxoSmithKline RTP, USA	海外	社内資料	評価
2013N163558_00	Quantitation of GSK1349572 in Human Plasma from Study ING116898 via UPLC® with MS/MS Detection	2013年4月報告	•	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		海外	社内資料	評価
2012N135067_01	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1349572 in Phosphate Buffered Saline for Study ING116070 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2月 ~2012年11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	治験依頼者 /試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
2012N136666_01	Determination of GSK1349572 in Human Cerebrospinal Fluid by LC-MS/MS Supporting ING116070	2012年2月 ~2012年11月		海外	社内資料	評価
5.3.3.4						
2013N163904_00 ING116898	A Phase I, Open-label, Randomized, Four-Period Crossover Study to Evaluate The Effects of Calcium Carbonate 1200 mg and Ferrous Fumarate 324 mg on Pharmacokinetics of Dolutegravir 50 mg in Healthy Adult Subjects	2012年12月 ~2013年3月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.4.2						
2012N150605_00 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						
2011N117114_01 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
2013N158737_01 ING113086	A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50mg once daily compared to raltegravir 400mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naive adult subjects. 96 week results.	2010年10月 ~Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2013N167896_00 ING114467	A Phase III, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects	2011年2月 ~Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2012N154814_01 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 48 Results	2010年10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
2013N158804_00 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
5.3.5.2						
2013N158943_00 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_Cohort 1 24 Weeks.	2011年4月 ~Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.5.3						
	Supporting Data for m2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies	-	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
5.3.5.4						
2013N167276_00 S-349572-EB-105-N	Evaluation for the Susceptibility to S-349572 sodium of HIV-1 Strains Harboring Integrase Mutations Identified in Clinical Trials of S-349572	2012年10月 ~2013年3月		日本	社内資料	評価
2013N174706_00 ING117172	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine once daily compared to atazanavir and ritonavir plus tenofovir/emtricitabine once daily in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve women	計画中	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
5.3.6						
	Reports of Post-Marketing Experience	-	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 薬理試験
- 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書(別報告書として入手できる場合)
- 4.2.2.4 代謝
- 4.2.2.5 排泄
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3 毒性試験

第5部のうち、以下の項目

バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
内因性要因を検討したPK試験報告書
ポピュレーションPK試験報告書
健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
患者データー覧表及び症例記録