

## 審議結果報告書

令和元年 11 月 28 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名]       ドウベイト配合錠  
[一般名]       ドルテグラビルナトリウム／ラミブジン  
[申請者名]      ヴィーブヘルスケア株式会社  
[申請年月日]    令和元年9月12日

### [審議結果]

令和元年 11 月 25 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

令和元年 11 月 8 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] ドウベイト配合錠  
[一 般 名] ドルテグラビルナトリウム／ラミブジン  
[申 請 者] ヴィーブヘルスケア株式会社  
[申請年月日] 令和元年 9 月 12 日  
[剤形・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）及びラミブジン 300 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（2）新医療用配合剤  
[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：（11 薬 A）第 90 号、平成 11 年 4 月 6 日付け医薬発第 459 号（ラミブジン）]  
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：2019 年 4 月 8 日、欧州：2019 年 7 月 1 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 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 感染症

### [用法及び用量]

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50 mg 及びラミブジンとして 300 mg）を食事の有無に関わらず 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤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）

令和元年9月6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 ]	ドベイト配合錠
[ 一 般 名 ]	ドルテグラビルナトリウム／ラミブジン
[ 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 52.6 mg (ドルテグラビルとして 50 mg) 及びラミブジン 300 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 感染症
[ 予定の用法・用量 ]	通常、成人及び小児患者（12歳以上及び体重 40 kg 以上）には1回1錠（ドルテグラビルとして 50 mg 及びラミブジンとして 300 mg）を食事の有無に関わらず1日1回経口投与する。
[ 事前評価準備会開催日 ]	令和元年6月12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：2019年4月8日、欧州：2019年7月1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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	2
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.....	3
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.....	4
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.....	4
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.....	5
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.....	23
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

本邦において推奨されている HIV 感染症に対する治療は、核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 2 剤とインテグラーゼ阻害剤 (INSTI)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) 又はプロテアーゼ阻害剤 (PI) のいずれか 1 剤を併用する抗レトロウイルス療法とされている (抗 HIV 治療ガイドライン)。

HIV 感染症の薬物治療においては、長期間の治療の継続が必要であることから、長期服用に伴う副作用の軽減等を目指し、INSTI であるドルテグラビル (DTG) ナトリウム及び NRTI であるラミブジン (3TC) による 2 剤併用療法として、DTG 及び 3TC を含有する配合剤である本剤の開発が進められた。

本邦では、DTG 又は 3TC を含有する HIV 感染症に対する治療薬として、DTG ナトリウム (テビケイ錠 50 mg)、3TC (エピビル錠 150 及び同錠 300) 並びに DTG ナトリウム、3TC 及びアバカビル (ABC) 含有製剤 (トリーメク配合錠) 等が承認されている。

海外において、抗 HIV 薬の治療歴のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした DTG ナトリウム及び 3TC 併用投与の第Ⅲ相試験 2 試験 (204861 試験及び 205543 試験) が実施され、これらの試験成績等を踏まえ、米国で 2019 年 4 月に、欧州で 2019 年 7 月に本剤が承認され、2019 年 8 月時点で 30 以上の国又は地域で承認されている。

なお、本事前評価の過程において、本邦における予定販売名は「ドベイト配合錠」から「ドウベイト配合錠」に変更された。

## 2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略

### 2.1 原薬

原薬として、DTG ナトリウム及び 3TC が使用されている。これらは、それぞれ、事前評価依頼者が製造販売承認を取得している「テビケイ錠 50 mg」及び「エピビル錠 150 及び同錠 300」で用いられている原薬と同一であり、新たな資料は提出されていない。

### 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 52.6 mg (DTG として 50 mg) 及び 3TC 300.0 mg を含有するフィルムコーティング錠であり、XXXXXXXXXXとXXXXXXXXXXからなるXXXXXXXXXX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、ステアリン酸マグネシウム及びヒプロメロース・酸化チタン・マクロゴール 400 混合物が添加剤として含まれる。

#### 2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX工程 [XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX]、XXXXXXXXXX工程 (XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX)、打錠、フィルムコーティング及び包装からなる工程により製造される。

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

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

表1 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

### 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〔類縁物質（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）、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	実生産6ロット	30℃	75%RH	高密度ポリエチレン製ボトル/ポリプロピレン製キャップ	開発ロット <sup>1)</sup> (3ロット): 24カ月 市販ロット (3ロット): 12カ月
加速試験	実生産6ロット	40℃	75%RH		開発ロット <sup>1)</sup> (3ロット): 6カ月 市販ロット (3ロット): 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充填し、ポリプロピレン製キャップで施栓し、これを室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定とされている。

## 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

本事前評価に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<sup>1)</sup> 包装ボトルの■が市販予定の包装品（市販ロット）と異なる包装品（開発ロット）を用いて、各3ロットの安定性試験が実施された。事前評価依頼者は、■の違いによる製剤安定性への影響について、本剤と接する部分の材質は同一であること、水分透過速度に大きな差は認められていないことから、開発ロットの安定性試験成績に基づき、有効期間を設定することは可能であると説明している。

#### 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

本事前評価に際し、新たに3TCの*in vitro*膜透過性、DTGの脳組織中タンパク結合率及び3TCの薬物動態学的相互作用を検討した非臨床薬物動態試験等の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、PKパラメータは平均値±標準偏差で示す。

##### 4.1 吸収

###### 4.1.1 *in vitro*における膜透過性 (CTD 4.2.2.3 : 2018N376755)

DTG共存又は非共存下において、Caco-2細胞に3TCを添加し、37°Cで2時間インキュベートしたときの頂側膜 (apical : A) 側から基底膜 (basolateral : B) 側への3TCの見かけの透過係数 ( $P_{app A \rightarrow B}$ ) が検討された (表3)。DTGの有無により3TCの $P_{app A \rightarrow B}$ に顕著な変化は認められなかった。なお、陽性対照であるアテノロール (10  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びメトプロロール (10  $\mu\text{mol/L}$ ) の $P_{app A \rightarrow B}$ は、それぞれ $3.7 \pm 2.1$ 及び $350 \pm 39$  nm/秒であった。

表3 DTG共存又は非共存下における3TCの $P_{app A \rightarrow B}$

3TC濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	DTG濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	試行回数	3TCの $P_{app A \rightarrow B}$ (nm/秒)
60	—	6	$10 \pm 8.7$
6	10	4	$4.2 \pm 0.96$
30	10	6	$7.6 \pm 1.7$
60	10	6	$5.4 \pm 0.62$
60	5	6	$4.1 \pm 1.1$
60	1	5	$4.5 \pm 1.9$

平均値±標準偏差

##### 4.2 分布

###### 4.2.1 脳組織中タンパク結合率 (CTD 4.2.2.3 : 2017N339387)

マウス及びラットの脳組織ホモジェネートにDTG (2  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、平衡透析法により脳組織中タンパク非結合型分率が検討され、結果はそれぞれ $5.9 \pm 0.5$ 及び $7.2 \pm 0.5\%$ であった。

##### 4.3 薬物動態学的相互作用

###### 4.3.1 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.3 : 2015N234461)

ヒトOATP1B1、OATP1B3及びMATE2-Kを発現させたHEK-293細胞を用いて、各トランスポーターの基質 (OATP1B1及びOATP1B3 : E2Gの $^3\text{H}$ 標識体、MATE2-K : メトホルミンの $^{14}\text{C}$ 標識体) の輸送に対する3TC (0.01~300  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、3TCは300  $\mu\text{mol/L}$ までの濃度において、各トランスポーターの基質の輸送に対して阻害作用を示さなかった。

##### 4.R 機構における事前評価の概略

機構は、提出された資料を踏まえ、非臨床PKの観点から、特段の懸念はないと判断した。

#### 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

本事前評価に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## 5.R 機構における事前評価の概略

事前評価依頼者は、3TC は本邦において小児に対して承認されていないことを踏まえ、12 歳以上の小児に 3TC を投与した時の安全性について、毒性試験成績において特段の懸念は認められていない [ゼフィックス錠 100 審査報告書 (平成 12 年 7 月 26 日付け)] と説明した。

機構は、3TC を 12 歳以上の小児に投与した時の安全性について、毒性学的観点から事前評価依頼者の説明を了解した。

## 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 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法

本事前評価に際し、新たに生物学的同等性及び食事の影響に関する試験等の成績が提出された。

DTG 及び 3TC の血漿中濃度は LC-MS/MS (定量下限 DTG : 20 ng/mL、3TC : 2.5 ng/mL)、3TC の血清中濃度は HPLC-UV (定量下限 3TC : 3 又は 10 ng/mL) を用いて測定された。

本品目の臨床開発においては、主に DTG 50 mg 錠、3TC 300 mg 錠及び本剤が使用された<sup>2)</sup>。

#### 6.1.1 生物学的同等性及び食事の影響に関する試験 (CTD 5.3.1.2 : 204994 試験<2017 年 3 月~2017 年 8 月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 74 例) を対象に、本剤 [DTG/3TC (50/300 mg)] 又は DTG 50 mg 錠<sup>3)</sup> と 3TC 300 mg 錠<sup>4)</sup> の併用を空腹時に単回経口投与したときの DTG 及び 3TC の生物学的同等性を検討することを目的として、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。その結果、DTG 及び 3TC の PK パラメータは表 4 のとおりであり、3TC の C<sub>max</sub> 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 (0.8~1.25) の範囲外であった。

表 4 本剤投与時又は DTG 50 mg 錠と 3TC 300 mg 錠併用投与時の PK パラメータ

製剤	測定対象	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-72h</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	最小二乗幾何平均の比 (本剤投与時/各単剤併用投与時) [90%信頼区間]	
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-72h</sub>
本剤	DTG	74	2.91 (30.6)	2.5 [0.5, 6.0]	52.3 (31.5)	15.0 (18.2)	1.141 [1.053, 1.236]	1.158 [1.072, 1.251]
	3TC	74	3.22 (29.3)	1.0 [0.5, 3.5]	13.4 (18.1)	18.6 (26.9) <sup>b)</sup>	1.318 [1.262, 1.376]	1.070 [1.046, 1.095]
DTG 50 mg 錠及び 3TC 300 mg 錠の併用	DTG	74	2.55 (36.4)	2.5 [0.5, 5.0]	45.2 (39.6)	15.1 (17.8)	—	—
	3TC	74	2.44 (28.3)	1.0 [0.5, 4.0]	12.5 (19.2)	19.2 (29.5) <sup>b)</sup>	—	—

幾何平均値 (CV%)

— : 該当せず

a) 中央値 [範囲]、b) 73 例

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 16 例) を対象に、本剤を空腹時又は高脂肪食 (約 900~1,000 kcal、脂肪約 56~60%) 摂取後に単回経口投与したときの DTG 及び 3TC の PK パラメータに対する食事の影響

<sup>2)</sup> 各製剤を用いた主な臨床試験 : 本剤 (204994 試験及び 204862 試験)、DTG 50 mg 錠及び 3TC 300 mg 錠 (204994 試験、204861 試験及び 205543 試験)

<sup>3)</sup> テビケイ錠 50 mg とフィルムコート層の着色剤のみ異なる錠剤であり、第 III 相試験 (204861 試験及び 205543 試験) で使用された製剤と同一である。なお、溶出試験により、テビケイ錠 50 mg との同等性が確認されている。

<sup>4)</sup> 販売名 : エピビル錠 300



を検討することを目的として、2群2期クロスオーバー試験が実施された。DTG及び3TCの $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ における最小二乗幾何平均の比(高脂肪食摂取後/空腹時)[90%信頼区間]は、DTGで1.21[1.05, 1.39]及び1.33[1.18, 1.48]、3TCで0.68[0.59, 0.80]及び0.91[0.87, 0.96]であった。

## 6.2 臨床薬理試験

本事前評価に際し、本剤投与時のPKパラメータについて、HIV-1感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の成績が提出された。また、3TCのPKパラメータについて、小児HIV-1感染症患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、PKパラメータは平均値±標準偏差で示す。

### 6.2.1 患者における検討

#### 6.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(参考CTD 5.3.5.1: 204862 試験<2018年1月~実施中>)

既治療の成人HIV-1感染症患者[PK評価例数: 30例(外国人)]を対象に、本剤QDを反復経口投与したときの定常状態(投与4週時)における血漿中のPKが検討され、結果は表5のとおりであった。

表5 HIV-1感染症患者に本剤を反復経口投与したときのPKパラメータ

測定対象	例数	$C_{max}$ (µg/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	$C_{tau}$ (µg/mL)	$AUC_{tau}$ (µg·h/mL)
DTG	30	4.56 (35.1)	1.0 [0.47, 24.0]	1.27 (91.3)	60.5 (45.3)
3TC	30	2.58 (32.6)	1.0 [0.50, 24.0]	0.098 (200.4)	13.7 (42.2)

幾何平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

#### 6.2.1.2 小児患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(参考CTD 5.3.3.3: NUCA2002 試験<1992年4月~1996年4月>)

生後3カ月以上18歳未満の外国人HIV-1感染症患者を対象に、3TC<sup>5)</sup> 0.5~10.0 mg/kgをBIDで48週間反復経口投与したときの投与1日目におけるPKパラメータは表6のとおりであった。

表6 生後3カ月以上18歳未満の外国人HIV-1感染症患者に3TCを反復経口投与したときの投与1日目におけるPKパラメータ

用量 (mg/kg) BID	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	10.0
投与1日目における初回投与時のPKパラメータ						
例数	7	9	10	12	9	13
$C_{max}$ (µg/mL)	0.189 (41)	0.417 (41)	0.601 (51)	1.06 (48)	1.84 (63)	4.01 (42)
$AUC_{inf}$ (µg·h/mL)	0.588 (39)	1.45 (34)	2.37 (52)	4.46 (45)	6.71 (59)	12.8 (50)
投与1日目におけるBID投与時のPKパラメータ						
例数	7	9	12	14	8	14
$AUC_{0-24h}$ (µg·h/mL) <sup>a) b)</sup>	1.09±0.46	2.64±0.98	4.39±1.96	7.09±4.04	15.1±9.24	24.0±13.2

幾何平均値 (CV%)

a) 投与1日目の1回目投与時の3TCの $AUC_{last}$ (最終サンプリング時間は投与8時間後)を2倍した推定値。

b) 平均値±標準偏差

<sup>5)</sup> 経口懸濁液又はカプセル剤(3TC: 2.5 mg, 10 mg, 25 mg 及び 100 mg)が使用された。なお、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験(NUCA1003 試験)において、「経口懸濁液 100 mg 又はカプセル剤 100 mg」、及び「カプセル剤 100 mg 又は錠剤 100 mg」投与時の3TCのPKパラメータ( $AUC$  及び  $C_{max}$ )は同程度であると説明されている。

### 6.2.1.3 小児患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (参考 CTD 5.3.3.4 : NUCA2005 試験<1994 年 1 月～1997 年 1 月>)

生後 3 カ月以上 20 歳未満の外国人 HIV-1 感染症患者を対象に、ZDV 又は ddI 併用下<sup>6)</sup>で 3TC<sup>7)</sup>4.0 mg/kg を BID で反復経口投与したときの投与 1 日目における初回投与時の PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 2 歳以上 20 歳未満の外国人 HIV-1 感染症患者に ZDV 又は ddI 併用下で 3TC を反復経口投与したときの投与 1 日目における初回投与時の PK パラメータ

年齢	2～12 歳			12～19 歳		
	2 日目	3 日目	4 週目	2 日目	3 日目	4 週目
評価時期	26	26	23	11	11	11
例数	26	26	23	11	11	11
AUC <sup>a)</sup> (µg·h/mL)	4.59 [3.97, 5.30]	4.29 [3.65, 5.04]	4.63 [3.71, 5.76]	7.02 [5.64, 8.71]	6.63 [5.00, 8.76]	7.86 [5.50, 11.2]

幾何平均値 [95%信頼区間]

a) Limited sampling strategy 法に基づき、 $2.51 \cdot C_{2h} + 6.46 \cdot C_{6h} + 0.973 \cdot \text{投与量 (mg/kg)}$  により推定された。

## 6.2.2 PPK 解析

### 6.2.2.1 成人患者を対象とした 3TC の PPK 解析 (CTD 5.3.3.5 : RM1996/00214/00)

海外第 III 相試験 (NUCA3001 試験及び NUCA3002 試験) において成人の HIV 感染症患者に 3TC を投与したときに得られた PK データ (394 例、1,477 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 4.2) が実施された。最終モデルは、1 次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルにより記述された。3TC の PK パラメータ (CL/F 及び V/F) の共変量として、体重、CCR、年齢、CD4 陽性細胞数、HIV-1 RNA 量、性別、人種、CDC 分類、ZDV の併用の有無について検討され、CL/F に対して体重及び CCR が共変量として選択された。

## 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 (DTG 50mg 錠及び 3TC 300 mg 錠の併用投与) と本剤の生物学的同等性について

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 III 相試験 (204861 試験及び 205543 試験) は、本剤ではなく DTG 50mg 錠及び 3TC 300 mg 錠の併用投与が用いられた。一方、生物学的同等性試験 (204994 試験) の結果、本剤投与時では併用投与時と比べて 3TC の  $C_{max}$  が 31.8% 高値を示し、生物学的同等性の基準 (0.8～1.25) の範囲外であった (6.1.1 参照)。この点を踏まえ、事前評価依頼者は本剤投与時の有効性及び安全性について以下のとおり説明している。

- ・ 3TC の有効性は AUC と相関すると考えられることから [エピビル錠 150 及び同錠 300 審査報告書 (平成 15 年 9 月 3 日付け)]、市販用製剤における  $C_{max}$  の上昇が本剤の有効性に影響を与える可能性は低いと考える。

<sup>6)</sup> 投与 1 及び 3 日目は ZDV 又は ddI 併用下で 3TC を単回経口投与、投与 2 日目は ZDV 又は ddI 非併用下で 3TC を単回経口投与、投与 4 日目以降は ZDV 又は ddI 併用下で 3TC を BID で反復経口投与された。なお、ZDV 又は ddI の用法・用量は以下のいずれかのレジメンで投与された。

- ・ ZDV 180 mg/m<sup>2</sup> QID 及び ddI 135 mg/m<sup>2</sup> BID
- ・ ZDV 90 mg/m<sup>2</sup> QID 及び ddI 135 mg/m<sup>2</sup> BID
- ・ ZDV 180 mg/m<sup>2</sup> QID
- ・ ddI 135 mg/m<sup>2</sup> BID

<sup>7)</sup> 経口懸濁液又は錠剤 (3TC : 75 mg、100 mg、150 mg 及び 300 mg) が使用された。なお、健康成人を対象とした第 I 相試験 (NUCA1003 試験、NUCB1004 試験及び NUCA1006 試験) において、「経口懸濁液 100 mg 又は 100 mg 錠 1 錠」、「100 mg 錠 3 錠又は 300 mg 錠 1 錠、」及び「150 mg 錠 2 錠又は 300 mg 錠 1 錠」をそれぞれ投与したときの 3TC の PK パラメータ (AUC 及び  $C_{max}$ ) は同程度であると説明されている。

- ・ 3TC の用量設定試験（NUCA2001 試験及び NUCB2001 試験）において、用量依存的に発現頻度が上昇した副作用は認められなかったが、最高投与量である 3TC 20 mg/kg/日投与群において、白血球減少や赤血球減少等の臨床検査値異常が他の群よりも高頻度で認められた [エピビル錠 審査報告書（平成 15 年 9 月 3 日付け）]。しかしながら、既治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象に本剤が投与された国際共同第Ⅲ相試験（204862 試験：継続中）の PK データを用いて得られた、本剤 QD を空腹時又は食後に反復経口投与した時の定常状態における  $C_{max}$  の範囲は、NUCA2001 試験及び NUCB2001 試験における 3TC 20 mg/kg/日投与群の  $C_{max}$  の範囲を下回っていた（図 1 参照）。
- ・ 既治療の成人 HIV-1 感染症患者に対して本剤が投与された国際共同第Ⅲ相試験（204862 試験：継続中）における、投与開始後 24 週時まで認められた有害事象は、DTG 50mg 錠及び 3TC 300 mg 錠が併用投与された海外第Ⅲ相試験（204861 試験及び 205543 試験）と同様であった（7.2.1、7.2.2、7.2.3 参照）。

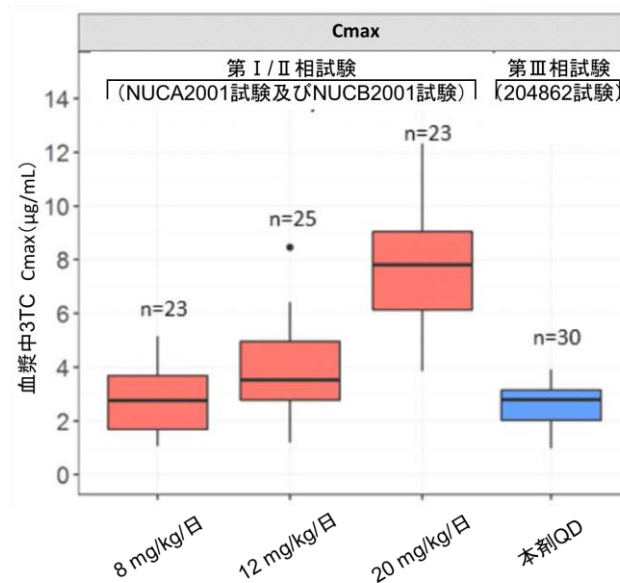


図 1 3TC 製剤が投与された用量設定試験（NUCA2001 試験、NUCB2001 試験）及び本剤が投与された国際共同第Ⅲ相試験（204862 試験）における定常状態での 3TC の  $C_{max}$  の分布

機構は、事前評価依頼者の説明を踏まえ、DTG 50 mg 錠及び 3TC 300 mg 錠の併用投与が用いられた海外第Ⅲ相試験（204861 試験及び 205543 試験）の成績に基づき、本剤の有効性及び安全性を評価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

事前評価依頼者は本剤の日本人における薬物動態について、以下のとおり説明している。

DTG 単剤及び 3TC 単剤において、薬物動態に明らかな民族差は認められていないことから [テビケイ錠 50 mg 審査報告書（平成 26 年 2 月 19 日付け）、エピビル錠 150 及び同錠 300 審査報告書（平成 15 年 9 月 3 日付け）]、本剤投与時の DTG 及び 3TC の薬物動態に民族差が生じる懸念は小さいと考える。なお、継続中の国際共同第Ⅲ相試験（204862 試験）において、日本人に本剤を投与したときの薬物動態を検討する予定である。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（204862 試験）において得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

### 6.R.3 12歳以上の小児 HIV 感染症患者に対する本剤の用法・用量について

事前評価依頼者は、12歳以上の小児 HIV 感染症患者に対する本剤の予定用法・用量を成人に対する本剤の予定用法・用量と同一とした根拠について、以下のように説明している。

- DTG の曝露量について、体重 38 kg 以上かつ 12 歳以上 18 歳未満の HIV-1 感染症患者に DTG 35 mg（体重 38～40 kg 未満）又は 50 mg（体重 40 kg 以上）QD を反復経口投与したときと成人 HIV 感染症患者に DTG 50 mg QD を反復経口投与したときの DTG の曝露量は同様であり、臨床的に意味のある差異は認められなかった。〔テビケイ錠 50 mg 審査報告書（平成 26 年 2 月 19 日付け）〕。
- 3TC の曝露量について、以下の理由から、12 歳以上の小児患者及び成人患者における 3TC の曝露量に臨床的に意味のある差異は認められなかった。
  - 小児及び成人の HIV 感染症患者を対象に 3TC が投与された臨床試験（NUCA2002 試験、NUCA2005 試験、NUCA3001 試験及び NUCA3002 試験）の結果（6.2.1.2、6.2.1.3 及び 6.2.2.1 参照）から得られた、年齢と CL/F の関係は図 2 のとおりであり、成人と 12 歳以上 18 歳未満の小児において 3TC の CL/F は同様であった。

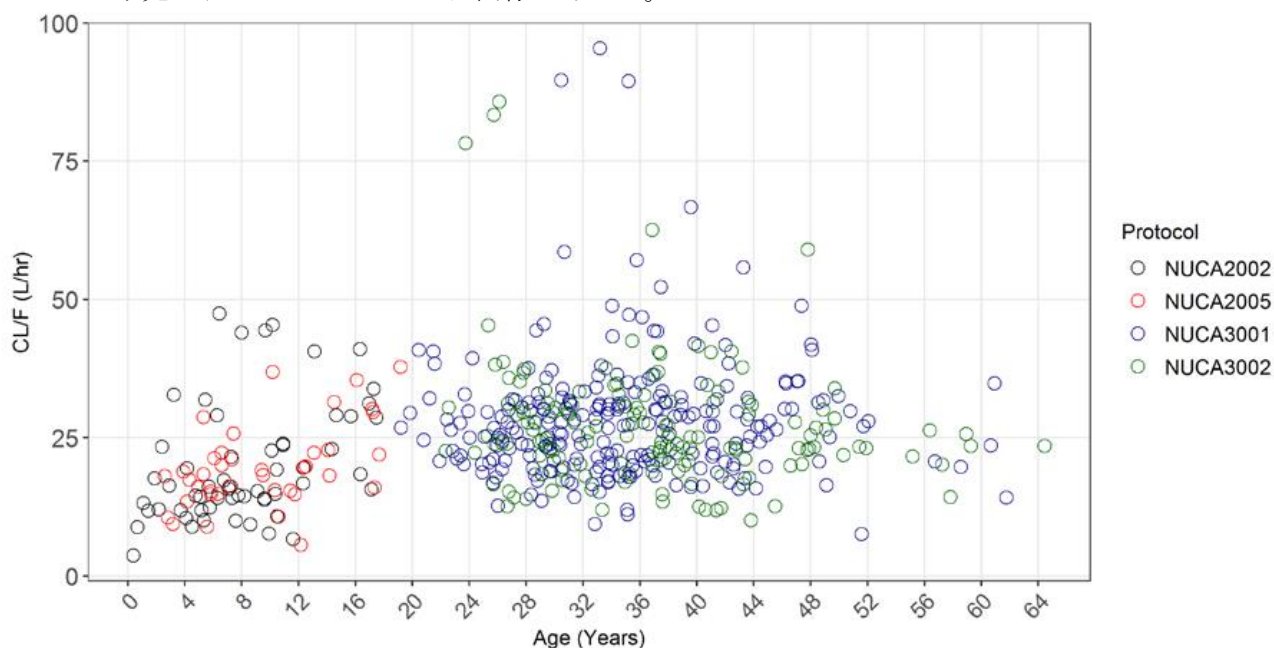


図 2 小児及び成人 HIV-1 感染症患者における 3TC の CL/F と年齢の関係

- 12 歳以上の小児 HIV-1 感染症患者（PK 評価例数：114 例）に 3TC 300 mg/日（150 mg BID 又は 300 mg QD）を反復経口投与したときの PK パラメータは表 8 のとおりであったとの報告があり（Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3498-504）、成人 HIV-1 感染症患者に本剤 QD を反復経口投与したときの 3TC の PK パラメータ（6.2.1.1 参照）と比べて  $C_{max}$  は低い傾向が認められたが、3TC の有効性は AUC と相関すると考えられることから〔エビビル錠 150 及び同錠 300 審査報告書（平成 15 年 9 月 3 日付け）〕、臨床的意義のある差異ではないと考える。

表 8 12 歳以上の小児 HIV-1 感染症患者に 3TC を反復経口投与したときの PK パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>tau</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)
150 mg BID	1.2 (0.32)	0.15 (0.09)	14.8 (3.8)
300 mg QD	1.9 (0.44)	0.07 (0.06)	12.8 (3.6)

中央値 (SD)

以上より、小児の HIV 感染症患者に DTG 又は 3TC を投与した場合の各成分の曝露量は、成人の HIV 感染症患者に投与した場合と同程度と考えられたこと、DTG と 3TC は併用により臨床的意義のある相互作用を示す可能性は低いこと<sup>8)</sup> から、本剤 (DTG/3TC) の成人の HIV 感染症患者に対する予定用法・用量を投与することで、12 歳以上の小児 HIV 感染症患者においても、成人と同程度の曝露量が得られると考えたため、12 歳以上の小児 HIV 感染症患者に対する本剤の予定用法・用量は、成人に対する本剤の予定用法・用量と同一とした。

機構は、以下のように考える。

事前評価依頼者の説明に加え、3TC の主要な排泄経路は腎排泄であり [エピビル錠 審査報告書 (平成 15 年 9 月 3 日付け) ]、12 歳以上の小児と成人との間で、糸球体濾過機能や能動的な尿細管分泌に関与するトランスポーター (OCT2、MATE1 及び MATE2-K) の発現量等は同程度である旨が報告されていること (Ren Fail 1999; 21: 283-91、AAPS J 2019; 21: 88 等) を踏まえると、12 歳以上の小児 HIV 感染症患者に対して、成人 HIV 感染症患者と同じ予定用法・用量とする事前評価依頼者の説明は受入れ可能と考える。

#### 6.R.4 フェニトイン、フェノバルビタール又はセイヨウオトギリソウ含有食品との薬物間相互作用について

DTG の主要な代謝酵素は UGT1A1 であり、副次的に CYP3A4 により代謝されることから、薬物相互作用試験の結果<sup>9)</sup> に基づき、DTG 含有製剤の添付文書において、UGT1A1 及び CYP3A4 の誘導剤 (リファンピシン、エファビレンツ等) との併用時には、DTG 50 mg QD を DTG 50 mg BID に増量する必要がある旨の注意喚起が記載されている。本事前評価に際し、事前評価依頼者は、UGT1A1 及び CYP3A4 誘導作用を有する<sup>10)</sup> フェニトイン、フェノバルビタール又はセイヨウオトギリソウ含有食品との併用による DTG の PK に対する影響について、PBPK 解析<sup>11)</sup> 等を用いて検討した結果を新たに提出し、これらの薬物相互作用について以下のように説明している。

- ▶ PBPK 解析の結果、フェニトイン又はフェノバルビタール併用時の DTG の C<sub>tau</sub> はいずれも非併用時と比べて約 0.25 倍程度まで減少することが予測された。
- ▶ セイヨウオトギリソウ含有食品との併用による DTG の PK に対する影響に関して、PBPK 解析

<sup>8)</sup> 以下の理由から、DTG と 3TC は併用により臨床的意義のある相互作用を示す可能性は低いと説明されている。

- ・ DTG 及び 3TC の主要な消失経路がそれぞれ異なること。
- ・ DTG は、3TC の尿細管分泌に関与するトランスポーター (OCT2 及び MATE1) を阻害するものの、ABC/3TC 配合錠を DTG と併用投与したとき (ING114580 試験) の 3TC の PK パラメータ [トリーメク配合錠 審査報告書 (平成 27 年 2 月 10 日付け) ] と、ABC/3TC 配合錠単独投与時 (CAL10001 試験) の 3TC の PK パラメータ [エプジコム錠審査報告書 (平成 16 年 11 月 10 日付け) ] が同程度であったこと。

<sup>9)</sup> テビケイ錠 50 mg 審査報告書 (平成 26 年 2 月 19 日付け)

<sup>10)</sup> Drug Metab Dispos 2007;35(2):228-33、Food Chem 2014; 164: 74-80 等

<sup>11)</sup> フェニトイン及びフェノバルビタールによる UGT1A1 に対する誘導作用は、CYP3A4 に対する誘導作用と同程度であると仮定されている。なお、*in vitro* 試験において、フェノバルビタール等の誘導剤による誘導作用の感受性は CYP3A4 よりも UGT1A1 で低いことが報告されていることから (Drug Metab Dispos 2012; 40: 93-103)、当該仮定を設定することにより、フェニトイン及びフェノバルビタールの誘導作用に基づく DTG の曝露量の低下率を保守的 (過大) に推定している、と事前評価依頼者は説明している。

は実施されていないが<sup>12)</sup>、セイヨウオトギリソウ含有食品はリファンピシン等と同様に強い CYP3A4 誘導作用 (Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62: 29-36) 及び UGT1A1 誘導作用が報告されている (Food Chem 2014; 164: 74-80)。

以上より、DTG の有効性 (抗ウイルス効果) に係る目標曝露量<sup>13)</sup> を考慮し、フェニトイン、フェノバルビタール又はセイヨウオトギリソウ含有食品との併用時は、DTG 50 mg QD を DTG 50 mg BID に増量することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

当該 PBPK 解析で設定されている仮定<sup>11)</sup>等を踏まえると、当該 PBPK 解析に基づくフェニトイン又はフェノバルビタール併用時の DTG の曝露量 ( $C_{tau}$  等) の予測精度には限界があると考えられる。しかしながら、以下の点を踏まえると、フェニトイン、フェノバルビタール又はセイヨウオトギリソウ含有食品との併用投与時において、DTG 50 mg を BID 投与として用量調節を行うよう添付文書において注意喚起を行うことは受け入れ可能と判断した。ただし、現時点で、これらの誘導剤と DTG を実際に併用したときの臨床薬物相互作用の成績は得られていないことから、引き続きこれらの誘導剤との薬物動態学的相互作用に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合は、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

- ・ フェニトイン、フェノバルビタール及びセイヨウオトギリソウ含有食品は、CYP3A4 及び UGT1A1 の誘導作用が報告されていることから、当該薬剤又は成分を併用することにより、DTG の曝露量が低下し、有効性が減弱する可能性が否定できないこと。
- ・ HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ING112574 試験) において、DTG 50 mg BID 投与時の安全性が確認されていること [テビケイ錠 50 mg 審査報告書 (平成 26 年 2 月 19 日付け)]

## 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臨床試験 4 試験の成績が提出された (表 9)。

表 9 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

資料区分	試験名 (相)	対象患者	用法・用量	例数	主な評価項目
評価	204861 試験 (Ⅲ)	成人 HIV-1 感染症患者 (未治療)	①DTG+3TC 群: DTG 50 mg 及び 3TC 300 mg QD ②DTG+TDF/FTC 群: DTG 50 mg 及び TDF/FTC 300/200 mg QD	①356 例 ②358 例	有効性 安全性
	205543 試験 (Ⅲ)	成人 HIV-1 感染症患者 (未治療)	①DTG+3TC 群: DTG 50 mg 及び 3TC 300 mg QD ②DTG+TDF/FTC 群: DTG 50 mg 及び TDF/FTC 300/200 mg QD	①360 例 ②359 例	有効性 安全性
参考	204862 試験 (Ⅲ)	成人 HIV-1 感染症患者 (既治療)	①本剤群: DTG/3TC 50/300 mg QD ②継続投与群: スクリーニング時に実施されていたレジメンを継続	①369 例 ②371 例	有効性 安全性
参考	NUCA2002 試験 (Ⅰ/Ⅱ)	生後 3 カ月以上 18 歳未満の HIV-1 感染症患者	3TC 0.5~10.0 mg/kg BID	102 例	薬物動態 安全性
参考	COL105677 試験 (Ⅳ)	生後 3 カ月以上 18 歳未満の HIV-1 感染症患者	ABC 120~600 mg/日及び 3TC 60~300 mg/日を BID 又は QD	669 例	有効性 安全性

<sup>12)</sup> セイヨウオトギリソウ含有食品の分布容積と血漿タンパク結合に関する情報が不十分であったため、PBPK 解析は実施されなかった。

<sup>13)</sup> DTG の  $C_{tau}$  の幾何平均が 0.3µg/mL 以上若しくは DTG 50mg QD の  $C_{tau}$  の幾何平均から 75%以内の低下、又はその比が 0.25 以上 [テビケイ錠 50 mg 審査報告書 (平成 26 年 2 月 19 日付け)]

## 7.1 第I/II相試験

### 7.1.1 海外試験 (CTD 5.3.3.3 : NUCA2002 試験<1992年4月~1996年4月>)

生後3カ月以上18歳未満のHIV-1感染症患者を対象に、3TCの薬物動態、安全性等を検討することを目的として、非盲検非対照試験が米国2施設で実施された。

用法・用量は、3TC 0.5~10.0 mg/kg を BID で48週間反復経口投与することと設定された。治験薬が1回以上投与された102例が安全性解析対象集団であった。

有害事象は100% (102/102例) に認められた。副作用は81.4% (83/102例) に認められ、その内訳は表10のとおりであった。

表10 副作用 (安全性解析対象集団)

症状改善 <sup>a)</sup> (55例)、標準状態 <sup>a)</sup> (5例)、腹部不快感及び疼痛 (17例)、悪心及び嘔吐 (8例)、悪心 (6例)、下痢 (6例)、胃腸不快感及び疼痛 (4例)、腹部膨満 (3例)、便秘 (3例)、歯及び歯肉の炎症 (1例)、唾液腺炎 (1例)、胃潰瘍 (1例)、精神運動障害 (17例)、行動障害 (4例)、気分障害 (2例)、消極性症状 (1例)、気分高揚 (1例)、不安 (1例)、激越 (1例)、睡眠障害 (7例)、ニューロパチー (6例)、頭痛 (5例)、認知機能障害 (2例)、歩行障害 (2例)、入眠影響 (1例)、触感障害 (1例)、自律神経系障害 (1例)、摂食障害 (14例)、体重の問題 (2例)、アシドーシス (1例)、膵炎 (10例)、肝胆道系徴候 (2例)、肝機能検査異常 (1例)、膵酵素異常 (1例)、肝胆道系及び膵臓処置 (1例)、体温調節障害 (4例)、不快感及び疲労 (4例)、浮腫及び腫脹 (2例)、疼痛 (1例)、胸症状 (1例)、そう痒症 (2例)、皮膚発疹 (2例)、丘疹 (2例)、蕁麻疹 (1例)、皮膚紅斑 (1例)、皮膚色素障害 (1例)、汗及び皮脂障害 (1例)、筋骨格系疼痛 (5例)、筋骨格系不快感 (2例)、筋硬直及び緊張 (1例)、リンパ系徴候及び症状 (2例)、貧血 (2例)、定量的血小板異常 (1例)、脾臓障害 (1例)、耳鼻咽喉感染 (1例)、ウイルス性耳鼻咽喉感染 (1例)、耳鼻咽喉出血 (1例)、失明及び視力低下 (1例)、眼光過敏 (1例)、肺炎 (1例)、胸の音 (1例)、肺浸潤物 (1例)、医療機器又は移植片合併症 (1例)、軟部組織損傷 (1例)、乳腺疾患 (1例)
---

a) 食欲改善、活力増進等

死亡は16例 (呼吸器イベント5例、ニューモシスチスカリニ肺炎3例、HIV-1感染症の進行、心停止又は心不全各2例、心筋症、低酸素症、肝不全、播種性マイコバクテリウム・アビウムイントラセルラーエ各1例) に認められたが、いずれもHIV-1感染症の進行又は日和見感染症によるものとされ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は63例に認められ、うち46例はHIV-1感染症の進行又は日和見感染症によるものとされ、治験薬との因果関係は否定された。17例 [重篤な膵炎10例、腹部不快感及び疼痛4例、血小板減少症、運動失調各2例、腹部膨満、腹痛、好中球減少症、貧血、末梢性ニューロパチー、反射性交感神経性ジストロフィー、頸部痛、足部痛、肺炎、紅斑、足の浮腫各1例 (重複含む)] は治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.2 第III相試験

### 7.2.1 海外試験 (CTD 5.3.5.1: 204861 試験<2016年7月~継続中>) (データカットオフ月■■■年■■月)

未治療の成人HIV-1感染症患者<sup>14)</sup> [目標例数700例 (各群350例)] を対象に、DTG及び3TC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、DTG及びTDF/FTC配合剤併用レジメンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、スペイン、イタリア等17カ国1地域87施設で実施された。

<sup>14)</sup> 18歳以上のこれまでに抗HIV薬による治療を11日以上受けたことがなく、スクリーニング時に血漿中HIV-1 RNA量1,000 copies/mL以上100,000 copies/mL以下 (2016年11月5日以降、スクリーニング時に血漿中HIV-1 RNA量1,000 copies/mL以上500,000 copies/mL以下)。

用法・用量は、DTG+3TC 群は DTG 50 mg 及び 3TC 300 mg QD、DTG+TDF/FTC 群は DTG 50 mg 及び TDF/FTC 300/200 mg QD を、96 週間<sup>15)</sup> 経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 714 例 (DTG+3TC 群 356 例、DTG+TDF/FTC 群 358 例) が安全性解析対象集団及び ITT 集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合<sup>16)</sup> は、DTG+3TC 群 90% (320/356 例)、DTG+TDF/FTC 群 93% (332/358 例) であった。群間差<sup>17)</sup> [95%信頼区間] は -2.6 [-6.7, 1.5] % 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、DTG 及び TDF/FTC 配合剤併用レジメンに対する DTG 及び 3TC 併用レジメンの非劣性が検証された。

治験薬投与開始後 48 週時までに認められた有害事象は DTG+3TC 群 78.1% (278/356 例) 及び DTG+TDF/FTC 群 82.4% (295/358 例) であり、副作用は DTG+3TC 群 19.9% (71/356 例) 及び DTG+TDF/FTC 群 26.3% (94/358 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF/FTC 群 (358 例)	DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF/FTC 群 (358 例)
全体	278 (78.1)	295 (82.4)	71 (19.9)	94 (26.3)
頭痛	40 (11.2)	44 (12.3)	14 (3.9)	19 (5.3)
下痢	33 (9.3)	42 (11.7)	6 (1.7)	14 (3.9)
上咽頭炎	33 (9.3)	37 (10.3)	0	0
上気道感染	24 (6.7)	22 (6.1)	0	0
不眠症	16 (4.5)	29 (8.1)	7 (2.0)	12 (3.4)
悪心	12 (3.4)	30 (8.4)	8 (2.2)	23 (6.4)
背部痛	19 (5.3)	19 (5.3)	0	0
咽頭炎	23 (6.5)	13 (3.6)	0	0
梅毒	18 (5.1)	15 (4.2)	0	0
気管支炎	20 (5.6)	11 (3.1)	0	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、DTG+3TC 群 21 例 [A 型肝炎 3 例、虫垂炎、肺炎、頭部損傷、四肢膿瘍、急性 C 型肝炎、肛門性器疣贅、細菌感染、シャゴーマ、冠動脈狭窄、出血性胃潰瘍、ヘリコバクター性胃炎、中毒性肝炎、関節脱臼、下気道感染、大うつ病、会陰膿瘍、腰椎穿刺後症候群、精神病性障害、物質誘発性精神病性障害及び自殺企図各 1 例 (重複含む)]、DTG+TDF/FTC 群 22 例 [A 型肝炎 4 例、横紋筋融解症、虫垂炎、肺炎、頭部損傷、自然流産、肛門膿瘍、喘息、B 細胞性リンパ腫、蜂巣炎、急性胆嚢炎、胆石症、腎明細胞癌、胃腸炎、帯状疱疹、腸閉塞、リンパ節症、非心臓性胸痛及び多発ニューロパチー各 1 例] に認められた。DTG+3TC 群 2 例 (精神病性障害、物質誘発性精神病性障害各 1 例) 及び DTG+TDF/FTC 群 1 例 (横紋筋融解症) は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は DTG+3TC 群の精神病性障害 1 例が未回復、その他は回復であった。

中止に至った有害事象は、DTG+3TC 群 7 例 [A 型肝炎、急性 C 型肝炎、物質誘発性精神病性障害、睡眠障害、自殺企図、肺結核、不眠症、精神病性障害各 1 例 (重複あり)]、DTG+TDF/FTC 群 8 例 (腎

<sup>15)</sup> 96 週間の治験薬投与後、非盲検下で治験薬の投与が 148 週間まで継続された。148 週間の投与を完了した被験者は、DTG+3TC の投与が受けられるオプションが与えられた。

<sup>16)</sup> 欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われ、解析された。

<sup>17)</sup> スクリーニング時点での HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下、100,000 copies/mL 超) 及び CD4 陽性細胞数 (200/mm<sup>3</sup> 以下、200/mm<sup>3</sup> 超) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法に基づき算出された。



機能障害 2 例、骨粗鬆症、腎クレアチニン・クリアランス減少、B 細胞性リンパ腫、C 型肝炎、薬物性肝障害、横紋筋融解症各 1 例) に認められた。DTG+3TC 群 3 例 (物質誘発性精神病性障害、睡眠障害、精神病性障害各 1 例)、DTG+TDF/FTC 群 5 例 (腎機能障害 2 例、骨粗鬆症、腎クレアチニン・クリアランス減少、横紋筋融解症各 1 例) は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は、DTG+3TC 群の精神病性障害 1 例、DTG+TDF/FTC 群の腎機能障害 2 例、骨粗鬆症、腎クレアチニン・クリアランス減少各 1 例が未回復であり、その他は回復であった。

## 7.2.2 海外試験 (CTD 5.3.5.1: 205543 試験<2016 年 7 月~継続中> (データカットオフ月 ■■■年 ■月)

未治療の成人 HIV-1 感染症患者<sup>14)</sup> [目標例数 700 例 (各群 350 例)] を対象に、DTG 及び 3TC 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、DTG 及び TDF/FTC 配合剤併用レジメンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、スペイン、イタリア等 17 カ国 1 地域 104 施設で実施された。

用法・用量は、DTG+3TC 群は DTG 50 mg 及び 3TC 300 mg QD、DTG+TDF/FTC 群は DTG 50 mg 及び TDF/FTC 300/200 mg QD を 96 週間<sup>15)</sup> 経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 719 例 (DTG+3TC 群 360 例、DTG+TDF/FTC 群 359 例) が安全性解析対象集団及び ITT 集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合<sup>16)</sup> は、DTG+3TC 群 93% (335/360 例)、DTG+TDF/FTC 群 94% (337/359 例) であった。群間差<sup>17)</sup> [95%信頼区間] は -0.7 [-4.3, 2.9] % 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、DTG 及び TDF/FTC 配合剤併用レジメンに対する DTG 及び 3TC 併用レジメンの非劣性が検証された。

治験薬投与開始後 48 週時までに認められた有害事象は、DTG+3TC 群 74.2% (267/360 例) 及び DTG+TDF/FTC 群 79.1% (284/359 例) であり、副作用は、DTG+3TC 群 15.3% (55/360 例) 及び DTG+TDF/FTC 群 20.9% (75/359 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+TDF/FTC 群 (359 例)	DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+TDF/FTC 群 (359 例)
全体	267 (74.2)	284 (79.1)	55 (15.3)	75 (20.9)
下痢	35 (9.7)	35 (9.7)	8 (2.2)	5 (1.4)
上咽頭炎	22 (6.1)	41 (11.4)	0	0
頭痛	31 (8.6)	31 (8.6)	7 (1.9)	11 (3.1)
上気道感染	32 (8.9)	22 (6.1)	1 (0.3)	0
悪心	15 (4.2)	23 (6.4)	6 (1.7)	16 (4.5)
咽頭炎	13 (3.6)	19 (5.3)	0	0
インフルエンザ	8 (2.2)	17 (4.7)	0	0

例数 (%)

死亡は、DTG+3TC 群 2 例 (バーキットリンパ腫及び急性心筋梗塞各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係はなしとされた。

重篤な有害事象は、DTG+3TC 群 29 例 [A 型肝炎、自殺企図各 3 例、肛門性器疣贅 2 例、自殺念慮、肝毒性、腹痛、急性 C 型肝炎、坐骨神経痛、急性心筋梗塞、肛門癌第 0 期、B 細胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、精巣上体炎、骨折、胃腸出血、全身性強直性間代性発作、損傷、下肢骨折、眼静脈血栓

症、肺炎、橈骨骨折、サルモネラ症、熱傷、結核性胸膜炎、尿路感染、水痘带状疱疹ウイルス感染各1例（重複含む）]、DTG+TDF/FTC 群 33 例 [A 型肝炎、肛門性器疣贅各 3 例、自殺念慮、急性胆嚢炎各 2 例、自殺企図、胆石症、腹痛、急性 C 型肝炎、坐骨神経痛、腹部ヘルニア、急性精神病、アルコール精神病、肛門膿瘍、喘息、細菌性大腸炎、基底細胞癌、挫傷、丹毒、陰茎折症、企図的過量投与、椎間板突出、多発骨折、多発性外傷、非ホジキンリンパ腫、肺炎、細菌性肺炎、処置後合併症、痙攣発作、軟部組織感染、頻脈、上肢骨折、外尿道口狭窄、鋭的腹部外傷各 1 例（重複含む）] に認められた。DTG+3TC 群 2 例（自殺念慮、肝毒性各 1 例）及び DTG+TDF/FTC 群 3 例（自殺念慮、自殺企図、胆石症各 1 例）は治験薬との因果関係は否定されず、転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、DTG+3TC 群 8 例 [パーキットリンパ腫、自殺念慮、急性心筋梗塞、不安、うつ病、アルコール性肝炎、肝毒性、結核性胸膜炎、腎機能障害各 1 例（重複含む）]、DTG+TDF/FTC 群 8 例 [アルコール精神病、うつ病、過量投与、自殺企図、A 型肝炎、不安、非ホジキンリンパ腫、アルコール性肝炎、自殺念慮、糸球体濾過率減少各 1 例（重複含む）] に認められた。DTG+3TC 群 4 例（自殺念慮、不安、うつ病、肝毒性各 1 例）及び DTG+TDF/FTC 群 6 例（うつ病、過量投与、自殺企図、不安、自殺念慮、糸球体濾過率減少各 1 例）は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は DTG+3TC 群 2 例（不安、うつ病各 1 例）及び DTG+TDF/FTC 群 3 例（うつ病、不安、糸球体濾過率減少各 1 例）は未回復、その他は回復であった。

### 7.2.3 国際共同試験（CTD 5.3.5.1：204862 試験<2018 年 1 月～継続中>）（データカットオフ月 年 月）

TAF<sup>18)</sup> 及び FTC と、INSTI、NNRTI 又は PI のいずれかを併用する抗 HIV 療法を 6 カ月以上継続し、ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）が得られている成人 HIV-1 感染症患者<sup>19)</sup> [目標例数 550 例（各群 275 例）] を対象に、本剤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、スペイン、日本等 10 カ国 134 施設で実施された。

用法・用量は、本剤（DTG/3TC 50/300 mg） QD、又は抗 HIV 薬を変更せずに 148 週間経口投与することと設定された。また、治験薬投与開始 148 週以降 200 週まで、患者の状態に応じて本剤が投与された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 740 例（本剤群 369 例、継続投与群 371 例）が安全性解析対象集団であった。

治験薬投与開始後 24 週時までに認められた有害事象は、本剤群 66.9%（247/369 例）及び継続投与群 66.0%（245/371 例）であり、副作用は、本剤群 11.1%（41/369 例）及び継続投与群 1.6%（6/371 例）であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上の事象は表 13 のとおりであった。

<sup>18)</sup> スクリーニングの 3 カ月以上に前、治療不成功又は治療不成功の疑い以外の理由（忍容性、医薬品へのアクセス、利便性等）で TDF を TAF に切替え、TAF を含むレジメンにより治療を継続している患者も組入れが可能とされた。ただし、TDF 及び TAF 以外の抗 HIV 薬は、RTV と COBI の入替えを除き変更されなかった場合に限る。

<sup>19)</sup> その他の主な組入れ条件は以下のとおり。

- ・ 18 歳以上の患者
- ・ スクリーニングの 6 カ月前まで及び 6～12 カ月前に少なくともそれぞれ 1 回ずつ、HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満であることが確認され、かつスクリーニング時に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満であること。

表 13 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団、24週時）

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (369例)	継続投与群 (371例)	本剤群 (369例)	継続投与群 (371例)
全体	247 (66.9)	245 (66.0)	41 (11.1)	6 (1.6)
上咽頭炎	27 (7.3)	22 (5.9)	0	0
頭痛	22 (6.0)	14 (3.8)	2 (0.5)	0
上気道感染	21 (5.7)	22 (5.9)	0	0
下痢	19 (5.1)	20 (5.4)	4 (1.1)	0
背部痛	12 (3.3)	21 (5.7)	0	0
不安	12 (3.3)	8 (2.2)	5 (1.4)	0
疲労	17 (4.6)	2 (0.5)	0	0
悪心	12 (3.3)	7 (1.9)	4 (1.1)	1 (0.3)
関節痛	8 (2.2)	10 (2.7)	0	0
咽頭炎	10 (2.7)	5 (1.3)	0	0
梅毒	9 (2.4)	6 (1.6)	0	0
気管支炎	4 (1.1)	10 (2.7)	0	0
胃腸炎	8 (2.2)	6 (1.6)	0	0
肛門クラミジア感染	4 (1.1)	8 (2.2)	0	0

例数 (%)

死亡は、本剤群 1 例 ( ) に認められ、治験薬との因果関係はなしとされた。

重篤な有害事象は、本剤群 14 例 [肺炎、自殺念慮各 2 例、羊膜腔感染、心房粗動、胆道ジスキネジア、胆嚢炎、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、深部静脈血栓症、顔面不全麻痺、 、低カリウム血症、遠隔転移を伴う肺癌、百日咳、心室性頻脈、回転性めまい各 1 例 (重複含む) ]、継続投与群 8 例 [肛門膿瘍、大腸菌性敗血症、胆石症、うつ病、脳症、肺炎球菌性髄膜炎、骨炎、過量投与、末梢腫脹各 1 例 (重複含む) ] に認められ、いずれも治験薬との因果関係はなしとされた。

中止に至った有害事象は、本剤群 12 例 [不安 3 例、不眠症 2 例、感覚鈍麻、錯感覚、 、自殺念慮、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、注意力障害、疲労、易刺激性、そう痒症、体重増加、薬物過敏症、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、遠隔転移を伴う肺癌、悪心、性器錯感覚、口の錯感覚、口の感覚鈍麻各 1 例 (重複含む) ]、継続投与群 1 例 [うつ病、体重増加各 1 例 (重複含む) ] に認められた。なお、本試験は継続中であり、現時点で人種別の有害事象発現状況については検討されていない。

### 7.3 第IV相試験

#### 7.3.1 海外試験 (CTD 5.3.5.4 : COL105677 試験<2007年3月~2012年6月>)

生後 3 カ月以上 18 歳未満の HIV-1 感染症患者<sup>20)</sup> を対象に、ABC 及び 3TC 併用レジメンの有効性及び安全性等を検討することを目的として、非盲検無作為化試験がアフリカで実施された。

用法・用量は、体重に応じて ABC 120~600 mg/日及び 3TC 60~300 mg/日を BID 又は QD 経口投与することと設定された。無作為化された 669 例 (BID 群 333 例、QD 群 336 例) が安全性解析対象集団であった。

グレード 3 以上の有害事象は BID 群 16.2% (54/333 例)、QD 群 17.0% (57/336 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認められたグレード 3 以上の有害事象は、表 14 のとおりであった。

<sup>20)</sup> ABC 及び 3TC の BID 投与を含む治療レジメンで 36 週以上治療されている被験者が対象とされた。

表 14 両群を合わせて 3 例以上に認められたグレード 3 以上の有害事象 (安全性解析対象集団)

<p>BID 群：好中球減少症 (15 例)、熱帯熱マラリア原虫感染 (16 例)、血小板減少症 (6 例)、臨床症状を伴う貧血 (5 例)、臨床症状を伴わない貧血 (6 例)、肝酵素増加 (3 例)、AST 上昇 (3 例)、敗血症/菌血症の疑い (3 例)、ALT 上昇 (5 例)、調査されていない急性下痢 (2 例)、麻疹 (3 例)、菌種不明の肺炎 (2 例)、白血球減少 (2 例)、ビリルビン上昇 (2 例)</p> <p>QD 群：好中球減少症 (23 例)、熱帯熱マラリア原虫感染 (16 例)、血小板減少症 (10 例)、臨床症状を伴う貧血 (7 例)、臨床症状を伴わない貧血 (3 例)、肝酵素増加 (5 例)、AST 上昇 (4 例)、敗血症/菌血症の疑い (3 例)、ALT 上昇 (1 例)、調査されていない急性下痢 (2 例)、麻疹 (1 例)、菌種不明の肺炎 (2 例)、白血球減少 (1 例)、ビリルビン上昇 (1 例)</p>
---

死亡は、BID 群 4 例 (肺結核、不明、HIV 関連大脳疾患、肺性心、気管支拡張症、リンパ球性間質性肺炎、誤嚥性肺炎各 1 例 (重複含む))、QD 群 1 例 (肺症候群) に認められた。

## 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、未治療の成人 HIV 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 HIV 感染症患者に対する本剤投与時の情報は得られていないこと、本剤の耐性関連変異の情報は限られていることから、日本人患者に対する本剤投与時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 未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対する有効性について

事前評価依頼者は、未治療の成人 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。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (204861 試験及び 205543 試験) における有効性は表 15 のとおりであった。主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合について、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、DTG+TDF/FTC 配合剤併用レジメンに対する DTG+3TC 併用レジメンの非劣性が検証された。

表 15 未治療の成人 HIV-1 感染症患者における有効性 (治験薬投与開始後 48 週時、ITT 集団)

	204861 試験		205543 試験	
	DTG+3TC 群	DTG+TDF/FTC 群	DTG+3TC 群	DTG+TDF/FTC 群
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合 <sup>a)</sup>	90% (320/356 例)	93% (332/358 例)	93% (335/360 例)	94% (337/359 例)
群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	-2.6 [-6.7, 1.5] %		-0.7 [-4.3, 2.9] %	

a) 欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われ、解析された。

b) スクリーニング時点での HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下、100,000 copies/mL 超) 及び CD4 陽性細胞数 (200/mm<sup>3</sup> 以下、200/mm<sup>3</sup> 超) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法に基づき算出された。

また、被験者背景別の有効性は表 16 のとおりであり、DTG+3TC 群において、ベースライン時の CD4 陽性細胞数が 200 / $\mu$ L 以下の集団では、200 / $\mu$ L 超の集団と比べて、治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合が低い傾向が認められた。しかしながら、200 / $\mu$ L 以下の被験者数は少なく、有効性評価の欠測や追跡不能症例が複数認められたことが影響したと考えられ、200 / $\mu$ L 以下の集団に対しても、本剤の有効性は期待できると考える。

表 16 被験者背景別の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合 (治験薬投与開始後 48 週時、ITT 集団)

	204861 試験		205543 試験	
	DTG+3TC 群	DTG+TDF/FTC 群	DTG+3TC 群	DTG+TDF/FTC 群
ベースライン時の HIV-1 RNA 量				
100,000 copies/mL 以下	90 (255/282)	93 (263/282)	92 (271/294)	95 (268/282)
100,000 copies/mL 超	88 (65/74)	91 (69/76)	97 (64/66)	90 (69/77)
ベースライン時の CD4 陽性細胞数				
200 / $\mu$ L 以下	81 (25/31)	90 (26/29)	78 (25/32)	96 (25/26)
200 / $\mu$ L 超	91 (295/325)	93 (306/329)	95 (310/328)	94 (312/333)
年齢				
35 歳未満	92 (194/211)	93 (191/205)	92 (192/209)	94 (190/203)
35 歳以上 50 歳未満	86 (100/116)	94 (101/107)	97 (111/115)	94 (115/122)
50 歳以上	90 (26/29)	87 (40/46)	89 (32/36)	94 (32/34)
性別				
女性	88 (52/59)	94 (49/52)	89 (48/54)	87 (40/46)
男性	90 (268/297)	92 (283/306)	94 (287/306)	95 (297/313)
人種				
White	90 (219/243)	94 (232/248)	96 (228/237)	96 (239/249)
African American/ African Heritage	89 (39/44)	81 (29/36)	80 (44/55)	88 (35/40)
Asian	92 (34/37)	98 (41/42)	97 (33/34)	90 (27/30)
Other	88 (28/32)	94 (30/32)	88 (30/34)	90 (36/40)

% (例)

機構は、以下のように考える。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (204861 試験及び 205543 試験) は、試験開始時において未治療患者に対して推奨されていたレジメンが対照として実施され、いずれの試験でも有効性の主要評価項目について、対照レジメンに対する本剤の非劣性が検証されたことから、未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できる。また、DTG+3TC 群において、ベースライン時の CD4 陽性細胞数が 200 / $\mu$ L 以下の集団では、200 / $\mu$ L 超の集団と比べて、治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合が低い傾向が認められたものの、200 / $\mu$ L 以下の集団の被験者数は限られていることが一因とする事前評価者の説明は理解可能であり、200 / $\mu$ L 以下の患者においても本剤の有効性は期待できると考えるが、これらの患者集団に対する本剤の有効性については、製造販売後に情報収集し、新たな知見が得られた場合は医療現場に情報提供する必要がある。

#### 7.R.1.2 耐性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、海外第Ⅲ相試験における耐性変異の発現状況について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験 (204861 試験及び 205543 試験) において、治験薬投与後の耐性検査は 6 例で実施され<sup>21)</sup>、INSTI 又は NRTI に対する耐性変異が検出された被験者は認められなかった。

機構は、海外第Ⅲ相試験 (204861 試験及び 205543 試験) において、未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対して DTG 及び 3TC 投与後に新たな耐性変異は検出されていないことを確認した。ただし、本剤投与後の耐性変異に関する情報は限られていることから、耐性変異の情報は製造販売後も引き続き情報収

<sup>21)</sup> 治験薬投与期間中に以下のウイルス学的無効又はウイルス学的リバウンドの定義を 2~4 週間の間に 2 回以上満たした被験者が耐性検査の対象とされた。

- ・ウイルス学的無効：投与開始後 12 週時までの HIV-1 RNA 量の減少が 1 log<sub>10</sub> copies/mL 未満かつ HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 以上であり、投与開始後 24 週時以降の HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上の場合
- ・ウイルス学的リバウンド：HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 未満となった後に、200 copies/mL 以上となった場合

集し、必要に応じ、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、未治療の成人 HIV 感染症患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、既承認の DTG 製剤及び 3TC 製剤において注意喚起されている内容については、同様に注意喚起を行う必要がある。また、日本人 HIV 感染症患者に対する本剤投与時の情報は得られていないことから、本剤投与時の安全性については製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

### 7.R.2.1 安全性の概要について

事前評価依頼者は、未治療の成人 HIV 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（204861 試験及び 205543 試験）における、治験薬投与開始後 48 週時までの安全性の概要は表 17 のとおりであり、また、204861 試験及び 205543 試験の併合解析において、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 18 のとおりであった。安全性プロファイルは、DTG+3TC 群と DTG +TDF/FTC 群で同様であり、また、DTG 又は 3TC 各成分で知られている安全性プロファイルと同様であった。

以上より、未治療の成人 HIV 感染症患者に対する、本剤の安全性及び忍容性は概ね良好であると考え  
る。

表 17 海外第Ⅲ相試験における投与開始後 48 週時までの安全性の概要（安全性解析対象集団）

	併合		204861 試験		205543 試験	
	DTG+3TC 群 (716 例)	DTG+TDF/FTC 群 (717 例)	DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+TDF/FTC 群 (358 例)	DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+TDF/FTC 群 (359 例)
有害事象	545 (76)	579 (81)	278 (78)	295 (82)	267 (74)	284 (79)
副作用	126 (18)	169 (24)	71 (20)	94 (26)	55 (15)	75 (21)
Grade 2 以上の有害事象 <sup>a)</sup>	406 (57)	425 (59)	218 (61)	234 (65)	188 (52)	191 (53)
中止に至った有害事象	15 (2)	16 (2)	7 (2)	8 (2)	8 (2)	8 (2)
重篤な有害事象	50 (7)	55 (8)	21 (6)	22 (6)	29 (8)	33 (9)
死亡	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)	0

例数 (%)

a) Grade 分類は、The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (Version 2.0, November 2014) に基づく。

表 18 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	併合		204861 試験		205543 試験	
	DTG+3TC 群 (716 例)	DTG+ TDF/FTC 群 (717 例)	DTG+3TC 群 (356 例)	DTG+ TDF/FTC 群 (358 例)	DTG+3TC 群 (360 例)	DTG+ TDF/FTC 群 (359 例)
全体	545 (76)	579 (81)	278 (78.1)	295 (82.4)	267 (74.2)	284 (79.1)
頭痛	71 (10)	75 (10)	40 (11.2)	44 (12.3)	31 (8.6)	31 (8.6)
下痢	68 (9)	77 (11)	33 (9.3)	42 (11.7)	35 (9.7)	35 (9.7)
上咽頭炎	55 (8)	78 (11)	33 (9.3)	37 (10.3)	22 (6.1)	41 (11.4)
上気道感染	56 (8)	44 (6)	24 (6.7)	22 (6.1)	32 (8.9)	22 (6.1)
不眠症	27 (4)	45 (6)	16 (4.5)	29 (8.1)	11 (3.1)	16 (4.5)
悪心	27 (4)	53 (7)	12 (3.4)	30 (8.4)	15 (4.2)	23 (6.4)
背部痛	35 (5)	31 (4)	19 (5.3)	19 (5.3)	16 (4.4)	12 (3.3)
咽頭炎	36 (5)	32 (4)	23 (6.5)	13 (3.6)	13 (3.6)	19 (5.3)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験 (204861 試験及び 205543 試験) において、安全性プロファイルは、DTG+3TC 群と DTG+TDF/FTC 群で同様であり、また、DTG 又は 3TC 各成分で知られている安全性プロファイルと同様であることを確認し、既承認の DTG 製剤及び 3TC 製剤において注意喚起されている内容については、同様に注意喚起を行った上で、未治療の成人 HIV 感染症患者に対する本剤の安全性は許容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本剤投与時の情報は得られていないことから、本剤の安全性について、製造販売後に引き続き情報収集を行い、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

なお、既承認の DTG 製剤で認められている児の先天性異常 (神経管欠損) については、以下の項に記載する。

#### 7.R.2.2 児の先天性異常 (神経管欠損) に対する影響について

ボツワナ共和国で実施された出産の転帰に関する観察研究 (Tsepamo 試験) の予備的解析において、DTG 含有製剤が投与された妊婦について、出生児の神経管欠損発現のシグナルが報告されたこと等を踏まえ、DTG 含有製剤の添付文書において当該リスクに関する注意喚起が記載された [ジャルカ配合錠 審査報告書 (平成 30 年 10 月 18 日付け)]。また、国内外のガイドライン<sup>22)</sup> において、妊婦及び受胎後 12 週以内の女性、妊娠可能で性交の機会があるが効果的な避妊を行っていない女性又は妊娠を計画する女性への使用は推奨されていない旨が記載されている。これらも踏まえ、本剤の児の先天性異常 (神経管欠損) のリスクについて、事前評価依頼者は、以下のように説明している。

ジャルカ配合錠の承認後、非臨床試験 2 試験の成績 (葉酸トランスポーター及び受容体に及ぼす影響に関する試験、並びにラット全胚培養試験) 及びボツワナで実施された観察研究 (Tsepamo 試験) の最終結果<sup>23)</sup> が得られたが、DTG 製剤による神経管欠損のリスクの評価に変更を与える情報は得られていない。

機構は、以下のように考える。

事前評価依頼者の説明を踏まえ、DTG 製剤の児の先天性異常 (神経管欠損) のリスク評価に変更がないことを確認し、本剤においても、他の DTG 製剤と同様に、本剤投与中に妊娠した患者の児における神

<sup>22)</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. U.S. Department of Health and Human Services (2019 年 7 月 10 日更新)、抗 HIV 治療ガイドライン (2019 年 3 月)

<sup>23)</sup> 神経管閉鎖障害が、受胎前から DTG 含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児 1683 例中 5 例 (0.3%)、DTG を含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 14,792 例中 15 例 (0.1%) に認められた (N Engl J Med 2019; 381 : 827-40)。

経管欠損の発現リスクについて、資材等による情報提供・注意喚起は重要であると考え。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。

国内外の診療ガイドライン<sup>24)</sup>において、DTG 及び 3TC の併用レジメンは、ABC、TAF 又は TDF のいずれも使用できない場合の選択肢の一つとされている。未治療の HIV 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）、安全性は許容可能であることから（7.R.2 参照）、本剤は HIV 感染症に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。また、本剤は DTG 及び 3TC 併用レジメンを 1 日 1 回 1 錠で投与可能な配合剤であり、アドヒアランス維持が期待される。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 及び 7.R.2 での検討、並びに国内外のガイドラインの記載状況を踏まえると、本剤は未治療の HIV 感染症患者に対する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、本剤はキードラッグ及びバックボーンを 1 剤ずつのみ含むレジメンであり、耐性関連変異発現リスクに関する情報等は限定的であることから、他の治療選択肢を十分に検討した上で本剤の HIV 感染症患者への投与を検討するよう情報提供する必要がある。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

### 7.R.4 効能・効果について

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

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、本剤の有効成分である DTG 及び 3TC の有効性は HIV-1 感染症患者を対象に検討されたが、非臨床試験において、HIV-2 に対する抗ウイルス活性が確認されていることから、DTG 及び 3TC は「HIV 感染症」を効能・効果として承認されていることを踏まえ [テビケイ錠 審査報告書（平成 26 年 2 月 19 日付け）、エブジコム配合錠 審査報告書（平成 16 年 11 月 10 日付け）]、本剤の有効性は HIV-1 感染症患者を対象に検討されたものの、本剤の予定効能・効果を「HIV 感染症」とすることは可能である。ただし、HIV-2 に対する臨床試験は実施されておらず、使用経験がないことを医療現場に情報提供する必要がある。

また、7.R.1 の検討結果を踏まえ、本剤の投与対象は、未治療の HIV 感染症患者であることを添付文書で情報提供する必要がある。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

<sup>24)</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. U.S. Department of Health and Human Services（2019 年 7 月 10 日更新）、抗 HIV 治療ガイドライン（2019 年 3 月）



## 7.R.5 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

7.R.1、7.R.2 及び以下の 7.R.5.1 の検討を踏まえ、本剤の予定用法・用量を整備し、「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50 mg 及びラミブジンとして 300 mg）を食事の有無に関わらず 1 日 1 回経口投与する。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

### 7.R.5.1 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児 HIV 感染症患者に対する本剤の投与について

事前評価依頼者は、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児 HIV 感染症患者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

- ・ 小児の HIV 感染症患者に DTG 又は 3TC を投与した場合の各成分の曝露量は、成人の HIV 感染症患者に投与した場合と同程度と考えられたこと、DTG と 3TC は併用により臨床的意義のある相互作用を示す可能性は低いことから、本剤（DTG/3TC）の成人の HIV 感染症患者に対する予定用法・用量を投与することで、12 歳以上の小児 HIV 感染症患者においても、成人と同程度の曝露量が得られると考えた（6.R.3 参照）。
- ・ 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児 HIV-1 感染症患者に DTG 50 mg QD を反復経口投与したときの有効性及び安全性について、小児に特有の懸念は認められなかったことを踏まえて、本邦において、テビケイ錠 50 mg が HIV 感染症に対して、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児において同一の用法・用量（DTG 50 mg）で承認されている [テビケイ錠 50 mg 審査報告書（平成 26 年 2 月 19 日付け）]。
- ・ 本邦において 3TC は小児に対して承認されていないものの、以下のとおり、3TC について小児に特有の安全性の懸念は認められていない。
  - 小児を対象とした海外第 I / II 相試験（NUCA2002 試験）において、3TC の曝露量は、成人 HIV 感染症患者を対象に本剤を投与した国際共同第 III 相試験（204862 試験）よりも高かったが、小児に特有の安全性の懸念は認められなかった（6.2.1.1、6.2.1.2、7.1 参照）。
  - 2 歳以上 18 歳未満の小児を対象に 3TC が投与された海外試験（COL105677 試験）において、小児に特有の安全性の懸念は認められなかった（7.3 参照）。
  - 国内外市販後の 3TC 含有製剤の副作用報告及び文献において、小児に特有の安全性の懸念は認められていない（PBRER：2009 年 12 月 1 日～2019 年 3 月 7 日）。

以上の点から、小児の HIV 感染症患者に対する本剤の投与経験はないものの、有効性は期待でき、安全性に新たな懸念が生じる可能性は低いと考える。なお、本邦において小児の HIV 感染症患者に対して承認されているテビケイ錠 50 mg 及び本剤の欧州における用法・用量の設定を踏まえ、本剤の投与対象となる小児は「12 歳以上かつ体重 40 kg 以上」と設定する。

機構は、以下のように考える。

小児 HIV 感染症患者に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていないものの、成人及び小児における曝露量の検討及び各有効成分の安全性情報等を踏まえると、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児 HIV 感染症患者に対して、成人 HIV 感染症患者と同じ用法・用量で本剤の有効性は期待でき、安全性に

新たな懸念が生じる可能性は低いとする事前評価依頼者の説明は受け入れ可能である。ただし、小児患者における膻炎を含め既承認の 3TC 製剤及び DTG 製剤において注意喚起されている内容については、同様に注意喚起を行う必要がある。また、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児 HIV 感染症患者に対する本剤の投与経験はないことから、他の治療選択肢を十分に検討した上で本剤による治療を検討するよう情報提供する必要があると考える。さらに、これらの患者における本剤の有効性及び安全性については、海外で実施中の 12 歳以上の小児 HIV-1 感染症患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験（205861 試験）成績を含め製造販売後に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。

#### 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<sup>25)</sup>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、使用成績調査において、以下についても情報収集することを予定している。

- ・ 妊婦及びその出生児に対する本剤の安全性
- ・ 長期投与時の安全性
- ・ 長期投与時の有効性（薬剤耐性を含む）

加えて、実施中の国際共同第Ⅲ相試験（204862 試験）から得られた情報を踏まえ、日本人に本剤を投与したときの薬物動態を検討することを予定している。

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。

- ・ 本剤投与時の耐性変異の発現状況
- ・ ベースライン時の CD4 陽性細胞数が 200 / $\mu$ L 以下の患者における本剤の有効性
- ・ 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児 HIV 感染症患者における本剤の安全性及び有効性

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、未治療の HIV 感染症に対する本剤の有効性は期待でき、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 3TC を含む新たな配合剤であり、HIV 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。

以上

<sup>25)</sup> 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。

## 審査報告 (1)

令和元年 11 月 6 日

### 申請品目

[販 売 名]                   ドゥベイト配合錠  
[一 般 名]                   ドルテグラビルナトリウム／ラミブジン  
[申 請 者]                   ヴィーブヘルスケア株式会社  
[申請年月日]                令和元年 9 月 12 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・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

また、機構は、「7.R.6 製造販売後の検討事項について」について、専門委員から出された意見を踏まえ、以下の点を追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 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

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」に関する機構の判断は専門委員から支持する旨の意見の他、追加で以下のような意見が出された。

- ・ 神経管欠損の症例については、背景因子（遺伝的素因、オピオイドの使用、抗てんかん薬の使用等）の有無も含めて因果関係を検討することが必要である。
- ・ 本剤による治療にあたって可能な場合には薬剤耐性検査を参考にし、特に 3TC 耐性変異 (M184V/I) を有する患者への漫然とした投与は行わないことを医療現場に適切に情報提供を行った上で、本剤投与時の HIV RNA 量のコントロール状況や HIV 感染症に対する 3 剤併用療法と比較した場合の、本剤による 2 剤併用療法による治療中断への影響について製造販売後に情報収集し、適切に医療現場に情報提供を行うことが必要である。

機構は、事前評価レポート（その 1）の「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討並びに事前評価会及び専門協議での議論を踏まえ、製造販売後の調査等で得られる情報に基づき、以下の点についても検討し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

- ・ 児の先天性異常（神経管欠損）の発現状況〔背景因子（神経管欠損の遺伝素因、オピオイドの使用、抗てんかん薬の使用等）の有無等を確認し、本剤との因果関係を検討することを含む。〕
- ・ 本剤投与時の HIV RNA 量のコントロール状況
- ・ HIV 感染症に対する 3 剤併用療法と比較した場合の、本剤による 2 剤併用療法における治療中断への影響
- ・ UGT1A1 及び CYP3A4 の誘導剤と本剤との薬物動態学的相互作用

機構は、以上の点について対応するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

機構は、以上の議論を踏まえ、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 19 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 20、表 21 及び表 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬剤性過敏症候群</li> <li>・肝胆道系障害(薬物性肝障害(DILI)及びその他の臨床的に意味のあるトランスアミナーゼ増加)</li> <li>・免疫再構築炎症反応症候群(IRIS)</li> <li>・重篤な血液障害</li> <li>・膵炎</li> <li>・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)</li> <li>・筋関連事象(横紋筋融解症、ミオパチー等)</li> <li>・ニューロパチー、錯乱状態、痙攣</li> <li>・心不全</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重篤な発疹(DAIDS グレード 3 又は 4)</li> <li>・神経管閉鎖障害</li> <li>・腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用</li> <li>・体脂肪の再分布/蓄積</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊婦</li> <li>・長期使用</li> <li>・日本人 HIV 感染症患者における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> <li>・長期使用時における有効性(薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む)</li> <li>・日本人における本剤の薬物動態</li> </ul>		

表 20 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、有効性に関する調査・試験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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査</li> <li>・HIV 感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(日本人における本剤の薬物動態)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査における情報提供</li> </ul>

表 21 製造販売後調査計画の骨子（案）

使用成績調査	
目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集を行う。
調査方法	HRD 共同調査 <sup>a)</sup> に参加し、全例調査を実施する。
対象患者	日本人の HIV 感染症患者
実施期間	本剤の販売開始日より再審査期間満了の 2 年前の 3 月末までに登録された全症例の調査を実施する。
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 薬を除く併用薬、有害事象、有効性に関する項目

a) 抗 HIV 薬の製造販売を行う調査参加業者が共同で行う、製造販売後における抗 HIV 薬の安全性及び有効性に関する調査

表 22 日本人における本剤投与時の薬物動態を検討する国際共同第Ⅲ相試験（204862 試験）試験実施計画の概要

目的	有効性及び安全性の検討を主目的とした本試験において、日本人患者での本剤の薬物動態を評価する。
実施期間	2018年1月18日～2019年5月20日
予定症例数	5例（PK評価例数）
主な評価項目	薬物動態、有効性、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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された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 50mg」（平成 26 年 3 月承認）、「エピビル錠 150 及び同錠 300」（平成 9 年 2 月承認）等が承認されており、本邦において HIV 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、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

#### [効能・効果]

HIV 感染症

#### [用法・用量]

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50 mg 及びラミブジンとして 300 mg）を食事の有無に関わらず 1 日 1 回経口投与する。

#### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤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））を提出すること。

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
3TC	Lamivudine	ラミブジン
ABC	Abacavir	アバカビル
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	Area under plasma concentration-time curve up to infinity	投与開始時から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>tau</sub>	Area under plasma concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-24h</sub>	Area under the plasma concentration versus time curve during 24 hours	投与開始時から投与後 24 時間時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-72h</sub>	Area under the plasma concentration versus time curve during 72 hours	投与開始時から投与後 72 時間時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	bis in die	1 日 2 回
CCR	Creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病管理予防センター
C <sub>tau</sub>	Plasma concentration at the end of the dosing interval	血漿中トラフ濃度
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
ddI	Didanosine	ジダノシン
DTG	Dolutegravir	ドルテグラビル
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC-UV	High performance liquid chromatography / Ultraviolet spectrum	高速液体クロマトグラフィー／紫外吸収スペクトル
INSTI	Integrase strand-transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害剤
K <sub>a</sub>	First order absorption rate constant	一次吸収速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography / tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排泄トランスポーター
NNRTI	Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor	非核酸系逆転写酵素阻害剤
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor	核酸系逆転写酵素阻害剤
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PI	Protease inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
QID	quater in die	1 日 4 回
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビル アラフェナミド

略語	英語	日本語
t <sub>1/2</sub>	Estimate of the terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
t <sub>max</sub>	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	UDP glucuronosyltransferase	UDP グルクロン酸転移酵素
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
ZDV	Zidovudine	ジドブジン
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
抗 HIV 治療ガイドライン		抗 HIV 治療ガイドライン（平成 30 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、2019 年 3 月版）
本剤		ドウベイト配合錠
効能・効果		効能又は効果
用法・用量		用法及び用量