

抗ウイルス化学療法剤

ジヤルカ配合錠

Juluca Combination Tablets

ドルテグラビルナトリウム・リルピピリン塩酸塩配合錠

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)

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	23000AMX00836000
薬価収載	2018年12月
販売開始	2018年12月
国際誕生	2017年11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
- リファンピシン、カルバマゼピン、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(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、デキサメタゾン全身投与(単回投与を除く)、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラザンフマル酸塩)を投与中の患者[「相互作用」の項参照]

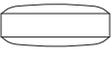
【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1錠中にドルテグラビルナトリウム52.62mg(ドルテグラビルとして50mg)、リルピピリン塩酸塩27.50mg(リルピピリンとして25mg)を含有する。
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンブングリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリンナトリウム、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート20、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、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4000、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄

2. 性状

本剤は楕円形の帯紅白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
ジヤルカ配合錠	SV J3T	 長径：約14.3mm 短径：約7.2mm		 約5.7mm	515mg

【効能・効果】

HIV-1感染症

効能・効果に関連する使用上の注意

- 本剤は、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(HIV-1 RNA量が50copies/mL未満)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薬既治療患者に使用すること(「臨床成績」の項参照)。
- 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1回1錠(ドルテグラビルとして50mg及びリルピピリンとして25mg)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

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。
- 本剤の有効成分であるドルテグラビルを含有する製剤と併用しないこと。本剤とリファブチンを併用する場合は、リルピピリン製剤を1回25mg 1日1回併用すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、リルピピリン製剤の投与を中止すること(「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。リルピピリンを含有する製剤は、リファブチン併用時以外は併用しないこと。

【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)

- 不整脈を起こしやすい患者(低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うっ血性心不全、先天性QT延長症候群等)又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者[リルピピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められており、これらの患者ではQT延長により不整脈が発現するおそれがある(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。]
- B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者[肝機能の悪化のおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤はドルテグラビル及びリルピピリンの固定用量を含有する配合剤であるので、リルピピリンの用量調節が必要な患者には個別のリルピピリン製剤(エジュラント錠)を用いること。なお、リルピピリン製剤の使用にあたっては、製品添付文書を熟読すること。
- 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ため、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。
 - 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。
 - 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。
- 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、リファブチン併用時を除き他の抗HIV薬と併用しないこと。リファブチン併用時にはリルピピリン製剤を併用すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。
- 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。

- (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。なお、ドルテグラビル及びリルピピリンを併用投与した臨床試験において、C型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝機能検査値上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。ドルテグラビル単剤の臨床試験において、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。また、リルピピリン単剤の臨床試験において、B型及びC型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝臓関連有害事象(臨床検査値異常を含む)の発現頻度が非重複感染患者より高かった。
- (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。

3. 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。リルピピリンは主にCYP3Aにより代謝される(「薬物動態」の項参照)。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン アプテシン リファジン等	ドルテグラビル及びリルピピリン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(「薬物動態」の項参照)。	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。また、CYP3A4誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。
カルバマゼピン テグレトール フェニトイン アレピアチン等 ホスフェニトイン ホストイン フェノバルビタール フェノバル等	ドルテグラビル及びリルピピリン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(「薬物動態」の項参照)。	
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		
デキサメタゾン全身投与(単回投与を除く) デカドロン等	リルピピリン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。	デキサメタゾンのCYP3A誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール オメプラール オメプラゾン等 ランソプラゾール タケブロン等 ラベプラゾール バリエット等 エソメプラゾール ネキシウム ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ等	リルピピリン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(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、リルピピリンの吸収が低下する。

(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
ビルシカイニド	ビルシカイニドの血中濃度を増加させる可能性がある。併用により、ビ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。	ドルテグラビルのOCT2及びMATE1の阻害作用により、ビルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。
制酸剤、多価カチオン含有製剤 乾燥水酸化アルミニウムゲル 沈降炭酸カルシウム等	ドルテグラビル及びリルピピリン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。本剤は制酸剤、多価カチオン含有製剤投与の4時間以上前又は6時間以上後に投与すること(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、リルピピリンの吸収が低下する。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る。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。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投与の4時間以上前又は6時間以上後の投与が推奨される(「薬物動態」の項参照)。	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	ドルテグラビルがメトホルミンの血中濃度を上昇させる。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(「薬物動態」の項参照)。	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。
リファブチン	リルピピリン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。本剤とリファブチンを併用する場合は、本剤の投与と同時にリルピピリン単剤25mg 1日1回を追加して投与すること(「用法・用量に関する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。	リファブチンのCYP3A誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。
H ₂ 遮断剤 ファモチジン シメチジン ニザチジン ラニチジン	リルピピリン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。本剤はH ₂ 遮断剤投与の4時間以上前又は12時間以上後に投与すること(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、リルピピリンの吸収が低下する。
クラリスロマイシン エリスロマイシン	リルピピリンの血中濃度が上昇する可能性がある。代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、リルピピリンの代謝が阻害される。
メサドン	リルピピリンがメサドンの血中濃度を低下させることがある(「薬物動態」の項参照)。	機序不明
QT延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン ソタロール等	QT延長、心室性頻拍(Torsades de Pointesを含む)が発現するおそれがある。	リルピピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。

<抗HIV薬との相互作用>

① 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ エトラピリン ネビラピン	ドルテグラビル及びリルピピリンの血中濃度を低下させる可能性がある(「薬物動態」の項参照)。	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。また、これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。

② プロテアーゼ阻害剤(PI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスアンブレナビル/リトナビル	ドルテグラビルの血中濃度を低下させる。また、リルピピリンの血中濃度が上昇する可能性がある(「薬物動態」の項参照)。	ホスアンブレナビルの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。また、ホスアンブレナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルピピリンの代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダルナビル/リトナビル	ダルナビル/リトナビル800/100mgを1日1回併用した時、リルピビリンのCmax及びAUCがそれぞれ79%及び130%増加した(「薬物動態」の項参照)。	ダルナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルピビリンの代謝が阻害される。
ロピナビル/リトナビル	ロピナビル/リトナビル400/100mgを1日2回併用した時、リルピビリンのCmax及びAUCがそれぞれ29%及び52%増加した(「薬物動態」の項参照)。	ロピナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルピビリンの代謝が阻害される。

4. 副作用

第Ⅲ相海外臨床試験(SWORD-1:201636試験)において、ドルテグラビル50mg及びリルピビリン25mgが1日1回併用投与された総症例252例中47例(19%)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、腹部膨満5例(2%)、頭痛5例(2%)、疲労5例(2%)であった(承認時)。

第Ⅲ相海外臨床試験(SWORD-2:201637試験)において、ドルテグラビル50mg及びリルピビリン25mgが1日1回併用投与された総症例261例中50例(19%)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、頭痛6例(2%)、鼓腸5例(2%)、下痢4例(2%)、浮動性めまい4例(2%)であった(承認時)。

(1) 重大な副作用^(注1)

- 1) **薬剤性過敏症候群**(頻度不明^(注2)):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**(頻度不明^(注2)):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
代謝				食欲減退
精神・神経系	頭痛	不眠症、異常な夢、浮動性めまい	うつ病、睡眠障害、自殺念慮/自殺企図、抑うつ気分、傾眠、不安	
消化器	下痢	悪心、鼓腸	腹痛、上腹部痛、腹部不快感	嘔吐
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			体重増加	トランスアミンナーゼ上昇、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

注1)副作用の頻度については、第Ⅲ相海外臨床試験(SWORD-1及びSWORD-2)の成績に基づき記載した。

注2)第Ⅲ相海外臨床試験(SWORD-1及びSWORD-2)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データは限られている。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¹⁾。ドルテグラビルは動物試験(ラット)で胎盤移行が認められている²⁾。]
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。[ドルテグラビル及びリルピビリンはヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。ドルテグラビル²⁾及びリルピビリンのいずれも動物試験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。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をすべきでない。]
- (3) 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルピビリンを投与した時、出産後と比較し、リルピビリンの血中濃度低下が認められている(「薬物動態」の項参照)。

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。

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。臨床試験においてドルテグラビルは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。また、リルピビリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。

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、バイタルサイン、心電図(QT間隔)及び臨床症状を注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。必要に応じて胃洗浄、活性炭の投与を行う。ドルテグラビル及びリルピビリン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>

1. ドルテグラビル単独投与での成績³⁾

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。

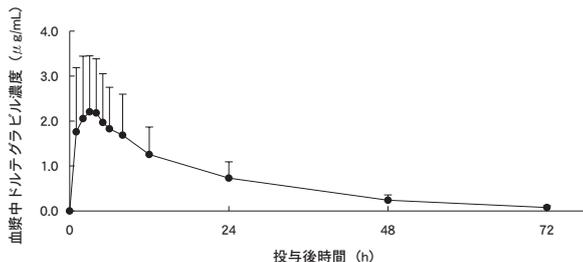


図-1 日本人健康成人にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移(平均値+標準偏差、10例)

表-1 日本人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

Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (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(10例)、Tmax:中央値(範囲)

2. リルピビリン単独投与での成績³⁾

健康成人にリルピビリン25mgを食後に単回経口投与した時、血漿中リルピビリン濃度は投与後5時間(中央値)に最高血漿中濃度[144.3ng/mL(平均値)]に達し、約43時間(平均値)の消失半減期で消失した。平均AUC_{0-∞}は4542ng·h/mLであった(表-2及び図-2)。

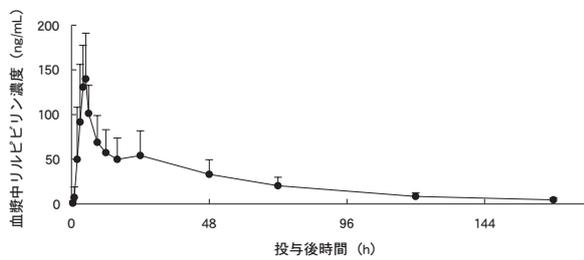


図-2 日本人健康成人にリルピビリン25mgを食後単回経口投与した時の血漿中リルピビリン濃度-時間推移(平均値+標準偏差、8例)

表-2 日本人健康成人にリルピビリン25mgを食後単回経口投与した時の血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
144.3±49.66	5.00(2.00~6.00)	4542±2001	43.0±10.9

平均値±標準偏差(8例)、Tmax:中央値(範囲)

＜外国人における成績＞

1. 吸収

(1) 健康成人

健康成人113例に本剤(ドルテグラビル/リルピビリン50mg/25mg)を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及び血漿中リルピビリン濃度推移を図-3及び図-4に、血漿中ドルテグラビル及びリルピビリンの薬物動態パラメータを表-3に示す⁹⁾。

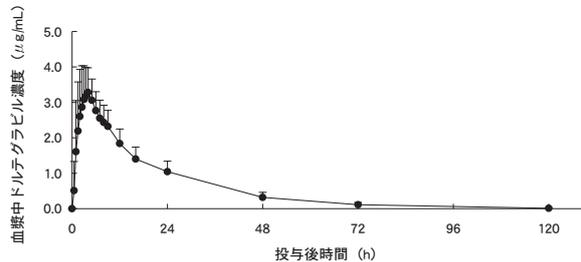


図-3 健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移(平均値+標準偏差、113例)

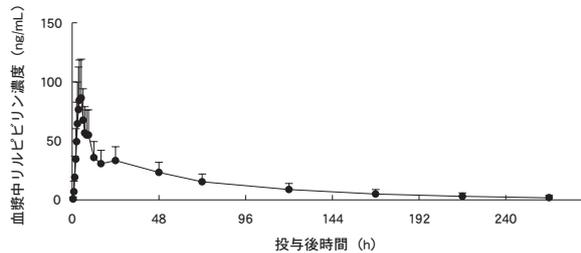


図-4 健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中リルピビリン濃度推移(平均値+標準偏差、113例)

表-3 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及びリルピビリン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)
ドルテグラビル	3.7±0.6	3.0 (0.5~6.0)	66.9±16.0	14.8±3.1
リルピビリン	0.1±0.03	4.0 (1.0~9.0)	3.5±1.4	55.8±21.8

平均値±標準偏差(113例)、Tmax:中央値(範囲)

ドルテグラビルは経口投与により速やかに吸収され、投与後約3時間で最高血漿中濃度に達した。

リルピビリンは経口投与後約4時間で最高血漿中濃度に達した。

(2) 本剤投与時と各単剤投与時の曝露量の比較

健康成人(113例)に本剤(ドルテグラビル/リルピビリン50mg/25mg)とドルテグラビル(50mg)及びリルピビリン(25mg)を食後に単回経口投与し、単剤併用投与時と配合剤投与時の曝露量を比較した。本剤投与時のAUC_{0-inf}及びCmaxは、単剤併用投与時と比較してドルテグラビルではそれぞれ約4%及び約5%増加し、リルピビリンでは約11%及び約12%増加した。本剤投与時とドルテグラビル単剤及びリルピビリン単剤の併用投与時のドルテグラビル及びリルピビリンの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)を満たした⁹⁾。

(3) 成人HIV感染症者

1) ドルテグラビル単独投与での成績

成人HIV感染症者における後期第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-4に示す。

表-4 成人HIV感染症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	ドルテグラビル50mg 1日1回
AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	53.6(27)
Cmax(µg/mL)	3.67(20)
Ctau(µg/mL)	1.11(46)

母集団薬物動態解析に基づく推定値
幾何平均(CV%)

2) リルピビリン単独投与での成績

抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染症者にて、リルピビリン25mgを1日1回反復経口投与した第Ⅲ相試験(C209及びC215試験)の成績を用いた母集団薬物動態解析より得た血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ(96週時におけるベイズ推定値)を表-5に示す。

表-5 HIV-1感染症者における血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	平均値±標準偏差	中央値(範囲)
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	2235±851	2096(198~7307)
C ₀ (ng/mL)	78±35	73(2~288)

母集団薬物動態解析に基づく96週時におけるベイズ推定値

(4) 食事の影響⁹⁾

本剤を食後に投与した時、ドルテグラビル及びリルピビリンの曝露量が増加した。空腹時と比べて中及び高脂肪食では、ドルテグラビルのAUC_(0-inf)は約87%、Cmaxは約75%及び約72%増加し、リルピビリンのAUC_(0-inf)は約57%及び72%、Cmaxは89%及び117%増加した。

2. 分布

(1) ドルテグラビル単独投与での成績

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*)⁹⁾。

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。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率は低かった(5%未満)。

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(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50mg/日を5~7日間経口投与した時の子宮頸腔液、子宮頸部組織及び陰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) リルピビリン単独投与での成績

リルピビリンのヒト血漿蛋白結合率は約99.7%(*in vitro*)であり、主にアルブミンに結合した(平衡透析法)⁹⁾。

3. 代謝

(1) ドルテグラビル単独投与での成績

*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¹⁰⁾、健康成人に¹⁴C-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。

(2) リルピビリン単独投与での成績

*In vitro*試験で、リルピビリンは主にCYP3Aにより代謝された¹¹⁾。

4. 排泄

(1) ドルテグラビル単独投与での成績

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。

(2) リルピビリン単独投与での成績¹²⁾

健康成人に¹⁴C-リルピビリン(液剤)150mgを単回経口投与した時、投与した総放射能の85%(平均値)が糞中、6.1%(平均値)が尿中から回収された。糞中及び尿中の未変化体の割合は、それぞれ投与量の25%(平均値)及び1%未満であった。

5. 肝機能障害患者

(1) ドルテグラビル単独投与での成績¹³⁾

中等度肝機能障害(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結果は表-6のとおりであった。

表-6 健康成人及び中等度肝機能障害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

薬物動態パラメータ	健康成人(8例)	中等度肝機能障害患者(8例) (Child-Pugh分類: B)
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.80(49)	1.78(17)
AUC _{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	37.3(47)	38.5(30)
C ₂₄ ($\mu\text{g/mL}$)	0.57(44)	0.59(36)

幾何平均(CV%)

(2) リルピビリン単独投与での成績¹⁴⁾

軽度肝機能障害(8例、Child-Pugh分類: A)及び中等度肝機能障害(8例、Child-Pugh分類: B)患者にリルピビリン25mgを1日1回反復経口投与した時の結果は表-7のとおりであった。

表-7 健康成人及び肝機能障害患者にリルピビリン25mgを反復経口投与した時の血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人(8例)	軽度肝機能障害患者(8例) (Child-Pugh分類: A)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
C _{max} (ng/mL)	144.3(35.70)	187.0(66.31)	1.268 [0.9804~1.641]
T _{max} (hr)	5.0[3.0~12.0]	5.0[2.0~24.0]	—
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	2152(538.1)	3206(1080)	1.467 [1.144~1.881]
t _{1/2} (hr)	60.59(20.03)	80.82(33.17) ^{a)}	—

薬物動態パラメータ	健康成人(8例)	中等度肝機能障害患者(8例) (Child-Pugh分類: B)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
C _{max} (ng/mL)	146.8(30.21)	143.5(49.69)	0.9496 [0.7514~1.200]
T _{max} (hr)	5.0[3.0~5.0]	20.0[2.0~24.0]	—
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	2318(385.9)	2525(851.2)	1.052 [0.8379~1.320]
t _{1/2} (hr)	56.01(21.31)	90.56(37.04) ^{b)}	—

平均値(標準偏差)、T_{max}: 中央値[範囲]

a) 7例、b) 5例

6. 腎機能障害患者

(1) ドルテグラビル単独投与での成績¹⁵⁾

重度腎機能障害(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結果は表-8のとおりであった。

表-8 健康成人及び重度の腎機能障害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

薬物動態パラメータ	健康成人(8例)	重度腎機能障害患者(8例) (クレアチニンクリアランス: 30mL/min未満)
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.86(45)	1.50(34)
AUC _{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	37.1(58)	23.5(48)
t _{1/2} (h)	15.4(15)	12.7(31)

幾何平均(CV%)

(2) リルピビリン単独投与での成績^{9),12)}

腎機能障害患者を対象とした試験は実施していないが、リルピビリンの腎排泄は限定的であるため、腎機能障害によりリルピビリンの排泄はほとんど影響を及ぼさないと推察される。

7. 妊婦、産婦への投与

妊娠中期のHIV-1感染患者(15例)に、リルピビリン25mgを1日1回投与した時、リルピビリンのC_{max}、AUC₀₋₂₄及びC_{min}は、出産後(6~12週; 11例)と比較してそれぞれ21%、29%及び35%減少し、妊娠後期(13例)では、それぞれ20%、31%及び42%減少した。

8. 薬物相互作用

(1) In vitroデータ

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⁹⁾、その他にCYP3A4でも一部代謝された¹⁰⁾。また、ドルテグラビルはヒトPgp及びヒトBCRPの基質であった^{16),17)}。ドルテグラビルはヒトOAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kを介した輸送を阻害した(IC₅₀: それぞれ2.12、1.97、1.93、6.34及び24.8 μM)^{18),19)}。

リルピビリンは主にCYP3Aにより代謝された。

(2) ドルテグラビル単独投与での成績

ドルテグラビル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-9及び表-10に示す。

表-9 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 ²⁰⁾	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 ²¹⁾	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 ²²⁾	25mg 1日1回	10	—	0.95 (0.79,1.15)	—
Norelgestromin(国内未発売)0.25mg ²⁰⁾	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 fumarate塩300mg 1日1回 ²³⁾	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 ²⁴⁾	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 ²⁴⁾	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 ²⁵⁾	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-10 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	C _{max}
アタザナビル400mg 1日1回 ²⁶⁾	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 ²⁶⁾	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 fumarate塩300mg 1日1回 ²³⁾	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 ²⁷⁾	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 ²⁸⁾	50mg 1日1回	12	0.25 (0.18,0.34)	0.43 (0.35,0.54)	0.61 (0.51,0.73)
エトラピリン200mg 1日2回 ²⁹⁾	50mg 1日1回	15	0.12 (0.09,0.16)	0.29 (0.26,0.34)	0.48 (0.43,0.54)
エトラピリン+ダルナビル/リトナビル200mg+600/100mg 1日2回 ³⁰⁾	50mg 1日1回	9	0.63 (0.52,0.76)	0.75 (0.69,0.81)	0.88 (0.78,1.00)
エトラピリン+ロピナビル/リトナビル200mg+400/100mg 1日2回 ³⁰⁾	50mg 1日1回	8	1.28 (1.13,1.45)	1.11 (1.02,1.20)	1.07 (1.02,1.13)
ホスアンブレナビル/リトナビル700mg/100mg 1日2回 ³¹⁾	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 ²⁷⁾	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 ³²⁾	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 ³²⁾	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 ³²⁾	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) ³³⁾	50mg 単回	12	0.61 (0.47,0.80)	0.61 (0.47,0.80)	0.63 (0.50,0.81)

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	C _{max}
炭酸カルシウム 1200mg 単回(食後) ³³⁾	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 ³³⁾	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) ³³⁾	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) ³³⁾	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 ³³⁾	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 ³⁴⁾	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) ³⁵⁾	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 ³⁶⁾	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 ³⁶⁾	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 ³⁶⁾	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 500/200mg 1日2回 ³⁷⁾	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 ³⁸⁾	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 ³⁸⁾	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 ³⁹⁾	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 ²⁵⁾	50mg 1日1回	12	1.45 (1.25,1.69)	1.33 (1.11,1.59)	1.29 (1.07,1.57)

- 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

(3) リルピピリン単独投与での成績

リルピピリンと主な薬剤の併用による薬物動態への影響を表-11及び表-12に示す。

表-11 併用薬の薬物動態に及ぼすリルピピリンの影響

併用薬及び用量	リルピピリンの用量	例数	他剤併用時/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 _{min}	AUC	C _{max}
ジダノシン 400mg 1日1回 ⁴⁰⁾	150mg 1日1回	13-21	—	1.12 (0.99,1.27)	0.96 (0.80,1.14)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 ⁴¹⁾	150mg 1日1回	15-16	1.24 (1.10,1.38)	1.23 (1.16,1.31)	1.19 (1.06,1.34)
ダルナビル 800mg 1日1回 ⁴²⁾	150mg 1日1回	14-15	0.89 (0.68,1.16)	0.89 (0.81,0.99)	0.90 (0.81,1.00)
ロピナビル 400mg 1日2回 ⁴³⁾	150mg 1日1回	15	0.89 (0.73,1.08)	0.99 (0.89,1.10)	0.96 (0.88,1.05)
ラルテグラビル 400mg 1日2回 ⁴⁴⁾	25mg 1日1回	24	1.27 (1.01,1.60)	1.09 (0.81,1.47)	1.10 (0.77,1.58)
リファブチン 300mg 1日1回 ⁴⁵⁾	150mg 1日1回	14-17	1.01 (0.94,1.09)	1.03 (0.97,1.09)	1.03 (0.93,1.14)
リファンピシン 600mg 1日1回 ⁴⁶⁾	150mg 1日1回	15-16	—	0.99 (0.92,1.07)	1.02 (0.93,1.12)

併用薬及び用量	リルピピリンの用量	例数	リルピピリン併用時/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 _{min}	AUC	C _{max}
ケトコナゾール (経口剤：国内未発売) 400mg 1日1回 ⁴⁷⁾	150mg 1日1回	14-15	0.34 (0.25,0.46)	0.76 (0.70,0.82)	0.85 (0.80,0.90)
オメプラゾール 20mg 1日1回 ⁴⁸⁾	150mg 1日1回	15-16	—	0.86 (0.76,0.97)	0.86 (0.68,1.09)
アセトアミノフェン 500mg 単回 ⁴⁹⁾	150mg 1日1回	16	—	0.92 (0.85,0.99)	0.97 (0.86,1.10)
エチニルエストラジオール 0.035mg 1日1回 ⁵⁰⁾	25mg 1日1回	14-17	1.09 (1.03,1.16)	1.14 (1.10,1.19)	1.17 (1.06,1.30)
ノルエチステロン 1mg 1日1回 ⁵⁰⁾	25mg 1日1回	14-17	0.99 (0.90,1.08)	0.89 (0.84,0.94)	0.94 (0.83,1.06)
アトルバスタチン 40mg 1日1回 ⁵¹⁾	150mg 1日1回	16	0.85 (0.69,1.03)	1.04 (0.97,1.12)	1.35 (1.08,1.68)
クロルゾキサゾン 500mg 単回 ⁵²⁾	150mg 1日1回	16	—	1.03 (0.95,1.13)	0.98 (0.85,1.13)
シルデナフィル 50mg 単回 ⁵³⁾	75mg 1日1回	15-16	—	0.97 (0.87,1.08)	0.93 (0.80,1.08)
R(-)メサドン メサドン 60~100mg 1日1回 ⁵⁴⁾	25mg 1日1回	12-13	0.78 (0.67,0.91)	0.84 (0.74,0.95)	0.86 (0.78,0.95)
S(+)-メサドン メサドン 60~100mg 1日1回 ⁵⁴⁾	25mg 1日1回	12-13	0.79 (0.67,0.92)	0.84 (0.74,0.96)	0.87 (0.78,0.97)
メトホルミン 850mg 単回 ⁵⁵⁾	25mg 1日1回	20	—	0.99 (0.94,1.04)	1.02 (0.95,1.10)
テラプレビル 750mg 8時間毎 1日3回 ⁵⁶⁾	25mg 1日1回	16	0.89 (0.67,1.18)	0.95 (0.76,1.18)	0.97 (0.79,1.21)
シメプレビル 150mg 1日1回 ⁵⁷⁾	25mg 1日1回	21	0.96 (0.83,1.11)	1.06 (0.94,1.19)	1.10 (0.97,1.26)
ジゴキシシン 0.5mg 単回 ⁵⁸⁾	25mg 1日1回	22	—	0.98 (0.93,1.04)	1.06 (0.97,1.17)

算出不能：—

表-12 リルピピリンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬及び用量	リルピピリンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のリルピピリンの薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			C _{min}	AUC	C _{max}
ジダノシン 400mg 1日1回 ⁴⁰⁾	150mg 1日1回	13-21	1.00 (0.92,1.09)	1.00 (0.95,1.06)	1.00 (0.90,1.10)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 ⁴¹⁾	150mg 1日1回	15-16	0.99 (0.83,1.16)	1.01 (0.87,1.18)	0.96 (0.81,1.13)
ダルナビル/リトナビル 800mg/100mg 1日1回 ⁴²⁾	150mg 1日1回	14-15	2.78 (2.39,3.24)	2.30 (1.98,2.67)	1.79 (1.56,2.06)
ロピナビル/リトナビル 400mg/100mg 1日2回 ⁴³⁾	150mg 1日1回	15	1.74 (1.46,2.08)	1.52 (1.36,1.70)	1.29 (1.18,1.40)
ラルテグラビル 400mg 1日2回 ⁴⁴⁾	25mg 1日1回	24	1.03 (0.96,1.12)	1.12 (1.05,1.19)	1.12 (1.04,1.20)
リファブチン 300mg 1日1回 ⁴⁵⁾	150mg 1日1回	14-17	0.51 (0.48,0.54)	0.54 (0.50,0.58)	0.65 (0.58,0.74)

表-13 試験成績の要約¹⁾

併用薬及び用量	リルピピリンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のリルピピリンの薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			Cmin	AUC	Cmax
リファブチン 300mg 1日1回 ⁵⁹⁾	25mg 1日1回	10-18	0.52 (0.46,0.59)	0.58 (0.52,0.65)	0.69 (0.62,0.76)
リファブチン 300mg 1日1回 ⁵⁹⁾	50mg 1日1回	17-18	0.93 (0.85,1.01) ^{a)}	1.16 (1.06,1.26) ^{a)}	1.43 (1.30,1.56) ^{a)}
ファモチジン 投与前12時間 40mg単回 ⁶⁰⁾	150mg 単回	22-24	—	0.91 (0.78,1.07)	0.99 (0.84,1.16)
ファモチジン 投与前2時間 40mg単回 ⁶⁰⁾	150mg 単回	22-24	—	0.24 (0.20,0.28)	0.15 (0.12,0.19)
ファモチジン 投与後4時間 40mg単回 ⁶⁰⁾	150mg 単回	22-24	—	1.13 (1.01,1.27)	1.21 (1.06,1.39)
リファンピシン 600mg 1日1回 ⁴⁶⁾	150mg 1日1回	15-16	0.11 (0.10,0.13)	0.20 (0.18,0.23)	0.31 (0.27,0.36)
ケトコナゾール (経口剤：国内未発売) 400mg 1日1回 ⁴⁷⁾	150mg 1日1回	14-15	1.76 (1.57,1.97)	1.49 (1.31,1.70)	1.30 (1.13,1.48)
オメプラゾール 20mg 1日1回 ⁴⁸⁾	150mg 1日1回	15-16	0.67 (0.58,0.78)	0.60 (0.51,0.71)	0.60 (0.48,0.73)
アセトアミノフェン 500mg 単回 ⁴⁹⁾	150mg 1日1回	16	1.26 (1.16,1.38)	1.16 (1.10,1.22)	1.09 (1.01,1.18)
アトルバスタチン 40mg 1日1回 ⁵¹⁾	150mg 1日1回	16	0.90 (0.84,0.96)	0.90 (0.81,0.99)	0.91 (0.79,1.06)
クロルゾキサゾン 500mg 単回 ⁵²⁾	150mg 1日1回	16	1.18 (1.09,1.28)	1.25 (1.16,1.35)	1.17 (1.08,1.27)
シルデナフィル 50mg 単回 ⁵³⁾	75mg 1日1回	15-16	1.04 (0.98,1.09)	0.98 (0.92,1.05)	0.92 (0.85,0.99)
テラプレビル 750mg 8時間毎 1日3回 ⁵⁶⁾	25mg 1日1回	16	1.93 (1.55,2.41)	1.78 (1.44,2.20)	1.49 (1.20,1.84)
シメプレビル 150mg 1日1回 ⁵⁷⁾	25mg 1日1回	21	1.25 (1.16,1.35)	1.12 (1.05,1.19)	1.04 (0.95,1.13)

未算出：—

a) リルピピリン25mgを単剤として投与した時との比較

9. QT間隔に対する影響^{61),62)}

リルピピリン単剤投与での成績

健康成人60例を対象にリルピピリン25mg(臨床用量)を1日1回反復経口投与し、リルピピリンの定常状態時のQTcF間隔に及ぼす影響を検討した結果、QTcF間隔に対し臨床的に有意な影響は認められなかった(プラセボとの差の最大値：2.2ms) [プラセボ及び陽性対照(moxifloxacin 400mg 1日1回)を用いた無作為割付クロスオーバー試験]。なお、健康成人におけるQT/QTc評価試験において、高用量のリルピピリン(75mg及び300mg)²³⁾を1日1回反復経口投与した時、QTcF間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値(95%信頼区間の上限)はそれぞれ10.7(15.3)ms及び23.3(28.4)msであった。

注)リルピピリン単剤の承認されている1日用量は25mgである。

【臨床成績】

<外国人における成績>

海外で実施された抗HIV薬によりウイルス学的に抑制されている成人HIV-1感染症患者を対象とした2つの検証試験の概要は以下のとおりである。

1. 抗HIV薬によりウイルス学的に抑制されている成人HIV-1感染症患者を対象とした無作為化非盲検比較試験(SWORD-1：201636試験)⁶³⁾

抗レトロウイルス療法(NRTI 2剤とINSTI、NNRTI又はPIのいずれか1剤)によりウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者510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とリルピピリン25mgの1日1回併用投与群(DTG+RPV群)に254例、現行のレジメンを継続する群(継続投与群)に256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、継続投与群の96%に対して、DTG+RPV群は95%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、継続投与群に対するDTG+RPV群の非劣性が示された。なお、本試験における試験成績の要約を表-13に示した。

	DTG+RPV群252例	継続投与群256例
		48週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	240例(95%)	245例(96%)
両群間の差(95%信頼区間) ²⁾	-0.6%(-4.3%, 3.0%)	
ウイルス学的な治療失敗 ³⁾	2例(<1%)	2例(<1%)

1. Intent-to-treat-exposed population

2. ベースラインの層別因子により調整

3. 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

2. 抗HIV薬によりウイルス学的に抑制されている成人HIV-1感染症患者を対象とした無作為化非盲検比較試験(SWORD-2：201637試験)⁶⁴⁾

抗レトロウイルス療法(NRTI 2剤とINSTI、NNRTI又はPIのいずれか1剤)によりウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者518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とリルピピリン25mgの1日1回併用投与群(DTG+RPV群)に262例、現行のレジメンを継続する群(継続投与群)に256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、継続投与群とDTG+RPV群ともに94%であり、調整した群間差の95%信頼区間の下限値(-3.9%)は、非劣性マージン(-10%)より大きく、継続投与群に対するDTG+RPV群の非劣性が示された。なお、本試験における試験成績の要約を表-14に示した。

表-14 試験成績の要約¹⁾

	DTG+RPV群261例	継続投与群255例
		48週
HIV-1 RNA量が50copies/mL未満	246例(94%)	240例(94%)
両群間の差(95%信頼区間) ²⁾	0.2%(-3.9%, 4.2%)	
ウイルス学的な治療失敗 ³⁾	1例(<1%)	4例(2%)

1. Intent-to-treat-exposed population

2. ベースラインの層別因子により調整

3. 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

【薬効薬理】

1. 作用機序

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。

リルピピリン：リルピピリンはジアリルピリミジン骨格を有し、HIV-1に作用するNNRTIである。リルピピリンは、HIV-1逆転写酵素(RT)を非競合的に阻害し、ヒトDNAポリメラーゼ α 、 β 及び γ を阻害しない。

2. 抗ウイルス作用(in vitro)

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(IC50)はそれぞれ0.51及び0.53nMであり、HIV-1 IIB株に感染させたMT-4細胞を用いた時のIC50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IC50(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でのドルテグラビルのIC50(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。

リルピピリン：T細胞株に急性感染させたHIV-1 IIB株に対するリルピピリンのウイルス増殖に対するIC50(中央値)は、0.73nMであった。24種のHIV-1臨床分離株[グループM及びグループO]を感染させた末梢血単核球でのリルピピリンのIC50はそれぞれ0.07~1.01nM、2.88~8.45nMであった。

ドルテグラビル+リルピピリン：ドルテグラビル及びリルピピリンを併用したin vitro試験において、拮抗作用は認められなかった。

3. 薬剤耐性

ドルテグラビル：異なる由来の野生型HIV-1株を用いたin vitro耐性獲得試験において、ドルテグラビル耐性株が出現した。これらの耐性株でみられたアミノ酸変異はE92Q、G118R、S153F、S153Y、S153T、G193E及びR263Kであり、FC(各種分離株に対するIC50/野生型HIV-1株に対するIC50)の最大値は4.1であった。

リルピピリン：異なる由来及びサブタイプの野生型又はNNRTI耐性HIV-1株を用いたin vitro耐性獲得試験において、リルピピリン耐性株が出現した。この耐性株で最も高頻度でみられたアミノ酸変異はL100I、K101E、V108I、E138K、V179F、Y181C、H221Y、F227C及びM230Iであった。

これまでに実施されたin vitro及びin vivoでの検討結果から、ベースライン時にK101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138R、E138Q、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、Y188L、H221Y、F227C、M230I及びM230Lのアミノ酸変異を有する株は、リルピピリンの抗ウイルス作用に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

ドルテグラビル+リルピピリン：第Ⅲ相海外臨床試験（SWORD-1：201636試験及びSWORD-2：201637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4例であった。そのうち、ドルテグラビル+リルピピリン投与群の1例（アドヒアランス不良）でNNRTI耐性変異であるK101K/Eが認められたが、リルピピリンに対する感受性の低下はみられなかった（FC=1.2）。本症例においてインテグラーゼ阻害剤耐性変異は認められなかった。その他の3例では耐性変異は認められなかった。

4. 交差耐性

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種は二重又は三重変異）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。二重又は三重変異（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%の株は、ドルテグラビルに対して感受性を維持していた（FC≤10）。

リルピピリン：リルピピリンは、RTにK103N及びY181C等のNNRTI耐性変異を1個導入した67株のうち64株（96%）に抗ウイルス活性を示した。リルピピリンへの感受性の低下をもたらした単一のアミノ酸変異はK101P、Y181I及びY181Vであった。K103Nのアミノ酸変異は、単一ではリルピピリンに対する感受性を低下させなかったが、K103N及びL100Iの二重変異では、リルピピリンに対する感受性が7倍低下した。

エファビレンツ及びネビラピンのどちらか一方又は両方に耐性を示す4786株のHIV-1組換え型臨床分離株のうち62%の株は、リルピピリンに対して感受性を維持していた（FC≤BCO）。

【有効成分に関する理化学的知見】

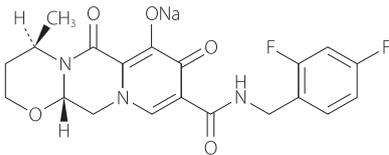
一般名：ドルテグラビルナトリウム（Dolutegravir Sodium）

化学名：Monosodium (4R,12aS)-9-[[[2,4-difluorophenyl] methyl]carbonyl]-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1,2-d:4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olate

分子式：C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅

分子量：441.36

構造式：



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

融点：1型結晶は約350℃で溶融と同時に分解する。

分配係数：2.16±0.01（23℃）

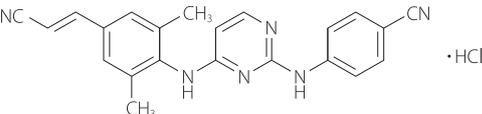
一般名：リルピピリン塩酸塩（Rilpivirine Hydrochloride）

化学名：4-[[4-[[4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl] amino]pyrimidin-2-yl] amino]benzonitrile monohydrochloride

分子式：C₂₂H₁₈N₆·HCl

分子量：402.88

構造式：



性状：白色の粉末。メタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約250℃で溶融と同時に分解する。

分配係数：4.86（21℃）

【取扱い上の注意】

湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓すること。

【承認条件】

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

【包装】

ジアルカ配合錠：30錠（瓶）

【主要文献】

- 1) Zash, R., et al. : N Engl J Med. 2018 ; 379(10) : 979-981
- 2) 社内資料：分布に関する試験（2012N137348）
- 3) 社内資料：第Ⅰ相試験（ING115381）
- 4) 社内資料：リルピピリンの薬物動態の検討（TMC278-IFD4005）
- 5) 社内資料：第Ⅰ相試験（201676）
- 6) 社内資料：第Ⅰ相試験（201674）
- 7) 社内資料：分布に関する試験（2011N119355）
- 8) 社内資料：リルピピリンの蛋白結合に関する検討（TMC278-NC112）
- 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) 社内資料：リルピピリンの代謝に関する検討（TMC278-NC141）
- 12) 社内資料：リルピピリンの薬物動態の検討（TMC278-C119）
- 13) 社内資料：第Ⅰ相試験（ING113097）
- 14) 社内資料：リルピピリンの薬物動態の検討（TMC278-C130）
- 15) Weller, S., et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2014 ; 70(1) : 29-35
- 16) 社内資料：分布に関する試験（RD2008/00361）
- 17) 社内資料：分布に関する試験（2011N112380）
- 18) 社内資料：排泄に関する試験（2010N104937）
- 19) 社内資料：排泄に関する試験（2013N161621）
- 20) 社内資料：海外臨床試験（ING111855）
- 21) 社内資料：海外臨床試験（ING115698）
- 22) 社内資料：海外臨床試験（ING111322）
- 23) 社内資料：海外臨床試験（ING111604）
- 24) 社内資料：海外臨床試験（201167）
- 25) 社内資料：海外臨床試験（201102）
- 26) 社内資料：海外臨床試験（ING111854）
- 27) 社内資料：海外臨床試験（ING111405）
- 28) 社内資料：海外臨床試験（ING114005）
- 29) 社内資料：海外臨床試験（ING111603）
- 30) 社内資料：海外臨床試験（ING112934）
- 31) 社内資料：海外臨床試験（ING113068）
- 32) 社内資料：海外臨床試験（ING111602）
- 33) 社内資料：海外臨床試験（ING116898）
- 34) 社内資料：海外臨床試験（ING112941）
- 35) 社内資料：海外臨床試験（ING115696）
- 36) 社内資料：海外臨床試験（ING113099）
- 37) 社内資料：海外臨床試験（ING113096）
- 38) 社内資料：海外臨床試験（ING115697）
- 39) Song I, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2016 ; 72 : 665-670.
- 40) 社内資料：ジダノシンとリルピピリンの相互作用（TMC278-C106）
- 41) 社内資料：テノホビルとリルピピリンの相互作用（TMC278-C104）
- 42) 社内資料：ダルナビル/リトナビルとリルピピリンの相互作用（TMC278-C112）
- 43) 社内資料：ロピナビル/リトナビルとリルピピリンの相互作用（TMC278-C105）
- 44) 社内資料：ラルテグラビルとリルピピリンの相互作用（TMC278-C153）
- 45) 社内資料：リファブチンとリルピピリンの相互作用（TMC278-C125）
- 46) 社内資料：リファンピシンとリルピピリンの相互作用（TMC278-C108）
- 47) 社内資料：ケトコナゾールとリルピピリンの相互作用（TMC278-C127）
- 48) 社内資料：オメプラゾールとリルピピリンの相互作用（TMC278-C114）
- 49) 社内資料：アセトアミノフェンとリルピピリンの相互作用（TMC278-C109）
- 50) 社内資料：エチニルエストラジオール/ノルエチステロンとリルピピリンの相互作用（TMC278-C136）
- 51) 社内資料：アトルバスタチンとリルピピリンの相互作用（TMC278-C116）
- 52) 社内資料：クロロゾキサゾンとリルピピリンの相互作用（TMC278-C139）
- 53) 社内資料：シルデナフィルとリルピピリンの相互作用（TMC278-C123）
- 54) 社内資料：メサドンとリルピピリンの相互作用（TMC278-C121）
- 55) 社内資料：メトホルミンとリルピピリンの相互作用（TMC278IFD1004）
- 56) Kakuda, T., et al. : The Journal of Clinical Pharmacology. 2014 ; 54(5) : 563-573
- 57) 社内資料：シメプレビルとリルピピリンの相互作用（TMC435-C114）
- 58) 社内資料：ジゴキシシンとリルピピリンの相互作用（TMC278IFD1001）
- 59) 社内資料：リファブチンとリルピピリンの相互作用（TMC278IFD1003）
- 60) 社内資料：ファモチジンとリルピピリンの相互作用（TMC278-C140）
- 61) 社内資料：リルピピリンのQT間隔に対する作用（TMC278-C152）
- 62) 社内資料：リルピピリンのQT間隔に対する作用（TMC278-C131）
- 63) 社内資料：海外臨床試験（201636）
- 64) 社内資料：海外臨床試験（201637）

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 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)



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>