

審議結果報告書

平成 26 年 3 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] テビケイ錠50mg
[一 般 名] ドルテグラビルナトリウム
[申 請 者 名] ヴィーブヘルスケア株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 5 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

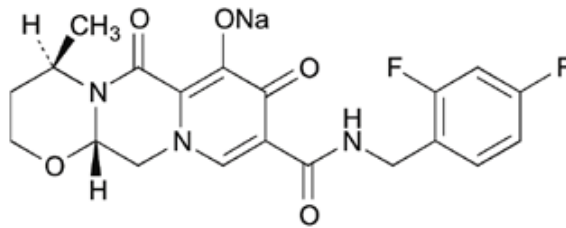
平成 26 年 2 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] テビケイ錠 50mg
[一 般 名] ドルテグラビルナトリウム
[申 請 者] ヴィーブヘルスケア株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 5 日
[剤形・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）を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式：C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅

分子量：441.36

化学名：

（日本名）(4*R*,12*aS*)-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-3,4,6,8,12,12*a*-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 ナトリウム塩

（英 名）Monosodium (4*R*,12*aS*)-9-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*] [1,3]oxazin-7-olate

- [特 記 事 項] ・本剤は平成 10 年 11 月 12 日医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である。
・希少疾病用医薬品（指定番号（25 薬）第 314 号、平成 25 年 9 月 13 日付薬食審査発 0913 第 9 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 2 月 19 日

[販 売 名] テビケイ錠 50mg
[一 般 名] ドルテグラビルナトリウム
[申 請 者 名] ヴィーブヘルスケア株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 5 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の HIV 感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、日本人 HIV 感染症における本剤の有効性及び安全性については確認されていないことから、製造販売後に注意深く情報収集する必要がある、情報が得られ次第、適切な評価を行い情報提供する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] HIV 感染症
[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。

[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。

事前評価レポート（その1）

平成 25 年 12 月 2 日

I. 事前評価品目

[予 定 の 販 売 名]	テビケイ錠 50mg
[事前評価依頼者]	ヴィーブヘルスケア株式会社
[一 般 名]	ドルテグラビルナトリウム
[剤 形 ・ 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）を含有する錠剤
[予定の効能・効果]	HIV 感染症
[予定の用法・用量]	通常、成人にはドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
[事前評価準備会開催日]	平成 25 年 6 月 27 日
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（指定番号（25 薬）第 314 号、平成 25 年 9 月 13 日付 薬食審査発 0913 第 9 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知） 本剤は、平成 10 年 11 月 12 日医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である。 米国での承認年月日：平成 25 年 8 月 12 日 今回の事前評価は、米国での申請資料によるものである。

II. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における事前評価準備会での事前評価依頼者に対する指摘事項及びその評価結果

1. 起原又は発見の経緯及び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（以下、「本薬」）は、塩野義製薬株式会社とグラクソ・スミスクライン株式会社（後にヴィーブヘルスケア株式会社）の合弁会社により開発された、新規のヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：以下、「HIV」）インテグラーゼ阻害剤（integrase strand transfer inhibitor：以下、「INSTI」）である。本薬は、宿主細胞 DNA へのウイルスゲノムの組込みに関与する HIV インテグラーゼ（以下、「IN」）の触媒活性を阻害するとされている。

本邦では、INSTI として、ラルテグラビル（以下、「RAL」）が 2008 年 6 月に承認されている。また、エルビテグラビル（以下、「EVG」）を含む配合錠が 2013 年 3 月に承認されている。これらの INSTI では、臨床試験において薬剤耐性が報告¹⁾されており、交叉耐性が起こりやすいという報告²⁾もある。

以上のような状況において、テビケイ錠（以下、「本剤」）は、海外第Ⅲ相試験（ING113086 試験、

¹⁾ Cooper DA et al, *N Engl J Med*, 359: 355-365, 2008、Molina J et al, *Lancet Infect Dis*, 12: 27-35, 2012、Lennox JL et al, *J Acquir Immuno Defic Syndr*, 55(1): 39-48, 2010、Sax PE et al, *Lancet*, 379(9835): 2439-2448, 2012、DeJesus E et al, *Lancet*, 379(9835): 2429-2438, 2012

²⁾ Molina J et al, *Lancet Infect Dis*, 12: 27-35, 2012

ING114467 試験及び ING111762 試験)の投与 48 週時の評価において、対照に対する非劣性が検証され、良好な忍容性が認められていること、INSTI による治療経験を有する HIV 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ING112574 試験)においても、本剤の一定の有効性が示されたことから、HIV 感染症患者における治療選択肢のひとつとなり得ると考えられた。以上の臨床試験成績を基に、米国では 2012 年 12 月に本剤の製造販売承認申請がなされ、2013 年 8 月 12 日に承認されている。また、2012 年 12 月に欧州及びカナダ、2013 年 1 月にスイス及びオーストラリア等、海外 12 カ国で申請され、現在審査中である。

なお、本邦においては、ヴィーブヘルスケア株式会社が本剤の事前評価を依頼するに至っている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色～淡黄白色の粉末であり、結晶多形、融点、晶癖、粒子径、吸湿性、溶解度、解離定数 (pKa)、pH、分配係数及び旋光度について検討されている。原薬には 4 種類の結晶形³⁾ が認められているが、実生産における製造方法では [REDACTED] のみが生成され、熱力学的に安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (¹H-及び ¹³C-NMR)、赤外吸収スペクトル (以下、「IR」) 及び単結晶 X 線構造解析により検討されている。また、原薬には、理論上 1 種類のエナンチオマー及び 2 種類のジアステレオマーが存在する。

2) 製造方法

原薬は [REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

重要工程として、[REDACTED]⁴⁾、[REDACTED]⁵⁾、[REDACTED] (本薬の [REDACTED]、以下、「[REDACTED]」) 及び [REDACTED] ([REDACTED]) を合成する各工程が設定されている。また、重要中間体として [REDACTED]⁶⁾、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] ([REDACTED]) が設定され、管理項目及び管理値が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 [重金属、類縁物質 (液体クロマトグラフィー: 以下、「HPLC」)、[REDACTED] ([REDACTED])、[REDACTED] ([REDACTED]) 及び残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー)]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、ナトリウム及び定量法 (HPLC) が設定されている。

³⁾ [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 又は [REDACTED]

⁴⁾ 化学名: [REDACTED]
[REDACTED]

⁵⁾ 化学名: [REDACTED]
[REDACTED]

⁶⁾ 化学名: [REDACTED]

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に対して不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	30℃	65%RH	低密度ポリエチレン袋 (二重)	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋に入れて室温かつ遮光保存するとき、 カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 52.6mg [DTG として 50mg] を含有する錠剤である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム及び () が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、 、 、 、 、 、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。なお、 、 及び が重要工程と設定され、工程操作条件又は工程内管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (紫外可視吸光度測定法)、製剤均一性 (HPLC)、溶出性、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。各試験において、 ⁷⁾の経時的な増加が認められた。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	高密度ポリエチレン瓶	24 カ月
	パイロット 3 ロット	30℃	75%RH		24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、高密度ポリエチレン瓶に包装して室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

⁷⁾ 参考値として測定されている。

<事前評価の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 製剤の保存条件及び有効期間について

機構は、製剤の長期保存試験及び加速試験において██████の増加が認められていることから、██████が増加することに伴う製剤の██████の変化を踏まえた上で、本剤の██████を室温とし、有効期間を24 カ月と設定することの適切性について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のように説明した。

24 カ月時点までの長期保存試験において、最大██████% (25℃/60%RH 条件下) 及び██████% (30℃/75%RH 条件下) の██████の増加が認められているものの、性状、含量、類縁物質又は溶出性に変化は認められていないことから、本剤を室温で保存するとき、有効期間を24 カ月と設定することに問題はないと考える。

機構は、以上の事前評価依頼者の説明を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理作用に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請に際し、効力を裏付ける試験として、HIV 1 型 IN (以下、「HIV-1 IN」) に対する阻害作用、HIV-1 IN との結合及び解離の動力学解析、*in vitro* における種々の実験室株及び臨床分離株に対する抗ウイルス活性、抗ウイルス活性に対する血清タンパク質の影響及び耐性獲得機序等を検討した試験成績が提出された。副次的薬理試験として、各種酵素、受容体、イオンチャネル及び単離組織に対する作用を検討した試験成績が提出された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸器系に対する作用を検討した試験成績が提出された。なお、本項では、本薬及び DTG の投与量及び濃度はすべて DTG 換算で示す。

(1) 効力を裏付ける試験 (5.3.5.4)

1) 作用機序

HIV 複製に対する DTG の抗ウイルス活性の機序が定量的 PCR を用いて検討された。非核酸系逆転写酵素阻害薬 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor : 以下、「NNRTI」) であるエファビレンツ (以下、「EFV」) は、逆転写産物である HIV-1 DNA の産生を抑制 [50%有効濃度 (以下、「EC₅₀」) 4.8nM] したのに対し、DTG 及び INSTI である RAL は検討された最高濃度 (20nM) まで HIV-1 DNA の産生を抑制しなかった。DTG 及び RAL は用量依存的に宿主細胞への HIV-1 DNA の組み込みを減少させ、EC₅₀ はそれぞれ 0.72nM 及び 2.4nM であった。

また DTG は、種々の抗 HIV 薬に対する耐性株 [NNRTI 耐性 2 種、核酸系逆転写酵素阻害薬 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor : 以下、「NRTI」) 耐性 3 種及びプロテアーゼ阻害薬 (protease inhibitor : 以下、「PI」) 耐性 2 種] に対して野生株と同様の阻害効果を示した。加えて DTG で誘導した変異

は IN 領域に導入されており、IN タンパク質と DTG の直接的な結合が確認された。

2) 抗ウイルス活性

① 実験室株に対する活性

DTG の抗ウイルス活性が末梢血単核細胞 (PBMC) に感染させた HIV-1 (NL432 又は Ba-L 株)、MT-4 細胞に感染させた HIV-1 (ⅢB 株) 及び CIP4 細胞⁸⁾ に感染させた HIV-1 (pseudotype⁹⁾) を用いて検討された。HIV-1 (NL432 株)、HIV-1 (Ba-L 株)、HIV-1 (ⅢB 株) 及び HIV-1 (pseudotype) に対する 50%阻害濃度 (以下、「IC₅₀」) は、それぞれ 0.53、0.51、0.71 及び 2.2nM であった。MT-4 細胞及び CIP4 細胞に対する 50%細胞毒性濃度 (以下、「CC₅₀」) は、それぞれ>0.25 及び>5.0μM であり、HIV-1 (ⅢB 株) 及び HIV-1 (pseudotype) への抗ウイルス活性に対する selectivity index (以下、「SI」) ¹⁰⁾ は>350 及び>2200 であった。この他、ヒト白血病性リンパ腫細胞 (IM-9、U-937、MT-4 及び Molt-4)、フィトヘマグルチニン (以下、「PHA」) 刺激有り PBMC 及び PHA 刺激なし PBMC に対する CC₅₀ は、それぞれ 4.8、7.0、14、15、52 及び 189μM であった。

また、*in vitro* 抗ウイルス作用に及ぼす血清タンパク質の影響が MT-4 細胞に感染させた HIV-1 (ⅢB 株) を用いて検討された。ヒト血清アルブミン (40mg/mL)、α1-酸性糖タンパク質 (2mg/mL) 及びヒト血清 (100%) 存在下において、DTG の抗ウイルス活性 (IC₅₀) は、それぞれ 12、2 及び 75 倍に増加した。

種々の抗 HIV 薬に対する耐性株 (NNRTI 2 種、NRTI 3 種及び PI 2 種) に対する DTG 及び他の抗 HIV 薬の抗ウイルス活性が検討された。結果は、表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3 RTI 耐性ウイルスに対する抗ウイルス活性

ウイルス a)	EC ₅₀ (nM)			
	DTG	AZT	3TC	EFV
野性株 (NL432)	1.4	54	210	1.9
K103N	1.7	67	210	74
M184V	1.3	42	> 10000	1.4
Y188L	2.1	72	250	560
D67N/K70R/T215Y	1.5	930	1000	0.95
V75I/F77L/F116Y/Q151M	1.3	> 10000	1500	2.2

AZT : ジドブジン、3TC : ラミブジン

a) アミノ酸配列番号をはさんで変異前のアミノ酸を左に、変異後のアミノ酸を右に、それぞれ一文字略号で示した。

表 4 PI 耐性ウイルスに対する抗ウイルス活性

ウイルス	EC ₅₀ (nM)		
	DTG	APV	リトナビル
野性株 (NL432)	0.88	36	43
M46I/I47V/I50V	0.36	220	59
L24I/M46I/L63P/A71V/G73S/V82T	0.37	24	620

APV : アンブレナビル

② 他の抗 HIV 薬との併用効果

他の抗 HIV 薬との併用効果¹¹⁾ が MT-4 細胞に感染させた HIV-1 (ⅢB 株) を用いて検討され、

⁸⁾ 接着性を改善するためにマクロファージのスカベンジャー受容体である SRA-I を発現させた 293T 細胞の誘導体。

⁹⁾ エンベロープタンパクとして水痘性口内炎ウイルスのエンベロープタンパク (VSV-g) をもつ。

¹⁰⁾ CC₅₀/IC₅₀

¹¹⁾ NRTI であるサニルブジン (以下、「d4T」)、アパカビル (以下、「ABC」)、NNRTI である EFV、ネビラピン (以下、「NVP」)、PI であるロピナビル (以下、「LPV」)、アンブレナビル (以下、「APV」)、融合阻害薬である Enfuvirtide 及び INSTI である RAL が DTG と併用された。

同様に MAGI-CCR5 細胞に感染させた HIV-1 (Ba-L 株) を用いてマラビロク (以下、「MVC」) との併用効果が検討された。結果は、表 5 及び表 6 のとおりであり、拮抗作用は示されなかった。

表 5 他の抗 HIV 薬との併用効果

被験薬	Deviation from additivity ^{a)}
DTG	0.031 ± 0.151
d4T	-0.473 ± 0.083
ABC	-0.605 ± 0.150
EFV	-0.356 ± 0.102
NVP	-0.246 ± 0.087
LPV	-0.310 ± 0.082
APV	-0.332 ± 0.085
Enfuvirtide	-0.245 ± 0.110
RAL	-0.05 ± 0.16

平均値 ± 標準誤差

a) Selleseth DW らの報告 (*Antimicrob Agents Chemother*, 47: 1468-1471, 2003) に基づき算出されたパラメータ

表 6 MVC との併用効果

薬剤の組み合わせ	Volume ^{a)} (nM ² %)	
	相乗性	拮抗性
DTG+MVC	36.3	-0.21

a) Prichard MN らの報告 (*Antiviral Res*, 14: 181-205, 1990) に基づき MacSynergy IITM ソフトウェアにより算出された平均値

③ 臨床分離株に対する活性

DTG の抗ウイルス活性が 293 細胞に感染させた 13 種の臨床分離 HIV-1 clade B 株を用いて検討され¹²⁾、DTG の IC₅₀ は、0.41~0.60nM であった。

また、PBMC に感染させた HIV-1 clade A (3 株)、B (5 株)、C (4 株)、D (3 株)、E (3 株)、F (4 株)、G (3 株)、group O (3 株)、HIV 2 型 (以下、「HIV-2」) (4 株) 及びマクロファージに感染させた HIV-1 clade B (4 株) に対する DTG の IC₅₀ (平均値) は、それぞれ 0.26、0.62、0.23、0.23、0.22、0.25、0.36、0.87、0.29 及び 1.07nM であった。

④ HIV 以外のウイルスに対する活性

19 種のウイルスに対する DTG の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 7 のとおりであった。

表 7 HIV 以外のウイルスに対する抗ウイルス活性

ウイルス	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
Adenovirus	> 100	> 100	NA
Bovine Viral Diarrhoea Virus	66.0	> 100	> 1.52
Dengue Virus	69.5	> 100	> 1.44
Yellow Fever Virus	> 100	> 100	NA
Herpes Simplex Virus type 1 (HSV-1)	> 100	> 100	NA
HSV-2	> 100	> 100	NA
Influenza A	> 100	64.9	NA
Influenza B	> 100	75.7	NA
Human Parainfluenza	> 100	> 100	NA
Measles Virus (Morilli Virus)	30.3	> 100	> 3.30
Respiratory Syncytial Virus	> 100	> 100	NA
Coxsackie A Virus	> 100	97.6	NA
Coxsackie B Virus	> 100	> 100	NA
Enterovirus	> 100	> 100	NA
Polio Virus	> 100	> 100	NA
Rhinovirus	> 100	> 100	NA
Hepatitis C Virus	11.2	96.7	8.64
Human Cytomegalovirus	> 100	> 100	NA
Varicella Zoster Virus	88.1	> 100	> 1.13

NA : not applicable

¹²⁾ Petropoulos CJ et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 44(4): 920-928, 2000

⑤ 耐性ウイルス

HIV-1（ⅢB 株）持続感染 Molt-4 細胞と MT-2 細胞を共培養し、DTG 存在下における DTG 耐性変異の検討が行われた。耐性誘導により認められた変異及び耐性度¹³⁾ は表 8 のとおりであった。

表 8 HIV-1（ⅢB 株）で認められた変異及び耐性度

培養期間（日）	アミノ酸変異	耐性度
14	T124A	1.2-2.5
28	T124A	0.57-1.0
	T124A/S153F	1.9
42	T124A	0.48-1.7
	T124A/S153F	1.7
56	T124A	0.95-2.9
	T124A/S153F	2.7
70	T124A	1.1-3.1
	T124A/S153Y	2.9
	L101I/T124A/S153F	2.4
84	T124A	0.82-3.1
	S153Y	3.7
	T124A/S153Y	3.3
	L101I/T124A/S153F	2.4
98	T124A	1.3-3.1
	T124A/S153Y	4.1
	L101I/T124A/S153F	3.0
112	T124A	1.2-4.1
	S153Y	2.1
	T124A/S153Y	1.8-2.6
	L101I/T124A/S153F	2.0

HIV-1（NL432 株）の野生株及び RAL 耐性変異（E92Q、Q148H、Q148K、Q148R 及び N155H）を導入した株を用いて、DTG 存在下における DTG 耐性変異の検討が行われた。耐性誘導により認められた変異及び耐性度は表 9 のとおりであった。

表 9 HIV-1（NL432 株）及び RAL 耐性変異導入株で認められた変異及び耐性度

開始時	開始時 DTG 濃度/ 終了時 DTG 濃度 (nM)	培養期間 (日)	アミノ酸変異	耐性度
野生株	6.4/6.4	56	E92Q	3.1
			G193E	3.2
Q148K	6.4/32	14	E138K/Q148K	—
		28	E138K/Q148K	—
		42	E138K/Q148K	—
		56	E138K/Q148K	47-190
Q148R	6.4/6.4 又は 32	14	Q148R	—
		28	G140S/Q148R	—
		42	G140S/Q148R	—
		56	G140S/Q148R	16 ^{a)}
			G140S/Q148R/V201I	39 ^{b)}
Q148R	6.4/6.4	14	E138K/Q148R	—
		28	E138K/Q148R	—
		42	E138K/Q148R	—
		56	E138K/G140S/Q148R	13
Q148H	6.4/6.4 又は 32	14	G140S/Q148H	—
		28	G140S/Q148H	—
		42	G140S/Q148H	—
		56	G140S/Q148H	4.8-8.0 ^{a)}
			T97A/G140S/Q148H	44 ^{b)}
			V75I/E138K/G140S/Q148H/M154I	46 ^{b)}
N155H	6.4/32	14	N155H	—
		28	N155H	—
		42	N155H	—
		56	N155H	2.0-3.9

¹³⁾ 野生株又は耐性誘導前の変異株に対する被験薬の抗ウイルス活性（IC₅₀）に対する Fold Change

開始時	開始時 DTG 濃度/ 終了時 DTG 濃度 (nM)	培養期間 (日)	アミノ酸変異	耐性度
E92Q	6.4/6.4	14	E92Q	—
		28	E92Q	—
		42	E92Q	—
		56	E92Q	2.9-4.1

a) 終了時の DTG 濃度は 6.4 μ M

b) 終了時の DTG 濃度は 32 μ M

遺伝子多型である L101I 及び L101I/T124A、RAL 耐性変異である Y143C 及び Y143R を導入した株を用いた検討では、DTG 存在下において新たな変異は確認されなかった。

HIV-1 clade B、A/G 及び C を用いて、DTG 存在下における DTG 耐性変異の検討が行われた¹⁴⁾。DTG の抗ウイルス活性に関与する変異として R263K が確認され、R263K 変異を導入した株への IC₅₀ は 36.7nM であり、DTG の耐性度は 11.2 であった。

⑥ INSTI 耐性ウイルスに対する活性

INSTI 耐性変異を導入した HIV-1 (NL432 株) 60 株に対する DTG、RAL 及び EVG の耐性度が検討された。結果は表 10 のとおりであった。

表 10 INSTI 耐性 HIV-1 に対する各被験薬の抗ウイルス活性

ウイルス	耐性度		
	DTG	RAL	EVG
野性株 ^{a)}	1.0 (IC ₅₀ 1.9~2.1nM)	1.0 (IC ₅₀ 6.1~8.6nM)	1.0 (IC ₅₀ 1.2~1.4nM)
T66A	0.26	0.61	—
T66I	0.26	0.51	8
T66K	2.3	9.6	84
E92I	1.5	2.1	—
E92Q	1.6	3.5	19
E92V	1.3	1.4	—
G118R	10	7.2	—
G118S	1.1	1.2	—
F121Y	0.81	6.1	36
T124A	0.95	0.82	1.2
E138K	0.97	1.0	0.93
G140S	0.86	1.1	2.7
Y143C	0.95	3.2	1.5
Y143R	1.4	16	1.8
Y143H	0.89	1.8	1.5
P145S	0.49	0.87	> 345
Q146R	1.6	1.2	2.8
Q148H	0.97	13	7.3
Q148K	1.1	83	> 1726
Q148R	1.2	47	244
I151L	3.6	8.4	—
S153F	1.6	1.3	2.8
S153Y	2.5	1.3	2.3
M154I	0.93	0.82	1.1
N155H	0.99	8.4	25
N155S	1.4	6.2	68
N155T	1.9	5.2	—
G193E	1.3	1.3	1.3
T66I/I74M	0.35	2.0	—
T66I/E92Q	1.2	18	185
T66K/L74M	3.5	40	117
V72I/F121Y/T125K	1.3	13	—
V72I/F121Y/T125K/I151V	1.2	7.0	—
L74M/N155H	0.91	28	42
V75I/E138K/G140S/Q148H/M154I	21	> 660	2600

¹⁴⁾ Quashie P et al, *J Virol*, 86(5): 2696-2705, 2012

ウイルス	耐性度		
	DTG	RAL	EVG
E92Q/N155H	2.5	> 130	320
T97A/N155H	1.1	26	37
T97A/G140S/Q148H	13	> 660	3900
L101I/S153F	2.0	1.3	2.6
L101I/T124A/S153F	1.9	1.4	2.0
F121Y/T125K	0.98	11	—
E138K/Q148H	0.89	17	6.7
E138K/Q148K	19	330	—
E138K/Q148R	4.0	110	461
E138A/Q148R	2.6	110	260
E138K/G140S/Q148H	4.5	500	1600
E138K/G140S/Q148R	8.3	> 660	190
E138K/G140S/Q148H/M154I	8.4	> 660	2400
E138A/S147G/Q148R	1.9	27	130
G140C/Q148R	4.9	200	—
G140S/Q148H	2.6	> 130	> 890
G140S/Q148K	1.5	3.7	94
G140S/Q148R	8.4	200	—
G140S/Q148H/M154I	7.0	> 660	3000
G140S/Q148R/V201I	10	> 660	420
Y143H/N155H	1.7	38	16
Q148R/N155H	10	> 140	390
N155H/G163R	1.1	17	35
N155H/G163K	1.4	23	35
N155H/D232N	1.4	20	36

a) 4 試験が実施されたが、それぞれの変異株に対する抗ウイルス活性の検討に用いたときの野生株に対する耐性度を算出。

HIV-2 (ROD 株) について同様に検討された結果は、表 11 のとおりであった。

表 11 INSTI 耐性 HIV-2 に対する各被験薬の抗ウイルス活性

ウイルス	耐性度			
	DTG	RAL	EVG	AZT
野生株	1.0 (IC ₅₀ 1.4nM)	1.0 (IC ₅₀ 4.8nM)	1.0 (IC ₅₀ 0.84nM)	1.0 (IC ₅₀ 13nM)
S163D	0.87	0.86	1.1	1.2
E92Q/N155H	8.5	110	340	2.8
G140A/Q148R	0.6	6.4	110	0.21
G140S/Q148R	17	420	640	0.43
A153G/N155H/S163G	3.8	16	22	4.5
E92Q/T97A/N155H/S163D	3.9	57	200	0.43

また、RAL 耐性を示す臨床分離株に対する DTG 及び RAL の耐性度が検討された。結果は表 12 のとおりであった。

表 12 RAL 耐性臨床分離株に対する抗ウイルス活性

ウイルス	株数	耐性度	
		DTG	RAL
N155H	5	1.37 (1.22-1.45)	19.0 (14.0-36.0)
G140S/Q148H	7	3.75 (2.05-15.0)	> 87 (58.0-> 87)
G140S/Q148R	2	13.3 (7.57-19.0)	> 87 (> 87-> 87)
T97A/Y143R	2	1.05 (1.04-1.06)	> 81 (> 81-> 81)

中央値 (範囲)

RAL を含む抗レトロウイルス療法 (anti-retroviral therapy ; ART) を受けた臨床分離株 (705 株) に対する DTG の耐性度が検討された。INSTI 耐性変異分類¹⁵⁾に基づく臨床分離株の割合は表 13 のとおりであった。全体の 93.9% (662/705 株) で DTG の耐性度は 10 以下であり、DTG の耐性度が 25 超であった株は 1.8% (13/705 株) であった。また、DTG の耐性度が 10 超であった 43 株のう

¹⁵⁾ INSTI 耐性変異分類は、Y143C、Y143H、Y143R、Q148H、Q148K、Q148R 及び N155H が主要耐性変異とされ、H51Y、L74I、L74M、E92Q、E92V、T97A、G118R、E138A、E138K、E138T、G140A、G140C、G140S、S147G、V151I、S153F、S153Y、G163K、G163R、G193E 及び R263K は主要以外の耐性変異として取り扱われた。

ち、41 株は Q148+ \geq 2 主要以外の耐性変異及び Q148+1 主要以外の耐性変異に分類された株であった（それぞれ 25 株及び 16 株）。

表 13 INSTI 耐性変異分類に基づく臨床分離株の割合

変異分類	株数 (%)
Q148+ \geq 2 主要以外の耐性変異	92 (13.0)
Q148+1 主要以外の耐性変異	184 (26.1)
Y143	98 (13.9)
N155	204 (28.9)
\geq 2 主要耐性変異	42 (6.0)
主要耐性変異なし	85 (12.1)

野生型 IN 及び INSTI 耐性変異導入 IN タンパク質に対する DTG、RAL 及び EVG の結合能が検討された。[3 H] -チミジンで標識した DTG、RAL 及び EVG の IN-DNA 複合体への解離速度定数（以下、「 K_{off} 」）及び消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は、表 14 のとおりであった。

表 14 IN-DNA 複合体への解離速度定数及び消失半減期

IN タンパク質	K_{off} (S^{-1}) (10^{-6})			$t_{1/2}$ (h)		
	DTG	RAL	EVG	DTG	RAL	EVG
野生型	2.7 ± 0.4	22 ± 2	71 ± 4	71	8.8	2.7
E92Q	11.4 ± 0.3	59 ± 9	430 ± 20	17	3.3	0.4
E138K	2.3 ± 0.2	17 ± 0.3	52 ± 1	84	11	3.7
G140S	9.6 ± 0.8	44 ± 3	180 ± 20	20	4.4	1.1
Y143C	3.2 ± 0.1	96 ± 4	91 ± 2	60	2.0	2.1
Y143H	4.4 ± 0.2	78 ± 2	120 ± 6	44	2.5	1.6
Y143R	4.6 ± 0.3	176 ± 4	116 ± 5	42	1.1	1.7
Q148H	37 ± 3	1160 ± 120	1130 ± 140	5.2	0.2	0.2
Q148K	18 ± 5	730 ± 130	ND	11	0.3	ND
Q148R	21 ± 2	480 ± 80	ND	9.2	0.4	ND
N155H	20 ± 2	300 ± 80	500 ± 140	9.6	0.6	0.4
E92Q/N155H	49 ± 3	770 ± 70	ND	3.9	0.3	ND
E138K/Q148H	53 ± 10	900 ± 340	ND	3.6	0.2	ND
G140S/Q148H	58 ± 8	1130 ± 210	ND	3.3	0.2	ND

ND : not determined

平均値又は平均値 \pm 標準偏差

同様に海外第 II 相試験（ING112961 試験）で認められた IN 変異に対する $t_{1/2}$ は、表 15 のとおりであった。

表 15 ING11296 試験で認められた IN 変異を導入した IN-DNA 複合体への消失半減期

IN タンパク質	$t_{1/2}$ (h)		
	DTG	RAL	EVG
野生型	71	8.8	2.7
T97A/Y143R/N155H	2.3	0.1	ND
L74M/T97A/Y143R	9.6	0.3	0.7
L74M/T97A/Y143R/N155H	2.4	ND	ND
L74M/T97A/E138A/Y143R/N155H	2.2	0.1	0.1
L74M/G140S/Q148H	3.3	0.1	ND
L74M/E138A/G140S/Q148H	2.4	0.1	ND
L74M/T97A/G140S/Q148H	1.1	0.1	ND
G140S/Y143H/Q148H	3.9	ND	ND
E92Q/G140S/Q148H	0.6	ND	ND
E92Q/E138T/G140S/Q148H	0.4	ND	ND
E138K/G140S/Q148H	3.0	0.2	ND
G140S/Q148H/N155H	0.5	ND	ND
E138K/G140S/Q148H/N155H	0.3	ND	ND

ND : not determined

また、*in vitro* で実施した耐性誘導の検討にて同定された V75I/E138K/G140S/Q148H/M154I、単独で耐性度が 10 であった G118R 及び HIV-1 clade B、A/G 及び C を用いた DTG 耐性変異の検討で同

定された R263K に対する $t_{1/2}$ は、それぞれ 1.0、10.7 及び 15.5～22.4 時間であった¹⁶⁾。

(2) 副次的薬理試験 (4.2.1.2)

DTG と 65 種類の受容体及びイオンチャネル、並びに 16 種類の酵素との *in vitro* 相互作用が検討された。10 μ M (0.1% DMSO) の適用でメラノコルチン MC₄ 受容体を 64%阻害し、その他は 50%未満の阻害率であった。また、DTG と 12 種類の単離組織¹⁷⁾ に対する作用が *in vitro* 試験で検討されたが、100 μ M (0.1% DMSO) までの適用で 50%以上阻害された組織活性は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3)

安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸器系に対する作用が検討された。結果は表 16 のとおりであった。

表 16 安全性薬理試験の概要

評価対象	動物種/系統	投与方法	性別及び例数/群	本薬投与量 (濃度)	試験結果
中枢神経系	ラット/SD	経口/単回	雄性 6	50、150 及び 500mg/kg	作用なし 500mg/kg 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ 87.1 μ g/mL 及び 1360 μ g \cdot h/mL ^{a)}
呼吸器系	ラット/SD	経口/単回	雄性 8	50、150 及び 500mg/kg	作用なし
心血管系	hERG 発現 HEK293	<i>in vitro</i>	-	1、10 及び 20 μ M (0.42、4.19 及び 8.38 μ g/mL)	カリウム電流阻害率は、1、10 及び 20 μ M 適用時でそれぞれ、1.1、11.5 及び 16.1%
心血管系	カニクイザル	経口/単回	雄性 4	100、300 及び 1000mg/kg	作用なし 1000mg/kg 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ 20.1 μ g/mL 及び 259 μ g \cdot h/mL

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{0-24h} : 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

a) ラット 14 日間反復投与毒性試験における投与 1 日目の血漿中濃度。

ラットを用いた中枢神経系及び呼吸器系の検討における DTG のヒトへの安全域¹⁸⁾ は、本剤 50mg 1 日 1 回投与 (以下、「QD」) で 23.5 倍、本剤 50mg 1 日 2 回投与 (以下、「BID」) で 20.7 倍であった。また、カニクイザルを用いた心血管系の検討における DTG の安全域は、本剤 50mg QD で 5.4 倍、本剤 50mg BID で 4.8 倍であった。

<事前評価の概略>

(1) DTG の抗ウイルス活性について

機構は、DTG の抗ウイルス活性について、以下のように考える。

作用機序の検討より、DTG は INSTI である RAL と同様に用量依存的に宿主細胞への HIV-1 DNA の組み込みを減少させたこと、種々の実験室株及び臨床分離株を用いた感受性の検討より、HIV-1 及び HIV-2 に対する複製阻害活性を示したこと、HIV 以外のウイルスに対して特段の阻害活性を示さなかったことから、HIV に対する選択的 INSTI として抗ウイルス活性は期待できると考える。

¹⁶⁾ DTG の野性型 IN に対する $t_{1/2}$ は、71 時間 (V75I/E138K/G140S/Q148H/M154I 及び G118R の検討) 及び 25.7～38.5 時間 (R263K の検討) であった。

¹⁷⁾ ウサギ血小板 (凝集性)、ラット大動脈 (カリウム脱分極)、モルモット左心房 (心収縮性)、モルモット右心房 (心拍数)、ラット膀胱 (収縮性)、ラット横隔膜 (収縮性)、モルモット回腸 (カリウム脱分極)、モルモット気管、ラット精細管、ラット門脈 (カリウム脱分極)、モルモット回腸 (電気刺激) 及びラット食道 (セロトニン刺激収縮)

¹⁸⁾ 本剤 50mg QD 投与時の血漿中濃度は、海外第 II 相試験 (ING112276 試験) 及び海外第 III 相試験 (ING113086 試験) のデータにおける 1 日用量 50mg でのヒトの C_{max} の幾何平均である 3.7 μ g/mL が用いられ、本剤 50mg BID 投与時の血漿中濃度は、海外第 II 相試験 (ING112961 試験) 及び海外第 III 相試験 (ING111762 試験) のデータにおける 1 日用量 100mg (50mg BID) でのヒトの C_{max} の幾何平均である 4.2 μ g/mL が用いられた。

(2) INSTI 耐性ウイルスに対する DTG の活性について

事前評価依頼者は、INSTI 耐性ウイルスに対する DTG の活性について、以下のように説明している。

DTG は、「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、2）抗ウイルス活性、⑥ INSTI 耐性ウイルスに対する活性」における検討結果から、INSTI 耐性ウイルスに対しても活性は維持されており、適用前における IN 耐性変異プロファイルを確認することで、既存の INSTI に対して耐性を示す患者に対しても DTG の有効性は期待できると考える。

- RAL 耐性 HIV-1（60 株）及び HIV-2（6 株）を用いて DTG と RAL の感受性の比較を行ったところ、DTG は、これらのほとんどの変異株に対して活性を維持していたこと。
- RAL 耐性の臨床分離株（705 株）を用いて耐性度の検討を行ったところ、90%超の HIV-1 において耐性度 10 未満を示したこと。
- 野生型 IN 及び変異体 IN タンパク質と DNA 複合体を用いて DTG、RAL 及び EVG の結合性の検討を行ったところ、DTG は野生型 IN-DNA 複合体に対し、RAL 及び EVG よりも小さい解離速度定数であり、1～4 種の IN 耐性変異を導入したすべての IN-DNA 複合体に対しても、RAL 及び EVG と比較して耐性変異による影響は小さく、IN-DNA 複合体との結合性が維持されていたこと。

機構は、以下のように考える。

in vitro の検討より、RAL 耐性変異を有する HIV に対する DTG の耐性度は、RAL と比較して上昇していないこと、その機序は IN-DNA 複合体との結合性が RAL 又は EVG と比較して高いことによると考えられることは理解できると考える。ただし、INSTI 耐性ウイルスに感染している患者における本剤投与の適切性については、「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性に関する資料、＜事前評価の概略＞（1）有効性について及び（5）用法・用量について」の項で議論することとしたい。

（ii）薬物動態に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに対し、本薬又は ^{14}C 標識又は非標識の DTG を投与した際の薬物動態が検討された。本薬及び DTG を用いた試験における組織中放射能濃度の測定には、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）又は液体シンチレーションカウンタ（LSC）が用いられた。また、生体試料中の DTG 濃度の測定には、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS、定量下限 5.00～500ng/mL）が用いられた。

なお、本項では、本薬及び DTG の投与量及び濃度はすべて DTG 換算で示し、特に記載のない限り、本項における結果は平均値で示している。

（1）吸収（4.2.2.2、4.2.3.1、4.2.3.2、4.2.3.4.1、4.2.3.5.2、4.2.3.5.4）

ラット（雄性 3 例）、イヌ（雄性 2 例）及びサル（雄性 1～2 例）に本薬 1mg/kg を単回静脈内投与した際の全身クリアランスはそれぞれ 0.23、2.2 及び 2.1mL/min/kg、定常状態における分布容積は、それぞれ 0.10、0.35 及び 0.28L/kg であり、本薬 5mg/kg を空腹時単回経口投与した際のバイオアベイラビリティ

ティはそれぞれ 75.6、39.1 及び 87.0%であった。ラット（雄性 2 例）、イヌ（雌性 1 例）、サル（雌性 4 例）に本薬を単回経口投与（ラット 50～1000mg/kg、イヌ 30～500mg/kg、サル 50～500mg/kg 及び 1～50mg/kg）した際、用量比以下の暴露量（ C_{max} 及び AUC_{0-t} ）を示した。

マウス、ラット（幼若ラットも含む）、ウサギ及びサルに反復経口投与¹⁹⁾ したところ、蓄積性は認められず、顕著な性差も認められなかった。

(2) 分布 (4.2.2.3、4.2.2.5)

ラット（雄性 7 例/時点）に DTG の ^{14}C 標識体 50mg/kg を単回経口投与したとき、消化管以外では、肝臓や肺に放射能が多く分布したが、ほとんどの組織で血漿中よりも低い濃度であった。また、脳にも血液中濃度の 2%程度移行していた。投与後 28 日には、骨や色素沈着した皮膚にのみ分布していた。

妊娠 18 日目のラット（雌性 1 例/時点）に DTG の ^{14}C 標識体 50mg/kg を単回経口投与したときの組織/血液比は母動物と胎児で同程度であり、胎盤通過が認められた。また、胎児の骨髄中濃度は胎児血中濃度より高かった。

出産後 10 日目の授乳ラット（雌性 3 例/時点）に DTG の ^{14}C 標識体 50mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中の放射能濃度は投与 8 時間後に最高値（47300ng eq./g）を示し、乳汁/全血中濃度比は 2.3 と乳汁中への分泌も確認された。

DTG の ^{14}C 標識体（10 μ M）の *in vitro* 血清タンパク結合率は、ラット、イヌ、サル及びヒトにおいて 99.9、95.4、99.1 及び 99.3%であった。

マウス（雌雄各 10 例/時点）、ラット（雌雄各 3 例/時点）及びサル（雌雄各 3 例）に DTG の ^{14}C 標識体（マウス 100mg/kg、ラット 50mg/kg 及びサル 10mg/kg）を単回経口投与した際の血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.49～0.54、0.51～0.53 及び 0.64～0.73、肝臓/全血中濃度比はマウス及びラットでそれぞれ 0.34～0.46 及び 0.26～0.47 であり、経時的な変動は認められなかった。

P-糖タンパク質（以下、「P-gp」）及び breast cancer resistance protein（以下、「BCRP」）による DTG の ^{14}C 標識体 3 μ M の輸送が検討され、efflux 比²⁰⁾ はそれぞれ 3.8 及び 3.1 であり、本薬は P-gp 及び BCRP の基質と考えられた。

P-gp、BCRP、multi-drug resistance protein（以下「MRP」）2、organic anion transporting polypeptide（以下、「OATP」）1B1、OATP1B3、organic cation transporter（以下、「OCT」）1、OCT2 に対する本薬の *in vitro* 阻害作用について検討したところ、表 17 のとおりであり、OCT2 に対する阻害作用を示した。

¹⁹⁾ マウスに 10～1500mg/kg/日を 2 週間（雌雄 36 例）、10～1500mg/kg/日を 13 週間（雌雄 108 例）、7.5～500mg/kg/日を 104 週間（雌雄 90 例）、ラットに 50～500mg/kg/日を 2 週間（雌雄 8 例）、2～1000mg/kg/日を 4 週間（雌雄 8 例）、5～500mg/kg/日を 26 週間（雌雄 12 例）、2～50mg/kg/日を 104 週間（24 例）、妊娠ラットに 100～1000mg/kg/日を 12 日間（妊娠 6～17 日、雌 5 例）、幼若ラットに 5～1000mg/kg/日を 18 日間（出生後 4～21 日、雌雄 8 例）、2～300mg/kg/日を 28 日間（出生後 4～31 日、雌雄 24 例）、0.5～75mg/kg/日を 63 日間（出生後 4～66 日、雌雄 60 例）、ウサギに 30～1000mg/kg/日を 2 週間（雌性 3 例）、妊娠ウサギに 40～1000mg/kg/日を 13 日間（妊娠 6～18 日、雌性 5 例）、サルに 100～1000mg/kg/日を 2 週間（雌雄 6 例）、25～100mg/kg/日を 4 週間（雌雄 6 例）、3～50mg/kg/日を 38 週間（雌雄 4～6 例）それぞれ投与された。

²⁰⁾ efflux 比＝基底側から尖側（B→A）の輸送速度/尖側から基底側（A→B）の輸送速度

表 17 本薬の *in vitro* トランスポーター阻害

試験系		被輸送物質（濃度 μM ）	IC ₅₀ (μM)
細胞	発現タンパク		
MDCK II -hMDR1	P-gp	³ H-ジゴキシン (0.03)	>100
MDCK II -BCRP	BCRP	¹⁴ C-シメチジン (0.1)	IS ^{a)}
膜小胞	MRP2	³ H-17 β -エストラジオールグルクロン酸抱合体 (50)	—
膜小胞	MRP2 ^{b)}	³ H-17 β -エストラジオールグルクロン酸抱合体 (50)	—
CHO	OATP1B1	³ H-17 β -エストラジオールグルクロン酸抱合体 (0.02)	—
HEK MSR II	OATP1B3	³ H-17 β -エストラジオールグルクロン酸抱合体 (0.02)	—
HEK293	OCT1	¹⁴ C-メトホルミン (10)	>10
MDCK II	OCT2	¹⁴ C-メトホルミン (10)	1.93

a) 検討した本薬濃度が不十分であったため、IC₅₀は算出できなかったが、100 μM でシメチジンの輸送が50%阻害された。

b) MRP2 に対して、DTG の主代謝物である M3（グルクロン酸抱合体）の阻害作用が検討された。

(3) 代謝 (4.2.2.4)

in vivo 代謝試験結果に基づく、DTG の推定代謝経路は、図 1 のとおりであり、主要代謝経路は M3（グルクロン酸抱合体）を生成する DTG のグルクロン酸抱合である。なお、代謝プロファイルに性差は認められなかった。

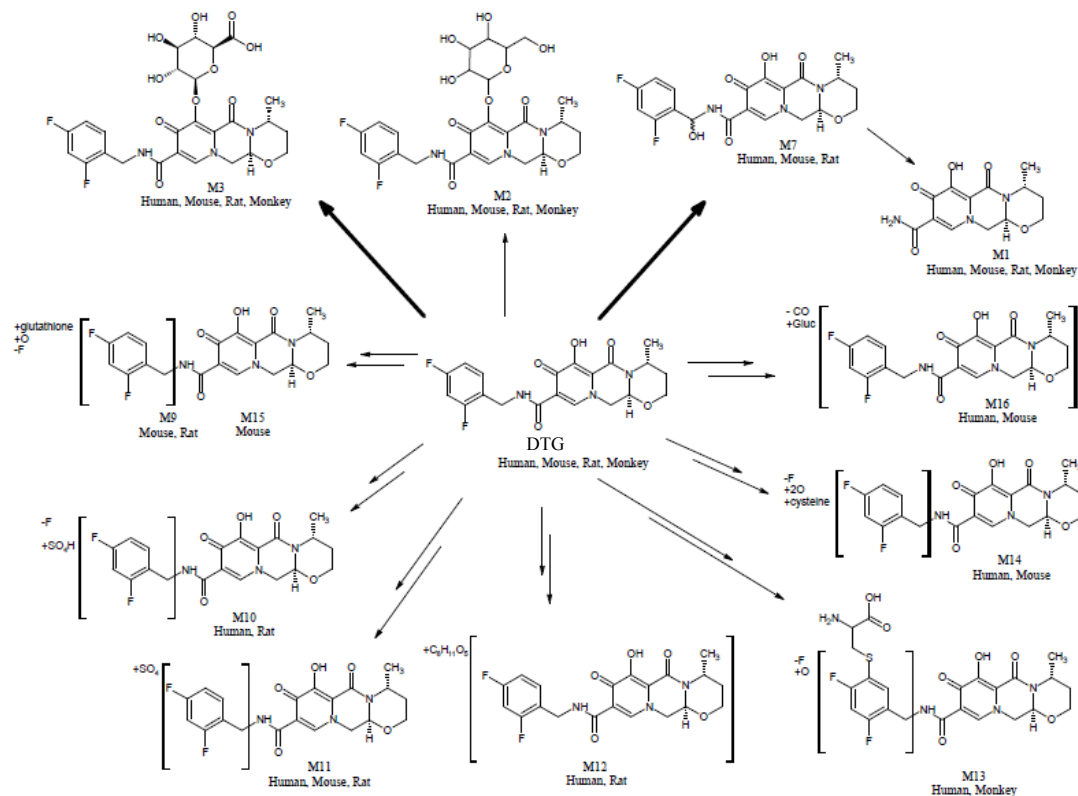


図 1 DTG の推定代謝経路

ヒト肝ミクロソームを用い、チトクローム P450（以下、「CYP450」）薬物代謝酵素アイソザイム（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）存在下での本薬の代謝が検討され、CYP3A4 存在下で本薬は M7（酸化体）及び M1（N-脱アルキル体）に代謝され、CYP3A4 選択的阻害剤である Azamulin により阻害された。その他の CYP450 存在下では代謝されなかったことから、本薬の代謝に関与する主要な CYP450 は、CYP3A4 と考えられる。

ヒト又はラット pregnane X receptor（以下、「PXR」）を発現させた HepG2 細胞において、PXR 活性

化剤²¹⁾と比較した本薬の誘導倍率より、ヒトでは PXR 標的遺伝子を誘導する可能性が考えられたが、ヒト肝細胞を用い、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の発現に及ぼす影響を検討したところ、本薬存在下で 48 時間後においても mRNA 濃度に顕著な変化は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用い、UGT 酵素群 (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7 及び UGT2B15) 存在下での本薬の代謝を検討したところ、UGT1A1 存在下で本薬の 31% が M3 に代謝され、UGT1A1 阻害薬であるアタザナビルによって、本薬のグルクロン酸抱合は阻害された。また、UGT1A3 及び UGT1A9 も本薬のグルクロン酸抱合に関与しており、それぞれ 2.7 及び 5.5% が M3 に代謝された。その他の UGT 酵素群では、本薬のグルクロン酸抱合体は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用い、CYP450 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4)、UGT1A1 及び UGT2B7 に対する本薬の阻害作用について検討したところ、本薬は CYP3A4 を阻害し ($IC_{50}>54\mu M$)、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び UGT1A1 に対する阻害作用は確認されたものの IC_{50} は算出できず ($IC_{50}>100\mu M$)、その他の酵素については阻害されなかった。

(4) 排泄 (4.2.2.5)

マウス (雌雄各 4 例)、ラット (雌雄各 3 例) 及びサル (雌雄各 3 例) に DTG の ¹⁴C 標識体 (マウス 100mg/kg、ラット 50mg/kg 及びサル 10mg/kg) を経口投与したときの尿中放射能排泄率はそれぞれ 1.2~2.0%、2.5~3.9% 及び 4.4~7.2%、糞中放射能排泄率はそれぞれ 86.3~94.1%、86.2~92.6 及び 66.9~77.5% であり、主要排泄経路は糞中排泄であった。

<事前評価の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないものと判断した。

(iii) 毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験 (幼若動物を用いた試験を含む)、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (免疫毒性試験及び不純物の遺伝毒性試験) が実施された。なお、本項では、本薬及び DTG の投与量及び濃度はすべて DTG 換算で示す。

(1) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2)

ラット及びサルの 14 日間反復投与試験より本薬の急性毒性が評価されているため、単回投与毒性試験は実施されていない。最大耐量はラットで 500mg/kg/日 及びサルで 300mg/kg/日 と判断されている²²⁾。

本薬投与により認められた消化管への毒性は、全身毒性によるものではなく、本薬の消化管局所での刺激性に起因したものと考えられており、この毒性による体重減少や瀕死/死亡は、消化管の不耐性による深刻な脱水症状から誘発されたものと考えられている。

²¹⁾ PXR 活性化剤として、ラットではプレグネロン 16 α -カルボニトリル、ヒトではリファンピシンがそれぞれ用いられた。

²²⁾ ビーグル犬に本薬を単回投与した予備試験 (4.2.3.1 RD2009/00963) では、100mg/kg が最大耐量であったため、非げっ歯類動物としてイヌを選択することは適切ではないと判断された。

長期反復投与試験で認められた肝臓及び腎臓への影響も、消化管毒性による瀕死の状態に起因したものと考えられている。

本薬の無毒性量は、ラット及びサルで 50 及び 15mg/kg/日であり、その時の暴露量²³⁾ は、本剤 50mg QD 又は 50mg BID をヒトに反復投与した際の暴露量²⁴⁾ と比較すると、ラットで 14.3 倍又は 10.2 倍、及びサルで 0.72 倍又は 0.52 倍とされている。しかしながら、本薬の毒性量は消化管局所の刺激性に起因すると考えられる毒性から判断されていることから、体重あたりの投与量で比較することが適切と考えられており、ラット及びサルの無毒性量をヒトに本剤 50mg QD 又は 50mg BID を投与した場合と比較すると、体重あたりの投与量²⁵⁾ としてはラットで 50 倍又は 25 倍、及びサルで 15 倍又は 7.5 倍とされている。

1) マウス 13 週間経口投与毒性試験 (RD2009/00028)

CD-1 マウス（雌雄各 10 例/群）において、本薬 0（溶媒）、10、50、500 及び 1500mg/kg/日が 13 週間反復経口投与された。被験薬に関連した死亡例は認められなかった。1500mg/kg/日群において腺胃粘膜頸部粘液細胞の軽微又は軽度な増加が、好酸球及びリンパ球の粘膜下への浸潤を伴って認められた。また、雄で血中アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン量の軽微な増加、雌でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及び血中カリウム値の軽度な増加が認められた。以上の所見は、いずれも毒性とは判断されていないことから、無毒性量は 1500mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 14 日間経口投与毒性試験 (RD2007/01140)

SD ラット（雌雄各 10 例/群）に、本薬 0（溶媒）、50、150 及び 500mg/kg/日が 14 日間反復経口投与された。死亡例は認められなかった。50mg/kg/日群の雌及び 500mg/kg/日群では尿比重値の増加が認められたが、腎臓に病理組織学的変化は認められなかったことから、毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。500mg/kg/日群において、腺胃粘膜頸部粘液細胞の軽度な増加、好酸球の粘膜下への浸潤及び局所性浮腫が認められた。これら胃粘膜における所見は、軽度な所見であり、臨床徴候や肉眼的所見を伴わず、動物の一般状態に影響を及ぼしていないことから、毒性学的に意義はないと考えられた。以上より、無毒性量は 500mg/kg/日と判断されている。

3) ラット 4 週間経口投与毒性試験 (RD2008/01628)

SD ラット（雌雄各 10 例/群）において、本薬 0（溶媒）、2、10、100 及び 1000mg/kg/日が 4 週間反復経口投与された。死亡例は認められなかった。100mg/kg/日以上群において、腺胃粘膜頸部粘液細胞の増加が、球状白血球浸潤、浮腫、粘膜下への好酸球浸潤及び境界縁の浮腫や混合性細胞浸潤を伴って認められ、1000mg/kg/日群では、胃粘膜固有層において出血が認められた。これら消化管における所見は、胃粘膜固有層における出血は毒性と判断されたが、その他の所見は、被験薬の刺激性に起因するものと考えられ、毒性とは判断されていない。また、すべての所見は、回復性が認められた。以上より、無毒性量は 100mg/kg/日と判断されている。

²³⁾ ラット及びサルにおいて、AUC_{0-24h} はそれぞれ雄 607 及び雌 922（平均 764.5）並びに雄 36.7 及び雌 40.9（平均 38.8） $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 。

²⁴⁾ ING112276 及び ING113086 試験（50mg QD）の併合解析より、AUC_{0-24h}：53.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、ING111762 及び ING112961 試験（50mg BID）の併合解析より、AUC_{0-24h}：75.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ と算出。

²⁵⁾ ヒト体重を 50kg として換算。

4) ラット 26 週間経口投与毒性試験 (RD2009/00410)

SD ラット（雌雄各 22 又は 28 例/群）において、本薬 0（溶媒）、5、50 及び 500mg/kg/日が 26 週間（一部の動物では 17 週間）反復経口投与された。死亡例は認められなかった。500mg/kg/日群の雄 2/22 例で腺胃粘膜における出血が認められたが、投与終了 4 週間後には回復した。500mg/kg/日群では、一部の動物で胃の肉眼的病変が認められた。5mg/kg/日以上群では、前胃境界縁粘膜の軽微な肥厚、腺胃粘膜下への好酸球浸潤、又は球状白血球及び頸部粘液細胞の腺胃粘膜における増加が認められたが、これらの所見は回復性を伴った軽微なものと考えられたことから、毒性学的に意義はないと考えられた。以上より、無毒性量は 50mg/kg/日と判断されている。

5) サル 14 日間経口投与毒性試験 (RD2007/01142)

カニクイザル（雌雄各 3 例/群）において、本薬 0、100、300 及び 1000mg/kg/日が 14 日間反復経口投与された。1000mg/kg/日群の雌 1 例が投与 13 日目に死亡した。この動物は、2 日目より嘔吐、5 日目より下痢及び活動低下が認められ、死亡直前には体表温度の低下、フィブリノゲン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及び尿素窒素値の増加、血中 Na 及び Cl の減少が認められており、嘔吐、下痢及び結腸の潰瘍等の消化管への影響が死因と考えられている。300mg/kg/日以上群で体重及び体重増加量の持続的な減少、摂餌量の減少、嘔吐、下痢及び活動低下（1000mg/kg/日群）が認められた。血液学的検査では、300mg/kg/日以上群で網状赤血球数の減少、1000mg/kg/日群で血小板数減少及びフィブリノゲン増加が認められ、網状赤血球比の減少（雄）、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長（雄）及び赤血球数の減少（雌）が認められた。血液生化学的検査では、300mg/kg/日以上群の雄及び 1000mg/kg/日の雌で ALT の増加、1000mg/kg/日群で AST、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GTP」）（雄）、総ビリルビン、中性脂肪（雄）、尿素窒素及びクレアチニンの増加、Na、Cl 及びアルブミン/グロブリン比及び総コレステロール値（雌）の減少が認められた。尿検査においては、1000mg/kg/日群で尿量、Na、K（雌）及び Cl 排泄の減少が認められた。肉眼的所見では、300mg/kg/日以上群で、胃及び結腸の赤色斑、胸腺の小型化及び重量低下、腸間膜リンパ節の茶褐色化並びに腹腔内リンパ節の大型化が認められ、1000mg/kg/日群では食道の白色隆起、回腸の赤色斑、肝臓及び副腎重量の増加も認められた。病理組織学的検査においては、300mg/kg/日以上群で、盲腸・結腸・直腸における粘膜上皮の萎縮及び粘膜陰窩からの細胞片、結腸粘膜における出血、脾臓及び耳下腺における腺房細胞の萎縮、副腎束状帯細胞における脂肪滴の減少、胸腺皮質の萎縮及び腸間膜リンパ節の傍皮質におけるリンパ球の減少が認められた。1000mg/kg/日群では、顎下リンパ節におけるリンパ球の減少、腎尿細管の拡張、膠様骨髄及び脾臓白髄の萎縮が認められ、雄では肝臓の肥大、単細胞壊死、肝小葉細胞の空胞化、副腎束状帯の肥大、胃粘膜における粘膜上皮萎縮及び出血も認められた。また、1000mg/kg/日群の雄 1/3 例において、骨髄有核細胞数の減少が認められた。以上より、無毒性量は 100mg/kg/日と判断されている。

6) サル 4 週間経口投与毒性試験 (RD2008/00107)

カニクイザル（雌雄各 3 又は 5 例/群）において、本薬 0、25、50 及び 100mg/kg/日が 4 週間反復経口投与された。死亡例は認められなかった。嘔吐及び下痢の臨床徴候が投与初日から認められ、

100mg/kg/日群では、体重及び体重増加量の持続的な減少及びうずくまりが認められた。100mg/kg/日群の雌では、網状赤血球数、赤血球数、血小板数の減少が、雄では網状赤血球数の減少、好中球数及びその比並びにフィブリノゲンの増加が認められた。血液生化学的検査においては、100mg/kg/日の群で尿素窒素値、中性脂肪、Ca、K、総タンパク量及び総ビリルビン量（雌）の増加、Na 及び Cl の減少（雄）が認められ、尿検査においては、100mg/kg/日の群で Cl 排泄の減少が認められた。病理組織学的検査においては、100mg/kg/日の群で、盲腸・結腸・直腸の粘膜固有層へ炎症細胞の軽微な浸潤、粘膜陰窩からの細胞片（雄）、及び胸腺、脾臓の腺房細胞、並びに盲腸・結腸の粘膜上皮の萎縮（雌）が認められた。これら萎縮に関する所見は、個体の体重減少を伴っていたことから、栄養不良に起因するものと考えられている。以上より、無毒性量は 50mg/kg/日と判断されている。

7) サル 38 週間経口投与毒性試験 (RD2009/00036)

カニクイザル（雌雄各 7 又は 9 例/群）において、本薬 0、3、10、15 及び 50²⁶⁾ mg/kg/日が 38 週間（一部の動物では 17 週間）反復経口投与された。50mg/kg/日群の雄 2/9 例がそれぞれ投与 55 日目に切迫屠殺又は 59 日目に死亡したが、下痢・軟便、摂餌量の減少、体重減少、低体温、緩徐呼吸、副腎の腫脹及び重量増加、胸腺矮小等が認められており、病理組織学的検査では、盲腸・結腸の粘膜固有層における単核細胞の浸潤並びに出血、食道・舌の上皮組織への炎症性細胞浸潤等も認められた。生存例の 50mg/kg/日群（投与 69 日目まで）では、単球数及び好中球の増加（雄）及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長（雌）が認められ、血液生化学的検査においては、グルコース及び Cl の減少、無機リンの増加（雄）及び中性脂肪の増加（雌）が認められた。30mg/kg/日へ減量後も一過性の下痢や軟便が観察され、投与直後には流涎が認められたが、摂餌量や体重の減少は認められなかった。剖検時の所見では、50/30mg/kg/日群の雌 1/9 例の胃において、胃体の赤い病巣及び陥凹病巣、粘膜固有層における多巣性単核細胞浸潤及び軽度な出血、軽微な多巣性びらん及び多巣性上皮細胞再生が認められた。4 週間の回復期後においても、50/30mg/kg/日群の雌 1/9 例に、粘膜固有層における多巣性単核細胞浸潤及び軽微な出血並びに多巣性上皮細胞再生が胃に認められたが、重症度は軽減されており、活動性びらんは認められなかったため、回復傾向にあると考えられている。15mg/kg/日群の雄 1/7 例において、下痢・軟便が認められ、一過性に摂餌量の減少も観察されたが、投与期間後半には回復しており、体重変化も認められなかったことから、無毒性量は 15mg/kg/日と判断されている。

(2) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3)

本薬について、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、マウスリンフォーマ TK 試験及び *in vivo* ラット骨髓小核試験（WD2007/00514、WD2007/00515 及び WD2007/00513）が実施され、いずれの試験も陰性であった。

(3) がん原性試験 (4.2.3.4.1)

1) マウス 2 年間経口投与がん原性試験 (2012N152419)

CD-1 マウス（雌雄各 65 例/群）において、本薬 0（水、溶媒）、7.5、25 及び 500mg/kg/日が 24 カ月間反復経口投与された。生存率、臨床徴候、体重、摂餌量及び血液学的検査に被験薬の影響は認め

²⁶⁾ 50mg/kg/日投与により 2 例の死亡が認められたことから、投与 70 日目より 30mg/kg/日に減量することとされた。

られず、腫瘍性病変並びに非腫瘍性病変の発生率も対照群と比較して差異は認められなかったことから、マウスにおいて本薬の発がん性はないものと判断されている。

2) ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (2012N152418)

SD ラット（雌雄各 65 例/群）において、本薬 0（水、溶媒）、2、10 及び 50mg/kg/日が 24 カ月間反復経口投与される計画であったが、対照群（水）の雌の生存例が 20/65 例になったため、雌では 95 週で試験を終了した。生存率、体重、摂餌量、眼検査値、血液学的検査値、臨床化学検査値及び尿検査値に変化は認められず、腫瘍性病変及び非腫瘍性病変の発生率も対照群と比較して差異は認められなかったことから、ラットにおいて本薬の発がん性はないものと判断されている。

(4) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1～4.2.3.5.4)

本薬について、雌雄ラットにおける受胎能に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに幼若動物を用いた毒性に関する試験が実施された。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1 XD2009/00368)

SD ラット（雌雄各 20 例/群）において、本薬 0（溶媒）、100、300 及び 1000mg/kg/日が雄では交配 4 週間前から 63～66 日間、雌では交配 2 週間前から妊娠 7 日まで反復経口投与され、受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかったことから、無毒性量は 1000mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラット胚・胎児に関する試験 (4.2.3.5.2 RD2008/01761 及び XD2009/00367)

妊娠 SD ラット（20 例/群）において、本薬 0（溶媒）、100、300 及び 1000mg/kg/日が妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与された。母動物における臨床徴候、体重、摂餌量、妊娠の維持及び肉眼的所見に被験薬による影響は認められず、胎児においても性比、体重の異常、内臓及び骨格異常を含め催奇形性は認められなかった。以上より、母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は 1000mg/kg/日と判断され、その暴露量は、本剤 50mg QD 又は 50mg BID をヒトに反復投与した際の暴露量²⁴⁾の 37.9 倍又は 27.1 倍であった。

② ウサギ胚・胎児に関する試験 (4.2.3.5.2 RD2009/00186 及び XD2009/0366)

妊娠 Japanese White ウサギ（18～20 例/群）において、本薬 0（溶媒）、40、200 及び 1000mg/kg/日が妊娠 6 日から 18 日まで反復経口投与された。1000mg/kg/日の群の母動物において、体重増加量の抑制、摂餌量の減少、それに伴う排便/排尿の減少又は停止が認められたが、肉眼的病変は認められなかった。胎児においては、母動物の用量群によらず、生存率、外表、内臓及び骨格異常を含め催奇形性は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 200mg/kg/日と判断され、その時の母動物における暴露量は、本剤 50mg QD 又は 50mg BID をヒトに反復投与した際の暴露量²⁴⁾の 0.27 倍又は 0.19 倍であった。母動物の生殖機能及び胎児に対する無毒性量は 1000mg/kg/日と判断され、その時の母動物における暴露量は、ヒトに本剤 50mg QD 又は 50mg

BID を反復投与した際の暴露量²⁴⁾ の 0.56 倍又は 0.40 倍であった。

3) 出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3 2011N121663)

妊娠 SD ラット (22 例/群) において、本薬 0 (溶媒)、5、50 及び 1000mg/kg/日を妊娠 6 日から授乳 20 日まで反復経口投与した結果、1000mg/kg/日群の母動物において、授乳期間の早期に体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が認められた。1000mg/kg/日群の F1 世代では、体重の低値が授乳期から幼若期まで認められたが、その他の用量群では被験薬に関連した影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性並びに新生児の発達に対する無毒性量は 50mg/kg/日と判断されており、母体の生殖機能 (妊娠の維持、分娩、授乳等) に対する無毒性量は 1000mg/kg/日と判断されている。

4) 幼若動物を用いた試験 (4.2.3.5.4 CD2010/00023)

幼若 SD ラット (雌雄各 10 例/群) において、本薬 0 (溶媒)、0.5、2 及び 75mg/kg/日が生後 4 日から 66 日まで反復経口投与された。75mg/kg/日群の雄 2/10 例が死亡し、これら死亡例では、臨床徴候や投与手技による外科的損傷は認められなかったものの、十分な体重増加の欠如が認められ、被験薬に関連した死亡と考えられている。75mg/kg/日群において、被験薬による体重増加量の減少が授乳期間中に認められ、雌では離乳後にもその影響が持続した。しかしながら、雌における低体重は骨格の成長遅延によるものではなく、摂餌量も正常であったため、成長発達に対する毒性ではなく、被験薬の一般毒性に起因するものと考えられている。病理組織学的検査において、0.5mg/kg/日以上及び 75mg/kg/日群の雌に鼻腔内の嗅粘膜上皮及び呼吸粘膜上皮の変性/再生が認められたが、被験物質による直接的な影響とは考えられていない。すべての投与群において、身体的徴候、性成熟、血液学的検査値、尿検査値、臨床化学検査値、肉眼的所見、臓器重量及び精子形成に被験薬による影響は認められなかった。また、Keyhole Limpet Hemocyanin (以下、「KLH」) に対する T 細胞依存性抗体応答、末梢血におけるリンパ球サブセット (CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞並びに B 細胞) 及び CD4 陽性又は CD8 陽性 T 細胞受容体 Vβ 領域の利用に影響は認められなかった。以上より、幼若動物における無毒性量は 2mg/kg/日と判断されている。

(5) 局所刺激性試験 (4.2.3.6)

本薬について、皮膚刺激性、眼刺激性及び皮膚感作性を検討する試験が実施された。本薬は紫外可視領域 (290-700nm) に吸収スペクトルを有するが、臨床及び非臨床試験において、懸念される所見が皮膚・眼部に認められておらず、光毒性のリスクは極めて低いものと考えられたことから、光毒性試験は実施されていない。

1) ヒト再構築皮膚モデルを用いた刺激性試験 (ED2010/00004)

DTG (25mg/site) を 4 又は 24 時間処理することにより皮膚刺激性が評価され、刺激性なしと判断されている。

2) ウサギにおける皮膚刺激性試験 (参考 RD2010/00201)

雄性 Japanese White ウサギを用い、Draize 法による本薬 (0.5g/site) の皮膚刺激性試験が実施され、

処理後 46 時間に軽微な紅斑が認められたことから、本薬の皮膚刺激性は軽度と判断されている。"

"

3) ヒト再構築角膜モデルを用いた刺激性試験 (ED2010/00005)

F VI (52o i lkg) を 32 又は 82 分間処理することにより角膜刺激性が評価され、強い刺激性物質ではないと判断されている。"

"

4) ウサギにおける眼刺激性試験 (参考 RD2010/00202)

雄性 lcrpgug'Y j kg ウサギを用い、F tck g 法による本薬 (2Bi lg{g) の眼刺激性試験が実施され、処理後 46 時間に軽微な紅斑が認められたことから、本薬は弱い刺激性を持つと判断されている。"

"

5) マウスにおける局所リンパ節試験 (ED2009/00019 及び 2010N109153)

雌性 EDC E c マウスを用いた皮膚感作性が検討され、耳介への本薬又は F VI 塗布 (2 及び 47') により紅斑は認められず、耳介リンパ節におけるリンパ球の増殖は認められなかったことから、皮膚感作性はないものと判断されている。"

(6) その他の毒性試験

1) ラットにおける 1 カ月間経口投与 T 細胞依存性抗体産生試験 (4.2.3.7.2 RD2009/00751)

UF ラット (雌雄各 32 例群) において、本薬 2 (溶媒)、32、322 及び 3222o i lni 1日 を 3 カ月間反復経口投与並びに投与開始 47 日目に MNJ を静脈内投与し、投与開始 53 日目の血清中抗 MNJ イムノグロブリン I (以下、「KI」) 抗体を測定することにより、V 細胞依存性の抗体産生能が検討された。3222o i lni 1日 群の雄において、脾臓重量の増加・腫脹が認められたが、組織学的所見を伴っていなかったことから、毒性学的に意義のある所見とは考えられていない。すべての群において、抗 MNJ " KI 抗体価に相違は認められず、本薬は V 細胞依存性の抗体産生能に影響を及ぼさないと判断されている。"

"

2) 不純物の毒性試験 (3.2.S.4.5、4.2.3.7.6 2012N153013、WD2010/00483、2012N105217 及び 2012N150346)

本薬における中間体及び潜在的な不純物 i un223, ⁴⁹⁾、i un224,、i un225,、i un226, 及び i un227, については、細菌を用いた復帰突然変異試験 (Co gu 試験) で陽性であったため、遺伝毒性の懸念があることから、毒性学的懸念の閾値 (VVE) の概念に基づき 307 i 1日 を超えない値 (本薬 3 日最大投与量の 37rro 未満) に規格管理されている。"

"

<事前評価の概略>

(1) 消化管における毒性所見について

機構は、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、消化管における毒性所見が認められているが、動物種により発現部位が異なっている理由を説明するとともに、本薬をヒトに長期投与した場合に特徴的な消化管有害事象が発現する可能性がないか、事前評価依頼者に説明を求めた。"

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。"

⁴⁹⁾ "マウスリンフォーマ VM試験においても陽性"

本薬の投与によりラット及びサル of いずれにおいても消化管毒性が認められたが、サルでは重度の下痢が認められたことから、サルにおける投与量は、ラットの耐量よりも低い用量が設定された。ラットで胃の毒性所見が多く認められた要因として、強制経口投与における本薬の濃度は、ラット 4 及び 26 週間投与毒性試験では最大 100mg/mL であったのに対し、サル 4 及び 38 週間投与毒性試験では最大 10mg/mL であったことから、ラットに対し本薬を高濃度で投与したことによるものと考えられた。また、ラットと比較して、サル下部消化管に病変の発現頻度が高くなった要因として、下痢の発現をラットとサルで比較した文献は認められなかったものの、毒性試験実施施設における過去 3 年間に実施した 28 日間反復投与毒性試験の対照群において、霊長類では 15% 程度に軟便、水様便又は湿潤な便による汚れが認められたのに対し、ラットでは当該所見は認められておらず、薬剤の影響のない状態ではラットよりサルにおいて高頻度の下痢が認められる傾向にあると考えられることから、サルはラットと比較して下部消化管における感受性が高いことによるものと考えられた。なお、ヒトでの消化管関連の有害事象発現頻度について、海外臨床試験では、ART 未治療患者²⁸⁾では上部及び下部消化管有害事象²⁹⁾は同程度 [166/980 例 (17%) 及び 148/980 例 (15%)] であり、ART 治療経験のある患者³⁰⁾では下部消化管の有害事象 [110/564 例 (20%)] が上部消化管有害事象 [50/564 例 (9%)] より高頻度に認められたものの、本剤を含む併用療法における消化管の有害事象の発現頻度は、EFV 又は RAL を含む併用療法と同程度 [ART 未治療患者における上部及び下部消化管有害事象 14~15% 及び 13~20% 並びに ART 治療経験のある患者における上部及び下部消化管有害事象 8% 及び 18%] であったことから、本薬の臨床使用において、消化管に関する安全性に特段の懸念はないと考える（「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜事前評価の概略＞ (2) 安全性について、1) 安全性の概要について、① 消化器症状について」の項参照）。

機構は、以上の事前評価依頼者の説明を了承した。

(2) 光毒性について

機構は、本薬の光毒性について説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。

海外臨床試験³¹⁾における 1571 例の安全性解析対象集団のうち（暴露期間の中央値及び範囲：340 日 [1~943 日]）、2 例で光線過敏性反応が認められたが、1 例では本剤との因果関係は否定されていること、両被験者とも本剤が継続投与され、発現までの期間がそれぞれ 688 日及び 107 日と長期間服用していることを踏まえると、DTG の光毒性ポテンシャルは極めて低いと考える。また、海外臨床試験³¹⁾における本剤との因果関係を否定できない眼の有害事象は 8/1571 例に認められ、認められた事象は霧視及び眼乾燥等であり、光毒性によるブドウ膜の損傷を示唆する事象は認められなかった。以上より、本薬は光毒性を示さないと考える。

機構は、事前評価依頼者の説明を了承した。

²⁸⁾ ING112276 試験、ING113086 試験及び ING114467 試験

²⁹⁾ 悪心及び下痢をそれぞれの代表的な有害事象として想定

³⁰⁾ ING112961 試験、ING112574 試験及び ING111762 試験

³¹⁾ ING112276、ING113086、ING114467、ING111762、ING112961 及び ING112574 試験

4. 臨床に関する資料

本項では、本剤の投与量はすべて DTG 換算で示す。なお、ヒト生体試料を用いた試験については、「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞」において記述した。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は幾何平均で示している。

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

生物薬剤学試験として、外国人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）試験 3 試験、相対的 BA と食事の影響を検討した試験 2 試験、食事の影響試験 1 試験の成績が提出された。本項においては、相対的 BA 及び食事の影響を検討した主要な試験について記載する。

ヒトでの DTG 濃度測定には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (HPLC-MS/MS 法)³²⁾ が用いられた。

(1) 相対的 BA 及び食事の影響

1) 経口懸濁液と錠剤での検討 (5.3.3.1 : ING111322 試験＜2008 年 2 月～2008 年 6 月＞)

外国人健康成人男女（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本薬の経口懸濁剤 20mg を空腹時³³⁾ 単回経口投与、及び本薬の錠剤（10mg/錠）20mg を空腹時又は標準食（30%脂肪/669kcal）摂取後に単回経口投与した際の相対的 BA の検討を目的として三期交叉比較試験³⁴⁾ が実施された。

空腹時投与において、経口懸濁剤投与時及び錠剤投与時の血漿中 DTG 濃度の 0 から無限大時間までの AUC（以下、「AUC_{0-∞}」）はそれぞれ 33.5 及び 23.5µg・h/mL、C_{max} はそれぞれ 2.24 及び 1.30µg/mL であり、経口懸濁剤投与時に対する錠剤投与時の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、AUC_{0-∞} で 0.70 [0.64, 0.76]、C_{max} で 0.58 [0.53, 0.64] であった。また、錠剤の空腹時投与及び標準食摂取後投与の血漿中 DTG 濃度の AUC_{0-∞} はそれぞれ 23.5 及び 26.0µg・h/mL、C_{max} はそれぞれ 1.30 及び 1.44µg/mL であり、錠剤の空腹時投与に対する標準食摂取後投与の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、AUC_{0-∞} で 1.11 [1.02, 1.21]、C_{max} で 1.11 [1.01, 1.22] であった。

2) 第Ⅱ相又は第Ⅲ相臨床試験で用いた錠剤での検討 (5.3.1.2 : ING113674 試験＜2010 年 4 月～2010 年 7 月＞)

外国人健康成人男女 22 例（薬物動態評価例数 : PartA 22 例、PartB³⁵⁾ 18 例）を対象に、PartA では本薬の 3 種類の組成の異なる錠剤（AW、AX、AP、それぞれ 25mg/錠）において、AW 又は AX と第Ⅱ相臨床試験で用いた AP との相対的 BA の検討を目的として、PartB では AW を用いた食事の内容

³²⁾ 定量下限は、ING113097、ING113125 及び ING116070 試験で 1ng/mL、ING111207、ING111322、ING111405、ING111521、ING111602、ING111603、ING111604、ING111853、ING111854、ING111856、ING112276、ING112934、ING112941、ING112961 試験で 5ng/mL、ING111762、ING111855、ING112574、ING113068、ING113086、ING113096、ING113097、ING113099、ING113125、ING113674、ING114005、ING114556、ING114581、ING114819、ING115381、ING115696、ING115697、ING115698、ING116070、LAI116181 試験で 20ng/mL であった。

³³⁾ 被験者は投与 10 時間前から食事を控えることと設定された。

³⁴⁾ 各投与観察期間の間には 5 日間以上のウォッシュアウト期間が設定された。

³⁵⁾ PartA を完了した被験者が登録された。

の影響の検討を目的として、それぞれ三期交叉比較試験³⁴⁾が実施された。

PartA では3種類の錠剤が空腹時にそれぞれ50mg 単回経口投与され、AP、AW 及び AX の血漿中 DTG 濃度の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 53.2、50.6 及び 53.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 C_{\max} はそれぞれ 2.67、2.64 及び 2.77 $\mu\text{g/mL}$ であり、AW に対する AP の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、 $AUC_{0-\infty}$ で 0.96 [0.87, 1.05]、 C_{\max} で 1.00 [0.91, 1.10]、AX に対する AP の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、 $AUC_{0-\infty}$ で 1.02 [0.92, 1.12]、 C_{\max} で 1.05 [0.95, 1.15] であった。PartB では、空腹時、低脂肪食 (7%脂肪/300kcal)、中脂肪食 (30%脂肪/600kcal) 又は高脂肪食 (53%脂肪/870kcal) 摂取後に本剤 (AW、25mg/錠) 50mg が単回経口投与された。空腹時投与、低脂肪食、中脂肪食及び高脂肪食摂取後の血漿中 DTG 濃度の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 50.3、66.7、71.0 及び 83.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 C_{\max} はそれぞれ 2.65、3.88、4.03 及び 4.44 $\mu\text{g/mL}$ であり、空腹時投与に対する低脂肪食、中脂肪食及び高脂肪食摂取後の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、 $AUC_{0-\infty}$ でそれぞれ 1.33 [1.21, 1.45]、1.41 [1.29, 1.55] 及び 1.66 [1.52, 1.82]、 C_{\max} でそれぞれ 1.46 [1.34, 1.60]、1.52 [1.39, 1.66] 及び 1.67 [1.53, 1.83] であった。また、最高血漿中濃度到達時間 [t_{\max} (中央値)] はそれぞれ 3、4 及び 5 時間であった。

(2) 食事の影響試験 (5.3.3.4 : ING112941 試験<2009 年 7 月~2009 年 9 月>)

外国人健康成人男女 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本薬の錠剤 (AP、25mg/錠) を空腹時及び高脂肪食 (53%脂肪/869kcal) 摂取後に 50mg 単回経口投与した際の食事の影響を検討することを目的に三期交叉比較試験³⁶⁾が実施された。その結果、空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与の血漿中 DTG 濃度の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 34.7 及び 67.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 C_{\max} はそれぞれ 1.84 及び 3.39 $\mu\text{g/mL}$ であり、空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、 $AUC_{0-\infty}$ で 1.94 [1.63, 2.30]、 C_{\max} で 1.84 [1.55, 2.19] であった。

<事前評価の概略>

(1) 食事の影響について

機構は、本剤の用法・用量は食事の有無によらず投与可能とされているが、空腹時投与と比較して食後投与により血漿中本薬濃度の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{\max} が高値を示していることから、本剤の用法・用量に服薬時期を規定する必要はないか、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。

本薬の生理的 pH の範囲 (1.2、5.0 及び 6.5) における溶解度はそれぞれ 0.021、0.170 及び 0.239mg/mL であり、錠剤の溶出率³⁷⁾ は 15 又は 20 分で 5~80%と 85%以下であったことから、本薬は難溶性であり消化管での溶出が遅いと判断され、本剤の BA に食事の有無が影響を及ぼす可能性はあると考えられた。しかしながら、ING113674 試験において高脂肪食 (53%脂肪/870kcal) 摂取後の C_{\max} 及び AUC の増加は空腹時の最大約 1.7 倍であったこと、海外後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験³⁸⁾ では、ING113674 試

³⁶⁾ 各投与観察期間の間には5日間以上のウォッシュアウト期間が設定された。また、本試験ではオメプラゾールとの薬物相互作用についても検討された (「(5) 薬物相互作用の検討」の項参照)。

³⁷⁾ pH1.2、4.5 及び 6.8 における試験液及びパドル速度は、それぞれ、900mL 0.1M HCl (0.25% w/v SDS) 及び 100rpm、900mL USP 酢酸塩緩衝液及び 50rpm 並びに 900mL 0.01M リン酸塩緩衝液 (0.25% w/v SDS) 及び 50rpm とされた。

³⁸⁾ ING114467 試験では、対照薬の Atripla [EFV/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (以下、「TDF」) /エムトリシタビン (以下、「FTC」)] が就寝前の空腹時投与と設定されており、二重盲検比較試験として実施することを踏まえ、全ての被験薬に対して本投与方法が設定された。それ以外の試験では、本剤及び対照薬の服用時期は設定されなかった。

験の高脂肪食の総カロリー及び脂肪量を超える食事の摂取はないと想定されたことから、これら試験計画において服用時期を設定しなかった。当該試験において、下痢、頭痛、悪心及び腹痛等の主な有害事象の発現と暴露量との関係を検討した結果、関連性は認められておらず、これらの有害事象は暴露量の増加により生じるものではないと考えられた。また、前期第Ⅱ相試験（ING111521 試験）において、本剤の臨床用量（50mg QD）を 10 日間空腹時投与したとき、暴露量と有効性（投与 11 日目の血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインからの変化量）の関係がプラトーに達していると考えられたことから、本剤の有効性及び安全性の観点からも、服薬時期を規定せずに投与可能と考えた。

機構は、食後投与により血漿中本薬濃度が上昇することが示されており、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は否定できないと考えるが、血漿中本薬濃度の上昇と有害事象の発現状況に関連性は認められていないこと、本剤の臨床用量（50mg QD）を空腹時投与した場合でも、暴露量と有効性の関係がプラトーに達していると考えられていることから、以上の事前評価依頼者の説明を了承した。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の薬物動態を評価した試験として、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 7 試験、QT/QTc 試験 1 試験、薬物動態試験 16 試験、外国人肝機能障害者又は腎機能障害者を対象とした薬物動態試験 2 試験、外国人患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 8 試験の成績が提出された。

（1）健康成人における検討

1) 日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.3 : ING115381 試験<2011 年 4 月～2011 年 5 月>）

日本人健康成人男女（薬物動態評価例数 10 例）を対象に、本剤 50mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中 DTG 濃度の薬物動態が検討され、0 から最終定量可能時間までの AUC（以下、「AUC_{0-∞}」）及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 41.87 及び 43.38 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、C_{max}、投与 24 時間後の血漿中本薬濃度（以下、「C_{24h}」）及び最終定量可能時間の血漿中濃度（以下、「C_L」）はそれぞれ 2.14、0.67 及び 0.068 $\mu\text{g/mL}$ 、t_{max} [中央値（範囲）] は 3.00（2.00-4.00）h、t_{1/2} は 14.6h、経口投与後のみかけの全身クリアランス（以下、「CL/F」）は 1.15L/h であった。

2) 外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験

① 単回投与での検討（5.3.3.1 : ING111207 試験<2007 年 11 月～2008 年 2 月>、5.3.3.4 : ING112941 試験<2009 年 7 月～2009 年 9 月>）

外国人健康成人男女 [薬物動態評価例数 16 例（各コホート 8 例）] を対象に、本薬の経口懸濁剤 2、5、10、25、50 及び 100mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中 DTG 濃度の薬物動態が検討された。

結果は表 18 のとおりであり、検討した 2～100mg の範囲で、用量に比例して増加した。

表 18 本薬 2～100mg を単回経口投与した際の血漿中 DTG 濃度の薬物動態パラメータ

投与量	2mg	5mg	10mg	25mg	50mg	100mg
例数	8 例	7 例	8 例	8 例	6 例	5 例
C _{max} (μg/mL)	0.23 (20)	0.66 (20)	1.23 (9)	2.76 (12)	4.56 (21)	8.14 (12)
t _{max} (h) ^{a)}	0.63 (0.25-1.00)	0.50 (0.50-1.50)	0.63 (0.25-1.50)	0.75 (0.50-1.50)	1.25 (0.50-3.00)	1.00 (0.75-3.00)
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	2.78 (26)	8.87 (27)	14.6 (21)	35.2 (30)	73.2 (19)	136 (24)
t _{1/2} (h)	12.7 (20)	14.3 (25)	12.7 (9)	12.7 (21)	14.2 (19)	14.7 (23)
C _{24h} (μg/mL)	0.04 (41)	0.13 (28)	0.20 (34)	0.47 (41)	1.06 (27)	1.80 (33)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 (範囲)

外国人健康成人男女 (薬物動態評価例数 8 例) を対象に、本薬の経口懸濁剤 250mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中 DTG 濃度の薬物動態が検討され、AUC_{0-∞} は 278μg·h/mL、C_{24h} 及び C_{max} はそれぞれ 4.08 及び 14.1μg/mL、t_{1/2} は 14.5h、t_{max} [中央値 (範囲)] は 2.5 (1.50-4.00) h であった。

② 反復投与での検討 (5.3.3.1 : ING111322 試験<2008 年 2 月～2008 年 6 月>)

外国人健康成人男女 (薬物動態評価例数 26 例) を対象に、本薬の経口懸濁剤 10、25 及び 50mg³⁹⁾ QD を空腹時に 10 日間反復経口投与した際の血漿中 DTG 濃度の薬物動態が検討された。

結果は表 19 のとおりであり、約 5 日で定常状態に達すると考えられた。

表 19 本薬 10～50mg を 10 日間反復経口投与した際の血漿中 DTG 濃度の薬物動態パラメータ

投与量		10mg	25mg (+ミダゾラム) ^{b)}	50mg
例数		8 例	10 例	8 例
1 日目	C _{max} (μg/mL)	1.24 (12)	2.66 (21)	4.52 (20)
	t _{max} (h) ^{a)}	0.50 (0.50-1.00)	1.00 (0.50-2.00)	0.75 (0.50-1.00)
	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	11.8 (7)	31.0 (21)	53.9 (23)
	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	15.8 (12)	43.1 (28)	75.8 (28)
	t _{1/2} (h)	11.8 (19)	12.6 (17)	12.6 (14)
	C _{24h} (μg/mL)	0.23 (19)	0.65 (33)	1.18 (32)
10 日目	C _{max} (μg/mL)	1.47 (24)	3.09 (26)	6.16 (15)
	t _{max} (h) ^{a)}	0.50 (0.25-2.00)	1.00 (0.50-2.00)	1.00 (0.50-2.00)
	AUC _{0-τ} (μg·h/mL)	16.7 (15)	38.4 (23)	76.8 (19)
	C _τ (μg/mL)	0.35 (20)	0.84 (33)	1.64 (25)

幾何平均 (CV%)

AUC_{0-τ}: 投与間隔における AUC、C_τ: トラフ濃度

a) 中央値 (範囲)

b) 10 日目にミダゾラム 3mg が併用投与された。

③ 本薬の体内動態の検討 (5.3.3.1 : ING111853 試験<2009 年 2 月～2009 年 4 月>)

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 6 例) を対象に、本薬 (¹⁴C-DTG) 経口懸濁剤 20mg を空腹時に単回経口投与した際の体内動態が検討された。

投与 144 時間後までに投与量の 95.6%の放射能が回収され、糞中排泄率は 64.0%、尿中排泄率は 31.6%であった。投与 0.5～72 時間後の放射能の血液/血漿中比は 0.441～0.535、血漿中の DTG/総血漿中放射能の AUC_{0-∞}比は 0.95～0.99 であり、血漿中では主に DTG として存在していると考えられた。

投与量の 53.1%が未変化体として糞中に排泄され、代謝物として、M13 (システイン抱合体) 1.8%、M1 (N-脱アルキル体) 1.3%が認められた。また、尿中には投与量の 31.6%の放射能が排泄され、

³⁹⁾ 10 日目に 25mg 群のみミダゾラム 3mg が併用された (「(5) 薬物相互作用の検討」の項参照)。

代謝物として、M3（エーテル型グルクロン酸抱合体）18.9%、M1（N-脱アルキル体）3.6%、M7（ベンジル位の酸化体）3.0%等が認められ、未変化体は1%未満であった。

④ 本薬の女性及び男性の生殖管への分布 (5.3.3.1: ING115465 試験<2011年8月～2012年4月>、ING116195 試験<2011年12月～2012年5月>)

外国人健康成人女性（薬物動態評価例数8例）を対象に、本剤 50mg QD を5～7日間反復経口投与した際の生殖管での薬物動態が検討され、定常状態における頸腔液、子宮頸部組織及び腔組織での AUC_{0-24h} は血漿中 AUC_{0-24h} のそれぞれ 6、10 及び 9%であった。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数12例）を対象に、本剤 50mg QD を8日間反復経口投与した際の生殖管での薬物動態が検討され、定常状態における精液及び直腸組織での AUC_{0-24h} は血漿中 AUC_{0-24h} の7及び17%であった。

⑤ 本薬が腎機能に与える影響の検討 (5.3.4.1 : ING114819 試験<2010年10月～2010年12月>)

外国人健康成人男女（薬物動態評価例数25例）を対象に、本剤 50mg QD 又は BID を14日間反復経口投与した際、本薬はクレアチニンクリアランス（以下、「CL_{Cr}」）を QD 又は BID でそれぞれ 10 又は 14%減少させたが、糸球体ろ過率（GFR）及び有効腎血漿流量（ERPF）には影響を与えなかった。

(3) 患者における検討

1) 未治療又は INSTI 以外での治療経験のある患者 (5.3.4.2 : ING111521 試験<2008年6月～2008年8月>、ING116070 試験<2012年1月～実施中>、5.3.5.1: ING112276 試験<2009年7月～実施中>、ING113086 試験<2010年10月～実施中>、ING111762 試験<2010年10月～実施中>)

未治療の外国人 HIV 感染患者及び INSTI 以外での治療経験のある外国人 HIV 感染患者（薬物動態評価例数26例）を対象に、本薬の錠剤 2、10 及び 50mg QD を空腹時に10日間反復経口投与した際の血漿中薬物動態が検討された。

結果は表 20 のとおりであり、投与7日目までに定常状態に達すると考えられた。

表 20 本薬 2～50mg を10日間反復経口投与した際の薬物動態パラメータ

投与量	2mg	10mg	50mg
例数	9 例	7 例	10 例
C _{max} (µg/mL)	0.22 (25)	0.80 (23)	3.34 (16)
t _{max} (h) ^{a)}	1.00 (0.42-3.00)	1.48 (0.50-3.00)	2.00 (0.97-4.00)
AUC _{0-τ} (µg·h/mL)	2.56 (15)	10.1 (20)	43.4 (20)
C _τ (µg/mL)	0.04 (50)	0.19 (25)	0.83 (26)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 (範囲)

本薬 2、10 及び 50mg QD 投与群における血漿中 HIV RNA 量の減少量（平均値）は、それぞれ 1.51、2.03 及び 2.46 log₁₀ copies/mL であり、抗ウイルス効果と最も相関する薬物動態パラメータは C_τ と考えられたため、11 日目のベースラインからの血漿中 HIV RNA 量の減少量と C_τ を基にした E_{max} モデルから EC₉₀ は 0.32µg/mL と算出された⁴⁰⁾。

⁴⁰⁾ ING111521 試験成績に基づき、PK-PD 解析が行われ、11 日目のベースラインからの血漿中 HIV RNA 量の減少量と本薬の薬物動態パラメータ (C_τ、C_{τ,avg}、C_{min}、C₀、AUC_{0-τ}、C_{max}) との関連について検討され、E_{max} モデルとして次式が導出された。

未治療の外国人 HIV 感染患者〔薬物動態評価例数 45 例（各群 15 例）〕を対象に、本薬の錠剤 10、25 及び 50mg 又は EFV 600mg を、ABC/3TC 600/300mg 又は TDF/FTC 300/200mg と併用し、QD にて 96 週間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。投与 2 週後の血漿中薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 本剤 10～50mg を反復経口投与した際の薬物動態パラメータ

投与量	10mg	25mg	50mg
例数	15 例	15 例	15 例
C _{max} (μg/mL)	1.10 (37)	1.71 (43)	3.40 (27)
t _{max} (h) a)	2.00 (2.0-4.0)	2.00 (2.0-8.0)	2.00 (1.9-4.0)
AUC _{0-τ} (μg.h/mL)	16.0 (40)	23.1 (48)	48.1 (40)
C _τ (μg/mL)	0.30 (71)	0.54 (67)	1.20 (62)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 (範囲)

未治療の外国人 HIV 感染男性患者（薬物動態評価例数 11 例）を対象に、本剤 50mg を ABC/3TC 600/300mg と併用し、96 週間反復経口投与した際の薬物動態が検討され、投与 2 週時点の脳脊髄液中濃度〔中央値 (範囲)〕は、0.0182 (0.0040～0.0232) μg/mL であり、血漿中濃度 (3.36μg/mL) の 0.11 ～0.66%であった。

未治療の外国人 HIV 感染患者（薬物動態評価例数 399 例）を対象に、本剤 50mg QD 又は RAL 400mg BID を、ABC/3TC 600/300mg 又は TDF/FTC 300/200mg と併用し、96 週間反復経口投与した際、投与 48 週後までの平均投与前血漿中濃度（以下、「C_{0,avg}」）は 1.18μg/mL であった。また、投与 48 週後までの C_{0,avg} は、ABC/3TC 併用の集団（165 例）及び TDF/FTC 併用の集団（234 例）で、それぞれ 1.16 及び 1.19μg/mL であった。

INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある外国人 HIV 感染患者（薬物動態評価例数 337 例）を対象に、本剤 50mg QD 又は RAL 400mg BID を背景療法と併用し、96 週間反復経口投与した際の投与 24 週後までの C_{0,avg} は 0.856μg/mL であった。また、各部分集団における投与 24 週後までの C_{0,avg} は表 22 のとおりであった。

表 22 各部分集団における投与 24 週後までの C_{0,avg} (μg/mL)

ベースラインの HIV-1 RNA 量		
5×10 ⁴ copies/mL 超 (100 例)		5×10 ⁴ copies/mL 以下 (237 例)
0.843 (129)		0.862 (146)
HBV 又は HCV との重複感染		
HBV 重複感染患者 (15 例)	HCV との重複感染患者 (28 例)	肝炎ウイルスとの重複感染なし患者 (277 例)
1.30 (65)	0.777 (87)	0.857 (140)
Tipranavir (TPV) /リトナビル (RTV) 及び EFV 等の CYP3A4 及び UGT の関与により本薬の代謝を促進する薬剤との併用		
併用した集団 (16 例)		併用しなかった集団 (268 例)
0.169 (209)		0.774 (119)

幾何平均 (CV%)

2) INSTI による治療経験のある患者 (5.3.5.2 : ING112961 試験<2009 年 8 月～実施中>、ING112574 試験<2011 年 5 月～実施中>)

$$PD \text{ Response} = E_{\max} * C_t / (EC_{50} + C_t) \quad [E_{\max} = 2.61\log, EC_{50} = 35.68\text{ng/mL}]$$

INSTI による治療経験のある外国人 HIV 感染患者〔薬物動態評価例数 48 例（本剤 QD 25 例、
23 例）〕を対象に、本剤 50mgQD 又は BID、96 週間反復経口投与した際の投与 10 日、4 及び 24 週血
漿中 DTG 濃度の薬物動態が検討された（表 23）。

表 23 本剤 QD 又は BID を反復経口投与した際の血漿中 DTG 濃度の薬物動態パラメータ

投与量		50mg QD	50mg BID
例数		25 例	23 例
10 日	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	3.04 (38)	5.41 (40)
	t_{max} (h) ^{a)}	2.97 (1.97-7.92)	2.00 (0.00-7.87)
	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	36.5 (53)	93.4 (50)
	C_r ($\mu\text{g/mL}$)	0.69 (91)	2.72 (70)
4 週	C_0 ($\mu\text{g/mL}$)	0.57 (100)	2.55 (63)
24 週	C_0 ($\mu\text{g/mL}$)	0.38 (114)	2.38 (69)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 (範囲)

INSTI による治療経験のある外国人 HIV 感染患者（薬物動態評価例数 178 例）を対象に、本剤 50mg
BID を背景療法と併用し、24 週間反復経口投与した際の血漿中 DTG 濃度の薬物動態が検討され、24
週までの $C_{0,avg}$ は $2.35\mu\text{g/mL}$ であった。また、各部分集団における 24 週までの $C_{0,avg}$ については表 24
のとおりであった。

表 24 各部分集団における投与 24 週後までの $C_{0,avg}$ ($\mu\text{g/mL}$)

ベースラインの HIV-1 RNA 量		
10 ⁵ copies/mL 超 (40 例)		10 ⁵ copies/mL 以下 (138 例)
2.45 (80)		2.33 (67)
HBV 又は HCV との重複感染		
HBV 重複感染患者 (10 例)	HCV との重複感染患者 (25 例)	肝炎ウイルスとの重複感 染なし患者 (141 例)
2.97 (89)	2.06 (57)	2.41 (67)
TPV/RTV 及び EFV 等の CYP3A4 及び UGT の関与により本薬の代謝を促進する薬 剤との併用		
併用しなかった集団 (98 例)		併用した集団 (8 例)
2.34 (68)		2.21 (30)

幾何平均 (CV%)

抗 HIV 薬による治療経験のある HIV 感染患者を対象とした海外臨床試験 3 試験（ING112961、
ING112574 及び ING111762 試験）で得られた血漿中濃度（574 例 2289 点）を用いて PPK 解析が行わ
れ、体重、喫煙の有無、アルブミン値及び本薬の代謝を促進する併用薬が CL/F、体重及びアルブミン
値が V/F、性別、金属カチオン含有物質との併用が BA に影響を与える因子と考えられた。

3) 小児患者（5.3.5.2 : ING112578 試験<2011 年 4 月～実施中>）

6 カ月以上 18 歳未満⁴¹⁾ の INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある外国人小児 HIV 感染症患
者（薬物動態評価例数 10 例）を対象に、本薬の錠剤 35mg（10mg 錠と 25mg 錠）又は 50mg 錠⁴²⁾ QD、
24 週間反復経口投与した際の 10 日までの血漿中 DTG 濃度の薬物動態が検討され、 $AUC_{0-\tau}$ は $46\mu\text{g}\cdot$
 h/mL 、 C_r 及び C_{max} はそれぞれ 0.90 及び $3.49\mu\text{g/mL}$ であった。

⁴¹⁾ 実際に組み入れられたのは、12 歳以上 18 歳未満の小児であった。

⁴²⁾ 小児に対する用量は 1mg/kg を目安として、15~20kg では 20mg、20~30kg では 25mg、30~40kg では 35mg、40kg 以上では 50mg と
いう固定用量が設定され、本試験では 9 例に 50mg、1 例に 35mg が投与された。

(4) 内因性要因の検討

1) 肝機能障害者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3 : ING113097 試験<2010 年 11 月～2011 年 6 月>)

外国人健康成人男女及び外国人中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 B) 男女 (薬物動態評価例数 8 例/群) を対象に、本剤 50mg を単回経口投与した際の薬物動態が検討された。

健康成人及び中等度肝機能障害者における血漿中 DTG 濃度の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであり、中等度肝機能障害者では健康成人と比較して C_{\max} 及び AUC_{0-t} の最小二乗平均の比 [90% 信頼区間] はそれぞれ 1.02 [0.75, 1.37] 及び 1.06 [0.75, 1.48] であった。

表 25 健康成人又は中等度肝機能障害者に本剤単回投与した際の血漿中 DTG 濃度の薬物動態パラメータ

	中等度肝機能障害者	健康成人
例数	8 例	8 例
C_{\max} (µg/mL)	1.78 (17)	1.80 (49)
C_{24h} (µg/mL)	0.59 (36)	0.57 (44)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	38.5 (30)	37.3 (47)
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	36.7 (27)	35.5 (48)
CL/F (L/hr)	1.30 (30)	1.34 (47)
Vz/F (L)	29.1 (18)	28.7 (50)
$t_{1/2}$ (h)	15.5 (19)	14.9 (24)
t_{\max} (h) ^{a)}	4.00 (2.0-5.0)	3.00 (1.0-4.0)

幾何平均 (CV%)

Vz/F : 経口投与時の消失相における分布容積

a) 中央値 (範囲)

2) 腎機能障害者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3 : ING113125 試験<2011 年 6 月～2012 年 4 月>)

外国人健康成人男女及び外国人重度腎機能障害者 (CLcr 30mL/min 未満) 男女 (薬物動態評価例数 8 例/群) を対象に、本剤 50mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中 DTG 濃度の薬物動態が検討された。

健康成人及び重度腎機能障害者における血漿中 DTG 濃度の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであり、重度腎機能障害者では健康成人と比較して C_{\max} 及び AUC_{0-t} の最小二乗平均の比 [90% 信頼区間] はそれぞれ 0.77 [0.53, 1.13] 及び 0.61 [0.38, 0.98] であった。

表 26 健康成人又は重度腎機能障害者に本剤単回投与した際の薬物動態パラメータ

	重度腎機能障害者	健康成人
例数	8 例	8 例
C_{\max} (µg/mL)	1.50 (34)	1.86 (45)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	23.5 (48)	37.1 (58)
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	22.6 (47)	35.3 (58)
CL/F (L/hr)	2.12 (48)	1.35 (58)
Vz/F (L)	38.8 (43)	29.9 (44)
$t_{1/2}$ (h)	12.7 (31)	15.4 (15)

幾何平均 (CV%)

(5) 薬物相互作用の検討 (5.3.3.4 : ING113099 試験<2011 年 5 月～2011 年 11 月>、ING115696 試験<2011 年 9 月～2011 年 10 月>、ING115697 試験<2012 年 3 月～2012 年 5 月>、ING115698 試験<2011 年 12 月>、ING111405 試験<2008 年 10 月～2008 年 12 月>、ING111602 試験<2009 年 1 月～2009 年 3 月>、ING111603 試験<2008 年 10 月～2008 年 12 月>、ING111604 試験<2008 年 8 月～2008 年 10 月>、ING111854 試験<2009 年 4 月～2009 年 6 月>、ING111855 試験<2011 年 12 月～2012 年 3 月>、ING112934 試験<2009 年 4 月～2009 年 5 月>、ING112941 試験<2009 年 7 月～2009 年 9 月>、ING113068 試験<2010 年 9 月～2010 年 11 月>、ING113096 試験<2010 年 2 月～2010 年 4 月>、ING114005 試験

<2010年3月～2010年5月>、LAI116181試験<2011年11月～2012年2月>

本薬との薬物相互作用を検討することを目的として、海外臨床試験16試験が実施された。

本薬又は併用薬の薬物動態パラメータ (C_t 又は C_{24h} 、AUC 及び C_{max}) の比 (併用投与/単独投与) 及びその90%信頼区間を表27及び表28に示す。

表27 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす本薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	併用薬の薬物動態パラメータ		
	併用薬	本薬		C_t 又は C_{24h}	AUC	C_{max}
ミダゾラム	3mg 単回	25mg QD (懸濁液)	10	NA	0.95 [0.82, 1.10]	NA
TDF	300mg QD 5日間	50mg QD 5日間	15	1.19 [1.04-1.35]	1.12 [1.01-1.24]	1.09 [0.97-1.23]
メサドン	患者ごとの用量 (16～150mg QD) 5日間	50mg BID 5日間	11	全体 0.99 [0.91, 1.07]	0.98 [0.91, 1.06]	1.00 [0.94, 1.06]
				R-メサドン 0.95 [0.89, 1.02]	0.95 [0.89, 1.02]	0.97 [0.91, 1.03]
				S-メサドン 1.02 [0.93, 1.12]	1.01 [0.93, 1.09]	1.03 [0.97, 1.10]
経口避妊薬 ^{a)}	ノルゲステメート 0.25mg 21日間	50mg BID 21日間	15	0.93 [0.85, 1.03]	0.98 [0.91, 1.04]	0.89 [0.82, 0.97]
	エチニルエストラ ジオール 0.035mg 21日間	50mg BID 21日間	15	1.02 [0.93, 1.11]	1.03 [0.96, 1.11]	0.99 [0.91, 1.08]
RPV	25mg QD 5日間	50mg QD 5日間	16	1.21 [1.07, 1.38]	1.06 [0.98, 1.16]	1.10 [0.99, 1.22]

最小二乗平均の比 [90%信頼区間]、NA: 算出されず、QD: 1日1回、BID: 1日2回

TDF: テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、RPV: リルピビルン

a) ノルゲステメート及びエチニルエストラジオールは、配合剤 (Ortho-Cyclen) が投与された。

表28 本薬の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	本薬の薬物動態パラメータ		
	併用薬	本薬		C_t 又は C_{24h}	AUC	C_{max}
TDF	300mg QD 5日間	50mg QD 5日間	15	0.92 [0.82-1.04]	1.01 [0.91-1.11]	0.97 [0.87-1.08]
DRV/RTV	600/100mg BID 14日間	30mg QD 14日間	15	0.62 [0.56-0.69]	0.78 [0.72-0.85]	0.89 [0.83-0.97]
LPV/RTV	400/100mg BID 14日間	30mg QD 14日間	15	0.94 [0.85-1.05]	0.97 [0.91-1.04]	1.00 [0.94-1.07]
ETR	200mg BID 14日間	50mg QD 14日間	15	0.12 [0.09-0.16]	0.29 [0.26-0.34]	0.48 [0.43-0.54]
ETR/LPV/RTV	200/400/100mg BID 14日間	50mg QD 14日間	8	1.28 [1.13-1.45]	1.11 [1.02-1.20]	1.07 [1.02-1.13]
ETR/DRV/RTV	200/600/100mg BID 14日間	50mg QD 14日間	9	0.63 [0.52-0.76]	0.75 [0.69-0.81]	0.88 [0.78-1.0]
総合ビタミン剤	1錠 QD	50mg 単回	16	0.68 [0.56-0.82]	0.67 [0.55-0.81]	0.65 [0.54-0.77]
マーロックス	20mL	50mg 単回	16	0.26 [0.21-0.31]	0.26 [0.22-0.32]	0.28 [0.23-0.33]
	20mL (本薬投与2時間後)	50mg 単回	16	0.70 [0.58-0.85]	0.74 [0.62-0.90]	0.82 [0.69-0.98]
ATV/RTV	300/100mg QD 14日間	30mg QD 14日間	12	2.21 [1.97-2.47]	1.62 [1.50-1.74]	1.34 [1.25-1.42]
ATV	400mg QD 14日間	30mg QD 14日間	12	2.80 [2.52-3.11]	1.91 [1.80-2.03]	1.50 [1.40-1.59]
オメプラゾール	40mg QD 5日間	50mg 単回	12	0.95 [0.75-1.21]	0.97 [0.78-1.20]	0.92 [0.75-1.11]
TPV/RTV	500/200mg BID 5日間	50mg QD 5日間	14	0.24 [0.21-0.27]	0.41 [0.38-0.44]	0.54 [0.50-0.57]
EFV	600mg QD 14日間	50mg QD 14日間	12	0.25 [0.18-0.34]	0.43 [0.35-0.54]	0.61 [0.51-0.73]

併用薬	用法・用量		例数	本薬の薬物動態パラメータ		
	併用薬	本薬		C_t 又は C_{24h}	AUC	C_{max}
FPV/RTV	700/100mg BID 10 日間	50mg QD 10 日間	12	0.51 [0.41-0.63]	0.65 [0.54-0.78]	0.76 [0.63-0.92]
リファンピシン	600mg QD 14 日間	50mg BID ^{a)} 14 日間	11	1.22 [1.01, 1.48]	1.33 [1.15, 1.53]	1.18 [1.03, 1.37]
	600mg QD 14 日間	50mg BID ^{b)} 14 日間	11	0.28 [0.23, 0.34]	0.46 [0.38, 0.55]	0.57 [0.49, 0.65]
リファブチン	300mg QD 14 日間	50mg QD 14 日間	9	0.70 [0.57, 0.87]	0.95 [0.82, 1.10]	1.16 [0.98, 1.37]
プレドニゾン	60mg QD (漸減) 10 日間	50mg QD 10 日間	12	1.17 [1.06, 1.28]	1.11 [1.03, 1.20]	1.06 [0.99, 1.14]
ボセプレビル	800mg TID 10 日間	50mg QD 10 日間	13	1.08 [0.91, 1.28]	1.07 [0.95, 1.20]	1.05 [0.96, 1.15]
テラプレビル	750mg TID 10 日間	50mg QD 10 日間	15	1.37 [1.29, 1.45]	1.25 [1.20, 1.31]	1.19 [1.11, 1.26]
RPV	25mg QD 5 日間	50mg QD 5 日間	16	1.22 [1.15, 1.30]	1.12 [1.05, 1.19]	1.13 [1.06, 1.21]

最小二乗平均の比 [90%信頼区間]、TID：1 日 3 回

DRV：ダルナビル、RTV：リトナビル、LPV：ロピナビル、ETR：エトラビルン、ATV：アタザナビル、TPV：チプラナビル、EFV：エファビレンツ、FPV：ホスアンプレナビル、RPV：リルピビルン

a) 本薬 50mg QD とリファンピシンを併用した本薬 50mg BID との比較

b) 本薬 50mg BID とリファンピシンを併用した本薬 50mg BID との比較

(6) QTc 試験 (5.3.4.1 : ING111856 試験<2009 年 9 月～2009 年 12 月>)

外国人健康成人男女 (薬物動態評価例数 42 例) を対象に、モキシフロキサシン 400mg を陽性対照としてプラセボ又は本薬 (懸濁液) 250mg を単回投与した三剤三期交叉単盲検比較試験により QT/QTc 間隔に対する影響が検討された。

本薬群の補正 QT 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 [90%信頼区間] は、投与 4 時間後に 1.99 [-0.55, 4.53] msec と最大値を示し、ICH E14 ガイドラインの基準である 10msec 以下であったことから、本薬 250mg までは QTcF 間隔の延長作用はないと判断されている。なお、モキシフロキサシンについて、ベースラインからの変化量のプラセボ群との差 [90%信頼区間] は、投与 4 時間後に 9.58 [7.05, 12.11] msec を示した。

<事前評価の概略>

(1) 他の抗 HIV 薬併用時及び腎機能障害時の血漿中濃度について

機構は、実施した臨床薬理試験にて、併用薬や腎機能障害により血漿中 DTG 濃度の減少が認められていることから、本剤の用量調節の必要性について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。

外国人 HIV 感染症患者を対象とした反復経口投与試験の DTG の C_t と血漿中 HIV RNA 量の減少量との関連について検討した PK-PD 解析の結果 ⁴⁰⁾、EC₉₀ は 0.32μg/mL と推定され、ING112276 試験において本剤 10mg QD 及び 50mg QD の C_t がそれぞれ 0.30 及び 1.20μg/mL であったことから、 C_t の 75% 以内の減少については臨床的に意味のある変化ではないと考え、有効性 (抗ウイルス効果) の指標として、DTG の C_t (幾何平均) が 0.3μg/mL 以上若しくは本剤 50mg QD の C_t (幾何平均) から 75% 以内の低下、又はその比が 0.25 と定義した。これを基に、DTG の C_t の比の 90%信頼区間に基づき検討した結果、 C_t の変化と血漿中 HIV RNA 量の減少量の関係から、ETR は本剤と併用することは推奨されず、TPV/RTV、EFV 及び RIF を併用投与する際には、本剤の用量を調節する必要があると考えた。一方、相互作用試験を実施したその他の併用薬及び重度腎機能障害者に認められた血漿中濃度の低下

については、 C_t の減少が75%以内であったことから、臨床上問題のない範囲であると考えた。なお、本剤とTPV/RTV又はEFVとの併用投与時の臨床データはING111762試験から得られており、これらの本薬の代謝に関わる酵素の誘導薬を投与された患者（16例）でのDTGの C_t は0.169 $\mu\text{g/mL}$ （CV%：209%）であり、誘導薬が投与されていない患者よりも抗ウイルス効果は14%低いことが示された。これらの誘導薬併用時に本剤50mg BID投与した際DTGの C_t の推定値は1.20 $\mu\text{g/mL}$ であり、ING111762試験での C_0 の幾何平均（0.856 $\mu\text{g/mL}$ ）より高いことから、TPV/RTV又はEFV併用時に本剤50mg BID投与した際の抗ウイルス効果はING111762試験での結果と同程度となると予想される。ネビラピン（以下、「NVP」）とDTGの薬物相互作用試験は実施していないものの、NVPを併用する際には酵素誘導により血漿中DTG濃度が低下する可能性があることから、EFVと同様に本剤50mg BID投与が推奨されると考える。

ING112574試験では、少数のINSTI耐性患者（8例）にEFV及びTPV/RTV併用時に本剤50mg BID投与されたが、DTGの C_t は誘導薬を併用していない他の被験者と同程度であり、24週の反応率は75%（8例中6例）と全集団（63%）よりも高かったことから、本剤の用量調節は不要と考えられる。また、ING112934試験でLPV/RTV及びDRV/RTVはETRの代謝酵素誘導能を減弱させることが確認されており、LPV/RTV及びDRV/RTVを含むプロテアーゼ阻害薬を投与する際には本剤は用量調節せずにETRと併用することが可能と考える。また、薬物相互作用試験は実施されていないが、ATV/RTVについてもETRの代謝酵素誘導能を減弱させる可能性があることから、ATV/RTVを投与する際にも本剤は用量調節せずにETRと併用することが可能と考える。

機構は、ATV又はATV/RTV併用時に血漿中DTG濃度が増加することを踏まえ、DTGの暴露量増加が安全性に与える影響について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。

本剤とATV又はATV/RTVを併用投与した際の暴露量増加に対する安全性について、ING111762試験及びING112574試験では、ATV又はATV/RTVとの併用で本薬の血中濃度は高くなるものの、有害事象の発現頻度は同様であることから、本剤とATVの併用による暴露量の増加は臨床的に重要ではないと考えるため、ATV又はATV/RTVを併用投与する際に本剤の用量調節は必要ないと考える。

機構は、併用薬剤や患者の状態によっては本薬濃度の低下が大きく、暴露の観点から、本剤の有効性及び耐性化に対する懸念があり、本薬の暴露の増加と安全性についても更なる検討が望ましいと考えるものの、以上の事前評価依頼者の説明を踏まえると、設定された用法・用量において一定の有効性を示し、現時点において耐性化の大きな懸念はなく、安全性に大きな影響を及ぼさないと考えられることから、現時点では事前評価依頼者が提案する用量調節方針について了承できるものと判断した。なお、製造販売後に、用量調節を提案している併用薬や腎機能障害者における有効性、耐性発現及び安全性等の情報を収集し検討する必要があると考える。

以上の判断については、事前評価会での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(2) トランスポーターに関わる薬物相互作用について

機構は、海外添付文書では dofetilide が禁忌とされているが、dofetilide の薬物動態に関わるトランスポーターの基質となる薬剤（メトホルミン等）との併用に関する注意喚起の必要性について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。

本薬の *in vitro* でのトランスポーター発現細胞株における IC₅₀ (1.97μM) 及び投与後に認められた血清クレアチニンの変化を踏まえると、本剤が dofetilide 及びメトホルミンの濃度を増加させる可能性が考えられる。しかしながら、dofetilide を併用禁忌とするシメチジンにおける *in vitro* の阻害パラメータとの比較から、本薬のメトホルミン濃度に及ぼす影響はシメチジンによる影響より小さいと予想される。したがって、メトホルミン等の dofetilide の腎排泄に関わるトランスポーターの基質となる薬物と本薬の間で、臨床問題となる相互作用が起こる可能性はシメチジンより低いと考えられる。

海外では、本剤はクラスⅢの抗不整脈薬である dofetilide と併用禁忌とされている。その理由としては、dofetilide の治療域が極めて狭く (1~3.5ng/mL)、用量に関連した催不整脈作用、特にトルサード・ド・ポアンを含む重篤な有害事象の発現が知られていること、シメチジン、トリメトプリム及びケトコナゾール等により血漿中 dofetilide 濃度が 13~97%増加することから、これらの薬剤では併用禁忌とされており、本剤についても併用禁忌とすることが適切と考えられたことが挙げられている。一方、メトホルミンは広い治療域 (0.6~2μg/mL) を有する血糖降下薬であり、シメチジン、トリメトプリム及びケトコナゾール等でもメトホルミンの併用投与時における用量調節等の注意喚起はされていないことから、本剤でも併用禁忌とする必要はないと考えた。

本邦において dofetilide は未販売であるため注意喚起は行わないが、dofetilide と同様の排泄プロファイルを示すピルシカイニドが本邦で販売されており、ピルシカイニドの重大な副作用として、心室頻拍、洞停止及び心室細動等が報告されていること、治療域が狭いことから (0.2~0.9μg/mL)、ピルシカイニドを併用禁忌とすることが適切と考える。また、メトホルミンについては、低用量から開始し、血糖値に応じて増量することとされていること、暴露量の増加により低血糖が生じる可能性は低いと考えることから、本剤との併用によりメトホルミンの血漿中濃度が増加する可能性がある旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のとおり考える。

ピルシカイニドの治療域が狭く、dofetilide と同様の腎排泄プロファイルを示すことから本剤と併用することでピルシカイニドの血漿中濃度が上昇する可能性が考えられるとの申請者の説明は理解する。一方で、本剤との併用によりピルシカイニドの血漿中濃度がどの程度影響を受けるのかは現時点では不明であるものの、ピルシカイニドに関して、血漿中メトホルミン濃度への影響が本剤よりも強いと考えられるシメチジンや同様の腎排泄プロファイルを示すセチリジンを含め併用禁忌とされている薬剤はなく、現時点で、これらの薬剤とピルシカイニドの併用を禁忌とする程の重大な安全性上の問題は認められていないこと等を踏まえると、本剤とピルシカイニドを併用禁忌とする必要はないと考える。ただし、腎排泄に関わる OCT2 及び/又は MATEs 等のトランスポーターを介した薬物相互作用に起因して、本剤が併用薬の血中濃度に影響を与える可能性には留意する必要がある。以上を踏まえ、ピルシカイニドの血漿中濃度が増加する可能性について添付文書の併用注意の項で注意喚起すると

もに、本剤との併用時にはピルシカイニドの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について特に注意深く観察する旨を注意喚起する必要があると考える。

以上の判断については、事前評価会での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、HIV-1 感染患者を対象とした臨床試験成績として第Ⅱ相試験 4 試験及び第Ⅲ相試験 7 試験の資料が提出された。また、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 27 試験の資料が提出された。さらに、外国人腎疾患又は肝疾患患者を対象とした第Ⅰ相試験 2 試験並びに日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験の資料が併せて提出された。

有効性及び安全性の主な評価資料として、HIV-1 感染患者を対象に本剤を投与した第Ⅱ相試験 2 試験（ING112276 試験及び ING112961 試験）及び第Ⅲ相試験 4 試験（ING113086 試験、ING111762 試験、ING114467 試験及び ING112574 試験）が提出され、その概要は表 29 のとおりであり、本項では当該試験成績の概略を記載した。

表 29 有効性及び安全性試験の一覧

試験名 (相)	試験方法	対象患者	治験薬の用法・用量 (投与例数)	投与 期間	有効性の主要評価 項目	結果
有効性評価及び安全性に関する主要な試験						
ING113086 試験 (Ⅲ)	無作為化 二重盲検 実薬対照 試験	未治療の成人 HIV-1 感染患者	①本剤 50mg QD 又は ②RAL400mg BID+2NRTIs (ABC/3TC 又は TDF/FTC) (①、②ともに 411 例)	96 週	48 週目の HIV- RNA 量 <50copies/mL の患 者割合	①361/411 例 (88%) ②351/411 例 (85%)
ING114467 試験 (Ⅲ)	無作為化 二重盲検 実薬対照 試験	未治療の成人 HIV-1 感染患者	①本剤 50mg QD+ABC/3TC ②EFV/TDF/FTC ^{a)} QD (①414 例、②419 例)	96 週	48 週目の HIV- RNA 量 <50copies/mL の患 者割合 (Snapshot)	①364/414 例 (88%) ②338/419 例 (81%)
ING111762 試験 (Ⅲ)	無作為化 二重盲検 実薬対照 試験	INSTI 以外の治 療経験のある成 人 HIV-1 感染患 者	①本剤 50mg QD 又は ②RAL 400mg BID +背景治療 (①354 例、②361 例)	48 週	24 週目の HIV- RNA 量 <50copies/mL の患 者割合	①281/354 例 (79%) ②252/361 例 (70%)
ING112574 試験 (Ⅲ)	単群投与 試験	INSTI による治 療経験のある成 人 HIV-1 感染患 者	本剤 50mg BID+治療失敗 時の背景治療 (8 日間)、 のち適切な背景治療 (8 日 目以降) (183 例)	24 週	8 日後の HIV-RNA 量からの変化量及 び 24 週目の HIV- RNA 量 <50copies/mL の患 者割合	24 週目の HIV- RNA 量 <50copies/mL の割 合 72/114 例 (63%)
有効性評価及び安全性に関する副次的な試験						
ING112961 試験 (Ⅱ)	単群投与 試験	治療経験があ り、RAL 耐性を 有する成人 HIV- 1 感染患者	本剤 50mg QD+RAL+背景 治療 (10 日間)、のち① コホートⅠ：本剤 50mg QD+背景治療 (11 日目以 降) (27 例) ②コホートⅡ：本剤 50mg BID+背景治療 (11 日目以 降) (24 例)	①96 週、 ②48 週	11 日目の HIV- RNA 量 <400copies/mL 又 は HIV-RNA 量が ベースライン時の 0.7log ₁₀ copies/mL 以上下回る患者割 合	①9/27 例 (33%) ②17/24 例 (71%)
ING112276 試験 (Ⅱ)	無作為化 二重盲検 実薬対照 試験	未治療の成人 HIV-1 感染患者	本剤 (①10、②25、③50) mg 又は④EFV 600mg+ (ABC/3TC 又は TDF/FTC) (①53 例、②51 例、③51 例、④50 例)	96 週 24 週	16 週目までに HIV-RNA 量 <50copies/mL と なる患者割合	①51/53 例 (96%) ②47/51 例 (92%) ③46/51 例 (90%) ④30/60 例 (60%)

a) EFV/TDF/FTC 600/300/200mg：配合剤である Atripla（本邦未承認）

(1) 第Ⅱ相試験

1) 外国人成人 HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅱ相試験【5.3.5.2 : ING112961 試験<2009 年 8 月～継続中>】（データカットオフ日 2011 年 11 月）

抗 HIV 薬による治療経験があり RAL 耐性を有する外国人成人 HIV-1 感染患者（目標被験者数：コホートⅠ：30 例、コホートⅡ：20 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした単群投与試験が、スペイン等 5 カ国の計 16 施設で実施された。

用法・用量は、コホートⅠでは、抗 HIV 薬による治療失敗時の治療レジメン（現治療に RAL を含む場合は RAL を中止し、過去に RAL 治療歴がある場合は現治療に本剤を追加する）と本剤 50mg QD を 10 日間投与し、投与 11 日目以降、少なくとも 1 種類以上は有効な薬剤を含む適切な背景治療に変更の上、本剤 50mg QD と併用投与することと設定された。コホートⅡでは、本剤の用法・用量を 50mg BID とし、コホートⅠと同様に投与することと設定された（96 週まで継続投与）。

コホートⅠについて、本試験に組み入れられた 27 例全例に治験薬が投与され、ITT-E（Intent-to-treat Exposed Population）集団とされ、安全性及び有効性解析対象集団とされた。また、コホートⅡについて、本試験に組み入れられた 24 例全例に治験薬が投与され、ITT-E とされ、安全性及び有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である 11 日目の HIV-1 RNA 量が 400copies/mL 未満又は HIV-RNA 量がベースラインから 0.7 log₁₀ copies/mL 減少した被験者の割合は、コホートⅠで 78%（21/27 例）、コホートⅡで 96%（23/24 例）であった。

安全性について、有害事象は、コホートⅠで 96%（26/27 例）、コホートⅡで 96%（23/24 例）に認められ、3 例以上の発現が認められた有害事象及びそれらのうち、薬剤との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」）は表 30 のとおりであった。

表 30 3 例以上の発現が認められた有害事象及び副作用

	コホートⅠ		コホートⅡ	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
平均投与週	60 週（中央値 86 週）		49 週（中央値 49 週）	
評価例数	27 例		24 例	
発現例数	26 (96)	7 (26)	23 (96)	10 (42)
下痢	5 (19)	2 (7)	9 (38)	1 (4)
気管支炎	4 (15)	-	4 (17)	-
発熱	4 (15)	-	4 (17)	-
無力症	4 (15)	-	2 (8)	-
咳嗽	2 (7)	-	4 (17)	-
頭痛	4 (15)	-	2 (8)	1 (4)
不眠症	5 (19)	1 (4)	1 (4)	-
上腹部痛	2 (7)	-	3 (13)	-
便秘	3 (11)	-	2 (8)	-
関節痛	4 (15)	-	-	-
疲労	1 (4)	1 (4)	3 (13)	-
胃食道逆流性疾患	3 (11)	1 (4)	1 (4)	-
筋肉痛	4 (15)	-	-	-
副鼻腔うっ血	-	-	3 (13)	-
腹痛	3 (11)	-	-	-
頻尿	-	-	3 (13)	1 (4)

発現例数 (%)

死亡例はコホートⅠで 2 例（免疫芽球性リンパ腫、脳腫瘍各 1 例）、コホートⅡで 1 例（自殺既遂）に認められ、治験薬との因果関係はないとされた。重篤な有害事象はコホートⅠで 6 例（神経梅毒、

有熱性骨髄無形成、炎症、免疫芽球性リンパ腫、子宮平滑筋腫、脳腫瘍、急性腎不全及び呼吸困難各 1 例)、コホートⅡで 6 例(ウイルス性胃腸炎、皮下組織腫瘍、貧血、胸部不快感、糖尿病、ヘモクロマトーシス、低アルブミン血症、低カリウム血症、脱髄性多発ニューロパチー、肝線維症及び自殺既遂各 1 例)であり、中止に至った有害事象はコホートⅠで 2 例(有熱性骨髄無形成及び脳腫瘍各 1 例)、コホートⅡで 2 例(貧血、低アルブミン血症、低カリウム血症及び自殺既遂各 1 例)に認められた。

2) 外国人成人 HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅱ相試験【5.3.5.1 : ING112276 試験<2009 年 07 月～継続中>】(データカットオフ日 2011 年 9 月)

未治療の外国人成人 HIV-1 感染患者〔目標被験者数 200 例(50 例/群)〕を対象に、NRTI 2 剤(ABC/3TC 又は TDF/FTC)併用下での本剤の至適用量並びに有効性及び安全性を検討することを目的とし、既存療法(EFV 及び ABC/3TC 又は EFV 及び TDF/FTC)を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験⁴³⁾が、スペイン等 6 カ国の計 34 施設で実施された。

用法・用量は、本剤(10、25 及び 50mg QD)又は EFV 600mg QD と、背景治療(ABC/3TC 600/300mg 又は TDF/FTC 300/200mg)を 96 週間経口投与することと設定された。

無作為化された 208 例のうち、治験薬が投与された 205 例(本剤 10mg 群 53 例、25mg 群 51 例、50mg 群 51 例、EFV 群 50 例)が ITT-E とされ、安全性及び有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における TLOVR (Time to Loss of Virologic Response)⁴⁴⁾に基づく HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合は、本剤 10mg、25mg、50mg 群及び EFV 群でそれぞれ 96% (51/53 例)、90% (46/51 例)、92% (47/51 例)及び 58% (29/50 例)であった。

安全性について、有害事象は、本剤 10mg 群 94% (50/53 例)、本剤 25mg 群 90% (46/51 例)、本剤 50mg 群 90% (46/51 例)及び EFV 群 92% (46/50 例)で認められた。副作用は、本剤 10mg 群 49% (26/53 例)、本剤 25mg 群 37% (19/51 例)、本剤 50mg 群 55% (28/51 例)及び EFV 群 62% (31/50 例)に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は表 31 のとおりであった。

⁴³⁾ 既存療法 (EFV 及び ABC/3TC 又は EFV 及び TDF/FTC) は、非盲検下で投与。

⁴⁴⁾ FDA Guidance for industry; HIV RNA Measurements の Appendix B (Time to loss of virologic response アルゴリズム、2002)

表 31 いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

	有害事象				副作用			
	本剤群			EFV 群	本剤群			EFV 群
	10mg 群	25mg 群	50mg 群	600mg 群	10mg 群	25mg 群	50mg 群	600mg 群
評価例数	53 例	51 例	51 例	50 例	53 例	51 例	51 例	50 例
発現例数	50 (94)	46 (90)	46 (90)	46 (92)	26 (49)	19 (37)	28 (55)	31 (62)
下痢	7 (13)	9 (18)	9 (18)	7 (14)	4 (8)	4 (8)	5 (10)	3 (6)
悪心	10 (19)	7 (14)	6 (12)	6 (12)	7 (13)	6 (12)	6 (12)	3 (6)
鼻咽頭炎	8 (15)	8 (16)	6 (12)	5 (10)	-	2 (4)	-	1 (2)
頭痛	7 (12)	7 (14)	9 (18)	3 (6)	2 (4)	4 (8)	5 (10)	2 (4)
浮動性めまい	2 (4)	3 (6)	3 (6)	11 (22)	2 (4)	0	3 (6)	9 (18)
不眠症	0	7 (14)	6 (12)	6 (12)	0	0	3 (6)	5 (10)
咳嗽	5 (9)	4 (8)	6 (12)	2 (4)	1 (2)	-	-	-
うつ病	3 (6)	6 (12)	2 (4)	6 (12)	-	-	-	1 (2)
インフルエンザ	5 (9)	5 (10)	4 (8)	3 (6)	-	-	-	-
発疹	5 (9)	3 (6)	3 (6)	6 (12)	2 (4)	0	2 (1)	5 (10)
気管支炎	5 (9)	2 (4)	2 (4)	5 (10)	1 (2)	-	-	-
疲労	3 (6)	3 (6)	2 (4)	6 (12)	1 (2)	3 (6)	1 (2)	4 (8)
上気道感染	2 (4)	3 (6)	6 (12)	1 (2)	1 (2)	-	-	-

発現例数 (%)

死亡例は本剤 10mg 群で 1 例（交通事故による複数の重症な障害）に認められ、治験薬との因果関係はないとされた。重篤な有害事象は、本剤 10mg、本剤 25mg、本剤 50mg 及び EFV 群でそれぞれ 6%（3/53 例）、2%（1/51 例）、6%（3/51 例）及び 8%（4/50 例）に認められた。また、中止に至った有害事象は、本剤 10mg 群 1 例（多発性外傷及び交通事故）、本剤 25mg 群 1 例（消化不良）、本剤 50mg 群で 2 例（バーキットリンパ腫及び脂肪組織萎縮症各 1 例）、EFV 群で 5 例（異常な夢 3 例、不眠症、自殺企図、薬物不耐性、疲労及び薬物過敏症各 1 例）に認められた。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 外国人成人 HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験【5.3.5.1 : ING113086 試験<2010 年 10 月～継続中>】（データカットオフ日 2013 年 1 月）

未治療の外国人成人 HIV-1 感染患者〔目標被験者 822 例（411 例/群）〕を対象に、本剤と NRTI 2 剤併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とし、RAL+2NRTI を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、スペイン等 9 カ国の計 100 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 50mg を QD 又は RAL 400mg BID、背景治療として FTC/TDF（200/300mg）又は ABC/3TC（600/300mg）を QD にて 96 週間経口投与することと設定された。

無作為化された 827 例（本剤群 413 例、RAL 群 414 例）のうち、822 例（各 411 例）に治験薬が投与され、ITT-E 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合⁴⁵⁾は、本剤群 88%（361/411 例）及び RAL 群 85%（351/411 例）、群間差〔95%信頼区間〕は 2.5 [-2.2, 7.1] %⁴⁶⁾であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、RAL に対する本剤の非劣性が検証された。また、投与 96 週における HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合⁴⁵⁾は、本剤群及び RAL 群でそれぞれ 81%（332/411 例）及び 76%（314/411 例）であり、群間差〔95%信頼区間〕は 4.5 [-1.1, 10.0] %であった。

⁴⁵⁾ FDA Snapshot (MSDF) algorithm

⁴⁶⁾ ベースラインの HIV-1 RNA 量 (≤100,000copies/mL・>100,000copies/mL) 及び背景治療 (ABC/3TC・TDF/FTC) を層とした Cochran-Mantel Haenszel 法により調整された群間差

安全性について、有害事象は、本剤群 85% (349/411 例) 及び RAL 群 85% (349/411 例)、副作用は本剤群 30% (124/411 例) 及び RAL 群 29% (121/411 例) で認められ、いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

	有害事象		副作用	
	本剤群	RAL 群	本剤群	RAL 群
評価例数	411 例	411 例	411 例	411 例
発現例数	349 (85)	349 (85)	124 (30)	132 (29)
悪心	60 (15)	56 (14)	40 (10)	45 (11)
鼻咽頭炎	55 (13)	58 (14)	-	-
下痢	57 (14)	55 (13)	16 (4)	17 (4)
頭痛	56 (14)	55 (13)	19 (5)	16 (4)
上気道感染	34 (8)	30 (7)	-	-
梅毒	22 (5)	27 (7)	-	-
浮動性めまい	24 (6)	25 (6)	11 (3)	16 (4)
発熱	23 (6)	25 (6)	-	-
背部痛	21 (5)	26 (6)	-	2 (<1)
気管支炎	24 (6)	22 (5)	-	-
疲労	22 (5)	24 (6)	4 (<1)	11 (3)
咳嗽	23 (6)	22 (5)	-	2 (<1)
うつ病	26 (6)	19 (5)	1 (<1)	1 (<1)
不眠症	25 (6)	19 (5)	6 (1)	2 (<1)
副鼻腔炎	25 (6)	17 (4)	-	-
発疹	19 (5)	22 (5)	6 (1)	7 (2)
肛門性器疣贅	17 (4)	23 (6)	-	-
インフルエンザ	16 (4)	24 (6)	-	-
不安	17 (4)	22 (5)	1 (<1)	2 (<1)
咽頭炎	22 (5)	14 (3)	1 (<1)	-
口腔咽頭痛	19 (5)	16 (4)	-	1 (<1)
嘔吐	16 (4)	19 (5)	10 (2)	7 (2)
気道感染	19 (5)	12 (3)	-	1 (<1)

発現例数 (%)

死亡例は 2 例 [本剤群 (殺人被害者)、RAL 群 (自殺既遂) 各 1 例] に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

重篤な有害事象は、本剤群で 10% (41/411 例)、RAL 群で 12% (48/411 例) 認められ、重篤な副作用は本剤群で 3 例 (薬物過敏症、不整脈及び肝炎各 1 例)、RAL 群で 5 例 (痙攣 2 例、失語症、過敏症、下痢及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例) に認められた。

中止に至った有害事象は本剤群 10 例 (C 型肝炎及び ALT 増加各 2 例、AST 増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常、悪心、嘔吐、肝炎、錯乱状態、薬物過敏症、浮動性めまい、頭痛、発疹、不整脈、異常感、殺人被害者各 1 例) 及び RAL 群 10 例 (C 型肝炎、膿瘍、非定形マイコバクテリア感染、インフルエンザ、ウイルス性リンパ節炎、ALT 増加、AST 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、悪心、舌血腫、肝炎、肝毒性、自殺既遂、自殺企図、過敏症、痙攣、薬疹、リンパ節症、企図的過量投与、筋肉痛各 1 例) に認められた。

2) 外国人成人 HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験【5.3.5.1 : ING114467 試験<2011 年 2 月～継続中>】 (データカットオフ日 2013 年 5 月)

未治療の外国人成人 HIV-1 感染患者 [目標被験者数 788 例 (394 例/群)] を対象に、本剤と ABC/3TC 併用投与時 (本剤/ABC/3TC) の有効性及び安全性を検討することを目的とし、Atripla (EFV/TDF/FTC)

を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、スペイン等 12 カ国の計 136 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 50mg 及び ABC/3TC (600/300mg) 又は Atripla (EFV/TDF/FTC 600/300/200mg) を QD にて 96 週間経口投与することと設定された。

無作為化された 844 例 (本剤/ABC/3TC 群 422 例、Atripla 群 422 例) のうち治験薬が投与された 833 例 (本剤/ABC/3TC 群 414 例、Atripla 群 419 例) が ITT-E 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合⁴⁵⁾は、本剤/ABC/3TC 群 88% (364/414 例) 及び Atripla 群 81% (338/419 例)、群間差 [95%信頼区間] は 7.4 [2.5, 12.3] %⁴⁷⁾ であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、Atripla に対する本剤/ABC/3TC の非劣性が検証された。また、投与 96 週時における HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合⁴⁵⁾は、本剤/ABC/3TC 群及び Atripla 群でそれぞれ 77% (319/414 例) 及び 70% (293/419 例) であり、群間差 [95%信頼区間] は 7.3 [1.4, 13.3] %であった。

安全性について、本剤/ABC/3TC 群及び Atripla 群で、有害事象はそれぞれ 91% (376/414 例) 及び 94% (394/419 例)、副作用はそれぞれ 44% (184/414 例) 及び 67% (282/419 例) に認められ、いずれかの投与群で 5%以上に発現が認められた有害事象及び副作用は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

	有害事象		副作用	
	本剤/ABC/3TC 群	Atripla 群	本剤/ABC/3TC 群	Atripla 群
評価例数	414 例	419 例	414 例	419 例
発現例数	376 (91)	394 (94)	184 (44)	282 (67)
浮動性めまい	40 (10)	153 (37)	29 (7)	139 (33)
下痢	84 (20)	83 (20)	23 (6)	35 (8)
鼻咽頭炎	74 (18)	66 (16)	1 (<1)	-
頭痛	63 (15)	63 (15)	24 (6)	31 (7)
悪心	65 (16)	61 (15)	44 (11)	49 (12)
疲労	63 (15)	53 (13)	29 (7)	28 (7)
不眠症	69 (17)	46 (11)	41 (10)	25 (6)
異常な夢	31 (7)	73 (17)	27 (7)	66 (16)
上気道感染	50 (12)	53 (13)	-	1 (<1)
発疹	19 (5)	60 (14)	4 (<1)	34 (8)
咳嗽	36 (9)	36 (9)	1 (<1)	2 (<1)
うつ病	31 (7)	34 (8)	12 (3)	14 (3)
不安	26 (6)	30 (7)	4 (<1)	11 (3)
気管支炎	28 (7)	26 (6)	-	-
発熱	26 (6)	27 (6)	-	4 (<1)
嘔吐	26 (6)	24 (6)	9 (2)	11 (3)
背部痛	30 (7)	18 (4)	-	-
関節痛	23 (6)	20 (5)	3 (<1)	1 (<1)
口腔咽頭痛	27 (7)	16 (4)	-	1 (<1)
梅毒	18 (4)	25 (6)	-	-
肛門性器疣贅	27 (7)	16 (4)	1 (<1)	-
胃腸炎	21 (5)	17 (4)	-	-
副鼻腔炎	22 (5)	15 (4)	-	-
傾眠	9 (2)	24 (6)	7 (2)	18 (4)
インフルエンザ	22 (5)	10 (2)	2 (<1)	1 (<1)
四肢痛	22 (5)	10 (2)	1 (<1)	-

発現例数 (%)

⁴⁷⁾ ベースラインの HIV-1 RNA 量 ($\leq 100,000$ copies/mL・ $>100,000$ copies/mL) 及び CD4 陽性 T リンパ球数 (≤ 200 cells/mm³・ >200 cells/mm³) を層とした Cochran-Mantel Haenszel 法により調整された群間差

死亡例は Atripla 群の 2 例（腎不全、播種性血管内凝固各 1 例）に認められ、腎不全については、因果関係は否定されていない。重篤な有害事象は、本剤/ABC/3TC 群 44 例（11%）及び Atripla 群 51 例（12%）に認められ、因果関係が否定されなかった事象は、本剤/ABC/3TC 群 1 例（薬物過敏症）及び Atripla 群 9 例（自殺念慮及び失神各 2 例、双極 I 型障害、うつ病、幻視、殺人念慮、妄想症、過敏症及び腎不全各 1 例）に認められた。

中止に至った有害事象は、本剤/ABC/3TC 群 14 例（発疹 2 例、異常な夢、うつ病、不眠症、悪夢、意識レベルの低下、記憶障害、過敏症、薬物過敏症、肺結核、結核、腎不全、顎の骨折、硬膜下血腫及び結腸癌各 1 例）、Atripla 群 52 例（浮動性めまい 8 例、疲労 7 例、異常な夢、うつ病及び頭痛各 5 例、不安及び悪心各 4 例、不眠症、睡眠障害、傾眠、薬疹、過敏症及び回転性めまい各 3 例、悪夢、脱毛症及び食欲減退各 2 例、環状不安定、双極 I 型障害、失見当識、幻視、精神障害、妄想症、自殺念慮、離脱症候群、脳血管発作、注意力障害、知覚過敏、過眠症、意識消失、神経毒性、発疹、冷汗、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、無力症、易刺激性、末梢性浮腫、発熱、消化不良、消化器痛、口唇膨張、嘔吐、アスペルギルス症、C 型肝炎、敗血症性ショック、腎不全、慢性腎不全、貧血、播種性血管内凝固、卵巣癌、咳嗽、誤嚥性肺炎、呼吸窮迫、血中クレアチニン増加及び関節痛各 1 例）に認められた。

3) 外国人成人 HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験【5.3.5.1 : ING111762 試験<2010 年 10 月～継続中>】（データカットオフ日 2013 年 2 月）

抗 HIV 薬による治療経験を有するが、INSTI の投与経験のない外国人成人 HIV-1 感染患者〔目標被験者数 688 例（344 例/群）〕を対象に、本剤と背景治療併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とし、RAL を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国等 19 カ国の計 156 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 50mg を QD 又は RAL 400mg を BID と、背景治療を 48 週間経口投与することと設定された。

無作為化された 724 例（本剤群 360 例、RAL 群 364 例）のうち治験薬が投与された 719 例（本剤群 357 例、RAL 群 362 例）が安全性解析対象集団とされ、GCP 不遵守の施設で組み入れられた 4 例（本剤群 3 例、RAL 群 1 例）を除いた 715 例（本剤群 354 例、RAL 群 361 例）が Modified ITT-E（mITT-E）とされ、有効性解析対象集団とされた。投与 48 週後以降非盲検化で、本剤群は治験薬の投与を継続することと設定されたが、RAL 群は治験を終了し、市販の RAL 及び背景治療を投与することと設定された。

有効性の主要評価項目である投与 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合⁴⁵⁾は、本剤群 71%（251/354 例）及び RAL 群 64%（230/361 例）、群間差〔95%信頼区間〕は 7.4〔0.7, 14.2〕%⁴⁸⁾であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-12%）を上回ったことから、RAL に対する本剤の非劣性が検証された。なお、事前評価資料提出時は、投与 24 週時における HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合が示され、本剤群及び RAL 群の HIV-1

⁴⁸⁾ ベースラインの HIV-1 RNA 量（ $\leq 50,000$ copies/mL・ $>50,000$ copies/mL）、主要 PI 変異がない DRV/r 使用の有無、背景治療でのベースライン 全感受性のみのフェノタイプ感受性スコア（Phenotypic susceptibility score using lower clinical cutoff : PSSf）（ ≤ 2 ・ >2 ）を層とした Cochran-Mantel Haenszel 法により調整された群間差

RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合⁴⁵⁾は、それぞれ 79% (281/354 例) 及び 70% (252/361 例)、群間差 [95%信頼区間] は 9.7 [3.4, 15.9] %⁴⁸⁾であった。

安全性について、有害事象は、本剤群 78% (280/357 例) 及び RAL 群 79% (286/362 例)、副作用は本剤群 20% (73/357 例) 及び RAL 群 23% (85/362 例) に認められ、いずれかの投与群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は表 34 のとおりであった。

表 34 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

	有害事象		副作用	
	本剤群	RAL 群	本剤群	RAL 群
評価例数	357 例	362 例	357 例	362 例
発現例数	280 (78)	286 (79)	73 (20)	85 (23)
下痢	71 (20)	64 (18)	29 (8)	21 (6)
上気道感染	38 (11)	29 (8)	-	-
頭痛	33 (9)	31 (9)	7 (2)	7 (2)
悪心	29 (8)	29 (8)	13 (4)	16 (4)
咳嗽	33 (9)	24 (7)	1 (<1)	1 (<1)
インフルエンザ	24 (7)	25 (7)	-	-
鼻咽頭炎	23 (6)	22 (6)	1 (<1)	0
尿路感染	26 (7)	18 (5)	-	-
嘔吐	20 (6)	20 (6)	8 (2)	11 (3)
疲労	15 (4)	24 (7)	4 (1)	10 (3)
発疹	19 (5)	18 (5)	5 (1)	6 (2)
関節痛	10 (3)	18 (5)	-	-
上腹部痛	17 (5)	5 (1)	6 (2)	0

発現例数 (%)

死亡例は RAL 群で 3 例 (遠隔転移を伴う腺癌、多臓器不全及び子宮頸部癌) に認められ、すべての事象で因果関係は否定されている。

重篤な有害事象は本剤群 33 例 (9%) [自殺念慮 4 例 (1%)、肺炎、アルコール離脱症候群、うつ病、自殺企図、膵炎、肝炎、横紋筋融解症及び急性腎不全各 2 例 (1%未満)、胃腸炎、気管支炎、ウイルス性胃腸炎、播種性ヒストプラズマ症、関節腫瘍、レジオネラ感染、下気道感染、肺感染、パルボウイルス感染、ウイルス性肺炎、トキソプラズマ症、肝結核、精神状態変化、アルコール乱用、腹痛、再発性膵炎、直腸出血、肝毒性、肝障害、背部痛、筋炎、播種性血管内凝固、メトヘモグロビン血症、高カリウム血症、遠隔転移を伴う新生物、アルコール中毒、腓骨骨折、過量投与、上肢骨折、脳血管障害、腎結石症、呼吸窮迫、狭心症、発熱及び免疫再構築炎症反応症候群各 1 例 (各 1%未満)]、RAL 群 42 例 (12%) [肺炎 4 例、術後創感染、貧血、脱水及び脳血管発作各 2 例、胃腸炎、肛門腫瘍、気管支肺炎、蜂巣炎、サイトメガロウイルス性食道炎、播種性結核、肺外結核、壊疽、ガス壊疽、陰部ヘルペス、感染、感染性筋炎、椎間板炎、精巣炎、ブドウ球菌性肺炎、進行性多巣性白質脳症、皮下組織腫瘍、創傷感染、ブドウ球菌性創感染、自殺念慮、精神状態変化、不安、希死念慮を有するうつ病、物質乱用、膵炎、肛門潰瘍、腸閉塞、口腔粘膜水疱形成、急性膵炎、小腸閉塞、肝炎、肝毒性、急性肝不全、関節炎、椎間板突出、凝固因子欠乏症、高血糖、乳酸アシドーシス、腺癌、子宮頸部癌、免疫芽球性リンパ腫、外陰新生物、頭痛、急性腎不全、肺胞蛋白症、呼吸困難、鼻出血、副鼻腔障害、大動脈硬化症、動脈硬化症、高血圧、悪性高血圧、末梢動脈閉塞性疾患、心筋症、冠肝動脈疾患、非心臓性胸痛、サルコイドーシス、子宮頸部上皮異形成、子宮出血、虹彩毛様体炎、血中アルカリホスファターゼ増加及びそう痒性皮疹各 1 例 (1%未満)] に認められ、そのうち因果関係が否定されなかった事象は、本剤群 2 例 (肝毒性、筋炎及び急性腎不全各 1 例) 及び RAL 群 4 例 (膵炎、

肝炎、自殺念慮及びそう痒性皮疹各 1 例) であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 7 例(急性腎不全 2 例、肝毒性、肝障害、肝結核、トランスアミナーゼ上昇、背部痛、筋炎及び薬物過敏症各 1 例)、RAL 群 13 例[肝毒性、急性肝不全、肝炎、肺外結核、ヘリコバクター性胃炎、進行性多巣性白質脳症、胃食道逆流性疾患、悪心、口腔粘膜水疱形成、膵炎、腺癌、子宮頸部癌、免疫芽球性リンパ腫、急性腎不全、血中アルカリホスファターゼ増加、凝固因子欠乏症、乳酸アシドーシス、自殺念慮、鼻出血及びそう痒性皮疹各 1 例]に認められた。

4) 外国人成人 HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験【5.3.5.1 : ING112574 試験<2011 年 5 月～継続中>】(データカットオフ日 2012 年 12 月)

INSTI を含む抗 HIV 薬による治療失敗経験がある外国人成人 HIV-1 感染患者[目標被験者数 100 例以上⁴⁹⁾]を対象に、本剤と適切な背景治療の併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした単群投与試験が、スペイン等 7 カ国の計 78 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 50mg BID と治療失敗時の背景治療を 8 日間経口投与し、その後少なくとも 1 剤以上は有効である薬剤を含む背景治療と本剤 50mg BID を 24 週間経口投与することと設定された。なお、24 週以降は、各国における本剤の市販時まで継続投与することと設定された。

本試験に組み入れられた 183 例全例が ITT-E 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目であるベースラインからの 8 日目における HIV-1 RNA 変化量[95%信頼区間]は-1.43 [-1.52, -1.34] log₁₀ copies/mL であった。また、投与 24 週時における HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合⁴⁵⁾は、69% (126/183 例) であった。

安全性について、有害事象は、80% (147/183 例)、副作用は 27% (50/183 例) に認められた。5% 以上の発現が認められた有害事象及び副作用は表 35 のとおりであった。

表 35 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

	有害事象	副作用
評価例数	183 例	
発現例数	161 (88)	50 (27)
下痢	30 (16)	10 (5)
咳嗽	19 (10)	-
頭痛	19 (10)	9 (5)
悪心	19 (10)	11 (6)
発熱	15 (8)	1 (<1)
気管支炎	14 (8)	-
疲労	14 (8)	4 (2)
上気道感染	14 (8)	-
発疹	13 (7)	4 (2)
無力症	11 (6)	-
背部痛	11 (6)	-
注射部位反応	11 (6)	-
不眠症	11 (6)	3 (2)
鼻咽頭炎	11 (6)	-
関節痛	10 (5)	2 (1)
鼻炎	10 (5)	-
そう痒症	9 (5)	-

発現例数 (%)

⁴⁹⁾ 試験開始時の目標例数は 100 例と設定されていたが、150～200 例に変更された。

死亡例は1例（進行性多巣性白質脳症1例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。重篤な有害事象は31例（肺炎4例、進行性多巣性白質脳症、胸水及び脱水2例、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス血症、エプスタイン・バーウイルス感染、熱性感染症、ウイルス性胃腸炎、ヘルペス眼感染、带状疱疹、肺感染、食道カンジダ症、肺炎球菌性敗血症、敗血症性ショック、レンサ球菌性敗血症、ウイルス感染、急性胆嚢炎、胆石症、肝硬変、急性肝炎、高ビリルビン血症、脳血管発作、痙攣、神経圧迫、失神、便秘、嚥下障害、血便排泄、耳下腺腫大、直腸出血、ボーエン病、再発ホジキン病、扁平上皮癌、急性呼吸不全、湿性咳嗽、肺塞栓症、心房粗動、うっ血性心不全、胸痛、発熱、腎不全、急性腎不全、薬疹、そう痒症、発疹、免疫再構築炎症反応症候群、ALT増加、卵巣腫瘍及び高血圧緊急症各1例）に認められ、高ビリルビン血症、ALT増加、失神及び発疹各1例については因果関係が否定されていない。

中止に至った有害事象は、6例（3%）（ALT上昇2例、AST上昇、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肝機能検査異常、薬疹、そう痒症、発疹、胆石症及び錯感覚各1例）に認められた。

<事前評価の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の議論を踏まえて、本剤の HIV-1 感染症に対する有効性は示されたと判断した。ただし、現在継続中である海外臨床試験に関する長期投与時の有効性については、引き続き情報収集し、情報がまとまり次第、適切に医療現場に提供する必要があると考える。

1) 抗 HIV 薬未治療 HIV-1 感染患者について

事前評価依頼者は、未治療 HIV-1 感染患者における本剤の有効性について以下のとおり説明している。

未治療 HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ING113086 試験及び ING114467 試験）において、有効性の主要評価項目（投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合⁵⁰⁾）及びウイルス学的失敗例（Protocol-defined virological failure : PDVF）⁵⁰⁾ は、表 36 のとおりであった。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について、本剤群と RAL 群（ING113086 試験）及び本剤/ABC/3TC 群と Atripla 群（ING114467 試験）の群間差 [95%信頼区間] は、それぞれ 2.5 [-2.2, 7.1] %及び 7.4 [2.5, 12.3] %であり、いずれの試験においても 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 (-10.0) を上回ったことから、RAL に対する本剤の非劣性及び Atripla に対する本剤/ABC/3TC の非劣性が検証された。

⁵⁰⁾ 投与開始後 24 週時かそれ以降に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった被験者

表 36 投与 48 週時における HIV-1 RNA 量<50copies/mL の被験者の割合及びウイルス学的失敗例 (ITT-E 集団)

	ING113086 試験		ING114467 試験	
	本剤 50mg QD 投与	RAL400 mg BID 投与	本剤 (50mg) /ABC/3TC QD 投与	Atripla [EFV/TDF/FTC 600/200/300mg] QD 投与
評価例数	411 例	411 例	414 例	419 例
HIV-1 RNA 量<50copies/mL の被験者の割合	361 (88%)	351 (85%)	364 (88%)	338 (81%)
群間差 [95%信頼区間]	2.5 [-2.2, 7.1] % ^{a)}		7.4 [2.5, 12.3] % ^{b)}	
ウイルス学的失敗例	20 (5%)	31 (8%)	21 (5%)	26 (6%)
48 週時点で HIV-1 RNA 量≥50 copies/mL	8 (2%)	5 (1%)	6 (1%)	5 (1%)
有効性欠如による中止例	5 (1%)	13 (3%)	7 (2%)	9 (2%)
HIV-1 RNA 量<50 copies/mL とな る前の中止例 (有効性欠如以外の 理由)	2 (<1%)	11 (3%)	8 (2%)	12 (3%)
ART 療法の変更	5 (1%)	2 (<1%)	—	—

例数 (%)

a) ベースラインの HIV-1 RNA 量 (≤100,000copies/mL・>100,000copies/mL) 及び背景治療 (ABC/3TC・TDF/FTC) を層とした Cochran-Mantel Haenszel 法により調整された群間差

b) ベースラインの HIV-1 RNA 量 (≤100,000copies/mL・>100,000copies/mL) 及び CD4 陽性 T リンパ球数 (≤200cells/mm³・>200cells/mm³) を層とした Cochran-Mantel Haenszel 法により調整された群間差

機構は、未治療 HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ING113086 試験及び ING114467 試験) において、主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合において、RAL に対する本剤の非劣性及び Atripla に対する本剤/ABC/3TC の非劣性が検証されたことから、未治療 HIV-1 感染患者における背景治療と併用した本剤 50mg QD 投与の有効性は示されているものと判断した。なお、機構は、投与 96 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合を確認し、投与 48 週時と大きな差異がないことを確認した。

2) INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染患者について

事前評価依頼者は、INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染患者に対する本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

INSTI 以外の治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ING111762 試験) において、本剤 50mg QD 又は RAL 400mg BID と適切な背景治療を併用投与した結果、主要評価項目である治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合及びウイルス学的失敗例⁴⁵⁾ は表 37 のとおりであり、主要評価項目における本剤群と RAL 群の群間差 [95%信頼区間] は 7.4 [0.7, 14.2] %であった。

表 37 INSTI 以外の抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染患者における投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合及びウイルス学的失敗例 [ING111762 試験 (mITT-E 集団)]

	本剤 50mg QD	RAL 400mg BID
評価例数	354 例	361 例
HIV-1 RNA 量<50copies/mL の被験者の割合	251 (71%)	230 (64%)
群間差 [95%信頼区間]	7.4 [0.7, 14.2] % ^{a)}	
ウイルス学的失敗例	71 (20%)	100 (28%)
24 週時点で HIV-1 RNA 量≥50copies/mL	35 (10%)	48 (13%)
有効性欠如による中止例	19 (5%)	35 (10%)
HIV-1 RNA 量<50copies/mL となる前の中 止例 (有効性欠如以外の理由)	7 (2%)	7 (2%)
ART 療法の変更	10 (3%)	10 (3%)

例数 (%)

a) ベースラインの HIV-1 RNA 量 (≤50,000copies/mL・>50,000copies/mL)、主要 PI 変異がない DRV/r 使用の有無、背景治療でのベースライン 全感受性のみのフェノタイプ感受性スコア (Phenotypic susceptibility score using lower clinical cutoff : PSSf) (≤2・>2) を層とした Cochran-Mantel Haenszel 法により調整された群間差

機構は、本剤の有効性の主要評価項目である投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合において、本剤群と RAL 群の群間差 [95%信頼区間] は、7.4 [0.7, 14.2] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-12%) を上回ったことから、RAL に対する本剤の非劣性が検証されており、INSTI 以外の治療経験のある HIV-1 感染患者における背景治療と併用した本剤 50mg QD 投与の有効性は示されていると判断した。

3) INSTI による治療経験のある HIV-1 感染患者について

事前評価依頼者は、INSTI による治療経験のある HIV-1 感染患者について以下のとおり説明している。

INSTI を含む抗 HIV 薬による治療失敗経験のある HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ING112574 試験) において、有効性の主要評価項目は 2 項目設定され、その結果は表 38 のとおりである。治療開始後 8 日目のベースラインからの HIV-1 RNA 量の変化量 [95%信頼区間] は-1.43 [-1.52, -1.34] log₁₀ copies/mL であり、本剤投与により HIV-1 RNA 量の減少が認められた。また、投与 24 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合⁴⁵⁾ は、69% (126/183 例) であった。以上より、本剤の一定の有効性が示されており、本剤は INSTI による治療経験のある HIV-1 感染患者における治療選択肢となると考えられた。

表 38 INSTI による治療経験のある HIV-1 感染患者における有効性評価項目の成績
及びウイルス学的失敗例 [ING112574 試験 (mITT-E 集団)]

	本剤 50mg BID+背景治療 (183 例)
投与 8 日目のベースラインからの HIV-1 RNA 量の変化量 (log ₁₀ copies/mL)	-1.43 (95%信頼区間 -1.52, -1.34)
投与 24 週後の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合 [FDA Snapshot (MSDF) algorithm (mITT-E 集団)]	126 (69)
ウイルス学的失敗例	50 (27)
24 週時点で HIV-1 RNA 量≥50 copies/mL	28 (15)
有効性欠如による投与中止	9 (5)
HIV-1 RNA 量<50copies/mL となる前の中止例 (有効性欠如以外の理由)	3 (2)
ART 療法の変更	10 (5)
例数 (%)	

機構は、本試験 (ING112574 試験) は、単群投与試験として実施されていることから、本試験成績から、本剤の INSTI を含む抗 HIV 薬による治療失敗経験のある HIV-1 感染患者に対する有効性について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。

本試験の実施に際し、INSTI を含む抗 HIV 薬による治療失敗経験を有する HIV-1 感染患者では、既に種々の抗 HIV 薬が投与された経験があり、背景療法として効果のある治療の選択肢が限られていると考えられ、特定の対照を設定することは困難であったことから、単群投与試験として実施した。その結果、ベースラインからの投与開始 8 日目における HIV-1 RNA 変化量は-1.43 Log₁₀ copies/mL であり、本剤は治療失敗経験のある患者においてもウイルス量の低下が認められたこと、投与 24 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となった被験者の割合は 69% (126/183 例) であったことから、治療の選択肢の限られている患者に対し、本剤 50mg BID は臨床的有用性があると考ええる。

機構は、ING112574 試験では、主要評価項目がベースラインからの投与 8 日目における HIV-1 RNA の変化量及び「24 週での HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合」と設定されていたが、投与 24 週間までのデータであることから、これらの患者における長期投与時の有効性について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。

ING112574 試験は現在継続中であるが、最初に組み入れられた 114 例については、投与 48 週時のデータが得られており、これらの被験者における投与 24 週時及び 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となった被験者の割合はそれぞれ 64% (73/114 例) 及び 56% (64/114 例) であったことから、本剤の有効性は 48 週にわたりほぼ維持されると考えられた。

機構は、以上の事前評価依頼者の説明のとおり、INSTI を含む抗 HIV 薬による治療失敗経験のある HIV-1 感染患者を対象とした ING112574 試験の成績から、INSTI を含む抗 HIV 薬による治療失敗経験を有する患者においても、本剤 50mg BID 投与により、一定の有効性が期待できると考える。ただし、HIV-1 IN の変異部位及び同時に投与される背景治療薬等の背景因子により、本剤の有効性に影響を及ぼすと考えられることから、背景因子の影響については「4) 背景因子が有効性に与える影響について」の項で、IN 変異部位については「5) 耐性変異の発現と有効性に与える影響について」の項で検討することとしたい。

4) 背景因子が有効性に与える影響について

事前評価依頼者は、未治療 HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ING113086 試験、ING114467 試験) における患者背景別 (性別、背景治療 (NRTI)、ベースラインの HIV-1 RNA 量、ベースラインの CD4 陽性 T リンパ球数、人種及び年齢) の有効性 (治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった被験者の割合⁴⁵⁾) は、表 39 のとおりであり、性別、背景治療及び人種については、本剤群の有効性への影響は特段認められず、対照群と同様の結果であったことを説明した。

表 39 第Ⅲ相試験 (ING113086 試験、ING114467 試験) における患者背景別の投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった被験者の割合 [ITT-E 集団]

	ING113086 試験		ING114467 試験	
	本剤 50mg 群	RAL 400mg 群	本剤 (50mg) /ABC/3TC 群	Atripla 群
評価例数	411 例	411 例	414 例	419 例
性別				
女性	53/63 (84)	46/56 (82)	57/67 (85)	47/63 (75)
男性	308/348 (89)	305/355 (86)	307/347 (88)	291/356 (82)
背景療法の NRTI				
ABC/3TC	145/169 (86)	142/164 (87)	364/414 (88)	
TDF/FTC	216/242 (89)	209/247 (85)		338/419 (81)
ベースライン HIV-1 RNA 量 (copies/mL)				
100,000 未満	267/297 (90)	264/295 (89)	253/280 (90)	238/288 (83)
100,000 以上	94/114 (82)	87/116 (75)	111/134 (83)	100/131 (76)
ベースライン CD4 陽性 T リンパ球数 (cells/mm ³)				
<50	5/8 (62)	0/6 (0)	9/13 (69)	12/14 (86)
≤50<200	38/47 (81)	34/44 (77)	36/44 (82)	36/48 (75)
≤200<350	128/144 (89)	118/139 (85)	143/163 (88)	126/159 (79)
≤350<500	111/126 (88)	123/136 (90)	116/131 (89)	105/128 (82)
≥500	79/86 (92)	76/86 (88)	60/63 (95)	59/70 (84)

	ING113086 試験		ING114467 試験	
	本剤 50mg 群	RAL 400mg 群	本剤 (50mg) /ABC/3TC 群	Atripla 群
人種				
白人	306/346 (88)	301/352 (86)	255/284 (90)	238/285 (84)
黒人/アフリカ系アメリカ人	41/49 (84)	33/39 (85)	80/98 (82)	74/99 (75)
上記の白人/黒人/アフリカ系アメリカ人以外	14/16 (88)	17/20 (85)	29/32 (91)	25/34 (74)
うち東アジア人のみ	2/2	6/6	2/2	1/2
年齢				
50 歳未満	324/370 (88)	312/365 (85)	319/361 (88)	302/375 (81)
50 歳以上	37/41 (90)	39/46 (85)	45/53 (85)	36/44 (82)

例数 (%)

また事前評価依頼者は、抗 HIV 薬による治療経験のある HIV 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ING111762 試験及び ING112574 試験) における患者背景別 (性別、ベースラインの HIV-1 RNA 量、ベースラインの CD4 陽性 T リンパ球数、人種及び年齢)⁵¹⁾ の有効性 (治療開始 48 又は 24 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合) は、表 40 のとおりであり、INSTI を含む抗 HIV 薬による治療経験のある HIV 患者を対象とした ING112574 試験では、ベースラインのウイルス量が高値、ベースラインの CD4 陽性 T リンパ球数が低値の患者では、有効性が減弱する傾向が認められたことを説明した。

表 40 第Ⅲ相試験 [ING111762 試験 (投与 48 週後)、ING112574 試験 (投与 24 週後)] における患者背景別の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった被験者の割合 [mITT-E 又は ITT-E 集団]

	ING111762 試験		ING112574 試験
	本剤 50mg QD	RAL 400mg BID	本剤 50mg BID
評価例数	354 例	361 例	183 例
性別			
女性	79/107 (74)	74/123 (60)	30/42 (71)
男性	172/247 (70)	156/238 (66)	96/141 (68)
ベースライン HIV-1 RNA 量 (copies/mL)			
100,000 未満	212/287 (74)	198/288 (69)	112/142 (79)
100,000 以上	39/67 (58)	32/73 (44)	14/41 (34)
ベースライン CD4 陽性 T リンパ球数 (cells/mm ³)			
<50	33/62 (53)	30/59 (51)	19/50 (38)
50 ≤ <200	77/111 (69)	76/125 (61)	41/60 (68)
200 ≤ <350	64/82 (78)	53/79 (67)	32/34 (94)
350 ≤ <500	41/56 (73)	42/59 (71)	21/24 (88)
≥500	36/43 (84)	29/39 (74)	13/15 (87)
人種			
白人	133/178 (75)	125/175 (71)	91/130 (70)
黒人/アフリカ系アメリカ人	98/143 (69)	92/160 (58)	32/49 (65)
上記の白人/黒人/アフリカ系アメリカ人以外	20/32 (63)	13/25 (52)	3/4 (75)
うち東アジア人のみ	3/6	3/4	N/A
年齢			
50 歳未満	196/269 (73)	172/277 (62)	80/110 (73)
50 歳以上	55/85 (65)	58/84 (69)	46/73 (63)

例数 (%)

⁵¹⁾ ING111762 試験において ABC/3TC 又は TDF/FTC が使用された患者はいずれの群においてもそれぞれ 9 例未満であり、ING112574 試験において、背景療法として TDF/FTC のみが投与された患者は 2 例と少数であったことから、背景療法で使用された NRTI 別の結果は示されなかった。

機構は、以下のとおり考える。

海外第Ⅲ相試験（ING113086 試験、ING114467 試験、ING111762 試験及び ING112574 試験）におけるサブグループ解析結果から、INSTI を含む抗 HIV 薬による治療失敗経験を有する HIV 感染患者では、ベースラインの HIV-1 RNA 量が高い患者及びベースラインの CD4 陽性 T リンパ球数が少ない患者において、HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となった被験者の割合が低下していることから、患者背景（ベースラインの HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性 T リンパ球数）別の臨床試験成績に関して適切に情報提供する必要があると考える。なお、これらの患者における有効性については、製造販売後において引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供を行う必要があると考える。

5) 耐性変異の発現と有効性に与える影響について

① 未治療 HIV-1 感染患者に対する耐性ウイルス出現状況

事前評価依頼者は未治療 HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（ING113086 試験及び ING114467 試験）における本剤群のウイルス学的失敗例は表 41 のとおりであり、投与 48 週ではそれぞれ 5%（20/411 例）及び 4%（18/414 例）と対照と比較して、ほぼ同様な低い値であった。また、本剤に関連した耐性変異が認められた被験者は認められなかったが、対照群の EFV と RAL では薬剤に関連した耐性変異が出現したことを説明した。

表 41 未治療 HIV-1 感染患者におけるウイルス学的失敗例

投与群	ING113086 試験				ING114467 試験			
	本剤 50mg 群		RAL 400mg BID 群		本剤（50mg）/ABC/3TC 群		Atripla 群	
評価例数	411 例		411 例		414 例		419 例	
評価時	48 週	96 週	48 週	96 週	48 週	96 週	48 週	96 週
プロトコルに定義されたウイルス学的失敗例	20 (5)	22 (5)	28 (7)	29 (7)	18 (4)	25 (6)	17 (4)	25 (6)
ジェノタイプ/フェノタイプ決定可能例中の変異出現例								
INSTI 耐性変異出現例	0/8	0/10	1/18 ^{a)}	1/20 ^{a)}	0/7 ^{c)}	0/13 ^{c)}	0/7	0/10
NNRTI 耐性変異出現例	-	-	-	-	0/9	0/17	4/9 ^{d)}	6/12 ^{d)}
NRTI 耐性変異出現例	0/12	0/14	4/19 ^{b)}	4/20 ^{b)}	0/9	0/17	1/9 ^{e)}	1/12 ^{e)}

例数 (%)

a) T97A、E138D、V151I 及び N155H

b) A62V（2 例）、K65R/E 及び M184I/V

c) 24 週時の IN での置換（1 例）E157Q/P

d) K101E/N（3 例）及び G190A（2 例）、96 週時はさらに K101N（2 例）

e) K65R

機構は、海外第Ⅲ相試験（ING113086 試験及び ING114467 試験）では本剤関連の耐性変異株が出現していないことを確認した。

② 既治療 HIV-1 感染患者に対する耐性ウイルス

INSTI 以外による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ING111762 試験）及び INSTI による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ING112574 試験）において、ウイルス学的失敗例（PDVF）⁵²⁾ は表 42 のとおりであった。ING111762 試験では、

⁵²⁾ ING111762 試験では治療開始後 24 週時かそれ以降に HIV-1 RNA 量 400copies/mL、ING112574 試験では、投与 8 日に HIV-1 RNA 量の減少量<0.5 logs₁₀ copies/mL 及び HIV-1 RNA 量 400copies/mL、投与 9 日以降は投与 24 週時かそれ以降に HIV-1 RNA 量 400copies/mL

本剤群で遺伝子検査が可能だった 9 例中 2 例で、RAL 群では遺伝子検査が可能だった 27 例中 9 例（33%）で、INSTI 耐性変異が確認された。

また、ING112574 試験では、23%（26/114 例）でウイルス学的な治療失敗例が認められ、そのうち 16 例（62%）において試験開始時に Q148 変異が検出された。またウイルス学的治療失敗例 26 例中 25 例で、試験開始時とウイルス学的治療失敗時に耐性検査が実施され、13/25 例でウイルス学的治療失敗時に新たな INSTI 耐性変異の発現が認められた。

表 42 INSTI 以外又は INSTI による治療経験のある HIV 患者におけるウイルス学的失敗例

	INSTI 以外の治療経験のある HIV-1 感染成人患者				INSTI による治療経験のある HIV-1 感染成人患者	
試験名	ING111762 試験				ING112574 試験	
投与群	本剤 50mg QD		RAL 400mg BID		本剤 50mgBID	
評価例数	354 例		361 例		114 例	183 例
評価時	24 週	48 週	24 週	48 週	事前評価資料提出時	24 週全例
プロトコルに定義されたウイルス学的失敗	14 (4)	21 (6)	34(9)	45(12)	26(23)	36 (20)
ジェノタイプ/フェノタイプ 決定可能例中の変異出現例						
INSTI 耐性変異出現例	2/9 ^{a)}	4/17 ^{b)}	9/27 ^{c)}	16/38 ^{d)}	13/25 ^{e)}	16/31 ^{f)}

例数 (%)

a) R263K (2 例)

b) T97A、E138T/A、V151I 及び R263K (2 例)

c) L68V、L74M、E92Q、T97A (3 例)、G140A/S (2 例)、Y143R/H/C (3 例)、Q148H/R (3 例)、V151I (2 例)、N155H (5 例)、E157Q 及び G163K

d) L68V、L74M、E92Q、T97A (4 例)、G140A/S (3 例)、Y143R/H/C (5 例)、Q148H/R (5 例)、V151I (2 例)、N155H (9 例)、E157Q 及び G163K (2 例)

e) E92Q (2 例)、T97A (6 例)、E138A/K (5 例)、G140S (2 例)、Y143H、S147G、Q148H/K/R (4 例) 及び N155H

f) L74M、E92Q (2 例)、T97A (8 例)、E138A/K/T (7 例)、G140S (2 例)、Y143H、S147G、Q148H/K/R (4 例)、N155H 及び E157Q

さらに、INSTI による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（ING112961 試験）及び海外第Ⅲ相試験（ING112574 試験）において、ベースライン時に INSTI 耐性変異⁵³⁾ が認められた集団における耐性変異ごとの HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となった被験者の割合⁴⁵⁾ は、表 43 のとおりであった。

表 43 INSTI による治療経験のある HIV 感染患者における耐性変異別の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となった被験者の割合

ベースライン因子	ING112961 試験		ING112574 試験	
	48 週/TLOVR (Time to Loss of Virologic Response)		24 週/Snapshot (MSDF)	
	コホートⅡ 本剤 50mg BID + BR (24 例)		本剤 50mg BID + BR (114 例)	本剤 50mg BID + BR (183 例)
INSTI 耐性				
Q148+≥2 主要以外の耐性変異	1/2 (50)		0/12	5/21 (24)
Q148+1 主要以外の耐性変異	4/8 (50)		10/20 (50)	19/32 (59)
混在又は 2 個以上の主要耐性変異	1/1 (100)		3/5 (60)	4/8 (50)
N155	6/6 (100)		18/21 (86)	29/33 (88)
Y143	4/6 (67)		10/15 (67)	21/28 (75)
Other	1/1 (100)		N/A	N/A

例数 (%)

機構は、INSTI による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ING112574 試験）において、Q148 部位に変異が認められた集団では、投与 24 週後のウイルス学的効果が減弱

⁵³⁾ INSTI 耐性変異分類は、T66A、T66I、E92Q、E92V、T66K、Y143C、Y143H、Y143R、Q148H、Q148K、Q148R 及び N155H が主要耐性変異とされ、H51Y、L68V、L68I、L74I、L74M、L74R、Q95A、T97A、G118R、E138A、E138K、E138T、G140A、G140C、G140S、P145S、S147G、V151I、V151L、S153F、S153Y、E157Q、G163K、G163R、G193E 及び R263K は主要以外の耐性変異として取り扱われた。

していたことから、Q148 部位に変異を有する患者に対し、本剤を投与することの臨床的な意義について説明するよう、事前評価依頼者に求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。

INSTI による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ING112574 試験）の解析結果⁵⁴⁾において、Q148 部位に変異を有する患者では、二次変異⁵⁵⁾数の増加に伴って投与 24 週時のウイルス学的反応が低下した。試験開始時に INSTI 主要耐性変異が検出されなかった 60 例における投与 24 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となった被験者の割合は 78% (47/60 例) であり、有効性は示されていると考えられた。また、試験開始時に Q148 に加えて 1 カ所の二次変異⁵⁵⁾を有する集団では、HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となった被験者の割合が 65% (20/31 例) であったことから、これらの患者に対し本剤 50mg BID 投与による臨床的ベネフィットがあると考えられた。

一方で、Q148 に加えて 2 カ所以上の二次変異⁵⁵⁾を有する集団では、投与 24 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となった被験者の割合は 25% (4/16 例) であり、本剤の効果が得られない可能性があることから、本剤投与前に他の治療を含めて検討する必要があると考える。

機構は、以下のとおり考える。

INSTI 以外による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ING111762 試験）において、ウイルス学的失敗に至った割合は、RAL 群と比較して、本剤群で著しく高くないことを確認した。

しかしながら、INSTI による治療経験のある HIV-1 感染成人患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ING112574 試験）では、Q148 部位に変異が認められた集団では、投与 24 週後には二次変異が増加するとともに、ウイルス学的効果も低下することが認められたことから、交差耐性を有する INSTI による治療において、ウイルス学的失敗を経験した患者に本剤を投与する場合には、本剤投与前に耐性検査を実施する等の対応が重要となると考える。

また、海外第Ⅲ相試験（ING112574 試験）において、ベースライン時の INSTI 耐性変異として Q148 部位に加えて 2 カ所以上の二次変異を有する集団では、投与 24 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の基準を達成した被験者の割合は 24% (4/16 例) と低い割合であったことを踏まえ、このような変異の認められる患者において、耐性変異の発現状態によっては有効性が類薬より劣る可能性は否定できないと考えることから、この旨を情報提供する必要があると考える。また、製造販売後においては、本剤投与開始時の耐性と有効性の関連について、引き続き情報収集をすべきと考える。

以上の機構の判断については、事前評価会での議論を踏まえて、最終的に判断したい。

(2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、提出された海外第Ⅱ相試験（ING112276 試験及び ING112961 試験）

⁵⁴⁾ 全例が投与後 24 週を経過したデータを基に、投与後 24 週のウイルス学的アウトカムが得られた集団（161 例）

⁵⁵⁾ L74I、E138A/K/T 及び G140A/C/S（Q148 以外の主要耐性変異の有無は問わない）

及び第Ⅲ相試験（ING113086 試験、ING114467 試験、ING111762 試験及び ING112574 試験）に基づき、以下の議論を踏まえ評価した。その結果、本剤の安全性について、概ね忍容可能と判断した。なお、現時点では、日本人において本剤を投与した臨床試験成績が得られていないことから、製造販売後には、日本人における安全性について情報を収集する必要があると考える。

1) 安全性の概要について

事前評価依頼者は、本剤の安全性の概要について以下のとおり説明している。

未治療 HIV-1 感染患者における第Ⅲ相試験（ING113086 試験及び ING114467 試験、96 週時）及び第Ⅱb 相試験（ING112276 試験、48 週時）における本剤群及び対照群における有害事象の発現状況は、表 44 のとおりであった。

表 44 本剤群において少なくとも 5%以上の発現が認められた有害事象（未治療 HIV-1 感染患者）

事象名	ING112276 試験		ING113086 試験		ING114467 試験		本剤群合計
	本剤群	EFV 群	本剤群	RAL 群	本剤 /ABC/3TC 群	Atripla 群	
評価例数	155 例	50 例	411 例	411 例	414 例	419 例	980 例
合計	142 (92)	46 (92)	349 (85)	349 (85)	376 (91)	394 (94)	867 (88)
下痢	25 (16)	7 (14)	57 (14)	55 (13)	84 (20)	83 (20)	166 (17)
悪心	23 (15)	7 (14)	60 (15)	56 (14)	65 (16)	61 (15)	148 (15)
鼻咽頭炎	22 (14)	5 (10)	55 (13)	58 (14)	74 (18)	66 (16)	151 (15)
頭痛	23 (15)	3 (6)	56 (14)	55 (13)	63 (15)	63 (15)	142 (14)
不眠症	13 (8)	6 (12)	25 (6)	19 (5)	69 (17)	46 (11)	107 (11)
疲労	8 (5)	6 (12)	22 (5)	24 (6)	63 (15)	53 (13)	93 (9)
上気道感染	11 (7)	1 (2)	34 (8)	30 (7)	50 (12)	53 (13)	95 (10)
浮動性めまい	8 (5)	11 (22)	24 (6)	25 (6)	40 (13)	153 (37)	72 (7)
咳嗽	15 (10)	2 (4)	23 (6)	22 (5)	36 (9)	36 (9)	74 (8)
うつ病	11 (7)	6 (12)	26 (6)	19 (5)	31 (7)	34 (8)	68 (7)
発熱	11 (7)	4 (8)	23 (6)	25 (6)	26 (6)	27 (6)	60 (6)
異常な夢	3 (2)	4 (8)	13 (3)	8 (2)	31 (7)	73 (17)	47 (5)
気管支炎	9 (6)	5 (10)	24 (6)	22 (5)	28 (7)	26 (6)	61 (6)
背部痛	8 (5)	4 (8)	21 (5)	26 (6)	30 (7)	18 (4)	59 (6)
インフルエンザ	14 (9)	3 (6)	16 (4)	24 (6)	22 (5)	10 (2)	52 (5)
発疹	11 (7)	6 (12)	19 (5)	22 (5)	19 (5)	60 (14)	49 (5)
梅毒	5 (3)	4 (8)	22 (5)	27 (7)	18 (4)	25 (6)	45 (5)
副鼻腔炎	7 (5)	4 (8)	25 (6)	17 (4)	22 (5)	15 (4)	54 (6)
肛門性器疣贅	3 (2)	0	17 (4)	23 (6)	27 (7)	16 (4)	47 (5)
咽頭炎	7 (5)	2 (4)	22 (5)	14 (3)	11 (3)	14 (3)	40 (4)
口腔咽頭痛	6 (4)	1 (2)	19 (5)	16 (4)	27 (7)	16 (4)	52 (5)
気道感染	7 (5)	3 (6)	19 (5)	12 (3)	9 (2)	3 (1)	35 (4)
不安	5 (3)	3 (6)	17 (4)	22 (5)	26 (6)	30 (7)	48 (5)
嘔吐	6 (4)	1 (2)	16 (4)	19 (5)	26 (6)	24 (6)	48 (5)
関節痛	6 (4)	1 (2)	10 (2)	14 (3)	23 (6)	20 (5)	39 (4)
胃腸炎	2 (1)	2 (4)	18 (4)	18 (4)	21 (5)	17 (4)	41 (4)
四肢痛	3 (2)	0	7 (2)	10 (2)	22 (5)	10 (2)	32 (3)

発現例数 (%)

また、INSTI 以外による治療経験のある HIV 感染患者及び INSTI による治療経験のある HIV 感染患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（ING112961 試験、ING111762 試験及び ING112574 試験）における有害事象の発現状況は、表 45 のとおりであり、本剤群と RAL 群で認められた事象はほぼ同様であり、認められた事象の重症度はほとんどが軽度～中等度であった。

表 45 本剤群で少なくとも 5%以上（ING112961 試験は 3 例以上）の発現が認められた有害事象（治療経験がある HIV-1 感染患者）

事象名	ING111762 試験		ING112574 試験	ING112961 試験	本剤群合計
	本剤群	RAL 群	本剤群	コホートⅡ本剤群	
評価例数	357 例	362 例	183 例	24 例	564 例
合計	280 (78)	286 (79)	161 (88)	23 (96)	464 (82)
下痢	71 (20)	64 (18)	30 (16)	9 (38)	110 (20)
上気道感染	38 (11)	29 (8)	14 (8)	2 (8)	54 (10)
頭痛	33 (9)	31 (9)	19 (10)	2 (8)	54 (10)
悪心	29 (8)	29 (8)	19 (10)	2 (8)	50 (9)
咳嗽	33 (9)	24 (7)	19 (10)	4 (17)	56 (10)
尿路感染症	26 (7)	18 (5)	6 (3)	2 (18)	34 (6)
インフルエンザ	24 (7)	25 (7)	3 (2)	0	27 (5)
鼻咽頭炎	23 (6)	22 (6)	11 (6)	0	34 (6)
疲労	15 (4)	24 (7)	14 (2)	3 (13)	32 (6)
嘔吐	20 (6)	20 (6)	7 (4)	2 (8)	29 (5)
発疹	19 (5)	18 (5)	13 (7)	1 (4)	33 (6)
関節痛	10 (3)	18 (5)	10 (5)	0	20 (4)
上腹部痛	17 (5)	5 (1)	-	3 (13)	20 (4)
発熱	7 (2)	6 (2)	15 (8)	4 (17)	26 (5)
気管支炎	12 (3)	14 (4)	14 (8)	4 (17)	30 (5)
無力症	4 (1)	6 (2)	11 (6)	2 (8)	17 (3)
背部痛	11 (3)	13 (4)	11 (6)	1 (4)	23 (4)
注射部位反応	0	1 (<1)	11 (6)	2 (8)	13 (2)
不眠症	12 (3)	14 (4)	11 (6)	1 (4)	24 (4)
鼻炎	3 (<1)	3 (<1)	10 (5)	2 (8)	15 (3)
そう痒症	6 (2)	8 (2)	9 (5)	1 (4)	16 (3)
便秘	9 (3)	6 (2)	7 (4)	2 (8)	18 (3)
副鼻腔うっ血	6 (2)	3 (<1)	2 (1)	3 (13)	11 (2)
頻尿	2 (<1)	4 (1)	-	3 (13)	5 (1)

発現例数 (%)

機構は、未治療 HIV 感染患者を対象とした海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（ING112276 試験、ING113086 試験及び ING114467 試験）における本剤投与時の有害事象の発現状況は、対照と比較して大きな差異は認められないと考える。また、抗 HIV 薬による治療経験のある HIV 感染患者を対象とした海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（ING112961 試験、ING111762 試験及び ING112574 試験）においても、未治療 HIV 感染患者で認められた事象と大きな差異は認められず、本剤の安全性に特段の問題はないと判断した。なお、① 消化器症状及び② 肝機能関連の有害事象については、以下の項で別途議論することとした。

① 消化器症状について

機構は、本薬は毒性試験において消化管刺激性が示されており、海外第Ⅱ相試験（ING112276 試験及び ING112961 試験）及び第Ⅲ相試験（ING113086 試験、ING111762 試験、ING114467 試験及び ING112574 試験）において、消化器関連の有害事象のうち下痢及び悪心が多く認められたことから、これらの事象の重症度及び処置等を説明した上で、本剤投与に大きな影響を及ぼす可能性はないか、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。

未治療 HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅱ相試験（ING112276 試験）及び第Ⅲ相試験（ING113086 試験及び ING114467 試験）、INSTI 以外による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（ING111762 試験）並びに INSTI による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅱ相試験（ING112961 試験）及び第Ⅲ相試験（ING112574 試験）における下痢、悪心及び嘔吐の発現

率及び処置については表 46 及び表 47 のとおりであり、消化器系の有害事象では対照群と比較してほぼ同様であり、本剤群では重篤な被験者は認められなかった。また、ほとんどの被験者で投与が継続されおり、大部分の転帰は回復であった。

以上より、本剤投与時の消化器系の有害事象について、本剤 50mg QD 又は BID 投与時の安全性に大きな影響を及ぼすものではないと考える。

表 46 下痢、悪心及び嘔吐の概要（未治療 HIV-1 感染患者）

	ING112276 試験		ING113086 試験		ING114467 試験	
	本剤 ^{e)} 群	EFV 600mg 群	本剤 50mg 群	RAL 400mg 群	本剤 (50mg) /ABC/3TC 群	Atripla 群
評価例数	155 例	50 例	411 例	411 例	414 例	419 例
消化器系有害事象	44 (28)	12 (24)	116 (28)	102 (26)	135 (33)	147 (35)
下痢 ^{a)}						
有害事象	25 (16)	7 (14)	57 (14)	55 (13)	84 (20)	83 (20)
副作用	14 (56)	3 (43)	16 (28)	17 (31)	23 (27)	35 (42)
重篤	0	0	0	1 (2)	0	0
転帰						
回復	23 (92)	6 (86)	49 (86)	48 (87)	78 (93)	74 (89)
回復傾向	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)	1 (1)
未回復	1 (4)	1 (14)	8 (14)	4 (7)	9 (11)	7 (8)
回復したが後遺症有	1 (4)	1 (14)	1 (2)	2 (4)	0	4 (5)
処置						
投与継続	24 (96)	6 (86)	57 (100)	53 (96)	83 (99)	83 (100)
休薬	0	1 (14)	0	2 (4)	1 (1)	0
その他 ^{b)}	1 (4)	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
悪心 ^{c)}						
有害事象	23 (15)	7 (14)	60 (15)	56 (14)	65 (16)	61 (15)
副作用	19 (83)	4 (57)	40 (67)	45 (80)	44 (68)	49 (80)
重篤	0	0	0	0	0	0
転帰						
回復	20 (87)	7 (10)	55 (92)	50 (89)	57 (88)	52 (87)
回復傾向	0	0	2 (3)	0	2 (3)	1 (2)
未回復	1 (4)	0	0	6 (11)	10 (15)	5 (8)
回復したが後遺症有	2 (9)	0	3 (5)	2 (4)	3 (5)	3 (5)
処置						
治験薬の投与中止	0	0	1 (2)	1 (2)	0	4 (7)
投与継続	23 (100)	6 (86)	59 (98)	54 (96)	65 (100)	57 (93)
休薬	0	1 (14)	0	1 (2)	0	1 (2)
その他 ^{b)}	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
嘔吐 ^{d)}						
有害事象	6 (4)	1 (2)	16 (4)	19 (5)	26 (6)	24 (6)
副作用	3	0	10 (63)	7 (37)	9 (35)	11 (46)
重篤	0	0	0	0	0	0
転帰						
回復	5	1	16 (100)	18 (95)	26 (100)	22 (92)
回復傾向	0	0	1 (6)	0	0	0
未回復	0	0	0	1 (5)	0	2 (8)
回復したが後遺症有	1	0	0	0	0	3 (13)
処置						
治験薬の投与中止	0	0	1 (6)	0	0	1 (4)
投与継続	6	1	15 (94)	18 (95)	26 (100)	23 (96)
休薬	0	0	0	0	0	1 (4)
その他 ^{b)}	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0

発現例数 (%)

- a) 有害事象名 (PT) の下痢と診断された事象
- b) 投与終了後に発現した有害事象に対する処置
- c) 有害事象名 (PT) の悪心と診断された事象
- d) 有害事象名 (PT) の嘔吐と診断された事象
- e) 本剤 10mg、25mg、50mg の 3 群の合計

表 47 下痢、悪心及び嘔吐の概要（抗 HIV 薬による治療経験を有する HIV-1 感染患者）

	ING111762 試験		ING112961 試験		ING112574 試験
	本剤 50mg 群	RAL 400mg 群	コホート I ^{e)}	コホート II ^{f)}	本剤 50mg BID
評価例数	357 例	362 例	27 例	24 例	183 例
消化器系有害事象	97 (27)	85 (23)	9 (33)	10 (42)	45 (25)
下痢 ^{a)}					
有害事象	71 (20)	64 (18)	5 (19)	9 (38)	30 (16)
副作用	29 (41)	21 (33)	2	0	10 (33)
重篤	0	0	0	1	0
転帰					
回復	65 (92)	53 (83)	5	7	26 (87)
回復傾向	1 (1)	2 (3)	0	0	0
未回復	8 (11)	8 (13)	0	3	6 (20)
回復したが後遺症有	3 (4)	3 (5)	0	0	1 (3)
処置					
投与継続	70 (99)	63 (98)	5	9	30 (100)
休薬	1 (1)	0	0	0	0
その他 ^{b)}	0	1 (2)	0	0	0
悪心 ^{c)}					
有害事象	29 (8)	29 (8)	2	2	19 (10)
副作用	13 (45)	16 (55)	1	0	11 (58)
重篤	0	0	0	0	0
転帰					
回復	24 (83)	23 (79)	1	1	18 (95)
回復傾向	1 (3)	0	0	0	0
未回復	3 (10)	6 (21)	0	1	2 (11)
回復したが後遺症有	2 (7)	1 (3)	1	0	0
処置					
治験薬の投与中止	0	1 (3)	0	0	0
投与継続	28 (97)	27 (93)	2	2	19 (100)
休薬	1 (3)	0	0	0	0
その他 ^{b)}	0	1 (3)	0	0	0
嘔吐 ^{d)}					
有害事象	20 (6)	20 (6)	1 (4)	2 (8)	7 (4)
副作用	8 (40)	11 (55)	1	0	2
重篤	0	0	0	0	0
転帰					
回復	19 (95)	17 (85)	1	1	7
回復傾向	0	0	0	0	0
未回復	2 (10)	3 (15)	0	1	0
回復したが後遺症有	0	0	0	0	0
処置					
投与継続	20 (100)	17 (85)	1	2	7
休薬	0	4 (20)	0	0	0
その他 ^{b)}	0	0	0	0	0

発現例数 (%)

- a) 有害事象名 (PT) の下痢と診断された事象
- b) 投与終了後に発現した有害事象に対する処置
- c) 有害事象名 (PT) の悪心と診断された事象
- d) 有害事象名 (PT) の嘔吐と診断された事象
- e) コホート I : 本剤 50mg QD+背景療法
- f) コホート II : 本剤 50mg BID+背景療法

機構は事前評価依頼者の説明を了解した。

② 肝胆道系障害について

事前評価依頼者は本剤投与時の肝胆道系障害の発現状況について以下のとおり説明した。

未治療 HIV-1 感染患者を対象とした海外第 II 相試験 (ING112276 試験) 及び第 III 相試験

(ING113086 試験及び ING114467 試験)における、肝胆道系障害⁵⁶⁾の有害事象は表 48 のとおりであり、対照群とほぼ同様であった。また、重症度はほとんどが軽度であった。

表 48 未治療 HIV-1 感染患者集団における肝胆道系障害の有害事象

基本語 (PT)	ING112276 試験		ING113086 試験		ING114467 試験	
	本剤 ^{a)} 群	EFV 群	本剤群	RAL 群	本剤 /ABC/3TC 群	Atripla 群
評価例数	155 例	50 例	411 例	411 例	414 例	419 例
発現例数	3 (2)	2 (4)	9 (2)	9 (2)	3 (<1)	3 (<1)
自己免疫性肝炎	0	0	0	0	0	1 (<1)
胆嚢炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
胆石症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	3 (<1)	1 (<1)
胆汁うっ滞	0	1 (2)	0	0	0	0
肝細胞損傷	0	0	1 (<1)	0	0	0
肝嚢胞	0	0	1 (<1)	0	0	0
脂肪肝	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)	0	0
肝炎	0	0	1 (<1)	3 (<1)	0	0
中毒性肝炎	0	0	0	2 (<1)	0	0
肝腫大	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
肝毒性	0	0	0	1 (<1)	0	0
肝病変	0	0	1 (<1)	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (<1)	1 (2)	0	0	0	0
門脈血栓症	0	0	1 (<1)	0	0	0

発現例数 (%)

a) 本剤 10mg、25mg 及び 50mg 群の 3 群合計

また、INSTI 以外による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ING111762 試験)並びに INSTI による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (ING112961 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (ING112574 試験)において、肝胆道系障害の有害事象は表 49 のとおりであり、対照群とほぼ同様の発現率であった。

⁵⁶⁾ 器官別大分類；SOC

表 49 抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染患者における肝胆道系障害の有害事象

	ING111762 試験		ING112961 試験		ING112574 試験
	本剤 50mg 群	RAL 400mg 群	コホート I ^{a)}	コホート II ^{b)}	本剤 50mg BID
評価例数	357 例	362 例	27 例	24 例	183 例
発現例数	14 (4)	10 (3)	2 (7)	1 (4)	9 (5)
黄疸	6 (2)	4 (1)	0	1 (4)	0
胆石症	1 (<1)	2 (<1)	0	0	1 (<1)
肝炎	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0
肝毒性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
急性肝不全	0	1 (<1)	0	0	0
胆管結石	1 (<1)	0	0	0	0
胆道仙痛	0	1 (<1)	0	0	0
肝細胞損傷	2 (<1)	0	0	0	0
肝障害	1 (<1)	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	1 (4)	0	1 (<1)
肝腫大	0	0	1 (4)	0	1 (<1)
肝線維症	0	0	0	1 (4)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (4)	1 (<1)
門脈圧亢進症	0	0	0	1 (4)	0
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (<1)
急性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (<1)
肝硬変	0	0	0	0	1 (<1)
急性肝炎	0	0	0	0	1 (<1)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	1 (<1)

発現例数 (%)

a) コホート I : 本剤 50mg QD+背景療法

b) コホート II : 本剤 50mg BID+背景療法

以上より、本剤投与時の肝胆道系障害の発現率は低く、対照薬群とほぼ同様であり、重症度はほとんどが軽度であったことから、現時点で安全性上特に大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、海外臨床試験において認められた肝胆道系障害について、発現率は低く、本剤群と対照群でほぼ同様であったこと、及び重症度についても重症例は少なかったことから、現時点では特に大きな問題はないと考える。ただし、これらの事象については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 肝炎ウイルスに重複感染している患者における肝臓関連有害事象の発現について

機構は、ウイルス性肝炎合併例における肝機能障害の有害事象の発現状況について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。

海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において、未治療 HIV-1 感染患者、INSTI 以外による治療経験のある患者及び INSTI による治療経験のある患者で、肝炎ウイルス重複感染の有無別の肝機能検査値異常の発現頻度は表 50～表 52 のとおりであり、試験開始時に B 型及び/又は C 型肝炎ウイルスに重複感染していた被験者では、感染していない被験者よりもグレード 3～4 の肝機能検査値異常を発現した頻度がより高かった。また、大部分の被験者では試験治療の継続が可能であり、投与終了後には肝機能検査値は回復していた。

表 50 肝炎ウイルス重複感染の有無別の ALT、AST、総ビリルビン異常の発現頻度
(未治療 HIV-1 感染患者 ING112276、ING113086 及び ING114467 試験)

	B 型及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者			B 型及び/又は C 型肝炎ウイルス非重複感染患者		
	本剤群	RAL 群	Atripla 群	本剤群	RAL 群	Atripla 群
評価例数	90 例	43 例	30 例	885 例	363 例	385 例
ALT						
グレード 1-4	34 (38)	20 (47)	11 (37)	116 (13)	62 (17)	64 (17)
グレード 3-4	5 (6)	2 (5)	0	8 (<1)	6 (2)	2 (<1)
AST						
グレード 1-4	30 (33)	21 (49)	10 (33)	144 (16)	69 (19)	63 (16)
グレード 3-4	3 (3)	1 (2)	2 (7)	15 (2)	9 (2)	9 (2)
総ビリルビン						
グレード 1-4	4 (4)	5 (12)	0	60 (7)	27 (7)	3 (<1)
グレード 3-4	0	0	0	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)

発現例数 (%)

各グレードは Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events VERSION 1.0, DECEMBER 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009 に準ずる。

表 51 肝炎ウイルスの種類別の ALT、AST、総ビリルビン異常の発現頻度
(INSTI 以外による治療経験のある患者 ING11762 試験)

	B 型肝炎ウイルス重複感染患者		C 型肝炎ウイルス重複感染患者	
	本剤 50mg QD 群	RAL 400mg BID 群	本剤 50mg QD 群	RAL 400mg BID 群
評価例数	17 例	16 例	32 例	48 例
ALT				
グレード 1-4	5 (29)	4 (25)	9 (28)	18 (38)
グレード 3-4	4 (24)	0	2 (6)	2 (4)
AST				
グレード 1-4	6 (35)	7 (44)	9 (28)	17 (35)
グレード 3-4	4 (24)	0	2 (6)	1 (2)
総ビリルビン				
グレード 1-4	6 (35)	3 (19)	2 (6)	8 (17)
グレード 3-4	2 (12)	0	1 (3)	1 (2)

発現例数 (%)

BR=背景療法

各グレードは Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events VERSION 1.0, DECEMBER 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009 に準ずる。

表 52 肝炎ウイルス重複感染の有無別の ALT、AST、総ビリルビン異常の発現頻度
(INSTI による治療経験のある患者 ING112961 及び ING112574 試験)

	本剤 50mg BID 群	
	B 型及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者	B 型及び/又は C 型肝炎ウイルス非重複感染患者
評価例数	46 例	157 例
ALT		
グレード 1-4	11 (24)	25 (16)
グレード 3-4	2 (4)	4 (3)
AST		
グレード 1-4	15 (33)	30 (19)
グレード 3-4	0	3 (2)
総ビリルビン		
グレード 1-4	6 (13)	5 (3)
グレード 3-4	1 (2)	2 (1)

発現例数 (%)

各グレードは Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events VERSION 1.0, DECEMBER 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009 に準ずる。

以上より、肝炎ウイルス重複感染者に対し、本剤を投与した場合には、肝機能に影響を及ぼす可能性は非感染者より高いものの、大部分の被験者では投与継続が可能であり、回復していることから、安全性上大きな問題はないと考える。

機構は、海外臨床試験では、中等度～重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 : B 及び C) を合併する

B 型及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染 HIV 感染症患者に関する臨床データは得られておらず、肝炎ウイルス重複感染例においては、肝機能障害の有害事象の発現率が高いことから、その旨を添付文書上で注意喚起を行う必要があると考える。また、肝炎ウイルス重複感染例における安全性については、製造販売後においても引き続き情報収集する必要があると考える。

3) アジア人における安全性について

機構は、アジア人における本剤投与時の安全性について、他の人種と比較して特徴的な差異がなかったか、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。

海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人又は東アジア人の患者は 22 例であり、内訳は、ING111762 試験で東アジア人 10 例、ING113086 試験で 8 例（日本人 2 例、東アジア人 6 例）及び ING114467 試験で 4 例（日本人 2 例、東アジア人 2 例）であった。組み入れられた例数が少数であったため、アジア人の本剤投与例が 15 例（1.5%）と少ないことから、臨床的に意味のある解析は困難であるが、試験に組み入れた人種間での安全性プロファイルは類似しており、アジア人で著しく高い事象は認められていない。

機構は、現時点で、アジア人に関する安全性情報においては、他の民族と比較して、特徴的な事象は認められていないものの、日本人を含むアジア人に対して、本剤が投与された例数は極めて限られており、日本人における本剤投与時の安全性については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて事前評価依頼者に説明するよう求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。

未治療 HIV-1 感染成人患者における第Ⅲ相試験（ING113086 試験及び ING114467 試験）において、RAL に対する本剤の非劣性及び Atripla に対する本剤/ABC/3TC の非劣性が検証され、INSTI 以外による治療経験のある HIV-1 感染患者における第Ⅲ相試験（ING111762 試験）において、RAL に対する本剤の非劣性が検証されており、INSTI による治療経験を有する HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（ING11254 試験）において、本剤は一定の有効性が示されている。安全性については、未治療及び INSTI 以外による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ING113086 試験、ING114467 試験及び ING111762 試験）において、本剤群は対照群と同様の安全性を示し、INSTI による治療経験を有する HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（ING112574 試験）における安全性も、同様の傾向が認められた。

この他、海外第Ⅲ相試験が追加で実施されている。未治療 HIV-1 感染成人患者を対象に、ダルナビル/リトナビル（DRV/RTV）に対する本剤の非劣性を検証することを目的とした臨床試験（ING114915 試験）が実施され⁵⁷⁾、主要評価項目の投与 48 週目における HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となっ

⁵⁷⁾ 本試験は 2011 年 10 月より開始され、事前評価資料提出時には有効性のデータが得られていなかったが、事前評価実施中に投与 48 週目までの試験成績が提出された。

た被験者の割合⁴⁵⁾は、本剤群 90% (217/242 例)、DRV/RTV 群 83% (200/242 例) であり、群間差 [95% 信頼区間] は 7.1 [0.9, 13.2] % であり、群間差の 95% 信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-12%) を上回ったことから、DRV/RTV に対する本剤の非劣性が検証されている。安全性については、本剤群及び DRV/RTV 群で 10% 以上の発現率が認められた有害事象は、下痢 (本剤群 17%、DRV/RTV 群 29%)、悪心 (本剤群 16%、DRV/RTV 群 18%) 及び頭痛 (本剤群 15%、DRV/RTV 群 10%) であった。

以上より、本剤は抗 HIV 薬による治療経験の有無にかかわらず、抗 HIV 治療における新たな選択肢となると考える。

機構は、未治療 HIV-1 感染患者又は抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者を対象とした海外臨床試験において、RAL に対する本剤の非劣性及び Atripla (EFV/TDF/FTC) に対する本剤/ABC/3TC の非劣性が検証されており、安全性についても、認められた事象は対照群とほぼ同様の発現率であったことから、本剤を含む併用療法は、未治療又は抗 HIV 薬による治療経験のある HIV 感染症患者に対する新たな治療の選択肢のひとつとなり得ると考える。

(4) 効能・効果について

事前評価依頼者から提示された効能・効果は、「HIV 感染症」である。

機構は、臨床試験により有効性が確認されているのは、HIV-1 感染患者のみであるが、非臨床試験では、HIV-2 に対する効果も確認されていること（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理作用に関する資料、(1) 効力を裏付ける試験」の項参照）から、HIV-2 に対する効果は非臨床のみで確認されていることを情報提供した上で、本剤の効能・効果を「HIV 感染症」とすることが適切と考える。

以上の判断については、事前評価会での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

事前評価依頼者から提示された用法・用量は、「通常、成人にはドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。」とされている。また、用法・用量に関連する使用上の注意として、「HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者には、ドルテグラビルとして 1 回 50mg を 1 日 2 回経口投与する。」とされている。

事前評価依頼者は、各投与対象における用法・用量の設定根拠について、以下のとおり説明している。

1) 未治療成人 HIV 感染患者及び抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ INSTI の投与経験のない成人 HIV 感染患者に対する用法・用量

海外前期第Ⅱ相試験 (ING111521 試験) において、未治療 HIV-1 感染患者及び INSTI 以外による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とし、本剤 2mg、10mg、50mg 又はプラセボを QD にて、10 日間投与したところ、投与 11 日目の HIV-1 RNA 量のベースラインからの減少量 (平均値 ± 標準偏差)

は、本剤 2mg、10mg 及び 50mg で、それぞれ -1.51 ± 0.58 、 -2.03 ± 0.49 及び $-2.46 \pm 0.35 \log_{10} \text{copies/mL}$ であり、用量依存的に減少したこと、後期第Ⅱ相試験（ING112276 試験）において未治療 HIV-1 感染症患者を対象とし、本剤 10mg、25mg 又は 50mg QD を NRTI 2 剤と併用投与したとき、投与 96 週後までのウイルス学的効果の持続性を検討した結果、本剤の用量とウイルス学的効果の間に明らかな関連は認められなかったものの、本剤 10mg 群及び 25mg 群では、それぞれ 2 及び 1 例で HIV-1 RNA 量が再び 400copies/mL 以上となるウイルス学的な治療失敗又は耐性の発現が認められたことから、未治療 HIV-1 感染患者及び INSTI 以外による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量を 50mg QD 投与と設定し、海外第Ⅲ相試験では当該用法・用量において、RAL に対する本剤の非劣性及び Atripla に対する本剤/ABC/3TC の非劣性が検証された。以上より、未治療 HIV 感染患者及び INSTI 以外による治療経験を有する HIV 感染患者に対する本剤の用法・用量は、本剤 50mg を 1 日 1 回経口投与すると設定することが妥当と考える。

2) INSTI による治療経験のある成人 HIV 感染患者

INSTI による治療経験のある成人 HIV-1 感染患者を対象に、本剤 50mg QD 又は 50mg BID の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外後期第Ⅱ相試験（ING112961 試験）の成績において、投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満となった被験者の割合⁴⁵⁾は、本剤 50mg QD 群で 33% (9/27 例)、本剤 50mg BID 投与群で 71% (17/24 例) であり、本剤 50mg BID 群で高く、暴露量は本剤 50mg BID 群で本剤 50mg QD 群と比較して高い値を示すことが確認されたこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）から、海外第Ⅲ相試験（ING112574 試験）における本剤の用法・用量として 50mg BID と設定した。海外第Ⅲ相試験では、投与 24 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合は 69% (126/183 例) であり、一定の有効性が示されたと考える。以上より、INSTI による治療経験のある HIV 感染患者に対する本剤の用法・用量は、本剤 50mg を 1 日 2 回経口投与すると設定することが妥当と考える。

機構は、海外第Ⅱ相試験の成績を踏まえて設定された用法・用量において、未治療 HIV-1 感染患者、INSTI 以外による治療経験のある HIV-1 感染患者及び INSTI による治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験が実施され、当該試験により本剤の有効性は示されており、安全性については、忍容可能と考えることから、未治療 HIV 感染患者及び INSTI 以外による治療経験のある HIV 感染患者では本剤 50mg QD、INSTI による治療経験のある HIV 感染患者には本剤 50mg BID と設定することに大きな問題はないと考える。なお、過去の治療経験の有無により、本剤の用法・用量が異なることから、用法・用量は以下のとおり記載することが適切と考える。

通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。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 2 回経口投与する。

以上の判断については、事前評価会での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 特殊な患者集団について

1) 小児について

機構は、小児に対する本剤の有効性及び安全性並びに本邦における小児に関する開発計画について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり説明した。

海外第 I / II 相試験 (ING112578 試験) において、コホート I では INSTI 以外による治療経験のある小児 HIV 感染患者 (12 歳～18 歳未満) 23 例に対し、本剤約 1mg/kg QD にて 24 週間投与された。本剤の薬物動態は、 AUC_{0-24h} 及び C_{24h} は $45.97\mu g \cdot hr/mL$ 及び $0.902\mu g/mL$ であり、成人に 50mg QD にて反復投与したとき (AUC_{0-24h} 及び C_{24h} はそれぞれ $48.1\mu g \cdot hr/mL$ 及び $1.20\mu g/mL$) と同様であり、有効性について、投与 24 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満になった被験者の割合は 70% (16/23 例) であった。安全性については、96% (22/24 例) に有害事象が認められ、ほとんどは軽度の事象であり、グレード 3 以上の有害事象、有害事象による中止、及び本剤に関連があると判断された有害事象 (重篤な有害事象を含む) は認められなかった。成人と同様にわずかな非進行性の血清クレアチニン上昇が認められたが、脱落、グレード 3 以上の有害事象又は本剤に関連があると判断された尿・腎機能に関する有害事象は認められなかった。

以上の成績に基づき、本剤は、2013 年 8 月に米国で「他の抗レトロウイルス薬との併用で年齢が 12 歳以上、体重が 40kg を超える成人および小児の HIV-1 治療を適応とするインテグラーゼ阻害薬」として承認された。

本邦では、2012 年に新規に HIV 感染症と報告された小児 (15 歳未満) は認められず、2005 年以降の累積の報告例は 7 例であること⁵⁸⁾、母子感染予防が厳しく行われているため、今後も増加する可能性は低いと推測されることから、現時点では本邦における小児に関する開発計画はないが、本邦における小児 HIV 感染患者数の動向も確認しつつ、必要に応じて開発計画を検討することとする。

機構は、小児における本剤の有効性及び安全性に関する情報が十分ではないものの、INSTI 以外の治療経験がある小児 HIV 患者において、得られているデータから本剤の有効性は示唆され、安全性についても大きな問題は生じていないと考えられることから、本邦においても米国と同様に、12 歳以上で体重が 40kg を超え、INSTI 以外の治療経験がある小児 HIV 感染患者に対して、成人と同一の用法・用量を設定することに問題はないと考える。なお、現時点では小児に対して得られている情報は少ないことから、小児に対する本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査で検討する必要があると考える。また、12 歳未満の小児については、海外で実施中の臨床試験の結果及び本邦での小児における使用実態を踏まえて、小児に対する開発を検討することが必要と考える。

以上の判断については、事前評価会での議論を踏まえて最終的に判断したい。

⁵⁸⁾ 平成 24 (2012) 年エイズ発生動向年報 (1 月 1 日～12 月 31 日)、厚生労働省エイズ動向委員会、平成 25 年 5 月 22 日 (http://api-net.jfap.or.jp/status/2012/12nenpo/nenpo_menu.htm)

(7) 製造販売後の検討事項について

事前評価依頼者は、HRD 共同調査に加わり、以下のように全例調査として製造販売後調査を実施することを予定している。

- 調査目的：使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
- 調査予定症例数：収集可能な全症例

実施期間：販売開始日より調査を開始し、審査期間満了年の 2 年前 3 月末まで登録された全症例についての調査を再審査期間満了まで実施する。また、妊婦及び授乳婦について、本使用成績調査及び自発報告の妊婦を対象とし、当該被験者に関する情報を収集する予定である。

機構は、製造販売後調査において、以下の点について引き続き情報収集する必要があると考える。

- 日本人 HIV 感染患者における本剤投与時の有効性及び安全性（患者背景別の有効性も含む）
- ベースラインの HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数と有効性の関係
- DTG に対する耐性発現の誘導性及び交差耐性
- 本剤の投与による肝障害に関連する有害事象及び臨床検査値異常の発現状況
- 肝炎ウイルス重複感染例における本剤の投与による有害事象の発現状況

以上の機構の判断については、事前評価会での議論を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 総合評価

提出された事前評価資料に基づき、以上のような評価を実施した結果、本剤の有効性及び安全性について確認できたと判断する。なお、以下の点については、事前評価会での議論も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

- ・ 本剤の有効性及び安全性について
- ・ 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について
- ・ 本剤の用法・用量について

審査報告 (1)

平成 26 年 2 月 19 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	テビケイ錠 50mg
〔一 般 名〕	ドルテグラビルナトリウム
〔申 請 者〕	ヴィーブヘルスケア株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 12 月 5 日
〔剤形・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）を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	HIV 感染症
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は事前評価レポート（その 1）をもとに、事前評価会及び専門協議において、専門委員に意見を求めた。なお、本事前評価会及び専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門委員との協議において、事前評価レポート（その 1）に記載した機構の判断は概ね支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) トランスポーターが関わる薬物相互作用について

本剤とピルシカイニドの相互作用について（「事前評価レポート（その 1）」、4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜事前評価の概略＞（2）トランスポーターが関わる薬物相互作用について」の項参照）、現時点で併用禁忌とするのではなく、併用注意とすることが適切であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、追加で以下の意見が示された。

- ・ ピルシカイニドとの相互作用により、心室頻拍、洞停止及び心室細動等の重篤な有害事象を引き起こす可能性があると考えことから、患者の状態を注意深く観察するよう注意喚起すべきと考える。
- ・ 製造販売後調査においては、心電図異常等の情報も積極的に収集すべきと考える。

機構は、以上の意見を踏まえ、ピルシカイニドについては併用注意とし、併用時には心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化について注意深く観察する旨を添付文書で注意喚起すること、製

造販売後調査において、心電図異常等の情報を積極的に収集することを申請者に指示し、申請者は指示に従う旨回答した。

(2) 用法・用量について

本剤の用法・用量について（「事前評価レポート（その 1）、4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜事前評価の概略＞（5）用法・用量について」の項参照）、専門委員より以下の意見が述べられた。

- 臨床試験成績を踏まえ、INSTI による治療経験ではなく、INSTI に対する耐性の有無により用法・用量を分けて記載することが適切と考える。

機構は、専門委員からの意見も踏まえ、提出された海外臨床試験成績を基に、本剤の用法・用量を以下のとおりとするよう申請者に指示し、申請者は指示に従う旨回答した。

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。

(3) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、事前評価レポート（その 1）の「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜事前評価の概略＞（7）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- 本剤と他剤との薬物相互作用について（心電図異常等の情報を含む）
- 肝炎ウイルス重複感染例に本剤を投与したときの安全性

機構は、以上の点も含めて製造販売後調査で検討するとともに、製造販売後調査において、本剤の薬物動態が測定された場合には、その情報を積極的に収集し、本剤の血中濃度と副作用発現との関連性について可能な限り検討するよう申請者に指示した。

申請者は、以上について了解し、医薬品リスク管理計画書（案）を提出した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 53 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 54 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、表 55 に示す使用成績調査計画の骨子（案）について了承した。

表 53 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 薬剤性過敏症症候群 ・ 肝機能障害（特に HBV 又は HCV 重複感染患者の場合） ・ 免疫再構築炎症反応症候群（IRIS） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等） ・ 腎排泄に関わる OCT2 及び/又は MATEs のトランスポーターを介した相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 日本人 HIV 感染症患者における安全性 ・ 長期使用 ・ 妊婦、授乳婦
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 ・ 長期使用時における有効性（薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む） 		

表 54 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

表 55 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集を行う。
調査方法	HRD 共同調査に参加し、全例調査を実施する。
対象患者	日本人の HIV 感染症患者
観察期間	時期未定（販売開始日より調査を開始し、8 年目の年度末まで症例登録を行う） HRD 共同調査方式に基づき再審査期間満了年の 2 年前の 3 月末まで登録された全症例の使用成績調査を実施する。
予定症例数	収集可能な全症例
主な調査項目	患者背景、併用薬、HIV-RNA、CD4、有害事象。なお、安全検討事項にも留意した調査を行う。

(4) 追加で提出された試験成績について

申請者は、米国における本剤の承認申請パッケージには含まれていないものの、事前評価資料提出後にトランスポーターに関する *in vitro* 試験 2 試験の成績が得られていることを説明した。それぞれの試験の概略は以下のとおりである。

- ① 種々のトランスポーターを発現させた細胞を用いた *in vitro* 試験が実施され、本薬の MRP4、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K 輸送に対する IC₅₀ はそれぞれ 84.4、2.12、1.97、6.34 及び 24.8 μM であった。なお、BSEP 輸送に対する IC₅₀ は算出できなかった。
- ② テノホビルの腎暴露量に対する本薬の OAT1、OAT3 及び MRP4 阻害作用による影響が、生理学的薬物速度論モデルにより検討され⁵⁹⁾、本剤併用投与によりテノホビルの近位尿細管での C_{max} は最大 1.4 倍となるものの、腎クリアランスは変化しないと考えられた。

機構は、本申請における臨床データパッケージには含まれていないものの、追加で提出されたこれら試験結果について確認した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

⁵⁹⁾ 解析には SimCYP™ を用いた。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] HIV 感染症

[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。

- [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。