ドウベイト配合錠
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ヴィーブヘルスケア株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ヴィーブヘルスケア株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ドルテグラビルナトリウム・ラミブジン配合錠（以下、本剤）は、ViiV Healthcare 社により開発されたインテグラーゼ阻害剤（以下、INSTI）であるドルテグラビル（以下、DTG）50 mg 及び核酸系逆転写酵素阻害剤（以下、NRTI）であるラミブジン（以下、3TC）300 mg を配合した製剤であり、1 日 1 回 1 錠の服用でヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療が可能である。

HIV 感染症は、HIV が免疫担当細胞（主として CD4 陽性リンパ球）に感染し、免疫系が徐々に破壊されていく進行性の疾患である。HIV に感染すると CD4 陽性リンパ球数が減少し、無症候期を経て、最終的には様々な日和見感染症や悪性腫瘍を併発し、後天性免疫不全症候群（AIDS）となる。このように、AIDS は高度の全身性免疫不全症によって特徴づけられる疾患であり、人類が直面する最も深刻な医療問題の一つとなっている。

2017 年末現在での世界の HIV 感染者及び AIDS 患者数は 3690 万人、新規の HIV 感染者数は年間 180 万人と報告されている[UNAIDS, 2018]。一方、本邦では、2017 年に報告された新規の HIV 感染者及び AIDS 患者の年間件数は 1,389 件であり、2017 年末現在での累積件数は、28,832 件と報告されている[厚生労働省エイズ動向委員会, 2018]。

1990 年代後半以降、HIV 感染患者に対する抗レトロウイルス療法（ART）は、一貫して NRTI 2 剤+INSTI 1 剤、NRTI 2 剤+プロテアーゼ阻害剤 1 剤（リトナビル併用）、NRTI 2 剤+非核酸系逆転写酵素阻害剤 1 剤を組み合わせた治療が基本とされてきた。しかしながら ART を開始した HIV 感染症患者は生涯治療を継続する必要があるため、長期服用に伴う副作用や継続投与によるアドヒアランスの問題が指摘されている[抗 HIV 治療ガイドライン, 2018]。そこで、副作用の軽減や服用の簡便化等を目指し、DTG と 3TC の 2 剤併用レジメンによる本配合剤の開発を行った。

本邦においては、DTG はテビケイ錠として 2014 年 3 月に、3TC はエピビル錠として 1997 年 2 月に「HIV 感染症」を効能・効果としてそれぞれ製造販売承認を取得している。

本剤の開発においては、ART 未治療である成人の HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相試験 2 試験［204861（GEMINI-1）試験及び 205543（GEMINI-2）試験、148 週投与］を海外で実施中であり、主要評価である投与 48 週時点で良好な臨床試験成績が得られたことから、これらの成績を用いて、米国で 2019 年 4 月に世界で初めて承認され、次いで欧州で 2019 年 7 月に承認された。2019 年 8 月現在、世界 30 ヵ国以上で承認されている。

今般、本邦において「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、主に米国での承認申請資料を用い、申請区分「1-（2）新医療用配合剤」として製造販売承認申請する。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号）の別紙 2 の 5（1）に基づき、当該内容を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。本剤の主要な臨床試験の概略を表 1.5-2 に、本申請の開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

なお、ウイルス学的に抑制された成人 HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相試験［204862（TANGO）試験、200 週投与］を現在実施中であり、本邦からも参画している。主要評価である投与 48 週時点での臨床試験成績が 2019 年中に得られる予定ある。

表 1.5-1　　第 1 部（5）に記載する内容と記載場所

第 1 部（5）に記載する内容	第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1 諸言
HIV 感染症の疫学及び治療	2.5.6.1 治療の背景
開発の経緯	2.5.1.2 臨床開発プログラムの概要
非臨床試験の概括評価	2.4 非臨床試験の概括評価
申請効能・効果に対する本剤の有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2　　主要な臨床試験の概略

試験名	試験デザイン	対象患者	用法・用量
204993 （実施状況：完了）	2 種類の DTG/3TC を DTG 又は 3TC 単剤と比較する第 I 相、無作為化、非盲検、相対的バイオアベイラビリティ試験	健康成人	対照群： DTG 50mg+3TC 300mg 1 日 1 回投与 試験群： DTG 50mg/3TC 300mg Monolayer Product Code AA、Product Code AB
204994 （実施状況：完了）	2 種類の DTG/3TC を DTG 又は 3TC 単剤と比較する第 I 相、無作為化、非盲検、クロスオーバー、生物学的同等性及び食事の影響試験	健康成人	対照群： DTG 50mg（臨床試験使用製剤）+エピビル 300mg 単回投与 試験群： DTG 50mg/3TC 300mg Monolayer Product Code AH DTG 50mg/3TC 300mg Bilayer Product Code AK
204861 (GEMINI-1) （実施状況：実施中、投与 48 週の報告書完成）	第 III 相、無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較、非劣性試験	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者	DTG 50mg +3TC 300mg1 日 1 回投与 DTG 50mg+ TDF/ FTC 300mg/200mg 1 日 1 回投与
205543 (GEMINI-2) （実施状況：実施中、投与 48 週の報告書完成）	第 III 相、無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較、非劣性試験	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者	DTG 50mg +3TC 300mg1 日 1 回投与 DTG 50mg+ TDF/ FTC 300mg/200mg 1 日 1 回投与

TDF：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、FTC：エムトリシタビン

相	試験番号	主な検討内容
品質に関する試験		
非臨床に関する薬物動態試験		
I	204993	相対的バイオアベイラビリティ
	204994	生物学的同等性／食事の影響
III	204861	有効性／安全性／忍容性
	205543	有効性／安全性／忍容性

[redacted]

2019 年 4 月時点

図 1.5-1　　開発の経緯図

Sep 05 2019 09:18:18

参考文献

UNAIDS 2018. Our Goal. Ending the AIDS Epidemic by 2030. UNAIDS Data 2018

厚生労働省エイズ動向委員会．平成 29（2017）年エイズ発生動向 - 概要 - ．2018．Available at: http://api-net.jfap.or.jp/status/2017/17nenpo/h29gaiyo.pdf. Data accessed: 27 August 2018

平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 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（2018 年 3 月）

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

ドルテグラビルナトリウム・ラミブジン配合錠（以下、本剤）は、インテグラーゼ阻害剤であるドルテグラビル（以下、DTG）及び核酸系逆転写酵素阻害剤であるラミブジン（以下、3TC）の固定用量を含有する配合剤である。

本剤は、HIV-1 感染症に対する治療薬として、米国で 2019 年 4 月に世界で初めて承認され、次いで欧州で 2019 年 7 月に承認された。2019 年 8 月現在、世界 30 ヵ国以上で承認されている。米国及び欧州における申請及び承認状況を表 1.6-1 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和訳

1.6.2 欧州における添付文書の原文及び和訳

1.6.3 企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

表 1.6-1 米国及び欧州における本剤の申請及び承認状況（2019 年 8 月現在）

国名	販売名	申請年月日	承認年月日	含量（DTG/3TC）	効能・効果及び用法・用量
米国	Dovato	2018 年 10 月 18 日	2019 年 4 月 8 日	50/300 mg	効能・効果： DOVATO is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults with no antiretroviral treatment history and with no known substitutions associated with resistance to the individual components of DOVATO. 用法・用量： DOVATO is a fixed-dose combination product containing 50 mg of dolutegravir and 300 mg of lamivudine. The recommended dosage regimen of DOVATO in adults is one tablet taken orally once daily with or without food.
欧州	Dovato	2018 年 9 月 13 日	2019 年 7 月 1 日	50/300 mg	効能・効果： Dovato is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg, with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class, or lamivudine. 用法・用量： The recommended dose of Dovato in adults and adolescents is one 50 mg/300 mg tablet once daily. Dose adjustments A separate preparation of dolutegravir is available where a dose adjustment is indicated due to drug-drug interactions (e.g. rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John’s wort, etravirine (without boosted protease inhibitors), efavirenz, nevirapine, or tipranavir/ritonavir). In these cases the physician should refer to the individual product information for dolutegravir. Oral Use. Dovato can be taken with or without food.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

DOVATO (dolutegravir and lamivudine) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2019

WARNING: PATIENTS CO-INFECTED WITH HEPATITIS B VIRUS (HBV) AND HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV-1): EMERGENCE OF LAMIVUDINE-RESISTANT HBV AND EXACERBATIONS OF HBV

See full prescribing information for complete boxed warning.

All patients with HIV-1 should be tested for the presence of HBV prior to or when initiating DOVATO. Emergence of lamivudine-resistant HBV variants associated with lamivudine-containing antiretroviral regimens has been reported. If DOVATO is used in patients co-infected with HIV-1 and HBV, additional treatment should be considered for appropriate treatment of chronic HBV; otherwise, consider an alternative regimen.

Severe acute exacerbations of HBV have been reported in patients who are co-infected with HIV-1 and HBV and have discontinued lamivudine, a component of DOVATO. Closely monitor hepatic function in these patients and, if appropriate, initiate anti-HBV treatment. (5.1)

----------INDICATIONS AND USAGE ----------

DOVATO, a two-drug combination of dolutegravir (integrase strand transfer inhibitor [INSTI]) and lamivudine (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor [NRTI]) is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults with no antiretroviral treatment history and with no known substitutions associated with resistance to the individual components of DOVATO. (1)

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

- Prior to or when initiating DOVATO, test patients for HBV infection. (2.1)
- Pregnancy Testing: Perform pregnancy testing before initiation of DOVATO in individuals of childbearing potential. (2.1, 5.4)
- One tablet taken orally once daily with or without food. (2.2)
- The dolutegravir dose (50 mg) in DOVATO is insufficient when coadministered with carbamazepine or rifampin. If DOVATO is coadministered with carbamazepine or rifampin, take one tablet of DOVATO once daily, followed by an additional dolutegravir 50-mg tablet, approximately 12 hours from the dose of DOVATO. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

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

----------CONTRAINDICATIONS ----------

- Prior hypersensitivity reaction to dolutegravir or lamivudine. (4)
- Coadministration with dofetilide. (4)

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

- Hypersensitivity reactions characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury, have been reported with dolutegravir. Discontinue DOVATO immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop, as a delay in stopping treatment may result in a life-threatening reaction. (5.2)
- Hepatotoxicity has been reported in patients receiving a dolutegravir-containing regimen. Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with DOVATO. Monitoring for hepatotoxicity is recommended. (5.3)
- Embryo-fetal toxicity may occur when used at the time of conception and in early pregnancy. Avoid use of DOVATO at the time of conception through the first trimester of pregnancy due to the risk of neural tube defects. Advise individuals of childbearing potential to use effective contraception. (2.1, 5.4, 8.1, 8.3)
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues. (5.5)
- Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy. (5.7)

----------ADVERSE REACTIONS ----------

The most common adverse reactions (all grades) observed in ≥2% (in those receiving DOVATO) were headache, diarrhea, nausea, insomnia, 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 ----------

- DOVATO is a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection; therefore, coadministration with other antiretroviral drugs for the treatment of HIV-1 infection is not recommended. (7.1)
- Refer to the full prescribing information for important drug interactions with DOVATO. (4, 5.6, 7)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

- Pregnancy: Avoid use of DOVATO at the time of conception through the first trimester due to the risk of neural tube defects. (2.1, 5.4, 8.1)
- Lactation: Breastfeeding is not recommended due to the potential for HIV-1 transmission. (8.2)
- Females and males of reproductive potential: Pregnancy testing and contraception are recommended in individuals of childbearing potential. (8.3)
- Renal Impairment: DOVATO is not recommended in patients with creatinine clearance less than 50 mL/min. (8.6)
- Hepatic Impairment: DOVATO is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C). (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Patient Information.

Revised: 04/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: PATIENTS CO-INFECTED WITH HEPATITIS B VIRUS (HBV) AND HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV-1): EMERGENCE OF LAMIVUDINE-RESISTANT HBV AND EXACERBATIONS OF HBV

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to or When Initiating Treatment with DOVATO
2.2 Recommended Dosage
2.3 Recommended Dosage with Certain Coadministered Drugs
2.4 Not Recommended in Patients with Renal Impairment
2.5 Not Recommended in Patients with Severe Hepatic Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Patients Co-infected with HIV-1 and HBV: Emergence of Lamivudine-Resistant HBV and the Risk of Posttreatment Exacerbations of HBV
5.2 Hypersensitivity Reactions
5.3 Hepatotoxicity
5.4 Embryo-Fetal Toxicity
5.5 Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis
5.6 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions
5.7 Immune Reconstitution Syndrome

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Coadministration with Other Antiretroviral Drugs
7.2 Potential for DOVATO to Affect Other Drugs
7.3 Potential for Other Drugs to Affect the Components of DOVATO
7.4 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use

Sep 04 2019 11:54:55

8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Clinical Trials in 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: PATIENTS CO-INFECTED WITH HEPATITIS B VIRUS (HBV) AND HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV-1): EMERGENCE OF LAMIVUDINE-RESISTANT HBV AND EXACERBATIONS OF HBV

All patients with HIV-1 should be tested for the presence of HBV prior to or when initiating DOVATO. Emergence of lamivudine-resistant HBV variants associated with lamivudine-containing antiretroviral regimens has been reported. If DOVATO is used in patients co-infected with HIV-1 and HBV, additional treatment should be considered for appropriate treatment of chronic HBV; otherwise, consider an alternative regimen.

Severe acute exacerbations of HBV have been reported in patients who are co-infected with HIV-1 and HBV and have discontinued lamivudine, a component of DOVATO. Closely monitor hepatic function in these patients and, if appropriate, initiate anti-HBV treatment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

DOVATO is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults with no antiretroviral treatment history and with no known substitutions associated with resistance to the individual components of DOVATO.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to or When Initiating Treatment with DOVATO

Prior to or when initiating DOVATO, test patients for HBV infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Perform pregnancy testing before initiation of DOVATO in individuals of childbearing potential *[see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

2.2 Recommended Dosage

DOVATO is a fixed-dose combination product containing 50 mg of dolutegravir and 300 mg of lamivudine. The recommended dosage regimen of DOVATO in adults is one tablet taken orally once daily with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.3 Recommended Dosage with Certain Coadministered Drugs

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

Sep 04 2019 11:54:55

Table 1. Dosing Recommendations for DOVATO with Coadministered Drugs

Coadministered Drug	Dosing Recommendation
Carbamazepine, rifampin	An additional dolutegravir 50-mg tablet, separated by 12 hours from DOVATO, should be taken.

2.4 Not Recommended in Patients with Renal Impairment

Because DOVATO is a fixed-dose tablet and cannot be dose adjusted, DOVATO is not recommended in patients with creatinine clearance less than 50 mL per minute *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

2.5 Not Recommended in Patients with Severe Hepatic Impairment

DOVATO is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C) *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

DOVATO tablets are oval, biconvex, white, film-coated tablets, debossed with “SV 137” on one face. Each tablet contains 50 mg of dolutegravir and 300 mg of lamivudine.

4 CONTRAINDICATIONS

DOVATO is contraindicated in patients:

- with prior hypersensitivity reaction to dolutegravir *[see Warnings and Precautions (5.2)]* or lamivudine.
- receiving dofetilide, due to the potential for increased dofetilide plasma concentrations and the risk for serious and/or life-threatening events *[see Drug Interactions (7.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Patients Co-infected with HIV-1 and HBV: Emergence of Lamivudine-Resistant HBV and the Risk of Posttreatment Exacerbations of HBV

All patients with HIV-1 should be tested for the presence of HBV prior to or when initiating DOVATO.

Emergence of Lamivudine-Resistant HBV

Safety and efficacy of lamivudine have not been established for treatment of chronic HBV in subjects dually infected with HIV-1 and HBV. Emergence of HBV variants associated with resistance to lamivudine has been reported in HIV-1–infected subjects who have received lamivudine-containing antiretroviral regimens in the presence of concurrent infection with HBV. If a decision is made to administer DOVATO to patients co-infected with HIV-1 and HBV,

Sep 04 2019 11:54:55

additional treatment should be considered for appropriate treatment of chronic HBV; otherwise, consider an alternative regimen.

Severe Acute Exacerbations of HBV in Patients Co-infected with HIV-1 and HBV

Severe acute exacerbations of HBV have been reported in patients who are co-infected with HIV-1 and HBV and have discontinued products containing lamivudine, and may occur with discontinuation of DOVATO. Patients who are co-infected with HIV-1 and HBV who discontinue DOVATO should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment with DOVATO. If appropriate, initiation of anti-HBV therapy may be warranted, especially in patients with advanced liver disease or cirrhosis, since posttreatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation and liver failure.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have been reported with the use of dolutegravir, a component of DOVATO, and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury. These events were reported in <1% of subjects receiving dolutegravir in Phase 3 clinical trials.

Discontinue DOVATO 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 DOVATO or other suspect agents after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening reaction *[see Contraindications (4)]*.

5.3 Hepatotoxicity

Hepatic adverse events have been reported in patients receiving a dolutegravir-containing regimen *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of DOVATO *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In some cases, the elevations in transaminases were consistent with immune reconstitution syndrome or HBV reactivation particularly in the setting where anti-hepatitis therapy was withdrawn. Cases of hepatic toxicity, including elevated serum liver biochemistries, hepatitis, and acute liver failure, have also been reported in patients receiving a dolutegravir-containing regimen who had no pre-existing hepatic disease or other identifiable risk factors. Drug-induced liver injury leading to liver transplant has been reported with TRIUMEQ (abacavir, dolutegravir, and lamivudine). Monitoring for hepatotoxicity is recommended.

Sep 04 2019 11:54:55

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Preliminary data from an observational study showed that dolutegravir, a component of DOVATO, was associated with increased risk of neural tube defects when administered at the time of conception and in early pregnancy. As there is limited understanding of reported types of neural tube defects associated with dolutegravir use and because the date of conception may not be determined with precision, avoid use of DOVATO at the time of conception through the first trimester of pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

If there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed within the first trimester while on DOVATO, if possible, switch to an alternative regimen.

Perform pregnancy testing before initiation of DOVATO in individuals of childbearing potential to exclude use of DOVATO during the first trimester of pregnancy *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Advise individuals of childbearing potential to consistently use effective contraception *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

5.5 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, including lamivudine (a component of DOVATO). A majority of these cases have been in women. Female sex and obesity may be risk factors for the development of lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis in patients treated with antiretroviral nucleoside analogues. Monitor closely when administering DOVATO to any patient with known risk factors for liver disease. Treatment with DOVATO 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.

5.6 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions

The coadministration of DOVATO and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to *[see Contraindications (4), Drug Interactions (7.4)]*:

- Loss of therapeutic effect of DOVATO and possible development of resistance.
- Possible clinically significant adverse reactions from greater exposures of coadministered drugs.

See Table 5 for steps to prevent or manage these possible and known significant drug interactions, including dosing recommendations. Consider the potential for drug interactions prior to and during therapy with DOVATO; review coadministered drugs during therapy with DOVATO; and monitor for the adverse reactions associated with the coadministered drugs.

Sep 04 2019 11:54:55

5.7 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including DOVATO. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune systems respond may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PCP], or tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment.

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

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Patients co-infected with HIV-1 and HBV *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Immune reconstitution syndrome *[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.

The safety assessment of DOVATO in HIV-1–infected adults with no antiretroviral treatment history and with a plasma viral load ≤500,000 HIV-1 RNA copies/mL at the screening visit, is based on the pooled primary Week 48 analyses of data from 2 identical, multicenter, double-blind, controlled trials, GEMINI-1 and GEMINI-2. A total of 1,433 HIV-1–infected adults with no antiretroviral treatment history were randomized to dolutegravir (TIVICAY) 50 mg plus lamivudine (EPIVIR) 300 mg, as a complete regimen once daily, or TIVICAY 50 mg plus fixed-dose combination tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) (TRUVADA), administered once daily.

The rates of adverse events leading to discontinuation in the pooled analysis were 2% of subjects in both treatment arms. The most common adverse events leading to discontinuation were psychiatric disorders: <1% of subjects in both treatment arms.

Sep 04 2019 11:54:55

Adverse reactions (all grades) observed in at least 2% of subjects in either treatment arm of the Week 48 pooled analysis from GEMINI-1 and GEMINI-2 trials are provided in Table 2.

The adverse reactions observed for TIVICAY plus EPIVIR in the Week 48 analysis of the pooled data from GEMINI-1 and GEMINI-2 were generally consistent with the adverse reaction profiles and severities for the individual components when administered with other antiretroviral agents.

Table 2. Adverse Reactions (All Grades) Reported in ≥2% of Subjects in Any Treatment Group in Adults with No Antiretroviral Treatment History in GEMINI-1 and GEMINI-2 (Week 48 Pooled Analysis)

Adverse Reaction	TIVICAY plus EPIVIR (n = 716)	TIVICAY plus TRUVADA (n = 717)
Headache[a]	3%	4%
Nausea	2%	5%
Diarrhea	2%	3%
Insomnia	2%	3%
Fatigue[b]	2%	2%
Dizziness	1%	2%

[a] The only adverse reaction of Grade 2 or greater occurring in ≥1% of subjects treated with TIVICAY plus EPIVIR was headache (1%).

[b] Fatigue: includes fatigue, asthenia, and malaise.

Less Common Adverse Reactions

The following adverse reactions occurred in <2% of subjects receiving dolutegravir plus lamivudine or are from studies described in the prescribing information of the individual components, TIVICAY (dolutegravir) and EPIVIR (lamivudine). Some events have been included because of their seriousness and assessment of potential causal relationship.

Blood and Lymphatic Systems Disorders: Anemia, neutropenia, thrombocytopenia.

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

General: Fever.

Hepatobiliary Disorders: Hepatitis.

Immune System Disorders: Hypersensitivity, immune reconstitution syndrome.

Musculoskeletal Disorders: Myositis.

Nervous System Disorders: Somnolence.

Sep 04 2019 11:54:55

Psychiatric Disorders: Anxiety, abnormal dreams, depression. Suicidal ideation, attempt, behavior, or completion; these events were observed primarily in subjects with a pre-existing history of depression or other psychiatric illness.

Renal and Urinary Disorders: Renal impairment.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Pruritus, rash.

Laboratory Abnormalities

Selected laboratory abnormalities with a worsening grade from baseline and representing the worst-grade toxicity in ≥2% of subjects 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; Week 48 Pooled Analyses) in GEMINI-1 and GEMINI-2 Trials

Laboratory Parameter Preferred Term	TIVICAY plus EPIVIR (n = 716)	TIVICAY plus TRUVADA (n = 717)
ALT		
Grade 2 (>2.5-5.0 x ULN)	2%	3%
Grade 3 to 4 (>5.0 x ULN)	3%	3%
AST		
Grade 2 (>2.5-5.0 x ULN)	3%	3%
Grade 3 to 4 (>5.0 x ULN)	2%	3%
Total Bilirubin		
Grade 2 (1.6-2.5 x ULN)	1%	2%
Grade 3 to 4 (>2.5 x ULN)	<1%	<1%
Creatine kinase		
Grade 2 (6.0-9.9 x ULN)	4%	3%
Grade 3 to 4 (≥10.0 x ULN)	4%	5%
Hyperglycemia		
Grade 2 (126-250 mg/dL)	7%	4%
Grade 3 to 4 (>250 mg/dL)	<1%	<1%
Hypophosphatemia (Phosphate)		
Grade 2 (1.4 to <2.0 mg/dL)	7%	8%
Grade 3 to 4 (<1.4 mg/dL)	<1%	<1%
Lipase		
Grade 2 (>1.5-3.0 x ULN)	5%	5%
Grade 3 to 4 (>3.0 x ULN)	<1%	3%

ULN = Upper limit of normal.

Sep 04 2019 11:54:55

Table 4. Mean Change from Baseline in Fasted Lipid Values (Week 48 Pooled Analyses[a]) in GEMINI-1 and GEMINI-2 Trials

Laboratory Parameter Preferred Term	TIVICAY plus EPIVIR (n = 716)	TIVICAY plus TRUVADA (n = 717)
Cholesterol (mg/dL)	13.3	-6.9
HDL cholesterol (mg/dL)	5.6	0.8
LDL cholesterol (mg/dL)	7.5	-6.3
Triglycerides (mg/dL)	3.7	-6.9
Total cholesterol/HDL cholesterol ratio	-0.1	-0.3

[a] Subjects on lipid-lowering agents at baseline are excluded (TIVICAY plus EPIVIR, n = 29; TIVICAY plus TRUVADA, n = 23). Lipid last observation carried forward data were used such that the last available fasted, on-treatment lipid value prior to the initiation of a lipid-lowering agent is used in place of future observed values. A total of 23 and 13 subjects receiving TIVICAY plus EPIVIR and TIVICAY plus TRUVADA, respectively, initiated lipid-lowering agents post-baseline.

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 in both arms and remained stable through 48 weeks. A mean change from baseline of 0.116 mg/dL and 0.154 mg/dL was observed after 48 weeks of treatment with TIVICAY plus EPIVIR and TIVICAY plus TRUVADA, respectively. These changes are not considered to be clinically relevant.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postmarketing experience in patients receiving a dolutegravir- or lamivudine-containing regimen. Because postmarketing 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.

Body as a Whole

Redistribution/accumulation of body fat.

Endocrine and Metabolic

Hyperglycemia.

General

Weakness.

Hemic and Lymphatic

Anemia (including pure red cell aplasia and severe anemias progressing on therapy).

Sep 04 2019 11:54:55

Hepatic and Pancreatic

Lactic acidosis and hepatic steatosis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*, pancreatitis, posttreatment exacerbations of HBV *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hepatobiliary Disorders

Acute liver failure, hepatotoxicity.

Hypersensitivity

Anaphylaxis, urticaria.

Investigations

Weight increased.

Musculoskeletal

Arthralgia, CPK elevation, muscle weakness, myalgia, rhabdomyolysis.

Nervous System

Paresthesia, peripheral neuropathy.

Skin

Alopecia.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Coadministration with Other Antiretroviral Drugs

DOVATO is a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection; therefore, coadministration with other antiretroviral drugs for the treatment of HIV-1 infection is not recommended *[see Indications and Usage (1)]*. Information regarding potential drug-drug interactions with other antiretroviral drugs is not provided *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Potential for DOVATO to Affect Other Drugs

Dolutegravir, a component of DOVATO, inhibits the renal organic cation transporters (OCT)2 and multidrug and toxin extrusion transporter (MATE)1; thus, it may increase plasma concentrations of drugs eliminated via OCT2 or MATE1 such as dofetilide and metformin *[see Contraindications (4), Drug Interactions (7.4), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.3 Potential for Other Drugs to Affect the Components of DOVATO

Dolutegravir is metabolized by uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase (UGT)1A1 with some contribution from cytochrome P450 (CYP)3A. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, breast cancer resistance protein (BCRP), and P-glycoprotein (P-gp) in vitro. Drugs that induce those enzymes and transporters may decrease dolutegravir plasma

Sep 04 2019 11:54:55

concentrations and reduce the therapeutic effect of DOVATO *[see Drug Interactions (7.4), Clinical Pharmacology (12.3)]*. Coadministration of DOVATO and other drugs that inhibit these enzymes may increase dolutegravir plasma concentrations.

Coadministration of dolutegravir with polyvalent cation-containing products may lead to decreased absorption of dolutegravir *[see Drug Interactions (7.4), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.4 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

No drug interaction studies were conducted with DOVATO. The drug interactions described are based on studies conducted with dolutegravir or lamivudine when administered alone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Information regarding potential drug interactions with DOVATO are provided in Table 5. 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 Contraindications (4), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

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

Coadministered Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration	Clinical Comment
Antiarrhythmic: Dofetilide	↑Dofetilide	Coadministration is contraindicated with DOVATO *[see Contraindications (4)]*.
Anticonvulsant: Carbamazepine[a]	↓Dolutegravir	An additional dolutegravir 50-mg dose should be taken, separated by 12 hours from DOVATO *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
Anticonvulsants: Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	↓Dolutegravir	Avoid coadministration with DOVATO because there are insufficient data to make dosing recommendations.
Antidiabetic: Metformin[a]	↑Metformin	Refer to the prescribing information of metformin for assessing the benefit and risk of concomitant use of DOVATO and metformin.
Antimycobacterial: Rifampin[a]	↓Dolutegravir	An additional 50-mg dose of dolutegravir should be taken,

Sep 04 2019 11:54:55

		separated by 12 hours from DOVATO *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
Herbal Product: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)	↓Dolutegravir	Avoid coadministration with DOVATO because there are insufficient data to make dosing recommendations.
Medications containing polyvalent cations (e.g., Mg or Al): Cation-containing antacids[a] or laxatives Sucralfate Buffered medications	↓Dolutegravir	Administer DOVATO 2 hours before or 6 hours after taking medications containing polyvalent cations.
Oral calcium and iron supplements, including multivitamins containing calcium or iron[a]	↓Dolutegravir	When taken with food, DOVATO and supplements or multivitamins containing calcium or iron can be taken at the same time. Under fasting conditions, DOVATO should be taken 2 hours before or 6 hours after taking supplements containing calcium or iron.
Sorbitol[a]	↓Lamivudine	When possible, avoid use of sorbitol-containing medicines with DOVATO.

↑ = Increase, ↓ = Decrease.

[a] *See Clinical Pharmacology (12.3) Table 8 or Table 9 for magnitude of interaction.*

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to DOVATO during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.

Risk Summary

Preliminary data from an observational study have identified a possible increased risk of neural tube defects when dolutegravir, a component of DOVATO, is administered at the time of

Sep 04 2019 11:54:55

conception compared with non-dolutegravir-containing antiretroviral regimens. As defects related to closure of the neural tube occur from conception through the first 6 weeks of gestation, embryos exposed to dolutegravir from the time of conception through the first 6 weeks of gestation are at potential risk. In addition, 2 of the 4 birth defects (encephalocele and iniencephaly) that have been observed with dolutegravir use, although often termed neural tube defects, may occur post-neural tube closure, the time period of which may be later than 6 weeks of gestation, but within the first trimester. Due to the limited understanding of the types of reported neural tube defects associated with dolutegravir use and because the date of conception may not be determined with precision, avoid use of DOVATO at the time of conception through the first trimester of pregnancy. No neural tube defects have been reported in infants born to mothers who have started dolutegravir after the first trimester of pregnancy *(see Data)*.

If there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed while on DOVATO during the first trimester, if possible, switch to an alternative regimen. Advise pregnant individuals of the potential risk to the embryo exposed to DOVATO from the time of conception through the first trimester of pregnancy.

There are insufficient human data on the use of DOVATO during pregnancy to definitively assess a drug-associated risk for birth defects and miscarriage. The background risk for major birth defects for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate for major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with dolutegravir at systemic exposures (AUC) less than (rabbits) and 50 times (rats) the exposure in humans at the recommended human dose (RHD) *(see Data)*. Oral administration of lamivudine to pregnant rabbits during organogenesis resulted in embryolethality at systemic exposure (AUC) similar to the RHD; however, no adverse developmental effects were observed with oral administration of lamivudine to pregnant rats during organogenesis at plasma concentrations (C_{max}) 35 times the RHD *(see Data)*.

Data

Human Data: Dolutegravir: As of May 2018, in an ongoing birth outcome surveillance study in Botswana, there have been 4 cases of neural tube defects reported out of 426 births (0.94%) to mothers who were exposed to dolutegravir-containing regimens at the time of conception. In comparison, the neural tube defect prevalence rates were 0.12% (14/11,300) in the non-dolutegravir arm and 0.09% (61/66,057) in the HIV-uninfected arm. Four cases reported with dolutegravir included one case each of encephalocele, anencephaly, myelomeningocele, and iniencephaly. No infant born to a woman who started dolutegravir during pregnancy had a neural tube defect (n = 2,812).

Data analyzed to date from other sources including the APR, clinical trials, and postmarketing data are insufficient to address the risk of neural tube defects with dolutegravir.

Sep 04 2019 11:54:55

Lamivudine: Based on prospective reports to the APR of over 12,000 exposures to lamivudine during pregnancy resulting in live births (including over 5,000 exposed in the first trimester), there was no difference between the overall risk of birth defects for lamivudine compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of defects in live births was 3.0% (95% CI: 2.6% to 3.5%) following first trimester exposure to lamivudine-containing regimens and 2.9% (95% CI: 2.5%, 3.3%) following second/third trimester exposure to lamivudine-containing regimens.

Lamivudine pharmacokinetics were studied in pregnant women during 2 clinical trials conducted in South Africa. The trials assessed pharmacokinetics in 16 women at 36 weeks' gestation using lamivudine 150 mg twice daily with zidovudine, 10 women at 38 weeks' gestation using lamivudine 150 mg twice daily with zidovudine, and 10 women at 38 weeks' gestation using lamivudine 300 mg twice daily without other antiretrovirals. These trials were not designed or powered to provide efficacy information. Lamivudine concentrations were generally similar in maternal, neonatal, and umbilical cord serum samples. In a subset of subjects, amniotic fluid specimens were collected following natural rupture of membranes and confirmed that lamivudine crosses the placenta in humans. Based on limited data at delivery, median (range) amniotic fluid concentrations of lamivudine were 3.9-fold (1.2- to 12.8-fold) greater compared with paired maternal serum concentration (n = 8).

Animal Data: Dolutegravir: Dolutegravir was administered orally to pregnant rats and rabbits (up to 1,000 mg/kg/day) on Gestation Days 6 to 17 and 6 to 18, respectively, and also to rats on Gestation Day 6 to Lactation/Postpartum Day 20. No adverse effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/postnatal (rats) development were observed up to the highest dose tested. During organogenesis, systemic exposures (AUC) to dolutegravir in rabbits were less than the exposure in humans at the RHD and in rats were approximately 50 times the exposure in humans at the RHD. In the rat pre/postnatal development study, decreased body weight of the developing offspring was observed during lactation at a maternally toxic dose (approximately 50 times human exposure at the RHD).

Lamivudine: Lamivudine was administered orally to pregnant rats (at 90, 600, and 4,000 mg/kg/day) and rabbits (at 90, 300 and 1,000 mg/kg/day and at 15, 40, and 90 mg/kg/day) during organogenesis (on Gestation Days 7 through 16 [rat] and 8 through 20 [rabbit]). No evidence of fetal malformations due to lamivudine was observed in rats and rabbits at doses producing plasma concentrations (C_{max}) approximately 35 times higher than human exposure at the RHD. Evidence of early embryolethality was seen in the rabbit at systemic exposures (AUC) similar to those observed in humans, but there was no indication of this effect in the rat at plasma concentrations (C_{max}) 35 times higher than human exposure at the RHD. Studies in pregnant rats showed that lamivudine is transferred to the fetus through the placenta. In the fertility/pre- and postnatal development study in rats, lamivudine was administered orally at doses of 180, 900, and 4,000 mg/kg/day (from prior to mating through Postnatal Day 20). In the study, development

Sep 04 2019 11:54:55

of the offspring, including fertility and reproductive performance, was not affected by the maternal administration of lamivudine.

8.2 Lactation

Risk Summary

The Centers for Disease Control and Prevention recommends that HIV-1–infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection.

Lamivudine, a component of DOVATO, is present in human milk. It is not known whether dolutegravir, a component of DOVATO, is present in human milk. When administered to lactating rats, dolutegravir was present in milk *(see Data).* There is no information on the effects of DOVATO or the components of DOVATO on the breastfed infant or the effects of the drugs on milk production.

Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving DOVATO.

Data

Animal Data: Dolutegravir was the primary drug-related component excreted into the milk of lactating rats following a single oral dose of 50 mg/kg on Lactation Day 10, with milk concentrations of up to approximately 1.3 times that of maternal plasma concentrations observed 8 hours postdose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Perform pregnancy testing in individuals of childbearing potential before initiation of DOVATO.

Contraception

Individuals of childbearing potential should avoid use of DOVATO at the time of conception through the first trimester of pregnancy because of the potential risk of neural tube defects *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise individuals of childbearing potential who are taking DOVATO to consistently use effective contraception.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of DOVATO have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of DOVATO 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

Sep 04 2019 11:54:55

exercised in the administration of DOVATO 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 Renal Impairment

DOVATO is not recommended for patients with creatinine clearance <50 mL/min because DOVATO is a fixed-dose combination and the dosage of the individual components cannot be adjusted. If a dose reduction of lamivudine, a component of DOVATO, is required for patients with creatinine clearance <50 mL/min, then the individual components should be used.

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of DOVATO is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score A or B). Dolutegravir has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C); therefore, DOVATO is not recommended for patients with severe hepatic impairment.

10 OVERDOSAGE

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

Dolutegravir

As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

Lamivudine

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.

11 DESCRIPTION

DOVATO is a fixed-dose combination tablet containing dolutegravir (as dolutegravir sodium), an INSTI, and lamivudine (also known as 3TC), an NRTI.

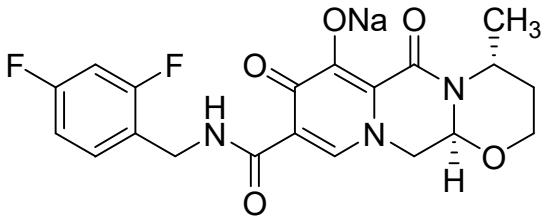
DOVATO tablets are for oral administration. Each film-coated tablet contains the active ingredients 50 mg of dolutegravir (equivalent to 52.6 mg dolutegravir sodium) and 300 mg of lamivudine and the inactive ingredients magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, povidone K29/32, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate. The tablet film-coating contains the inactive ingredients hypromellose, polyethylene glycol, titanium dioxide.

Dolutegravir

The chemical name of dolutegravir sodium is sodium (4*R*,12a*S*)-9-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2*H*-

Sep 04 2019 11:54:55

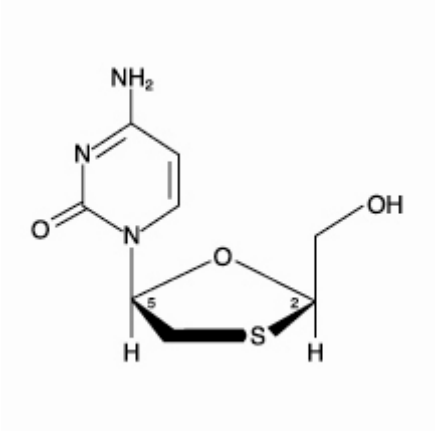
pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-olate. The empirical formula is $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ and the molecular weight is 441.36 g/mol. It has the following structural formula:



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

Lamivudine

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 (-)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/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

DOVATO is a fixed-dose combination of the HIV-1 antiretroviral agents, dolutegravir and lamivudine *[see Microbiology (12.4)]*.

Sep 04 2019 11:54:55

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of combination therapy as DOVATO or lamivudine given alone on the QT interval has not been studied. At a 250-mg suspension dose (exposures approximately 3–fold that of the 50-mg once-daily dose at steady state), dolutegravir given alone did not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

Effects of Dolutegravir on Renal Function

No clinically significant dolutegravir exposure-response relationship on the glomerular filtration rate or effective renal plasma flow was observed. 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.

12.3 Pharmacokinetics

The C_{max}, $C_{trough,}$ and AUC_{tau} parameters of the components of DOVATO are provided in Table 6.

Table 6. Multiple-Dose Pharmacokinetic Parameters of the Components of DOVATO

Parameter Mean (%CV)	Dolutegravir[a]	Lamivudine[b]
C_{max} (mcg/mL)	3.67 (20%)	2.04 (26%)
C_{trough} (mcg/mL)	1.11 (46%)	0.042 (38%)
AUC_{tau} (mcg/h/mL)	53.6 (27%)	8.87 (21%)

[a] Based on dolutegravir 50-mg once-daily dosage administered to antiretroviral (ART) treatment-naive adults.

[b] Based on lamivudine 300-mg once-daily dosage administered to healthy subjects.

C_{max} = Maximum concentration; C_{trough} = Lowest concentration before administration of the next dose; AUC_{tau} = Area under the concentration-time curve integrated across the dosing interval.

The absorption, distribution, and elimination pharmacokinetic parameters of the components of DOVATO are provided in Table 7.

Table 7. Pharmacokinetic Properties of the Components of DOVATO

Pharmacokinetic Parameters	Dolutegravir	Lamivudine
Absorption		
T_{max} (h), median[a]	2.5	1
Effect of Food		
High-fat meal[b] (relative to fasting)	No clinically significant differences in the pharmacokinetics of either component (after administration of DOVATO) were observed[c]	
Distribution		

Sep 04 2019 11:54:55

Plasma protein binding[d]	Approximately 99%	36%
Blood-to-plasma ratio	0.44 - 0.54	1.1 - 1.2
Elimination		
$t_{1/2}$ (h)	Approximately 14	13 - 19
Metabolism		
Metabolic pathways	UGT1A1 (primary) CYP3A (minor)	Not significantly metabolized
Excretion		
Major route of elimination	Metabolism	Renal, by OCT system
Urine (unchanged)	31% (<1%)[e]	Approximately 70%[f]
Feces (unchanged)	64% (53%)[e]	–

[a] After administration of DOVATO (fasted state).

[b] High-fat meal is approximately 900 kcal, 56% fat.

[c] The geometric mean (90% confidence interval) AUC ratio (fed/fasted) of dolutegravir and lamivudine is 1.33 (1.18, 1.48) and 0.91 (0.87, 0.96), respectively.

[d] Based on in vitro data.

[e] Based on single-dose, mass balance study of radiolabeled dolutegravir.

[f] Based on 24-hour urine collection obtained after oral or IV administration.

T_{max} = Time to maximum concentration (C_{max}); $t_{1/2}$ = Elimination half-life.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of the components of DOVATO were observed based on age, sex, or race. Pharmacokinetic data for dolutegravir and lamivudine in subjects aged 65 years and older are limited. The effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of DOVATO is unknown.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies: No drug interaction studies were conducted with DOVATO. The drug interaction studies described below were conducted with dolutegravir or lamivudine when used alone. Table 8 summarizes the effects of dolutegravir on the pharmacokinetics of coadministered drugs. Table 9 summarizes the effect of other drugs on the pharmacokinetics of dolutegravir when used alone and Table 10 summarizes the effect of sorbitol on the pharmacokinetics of lamivudine when used alone.

Sep 04 2019 11:54:55

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

Coadministered Drug(s) and Dose(s)	Dose of Dolutegravir	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Pharmacokinetic Parameters of Coadministered Drug with/without Dolutegravir No Effect = 1.00		
		C_{max}	AUC	C_{tau} or C_{24}
Daclatasvir 60 mg once daily	50 mg once daily	1.03 (0.84 to 1.25)	0.98 (0.83 to 1.15)	1.06 (0.88 to 1.29)
Ethinyl estradiol 0.035 mg	50 mg twice daily	0.99 (0.91 to 1.08)	1.03 (0.96 to 1.11)	1.02 (0.93 to 1.11)
Grazoprevir 200 mg once daily	50 mg single dose	0.64 (0.44, 0.93)	0.81 (0.67, 0.97)	0.86 (0.79, 0.93)
Metformin[a] 500 mg twice daily	50 mg once daily	1.66 (1.53 to 1.81)	1.79 (1.65 to 1.93)	_
Metformin[a] 500 mg twice daily	50 mg twice daily	2.11 (1.91 to 2.33)	2.45 (2.25 to 2.66)	_
Methadone 16 to 150 mg	50 mg twice daily	1.00 (0. 94 to 1.06)	0.98 (0.91 to 1.06)	0.99 (0.91 to 1.07)
Midazolam 3 mg	25 mg once daily	_	0.95 (0.79 to 1.15)	_
Norelgestromin[b] 0.25 mg	50 mg twice daily	0.89 (0.82 to 0.97)	0.98 (0.91 to 1.04)	0.93 (0.85 to 1.03)
Sofosbuvir 400 mg once daily Metabolite (GS-331007)	50 mg once daily	0.88 (0.80, 0.98) 1.01 (0.93, 1.10)	0.92 (0.85, 0.99) 0.99 (0.97, 1.01)	NA 0.99 (0.97, 1.01)
Velpatasvir 100 mg once daily	50 mg once daily	0.94 (0.86, 1.02)	0.91 (0.84, 0.98)	0.88 (0.82, 0.94)

[a] OCT2 or MATE1 substrate.

[b] Norelgestromin is the active metabolite of norgestimate.

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of tenofovir (organic anion transporter [OAT]1 and OAT3 substrates) or para-amino hippurate (OAT1 and OAT3 substrates) were observed when coadministered with dolutegravir.

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of trimethoprim/sulfamethoxazole were observed when coadministered with lamivudine.

Sep 04 2019 11:54:55

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

Coadministered Drug(s) and Dose(s)	Dose of Dolutegravir	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Dolutegravir Pharmacokinetic Parameters with/without Coadministered Drugs No Effect = 1.00		
		C_{max}	AUC	$C_{\tau au}$ or C_{24}
Antacid (MAALOX) simultaneous administration	50-mg single dose	0.28 (0.23 to 0.33)	0.26 (0.22 to 0.32)	0.26 (0.21 to 0.31)
Antacid (MAALOX) 2 h after dolutegravir	50-mg single dose	0.82 (0.69 to 0.98)	0.74 (0.62 to 0.90)	0.70 (0.58 to 0.85)
Calcium carbonate 1,200 mg simultaneous administration (fasted)	50-mg single dose	0.63 (0.50 to 0.81)	0.61 (0.47 to 0.80)	0.61 (0.47 to 0.80)
Calcium carbonate 1,200 mg simultaneous administration (fed)	50-mg single dose	1.07 (0.83 to 1.38)	1.09 (0.84 to 1.43)	1.08 (0.81 to 1.42)
Calcium carbonate 1,200 mg 2 h after dolutegravir	50-mg single dose	1.00 (0.78 to 1.29)	0.94 (0.72 to 1.23)	0.90 (0.68 to 1.19)
Carbamazepine 300 mg twice daily	50 mg once daily	0.67 (0.61 to 0.73)	0.51 (0.48 to 0.55)	0.27 (0.24 to 0.31)
Daclatasvir 60 mg once daily	50 mg once daily	1.29 (1.07 to 1.57)	1.33 (1.11 to 1.59)	1.45 (1.25 to 1.68)
Ferrous fumarate 324 mg simultaneous administration (fasted)	50-mg single dose	0.43 (0.35 to 0.52)	0.46 (0.38 to 0.56)	0.44 (0.36 to 0.54)
Ferrous fumarate 324 mg simultaneous administration (fed)	50-mg single dose	1.03 (0.84 to 1.26)	0.98 (0.81 to 1.20)	1.00 (0.81 to 1.23)
Ferrous fumarate 324 mg 2 h after dolutegravir	50-mg single dose	0.99 (0.81 to 1.21)	0.95 (0.77 to 1.15)	0.92 (0.74 to 1.13)
Multivitamin (One-A-Day) simultaneous administration	50-mg single dose	0.65 (0.54 to 0.77)	0.67 (0.55 to 0.81)	0.68 (0.56 to 0.82)
Omeprazole 40 mg once daily	50-mg single dose	0.92 (0.75 to 1.11)	0.97 (0.78 to 1.20)	0.95 (0.75 to 1.21)
Prednisone 60 mg once daily with taper	50 mg once daily	1.06 (0.99 to 1.14)	1.11 (1.03 to 1.20)	1.17 (1.06 to 1.28)
Rifampin[a] 600 mg once daily	50 mg twice daily	0.57 (0.49 to 0.65)	0.46 (0.38 to 0.55)	0.28 (0.23 to 0.34)

Sep 04 2019 11:54:55

Rifampin[b] 600 mg once daily	50 mg twice daily	1.18 (1.03 to 1.37)	1.33 (1.15 to 1.53)	1.22 (1.01 to 1.48)
Rifabutin 300 mg once daily	50 mg once daily	1.16 (0.98 to 1.37)	0.95 (0.82 to 1.10)	0.70 (0.57 to 0.87)

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

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

Table 10. Effect of Sorbitol on the Pharmacokinetics of Lamivudine

Coadministered Drug and Dose[a]		**Lamivudine Pharmacokinetic Parameters (% Decreased)**		
		C_{max}	**AUC_{0-24}**	**AUC_{inf}**
Sorbitol (Excipient)	3.2 grams	28%	20%	14%
	10.2 grams	52%	39%	32%
	13.4 grams	55%	44%	36%

[a] Coadministered with a single dose of lamivudine 300 mg.

C_{max} = Maximum concentration; $AUC_{(0-24)}$ = Area under the concentration-time curve integrated from time of administration to 24 hours; $AUC_{(inf)}$ = Area under the concentration-time curve from the time of administration to infinity.

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of lamivudine were observed when coadministered with trimethoprim (MATE1, MATE2-K, and OCT2 inhibitor)/sulfamethoxazole, interferon alfa, or ribavirin.

In Vitro Studies Where Drug Interaction Potential Was Not Further Evaluated Clinically:
Dolutegravir: Dolutegravir does not inhibit CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A. Dolutegravir does not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4.

Dolutegravir is a substrate of UGT1A3 and UGT1A9. Dolutegravir does not inhibit UGT1A1 or UGT2B7.

Dolutegravir is a substrate of BCRP and P-gp. Dolutegravir does not inhibit P-gp, BCRP, bile salt export pump (BSEP), organic anion transporter polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, multidrug resistance protein (MRP)2, or MRP4. Dolutegravir is not a substrate of OATP1B1 or OATP1B3.

Lamivudine: Lamivudine is a substrate of P-gp and BCRP. Lamivudine does not inhibit OATP1B1/3, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2, or OCT3.

Sep 04 2019 11:54:55

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 IC_{50} values of 2.7 nM and 12.6 nM.

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 reverse transcriptase (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 concentrations of drug necessary to effect viral replication by 50 percent (EC_{50}) values of 0.5 nM (0.21 ng/mL) to 2.1 nM (0.85 ng/mL) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and MT-4 cells.

Dolutegravir exhibited antiviral activity against 13 clinically diverse clade B isolates with a mean EC_{50} value of 0.52 nM in a viral integrase susceptibility assay using the integrase coding region from clinical isolates. Dolutegravir demonstrated antiviral activity in cell culture against a panel of HIV-1 clinical isolates (3 in each group of M [clades A-G], and 3 in group O) with EC_{50} values ranging from 0.02 nM to 2.14 nM for HIV-1. Dolutegravir EC_{50} values against three HIV-2 clinical isolates in PBMC assays ranged from 0.09 nM to 0.61 nM.

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. EC_{50} values were in the range of 3 to 15,000 nM (1 nM = 230 ng/mL). The EC50 values of lamivudine against different HIV-1 clades (A-G) and group O viruses ranged from 1 to 120 nM, and against HIV-2 isolates from 3 to 120 nM in PBMCs.

Antiviral Activity in Combination with Other Antiviral Agents

Neither dolutegravir nor lamivudine were antagonistic to all tested anti-HIV agents.

Resistance

Cell Culture: Dolutegravir: Dolutegravir-resistant viruses were selected in cell culture starting from different wild-type HIV-1 strains and clades. Amino acid substitutions emerged in different passages; the substitution G118R emergence conferred decreased susceptibility to dolutegravir of 10-fold, while substitutions E92Q, S153F or Y, G193E, or R263K conferred decreased susceptibility to dolutegravir of up to 4-fold.

Lamivudine: HIV-1 resistance to lamivudine involves the development of a M184V or M184I amino acid change close to the active site of the viral RT. This variant arises both in cell

Sep 04 2019 11:54:55

culture and in HIV-1–infected patients treated with lamivudine-containing antiretroviral therapy. Substitutions M184V or I confer high-level resistance to lamivudine.

Clinical Subjects: At Week 48, none of the 6 subjects in the dolutegravir plus lamivudine group or the 4 subjects in the dolutegravir plus TDF/FTC group who met the protocol-defined confirmed virologic withdrawal criteria across the pooled GEMINI-1 and GEMINI-2 trials had emergent INSTI- or NRTI-resistance substitutions.

Cross-Resistance

Dolutegravir: The susceptibility of dolutegravir was tested against 60 INSTI-resistant site-directed mutant HIV-1 viruses (28 with single substitutions and 32 with 2 or more substitutions). The single INSTI-resistance substitutions T66K, I151L, and S153Y conferred a >2-fold decrease in dolutegravir susceptibility (range: 2.3-fold to 3.6-fold from reference). Combinations of multiple substitutions T66K/L74M; E92Q/N155H; G140C/Q148R; G140S/Q148H, R or K; Q148R/N155H; T97A/G140S/Q148, and substitutions at E138/G140/Q148 showed a >2-fold decrease in dolutegravir susceptibility (range: 2.5-fold to 21-fold from reference).

Lamivudine: Cross-resistance conferred by the M184V or I RT has been observed within the NRTI class of antiretroviral agents. The M184V or I substitution confers resistance to emtricitabine and to abacavir, which selects M184V or I plus additional RT substitutions K65R, L74V, and Y115F. Zidovudine maintains its antiretroviral activities against lamivudine-resistant HIV-1. Abacavir and tenofovir maintain antiretroviral activity against lamivudine-resistant HIV-1 harboring only the M184V or I substitution.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity

Dolutegravir: Two-year carcinogenicity studies in mice and rats were conducted with dolutegravir. Mice were administered doses of up to 500 mg/kg, and rats were administered doses of up to 50 mg/kg. In mice, no significant increases in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest doses tested, resulting in dolutegravir AUC exposures approximately 26 times higher than those in humans at the recommended dose. In rats, no increases in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest dose tested, resulting in dolutegravir AUC exposures 17 times higher than those in humans at the recommended dose.

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.

Sep 04 2019 11:54:55

Mutagenicity

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

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.

Impairment of Fertility

Dolutegravir or lamivudine did not affect male or female fertility in rats at doses associated with exposures approximately 44 or 112 times, respectively, higher than the exposures in humans at the recommended dose.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Trials in Adult Subjects

The efficacy of DOVATO is supported by data from 2 randomized, double-blind, controlled trials (GEMINI-1 [NCT02831673] and GEMINI-2 [NCT02831764]) in HIV–1-infected adults with no antiretroviral treatment history.

GEMINI-1 and GEMINI-2 are identical 148-week, Phase 3, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority trials. A total of 1,433 HIV-1–infected adults with no antiretroviral treatment history received treatment in the trials. Subjects were enrolled with a screening plasma HIV-1 RNA of 1,000 to ≤500,000 copies/mL and without evidence of major resistance-associated mutations or evidence of HBV infection. Subjects were randomized to receive a 2-drug regimen of TIVICAY 50 mg plus EPIVIR 300 mg administered once daily or TIVICAY 50 mg plus fixed-dose TRUVADA administered once daily. The primary efficacy endpoint for each GEMINI trial was the proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48 (Snapshot algorithm) who were randomized and treated.

At baseline, in the pooled analysis, the median age of subjects was 33 years, 15% female, 68% white, 9% were CDC Stage 3 (AIDS), the median plasma HIV-1 RNA was 4.4 $\log_{10}$ copies/mL, 20% had HIV-1 RNA >100,000 copies/mL, the median $CD4^+$ cell count was 432 cells/mm^3, and 8% had $CD4^+$ cell count ≤200 cells/mm^3; these characteristics were similar between trials and treatment arms within each trial.

The primary endpoint and other outcomes (including outcomes by key baseline covariates) for the pooled GEMINI-1 and GEMINI-2 trials are shown in Table 11. The results of the pooled analysis are consistent with the results from the individual trials, for which the primary endpoint (difference in proportion <50 copies/mL plasma HIV-1 RNA at Week 48 based on the Snapshot algorithm for TIVICAY plus EPIVIR versus TIVICAY plus TRUVADA) was met. The adjusted

Sep 04 2019 11:54:55

difference was -2.6 (95% CI: -6.7; 1.5) for GEMINI-1 and -0.7 (95% CI: -4.3; 2.9) for GEMINI-2 with a prespecified non-inferiority margin of 10%. At Week 48, no subjects had any detectable treatment-emergent substitutions associated with resistance to dolutegravir or NRTIs.

Table 11. Pooled Virologic Outcomes of Randomized Treatment of HIV-1–Infected Adults with No Antiretroviral Treatment History in GEMINI-1 and GEMINI-2 Trials at Week 48 (Snapshot Algorithm)

	GEMINI-1 and GEMINI-2 Pooled Data	
Virologic Outcomes	**TIVICAY plus EPIVIR (n = 716)**	**TIVICAY plus TRUVADA (n = 717)**
HIV-1 RNA <50 copies/mL	91%	93%
Treatment Difference[a]	-1.7% (95% CI: -4.4%, 1.1%)	
Virologic nonresponse	3%	2%
Reasons		
Data in window not <50 copies/mL	1%	<1%
Discontinued for lack of efficacy	<1%	<1%
Discontinued for other reasons and ≥50 copies/mL	<1%	<1%
Change in ART	<1%	<1%
No virologic data at Week 48 window	6%	5%
Reasons		
Discontinued trial due to adverse event or death	1%	2%
Discontinued trial for other reasons	4%	3%
Missing data during window but on trial	<1%	0%
Proportion (%) of Subjects with HIV-1 RNA <50 copies/mL by Baseline Category		
	% (n/N)	**% (n/N)**
Plasma Viral Load (copies/mL)		
≤100,000	91% (526/576)	94% (531/564)
>100,000	92% (129/140)	90% (138/153)
$CD4^+$ ($cells/mm^3$)		
≤200	79% (50/63)	93% (51/55)
>200	93% (605/653)	93% (618/662)
Gender		
Male	92% (555/603)	94% (580/619)
Female	88% (100/113)	91% (89/98)
Race		
White	93% (447/480)	95% (471/497)

Sep 04 2019 11:54:55

African-American/African Heritage	84% (83/99)	84% (64/76)
Asian	94% (67/71)	94% (68/72)
Other	88% (58/66)	92% (66/72)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	90% (193/215)	93% (216/232)
Not Hispanic or Latino	92% (462/501)	93% (453/485)
Age (years)		
<50	92% (597/651)	94% (597/637)
≥50	89% (58/65)	90% (72/80)

[a] Based on Cochran–Mantel–Haenszel-stratified analysis adjusting for the following baseline stratification factors: plasma HIV-1 RNA (≤100,000 copies/mL versus >100,000 copies/mL) and $CD4^+$ cell count (≤200 cells/mm^3 versus >200 cells/mm^3). Pooled analysis also stratified by trial. Assessed using a non-inferiority margin of 10%.

Virologic outcomes by baseline $CD4^+$ (cells/mm^3) in GEMINI-1 and GEMINI-2 are shown in Table 12. In both trials, lower response rates (HIV-1 RNA <50 copies/mL) were observed in subjects with baseline $CD4^+$ ≤200 cells/mm^3. These findings were seen irrespective of baseline plasma HIV-1 RNA.

Table 12. Virologic Outcomes by Baseline $CD4^+$ in GEMINI-1 and GEMINI-2 Trials at Week 48 (Snapshot Algorithm)

	GEMINI-1		**GEMINI-2**	
	TIVICAY plus EPIVIR (n = 356)	**TIVICAY plus TRUVADA (n = 358)**	**TIVICAY plus EPIVIR (n = 360)**	**TIVICAY plus TRUVADA (n = 359)**
Proportion (%) of Subjects with HIV-1 RNA <50 copies/mL				
Baseline $CD4^+$ (cells/mm^3)				
≤200	81% (25/31)[a]	90% (26/29)	78% (25/32)[a]	96% (25/26)
>200	91% (295/325)	93% (306/329)	95% (310/328)	94% (312/333)

[a] With the exception of one subject treated with TIVICAY plus EPIVIR in GEMINI-1 who was withdrawn due to confirmed loss of virologic response, none of the subjects treated with TIVICAY plus EPIVIR who did not have HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48 (based on Snapshot Algorithm) were discontinued for treatment-related reasons by Week 48. A subject in GEMINI-1 whose last HIV-1 RNA was 64,366 copies/mL was lost to follow-up.

The adjusted mean change from baseline in $CD4^+$ cell count based on the pooled analysis at Week 48 was 224 cells/mm^3 for the group receiving TIVICAY plus EPIVIR and 217 cells/mm^3 for the group receiving TIVICAY plus TRUVADA.

Sep 04 2019 11:54:55

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each DOVATO tablet contains 50 mg of dolutegravir as dolutegravir sodium and 300 mg lamivudine and is an oval, biconvex, white, film-coated tablet, debossed with “SV 137” on one face.

Bottle of 30 tablets with child-resistant closure NDC 49702-246-13.

Store below 30°C (86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Emergence of Lamivudine-Resistant HBV in Hepatitis B Co-infection

Advise all patients with HIV-1 to be tested for the presence of HBV prior to or when initiating DOVATO. Advise patients co-infected with HIV-1 and HBV that emergence of HBV variants associated with resistance to lamivudine has been reported in HIV-1–infected subjects who have received lamivudine-containing antiretroviral regimens. Advise patients co-infected with HIV-1 and HBV who are being treated with DOVATO to discuss with their healthcare provider if additional treatment should be considered for appropriate treatment of chronic HBV *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Severe Acute Exacerbations of Hepatitis in Patients with HBV Co-infection

Advise all patients with HIV-1 to be tested for the presence of HBV prior to or when initiating DOVATO. 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 healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hypersensitivity Reactions

Advise patients to immediately contact their healthcare provider if they develop a rash. Instruct patients to immediately stop taking DOVATO and seek medical attention if they develop a rash associated with any of the following symptoms, as it may be a sign of a more serious reaction such as severe hypersensitivity: fever; generally ill feeling; extreme tiredness; muscle or joint aches; blisters or peeling of the skin; oral blisters or lesions; eye inflammation; facial swelling; swelling of the eyes, lips, tongue, or mouth; breathing difficulty; and/or signs and symptoms of liver problems (e.g., yellowing of the skin or whites of the eyes; dark or tea-colored urine; pale-colored stools or bowel movements; nausea; vomiting; loss of appetite; or pain, aching, or sensitivity on the right side below the ribs). Advise patients that if hypersensitivity occurs, they will be closely monitored, laboratory tests will be ordered, and appropriate therapy will be initiated *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Sep 04 2019 11:54:55

Hepatotoxicity

Inform patients that hepatotoxicity has been reported with dolutegravir, a component of DOVATO *[see Warnings and Precautions (5.3), Adverse Reactions (6.1)]*. Inform patients that monitoring for hepatotoxicity during therapy with DOVATO is recommended.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise individuals of childbearing potential to avoid use of DOVATO at the time of conception through the first trimester of pregnancy. Advise individuals of childbearing potential to contact their healthcare provider if they plan to become pregnant, become pregnant, or if pregnancy is suspected during treatment with DOVATO *[see Warnings and Precaution (5.4)]*.

Advise individuals of childbearing potential taking DOVATO to consistently use effective contraception *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Lactic Acidosis/Hepatomegaly with Steatosis

Inform patients that some HIV medicines, including DOVATO, can cause a rare, but serious condition called lactic acidosis with liver enlargement (hepatomegaly) *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Drug Interactions

DOVATO may interact with many drugs; therefore, advise patients to report to their healthcare provider the use of any other prescription or nonprescription medication or herbal products, including St. John's wort *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.6), Drug Interactions (7)]*.

Immune Reconstitution Syndrome

Advise patients to inform their healthcare provider immediately of any signs and symptoms of infection as inflammation from previous infection may occur soon after combination antiretroviral therapy, including DOVATO, is started *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Pregnancy Registry

Inform patients that there is an antiretroviral pregnancy registry to monitor fetal outcomes in those exposed to DOVATO during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation

Instruct mothers with HIV-1 infection not to breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in the breast milk *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Missed Dose

Instruct patients that if they miss a dose of DOVATO, to take it as soon as they remember. Advise patients not to double their next dose or take more than the prescribed dose *[see Dosage and Administration (2)]*.

Sep 04 2019 11:54:55

DOVATO, EPIVIR, TIVICAY, and TRIUMEQ are trademarks owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

The other brand listed is a trademark owned by or licensed to its respective owner and is not owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies. The maker of this brand is not affiliated with and does not endorse the ViiV Healthcare group of companies or its products.

Manufactured for:

ViiV Healthcare
Research Triangle Park, NC 27709

by:

GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2019 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.

DVT:1PI

PHARMACIST-DETACH HERE AND GIVE INSTRUCTIONS TO PATIENT

PATIENT INFORMATION
DOVATO (doe VAH toe)
(dolutegravir and lamivudine)
tablets

What is the most important information I should know about DOVATO?

If you have both human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) and hepatitis B virus (HBV) infection, DOVATO can cause serious side effects, including:

- **Resistant HBV infection.** Your healthcare provider will test you for HBV infection before you start treatment with DOVATO. If you have HIV-1 and hepatitis B, the hepatitis B virus can change (mutate) during your treatment with DOVATO and become harder to treat (resistant). It is not known if DOVATO is safe and effective in people who have HIV-1 and HBV infection.
- **Worsening of HBV infection.** If you have HIV-1 and HBV infection, your HBV may get worse (flare-up) if you stop taking DOVATO. A "flare-up" is when your HBV infection suddenly returns in a worse way than before. Worsening liver disease can be serious and may lead to death.
  - Do not run out of DOVATO. Refill your prescription or talk to your healthcare provider before your DOVATO is all gone.
  - **Do not stop DOVATO without first talking to your healthcare provider.** If you stop taking DOVATO, your healthcare provider will need to check your health often and do blood tests regularly for several months to check your liver**.**

What is DOVATO?

DOVATO is a prescription medicine that is used without other antiretroviral medicines to treat HIV-1 infection in adults:

- who have not received antiretroviral medicines in the past, **and**
- without known resistance to the medicines dolutegravir or lamivudine.

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

It is not known if DOVATO is safe and effective in children.

Do not take DOVATO if you:

- have ever had an allergic reaction to a medicine that contains dolutegravir or lamivudine.
- take dofetilide.

Before you take DOVATO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have or have had liver problems, including hepatitis B or C infection.
- have kidney problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. One of the medicines in DOVATO (dolutegravir) may harm your unborn baby.
  - **You should not take DOVATO if you are planning to become pregnant or during the first 12 weeks of pregnancy.** Your healthcare provider may prescribe a different medicine if you are planning to become pregnant or become pregnant during treatment with DOVATO.

Sep 04 2019 11:54:55

- If you can become pregnant, your healthcare provider will perform a pregnancy test before you start treatment with DOVATO.
- If you can become pregnant, you should consistently use effective birth control (contraception) during treatment with DOVATO.
- Tell your healthcare provider right away if you are planning to become pregnant, you become pregnant, or think you may be pregnant during treatment with DOVATO.

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

- are breastfeeding or plan to breastfeed. **Do not breastfeed if you take DOVATO.**
  - You should not breastfeed if you have HIV-1 because of the risk of passing HIV-1 to your baby.
  - One of the medicines in DOVATO (lamivudine) passes into your breast milk.
  - Talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby.

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

Some medicines interact with DOVATO. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

- You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with DOVATO.
- **Do not start taking a new medicine without telling your healthcare provider**. Your healthcare provider can tell you if it is safe to take DOVATO with other medicines.

How should I take DOVATO?

- **Take DOVATO 1 time a day exactly as your healthcare provider tells you.**
- Take DOVATO with or without food.
- Do not change your dose or stop taking DOVATO without talking with your healthcare provider.
- If you take antacids, laxatives, or other medicines that contain aluminum, magnesium, or buffered medicines, DOVATO should be taken at least 2 hours before or 6 hours after you take these medicines.
- If you need to take iron or calcium supplements, including multivitamins that contain iron or calcium, by mouth during treatment with DOVATO:
  - You may take these supplements at the same time that you take DOVATO with food.
  - If you do not take these supplements with DOVATO and food, take DOVATO at least 2 hours before or 6 hours after you take these supplements.
- Do not miss a dose of DOVATO. If you miss a dose of DOVATO, take it as soon as you remember. Do not take 2 doses at the same time or take more than your prescribed dose.
- Stay under the care of a healthcare provider during treatment with DOVATO.
- Do not run out of DOVATO. The virus in your blood may increase and the virus may become harder to treat. When your supply starts to run low, get more from your healthcare provider or pharmacy.
- If you take too much DOVATO, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of DOVATO?

DOVATO can cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about DOVATO?"**

- **Allergic reactions. Call your healthcare provider right away if you develop a rash with DOVATO. Stop taking DOVATO and get medical help right away if you develop a rash with any of the following signs or symptoms:**
  - fever
  - generally ill feeling
  - tiredness
  - muscle or joint aches
  - blisters or sores in mouth
  - blisters or peeling of the skin
  - redness or swelling of the eyes
  - swelling of the mouth, face, lips, or tongue
  - problems breathing
- **Liver problems.** People with a history of hepatitis B or C virus may have an increased risk of developing new or worsening changes in certain liver tests during treatment with DOVATO. Liver problems, including liver failure, have also happened in people without a history of liver disease or other risk factors. Your healthcare provider may do blood tests to check your liver.
  Tell your healthcare provider right away if you get any of the following signs or symptoms of liver problems:
  - your skin or the white part of your eyes turns yellow (jaundice)
  - dark or "tea-colored" urine
  - light-colored stools (bowel movements)
  - nausea or vomiting
  - loss of appetite
  - pain, aching, or tenderness on the right side of your stomach area
- **Too much lactic acid in your blood (lactic acidosis).** Lactic acidosis is a serious medical emergency that can lead to death.
  Tell your healthcare provider right away if you get any of the following symptoms that could be signs of lactic acidosis:
  - feel very weak or tired
  - unusual (not normal) muscle pain
  - trouble breathing
  - stomach pain with nausea and vomiting
  - feel cold, especially in your arms and legs
  - feel dizzy or light-headed
  - have a fast or irregular heartbeat
- **Lactic acidosis can also lead to severe liver problems,** which can lead to death. Your liver may become large (hepatomegaly) and you may develop fat in your liver (steatosis). **Tell your healthcare provider right away if you get any of the signs or symptoms of liver problems which are listed above under "Liver problems". You may be more likely to get lactic acidosis or severe liver problems if you are female or very overweight (obese).**
- **Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when you start taking HIV-1 medicines. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Tell your healthcare provider right away if you start having new symptoms after you start taking DOVATO.
- **The most common side effects of DOVATO include:**
  - headache
  - diarrhea
  - nausea
  - trouble sleeping
  - tiredness

These are not all the possible side effects of DOVATO. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store DOVATO?

- Store DOVATO below 86°F (30°C).
- DOVATO comes in a child-resistant package**.**

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

Sep 04 2019 11:54:55

General information about the safe and effective use of DOVATO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use DOVATO for a condition for which it was not prescribed. Do not give DOVATO to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about DOVATO that is written for health professionals.

What are the ingredients in DOVATO?

Active ingredients: dolutegravir and lamivudine.

Inactive ingredients: magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, povidone K29/32, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate**.**

The tablet film-coating contains: hypromellose, polyethylene glycol, titanium dioxide.

Manufactured for:

ViiV Healthcare
Research Triangle Park, NC 27709

by:

GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

Trademark is owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

©2019 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.

DVT:1PIL

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

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 04/2019

添付文書の要点
以下の概要は、本剤を安全かつ有効に使用するための情報のすべてを網羅していない。そのため、全添付文書を必ず読むこと。

ドウベイト（ドルテグラビル・ラミブジン配合錠）経口薬
初回米国承認：2019

警告：
B 型肝炎ウイルス（HBV）とヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）に重複感染している患者：ラミブジン耐性 HBV の出現及び HBV の増悪
全添付文書で枠付きの警告文をよく読むこと。
全ての HIV-1 患者は、本剤の投与開始前又は開始時に HBV の有無を検査すること。 ラミブジン含有抗レトロウイルス療法に関連したラミブジン耐性 HBV 変異体の出現が報告されている。HIV-1 と HBV に重複感染している患者に本剤が使用される場合、慢性 HBV の適切な治療としての追加治療を考慮すること。 それ以外の場合は、代替療法を検討すること。
- **HIV-1 と HBV に重複感染し、本剤の成分であるラミブジンを中止した患者で、HBV の重度の急性増悪が報告されている。B 型肝炎の重複感染患者では肝機能を十分に観察し、必要に応じて HBV 治療を開始すること。（5.1）**

----------効能又は効果----------
本剤は、ドルテグラビル（インテグラーゼ鎖転移阻害薬［INSTI］）とラミブジン（核酸系逆転写酵素阻害薬［NRTI］）の 2 種類の薬剤の配合剤であり、抗レトロウイルス剤の治療歴がなく、本剤の個々の成分の耐性がない成人において、ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染症の完全なレジメンとしての適応となる。（1）

----------用法及び用量----------
- 本剤の開始前又は開始時に、患者に HBV 感染の検査を実施すること。（2.1）
- 妊娠検査：妊娠可能な患者では、本剤の開始前に妊娠検査を実施すること。（2.1, 5.4）
- 1 錠を 1 日 1 回、食事と一緒又は食事なしで経口投与する。（2.2）
- カルバマゼピン又はリファンピンと併用投与した場合、本剤中のドルテグラビル用量（50 mg）では不十分である。 本剤をカルバマゼピンまたはリファンピンと併用投与する場合は、本剤 1 錠を 1 日 1 回服用後、追加のドルテグラビル 50 mg 錠を本剤投与から約 12 時間あけて投与すること。（2.3）
- 本剤はクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者への使用は推奨されない。（2.4）

----------剤形・有効性成分含量----------
錠剤：ドルテグラビル 50 mg 及びラミブジン 300 mg（3）

----------禁忌----------
- ドルテグラビル又はラミブジンに対する過敏症反応の既往（4）
- ドフェチリドとの併用（4）

----------警告及び使用上の注意----------
- ドルテグラビルの使用で過敏症反応が複数例報告されており、特徴的な症状は発疹や全身症状であり、肝障害等の臓器機能障害の報告もある。過敏症反応の徴候と症状が発現した場合、直ちに本剤を中止すること。投与中止が遅れると、生命を脅かす反応を引き起こすおそれがある。（5.2）
- ドルテグラビルを含有するレジメンを投与された患者で肝毒性が報告されている。B 型または C 型肝炎の基礎疾患のある患者は、本剤によるトランスアミナーゼ上昇の悪化又は発症のリスクが高い可能性がある。肝毒性のモニタリングが推奨される。（5.3）
- 受胎時や妊娠初期に使用すると、胚・胎児毒性を生じる可能性がある。神経管欠損リスクがあるため、受胎時から妊娠第一期までの本剤の使用を避けること。妊娠可能な患者には効果の高い避妊法の実施を助言すること。（2.1, 5.4, 8.1, 8.3）
- 死亡例を含む乳酸アシドーシス及び脂肪症を伴う重度の肝腫大が、ヌクレオシド類似体の使用により報告されている。（5.5）
- 多剤併用抗レトロウイルス療法を受けた患者で免疫再構築症候群が報告されている。（5.7）

---------- 副作用 ----------
最も高頻度に（本剤を投与した患者の）2%以上にみられた副作用（全グレード）は、頭痛、下痢、悪心、不眠症及び疲労であった。（6.1）

副作用が疑われる症例を報告するには、ヴィーブヘルスケア（1-877-844-8872）、又は FDA（1-800-FDA-1088）もしくは www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

----------薬物相互作用----------
- 本剤は HIV-1 感染治療の完全なレジメンとして用いられるものであるため、HIV-1 感染治療用の他の抗レトロウイルス剤との併用は推奨されない。（7.1）
- 本剤との重要な薬物相互作用については、全添付文書を参照すること。（4, 5.6, 7）

----------特定集団----------
- 妊婦：神経管欠損リスクがあるため、受胎時から妊娠第一期までの本剤の使用を避けること。（2.1, 5.4, 8.1）
- 授乳婦：HIV-1 の感染の可能性があるため、授乳は推奨されない。（8.2）
- 妊娠可能な女性及び男性：妊娠可能な患者では妊娠検査と避妊が推奨される。（8.3）
- 腎機能障害：本剤はクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者への使用は推奨されない。（8.6）
- 肝機能障害：本剤は重度の肝機能障害のある患者への使用は推奨されない（Child-Pugh スコア C）。（8.7）

患者カウンセリング情報及び患者向け情報については 17 を参照。

2019 年 4 月改訂

全添付文書：目次*

警告：B 型肝炎ウイルス（HBV）とヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）に重複感染している患者：ラミブジン耐性 HBV の出現及び HBV の増悪
1 効能又は効果
2 用法及び用量
2.1 本剤開始前又は開始時の検査
2.2 推奨用量
2.3 特定の併用薬の推奨用量
2.4 腎機能障害患者に対して推奨されないこと
2.5 重度の肝機能障害患者に対して推奨されないこと
3 剤形・有効成分含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 HIV-1 と HBV の重複感染患者：ラミブジン耐性 HBV の出現及び投与後の HBV の増悪のリスク
5.2 過敏症反応
5.3 肝毒性
5.4 胚・胎児毒性
5.5 乳酸アシドーシスおよび脂肪肝を伴う重度の肝腫大
5.6 薬物相互作用による副作用又はウイルス学的反応の欠如のリスク
5.7 免疫再構築症候群
6 副作用
6.1 臨床試験
6.2 製造販売後調査
7 薬物相互作用
7.1 他の抗レトロウイルス剤との併用
7.2 本剤が他の薬物に影響を与える可能性
7.3 本剤の成分に影響を及ぼす可能性のある他の薬物
7.4 確立された又はその他の重大な影響を及ぼす可能性のある薬物相互作用
8 特定集団への使用
8.1 妊娠
8.2 授乳婦
8.3 妊娠可能な女性及び男性
8.4 小児等
8.5 高齢者
8.6 腎機能障害
8.7 肝機能障害
10 過量投与
11 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 微生物学
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、生殖障害
14 臨床試験
14.1 成人における臨床試験
16 供給／貯法及び取扱法
17 患者カウンセリング情報
*全添付文書から省略した項目は掲載していない

全添付文書

警告：B 型肝炎ウイルス（HBV）とヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）に重複感染した患者：ラミブジン耐性 HBV の出現及び HBV の増悪

全ての HIV-1 患者は、本剤の投与開始前又は開始時に HBV の有無を検査すること。 ラミブジン含有抗レトロウイルス療法に関連するラミブジン耐性 HBV 変異体の出現が報告されている。HIV-1 と HBV に重複感染した患者に本剤が使用される場合、慢性 HBV の適切な治療としての追加治療を考慮すること。 それ以外の場合、代替療法を検討すること。

HBV と HIV-1 に重複感染し、本剤の成分であるラミブジンを中止した患者で、HBV の重度の急性増悪が報告されている。HIV-1 と HBV に重複感染しており、本剤を中止する患者に対しては、臨床経過観察と臨床検査値の追跡を少なくとも数カ月間実施し、これらの患者の肝機能を十分に観察する必要がある。適切な場合、抗 HBV 治療を開始すること *［「警告及び使用上の注意」（5.1）参照］*。

1 効能又は効果

本剤は、ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）に感染した成人患者の治療において、抗レトロウイルス剤の治療歴がなく、本剤の個々の成分に対して耐性のない場合の完全なレジメンを適応とする。

2 用法及び用量

2.1 本剤開始前又は開始時の検査

本剤の開始前又は開始時に、患者に HBV 感染の検査を実施すること *［「警告及び使用上の注意」（5.1）参照］*。

妊娠可能な患者では、本剤の開始前に妊娠検査を実施すること *［「警告及び使用上の注意」（5.4）、特定集団（8.1, 8.3）参照］*。

2.2 推奨用量

本剤は固定用量の配合剤であり、ドルテグラビル 50 mg 及びラミブジン 300 mg を含有する。成人への推奨投与レジメンでは、1 錠を 1 日 1 回、食事と一緒に又は食事なしで経口投与する *［「臨床薬理」（12.3）参照］*。

2.3 特定の併用薬の推奨用量

表 1 に示した薬剤はドルテグラビル濃度を低下させる可能性があり、併用投与する場合には、本剤中のドルテグラビルの用量（50 mg）では不十分である。以下のドルテグラビル投与レジメンが推奨される。

表 1.　本剤の推奨用量と併用薬

併用薬	推奨用量
カルバマゼピン、リファンピシン	追加のドルテグラビル 50 mg 錠を本剤と 12 時間間隔をあけて投与すること。

2.4　腎機能障害患者に対して推奨されないこと

本剤は用量調節ができない固定用量の錠剤であるため、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者*［「特定集団」（8.6）参照］*への使用は推奨されない。

2.5　重度の肝機能障害患者に対して推奨されないこと

本剤は重度の肝機能障害のある患者への使用は推奨されない（Child-Pugh スコア C）*［「特定集団への使用」（8.7）参照］*。

3　剤形・有効成分含量

楕円形、両凸、白色のフィルムコーティング錠で、片面に「SV 137」と型押しされている。フィルムコーティング錠 1 錠にドルテグラビルナトリウム 50mg 及びラミブジン 300 mg を含有する。

4　禁忌

本剤は、以下の患者には禁忌である。

- *ドルテグラビル*［「警告及び使用上の注意」（5.2）参照］*又はラミブジンに対する過敏症反応の既往
- ドフェチリドの投与。ドフェチリドの血漿中濃度が上昇し、重篤及び／又は生命を脅かす事象のリスクがあるため*［「薬物相互作用」（7.2）参照］*。

5　警告及び使用上の注意

5.1　HIV-1 と HBV の重複感染患者：ラミブジン耐性 HBV の出現及び投与後の HBV の増悪リスク

全ての HIV-1 患者は、本剤の投与開始前又は開始時に HBV の有無を検査すること。

ラミブジン耐性 HBV の出現

HIV-1 と HBV に重複感染している被験者におけるラミブジンの慢性 HBV に対する治療の安全性と有効性は確認されていない。HBV の重複感染下のもと、ラミブジンを含有する抗レトロウイルス療法を受けた HIV-1 感染被験者で、ラミブジン耐性に関与する HBV 変異の出現が報告されている。HIV-1 と HBV に重複感染した患者に本剤が使用される場合、慢性 HBV の適切な治療の追加治療を考慮すること。それ以外の場合、代替療法を検討すること。

HIV-1 と HBV に重複感染した患者における HBV の重度の急性増悪

HIV-1 と HBV に重複感染し、本剤の成分であるラミブジンを中止した患者で、HBV の重度の急性増悪が報告されており、本剤を中止する可能性がある。本剤を中止した HIV-1 と HBV の重複感染

患者は、本剤の投与中止後少なくとも数カ月間は、臨床経過観察と臨床検査値の追跡を実施して、患者の状態を十分に観察すること。治療後の肝炎の悪化が肝の代償不全及び肝不全につながる可能性があるため、適切である場合、特に進行性肝疾患又は肝硬変の患者において抗 HBV 治療の開始、抗 HBV 療法の開始が必要とされる可能性がある。

5.2 過敏症反応

本剤の成分であるドルテグラビルの使用で過敏症反応が複数例報告されており、特徴的な症状は発疹や全身症状であり、肝障害等の臓器機能障害の報告もある。これらの事象は、第Ⅲ相臨床試験でドルテグラビルを投与した被験者の 1%未満で報告されている。

過敏症反応の徴候や症状（重度の発疹又は発熱を伴う発疹、全身倦怠、疲労、筋肉痛又は関節痛、水疱又は皮膚剥離、口腔内の水疱又は病変、結膜炎、顔面浮腫、肝炎、好酸球増加症、血管浮腫、呼吸困難を含むがこれらに限定されない）が発現した場合には、本剤を直ちに中止する。肝酵素アミノトランスフェラーゼ等の臨床状態をモニタリングし、適切な治療を開始する。過敏症反応の発症後に、本剤又はその他の被疑薬の投与中止が遅れると、生命を脅かす反応を引き起こすおそれがある*［「禁忌」 (4）参照］*。

5.3 肝毒性

ドルテグラビルを含有するレジメンを投与された患者で肝臓の有害事象が報告されている*［「副作用」 (6.1）参照］*。B 型肝炎又は C 型肝炎を有する患者では、本剤の使用により、トランスアミナーゼ上昇が発現又は悪化するリスクが増大する*［「副作用」 (6.1）参照］*。一部の症例で、トランスアミナーゼ上昇は免疫再構築症候群又は HBV の再活性化に伴って発現しており、特に、抗肝炎治療を中止した状況で発現していた。既存の肝疾患又はその他の特定可能な危険因子がなく、ドルテグラビルを含有するレジメンを投与された患者で、肝機能検査値の上昇、肝炎、急性肝不全など、肝毒性の症例も報告されている。肝移植に至る薬剤誘発性の肝障害が、トリーメク（アバカビル、ドルテグラビル、ラミブジン）で報告されている。肝毒性のモニタリングが推奨される。

5.4 胚・胎児毒性

観察研究の予備データは、本剤の成分であるドルテグラビル投与が、受胎時又は妊娠初期において神経管欠損リスク上昇に関連していることを示した。ドルテグラビル使用に関連して報告された神経管欠損の知見が限定的であること、受胎日が正確に確定できないことから、受胎時から妊娠第一期までの期間には本剤の投与を避けること*［「特定集団」 (8.1）参照］*。

妊娠の計画がある場合、又は本剤の使用中に妊娠第一期と確定した場合、可能であれば、他のレジメンに切り替えること。

妊娠可能な患者では、本剤の開始前に妊娠検査を実施し、妊娠第一期の間は本剤の使用を避けること*［「用法及び用量」 (2.1）参照］*。

妊娠可能な患者には効果の高い避妊法の実施を助言すること*［「特定集団」 (8.1, 8.3）参照］*。

5.5 乳酸アシドーシスおよび脂肪肝を伴う重度の肝腫大

ラミブジン（本剤の成分）など、ヌクレオシド類似体の使用によって、乳酸アシドーシス及び脂肪肝を伴う重度の肝腫大が報告されており、致死的な症例の報告もある。これらの症例の大多数は女

性であった。女性であること及び肥満は、ヌクレオシド類似体の抗レトロウイルス薬を投与する患者において、乳酸アシドーシス及び脂肪肝を伴う重度の肝腫大を発症する危険因子である可能性がある。肝疾患の危険因子がある患者に本剤を投与する時は、十分に観察を行うこと。患者が臨床上又は臨床検査値上で、乳酸アシドーシス又は著明な肝毒性を示唆する所見（肝腫大や脂肪肝など）を呈した場合には、たとえ著明なトランスアミナーゼ上昇が認められなくても、本剤の投与を中止すること。

5.6 薬物相互作用による副作用又はウイルス学的応答の欠如のリスク

本剤との併用によって、既知の、又は想定される重大な薬物相互作用が生じ、その結果として以下の状況に至る可能性がある［*「禁忌」（4）、「薬物相互作用」（7.4）参照*］。

- 本剤の治療効果の減弱及び耐性発現の可能性
- 併用薬への曝露量が増大することによる臨床的に重大な副作用が発現する可能性

既知の、又は想定される重大な薬物相互作用を回避又は管理する方法や推奨用量について、表 5 に要約している。治療前及び治療中は本剤との薬物相互作用の可能性を考慮すること。本剤の投与中は併用薬を確認し、併用薬に関連する副作用をモニタリングすること。

5.7 免疫再構築症候群

本剤などの多剤併用抗レトロウイルス療法を受けた患者で免疫再構築症候群が報告されている。併用抗レトロウイルス治療の初期段階で、患者の免疫系が応答して、無症候性あるいは残存していた日和見感染（*マイコバクテリウム・アビウム*感染、サイトメガロウイルス、*ニューモシスチス・イロベチイ*肺炎［PCP］、結核など）に対する炎症反応が発現する可能性があり、これにはさらなる評価と治療が必要となる。

また、免疫が再活性化する際に発現する自己免疫障害（グレーブス病、多発性筋炎、ギラン･バレー症候群など）も報告されている。発現までの期間は様々であり、治療開始から数カ月後に発現することもある。

6 副作用

以下の副作用については、添付文書の他の項目に記載がある。

- HIV-1 と HBV の重複感染患者［*「警告および使用上の注意」（5.1）参照*］。
- 過敏症反応［*「警告及び使用上の注意」（5.2）参照*］。
- 肝毒性［*「警告及び使用上の注意」（5.4）参照*］。
- 乳酸アシドーシスおよび脂肪肝を伴う重度の肝腫大［*「警告及び使用上の注意」参照（5.5）*］。
- 免疫再構築症候群［*「警告及び使用上の注意」参照（5.8）*］。

6.1 臨床試験

臨床試験は多様な条件で実施されるため、ある薬物の臨床試験で発現した副作用の発現率を、別の薬物の臨床試験での発現率と直接比較できず、また、実臨床での発現率を反映していない可能性がある。

同一条件で多施設共同、二重盲検、対照試験を実施した GEMINI-1 試験と GEMINI-2 試験のデータを、Week 48 の主要評価項目について統合解析した結果から、抗レトロウイルス剤の治療歴がなく、スクリーニング時の血漿ウイルス負荷 500,000 HIV-1 RNA コピー/mL 以下の HIV-1 感染成人被験者における本剤の安全性評価を行った。抗レトロウイルス剤の治療歴がない HIV-1 感染成人被験者、計 1,433 例を、ドルテグラビル（テビケイ）50 mg＋ラミブジン（エピビル）300 mg を完全なレジメンとして 1 日 1 回投与する群と、テビケイ 50 mg＋固定用量のフマル酸テノホビルジソプロキシル（TDF）/エムトリシタビン（FTC）（ツルバダ）を併用して 1 日 1 回投与する群にランダムに割り付けた。

統合解析によると、中止に至った有害事象の発現率は両群の被験者の 2%であった。中止に至った有害事象で最も高頻度のものは精神障害であり、両群の被験者の 1%未満であった。

GEMINI-1 及び GEMINI-2 試験の Week 48 時の統合解析で、いずれかの群の被験者の 2%以上で発現した副作用（全グレード）を表 2 に要約する。

GEMINI-1 試験と GEMINI-2 試験の統合データの Week 48 時の解析では、テビケイ＋エピビル群で発現した副作用は、他の抗レトロウイルス薬と併用した場合の個々の成分の副作用プロファイル及び重症度と概ね一致していた。

表 2. GEMINI-1 又は GEMINI-2 試験に参加した抗レトロウイルス剤の治療歴のない被験者でいずれかの群で 2%以上の報告があった副作用（全グレード）（Week 48 の統合解析）

副作用	テビケイ＋エピビル (n = 716)	テビケイ＋ツルバダ (n = 717)
頭痛 [a]	3%	4%
悪心	2%	5%
下痢	2%	3%
不眠症	2%	3%
疲労 [b]	2%	2%
浮動性めまい	1%	2%

[a] 被験者の 1%以上に発現したグレード 2 以上の副作用は、テビケイ＋エピビルを投与した群の頭痛（1%）のみであった。

[b] 疲労：疲労、無力症、及び倦怠感を含む。

低頻度の副作用

以下の副作用は、ドルテグラビル＋ラミブジンを投与した群の被験者の 2%未満に発現した副作用と、個々の成分テビケイ（ドルテグラビル）とエピビル（ラミブジン）の添付文書に記載された試

験データから記載した副作用である。一部の事象は、その重篤度や因果関係の可能性の評価により記載に加えている。

*血液およびリンパ系障害：*貧血、好中球減少症、血小板減少症

*胃腸障害：*腹部不快感、腹痛、鼓腸、上腹部痛、嘔吐

*全身：*発熱

*肝胆道系障害：*肝炎

*免疫系障害：*過敏症、免疫再構築症候群

*筋骨格障害：*筋炎

*神経系障害：*傾眠

*精神障害：*不安、異常な夢、うつ病、自殺念慮、自殺企図、自殺行為又は自殺既遂。これらの事象が主にうつ病又はその他の精神疾患の既往がある被験者に認められた。

*腎および尿路障害：*腎機能障害

*皮膚および皮下組織障害：*そう痒症、発疹

臨床検査値異常

ベースラインからグレードが進行したか、被験者の 2%以上で最も高グレードの毒性を呈した臨床検査値異常を表 3 に示す。特定の脂質値で観察されたベースラインからの変化の平均値を表 4 に示す。

表 3.　GEMINI-1 及び GEMINI-2 試験での臨床検査値異常（グレード 2～4、Week 48 時の統合解析）

臨床検査項目 **基本語**	**テビケイ＋エピビル** **（n = 716）**	**テビケイ＋ツルバダ** **（n = 717）**
ALT		
グレード 2（>2.5～5.0 x ULN）	2%	3%
グレード 3～4（>5.0 x ULN）	3%	3%
AST		
グレード 2（>2.5～5.0 x ULN）	3%	3%
グレード 3～4（>5.0 x ULN）	2%	3%
総ビリルビン		
グレード 2（1.6～2.5 x ULN）	1%	2%
グレード 3～4（>2.5 x ULN）	<1%	<1%
クレアチンキナーゼ		
グレード 2（6.0～9.9 x ULN）	4%	3%
グレード 3～4（≥10.0 x ULN）	4%	5%
高血糖		
グレード 2（126～250 mg/dL）	7%	4%

グレード 3～4（>250 mg/dL）	<1%	<1%
低リン酸血症（リン酸）		
グレード 2（1.4～<2.0 mg/dL）	7%	8%
グレード 3～4（<1.4 mg/dL）	<1%	<1%
リパーゼ		
グレード 2（>1.5～3.0 x ULN）	5%	5%
グレード 3～4（>3.0 x ULN）	<1%	3%

ULN = 基準値上限

表 4. GEMINI-1 及び GEMINI-2 試験での絶食時脂質値のベースラインからの変化の平均値（Week 48 時の統合解析 [a]）

臨床検査項目 基本語	テビケイ＋エピビル （n = 716）	テビケイ＋ツルバダ （n = 717）
コレステロール（mg/dL）	13.3	-6.9
HDL コレステロール（mg/dL）	5.6	0.8
LDL コレステロール（mg/dL）	7.5	-6.3
トリグリセリド（mg/dL）	3.7	-6.9
総コレステロール/HDL コレステロール比	-0.1	-0.3

[a] ベースライン時に高脂血症治療薬を使用している被験者は除外した（テビケイ＋エピビル n = 29、テビケイ＋ツルバダ n = 23）。脂質値は last observation carried forward （LOCF）法で補完し、高脂血症治療薬の開始前に最後に測定した治療中の空腹時脂質値を将来の測定値の代わりに使用するようにしたテビケイ＋エピビル群の 23 人及びテビケイ＋ツルバダ群の 13 人が、ベースライン後に高脂血症治療薬を開始した。

*血清クレアチニンの変化：*ドルテグラビルはクレアチニンの尿細管分泌の阻害により、腎糸球体機能に影響を及ぼさず、血清クレアチニンを増加させた*［「薬効薬理」（12.2）参照］*。血清中クレアチニン上昇は、両群の初回投与から 4 週間以内に発現し、48 週間を通じて一定であった。投与 48 週間後に観察されたベースラインからの変化の平均値は、テビケイ＋エピビル群で 0.116 mg/dL、テビケイ＋ツルバダ群で 0.154 mg/dL であった。これらの変化は臨床的に重大でないと見なされる。

6.2 製造販売後調査

製造販売後調査でドルテグラビル又はラミブジンを含有するレジメンを投与された患者において、以下の副作用が特定された。製造販売後の副作用は規模不明の集団から自発報告されものであるため、必ずしも高い信頼性で発現頻度を推測し、薬剤との因果関係を判定することはできない。

全身

体脂肪の再分布／蓄積

内分泌及び代謝

高血糖

全身症状

脱力

血液及びリンパ系

貧血（治療中に進行する赤芽球癆及び重度の貧血など）

肝臓及び膵臓

乳酸アシドーシス及び脂肪肝*［「警告及び使用上の注意」（5.5）参照］*、膵炎、HBV の治療後の増悪*［「警告及び使用上の注意」（5.1）参照］*。

肝胆道系障害

急性肝不全、肝毒性

過敏症

アナフィラキシー、蕁麻疹

臨床検査

体重増加

筋骨格系

関節痛、CPK 上昇、筋力低下、筋肉痛、横紋筋融解症

神経系

錯感覚、末梢性ニューロパチー

皮膚

脱毛症

7 薬物相互作用

7.1 他の抗レトロウイルス薬との併用

本剤は HIV-1 感染治療の完全なレジメンとして用いられるため、HIV-1 感染治療用の他の抗レトロウイルス薬との併用は推奨されない*［「効能又は効果」（1）参照］*。他の抗レトロウイルス薬との起こり得る薬物相互作用の情報は記載しない*［「禁忌」（4）*、*「警告及び使用上の注意」（5.6）*、*「薬効薬理」（12.3）参照］*。

7.2 本剤が他の薬物に影響を与える可能性

本剤の成分であるドルテグラビルは、腎臓の有機カチオントランスポーター（OCT）2 と multidrug and toxin extrusion トランスポーター（MATE）1 を阻害する。したがって、ドフェチリドやメトホルミンといった OCT2 又は MATE1 によって排泄される薬物の血漿中濃度を上昇させる*［「禁忌」（4）*、*「薬物相互作用」（7.4）*、*「薬効薬理」（12.3）参照］*。

7.3　本剤の成分に影響を及ぼす可能性のある他の薬物

ドルテグラビルは、ウリジン二リン酸（UDP）-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1 によって、チトクローム P450（CYP）3A も関与して代謝される。ドルテグラビルは、in vitro では UGT1A3、UGT1A9、Breast Cancer Resistance Protein（BCRP）、P-糖タンパク質（P-gp）の基質でもある。これらの酵素又はトランスポーターを誘導する薬物はドルテグラビルの血漿中濃度を低下させ、本剤の治療効果を減弱させる*［「薬物相互作用」（7.4）、「薬効薬理」（12.3）参照］*。これらの酵素を阻害する他の薬物と本剤との併用投与は、ドルテグラビルの血漿中濃度を低下させる。

多価カチオン含有制酸剤とドルテグラビルを併用投与すると、ドルテグラビルの吸収が低下する可能性がある*［「薬物相互作用」（7.4）、「薬効薬理」（12.3）参照］*。

7.4　確立された又はその他の重大な影響を及ぼす可能性のある薬物相互作用

本剤を用いた薬物相互作用試験は実施されていない。薬物相互作用の記載は、ドルテグラビル又はラミブジンを単独で投与した場合の臨床試験に基づいている*［「薬効薬理」（12.3）参照］*。予想される本剤との薬物相互作用に関する情報を表 5 に示す。これらの推奨事項は、薬物相互作用試験又は予想される相互作用のいずれかに基づき、予想される相互作用の大きさ及び重篤な有害事象もしくは有効性の低下の可能性を根拠としている*［「禁忌」（4）、「薬効薬理」（12.3）参照］*。

表 5.　本剤で確立された又はその他の重大な影響を及ぼす可能性のある薬物相互作用：薬物相互作用試験又は予想される相互作用に基づいた用量変更が推奨される

併用薬の薬剤クラス： 薬剤名	濃度への影響	臨床上の解説
抗不整脈薬： ドフェチリド	↑ドフェチリド	本剤との併用投与は禁忌となる［*「禁忌」（4）参照*］。
抗けいれん薬： カルバマゼピン [a]	↓ドルテグラビル	追加のドルテグラビル 50 mg 錠は、本剤と 12 時間間隔をあけて投与すること*［「用法及び用量」（2.3）参照］*。
抗けいれん薬： オクスカルバゼピン フェニトイン フェノバルビタール	↓ドルテグラビル	推奨用量を決定するにはデータが不十分であるため、本剤との併用投与を避けること。
抗糖尿病薬： メトホルミン [a]	↑メトホルミン	本剤及びメトホルミンを併用した場合の利益とリスクの評価は、メトホルミンの添付文書情報を参照すること。
抗マイコバクテリア薬： リファンピシン [a]	↓ドルテグラビル	追加のドルテグラビル 50 mg 錠は、本剤と 12 時間間隔をあけて投与すること*［「用法及び用量」（2.3）参照］*。
生薬製剤： セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*）	↓ドルテグラビル	推奨用量を決定するにはデータが不十分であるため、本剤との併用投与を避けること。

多価カチオンを含有する薬物（Mg 又は Al など）： カチオン含有制酸剤[a]又は緩下薬 スクラルファート 緩衝剤	↓ドルテグラビル	本剤は、多価カチオンを含有する薬物の投与 2 時間前又は 6 時間後に投与する。
経口カルシウム製剤又は鉄剤（カルシウム又は鉄を含有するマルチビタミン含む）[a]	↓ドルテグラビル	食物と共に摂取する場合、本剤とカルシウム又は鉄を含有するサプリメントもしくはマルチビタミンは同時に摂取できる。絶食下では、本剤は、カルシウム又は鉄を含有するサプリメントの投与 2 時間前又は 6 時間後に投与する。
ソルビトール[a]	↓ラミブジン	可能な場合、ソルビトール含有製剤と本剤との併用を避けること。

↑= 上昇、↓= 低下

[a] *相互作用の大きさは「薬効薬理」（12.3）表 8 又は表 9 参照。*

8 特定集団

8.1 妊娠

妊娠中曝露レジストリ

妊娠中に本剤に曝露した個人の妊娠の転帰をモニタリングする妊娠中曝露レジストリがある。医療提供者は、Antiretroviral Pregnancy Registry（APR）（1-800-258-4263）に電話して、患者登録を行うことが推奨される。

リスクの概要

観察研究の予備データは、ドルテグラビルを含まない抗レトロウイルス療法を投与した場合と比較して、本剤の成分であるドルテグラビルが受胎時に投与されると、神経管欠損リスクが上昇する可能性を示した。神経管閉鎖に関連する欠損は受胎時から妊娠初期 6 週間までに起こるため、この時期にドルテグラビルに曝露された胚には潜在的リスクがある。さらに、ドルテグラビル使用時に観察された 4 つの先天性欠損のうち 2 つ（脳瘤及び後頭孔脳脱出症）は、しばしば神経管欠損と呼ばれるが、妊娠 6 週間以降で妊娠第一期が終わる前の神経管閉鎖後に生じる。ドルテグラビル使用に関連して報告された神経管欠損の知見が限定的であること、受胎日が正確に確定できないことから、受胎時から妊娠第一期までの期間に本剤の投与を避けること。妊娠第一期の後にドルテグラビルを開始した母親から生まれた乳児では、神経管欠損は報告されていない*（「データ」参照）*。

妊娠の計画がある場合、又は本剤の使用中に妊娠第一期と確定した場合、可能であれば、他のレジメンに切り替える。妊娠中の患者には、受胎時から妊娠第一期までに本剤に曝露される胚には潜在的リスクがあることを説明すること。

妊娠中の本剤の使用について、先天性欠損と自然流産の薬物関連リスクを確実に評価するには、ヒトのデータが不十分である。当該集団での重大な先天性欠損の背景リスクは不明である。米国の一

般集団では、臨床的に認識された妊娠において重大な先天性欠損及び自然流産の推定される背景率は、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

動物の繁殖試験では、推奨されるヒトの用量（RHD）でヒトでの曝露量未満（ウサギ）及びヒトでの曝露量の 50 倍（ラット）のドルテグラビルの全身性曝露量（AUC）において、有害な発達転帰のエビデンスはない*（「データ」参照）*。妊娠中のウサギの器官形成期にラミブジンを経口投与すると、RHD に相当する全身性曝露（AUC）で胎児致死作用が生じた。ただし、妊娠中のラットの器官形成期にラミブジンを経口投与した場合に、RHD の 35 倍の血漿中濃度（C_{max}）で有害な発達への影響は観察されなかった*（「データ」参照）*。

データ

*ヒトでのデータ：ドルテグラビル：*2018 年 5 月時点で、ボツワナで進行中の出産転帰の観察研究では、受胎時にドルテグラビル含有レジメンに曝露された 426 件の出産（0.94%）のうち神経管欠損が 4 症例報告された。比較すると、神経管欠損の有病率は非ドルテグラビル群で 0.12%（14/11,300）、非 HIV 感染群で 0.09%（61/66,057）であった。ドルテグラビルで報告された 4 例は、脳瘤、無脳症、脊髄髄膜瘤、後頭孔脳脱出症が各 1 例であった。妊娠中にドルテグラビルを開始した女性から生まれた乳児では神経管欠損を認めなかった（n = 2,812）。

現在までに、APR、臨床試験、製造販売後データなどの他の原記録から解析したデータは、ドルテグラビルによる神経管欠損リスクを扱うには不十分である。

*ラミブジン：*生児出生に至った妊娠中のラミブジン曝露 12,000 件超（妊娠第一期に曝露した 5,000 件以上を含む）についての APR への前向きな報告に基づき、ラミブジンの先天性欠損の全リスクを、MACDP の米国の基準集団における背景の先天性欠損率 2.7%と比較し、差を認めなかった。生児出生時の先天性欠損の有病率は、妊娠第一期にラミブジン含有レジメンに曝露した後で 3.0%（95% CI: 2.6%～3.5%）、妊娠第二期／妊娠第三期にラミブジン含有レジメンに曝露した後で 2.9%であった（95% CI: 2.5%, 3.3%）。

ラミブジンの薬物動態の試験は、南アフリカで実施された 2 つの臨床試験で妊婦を対象に実施された。試験では、女性 16 人に妊娠 36 週時にラミブジン 150 mg を 1 日 2 回ジドブジンと併用投与し、10 人に妊娠 38 週時にラミブジン 150 mg を 1 日 2 回ジドブジンと併用投与し、10 人に妊娠 38 週時にラミブジン 300 mg を 1 日 2 回他の抗レトロウイルス薬と併用せずに投与し、薬物動態を評価した。これらの試験は有効性の情報が得られるようなデザインと検出力を備えていなかった。ラミブジンの濃度は母体、新生児、臍帯血検体で概ね同等であった。被験者のサブセットで、自然破水後に羊水検体を採取して、ラミブジンがヒトの胎盤を通過することを確認した。出産時の限定的なデータによると、羊水のラミブジン濃度の中央値（範囲）は 3.9 倍（1.2～12.8 倍）であり、対となる母体の血清中濃度より大きかった（n = 8）。

*動物データ：ドルテグラビル：*ドルテグラビル（最大 1,000 mg/kg で 1 日 1 回）妊娠中のラットに妊娠 6～17 日まで、妊娠中のウサギに妊娠 6～18 日までそれぞれ経口投与した。また、妊娠中のラットに妊娠 6 日～授乳／分娩後の妊娠 20 日に投与した。試験の最大用量でも、胚・胎児（ラット及びウサギ）、又は出生前／出生後（ラット）の発生に対する有害作用は認められなかった。器官形成期に、ウサギではドルテグラビルへの全身性曝露（AUC）がヒトの RHD での曝露より少なく、ラ

ットではヒトの RHD での曝露の約 50 倍であった。ラットの出生前／出生後の発達の試験では、母体毒性量（ヒトの RHD での曝露の約 50 倍）で授乳中に、成長中の子の体重減少が観察された

*ラミブジン：*ラミブジンを、妊娠中の器官形成期（妊娠 7～16 日［ラット］及び 8～20 日［ウサギ］）のラット（90、600、4,000 mg/kg/日）及びウサギ（90、300、1,000 mg/kg/日及び 15、40、90 mg/kg/日）に経口投与した。ラット及びウサギに、ヒトの RHD での曝露の約 35 倍の血漿中濃度（C_{max}）を達成する用量を投与したときに、ラミブジンによる胎児奇形のエビデンスは確認されなかった。ヒトで観察されたのと同様に、全身性曝露（AUC）したウサギで、早期の胎児致死作用のエビデンスがみられた。しかし、ヒトの RHD での曝露の約 35 倍の血漿中濃度（C_{max}）を達成する用量を投与したラットにこの作用の徴候はみられなかった。妊娠中のラットでの試験は、ラミブジンが胎盤を通して胎児に移行することを示した。ラットにおける生殖能／出生前及び出生後の発達の試験では、ラミブジンを用量 180、900、4,000 mg/kg/日で経口投与した（交尾前から出生後の 20 日まで）。本試験では、ラミブジンの母体への投与によって、受胎能や生殖能を含む子の発達への影響はみられなかった。

8.2 授乳婦

リスクの概要

米国疾病対策センターは、米国で HIV-1-に感染した母親は出生後に HIV-1 感染が伝染するリスクを回避するために、子への授乳を避けるよう推奨している。

本剤の成分であるラミブジンは、乳汁中に移行する。本剤の成分であるドルテグラビルがヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。授乳中のラットに投与した場合、ドルテグラビルは乳汁中に移行した*（「データ」参照）*。本剤又は本剤の成分が授乳された乳児に及ぼす影響、又は薬物が母乳産生に及ぼす影響に関する情報は存在しない。

（1）HIV-1 感染（HIV 陰性の乳児）、（2）ウイルス耐性の発現（HIV 陽性の乳児）、（3）成人にみられるものと同様の授乳児での副作用の可能性があるため、本剤を投与されている母親には授乳しないよう説明すること。

データ

*動物データ：*Day 10 の授乳時に、ドルテグラビルを 50 mg/kg 単回投与した後に授乳中ラットの乳汁中に移行する主な薬物関連成分は、投与後 8 時間時に観察された母動物の血漿中濃度の最大約 1.3 倍（乳汁濃度）であった。

8.3 妊娠可能な女性及び男性

妊娠検査

妊娠可能な患者では、本剤の開始前に妊娠検査を実施すること。

避妊

妊娠可能な患者は、神経管欠損の潜在的リスクのため、受胎時から妊娠第一期まで本剤の使用を避けること*［「特定集団」(8.1)参照］*。

本剤を使用する妊娠可能な患者には効果の高い避妊法の実施を助言すること。

8.4　小児等

小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確認されていない。

8.5　高齢者

本剤の臨床試験には、65 歳を超える患者が十分な人数組み入れられていないため、若年患者と反応が異なるかどうかは不明である。一般に、高齢者では肝機能、腎機能、又は心機能の低下や他の疾患の合併症が多くみられ、他の治療を受けていることも多いので、本剤は慎重に投与すること*［「薬効薬理」（12.3）参照］*。

8.6　腎機能障害

本剤は固定用量の配合剤であり、個々の成分の用量を調節できないため、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者には推奨されない。クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者で本剤の成分であるラミブジンの減量が必要な場合は、個々の成分の薬剤を使用すること。

8.7　肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコア A 又は B）を有する患者に対して、用量調節は必要ない。ドルテグラビルは、重度の肝機能障害（Child-Pugh スコア C）の患者を対象とした試験が実施されていない。したがって、本剤は重度の肝機能障害の患者には推奨されない。

10　過量投与

本剤の過量投与に対して既知の特有な治療はない。過量投与が起こった場合には、必要に応じて適切なモニタリングと標準的な支持療法を行うこと。

ドルテグラビル

ドルテグラビルは血漿蛋白と強固に結合するため、透析によって有意に除去できる可能性は低い。

ラミブジン

（4 時間の）血液透析、連続携行式腹膜透析、自動腹膜透析で除去されるラミブジンの量はごくわずかであるため、ラミブジンの過量投与時に持続的血液透析によって臨床的なベネフィットが得られるかどうかは不明である。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Sep 04 2019 11:54:55

▼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

Dovato 50 mg/300 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir and 300 mg lamivudine.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Oval, biconvex, white, film coated tablet, approximately 18.5 x 9.5 mm, debossed with “SV 137” on one face.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Dovato is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg, with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class, or lamivudine (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

Adults and adolescents (above 12 years of age weighing at least 40 kg).

The recommended dose of Dovato in adults and adolescents is one 50 mg/300 mg tablet once daily.

Dose adjustments
A separate preparation of dolutegravir is available where a dose adjustment is indicated due to drug-drug interactions (e.g. rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John’s wort, etravirine (without boosted protease inhibitors), efavirenz, nevirapine, or tipranavir/ritonavir, see sections 4.4 and 4.5). In these cases the physician should refer to the individual product information for dolutegravir.

Missed doses
If the patient misses a dose of Dovato, the patient should take Dovato 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

Sep 04 2019 11:54:55

There are limited data available on the use of Dovato in patients aged 65 years and over. No dose adjustment is necessary (see section 5.2).

Renal impairment
Dovato is not recommended for use in patients with a creatinine clearance < 50 mL/min (see section 5.2). No dose adjustment is required in patients with mild renal impairment.

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

Paediatric population
The safety and efficacy of Dovato in children aged less than 12 years or weighing less than 40 kg have not been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.
Dovato can be taken with or without food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

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

Hypersensitivity reactions have been reported with dolutegravir, and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including severe liver reactions. Dovato and other suspect medicinal products should be discontinued immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by raised liver enzymes, fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, eosinophilia, angioedema). Clinical status including liver aminotransferases and bilirubin should be monitored. Delay in stopping treatment with Dovato or other suspect active substances after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening allergic reaction.

Weight and metabolic parameters

An increase in weight and in levels of blood lipids and glucose may occur during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and life style. For lipids, there is in some cases evidence for a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. For monitoring of blood lipids and glucose reference is made to established HIV treatment guidelines. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Liver disease

Sep 04 2019 11:54:55

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.

Dovato includes lamivudine, which is active against hepatitis B. 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 Dovato is used in patients co-infected with hepatitis B an additional antiviral is therefore generally needed. Reference should be made to treatment guidelines.

If Dovato 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.

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.

Immune Reactivation Syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are *Cytomegalovirus retinitis*, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (often referred to as PCP). Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary. Autoimmune disorders (such as Graves' disease and autoimmune hepatitis) 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 'Liver disease' earlier in this section and also see section 4.8).

Mitochondrial dysfunction following exposure *in utero*

Nucleoside and nucleotide analogues may impact mitochondrial function to a variable degree, which is most pronounced with stavudine, didanosine and zidovudine. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* and/or post-natally to nucleoside analogues, these have predominantly concerned treatment with regimens containing zidovudine. The main adverse reactions reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia), and metabolic disorders (hyperlactatemia, hyperlipasemia). These reactions have often been transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported rarely (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether such neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. These findings should be considered for any child exposed *in utero* to nucleoside and nucleotide analogues, who presents with severe clinical findings of unknown aetiology, particularly neurologic findings. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Osteonecrosis

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

Sep 04 2019 11:54:55

Opportunistic infections

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

Drug interactions

The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John's wort, etravirine (without boosted protease inhibitors), efavirenz, nevirapine, or tipranavir/ritonavir (see section 4.5).

Dovato should not be co-administered with polyvalent cation-containing antacids. Polyvalent cation-containing antacids are recommended to be taken 2 hours after or 6 hours before Dovato (see section 4.5).

When taken with food, Dovato and supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium can be taken at the same time. If Dovato is administered under fasting conditions, supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium are recommended to be taken 2 hours after or 6 hours before Dovato (see section 4.5).

Dolutegravir increased metformin concentrations. A dose adjustment of metformin should be considered when starting and stopping coadministration of Dovato with metformin, to maintain glycaemic control (see section 4.5). Metformin is eliminated renally and, therefore, it is of importance to monitor renal function when co-treated with Dovato. This combination may increase the risk for lactic acidosis in patients with moderate renal impairment (stage 3a creatinine clearance 45– 59 mL/min) and a cautious approach is recommended. Reduction of the metformin dose should be highly considered.

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

Dovato should not be taken with any other medicinal product containing dolutegravir or lamivudine, except where a dose adjustment of dolutegravir is indicated due to drug-drug interactions (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug interaction studies have been conducted using Dovato. Dovato contains dolutegravir and lamivudine, therefore any interactions identified for these individually are relevant to Dovato. No clinically significant drug interactions are expected between dolutegravir and lamivudine.

Effect of other medicinal products on the pharmacokinetics of dolutegravir and lamivudine

Dolutegravir is eliminated mainly through metabolism by uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glycoprotein (P-gp), and breast cancer resistance protein (BCRP). Co-administration of Dovato and other medicinal products that inhibit UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, and/or P-gp may, therefore, increase dolutegravir plasma concentration. Medicinal products that induce those enzymes or transporters may decrease dolutegravir plasma concentration and reduce the therapeutic effect of dolutegravir.

The absorption of dolutegravir is reduced by certain metal cation-containing anti-acid substances and supplements (see Table 1).

Lamivudine is cleared renally. Active renal secretion of lamivudine in the urine is mediated through the organic cation transporter (OCT) 2 and multidrug and toxin extrusion transporters (MATE1 and MATE2-K). Trimethoprim (an inhibitor of these transporters) has been shown to increase lamivudine plasma

Sep 04 2019 11:54:55

concentrations, however the resulting increase was not clinically significant (see Table 1). 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 relevant effect on lamivudine exposure *in vivo*. Lamivudine is also substrate of the hepatic uptake transporter OCT1. As hepatic elimination plays a minor role in the clearance of lamivudine, drug interactions due to inhibition of OCT1 are unlikely to be of clinical significance.

Although lamivudine is a substrate of BCRP and P-gp *in vitro*, given its high absolute bioavailability, (see section 5.2), inhibitors of these efflux transporters are unlikely to result in a clinically relevant impact on lamivudine concentrations.

Effect of dolutegravir and lamivudine on the pharmacokinetics of other medicinal products

In vivo, dolutegravir did not have an effect on midazolam, a CYP3A4 probe. Based on *in vivo* and/or *in vitro* data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of any major enzyme or transporter such as CYP3A4, CYP2C9 and P-gp (for more information see section 5.2).

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. 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 medicinal products in which excretion is dependent upon OAT3.

In vitro, lamivudine was an inhibitor of OCT1 and OCT2; the clinical consequences are not known.

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

Interaction table

Interactions between dolutegravir, 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 "C_{max}"). 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 products		
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors		
Etravirine without boosted protease inhibitors / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% Etravirine ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Etravirine without boosted protease inhibitors decreased plasma dolutegravir concentration. The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily for patients taking etravirine without boosted protease inhibitors. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of the

Sep 04 2019 11:54:55

		etravirine without boosted protease inhibitor co-administration (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	No dose adjustment is necessary.
Darunavir+ritonavir+etravirine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	No dose adjustment is necessary.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% Efavirenz ↔ (historical controls) (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with efavirenz. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of the efavirenz co-administration (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Nevirapine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Not studied, a similar reduction in exposure as observed with efavirenz is expected, due to induction)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with nevirapine. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of the nevirapine co-administration (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Rilpivirine/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% Rilpivirine ↔	No dose adjustment is necessary.
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)		
Tenofovir disoproxil	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% Tenofovir ↔	No dose adjustment is necessary when Dovato is combined with tenofovir, didanosine, stavudine or zidovudine. Dovato is not recommended for use in combination with emtricitabine

Sep 04 2019 11:54:55

Emtricitabine, didanosine, stavudine, tenofovir alafenamide, zidovudine	Interaction not studied	containing products, since both lamivudine (in Dovato) and emtricitabine are cytidine analogues (i.e. risk for intracellular interactions, (see section 4.4).
Protease inhibitors		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% Atazanavir ↔ (historical controls) (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	No dose adjustment is necessary.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended dose of-dolutegravir is 50 mg twice daily when co administered with tipranavir/ritonavir. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of the tipranavir/ritonavir co-administration (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% Cτ ↓ 49% Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (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.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	No dose adjustment is necessary.
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% Cτ ↓ 38%	No dose adjustment is necessary.

Sep 04 2019 11:54:55

	Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	
Other antiviral active substances		
Boceprevir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 8% Boceprevir ↔ (historical controls)	No dose adjustment is necessary.
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir did not change dolutegravir plasma concentration to a clinically relevant extent. Dolutegravir did not change daclatasvir plasma concentration. No dose adjustment is necessary.
Ledipasvir/Sofosbuvir/ Lamvudine (with abacavir)	Lamivudine ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	No dosage adjustment necessary.
Sofosbuvir/ Velpatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir↔	No dosage adjustment necessary.
Ribavirin	Interaction not studied. Clinically significant interaction unlikely.	No dosage adjustment necessary.
Anti-infective products		
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg once daily for 5 days/300 mg single dose)	Lamivudine: AUC ↑ 43% C_{max} ↑ 7% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazole: AUC ↔ (organic cation transporter inhibition)	No dosage adjustment necessary.
Antimycobacterials		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with rifampicin. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of the rifampicin co-administration (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Rifabutin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5%	No dose adjustment is necessary.

Sep 04 2019 11:54:55

	C_{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	
Anticonvulsants		
Carbamazepine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% Cτ ↓ 73%	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with these metabolic inducers. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of the co-administration with these metabolic inducers (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes, a similar reduction in exposure as observed with carbamazepine is expected).	
Antihistamines (histamine H2 receptor antagonists)		
Ranitidine	Interaction not studied. Clinically significant interaction unlikely.	No dosage adjustment necessary.
Cimetidine	Interaction not studied. Clinically significant interaction unlikely.	No dosage adjustment necessary.
Cytotoxics		
Cladribine/Lamivudine	Interaction not studied. *In vitro* lamivudine inhibits the intracellular 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.	Concomitant use of Dovato with cladribine is not recommended (see section 4.4).
Miscellaneous		
Sorbitol		
Sorbitol solution (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/Lamivudine	Single dose lamivudine oral solution 300 mg. Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C_{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	When possible, avoid chronic coadministration of Dovato with medicinal products containing sorbitol or other osmotic acting poly-alcohols or monosaccharide alcohols (eg: xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Consider more frequent monitoring of HIV-1 viral load when chronic coadministration cannot be avoided.
Antacids and supplements		

Sep 04 2019 11:54:55

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 Dovato (minimum 2 hours after or 6 hours before).
Calcium supplements/Dolutegravir (fasted intake)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (Complex binding to polyvalent ions)	- When taken with food, Dovato and supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium can be taken at the same time. - If Dovato is taken in a fasted state, such supplements should be taken a minimum 2 hours after or 6 hours before the intake of Dovato. The stated reductions in dolutegravir exposure were observed with the intake of dolutegravir and these supplements during fasted conditions. In fed state, the changes in exposure following intake together with calcium or iron supplements were modified by the food effect, resulting in an exposure similar to that obtained with dolutegravir administered in the fasted state.
Iron supplements/Dolutegravir (fasted intake)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (Complex binding to polyvalent ions)	
Multivitamins (containing calcium, iron and magnesium) /Dolutegravir (fasted intake)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (Complex binding to polyvalent ions)	
Proton pump inhibitors		
Omeprazole	Dolutegravir ↔	No dosage adjustment necessary.
Corticosteroids		
Prednisone/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	No dose adjustment is necessary.
Antidiabetics		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ When co-administered with dolutegravir 50 mg QD: Metformin AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% When co-administered with dolutegravir 50 mg BID: Metformin AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	A dose adjustment of metformin should be considered when starting and stopping coadministration of Dovato with metformin, to maintain glycaemic control. In patients with moderate renal impairment a dose adjustment of metformin should be considered when coadministered with Dovato, because of the increased risk for lactic acidosis in patients with moderate renal impairment due to increased metformin concentration (section 4.4).
Herbal products		
St. John's wort/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes, a similar reduction in exposure as observed with	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with St. John's wort. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of

Sep 04 2019 11:54:55

	carbamazepine is expected).	the St. John's wort co-administration (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Oral contraceptives		
Ethinyl estradiol (EE) and Norgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Effect of dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% Effect of dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir had no pharmacodynamic effect on Luteinizing Hormone (LH), Follicle Stimulating Hormone (FSH) and progesterone. No dose adjustment of oral contraceptives is necessary when co-administered with Dovato.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential (WOCBP) should undergo pregnancy testing before initiation of Dovato. WOCBP who are taking Dovato should use effective contraception throughout treatment.

Pregnancy

The safety and efficacy of a dual regimen has not been studied in pregnancy.

Preliminary data from a surveillance study has suggested an increased incidence of neural tube defects (0.9%) in mothers exposed to dolutegravir (a component of Dovato) at the time of conception compared with mothers exposed to non-dolutegravir containing regimens (0.1%).

The incidence of neural tube defects in the general population ranges from 0.5-1 case per 1,000 live births (0.05-0.1%). As neural tube defects occur within the first 4 weeks of foetal development (at which time the neural tubes are sealed) this potential risk would concern women exposed to dolutegravir at the time of conception and in early pregnancy. Due to the potential risk of neural tube defects with dolutegravir, Dovato should not be used during the first trimester unless there is no alternative.

More than 1000 outcomes from second and third trimester exposure to dolutegravir in pregnant women indicate no evidence of increased risk of malformative and foeto/neonatal negative effects. However, as the mechanism by which dolutegravir may interfere in human pregnancy is unknown, the safety in use during the second and third trimester cannot be confirmed. Dovato should be used during pregnancy only if the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.

In animal reproductive toxicology studies with dolutegravir, no adverse development outcomes, including neural tube defects, were identified (see section 5.3). Dolutegravir was shown to cross the placenta in animals.

A large amount of data on the use of lamivudine in pregnant women (more than 3000 outcomes from first trimester) indicates no malformative toxicity.

Animal studies showed lamivudine may inhibit cellular DNA replication (see section 5.3). The clinical relevance of these findings is unknown.

Sep 04 2019 11:54:55

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

It is unknown whether dolutegravir is excreted in human milk. Available toxicological data in animals has shown excretion of dolutegravir in milk. In lactating rats that received a single oral dose of 50 mg/kg at 10 days postpartum, dolutegravir was detected in milk at concentrations typically higher than blood.

Based on more than 200 mother/child pairs treated for HIV, serum concentrations of lamivudine in breastfed infants of mothers treated for HIV are very low (< 4% of maternal serum concentrations) and progressively decrease to undetectable levels when breastfed infants reach 24 weeks of age. There are no data available on the safety of lamivudine when administered to babies less than three months old.

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Dovato has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Patients should be informed that dizziness and somnolence has been reported during treatment with dolutegravir. The clinical status of the patient and the adverse reaction profile of Dovato should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions are headache (3%), diarrhoea (2%), nausea (2%) and insomnia (2%).

The most severe adverse reaction reported with dolutegravir was a hypersensitivity reaction that included rash and severe liver effects (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions 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 (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2: Tabulated summary of adverse reactions to Dovato based on clinical study and post-marketing experience with Dovato and its individual components

Frequency	**Adverse reaction**
Blood and lymphatic systems disorders:	
Uncommon:	neutropenia, anaemia, thrombocytopenia

Sep 04 2019 11:54:55

Very rare:	pure red cell aplasia
Immune system disorders:	
Uncommon:	hypersensitivity (see section 4.4), immune reconstitution syndrome (see section 4.4)
Metabolism and nutrition disorders:	
Very rare:	lactic acidosis
Psychiatric disorders:	
Common:	depression, anxiety, insomnia, abnormal dreams
Uncommon	suicidal ideation*, suicide attempt* *particularly in patients with a pre-existing history of depression or psychiatric illness.
Nervous system disorders:	
Very common:	headache
Common:	dizziness, somnolence
Very rare:	peripheral neuropathy, paraesthesia
Gastrointestinal disorders:	
Very common:	nausea, diarrhoea
Common:	vomiting, flatulence, abdominal pain/ discomfort
Rare:	pancreatitis
Hepatobiliary disorders:	
Uncommon:	hepatitis
Rare	acute hepatic failure[1]
Skin and subcutaneous tissue disorders:	
Common:	rash, pruritus, alopecia
Rare:	angioedema
Musculoskeletal and connective tissue disorders:	
Common:	arthralgia, muscle disorders (including myalgia)
Rare:	rhabdomyolysis
General disorders and administration site conditions:	
Common:	fatigue
Investigations:	
Common:	creatine phosphokinase (CPK) elevations alanine aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST) elevations
Rare:	amylase elevations
[1] This adverse reaction was identified through post-marketing surveillance for dolutegravir in combination with other ARVs. The frequency category of rare was estimated based on post-marketing reports.	

Sep 04 2019 11:54:55

Description of selected adverse reactions

Changes in laboratory biochemistries
Dolutegravir has been associated with an increase in serum creatinine occuring in the first week of treatment when administered with other antiretroviral medicinal products. Increases in serum creatinine occurred within the first four weeks of treatment with dolutegravir plus lamivudine and remained stable through 48 weeks. In the pooled GEMINI studies a mean change from baseline of 10.3 µmol/L (range: -36.3 µmol/L to 55.7 µmol/L) was observed after 48 weeks of treatment. These changes are linked to the inhibiting effect of dolutegravir on renal tubular transporters of creatinine. The changes are not considered to be clinically relevant and do not reflect a change in glomerular filtration rate.

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

Metabolic parameters
Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy (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 response syndrome
In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease and autoimmune hepatitis) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).

Paediatric population

There are no clinical study data on the effects of Dovato 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 or lamivudine 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.

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 or lamivudine, apart from those listed as adverse reactions.

Sep 04 2019 11:54:55

There is no specific treatment for an overdose of Dovato. 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. 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: J05AR25

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.

Lamivudine, via its active metabolite 5'-triphosphates (TP) (an analogue for cytidine), inhibits reverse transcriptase of HIV-1 and HIV-2 through incorporation of the monophosphate form into the viral DNA chain, resulting in chain termination. Lamivudine triphosphate shows significantly less affinity for host cell DNA polymerases.

Pharmacodynamic effects

Antiviral activity in cell culture
Dolutegravir 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 active substance necessary to effect viral replication by 50% (IC_{50} - half maximal inhibitory concentration) varied according to virus and host cell type.

The IC_{50} 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 IC_{50}s 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 IC_{50} value was 0.2 nM (range 0.02-2.14). The mean IC_{50} for 3 HIV-2 isolates was 0.18 nM (range 0.09-0.61).

The median or mean IC_{50} values for lamivudine against lab-strains of HIV-1 ranged from 0.007 to 2.3 μM. The mean IC_{50} against lab-strains of HIV-2 (LAV2 and EHO) ranged from 0.16 to 0.51 μM for lamivudine. The IC_{50} values of lamivudine against HIV-1 subtypes (A-G) ranged from 0.001 to 0.170 μM, against Group O from 0.030 to 0.160 μM and against HIV-2 isolates from 0.002 to 0.120 μM 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 lamivudine (IC_{50} fold changes < 3.0. Group O isolates from antiviral naïve patients tested for lamivudine activity were highly sensitive.

Effect of human serum
In 100% human serum, the mean fold shift for dolutegravir activity was 75 fold, resulting in protein adjusted IC_{90} of 0.064 μg/mL. Lamivudine exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays low plasma protein binding (less than 36%).

Resistance

Sep 04 2019 11:54:55

Dovato is indicated in the absence of documented or suspected resistance to the integrase inhibitor class and to lamivudine (see section 4.1). For information around in vitro resistance, and cross resistance to other agents of the integrase- and NRTI class, please refer to the SmPCs of dolutegravir and lamivudine.

None of the six subjects in the dolutegravir plus lamivudine group or the four subjects in the dolutegravir plus tenofovir disoproxil/emtricitabine FDC group that met virological withdrawal criteria through Week 48 across the GEMINI-1 (204861) and GEMINI-2 (205543) studies had treatment emergent integrase inhibitor or NRTI class resistance.

In previously untreated patients receiving dolutegravir + 2 NRTIs in Phase IIb and Phase III, no development of resistance to the integrase inhibitor class, or to the NRTI class was seen (n=1118 follow-up of 48-96 weeks).

Effects on electrocardiogram

No relevant effects were seen with dolutegravir on the QTc interval, with doses exceeding the clinical dose by approximately three fold. A similar study was not conducted with lamivudine.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Dovato is supported by data from 2 identical 148-week, Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority controlled trials GEMINI-1 (204861) and GEMINI-2 (205543). A total of 1433 HIV-1 infected antiretroviral treatment-naïve adult subjects received treatment in the trials. Subjects were enrolled with a screening plasma HIV-1 RNA of 1000 c/mL to ≤500,000 c/mL. Subjects were randomised to a two-drug regimen of dolutegravir 50 mg plus lamivudine 300 mg once daily or dolutegravir 50 mg plus tenofovir disoproxil/emtricitabine 245/200 mg once daily. The primary efficacy endpoint for each GEMINI trial was the proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48 (Snapshot algorithm for the ITT-E population). Double blind therapy will continue up to week 96, followed by open label therapy up to week 148.

At baseline, in the pooled analysis, the median age of subjects was 33 years, 15% were female, 68% were white, 9% were CDC Stage 3 (AIDS), 20% had HIV-1 RNA >100,000 copies/mL, and 8% had CD4+ cell count less than 200 cells per mm^3; these characteristics were similar between studies and treatment arms.

At week 48, dolutegravir plus lamivudine was non-inferior to dolutegravir plus tenofovir disoproxil/emtricitabine FDC in GEMINI-1 and GEMINI-2 studies. This was supported by the pooled analysis, see Table 3.

Sep 04 2019 11:54:55

Table 3 Virologic Outcomes of Randomised Treatment at Week 48 (Snapshot algorithm)

	GEMINI-1 and GEMINI-2 Pooled Data*	
	DTG + 3TC N=716	**DTG + TDF/FTC N=717**
HIV-1 RNA <50 copies/mL	91%	93%
Treatment Difference† (95% confidence intervals)	-1.7 (-4.4, 1.1)	
Virologic non response	3%	2%
Reasons		
Data in window and ≥50 copies/mL	1%	<1%
Discontinued for lack of efficacy	<1%	<1%
Discontinued for other reasons and ≥50 copies/mL	<1%	<1%
Change in ART	<1%	<1%
No virologic data at Week 48 window	6%	5%
Reasons		
Discontinued study due to adverse event or death	1%	2%
Discontinued study for other reasons	4%	3%
Missing data during window but on study	<1%	0%
HIV-1 RNA <50 copies/mL by baseline covariates		
	n/N (%)	n/N (%)
Baseline Plasma Viral Load (copies/mL)		
≤100,000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
>100,000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
Baseline CD4+ (cells/ mm^3)		
≤200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
>200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
Gender		
Male	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Female	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Race		
White	447 / 480 (93%)	471 / 497 (95%)
African-American/African Heritage/Other	208 / 236 (88%)	198 / 220 (90%)
Age (years)		
<50	597 / 651 (92%)	597 / 637 (94%)
≥50	58 / 65 (89%)	72 / 80 (90%)

* The results of the pooled analysis are in line with those of the individual studies, for which the primary endpoint (difference in proportion <50 copies/mL plasma HIV-1 RNA at Week 48 based on the Snapshot algorithm for dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil /emtricitabine FDC) was met. The adjusted difference was -2.6 (95% CI: -6.7; 1.5) for GEMINI-1 and -0.7 (95% CI: -4.3; 2.9) for GEMINI-2 with a prespecified non-inferiority margin of 10%.

† Based on CMH-stratified analysis adjusting for the following baseline stratification factors: Plasma HIV-1 RNA (≤100,000 c/mL vs. >100,000 c/mL) and CD4+ cell count (≤200 cells/mm^3 vs. >200 cells/mm^3). Pooled analysis also stratified by study. Assessed using a non-inferiority margin of 10%.

N = Number of subjects in each treatment group

Paediatric population

The efficacy of Dovato, or the dual combination of dolutegravir plus lamivudine (as single entities) has not been studied in children or adolescents.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Dovato in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of HIV infection.

5.2 Pharmacokinetic properties

Sep 04 2019 11:54:55

When administered in fasted state, bioequivalence regarding C_{max} was achieved for dolutegravir, when comparing Dovato to dolutegravir 50 mg co-administered with lamivudine 300 mg. Dolutegravir AUC_{0-t} was 16% higher for Dovato than for dolutegravir 50 mg co-administered with lamivudine 300 mg. This increase is not considered clinically relevant.

When administered in fasted state, bioequivalence was achieved for lamivudine AUC, when comparing Dovato to lamivudine 300 mg co-administered with dolutegravir 50 mg. Lamivudine C_{max} for Dovato was 32% higher than lamivudine 300 mg co-administered with dolutegravir 50 mg. The higher lamivudine C_{max}, is not considered clinically relevant.

Absorption

Dolutegravir and lamivudine are rapidly absorbed following oral administration. The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established. The absolute bioavailability of oral lamivudine in adults is approximately 80-85%. For Dovato, the median time to maximal plasma concentration (t_{max}) is 2.5 hours for dolutegravir and 1.0 hour for lamivudine, when dosed under fasted conditions.

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) µg.h/mL, C_{max} = 3.67 (20) µg/mL, and C_{min} = 1.11 (46) µg/mL. Following multiple-dose oral administration of lamivudine 300 mg once daily for seven days, the mean (CV) steady-state C_{max} is 2.04 µg/mL (26%) and the mean (CV) $AUC_{(0-24)}$ is 8.87 µg.h/mL (21%).

Administration of a single Dovato tablet with a high fat meal increased dolutegravir $AUC_{(0-\infty)}$ and C_{max} by 33% and 21%, respectively, and decreased the lamivudine C_{max} by 30% compared to fasted conditions. The lamivudine $AUC_{(0-\infty)}$ was not affected by a high fat meal. These changes are not clinically significant. Dovato may be administered with or without food.

Distribution

The apparent volume of distribution of dolutegravir (Vd/F) is 17-20 L. Intravenous studies with lamivudine showed that the mean apparent volume of distribution is 1.3 L/kg.

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. Lamivudine exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays limited plasma protein binding *in vitro* (< 16%- 36% to serum albumin).

Dolutegravir 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 IC_{50}). 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

Sep 04 2019 11:54:55

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).

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%).

Drug interactions

In vitro, dolutegravir demonstrated no direct, or weak inhibition (IC_{50}>50 μM) of the enzymes cytochrome P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 or UGT2B7, or the transporters Pgp, BCRP, BSEP, organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multidrug resistance-associated protein (MRP) 2 or MRP4. *In vitro*, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Based on this data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of major enzymes or transporters (see section 4.5).

In vitro, dolutegravir was not a substrate of human OATP 1B1, OATP 1B3 or OCT 1.

In vitro, lamivudine did not inhibit or induce CYP enzymes (such as CYP3A4, CYP2C9 or CYP2D6) and demonstrated no or weak inhibition of OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 or MATE2-K. Lamivudine is therefore not expected to affect the plasma concentrations of medicinal products that are substrates of these enzymes or transporters.

Lamivudine was not significantly metabolised by CYP enzymes.

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 observed lamivudine half-life of elimination is 18 to 19 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 $\log_{10}$ at day 11 for 50 mg dose. This antiviral response was maintained for 3 to 4 days after the last dose in the 50 mg group.

Special patient populations

Children
The pharmacokinetics of dolutegravir in 10 antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adolescents (12 to 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.

Sep 04 2019 11:54:55

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

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

Renal impairment
Pharmacokinetic data have been obtained for dolutegravir and lamivudine 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.

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

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

Hepatic impairment
Pharmacokinetic data has been obtained for dolutegravir 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.

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

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 clinical studies where dolutegravir or lamivudine was administered to adults in combination with other ARVs revealed no clinically relevant effect of gender on the exposure of dolutegravir or lamivudine. There is no evidence that a dose adjustment of dolutegravir or lamivudine would be required based on the effects of gender on PK parameters.

Race
Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from clinical studies where dolutegravir was administered to adults in combination with other ARVs 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

Sep 04 2019 11:54:55

a dose adjustment of dolutegravir 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 and lamivudine in animals.

Carcinogenesis and mutagenesis

Dolutegravir was not mutagenic or clastogenic using *in vitro* tests in bacteria and cultured mammalian cells, and an *in viv*o rodent micronucleus assay. Lamivudine was not mutagenic in bacterial tests, but consistent with other nucleoside analogues, inhibits cellular DNA replication in *in vitro* mammalian tests such as the mouse lymphoma assay. The results from two in vivo rat micronucleus tests with lamivudine were negative. Lamivudine has not shown any genotoxic activity in the *in vivo* studies.

The carcinogenic potential of a combination of dolutegravir 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.

Reproductive toxicology studies

In reproductive toxicity studies in animals, dolutegravir and lamivudine 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 (37.2 times the 50 mg human clinical exposure, based on AUC following single dose in the fasted state). 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 (0.55 times the 50 mg human clinical exposure, based on AUC following single dose in the fasted state). In rabbits, maternal toxicity (decreased food consumption, scant/no faeces/urine, suppressed body weight gain) was observed at 1000 mg/kg (0.55 times the 50 mg human clinical exposure, based on AUC following single dose in the fasted state).

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.

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

Repeated 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 28.5 and 1.1 times the 50 mg human clinical exposure following single dose in the fasted state based on AUC, respectively. Because gastrointestinal (GI) intolerance is considered to be due to local active substance administration, mg/kg or mg/m^2 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/m^2 equivalent dose for a total daily clinical dose of 50 mg.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

Sep 04 2019 11:54:55

6.1 List of excipients

Tablet core

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

Tablet coating

Hypromellose (E464)
Macrogol
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Opaque, white HDPE (high density polyethylene) bottles closed with child resistant polypropylene closures, with a polyethylene faced induction heat seal liner. Each pack consists of one bottle containing 30 film-coated tablets.

Multipacks containing 90 (3 packs of 30) film-coated tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1370/001
EU/1/19/1370/002

Sep 04 2019 11:54:55

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

Sep 04 2019 11:54:55

ANNEX II

A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

Sep 04 2019 11:54:55

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

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

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

An updated RMP should be submitted:

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

Sep 04 2019 11:54:55

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

Sep 04 2019 11:54:55

A. LABELLING

Sep 04 2019 11:54:55

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (INDIVIDUAL PACKS ONLY)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Dovato 50 mg/300 mg film-coated tablets
dolutegravir/lamivudine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir and 300 mg lamivudine.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sep 04 2019 11:54:55

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1370/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

dovato

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (MULTIPACKS ONLY – WITH BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Dovato 50 mg/300 mg film-coated tablets
dolutegravir/lamivudine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir and 300 mg lamivudine.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Multipack: 90 (3 packs of 30) tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sep 04 2019 11:54:55

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1370/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

dovato

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON (WITHOUT BLUE BOX – COMPONENT OF MULTIPACK)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Dovato 50 mg/300 mg film-coated tablets
dolutegravir/lamivudine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir and 300 mg lamivudine.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 tablets. Component of a multipack, can't be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sep 04 2019 11:54:55

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1370/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

dovato

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Sep 04 2019 11:54:55

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Dovato 50 mg/300 mg tablets
dolutegravir/lamivudine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir and 300 mg lamivudine.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Sep 04 2019 11:54:55

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

ViiV Healthcare BV

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1370/001
EU/1/19/1370/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Sep 04 2019 11:54:55

B. PACKAGE LEAFLET

Sep 04 2019 11:54:55

Package leaflet: Information for the patient

Dovato 50 mg/300 mg film-coated tablets
dolutegravir/lamivudine

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

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

What is in this leaflet

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

1. What Dovato is and what it is used for

Dovato is a medicine that contains two active ingredients used to treat human immunodeficiency virus (HIV) infection: dolutegravir and lamivudine. Dolutegravir belongs to a group of anti-retroviral medicines called *integrase inhibitors* (INIs), and lamivudine belongs to a group of anti-retroviral medicines called *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors* (NRTIs).

Dovato is used to treat HIV in adults and adolescents over 12 years old who weigh at least 40 kg.

Dovato does not cure HIV infection; it keeps the amount of virus in your body at a low level. This helps maintain the number of CD4 cells in your blood. CD4 cells are a type of white blood cells that are important in helping your body to fight infection.

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

2. What you need to know before you take Dovato

Do not take Dovato:
- if you are **allergic** (*hypersensitive*) to dolutegravir or lamivudine or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

→ If you think this applies to you, **tell your doctor**.

Warnings and precautions
Some people taking Dovato or other combination treatments for HIV are more at risk of serious side effects than others. You need to be aware of the extra risks:

Sep 04 2019 11:54:55

- if you have moderate or severe liver disease
- if you have ever had liver disease, including hepatitis B or C (if you have hepatitis B infection, don't stop Dovato without your doctor's advice, as your hepatitis may come back)
- if you have a kidney problem.

→ **Talk to your doctor before using Dovato** if any of these apply to you. You may need extra check-ups, including blood tests, while you're taking your medicine. See section 4 for more information.

Allergic reactions

Dovato contains dolutegravir. Dolutegravir can cause a serious allergic reaction known as a *hypersensitivity reaction*. You need to know about important signs and symptoms to look out for while you're taking Dovato.

→ **Read the information** 'Allergic reactions' in section 4 of this leaflet.

Look out for important symptoms

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

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

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

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

Protect other people

HIV infection is spread by sexual contact with someone who has the infection or by transfer of infected blood (for example, by sharing injection needles). You can still pass on HIV when taking this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your doctor the precautions needed to avoid infecting other people.

Children

This medicine is not for use in children under 12 years of age, because it has not been studied in these patients.

Other medicines and Dovato

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

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

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

- metformin, to treat **diabetes**
- medicines called **antacids**, to treat **indigestion** and **heartburn. Do not take an antacid** during the 6 hours before you take Dovato, or for at least 2 hours after you take it (see also section 3, 'How to take Dovato')
- supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium. **If you take Dovato with food,** you can take supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium at the same time as Dovato. **If you do not take Dovato with food, do not take a supplement or multivitamin containing calcium, iron or magnesium** during the 6 hours before you take Dovato, or for at least 2 hours after you take it (see also section 3, 'How to take Dovato')
- emtricitabine, etravirine, efavirenz, nevirapine or tipranavir/ritonavir, to treat **HIV infection**
- medicines (usually liquids) containing sorbitol and other sugar alcohols (such as xylitol, mannitol, lactitol or maltitol), if taken regularly
- cladribine, to treat **leukaemia** or **multiple sclerosis**
- rifampicin, to treat tuberculosis (TB) and other **bacterial infections**
- phenytoin and phenobarbital, to treat **epilepsy**
- oxcarbazepine and carbamazepine, to treat **epilepsy** or **bipolar disorder**
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), a herbal remedy to treat **depression.**

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

Sep 04 2019 11:54:55

Pregnancy
If you are pregnant, think you may be pregnant, or if you are planning to have a baby:
→ **Ask your doctor** for advice before taking this medicine.

Taking Dovato at the time of becoming pregnant or during the first twelve weeks of pregnancy, may increase the risk of a birth defect, called neural tube defect, such as spina bifida (malformed spinal cord).

If you could get pregnant while taking Dovato, you need to use a reliable method of barrier contraception (for example, a condom) with other methods of contraception including oral contraceptive (the pill) or other hormonal contraceptives (for example, implants or injections), to prevent pregnancy.

Tell your doctor immediately if you become pregnant or are planning to become pregnant. Your doctor will review your treatment. Do not stop taking Dovato without consulting your doctor, as this may harm you and your unborn child. If you have taken Dovato during your pregnancy, your doctor may request regular blood tests and other diagnostic tests to monitor the development of your child.

Breast-feeding
Women who are HIV-positive must not breast feed because HIV infection can be passed on to the baby in breast milk.

A small amount of the ingredients in Dovato can also pass into your breast milk.

If you are breast-feeding, or thinking about breast-feeding:
→ **Talk to your doctor immediately.**

Driving and using machines
Dovato can make you dizzy, and have other side effects that make you less alert.
→ Don't drive or operate machinery unless you are sure you're not affected.

3. How to take Dovato

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

- The recommended dose of Dovato is **one tablet once a day.**

Swallow the tablet with some liquid. Dovato can be taken with or without food.

Use in adolescents
Adolescents aged between 12 and 17 years and weighing at least 40 kg can take the adult dose of one tablet once a day.

Antacid medicines
Antacids, to treat indigestion and heartburn, can stop Dovato being absorbed into your body and make it less effective.
Do not take an antacid during the 6 hours before you take Dovato, or for at least 2 hours after you take it.
You can take other acid-lowering medicines like ranitidine and omeprazole at the same time as Dovato.
→ Talk to your doctor for further advice on taking acid-lowering medicines with Dovato.

Supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium
Supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium can stop Dovato being absorbed into your body and make it less effective.
If you take Dovato with food, you can take supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium at the same time as Dovato. If you do not take Dovato with food, do not take a supplement or

Sep 04 2019 11:54:55

multivitamin containing calcium, iron or magnesium during the 6 hours before you take Dovato, or for at least 2 hours after you take it.

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

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

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

→**Do not take a double dose** to make up for a forgotten dose.

Don't stop taking Dovato without advice from your doctor
Take Dovato for as long as your doctor recommends. Don't stop unless your doctor tells you to. Stopping Dovato can affect your health and how future treatment works.

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

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them, **so it is very important to talk to your doctor about any changes in your health**.

Allergic reactions
Dovato contains dolutegravir. Dolutegravir can cause a serious allergic reaction known as a *hypersensitivity reaction*. This is an uncommon reaction (may affect up to 1 in 100 people) in people taking dolutegravir. If you get any of the following symptoms:

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

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

Very common side effects
These may affect **more than 1 in 10** people:

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

Common side effects
These may affect **up to 1 in 10** people:

- depression (feelings of deep sadness and unworthiness)
- rash
- itching (*pruritus*)
- being sick (*vomiting*)
- stomach (*abdominal*) pain or discomfort
- wind (*flatulence*)
- dizziness
- feeling drowsy
- difficulty sleeping (*insomnia*)
- abnormal dreams

Sep 04 2019 11:54:55

- lack of energy (*fatigue*)
- hair loss
- anxiety
- joint pain
- muscle pain.

Common side effects that may show up in blood tests are:
- increase in the level of liver enzymes (*aminotransferases*)
- increase in the level of enzymes produced in the muscles (*creatine phosphokinase*).

Uncommon side effects
These may affect **up to 1 in 100** people:
- inflammation of the liver (*hepatitis*)
- suicidal attempt (particularly in patients who have had depression or mental health problems before)
- suicidal thoughts (particularly in patients who have had depression or mental health problems before).

Uncommon side effects that may show up in blood tests are:
- a decreased number of cells involved in blood clotting (*thrombocytopenia*)
- a low red blood cell count (*anaemia*) or low white blood cell count (*neutropenia*).

Rare side effects
These may affect **up to 1 in 1000** people:
- liver failure (signs may include yellowing of the skin and the whites of the eyes or unusually dark urine)
- swelling, sometimes of the face or mouth (*angioedema*), causing difficulty in breathing
- inflammation of the pancreas (*pancreatitis*)
- breakdown of muscle tissue.

Rare side effects that may show up in blood tests are:
- increase in an enzyme called *amylase*.

Very rare side effects
These may affect **up to 1 in 10,000** people:
- lactic acidosis (excess lactic acid in the blood)
- numbness, tingly feelings in the skin (pins and needles)
- sensation of weakness in the limbs.

Very rare side effects that may show up in blood tests are:
- a failure of the bone marrow to produce new red blood cells (*pure red cell aplasia*).

Other possible side effects

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

Symptoms of infection and inflammation

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

Sep 04 2019 11:54:55

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

- headache
- stomach ache
- difficulty breathing.

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

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

If you get any symptoms of infection or if you notice any of the symptoms above:
→ **Tell your doctor immediately**. Don't take other medicines for the infection without your doctor's advice.

Joint pain, stiffness and bone problems

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

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

Signs of osteonecrosis include:

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

If you notice any of these symptoms:
→ **Tell your doctor.**

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

5. How to store Dovato

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

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and bottle after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

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

6. Contents of the pack and other information

What Dovato contains

Sep 04 2019 11:54:55

- The active substances are dolutegravir and lamivudine. Each tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir and 300 mg lamivudine.
- The other ingredients are microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, mannitol (E421), povidone (K29/32), sodium stearyl fumarate, hypromellose (E464), macrogol, titanium dioxide (E171).
- This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

What Dovato looks like and contents of the pack

Dovato film-coated tablets are oval, biconvex, white tablets debossed with 'SV 137' on one face.

The film-coated tablets are provided in bottles closed with child-resistant closures.

Each bottle contains 30 film-coated tablets.

Multipacks containing 90 film-coated tablets (3 packs of 30 film-coated tablets) are also available.

Not all pack sizes may be available in your country.

Marketing Authorisation Holder
ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Netherlands

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

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

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

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

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

Deutschland

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

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

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta
GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

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

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

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 16051 999

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

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

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

This leaflet was last revised in {**month YYYY**}.

Sep 04 2019 11:54:55

Other sources of information

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

Sep 04 2019 11:54:55

▼本剤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全ての事象を報告することが求められる。副作用を報告する方法については、4.8 項参照。

1. 医薬品の名称

ドウベイト 50 mg/300 mg フィルムコーティング錠

2. 組成・性状

フィルムコーティング錠 1 錠にドルテグラビル 50 mg 相当量のドルテグラビルナトリウム及びラミブジン 300 mg を含有する。

添加剤については 6.1 参照。

3. 性状・剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）。

約 18.5 x 9.5 mm の楕円形、両凸、白色のフィルムコーティング錠で、片面に「SV 137」と型押しされている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

本剤は、ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染の 12 歳以上、体重 40 kg 以上の成人患者及び青年患者の治療において、インテグラーゼ阻害薬クラス、又はラミブジンに対する既知の耐性又は耐性疑いのない場合に適応である（5.1 項参照）。

4.2 用量・用法

本剤は、HIV 感染症の管理に十分な経験を持つ医師が処方すること。

用法・用量

成人及び青年（12 歳以上で体重 40 kg 以上）

成人及び青年患者における本剤の推奨用量は、1 日 1 回 1 錠 50mg/300mg である。

ドルテグラビルの個別処方は、薬物相互作用のため用量調節が必要な場合に適応となる（例えば、リファンピシン、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セント・ジョーンズ・ワート、エトラビリン（ブーストしたプロテアーゼ阻害剤との併用なし）、エファビレンツ、ネビラピン、チプラナビル／リトナビル、4.4 及び 4.5 項参照）。該当する場合、医師はドルテグラビルの個別の製品情報を参照すること。

服用を忘れた場合
患者が本剤の 1 回量を飲み忘れた場合、次回服用まで 4 時間以上あるならば、できるだけ速やかに服

用する。次回服用まで 4 時間未満の場合は、飲み忘れた分は飲まずに、次回の分を通常の時間に服用する。

高齢者
65 歳以上の患者における本剤の使用に関するデータは限られている。用量調節は必要ない（5.2 項参照）。

腎機能障害
本剤はクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者への使用は推奨されない（5.2 項参照）。軽度の腎機能障害を有する患者に対して、用量調節は必要ない。

肝機能障害
軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh グレード A 又は B）を有する患者に対して、用量調節は必要はない。重度の肝機能障害（Child-Pugh グレード C）を有する患者のデータは存在しないため、慎重に投与すること（5.2 項参照）。

小児への投与
12 歳未満又は 40kg 未満の小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。データはない。

投与方法

経口投与
本剤は食事と一緒に又は食事なしで服用できる（5.2 項参照）。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載された添加剤に対する過敏症。

4.4 警告及び使用上の注意

HIV の感染
抗レトロウイルス療法による有効なウイルス抑制は、性感染リスクを大幅に低下させることが示されているが、残存リスクを完全に排除することはできない。国のガイドラインに従って感染予防に注意を払う必要がある。

過敏症反応
ドルテグラビルの過敏症反応が複数例報告されており、特徴的な症状は発疹や全身症状であり、重度の肝臓の反応等の臓器機能障害の報告もある。過敏症反応の徴候や症状（重度の発疹又は肝酵素増加を伴う発疹、発熱、全身倦怠、疲労、筋肉痛又は関節痛、水疱、口腔病変、結膜炎、顔面浮腫、好酸球増加症、血管浮腫を含むがこれらに限定されない）が発現した場合には、本剤とその他の被疑薬を直ちに中止する。肝酵素アミノトランスフェラーゼ及びビリルビン等の臨床状態をモニタリングする。過敏症反応の発症後に、本剤又はその他の疑われる有効成分の投与中止が遅れると、生命を脅かすアレルギー反応を引き起こすおそれがある。

体重及び代謝パラメータ
抗レトロウイルス療法中に、体重、血中脂質及び血中ブドウ糖が増加する可能性がある。このような変化は疾病コントロール及び生活習慣に一部関連することがある。体重増加については、特定の治療に関連するという有力なエビデンスはないが、血中脂質の増加については、治療効果のエビデンスがある場合がある。血中脂質及び血中ブドウ糖のモニタリングについては、確立された HIV 治療ガイドラインがある。脂質障害は臨床的に適切に管理すること。

肝疾患

慢性のB型又はC型肝炎の患者が抗レトロウイルス療法を多剤併用する場合は、死に至る可能性がある重大な肝副作用リスクが増大する。同時にB型又はC型肝炎の抗ウイルス治療を行う場合、それらの医薬品の関連する製品情報も参照すること。

本剤は、B型肝炎に対して有効なラミブジンを含有する。ドルテグラビルにはそのような効果はない。ラミブジン単独療法はB型肝炎への耐性発現リスクが高いため、一般にB型肝炎の十分な治療とは考えられていない。したがって、B型肝炎の重複感染患者に本剤を使用する場合、一般に追加の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。

B型肝炎ウイルスの重複感染患者で本剤を中止する場合、ラミブジンの中止が肝炎の急性増悪を招く可能性があるため、肝機能検査とHBV複製のマーカーの両方を定期的にモニタリングすることが推奨される。

既に慢性活動性肝炎などの肝機能障害を有する患者は、多剤併用抗レトロウイルス療法中に肝機能異常の頻度が増すため、標準的な診療に準じてモニタリングする必要がある。患者に肝疾患の増悪の所見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。

免疫再構築症候群

多剤併用抗レトロウイルス療法（CART）の開始時に重度の免疫不全を有するHIV感染症患者において、無症候性あるいは残存していた日和見病原体に対する炎症反応が発現し、重篤な臨床症状又は症状の増悪を引き起こすことがある。一般に、そのような反応はCART開始から最初の数週間又は数カ月以内に観察されている。例として、サイトメガロウイルス性網膜炎、全身性及び／又は限局性マイコバクテリア感染、*ニューモシスチス・イロベチイ*肺炎（しばしばPCPと呼ばれる）が挙げられる。炎症症状を評価し、必要に応じて治療すること。また、免疫が再活性化する際に発現する自己免疫障害（グレーブス病や自己免疫性肝炎など）も報告されている。発現までの期間は様々であり、治療開始から数カ月後に発現することもある。

一部のB型肝炎及び／又はC型肝炎の重複感染患者で、ドルテグラビルの投与開始時に免疫再構築症候群とともに肝機能検査値上昇が認められた。B型肝炎及び／又はC型肝炎の重複感染患者では、肝機能検査値のモニタリングが推奨される。（本項の「肝疾患」及び4.8項参照）。

子宮内（*in utero*）曝露後の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類似体は、程度の差はあるものの、ミトコンドリアの機能に影響を及ぼす可能性がある。最も顕著な影響を及ぼすのはスタブジン、ジダノシン及びジドブジンである。子宮内（*in utero*）及び／又は出生後にヌクレオシド類似体に曝露されたHIV陰性の乳児で、ミトコンドリア機能障害の報告がある。これは主にジドブジンを含有するレジメンの投与に関連している。報告されている主な副作用は、血液疾患（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）などである。これらの反応は一過性であることが多い。まれに遅発性の神経障害が報告されている（筋緊張亢進、痙攣、異常行動）。この種の神経障害が一過性か永久的かは現時点では不明である。子宮内でヌクレオシド及びヌクレオチド類似体に曝露し、原因不明の重度の臨床所見、特に神経学的所見を呈する小児では、これらの知見を考慮する必要がある。これらの知見は、HIVの垂直感染を防ぐために妊婦に抗レトロウイルス療法を実施するという現行の国の勧告に影響を及ぼさない。

骨壊死

原因は多因子性（副腎皮質ステロイド剤の使用、ビスホスホネート系薬剤、飲酒、重度の免疫抑制、高いボディ・マス・インデックスなど）と考えられているものの、進行したHIV患者や、多剤併用抗レトロウイルス療法（CART）を長期間受けた患者において骨壊死の症例が報告されている。関節痛や疼痛、関節硬直や運動困難などが現れた患者には、医師の診察を受けるよう助言すること。

日和見感染

ドルテグラビル、ラミブジン又はその他の抗レトロウイルス療法はHIV感染を治すものではないこと、日和見感染症やその他のHIV感染の合併症を発症する可能性は依然としてあることを患者に説明すること。したがって、HIV関連疾患の治療経験のある医師による慎重な患者の臨床観察が必要である。

薬物相互作用
ドルテグラビルの推奨用量は、リファンピシン、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セント・ジョーンズ・ワート、エトラビリン（ブーストしたプロテアーゼ阻害剤との併用なし）、エファビレンツ、ネビラピン、又はチプラナビル／リトナビルとの併用投与時に、50 mg を 1 日 2 回である（4.5 項参照）。

本剤と多価カチオン含有制酸剤を同時に投与しないこと。多価カチオン含有制酸剤は、本剤の投与後 2 時間以上又は投与前 6 時間以上、間隔をあけて投与することが推奨される（4.5 項参照）。

食事と一緒に投与する場合、本剤をカルシウム、鉄又はマグネシウムを含むサプリメント又はマルチビタミンと同時に投与することができる。本剤を空腹時に投与する場合、カルシウム、鉄又はマグネシウムを含むサプリメント又はマルチビタミンは、本剤の投与後 2 時間以上又は投与前 6 時間以上、間隔をあけて投与することが推奨される（4.5 項参照）。

ドルテグラビルはメトホルミン濃度を上昇させる。本剤とメトホルミンの併用投与を開始又は停止する際には、血糖コントロールを維持するために、メトホルミンの用量調節を検討する（4.5 項参照）。メトホルミンは腎臓から排泄されるため、本剤と併用する場合には腎機能をモニタリングすることが重要である。この併用により、中等度の腎機能障害（ステージ 3a、クレアチニンクリアランス 45～59 mL/min）を有する患者において乳酸アシドーシスのリスクが上昇するため、慎重に進めることが推奨される。メトホルミンの減量も検討すること。

本剤とクラドリビンの併用は推奨されない（4.5 項参照）。

本剤は、薬物相互作用によりドルテグラビルの用量調節が必要な場合を除いて、ドルテグラビル又はラミブジンを含有する他の医薬品と併用しないこと（4.5 項参照）。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

本剤を用いた薬物相互作用の試験は実施していない。本剤はドルテグラビル及びラミブジンを含有するため、個々の薬剤で特定された相互作用は本剤にも関連する。ドルテグラビルとラミブジンの間では臨床的に重大な薬物相互作用を示さないと推察される。

ドルテグラビルとラミブジンの薬物動態に対する他の医薬品の影響

ドルテグラビルは、主にウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1 による代謝を通じて排泄される。ドルテグラビルは、UGT1A3、UGT1A9、CYP3A4、P-糖タンパク質（P-gp）、Breast Cancer Resistance Protein（BCRP）の基質でもある。したがって、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9、CYP3A4、及び／又は P-gp を阻害するその他の薬物と本剤との併用は、ドルテグラビルの血漿中濃度を上昇させる。これらの酵素又はトランスポーターを誘導する薬物はドルテグラビルの血漿中濃度を低下させ、ドルテグラビルの治療効果を減弱させる。

ドルテグラビルの吸収は、特定の金属カチオン含有の制酸性物質やサプリメントによって低下する（表 1 参照）。

ラミブジンは腎臓から排泄される。ラミブジンの尿中への能動的な腎排泄は、有機カチオントランスポーター（OCT）2 及び multidrug and toxin extrusion トランスポーター（MATE1 及び MATE2-K）によって誘導される。トリメトプリム（これらのトランスポーターの阻害剤）はラミブジンの血漿中濃度を上昇させる作用を示した。ただし、その上昇は臨床的に意味があるものではなかった（表 1 参照）。ドルテグラビルは、OCT2 及び MATE1 阻害剤である。しかし、試験間の解析によると、ラミブジン濃度はドルテグラビルとの併用の有無を問わず同等であり、ドルテグラビルは *in vivo* でラミブジン曝露に、関連した影響を及ぼさないことが示されている。ラミブジンは肝取り込みトランスポーターOCT1 の基質でもある。肝排泄がラミブジンのクリアランスにおいて果たす役割は大きくないため、OCT1 阻害による薬物相互作用の臨床的有意性は低いと考えられる。

ラミブジンは *in vitro* で BCRP 及び P-gp の基質であるが、その絶対的バイオアベイラビリティが高いことから（5.2 項参照）、これらの排出トランスポーターの阻害剤がラミブジン濃度に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。

ドルテグラビルとラミブジンが他の医薬品の薬物動態に及ぼす影響

in vivo において、ドルテグラビルは CYP3A4 のプローブであるミダゾラムに影響を及ぼさなかった。*in vivo* 及び／又は *in vitro* データに基づいて、ドルテグラビルは CYP3A4、CYP2C9、及び P-gp などの主要な酵素又は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さないと考えられる（詳細は 5.2 項参照）。

in vitro で、ドルテグラビルは腎臓トランスポーターの OCT2 及び MATE1 を阻害した。*in vivo* で、クレアチニンクリアランスの 10～14%の低下（排泄率は OCT2 及び MATE-1 トランスポーターに依存する）が患者に認められた。*in vivo* で、ドルテグラビルは排泄が OCT2 又は MATE-1 に依存する医薬品の血漿中濃度を上昇させる可能性が見られた（例えばメトホルミン）（表 1 及び 4.3 項参照）。

in vitro で、ドルテグラビルは腎臓取り込み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 基質であるテノホビルの *in vivo* の薬物動態に影響を及ぼさないことから、OAT1 を *in vivo* で阻害する可能性は低い。OAT3 の阻害について、*in vivo* での試験は行われていない。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上昇させる。

in vitro で、ラミブジンは OCT1 及び OCT2 を阻害した。臨床上の転帰は不明である。

特定の抗レトロウイルス剤と非抗レトロウイルス剤との確認された相互作用及び理論的な相互作用を表 1 に要約する。

相互作用表
ドルテグラビル、ラミブジン、及び併用投与される医薬品の相互作用を表 1 にまとめる（上昇を「↑」、低下を「↓」、不変を「↔」、濃度時間曲線下面積を「AUC」、最高血中濃度を「C_{max}」とした）。この一覧は全てを網羅しているのではなく、そのクラスを代表しているものである。

表 1：薬物相互作用

薬剤名（治療領域別）	**相互作用の幾何平均の変化（%）**	**併用投与に関する推奨事項**
抗レトロウイルス剤		
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤		
エトラビリン（ブーストしたプロテアーゼ阻害剤と併用投与しない）／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（ブーストしたプロテアーゼ阻害剤と併用投与しない）は血漿中のドルテグラビル濃度を低下させた。ブーストしたプロテアーゼ阻害薬と併用投与しないエトラビリン使用患者に対するドルテグラビルの推奨用量は 50 mg を 1 日 2 回である。本剤は固定用量の錠剤であるため、ブーストしたプロテアーゼ阻害薬と併用投与しない場合のエトラビリンの持続時間である本剤投与から約 12 時間後に、追加でドルテグラビル 50 mg の錠剤を投与する（この用量調節にはドルテグラビル単独の製剤が使用できる。4.2 項参照）。
ロピナビル＋リトナビル＋エトラビリン／ドルテグラビル	ドルテグラビル↔ AUC↑11% C_{max}↑7%	用量調節は必要ない。

	Cτ ↑ 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+エトラビリン/ドルテグラビル	ドルテグラビル ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% ダルナビル ↔ リトナビル ↔ エトラビリン ↔	用量調節は必要ない。
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 ↔（ヒストリカルコントロール） （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、ドルテグラビルの推奨用量は 50 mg を 1 日 2 回である。本剤は固定用量の錠剤であるため、エファビレンツの併用投与の持続時間である本剤投与から約 12 時間後に、追加でドルテグラビル 50 mg の錠剤を投与する（この用量調節にはドルテグラビル単独の製剤が使用できる。4.2 項参照）。
ネビラピン／ドルテグラビル	ドルテグラビル ↓ （試験は実施されていない。誘導による、エファビレンツで観察されるものと同様の曝露の低下が推察される。）	ネビラピンと併用投与する場合、ドルテグラビルの推奨用量は 50 mg を 1 日 2 回である。本剤は固定用量の錠剤であるため、ネビラピンの併用投与の持続時間である本剤投与から約 12 時間後に、追加でドルテグラビル 50 mg の錠剤を投与する（この用量調節にはドルテグラビル単独の製剤が使用できる。4.2 項参照）。
リルピビリン／ドルテグラビル	ドルテグラビル ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% リルピビリン ↔	用量調節は必要ない。
ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）		
テノホビル　ジソプロキシル エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、テノホビルアラフェナミド、ジドブジン	ドルテグラビル ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% テノホビル ↔ 相互作用の試験は実施されていない。	本剤をテノホビル、ジダノシン、スタブジン又はジドブジンと併用する場合、用量調節は必要ない。 本剤とエムトリシタビンを含有する製剤との併用は推奨されない。その理由は、ラミブジン（本剤に含む）とエムトリシタビンはいずれもシチジン類似体であるため（細胞内で相互作用のリスクがあるため）である（4.4 項参照）。
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 ↔（ヒストリカルコントロール）	用量調節は必要ない。

	（UGT1A1 及び CYP3A 酵素の阻害）	
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% アタザナビル ↔ リトナビル ↔	用量調節は必要ない。
チプラナビル＋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% チプラナビル ↔ リトナビル ↔ （UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導）	チプラナビル／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 を 1 日 2 回である。本剤は固定用量の錠剤であるため、チプラナビル／リトナビルの併用投与の持続時間である本剤投与から約 12 時間後に、追加でドルテグラビル 50 mg の錠剤を投与する（この用量調節にはドルテグラビル単独の製剤が使用できる。4.2 項参照）。
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 ↔ （UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導）	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、限定的なデータでは、第 III 相試験で有効性が低下する結果とならなかった。用量調節は必要ない。
ロピナビル+リトナビル/ドルテグラビル	ドルテグラビル ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C24 ↓ 6% ロピナビル ↔ リトナビル ↔	用量調節は必要ない。
ダルナビル+リトナビル/ドルテグラビル	ドルテグラビル ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% Cτ ↓ 38% ダルナビル ↔ リトナビル ↔ （UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導）	用量調節は必要ない。
その他の抗ウイルス薬の有効成分		
ボセプレビル／ドルテグラビル	ドルテグラビル ↔ AUC ↑ 7% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 8% ボセプレビル ↔ （ヒストリカルコントロール）	用量調節は必要ない。
ダクラタスビル／ドルテグラビル	ドルテグラビル ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45%	ダクラタスビルによって、ドルテグラビルの血漿中濃度は臨床的に意味のある程度まで変化しなかった。ドルテグラビルによってダクラタスビルの血漿中濃度は

	ダクラタスビル ↔	変化しなかった。用量調節は必要ない。
レジパスビル／ソホスブビル／ラミブジン（アバカビルと併用）	ラミブジン ↔ レジパスビル ↔ ソホスブビル ↔	用量調節は必要ない。
ソホスブビル／ベルパタスビル／ドルテグラビル	ドルテグラビル ↔ ソホスブビル ↔ ベルパタスビル ↔	用量調節は必要ない。
リバビリン	相互作用の試験は実施されていない。 臨床的に意味のある相互作用の可能性は低い。	用量調節は必要ない。
抗感染薬		
トリメトプリム／スルファメトキサゾール（コトリモキサゾール）／ラミブジン（160 mg/800 mg を 1 日 1 回 5 日間/300 mg 単回投与）	ラミブジン： AUC ↑ 43% C_{max} ↑ 7% トリメトプリム： AUC ↔ スルファメトキサゾール： AUC ↔ （有機カチオントランスポーター阻害）	用量調節は必要ない。
抗マイコバクテリア薬		
リファンピシン／ドルテグラビル	ドルテグラビル ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% （UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導）	リファンピシンと併用投与する場合、ドルテグラビルの推奨用量は 50 mg を 1 日 2 回である。本剤は固定用量の錠剤であるため、リファンピシンの併用投与の持続時間である本剤投与から約 12 時間後に、追加でドルテグラビル 50 mg の錠剤を投与する（この用量調節にはドルテグラビル単独の製剤が使用できる。4.2 項参照）。
リファブチン／ドルテグラビル	ドルテグラビル ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% （UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導）	用量調節は必要ない。
抗けいれん薬		
カルバマゼピン／ドルテグラビル	ドルテグラビル ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% Cτ ↓ 73%	これらの代謝誘導物質と併用投与する場合、ドルテグラビルの推奨用量は 50 mg を 1 日 2 回である。本剤は固定用量の錠剤であるため、これらの代謝誘導物質との併用投与の持続時間である本剤投与から約 12 時間後に、追加でドルテグラビル 50 mg の錠剤を投与する（この用量調節にはドルテグラビル単独の製剤が使用できる。4.2 項参照）。
フェノバルビタール／ドルテグラビル フェニトイン／ドルテグラビル オクスカルバゼピン／ドルテグラビル	ドルテグラビル ↓ （試験は実施されていない。UGT1A1 及び CYP3A 酵素の誘導により予測される低下。カルバマゼピンでみられるのと同様の曝露の低下が推察される）。	

抗ヒスタミン薬（ヒスタミン H2 受容体拮抗薬）		
ラニチジン	相互作用の試験は実施されていない。 臨床的に意味のある相互作用の可能性は低い。	用量調節は必要ない。
シメチジン	相互作用の試験は実施されていない。 臨床的に意味のある相互作用の可能性は低い。	用量調節は必要ない。
細胞傷害性薬物		
クラドリビン／ラミブジン	相互作用の試験は実施されていない。 *in vitro* でラミブジンはクラドリビンの細胞内のリン酸化を阻害しており、臨床で併用した場合にクラドリビンの有効性を損なう潜在的リスクがある。一部の臨床所見もラミブジンとクラドリビンの相互作用の可能性を裏づけている。	本剤とクラドリビンとの併用は推奨されない（4.4 項参照）。
その他		
ソルビトール		
ソルビトール溶液（3.2 g、10.2 g、13.4 g）/ラミブジン	単回用量のラミブジン経口液剤 300 mg ラミブジン： AUC ↓ 14%; 32%; 36% C_{max} ↓ 28%; 52%, 55%	可能であれば、ソルビトール又はその他の浸透圧に作用する多価アルコール又は単糖アルコール（例：キシリトール、マンニトール、ラクチトール、マルチトール）を含有する医薬品と本剤との長期的な併用投与を避ける。長期的な併用投与が避けられない場合には、HIV-1 ウイルス量の頻回なモニタリングを検討する。
制酸薬及びサプリメント		
マグネシウム／アルミニウム含有制酸薬／ドルテグラビル	ドルテグラビル ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% （多価イオンに結合する複合体）	マグネシウム／アルミニウム含有制酸薬は、本剤の投与から十分に時間を置いて服用する（投与後 2 時間又は投与前 6 時間以上）。
カルシウムサプリメント／ドルテグラビル （空腹時）	ドルテグラビル ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% （多価イオンに結合する複合体）	-食事と一緒に投与する場合、本剤はカルシウム、鉄、又はマグネシウムを含むサプリメント又はマルチビタミンと同時に投与することができる。 -本剤を空腹時に投与する場合、これらのサプリメントは、少なくとも本剤の投与後 2 時間以上又は投与前 6 時間以上に摂取する。 空腹時にドルテグラビルとこれらのサプリメントを投与した際にドルテグラビル
鉄サプリメント／ドルテグラビル （空腹時）	ドルテグラビル ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% （多価イオンに結合する複合体）	

マルチビタミン（カルシウム、鉄、又はマグネシウム）／ドルテグラビル（空腹時）	ドルテグラビル↓ AUC↓33% C_{max}↓35% C_{24}↓32% （多価イオンに結合する複合体）	曝露の低下が観察された。 食事と一緒の投与では、カルシウム又は鉄のサプリメントと同時投与した後の曝露の変化は食事効果によって変化し、空腹時にドルテグラビルを投与した際と同様の曝露であった。
プロトンポンプ阻害薬		
オメプラゾール	ドルテグラビル↔	用量調節は必要ない。
副腎皮質ステロイド		
プレドニゾン／ドルテグラビル	ドルテグラビル↔ AUC↑11% C_{max}↑6% Cτ↑17%	用量調節は必要ない。
抗糖尿病薬		
メトホルミン／ドルテグラビル	メトホルミン↑ ドルテグラビル↔ ドルテグラビル50 mgの1日1回投与との併用時： メトホルミン AUC↑79% C_{max}↑66% ドルテグラビル50 mgの1日2回投与との併用時： メトホルミン AUC↑145 % C_{max}↑111%	本剤とメトホルミンの併用投与を開始又は中止する際には、血糖コントロールを維持するために、メトホルミンの用量調節を検討する。中等度の腎機能障害を有する患者ではメトホルミン濃度の上昇によって乳酸アシドーシスのリスクが増大するため、本剤と併用する場合には、メトホルミンの用量調節を検討する必要がある（4.4項）。
生薬製剤		
セント・ジョーンズ・ワート／ドルテグラビル	ドルテグラビル↓ （試験は実施されていない。UGT1A1及びCYP3A酵素の誘導により予測される低下。カルバマゼピンでみられるのと同様の曝露の低下が推察される）。	セント・ジョーンズ・ワートと併用投与する場合、ドルテグラビルの推奨用量は50 mgを1日2回である。本剤は固定用量の錠剤であるため、セント・ジョーンズ・ワートの併用投与の持続時間である本剤投与から約12時間後に、追加でドルテグラビル50 mgの錠剤を投与する（この用量調節にはドルテグラビル単独の製剤が使用できる。4.2項参照）。
経口避妊薬		
エチニルエストラジオール（EE）及びノルエルゲストロミン（NGMN）／ドルテグラビル	ドルテグラビルの作用： EE↔ AUC↑3% C_{max}↓1% ドルテグラビルの作用： NGMN↔ AUC↓2% C_{max}↓11%	ドルテグラビルは、黄体ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）及びプロゲステロンに対して薬力学的作用を持たない。本剤との併用投与時に、経口避妊薬の用量調節は必要ない。

<u>小児への投与</u>

相互作用試験は成人でのみ実施している。

4.6　受胎能、妊婦及び授乳婦への投与

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性（WOCBP）は本剤投与前に妊娠検査を実施するべきである。本剤を投与中の WOCBP は治療中に有効な避妊を実施するべきである。

妊娠中の 2 剤併用レジメンによる安全性及び有効性の試験は実施されていない。

ある調査研究の予備的データより、受胎時にドルテグラビル（本剤の成分）に曝露された母親では、非ドルテグラビルを含むレジメンに曝露された母親（0.1%）と比較して、神経管欠損発現が増加することが示唆された。

一般集団集団における神経管欠損の発現割合は、出生 1000 例あたり 0.5～1 例（0.05%～0.1%）である。神経管欠損は胎児発生の最初の 4 週間以内（この時点で神経管は閉鎖している）に発生する為、受胎時及び妊娠初期にドルテグラビルに曝露された女性に関係する。ドルテグラビルによる神経管欠損の潜在リスクの為、代替治療がない場合以外は妊娠初期に使用すべきでない。

妊娠中期及び妊娠後期にドルテグラビルに曝露した妊婦において、奇形及び胎児/新生児への負の影響のリスク増加のエビデンスは示されていない。しかし、妊娠中のドルテグラビルによる作用機序は不明である為、妊娠中期及び妊娠後期における安全性は確認できない。胎児に対する潜在的リスクに対して期待される有益性が示される場合にのみ、妊娠中に投与するべきである。

ドルテグラビルを用いた動物生殖毒性試験では、神経管欠損を含む有害なアウトカムは確認されなかった。ドルテグラビルは動物において胎盤を通過することが示された。

妊婦におけるラミブジンの使用に関する大量のデータ（妊娠初期からのアウトカムが 3000 例以上）から、奇形毒性は示されていない。

動物試験ではラミブジンは細胞の DNA 複製を阻害する可能性がある（5.3 項参照）。これらの結果の臨床上の関連性は不明である。

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類似体は、様々な程度のミトコンドリアの損傷を引き起こすことが *in vitro* 及び *in vivo* で示されている。子宮内（*in utero*）及び／又は出生後にヌクレオシド類似体に曝露された HIV 陰性の乳児で、ミトコンドリア機能障害の報告がある（4.4 項参照）。

授乳婦

ドルテグラビルがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。動物での毒性学的データではドルテグラビルが乳汁中に移行することが示されている。出産から 10 日後に 50 mg/kg を単回経口投与した授乳中のラットで、ドルテグラビルが血液より高い濃度で乳汁中に検出された。

HIV 治療下の 200 組以上の母親／小児のデータによると、HIV 治療を受けた母親の授乳による乳児のラミブジンの血清中濃度は極めて低く（母体の血清中濃度の 4%未満）、授乳中の乳児が 24 週齢に達したときに検出限界以下にまで徐々に低下する。ラミブジンを 3 カ月未満の乳児に投与した場合の安全性に関するデータは得られていない。

HIV の母子感染を防ぐために、HIV に感染した女性はいかなる状況でも授乳しないことが推奨される。

受胎能

ドルテグラビル又はラミブジンがヒトの男性又は女性の受胎能に及ぼす影響に関するデータはない。動物試験では、雄又は雌の受胎能に対するドルテグラビル又はラミブジンの影響はないことが示されている（5.3 項参照）。

4.7　自動車運転及び機械操作能に対する影響

本剤は、運転や機械操作の能力に対して全く又は無視できる程度の影響である。ドルテグラビルでの治療中に、浮動性めまいと眠気が報告されていることについて患者に知らせておくこと。患者の運転又は機械操作の能力を検討する場合には、患者の臨床状態と本剤の有害事象プロファイルを念頭に置いておくこと。

4.8　有害事象

安全性プロファイルの要約

高頻度に報告された副作用は、頭痛（3%）、下痢（2%）、悪心（2%）、不眠症（2%）であった。

ドルテグラビル治療に関連があるかもしれない最も重度の副作用は（第 IIb 相試験と第 III 相試験の統合データ）、患者 1 名で発現した発疹及び重度の肝臓への影響を含む過敏症反応であった（4.4 項参照）。

副作用の一覧表

臨床試験及び製造販売後調査における副作用を、器官別大分類別及び絶対頻度分類別に表 2 に示す。発現頻度の定義は以下のとおりである：「極めて高頻度」（≥1/10）、「高頻度」（≥1/100～<1/10）、「低頻度」（≥1/1,000～<1/100）、「まれ」（≥1/10,000～<1/1,000）、「極めてまれ」（<1/10,000）、不明（入手データから推測不能）。

表 2：本剤及びその個々の成分の臨床試験及び製造販売後調査に基づく副作用の要約表

頻度	**副作用**
血液およびリンパ系障害：	
低頻度：	好中球減少症、貧血、血小板減少症
極めてまれ：	赤芽球癆
免疫系障害：	
低頻度：	過敏症（4.4 項参照）、免疫再構築症候群（4.4 項参照）
代謝および栄養障害：	
極めてまれ：	乳酸アシドーシス
精神障害：	
高頻度：	うつ病、不安、不眠症、異常な夢
低頻度：	自殺念慮*、自殺企図* *特に、うつ病又は精神疾患の既往のある患者
神経系障害：	
極めて高頻度：	頭痛
高頻度：	浮動性めまい、傾眠
極めてまれ：	末梢性ニューロパチー、錯感覚
胃腸障害:	
極めて高頻度：	悪心、下痢
高頻度：	嘔吐、鼓腸、腹痛、腹部不快感

まれ：	膵炎
肝胆道系障害：	
低頻度：	肝炎
まれ：	急性肝不全[1]
皮膚および皮下組織障害：	
高頻度：	発疹、そう痒症、脱毛症
まれ：	血管浮腫
筋骨格系および結合組織障害：	
高頻度：	関節痛、筋障害（筋肉痛含む）
まれ：	横紋筋融解症
一般・全身障害および投与部位の状態：	
高頻度：	疲労
臨床検査：	
高頻度：	クレアチンホスホキナーゼ（CPK）上昇 アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又は アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇
まれ：	アミラーゼ上昇
[1] この副作用は製造販売後調査において、ドルテグラビルと他の ARV との併用時であることが特定された。頻度「まれ」は、市販後報告に基づいて推定された。	

特定の副作用に関する説明

生化学検査結果の変化
ドルテグラビルは、他の抗レトロウイルス薬との併用時における投与開始後 1 週間以内の血清クレアチニン増加に関連していた。血清クレアチニン増加は、ドルテグラビル及びラミブジンの初回投与から 4 週間以内に発現し、48 週間を通じて維持していた。GEMINI 試験を統合すると、投与 48 週間後にベースラインから平均 10.3 µmol/L の変化（範囲：-36.3 µmol/L～55.7 µmol/L）を認めた。これらの変化は、腎尿細管のクレアチニントランスポーターに対するドルテグラビルの阻害作用と関連している。この変化は臨床的に意味があるとは考えられておらず、糸球体濾過率の変化を反映していない。

B 型肝炎又は C 型肝炎との重複感染
ドルテグラビル単剤の第 III 相試験では、ベースラインの肝機能検査値が基準値上限（ULN）の 5 倍を超えない限り、B 型肝炎及び／又は C 型肝炎との重複感染患者の登録は許容された。全体として、B 型肝炎及び／又は C 型肝炎の重複感染患者の安全性プロファイルは、B 型肝炎又は C 型肝炎の非重複感染患者と同等であった。ただし、AST 及び ALT の異常値の割合は、B 型肝炎及び／又は C 型肝炎の重複感染患者のサブグループで全治療群と比較して高かった。B 型肝炎及び／又は C 型肝炎との重複感染を有する被験者の一部、特に、抗 B 型肝炎療法を中止した被験者で、ドルテグラビル投与開始時に、免疫再構築症候群とともに肝機能検査値上昇を認めた（4.4 項参照）。

代謝パラメータ
抗レトロウイルス療法中に、体重、血中脂質及び血中ブドウ糖が増加する可能性がある（4.4 項参照）。

骨壊死
一般的に認められているリスク因子を有する患者、進行した HIV 感染症の患者、又は CART を長期間受けている患者などにおいて骨壊死の例が報告されている。この頻度は不明である（4.4 項参照）。

免疫応答症候群

多剤併用抗レトロウイルス療法（CART）の開始時に重度の免疫不全を有する HIV 感染症患者において、無症候性あるいは残存していた日和見感染に対する炎症反応が発現することがある。また、自己免疫障害（グレーブス病や自己免疫性肝炎など）も報告されている。発現までの期間は様々であり、治療開始から数カ月後に発現することもある（4.4 項参照）。

小児への投与
小児等への本剤投与に関する臨床試験データはない。個々の成分は青年（12～17 歳）での評価が行われている。

ドルテグラビル単体又はラミブジン単体で他の抗レトロウイルス剤と併用して青年（12～17 歳）に投与した際の限られたデータによると、成人集団で認められた副作用以外の種類の副作用は認められなかった。

副作用が疑われる症例報告
医薬品の承認後は副作用が疑われる事例の報告が重要である。これにより当該医薬品のリスクと有益性のバランスについて継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は副作用が疑われる事例について付録 V に記載された国の報告システムを通じて報告するよう求められる。

4.9 過量投与

副作用として列挙した事象以外に、ドルテグラビル又はラミブジンの急性過量投与による特異的な症状又は徴候は特定されていない。

本剤の過量投与に対して特有の治療はない。過量投与が起こった場合には、必要に応じて適切にモニタリングと対症療法を行うこと。ラミブジンは透析で排除できるため、過量投与の治療として連続的な血液透析が使用できる可能性がある。ただし、この方法は研究されていない。ドルテグラビルは血漿蛋白と強固に結合するため、透析によって有意に除去できる可能性は低い。

GLOBAL DATASHEET

Dolutegravir-lamivudine

＊2～48頁を削除

1.7.　同種同効品一覧表

同種同効品として、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錠及びラミブジン錠を本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1　　同種同効品一覧表

販　売　名	ドウベイト配合錠	トリーメク配合錠	テビケイ錠 50mg	エピビル錠 150 エピビル錠 300
一　般　名	ドルテグラビル ナトリウム・ ラミブジン	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	ドルテグラビル ナトリウム	ラミブジン
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	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
効能又は効果	HIV 感染症	HIV 感染症	HIV 感染症	下記疾患における 他の抗 HIV 薬との 併用療法 HIV 感染症
添付文書改訂日	－	2018 年 10 月	2018 年 10 月	2017 年 12 月

※※2018年10月改訂（第７版）
※2018年９月改訂（第６版）

日本標準商品分類番号
87625

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

規制区分：
劇薬、
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	22700AMX00630000
薬価収載	2015年３月
販売開始	2015年４月
国際誕生	2014年８月

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

【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。

【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）。］

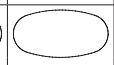
【組成・性状】

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 Tri	 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剤以外の抗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) ウイルス学的抑制が得られている以下のいずれかの患者
① 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治療中の患者
② ①以外の患者で、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前６ヵ月間以上においてウイルス学的抑制が得られており、本剤の有効成分に対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者

(2)　インテグラーゼ阻害剤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)　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剤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剤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。

Sep 03 2019 17:18:59

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(テビケイ錠)、アバカビル含有製剤(ザイアジェン錠、エプジコム配合錠)、又はラミブジン含有製剤(エピビル錠、コンビビル配合錠、エプジコム配合錠、ゼフィックス錠)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) 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。なお、臨床試験において、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。

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	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。	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。

Sep 03 2019 17:18:59

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラビリン	ドルテグラビルの血漿中濃度をCmaxで52%、Cτで88%低下させたとの報告があるので[1]、以下の点に注意すること。 ・本剤と併用する場合には、アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。 ・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は、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。	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%、Cτ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%、Cτ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%、Cτ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。	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。
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。	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	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[5]。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。
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Cmaxで72%、C_{24}で74%低下させる[6]。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。
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[6]。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。
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50mg1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]。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。	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。
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[8]。	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。
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
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。
ソルビトール	経口ソルビトール溶液(ソルビトールとして3.2g、10.2g、13.4g)とラミブジンの併用により、ラミブジンのAUCが減少した(それぞれ18%、36%、42%減少)との報告がある。	ソルビトールによりラミブジンの吸収が抑制されると考えられている。
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。	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。

※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(承認時)。

海外の臨床試験(201147)において、抗HIV薬による治療でウイルス学的抑制が得られている患者を対象として、本剤に切り替え投与をした場合の副作用は、22%(262例中57例)に認められ、主な副作用は悪心(8%)、疲労(3%)、下痢(3%)、頭痛(3%)であった(投与後48週時)。

(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**

Sep 03 2019 17:18:59

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、皮膚や粘膜の水疱、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。

10) **肝機能障害**（１％未満）、**黄疸**（頻度不明）：AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(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、浮動性めまい、異常な夢、うつ病、傾眠、睡眠障害	錯感覚、不安、嗜眠、自殺企図	末梢性ニューロパチー、感情障害、自殺念慮
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
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、体温調節障害、疼痛、倦怠感
代謝及び栄養障害		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、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加）、アミラーゼ増加、高乳酸血症、脱水
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、肺炎、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、体重増加	体重減少、血中ブドウ糖減少、総蛋白増加、総蛋白減少、血中重炭酸塩増加、血中重炭酸塩減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、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女性には、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が、妊娠初期は投与しないことが望ましい。妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外で進行中の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児426例中４例（0.94%）に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗HIV薬を服用していた妊婦から生まれた児11300例中14例（0.12%）に報告されている[9)]。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[10)]。

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

Sep 03 2019 17:18:59

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[10]。
アバカビル：アバカビルの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は0.9であることが報告されている[11]。
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ることが報告されている(乳汁中濃度：<0.5-8.2μg/mL)[12]。また、ラミブジンの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は0.6～3.3であることが報告されている。乳児の血清中のラミブジン濃度は18～28ng/mLであったとの報告がある。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．本剤投与時の成績[13]

日本人健康成人(12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-1に示す。

表-1　本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	AUC_{0-inf} (μg·h/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	Tmax* (h)	$t_{1/2}$ (h)
ドルテグラビル	4.21 (0.84)	75.2 (15.1)	73.0 (14.6)	3.50 (1.02-5.00)	14.0 (2.77)
アバカビル	5.38 (1.44)	18.7 (4.0)	18.6 (4.0)	1.01 (0.98-3.00)	2.84 (1.06)
ラミブジン	3.43 (0.81)	16.8 (1.7)	16.7 (1.7)	2.98 (2.00-4.00)	19.6 (5.59)

n=12、平均値±標準偏差、＊中央値(最小値-最大値)

2．ドルテグラビルナトリウム単独投与での成績[14]

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-2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-2　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態パラメータ

Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC_{0-inf} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{24} (μg/mL)
2.37±1.23	3.0 (2.0-4.0)	47.7±24.6	14.7±1.56	0.73±0.36

平均値±標準偏差(n=10)、Tmax：中央値(範囲)

3．アバカビル・ラミブジン製剤での成績[15]

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-3に示す。

表-3　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 (μg/mL)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	Tmax* (h)	$t_{1/2}$ (h)
アバカビル	5.68 (2.04)	12.56 (4.01)	12.89 (4.22)	1.00 (0.50-1.03)	1.50 (0.16)
ラミブジン	3.58 (0.61)	13.81 (3.56)	16.30 (5.058)	2.00 (1.00-3.00)	2.49 (0.55)

n=9、平均値±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[16]

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-4に示す。

表-4　本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	AUC_{0-inf} (μg·h/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	Tmax* (h)	$t_{1/2}$ (h)
ドルテグラビル	2.53 (0.70)	47.12 (15.41)	42.75 (13.15)	3.00 (1.0-8.0)	13.00 (2.72)
アバカビル	4.13 (0.95)	14.35 (3.54)	14.32 (3.53)	2.00 (0.5-3.0)	2.69 (0.84)
ラミブジン	2.20 (0.64)	13.13 (3.22)	12.70 (3.24)	3.00 (1.0-5.0)	16.28 (7.69)

n=62、平均値±標準偏差、＊中央値(最小値-最大値)

1．吸収

(1) ドルテグラビルナトリウム単独投与での成績[17)～19)]
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2～3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、2～100mgの範囲では投与量増加の割合を下回って増加した[17),18)]が、25～50mgの範囲では投与量にほぼ比例して増加した[19)]。

(2) アバカビル硫酸塩単独投与での成績[20)～22)]
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-inf}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

Sep 03 2019 17:18:59

後に最高濃度に達し、消失半減期は約1.5時間であった[20]。
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3 μg/mL、12時間までのAUCは約6 μg・h/mLであった[21]。また、生物学的利用率は約83%であった[22]。
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_τ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[23),24)]
成人HIV感染者に2 mg/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 μg/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 μg/mLであった。また、成人HIV感染者に0.25～8 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[25)～27)]
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)[25]。健康成人男性にドルテグラビル20mg(懸濁液)を単回経口投与した時の見かけの分布容積は12.5Lであった。血液/血漿比(平均値)は0.441～0.535であり、ドルテグラビルの血球移行性は低かった(5%未満)。In vitroにおいて、ドルテグラビルはヒトP糖蛋白質及びヒトBreast Cancer Resistance Proteinの基質である[26),27)]。血漿中ドルテグラビルの遊離分画は健康成人で約0.2～1.1%、中等度の肝機能障害患者で約0.4～0.5%、重度の腎機能障害患者で約0.8～1.0%、HIV感染症患者で0.5%であった。
ドルテグラビルは脳脊髄液中にも分布する。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[11),22),28)]
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[11),22)]。
アバカビルは10 μg/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[11)]。
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30～44%であった[11),28)]。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 μg/mLあるいは0.26 μM)の9倍であった[11)]。

(3) ラミブジン単独投与での成績[29)]
成人HIV感染者に4～10mg/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[29)]。

3．代謝・排出

(1) ドルテグラビルナトリウム単独投与での成績[20)～33)]
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[30)]。また、ドルテグラビルはCYP3Aでわずかに代謝され[31)]、健康成人に^{14}C-ドルテグラビル20mg(懸濁液)を単回経口投与した時の総投与量の約9.7%が酸化的代謝物として尿糞中に回収された。
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 μM)[32),33)]。

(2) アバカビル硫酸塩単独投与での成績[11),28),34)]
ヒトにおける主要代謝物は、5'-カルボン酸体及び5'-グルクロン酸抱合体であった[28)]。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'-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[34)]。
さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた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[11)]。
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[28)]。

(3) ラミブジン単独投与での成績[35)～37)]
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2 mg/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[35)]。
In vitroにおいて、ラミブジンはOCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質である[36),37)]。

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}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0.80～1.25の範囲内)を満たし、生物学的同等性が示された。

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[38)]
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[39)]
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[40)]
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[41)]
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[42)]
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[43)]
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。

Sep 03 2019 17:18:59

(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-5及び表-6に示す。

表-5 併用薬剤の薬物動態に及ぼすドルテグラビルの影響

併用薬剤及び用量	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		
			Cτ又はC_{24}	AUC	Cmax
エチニルエストラジオール 0.035mg	50mg 1日2回	15	1.02 (0.93,1.11)	1.03 (0.96,1.11)	0.99 (0.91,1.08)
メサドン 20-150mg	50mg 1日2回	11	0.99 (0.91,1.07)	0.98 (0.91,1.06)	1.00 (0.94,1.06)
ミダゾラム 3 mg	25mg 1日1回	10	—	0.95 (0.79,1.15)	—
Norelgestromin (国内未発売) 0.25mg	50mg 1日2回	15	0.93 (0.85,1.03)	0.98 (0.91,1.04)	0.89 (0.82,0.97)
リルピビリン 25mg 1日1回	50mg 1日1回	16	1.21 (1.07,1.38)	1.06 (0.98,1.16)	1.10 (0.99,1.22)
テノホビル 300mg 1日1回	50mg 1日1回	15	1.19 (1.04,1.35)	1.12 (1.01,1.24)	1.09 (0.97,1.23)
メトホルミン 500mg 1日2回	50mg 1日1回	14	—	1.79 (1.65,1.93)	1.66 (1.53,1.81)
メトホルミン 500mg 1日2回	50mg 1日2回	14	—	2.45 (2.25,2.66)	2.11 (1.91,2.33)

表-6 ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

併用薬剤及び用量	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ルの薬物動態パラメータの幾何平均比(90%信頼区間)；影響なし=1.00		
			Cτ又はC_{24}	AUC	Cmax
アタザナビル 400mg 1日1回	30mg 1日1回	12	2.80 (2.52,3.11)	1.91 (1.80,2.03)	1.50 (1.40,1.59)
アタザナビル/リトナビル 300/100mg 1日1回	30mg 1日1回	12	2.21 (1.97,2.47)	1.62 (1.50,1.74)	1.34 (1.25,1.42)
テノホビル 300mg 1日1回	50mg 1日1回	15	0.92 (0.82,1.04)	1.01 (0.91,1.11)	0.97 (0.87,1.08)
ダルナビル/リトナビル 600/100mg	30mg 1日1回	15	0.62 (0.56,0.69)	0.78 (0.72,0.85)	0.89 (0.83,0.97)
エファビレンツ 600mg 1日1回	50mg 1日1回	12	0.25 (0.18,0.34)	0.43 (0.35,0.54)	0.61 (0.51,0.73)
エトラビリン 200mg 1日2回	50mg 1日1回	15	0.12 (0.09,0.16)	0.29 (0.26,0.34)	0.48 (0.43,0.54)
エトラビリン+ダルナビル/リトナビル 200mg+600/100mg 1日2回	50mg 1日1回	9	0.63 (0.52,0.76)	0.75 (0.69,0.81)	0.88 (0.78,1.00)
ホスアンプレナビル/リトナビル 700mg/100mg 1日2回	50mg 1日1回	12	0.51 (0.41,0.63)	0.65 (0.54,0.78)	0.76 (0.63,0.92)
ロピナビル/リトナビル 400/100mg 1日2回	30mg 1日1回	15	0.94 (0.85,1.05)	0.97 (0.91,1.04)	1.00 (0.94,1.07)
乾燥水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム 20mL	50mg 単回	16	0.26 (0.21,0.31)	0.26 (0.22,0.32)	0.28 (0.23,0.33)
乾燥水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム 20mL 投与後2時間	50mg 単回	16	0.70 (0.58,0.85)	0.74 (0.62,0.90)	0.82 (0.69,0.98)
総合ビタミン剤 1錠 1日1回	50mg 単回	16	0.68 (0.56,0.82)	0.67 (0.55,0.81)	0.65 (0.54,0.77)
オメプラゾール 40mg 1日1回	50mg 単回	12	0.95 (0.75,1.21)	0.97 (0.78,1.20)	0.92 (0.75,1.11)
prednisone (国内未発売) 60mg 1日1回 (漸減)	50mg 1日1回	12	1.17 (1.06,1.28)	1.11 (1.03,1.20)	1.06 (0.99,1.14)
リファンピシン[a] 600mg 1日1回	50mg 1日2回[a]	11	0.28 (0.23,0.34)	0.46 (0.38,0.55)	0.57 (0.49,0.65)
リファンピシン[b] 600mg 1日1回	50mg 1日2回[b]	11	1.22 (1.01,1.48)	1.33 (1.15,1.53)	1.18 (1.03,1.37)
リファブチン 300mg 1日1回	50mg 1日1回	9	0.70 (0.57,0.87)	0.95 (0.82,1.10)	1.16 (0.98,1.37)
リルピビリン 25mg 1日1回	50mg 1日1回	16	1.22 (1.15,1.30)	1.12 (1.05,1.19)	1.13 (1.06,1.21)
Tipranavir (国内未発売)/リトナビル 500/200mg 1日2回	50mg 1日1回	14	0.24 (0.21,0.27)	0.41 (0.38,0.44)	0.54 (0.50,0.57)
テラプレビル 750mg 8時間ごと	50mg 1日1回	15	1.37 (1.29,1.45)	1.25 (1.20,1.31)	1.19 (1.11,1.26)
Boceprevir (国内未発売) 800mg 8時間ごと	50mg 1日1回	13	1.08 (0.91,1.28)	1.07 (0.95,1.20)	1.05 (0.96,1.15)
カルバマゼピン 300mg 1日2回	50mg 1日1回	14	0.27 (0.24,0.31)	0.51 (0.48,0.55)	0.67 (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 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

(2) アバカビル硫酸塩単独投与での成績[2),44)]

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かった。

アバカビルの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響を表-7に、併用薬剤の薬物動態に及ぼすアバカビルの影響を表-8に示す。

表-7 アバカビルの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

併用薬剤及び用量	アバカビル製剤の用量	例数	他剤併用時/非併用時のアバカビルの薬物動態パラメータの幾何平均比(90%信頼区間)；影響なし=1.00		
			CL/F	AUC	Cmax
メサドン 40mg	アバカビル 600mg 1日2回	12	1.18 (0.96,1.43)	0.85 (0.70-1.04)	0.65 (0.53,0.80)
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-8 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	アバカビル併用時/非併用時の他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	11	1.22 (1.06-1.42)	—	—

(3) ラミブジン単独投与での成績

ラミブジンの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響を表-9に示す。

表-9 ラミブジンの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

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		
			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 (0.65,0.76)	1.43 (1.32,1.55)	0.65 (0.54,0.78)

Sep 03 2019 17:18:59

【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）[45]

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、144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-10に示した。

表-10　試験成績の要約

結果	ドルテグラビル50mg１日１回＋アバカビル/ラミブジン[注1]（414例）			エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタビン[注2]１日１回（419例）		
	48週	96週	144週	48週	96週	144週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	364例（88％）	332例（80％）	296例（71％）	338例（81％）	303例（72％）	265例（63％）
両群間の差[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％）

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）[46]

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-11に示した。

表-11　試験成績の要約

結果	ドルテグラビル50mg１日１回＋アバカビル/ラミブジン[注1]（169例）		ラルテグラビル400mg１日２回＋アバカビル/ラミブジン[注1]（164例）	
	48週	96週	48週	96週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	145例（86％）	125例（74％）	142例（87％）	124例（76％）
両群間の差（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％）

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）[47]

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-12に示した。

表-12　試験成績の要約

結果	ドルテグラビル50mg１日１回＋アバカビル/ラミブジン[注1]（79例）		ダルナビル+リトナビル800mg+100mg１日１回＋アバカビル/ラミブジン[注1]（80例）	
	48週	96週	48週	96週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	71例（90％）	65例（82％）	68例（85％）	60例（75％）
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%）	－	
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）[48]

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-13に示した。

表-13　試験成績の要約

結果	ドルテグラビル50mg１日１回＋背景療法[注1]（354例）[注2]	ラルテグラビル400mg１日２回＋背景療法（361例）[注2]
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	251例（71％）	230例（64％）
両群間の差[注3]（95％信頼区間）	7.4％（0.7%,14.2%）	
ウイルス学的な治療失敗	71例（20％）	100例（28％）

注1）アバカビル600mg/ラミブジン300mg（エプジコム®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

５．抗HIV薬によりウイルス学的抑制が得られている成人HIV感染症患者を対象として、本剤への切り替えを検討した無作為化非盲検試験（STRIIVING：201147）

プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤+ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤２剤の抗HIV薬による治療によりウイルス学的抑制が得られている成人HIV感染症患者533例を対象とした無作為化非盲検試験において、本剤１日１回投与群（本剤群）又は組入れ時の抗HIV薬による治療を24週間継続する群（治療継続群）にそれぞれ262例及び271例が割り付けられた。主要評価項目である投与後24週時におけるHIV-1 RNA量が50copies/mL未満の被験者の割合は、表-14のとおりであり、両群間の差の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、治療継続群に対する本剤の非劣性が検証された。

なお、本剤群で投与48週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった被験者の割合は80％であった。

Sep 03 2019 17:18:59

表-14　試験成績の要約

結果	本剤群[注1)]（262例）	治療継続群[注2)]（271例）
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	221例（84%）	238例（88%）
両群間の差（調整済み）[注3)]（95%信頼区間）	−3.5%（−9.4%,2.5%）	
ウイルス学的な治療失敗[注4)]	3例（1%）	4例（1%）

注1）本剤1日1回投与
注2）プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤+ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤2剤の継続
注3）ベースラインの層別因子（プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤）を層としたMantel Haenszel法により調整
注4）投与後24週時でHIV-1 RNA量が50copies/mL以上の被験者数

【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、0.02～2.14nMの範囲であった。一方、HIV-2株のIC_{50}は0.18nMであり、0.09～0.61nMの範囲であった。

3．**薬剤耐性**

ラルテグラビル［Fold Change（FC）＞81］に対する遺伝子型及び表現型の耐性を有する30種の臨床分離株について、Monogram Biosciences社のPhenoSense分析を用いてドルテグラビル（FC=1.5）に対する感受性を調べた。G140S＋Q148H分離株では、ドルテグラビルのFC値は3.75であり、G140S＋Q148R分離株では13.3、T97A＋Y143R分離株では1.05、N155H分離株では1.37であった。ラルテグラビルの投与経験のある患者から分離した705種のラルテグラビル耐性株について、Monogram Biosciences社のPhenoSense分析を用いて、ドルテグラビルに対する感受性を調べた。ドルテグラビルは、705種の臨床分離株の93.9%に対してFCが10未満であった。

抗HIV薬による治療経験があり、かつHIVインテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者を対象としたSAILING試験（ドルテグラビル投与群354例）において、投与48週後にウイルス学的な治療失敗例の17例中4例でHIVインテグラーゼ阻害剤に耐性が認められた。これら4例中2例に特有のR263Kインテグラーゼ変異が認められ、FCの最大値は1.93であった。もう1例には、多型のV151V/Iインテグラーゼ変異が認められFCの最大値は0.92であり、残り1例には試験前からインテグラーゼ変異の存在が認められており、既にインテグラーゼ阻害剤の投与経験があるか、又はインテグラーゼ耐性ウイルスに感染したものと推定された。

HIVインテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象としたVIKING-3試験では、投与24週後までに183例中36例でウイルス学的な治療失敗が認められた。このうち31例については、試験開始時及びウイルス学的な治療失敗時の両時点で解析用耐性データがあり、31例中16例（52%）で投与に伴う変異が認められた。確認された治療下での変異又は混合変異はL74L/M（1例）、E92Q（2例）、T97A（8例）、E138K/A（7例）、G140S（2例）、Y143H（1例）、S147G（1例）、Q148H/K/R（4例）、N155H（1例）及びE157E/Q（1例）であった。また、治療下で変異の出現が認められた16例中14例において、試験開始時又はそれ以前からQ148の変異を有していた。

＜アバカビル硫酸塩＞

1．**作用機序**[49)～51)]

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**[11),50),52)]

アバカビルのHIV-1に対するIC_{50}値はHIV-1 IIIBに対して3.7～5.8μM、臨床分離株に対して0.26±0.18μM（8例）、HIV-1 BaLに対して0.07～1.0μMであった。また、HIV-2に対するIC_{50}値はHIV-2（Zy）に対して4.1μM、HIV-2 LAV-2に対して7.5μMであった。In vitroでヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）のジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、テノホビル、ザルシタビン及びジドブジン、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）のネビラピン、及びプロテアーゼ阻害薬（PI）のアンプレナビルとの相加または相乗作用が認められた。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**[11),51)]

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**[51)]

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**[53)～55)]

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[53)]。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[54)]。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[54)]。一方、in vitroで、ヒト末梢血リンパ球、リンパ球系・単球-マクロファージ系の株化細胞[55)]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**[55)]

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であった[55)]。in vitroでアバカビル、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相加または相乗作用が認められた。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66～80%低下させた。

3．**薬剤耐性**[56)～61)]

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[56)]。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[56),57)]、in vitroでのウイルスの複製能力は低下する[58)]。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[59)]。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[60),61)]。

4．**交差耐性**[57),59),62)～64)]

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[57),59),62)]。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[63)]。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[64)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

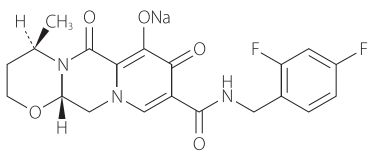
一般名：ドルテグラビルナトリウム（Dolutegravir Sodium）

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：$C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$

分子量：441.36

構造式：



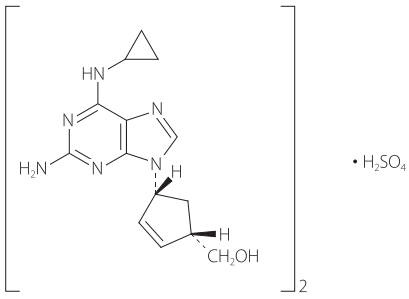
性　状：白色～淡黄白色の粉末。水に溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

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℃）

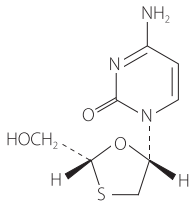
Sep 03 2019 17:18:59

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：$(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$
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℃(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−[(2*R*,5*S*)−2−hydroxymethyl−1,3−oxathiolan−5−yl]cytosine
分子式：$C_8H_{11}N_3O_3S$
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)

【承 認 条 件】

1．医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2．本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう、医師に要請すること。
3．本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
4．海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
5．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。

【包　　装】

トリーメク配合錠：30錠(瓶)

※※【主 要 文 献】

1) Song, I., et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2011；55(7)：3517−3521
2) Song, I., et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2014；70(10)：1173−1179
3) Song, I., et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2014；58(11)：6696−6700
4) 社内資料：薬物相互作用に関する試験(200901)
5) Dooley, K. E., et al.：J Acquir Immune Defic Syndr. 2013；62(1)：21−27
6) Patel, P., et al.：J Antimicrob Chemother. 2011；66(7)：1567−1572
7) 社内資料：薬物相互作用に関する試験(201167)
8) McDowell, J. A., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **44**, 1686−1690(2000)
9) Zash, R., et al.：N Engl J Med, **379**, 979−981(2018)
10) 社内資料：分布に関する試験(2012N137348)
11) Shapiro, R. L., et al.：Antiviral Therapy, **18**, 585−590(2013)
12) Moodley, J. et al.：J. Infect. Dis. **178**, 1327−1333(1998)
13) 社内資料：第Ⅰ相試験(204662)
14) 社内資料：第Ⅰ相試験(ING115381)
15) 矢野　邦夫ほか：化学療法の領域, **24**, 87−98(2008)
16) 社内資料：海外第Ⅰ相試験(ING114580)
17) 社内資料：海外臨床試験(ING111521)
18) 社内資料：海外臨床試験(ING114005)
19) 社内資料：海外臨床試験(ING112276)
20) Kumar, P. N., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **43**, 603−608(1999)
21) McDowell, J. A., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **44**, 2061−2067(2000)
22) Chittick, G. E., et al.：Pharmacotherapy, **19**, 932−942(1999)
23) Pluda, J. M., et al.：J Infect Dis, **171**, 1438−1447(1995)
24) van Leeuwen, R., et al.：AIDS, **6**, 1471−1475(1992)
25) 社内資料：分布に関する試験(2011N119355)
26) 社内資料：分布に関する試験(RD2008/00361)
27) 社内資料：分布に関する試験(2011N112380)
28) McDowell, J. A., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **43**, 2855−2861(1999)
29) van Leeuwen, R., et al.：J Infect Dis, **171**, 1166−1171(1995)
30) 社内資料：代謝に関する試験(RD2008/01339/00)
31) 社内資料：代謝に関する試験(RD2008/00373/00)
32) 社内資料：排泄に関する試験(2010N104937)
33) 社内資料：排泄に関する試験(2013N161621)
34) 社内資料：代謝に関する試験(RD2000/02310/01)
35) エピビル錠　米国添付文書
36) Jung, N., et al.：Drug Metab Dispos, **36**, 1616−1623(2008)
37) Muller, F., et al.：Biochem Pharmacol, **86**, 808−815(2013)
38) Weller, S., et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2014；70(1)：29−35
39) Thompson. M., et al.：Abstracts of the 12th World AIDS Conference., Abstract 42278(1998)
40) Heald, A. E., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **40**, 1514−1519(1996)
41) 社内資料：海外第Ⅰ相試験(ING113097)
42) Raffi, F., et al.：Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy., Abstract 1630(2000)
43) Johnson, M. A., et al.：Eur J Clin Pharmacol, **54**, 363−366(1998)
44) 社内資料：海外臨床試験(CNAA1012)
45) 社内資料：海外臨床試験(ING114467)
46) 社内資料：海外臨床試験(ING113086)
47) 社内資料：海外臨床試験(ING114915)
48) Cahn, P., et al.：Lancet. 2013；382(9893)：700−708
49) Faletto, M. B., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **41**, 1099−1107(1997)
50) Daluge, S. M., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **41**, 1082−1093(1997)
51) Tisdale, M., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **41**, 1094−1098(1997)
52) Saavedra, J., et al.：Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy., 253(1997)
53) Cammack, N., et al.：Biochem Pharmacol, **43**, 2059−2064(1992)
54) Hart, G. J., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **36**, 1688−1694(1992)
55) Coates, J. A. V., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **36**, 733−739(1992)
56) Schuurman, R., et al.：J Infect Dis, **171**, 1411−1419(1995)
57) Tisdale, M., et al.：Proc Natl Acad Sci USA, **90**, 5653−5656(1993)
58) Back, N. K. T., et al.：EMBO J, **15**, 4040−4049(1996)
59) Larder, B. A., et al.：Science, **269**, 696−699(1995)
60) Maguire, M. et al.：AIDS, **14**, 1195−1201(2000)
61) Kuritzkes, D. R., et al.：AIDS, **10**, 975−981(1996)
62) Schinazi, R. F., et al.：International Antiviral News, **8**, 65−91(2000)
63) Tisdale, M., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **41**, 1094−1098(1997)
64) 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
東京都港区赤坂1−8−1
ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス
TEL：0120−066−525(9:00〜17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120−128−525(24時間受付)

Sep 03 2019 17:18:59

■ 過敏症を注意するカード

（表面）

CAUTION

ザイアジェン®錠300mg/エプジコム®配合錠
トリーメク®配合錠
を服用する患者さんへ

※ このカードは必ず常に携帯してください。

ヴィーブヘルスケア株式会社

（中面）

アバカビルを成分として含むザイアジェン®錠300mg、エプジコム®配合錠またはトリーメク®配合錠を服用すると、**過敏症**が起こる場合があります。

過敏症が発現した患者さんがザイアジェン®錠300mg、エプジコム®配合錠またはトリーメク®配合錠の服用を続けると、生命にかかわる重大な事態となる場合があります。

次のような場合は、ただちに担当医師に連絡し、服用を中止するべきかどうか指示を受けてください。

1.発疹が起こった場合

2.下記の4つのグループのうち2つ以上のグループにあてはまる症状が起こった場合

- **発熱**
- **吐き気、嘔吐、下痢、腹痛**
- **ねむけ、倦怠感、筋肉や関節の痛み、頭痛**
- **息切れ、のどの痛み、せき**

このような過敏症のためにこのくすりの服用を中止した場合は、
その後絶対にアバカビルを含むくすり
（ザイアジェン®錠300mg、エプジコム®配合錠、トリーメク®配合錠）
を服用しないでください。
このような過敏症を経験した人がこのくすりを再び服用すると、数時間以内により強い過敏症の症状があらわれ、生命にかかわるほどの血圧低下が発現したり、死に至るおそれがあります。

（裏面）

※ このカードは必ず常に携帯してください。

あなたの担当医師の電話番号

病院・医院名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

診 療 科 名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

担当医師名：＿＿＿＿＿＿ TEL（　　）

担当医師名：＿＿＿＿＿＿ TEL（　　）

先生方へ　重篤な症状が発現した場合には、血管ならびに気道等を確保した上で血圧及び呼吸の管理につとめ、経過観察を行うなどの一般的な対症療法を実施してください。

11000010002280　　03CM93-1503N　改訂年月2015年3月

ViiV Healthcare

製造販売元
ヴィーブヘルスケア株式会社
東京都港区赤坂１−８−１
http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/index.html

gsk GlaxoSmithKline

販売元
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１−８−１
http://jp.gsk.com

Ⓡ登録商標

Sep 03 2019 17:18:59

Sep 03 2019 17:18:59

※※2018年10月改訂（第７版）
※2018年９月改訂（第６版）

日本標準商品分類番号
87625

HIVインテグラーゼ阻害剤

テビケイ®錠50mg

Tivicay® Tablets

ドルテグラビルナトリウム錠

規制区分：
劇薬、
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

承認番号	22600AMX00561
薬価収載	2014年４月
販売開始	2014年４月
国際誕生	2013年８月

【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

１．組成

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）含有する。
添　加　物	D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール、タルク、黄色三二酸化鉄

２．性状

本剤は黄色のフィルムコート錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表（直径）	裏	側面（厚さ）	質量
テビケイ錠50mg	SV572	SV 572 （約9.1mm）	50	（約4.7mm）	309mg

【効能・効果】

HIV感染症

効能・効果に関連する使用上の注意
本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

【用法・用量】

通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

１．未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者
　ドルテグラビルとして50mgを１日１回経口投与する。
２．インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者
　ドルテグラビルとして50mgを１日２回経口投与する。

なお、12歳以上及び体重40kg以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして50mgを１日１回経口投与できる。

用法・用量に関連する使用上の注意
本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

B型又はC型肝炎ウイルス感染患者[肝機能の悪化（トランスアミナーゼ上昇又は増悪）のおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）]

※２．重要な基本的注意

(1)　本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
　1）本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、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）本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
　4）本剤が、性的接触又は血液汚染等による他者への感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
　5）担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。[「相互作用」の項参照]
(2)　本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
(3)　肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。なお、臨床試験において、B型及びC型肝炎ウイルス重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。

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」及び「薬物動態」の項参照]

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
ピルシカイニド	ピルシカイニドの血漿中濃度を増加させる可能性がある。併用により、ピルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化があらわれるおそれがあるので、併用中は注意深く観察すること。	本剤の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。

Sep 03 2019 17:18:59

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラビリン	本剤の血漿中濃度をCmaxで52%、Cτで88%低下させたとの報告があるので、以下の点に注意すること[1]。 未治療患者及びHIVインテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者に本剤と併用する場合には、本剤50mgを1日2回に増量する、又はアタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。 また、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者に本剤と併用する場合には、アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。	これらの薬剤がCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
エファビレンツ	本剤の血漿中濃度をCmaxで39%、Cτで75%低下させたとの報告がある[2]。 未治療患者及びHIVインテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	
ネビラピン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	
ホスアンプレナビル/リトナビル	本剤の血漿中濃度をCmaxで24%、Cτで49%低下させたとの報告がある[3]ため、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	ホスアンプレナビルがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
カルバマゼピン	本剤の血漿中濃度をCmaxで33%、Cτで73%低下させたとの報告がある[4]。本剤50mgを1日2回に増量すること。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。	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。
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	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
リファンピシン	本剤の血漿中濃度をCmaxで43%、Cτで72%低下させたとの報告がある[5]。 未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	リファンピシンがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
多価カチオン(Mg, Al等)含有製剤	本剤の血漿中濃度をCmaxで72%、C_{24}で74%低下させる[6]。本剤は多価カチオン含有制酸剤の投与2時間前又は6時間後の投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。
鉄剤、カルシウム含有製剤(サプリメント等)	本剤の血漿中濃度をCmaxで35%、C_{24}で32%低下させる[6]。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与2時間前又は6時間後の投与が推奨される。	鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。
メトホルミン	メトホルミンの血漿中濃度をドルテグラビル50mg1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]。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。	本剤の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。

※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50mg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50mg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)]

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。

2) **肝機能障害**(1%未満)、**黄疸**(1%未満):AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用[注1)]

	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	
精神・神経系	頭痛、不眠症、めまい、異常な夢		うつ病、不安	自殺念慮、自殺企図
消化器	悪心、下痢、嘔吐	上腹部痛、鼓腸	腹部不快感、腹痛	
肝臓			肝炎	
皮膚		発疹、そう痒		
全身症状	疲労			
筋骨格			関節痛、筋肉痛	
臨床検査			ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、体重増加	CPK上昇

注1)副作用の頻度については、成人HIV感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。

Sep 03 2019 17:18:59

注2）海外臨床試験（ING111762、ING112276、ING112961、ING113086、ING114467）以外から報告された副作用は頻度不明とした。

5．高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。一般に高齢者では生理機能（肝機能、腎機能、心機能等）が低下しており、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

※※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女性には、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が、妊娠初期は投与しないことが望ましい。妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外で進行中の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児426例中4例（0.94%）に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗HIV薬を服用していた妊婦から生まれた児11300例中14例（0.12%）に報告されている[8]。動物試験（ラット）で胎盤移行が認められている[9]。］

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。［ヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。動物試験（ラット）に基づくと、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される[9]。また、一般に乳児へのHIV感染を防ぐため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性は授乳すべきでない。］

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満又は体重40kg未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8．過量投与

徴候・症状：過量投与によるデータは限られている。臨床試験において本剤1回250mgまで健康成人に投与されたが、予測できない副作用は報告されていない。

処置：本剤の過量投与に対して特別な治療法はない。過量投与の場合には、注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。本剤は高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。

【薬 物 動 態】

〈日本人における成績〉

日本人健康成人男性（6例）及び女性（4例）に本剤50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移を図-1に、ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-1に示す。ドルテグラビルは投与後約3時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約15時間であった。また、日本人における薬物動態は外国人における薬物動態と同様であった[10]。

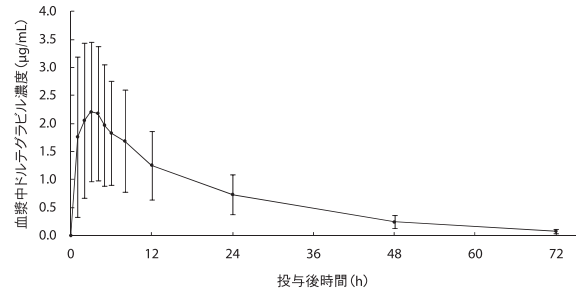


図-1 日本人健康成人に本剤50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移（平均値±標準偏差、n＝10）

表-1 日本人健康成人に本剤50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

Cmax（μg/mL）	Tmax（h）	AUC_{0-inf}（μg・h/mL）	$t_{1/2}$（h）	C_{24}（μg/mL）
2.37±1.23	3.0（2.0–4.0）	47.7±24.6	14.7±1.56	0.73±0.36

平均値±標準偏差（n＝10）、Tmax：中央値（範囲）

〈外国人における成績〉

1．吸収

1）本剤は経口投与により速やかに吸収され、投与後約2～3時間で最高血漿中濃度に達した。本剤を経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの曝露量は、2～100mgの範囲では投与量増加の割合を下回って増加したが、25～50mgの範囲では投与量にほぼ比例して増加した。

2）本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。健康成人に対し、低、中又は高脂肪食（それぞれ7％脂肪/300kcal、30％脂肪/600kcal又は53％脂肪/870kcal）を摂取後に本剤50mgを単回経口投与した場合、血漿中ドルテグラビルのAUC_{0-inf}は絶食下と比較してそれぞれ33、41及び66％増加し、Cmaxはそれぞれ46、52及び67％増加した。また、Tmaxはそれぞれ3、4及び5時間であり、食事によりドルテグラビルの吸収量は増加し、吸収速度が低下した。

2．分布

ドルテグラビルのヒト血漿蛋白結合率は約99.3％であった（in vitro）[11]。健康成人男性にドルテグラビル20mg（懸濁液）を単回経口投与した時の見かけの分布容積は12.5Lであった。血液/血漿比（平均値）は0.441～0.535であり、ドルテグラビルの血球移行性は低かった（5％未満）。In vitroにおいて、ドルテグラビルはヒトP糖蛋白質及びヒトBreast Cancer Resistance Proteinの基質である[12,13]。血漿中ドルテグラビルの遊離分画は健康成人で約0.2～1.1％、中等度の肝機能障害患者で約0.4～0.5％、重度の腎機能障害患者で約0.8～1.0％、HIV感染症患者で0.5％であった。ドルテグラビルは脳脊髄液中にも分布する。本剤50mg及びアバカビル/ラミブジン（600/300mg）が併用投与された抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者（11例）において、ドルテグラビルの脳脊髄液中濃度（中央値）は18ng/mLであり、血漿中濃度の0.11～0.66％であった。

ドルテグラビルは女性及び男性の生殖器に分布する。健康成人女性に本剤50mg/日を5～7日間経口投与した時の子宮頸膣液、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、健康成人男性に本剤50mg/日を8日間経口投与した時の精液及び直腸組織におけるドルテグラビルAUCは定常状態での血漿中ドルテグラビルのAUCの7及び17％であった。

3．代謝

ドルテグラビルは主に肝臓でUGT1A1でグルクロン酸抱合される[14]。また、ドルテグラビルはCYP3Aでわずかに代謝され[15]、健康成人に^{14}C-ドルテグラビル20mg（懸濁液）を単回経口投与した時の総投与量の約9.7％が酸化的代謝物として尿糞中に回収された。

4．排泄

健康成人にドルテグラビル20mgを単回経口投与した時の主な排泄経路は糞であり、経口投与量の53％が未変化体として糞中に排泄された。また、尿中には経口投与量の31％が排泄され、その内訳は18.9％がエーテル型グルクロン酸抱合体、3.6％がN-脱アルキル体、3.0％がベンジル位の酸化体であり、未変化体は1％未満であった。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24.8μM）[16,17]。

5．成人HIV感染症患者への投与

成人HIV感染症患者における後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析で推定した定常状態におけるドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-2に示す。

表-2 成人HIV感染症患者における定常状態でのドルテグラビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	50mg 1日1回	50mg 1日2回
AUC_{0-24}（μg・h/mL）	53.6（27）	75.1（35）
Cmax（μg/mL）	3.67（20）	4.15（29）
Cτ（μg/mL）	1.11（46）	2.12（47）

母集団薬物動態解析に基づく推定値
幾何平均値（CV％）

6．小児等への投与

抗HIV薬による治療経験のある小児HIV感染症患者（12～18歳未満、10例）に本剤50mgを1日1回経口投与した時の薬物動態は成人と同様であった。小児患者での血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-3に示す。

表-3 抗HIV薬による治療経験のある小児HIV感染症患者（12～18歳未満、10例）に本剤50mgを1日1回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

年齢/体重	用量	薬物動態パラメータの推定値		
		AUC_{0-24}（μg・h/mL）	Cmax（μg/mL）	C_{24}（μg/mL）
12歳以上18歳未満 体重40kg以上[a]	50mg[a] 1日1回	46 （43）	3.49 （38）	0.90 （59）

a 体重が37kgであった1例には35mgを1日1回投与した。
幾何平均値（CV％）

Sep 03 2019 17:18:59

7．腎機能障害患者[18]

重度の腎機能障害（8例、クレアチニンクリアランス：30mL/min未満）を有する患者に本剤50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-4に示す。重度の腎機能障害患者における薬物動態は健康成人との間に臨床的に重要である差はみられなかったことから、腎機能障害患者に対して本剤の用量調節を行う必要はない。なお、透析患者での本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

表-4　重度の腎機能障害患者及び健康成人に本剤50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	Cmax（μg/mL）	AUC_{0-inf}（μg・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
重度の腎機能障害患者	1.50（34）	23.5（48）	12.7（31）
健康成人	1.86（45）	37.1（58）	15.4（15）

幾何平均値（CV%）

8．肝機能障害患者[19]

ドルテグラビルは主に肝臓で代謝されて排泄される。中等度の肝機能障害（8例、Child-Pugh分類：B）を有する患者に本剤50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-5に示す。中等度の肝機能障害患者における薬物動態は健康成人と同様であったことから、中等度の肝機能障害に対して本剤の用量調節の必要はない。なお、重度の肝機能障害患者での本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

表-5　中等度の肝機能障害患者及び健康成人に本剤50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	AUC_{0-inf}（μg・h/mL）	Cmax（μg/mL）	C_{24}（μg/mL）
中等度の肝機能障害患者	38.5（30）	1.78（17）	0.59（36）
健康成人	37.3（47）	1.80（49）	0.57（44）

幾何平均値（CV%）

9．その他の要因

（1）性別

健康成人にドルテグラビル250mg（懸濁液）を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータは、男性（17例）よりも女性（24例）の方がわずか（最大約20%）に高い傾向がみられた。

成人HIV感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での母集団薬物動態解析の結果、性別はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった。

（2）人種

成人HIV感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での母集団薬物動態解析の結果、人種はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響は認められなかった。

（3）B型肝炎及びC型肝炎のウイルス重複感染患者

C型肝炎ウイルス重複感染患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、C型肝炎ウイルス重複感染はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった。なお、B型肝炎ウイルス重複感染患者における本剤投与時の薬物動態データは限られている。

10．相互作用

本剤を併用薬剤と投与した時の薬物動態パラメータの変化を、表-6及び表-7に示す。

表-6　併用薬剤の薬物動態に及ぼすドルテグラビルの影響

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	本剤併用時/非併用時の併用薬剤の薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）；影響なし＝1.00		
			$C\tau$又はC_{24}	AUC	Cmax
エチニルエストラジオール　0.035mg	50mg 1日2回	15	1.02（0.93, 1.11）	1.03（0.96, 1.11）	0.99（0.91, 1.08）
メサドン　20-150mg	50mg 1日2回	11	0.99（0.91, 1.07）	0.98（0.91, 1.06）	1.00（0.94, 1.06）
ミダゾラム　3 mg	25mg 1日1回	10	—	0.95（0.79, 1.15）	—
Norelgestromin（国内未発売）0.25mg	50mg 1日2回	15	0.93（0.85, 1.03）	0.98（0.91, 1.04）	0.89（0.82, 0.97）
リルピビリン 25mg　1日1回	50mg 1日1回	16	1.21（1.07, 1.38）	1.06（0.98, 1.16）	1.10（0.99, 1.22）
テノホビル 300mg　1日1回	50mg 1日1回	15	1.19（1.04, 1.35）	1.12（1.01, 1.24）	1.09（0.97, 1.23）
メトホルミン 500mg　1日2回	50mg 1日1回	14	—	1.79（1.65, 1.93）	1.66（1.53, 1.81）
メトホルミン 500mg　1日2回	50mg 1日2回	14	—	2.45（2.25, 2.66）	2.11（1.91, 2.33）

表-7　ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）；影響なし＝1.00		
			$C\tau$又はC_{24}	AUC	Cmax
アタザナビル 400mg　1日1回	30mg 1日1回	12	2.80（2.52, 3.11）	1.91（1.80, 2.03）	1.50（1.40, 1.59）
アタザナビル/リトナビル 300/100mg 1日1回	30mg 1日1回	12	2.21（1.97, 2.47）	1.62（1.50, 1.74）	1.34（1.25, 1.42）
テノホビル 300mg　1日1回	50mg 1日1回	15	0.92（0.82, 1.04）	1.01（0.91, 1.11）	0.97（0.87, 1.08）
ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1日2回	30mg 1日1回	15	0.62（0.56, 0.69）	0.78（0.72, 0.85）	0.89（0.83, 0.97）
エファビレンツ 600mg　1日1回	50mg 1日1回	12	0.25（0.18, 0.34）	0.43（0.35, 0.54）	0.61（0.51, 0.73）
エトラビリン 200mg　1日2回	50mg 1日1回	15	0.12（0.09, 0.16）	0.29（0.26, 0.34）	0.48（0.43, 0.54）
エトラビリン＋ダルナビル/リトナビル 200mg＋600/100mg 1日2回	50mg 1日1回	9	0.63（0.52, 0.76）	0.75（0.69, 0.81）	0.88（0.78, 1.00）
ホスアンプレナビル/リトナビル 700mg＋100mg 1日2回	50mg 1日1回	12	0.51（0.41, 0.63）	0.65（0.54, 0.78）	0.76（0.63, 0.92）
ロピナビル/リトナビル 400/100mg 1日2回	30mg 1日1回	15	0.94（0.85, 1.05）	0.97（0.91, 1.04）	1.00（0.94, 1.07）
乾燥水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム 20mL 単回	50mg 単回	16	0.26（0.21, 0.31）	0.26（0.22, 0.32）	0.28（0.23, 0.33）
乾燥水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム 20mL 本剤投与2時間後 単回	50mg 単回	16	0.70（0.58, 0.85）	0.74（0.62, 0.90）	0.82（0.69, 0.98）
総合ビタミン剤 1錠　1日1回	50mg 単回	16	0.68（0.56, 0.82）	0.67（0.55, 0.81）	0.65（0.54, 0.77）
オメプラゾール 40mg　1日1回	50mg 単回	12	0.95（0.75, 1.21）	0.97（0.78, 1.20）	0.92（0.75, 1.11）
prednisone（国内未発売）60mg　1日1回（漸減）	50mg 1日1回	12	1.17（1.06, 1.28）	1.11（1.03, 1.20）	1.06（0.99, 1.14）
リファンピシン[a] 600mg　1日1回	50mg 1日2回[a]	11	0.28（0.23, 0.34）	0.46（0.38, 0.55）	0.57（0.49, 0.65）
リファンピシン[b] 600mg　1日1回	50mg 1日2回[b]	11	1.22（1.01, 1.48）	1.33（1.15, 1.53）	1.18（1.03, 1.37）
リファブチン 300mg　1日1回	50mg 1日1回	9	0.70（0.57, 0.87）	0.95（0.82, 1.10）	1.16（0.98, 1.37）
リルピビリン 25mg　1日1回	50mg 1日1回	16	1.22（1.15, 1.30）	1.12（1.05, 1.19）	1.13（1.06, 1.21）
Tipranavir（国内未発売）/リトナビル 500/200mg 1日2回	50mg 1日1回	14	0.24（0.21, 0.27）	0.41（0.38, 0.44）	0.54（0.50, 0.57）
テラプレビル 750mg　8時間ごと	50mg 1日1回	15	1.37（1.29, 1.45）	1.25（1.20, 1.31）	1.19（1.11, 1.26）
Boceprevir（国内未発売）800mg　8時間ごと	50mg 1日1回	13	1.08（0.91, 1.28）	1.07（0.95, 1.20）	1.05（0.96, 1.15）
カルバマゼピン 300mg　1日2回	50mg 1日1回	14	0.27（0.24, 0.31）	0.51（0.48, 0.55）	0.67（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 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

Sep 03 2019 17:18:59

【臨 床 成 績】

〈外国人における成績〉

海外で実施された抗HIV薬による治療経験のない患者、抗HIV薬による治療経験があり、かつHIVインテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者、HIVインテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象とした5つの検証試験の概要は以下の通りである。

1．抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者を対象とした二重盲検比較試験（SPRING-2：ING113086）[20,21]

抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者822例を対象とした二重盲検比較試験において、ドルテグラビル50mgを1日1回投与した群（ドルテグラビル投与群）と、ラルテグラビル400mgを1日2回投与した群（ラルテグラビル投与群）に、それぞれ411例の患者が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与48週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の85％に対して、ドルテグラビル投与群は88％であり、群間差（95％信頼区間）は、2.5％（-2.2%, 7.1%）であり、ラルテグラビルに対するドルテグラビルの非劣性が示された（非劣性マージン10％）。投与96週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の76％に対して、ドルテグラビル投与群は81％であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表-8に示した。

表-8　試験成績の要約

結果	ドルテグラビル50mg 1日1回 ＋ ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤2剤 (411例)		ラルテグラビル400mg 1日2回 ＋ ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤2剤 (411例)	
	48週	96週	48週	96週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	361例（88％）	332例（81％）	351例（85％）	314例（76％）
両群間の差[注1)]（95％信頼区間）	2.5% (-2.2%, 7.1%)	4.5% (-1.1%, 10.0%)	−	
ウイルス学的な治療失敗[注2)]	20例（5％）	22例（5％）	31例（8％）	43例（10％）

注1）ベースラインの層別因子により調整

注2）ウイルス学的効果が不十分のため、投与48週又は96週後までに背景療法の組合せを変更又は試験薬剤の投与を中止した症例、若しくは48週又は96週目にHIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

2．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）[22]

抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者833例を対象とした二重盲検比較試験において、ドルテグラビル50mg（1日1回投与）とアバカビル/ラミブジンによる併用投与群（ドルテグラビル投与群）に414例、エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタビン投与群（対照群）に419例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与48週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、対照群の81％に対して、ドルテグラビル投与群は88％であり、群間差（95％信頼区間）は、7.4％（2.5%, 12.3%）であり、対照に対するドルテグラビルの非劣性が示された（非劣性マージン10％）。また、投与96週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、対照群の72％に対して、ドルテグラビル投与群は80％であった。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、144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。

表-9　試験成績の要約

結果	ドルテグラビル50mg 1日1回 ＋ アバカビル/ラミブジン[注1)] (414例)			エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタビン[注2)] 1日1回 (419例)		
	48週	96週	144週	48週	96週	144週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	364例（88％）	332例（80％）	296例（71％）	338例（81％）	303例（72％）	265例（63％）
両群間の差[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％）

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

3．抗HIV薬による治療経験があり、かつHIVインテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人HIV感染症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（SAILING：ING111762）[23]

抗HIV薬による治療経験があり、かつHIVインテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人HIV感染症患者715例を対象とした二重盲検比較試験において、背景療法とドルテグラビル50mg 1日1回投与を併用した群（ドルテグラビル投与群）と、背景療法とラルテグラビル400mg 1日2回投与を併用した群（ラルテグラビル投与群）に、それぞれ354例及び361例の患者が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与48週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の64％に対して、ドルテグラビル投与群は71％であり、群間差（95％信頼区間）は、7.4％（0.7%, 14.2%）であり、ラルテグラビルに対するドルテグラビルの非劣性が示された（非劣性マージン12％）。

なお、本試験における試験成績の要約を表-10に示した。

表-10　試験成績の要約

結果	ドルテグラビル50mg 1日1回 ＋ 背景療法 (354例)[注1)]	ラルテグラビル400mg 1日2回 ＋ 背景療法 (361例)[注1)]
	48週	48週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	251例（71％）	230例（64％）
両群間の差[注2)]（95％信頼区間）	7.4% (0.7%, 14.2%)	
ウイルス学的な治療失敗	71例（20％）	100例（28％）

注1）1実施施設において、データ整合性のため4例が有効性解析から除外

注2）ベースラインの層別因子により調整

4．HIVインテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人HIV感染症患者を対象とした非盲検非対照試験（VIKING-3：ING112574）[24]

HIVインテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人HIV感染症患者183例を対象とした非盲検非対照試験において、ドルテグラビル50mg 1日2回投与による有効性及び安全性を検討した。ドルテグラビルと併用する背景療法は、投与7日目までは試験開始前からの治療法を継続し、8日目以降は最適な背景療法を行った。対象患者183例のうち133例で試験開始時にHIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異が認められた。その他の50例には試験開始前にHIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性を示す治療歴はあったが、試験開始時には耐性が確認されなかった。試験開始時から投与8日目までのHIV-1 RNAの変化量（平均値）は、-1.4 $\log_{10}$ copies/mL（95％信頼区間：-1.5～-1.3 $\log_{10}$ copies/mL）であり、試験開始時と比較して有意に減少した（p＜0.001）。HIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果を表-11に示す。

表-11　投与8日目におけるHIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果（HIV RNA変化量）

HIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異	症例数	HIV-1 RNAの変化量（$\log_{10}$ copies/mL）平均（標準偏差）	HIV-1 RNA量が1.0 $\log_{10}$以上減少した症例の割合[注1)]
Q148H/K/R変異なし[注2)]	124	-1.60 (0.52)	114（92％）
Q148及び二次変異[注3)] 1ヵ所	35	-1.18 (0.52)	25（71％）
Q148及び二次変異[注3)] 2ヵ所以上	20	-0.92 (0.81)	9（45％）

注1）投与8日目にHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった症例を含む

注2）HIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異（N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q）若しくは試験開始前からHIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性を示す治療歴のみがあった場合

注3）G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

データカットオフ時には、組み入れ症例（183例）の全例が投与後24週を経過していた。主要評価項目である投与24週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合は、183例中126例（69％）であった。HIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果を表-12に示す。投与24週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合が最も少なかったのは、Q148変異に加えて2ヵ所以上の変異をもつ患者であった。

表-12　投与24週後におけるHIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果（50copies/mL未満への低下）

HIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異	HIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合
Q148H/K/R変異なし[注1)]	96/114（84％）

Sep 03 2019 17:18:59

HIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異	HIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の割合
Q148及び二次変異[注2] 1ヵ所	20/31(65%)
Q148及び二次変異[注2] 2ヵ所以上	4/16(25%)

注1) HIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異(N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q)若しくは試験開始前からHIVインテグラーゼ阻害剤に対する耐性を示す治療歴のみあった場合
注2) G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

【薬 効 薬 理】

1．作用機序

ドルテグラビルはレトロウイルスの複製に必要な酵素であるHIVインテグラーゼの活性部位と結合し、DNAへの組込みの際のHIV-DNA鎖のトランスファーを阻害することにより、HIVインテグラーゼを阻害する。

2．抗ウイルス作用(in vitro)

HIV-1 BaL株及びHIV-1 NL432株に感染させた末梢血単核球では、ウイルス増殖に対するドルテグラビルの抗ウイルス活性の50%阻害濃度(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、0.02～2.14nMの範囲であった。一方、HIV-2株のIC_{50}は0.18nMであり、0.09～0.61nMの範囲であった。

3．薬剤耐性

ラルテグラビル[Fold Change(FC)＞81]に対する遺伝子型及び表現型の耐性を有する30種の臨床分離株について、Monogram Biosciences社のPhenoSense分析を用いてドルテグラビル(FC＝1.5)に対する感受性を調べた。G140S＋Q148H分離株では、ドルテグラビルのFC値は3.75であり、G140S＋Q148R分離株では13.3、T97A＋Y143R分離株では1.05、N155H分離株では1.37であった。ラルテグラビルの投与経験のある患者から分離した705種のラルテグラビル耐性株について、Monogram Biosciences社のPhenoSense分析を用いて、ドルテグラビルに対する感受性を調べた。ドルテグラビルは、705種の臨床分離株の93.9%に対してFCが10未満であった。

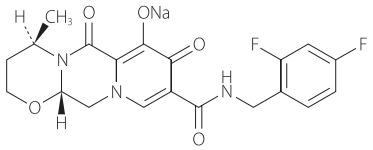
抗HIV薬による治療経験があり、かつHIVインテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者を対象としたSAILING試験(ドルテグラビル投与群354例)において、投与48週後にウイルス学的な治療失敗例の17例中4例でHIVインテグラーゼ阻害剤に耐性が認められた。これら4例中2例に特有のR263Kインテグラーゼ変異が認められ、FCの最大値は1.93であった。もう1例には、多型のV151V/Iインテグラーゼ変異が認められFCの最大値は0.92であり、残り1例には試験前からインテグラーゼ変異の存在が認められており、既にインテグラーゼ阻害剤の投与経験があるか、又はインテグラーゼ耐性ウイルスに感染したものと推定された。

HIVインテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象としたVIKING-3試験では、投与24週後までに183例中36例でウイルス学的な治療失敗が認められた。このうち31例については、試験開始時及びウイルス学的な治療失敗時の両時点で解析用耐性データがあり、31例中16例(52%)で投与に伴う変異が認められた。確認された治療下での変異又は混合変異はL74L/M(1例)、E92Q(2例)、T97A(8例)、E138K/A(7例)、G140S(2例)、Y143H(1例)、S147G(1例)、Q148H/K/R(4例)、N155H(1例)及びE157E/Q(1例)であった。また、治療下で変異の出現が認められた16例中14例において、試験開始時又はそれ以前からQ148の変異を有していた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ドルテグラビルナトリウム
(Dolutegravir Sodium)
化学名：Monosodium (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：$C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$
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℃で溶融と同時に分解する。
分配係数：2.16±0.01(23℃)

【承 認 条 件】

1．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。
2．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。
3．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申請書添付資料として提出すること。

【包　　装】

テビケイ錠50mg：30錠(瓶)

※※【主 要 文 献】

1) Song, I., et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2011；55(7)：3517-3521
2) Song, I., et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2014；70(10)：1173-1179
3) Song, I., et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2014；58(11)：6696-6700
4) 社内資料：薬物相互作用に関する試験(200901)
5) Dooley, K. E., et al.：J Acquir Immune Defic Syndr. 2013；62(1)：21-27
6) Patel, P., et al.：J Antimicrob Chemother. 2011；66(7)：1567-1572
7) 社内資料：薬物相互作用に関する試験(201167)
8) Zash, R., et al.：N Engl J Med. 2018；379(10)：979-981
9) 社内資料：分布に関する試験(1)
10) 社内資料：第Ⅰ相試験(ING115381)
11) 社内資料：分布に関する試験(2)
12) 社内資料：分布に関する試験(3)
13) 社内資料：分布に関する試験(4)
14) 社内資料：代謝に関する試験(1)
15) 社内資料：代謝に関する試験(2)
16) 社内資料：排泄に関する試験(1)
17) 社内資料：排泄に関する試験(2)
18) Weller, S., et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2014；70(1)：29-35
19) 社内資料：海外第Ⅰ相試験(ING113097)
20) Raffi, F., et al.：Lancet. 2013；381(9868)：735-743
21) 社内資料：海外臨床試験(ING113086)
22) 社内資料：海外臨床試験(ING114467)
23) Cahn, P., et al.：Lancet. 2013；382(9893)：700-708
24) 社内資料：海外臨床試験(ING112574)

【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス
TEL：0120-066-525(9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-128-525(24時間受付)

ViiV Healthcare

製造販売元

ヴィーブヘルスケア株式会社
東京都港区赤坂1－8－1
http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/index.html

GlaxoSmithKline

販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1－8－1
http://jp.gsk.com

®登録商標

Sep 03 2019 17:18:59

※※2017年12月改訂（第18版）
※2017年12月改訂（第17版）

抗ウイルス化学療法剤

エピビル®錠150
エピビル®錠300
Epivir® Tablets

ラミブジン錠
別名：3TC®

日本標準商品分類番号
87625

規制区分：
劇薬、
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

	150mg錠	300mg錠
承認番号	21500AMZ00498	21500AMZ00499
薬価収載	1997年2月	2003年9月
販売開始	1997年2月	2003年10月
再審査結果	2011年9月	
国際誕生	1995年11月	

【警　　告】

(1) 膵炎を発症する可能性のある小児の患者（膵炎の既往歴のある小児、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小児）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。これらの患者で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すること。

(2) B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。

【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1．組成

販売名	エピビル錠150	エピビル錠300
成分・含量	1錠中にラミブジン150mgを含有する。	1錠中にラミブジン300mgを含有する。
添加物	結晶セルロース、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、酸化チタン、ヒプロメロース、マクロゴール400、ポリソルベート80	結晶セルロース、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、酸化チタン、黒酸化鉄、ヒプロメロース、マクロゴール400、ポリソルベート80

2．性状

エピビル錠150：白色のフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。
エピビル錠300：灰色のフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表（直径）	裏	側面（厚さ）	重量
エピビル錠150	GX CJ7	GX CJ7 長径：13.9mm 短径：6.9mm		 4.5mm	310mg
エピビル錠300	GX EJ7	GX EJ7 長径：17.3mm 短径：8.5mm		 5.6mm	615mg

【効能・効果】

下記疾患における他の抗HIV薬との併用療法
HIV感染症

効能・効果に関連する使用上の注意

(1) 本剤は**単独投与しないこと。**また、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、他の抗HIV薬と併用すること（「臨床成績」の項参照）。

(2) 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[1)～3)]を確認すること。

【用法・用量】

通常、成人には他の抗HIV薬と併用して、ラミブジンとして1日量300mgを1日1回又は2回（150mg×2）に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定されない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。

【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小児の患者（膵炎の既往歴のある小児、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小児）［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) 腎機能障害（クレアチニンクリアランスが50mL/分未満）のある患者［高い血中濃度が持続するので、クレアチニンクリアランスを測定し、減量するか又は投与間隔を延長すること。（「薬物動態」の項参照）］

(3) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

(4) 妊婦・授乳婦［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

(5) 小児等［「小児等への投与」の項参照］

2．**重要な基本的注意**

(1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む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。

(2) 本剤を含むヌクレオシド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**（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。

Sep 03 2019 17:18:59

(3) 本剤の薬剤耐性プロファイル等のウイルス学的特性はエムトリシタビンと類似しているので、本剤とエムトリシタビンを含む製剤を併用しないこと。また、エムトリシタビンを含む抗HIV療法においてウイルス学的効果が得られず、HIV-1逆転写酵素遺伝子のM184V/I変異が認められた場合、エムトリシタビンを本剤に変更するのみで効果の改善は期待できない。

(4) 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。

(5) 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染(マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

(6) **膵炎を発症する可能性のある小児の患者(膵炎の既往歴のある小児、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小児)**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。**また成人の患者でも膵炎が発症する可能性があるので、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等**の生化学的検査を定期的に行い、これらの検査値の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。また、**重度の腹痛、悪心・嘔吐等の症状**がみられた場合にも直ちに本剤の投与を中止し、生化学的検査(血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等)及び画像診断等による観察を十分行うこと。

※※3. **相互作用**

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
スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	本剤の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トリメトプリムと競合すると考えられている。
ソルビトール	経口ソルビトール溶液(ソルビトールとして3.2g、10.2g、13.4g)とラミブジンの併用により、ラミブジンのAUCが減少した(それぞれ18%、36%、42%減少)との報告がある。	ソルビトールによりラミブジンの吸収が抑制されると考えられている。

4. **副作用**

＜国内における臨床試験及び使用成績調査＞

承認時までの調査症例42例中、副作用が報告されたのは30例(71.4%)で、主な副作用は赤血球減少等の貧血、空腹時血糖値上昇、嘔気、食欲不振であった。

使用成績調査3211例中、1372例(42.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは肝機能検査値異常446例(13.9%)、トリグリセリド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加442例(13.8%)、貧血182例(5.7%)、下痢179例(5.6%)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海外における4種類の二重盲検比較試験において、ラミブジン/ジドブジン併用群でそれぞれ、186例中127例(68.3%)、65例中40例(61.5%)、168例中105例(62.5%)、150例中64例(42.7%)に副作用が認められ、主な副作用は嘔気、頭痛、ニューロパシー、倦怠感・疲労であった(「臨床成績」の項参照)。

(1) **重大な副作用**

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。

1) **重篤な血液障害：赤芽球癆(0.03%)、汎血球減少(0.6%)、貧血(6.1%)、白血球減少(2.2%)、好中球減少(0.8%)、血小板減少(1.2%)**
2) **膵炎(0.3%)**
3) **乳酸アシドーシス(0.5%)及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(0.3%)**
4) **横紋筋融解症(0.1%)**
5) **精神神経系：ニューロパシー(0.8%)、錯乱(頻度不明[注])、痙攣(0.1%)**
6) **心不全(0.1%)**

(2) **その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%～14%未満	1%未満	頻度不明[注]
血液		リンパ節症、平均赤血球容積(MCV)増加、リンパ球減少	
消化器	下痢、嘔気、腹痛	胃炎、消化不良、鼓腸放屁、嘔吐、食欲不振	痔核、腹部痙直
全身症状	体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加)	倦怠感、発熱、頭痛、疼痛、体重減少、疲労、無力症	体温調節障害
肝臓	肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇)		
腎臓		血清クレアチニン上昇	
筋骨格		関節痛、筋肉痛、筋痙直	骨痛
精神神経系	末梢神経障害	めまい、睡眠障害、うつ病、不安感	感情障害、錯感覚
代謝･内分泌系	血中尿酸上昇、高乳酸塩血症	アミラーゼ上昇	脱水(症)
循環器			心筋症
呼吸器		咳、肺炎、呼吸困難、咽頭痛、気管支炎	鼻炎、副鼻腔炎、耳管炎、呼吸障害、上気道炎
過敏症			アレルギー反応
皮膚	発疹(皮膚炎、湿疹、皮疹を含む)	脱毛、瘙痒、発汗、痤瘡・毛嚢炎	
その他	トリグリセリド上昇・血清コレステロール上昇	CK(CPK)上昇、敗血症、血糖値上昇	重炭酸塩上昇、重炭酸塩低下、血糖値低下、総蛋白上昇、総蛋白低下

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. **高齢者への投与**

本剤は、主として未変化体として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

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。[本剤はヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジ

Sep 03 2019 17:18:59

ン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中の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。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。］

(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。［経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄されることが報告されている（乳汁中濃度：＜0.5-8.2μg/mL）[4]。また、ラミブジンの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は0.6～3.3であることが報告されている。乳児の血清中のラミブジン濃度は18～28ng/mLであったとの報告がある。］

7．小児等への投与

小児等における本剤と他の抗HIV薬との併用投与の安全性及び有効性は確立されていない（現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない）ので、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。［「重要な基本的注意」の項参照］

8．過量投与

徴候・症状：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。

9．その他の注意

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。］

【薬 物 動 態】

＜日本人における成績＞[5]

HIV感染者6例に対し、ラミブジン150mg 1日2回とジドブジン100mg 1日4回を25日間以上連続経口投与したときのラミブジン、ジドブジンの血漿中薬物濃度の推移を図-1に、薬物動態パラメータを表-1に示した。ラミブジンは投与約1.3時間後に最高血中濃度平均1.55μg/mLに達し、半減期は平均2.3時間であった。

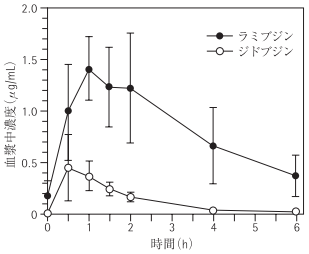


図-1 血漿中薬物濃度の推移（6例の平均値±標準偏差）

表-1 薬物動態パラメータ（6例の平均値±標準偏差）

	Cmax（μg/mL）	Tmax（h）	$t_{1/2}$（h）	AUC_{0-6}（μg・h/mL）	AUC_{0-12}（μg・h/mL）
ラミブジン	1.547±0.302	1.3±0.6	2.3±0.6	5.089±1.692	6.165±2.312
ジドブジン	0.549±0.261	0.8±0.3	1.1±0.1	0.858±0.266	―――

＜外国人における成績＞

1．吸収[6)～9)]

成人HIV感染者に2 mg/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1.5μg/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1.9μg/mLであった。また、成人HIV感染者に0.25～8 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。無症候性HIV感染者12例に対して、空腹時と食後（1,099kcal：脂肪75g、タンパク質34g、炭水化物72g）の2つの条件で、ラミブジン50mgを経口投与した。食後投与のラミブジンの最高血中濃度到達時間は3.2時間で、空腹時投与の最高血中濃度到達時間の0.9時間と比較して遅くなり、食後投与での最高血中濃度は空腹時投与より約47％低かった。しかし、食後投与と空腹時投与のAUC間に有意な差はみられなかった。また、健康成人（60例）に300mgを1日1回及び150mgを1日2回、それぞれ7日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図-2に示した。300mg 1日1回投与したときの定常状態におけるAUC_{0-24}は150mg 1日2回投与したときと生物学的に同等であった。

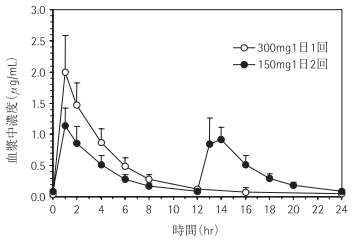


図-2 血漿中薬物濃度の推移（平均値±標準偏差）

2．分布[10)]

成人HIV感染者に4～10mg/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。

3．代謝・排泄[11)]

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2 mg/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。

4．腎機能障害を有する成人における薬物動態[12)]

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。患者の腎機能に対応する本剤の減量の標準的目安を表-2に示す。

表-2 患者の腎機能に対応する用法用量の目安

クレアチニンクリアランス（mL/分）	ラミブジンの推奨用量
≧50	300mgを1日1回又は2回（150mg×2）
30～49	150mgを1日1回
15～29	初回150mg、その後100mgを1日1回
5～14	初回150mg、その後50mgを1日1回
＜5	初回50mg、その後25mgを1日1回

ただし、透析患者に対するラミブジンの用法用量は算出されていない。

5．小児における薬物動態[11)]

小児HIV感染者に4 mg/kgを単回経口投与したとき、投与2.0時間後に最高血中濃度の1.1μg/mLに達し、半減期は2.0時間であり生物学的利用率は約66％であり、成人HIV感染者の生物学的利用率（約82％）より低い値を示した。小児で生物学的利用率が減少する機序はわかっていない。

図-3に示す様に、小児患者では年齢が上がるにつれて全身クリアランスは減少した。

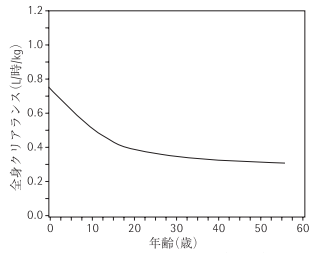


図-3 ラミブジンの全身クリアランス（L/時/kg）と年齢の関係

ラミブジンのAUCは、8 mg/kg/日を投与された小児患者と4 mg/kg/日を投与された成人との間で同じ程度であった。また、脳脊髄液中のラミブジンの濃度は血中濃度の約13％であった。

6．ジドブジン併用時の薬物動態[13)]

ラミブジンとジドブジンの併用投与を行ったとき、ジドブジンの最高血中濃度が28％上昇したが、ラミブジン及びジドブジンのAUCに有意な変化は認められなかった。

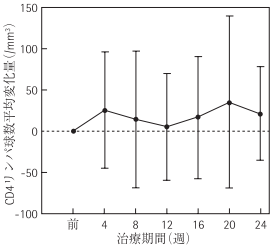
【臨 床 成 績】

＜国内において実施された臨床試験の成績＞[5)]

試験開始前のCD4リンパ球数が100～400/mm^3の12歳以上のHIV感染者42例を対象とした多施設共同オープン試験（ラミブジン150mg 1日2回投与とジドブジン100mg 1日4回投与）で、有効性評価対象症例37例での臨床評価の概要は次のとおりである。

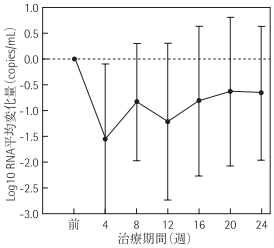
CD4リンパ球数は、試験開始時の平均220.8/mm^3から4週後には約25/mm^3増加し、8週後から24週後までの増加量は4.6～34.0/mm^3で推移した。CD4リンパ球数の推移を図-4に示した。CD4パーセントは、開始時の18.81％から4週後には20.03％へ有意に増加し、8週後から24週後まではほとんど変動なく約20％で推移した。血漿中HIV RNA量は、試験開始時の平均3.8log_{10} copies/mLから4週後には1.6log_{10} copies/mL有意に減少し、8週後から24週後までは0.7～1.2log_{10} copies/mL減少した。血漿中HIV RNA量の推移を図-5に示した。

Sep 03 2019 17:18:59



n＝（37）（36）（35）（34）（34）（28）（24）
n＝症例数

図-4　CD4リンパ球数の推移（平均値±標準偏差）



n＝（36）（35）（35）（33）（33）（27）（23）
n＝症例数

図-5　血漿中HIV RNA量の推移（平均値±標準偏差）

＜海外において実施された臨床試験の成績＞[注)]

1．成人を対象とした臨床試験

（1）ジドブジンによる治療経験が４週間以内の患者群[14),15)]

1）試験A3001：CD4リンパ球数が200～500/mm³の12歳以上のHIV感染者366例を対象とした二重盲検比較試験（ラミブジン150mg１日２回投与とジドブジン200mg１日３回投与の併用群92例、ラミブジン300mg１日２回投与とジドブジン200mg１日３回投与の併用群94例、ラミブジン300mg１日２回投与群87例、ジドブジン200mg１日３回投与群93例）において薬剤を52週間投与した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群ではCD4リンパ球数が、試験開始から24週以降もジドブジン単独投与群に比べ有意に増加していたが、ラミブジンの投与量による効果の差はなかった。24週間の治療中のCD4リンパ球数の推移を図-6に示した。また、血漿中HIV RNA量の減少についても同様であった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりもCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を有意に改善した。試験開始時からラミブジン投与24週間後の血漿中HIV RNA量の推移を図-7に示した。ラミブジンとジドブジンとの併用療法中の血漿ウイルスRNA測定値における変化に関する臨床上の意義は確立されていない。

2）試験B3001：CD4リンパ球数が100～400/mm³の18歳以上のHIV感染者129例を対象とした二重盲検比較試験（ラミブジン300mg１日２回投与とジドブジン200mg１日３回投与の併用群65例、ジドブジン200mg１日３回投与群64例）において薬剤を48週間投与した。ジドブジン単独投与群では、試験開始から24週後にはCD4リンパ球数がほぼ投与前値に戻ったが、ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、試験開始から48週後まで増加していた。24週間の治療中のCD4リンパ球数の推移を図-8に示した。また、血漿中HIV RNA量の減少についても同様であった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりもCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を有意に改善した。

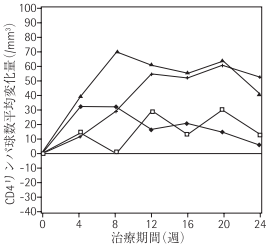


図-6　試験A3001におけるCD4リンパ球数の推移（平均値）

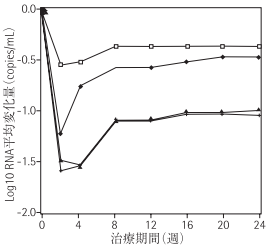


図-7　試験A3001における血漿中HIV RNA量の推移（平均値）

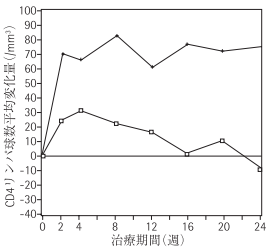


図-8　試験B3001におけるCD4リンパ球数の推移（平均値）

（2）24週間以上のジドブジン療法を受けたことのある患者群[16)]

1）試験A3002：CD4リンパ球数が100～300/mm³の18歳以上のHIV感染者254例を対象とした二重盲検比較試験（ラミブジン150mg１日２回投与とジドブジン200mg１日３回投与の併用群84例、ラミブジン300mg１日２回投与とジドブジン200mg１日３回投与の併用群84例、ジドブジン200mg１日３回投与とザルシタビン0.75mg１日３回投与の併用群86例）において薬剤を52週間投与した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、CD4リンパ球数が試験開始から24週以降もジドブジンとザルシタビンの併用投与群に比べ有意に増加していたが、ラミブジンの投与量による効果の差はなかった。24週間の治療中のCD4リンパ球数の推移を図-9に示した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、血漿中HIV RNA量が試験開始から24週目までジドブジンとザルシタビンの併用投与群よりも減少していたが、その後は３群間に差は認められなかった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジンとザルシタビンの併用療法よりもCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を有意に改善した。試験開始時からラミブジン投与24週間後の血漿中HIV RNA量の推移を図-10に示した。ラミブジンとジドブジンとの併用療法中の血漿ウイルスRNA測定値における変化に関する臨床上の意義は確立されていない。

2）試験B3002：CD4リンパ球数が100～400/mm³の18歳以上のHIV感染者223例を対象とした二重盲検比較試験（ラミブジン150mg１日２回投与とジドブジン200mg１日３回投与の併用群75例、ラミブジン300mg１日２回投与とジドブジン200mg１日３回投与の併用群75例、ジドブジン200mg１日３回投与群73例）において薬剤を24週間投与した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、CD4リンパ球数がジドブジン単独投与群に比べ有意に増加していたが、ラミブジンの投与量による効果の差はなかった。24週間の治療中のCD4リンパ球数の推移を図-11に示した。血漿中HIV RNA量の減少についても同様であった。

ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりもCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を有意に改善した。

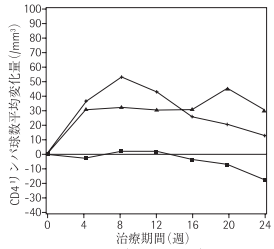


図-9　試験A3002におけるCD4リンパ球数の推移（平均値）

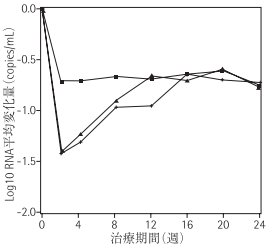


図-10　試験A3002における血漿中HIV RNA量の推移（平均値）

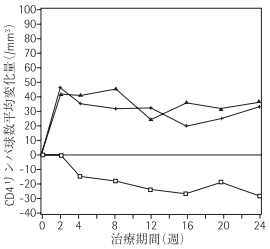


図-11　試験B3002におけるCD4リンパ球数の推移（平均値）

（3）副作用及び臨床検査値異常

上記の４種類の二重盲検比較試験に組み込まれた成人患者972例における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度を試験薬剤投与群別に表-3に示した。

表-3　４種類の二重盲検比較試験における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度
（発現頻度５％以上でラミブジンとの因果関係が不明なものを含む）

		試験薬剤投与群				
		ジドブジン（600mg/日）（n＝230）	ラミブジン（600mg/日）（n＝87）	ジドブジン（600mg/日）＋ラミブジン（300mg/日）（n＝251）	ジドブジン（600mg/日）＋ラミブジン（600mg/日）（n＝318）	ジドブジン（600mg/日）＋ザルシタビン（2.25mg/日）（n＝86）
消化器	嘔気	29％	26％	33％	32％	22％
	下痢	22％	32％	18％	22％	23％
	嘔吐	12％	9％	13％	13％	10％
	消化不良	5％	11％	5％	7％	6％
	食欲不振	7％	5％	10％	10％	7％
	腹痛	11％	－	9％	－	－
	痔核	2％	7％	2％	2％	8％
	腹部痙直	3％	－	6％	－	－
	鼓腸放屁	3％	5％	5％	3％	2％
精神神経系	ニューロパシー	10％	20％	12％	8％	22％
	睡眠障害	7％	17％	11％	12％	8％
	うつ病	4％	15％	9％	11％	12％
	めまい	4％	6％	10％	6％	9％
	不安感	6％	9％	4％	6％	8％
	感情障害	＜1％	5％	2％	2％	0％
血液	平均赤血球容積（MCV）増加	53％	52％	30％	40％	8％
	赤血球減少	48％	20％	32％	43％	13％
	好中球減少	30％	37％	32％	33％	37％
	ヘマトクリット値減少	28％	11％	22％	29％	17％
	ヘモグロビン減少	25％	14％	19％	27％	17％
	白血球減少	32％	26％	22％	24％	20％
	血小板減少	7％	20％	7％	9％	17％
	リンパ節症	5％	17％	9％	7％	12％
	リンパ球減少	5％	7％	8％	6％	30％
	貧血	4％	0％	4％	5％	3％
肝臓	LDH上昇	24％	27％	25％	24％	48％
	AST（GOT）上昇	24％	24％	20％	19％	33％
	ALT（GPT）上昇	18％	18％	20％	19％	25％
	ビリルビン値上昇	9％	5％	8％	8％	5％
	AIP上昇	6％	7％	7％	5％	15％

Sep 03 2019 17:18:59

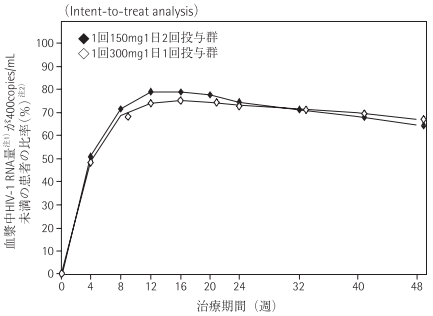
		試験薬剤投与群				
		ジドブジン(600mg/日) (n=230)	ラミブジン(600mg/日) (n=87)	ジドブジン(600mg/日)＋ラミブジン(300mg/日) (n=251)	ジドブジン(600mg/日)＋ラミブジン(600mg/日) (n=318)	ジドブジン(600mg/日)＋ザルシタビン(2.25mg/日) (n=86)
腎臓	血中尿酸上昇	9％	5％	7％	8％	8％
	血清クレアチニン上昇	4％	7％	3％	2％	1％
全身症状	頭痛	27%	40%	35%	29%	34%
	倦怠感・疲労	23%	33%	27%	23%	35%
	体温調節障害	12%	14%	10%	13%	14%
	疼痛	2％	7％	3％	4％	7％
呼吸器	鼻炎	11%	24%	20%	13%	19%
	咳	13%	16%	18%	17%	26%
	咽頭痛	10%	6％	9％	12%	14%
	気管支炎	5％	5％	10%	5％	6％
	副鼻腔炎	7％	9％	7％	7％	5％
	耳管炎	＜1％	7％	2％	2％	3％
	呼吸障害	3％	5％	6％	4％	3％
	上気道炎	2％	5％	5％	4％	3％
筋骨格	骨痛・筋肉痛	10%	28%	12%	14%	22%
	筋肉痛	6％	8％	8％	3％	12%
	筋痙直	3％	5％	2％	3％	8％
	関節痛	5％	6％	5％	5％	7％
過敏症	アレルギー反応	＜1％	5％	1％	2％	8％
皮膚	皮疹	6％	10%	9％	6％	15%
	発汗	7％	9％	8％	6％	7％
	湿疹	＜1％	9％	2％	2％	2％
	痤瘡・毛嚢炎	4％	7％	7％	3％	12%
	瘙痒	5％	5％	3％	3％	13%
	皮膚炎	2％	5％	3％	2％	0％
その他	CK(CPK)上昇	25%	37%	30%	28%	42%
	重炭酸塩低下	29%	29%	28%	33%	39%
	血糖値上昇	21%	27%	30%	23%	26%
	トリグリセリド上昇	23%	27%	24%	23%	25%
	血糖値低下	12%	18%	17%	21%	23%
	総蛋白低下	21%	18%	18%	15%	12%
	重炭酸塩上昇	6％	17%	12%	10%	8％
	血清コレステロール上昇	4％	17%	12%	8％	13%
	総蛋白上昇	14%	16%	12%	13%	30%

――データ無し

これらの二重盲検比較試験において、各試験薬剤投与群間には、副作用及び臨床検査値異常の発現頻度に差はなかった。

(4) 投与回数の比較試験

1) 試験EPV20001：血漿中HIV RNA量が400copies/mL以上の抗HIV薬による治療経験がない18歳以上のHIV感染者554例を対象とした二重盲検比較試験(ジドブジン300mg 1日2回とエファビレンツ600mg 1日1回の併用による、ラミブジン300mg 1日1回投与群278例又はラミブジン150mg 1日2回投与群276例)において、48週間の治療中に血漿中HIV RNA量が検出限界(400copies/mL)未満であった患者の比率の推移を図-12に示した。投与48週後にHIV RNA量が400copies/mL未満であった患者の比率は、ラミブジン300mg 1日1回投与群が67%、ラミブジン150mg 1日2回投与群が65%であった。さらに、HIV RNA量が50copies/mL未満であった患者の比率では、それぞれ61%、63%であった。また、投与48週後のCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、それぞれ144/mm³、146/mm³であった。



注1) Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR
注2) 治療が中止されることなく血漿中HIV RNA量が400copies/mL未満を達成しかつ維持された患者の比率

図-12 血漿中HIV RNA量が400copies/mL未満の患者の比率

なお、本試験における試験成績の要約を表-4に示した。

表-4 試験成績の要約

結果	ラミブジン300mg 1日1回＋ジドブジン＋エファビレンツ (n=278)	ラミブジン150mg 1日2回＋ジドブジン＋エファビレンツ (n=276)
レスポンダー[注1]	67%	65%
ウイルス学的な治療失敗[注2]	8％	8％
症状の進行による中止	＜1％	0％
有害事象による中止	6％	12%
その他の理由による中止[注3]	18%	14%

(n=Intent-to-treat analysis)

注1) 血漿中HIV RNA量が400copies/mL未満となり投与48週後まで維持された患者の比率

注2) 血漿中HIV RNA量が減少したが投与48週後までにリバウンドを起こした患者、ウイルス学的に治療が失敗した患者、担当医師によりウイルス学的な効果が不十分と判断された患者、48週間を通じてHIV RNA量が減少しなかった患者

注3) 同意の撤回、試験途中でフォローアップ不可、プロトコール違反、試験スケジュールの規約違反、割り付け後に投与が開始されなかった、等

2) 試験EPV40001：治療経験がないアジア(タイ)人のHIV感染者159例を対象とした非盲検、無作為割付試験(ジドブジン300mg 1日2回投与とアバカビル300mg 1日2回投与の併用による、ラミブジン300mg 1日1回投与群54例、又はラミブジン150mg 1日2回投与群52例)において、投与48週後の血漿中HIV RNA量が400copies/mL未満であった患者の比率は、ラミブジン300mg 1日1回投与群が61%、ラミブジン150mg 1日2回投与群が75%であった。さらに、血漿中HIV RNA量が50copies/mL未満であった患者の比率では、それぞれ54%、67%であった。また、投与48週後のCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、ラミブジン300mg 1日1回投与群が166/mm³、ラミブジン150mg 1日2回投与群が216/mm³であった。
(本試験では他にジドブジン300mg 1日2回投与とアバカビル600mg 1日1回投与の併用によるラミブジン150mg 1日2回投与群として53例が組み入れられた。)

2．小児を対象とした臨床試験[11)]

ラミブジン単独投与中の小児患者97例のうち14例(14%)に膵炎、13例(13%)に知覚異常及び神経障害が報告され、3例は投与を中止した。

小児患者(年齢3ヵ月～18歳)を対象としたラミブジン/ジダノシン併用投与群、ラミブジン/ジドブジン併用投与群及びラミブジン/ジドブジン/ジダノシン併用投与群の3群でのオープン試験による比較試験において、47例のうち7例(15%)に膵炎が発症した。なお各薬剤の投与量は、ラミブジンは4 mg/kgを12時間毎に1日2回、ジドブジンは180又は90mg/m²を6時間毎に1日4回、ジダノシンは135mg/m²を12時間毎に1日2回である。ただしラミブジンの全身クリアランスと年齢の関係から、米国における3ヵ月から12歳までの小児に対する用法・用量はラミブジン1回4 mg/kg 1日2回(最高150mg 1日2回)投与とされている。

小児における非比較対照第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の臨床検査値異常の抜粋を表-5に示した。

表-5 小児患者を対象とした非比較対照第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験における臨床検査値異常の発現頻度

検査(異常値)	試験開始時に正常であった患者% (n)	試験開始時に異常であった患者% (n)
好中球減少症(好中球数＜750/mm³)	22% (55)	45% (33)
貧血(ヘモグロビン＜8.0g/dL)	2％ (50)	24% (46)
血小板減少症(血小板数＜40,000/mm³)	0％ (68)	25% (12)
AST(GOT)(＞正常値の上限の5倍)	4％ (51)	29% (42)
ALT(GPT)(＞正常値の上限の5倍)	0％ (29)	19% (57)
アミラーゼ(＞正常値の上限の2倍)	3％ (69)	23% (13)

n=評価した患者数

注) 外国人における成績である。

【薬効薬理】

1．作用機序

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[17)]。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[18)]。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[18)]。一方、in vitroで、ヒト末梢血リンパ球、リンパ球系・単球－マクロファージ系の株化細胞[19)]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

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であった。In vitroでアバカビル、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相加又は相乗作用が認められた。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66～80%低下させた。

3．薬剤耐性

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[20)]。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[20),21)]、in vitroでのウイルスの複製能力は低下する[22)]。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[23)]。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[24),25)]。

Sep 03 2019 17:18:59

4．交差耐性

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[21),23),26)]。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[27)]。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[28)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

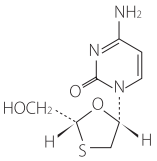
一般名：ラミブジン(Lamivudine)

化学名：(−)-1-[(2*R*, 5*S*)-2-ヒドロキシメチル-1, 3-オキサチオラン-5-イル]シトシン

分子式：$C_8H_{11}N_3O_3S$

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】

エピビル錠150：60錠　瓶

エピビル錠300：30錠　瓶

【主 要 文 献】

1) Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. (DHHS, http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/)
2) 抗HIV治療ガイドライン(http://www.haart-support.jp/)
3) HIV感染症「治療の手引き」(http://www.hivjp.org/)
4) Moodley, J., et al.：J Infect Dis, **178**, 1327-1333(1998)
5) 木村　哲ほか：化学療法の領域, **14**, 1419-1432(1998)
6) Pluda, J. M., et al.：J Infect Dis, **171**, 1438-1447(1995)
7) van Leeuwen, R., et al.：AIDS, **6**, 1471-1475(1992)
8) Angel, J. B., et al.：Drug Invest, **6**, 70-74(1993)
9) Yuen, G. J., et al.：AIDS, **14**(Suppl. 4), S93(2000)
10) van Leeuwen, R., et al.：J Infect Dis, **171**, 1166-1171(1995)
11) 米国添付文書
12) Heald, A. E., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **40**, 1514-1519(1996)
13) Horton, C.M., et al.：Clin Pharmacol Ther, **55**, 198(1994)
14) Eron, J. J., et al.：N Engl J Med, **333**, 1662-1669(1995)
15) Katlama, C., et al.：JAMA, **276**, 118-125(1996)
16) Bartlett, J. A., et al.：Ann Intern Med, **125**, 161-172(1996)
17) Cammack, N., et al.：Biochem Pharmacol, **43**, 2059-2064(1992)
18) Hart, G. J., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **36**, 1688-1694(1992)
19) Coates, J. A. V., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **36**, 733-739(1992)
20) Schuurman, R., et al.：J Infect Dis, **171**, 1411-1419(1995)
21) Tisdale, M., et al.：Proc Natl Acad Sci U S A, **90**, 5653-5656(1993)
22) Back, N. K. T., et al.：EMBO J, **15**, 4040-4049(1996)
23) Larder, B. A., et al.：Science, **269**, 696-699(1995)
24) Maguire, M., et al.：AIDS, **14**, 1195-1201(2000)
25) Kuritzkes, D. R., et al.：AIDS, **10**, 975-981(1996)
26) Schinazi, R., et al.：International Antiviral News, **8**, 65-91(2000)
27) Tisdale, M., et al.：Antimicrob Agents Chemother, **41**, 1094-1098(1997)
28) Miller, V., et al.：AIDS, **12**, 705-712(1998)

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス
TEL：0120-066-525(9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-128-525(24時間受付)

※ViiV Healthcare

製造販売元
ヴィーブヘルスケア株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/index.html

GlaxoSmithKline

販売元
グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

®登録商標

Sep 03 2019 17:18:59

1.8. 添付文書（案）

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

＊新薬承認情報提供時に記載

年　　月作成（第１版）

日本標準商品分類番号
87625

貯　　法：室温保存
有効期間：３年

承認番号	
販売開始	年　月

規制区分：
劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

抗ウイルス化学療法剤
ドルテグラビルナトリウム・ラミブジン配合錠

ドウベイト配合錠

DOVATO　combination tablets

1. 警告

1.1 膵炎を発症する可能性のある小児の患者（膵炎の既往歴のある小児、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小児）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。これらの患者で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すること。[8.4、9.1.1、9.7.2、11.1.3 参照]

1.2 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。[9.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

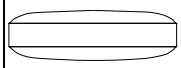
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ドウベイト配合錠
有効成分	1 錠中 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） ラミブジン 300mg
添加剤	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、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400

3.2 製剤の性状

販売名	ドウベイト配合錠
剤形・性状	白色のフィルムコーティング錠
識別コード	SV 137
表 （長径×短径）	 約 18.7mm×約 9.6mm
裏	
側面 （厚さ）	 約 5.8mm
質量	918mg

4. 効能又は効果

HIV 感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 抗 HIV 薬による治療経験のない HIV 感染症患者に使用すること。

5.2 本剤による治療にあたっては、可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

5.3 本剤はドルテグラ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、ラミブジンの用量調節が必要な腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満）を有する患者には、個別のドルテグラビル製剤（テビケイ錠）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いること。[9.2.1、16.6.1 参照]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、HIV 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。ただし、ドルテグラビルを追加投与する必要がある場合を除く。[7.2、10.2 参照]

7.2 本剤とカルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を併用する必要がある場合は、ドルテグラビルとして 50mg を本剤投与の約 12 時間後に投与する。［7.1、10.2、16.7.1 参照］

7.3 本剤はラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてラミブジン製剤を併用投与しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 本剤の使用に際しては、患者又は患者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。

・本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、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。

・本剤は併用薬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等（サプリメントを含む）を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤等を服用する場合には、事前に担当医に報告すること。

・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。

・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。

・本剤が性的接触又は血液汚染等を介した他者への 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こと。

8.3 抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

8.4 膵炎が発症する可能性があるので、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の生化学的検査を定期的に行うこと。[1.1、9.1.1、9.7.2、11.1.3 参照]

8.5 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[9.1.3、11.1.8 参照]

8.6 重篤な血液障害、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）、横紋筋融解症、ニューロパチー、錯乱状態 、痙攣、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うこと。[11.1.2、11.1.4-11.1.7 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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おそれがある。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。[1.1、8.4、9.7.2、11.1.3 参照]

9.1.2 B 型慢性肝炎を合併している患者

本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。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。特に非代償性の場合、重症化するおそれがある。[1.2 参照]

9.1.3 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。ドルテグラビル単剤の臨床試験において、B 型又は 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。[8.5、11.1.8 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。[5.3、16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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が、妊娠初期は投与しないことが望ましい。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル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（0.30%）に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 14792 例中 15 例（0.10%）に報告されている [1)]。[9.4 参照]

9.5.1 ドルテグラビル

動物試験（ラット）で胎盤移行が認められている [2)]。

9.5.2 ラミブジン

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の濃度と同じであることが報告されている（外国人データ）。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。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。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。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。

9.6.1 ドルテグラビル

ラットにおいてドルテグラビルは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 [2)]。

9.6.2 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ることが報告されている（乳汁中濃度：＜0.5-8.2 μg/mL）[3]（外国人データ）。ラミブジンの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.6～3.3 であることが報告されている（外国人データ）。乳児の血清中のラミブジン濃度は 18～28 ng/mL であったとの報告がある（外国人データ）。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。

9.7.2 膵炎を発症する可能性のある小児の患者（膵炎の既往歴のある小児、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小児）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。［1.1、8.4、9.1.1、11.1.3 参照］

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。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。ラミブジンは、主として未変化体として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

10. 相互作用

ドルテグラビルは主に UGT1A1 で代謝され、一部 CYP3A4 でも代謝される。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。ラミブジンは OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質である。［7.、16.4.1、16.7.1、16.7.2 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルシカイニド塩酸塩水和物	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。	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。
カルバマゼピン［7.1、7.2、16.7.1 参照］	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 33%、C_{τ} で 73%低下させたとの報告がある。	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。
フェニトイン ホスフェニトイン 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［7.1、7.2 参照］	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［7.1、7.2、16.7.1 参照］	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 43%、C_{τ} で 72%低下させたとの報告がある。	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。
多価カチオン（Mg, Al 等）含有製剤［16.7.1 参照］	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 72%、C_{24} で 74%低下させる。本剤は多価カチオン含有製剤の投与 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。
鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等）［16.7.1 参照］	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 35%、C_{24} で 32%低下させる。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、ドルテグラビルの吸収が阻害される。
メトホルミン塩酸塩［16.7.1 参照］	メトホルミンの血漿中濃度をドルテグラビル 50mg1 日 1 回投与時及び 1 日 2 回投与時で C_{max} でそれぞれ 66%及び 111%上昇させる。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。	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。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム［16.7.2 参照］	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。	トリメトプリムの OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用により、ラミブジンの腎排泄が阻害されると考えられている。
ソルビトール	経口ソルビトール溶液（ソルビトールとして 3.2g、10.2g、13.4g）とラミブジンの併用により、ラミブジンの AUC が減少した（それぞれ 18%、36%、42%減少）との報告がある。	ソルビトールによりラミブジンの吸収が抑制されると考えられている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、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。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。

11.1.2 重篤な血液障害

赤芽球癆（頻度不明）、**汎血球減少**（頻度不明）、**貧血**（頻度不明）、**白血球減少**（頻度不明）、**好中球減少**（頻度不明）、**血小板減少**（0.1%）［8.6 参照］

11.1.3 膵炎（頻度不明）

血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。また、重度の腹痛、悪心・嘔吐等の症状がみられた場合にも直ちに本剤の投与を中止し、生化学的検査（血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等）及び画像診断等による観察を十分行うこと。［1.1、8.4、9.1.1、9.7.2 参照］

11.1.4 乳酸アシドーシス（頻度不明）及び**脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）**（0.1%）

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。ラミブジンを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）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。［8.6 参照］

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

［8.6 参照］

11.1.6 ニューロパチー（頻度不明）、**錯乱状態**（頻度不明）、**痙攣**（頻度不明）

［8.6 参照］

11.1.7 心不全（頻度不明）

［8.6 参照］

11.1.8 肝機能障害（0.1%）、**黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。［8.5、9.1.3 参照］

11.2 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	頭痛、不眠症、不安、めまい、傾眠	異常な夢、自殺念慮、うつ病	自殺企図、錯感覚、末梢神経障害
消化器	悪心、下痢	嘔吐、鼓腸、腹痛、上腹部痛	腹部不快感
肝臓			肝炎、肝機能検査値異常（AST、ALT 等の上昇）
皮膚		そう痒、脱毛	発疹
全身症状	疲労		倦怠感、発熱
代謝及び栄養障害		体脂肪の再分布/蓄積（胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加）	高乳酸塩血症、アミラーゼ上昇
筋骨格		関節痛、筋肉痛	筋障害
臨床検査		体重増加、血清クレアチニン増加	総ビリルビン増加、クレアチンホスホキナーゼ増加

13. 過量投与

13.1 処置

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。ラミブジンは血液透析により一部除去される（ラミブジン 300mg 投与時に、投与約 2 時間後から 4 時間血液透析したとき、AUC_{0-inf} が約 24%低下することが報告されている）[4]。［16.3.1 参照］

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人 76 例に本剤（ドルテグラビル・ラミブジン 50mg・300mg）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及びラミブジンの濃度推移を図-1 及び図-2 に、薬物動態パラメータを表-1 及び表-2 に示す[5]（外国人データ）。

表-1　健康成人に本剤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

AUC_{0-inf}（μg・h/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）注 1)	$t_{1/2}$（h）
54.56（32.12）	2.91（30.55）	2.50（0.50, 6.00）	14.99（18.23）

幾何平均値（CV%）

注 1）中央値（範囲）

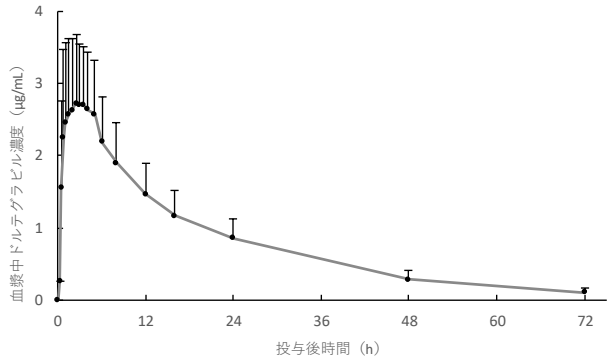


図-1　健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移（平均値+標準偏差）

表-2　健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ラミブジンの薬物動態パラメータ

AUC_{0-inf} (μg・h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h) 注1)	$t_{1/2}$ (h)
13.59 (17.99)	3.22 (29.30)	1.00 (0.50, 3.50)	18.63 (26.85)

幾何平均値（CV%）
注1）中央値（範囲）

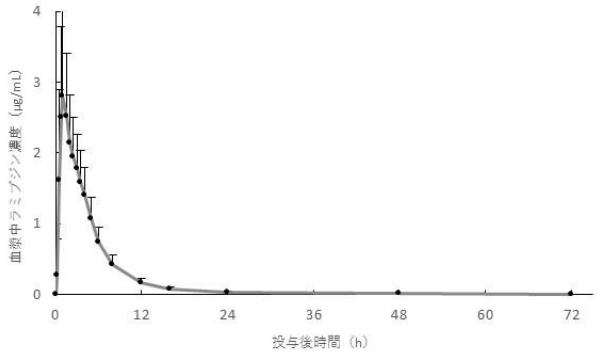


図-2　健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ラミブジン濃度推移（平均値+標準偏差）

16.1.2 本剤投与時と各単剤投与時の曝露量の比較

健康成人76例に本剤（ドルテグラビル・ラミブジン50mg・300mg）とドルテグラビル（50mg）及びラミブジン（300mg）を空腹時に単回経口投与し、単剤併用投与時と本剤投与時の曝露量を比較した。本剤投与時のドルテグラビルのAUC_{0-t}及びC_{max}の比（90%信頼区間）は、単剤投与時と比べてそれぞれ1.1578（1.0718, 1.2507）及び1.1410（1.0533, 1.2361）、ラミブジンのAUC_{0-t}及びC_{max}の比は、それぞれ1.0702（1.0464, 1.0946）及び1.3176（1.2616, 1.3760）であった[5]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人16例に本剤（ドルテグラビル・ラミブジン50mg・300mg）を食後（高脂肪食）に単回経口投与した時、空腹時と比べて高脂肪食摂取後では、ドルテグラビルのAUC_{0-t}及びC_{max}はそれぞれ約32%及び約21%増加し、ラミブジンのAUC_{0-t}及びC_{max}はそれぞれ約10%及び約32%低下した[5]（外国人データ）。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

成人HIV感染症患者にラミブジンのカプセル製剤0.25～8mg/kg[注]を単回経口投与した時の生物学的利用率は約82%であった[6]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 ドルテグラビル

（1）血漿蛋白結合率

*In vitro*での、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[7]。［13.1参照］

（2）分布容積

健康成人男性にドルテグラビル20mg（懸濁液）[注]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（外国人データ）。

（3）血球移行性

ヒトでの血液/血漿比（平均値）は0.441～0.535であり、ドルテグラビルの血球移行性は低かった（5%未満）。

（4）非結合型薬物

血漿中ドルテグラビルの遊離分画は健康成人で約0.2～1.1%、中等度の肝機能障害患者で約0.4～0.5%、重度の腎機能障害患者で約0.8～1.0%、成人HIV感染症患者で0.5%であった（外国人データ）。

（5）脳脊髄液への移行

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50mg及びアバカビル・ラミブジン（600mg・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（外国人データ）。

（6）組織内分布

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（外国人データ）。また、健康成人男性にドルテグラビル50mg/日を8日間経口投与した時の精液及び直腸組織におけるドルテグラビルAUCは定常状態での血漿中ドルテグラビルのAUCの7及び17%であった（外国人データ）。

16.3.2 ラミブジン

成人HIV感染症患者に4～10mg/kg[注]を1日2回2週間以上反復経口投与した時、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[8]（外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 ドルテグラビル

（1）代謝酵素

*In vitro*試験で、ドルテグラビルは主にUGT1A1で、一部UGT1A3、UGT1A9でグルクロン酸抱合された[9]。また、ドルテグラビルはCYP3A4でも一部代謝された[10]。［10.参照］

（2）主代謝物

健康成人に^{14}C-ドルテグラビル20mg（懸濁液）[注]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（外国人データ）。

16.4.2 ラミブジン

ヒトでの主代謝物はトランス-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[11]。

16.5 排泄

16.5.1 ドルテグラビル

健康成人にドルテグラビル 20mg[注)] 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（外国人データ）。

16.5.2 ラミブジン

成人 HIV 感染症患者に 2mg/kg[注)] を経口投与した時、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[11]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

（1）ドルテグラビル

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 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-3 に示す（外国人データ）。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の用量調節を行う必要はない[12]。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。［5.3 参照］

表-3　重度の腎機能障害患者及び健康成人にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-inf} (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
重度の腎機能障害患者	1.50（34）	23.5（48）	12.7（31）
健康成人	1.86（45）	37.1（58）	15.4（15）

幾何平均値（CV%）

（2）ラミブジン

腎機能の低下した成人 HIV 患者にラミブジンを 300mg 単回経口投与した時、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[13]（外国人データ）。［5.3、9.2.1 参照］

16.6.2 肝機能障害患者

（1）ドルテグラビル

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 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-4 に示す（外国人データ）。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の用量調節の必要はない[14]。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。

表-4　中等度の肝機能障害患者及び健康成人にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	AUC_{0-inf} (μg・h/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{24} (μg/mL)
中等度の肝機能障害患者	38.5（30）	1.78（17）	0.59（36）
健康成人	37.3（47）	1.80（49）	0.57（44）

幾何平均値（CV%）

（2）ラミブジン

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[15]。

16.6.3 小児

（1）ドルテグラビル

抗 HIV 薬による治療経験のある小児 HIV 感染症患者（12 歳以上 18 歳未満、10 例）にドルテグラビル 50mg を 1 日 1 回経口投与した時の薬物動態は成人と同様であった。小児患者での血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-5 に示す（外国人データ）。

表-5　抗 HIV 薬による治療経験のある小児 HIV 感染症患者（12 歳以上 18 歳未満、10 例）にドルテグラビル 50mg を 1 日 1 回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

年齢/体重	用量	薬物動態パラメータの推定値		
		AUC_{0-24} (μg・h/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{24} (μg/mL)
12 歳以上 18 歳未満 体重 40kg 以上[注 1)]	50mg[注 1)] 1 日 1 回	46（43）	3.49 （38）	0.90 （59）

幾何平均値（CV%）

注 1）体重が 37kg であった 1 例には 35mg を 1 日 1 回投与した。

（2）ラミブジン

12 歳以上の小児 HIV-1 感染症患者（114 例）にラミブジン 300mg/日（150mg 1 日 2 回又は 300 mg 1 日 1 回）を反復経口投与した時の PK パラメータは表-6 のとおりであった（外国人データ）[16]。

表-6　12 歳以上の小児 HIV-1 感染症患者にラミブジンを反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

用法・用量	AUC_{0-24} (μg・h/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)
150mg 1 日 2 回	14.8（3.8）	1.2（0.32）	0.15（0.09）
300mg 1 日 1 回	12.8（3.6）	1.9（0.44）	0.07（0.06）

中央値（SD）

小児及び成人の HIV 感染症患者を対象にラミブジンを投与した時、年齢と CL/F の関係は図-3 のとおりであり、成人と 12 歳以上の小児においてラミブジンの CL/F は同程度であった。12 歳以上の小児患者及び成人患者におけるラミブジン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。

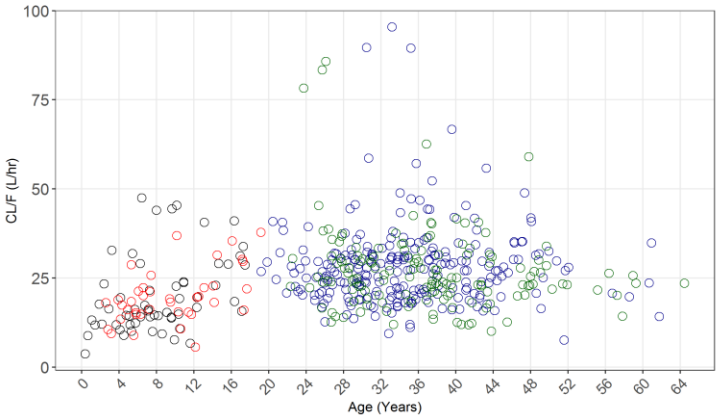


図-3　小児及び成人 HIV-1 感染症患者におけるラミブジンの CL/F（L/hr）と年齢の関係

小児 HIV 感染症患者に 4mg/kg [注)] を単回経口投与した時、生物学的利用率は約 66%であり、成人 HIV 感染症患者の生物学的利用率（約 82%）より低い値を示した。小児で生物学的利用率が減少する機序は不明である。また、脳脊髄液中のラミブジンの濃度は血中濃度の約 13%であった（外国人データ）[11)]。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg 及びラミブジンとして 300mg）を食事の有無に関わらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ドルテグラビル

（1）*In vitro*

In vitro において、ドルテグラビルはヒト Pgp 及び BCRP の基質であり [17),18)]、ヒト 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 μM）[19),20)]。［10. 参照］

（2）*In vivo*

ドルテグラビル製剤を併用薬と投与した時の薬物動態パラメータの変化を表-7 及び表-8 に示す（外国人データ）。［7.2、10.2 参照］

表-7　併用薬の薬物動態に及ぼすドルテグラビルの影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	ドルテグラビル併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比（90%信頼区間）		
			C_{tau} 又は C_{24}	AUC	C_{max}
エチニルエストラジオール 0.035mg[21)]	50mg 1 日 2 回	15	1.02 (0.93, 1.11)	1.03 (0.96, 1.11)	0.99 (0.91, 1.08)
メサドン 20-150mg[22)]	50mg 1 日 2 回	11	0.99 (0.91, 1.07)	0.98 (0.91, 1.06)	1.00 (0.94, 1.06)
ミダゾラム 3mg[23)]	25mg 1 日 1 回	10	－	0.95 (0.79, 1.15)	－
Norelgestromin （国内未発売） 0.25mg[21)]	50mg 1 日 2 回	15	0.93 (0.85, 1.03)	0.98 (0.91, 1.04)	0.89 (0.82, 0.97)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1 日 1 回 [24)]	50mg 1 日 1 回	15	1.19 (1.04, 1.35)	1.12 (1.01, 1.24)	1.09 (0.97, 1.23)
メトホルミン 500mg 1 日 2 回 [25)]	50mg 1 日 1 回	14	－	1.79 (1.65, 1.93)	1.66 (1.53, 1.81)
メトホルミン 500mg 1 日 2 回 [25)]	50mg 1 日 2 回	14	－	2.45 (2.25, 2.66)	2.11 (1.91, 2.33)
ダクラタスビル 60mg 1 日 1 回 [26)]	50mg 1 日 1 回	12	1.06 (0.88, 1.29)	0.98 (0.83, 1.15)	1.03 (0.84, 1.25)

表-8　ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比（90%信頼区間）		
			C_{tau} 又は C_{24}	AUC	Cmax
アタザナビル 400mg 1 日 1 回 [27)]	30mg 1 日 1 回	12	2.80 (2.52, 3.11)	1.91 (1.80, 2.03)	1.50 (1.40, 1.59)
アタザナビル+リトナビル 300mg+100mg 1 日 1 回 [27)]	30mg 1 日 1 回	12	2.21 (1.97, 2.47)	1.62 (1.50, 1.74)	1.34 (1.25, 1.42)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1 日 1 回 [24)]	50mg 1 日 1 回	15	0.92 (0.82, 1.04)	1.01 (0.91, 1.11)	0.97 (0.87, 1.08)
ダルナビル+リトナビル 600mg+100mg 1 日 2 回 [28)]	30mg 1 日 1 回	15	0.62 (0.56, 0.69)	0.78 (0.72, 0.85)	0.89 (0.83, 0.97)
エファビレンツ 600mg 1 日 1 回 [29)]	50mg 1 日 1 回	12	0.25 (0.18, 0.34)	0.43 (0.35, 0.54)	0.61 (0.51, 0.73)
エトラビリン 200mg 1 日 2 回 [30)]	50mg 1 日 1 回	15	0.12 (0.09, 0.16)	0.29 (0.26, 0.34)	0.48 (0.43, 0.54)
エトラビリン+ダルナビル+リトナビル 200mg+600mg+100mg 1 日 2 回 [31)]	50mg 1 日 1 回	9	0.63 (0.52, 0.76)	0.75 (0.69, 0.81)	0.88 (0.78, 1.00)

エトラビリン+ロピナビル・リトナビル 200mg+400mg・100mg 1日2回[31]	50mg 1日1回	8	1.28 (1.13, 1.45)	1.11 (1.02, 1.20)	1.07 (1.02, 1.13)
ホスアンプレナビル+リトナビル 700mg+100mg 1日2回[32]	50mg 1日1回	12	0.51 (0.41, 0.63)	0.65 (0.54, 0.78)	0.76 (0.63, 0.92)
ロピナビル・リトナビル 400mg・100mg 1日2回[28]	30mg 1日1回	15	0.94 (0.85, 1.05)	0.97 (0.91, 1.04)	1.00 (0.94, 1.07)
乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム 20mL 単回[33]	50mg 単回	16	0.26 (0.21, 0.31)	0.26 (0.22, 0.32)	0.28 (0.23, 0.33)
乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム 20mL 投与後2時間 単回[33]	50mg 単回	16	0.70 (0.58, 0.85)	0.74 (0.62, 0.90)	0.82 (0.69, 0.98)
総合ビタミン剤 1錠 1日1回[33]	50mg 単回	16	0.68 (0.56, 0.82)	0.67 (0.55, 0.81)	0.65 (0.54, 0.77)
炭酸カルシウム 1200mg 単回（空腹時）[34]	50mg 単回	12	0.61 (0.47, 0.80)	0.61 (0.47, 0.80)	0.63 (0.50, 0.81)
炭酸カルシウム 1200mg 単回（食後）[34]	50mg 単回	11	1.08 (0.81, 1.42)	1.09 (0.84, 1.43)	1.07 (0.83, 1.38)
炭酸カルシウム 1200mg 投与後2時間 単回[34]	50mg 単回	11	0.90 (0.68, 1.19)	0.94 (0.72, 1.23)	1.00 (0.78, 1.29)
フマル酸第一鉄 324mg 単回（空腹時）[34]	50mg 単回	11	0.44 (0.36, 0.54)	0.46 (0.38, 0.56)	0.43 (0.35, 0.52)
フマル酸第一鉄 324mg 単回（食後）[34]	50mg 単回	10	1.00 (0.81, 1.23)	0.98 (0.81, 1.20)	1.03 (0.84, 1.26)
フマル酸第一鉄 324mg 投与後2時間 単回[34]	50mg 単回	10	0.92 (0.74, 1.13)	0.95 (0.77, 1.15)	0.99 (0.81, 1.21)
オメプラゾール 40mg 1日1回[35]	50mg 単回	12	0.95 (0.75, 1.21)	0.97 (0.78, 1.20)	0.92 (0.75, 1.11)
prednisone（国内未発売） 60mg 1日1回（漸減）[36]	50mg 1日1回	12	1.17 (1.06, 1.28)	1.11 (1.03, 1.20)	1.06 (0.99, 1.14)
リファンピシン[注1)] 600mg 1日1回[37]	50mg 1日2回[注1)]	11	0.28 (0.23, 0.34)	0.46 (0.38, 0.55)	0.57 (0.49, 0.65)
リファンピシン[注2)] 600mg 1日1回[37]	50mg 1日2回[注2)]	11	1.22 (1.01, 1.48)	1.33 (1.15, 1.53)	1.18 (1.03, 1.37)
リファブチン 300mg 1日1回[37]	50mg 1日1回	9	0.70 (0.57, 0.87)	0.95 (0.82, 1.10)	1.16 (0.98, 1.37)
Tipranavir（国内未発売）+リトナビル 500mg+200mg 1日2回[38]	50mg 1日1回	14	0.24 (0.21, 0.27)	0.41 (0.38, 0.44)	0.54 (0.50, 0.57)
テラプレビル 750mg 8時間毎[39]	50mg 1日1回	15	1.37 (1.29, 1.45)	1.25 (1.20, 1.31)	1.19 (1.11, 1.26)
Boceprevir（国内未発売） 800mg 8時間毎[39]	50mg 1日1回	13	1.08 (0.91, 1.28)	1.07 (0.95, 1.20)	1.05 (0.96, 1.15)
カルバマゼピン 300mg 1日2回[40]	50mg 1日1回	14	0.27 (0.24, 0.31)	0.51 (0.48, 0.55)	0.67 (0.61, 0.73)
ダクラタスビル 60mg 1日1回[26]	50mg 1日1回	12	1.45 (1.25, 1.69)	1.33 (1.11, 1.59)	1.29 (1.07, 1.57)

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

注2）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

16.7.2 ラミブジン

*In vitro*において、ラミブジンはOCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質である[41),42)]。［10.参照］

ラミブジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響を表-9に示す（外国人データ）。［10.2参照］

表-9　ラミブジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬及び用量	ラミブジンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のラミブジン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		
			CL/F	AUC	CLr

トリメトプリム・スルファメトキサゾール 160mg・800mg/日　5日間	ラミブジン 300mg 単回	14	0.70 (0.65, 0.76)	1.43 (1.32, 1.55)	0.65 (0.54, 0.78)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（GEMINI-1：204861 試験）

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者 714 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）とラミブジン（300mg）の 1 日 1 回併用投与群（DTG+3TC 群）に 356 例、ドルテグラビルと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の 1 日 1 回併用投与群（DTG+TDF・FTC 群）に 358 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 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった被験者の割合は、DTG+3TC 群の 90%に対して、DTG+TDF・FTC 群は 93%であり、調整した群間差の 95%信頼区間の下限値（-6.7%）は、非劣性マージン（-10%）より大きく、DTG+TDF・FTC レジメンに対する DTG+3TC レジメンの非劣性が検証された。

なお、本試験における試験成績の要約を表-1 に示した。

表-1　試験成績の要約

	DTG+3TC 群 356 例	DTG+TDF・FTC 群 358 例
	48 週	48 週
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満	320 例（90%）	332 例（93%）
両群間の差（95%信頼区間）注 1)	-2.6%（-6.7%, 1.5%）	
ウイルス学的な治療失敗注 2)	13 例（4%）	6 例（2%）

注 1）ベースラインの層別因子により調整。

注 2）投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった症例、ウイルス学的効果が不十分で中止した症例、HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満ではなかったが他の理由で中止した症例、抗レトロウイルス療法を変更した症例。

表-2　被験者背景（ベースライン時の HIV-1 RNA 量、ベースライン時の CD4 陽性細胞数）別の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合

		DTG+3TC 群 356 例	DTG+TDF・FTC 群 358 例	割合の差とその 95%信頼区間注 1)
		48 週	48 週	
HIV-1 RNA 量	100,000copies/mL 以下	255/282 例（90%）	263/282 例（93%）	-2.8%（-7.3%, 1.7%）
	100,000copies/mL 超	65/74 例（88%）	69/76 例（91%）	-3.0%（-12.8%, 6.9%）
CD4 陽性細胞数	200cell/mm³ 以下	25/31 例（81%）	26/29 例（90%）	-9.0%（-26.8%, 8.8%）
	200cell/mm³ 超	295/325 例（91%）	306/329 例（93%）	-2.2%（-6.4%, 1.9%）

注 1）DTG+3TC 群の割合 － DTG+TDF・FTC 群の割合。

副作用発現頻度は、DTG+3TC 群で 20%（71/356 例）であった。主な副作用は、頭痛 4%（14/356 例）、悪心 2%（8/356 例）、不眠症 2%（7/356 例）、傾眠 2%（7/356 例）、下痢 2%（6/356 例）及び疲労 2%（6/356 例）であった。（投与 48 週時）

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（GEMINI-2：205543 試験）

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者 719 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）とラミブジン（300mg）の 1 日 1 回併用投与群（DTG+3TC 群）に 360 例、ドルテグラビルと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の 1 日 1 回併用投与群（DTG+TDF・FTC 群）に 359 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 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった被験者の割合は、DTG+3TC 群の 93%に対して、DTG+TDF・FTC 群は 94%であり、調整した群間差の 95%信頼区間の下限値（-4.3%）は、非劣性マージン（-10%）より大きく、DTG+TDF・FTC レジメンに対する DTG+3TC レジメンの非劣性が検証された。

なお、本試験における試験成績の要約を表-3 に示した。

表-3　試験成績の要約

	DTG+3TC 群 360 例	DTG+TDF・FTC 群 359 例
	48 週	48 週
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満	335 例（93%）	337 例（94%）
両群間の差（95%信頼区間）注 1)	-0.7%（-4.3%, 2.9%）	
ウイルス学的な治療失敗注 2)	7 例（2%）	7 例（2%）

注 1）ベースラインの層別因子により調整。

注 2）投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった症例、ウイルス学的効果が不十分で中止した症例、HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満ではなかったが他の理由で中止した症例、抗レトロウイルス療法を変更した症例。

表-4　被験者背景（ベースライン時の HIV-1 RNA 量、ベースライン時の CD4 陽性細胞数）別の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合

		DTG+3TC 群 360 例	DTG+TDF・FTC 群 359 例	割合の差とその 95%信頼区間注 1)
		48 週	48 週	
HIV-1 RNA 量	100,000copies/mL 以下	271/294 例（92%）	268/282 例（95%）	-2.9%（-6.8%, 1.1%）
	100,000copies/mL 超	64/66 例（97%）	69/77 例（90%）	7.4%（-0.6%, 15.3%）

CD4 陽性細胞数	200cell/mm³以下	25/32 例 (78%)	25/26 例 (96%)	-18.0% (-34.1%, -1.9%)
	200cell/mm³超	310/328 例 (95%)	312/333 例 (94%)	0.8% (-2.8%, 4.4%)

注 1) DTG+3TC 群の割合 - DTG+TDF・FTC 群の割合。

副作用発現頻度は、DTG+3TC 群で 15% (55/360 例) であった。主な副作用は、下痢 2% (8/360 例)、頭痛 2% (7/360 例)、悪心 2% (6/360 例)及び不眠症 2% (6/360 例) であった。(投与 48 週時)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ドルテグラビル

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に結合することによってその活性を阻害し、ウイルス DNA の宿主 DNA への組込みを抑制する。

18.1.2 ラミブジン

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 時間の活性化型の三リン酸化体に変換される。ラミブジン三リン酸化体は HIV の逆転写酵素によりデオキシシチジン三リン酸の代わりにウイルス DNA 鎖に取り込まれ、DNA 鎖の伸長を停止させることにより HIV の複製を阻害する。また、ラミブジン三リン酸化体は HIV の逆転写酵素を競合的に阻害する。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。

18.2 抗ウイルス作用

18.2.1 ドルテグラビル

HIV-1 BaL 株及び HIV-1 NL432 株に感染させた末梢血単核球を用いた時のドルテグラビルのウイルス複製に対する 50%阻害濃度 (IC_{50}) は、それぞれ 0.51 及び 0.53nM であり、HIV-1 IIIB 株に感染させた MT-4 細胞を用いた時の IC_{50} は 2.1nM であった。
13 種の HIV-1 臨床分離株 (サブタイプ B) のインテグラーゼコード領域を導入した組換えウイルスに対するドルテグラビルの IC_{50} (平均値) は 0.52nM であり、その活性は実験室株に対する抗ウイルス活性と同程度であった。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) 及びグループ O] 並びに 3 種の HIV-2 臨床分離株からなるパネル株を感染させた末梢血単核球を用いた時のドルテグラビルの IC_{50} (幾何平均) は HIV-1 株及び HIV-2 株でそれぞれ 0.20nM (範囲は 0.02～2.14nM) 及び 0.18nM (範囲は 0.09～0.61nM) であった。

18.2.2 ラミブジン

ラミブジンの HIV-1 (RF、GB8、U455 及び IIIB 株) に対する IC_{50} は 670nM 以下であり、HIV-2 ROD 株に対する IC_{50} は 40nM であった。
26 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)] 並びに 3 種類の HIV-2 臨床分離株に対するラミブジンの IC_{50} (平均値) は HIV-1 株及び HIV-2 株でそれぞれ 40nM (範囲は 1～120nM) 及び 42nM (範囲は 2～120nM) であった。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 ドルテグラビル

HIV-1 IIIB 株及び HIV-1 NL432 株をそれぞれ 112 及び 56 日間継代培養した試験でみられたインテグラーゼ領域のアミノ酸変異は S153Y、S153F、E92Q 及び G193E であり、FC (各種分離株に対する IC_{50}／野生型 HIV-1 株に対する IC_{50}) の最大値は 4.1 であった。また、HIV-1 臨床分離株 (サブタイプ B、C 及び A/G) を更に長期間継代培養した試験でみられた変異は G118R (FC=10) 、S153T 及び R263K (FC=1.5) であった。

18.3.2 ラミブジン

ラミブジンを含む抗 HIV 薬で治療を受けた HIV-1 感染症患者で発現するラミブジン耐性 HIV-1 には、HIV 逆転写酵素の活性部位に近い逆転写酵素領域の 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。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、ウイルスの複製能力は低下する。

18.3.3 ドルテグラビル及びラミブジン併用

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染患者：海外第Ⅲ相試験 (GEMINI-1：204861 試験及び GEMINI-2：205543 試験) において、投与 48 週までにウイルス学的中止基準を満たした症例は全体で 10 例 (ドルテグラビル及びラミブジン併用投与群で 6 例) であったが、いずれの被験者においても INSTI 及び NRTI 耐性変異は認められなかった。

18.4 交差耐性

18.4.1 ドルテグラビル

部位特異的変異を有する 60 種の INSTI 耐性 HIV-1 ウイルスパネル株 (28 種は単一アミノ酸変異、32 種は二重又は多重変異) を用いてドルテグラビルの抗ウイルス活性を検討した。単一の INSTI 耐性関連アミノ酸変異 (T66K、I151L 及び S153Y) を有するウイルスでは、ドルテグラビルに対する感受性が 2 倍以上 (2.3～3.6 倍) 低下した。複数の変異 (T66K/L74M、E92Q/N155H、G140C/Q148R、G140S/Q148H、G140S/Q148R、G140S/Q148K、Q148R/N155H、T97A/G140S/Q148、及び E138/G140/Q148) を有するウイルスでは、ドルテグラビルに対する感受性が 2 倍以上 (2.5～21 倍) 低下した。
705 種のラルテグラビル耐性臨床分離株のうち 93.9%の株に対する FC は 10 以下であった。

18.4.2 ラミブジン

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。アバカビルは逆転写酵素領域の 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。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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称： ドルテグラビルナトリウム (Dolutegravir Sodium)

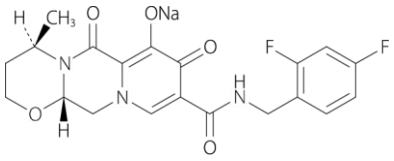
化 学 名： Monosodium (4*R*,12a*S*)-9-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-

7-olate

分　子　式：　$C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$

分　子　量：　441.36

化学構造式：



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℃で溶融と同時に分解する。

分配係数（logP）：　2.16±0.01（23℃）

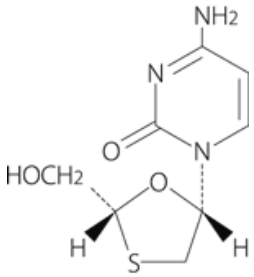
一般的名称：　ラミブジン（Lamivudine）

化　学　名：　1-[(2*R*,5*S*)-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine

分　子　式：　$C_8H_{11}N_3O_3S$

分　子　量：　229.26

化学構造式：



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（logP）：　-0.9（1-オクタノール/水系）

22. 包装

30 錠［瓶、バラ］

23. 主要文献

1）Zash R, et al.：N Engl J Med. 2019；381（9）：827-840

2）社内資料：分布に関する試験（2012N137348）

3）Moodley J, et al.：J Infect Dis. 1998；178：1327-1333

4）Johnson MA, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1998；46：21-27

5）社内資料：海外臨床試験（204994）

6）van Leeuwen R, et al.：AIDS. 1992；6：1471-1475

7）社内資料：分布に関する試験（2011N119355）

8）van Leeuwen R, et al.：J Infect Dis. 1995；171：1166-1171

9）社内資料：代謝に関する試験（RD2008/01339）

10）社内資料：代謝に関する試験（RD2008/00373）

11）米国添付文書

12）Weller S, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2014；70（1）：29-35

13）Heald AE, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1996；40：1514-1519

14）社内資料：海外臨床試験（ING113097）

15）Johnson MA, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1998；54：363-366

16）Bouazza N, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 3498-3504

17）社内資料：分布に関する試験（RD2008/00361）

18）社内資料：分布に関する試験（2011N112380）

19）社内資料：排泄に関する試験（2010N104937）

20）社内資料：排泄に関する試験（2013N161621）

21）社内資料：海外臨床試験（ING111855）

22）社内資料：海外臨床試験（ING115698）

23）社内資料：海外臨床試験（ING111322）

24）社内資料：海外臨床試験（ING111604）

25）社内資料：海外臨床試験（201167）

26）社内資料：海外臨床試験（201102）

27）社内資料：海外臨床試験（ING111854）

28）社内資料：海外臨床試験（ING111405）

29）社内資料：海外臨床試験（ING114005）

30）社内資料：海外臨床試験（ING111603）

31）社内資料：海外臨床試験（ING112934）

32）社内資料：海外臨床試験（ING113068）

33）社内資料：海外臨床試験（ING111602）

34）社内資料：海外臨床試験（ING116898）

35）社内資料：海外臨床試験（ING112941）

36）社内資料：海外臨床試験（ING115696）

37）社内資料：海外臨床試験（ING113099）

38）社内資料：海外臨床試験（ING113096）

39）社内資料：海外臨床試験（ING115697）

40）Song I, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2016；72：665-670

41）Jung N, et al.：Drug Metab Dispos. 2008；36：1616-1623

42）Muller F, et al.：Biochem Pharmacol. 2013；86：808-815

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ･スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL：0120-066-525（9:00～17:45／土日祝日及び当社休業日を除く）

FAX：0120-128-525（24 時間受付）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヴィーブヘルスケア株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/index.html

26.2 販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

http://jp.gsk.com

1.8.2.　効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1.　効能又は効果

HIV 感染症

効能又は効果に関連する注意

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV 感染症患者に使用すること。

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。

本剤はドルテグラ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、ラミブジンの用量調節が必要な腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満）を有する患者には、個別のドルテグラビル製剤（テビケイ錠）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いること。

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（以下、DTG）とラミブジン（以下、3TC）を配合した製剤である。

DTG 錠 50 mg は、米国及び欧州において 2012 年 12 月に承認申請が行われ、米国では 2013 年 8 月、欧州では 2014 年 1 月に Tivicay として販売承認を取得した。本邦においては、2013 年 9 月に希少疾病医薬品の指定を受け、非臨床試験及び海外の臨床試験成績に基づき承認申請を行い、2014 年 3 月にテビケイ錠として、「HIV 感染症」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

3TC 錠 300mg は、米国では 2001 年 8 月、欧州では 2000 年 9 月にそれぞれ承認申請が行われ、米国では 2002 年 6 月、欧州では 2001 年 11 月に Epivir として販売承認を取得した。本邦においては、1996 年 4 月に希少疾病用医薬品の指定を受け、非臨床試験及び海外の臨床試験成績に基づき承認申請を行い、1997 年 2 月にエピビル錠として、その後 2003 年 9 月にエピビル錠 300 として、「HIV 感染症」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

本剤の効能・効果（案）は、海外で実施された 2 つの第Ⅲ相臨床試験（204861 試験及び 205543 試験）の結果、並びに本剤の配合成分である DTG 及び 3TC の効能・効果に基づき設定した。

1.8.2.3.　効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本剤の治療対象を適切に選択するため、海外第Ⅲ相試験（204861 試験及び 205543 試験）の対象となった患者背景及びその結果、DTG/3TC 配合錠又は DTG 錠及び 3TC 錠を単回投与したときの生物学的同等性試験（204944 試験）の結果、及び 3TC 単剤での高用量での有効性及び安全性を評価した過去の臨床試験の結果に基づき設定した。海外第Ⅲ相試験（204861 試験及び 205543 試験）結果の概要を 1.8.2.3.1 項に、生物学的同等性試験結果の概要を 1.8.2.3.2 項に示す。

1.8.2.3.1.　海外第Ⅲ相試験（204861 試験及び 205543 試験）

現在実施中の 204861 試験（GEMINI-1）及び 205543 試験（GEMINI-2）は、スクリーニング時に抗 HIV 薬による治療経験がない成人の HIV-1 感染症患者（HIV-1 RNA 量が 1000-500,000 copies/mL 未満）を対象として、DTG+3TC の有効性、安全性及び忍容性を DTG+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（以下、TDF/FTC）と比較評価する、第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較、非劣性試験で、両試験の試験デザインは同一であった。

204861 試験及び 205543 試験における有効性の主要評価項目である投与 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合は、204861 試験では DTG+3TC 群で 90%、DTG+TDF/FTC 群で 93%、205543 試験では DTG+3TC 群で 93%、DTG+TDF/FTC 群で 94%であり、両群とも 90%以上かつ同程度であった。両試験において、調整後の両群間の差の 95%信頼区間の下限（204861 試験：-6.7%、205543 試験：-4.3%）が非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、投与 48 週時点での DTG+TDF/FTC 群に対する DTG+3TC 群の非劣性が示された。また、204861 試験及び 205543 試験の併合解析において、投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合は、DTG+3TC 群で 91%、DTG+TDF/FTC 群で 93%であり、調整後の両群間の差の 95%信頼区間の下限（-4.4%）が非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、投与 48 週時点での DTG+TDF/FTC 群に対する DTG+3TC 群の非劣性が示された。

204861 試験及び 205543 試験で得られた 48 週間の安全性データについては、両試験の併合解析において、有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、いずれも DTG+3TC 群の方が DTG+TDF/FTC 群よりも低かった（有害事象：DTG+3TC 群 76%、DTG+TDF/FTC 群 81%、治験薬との因果関係がある有害事象：DTG+3TC 群 18%、DTG+TDF/FTC 群 24%）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は両群ともに低かった（DTG+3TC 群 2%、DTG+TDF/FTC 群 2%）。また、重篤な有害事象の発現割合は同程度であり、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現割合は両群ともに 1%未満と低かった。204861 試験及び 205543 試験から得られた 48 週間の安全性のデータは、DTG 又は 3TC の既知の安全性プロファイルと一貫性があり、新たな副作用は認められなかった。

1.8.2.3.2.　生物学的同等性試験（204994 試験）

204994 試験は、外国の健康成人を対象に、DTG/3TC 50 mg/300 mg 配合錠又は DTG 50 mg 錠及び 3TC 300 mg 錠を単回投与したときの生物学的同等性及び食事の影響を評価する、第 I 相、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験であった。本剤を空腹時に投与したとき、薬物動態パラメータのうち、DTG 及び 3TC の Cmax、AUC(0-t)及び AUC(0-inf)の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）が DTG では［Cmax：1.1410（1.0533-1.2361）、AUC(0-t)：1.1578（1.0718-1.2507）、AUC(0-inf)：1.1550（1.0699-1.2468）］、3TC では［Cmax：1.3176（1.2616-1.3760）、AUC(0-t)：1.0702（1.0464-1.0946）、AUC(0-inf)：1.0638（1.0416-1.0865）］であった。3TC の Cmax の最小二乗幾何平均値の比は、3TC 300 mg 錠単回投与時と比べ約 32%高値となった。これは吸収量ではなく、吸収速度の差を反映したものであり、核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTIs）の有効性及び安全性と最も相関する薬物動態パラメータ

はAUCであると考えられる[Wang, 2004; Weller, 2000]。高用量の3TCを投与した時の有効性及び安全性を評価した過去の臨床試験成績から、患者の安全性と抗ウイルス効果のいずれにも顕著な影響を及ぼさないと考える。

参考文献

Wang LH, Begley J, StClaire III RL, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of emtricitabine support its once daily dosing for the treatment of HIV infection. AIDS Research and Human Retroviruses. 2004;20(11):1173-82.

Weller S, Radomski KM, Lou Y, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic modelling of Abacavir (1592U89) from a Dose-Ranging, Double-Blind, Randomized Monotherapy Trial with Human Immunodeficiency Virus-Infected Subjects. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000 Aug;44(8):2052-60.

1.8.3.　用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1.　用法及び用量

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 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。

用法及び用量に関連する注意

本剤は、HIV 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。ただし、ドルテグラビルを追加投与する必要がある場合を除く。

本剤とカルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を併用する必要がある場合は、ドルテグラビルとして 50mg を本剤投与の約 12 時間後に投与する。

本剤はラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてラミブジン製剤を併用投与しないこと。

1.8.3.2.　設定根拠

本剤は、既承認成分であるドルテグラビル（以下、DTG）とラミブジン（以下、3TC）を配合した製剤である。本剤の用法・用量（案）は、DTG と 3TC のそれぞれの既承認の用法・用量[テビケイ錠 50mg 添付文書, 2018; エピビル錠 300mg 添付文書, 2017]、海外で実施された小児患者（12 歳以上、18 歳未満）から得られた DTG と 3TC の薬物動態のデータが成人と同様で有効性データへ外挿可能であったこと[CTD Module 5.3.3.5 Adolescent Extrapolation report for GSK3515864]に加え、両薬剤の間に意義のある薬物相互作用がないこと[CTD Module 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology]に基づき設定した。生物学的同等性及び食事の影響に関する試験結果の概要を 1.8.3.2.1 項に、海外第Ⅲ相試験結果の概要を 1.8.3.2.2 項に示す。

1.8.3.2.1.　生物学的同等性及び食事の影響（204994 試験）

204994 試験は、外国の健康成人を対象に、DTG/3TC 50 mg/300 mg 配合錠又は DTG 50 mg 錠及び 3TC 300 mg 錠を単回投与したときの生物学的同等性及び食事の影響を評価する、第 I 相、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験であった。

生物学的同等性

生物学的同等性の結果については、CTD Module 1.8.2 に示す。

食事の影響

本剤を食後（高脂肪食）に投与したとき、空腹時と比べて DTG の AUC(0-t)及び Cmax はそれぞれ約 32%及び約 21%増加し、3TC の AUC(0-t)及び Cmax はそれぞれ約 10%及び約 32%低下した。食事が DTG 及び 3TC の薬物動態パラメータへ及ぼす影響の大きさは、DTG 及び 3TC のそれぞれの過去の臨床試験で認められた影響の範囲を超えるものではなく、DTG/3TC 50 mg/300 mg 配合錠において、臨床的意義のある食事の影響はないものと考える。

1.8.3.2.2.　　海外第Ⅲ相試験（204861 試験、205543 試験）

現在実施中の 204861 試験（GEMINI-1）及び 205543 試験（GEMINI-2）の 48 週時までの試験結果の概要について、CTD Module 1.8.2 に示す。

1.8.3.3.　　用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤は HIV 感染症に対して 1 剤で治療を行う薬剤であり、他の抗 HIV 薬との併用が想定されないことから、他の抗 HIV 薬と併用しないことと設定した。

ただし、本剤とカルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を併用する必要がある場合は、これらの薬剤等がドルテグラビルの血漿中濃度を低下させる可能性があり、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。したがって、これらの薬剤等と併用する場合は、ドルテグラビルとして 50 mg を本剤投与の約 12 時間後に投与することと設定した。

参考文献

テビケイ錠　50mg 添付文書. ドルテグラビルナトリウム錠. 2018 年 10 月改訂（第 7 版）. 2018.

エピビル錠　300mg 添付文書. ラミブジン錠. 2017 年 12 月改訂（第 18 版）. 2017.

1.8.4.　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の企業中核データシート（CCDS）、及び本配合剤の有効成分である、ドルテグラビル、ラミブジンを含有する他の抗ウイルス化学療法剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 膵炎を発症する可能性のある小児の患者（膵炎の既往歴のある小児、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小児）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。これらの患者で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すること。[8.4、9.1.1、9.7.2、11.1.3 参照]	1. 1.1 海外の臨床試験において、成人患者で本剤の成分であるラミブジン投与時に膵炎が観察されたのは 0.5%未満であるが、小児患者においては、ラミブジン単独投与及び他の抗 HIV 薬との併用投与時に 14～18%が膵炎を発症したこと、さらにラミブジンの米国の添付文書において、「警告」として、「膵炎の既往歴又は膵炎を発症させる他の重要な危険因子を有する小児患者で発症する可能性がある」ことが記載されていることから、ラミブジン含有製剤と同様に小児における膵炎に関する注意喚起を「警告」欄に設定した。
1.2 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。[9.1.2 参照]	1.2 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 型慢性肝疾患に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 作用を有する他剤の投与中止後に B 型慢性肝炎が悪化した症例が報告されている。また、特に非代償性肝疾患を有する患者において、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

使用上の注意（案）	設定根拠
	様に設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2. 医薬品の一般的な注意事項として設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 抗 HIV 薬による治療経験のない HIV 感染症患者に使用すること。	5. 5.1 本剤の治療対象を適切に選択するため設定した。
5.2 本剤による治療にあたっては、可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。	5.2 患者の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。
5.3 本剤はドルテグラ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、ラミブジンの用量調節が必要な腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満）を有する患者には、個別のドルテグラビル製剤（テビケイ錠）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いること。[9.2.1、16.6.1 参照]	5.3 本剤はドルテグラ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。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤は、HIV 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。ただし、ドルテグラビルを追加投与する必要がある場合を除く。[7.2、10.2 参照]	7. 7.1 本剤は HIV 感染症に対して、ドルテグラビルを追加投与する必要がある場合を除き、1 剤で治療を行うものであるため、設定した。
7.2 本剤とカルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を併用する必要がある場合は、ドルテグラビルとして 50mg を本剤投与の約 12 時間後に投与する。［7.1、10.2、16.7.1 参照］	7.2 左記の薬剤の CYP3A4 及び UGT1A1 誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進されることから、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。そのため、左記の薬剤と併用する場合には、ドルテグラビル製剤

使用上の注意（案）	設定根拠
	（テビケイ錠）1 錠を本剤投与に加えて追加投与する必要があることから設定した。
7.3 本剤はラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてラミブジン製剤を併用投与しないこと。	7.3 本剤はラミブジンの固定用量を含有する配合剤であり、ラミブジン製剤との併用により、成分の過量投与となるため設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 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。	8. 8.1 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。
8.2 本剤の使用に際しては、患者又は患者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。 ・本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、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。 ・本剤は併用薬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等（サプリメントを含む）を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤等を服用する場合には、事前に担当医に報告すること。 ・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。 ・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。 ・本剤が性的接触又は血液汚染等を介した他者への 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こと。	8.2、8.3 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。
8.3 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	

使用上の注意（案）	設定根拠
復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。	
8.4 膵炎が発症する可能性があるので、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の生化学的検査を定期的に行うこと。[1.1、9.1.1、9.7.2、11.1.3 参照]	8.4 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患者で膵炎を発症した症例が報告されているため、注意喚起を設定した。
8.5 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。 [9.1.3、11.1.8 参照]	8.5 ドルテグラビル含有製剤において国内外の市販後で肝機能障害、黄疸が報告されていることから設定した。
8.6 重篤な血液障害、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）、横紋筋融解症、ニューロパチー、錯乱状態 、痙攣、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うこと。[11.1.2、11.1.4-11.1.7 参照]	8.6 左記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行うよう注意喚起を設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 **合併症・既往歴等のある患者** 9.1.1 **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おそれがある。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。[1.1、8.4、9.7.2、11.1.3 参照]	9. 9.1 9.1.1 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患者で膵炎を発症した症例が報告されていることからラミブジン含有製剤と同様に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.1.2 **B 型慢性肝炎を合併している患者** 本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。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。特に非代償性の場合、重症化するおそれがある。[1.2 参照]	9.1.2 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 型慢性肝疾患に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 作用を有する他剤の投与中止後に B 型慢性肝炎が悪化した症例が報告されている。また、特に非代償性肝疾患を有する患者において、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に設定した。
9.1.3 **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。ドルテグラビル単剤の臨床試験において、B 型又は 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。[8.5、11.1.8 参照]	9.1.3 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。
9.2 **腎機能障害患者** 9.2.1 **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。[5.3、16.6.1 参照]	9.2 9.2.1 腎機能の低下した HIV 患者にラミブジンを 300mg 単回経口投与した時、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ため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.4 **生殖能を有する者** 妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照] 9.5 **妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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が、妊娠初期は投与しないことが望ましい。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル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（0.30%）に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 14792 例中 154 例（0.10%）に報告されている [1)]。[9.4 参照] 9.5.1 **ドルテグラビル** 動物試験（ラット）で胎盤移行が認められている [2)]。 9.5.2 **ラミブジン** 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の濃度と同じであることが報告されている（外国人データ）。 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。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。 9.6 **授乳婦** 本剤投与中は授乳を避けさせること。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。 9.6.1 **ドルテグラビル** ラットにおいてドルテグラビルは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 [2)]。	9.4、9.5 妊婦、産婦、授乳婦に対する使用経験が少ないこと、海外の観察研究において、受胎前からドルテグラビルを含む製剤を服用した妊婦から生まれた出生児の神経管閉鎖障害が報告されていることから設定した。また、参考情報として本剤の成分であるドルテグラビル、ラミブジンの動物試験の結果を記載した。 9.6 ドルテグラ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。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.6.2 **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ることが報告されている（乳汁中濃度：＜0.5-8.2 μg/mL）[3)]（外国人データ）。 ラミブジンの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.6～3.3 であることが報告されている（外国人データ）。乳児の血清中のラミブジン濃度は 18～28 ng/mL であったとの報告がある（外国人データ）。	
9.7 **小児等** 9.7.1 小児等を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。 9.7.2 膵炎を発症する可能性のある小児の患者（膵炎の既往歴のある小児、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小児）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。[1.1、8.4、9.1.1、11.1.3 参照]	9.7 9.7.1 小児等を対象とした本剤の臨床試験は実施していないため設定した。 9.7.2 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ため、注意喚起を設定した。[1.1 参照]
9.8 **高齢者** 患者の状態を観察しながら注意して投与すること。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。ラミブジンは、主として未変化体として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。	9.8 高齢者での使用経験が少ないことから設定した。
10. 相互作用 ドルテグラビルは主に UGT1A1 で代謝され、一部 CYP3A4 でも代謝される。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 Extrusion1（MATE1）を阻害する。ラミブジンは OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質である［7.、16.4.1、16.7.1、16.7.2 参照］	10. ドルテグラビルの代謝は主に UGT1A1 及び一部 CYP3A4 が関与すること、また、ドルテグラビルは OCT2 及び MATE1 を介した輸送を阻害すること、ラミブジンは OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であることから、これらの酵素及びトランスポー

<table>
<tr><th colspan="3">使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td colspan="3">ターで輸送される薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性があるため設定した。

10.2 併用注意（併用に注意すること）</td><td></td></tr>
<tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td><td>10.2</td></tr>
<tr><td>ピルシカイニド塩酸塩水和物</td><td>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。</td><td>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。</td><td>本剤の成分であるドルテグラビルの 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、ピルシカイニドの血中濃度を増加させる可能性があることから設定した。</td></tr>
<tr><td>カルバマゼピン［7.1、7.2、16.7.1 参照］</td><td>ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 33%、Cτ で 73%低下させたとの報告がある。</td><td>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。</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 及び UGT1A1 誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進される。それにより、本剤の血中濃度を低下させる可能性があることから設定した。</td></tr>
<tr><td>フェニトイン
ホスフェニトイン
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
［7.1、7.2 参</td><td>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。</td><td>これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。</td><td>同上</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
照］			
リファンピシン［7.1、7.2、16.7.1 参照］	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 43%、Cτ で 72%低下させたとの報告がある。	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。	同上
多価カチオン（Mg, Al 等）含有製剤［16.7.1 参照］	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 72%、C_{24} で 74%低下させる。本剤は多価カチオン含有製剤の投与 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。	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、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあ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）［16.7.1 参照］	ドルテグラビルの血漿中濃度を C_{max} で 35%、C_{24} で 32%低下させる。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、ドルテグラビルの吸収が阻害される。	同上
メトホルミン塩酸塩［16.7.1 参照］	メトホルミンの血漿中濃度をドルテグラビル 50mg1 日 1 回投与時及び 1 日 2 回投与時で C_{max} でそれぞれ 66%及び 111%上昇させる。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。	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。	本剤の成分であるドルテグラビルの 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、メトホルミンの血中濃度を上昇させることから設定した。

<table>
<tr><th colspan="3">使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>スルファメトキサゾール・トリメトプリム
［16.7.2 参照］</td><td>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。</td><td>トリメトプリムの OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用により、ラミブジンの腎排泄が阻害されると考えられている。</td><td>トリメトプリムの OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用により、ラミブジンの腎排泄が阻害され、ラミブジンの血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。</td></tr>
<tr><td>ソルビトール</td><td>経口ソルビトール溶液（ソルビトールとして 3.2g、10.2g、13.4g）とラミブジンの併用により、ラミブジンの AUC が減少した（それぞれ 18%、36%、42%減少）との報告がある。</td><td>ソルビトールによりラミブジンの吸収が抑制されると考えられている。</td><td>本剤の成分であるラミブジンの吸収がソルビトールにより抑制され、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあることから設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="3">11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）
初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、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。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。

11.1.2 重篤な血液障害
赤芽球癆（頻度不明）、汎血球減少（頻度不明）、貧血（頻度不明）、白血球減少（頻度不明）、好中球減少（頻度不明）、血小板減少（0.1%）[8.6 参照]

11.1.3 膵炎（頻度不明）</td><td>11.
11.1
11.1.1～11.1.8
本剤の成分であるドルテグラ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、設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。また、重度の腹痛、悪心・嘔吐等の症状がみられた場合にも直ちに本剤の投与を中止し、生化学的検査（血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等）及び画像診断等による観察を十分行うこと。
[1.1、8.4、9.1.1、9.7.2 参照]

11.1.4 乳酸アシドーシス（頻度不明）及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（0.1%）
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。ラミブジンを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）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。
[8.6 参照]

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）
[8.6 参照]
11.1.6 ニューロパチー（頻度不明）、錯乱状態（頻度不明）、痙攣（頻度不明）
[8.6 参照]
11.1.7 心不全（頻度不明）
[8.6 参照]
11.1.8 肝機能障害（0.1%）、黄疸（頻度不明）
AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.5、9.1.3 参照]

11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>免疫系</td><td></td><td></td><td>免疫再構築炎症反応症候群</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛、不眠症、不安、めまい、傾眠</td><td>異常な夢、自殺念慮、うつ病</td><td>自殺企図、錯感覚、末梢神経障害</td></tr>
</table>
</td><td>11.2
本剤の第Ⅲ相海外臨床試験の結果に基づき CCDS を参考に設定した。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。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
消化器 / 悪心、下痢 / 嘔吐、鼓腸、腹痛、上腹部痛 / 腹部不快感 肝臓 / / / 肝炎、肝機能検査値異常（AST、ALT 等の上昇） 皮膚 / / そう痒、脱毛 / 発疹 全身症状 / 疲労 / / 倦怠感、発熱 代謝及び栄養障害 / / 体脂肪の再分布/蓄積（胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加） / 高乳酸塩血症、アミラーゼ上昇 筋骨格 / / 関節痛、筋肉痛 / 筋障害 臨床検査 / / 体重増加、血清クレアチニン増加 / 総ビリルビン増加、クレアチンホスホキナーゼ増加	
13. 過量投与 13.1 **処置** 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。ラミブジンは血液透析により一部除去される（ラミブジン 300mg 投与時に、投与約 2 時間後から 4 時間血液透析したとき、$AUC_{0\text{-}inf}$が約 24%低下することが報告されている）[4]。［16.3.1 参照］	13 13.1 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。
15. その他の注意 15.2 **非臨床試験に基づく情報** 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	15 15.2 本剤の成分であるラミブジンにおいて、非臨床試験の結果、一部の遺伝毒性試験で陽

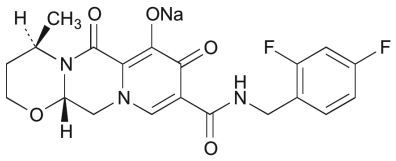
使用上の注意（案）	設定根拠
末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では 300 μg/mL 以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では 2000 μg/mL 以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の 10 倍（マウス）及び 58 倍（ラット）までの曝露量において、発がん性は認められなかった。	性の結果が得られているため設定した。

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。

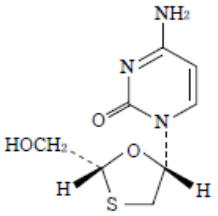
JAN：　（日本名）ドルテグラビルナトリウム
　　（英名）　Dolutegravir Sodium
化学名：（日本名）(4*R*,12a*S*)-9-{[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]カルバモイル}-4-メチル-6,8-ジオキソ-3,4,6,8,12,12a-ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-*b*][1,3]オキサジン-7-オラート　一ナトリウム塩
　　（英名）　Monosodium (4*R*,12a*S*)-9-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-olate
構造式：



1.9.2.　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				
用法・用量	通常、成人及び小児患者（12 歳以上及び体重 40kg 以上）には 1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg 及びラミブジンとして 300mg）を食事の有無に関わらず 1 日 1 回経口投与する。				
劇薬等の指定	原体：　　製剤：				
市販名及び有効成分・分量	原体：ドルテグラビルナトリウム・ラミブジン 製剤：ドウベイト配合錠［1 錠中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）、ラミブジン 300 mg 含有］				
毒性	ドルテグラビル				
	急性	概略の致死量　経口(mg/kg)　筋肉内(mg/kg) ラット(雄)　－　>10 イヌ　(雌)　>500　－ サル　(雌)　300　－			
	反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
		ラット	4 週間	経口	2, 10, 100, 1000	100
		ラット	26 週間	経口	5, 50, 500	50
		サル	4 週間	経口	25, 50, 100	50
		サル	38 週間	経口	3, 10, 15, 50/30	15
		ラット：胃粘膜の出血。回復性あり（≧500 mg/kg/日、4 及び 26 週間投与試験） サル：嘔吐・下痢・体重減少（100 mg/kg/日、4 週間投与試験）。死亡・体重減少・摂餌量低下・下痢／軟便・胃粘膜びらん・出血（≧30 mg/kg/日、38 週間投与試験）			
	ラミブジン				
	急性	LD50(mg/kg)　経口 マウス　>2000X2/日 イヌ　>1500X2/日(14 日間投与)			
	亜急性				
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kgX2/日)	無毒性量 (mg/kgX2/日)
	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				

<table>
<tr><td>毒性</td><td colspan="5">慢性</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td>26 週間</td><td>経口</td><td>90, 425, 2000</td><td>425</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">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少、盲腸粘膜の過形成及び好酸性物質の沈着（盲腸粘膜所見以外は休薬により消失又は軽減）</td></tr>
<tr><td></td><td>イヌ</td><td>52 週間</td><td>経口</td><td>45, 260,
♂1500,♀1000</td><td><45</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">主な所見：45 mg/kgX2/日以上の群で赤血球数減少、MCV・MCHC 増加、GOT 上昇、260 mg/kgX2/日以上の群で GPT 上昇、♂1500 mg/kgX2/日・♀1000 mg/kgX2/日群で白血球数減少、脾臓ヘモジデリン沈着（GPT の軽度な上昇以外は休薬により消失又は軽減）</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="5">HIV 感染症患者を対象とした日本人における臨床試験成績は得られていないため、海外第Ⅲ相試験 2 試験（204861 及び 205543 試験）の成績に基づき記載した。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：　126 例/716 例＝18%
副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類：　頭痛　21 例
悪心　14 例
下痢　14 例
不眠症　13 例
疲労　10 例　等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="5">ヴィーブヘルスケア株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

1.12.　添付資料一覧

1.12.1.　添付資料一覧

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
3.2.S.4.4	Batch Analyses_Non-clinical and Clinical_Lamivudine	01/09/2016	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses_Non-clinical and Clinical_Dolutegravir Sodium	01/11/2016	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	2015年7月 ～ 2018年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
3.2.P.2	Pharmaceutical Development					
3.2.P.3	Manufacture					
3.2.P.4	Control of 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.A	Appendices					
3.2.R	Regional Information					
3.2.P.8	Stability	2017年7月 ～ Ongoing	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

第4部（非臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.3						
2017N339387_00	In Vitro Brain Tissue Binding of GSK1349572 in FVB Mouse and Sprague Dawley Rat	2017年6月 ～2017年10月	GSK （中国）	海外	社内資料	評価
2015N234461_00	In vitro evaluation of Abacavir and Lamivudine as inhibitors of OATP1B1, OATP1B3, MATE1 and MATE2-K transporters	2014年12月 ～2015年5月	[redacted] （日本）	国内	社内資料	評価
2018N376755_00	An In-Vitro Investigation of the Membrane Permeability Characteristics of Lamivudine (GR109714), when Co-dosed with Dolutegravir (GSK1349572) or Abacavir sulfate (GI265235) in Caco-2 cells	2017年11月 ～2018年7月	GSK-UM （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.6						
2017N352403_00	Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling to evaluate the effect of Abacavir (GI265235) and Lamivudine (GR109714) on the pharmacokinetics of Metformin	2017年12月報告	GSK-Ware （英国）	海外	社内資料	評価

第5部（臨床試験報告書）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.2							
204993	A Phase I, relative oral bioavailability study of different fixed dose combinations of dolutegravir and lamivudine in healthy subjects	2016年5月～2016年6月	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
204994	An Open-label, Randomized, Single dose, Crossover, Pivotal Bioequivalence Study of Fixed-dose Combination Tablet(s) of Dolutegravir and Lamivudine versus Dolutegravir and Lamivudine single entities and Food Effect Assessment in Healthy Volunteers	2017年3月～2017年8月	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4							
2014N188856_00	Quantitation of GSK1349572 in Human Plasma via UPLC with MS/MS Detection	2013年12月～2014年2月	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
2012N147635_00	Quantitation of GSK1349572 in Human Plasma via UPLC with MS/MS Detection	2012年6月～2012年8月	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
CD2003/00036/01	The Validation of a Method for the Determination of Zidovudine (GR63367), Lamivudine (GR109714), and Abacavir (GI265235) in Human Plasma using HPLC-ESI-MS/MS	2002年5月～2002年5月	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
P1165	Quantitation of Abacavir and Lamivudine in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2012年5月～2016年5月	[redacted]	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4							
UCP/92/008	Determination of GR109714X in Human Serum Robotic Method Validation	1991年7月～1991年8月	GSK	海外	社内資料	評価	無
UCP/92/024	Determination of GR109714X in Human Urine : Direct Injection with Column Switching Method and Validation	1992年8月～1993年10月	GSK	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.2							
NUCA2001	A Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of GR109714X (3TCTM) in HIV Positive Patients with Advanced ARC or AIDS	1991年～1993年	Glaxo	海外	社内資料	評価	無
NUCB2001	A Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Activity of 3TC (GR109714X) in HIV-Positive, Asymptomatic and Mild ARC Patients	1991年8月5日～1993年5月27日	Glaxo	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.3							
NUCA2002	A Phase I/II Study of 3TC (GR109714X) in Children with HIV Infection (Interim Report)	1995年5月（報告書作成）カットオフ：[redacted]年[redacted]月	Glaxo Inc.	海外	社内資料	参考	無
NUCA2002	A Phase I/II Study of 3TC (GR109714X) in Children with HIV Infection (Final report)	1992年4月～1996年4月	Glaxo Wellcome Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.4							
NUCA2005	A Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Toxicity and Preliminary Efficacy of Combinations of Lamivudine (3TCTM), Zidovudine (ZDV), and Didanosine (ddI) in Children with HIV Infection	1994年1月～1997年1月	Glaxo Wellcome Inc.	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.5							
2018N363795_00	Adolescent Extrapolation report for GSK3515864	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
RM1996/00214/00	Population Pharmacokinetics of Lamivudine in HIV-Infected Patients During Two Phase III Clinial Trials	-	Glaxo	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1							
204861	204861 (GEMINI 1): A Phase III, randomized, double-blind, multicentre, parallel group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults – Week 48	2016年7月 ～2018年3月 （試験継続中）	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
205543	205543 (GEMINI 2): A Phase III, randomized, double-blind, multicentre, parallelgroup, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults – Week 48	2016年7月 ～2018年4月 （試験継続中）	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
204862	204862 (TANGO): A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV-1 infected adults who are virologically suppressed - Week 24	2018年1月 ～2019年5月 (試験継続中）	ViiV Healthcare	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.3							
2018N382476_00	Integrated Summary of Safty	-	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
2018N382488_00	Integrated Summary of Efficacy	-	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無
-	Summary Document Analysis Plan	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.4							
GIO/94/003	A randomised, contolled 3TC^{TM} double-blinded trial to compare the safety and efficacy of 3TC^{TM} in combinatio with zidovudine (ZDV) versus didovudine monotherapy in treating HIV-1 infected patients who are didovudine therapy naïve with a CD4 cell count between 100-400 cells/mm^3	1993年6月4日 ～1994年4月27日	Glaxo	海外	社内資料	評価	無
GIO/94/005	A randomised, contolled lamivudine (3TC^{TM}) double-blinded trial to compare the safety of zidovudine (ZDV) monotherapy versus lamivudie plus ZDV in combination in treating HIV-1 infected patients who are didovudine therapy experienced with a CD4 cell count between 100-400 cells/mm^3	1993年8月3日 ～1994年9月13日	Glaxo	海外	社内資料	評価	無
2013N164513_00	A randomised trial of monitoring practice and induction maintenance drug regimens in the management of antiretroviral therapy in children with HIV infection in Africa: Randomisation 3: once daily versus twice daily abacavir+lamivudine	2007年3月15日 ～2012年6月26日	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.6							
	Postmarketing Experience	-	ViiV Healthcare	海外	社内資料	評価	無

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
4.2.2.2	吸収
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

5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録