

HIV 治療臨床報告：ドルテグラビル

序章

ドルテグラビル (DTG) は、インテグラーゼ阻害 (INIs) またはインテグラーゼ鎖伝達阻害剤 (INSTIs) と呼ばれる抗レトロウイルス薬に属する。

インテグラーゼ阻害剤は、ウイルスDNAが宿主CD4細胞のDNAに挿入する際に必要な酵素であるインテグラーゼの働きを阻害することにより、効果を発現する。DTGは、耐容性が高く、HIV抑制効果も高く、1日1回投与が可能で、耐性に対するバリアも高い。HIVに対する初回治療の選択肢として、広く認識されつつある。

アメリカ食品医薬品局 (US FDA) により承認されたインテグラーゼ阻害剤

ドルテグラビル (DTG; Tivicay®)
エルビテグラビル (EVG; Vitekta®)
ラルテグラビル (RAL; Isentress®)

臨床試験

臨床試験では、DTGはコントロール群と同等の有効性があることが示されている(下表参照)。インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する治療経験のある患者を対象にした研究で

は、DTGを用いた患者の69%が24週目にはウイルス量が検出限界未満になることが示された。¹



エファビレンツ錠のサイズ600mg (一番上), 200mg (真ん中)-ドルテグラビル 50mg (一番下)と比較。

錠剤のマーク、色及びデザインはメーカーによってデザインが異なる場合がある。

ドルテグラビルと他剤との臨床比較試験

試験名	対照群	患者集団	結果
SPRING-2 ^{2,3}	DTG vs. RAL	初回治療	48週時点のウイルス抑制率: DTG群88%, RAL群85%
SAILING ⁴	DTG vs. RAL	ウイルス学的失敗歴のある成人	48週時点のウイルス抑制率: DTG群71%, RAL群64% (P=0.03)
FLAMINGO ⁵	DTG vs. darunavir (DRV)/ritonavir (RTV)	初回治療	96週時点のウイルス抑制率: DTG群80%, DRVr 68% (P=0.002)
SINGLE ⁶	DTG/abacavir (ABC)/lamivudine (3TC) vs. efavirenz (EFV)/tenofovir (TDF)/emtricitabine (FTC)	初回治療	48週時点のウイルス抑制率: DTG群88%, EFV群81% (P=0.003) 副作用または他の有害事象により治療中止に至った割合: DTG群の2%, EFV群10%
IMPAACT P1093 ⁷	DTG + optimized background regimen	治療経験のある12-18歳の青年	48週時点のウイルス抑制率:61%
DAWNING ⁸	DTG+2NRTIs vs. lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) +2NRTIs	NNRTI + 2NRTIの初回治療に失敗した	24週時点のウイルス抑制率: DTG群78%, LPV/RTV群69% (P < 0.001) Independent Data Monitoring Committeeは、LPV/RTV群の試験中止を指示した

未治療の女性を対象にした研究では、DTG +ABC+3TC群は Atazanavir+RTV (ATV/RTV)+TDF+FTC群よりも48週目のウイルス抑制(HIV-1 RNA <50コピー/ mL) 率において、統計学的に優れていた。⁹

適応

DTGは、成人および青年に対し、多剤併用抗HIV療法の一部として用いる。他剤に耐性を有する場合でもウイルス抑制効果に優れていることから、治療経験のある患者にとっても有用な選択肢である。そのため、米国保健福祉省(Department of Health and Human Services, DHHS)、欧州エイズ臨床学会(EACS)、および米国国際抗ウイルス協会(IAS-USA)により、抗HIV療法の第一選択レジメンとして推奨されている。2016年世界保健機関(WHO)が策定した、HIV感染の治療と予防のための抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドラインにおいても、第一選択の抗レトロウイルス療法(ART)にDTGが追加された(下表参照)。

WHO 2016成人用推奨および代替ARTレジメン

推奨第一選択レジメン	代替第一選択レジメン
TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + DTG TDF + 3TC (or FTC) + EFV400 TDF + 3TC (or FTC) + NVP

各規制当局に承認された投与方法

DTGは、2013年8月米国食品医薬品局、2014年1月欧州委員会により、それぞれ承認された。

米国食品医薬品局により承認されたドルテグラビル投与方法

50mg 1日1回 成人あるいは40kg以上の12歳以上の青年 過去に抗レトロウイルス薬を服用したことがないか、他の種類の抗レトロウイルス薬を使用していたがインテグラーゼ阻害薬を使用したことのない者
50mg 1日2回 過去にインテグラーゼ阻害剤を使用し、他のインテグラーゼ阻害剤に耐性を有するか、または有していると疑われる者
50mg 1日2回 efavirenz, rifampin, ritonavir-boosted fosamprenavir, ritonavir-boosted tipranavirのいずれかを服用している者(過去のインテグラーゼ阻害剤の使用経験を問わない)

欧州医薬品協会により承認されたドルテグラビル投与方法

成人への投与	青年への投与	
50mg 1日1回 インテグラーゼ阻害剤に耐性のない者	50mg 1日1回 インテグラーゼ阻害剤に耐性のない12歳から18歳未満で体重が40kg以上の青年	
50mg 1日2回 インテグラーゼ阻害剤への耐性があるか、臨床的に疑われている者	6歳から12歳未満の小児	
	体重(kg)	投薬
	15以上20未満	20mg 1日1回 (10mg錠を2錠)
50mg 1日2回 efavirenz, nevirapin, rifampin, ritonavir-boosted tipranavirのいずれかを服用している者	20以上30未満	25mg 1日1回
	30以上40未満	35mg 1日1回 (25mg錠を1錠と10mg錠を1錠)
	40以上	50mg 1日1回

副作用

承認根拠となった臨床試験では、DTGはEFVまたはDRV / rよりも良好な耐容性を示した。不眠症のリスクが高まったが、うつ病や自殺念慮などのような重篤な中枢神経系副作用は稀であった。¹⁰ 市販後の調査では、臨床試験で観察されたよりも高い精神神経系副作用の発生率が報告されている。オランダの556例のコホート研究では、中央値225日間の観察期間内に、15.3%の患者がDTGを中止した。中止の理由は、不耐の訴え、不眠症、他の睡眠障害、消化器症状、不安、精神病、抑うつなどの神経精神症状が中心であった。¹¹ ABCが含まれているレジメンにおいて、より高頻度にDTGが変更されていた。

2007年と2016年の間にインテグラーゼ阻害剤を開始したドイツの1950人の患者の後ろ向き研究では、12ヶ月以内に中止に至る有害事象および精神神経系有害事象の発生率は、DTGでは7.6%および5.6%、EVGでは7.6%および0.7%、RALでは3.3%および1.9%であったDTG中止につながる精神神経系有害事象は、女性、60歳以上の患者、およびABCを併用したヒト白血球抗原(HLA)-B * 5701陰性者でより頻繁に観察された。¹²

薬物 - 薬物相互作用

DTGは、いくつかの抗レトロウイルス薬および他の薬物と相互作用がある。投与量の調整またはより頻回のモニタリングが必要なことがある。

薬剤	相互作用	忠告
Etravirine	DTGの血中濃度を低下させる	Atazanavir/ritonavir、darunavir/ritonavir、lopinavir/ritonavirのいずれかと同時投与でない場合、Etravirineと併用しない。
Efavirenz	DTGの血中濃度を低下させる	治療経験の有無にかかわらず、インテグラーゼ阻害剤未経験の患者には、50mg1日2回のDTG投与が推奨される。
Nevirapine	DTGの血中濃度を低下させる	Nevirapineとの併用は避ける。
Fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir	DTGの血中濃度を低下させる	治療経験の有無にかかわらず、インテグラーゼ阻害剤未経験の患者には、50mg1日2回のDTG投与が推奨される。
Oxcarbazepine, phenytoin phenobarbital, carbamazepine, St.John's wort	DTGの血中濃度を低下させる	これらの代謝誘導物質との併用は避ける。
多価カチオンを含む医薬品：制酸剤または下剤を含む陽イオン、スクラルファート、緩和薬物	DTGの血中濃度を低下させる	多価カチオンを含む薬剤の服用2時間前または6時間後にDTGを服用させる。
カルシウムまたは鉄含有のマルチビタミンを含む経口用カルシウムまたは鉄サプリメント	DTGの血中濃度を低下させる	カルシウムか鉄を含むサプリメントの服用2時間前または6時間後にDTGを服用させる。あるいは、DTGとカルシウムか鉄を含むサプリメントを食中に服用させる。
Metformin	Metforminの濃度を増加させる	併用時は、metforminの1日総量を1,000mgに制限する。また、DTGを中止する際はmetforminの用量を適宜調整する。併用開始時と併用中止後は、慎重に血糖をモニタリングする。
Rifampin	DTGの血中濃度を低下させる	インテグラーゼ阻害剤による治療経験の有無に関わらず、50mg1日2回のDTG投与が推奨される。

禁忌

DTGは次の場合禁忌である：

- ・ 過去にDTGに対する過敏症反応を呈したことがある者
- ・ Dofetilide (Class 3 抗不整脈剤) 服用中の患者：Dofetilideの血漿濃度が増加し、重篤で致命的な有害事象(QT延長および多形性心室頻拍[torsade de points])が発生する可能性がある。

エビデンスギャップ¹³

妊娠： Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)、the European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC)、および各臨床試験において、妊娠中のDTG投与に関連した先天異常の報告はない。しかし蓄積症例数は少なく、妊婦への安全性はまだ確立されていない。ボツワナで実施された、妊娠中にEFVまたはDTGとTDF/FTC併用レジメンを開始した女性の研究では、レジメン間で出生結果に差は認められなかった。¹⁴

結核： HIV合併結核に対するDTGレジメンによる治療に関する情報は少ない。現在進行中または計画中の関連研究がある。

低・中所得国 (LMIC)： DTGに関する研究において、LMICにおける参加者は限られている。DAWNING研究に参加した624人はいずれもLMIC出身で、その106人はアジア出身である。LMICのいくつかの追加研究が現在進行中である（例えば、南アフリカとカメルーンのADVANCE¹⁵ およびNAMSAL¹⁶）。

南アジアと東南アジアにおけるドルテグラビルへのアクセス

2014年4月、医薬品特許プール (the Medicines Patent Pool, MPP) とDTGのオリジネーター企業であるViiV Healthcareは、自主的な小児および成人向けジェネリックDTGの製造および流通ライセンス¹⁷ の供与に合意した。これにより、小児向けのジェネリックDTGは¹⁸、オリジネーターにロイヤルティを支払わなくても、121カ国での販売が可能となる。成人向けジェネリックDTGは¹⁹、92カ国で販売が可能となり、そのほかにも、特許がまだ付与されていない国や他社にライセンスを供与するように強制²⁰されている国で販売が可能となる。ViiV HealthcareブランドのDTGは、日本、中国、香港、マレーシア、シンガポール、台湾、タイの病院で広く入手できる。

小児用ジェネリック製剤のみを販売できる南アジアおよび東南アジアの国	成人および小児用ジェネリック製剤の両方を販売できる南アジアおよび東南アジアの国
マレーシア、スリランカ、タイ	バングラデシュ、ブータン、カンボジア、インド、インドネシア、ラオス、ミャンマー、ネパール、フィリピン、ベトナム

大人用または小児用のジェネリックDTG製剤が市販されている国の完全なリストには、脚注19および20からアクセス可能。

MPPとViiV Healthcareからの自主的ライセンス供与を背景に、インドのジェネリック医薬品会社は2017年2月からジェネリックDTGの製造と販売を開始した。インドの民間市場（政府購入以外）では、ジェネリックDTGは50mg 30錠で2990インドルピー（約US \$ 44.60²¹）の価格がつけられた。政府出資のプログラムに供給する大量購入時には、価格はさらに引き下げられることが予想される。

REFERENCES

1. Castagna A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study, *The Journal of Infectious Diseases*, August 2014.
2. Francois R, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study, *The Lancet*, March 2013.
3. Francois R, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial, *The Lancet Infectious Diseases*, November 2013.
4. Cahn P, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study, *The Lancet*, August 2013.
5. Jean MM, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study, *The Lancet HIV*, April 2015.
6. Sharon W, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the initial treatment of HIV-1 infection, *The New England Journal of Medicine*, November 2013.
7. Rolando V, et al. Safety and efficacy of dolutegravir (DTG;GSK1349572) in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 24-week results from IMPAACT P1093. IDWeek 2013, San Francisco, USA, poster abstract number 172, October 2013.
8. About M, et al. Superior efficacy of dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) plus 2 NRTIs in second-line treatment: interim data from the DAWNING study, abstract #TUAB0105LB, presented at IAS Science, 24-26 July 2017, Paris, France.
9. Orell C, et al. Superior efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) fixed dose combination (FDC) compared with ritonavir (RTV) boosted atazanavir (ATV) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) in treatment-naïve women with HIV-1 infection (ARIA Study). Presented at the International AIDS Conference (IAC), 18-22 July 2016, Durban, South Africa. Abstract #10215.
www.viiivhealthcare.com/media/press-releases/2016/july/aria-study-shows-superior-efficacy-of-triumeq-for-treatment-na%C3%AFve-women-living-with-hiv.aspx
10. Fit for Purpose, Antiretroviral treatment optimisation for adults and children, HIV i-Base, July 2017
11. Boer M, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice, *AIDS*, November 2016.
12. Coffmann C, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients, *HIV Medicine*, January 2017.
13. Adapted from Fit for Purpose, Antiretroviral treatment optimisation for adults and children, HIV i-Base, July 2017
14. Zash R, et al. Dolutegravir/tenofovir/emtricitabine (DTG/TDF/FTC) started in pregnancy is as safe as efavirenz/tenofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC) in nationwide birth outcomes surveillance in Botswana, abstract # MOAX0202LB presented at IAS Science, 24-26 July 2017, Paris, France.
15. ClinicalTrials.gov. ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy (ADVANCE). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03122262>
16. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings (NAMSAL). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02777229>
17. A voluntary license is an agreement that an originator company or a patent holder may make with other parties that provides the legal right to manufacture, import, and/or distribute the originator company's pharmaceutical product.
18. Medicines Patent Pool Foundation Paediatric Sublicense Agreement. <http://www.medicinespatentpool.org/wp-content/uploads/MPPF-Sublicence-Paediatic-Execution-version-20140401.pdf>
19. Medicines Patent Pool Foundation Adult Sublicense Agreement. <http://www.medicinespatentpool.org/wp-content/uploads/ViiV-MPPF-Adult-Amended-and-Restated-Sublicence-Adult11.pdf>
20. Compulsory licensing is when a government allows a party other than the original patent holder to produce a previously patented product or process without the consent of the patent owner.
21. 1 USD=66.96 Indian Rupees. <https://www.rbi.org.in/> accessed February 14, 2017.