

## ドルテグラビルの日本人健康成人における薬物動態試験

輪嶋恵宏・小柴貴明\*・大野和伯・西村洋一郎・小林裕直・  
吉田直樹・長嶋真由美・藤原民雄  
塩野義製薬株式会社

(2012年11月9日受付)

ドルテグラビルは、リトナビルなどのブースト薬を必要とせず、1日1回投与により有効性を示すHIVインテグラーゼ阻害剤である。人種差の薬物動態に与える影響を検討するため、本試験では日本人健康成人を対象として単回投与を行い、薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。日本人健康成人男女計10例を対象に、非盲検下でドルテグラビル50mgを空腹時単回経口投与した。全ての被験者は投与前日から入院し、投与から72時間後まで薬物動態評価用採血及び安全性評価を実施した。また、投与7日から14日後に事後検査を行った。薬物動態解析はモデルに依存しない方法で実施し、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ )、最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ )、無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{inf}$ )、消失相半減期 ( $t_{1/2}$ ) 及び投与24時間後の血漿中濃度 ( $C_{24}$ ) を算出した。また、得られた薬物動態成績を過去に実施した外国人における成績 (18例) と比較した。全ての被験者が本試験を完了し、試験期間を通して有害事象は認められなかった。ドルテグラビル50mgを日本人に空腹時単回投与した時の  $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $t_{1/2}$  及び  $C_{24}$  の幾何平均 (CV%) はそれぞれ  $2.14\mu\text{g/mL}$  (47%)、 $43.4\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  (46%)、14.6hr (10%) 及び  $0.67\mu\text{g/mL}$  (45%) であった。日本人健康成人における薬物動態の成績は、外国人の結果と同様の成績であった。したがって、薬物動態の観点からは日本人特有の用法・用量を設定する必要はないと考えられる。

ドルテグラビル (DTG) は、ViiV Healthcare Ltd. により開発中の HIV インテグラーゼ阻害剤 (INI) であり、現在第3相試験を実施中である。DTG はリトナビルなどのブースト薬を必要とせず、1日1回投与により有効性を示すことが期待されている。これまでにいくつかの第3相試験の成績が報告されており、ラルテグラビルと比較して良好な安全性と同等の有効性を示し、また、アバカビル及びラミブジンとの併用により、アトリプラ (エ

ファビレンツ、エムトリシタピン、フマル酸テノホビルジソプロキシルの合剤) に対して優越性を示している<sup>1-3)</sup>。これまでに外国人において、健康成人及び HIV-1 患者における良好な忍容性・安全性を確認すると共に薬物動態について評価されている<sup>4-6)</sup> が、アジア系人種での投与例は少なく、日本人における薬物動態は評価されていない。DTG はアジアを含めて、グローバルに開発を進めており、アジア人での薬物動態を評価するこ

\*現在の所属：公立大学法人 福島県立医科大学医学部災害医療支援講座

とは有用な情報となり得る。そこで、今回、日本人にDTGを単回経口投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。

## 方法

本試験は、米国、カリフォルニア州、CypressのWest Coast Clinical Trials (WCCT, 現 WCCT GLOBAL)にて、治験審査委員会の承認後、ヘルシンキ宣言(2008)及びInternational Conference on Harmonization (ICH)のGood Clinical Practice (GCP)及び個人情報保護に関する要件及び現地の法令を遵守して2011年4月～2011年5月に実施した。

### 1. 被験者

スクリーニング検査において健康と判断された日本人健康成人10名を対象とした。本試験での日本人は、4人の祖父母が日本人で、5年以上日本国外で居住していない日本国のパスポート所有者と定義した。女性については、妊娠中ではない、もしくは妊娠の可能性がないことを選択基準とした。また、スクリーニングから投薬終了2週間後までの避妊への同意を必須とした。なお、スクリーニングに先立ち治験責任医師は同意説明文書を用いて、試験内容について説明を行い、被験者の自由意志による試験参加の同意を文書で取得した。

### 2. 試験薬

試験薬としてDTG 50mg錠を使用した。

### 3. 試験デザイン

本試験は、単一施設、非盲検、単群、単回経口投与試験として実施した。スクリーニング検査は投与前30日以内に実施した。すべての被験者は、投与前日から投与後72時間まで医療機関に入院させた。投与10時間以上前から投与後4時間後まで絶食とし、DTG 50mgを240mLの水とともに

空腹時単回投与した。投与7日から14日後の間に事後検査を行った。表1に示す試験スケジュールに従って、薬物動態、安全性及び忍容性の評価を行った。

### 4. 併用薬

全ての医療用医薬品及び市販薬(ビタミン剤、サプリメントを含む)について、投与開始前の7日間(酵素誘導剤の場合は投与開始14日前)または血中濃度の半減期の5倍の期間のうちより長い期間、及び投与開始から事後検査までの期間は、併用禁止した。

### 5. 安全性の評価

安全性評価のため、スクリーニング検査から事後検査まで自覚症状及び他覚所見について評価した。体重及び身長はスクリーニング時に測定し、試験スケジュール(表1)に従って、バイタルサインの測定、12誘導心電図及び臨床検査(表2)を実施した。

### 6. 薬物動態の評価

#### 6.1. 血漿サンプルの採取及び血漿中濃度の測定

薬物動態評価のため、試験薬投与直前、試験薬投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48及び72時間に全血約2mLを採血した。遠心分離して血漿を分離し、血漿中濃度の測定まで $-20^{\circ}\text{C}$ 以下で保存した。薬物血漿中濃度の測定は、バリデーションされたLC-MS-MS法によりQPS社(Newark, DE)で、実施した。定量下限は20ng/mLであった。

#### 6.2. 薬物動態解析

薬物動態パラメータの算出は、WinNonlin 5.3<sup>®</sup>(Pharsight Corporation, Mountain View, CA)を使用して実施した。個々の被験者におけるDTGの血漿中濃度データから、モデルに依存しない方法により、最高血漿中濃度( $C_{\max}$ )、最高血漿中濃度到達時間( $T_{\max}$ )、消失速度定数( $\lambda_z$ )、消失相半

表1. 臨床試験スケジュール

検査項目	スクリーニング	投与日					事後検査 7~14
		前日	1	2	3	4	
同意取得	X						
選択基準, 除外基準の確認	X	X					
被験者背景	X						
身長, BMI	X						
体重	X	X					
医師診察	X	X					
病歴	X						
薬物・アルコール検査	X	X					
妊娠検査 (女性のみ)	X	X					X
FSH, Estradiol (閉経後の女性のみ)	X						
HBV 抗原, HIV 抗原, HCV 抗体検査	X						
バイタルサイン (血圧, 心拍数, 体温)	X	X	X				X
ECG	X	X	X				X
臨床検査	X	X		X			X
入院		X					
試験薬投与			X				
PGx 採血			X				
薬物動態用採血			X	X	X	X	
有害事象		X	X	X	X	X	X
退院						X	

表2. 臨床検査項目

検査項目	内容
血液学的検査	血小板数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 赤血球数, MCV, 自動白血球分類, 好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球
生化学検査	尿素窒素, クレアチニン, グルコース, Na, Ka, Cl, Ca, AST (GOT), ALT (GPT), リパーゼ, 総ビリルビン, アルブミン, アルカリホスファターゼ, CPK, total CO <sub>2</sub>
尿検査	蛋白, グルコース, ケトン, ビリルビン, 亜硝酸塩, ウロビリノーゲン, 白血球エステラーゼ, 潜血

減期 ( $t_{1/2}$ ), 最終測定可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{last}$ ), 無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{inf}$ ), 投与24時間後の血漿中濃度 ( $C_{24}$ ), 見かけのクリアランス ( $CL/F$ ) 及び見かけの分布容積 ( $V_z/F$ ) を算出した。AUCはlinear-up/log-down台形法により算出した。

### 6.3. 外国人データとの比較

本試験で得られた薬物動態成績を外国人データ(18例)<sup>6)</sup>と比較した。比較には試験の製剤, 食事条件, 薬物動態用採血時間及び測定方法は, 日本人試験と同様の試験を選択した。

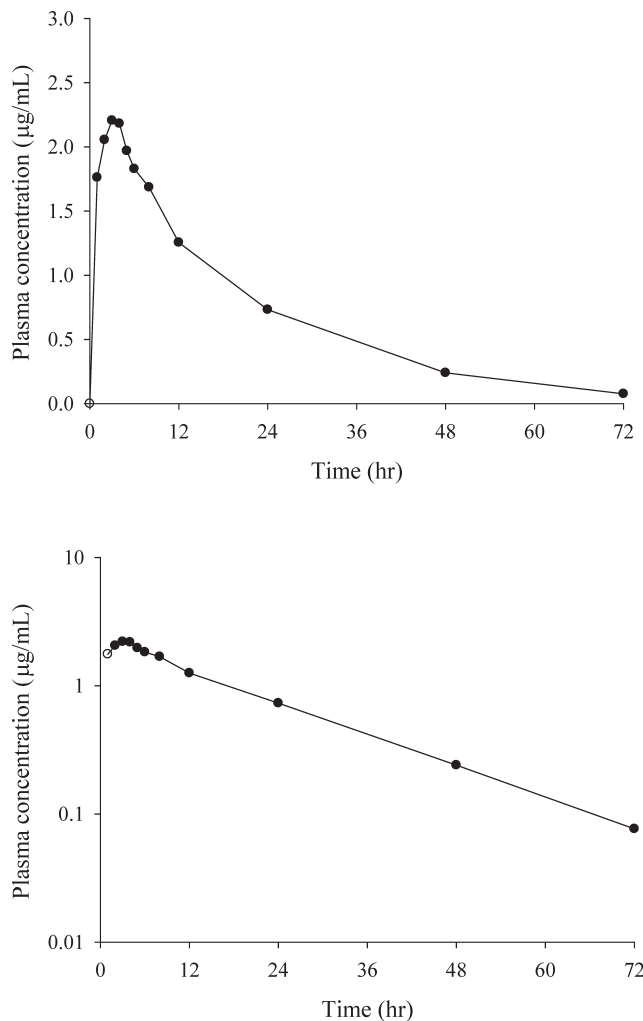
日本人にDTG 50mgを空腹時反復投与したときの血漿中濃度推移を外国人の成績と共に図示し, また, DTGの薬物動態パラメータを比較した。

## 結果

### 1. 被験者背景

DTG投与を受けた10名の被験者の性別は男性6名及び女性4名, 年齢は $33.4 \pm 12.4$ 歳(22~52歳), 身長は $170.1 \pm 7.3$ cm(162.2~184.1cm), 体重は $66.4 \pm 7.7$ kg(53.0~77.8kg), BMIは $23.0 \pm 2.4$ kg/m<sup>2</sup>(20.0~26.8kg/m<sup>2</sup>)であった。

図1. 日本人にDTG 50mgを単回投与したときのDTG血漿中濃度推移



本試験において中止例はなく、全ての被験者が試験を完了した。全ての被験者を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

## 2. 安全性

試験期間中、有害事象は認められなかった。

## 3. 薬物動態

DTGの血漿中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表3に示す。DTGは投与後速やかに吸収され、 $T_{max}$ は2.0~4.0時間（中央値2.9時間）で、 $t_{1/2}$ は幾何平均値として14.6時間であった。ファーマコゲノミクス評価を計画していたが、サ

ンプル採取の同意を得られたのが3名のみだったため、評価を実施しなかった。

日本人及び外国人におけるDTGの血漿中濃度推移の比較を図2に、また、薬物動態パラメータの比較を表4に示す。DTGを50mg単回投与したときの血漿中濃度推移は日本人と外国人とでほぼ同様であり、薬物動態パラメータの平均値も同程度であった。

## 考察

DTGは、インテグラーゼ阻害剤でHIV治療を目的として現在開発中である。今回、日本人健康

表3. 日本人にDTG 50mgを単回投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	算術平均	標準偏差	CV%	範囲 [最小値 - 最大値]	幾何平均	幾何平均 の CV%
$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	47.7	24.6	51.5	28.1-101.6	43.4	45.6
$AUC_{last}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	46.1	23.8	51.6	27.4-98.0	41.9	45.7
$C_{24}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0.73	0.36	49.4	0.43-1.48	0.67	45.0
CL/F (L/hr)	1.24	0.44	35.7	0.492-1.78	1.15	45.7
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	2.37	1.23	52.1	1.33-4.91	2.14	47.4
$\lambda_z$ (1/hr)	0.04767	0.004788	10.0	0.03921-0.05426	0.04744	10.3
$t_{1/2}$ (hr)	14.7	1.56	10.6	12.8-17.7	14.6	10.3
$T_{max}$ (hr)	2.9	0.74	25.4	2.0-4.0	--	--
$V_z/F$ (L)	26.2	9.52	36.4	10.7 - 40.5	24.3	46.0

図2. 日本人及び外国人にDTGを50mg単回投与した時の平均血漿中濃度推移の比較

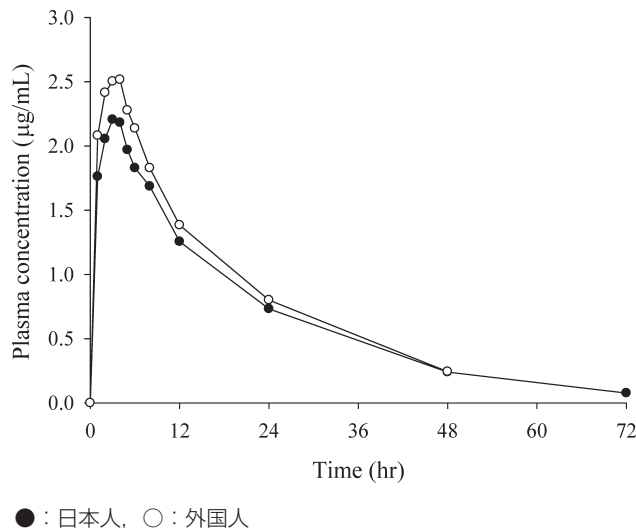


表4. 日本人及び外国人にDTGを50mg単回投与した時の薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	日本人	外国人
$C_{max}$ (µg/mL)	2.14 (47)	2.65 (28)
$AUC_{inf}$ (µg·hr/mL)	43.4 (46)	50.3 (27)
$C_{24}$ (µg/mL)	0.67 (45)	0.75 (34)
$t_{1/2}$ (hr)	14.6 (10)	14.1 (22)
$T_{max}$ (hr)*	2.9 [2.0 - 4.0]	2.06 [1.0 - 6.0]

幾何平均 (CV%), \* 算術平均 [範囲]

成人にDTGを単回投与したときの薬物動態を検討した。日本人におけるDTGの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは外国人における成績と同様で、薬物動態の観点から日本人に対して特有の用法・用量を設定する必要が無いことが示された。また、DTGを50mg単回投与したときの投与後24時間の血漿中濃度 ( $C_{24}$ ) は幾何平均値として0.67µg/mLでDTGの蛋白結合率で補正した抗ウイルス活性指標であるPA-EC90 (Protein-adjusted EC90) の0.064µg/mLを大きく上回り、1日1回投与で十分な有効性が期待できるものと考えられ、1日1回投与での有効性は後期第2相試験及び第3相試験で確認されている<sup>3,5)</sup>。

安全性に関しては、試験期間中に有害事象は認められず、50mg単回経口投与時の安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

#### 謝辞

本試験はViiV Healthcare Ltd.により実施された。

#### 文献

- 1) VAN LUNZEN, J.; F. MAGGILOLO, J. R. ARRIBAS, *et al.*: Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect. Dis.* 12: 111~118, 2012

- 2) RAFFI, F.; A. RACHLIS, H.-J. STELLBRINK, *et al.*: Once-daily dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) is non-inferior to raltegravir (RAL) in antiretroviral-naïve adults. 48 week results from SPRING-2 (ING113086). IAC, Washington, Abstract THLBB04, 2012
- 3) WALMSLEY, S.; A. ANTELA, N. CLUMECK, *et al.*: Dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) + abacavir/lamivudine once daily statistically superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz: 48-week results-SINGLE (ING114467). 52nd ICAAC, San Francisco, Abstract No. H-556b, 2012
- 4) MIN, S.; I. SONG, J. BORLAND, *et al.*: Pharmacokinetics and safety of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor, in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54: 254~258, 2010
- 5) MIN, S.; L. SLOAN, E. DEJESUS, *et al.*: Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 25: 1737~1745, 2011
- 6) SONG, I.; J. BORLAND, S. CHEN, *et al.*: Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56: 1627~1629, 2012

---

## Pharmacokinetics and safety of dolutegravir in healthy Japanese subjects

TOSHIHIRO WAJIMA, TAKAAKI KOSHIBA, KAZUNORI OHNO\*, YOICHIRO NISHIMURA, HIRONAO KOBAYASHI, NAOKI YOSHIDA, MAYUMI NAGASHIMA and TAMIO FUJIWARA

Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan

Dolutegravir (DTG) is a once-daily, unboosted integrase inhibitor that has been shown to be effective by once daily dosing. The impact of race on dolutegravir pharmacokinetics has not yet been fully characterized. This study was a Phase 1, open label, single dose study to determine pharmacokinetics (PK), safety and tolerability of DTG following 50mg single oral administration in the fasted state in healthy adult Japanese subjects. Subjects had a screening visit within 30 days prior to the administration of study drug, and a follow-up visit within 7 to 14 days after the administration of study drug. Safety evaluation and serial PK samplings were performed pre-dose and for 72 hours after dosing. Non-compartmental analysis was performed for PK parameter calculation. Data were compared to historical values from a similar Phase 1 study conducted in non-Asian, healthy adult subjects ( $n=18$ , 17 Caucasian and 1 Arabic/North African). Ten subjects were enrolled and completed the study. DTG was well tolerated with no adverse events reported throughout the study period. Geometric means (CV%) of single dose DTG PK parameters in Japanese subjects for  $C_{\max}$ ,  $AUC_{\text{inf}}$ ,  $t_{1/2}$  and  $C_{24}$  were 2.14  $\mu\text{g/mL}$  (47%), 43.4  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  (46%), 14.6 hours (10%) and 0.67  $\mu\text{g/mL}$  (45%). The pharmacokinetics and safety profiles of DTG following single dose oral administration to Japanese healthy adult subjects were consistent with findings previously observed in non-Japanese healthy adult subjects. DTG may be given to Japanese subjects without dose-adjustment.

---

\* Current affiliation: Department of Disaster and Comprehensive Medicine, Fukushima Medical University