

審議結果報告書

平成 28 年 11 月 16 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] プレジコビックス配合錠
[一 般 名] ダルナビル エタノール付加物／コビシスタット
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 7 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 11 月 11 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は、プレジコビックス配合錠の有効成分の一つであるコビシスタットを含有する「スタリビルド配合錠」の残余期間（平成 35 年 3 月 24 日まで）、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

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

審査報告書

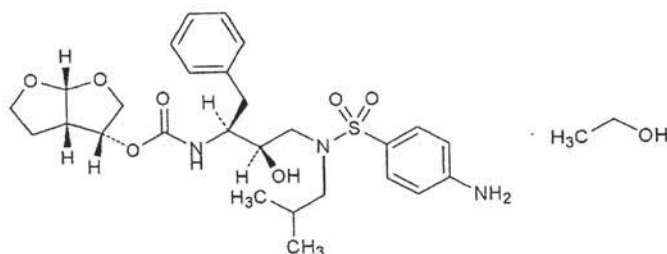
平成 28 年 10 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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] プレジコビックス配合錠
[一 般 名] ダルナビル エタノール付加物／コビシスタット
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 7 月 29 日
[剤形・含量] 1 錠中にダルナビル エタノール付加物 867.28 mg（ダルナビルとして 800 mg）及びコビシスタット 150 mg 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及び（2）新医療用配合剤
[化学構造]

<ダルナビル エタノール付加物>



分子式：C₂₇H₃₇N₃O₇S·C₂H₆O

分子量：593.73

化学名：

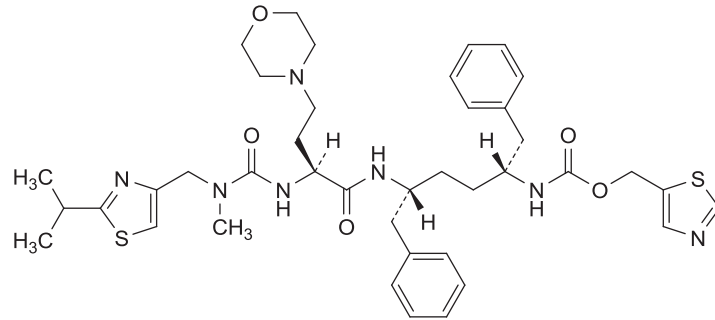
（日本名）

[(1*S*,2*R*)-3-[[4-アミノフェニル]スルホニル](2-メチルプロピル)アミノ}-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸 (3*R*,3*aS*,6*aR*)-ヘキサヒドロフロ[2,3-*b*]フラン-3-イルエステル 一エタノール付加物

（英名）

(3*R*,3*aS*,6*aR*)-Hexahydrofuro [2,3-*b*] furan-3-yl [(1*S*,2*R*)-3-[[4-aminophenyl]sulfonyl](2-methylpropyl)amino}-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate monoethanolate

<コビシスタット>



分子式：C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

分子量：776.02

化学名：

(日本名)

{(2*R*,5*R*)-5-[(2*S*)-2-(3-メチル-3-{[2-(1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}ウレイド)-4-(モルホリン-4-イル)ブタンアミド]-1,6-ジフェニルヘキサン-2-イル}カルバミン酸 1,3-チアゾール-5-イルメチル
(英名)

1,3-Thiazol-5-ylmethyl{(2*R*,5*R*)-5-[(2*S*)-2-(3-methyl-3-{[2-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl} carbamate

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（19薬）第195号、平成19年1月25日付け薬食審査発第0125005号（ダルナビル エタノール付加物）、指定番号：（24薬）第291号、平成24年11月14日付け薬食審査発1114第1号（コビシスタット））
本品目は、平成10年11月12日付け医薬審第1015号に基づく事前評価対象品目である（EUでの承認年月日：平成26年11月19日）。今回の事前評価は、EUでの承認申請資料を評価対象としたものである。

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

HIV感染症

[用法及び用量]

通常、成人には1回1錠（ダルナビルとして800mg、コビシスタットとして150mgを含有）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

[承認条件]

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

事前評価レポート（その1）

平成 28 年 7 月 20 日

本事前評価において、事前評価依頼者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における事前評価の概略等は、以下のとおりである。

事前評価品目

[予定の販売名]	プリズコビックス配合錠（事前評価時）
[一般名]	ダルナビル エタノール付加物／コビススタット
[事前評価依頼者]	ヤンセンファーマ株式会社
[剤形・含量]	1錠中にダルナビル エタノール付加物 867.28 mg（ダルナビルとして 800 mg）及びコビススタット 150 mg を含有する錠剤
[予定の効能又は効果]	HIV 感染症
[予定の用法及び用量]	通常、成人には 1 回 1 錠（ダルナビルとして 800 mg、コビススタットとして 150 mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
[事前評価準備会開催日]	平成 28 年 2 月 19 日
[特記事項]	本品目は、平成 10 年 11 月 12 日付け医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である（EU での承認年月日：平成 26 年 11 月 19 日）。今回の事前評価は、EU での承認申請資料を評価対象としたものである。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	6
2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における事前評価の概略.....	12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における事前評価の概略.....	17
8. 事前評価レポート（その1）作成時における総合評価.....	27

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from 0 to the time t	投与開始時から投与後 t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC extrapolated to infinite time	投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	bis in die	1日2回
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
COBI	Cobicistat	コビシタット
C _{tau}	Observed drug concentration at the end of the dosing interval	投与間隔最終時点の血漿中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DRV	Darunavir	ダルナビル
eGFR _{CG}	Estimated GFR using Cockcroft-Gault method	Cockcroft-Gault 式による推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤毒素排出タンパク
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1日1回
RTV	Ritonavir	リトナビル
TID	ter in die	1日3回
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Estimate of the terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
既治療		抗 HIV 薬による治療歴を有する HIV 感染症患者
本剤		プリズコビックス配合錠
未治療		抗 HIV 薬による治療歴のない HIV 感染症患者

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「プリズコビックス配合錠」を予定販売名とする本剤は、Janssen Research and Development（旧 Tibotec Pharmaceuticals Ltd.）により創製されたプロテアーゼ阻害剤である DRV エタノール付加物と Gilead Sciences, Inc.により創製された CYP3A 阻害作用を有する COBI を含有する配合錠である。

本邦では、DRV 又は COBI を含有するエイズ医薬品として、プリジスタ錠 300 mg、同錠 600 mg 及び同ナীব錠 800 mg、並びにスタリビルド配合錠が承認されている。

本邦の抗 HIV 治療ガイドライン [抗 HIV 治療ガイドライン（平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班、2015 年 3 月版）] では、DRV/RTV 及び核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤から成る 4 成分併用レジメンは、HIV 感染症に対する初回治療の推奨レジメンの一つに位置付けられている。本剤の含有成分である COBI は、HIV のプロテアーゼ阻害作用は示さないが、RTV と同様、CYP3A 阻害作用を有することから、DRV の曝露量を増加させる目的で本剤に配合されている。なお、米国及び欧州の診療ガイドライン [Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents（Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC), 2015）、Guidelines Version 8.0（European AIDS Clinical Society, 2015）] では、DRV/COBI 及び核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤から成る 4 成分併用レジメンが、初回治療の代替レジメンとして位置付けられている。

本剤は、①海外試験 (TMC114IFD1001 試験) において、本剤投与時の DRV の曝露量が DRV 800 mg/RTV 100 mg 併用投与時と同程度であったこと、②抗 HIV 薬による治療歴のない HIV 感染症患者又は抗 HIV 薬による治療歴を有し、かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (GS-US-216-0130 試験) において、DRV 800 mg/COBI 150 mg の安全性及び有効性が確認されたこと等を踏まえ、欧州及び米国ではそれぞれ 2014 年 11 月及び 2015 年 1 月に承認されている。

なお、本邦においては、ヤンセンファーマ株式会社が本剤の事前評価を依頼するに至っており、今回は DRV を含有するプリジスタ錠 300 mg 等及び COBI 含有製剤である [] の製造販売承認申請時に提出された資料も併せて提出されている。当該資料に関しては、機構において既に評価済みであることから、本事前評価においては、主に新たに提出された資料について評価を行うこととした。

2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略

原薬として、DRV エタノール付加物及び COBI・二酸化ケイ素混合物が使用されている。このうち、DRV エタノール付加物は、事前評価依頼者が製造販売している「 [] 」及び「 [] 」と同一の原薬であり、新たな資料は提出されていない。

2.1 原薬 (COBI・二酸化ケイ素混合物)

原薬 COBI・二酸化ケイ素混合物は、Gilead Alberta ULC 社により MF 登録番号 227MF10274 として原薬等登録原簿に登録されている。

2.1.1 特性

原薬 COBI・二酸化ケイ素混合物は、白色～微黄色の粉末であり、立体配置、融点、酸解離定数 ([] 基、 [] 基及び [] 基)、分配係数、結晶多形、吸湿性及び溶解性について検討されている。原薬は [] であることが確認されている。

有効成分である COBI の化学構造は、核磁気共鳴スペクトル (^1H -及び ^{13}C -NMR)、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル及び紫外吸収スペクトルにより確認されている。また、COBI は 3 つの不斉中心を有する。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬 COBI・二酸化ケイ素混合物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、赤外吸収スペクトル測定法、HPLC、定性反応 (二酸化ケイ素)]、純度試験 [重金属、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー)、光学異性体 (HPLC)]、水分、かさ密度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

別添のとおりであり、 \blacksquare °C で保存するとき、リテスト期間は \blacksquare カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 DRV エタノール付加物 867.28 mg (DRV として 800 mg) 及び COBI 150 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、ヒプロメロース、ケイ酸化結晶セルロース、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム及び OPADRY II Pink (85F140053) が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、造粒液の調製、流動層造粒、粉碎、混合、最終混合、打錠、フィルムコーティング、一次包装、二次包装、試験及び保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち、 \blacksquare 及び \blacksquare 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 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 (近赤外吸収スペクトル測定法、紫外可視吸光度測定法、HPLC)、純度試験 [分解生成物 (HPLC)]、製剤均一性 [含量均一性 (HPLC)]、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 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 °C	60 %RH	高密度ポリエチレンボトル	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40 °C	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ボトルに包装し、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 24 カ月まで継続予定とされている。

2.R 機構における事前評価の概略

機構は、提出された資料から、原薬 COBI・二酸化ケイ素混合物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。なお、本品目においては、原薬等登録原簿に係る資料が原薬等登録原簿登録者から別途提出されており、機構において原薬等登録原簿に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

本事前評価に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における事前評価の概略

3.R.1 DRV に対する耐性について

事前評価依頼者は、国内外の DRV に対する最新の耐性状況について、以下のように説明している。

DRV 耐性関連変異として 11 種類の変異 (V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L、I54M、T74P、L76V、I84V 及び L89V) が特定されているが、プリジスタナীব錠 400 mg¹⁾ が製造販売承認された 2009 年以降、新たな耐性関連変異は報告されていない (Top Antivir Med 2015; 23: 132-41)。また、2009 年以降に実施した海外臨床試験 3 試験におけるウイルス学的治療失敗例について、耐性関連変異の解析を行ったが、DRV 耐性関連変異の総発現数は 3/950 例であった²⁾。

また、国内においては、2013～2014 年に全国で新規 HIV/AIDS 診断例 (808 例) から分離された HIV のプロテアーゼ領域の変異及び DRV 耐性関連変異の解析の結果、6 例 (V11I : 2 例、I50I/V : 1 例、I84V : 2 例、I84I/V : 1 例) で DRV 耐性関連変異の出現が確認された [厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 総括・分担研究報告書 国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の動向把握に関する研究 (平成 26 年度及び平成 27 年度)]³⁾。

以上より、プリジスタナীব錠 400 mg¹⁾ が製造販売承認された 2009 年以降から現時点までに、国内外で新たな DRV 耐性関連変異は報告されていない。

機構は、以下のように考える。

提出された資料より、プリジスタナীব錠 400 mg¹⁾ が製造販売承認された 2009 年以降、国内外で新たな DRV 耐性関連変異は報告されておらず、HIV 感染症患者における DRV の耐性化について特段の懸念は生じていないことを確認した。ただし、本剤に含まれる DRV の耐性化に関する情報は引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供することが重要と考える。

¹⁾ 平成 27 年 7 月 1 日付けで承認整理され、現在販売されていない。

²⁾ TMC114-C211 試験では、DRV/RTV 投与群 343 例中 1 例で DRV に対する副次変異 (V11I) を発現したが、DRV に対する感受性が認められた。TMC114-C229 試験では、DRV/RTV (800/100 mg) 1 日 1 回投与群 294 例中 1 例でプロテアーゼ阻害剤に対する主要変異 (V32I、M46I、L76V、I84V) が発現し、DRV に対する感受性の低下が認められた。GS-US-216-0130 試験では、313 例中 1 例 (既治療例) で DRV に対する主要変異 (I84I/V) を発現したが、DRV に対する感受性の低下が認められなかった。

³⁾ プロテアーゼ阻害剤に対する主要変異のみが記載された分担報告書は、全ての DRV 耐性関連変異が記載されておらず、耐性の出現頻度の集計に偏りを生じる可能性があるため集計に含めていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

本事前評価に際し、プリジスタ錠 300 mg 等の承認申請時に提出され、既に評価済みの試験成績に加え、新たに、妊娠ラット及びブタに DRV 及び RTV を反復投与したときの PK 試験成績、COBI の代謝試験成績、並びに DRV 及び COBI の薬物動態学的相互作用試験の成績が提出された。血漿中の DRV 及び RTV 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（定量下限：いずれも 5 ng/mL）が用いられた。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示し、DRV の投与量及び濃度は全て遊離塩基換算で示す。

4.1 吸収

4.1.1 妊娠ラットを用いた DRV 及び RTV の併用反復投与試験（CTD 4.2.3.5.2.3）

妊娠 6 日のラット（1～3 例/時点）に DRV/RTV 300/50 又は 500/50 mg/kg/回を 6 時間間隔で BID 6 日間反復経口投与したときの血漿中 DRV の PK パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 DRV 及び RTV を反復経口投与したときの DRV の PK パラメータ

用量 (mg/kg/回)		例数 (例/時点)	試料 採取日	C _{max1} ^{a)} (µg/mL)	t _{max1} ^{a)} (h)	C _{max2} ^{b)} (µg/mL)	t _{max2} ^{b)} (h)	AUC ₀₋₆ (µg·h/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)
DRV	RTV								
300	50	3	1 日目	9.82	1	21.9	8	46.6	280.0
		1～3	6 日目	11.3	6	14.0	7	55.8	202.3
500	50	3	1 日目	12.1	2	34.5	7	58.0	423.4
		2～3	6 日目	12.9	2	23.2	7	69.4	283.2

平均値、a) BID 投与のうちの 1 回目投与時の C_{max} 又は t_{max}、b) BID 投与のうちの 2 回目投与時の C_{max} 又は t_{max}、
(t_{max2} は BID 投与のうちの 1 回目投与後からの時間)

4.1.2 ブタを用いた DRV 及び RTV の併用反復投与試験（参考 CTD 4.2.3.5.2.8）

ブタ（雌 3 例/群）に DRV 250 又は 500 mg/kg 若しくは DRV/RTV（250/50 mg/kg）を QD 7 日間反復経口投与⁴⁾ したときの血漿中の PK パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 DRV 単独又は DRV 及び RTV を反復経口投与したときの DRV の PK パラメータ

用法・用量 (mg/kg)			例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)
DRV	RTV	1 日回数				
250	—	QD	3	6.02 ± 2.35	4.00 ± 0.00	59.3 ± 13.1
500	—	QD	3	8.07 ± 1.95	4.00 ± 0.00	81.5 ± 30.1
250	50	QD	3	5.64 ± 3.28	5.33 ± 2.31	71.5 ± 34.1

平均値 ± 標準偏差

4.2 分布（CTD 5.3.2.2.2）

ラット（雌雄各 5 例）に DRV 250 mg/kg を QD 7 日間反復経口投与したときの DRV の組織内濃度が検討された。最終投与 48 時間後の組織内濃度は、副腎（雄：117.9 ng/g tissue、雌：128.8 ng/g tissue）及び肝臓（雄：92.6 ng/g tissue、雌：92.1 ng/g tissue）で高値であった。

ヒト肝ミクロソーム（0.5 mg protein/mL）に COBI 3 µmol/L を添加し、COBI の非結合同分率を検討した結果、非結合同分率は 100%であった。

⁴⁾ 以下の投与群で実施された（第 1 期：試験開始 1 日目、第 2 期：27 日間休薬後、試験開始 29～34 日目、第 3 期：試験開始 35～41 日目）。なお、第 2 期の 1 日目の 9 例中 6 例に嘔吐が認められたことから、蓄積性に関して経時的な評価はできなかつたと事前評価依頼者は説明している。

投与群 1：第 1 期 DRV 500 mg/kg BID、第 2 期 DRV 250 mg/kg BID、第 3 期 DRV 250 mg/kg QD

投与群 2：第 1 期 DRV 1000 mg/kg BID、第 2 期 DRV 500 mg/kg BID、第 3 期 DRV 500 mg/kg QD

投与群 3：第 1 期 DRV/RTV 500/50 mg/kg BID、第 2 期 DRV/RTV 250/50 mg/kg BID、第 3 期 DRV/RTV 250/50 mg/kg QD

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝 (COBI) (CTD 4.2.2.4.26、4.2.2.4.28)

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系 (CYP2D6 及び 3A4) を用いて、CYP2D6 及び 3A4 により生成される COBI の代謝物が検討された。肝ミクロソーム及び CYP3A4 発現系では M31 (イソプロピルヒドロキシ体)、M21 (カルバミン酸エステルの開裂体) 及び M26 (メチル尿素の隣接部分の開裂体)、CYP2D6 発現系では M31 及び M21 が代謝物として認められた。肝ミクロソームと CYP3A4 発現系における代謝物プロファイルが同様であること、及び CYP2D6 による M31 の産生量が肝ミクロソームよりも高値であったことから、ヒト肝ミクロソームにおいて CYP3A4 が COBI の主要代謝酵素であることが示唆された。ヒト CYP 発現系 (CYP2B6 及び 2C8) での COBI の代謝を検討した結果、COBI は CYP2B6 及び 2C8 の基質ではないことが示された。

4.4 排泄

新たな資料は提出されていない。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害作用 (COBI) (CTD 4.2.2.4.27)

ヒト肝ミクロソームを用いて、COBI の代謝物 (M21、M26 及び M31) の CYP 分子種 (CYP2B6 及び 2C8) 及び UGT1A1 に対する阻害作用が検討された。その結果、M21、M26 及び M31 の CYP2B6、2C8 及び UGT1A1 に対する IC₅₀ は、それぞれ 25 µmol/L 超、10.9~25 µmol/L 超、6.89~44.8 µmol/L であり、これらの酵素に対する阻害作用は非常に弱いことが示された。各酵素に対する IC₅₀ と臨床試験 (GS-US-236-0101 試験) における M21 及び M31 の C_{max} (それぞれ 32.3 及び 58.7 nmol/L) [M26 の血漿中濃度は採血期間中の大部分で定量下限 (5 ng/mL) 未満] から、臨床使用時にこれらの酵素に対する阻害作用を示す可能性は低いと事前評価依頼者は説明している。

4.5.2 薬物トランスポーター阻害作用 (DRV) (CTD 4.2.2.6.13)

ヒト OCT2 及び MATE1 発現チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて、これらのトランスポーターに対する DRV の阻害作用が検討された。その結果、DRV の OCT2 及び MATE1 に対する IC₅₀ はいずれも 100 µmol/L 超であり、阻害作用は弱く、DRV 100 µmol/L 存在下で OCT2 及び MATE1 の輸送活性はそれぞれ 31 及び 44%低下した。臨床試験 (GS-US-216-0130 試験) における COBI 併用投与時の DRV の C_{max} (14 µmol/L) とヒト血漿中非結合型分率 (4.7%) から推定された、非結合型 DRV の C_{max} は 0.66 µmol/L であり、各トランスポーターに対する IC₅₀ から、臨床使用時にこれらのトランスポーターに対する阻害作用を示す可能性は低いと事前評価依頼者は説明している。

4.5.3 薬物トランスポーター阻害作用 (COBI) (CTD 4.2.2.6.14)

ヒト OCT1 発現チャイニーズハムスター卵巣細胞及び胆汁酸塩排出ポンプ含有膜ベシクルを用いて、これらのトランスポーターに対するエルビテグラビル、エムトリシタピン、テノホビル、COBI 及び RTV の阻害作用が検討された。そのうち、COBI の OCT1 及び胆汁酸塩排出ポンプに対する IC₅₀ はそれぞれ 14.7 及び 6.5 µmol/L であった。臨床試験 (GS-US-216-0130 試験) における DRV 併用投与時の COBI の C_{max} (1.3 µmol/L) 及びヒト血漿中非結合型分率 (7.6%) から推定された非結合型 COBI の C_{max} は 0.097

μmol/L であり、各トランスポーターに対する IC₅₀ から、臨床使用時にこれらのトランスポーターに対する阻害作用を示す可能性は低いと事前評価依頼者は説明している。

4.R 機構における事前評価の概略

機構は、新たに提出された DRV 及び COBI に関する非臨床試験成績に基づく PK に関して、新たな懸念は認められないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

本事前評価に際し、プリジスタ錠 300 mg 等の承認申請時に提出され、既に評価済みの資料に加え、新たに生殖発生毒性試験 (DRV/RTV 併用のラット胚・胎児発生毒性試験) 及びその他の試験 (COBI の不純物の遺伝毒性試験) が提出された。

DRV と COBI の併用投与による一般毒性試験は実施されていないが、DRV と COBI の併用投与の臨床試験において、予測できない毒性は認められていないと事前評価依頼者は説明している。

5.1 生殖発生毒性試験 (ラットの DRV/RTV 併用の胚・胎児発生に関する試験) (CTD 4.2.3.5.2.3)

妊娠 SD ラット (各群 24 例) に、DRV/RTV が 0/0 (溶媒: ポリエチレングリコール 400/プロピレングリコール溶液)、300/50 及び 500/50 mg/kg/回を、それぞれ妊娠 6~17 日 (溶媒群) 並びに妊娠 6~11 日及び妊娠 12~17 日 (300/50 及び 500/50 mg/kg/回群) に、BID 反復経口投与された。

母動物では、500/50 mg/kg/回群 (妊娠 6~11 日投与) の 2/24 例及び 500/50 mg/kg/回群 (妊娠 12~17 日投与) の 1/24 例で切迫屠殺動物が認められた。切迫屠殺動物では、胃の膨満、大腸のガス貯留等が認められ、死因は消化管障害と判断された。

母動物では、DRV/RTV が投与された全ての群で軟便、白色便、体重増加量及び投与期間中の摂餌量の減少、500/50 mg/kg/回群 (妊娠 6~11 日投与及び妊娠 12~17 日投与) で立毛、500/50 mg/kg/回群 (妊娠 6~11 日投与) で異常呼吸が認められた。

胚・胎児では、DRV/RTV が投与された全ての群で胎児体重の低値、椎骨等の軽度の骨化不全等、300/50 mg/kg/回群 (妊娠 6~11 日投与) 及び 500/50 mg/kg/回群 (妊娠 6~11 日投与) では胸腺の下降不全、500/50 mg/kg/回群 (妊娠 12~17 日投与) では胎児の小型化が認められた。胎児体重の低値は、母体毒性に伴う変化であると判断された。また、胸腺の下降不全及び骨化不全が認められた個体の割合は妊娠 6~11 日投与よりも妊娠 12~17 日投与で低い傾向が認められたこと、及び胎児体重の低下が認められたことから、これらの所見は胎児の成長遅延に関連する変化であると判断された。

以上より、DRV/RTV 併用投与時の母動物の一般毒性における無毒性量は 600/100 mg/kg/日未満とされ、胚・胎児発生における無毒性量は、500/50 mg/kg/回群 (妊娠 12~17 日投与) のみで胎児の小型化が認められた理由が不明であることを踏まえ、600/100 mg/kg/日と判断された。胚・胎児発生における無毒性量を投与した場合の DRV の血漿中曝露量 [C_{max} 21.9 μg/mL、AUC₀₋₂₄ 280.0 μg・h/mL (4.1.1 参照)] は、臨床用量投与時の C_{max} (7.66 μg/mL) 及び AUC₀₋₂₄ (81.6 μg・h/mL)⁵⁾ と比較して、それぞれ 2.9 及び 3.4 倍であった。

⁵⁾ HIV-1 感染症患者に DRV/COBI 800/150 mg を QD 24 週間投与したときの定常状態における DRV の C_{max} 及び AUC の推定値 (6.2.1.1 参照)

5.2 その他の毒性試験

不純物の遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6.18、4.2.3.7.6.19、4.2.3.7.6.20)

COBIの不純物である **不純物A*** について、DEREK Nexus (Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge)を用いた *in silico* 解析の結果、遺伝毒性及びがん原性は示唆されなかった(CTD 4.2.3.7.6.18)。

COBIの不純物である **不純物B***、**不純物C***、**不純物D*** 及び **不純物E*** の細菌を用いた復帰突然変異試験 (CTD 4.2.3.7.6.19) 及びマウスリンフォーマ *Tk* 試験 (CTD 4.2.3.7.6.20) が実施され、いずれも遺伝毒性を示さないと判断されている。

5.R 機構における事前評価の概略

機構は、提出された資料より、DRV及びCOBIに関する毒性学的観点からは、本剤の臨床使用において新たな懸念はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における事前評価の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本事前評価に際し、プリジスタ錠 300 mg 等の承認申請時に提出され、既に評価済みの資料に加え、新たに相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験の成績が提出された。

臨床開発においては、DRV 単味製剤として DRV 400 mg 錠⁶⁾、COBI 単味製剤として COBI 150 mg 錠⁷⁾、DRV/COBI 配合剤として、以下の製剤 1~3 が使用され、製剤 3 が製造販売用製剤とされた。

製剤 1 : DRV 800 mg 及び COBI 150 mg を含有し、主な添加剤としてケイ酸化結晶セルロース及び結晶セルロースを含む製剤 (TMC114IFD1001 試験)

製剤 2 : DRV 800 mg 及び COBI 150 mg を含有し、主な添加剤としてケイ酸化結晶セルロースを含む製剤 (TMC114IFD1001 試験)

製剤 3 : 製剤 2 の非機能性フィルムコーティングの色を変更した製剤 (TMC114IFD1003 試験)

ヒト血漿中の DRV 及び COBI 濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限は、DRV : 5 及び 10 ng/mL、COBI : 5 ng/mL) が用いられた。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示し、DRV の投与量及び濃度は全て遊離塩基換算で示す。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験

6.1.1.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-2 : TMC114IFD1001 試験<■■■年■月~■■■年■月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 33 例) を対象に DRV 400 mg 錠 2 錠及び RTV 100 mg の QD 10 日間反復経口投与時に対する、DRV/COBI 配合剤 (製剤 1 又は製剤 2) の QD 10 日間反復経口投与時の DRV の相対的バイオアベイラビリティが 3 処置 3 期クロスオーバー試験にて検討された。投与後 10 日目における DRV の相対的バイオアベイラビリティに関する結果は表 4 のとおりであり、いずれの製剤でも C_{min} は DRV 及び RTV 併用投与時と比較して低値であったが、 C_{max} 及び AUC_{0-24} は併用投与時と同程度

⁶⁾ DRV 400 mg 錠 2 錠は、DRV の国内市販製剤 (プリジスタナイーブ錠 800 mg) と生物学的同等性が示されている。本製剤が用いられた主な試験は、TMC114IFD1001 試験、GS-US-216-0115 試験、TMC114IFD1003 試験、GS-US-216-0130 試験であった。

⁷⁾ 添加剤として軽質無水ケイ酸を含む製剤と含まない製剤が使用された。

であった。また、製剤1及び製剤2投与後10日目におけるCOBIの C_{max} はそれぞれ1.14及び1.16 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} はそれぞれ9.39及び9.31 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

表4 DRV及びRTV併用投与時に対するDRV/COBI配合剤投与時のDRVのPKパラメータの最小二乗幾何平均の比

	例数 ^{a)}	最小二乗平均の比 [90%信頼区間]		
		C_{max}	AUC_{0-24}	C_{min}
製剤1/DRV及びRTV併用投与	32/31	0.97 [0.92, 1.01]	0.97 [0.92, 1.02]	0.69 [0.60, 0.81]
製剤2/DRV及びRTV併用投与	33 ^{b)} /31	1.00 [0.96, 1.04]	0.99 [0.94, 1.04]	0.74 [0.63, 0.86]

a) 製剤1又は製剤2投与時のPK評価例数/DRV及びRTVを併用投与時のPK評価例数、b) AUC_{0-24} は32例

6.1.1.2 第I相試験 (CTD 5.3.1.2-2 : GS-US-216-0115 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

外国人健康成人 (PK評価例数 : 32例) を対象にDRV 400 mg 錠2錠及びRTV 100 mg のQD 10日間反復経口投与時に対するDRV 400 mg 錠2錠及びCOBI 150 mg (COBI 150 mg 錠1錠) のQD 10日間反復経口投与時のDRVの相対的バイオアベイラビリティが2処置2期クロスオーバー試験にて検討された。投与後10日目におけるRTV併用投与時に対するCOBI併用投与時のDRVの C_{max} 、 AUC_{tau} 及び C_{tau} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ1.03 [1.00, 1.06]、1.02 [0.97, 1.06] 及び0.69 [0.59, 0.82] であった。

6.1.2 生物学的同等性及び食事の影響試験 (CTD 5.3.1.2.1 : TMC114IFD1003 試験<2012年5月~2012年8月>)

外国人健康成人 (PK評価例数 : 132例) を対象に、DRV 400 mg 錠2錠及びCOBI 150 mg 錠1錠並びにDRV/COBI配合剤 (DRV/COBI 800/150 mg、製剤3) の空腹時又は非空腹時 [普通食 (533 kcal、脂肪21 g) 摂取開始30分以内] の単回経口投与時の生物学的同等性、並びにDRV/COBI配合剤投与時における食事 [高脂肪食 (928 kcal、脂肪56 g) 摂取開始30分以内] の影響が2処置2期クロスオーバー試験にて検討された⁸⁾。DRV 400 mg 錠2錠及びCOBI 150 mg 錠1錠併用投与時に対するDRV/COBI配合剤投与時の C_{max} 及び AUC_{0-72} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、空腹時においてDRVは0.99 [0.94, 1.04] 及び0.96 [0.91, 1.02]、COBIは1.03 [0.94, 1.13] 及び1.01 [0.92, 1.12]、非空腹時においてDRVは0.97 [0.93, 1.01] 及び0.98 [0.93, 1.03]、COBIは0.98 [0.94, 1.02] 及び0.98 [0.95, 1.01] であった。各PKパラメータの最小二乗平均の比の90%信頼区間は、事前に設定された生物学的同等性の許容域 (0.8~1.25) の範囲内であった。また、DRV/COBI配合剤の高脂肪食の影響を検討した結果、表5のとおりであり、DRVの C_{max} 及びAUCは高脂肪食の摂取により増加した。一方、COBIの C_{max} 及びAUCは食事摂取による顕著な影響は認められなかった。

表5 空腹時又は非空腹時におけるDRV/COBI配合剤投与時のDRV及びCOBIのPKパラメータ

	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		t_{max} ^{a)} (h)		AUC_{mf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)		$t_{1/2}$ (h)	
		空腹時	非空腹時	空腹時	非空腹時	空腹時	非空腹時	空腹時	非空腹時
DRV	18	3.17 ± 0.86	7.05 ± 1.06	3.00 [1.00 - 5.07]	4.50 [1.50 - 6.00]	43.99 ± 13.55 ^{b)}	76.17 ± 22.09 ^{c)}	6.8 ± 3.1 ^{b)}	6.6 ± 3.2 ^{c)}
COBI		0.74 ± 0.22	0.77 ± 0.17	2.00 [0.98 - 4.00]	4.98 [1.00 - 6.00]	5.53 ± 1.97	5.53 ± 1.48 ^{c)}	3.9 ± 0.7	3.9 ± 0.7 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 [範囲]、b) 16例、c) 17例

⁸⁾ 3コホート (コホート1 : 空腹時におけるDRV及びCOBIの併用投与又はDRV/COBI配合剤投与、コホート2 : 非空腹時 (通常食摂取後) におけるDRV及びCOBIの併用投与又はDRV/COBI配合剤投与、コホート3 : 空腹時又は非空腹時 (高脂肪食摂取後) におけるDRV/COBI配合剤投与) で実施された。

6.2 臨床薬理試験

本事前評価に際し、プリジスタ錠 300 mg 等の承認申請時に提出され、既に評価済みの資料に加え、新たに DRV の PPK 解析結果、薬物動態学的相互作用試験等の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第Ⅲ相試験における PPK 解析及びノンコンパートメント PK 解析 (CTD 5.3.3.5.8、5.3.5.2)

海外第Ⅲ相試験 (GS-US-216-0130 試験) から得られた HIV 感染症患者の DRV の PK データ (298 例、2,364 測定点⁹⁾) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.2.0) が実施された。最終モデルは、0 次及び 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。DRV の見かけのクリアランス CL/F における共変量として 1 日総投与量及び α -1 酸性糖タンパク濃度が選択された¹⁰⁾。一方、末梢コンパートメント分布容積 V_p/F に対する共変量として選択された因子はなかった¹¹⁾。HIV 感染症患者に DRV 800 mg/COBI 150 mg を QD 24 週間経口投与したときの、最終モデルを用いて推定された DRV の C_{min} 及び AUC_{0-24} は $2.04 \pm 1.26 \mu\text{g/mL}$ 及び $100.15 \pm 32.04 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

また、海外第Ⅲ相試験 (GS-US-216-0130 試験) から得られた HIV 感染症患者の DRV の PK データ (59 例) を用いて、ノンコンパートメント PK 解析 (WinNonlin version 6.2) が実施された。HIV 感染症患者に DRV 800 mg/COBI 150 mg QD 反復経口投与したときの、推定された定常状態における DRV の C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ $7.66 \pm 1.92 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.31 \pm 0.97 \mu\text{g/mL}$ 及び $81.65 \pm 26.32 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

6.2.1.2 曝露-応答解析 (CTD 5.3.4.2.3)

HIV 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (GS-US-216-0130 試験) から得られたデータを用いて、DRV の定常状態の AUC_{0-24} 及び C_{min} を四分位別に分類し、DRV の曝露と有効性 (ベースライン時から投与後 24 週時までのウイルス量の変化及び投与後 24 週時での血漿中 HIV RNA ウイルス量が 50 copies/mL 未満の被験者割合) との関連が検討された。その結果、未治療の HIV-1 感染症患者 (265 例) において、DRV の AUC_{0-24} 及び C_{min} とウイルス量の変化に関連は認められなかった。また、DRV の AUC_{0-24} 及び C_{min} が高値 (第 4 四分位) の被験者では血漿中 HIV RNA ウイルス量が 50 copies/mL 未満の被験者割合が低い傾向が認められ、DRV の曝露と有効性について関連は認められなかった。一方、既治療の HIV 感染症患者 (16 例) においては、DRV の AUC_{0-24} 及び C_{min} が高値 (第 3 及び第 4 四分位) の被験者では、低値 (第 1 四分位) の被験者と比較して、ベースラインからのウイルス量の変化はより減少する傾向が認められ、DRV の AUC_{0-24} 及び C_{min} が高値になるにつれ、血漿中 HIV RNA ウイルス量が 50 copies/mL 未満の被験者割合が増加する傾向が認められた。ただし、既治療の被験者の評価例数が少ないことから、DRV の曝露と有効性との関連は結論付けることはできない、と事前評価依頼者は説明している。

⁹⁾ 初期のモデル構築には 53 例、635 測定点、投与 24 週後におけるパラメータの再推定には 55 例、666 測定点が用いられた。

¹⁰⁾ 先行して実施した PPK 解析結果より、Base model に 1 日総投与量及び α -1 酸性糖タンパク濃度が選択された。

¹¹⁾ 年齢、身長、体重、体表面積、体格指数、クレアチニンクリアランス、性別及び人種が共変量として検討された。

6.2.2 薬物動態学的相互作用の検討¹²⁾

DRV (RTV 併用) と併用薬との薬物動態学的相互作用を検討することを目的として実施された 6 試験の成績が新たに提出された。DRV 又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、表 6 及び表 7 のとおりであった。

表 6 DRV の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	最小二乗平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	DRV/RTV		C _{max}	AUC _{tau}	C _{min}
Artemether/Lumefantrine ^{a)}	80/480 mg BID	600/100 mg BID	14	1.00 [0.93, 1.07]	0.96 [0.90, 1.03]	0.87 [0.77, 0.98]
シメプレビル	50 mg QD	800/100 mg QD	25 ^{b)}	1.04 [0.99, 1.10]	1.18 [1.11, 1.25]	1.31 [1.13, 1.52]

a) 国内未承認、b) シメプレビル非併用：23 例

表 7 併用薬の PK パラメータに及ぼす DRV/RTV の影響

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	DRV/RTV		C _{max}	AUC _{tau}	C _{min}
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン/ナロキソン： 24/6 mg QD	600/100 mg BID	18 ^{a)}	0.92 [0.79, 1.08]	0.89 [0.78, 1.02]	0.98 [0.82, 1.16]
ノルブプレノルフィン			18 ^{a)}	1.36 [1.06, 1.74]	1.46 [1.15, 1.85]	1.71 [1.29, 2.27]
ラルテグラビル	400 mg BID	600/100 mg BID	6	0.67 ^{b)} [0.33, 1.37]	0.71 ^{b)} [0.38, 1.33]	1.38 ^{b)} [0.16, 12.12]
マラビロク	150 mg BID	600/100 mg BID	15	2.29 ^{c)} [1.46, 3.59]	4.05 ^{d)} [2.94, 5.59]	—
テラプレビル	750 mg TID	600/100 mg BID	16 ^{e)}	0.64 [0.61, 0.67]	0.65 [0.61, 0.69]	0.68 [0.63, 0.74]
Artemether	Artemether/Lumefantrine ^{f)} ： 80/480 mg BID	600/100 mg BID	15 ^{g)}	0.82 [0.61, 1.11]	0.84 [0.69, 1.02]	0.97 ^{h)} [0.90, 1.05]
Dihydroartemisinin			15 ^{g)}	0.82 [0.66, 1.01]	0.82 [0.74, 0.91]	1.00 ⁱ⁾ [0.82, 1.22]
Lumefantrine			15 ^{g)}	1.65 [1.49, 1.83]	2.75 ^{j)} [2.46, 3.08]	2.26 [1.92, 2.67]
シメプレビル	DRV/RTV 非併用時： 150 mg QD DRV/RTV 併用時： 50 mg QD	800/100 mg QD	25 ^{k)}	1.79 [1.55, 2.06]	2.59 ^{l)} [2.15, 3.11]	4.58 [3.54, 5.92]

a) DRV/RTV 併用：17 例、b) 最小二乗幾何平均の比、c) DRV/RTV 非併用：13 例、d) 幾何平均の比、e) DRV/RTV 併用：11 例、f) 国内未承認、g) DRV/RTV 併用：14 例、h) 4 例、i) 9 例、j) AUC_{0-24h}、k) DRV/RTV 非併用：21 例、l) DRV/RTV 併用：24 例

6.R 機構における事前評価の概略

6.R.1 食事の影響と食事の規定について

事前評価依頼者は、本剤投与時の PK に及ぼす食事の影響及び用法・用量における食事の規定について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (TMC114IFD1003 試験) において本剤投与時の食事の影響を検討した結果、DRV の C_{max} 及び AUC は高脂肪食の摂取により増加し、COBI の C_{max} 及び AUC は高脂肪食摂取による顕著な影響は認められなかった (6.1.2 参照)。食事による DRV の曝露量の増加は、DRV 及び RTV の併用投与時にも認められている (プリジスタ錠 300 mg 他 添付文書 第 12 版)。DRV の食事の影響を考慮し、海外第 III 相試験 (GS-US-216-0130 試験) における DRV 400mg 錠 2 錠/COBI 150 mg 錠の用法は、食事中又は食直後投与と規定され、安全性及び有効性が検討された。

以上より、本剤の承認申請予定の用法・用量における食事の規定は、プリジスタ錠 300mg 等と同様、「食事中又は食直後」と設定することが適切であると判断した。

¹²⁾ 参考 CTD 5.3.3.4.17 : TMC114-TiDP3-C171 試験< 年 月 ~ 年 月 >、参考 CTD 5.3.3.4.19 : TMC114-MK0518 試験< 年 月 ~ 年 月 >、参考 CTD 5.3.3.4.20 : TMC114-A4001052 試験< 年 月 ~ 年 月 >、参考 CTD 5.3.3.4.22 : VX-950-TiDP24-C124 試験<2008 年 6 月~2008 年 10 月>、参考 CTD 5.3.3.4.24 : TMC125VIR1001 試験<2011 年 3 月~2011 年 7 月>、参考 CTD 5.3.3.4.31 : TMC435-TiDP16-C115 試験<2011 年 5 月~2011 年 8 月>

機構は、本剤投与時の食事の影響についての事前評価依頼者の説明を了承した。また、海外第Ⅲ相試験（GS-US-216-0130 試験）の用法・用量として設定された食事の規定等も踏まえ、本剤の承認申請予定の用法・用量において「食事中または食直後」と設定することは可能と考える。なお、海外第Ⅲ相試験（GS-US-216-0130 試験）における安全性及び有効性は、7.R.1 及び 7.R.2 で検討する。

6.R.2 本剤投与時の PK に関する民族差について

事前評価依頼者は、本剤投与時の DRV 及び COBI の PK に関する民族差について、以下のように説明している。

日本人における DRV/COBI 併用投与時の PK は現時点で検討されていないが、以下の点から、本剤投与時の DRV 及び COBI の PK に民族差が生じる可能性は低いと考える。

- DRV 600 mg 及び RTV 100 mg の併用投与時における DRV の PK パラメータは、外国人と比較して、日本人で低値傾向を示したものの、個体間変動の範囲内であり、顕著な差異は認められなかった [「プリジスタ錠 300 mg 承認条件に係る審査報告書」（平成 21 年 6 月 4 日付け 薬機発第 0604005 号）参照]。
- 健康成人に DRV 400、800 及び 1200 mg 及び RTV 100 mg QD 反復投与時の DRV の曝露量 C_{max} 、 AUC_{0-24} 及び C_{min} は用量比を下回って増加した。また、HIV 感染症患者を対象とした第Ⅱ相試験データを用いた PPK 解析においても、同様に用量比を下回って増加したが、曝露量の変動を考慮するとその程度は小さいと考える。
- 海外第Ⅰ相試験において、DRV 800 mg を RTV 100 mg 又は COBI 150 mg と併用投与したときの DRV の C_{max} 及び AUC_{tau} に顕著な差異は認められなかった（6.1.1 参照）。
- DRV 及び COBI の主要代謝酵素は CYP3A4 であり（プリジスタ錠 300 mg 他 添付文書 第 12 版及び 4.3 参照）、遺伝多型の発現状況に民族差が知られている CYP 分子種による代謝の寄与は小さく、DRV 及び COBI の代謝過程において民族差が生じる可能性は低いと考える。

ただし、日本人に対して DRV 及び COBI を配合錠又は単味製剤として併用投与したときの PK に関する情報は現時点で得られていないことから、日本人健康成人を対象として、本剤を単回経口投与したときの DRV 及び COBI の PK を検討する製造販売後臨床試験の実施を予定している。

機構は、以下のように考える。

これまでに得られている臨床試験成績及び非臨床試験成績からは、DRV 及び COBI の併用投与時に PK に明らかな民族差が生じる可能性は低いとの事前評価依頼者の説明は一定の理解はできる。ただし、日本人における DRV/COBI 併用投与時の PK に関する情報は現時点で得られていないため、計画されている DRV 及び COBI の PK を検討する製造販売後臨床試験を実施し、日本人における本剤投与時の PK を確認することは重要である。また、当該試験結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供すべきである。

6.R.3 本剤の用量設定根拠について

本剤の用量設定根拠について、事前評価依頼者は以下のように説明している。

DRV は、CYP3A 阻害作用を有する RTV との併用で承認され、未治療の HIV 感染症患者又は既治療かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV 感染症患者に対しては、DRV 800 mg/RTV 100 mg QD の用法・

用量で使用されている。本剤は、未治療の HIV 感染症患者又は既治療かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV 感染症患者における治療薬として、DRV を含有する新たな配合剤として開発された。DRV と併用する薬剤については、RTV と同様に CYP3A 阻害作用を示す COBI が選択された。本剤の用量設定においては、DRV 800 mg/RTV 100mg QD 併用投与と同様の曝露量が得られることを目標として、DRV の用量は 800 mg とし、COBI の用量について検討を行った。

- エルビテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/COBI (150/200/300/100 及び 150/200/300/150 mg) を QD 反復投与したとき、CYP3A 基質であるエルビテグラビルの C_{max} 及び AUC は COBI の用量にかかわらず同程度であったが、 C_{tau} は COBI の用量が 100 mg 投与群よりも 150 mg 投与群で 1.7 倍高値を示した。
- CYP3A の基質であるアタザナビル 300 mg を RTV 100 mg 又は COBI 150 mg と併用投与したときのアタザナビルの C_{max} 、 AUC_{tau} 及び C_{tau} は、RTV 併用時と COBI 併用時で、同程度であった。
- 上記を踏まえ実施した GS-US-216-0115 試験において、DRV 800 mg/RTV 100 mg 併用投与時と DRV 800 mg/COBI 150 mg 併用投与時の DRV の C_{max} 及び AUC_{tau} は、同程度であった (6.1.1.2 参照)。

以上の検討から、未治療の HIV 感染症患者又は既治療かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV 感染症患者に対して使用されている、DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンと同様の曝露量が得られる DRV/COBI の用量として、DRV 800 mg/COBI 150 mg を本剤の用量として設定することは可能と考える。

機構は、未治療の HIV 感染症患者又は既治療かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV 感染症患者に対して国内外で臨床使用されている、DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンと同程度の曝露 (C_{max} 及び AUC) が得られる DRV/COBI 併用レジメンの用量は、DRV 800 mg/COBI 150 mg であることを確認した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における事前評価の概略

本事前評価に際し、プリジスタ錠 300 mg 等の承認申請時、並びに製造販売後に提出され、既に評価済みの資料に加え、新たに、DRV 及び COBI 併用時の安全性及び有効性に係る臨床試験成績として、GS-US-216-0130 試験の成績が提出された。

7.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1、5.3.5.2.1-2: GS-US-216-0130 試験<2011 年 9 月~2013 年 2 月>)

未治療の成人 HIV-1 感染症患者又は既治療¹³⁾ かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の成人 HIV-1 感染症患者¹⁴⁾ (目標例数 300 例) を対象に、DRV/COBI 併用投与の安全性及び有効性を検討することを目的とする非盲検非対照試験が、米国 56 施設で実施された。

用法・用量は、DRV 400 mg 錠 2 錠、COBI 150 mg 錠 1 錠及び 2 種類の核酸系逆転写酵素阻害剤からなる計 4 成分を含む製剤を食事中又は食直後に QD 48 週間経口投与することと設定された。

試験薬が投与された 313 例 (未治療例 295 例、既治療例 18 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

¹³⁾ スクリーニング前に 12 週以上安定した抗 HIV 薬による治療を受けている患者。

¹⁴⁾ スクリーニング時に HIV-1 RNA 量 1,000 copies/mL 以上、 $eGFR_{CG}$ 80 mL/min 以上、かつ、ジェノタイプ検査で 2 つの核酸系逆転写酵素阻害剤に対して感受性を示し、DRV 耐性関連変異 (V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54M、I54L、T74P、L76V、I84V 又は L89V) が検出されなかった患者。

主要評価項目である投与後 24 週時までに認められたグレード 3 又は 4¹⁵⁾ の有害事象の発現割合は、5.8% (18/313 例) [未治療例 5.4% (16/295 例)、既治療例 11.1% (2/18 例)] であった。このうち、治験担当医師又は治験依頼者により治験薬投与との関連ありと判定された事象（副作用、以下同様）は、1.6% [5/313 例（全て未治療例）] に認められ、内訳は過敏症及び斑状丘疹状皮疹各 2 例、末梢性ニューロパチー、免疫再構築炎症反応症候群、アレルギー性皮膚炎及び小水疱性皮疹各 1 例（重複あり）] であった。投与後 24 週時までに 2 例以上で認められたグレード 3 又は 4 の有害事象は過敏症（3 例）及び斑状丘疹状皮疹（2 例）であった。

投与後 48 週時までに認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、91.4% (286/313 例) [未治療例 91.5% (270/295 例)、既治療例 88.9% (16/18 例)] であり、いずれかの集団で発現割合が 10%以上の有害事象及び副作用は表 8 のとおりであった。

表 8 投与後 48 週時にいずれかの集団において発現割合が 10%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	未治療例	既治療例	未治療例	既治療例
例数	295	18	295	18
全体	270 (91.5)	16 (88.9)	122 (41.4)	6 (33.3)
下痢	80 (27.1)	6 (33.3)	43 (14.6)	4 (22.2)
悪心	69 (23.4)	3 (16.7)	44 (14.9)	1 (5.6)
上気道感染	43 (14.6)	1 (5.6)	0	0
頭痛	35 (11.9)	3 (16.7)	12 (4.1)	1 (5.6)
嘔吐	25 (8.5)	3 (16.7)	5 (1.7)	0
鼻咽頭炎	26 (8.8)	3 (16.7)	0	0
副鼻腔炎	21 (7.1)	4 (22.2)	0	0
発熱	17 (5.8)	3 (16.7)	0	0
不安	9 (3.1)	2 (11.1)	0	0
皮膚乾燥	9 (3.1)	2 (11.1)	0	0
歯膿瘍	5 (1.7)	2 (11.1)	0	0
貧血	3 (1.0)	2 (11.1)	1 (0.3)	0
体重減少	3 (1.0)	2 (11.1)	0	0
皮膚病変	2 (0.7)	3 (16.7)	0	0

例数 (%)

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 26 例 [未治療例 21 例（発熱 2 例、貧血、特発性血小板減少性紫斑病、網膜剥離、大腸炎、胃炎、胆管結石、胆道ジスキネジー、急性胆嚢炎、過敏症、免疫再構築炎症反応症候群、骨盤内炎症性疾患、ニューモシスチスジェロベシ肺炎、毛巣嚢胞、上気道感染、四肢圧挫損傷、裂傷、糖尿病、低カリウム血症、キャッスルマン病、カポジ肉腫、前立腺癌、うつ病、自殺念慮、腎結石症、発疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例）、既治療例 5 例（嘔吐、蜂巣炎、肺炎、せつ、アルコール乱用及び薬物依存各 1 例）（重複含む）] に認められた。免疫再構築炎症反応症候群、発疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例（いずれも未治療例）は治験薬との関連ありとされた。重篤な有害事象の転帰は、4 例（四肢圧挫損傷、前立腺癌、胃炎及びキャッスルマン病各 1 例）は未回復であり、その他は回復であった。

中止に至った有害事象は 16 例 [全て未治療例：発疹及び斑状丘疹状皮疹各 3 例、悪心及び過敏症各 2 例、特発性血小板減少性紫斑病、消化不良、嘔吐、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、頭痛、味覚異常、腎尿細管障害、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹及び小水疱性皮疹各 1 例（重複含む）] に認められ、特発性血小板減少性紫斑病、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、味覚異常及び腎尿細管障害を除き、治験薬投与との関連ありとされた。中止に至った有害事象の

¹⁵⁾ Gilead Sciences, Inc. が設定した有害事象及び臨床検査値異常の重症度に関する評価尺度を用いて評価された (AIDS Res Ther 2014; 11: 1-12)。

転帰は、味覚異常、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染及び腎尿細管障害を除き、回復であった。

有効性について、投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者割合¹⁶⁾ は、80.8% (253/313 例) [未治療例 83.1% (245/295 例)、既治療例 44.4% (8/18 例)] であった。

7.R 機構における事前評価の概略

7.R.1 有効性について

機構は、本剤の有効性について、以下の検討を踏まえ、未治療の HIV 感染症患者又は既治療かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV 感染症患者に対して、本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人 HIV 感染症患者における本剤の有効性及び本剤投与後の DRV 耐性関連遺伝子変異の発現状況は、製造販売後も引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、事前評価会で協議したい。

7.R.1.1 臨床データパッケージについて

事前評価依頼者は、本剤の臨床データパッケージについて以下のように説明している。

本剤の投与対象集団は、未治療の HIV 感染症患者及び既治療かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV 感染症患者であり、既承認の DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンと同様の対象集団について開発した。本剤の開発に当たり実施した相対的バイオアベイラビリティ試験 (TMC114IFD1001 試験) において、DRV 800 mg/COBI 150 mg 配合剤¹⁷⁾ 投与時の DRV の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24}) は、DRV 400 mg 錠 2 錠/RTV 100 mg 併用投与時と同程度であることが確認された (6.1.1.1 参照)。この結果を踏まえ、欧州及び米国の規制当局との協議において、『本剤投与時と DRV 800 mg (DRV 400 mg 錠 2 錠) 及び COBI 150 mg (COBI 150 mg 錠 1 錠) を併用投与時の生物学的同等性が示されること』との条件を満たす場合には、生物薬剤学試験成績 (TMC114IFD1001 試験)、DRV 400 mg 錠 2 錠/COBI 150 mg 錠 1 錠併用レジメンの安全性の検討を主目的とした非盲検非対照の海外第Ⅲ相試験 (GS-US-216-0130 試験) 成績、並びに DRV 400 mg 錠 2 錠/RTV 100 mg 錠 1 錠 QD 併用レジメンの海外第Ⅲ相試験成績を用いて、未治療の HIV 感染症患者又は既治療かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV 感染症患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能とされた。

生物学的同等性試験 (TMC114IFD1003 試験) において、本剤投与時と DRV 400 mg 錠 2 錠及び COBI 150 mg 錠 1 錠併用投与時との生物学的同等性が示されたことから (6.1.2 参照)、この試験成績を含む上記の臨床データパッケージに基づき、未治療の HIV 感染症患者又は既治療かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV 感染症患者に対して、本剤は欧州、米国等で承認されている。なお、米国及び欧州の診療ガイドライン [Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents (Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC), 2015)、Guidelines Version 8.0 (European AIDS Clinical Society, 2015)] には、DRV/RTV と核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤の 4 成分併用レジメンは初回治療の推奨レジメンとして位置付けられているが、DRV/COBI と核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤の 4 成分併用レジメンは初回治療の代替レジメンとして、記載されている。

¹⁶⁾ TLOVR アルゴリズムで補完

¹⁷⁾ 本剤と非機能性フィルムコーティングの色のみが異なる製剤

機構は、臨床データパッケージについて以下のように考える。

事前評価依頼者から提出された資料、以下の点等を踏まえると、未治療の HIV 感染症患者又は既治療かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV 感染症患者に対して本剤は、既存の DRV 800 mg 及び RTV 100 mg 併用レジメンと同様の臨床的な位置付けの薬剤として、本申請に際し提出された臨床試験成績に基づき評価できると考える。

- プリジスタナイーブ錠 400 mg¹⁾ の承認審査において、未治療の HIV 感染症患者又は既治療かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV 感染症患者を対象として、DRV 400 mg 錠 2 錠/RTV 100 mg 錠 1 錠 QD 併用レジメンにおける有効性及び安全性が確認され、本邦で DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンが承認されていること[プリジスタナイーブ錠 400 mg 審査報告書(平成 21 年 7 月 9 日付け)]。
- 相対的バイオアベイラビリティ試験において、DRV 800 mg/COBI 150 mg 配合剤投与時の DRV の曝露量は、DRV 800 mg/RTV 100 mg 併用投与時と同程度であること (6.1.1.1 参照)。

7.R.1.2 臨床試験における有効性について

事前評価依頼者は、HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (GS-US-216-0130 試験) における DRV 800 mg/COBI 150 mg QD 併用レジメンの有効性について以下のように説明している。

DRV 800 mg/COBI 150 mg QD 併用レジメンの海外第Ⅲ相試験 (GS-US-216-0130 試験) における投与後 48 週時での HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者割合¹⁶⁾ は、未治療例 83.1% (245/295 例)、DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の既治療例 44.4% (8/18 例) であった。DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメン¹⁸⁾ の、HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験における、投与後 48 週時での HIV RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者割合¹⁶⁾ は未治療例 83.7% (287/343 例) [プリジスタナイーブ錠 400 mg 審査報告書(平成 21 年 7 月 9 日付け)]、DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の既治療例 72.1% (212/294 例) (プリジスタ錠 300 mg 他 添付文書 第 12 版) であった。試験間の結果比較の解釈には留意が必要なものの、未治療例に対しては DRV 800 mg/COBI 150 mg QD 併用レジメンと DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンのウイルス学的効果と同程度であった。一方、既治療例に対しては DRV 800 mg/COBI 150 mg QD 併用レジメンのウイルス学的効果は、DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンよりも低かったが、GS-US-216-0130 試験の既治療例の例数は少なく、当該成績から本剤の既治療例における有効性を結論付けることは困難と考える。しかしながら、DRV 800 mg/RTV 100 mg と DRV 800 mg/COBI 150 mg 投与時の DRV の曝露量は同程度であったことから、未治療の HIV 感染症患者又は既治療かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV 感染症患者に対して、DRV 800 mg/COBI 150 mg QD 併用レジメンは DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンと同様の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験 (GS-US-216-0130 試験) において、未治療の HIV 感染症患者及び既治療かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV 感染症患者における本剤の有効性について確認した。本剤の有効性については、DRV 800 mg/COBI 150 mg 配合剤投与時と DRV 800 mg/RTV 100 mg 併用投与時の DRV の曝露量は同程度であり、DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンの有効性は既に示されていること等を踏ま

¹⁸⁾ 未治療例 (TMC114-C211 試験、CTD 5.3.5.1.1) : DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 及び至適な背景治療の組合せ
既治療例 (TMC114-C229 試験、CTD 5.3.5.1.2) : DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビンの組合せ

えると(7.R.1.1 参照)、未治療の HIV-1 感染症患者又は既治療かつ DRV 耐性関連遺伝子変異陰性の HIV-1 感染症患者のいずれに対しても、DRV 800 mg/RTV 100 mg 併用レジメンと同様の有効性は期待できると判断した。

ただし、臨床試験における本剤の投与経験は限定的であり、既治療例に対しては特に少ないこと、日本人 HIV 感染症患者における本剤投与時の情報は得られていないことから、日本人 HIV 感染症患者における本剤の有効性について、治療歴等の患者背景も含め、製造販売後に引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.1.3 耐性変異について

事前評価依頼者は、GS-US-216-0130 試験で認められた耐性変異について、以下のように説明している。

GS-US-216-0130 試験において、投与後 48 週までの時点でウイルス学的失敗を認め、耐性検査が実施された被験者¹⁹⁾は 15 例(未治療例 8 例、既治療例 7 例)であり、そのうち、DRV 又は核酸系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異が認められた被験者は、4 例(未治療例 1 例、既治療例 3 例)であった。DRV 関連耐性変異²⁰⁾は既治療例 1 例に I84I/V が認められ、核酸系逆転写酵素阻害剤領域のヌクレオシド関連耐性変異²¹⁾として M184V 2 例(未治療例 1 例、既治療例 1 例)及び M184I 1 例(既治療例 1 例)が認められた。なお、DRV 関連耐性変異を認めた 1 例を含め、耐性検査を実施した被験者のいずれにおいても、プロテアーゼ阻害剤に対する表現型の感受性の低下は認められなかった。

DRV/COBI 併用レジメンと DRV/RTV 併用レジメンにおける耐性変異の種類及び発現頻度の異同については、耐性変異を発現した症例が少数であったことから結論は得られないものの、COBI は抗 HIV 活性を示さないことから COBI が耐性変異の発現に影響を与える可能性は低く、DRV/COBI 併用レジメンにおける耐性変異は、既知の DRV による耐性プロファイルと同様と考えられる。

機構は、以下のように考える。

GS-US-216-0130 試験において、評価例数は少ないものの、DRV/COBI 併用レジメン投与時に認められた耐性変異に関して、新たな懸念は認められていないと判断した。また、DRV/COBI 併用レジメンと DRV/RTV 併用レジメンにおける耐性変異の種類及び発現頻度の異同については、耐性変異の発現例が少なく、結論することは困難であるが、DRV/COBI 併用レジメンにおいて COBI が耐性変異の発現に影響を与える可能性は低いとの事前評価依頼者の説明は一定の理解はできる。しかしながら、臨床試験で得られた DRV/COBI 併用レジメンにおける耐性変異に関する情報は限定的であることから、本剤投与後の DRV 耐性変異の発現状況は、製造販売後も引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

¹⁹⁾ 治験薬を 1 回以上投与され、以下のいずれかのウイルス学的失敗の基準を満たした被験者が耐性検査の対象とされた。

- ・ ウイルス学的反応不十分：投与 8 週時の HIV-1 RNA 量のベースラインからの減少が $1 \log_{10}$ 未満、かつ HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上であり、投与 12 週時にこれらの状態が再度確認された場合
- ・ ウイルス学的リバウンド：試験期間中に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成後、HIV-1 RNA 量 400 copies/mL 以上となったことが観察され、その後の来院時にこの状態が再度確認された場合、又は試験期間中に HIV-1 RNA 量が最低値から $1 \log_{10}$ を超えて増加し、その後の来院時にこの状態が再度確認された場合
- ・ 上記のいずれにも該当せず、投与後 48 週又は試験中止時に HIV-1 RNA 量 400 copies/mL 以上の場合

²⁰⁾ V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54M、I54L、T74P、L76V、I84V 及び L89V

²¹⁾ M41L、E44D、A62V、K65R、D67N、T69 insertions、T69D/N、K70R/E、L74V/I、V75I、F77L、Y115F、F116Y、V118I、Q151M、M184V/I、L210W、T215Y/F 及び K219Q/E/N/R

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、未治療及び既治療の HIV 感染症患者における本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、既承認の DRV 含有製剤で注意喚起を行っている事象について、本剤の添付文書でも同様に注意喚起を行う必要があると考える。また、日本人 HIV 感染症患者における本剤の安全性については、長期投与時の安全性、腎機能障害（臨床検査値異常含む）の発現又は悪化の有無も含め、製造販売後に引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、事前評価会で議論したい。

7.R.2.1 GS-US-216-0130 試験における DRV/COBI の安全性について

事前評価依頼者は、GS-US-216-0130 試験における DRV/COBI 併用レジメンの安全性の概要について、以下のように説明している。

GS-US-216-0130 試験で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用（臨床検査値異常変動を含む）は表 9 のとおりであり、事象のほとんどはグレード 1 又は 2 であった。死亡は認められず、重篤な有害事象は 8.3% (26/313 例)、中止に至った有害事象は 5.1% (16/313 例) に認められた。なお、投与後 24 週時と投与後 48 週時の安全性プロファイルに大きな違いはなく、本剤の投与期間延長に伴う新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 9 投与後 48 週時において発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用

	有害事象	副作用
例数	313	313
全体	286 (91.4)	128 (40.9)
下痢	86 (27.5)	47 (15.0)
悪心	72 (23.0)	45 (14.4)
上気道感染	44 (14.1)	0
頭痛	38 (12.1)	13 (4.2)
鼻咽頭炎	29 (9.3)	0
嘔吐	28 (8.9)	5 (1.6)
発疹	25 (8.0)	10 (3.2)
副鼻腔炎	25 (8.0)	0
気管支炎	24 (7.7)	0
疲労	22 (7.0)	10 (3.2)
鼓腸	20 (6.4)	13 (4.2)
発熱	20 (6.4)	0
咳嗽	18 (5.8)	0
口腔咽頭痛	17 (5.4)	1 (0.3)

例数 (%)

事前評価依頼者は、本剤の安全性プロファイルと DRV/RTV 併用レジメンの安全性プロファイルの異同について、以下のように説明している。

HIV-1 感染症患者を対象とした DRV/RTV 併用レジメンの臨床試験¹⁸⁾において、有害事象は、未治療例 90.1% (309/343 例) 及び既治療例 76.2% (224/294 例) (以下、同順)、重篤な有害事象は 7.3% (25/343 例) 及び 5.4% (16/294 例)、中止に至った有害事象は 4.7% (16/343 例) 及び 3.4% (10/294 例) に認められた。主な有害事象は、未治療例及び既治療例のいずれにおいても、下痢、悪心、頭痛、上気道感染、鼻咽頭炎であった。GS-US-213-0130 試験の有害事象の発現割合や主な有害事象は、DRV/RTV 併用レジメンの安全性プロファイルと大きな差異はなく、本剤投与時に新たな懸念となるような事象は認められなかったと考える。

機構は、GS-US-213-0130 試験で認められた発疹により、中止に至った被験者が 7 例認められ、重篤な事象が認められたことから、発疹関連事象²²⁾ 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ように説明した。

GS-US-216-0130 試験において、発疹関連事象は 16.3% (51/313 例) に認められた。そのうち、重篤な有害事象は 2 例 (発疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例)、中止に至った有害事象は 7 例 (発疹及び斑状丘疹状皮疹各 3 例、斑状皮疹及び小水疱性皮疹各 1 例)、グレード 3 以上の有害事象は 2 例 [斑状丘疹状皮疹 2 例、小水疱性皮疹 1 例 (重複含む)] であった。転帰は 7 例 (発疹 3 例、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、斑状皮疹及び全身性皮疹各 1 例) で未回復であり、その他は回復であった。皮膚関連の副作用については、プリジスタ錠 300 mg 他の添付文書 (第 12 版) において、中止に至った症例や重度の発疹が報告されている旨も含めて注意喚起を行っており、本剤の添付文書でも同様に注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

試験間のデータの比較には留意が必要であるが、GS-US-213-0130 試験で得られた安全性データからは、DRV/RTV 併用レジメンの安全性プロファイルについて、発疹を含め、大きな差異は認められておらず、DRV 含有製剤で注意喚起を行っている副作用について、本剤の添付文書でも同様に注意喚起を行った上で、本剤の安全性は許容できると判断した。ただし、日本人 HIV 感染症患者における本剤投与時の情報は得られていないこと、本剤投与後 48 週以降の安全性に関しては情報が得られていないことから、日本人 HIV 感染症患者における本剤投与時の安全性については、長期投与時も含め、製造販売後に情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

なお、COBI によるクレアチニンの尿細管分泌阻害が示唆されていること [スタリビルド配合錠 審査報告書 (平成 25 年 2 月 19 日付け)] から、腎機能障害については、以下の項に記載する。

7.R.2.2 腎機能障害について

事前評価依頼者は、本剤投与時の腎機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

GS-US-216-0130 試験において、腎機能関連事象²³⁾ は 4.5% (14/313 例、血尿 6 例、蛋白尿 4 例、血中クレアチニン増加 3 例、腎不全及び腎尿細管障害各 1 例) に認められ、いずれもグレード 1 の事象であった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、中止に至った有害事象は 1 例 (腎尿細管障害) に認められたが、治験薬との関連なしと判断された。また、腎機能に関連する臨床検査値の推移等は表 10 のとおりであった。

表 10 腎機能に関連する検査値又はパラメータの推移等

	ベースライン時 (313 例)	48 週時 (269 例)
血清クレアチニン (mg/dL)	0.98 ± 0.164	1.08 ± 0.193 ^{b)}
eGFR _{CG} (mg/dL)	118.1 ± 29.45	109.2 ± 28.61 ^{b)}
タンパク尿 ^{a)}	47 例 (15.0%)	29 例 (10.8%)

平均値 ± 標準偏差

a) 試験紙法 (dipstick) により尿タンパク陽性であった例数 (%), b) 268 例

投与後 48 週時の eGFR_{CG} はベースライン時からの低下が認められた。この事象について、COBI の腎臓に対する薬理作用を検討した健康成人及び軽度から中等度の腎機能障害患者 (eGFR_{CG} 50~79 mL/min)

²²⁾ MedDRA (基本語) の肢端疼痛症、薬疹、温熱性紅斑、続性隆起性紅斑、新生児中毒性紅斑、固定薬疹、全身紅斑、顔面播種状粟粒性狼瘡、皮膚粘膜発疹、壊死融解性遊走性紅斑、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑水疱性皮疹、麻疹様発疹、新生児発疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、風疹状皮疹、猩紅熱様発疹、レッドマン症候群、小水疱性皮疹のいずれかに該当する事象を発疹関連の有害事象とした。

²³⁾ MedDRA (基本語) の蛋白尿、血尿、血中クレアチニン増加、ファンコニー症候群、腎不全、腎尿細管障害、後天性ファンコニー症候群又は急性腎不全のいずれかに該当する事象を腎機能関連の有害事象とした。

を対象とした臨床試験（GS-US-216-0121 試験）においても、クレアチニン値を用いて推定した GFR は COBI 投与後に低下が認められた。その一方、GS-US-216-0121 試験では、血漿イオヘキソールのクリアランス又は血清シスタチン C のクリアランスを用いて算出した GFR はいずれも変化を認めなかった。この結果から、COBI は近位尿細管におけるクレアチニン分泌を阻害することにより、クレアチニン値を用いて推定した GFR を減少させるが、真の GFR には変化を与えないと考えられた（Pharm Res 2004; 21: 976-81、Biochem Pharmacol 2008; 76: 894-903、Biochem Pharmacol 2007; 74: 359-71）。

しかしながら、COBI によるクレアチニン分泌の阻害によりクレアチニンクリアランスが低下する可能性はあり、COBI の腎機能への影響を否定する十分な根拠は、現時点で得られていないことから、本剤投与開始前及び投与期間中の腎機能検査の定期的実施について、添付文書で注意喚起を行うこととする。

機構は、GS-US-216-0130 試験の選択基準として、 $eGFR_{CG}$ 80 mL/min 以上と設定されていたことから、投与開始時の $eGFR_{CG}$ が 80 mL/min 未満の患者に本剤を投与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。

COBI は主に肝臓で代謝されることから（4.3 参照）、軽度及び中等度腎機能障害 ($eGFR_{CG}$ 50～79 mL/min 未満) 又は重度腎機能障害 ($eGFR_{CG}$ 30 mL/min 未満) を有する被験者における COBI の曝露量は、腎機能正常被験者よりも高値を示したが、その増加の程度は限定的であった（軽度及び中等度： C_{max} 1.13 倍及び AUC 1.37 倍、重度： C_{max} 1.22 倍及び AUC 1.25 倍²⁴⁾）。また、DRV についても主に肝臓で代謝され、既承認の DRV 含有製剤の添付文書では投与開始前の腎機能検査値の規定に関する注意喚起はされていない（プリジスタ錠 300 mg 他 添付文書 第 12 版）。

以上より、本剤は投与開始前の腎機能検査値にかかわらず投与可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤投与により腎機能関連パラメータの低下が認められたこと、COBI の腎機能への影響を否定する十分な根拠は得られていないことから、投与開始前及び投与期間中の腎機能検査の定期的実施について、添付文書で注意喚起するとする事前評価依頼者の説明は適切と判断した。

また、GS-US-216-0130 試験の選択基準は、 $eGFR_{CG}$ 80 mL/min 以上と設定されており、 $eGFR_{CG}$ 80 mL/min 未満の患者への本剤の投与経験はないが、腎機能障害被験者における COBI の曝露量は、腎機能正常被験者と比較して高値を認めたものの、その程度は臨床的に重要な差異ではない。したがって、本剤投与期間中は腎機能モニタリングを行い、異常が認められた場合には、適切に対応されることで、 $eGFR_{CG}$ 80 mL/min 未満の患者に対して本剤投与を開始することは可能である。なお、本剤と併用される核酸系逆転写酵素阻害剤には、腎機能に応じた投与開始基準、用量調節、投与中止等が規定されている薬剤もあることから、本剤投与時には、併用薬の添付文書における規定も参照する必要がある。

製造販売後においては、本剤投与時の腎機能障害（臨床検査値異常含む）の発現又は悪化の有無について情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.3 効能又は効果について

事前評価依頼者から提示された申請予定の効能・効果は、「HIV 感染症」である。

²⁴⁾ CTD 5.3.3.3.2 及び CTD 5.3.3.3.3

機構は、本剤の効能・効果について以下のように考える。

DRV/RTV 併用レジメンを含め、臨床試験により有効性が確認されているのは HIV-1 感染症患者のみであるが、非臨床試験では、DRV の HIV-2 における抗ウイルス効果が確認されていることから、DRV/RTV 併用レジメンでは「HIV 感染症」を効能・効果として承認されている [プリジスタ錠 300 mg 審査報告書 (平成 19 年 10 月 9 日付け)]。以上の点及び 7.R.1 並びに 7.R.2 の検討の結果から、本剤の効能・効果を DRV/RTV 併用レジメンと同様の「HIV 感染症」とすることは可能である。ただし、本剤の投与対象は、未治療の HIV 感染症患者又は既治療の DRV 耐性関連変異陰性の HIV 感染症患者であることを、添付文書で情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、事前評価会で議論したい。

7.R.4 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について以下のように考える。

本剤の用法・用量である DRV 800 mg/COBI 150 mg QD は、DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用投与時と同様の DRV の曝露量が得られる用量として設定されたものであることから (6.R.3 参照)、DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンと同様の有効性が期待でき (7.R.1 参照)、本剤の安全性については許容可能である (7.R.2 参照) と考えたことから、用法・用量を以下のとおり設定することは可能と判断した。

通常、成人には 1 回 1 錠 (ダルナビルとして 800 mg、コビシタットとして 150 mg を含有) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

以上の機構の判断については、事前評価会で議論したい。

7.R.5 臨床的位置付けについて

事前評価依頼者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤は、DRV の曝露量を増加させる目的で併用する RTV を COBI に変更した配合剤であり、投与対象は、DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンと同様、未治療の HIV 感染症患者又は既治療かつ DRV 耐性関連変異陰性の HIV 感染症患者である。

国内の「抗 HIV 治療ガイドライン」(平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班、2015 年 3 月版)で、HIV 感染症における初回治療は、バックボーンドラッグとして核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤に加え、キードラッグに非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤+RTV 又はインテグラーゼ阻害剤を併用するレジメンが推奨されており、選択すべき抗 HIV 薬の組合せの一つとして DRV/RTV とテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタピン又はアバカビル/ラミブジンの 4 成分併用レジメンが記載されている。また、米国及び欧州の診療ガイドライン [Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents (Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC), 2015)、Guidelines Version 8.0 (European AIDS Clinical Society, 2015)] には、DRV/RTV と核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤の 4 成分併用レジメンは初回治

療の推奨レジメンとして位置付けられているが、DRV/COBI と核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤の 4 成分併用レジメンは初回治療の代替レジメンとして、記載されている。

また、既治療患者に対しては DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンは、遺伝子検査で DRV 耐性関連変異陰性の場合、有効な核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤との組合せにおいて投与可能である。

DRV 800 mg/COBI 150 mg QD 配合剤投与時の DRV の曝露量は、DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用投与時と同程度であることが確認されたこと（6.1.1.1 参照）等から、DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンと同様の有効性が期待でき、未治療の HIV 感染症患者又は既治療かつ DRV 耐性関連変異陰性の HIV 感染症患者に対して、DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンと同様の位置付けになると考える。

機構は以下のように考える。

本邦において、DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンが未治療又は DRV 耐性関連変異を持たない既治療の HIV 感染症患者における治療レジメンとして使用されていること、DRV 800 mg/COBI 150 mg 配合剤投与時の DRV の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24}) は、DRV 800 mg/RTV 100 mg 併用投与時と同程度であることが確認され、DRV 800 mg/RTV 100 mg QD 併用レジメンと同様の有効性が期待できると考えること等から（7.R.1 参照）、本剤は、未治療又は DRV 耐性関連変異を持たない既治療の HIV 感染症患者における治療選択肢の一つになる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

事前評価依頼者は、製造販売後における抗 HIV 薬の安全性及び有効性に関する調査として実施されている HRD (HIV related drugs) 共同調査²⁵⁾ に参加し、以下のように調査対象施設で本剤が使用された全症例を調査対象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：本剤の使用実態下における安全性及び有効性の確認
- 調査予定症例数：調査対象施設における収集可能な全症例

実施期間：販売開始日から再審査期間終了の約 1 年前まで実施する。

また、本使用成績調査の妊婦を対象として、特定使用成績調査を実施し、本剤の妊産婦及び出生児における安全性を評価することを計画している。

また、日本人健康成人における本剤単回投与時の DRV 及び COBI の薬物動態を検討することを目的とした製造販売後臨床試験の実施についても計画している。

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 感染症患者における本剤投与時の安全性及び有効性（長期投与時の安全性、患者背景別の有効性を含む）
- 本剤投与時の耐性変異の発現状況
- 本剤投与時の腎機能障害（臨床検査値異常含む）の発現状況

以上の機構の判断については、事前評価会で議論したい。

²⁵⁾ HRD 参加会社が共同で実施する製造販売後における抗 HIV 薬の安全性及び有効性に関する調査 [「HIV 感染症治療薬の再審査期間における共同使用成績調査について」（平成 9 年 6 月 26 日付け薬研第 38 号）]。

8. 事前評価レポート（その1）作成時における総合評価

提出された事前評価資料から、本品目の HIV 感染症における有効性は期待でき、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、既承認の DRV 及び COBI を含む配合剤であり、HIV 感染症患者における新たな治療の選択肢を提供するものであることから、臨床的意義があると考ええる。

機構は、事前評価会での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (1)

平成 28 年 10 月 11 日

申請品目

[販 売 名]	プリズコビックス配合錠 (申請時)
[一 般 名]	ダルナビル エタノール付加物/コビシスタット
[申 請 者]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 7 月 29 日

1. 審査内容

事前評価会及び専門協議並びにその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本事前評価会及び専門協議の専門委員は、本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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

事前評価会及び専門協議では、事前評価レポート(その 1)に記載した論点(「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 効能又は効果について」、「7.R.4 用法及び用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

なお、本申請の審査過程において、販売名は「プリズコビックス配合錠」から「プレジコビックス配合錠」に変更された。

1.1 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「7.R.6 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。

- 日本人 HIV 感染症患者におけるプレジコビックス配合錠投与時の安全性及び有効性(長期投与時の安全性、患者背景別の有効性を含む)
- プレジコビックス配合錠投与時の耐性変異の発現状況
- プレジコビックス配合錠投与時の腎機能障害(臨床検査値異常含む)の発現状況

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

機構は、上記の検討を踏まえ、現時点におけるプレジコビックス配合錠の医薬品リスク管理計画(案)について、表 11 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 12 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 13 に示す製造販売後調査計画の骨子(案)について了承した。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）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"> ・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症 ・肝機能障害、黄疸 ・高血糖、糖尿病 ・脂質異常 ・急性膵炎 ・免疫再構築炎症反応症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・冠動脈イベント ・痙攣 	<ul style="list-style-type: none"> ・日本人 HIV 感染症患者における安全性 ・妊婦又は授乳婦への投与時の安全性 ・長期使用
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・日本人 HIV 感染症患者における有効性 ・長期使用における有効性（薬剤耐性の情報収集を含む） ・日本人におけるプレジコビックス配合錠の薬物動態 		

表 12 医薬品リスク管理計画（案）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 ・特定使用成績調査（妊産婦） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査

表 13 製造販売後調査計画の骨子（案）

使用成績調査	
目的	プレジコビックス配合錠の使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	HRD（HIV related drugs）共同調査に参加し、中央登録方式にて調査を実施する。
対象患者	HIV 感染症患者
観察期間	プレジコビックス配合錠による治療を継続している期間 [調査期間は販売開始日から再審査満了日の1年前まで]
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、治療歴、有害事象、HIV RNA 量、CD4 陽性リンパ球数、薬物濃度
特定使用成績調査（妊産婦）	
目的	プレジコビックス配合錠の妊産婦及び出生児における安全性の確認
調査方法	HRD 共同調査として実施する。
対象患者	妊娠している HIV 感染症患者
観察期間	プレジコビックス配合錠による治療を継続している期間 [調査期間は販売開始日から再審査満了日まで]
予定症例数	プレジコビックス配合錠が妊娠中に投与され、妊娠転帰が確認可能な全症例
主な調査項目	妊産婦及び出生児への投与時の安全性
製造販売後臨床試験（日本人におけるプレジコビックス配合錠の薬物動態）	
目的	日本人健康成人を対象に、プレジコビックス配合錠を食直後に単回経口投与したときのダルナビル及びコピシスタットの薬物動態の検討
対象	日本人健康成人
実施期間	2017年3月から7月まで
予定症例数	8例
主な評価項目	薬物動態、安全性

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、提出された承認申請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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請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。

3. 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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤であるが、再審査期間は、プレジコビックス配合錠の有効成分の一つであるコビシスタットを含有する「スタリビルド配合錠」の残余期間（平成 35 年 3 月 24 日まで）、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当する。

[効能又は効果]

HIV 感染症

[用法及び用量]

通常、成人には 1 回 1 錠（ダルナビルとして 800 mg、コビシスタットとして 150 mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

[承認条件]

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