

審議結果報告書

平成 30 年 11 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジャルカ配合錠
[一 般 名] ドルテグラビルナトリウム／リルピビリン塩酸塩
[申 請 者 名] ヴィーブヘルスケア株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 8 月 1 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 11 月 8 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年 1 日、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

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

審査報告書

平成 30 年 10 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

〔販 売 名〕 ジャルカ配合錠

〔一 般 名〕 ドルテグラビルナトリウム／リルピピリン塩酸塩

〔申 請 者〕 ヴィーブヘルスケア株式会社

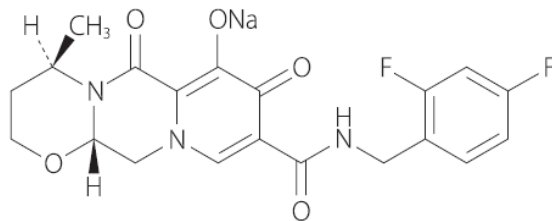
〔申請年月日〕 平成 30 年 8 月 1 日

〔剤形・含量〕 1 錠中にドルテグラビルナトリウム 52.62 mg（ドルテグラビルとして 50 mg）及びリルピピリン塩酸塩 27.50 mg（リルピピリンとして 25 mg）を含有するフィルムコーティング錠

〔申 請 区 分〕 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品及び（2）新医療用配合剤

〔化学構造〕

<ドルテグラビルナトリウム>



分子式：C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅

分子量：441.36

化学名：

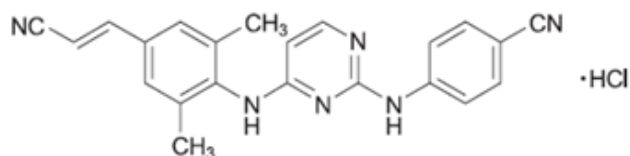
（日本名）

(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-オレート ナトリウム塩

（英 名）

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

<リルピビリン塩酸塩>



分子式：C₂₂H₁₈N₆・HCl

分子量：402.88

化学名：

(日本名)

4-[[4-({4-[(1E)-2-シアノエテニル]-2,6-ジメチルフェニル}アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンゾニトリル 一塩酸塩

(英 名)

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

〔特 記 事 項〕 希少疾病用医薬品〔指定番号：(25 薬) 第 314 号、平成 25 年 9 月 13 日付け薬食審査発 0913 第 9 号（ドルテグラビルナトリウム）、指定番号：(23 薬) 第 255 号、平成 23 年 11 月 16 日付け薬食審査発 1116 第 3 号（リルピビリン塩酸塩）〕

本品目は、平成 10 年 11 月 12 日付け医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である（承認年月日 米国：平成 29 年 11 月 21 日、欧州：平成 30 年 5 月 16 日）。今回の事前評価は、米国での承認申請資料を評価対象としたものである。

〔審査担当部〕 新薬審査第四部

〔審 査 結 果〕

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の HIV-1 感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

〔効能又は効果〕

HIV-1 感染症

〔用法及び用量〕

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

〔承認条件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
3. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
4. 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
5. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

事前評価レポート（その 1）

平成 30 年 7 月 24 日

本事前評価において、事前評価依頼者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における事前評価の概略等は、以下のとおりである。

事前評価品目

〔 予 定 の 販 売 名 〕	ジャルカ配合錠
〔 一 般 名 〕	ドルテグラビルナトリウム／リルピピリン塩酸塩
〔事前評価依頼者〕	ヴィーブヘルスケア株式会社
〔 剤 形 ・ 含 量 〕	1錠中にドルテグラビルナトリウム 52.62 mg（ドルテグラビルとして 50 mg）及びリルピピリン塩酸塩 27.50 mg（リルピピリンとして 25 mg）を含有するフィルムコーティング錠
〔予定の効能・効果〕	HIV-1 感染症
〔予定の用法・用量〕	通常、成人には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50 mg 及びリルピピリンとして 25 mg）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。
〔事前評価準備会開催日〕	平成 30 年 4 月 10 日
〔特 記 事 項〕	本品目は、平成 10 年 11 月 12 日付け医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である（承認年月日 米国：平成 29 年 11 月 21 日、欧州：平成 30 年 5 月 16 日）。今回の事前評価は、米国での承認申請資料を評価対象としたものである。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	5
2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における事前評価の概略.....	9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における事前評価の概略.....	11
8. 事前評価レポート（その 1）作成時における総合評価.....	22
別 記.....	i

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

HIV 感染症に対する抗ウイルス薬による治療の変遷として、実用化初期にはヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) の単剤又は 2 剤併用レジメンが投与されていたが、その効果は不十分であり、薬剤耐性変異株が誘導される等の問題を抱えていた。その後、インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)、プロテアーゼ阻害剤 (PI) 及び非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) が開発され、これらのうちいずれか 1 剤と NRTI のうち 2 剤とを併用するレジメンが標準的治療法となり、HIV 感染症の生命予後は大きく改善してきている。現在、本邦において推奨されている HIV 感染症に対する治療は、キードラッグ [INSTI、PI 又は NNRTI (低用量リトナビルを併用する場合を含む)] 1 剤とバックボーン (NRTI) 2 剤との組合せを併用する抗レトロウイルス療法である (抗 HIV 治療ガイドライン)。一方、NRTI によるミトコンドリア障害等の副作用を軽減すること等を目的として、NRTI を含まない新たなレジメンの開発が期待されている (抗 HIV 治療ガイドライン)。

本剤は、INSTI であるドルテグラビル (DTG) ナトリウム及び NNRTI であるリルピビルン (RPV) 塩酸塩を有効成分とする配合剤である。本邦では、DTG 又は RPV を含有する HIV-1 感染症に対する治療薬として、エジュラント錠 25 mg (RPV 塩酸塩)、テビケイ錠 50 mg (DTG ナトリウム)、コムプレラ配合錠 (RPV 塩酸塩/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) 及びトリーメク配合錠 (DTG ナトリウム/アバカビル硫酸塩/ラミブジン) が承認されている。

海外においては、ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験 2 試験 (201636 試験及び 201637 試験) が実施され、投与 48 週時点における成績等を踏まえ、米国で 2017 年 11 月に、欧州で 2018 年 5 月に本剤が承認されている。

なお、本邦においては、ヴィーブヘルスケア株式会社により本剤の事前評価が依頼され、本邦で既承認の「エジュラント錠 25 mg」、「テビケイ錠 50 mg」等の製造販売承認審査時に機構にて評価済みの資料も併せて提出されている。本事前評価においては、主に新たに提出された資料について評価を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略

原薬として、DTG ナトリウム及び RPV 塩酸塩が使用されている。このうち、DTG ナトリウムは、事前評価依頼者が製造販売している「テビケイ錠 50 mg」で用いられている原薬と同一の原薬であり、ロット分析以外新たな資料は提出されていない。

2.1 原薬 (RPV 塩酸塩)

RPV 塩酸塩は、Janssen Pharmaceutical Sciences Unlimited Company 及び Janssen Pharmaceutica NV により MF 登録番号 229MF10183 及び 229MF10184 としてそれぞれ MF に登録されている。原薬の化学構造、製造方法及び安定性試験成績に関しては、MF 登録者より提出された資料の概略及び機構における審査の概略を別添 1 及び 2 として記載する。

2.1.1 特性

RPV 塩酸塩は白色の粉末であり、性状、溶解性、酸解離定数、油水分分配係数、結晶多形、粒子径について検討されている。原薬には、少なくとも 4 種類の結晶形が確認されているが、実生産における製造方法では、熱力学的に最も安定形な単独の結晶形のみが得られることが確認されている。

原薬の化学構造は、別添に示す方法により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

RPV 塩酸塩の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（定性反応及び赤外吸収スペクトル）、純度試験〔重金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、強熱残分、粒度分布及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

別添に示す安定性試験より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に包装し、遮光下で室温保存するとき、48 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に DTG ナトリウム 52.62 mg（DTG として 50 mg）及び RPV 塩酸塩 27.50 mg（RPV として 25 mg）を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート 20、ケイ酸化結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム及び[REDACTED]が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]工程（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]）、[REDACTED]工程（[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]）、打錠、フィルムコーティング、包装、表示、試験及び保管からなる工程により製造される。

これらの工程のうち、[REDACTED]工程における[REDACTED]、[REDACTED]工程における[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程が重要工程とされ、[REDACTED]工程における[REDACTED]、[REDACTED]工程における[REDACTED]、[REDACTED]工程及び[REDACTED]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

クオリティー・バイ・デザイン（QbD）の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- 重要品質特性の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定
- [REDACTED]工程における[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]工程における[REDACTED]、[REDACTED]工程、並びに[REDACTED]工程における[REDACTED]の開発

表 1 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（液体クロマトグラフィー及び紫外可視吸収スペクトル法）、純度試験〔分解生成物（液体クロマトグラフィー）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（液体クロマトグラフィー）〕、溶出性（液体クロマトグラフィー又は紫外可視吸収スペクトル法）、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	乾燥剤（シリカゲル）入り高密度ポリエチレン製ボトル	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、高密度ポリエチレン製ボトルに包装し、乾燥剤としてシリカゲルを同封し室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 6 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における事前評価の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

本事前評価は新有効成分含有医薬品等に係るものであるが、提出された本品目の「非臨床薬理試験に関する資料」は、「エジュラント錠 25 mg」、「デビケイ錠 50 mg」等の製造販売承認審査時に評価済みである。本事前評価に際しては、既に機構で評価済みの資料の他、効力を裏付ける試験として、DTG と RPV との併用効果に関する試験成績が新たに提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

DTG と RPV との併用効果（CTD 5.3.5.4：2015N229965_00）

ヒト T リンパ球由来 CEM-SS 細胞に HIV-1（ⅢB 株）を感染させ、DTG と RPV との併用効果が検討された。その結果、MacSynergy II プログラム（Antiviral Res 1990; 14: 181-206）により算出された相乗作用容量は $-5.25 \sim -8.99$ [(nmol/L)²%] であり、相加効果¹⁾が認められた、と説明されている。

3.R 機構における事前評価の概略

3.R.1 DTG 及び RPV 併用における抗ウイルス活性及び感受性の経年変化について

機構は、本剤に含まれる各成分に対する HIV-1 の感受性の経年変化について、事前評価依頼者に説明を求めた。

¹⁾ 相乗作用容量 [(nmol/L)²%] が -100 未満は強い拮抗効果、 -100 以上 -50 未満は弱い拮抗効果、 -50 以上 50 未満は相加効果、 50 以上 100 以下は弱い相乗効果、 100 超は強い相乗効果と判定された。

事前評価依頼者は、以下のように説明した。

本邦において実施されている薬剤耐性ウイルスの動向調査〔病原微生物検出情報（IASR）2017: 38: 5-6〕において、平成 24～28 年の調査期間中に DTG が属する INSTI の耐性関連変異は平成 25～27 年にかけて各年 1 例ずつ、計 3 例報告されている。また、平成 15～28 年の調査期間中に RPV が属する NNRTI の耐性関連変異の観察頻度は 0.4～2.6%で推移していると報告されているが、経年的な増加傾向は認められていない。

米国において実施された新規診断患者の薬剤耐性ウイルスの調査（BMC Res Notes 2017: 10: 474）では、平成 11～26 年で INSTI 及び NNRTI の耐性関連変異はそれぞれ 0.9 及び 11.7%に認められた。INSTI の耐性関連変異は若干の増加傾向が認められるものの低い頻度を維持しており、DTG に対する耐性関連変異は認められなかった。また、NNRTI の耐性関連変異について、RPV に対する耐性関連変異は 2.8%で認められたが、経年的な増加傾向は認められていない。

機構は、DTG 及び RPV の感受性の経年変化に関する情報、提出された資料から、HIV-1 に対する DTG 及び RPV 併用における抗ウイルス活性及び薬力学的併用効果は期待できると考える。ただし、本剤の投与経験は限られていることから、本剤の各成分に対する耐性に関する情報については製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供することが重要である。

なお、臨床試験における耐性発現状況と本剤の有効性との関連については、7.R.1.2 に記載する。

3.R.2 DTG 及び RPV の各 HIV genotype に対する抗ウイルス活性について

事前評価依頼者は、DTG 及び RPV の各 HIV genotype に対する活性について、以下のように説明している。

in vitro において、24 種の HIV-1 臨床分離株〔グループ M（サブタイプ A、B、C、D、E、F、G）及びグループ O〕及び 3 種の HIV-2 臨床分離株からなるパネル株を感染させたヒト末梢血単核球では、ウイルス増殖に対する DTG の IC₅₀ の幾何平均〔範囲〕は、それぞれ 0.20 [0.02, 2.14] nmol/L 及び 0.18 [0.09, 0.61] nmol/L であり〔テビケイ錠 50 mg 添付文書（第 5 版、2017 年 12 月）〕、いずれの HIV genotype に対しても DTG の抗ウイルス活性は期待できる。

in vitro において、野生型 HIV-1（IIIB 株）又は HIV-2（ROD 株）を感染させたヒト T リンパ球細胞（MT4 細胞）において、ウイルス増殖に対する RPV の EC₅₀（中央値）は、それぞれ 0.73 nmol/L（0.27 ng/mL）及び 5,220 nmol/L（1,910 ng/mL）であり、RPV の HIV-2 に対する EC₅₀ は HIV-1 と比較して 7,000 倍以上高値であった〔エジュラント錠 25 mg 審査報告書（平成 24 年 3 月 30 日付け）〕。また、海外第Ⅲ相試験（C209 試験及び C215 試験）において、RPV の C_{max}（平均値±標準偏差）はそれぞれ 138.6±66.73 ng/mL 及び 132.5±74.79 ng/mL、C_{trough}（平均値±標準偏差）はそれぞれ 75.84±37.69 ng/mL 及び 64.46±39.46 ng/mL であり、RPV の HIV-2 に対する EC₅₀ はこれらの C_{max} 及び C_{trough} を超える濃度であることから、RPV が HIV-2 感染症に対して臨床効果を発現する可能性は低い。

以上より、HIV-2 感染症に対して本剤を投与する意義は乏しいと考える。

機構は、DTG 及び RPV の各 HIV genotype に対する抗ウイルス活性について確認した。非臨床試験において、DTG は、HIV-2 実験室株に対して抗ウイルス活性を示したものの、RPV の HIV-2 に対する EC₅₀ を踏まえると、HIV-2 感染症に対して本剤を投与する意義は乏しいとする申請者の説明は理解できる。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

本事前評価は新有効成分含有医薬品等に係るものであるが、提出された本品目の「非臨床薬物動態試験に関する資料」は、「エジュラント錠 25 mg」、「テビケイ錠 50 mg」等の製造販売承認審査時に評価済みである。本事前評価に際しては、既に機構で評価済みの資料の他、イヌに DTG 及び RPV を含有する配合錠製剤を摂餌後又は絶食時に同時投与したときの DTG 又は RPV の相対的バイオアベイラビリティを評価した非臨床薬物動態試験 3 試験（CTD 4.2.2.2：2015N239161、2015N239160、2015N228863）の成績が新たに提出された。

4.R 機構における事前評価の概略

機構は、提出された非臨床試験成績に基づく PK に関して、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

本事前評価は新有効成分含有医薬品等に係るものであるが、提出された本品目の「毒性試験に関する資料」は「エジュラント錠 25 mg」、「テビケイ錠 50 mg」等の製造販売承認審査時に評価済みである。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における事前評価の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本事前評価に際し、生物薬剤学試験として、生物学的同等性試験及び食事の影響試験の成績が提出された。生物学的同等性試験では市販予定製剤（製剤 3）とは形状及び単位表面積当たりのフィルム層の質量が異なる DTG/RPV 配合剤（製剤 2）が、食事の影響試験では DTG/RPV 配合剤（製剤 2）並びに市販予定製剤とはフィルムコーティング部の添加剤が異なる DTG/RPV 配合剤（製剤 1）が用いられた。

ヒト血漿中の DTG 及び RPV 濃度測定には液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（定量下限 DTG：20 ng/mL、RPV：0.5 又は 1 ng/mL）が用いられた。

なお、特に記載のない限り、DTG 及び RPV の投与量はすべて遊離塩基換算で示す。

6.1.1 生物学的同等性試験（CTD 5.3.1.2：201676 試験＜2016 年 5 月～2016 年 10 月＞）

外国人健康成人（PK 評価例数：113 例）を対象に、DTG/RPV 配合剤（DTG/RPV：50/25 mg）、DTG 50 mg 錠及び RPV 25 mg 錠を用いて、DTG/RPV 配合剤（製剤 2）投与時と各単剤併用投与時での DTG 及び RPV の曝露量の生物学的同等性を評価することを目的として、2 処置 2 期クロスオーバー試験が実施された²⁾。結果は表 3 のとおりであった。DTG 50 mg 錠と RPV 25 mg 錠との併用投与時に対する DTG/RPV 配合剤（DTG/RPV：50/25 mg）投与時の、DTG 及び RPV の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間は、事前に設定された生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

表 3 DTG/RPV 配合剤投与時又は DTG 50 mg 錠と RPV 25 mg 錠との併用投与時の PK パラメータ

	測定対象	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (h・µg/mL)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (配合剤投与／各単剤併用投与)	
					C _{max}	AUC _{last}
DTG/RPV 配合剤 (DTG/RPV：50/25 mg)	DTG	113	3.646 (18.2)	63.583 (25.2)	1.050 [1.022, 1.078]	1.038 [1.011, 1.066]
DTG 50 mg 錠と RPV 25 mg 錠 との併用		113	3.474 (18.8)	61.265 (25.6)		
DTG/RPV 配合剤 (DTG/RPV：50/25 mg)	RPV	113	0.093 (42.2)	3.062 (41.6)	1.124 [1.047, 1.207]	1.107 [1.042, 1.176]

²⁾ 各投与期において、DTG/RPV 配合剤、DTG 50 mg 錠と RPV 25 mg 錠との併用のいずれかが食後 30 分以内に単回経口投与された。

DTG 50 mg 錠と RPV 25 mg 錠との併用		113	0.083 (38.2)	2.767 (43.4)		
------------------------------	--	-----	--------------	--------------	--	--

最小二乗幾何平均 (CV%)

6.1.2 食事の影響に関する試験 (CTD 5.3.1.2 : 201674 試験<2015 年 2 月～2015 年 9 月>)

本試験は相対的バイオアベイラビリティ試験と食事の影響を評価することを目的として、外国人健康成人を対象に、絶食時又は食後に 5 種類のプロトタイプの DTG/RPV 配合剤 (DTG/RPV : 50/25 mg ; 製剤 1 を含む) 又は DTG 50 mg 錠と RPV 25 mg 錠とを併用で投与したときの PK が検討された³⁾。5 種類のプロトタイプのうち、市販予定製剤と最も組成、製造方法等が類似している DTG/RPV 配合剤 (製剤 1) における食事の影響に係る結果は表 4 のとおりであった。

表 4 DTG 及び RPV の PK パラメータへの食事の影響

食事条件	測定対象	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (h・µg/mL)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (食後/空腹時)	
					C _{max}	AUC _{last}
食後 (高脂肪食)	DTG	12	3.36 (18.6)	59.50 (26.4)	1.718 [1.411, 2.092]	1.895 [1.545, 2.324]
食後 (標準食)		12	3.40 (21.2)	62.94 (20.9)	1.749 [1.403, 2.181]	1.875 [1.547, 2.274]
空腹時		12	1.94 (63.2)	33.56 (59.0)	—	—
食後 (高脂肪食)	RPV	12	0.1079 (45.7)	3.350 (31.9)	2.168 [1.619, 2.902]	1.853 [1.480, 2.321]
食後 (標準食)		12	0.0951 (35.9)	2.907 (29.9)	1.891 [1.339, 2.669]	1.577 [1.241, 2.004]
空腹時		12	0.0503 (92.2)	1.843 (63.8)	—	—

幾何平均 (CV%)

— : 非該当

6.2 臨床薬理試験

本事前評価は新有効成分含有医薬品等に係るものであるが、提出された本品目の「臨床薬理試験に関する資料」は「エジュラント錠 25 mg」、「テビケイ錠 50 mg」等の製造販売承認審査時に評価済みである。

6.R 機構における事前評価の概略

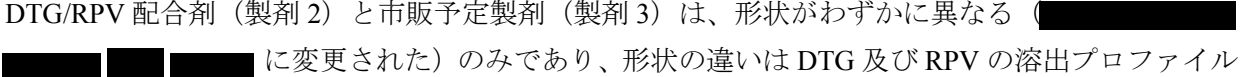
6.R.1 臨床試験で用いられた製剤と市販予定製剤の異同及び食事の影響について

海外第Ⅲ相試験 (201636 試験及び 201637 試験) 及び食事の影響試験 (201674 試験) においては、市販予定製剤 (製剤 3) ではなく、それぞれ DTG 50 mg 錠及び RPV 25 mg 錠の単剤、並びに開発製剤である DTG/RPV 配合剤 (製剤 1) が用いられた。

事前評価依頼者は、DTG 50 mg 錠及び RPV 25 mg 錠の単剤、並びに開発製剤である DTG/RPV 配合剤 (製剤 1 及び 2) を用いた臨床試験成績等に基づき、本剤投与時の有効性、安全性及び食事の影響について以下のとおり、説明している。

- ・ 欧米の規制当局の生物学的同等性評価に関するガイドラインに則り実施した生物学的同等性試験 (201676 試験) において、海外第Ⅲ相試験 (201636 試験及び 201637 試験) で使用された DTG 50 mg 錠と RPV 25 mg 錠との併用投与及び DTG/RPV 配合剤 (製剤 2) の投与は、事前に設定された生物学的同等性の基準 (0.80～1.25) を満たした。
- ・ DTG/RPV 配合剤 (製剤 1) と DTG/RPV 配合剤 (製剤 2) との錠剤内核の処方類似しており、使用したフィルムコーティング部の添加剤に若干の相違があるのみであり、両製剤で DTG 及び RPV の溶出プロファイルは類似していると考えられた。

³⁾ 試験は 2 パート (パート 1 : 6 処置 3 期クロスオーバー、パート 2 : 3 コホートのそれぞれで 3 処置 3 期クロスオーバー) で構成された。

- DTG/RPV 配合剤（製剤 2）と市販予定製剤（製剤 3）は、形状がわずかに異なる（に変更された）のみであり、形状の違いは DTG 及び RPV の溶出プロファイルに影響を与えなかった。
- 201674 試験において本剤の PK に対する食事の影響が認められたことを踏まえ、本剤の申請予定の用法における食事の規定は、RPV 単剤（エジュラント錠 25 mg）及び RPV 含有配合剤（コムプレラ配合錠）と同様、「食事中又は食直後」と設定することが適切であると判断した。

機構は、溶出試験成績等に基づく、事前評価依頼者の説明を踏まえると、DTG 50 mg 錠と RPV 25 mg 錠との併用投与レジメンを用いて実施された海外第Ⅲ相試験（201636 試験及び 201637 試験）、及び DTG/RPV 配合剤（製剤 1）を用いた食事の影響試験の成績より、市販予定製剤（製剤 3）を投与したときの有効性、安全性及び食事の影響について評価することは可能と考える。さらに、機構は、本剤投与時の食事の影響についての事前評価依頼者の説明を了承し、本剤の承認申請予定の用法において「食事中又は食直後」と設定することは可能と考える。

6.R.2 日本人における薬物動態について

日本人健康成人（PK 評価例数 10 例）を対象に、DTG 50 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 DTG の PK パラメータが算出され、 C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、 t_{max} [中央値（範囲）] 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.14 µg/mL、41.87 µg·h/mL、43.38 µg·h/mL、3.00 [2.00 - 4.00] h 及び 14.6 h であった [デビケイ錠 50 mg 審査報告書（平成 26 年 2 月 19 日付け）]。事前評価依頼者は、RPV 25 mg を日本人及び外国人健康成人に投与したときの PK パラメータは表 5 のとおりであったと説明している（CTD 5.3.3.1：TMC278IFD4005 試験）。また、日本人に本剤を投与したときの PK に関する情報は現時点では得られていないが、製造販売後には、日本人健康被験者を対象とした、本剤投与時の PK 等を検討する製造販売後臨床試験の実施が予定されている。

表 5 日本人及び外国人健康成人に RPV 25 mg を食後単回経口投与したときの RPV の PK パラメータ

	日本人健康成人（8 例） ^{a)}	外国人健康成人（35 例） ^{b)}
C_{max} (ng/mL)	144 ± 49.7	109 ± 32.1
AUC_{inf} (ng·h/mL)	4,542 ± 2,001	3,403 ± 1,497

平均値 ± 標準偏差

a) エジュラント錠 25 mg の製造販売後臨床試験、b) 海外第Ⅰ相試験

機構は、日本人における DTG 及び RPV の PK を確認した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における事前評価の概略

本事前評価に際し、本剤の有効性及び安全性に関する主な試験成績として、HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 4 試験 [201636 試験、201637 試験、C209 試験及び C215 試験] の成績が提出された。C209 試験及び C215 試験については「エジュラント錠 25 mg」の承認申請時に提出されており、既に評価済みであることから、本項においては新たに提出された 201636 試験及び 201637 試験の成績について記載する。

表 6 HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の有効性及び安全性に関する試験の概要

試験名（相）	対象患者	用法・用量	例数	主要評価項目
201636 試験（Ⅲ）	NRTI 2 剤と INSTI、NNRTI 又は PI のいずれかを併用する抗レトロウイルス療法によりウ	①DTG+RPV 群：DTG 50 mg QD 及び RPV 25 mg QD	①252 例 ②256 例	投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合

	ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者	②継続投与群：抗 HIV 薬を変更せずに継続投与		
201637 試験（Ⅲ）	NRTI 2 剤と INSTI、NNRTI 又は PI のいずれかを併用する抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者	①DTG+RPV 群：DTG 50 mg QD 及び RPV 25 mg QD ②継続投与群：抗 HIV 薬を変更せずに継続投与	①261 例 ②255 例	投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合

7.1 海外試験（CTD 5.3.5.1：201636 試験＜2015 年 4 月～継続中＞）（データカットオフ月 ■■■ 年 ■■ 月）

NRTI 2 剤と INSTI、NNRTI 又は PI⁴⁾ のいずれかを併用する抗レトロウイルス療法により、ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者⁵⁾ [目標例数：510 例（DTG+RPV 群：255 例、継続投与群：255 例）] を対象に、DTG 50 mg と RPV 25 mg の併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、継続投与レジメンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が米国等 13 カ国又は地域 66 施設で実施された。

用法・用量は、DTG 50 mg 及び RPV 25 mg QD を食事中に又は抗 HIV 薬を変更せずに 52 週間経口投与することと設定された。また、投与開始 52 週以後は、DTG+RPV 群は継続して投与され、継続投与群は 48 週時点のウイルス学的抑制が持続していた患者のみ DTG 50 mg 及び RPV 25 mg QD を食事中に経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 508 例（DTG+RPV 群 252 例及び継続投与群 256 例）が安全性解析対象集団及び ITT-E 集団であり、ITT-E 集団が有効性解析対象集団であった。中止例は DTG+RPV 群で 13 例、継続投与群で 18 例であった。

主要評価項目である投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、DTG+RPV 群 95%（240/252 例）及び継続投与群 96%（245/256 例）であった⁶⁾。群間差 [95%信頼区間]⁷⁾ は -0.6 [-4.3, 3.0] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、継続投与レジメンに対する DTG+RPV 併用レジメンの非劣性が検証された。

投与開始 52 週までに有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、DTG+RPV 群 79%（200/252 例）及び継続投与群 74%（190/256 例）に認められ、副作用⁸⁾（臨床検査値異常変動を含む）は、DTG+RPV 群 19%（47/252 例）及び継続投与群 2%（5/256 例）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象は表 7 のとおりであった。

⁴⁾ アタザナビル以外の PI は薬物動態学的増強因子（ブースター）を併用、アタザナビルは単剤又は薬物動態学的増強因子（ブースター）を併用

⁵⁾ 以下の条件を満たす成人患者

- ・ NRTI 2 剤と INSTI、NNRTI 又は PI のいずれかを併用する抗レトロウイルス療法（初回又は 2 回目の治療レジメン）を 6 カ月以上継続していること
- ・ HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であることが少なくとも 2 回（スクリーニング前 6～12 ヶ月及び 6 カ月以内、各 1 回）確認されていること
- ・ スクリーニング時に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であること

⁶⁾ 中止例は無効として取り扱われた。

⁷⁾ 投与開始前の年齢（50 歳未満、50 歳以上）及びベースライン時のキードラッグ（PI、NNRTI、INSTI）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法により調整された。

⁸⁾ 治験薬との関連ありとされた有害事象

表 7 いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	DTG + RPV 群 (252 例)	継続投与群 (256 例)	DTG + RPV 群 (252 例)	継続投与群 (256 例)
全体	200 (79)	190 (74)	47 (19)	5 (2)
上咽頭炎	28 (11)	28 (11)	0	0
頭痛	23 (9)	17 (7)	5 (2)	0
下痢	21 (8)	16 (6)	4 (2)	1 (<1)
背部痛	9 (4)	19 (7)	0	0
インフルエンザ	4 (2)	13 (5)	0	0

例数 (%)

死亡は、継続投与群 1 例（肺の悪性新生物）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、DTG+RPV 群 9 例（薬物性肝障害、胃腸炎、混合細胞型ホジキン病・病期不明、急性膵炎、パニック発作、形質芽球性リンパ腫、肺炎、回転性めまい、手首関節骨折各 1 例）及び継続投与群 12 例〔痔瘻、乳癌、気管支炎、C 型肝炎、インフルエンザ、椎間板突出、非心臓性胸痛、扁桃周囲膿瘍、直腸炎、直腸膿瘍、甲状腺舌管嚢胞感染、中毒性脳症、肺の悪性新生物各 1 例（重複含む）〕に認められた。DTG+RPV 群の薬物性肝障害及び急性膵炎は治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰はいずれも回復であった。治験薬との因果関係が否定された事象のうち、DTG+RPV 群の混合細胞型ホジキン病・病期不明及び形質芽球性リンパ腫並びに継続投与群の椎間板突出は転帰が未回復であり、その他は回復であった。

中止に至った有害事象は、DTG+RPV 群 9 例〔不安 2 例、パニック発作、腹部膨満、急性膵炎、薬物性肝障害、形質芽球性リンパ腫、混合細胞型ホジキン病・病期不明、うつ病、消化性潰瘍、不眠症各 1 例（重複含む）〕及び継続投与群 2 例（乳癌、肺の悪性新生物各 1 例）に認められ、DTG+RPV 群の不安 2 例、腹部膨満、急性膵炎、薬物性肝障害及びうつ病は治験薬との因果関係ありと判断され、DTG+RPV 群の不安 1 例は転帰が未回復であり、その他は回復であった。治験薬との因果関係が否定された事象のうち、DTG+RPV 群の形質芽球性リンパ腫、混合細胞型ホジキン病・病期不明、消化性潰瘍及び不眠症は転帰が未回復であり、その他は回復であった。

7.2 海外試験（CTD 5.3.5.1：201637 試験<2015 年 4 月～継続中>）（データカットオフ月 ■■■ 年 ■ 月）

NRTI 2 剤と INSTI、NNRTI 又は PI⁴⁾ のいずれかを併用する抗レトロウイルス療法により、ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者⁵⁾〔目標例数：516 例（DTG+RPV 群：258 例、継続投与群：258 例）〕を対象に、DTG 50 mg と RPV 25 mg の併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、継続投与レジメンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が米国等 11 カ国又は地域 60 施設で実施された。

用法・用量は、DTG 50 mg 及び RPV 25 mg QD を食事中に又は抗 HIV 薬を変更せずに 52 週間経口投与することと設定された。また、投与開始 52 週以後は、DTG+RPV 群は継続して投与され、継続投与群は 48 週時点のウイルス学的抑制が持続していた患者のみ DTG 50 mg 及び RPV 25 mg QD を食事中に経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 516 例（DTG+RPV 群 261 例及び継続投与群 255 例）が安全性解析対象集団及び ITT-E 集団であり、ITT-E 集団が有効性解析対象集団であった。中止例は DTG+RPV 群で 16 例、継続投与群で 16 例であった。

主要評価項目である投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、

DTG + RPV 群 94% (246/261 例) 及び継続投与群 94% (240/255 例) であった⁶⁾。群間差 [95%信頼区間]⁸⁾ は 0.2 [−3.9, 4.2] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (−10%) を上回ったことから、継続投与レジメンに対する DTG+RPV 併用レジメンの非劣性が検証された。

投与開始 52 週までに有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、DTG+RPV 群 75% (195/261 例) 及び継続投与群 68% (174/255 例) に認められ、副作用⁸⁾ (臨床検査値異常変動を含む) は、DTG+RPV 群 19% (50/261 例) 及び継続投与群 2% (4/255 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	DTG + RPV 群 (261 例)	継続投与群 (255 例)	DTG + RPV 群 (261 例)	継続投与群 (255 例)
全体	195 (75)	174 (68)	50 (19)	4 (2)
上咽頭炎	21 (8)	22 (9)	0	0
頭痛	18 (7)	6 (2)	6 (2)	0
上気道感染	17 (7)	27 (11)	0	0
気管支炎	16 (6)	10 (4)	0	0
関節痛	13 (5)	5 (2)	0	0
背部痛	6 (2)	12 (5)	0	0

例数 (%)

死亡は、DTG+RPV 群 1 例 (カポジ肉腫) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、DTG+RPV 群 18 例 [肺炎 2 例、自殺企図、アルコール中毒、出血性関節症、脛骨骨折、ロタウイルス感染、急性腎障害、四肢膿瘍、慢性胆嚢炎、うつ病、急性好酸球性肺炎、顔面骨骨折、胃腸出血、胃食道逆流性疾患、頭痛、性病性リンパ肉芽腫症、精巣炎、眼窩周囲蜂巣炎、肺敗血症、腎仙痛、カポジ肉腫各 1 例 (重複含む)] 及び継続投与群 9 例 [薬物過敏症、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応、自殺企図、腓骨骨折、体内異物、関節損傷、角膜炎、肺塞栓症、網膜剥離、鼓膜穿孔各 1 例 (重複含む)] に認められた。DTG+RPV 群のうつ病及び急性好酸球性肺炎並びに継続投与群の自殺企図は治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は DTG+RPV 群のうつ病及び急性好酸球性肺炎は未回復、継続投与群の自殺企図は回復であった。治験薬との因果関係が否定された事象のうち、DTG+RPV 群の脛骨骨折及び腎仙痛は転帰が未回復であり、その他は回復であった。

中止に至った有害事象は、DTG+RPV 群 12 例 [うつ病、不安、消化不良各 2 例、抑うつ気分、不眠症、頭痛、急性好酸球性肺炎、胃腸出血、振戦、自殺念慮、腹部膨満、カポジ肉腫各 1 例 (重複含む)] 及び継続投与群 1 例 (自殺企図) に認められた。DTG+RPV 群のうつ病、消化不良各 2 例、不安、抑うつ気分、頭痛、急性好酸球性肺炎、振戦、腹部膨満、自殺念慮及び継続投与群の自殺企図は治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は DTG+RPV 群のうつ病 1 例、急性好酸球性肺炎、振戦、腹部膨満は未回復であり、その他は回復であった。治験薬との因果関係が否定された事象の転帰は回復であった。

7.R 機構における事前評価の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人の成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はないことから、本剤の有効性及び耐性関連変異の発現状況について、製造販売後に引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.1.1 抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について

事前評価依頼者は、抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

NRTI 2 剤と INSTI、NNRTI 又は PI のいずれかを併用する抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(201636 試験及び 201637 試験)において、主要評価項目である投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合及びウイルス学的失敗例⁹⁾の結果は表 9 のとおりであった。いずれの試験においても、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン(−10%)を上回ったことから、継続投与レジメンに対する DTG+RPV 併用レジメンの非劣性が検証された。

表 9 海外第Ⅲ相試験における投与後 48 週時の有効性 (ITT-E 集団)

	201636 試験		201637 試験	
	DTG + RPV 群	継続投与群	DTG + RPV 群	継続投与群
例数	252	256	261	255
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者	240 (95)	245 (96)	246 (94)	240 (94)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)} (%)	−0.6 [−4.3, 3.0]		0.2 [−3.9, 4.2]	
ウイルス学的失敗例 ^{b)}	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	4 (2)

例数 (%)

a) 投与開始前の年齢 (50 歳未満、50 歳以上) 及びキードラッグ (PI、NNRTI、INSTI) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法により調整された。

b) 以下のいずれかに該当した被験者：①HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者、②有効性の欠如により中止した被験者、③その他の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者、④抗 HIV 薬を変更した被験者

また、201636 試験及び 201637 試験の併合解析において、ベースライン時に投与されていたキードラッグ別の有効性は表 10 のとおりであり、ベースラインのキードラッグ別の有効性に大きな差異は認められなかった。

表 10 海外第Ⅲ相試験におけるベースライン時のキードラッグ別の投与後 48 週時の有効性 (201636 試験及び 201637 試験の併合、ITT-E 集団)

	PI ^{a)}		NNRTI		INSTI ^{b)}	
	DTG + RPV 群 (133 例)	継続投与群 (136 例)	DTG + RPV 群 (275 例)	継続投与群 (278 例)	DTG + RPV 群 (105 例)	継続投与群 (97 例)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者	124 (93)	128 (94)	263 (96)	265 (95)	99 (94)	92 (95)
群間差 [95%信頼区間] (%)	−0.9 [−6.7, 4.9]		0.3 [−3.1, 3.8]		−0.6 [−6.8, 5.7]	

例数 (%)

PI：ダルナビル、アタザナビル、ロピナビル、リトナビル、ホスアンブレナビル又はネルフィナビル、NNRTI：エファビレンツ、ネビラピン、RPV 又はエトラビル、INSTI：ラルテグラビル、DTG 又はエルビテグラビル

a) 低用量リトナビルを併用する場合を含む、b) コビシスタットを併用する場合を含む

機構は、以下の点を踏まえ、抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-

⁹⁾ 以下のいずれかに該当した被験者

- ・ HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者
- ・ 有効性の欠如により中止した被験者
- ・ その他の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者
- ・ 抗 HIV 薬を変更した被験者

1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

- ・ 海外第Ⅲ相試験（201636 試験及び 201637 試験）の主要評価項目である投与開始後 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合において、継続投与レジメンに対する DTG+RPV 併用レジメンの非劣性が検証されたこと
- ・ ベースライン時のキードラッグ別の DTG+RPV 併用レジメンへ切り替えた場合の有効性に大きな差異を認めないこと
- ・ DTG+RPV 群と継続投与群のウイルス学的失敗例の割合について大きな差異は認められなかったこと

ただし、海外第Ⅲ相試験（201636 試験及び 201637 試験）では、前治療から切替え前 6 カ月以上においてウイルス学的抑制が得られている患者が組み入れられていたことについては、添付文書等で適切に情報提供する必要がある。

7.R.1.2 耐性関連変異の発現と有効性に与える影響について

事前評価依頼者は、本剤投与が HIV-1 遺伝子の耐性関連変異発現に与える影響について、以下のよう

に説明している。
in vitro 耐性分離試験において、DTG と RPV との併用投与時にはいずれの薬剤濃度に対しても培養 85 日目まで耐性関連変異の出現は認められなかった（J AIDS Res 2015; 17: 381）。

また、海外第Ⅲ相試験（201636 試験及び 201637 試験）において、投与開始後 48 週までにウイルス学的中止基準¹⁰⁾を満たした被験者は、201636 試験で DTG+RPV 群 0.4%（1/252 例）及び継続投与群 0.4%（1/256 例）、201637 試験で DTG+RPV 群 0.4%（1/261 例）及び継続投与群 0.4%（1/255 例）であった。ウイルス学的中止基準を満たした 4 例のうち、ウイルス量の少ない 1 例を除く 3 例で耐性検査が実施され、結果は表 11 のとおりであった。201637 試験の DTG+RPV 群の被験者（被験者番号：■■■■）では、服薬不遵守が認められ、投与開始後 36 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量は 1,059,771 copies/mL であった。また、NNRTI 関連変異である K101K/E が認められたものの、RPV の感受性低下は認められず、DTG+RPV 併用レジメン再開後に血漿中 HIV-1 RNA 量は減少し、投与開始後 273 日目にウイルス学的中止基準を満たした時点及び投与開始後 337 日目に治験薬の投与を中止した時点での血漿中 HIV-1 RNA 量はそれぞれ 1,018 copies/mL 及び 50 copies/mL 未満であった。

表 11 投与開始後 48 週までにウイルス学的中止基準を満たした被験者での耐性関連変異
(201636 試験及び 201637 試験、ITT-E 集団)

試験	被験者 番号	投与群	INSTI 関連変異		NNRTI 関連変異		NRTI 関連変異		PI 関連変異	
			ベースラ イン	ウイルス 学的中止 時	ベースラ イン	ウイルス 学的中止 時	ベースラ イン	ウイルス 学的中止 時	ベースラ イン	ウイルス 学的中止 時
201636	■■■■	DTG+RPV 群	G193E	G193E	—	—	—	—	—	—
	■■■■	継続投与群	—	—	—	—	—	—	—	—
201637	■■■■	DTG+RPV 群	—	F	—	K101K/E	—	—	—	—

—：該当なし、F：検査失敗による結果なし

また、海外第Ⅲ相試験（201636 試験及び 201637 試験）において、投与開始 48 以後 52 週までにウイルス学的中止基準を満たした被験者は認められず、52 週以後にウイルス学的中止基準を満たした被験者は、201636 試験で DTG+RPV 群 4 例、201637 試験で DTG+RPV 群 1 例であった。ウイルス学的中止基

¹⁰⁾ 連続する 2 回の検査において、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上、かつ 2 回目の検査において、血漿中 HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上

準を満たした全例で耐性検査が実施され、結果は表 12 のとおりであった。

表 12 投与開始 52 週以後にウイルス学的中止基準を満たした被験者での耐性関連変異 (201636 試験及び 201637 試験、ITT-E 集団)

試験	被験者 番号	投与群	INSTI 関連変異		NNRTI 関連変異		NRTI 関連変異		PI 関連変異	
			ベースラ イン	ウイルス 学的中止 時	ベースラ イン	ウイルス 学的中止 時	ベースラ イン	ウイルス 学的中止 時	ベースラ イン	ウイルス 学的中止 時
201636	■	DTG + RPV 群	—	—	—	—	—	E138E/A	—	—
	■	DTG + RPV 群	—	—	—	—	—	—	—	—
	■	DTG + RPV 群	T97T/A	—	—	—	—	M230L	—	—
	■	継続投与群	N155N/H G163G/R	V151V/I	—	—	—	—	—	—
201637	■	DTG + RPV 群	—	F	—	—	K101E E138A	K101E E138A M230M/L	—	—

—：該当なし、F：検査失敗による結果なし

201636 試験及び 201637 試験において認められた薬剤耐性関連変異は、既知のものと一致していた。しかしながら、DTG 及び RPV の併用投与における耐性プロファイルの報告 (Ann Pharmacother. 2018; 2; DOI: 10.1177/1060028018761600、他) は限定的であり、本剤投与後の耐性関連変異を十分に評価するためには、更なる情報収集が必要であると考ええる。

機構は、以下の点を踏まえ、本剤投与後の耐性関連変異の発現状況は製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- ・ ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者において、DTG+RPV 群の投与開始後 48 週までの耐性関連変異の発現割合は継続投与群と比較して明確な差異はないものの、少数ながら耐性関連変異が認められたこと
- ・ 投与開始 52 週以後に DTG+RPV 群でウイルス学的失敗に至った被験者で耐性関連変異が認められたこと
- ・ 他の抗 HIV 薬から DTG+RPV 併用レジメンへ切り替えた HIV-1 感染症患者における耐性関連変異に関する情報は限定的であること

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者における本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、DTG 又は RPV 製剤と同様の注意喚起は必要であり、精神障害及び神経系障害、並びに児の先天性異常 (神経管欠損) については、注意喚起が必要と考える。また、日本人の成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はないことから、本剤の安全性について、製造販売後に引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.2.1 成人 HIV-1 感染患者における本剤の安全性の概要について

事前評価依頼者は、成人 HIV-1 感染症患者における本剤の安全性の概要について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験 (201636 試験及び 201637 試験) における、投与開始後 52 週までの安全性の概要は表

13 のとおりであり、また、201636 試験及び 201637 試験の併合解析において、いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象は表 14 のとおりであった。副作用の発現割合は継続投与群と比較して DTG+RPV 群で高い傾向が認められたが、DTG+RPV 群では、6 カ月以上にわたり安定して継続した抗レトロウイルス療法を新たな DTG+RPV 併用レジメンに切り替えたため、DTG 又は RPV の副作用プロファイルと一致する副作用が多く認められたと考えられる。DTG+RPV 群において多く認められた副作用は下痢及び頭痛であり、いずれも既承認の DTG（デビケイ錠 50 mg）又は RPV（エジュラント錠 25 mg）を含むレジメンにおいて認められた副作用であった。

表 13 海外第Ⅲ相試験における投与開始後 52 週までの安全性の概要（安全性解析対象集団）

	併合		201636 試験		201637 試験	
	DTG + RPV 群 (513 例)	継続投与群 (511 例)	DTG + RPV 群 (252 例)	継続投与群 (256 例)	DTG + RPV 群 (261 例)	継続投与群 (255 例)
有害事象	395 (77.0)	364 (71.2)	200 (79.4)	190 (74.2)	195 (74.7)	174 (68.2)
副作用 ^{a)}	97 (18.9)	9 (1.8)	47 (18.7)	5 (2.0)	50 (19.2)	4 (1.6)
グレード 3 以上の有害事象 ^{b)}	32 (6.2)	20 (3.9)	15 (6.0)	15 (5.9)	17 (6.5)	5 (2.0)
中止に至った有害事象	21 (4.1)	3 (0.6)	9 (3.6)	2 (0.8)	12 (4.6)	1 (0.4)
重篤な有害事象	27 (5.3)	21 (4.1)	9 (3.6)	12 (4.7)	18 (6.9)	9 (3.5)
死亡	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0

例数 (%)

a) 治験薬との関連ありとされた有害事象、b) Division of AIDS に基づき分類された。

表 14 いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象（201636 試験及び 201637 試験の併合、安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	DTG + RPV 群 (513 例)	継続投与群 (511 例)	DTG + RPV 群 (513 例)	継続投与群 (511 例)
全体	395 (77)	364 (71)	97 (19)	9 (2)
上咽頭炎	49 (10)	50 (10)	0	0
頭痛	41 (8)	23 (5)	11 (2)	0
下痢	32 (6)	27 (5)	8 (2)	1 (<1)
上気道感染	24 (5)	37 (7)	0	0
背部痛	15 (3)	31 (6)	0	0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（201636 試験及び 201637 試験）において、DTG+RPV 群における有害事象の発現状況は継続投与群と比較して大きな差異はないこと、DTG+RPV 群で 1%以上に認められた副作用は、腹部膨満を除き既承認の DTG（デビケイ錠 50 mg）又は RPV（エジュラント錠 25 mg）を含むレジメンにおいて認められた事象であることから、DTG+RPV 群の安全性は認容可能である。ただし、当該情報は、ウイルス学的抑制が得られている患者における本剤への切替えの適否の判断において考慮されるべき情報と考えることから、本試験で認められた安全性情報は医療現場に情報提供する必要がある。

なお、本剤投与による精神障害及び神経系障害、並びに児の先天性異常（神経管欠損）については、7.R.2.2 及び 7.R.2.3 で議論する。

7.R.2.2 精神障害及び神経系障害について

事前評価依頼者は、本剤投与による精神障害及び神経系障害の発現リスクについて、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（201636 試験及び 201637 試験）の併合解析において認められた精神障害関連事象¹¹⁾

¹¹⁾ 器官別大分類（MedDRA Ver. 20.1）が「精神障害」に該当する有害事象

の発現割合は、DTG+RPV 群 11.9% (61/513 例)、継続投与群 6.3% (32/511 例)、神経系障害関連事象¹²⁾の発現割合は、DTG+RPV 群 15.0% (77/513 例)、継続投与群 8.2% (42/511 例) であり、いずれも DTG+RPV 群で高かった。DTG+RPV 群で 2%以上に認められた精神障害関連事象は不眠症、うつ病及び不安であったが、当該事象の発現割合は DTG 又は RPV を含むレジメンが投与された過去の臨床試験と比較して、明確な差異は認められなかった (表 15)。

表 15 DTG 又は RPV を含むレジメンが投与された臨床試験における精神障害関連事象

試験名	201636 及び 201637 併合		ING112276	ING113086	ING114467	ING114915	C209	C215
評価期間	48 週目	48 週目	48 週目	48 週目	48 週目	48 週目	48 週目	48 週目
用法・用量	DTG 50 mg QD + RPV 25 mg QD (513 例)	継続投与群 (511 例)	DTG 10 mg QD、DTG 25 mg QD、 DTG 50 mg QD 併合 (155 例)	DTG 50 mg QD (411 例)	DTG 50 mg QD + ABC/3TC 600/300 mg QD (414 例)	DTG 50 mg QD (242 例)	RPV 25 mg QD (346 例)	RPV 25 mg QD (340 例)
精神障害関連 事象	61 (12)	32 (6)	25 (16)	81 (20)	125 (30)	46 (19)	81 (23.4)	84 (24.7)
不眠症	17 (3)	10 (2)	10 (6)	21 (5)	64 (15)	18 (7)	23 (6.6)	31 (9.1)
うつ病	17 (3)	6 (1)	6 (4)	21 (5)	23 (6)	11 (5)	22 (6.4)	18 (5.3)
不安	11 (2)	8 (2)	4 (3)	14 (3)	14 (3)	10 (4)	4 (1.2)	12 (3.5)
異常な夢	6 (1)	0	3 (2)	12 (3)	30 (7)	3 (1)	28 (8.1)	18 (5.3)
自殺念慮	3 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (0.3)
抑うつ気分	4 (<1)	0	0	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (0.9)	4 (1.2)
睡眠障害	4 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)	6 (1)	2 (<1)	4 (1.2)	7 (2.1)
パニック発作	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
易刺激性	2 (<1)	0	0	0	0	0	7 (2.0)	3 (0.9)
リビドー亢進	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	1 (0.3)
神経過敏	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)	0	0	1 (0.3)
自殺企図	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (0.3)	1 (0.3)
ストレス	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
快感消失	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	0
適応障害	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
閉所恐怖症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0
薬物乱用	1 (<1)	0	0	0	0	2 (<1)	0	0
薬物依存	1 (<1)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0
悪夢	1 (<1)	0	0	6 (1)	9 (2)	3 (1)	8 (2.3)	8 (2.4)
持続性抑うつ 障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0
心的外傷後ス トレス障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0
落ち着きのな さ	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	0	0

ING112276、ING113086、ING114467、ING114915、C209、C215：抗 HIV 薬による治療歴のない成人 HIV 感染症患者を対象とした比較試験
例数 (%)

また、海外第Ⅲ相試験 (201636 試験及び 201637 試験の併合) における DTG+RPV 群の精神障害関連事象の発現割合は、精神疾患の既往歴の有無別では、あり 19.0% (30/159 例)、なし 9.0% (31/354 例) であり、精神疾患の既往歴がある患者で高い傾向が認められた。なお、DTG 又は RPV を含むレジメンが投与された過去の臨床試験の併合データにおける、精神疾患の既往歴がある患者での精神障害関連事象の発現割合 [DTG を含むレジメンが投与された臨床試験¹³⁾ 併合：38.0% (142/369 例)、RPV が投与された臨床試験¹⁴⁾ 併合：34.5% (49/142 例)] よりも低値傾向であった。

¹²⁾ 器官別大分類 (MedDRA Ver. 20.1) が「神経系障害」に該当する有害事象

¹³⁾ ING113086 試験、ING114467 試験及び ING114915 試験

¹⁴⁾ C209 試験及び C215 試験

機構は、以下のように考える。

精神障害関連事象について、患者背景が異なる臨床試験間で比較することには注意が必要であるものの、DTG 又は RPV を含むレジメンが投与された過去の臨床試験で認められた精神障害関連事象の多くは、海外第Ⅲ相試験（201636 試験及び 201637 試験の併合）の DTG+RPV 群でも認められたことから、本剤でも注意喚起が必要である。また、本邦において DTG+RPV 併用レジメンを投与したときの精神障害及び神経系障害の発現リスクに関する情報は限定的であるため、製造販売後に引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.2.3 児の先天性異常（神経管欠損）に及ぼす影響について

事前評価依頼者は、本剤を含む DTG 含有製剤が投与された妊婦より出生した児における神経管欠損の発現リスクについて、以下のように説明している。

ボツワナ共和国で Botswana Harvard AIDS Institute Partnership によって NIH/NICHD 資金により実施されている、出生の有害転帰について、HIV ステータス及び抗レトロウイルス療法との関連を評価すること及び受胎時からエファビレンツに曝露された児の神経管欠損¹⁵⁾リスクを調査することを目的とした調査研究（Tsepamo 試験）がある。本調査研究の予備的解析において、児の神経管欠損の発症割合〔95%信頼区間〕はそれぞれ、受胎前から DTG 含有製剤を含む抗レトロウイルス療法に曝露された妊婦から生まれた児で 1.04 [0.4, 2.6] % (4/385 例)、受胎前から DTG 含有製剤を含まない抗レトロウイルス療法に曝露された妊婦から生まれた児で 0.13 [0.08, 0.22] % (14/11,173 例) であった。また、受胎後から DTG 含有製剤を開始した妊婦から生まれた児では、神経管欠損発現は報告されていない (0/2,749 例)。

また、これまでに実施された DTG 含有製剤における非臨床毒性試験の結果では、神経管欠損の発現を示唆する所見は認められておらず、海外臨床試験及び市販後報告の妊娠症例では、DTG 含有製剤投与中の妊婦から生まれた児で神経管欠損の報告が 1 例認められた。既存の抗レトロウイルス療法を受けた妊娠のレジストリーで報告された症例、DTG 含有製剤を使用した妊娠女性に関するコホート試験及び症例集積研究において、神経管欠損の症例は認められなかった。

上記の状況を踏まえ、妊娠可能な女性の DTG 含有製剤の使用について、医療従事者向け資材を各国で配布し、以下の情報を提供している。

- 妊娠可能な女性は、投与開始前に妊娠検査を実施する。
- DTG を投与中の妊娠可能な女性は、妊娠を避け、効果的な避妊法を実施する。
- 挙児を希望する女性に DTG を投与しない。ただし、適切な代替治療の選択肢がない場合は除く。
- DTG 投与中に妊娠し、妊娠初期（第 1 三半期）に妊娠が確認された場合、他の代替治療に切り替える。ただし、適切な代替治療の選択肢がない場合はこの限りでない。
- 予測されるベネフィットが胎児への潜在的リスクを上回る場合のみ、妊娠中に DTG を使用する。

また、本研究の結果に基づき、本邦でも DTG 含有製剤の添付文書改訂を提案し、本剤においても同様に注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤投与中に妊娠した患者の児における神経管欠損の発現リスクについて、資材等による情報提供・

¹⁵⁾ 脊髄髄膜瘤、髄膜瘤、脳瘤、頭蓋冠を伴う若しくは伴わない無脳症又は後頭孔脳脱出の確定症例（画像あり）若しくは可能性の高い症例（画像はないが記述あり）。

注意喚起は重要である。また、海外のガイドライン¹⁶⁾では暫定的な推奨として、妊娠を希望する又は最終月経から8週までの患者に対してDTGの投与を開始しない旨が記載されている。

したがって、抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られている成人HIV感染患者で妊娠可能な患者において本剤への切替えを行う場合、又は本剤を投与中に妊娠を希望する場合について、児における神経管欠損の発現リスクについて注意喚起を行うとともに、引き続き情報収集に努め、得られた情報について医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付け及び配合意義について

事前評価依頼者は、本剤の臨床的位置付け及び配合意義について、以下のように説明している。

NRTIを含むレジメンの副作用として、ミトコンドリア障害、骨密度への影響、腎障害等が知られており、海外の診療ガイドライン¹⁷⁾において、DTG+RPV併用レジメンはNRTIを含むレジメンによる治療が望ましくない場合の選択肢の一つとして推奨されている。また、本邦の抗HIV治療ガイドラインにおいて、「現状のARTで良好なウイルスコントロールが得られている患者にNRTI-sparing regimenへの変更は考慮してもよい可能性がある」と記載されている。抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染症患者に対する本剤の有効性は期待でき(7.R.1参照)、安全性についても許容可能であることから(7.R.2参照)、本剤はHIV-1感染症に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。

本剤は、本邦で既承認のDTG及びRPVを配合した1日1回投与の固定用量配合剤である。INSTIのうち、DTGは耐性関連変異の報告数が少ない薬剤であり、NNRTIのうちRPVはエファビレンツと比較して中枢神経系の副作用が少ない薬剤である。また、本剤はキードラック2剤の1日1回1錠投与が可能な配合剤であり、アドヒアランスの向上、耐性関連変異発現リスクの減少等のベネフィットをもたらすことが期待される。

機構は、以下のように考える。

7.R.1及び7.R.2の検討を踏まえると、本剤は抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者に対する新たな治療選択肢の一つになり得るという事前評価依頼者の説明は理解できる。ただし、本剤は2つのキードラッグの有効成分のみのNRTI-sparingレジメンであり、耐性関連変異発現リスクに関する情報は限定的であること、投与レジメンの切替えに伴う副作用の発現リスクの増加が懸念されること等から、他の治療選択肢を十分に検討した上でHIV-1感染症患者に投与するよう注意喚起が必要である。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、海外第Ⅲ相試験(201636試験及び201637試験)の結果より、本剤のウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染症患者に対する有効性は期待でき、安全性についても許容可能と考えること(7.R.1及び7.R.2参照)から、本剤の予定効能・効果を事前評価依頼者が提案する「HIV-1感染症」と

¹⁶⁾ Recommendations Regarding the Use of Dolutegravir in Adults and Adolescents with HIV who are Pregnant or of Child-Bearing Potential. US. Department of Health and Human Services: 2018 (2018年5月30日付け)

¹⁷⁾ Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. US. Department of Health and Human Services: 2018

設定することは可能と判断した。ただし、本剤の投与対象は6カ月以上ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者であることを適切に注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.5 用法及び用量について

機構は、有効性、安全性、用法・用量の設定及び食事の影響（7.R.1、7.R.2 及び 6.R.1 参照）に関する検討の結果、本剤の予定用法・用量を「通常、成人には1回1錠（ドルテグラビルとして 50 mg 及びリルピビルンとして 25 mg）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」と設定することは可能と判断した。

なお、リファブチン併用時においてリルピビルン製剤と併用した場合を除いて、本剤と他の抗 HIV 薬を併用した場合の試験成績は得られていないことから、本剤は HIV-1 感染症に対して1剤で使用するものである旨を注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

事前評価依頼者は、HRD 共同調査¹⁸⁾に参加し、以下のように全例調査として使用成績調査を実施することを予定している。

- 調査目的：本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
- 調査予定例数：調査対象施設において収集可能な全症例

また、以下についても実施することを予定している。

- 日本人における本剤投与時の薬物動態等を検討する製造販売後臨床試験

機構は、製造販売後に、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- 日本人 HIV-1 感染症患者における本剤投与時の安全性及び有効性
- 本剤投与時の耐性関連変異の発現状況

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

8. 事前評価レポート（その1）作成時における総合評価

提出された事前評価資料から、本剤の HIV-1 感染症に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、既承認の DTG 及び RPV を含む新たな配合剤であり、NRTI を含まないレジメンとして HIV-1 感染症患者に対する治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考ええる。

機構は、事前評価会での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

¹⁸⁾ 抗 HIV 薬の製造販売業者が共同で行う、製造販売後の抗 HIV 薬の安全性及び有効性に関する調査。

以上

審査報告 (1)

平成 30 年 10 月 16 日

申請品目

[販 売 名] ジャルカ配合錠
[一 般 名] ドルテグラビルナトリウム／リルピビリン塩酸塩
[申 請 者] ヴィーブヘルスケア株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 8 月 1 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

事前評価会及び専門協議並びにその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本事前評価会及び専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

事前評価会及び専門協議では、事前評価レポート（その 1）に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付け及び配合意義について」、「7.R.4 効能又は効果について」、「7.R.5 用法及び用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性について

専門委員から、本剤を長期間投与した場合の有効性及び耐性関連変異の発現状況について確認すべきであるとの追加の意見が出された。

機構は、海外第Ⅲ相試験（201636 試験及び 201637 試験）における投与開始後 100 週時点での有効性の中間解析結果について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

海外第Ⅲ相試験（201636 試験及び 201637 試験）において、投与開始後 100 週時¹⁹⁾における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合及びウイルス学的失敗例⁹⁾の結果は表 16 のとおりであった。

¹⁹⁾ 投与開始 52 週以後は、DTG+RPV 群は同じ投与レジメンが継続して投与され（前期切替え例）、継続投与群は 48 週時点のウイルス学的抑制が持続していた患者のみ DTG 50 mg 及び RPV 25 mg QD を食事中に経口投与することと設定された（後期切替え例）。

表 16 海外第Ⅲ相試験における投与後 100 週時の有効性^{a)}

	201636 試験		201637 試験	
	前期切替え例	後期切替え例	前期切替え例	後期切替え例
例数	252	238	261	239
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者	223 (88)	214 (90)	233 (89)	230 (96)
ウイルス学的失敗例 ^{b)}	7 (3)	7 (3)	6 (2)	3 (1)
ウイルス学的データなし ^{c)}	22 (9)	17 (7)	22 (8)	6 (3)

例数 (%)

a) 前期切替え例は ITT-E 集団、後期切替え例は Late Switch ITT-E 集団（投与開始 52 週以後、DTG 50 mg 及び RPV 25 mg QD を一度でも投与されたことがある集団）であった。

b) 以下のいずれかに該当した被験者：①HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者、②有効性の欠如により中止した被験者、③その他の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者、④抗 HIV 薬を変更した被験者

c) 以下のいずれかに該当した被験者：①有害事象又は死亡により中止した被験者、②その他の理由により中止した被験者、データが欠測した被験者

機構は、海外第Ⅲ相試験（201636 試験及び 201637 試験）における投与開始後 100 週時点での有効性及び耐性関連変異の発現状況（7.R.1.2 参照）について確認した。また、本剤を長期間投与した場合の有効性及び耐性関連変異の発現状況については、海外第Ⅲ相試験（201636 試験及び 201637 試験）における投与開始後 148 週時点での結果（最終報告書）を確認するとともに、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

1.2 臨床的位置付けについて

専門委員から、臨床的位置付けに関して、本剤への切替えにあたっては、以下の点を踏まえ、他の治療選択肢を十分に検討した上で、本剤への切替えが適切であると判断される患者に投与すべきであるとの追加の意見が出された。

- 本剤は有効成分として 2 つのキードラッグのみを含有し NRTI を含まないレジメンであり、耐性関連変異発現リスクに関する情報は限定的であること。
- 投与レジメンの切替えに伴う副作用の発現リスクの増加が懸念されること。
- 本邦で既承認の NRTI を含有する抗 HIV 薬には B 型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス活性を有する薬剤（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、ラミブジン等）が含まれており、それらの薬剤を含むレジメンから本剤投与に切り替える場合、B 型肝炎ウイルスの感染有無等を踏まえ、切替えが適切であると判断される患者のみに本剤を投与すべきであること。

機構は、以上の点について資材等を用いて適切に医療現場に情報提供するよう申請者に求めた。

申請者は、以上について了解した。

1.3 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門委員から、製造販売後の検討事項に関して追加で以下の意見が出された。

- RPV 25 mg を日本人及び外国人健康成人に投与したときの RPV の曝露量は、外国人と比較して日本人で高い傾向を示したことから、本剤投与時の血漿中 RPV 濃度と安全性の関係についても検討すべきと考える。

機構は、事前評価レポート（その 1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討

及び専門協議での議論を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- 日本人 HIV-1 感染症患者における本剤投与時の安全性及び有効性
- 本剤投与時の耐性関連変異の発現状況

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以上について了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、製造販売後の調査計画の骨子（案）及び日本人における本剤投与時の薬物動態を検討することを目的とした製造販売後臨床試験実施計画の概要（案）がそれぞれ提出された（表 19 及び表 20）。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 肝機能障害、黄疸 - 薬剤性過敏症症候群	- 神経管閉鎖障害 - 免疫再構築炎症反応症候群（IRIS） - うつ病に伴う自殺関連事象 - 重度皮膚反応 - 筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等） - QT 間隔延長 - 腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用	- 日本人 HIV-1 感染症患者における安全性 - 妊婦 - 長期使用
有効性に関する検討事項		
- 使用実態下における有効性 - 長期使用時における有効性（薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む） - 日本人における本剤の薬物動態		

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 使用成績調査	市販直後調査における情報提供

表 19 製造販売後の調査計画の概要（案）

使用成績調査	
目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集を行う。
調査方法	HRD 共同調査 ^{a)} に参加し、全例調査を実施する。
対象患者	日本人の HIV-1 感染症患者
調査期間	本剤の販売開始日より調査を開始し、再審査期間満了年の 2 年前 3 月末まで登録された全症例に対して、再審査期間満了まで実施する。
予定症例数	収集可能な全症例
主な調査項目	患者背景、抗 HIV 薬調査（抗 HIV 薬処方歴、治療開始時期、切替え前の抗 HIV 薬の組合せ及び投与期間）、併用薬、有害事象に関連する臨床検査値、安全性、有効性

a) 抗 HIV 薬の製造販売業者が共同で行う、製造販売後の抗 HIV 薬の安全性及び有効性に関する調査

表 20 日本人における本剤投与時の薬物動態試験実施計画の概要（案）

目的	日本人健康成人を対象に、本剤を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 DTG 及び RPV の薬物動態の検討
実施期間	2019 年 6 月～2019 年 8 月（予定）
予定症例数	12 例
主な評価項目	薬物動態、安全性

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

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

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品に該当すること、本申請は新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤としての申請であり、既に本剤と同一の有効成分を含有する「テビケイ錠 50 mg」（平成 26 年 3 月承認）、「エジュラント錠 25 mg」（平成 24 年 5 月承認）等が承認されており、本邦において HIV-1 感染症患者に対する一定の使用経験を有することから、本品目の再審査期間は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律第 14 条の 4 第 1 項第 1 号イの規定に基づき、「6 年を超え 10 年を超えない範囲」として、6 年 1 日と設定することが適切と判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

〔効能・効果〕

HIV-1 感染症

〔用法・用量〕

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

〔承認条件〕

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	AUC from time zero to the real time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification	時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの AUC
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
DTG	Dolutegravir	ドルテグラビル
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
INSTI	Integrase strand transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害剤
ITT-E	Intention-to-treat exposed	
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
PI	Protease inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RPV	Rilpivirine	リルピビリン
QD	quaque die	1 日 1 回
C209 試験		TMC278-TiDP6-C209 試験
C215 試験		TMC278-TiDP6-C215 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
効能・効果		効能又は効果
抗 HIV 治療ガイドライン		抗 HIV 治療ガイドライン（平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業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、2018 年 3 月版）
本剤		ジャルカ配合錠
用法・用量		用法及び用量