

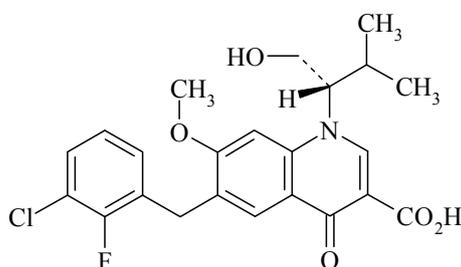
審査報告書

平成 25 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] スタリビルド配合錠
[一 般 名] エルビテグラビル/コビシスタット/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
[申 請 者] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 12 月 6 日
[剤形・含量] 1 錠中にエルビテグラビル 150mg、コビシスタット 150mg、エムトリシタビン 200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg(テノホビル ジソプロキシルとして 245mg) 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] <エルビテグラビル>



分子式 : C₂₃H₂₃ClFNO₅

分子量 : 447.88

化学名 :

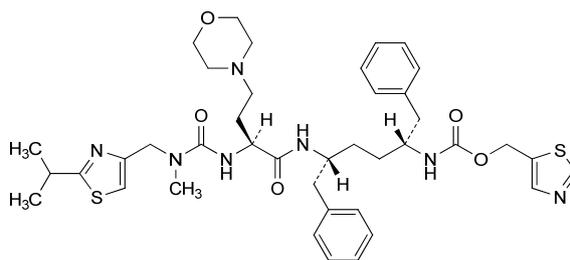
(日本名)

6-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2*S*)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

(英名)

6-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)methyl]-1-[(2*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

<コピシスタット>



分子式：C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

分子量：776.02

化学名：

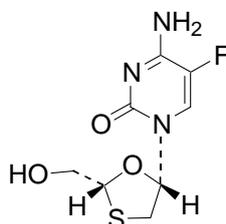
(日本名)

{(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

<エムトリシタビン>



分子式：C₈H₁₀FN₃O₃S

分子量：247.25

化学名：

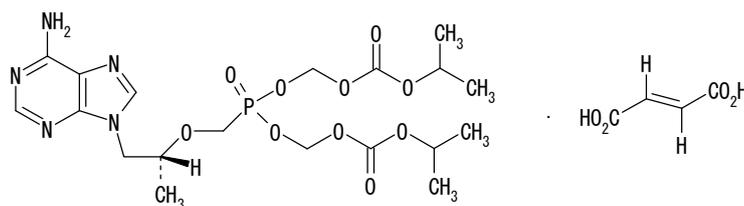
(日本名)

4-アミノ-5-フルオロ-1-[(2*R*,5*S*)-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサチオラン-5-イル]ピリミジン-2(1*H*)-オン

(英名)

4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one

<テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩>



分子式：C₁₉H₃₀N₅O₁₀P·C₄H₄O₄

分子量：635.51

化学名：

(日本名)

ビス(イソプロポキシカルボニルオキシメチル){[(1*R*)-2-(6-アミノ-9*H*-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル}ホスホナート ーフマル酸塩

(英名)

Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl){[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phosphonate monofumarate

- [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 [平成24年11月14日付 薬食審査発1114第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知(エルビテグラビル及びコビシタット)、平成16年10月13日付 薬食審査発第1013001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知(エムトリシタビン)、平成15年12月12日付 薬食審査発第1212001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知(テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩)]

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 25 年 2 月 19 日

[販 売 名] スタリビルド配合錠
[一 般 名] エルビテグラビル/コビスタット/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシ
 シルフマル酸塩
[申 請 者 名] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 12 月 6 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の未治療 HIV-1 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-1 感染症における本剤の安全性については、製造販売後に注意深く情報収集する必要がある、また、日本人における本剤の薬物動態については製造販売後に臨床試験を行い、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-1 感染症
[用法・用量] 通常、成人には 1 回 1 錠（エルビテグラビルとして 150mg、コビスタットとして 150mg、エムトリシタビンとして 200mg 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として 300mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。

[承認条件]

1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、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. 我が国における薬物動態試験については、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。また、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も、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 24 年 12 月 4 日

I. 事前評価品目

[予定の販売名]	スタリビルド配合錠
[事前評価依頼者]	日本たばこ産業株式会社
[一般名]	エルビテグラビル/コビススタット/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
[剤型・含量]	1錠中にエルビテグラビル 150mg、コビススタット 150mg、エムトリシタビン 200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg(テノホビル ジソプロキシルとして 245mg) を含有する錠剤
[予定の効能・効果]	HIV-1 感染症
[予定の用法・用量]	通常、成人には1回1錠（エルビテグラビルとして 150mg、コビススタットとして 150mg、エムトリシタビンとして 200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 300mg を含有）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。
[事前評価準備会開催日]	平成 24 年 7 月 26 日
[特記事項]	希少疾病用医薬品 [平成 24 年 11 月 14 日付 薬食審査発 1114 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（エルビテグラビル及びコビススタット）、平成 16 年 10 月 13 日付 薬食審査発第 1013001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（エムトリシタビン）、平成 15 年 12 月 12 日付 薬食審査発第 1212001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩）] 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 24 年 8 月 27 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

スタリビルド配合錠（以下、本剤）は、新規のヒト免疫不全ウイルス 1 型 [human immunodeficiency virus (HIV) type 1 : HIV-1] インテグラーゼ阻害剤 (integrase strand transfer inhibitor : INSTI) であるエルビテグラビル (EVG)、チトクローム P450 (CYP) 3A 阻害作用を有するコビススタット (COBI)、並びに既承認の核酸系逆転写酵素阻害剤 (nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitor : N(t)RTI) であるエムトリシタビン (FTC) 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) の配合剤として、

米国ギリアド・サイエンシズ社（以下、ギリアド社）により開発された。

EVG は日本たばこ産業株式会社により創製され、HIV-1 インテグラーゼ（IN）を阻害することで、HIV-DNA の宿主 DNA への組み込みを抑制し、HIV-1 プロウイルスの形成及びウイルス増殖を阻害するとされている。COBI はギリアド社により創製され、リトナビル（RTV）の構造類似体であるものの、HIV-1 プロテアーゼの阻害活性を示すことなく、CYP3A 活性阻害作用を有するとされ、本剤では EVG の暴露量を増加させる目的で配合されている。FTC（販売名：エムトリバカプセル 200mg）及び TDF（販売名：ビリアード錠 300mg）は、ギリアド社により創製され、本邦ではそれぞれ 2005 年 3 月 23 日及び 2004 年 3 月 25 日に「HIV-1 感染症」を効能・効果として承認され、FTC 及び TDF の配合剤（販売名：ツルバダ配合錠¹⁾）についても 2005 年 3 月 23 日に同効能・効果で承認されている。

本邦で承認されている抗 HIV 薬は N(t)RTI、非核酸系逆転写酵素阻害薬（non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor：NNRTI）、プロテアーゼ阻害薬（protease inhibitor：PI）、INSTI 及び CC Chemokine Receptor 5（CCR5）阻害薬の 5 系統に分類され、抗 HIV 治療ガイドライン²⁾ では、抗レトロウイルス（ARV）療法の初回治療として、N(t)RTI 2 剤+NNRTI 1 剤、N(t)RTI 2 剤+PI 1 剤（低用量 RTV 併用）又は N(t)RTI 2 剤+INSTI 1 剤のいずれかの組み合わせが推奨されている。治療開始後は、HIV RNA 量を検出限界以下に抑制し続けることが治療の目標となるため、服薬アドヒアランスを高く維持することが最も重要と考えられ、服薬回数や服薬錠数が少ない簡便なレジメンや、副作用の発現が少ない ARV 療法が求められている。

本剤の開発当初では、EVG 単剤の開発が先行され、低用量 RTV との併用による 1 日 1 回投与が至適用法・用量と考えられたが（「4. 臨床に関する資料、（ii）有効性及び安全性試験成績に関する資料、＜事前評価の概略＞、（5）用法・用量について」の項参照）、RTV は HIV プロテアーゼ阻害作用を有することから、低用量 RTV との併用により PI 耐性ウイルスを誘導する懸念があることを踏まえ、抗 HIV 活性を有さない CYP3A 阻害薬として COBI が開発された。また、1 日 1 回 1 錠で投与可能な配合錠に対する医療現場のニーズも踏まえ、本剤の開発を先行して行うこととされた。

以上のような状況において、海外第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）において、投与 48 週時の本剤のウイルス学的効果（HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の達成比率）は対照薬（それぞれエファビレンツ（EFV）/FTC/TDF 及びアタザナビル硫酸塩（ATV）/RTV+FTC/TDF）との非劣性が認められ、良好な忍容性が認められたことから、本剤は、HIV-1 感染症患者における治療選択肢の 1 つとなり得ると考えられ、米国では EVG 及び COBI 単剤に先行して³⁾ 2011 年 10 月に本剤の製造販売承認申請がなされ、2012 年 8 月 27 日に承認された。また、欧州では 2011 年 11 月に申請され現在審査中であり、2012 年 11 月現在、海外 2 カ国（米国及びカナダ）で承認されている。

なお、本邦においては、日本たばこ産業株式会社が本剤の事前評価を依頼するに至っている。

¹⁾ 2005 年 3 月 23 日に販売名「ツルバダ錠」として承認を取得し、その後、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）に基づき、医療事故防止対策として販売名変更のための代替新規申請が行われ、「ツルバダ配合錠」として 2008 年 12 月 15 日に承認を取得した。

²⁾ 平成 23 年度厚生労働省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、*抗 HIV 治療ガイドライン*、2012 年 3 月版

³⁾ EVG 及び COBI 単剤並びに本剤の開発過程において、開発戦略により COBI 単剤及び EVG 単剤の承認申請に遅れが生じたことから、米国 FDA の合意のもと、本剤の承認申請が単剤に先行して行われた。また、EVG 単剤は米国で 2012 年 5 月、EU で 2012 年 6 月に、COBI 単剤は米国で 2012 年 4 月、EU で 2012 年 6 月に製造販売承認申請され、現在審査中である。

されている。

- ・ 製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (HPLC)、純度試験 [分解生成物 (HPLC)]、水分、製剤均一性 (HPLC)、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。
- ・ 製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 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	4 ロット	25℃	60%RH	高密度ポリエチレン瓶 + シリカゲル乾燥剤	24 カ月 1 ロット
中間的試験	4 ロット	30℃	65%RH		12 カ月 3 ロット
加速試験	4 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

- ・ 以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、高密度ポリエチレン瓶にシリカゲル乾燥剤と共に入れ、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 カ月まで継続予定である。

<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。

- ・ 機構は、COBI・二酸化ケイ素混合物として管理することが適切と考えた理由について、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。

COBI は、[] の固体であり、[]℃における [] の [] が検討されたが、[] の上昇に伴い [] の [] が増加し、[] は完全には [] されない。また、COBI はガラス転移温度が 35℃であり、[]℃/[]%RH 以上の条件下において [] を起こし、[] の固体から [] の [] のある [] の物質に形状が変化するため、COBI を原薬として取扱い、管理することは困難であると考え、固体状態でより安定な COBI・二酸化ケイ素混合物が得られたことから、第Ⅲ相臨床試験以降は原薬として COBI・二酸化ケイ素混合物を用いることとした。なお、COBI・二酸化ケイ素混合物は、COBI と同様に [] を有し、[]%RH で約 []%の [] を [] するものの、[] は [] の減少に伴い完全に [] し、測定開始時の状態に戻ること、[]℃/[]%RH 以上の条件下でも [] を生じないことが確認されたことから、固体状態でより安定な COBI・二酸化ケイ素混合物として管理することが適切と考える。

機構は、以上の事前評価依頼者の説明を了承した。

- ・ 機構は、TDF は [] 及び [] 存在下では不安定であることから製剤は 2 層の錠剤としたことについて、各添加剤存在下では TDF にどのような変化が生じるのか、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。

TDF は、TDF、[] 及び [] を含有する単層錠の安定性試験において含量が約 []%低下したことから、[] 及び [] 存在下では不

安定であると考え。なお、本剤は TDF と [REDACTED] 及び [REDACTED] を別の層に含有する 2 層の錠剤であり、長期保存試験及び加速試験の保存条件下で安定性試験期間中における TDF の含量低下は認められていない。

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>

(1) 効力を裏付ける試験

- EVG について、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、HIV-1、ヒト免疫不全ウイルス 2 型 (HIV-2) 実験室株及び HIV-1 臨床分離株に対する *in vitro* 抗ウイルス作用、*in vitro* 抗ウイルス作用に対する血清タンパク質の影響及び耐性発現等が検討され、COBI について、CYP3A 阻害作用及び酵素不活性化作用が検討されている。また、EVG、COBI、FTC 及び TDF の 2~4 剤併用時及び他の抗 HIV-1 薬と併用時の相互作用が検討されている。なお、本項における数値は平均値で示されている。

1) EVG

- HIV-1 IN の全インテグレーション (アセンブリ、3'プロセッシング及びストランドトランスファー) 活性並びにストランドトランスファー活性に対する EVG の阻害活性が酵素アッセイにより検討され、50%阻害濃度 (IC₅₀) はそれぞれ 5.3nM 及び 8.8nM であった。また、HIV-1 IN のストランドトランスファー活性に対する EVG 並びに EVG の主代謝物である M1 及び M4 の IC₅₀ は、それぞれ 7.4、38.8 及び 281.2nM であった。
- EVG 又は INSTI であるラルテグラビル (RAL) の精製 HIV-1 IN/DNA 複合体への結合及び解離速度がシンチレーション近接アッセイにより検討され、EVG 及び RAL の反応速度定数 (K_{on}) はそれぞれ 1.1 及び 0.7µM⁻¹s⁻¹、解離速度定数 (K_{off}) はそれぞれ 0.17 及び 0.18s⁻¹ であった。また、精製 HIV-1 IN/DNA 複合体に結合した EVG 及び RAL の消失半減期 (t_{1/2}) はそれぞれ 11.1 及び 11.0 時間であった。
- HIV-1 を感染させた MT-4 細胞又は SupT1 細胞において、宿主 DNA への HIV-1 DNA の組み込み阻害作用が Alu-PCR アッセイにより検討された。その結果、HIV-1 DNA の MT-4 細胞 DNA への組み込みは、EVG (10nM)、NNRTI である EFV (10nM) 及び PI であるネルフィナビル (NFV、100nM) により、それぞれ 94.6、96.5 及び 21.5%阻害された。また、逆転写酵素 (RT) によるウイルス DNA 合成量は、EVG (10nM)、EFV (10nM) 及び NFV (100nM) 処置時において、基剤 [0.2% Dimethyl sulfoxide (DMSO)] 処置時と比較してそれぞれ 0.9、0.4 及び 0.9 倍であった。HIV-1 DNA の SupT1 細胞 DNA への組み込みにおいて、EVG、EFV 及び PI であるアンプレナビル (APV) の IC₅₀ は、それぞれ 0.3、0.5 及び >1000nM であった。
- MT-4 細胞に感染させた実験室株 (HIV-1/NL4-3、HIV-1/IIIB) 及び MT-2 細胞に感染させた実験室株 (HIV-1/IIIB) における EVG の抗ウイルス作用 (EC₅₀) は、それぞれ 0.38、0.17 及び 0.6nM であった。また、単球/マクロファージに感染させた HIV-1/Ba-L に対する EVG、ジドブジン

(ZDV) 及び EFV の抗ウイルス作用 (EC_{50}) は、それぞれ 0.67、0.20 及び 2.12nM であった。MT-2 細胞に感染させた HIV-1/IIIB に対する EVG、M1 及び M4 の抗ウイルス作用 (EC_{50}) は、それぞれ 0.6、5.6 及び 4nM であった。ヒト末梢血単核球 (PBMC) に感染させた臨床分離株 HIV-1 [8 種のサブタイプ: グループ M (A、B、C、D、E、F 及び G) 並びに O] に対する EVG、ZDV、EFV 及び NFV の抗ウイルス作用 (EC_{50}) は、それぞれ 0.10~1.26、0.60~25.3、0.30~47.0 及び <0.10~70.5nM であった。また、臨床分離株 HIV-2 に対する抗ウイルス作用 (EC_{50}) はそれぞれ 0.53、1.14、>1000 及び 16.1nM であった。

- MT-2 細胞に感染させた HIV-1/IIIB に対し、被験薬の抗ウイルス作用を示す時間とウイルス DNA が宿主染色体に組み込まれる時間との関係、及び被験薬の細胞内残留性が検討された。その結果、EVG (250nM) 及び RAL (1.25 μ M) は、ウイルス DNA が宿主 DNA に組み込まれる時間 (感染 12~15 時間後) まで添加することで抗ウイルス作用 (薬剤無添加時と比較した時の p24 量の減少) を示した。また、高濃度⁴⁾ の EVG、RAL、ロピナビル (LPV) 及びテノホビル (TFV) を HIV-1/IIIB 感染 8 時間前に MT-2 細胞に添加し、感染 48 時間後の p24 量を測定した結果、薬剤を除去しなかった群と比較して感染前に薬剤を除去した群で、EVG、RAL 及び LPV は抗ウイルス作用が 1/20 以下に低下したが、TFV は同程度であった。
- ヒト PBMC に感染させた HIV-1/IIIB に対する EVG の抗ウイルス作用に及ぼす血清タンパクの影響が検討された。ヒト血清 (HS) 非存在下における抗ウイルス作用 [95%阻害濃度 (EC_{95})] は 1.25nM (0.61ng/mL) であり、ヒト血清アルブミン (HSA) 及び α 1-産生糖タンパク (AAG) 存在下での実験結果から算出された combined protein-adjusted EC_{95} ⁵⁾ は 100nM (44.8ng/mL) であった。
- MT-2 細胞に感染させた HIV-1/IIIB を EVG の濃度を増加させながら連続継代培養した際に選択された IN のアミノ酸変異⁶⁾ は、H51Y、T66I/K、E92Q、F121Y、S147G、S153Y、E157Q 及び/又は R263K の組み合わせを有していた。6~12 代 (培養開始時を初代とし、継代時に EVG 濃度を 2 倍増加させた場合を 1 代と数える) の HIV-1/IIIB (T66I、F121Y 及び/又は S153Y の組み合わせを有する) における EVG の EC_{50} は、継代前の 41.9~585 倍の増加が認められたが、RAL 及び TFV との間に交差耐性は認められなかった。また、30~80 回継代後の HIV-1/IIIB (H51Y、E92Q、S147G 及び/又は E157Q の組み合わせを有する) を MT-2 細胞に感染させた時の EVG の EC_{50} は、継代前の 14.9~96.8 倍の増加が認められたが、ZDV、EFV 及び NFV との間に交差耐性は認められなかった。同様に、MT-2 細胞に感染させた HIV-1/IIIB を M1 又は M4 の濃度を増加させながら連続継代培養した際に選択された IN のアミノ酸変異は、それぞれ H51Y、T66I 及び/又は S147G 並びに T66A、E92G 及び/又は S153F の組み合わせを有していた。M1 を用いた 11 代の HIV-1/IIIB における EVG 及び M1 の EC_{50} は、それぞれ継代前の 54 及び 245 倍であり、M4 を用いた 9 代の HIV-1/IIIB における EVG 及び M4 の EC_{50} は、それぞれ継代前の 93.1 及び 115 倍であった。
- SupT1 細胞に感染多重度 (MOI) 0.1 の HIV-1/HXB2 を感染させ、一定濃度の EVG 又は RAL を用いた連続継代培養による EVG 耐性誘導が検討された。EVG 又は RAL により選択された

⁴⁾ EVG、RAL 及び LPV は EC_{50} の 500 倍、TFV は EC_{50} の 100 倍の濃度を用いた。

⁵⁾ 100% HS 存在下の EC_{95} 推測値である。

⁶⁾ 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。

IN のアミノ酸変異は、EVG で T66I/T 及び Q148R、RAL で N155H 及び Q148K であった。

- ・ アミノ酸変異を単数又は複数導入された精製 IN⁷⁾ (HIV-1/NL4-3 由来) を用い、各アミノ酸変異による IN の EVG に対する耐性及び影響について、ストランドトランスファーアッセイにより検討された。その結果、いずれの変異型 IN も野生型 IN より弱いストランドトランスファー活性を示し、そのうち E92Q 及び E92Q+S147G 変異型 IN のストランドトランスファー活性に対する EVG の IC₅₀ は野生型 IN と比較し、それぞれ 4.3 及び 7.6 倍の増加を示した。
- ・ IN にアミノ酸変異を導入した HIV-1/NL4-3 又は HIV-1/HXB2 に対する EVG、RAL、TFV、FTC、ZDV、EFV 及び LPV の抗ウイルス作用 (FC⁸⁾) は、下表のとおりであった。

表 IN に変異を導入した HIV-1/NL4-3 又は HIV-1/HXB2 における EVG 及び各種抗 HIV 薬の抗ウイルス作用 (FC)

IN 遺伝子型 ^{a)}	耐性 (FC)						
	EVG	RAL	TFV	FTC	ZDV	EFV	LPV
H51Y	1.53~3.6	0.83~1.2	1.04~1.5	—	1.32	0.75~1.01	1.1~1.81
T66I	14.5~30.8	1.3~2.3	1.0~3.8	0.9	—	—	—
T66K	39.9~40.8	19.1~19.4	1.2	—	—	—	—
E92Q	32.7~79.2	5.26~11.2	0.9~3.3	1.03~1.1	0.94~1.70	0.84~1.02	1.0~1.58
F121Y	11.8~12.1	7.2~7.3	1.0	—	—	—	—
S147G	2.08~9.7	1.01~1.3	0.84~1.6	—	1.30	0.82~0.99	0.75~1.4
Q148R	107.6~109	34.0~37.6	0.7	—	—	—	0.9
Q148K	49.6	26.1	0.7	—	—	—	0.7
S153Y	4.9~5.0	1.7	1.0~1.1	—	—	—	—
N155H	35.2~67.3	21.0~25.9	1.1~2.8	—	—	—	0.9
E157Q	0.55~2.33	1.64	1.01	—	1.09	0.40~0.98	0.98~1.04
R263K	6.3~6.4	1.0~1.4	0.5~1.2	1.2	—	—	1.6
H51Y+S147G	33	2.1	2.5	—	—	—	1.4
T66I+F121Y	37.2~38.0	10.2~10.4	0.6	—	—	—	—
T66I+S153Y	41.3~42.2	0.9	0.6	—	—	—	—
T66I+R263K	105~107.5	1.0	0.5	0.8	—	—	0.9
E92Q+S147G	69.5~358	6.5~8.44	0.68~0.8	1.0~1.05	0.6~1.48	0.99~1.18	0.76~0.9
E92Q+S147G+H51Y	143~405	6.8~7.0	0.78~0.9	0.9~0.91	0.69~1.33	0.75~1.14	0.77~1.0
E92Q+S147G+H51Y+E157Q	154~437	6.1~6.24	0.9~0.97	0.95~1.1	0.54~0.75	0.29~1.31	0.28~1.0

a) EVG を用いた耐性誘導試験で得られたアミノ酸変異が検討された。また、各試験において同時に認められた複数のアミノ酸変異の変異型 IN についても検討された。

さらに、この他の変異を導入した HIV-1/NL4-3 又は HIV-1/HXB2 に対する EVG 及び各種抗 HIV 薬の抗ウイルス活性について検討された結果、T66A/I/K、E92G/Q、F121Y、P145S、Q146I/L、Q148K/R 及び N155H/S の変異型 IN における EVG の EC₅₀ は、野生型 IN と比較して 10 倍以上の増加を示し、T66K、E92Q、Y143R、Q148H/K/R 及び N155H/S 変異型 IN における RAL の EC₅₀ は、野生型 IN と比較して 10 倍以上の増加を示した。また、変異型 IN の M1 及び M4 に対する感受性は、H51Y を除き EVG に類似していた。

- ・ RT 又はプロテアーゼに変異を有する HIV-1、並びに NRTI、NNRTI 又は PI の耐性遺伝子を有する HIV-1 に対する EVG の抗ウイルス活性 (EC₅₀) が検討され、いずれの変異株においても、EVG に対しては交差耐性を示さなかった。
- ・ 第 III 相試験 (GS-US-236-0102 試験 及び GS-US-236-0103 試験) 並びに第 II 相試験 (GS-US-236-0104 試験)⁹⁾ の本剤群において、IN における T66I、E92Q、Q148R 及び N155H

⁷⁾ E92Q、H51Y、S147G、E157Q、E92Q+S147G、H51Y+E92Q+S147G 及び H51Y+E92Q+S147G+E157Q の 7 つの変異が導入された。

⁸⁾ fold-change in EC₅₀: 変異株の EC₅₀/野生株の EC₅₀

⁹⁾ ウイルス学的失敗に至った被験者及び投与 48 週目 [第 II 相試験 (GS-US-236-0104 試験) は 60 週目] 又は投与中止時に HIV-1 RNA 量が 400copies/mL を超えている症例から採取された血漿中 HIV-1 分離株の耐性解析が行われ、本剤群において、27/749 例 (3.6%)

が認められた¹⁰⁾。EVG に対する耐性解析の結果が得られた被験者 23 例のうち、11 例では EVG に対する感受性が平均 67 倍低下し、RAL に対する感受性も 7.9 倍低下した。

2) COBI

- COBI の CYP3A 阻害作用及び不活性化作用について RTV と比較検討された。COBI 及び RTV のヒト肝ミクロソーム CYP3A 活性¹¹⁾ に対する IC₅₀ は、それぞれ 0.03~0.29 及び 0.02~0.28µM であった。また、Mechanism-based inhibition (MBI) に基づく COBI の CYP3A 不活性化に関するパラメータ [k_{inact} (理論上の最大不活性化速度定数) =0.47min⁻¹、K_I (不活性化の解離定数) =1.1µM] は、RTV (k_{inact}=0.23min⁻¹、K_I=0.26µM) と同程度であった。

3) EVG、COBI、FTC 及び TDF の 2~4 剤併用時

- EVG と FTC、EVG と TFV 及び FTC と TFV の各 2 剤併用による HIV-1 に対する抗ウイルス活性について、各薬剤を 2 倍希釈系列で単独又は複数剤適用した時の HIV-1 感染阻害率を基に、各 2 剤併用時の効果が検討された。結果は下表のとおりであり、各 2 剤併用時には相乗作用が示された。

表 EVG 及び他の抗 HIV 薬の 2 剤併用時の HIV-1 に対する抗ウイルス活性

薬剤の組み合わせ	細胞	Volume ^{a)} (µM ² %)	
		相乗作用	拮抗作用
EVG+FTC	MT-2	167.5	-7.84
EVG+TFV	MT-2	133.2	-4.0
TFV+FTC	MT-2	114.9	-0.5

a) MacSynergy IITM ソフトウェア解析により算出され、<25µM²%が僅かな相乗(相加)作用、≥25かつ≤50µM²%が弱い相乗/拮抗作用、≥50かつ<100µM²%が中程度の相乗/拮抗作用、≥100µM²%が強い相乗/拮抗作用と判断された。

なお、EVG と他の既承認の NRTI、NNRTI 及び PI 並びに融合阻害薬である enfuvirtide、CCR5 阻害薬であるマラビロク (MVC) 及び RAL との併用効果が同様に検討され、いずれの薬剤においても EVG との相加又は相乗作用が示された。

- EVG、TFV 及び FTC の 3 剤又は 4 剤併用時における HIV-1 に対する抗ウイルス活性について、各薬剤を 1.5 倍希釈系列で単独又は複数剤適用した時の HIV-1 感染阻害率及び EC₅₀ を基に、各薬剤の組み合わせにおける効果が検討された。結果は下表のとおりであった。

表 EVG 及び他の抗 HIV 薬の 3 剤又は 4 剤併用時の HIV-1 に対する抗ウイルス活性

薬剤の組み合わせ	細胞	Combination Index (CI) ^{a)} ± 標準偏差	相互作用
EVG+TFV+FTC	MT-2	0.45±0.10	相乗
EVG+TFV+FTC (25µM COBI)	MT-2	0.45±0.06	相乗
FTC+FTC+FTC	MT-2	0.92±0.06	相加
EFV+TFV+FTC	MT-2	0.56±0.08	相乗
d4T+ZDV+RBV	MT-2	>5.9	拮抗

d4T : スタブジン

a) CalcuSyn ソフトウェア解析により算出され、Combination Index (CI) >1.1 で拮抗作用、0.9≤CI≤1.1 で相加作用、CI<0.9 で相乗作用と判断された。

に対して耐性発現について解析が行われた。

¹⁰⁾ これらの変異は EVG に対する主要耐性変異と説明され、その他、IN における H51Y、L68V、G140C、S153A 及び E157Q が、各 1 例において主要耐性変異と併せて認められ、二次耐性変異と説明された。

¹¹⁾ ミダゾラム (MDZ) 1'-水酸化反応、テストステロン 6β-水酸化反応、テルフェナジン トプチル-水酸化反応、EVG 水酸化反応、ATV 酸化反応及びテラプレビル酸化反応

(2) 副次的薬理試験

- EVG について、RT 及びプロテアーゼに対する阻害作用、HIV-1 以外のウイルスに対する抗ウイルス作用、*in vitro* 細胞毒性、ミトコンドリア毒性等が検討された。また、COBI について、HIV-1、HBV 及び C 型肝炎ウイルス (HCV) に対する抗ウイルス活性、COBI の抗 HIV 薬の抗ウイルス活性に及ぼす影響、*in vitro* 細胞毒性及び COBI の代謝毒性等について検討された。なお、本項における結果は全て平均値で示されている。

1) EVG

- HIV-1 の RT 及びプロテアーゼに対する EVG の阻害作用が検討されたが、阻害作用は認められなかった (IC_{50} はいずれも $>50\mu M$) 。
- *in vitro* において EVG の HBV 及び HCV に対する抗ウイルス作用が検討されたが、これらのウイルス種に対する EVG の抗ウイルス作用は認められなかった (EC_{50} はそれぞれ >6.25 及び $22.9\mu M$) 。
- EVG の *in vitro* における細胞毒性が検討され、初代ヒト PBMC、初代ヒト T-リンパ球、初代ヒト単球/マクロファージ及びヒトマクロファージに対する細胞生存率を 50%減少させる濃度 (CC_{50}) は、それぞれ >100 、 40 、 >500 及び $25.6\mu M$ であった。
- 22 種類の受容体¹²⁾、7 種類の酵素¹³⁾ 及び 3 種類の細胞ベースのアッセイシステム¹⁴⁾ において、EVG は $10\mu M$ まで結合阻害作用及び結合作用 (活性化作用) を示さなかった。また、ヒトトポイソメラーゼ I 及び II の活性に対する阻害作用 (IC_{50}) は、それぞれ $>50\mu M$ 及び $>150\mu M$ であった。
- HepG2 肝細胞を用いて、EVG のミトコンドリア DNA 量に及ぼす影響が検討されたが、EVG ($10\mu M$) を 14 日間処理した後も、ミトコンドリア DNA 量に変化は生じなかった。

2) COBI

- HIV-1 プロテアーゼ活性に対する COBI の阻害活性が検討された結果、 $30\mu M$ の濃度まで影響は認められなかったが、RTV の IC_{50} は $0.6nM$ であった。MT-2 細胞を用いた HIV-1 細胞変性試験において、HS 非存在下において COBI ($30\mu M$) による HIV-1 複製阻害作用は認められず、40%HS 存在下又は生理的濃度の HSA ($35mg/mL$) 及び AAG ($1.0mg/mL$) の存在下においても、COBI ($90\mu M$) は HIV-1 複製を阻害しなかった。ヒト PBMC に感染させたグループ M (サブタイプ A、B、C、D、E、F 及び G)、N 及び O に属する 17 種類の HIV-1 株及び 2 種類の HIV-2 株に対し、COBI は抗ウイルス活性を示さなかった (EC_{50} はそれぞれ $>11\mu M$ 及び $>6\mu M$)。また、MT-2 細胞を用いた HIV-1 細胞変性試験において、COBI 及び代謝物 (M21、M26 及び M31) の抗ウイルス活性は認められなかった ($EC_{50}>30\mu M$)。

¹²⁾ DPCPX、prazosin、RX 821002、(-)-CGP 12177 (β_1 及び β_2)、WIN 55212-2、SCH 23390、GABA、CGP 39653、pyrilamine、APT、(R) α -Me-histamine、QNB、cytisine、 α -bungarotoxin、naloxone、セロトニン、ketanserin、BRL 43694、DTG、(+)-PN 200-11 及び glibenclamide

¹³⁾ ホスホリパーゼ A₂、COX₁、constitutive NOS (endothelial)、ホスホジエステラーゼ IV、HIV-1 プロテアーゼ、プロテインキナーゼ C、アセチルコリンエステラーゼ及び MAO-A

¹⁴⁾ 細胞接着 (ICAM-1/VCAM-1 介在性)、IL-2 分泌及び混合リンパ球反応 (脾臓リンパ球) の免疫細胞機能を含む。

- WT-42 細胞¹⁵⁾を用いて COBI の HBV に対する抗ウイルス活性並びに Huh-Luc 細胞¹⁶⁾を用いて COBI の HCV に対する抗ウイルス活性が検討された結果、いずれも抗ウイルス活性は認められなかった (EC₅₀はそれぞれ>12.5μM 及び>30μM)。
- MT-2 細胞を用いた HIV-1 細胞変性試験において、COBI と ARV 薬¹⁷⁾の薬物相互作用が検討された。その結果、COBI (5μM) 存在下で検討した全ての ARV 薬の活性 (EC₅₀) は、非存在下の約 0.7~1.9 倍の範囲であった。
- HIV-1 プロテアーゼ及び宿主プロテアーゼであるカテプシン D に対する COBI の IC₅₀ 値は、いずれも>30μM であり、RTV はそれぞれ 0.6nM 及び 0.87μM であった。COBI 及び RTV による宿主プロテアソーム活性の 50%阻害濃度 (IC₅₀) は、それぞれ 12.8 及び 7.9μM であった。
- COBI が脂肪細胞の機能に及ぼす影響について、培養ヒト脂肪細胞を用いた脂肪蓄積及び分化後のマウス脂肪細胞を用いたインスリン刺激による糖取り込みを測定することにより検討された。その結果、COBI (30μM) は脂質蓄積に影響は認められず (RTV の EC₅₀は 16μM)、糖取り込みに対しても影響は認められず [COBI (10μM) 9.5%阻害、RTV (10μM) 55%阻害]、COBI による代謝関連毒性は RTV と比較して低いことが示唆された。
- 67 種類の哺乳類細胞のイオンチャネル及び受容体を用いた放射リガンド結合試験により、COBI の潜在的分子標的が検討された結果、COBI (10μM) はヒト/hERG カリウムイオンチャネルを 54%阻害し、ラット/L 型カルシウムイオンチャネル (ベンゾチアゼピン結合部位) 及びナトリウムイオンチャネル (Site 2) に対する IC₅₀は、それぞれ 6.45 及び 0.137μM であった。
- COBI の *in vitro* における細胞毒性が検討され、MT-2 細胞及び HepG2 細胞に対する CC₅₀は、それぞれ 88.6 及び 44μM であった。

(3) 安全性薬理試験

- EVG について、主要器官系 [中枢神経系 (CNS)、心血管系及び呼吸系]、消化器系及び腎・泌尿器系への影響が検討され、COBI について、主要器官系への影響が検討された。

1) EVG

- ラットにおいて、EVG の CNS、炭末輸送能及び腎・泌尿器系への有害な作用は示されなかった [~2000mg/kg 経口投与 (p.o.)]。
- イヌにおいて、EVG の心血管系及び呼吸系への有害な作用は示されなかった (~100mg/kg)。
- *in vitro* において EVG はヒト hERG 電流に対して 0.1 及び 1μM の濃度で影響は認められなかったが、10μM では hERG 電流を抑制 (24.3%) した。また、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対して EVG は 3.0μM まで影響は認められなかった。

2) COBI

- ラットを用いた CNS への影響を検討した結果、50mg/kg では有害な作用は認められなかったが、

¹⁵⁾ 野生型 HBV を安定発現させた HepG2 細胞

¹⁶⁾ 遺伝子型 1b のサブゲノム HCV レプリコンを安定に複製する Huh-7 細胞

¹⁷⁾ ラミブジン (3TC)、アバカビル (ABC)、FTC、TFV、ZDV、EFV、ネビラピン (NVP)、ATV、ダルナビル (DRV)、EVG 及び RAL

150mg/kg 以上で流涎、探索行動の減少、自発運動の低下、自発運動量の減少及び体温低下が認められた。

- ・ ラットを用いた呼吸系の検討において、有害な作用は認められなかった（～500mg/kg）。
- ・ パッチクランプ試験において、COBIは hERG カリウム電流（IC₅₀=1.8μM）及び hCa_v1.2L 型カルシウムチャンネル（IC₅₀=6μM）を抑制し、hNa_v1.5 ナトリウムチャンネル（IC₅₀=86.5μM）に対する弱い抑制作用が示された。ウサギのプルキンエ線維（タンパク質非存在下）において、COBIは 1μM 以上の濃度で活動電位持続時間（APD）を短縮させたが、活動電位波形の三角形化、電氣的不安定性及び交互的変動作用は認められなかった。
- ・ ウサギ摘出心臓を用いて COBI で単独処理したランゲンドルフ試験（タンパク質非存在下）において、1μM 以上の濃度で陰性変力作用及び单相性活動電位持続時間（MAPD）短縮作用が認められた。また、別試験においても、COBIは 1.5μM 以上で陰性変力作用 [左室（LV）機能低下]、PR 間隔延長が示された。COBI 及び ATV 併用処理時の PR 間隔及び LV 機能への影響は、COBI 単独処理時と同程度であった。
- ・ テレメトリーを装着した覚醒イヌにおいて、最高用量 45mg/kg¹⁸⁾ までの投与で、血行動態及び心電図（ECG）パラメータへの有害な作用は認められなかった¹⁹⁾。

<事前評価の概略>

- ・ 機構は、提出された効力を裏付ける試験成績から、HIV-1 に対する EVG 単独投与時、並びに EVG+COBI+FTC+TFV の 4 剤併用時における抗ウイルス作用は期待できると考える。本剤投与時の臨床的な有効性については「4. 臨床に関する資料、（ii）有効性及び安全性試験成績に関する資料、<事前評価の概略>、（2）有効性の評価について」の項で議論する。
- ・ 機構は、EVG がキノロン構造を有することから、EVG の抗菌活性の有無及び耐性菌出現の誘導性について、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回答した。

細菌を用いた復帰突然変異試験において EVG は抗菌活性を示したものの、キノロン系抗菌薬と比較して非常に弱い抗菌活性（46.8～1500 倍²⁰⁾）であったこと、及びラット 26 週間反復投与毒性試験における 2000mg/kg 投与時の盲腸重量の増加²¹⁾ は対照群の約 2 倍程度であり、下痢等の消化器症状も認められなかったことから、EVG の抗菌作用はキノロン系抗菌薬と比較して弱く、耐性菌発現の可能性は極めて低いと考える。

機構は、EVG が抗菌活性を示すこと、並びに EVG の耐性菌発現の誘導性については検討がなされていないことから、耐性菌発現のリスクは否定できないと考えるため、EVG の耐性菌発現の誘導性並びにそれに伴ってキノロン系抗菌薬と交差耐性を示すのか否かについて、今後も情報

¹⁸⁾ 45mg/kg の投与後 1 時間での血漿中 COBI 濃度は 2530～8950ng/mL であった [3.3～11.5μM、ヒトにおける 150mg 投与時の C_{max} 値の 2.3～8 倍]。

¹⁹⁾ 溶媒対照群の値と比較し、軽度の PR 間隔の延長（最大 12.2msec）が主に投与後 1～6 時間に認められたものの、PR 間隔（91.8～99.6msec、平均値）はいずれの時点においてもイヌの正常値上限（130msec）を超えなかった。

²⁰⁾ *Salmonella typhimurium* 4 菌種及び *Escherichia coli* 1 菌種を用いた復帰突然変異試験において抗菌作用が認められた EVG の用量と、ノルフロキサシン [比較されたキノロン系抗菌剤（ガレノキサシン、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン及び Balofloxacin）のうち、抗菌作用が認められた用量が 3 菌種において最も高かった] の用量との比較

²¹⁾ 抗菌性物質を投与すると、ラットでは腸内細菌叢の変化により盲腸の拡張や下痢等を起こしやすいことが説明された。

収集を行い、適宜臨床現場に対し情報提供する必要があると考える。

- ・ 機構は、FTC 及び TDF の国内外における耐性（遺伝子型耐性及び表現型耐性）に関する情報について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のとおり回答した。

RT の M184V/I 変異により、FTC に対する FC⁸⁾ が 100 倍以上となること²²⁾、RT の K65R 変異により TDF に対する FC⁸⁾ が 2~4 倍となること²³⁾ が報告されており、米国における 2003~2010 年までの年次別の耐性発現頻度の推移から、M184V/I 変異は 44.0%から 17.9%に、K65R 変異は 4.3%から 2.1%に発現頻度が減少したこと²⁴⁾ が報告されている。一方、国内では、新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV 調査²⁵⁾ において、2003~2010 年の累計調査において、M184V/I 変異は 0.4% (14/3688 例)、K65R 変異は 0.1% (2/3688 例) であるが、各年度の薬剤耐性 HIV の観察頻度は増加傾向にあった[2003 年度及び 2010 年度でそれぞれ 5.9%(16/273 例)及び 12.5% (64/524 例)]。なお、本剤の製造販売後には、国内外の文献報告等を通じて耐性の情報を収集し、新たな耐性変異の発現状況等の情報が得られた場合は、臨床現場に対して適切に情報提供を行うこととする。

機構は、FTC 及び TDF に対する HIV の耐性の発現状況について、国内における M184V/I 及び K65R 変異の発現頻度は低い、薬剤耐性 HIV 株が増加傾向にあり、EVG に対する HIV の耐性について、EVG 及び RAL の間に交差耐性が認められること、非臨床試験及び臨床試験において耐性に関する検討がなされてはいるものの、現時点では EVG の耐性変異プロファイルは十分に把握されていないと考えることから、製造販売後も引き続き、FTC、TDF 及び EVG に対する耐性に関する情報を国内外から広く収集し、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(ii) 薬物動態に関する資料

<提出された資料の概略>

- ・ マウス、ラット、イヌ及びサルに EVG 及び COBI を単剤で経口投与した際の薬物動態が検討されている。FTC 及び TDF については新たな非臨床薬物動態試験成績は提出されていない。また、EVG/COBI/FTC/TDF 併用投与時の各成分の薬物動態については、各成分の薬物動態プロファイルを踏まえ、COBI による EVG 代謝阻害作用以外に代謝的相互作用が生じる可能性は低いと判断されたことから、検討されていない²⁶⁾。なお、本項における結果は平均値で示されている。

(1) 吸収

1) EVG

²²⁾ Wainberg MA et al, *Antivir Ther*, 4: 87-94, 1999

²³⁾ White KL et al, *Antimicrob Agent Chemother*, 46: 3437-3446, 2002, White KL et al, *AIDS*, 19: 1751-1760, 2005, McColl DJ et al, *Antivir Ther*, 13: 189-197, 2008

²⁴⁾ Miller MD et al, *Antivir Ther*, 17: 993-999, 2012

²⁵⁾ 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「国内で流行する HIV 遺伝子型及び薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究」平成 22 年度総括報告書

²⁶⁾ イヌに対して、EVG 単剤、COBI 単剤及び TDF/FTC 配合錠をカプセルに詰めて併用投与、又は 4 成分の配合錠プロトタイプ 2 種 (2 層錠: EVG+COBI 層と TDF+FTC 層、3 層錠: TDF+FTC 層と EVG+COBI 層と TDF+FTC 層) を投与した際の血漿中濃度 (t_{max} 、 C_{max} 及び AUC_{0-24}) の比較検討を行った結果、各単剤の併用投与と配合錠 2 種を投与した場合とで各成分の暴露は大きく変化しないことが確認されている。

- ・ ヒト MDR1 発現ブタ腎臓由来細胞 (LLC-PK1 細胞) を用いた *in vitro* 試験において経細胞輸送活性について検討した結果、MDR1 発現細胞における EVG の膜透過率²⁷⁾ (13.6~15.0) は、陽性対照であるジゴキシン (9.1~10.3) よりも高値を示したことから、ヒトの MDR1 の基質となることが示された。
- ・ ラット及びイヌに EVG (1, 3 及び 10mg/kg) を単回経口投与した結果、投与 1 時間以内に最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達し、BA はそれぞれ 30.0~34.9%及び 26.0~33.0%であった。また、絶食下での投与時に EVG の C_{max} は約 2 倍に増加したが、血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は同様であった。
- ・ ラットに EVG の ¹⁴C 標識体 (3mg/kg) を 7 日間反復経口投与した結果、1 日目と 7 日目との時間 0 から投与間隔時間 τ までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{tau}) の比率は 1.16 であったことから、EVG 反復投与時の蓄積は認められなかった。トキシコキネティクス (TK) 試験においても、マウス、ラット及びイヌに EVG (それぞれ 100~2000、100~2000 及び 10~100mg/kg/日) を 4~104 週間反復経口投与しても蓄積は認められなかった。また、マウス及びラットにおける EVG の暴露は、雄動物と比較して雌動物で高値を示したが、げっ歯類では CYP3A の発現量に性差があるためと考えられている。

2) COBI

- ・ ヒト結腸癌由来細胞 (Caco-2 細胞) を用いた *in vitro* 試験の結果、COBI は頂側膜から基底膜への見かけの透過率 (7.61×10^{-6} cm/s) は基底膜から頂側膜への見かけの透過率 (8.51×10^{-6} cm/s) と同様であった。
- ・ ラット、イヌ及びサルに COBI (それぞれ 5, 5 及び 6mg/kg) を単回経口投与した際の BA はそれぞれ 33, 11 及び 7.3%であった。雌雄マウス、雌雄ラット及び雄イヌに COBI (雌雄マウス : 30, 100 及び 300mg/kg、雌雄ラット : 5, 25 及び 100mg/kg²⁸⁾、雄イヌ : 10, 30 及び 100mg/kg) を単回経口投与した結果、雌雄ラット及び雄イヌでは用量比を上回る暴露量の増加傾向が認められ (雄ラットにおける 5, 25 及び 100mg/kg 投与時の AUC_{0-t} : 594, 13,233 及び 65,185nM・h、雌ラットにおける 25 及び 110mg/kg 投与時の AUC_{0-t} : 26,087 及び 170,525nM・h、雄イヌにおける 10, 30 及び 100mg/kg 投与時の AUC_{0-t} : 355, 34,538 及び 102,223nM・h)、初回通過効果の飽和が要因であると事前評価依頼者は説明している。また、マウスでは暴露量に性差は認められなかったが、ラットでは雌ラットで暴露量が高い傾向 (雄で 25 及び 100mg/kg、雌で 25 及び 110mg/kg 投与時の AUC_{0-t} は、雄で 13,233 及び 65,185nM・h、雌で 26,087 及び 170,525nM・h) が認められた。

(2) 分布

1) EVG

- ・ ラット、イヌ、サル及びヒトにおける EVG (0.1, 1 及び 10 μ g/mL) の血漿タンパク結合率は、98.8~99.9%と全ての動物種において高かった。また、ヒトにおいて、EVG が結合する主要な

²⁷⁾ 頂側膜から基底膜への透過量と基底膜から頂側膜への透過量の比

²⁸⁾ 雌ラットは 25 及び 110mg/kg のみ投与。

血漿タンパクはヒト血清アルブミンであり（血漿タンパク結合率は、5%ヒト血清アルブミンでは EVG のいずれの濃度においても 99.4%、0.07% α 1-酸性糖タンパク質では 39.1~40.7%）、また、ラット、イヌ、サル及びヒト血液における EVG (0.1、1 及び 10 $\mu\text{g/mL}$) の血球への移行率はそれぞれ 2.2~3.2%、25.6~32.4%、26.1~28.6%及び 20.8~24.0%であった。

- ラットに EVG の ^{14}C 標識体 3mg/kg を単回経口投与した際の組織分布が検討され、投与 0.25 時間後には肝臓、副腎、腎臓、心臓、肺及び脾臓への分布が認められた。また、ラットに EVG の ^{14}C 標識体 3mg/kg を経口投与した結果、血漿及び臓器中放射能濃度は、投与 4 時間後に最高値を示した精巣上体及び睾丸を除いて、投与 0.5 時間後に最高値を示した後、投与 96 時間後には検出限界未満となった。組織/血漿中濃度比は、肝臓及び消化管を除き概ね 1 未満であった。また、ラットに EVG の ^{14}C 標識体 (10mg/kg) 投与の 12 及び 2 時間前に RTV (20mg/kg) を前投与した結果、EVG 投与 8 時間後の組織内放射能濃度は RTV 非投与例と比較して 1.5 倍高値を示したものの、組織/血漿中濃度比に差異は認められず、また、RTV 前投与の有無に係わらず EVG の中枢神経系への移行は認められなかった。

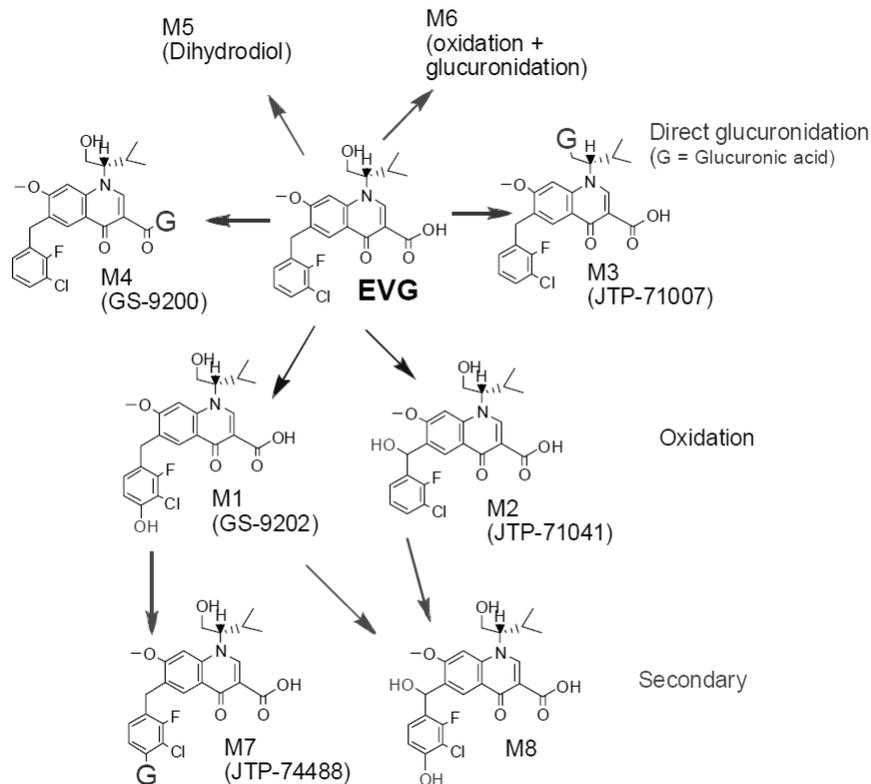
2) COBI

- マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける COBI (1、10 及び 30 μM) の血漿タンパク結合率は 90.9~97.7%であり、血漿中濃度と全血液中濃度との比は 0.508~0.605 であった。
- ラットに COBI の ^{14}C 標識体 (10mg/kg) を単回経口投与した結果、投与 1 時間後までに脳、大腸及び睾丸以外の組織において最高放射能濃度を示した。また、投与 24 時間後においても骨、脳、眼（水晶体）及び脊髄以外の組織で放射能が検出され、肝臓、心臓、大腸、副腎、腎臓、肺、リンパ節、脾臓、下垂体、唾液腺、小腸、脾臓、胃、甲状腺、褐色脂肪、白色脂肪、骨髄、ぶどう膜、骨格筋、前立腺、皮膚及び胸腺で血漿中よりも高い放射能濃度が検出された。
- 有色ラットでは、眼のぶどう膜に放射能が血漿中濃度よりも高濃度で分布し（ぶどう膜及び血漿、1 時間：5820 及び 3060ngEq/g tissue、24 時間：6530 及び 118ngEq/g tissue）、白色部よりも有色部の皮膚において高濃度の放射能が検出されたことから（白色部及び有色部、0.25 時間：224 及び 292ngEq/g tissue、1 時間：1280 及び 1440ngEq/g tissue）、COBI がメラニン結合性を有することが示唆された。事前評価依頼者は、メラニン含有組織における放射能は経時的に減少したことから、組織との結合は可逆的であり、イヌを用いた 9 カ月反復投与毒性試験において 20mg/kg まで COBI 投与に起因したと考えられる眼科学的所見又は眼の病理組織学的変化は認められず（「3.非臨床に関する資料、(iii) 毒性に関する資料、＜提出された資料の概略＞、(2) 反復投与毒性試験、2) COBI、⑦イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験」の項参照）、第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験、48 週時点）において、本剤群の眼障害の副作用発現率 [0.7% (5/701 例)] は対照薬群 [EFV/FTC/TDF 群：2.0% (7/352 例)、ATV/RTV+FTC/TDF 群：14.4% (51/355 例)] と比較して低く、認められた副作用（眼瞼痙攣、眼乾燥、眼そう痒症、流涙増加、黄疸眼及び視力障害）はいずれも網膜異常に関わる副作用ではなかったことから、COBI 又は本剤をヒトへ反復投与した時にメラニン含有組織に関連する安全性上の問題が生じる可能性は低いと説明している。

(3) 代謝

1) EVG

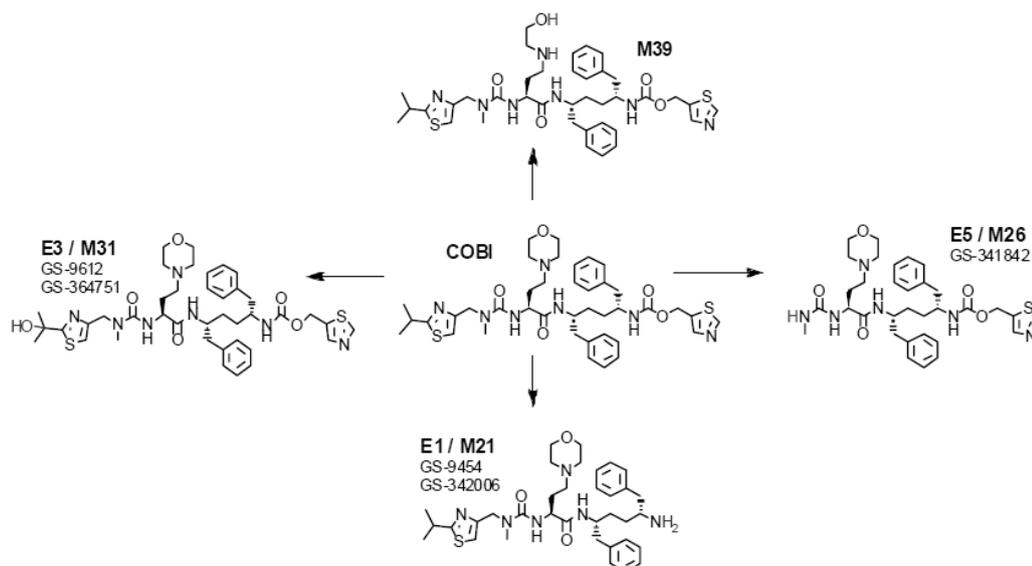
- マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験、並びにラット及びイヌにおける *in vivo* 試験により EVG の代謝経路について検討された。その結果、EVG の代謝経路は下図のとおり推定され、主要代謝経路は CYP3A による水酸化 (M1)、並びにヒトでは UGT1A1 及び UGT1A3 によるカルボニル基のグルクロン酸抱合 (M4) であることが示唆された。また、ベンジル位の水酸化 (M2)、直接のグルクロン酸抱合 (M3) と共に、水酸化後の二次反応 (M7 及び M8) が起こることも示唆された。



図：EVG の推定代謝経路

2) COBI

- ヒト肝細胞、並びにマウス、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験、及びマウス、ラット、イヌ及びヒトにおける *in vivo* 試験において、COBI の代謝経路について検討された。その結果、COBI の代謝経路は下図のとおり推定され、主要代謝経路はイソプロピル部分のメチン酸化 (M31)、メチル尿素の隣接基の開裂 (M26)、カルバミン酸エステルの開裂 (M21) 並びにモルホリンの開環及び脱エチル化 (M39) であることが示唆された。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、COBI の代謝には主に CYP3A4 及び CYP2D6 が関与していることが示された。



図：COBI の推定代謝経路

(4) 排泄

1) EVG

- ・ ラット及びイヌに EVG の ^{14}C 標識体 (3mg/kg) を経口投与し、投与 48 時間後までの放射能回収率はそれぞれ 96.7 及び 95.5% であり、静脈内投与 (1mg/kg) 時と同様であった。糞中放射能回収率はそれぞれ 96.5 及び 95.0% であり、尿中放射能回収率はそれぞれ 0.1 及び 0.5% であった。胆管カニューレを挿入したラットにおける投与 48 時間後までの胆汁中排泄率は 25.0% であり、回収した胆汁をラットに十二指腸内投与した時の胆汁中と尿中の合計放射能回収率は 6.0% であったことから、EVG が腸肝循環を受ける可能性は低いことが示唆された。
- ・ ラットを用いた生殖発生毒性試験において、EVG (300、1000、2000mg/kg/日) を妊娠 7 日から授乳 20 日又は 24 日まで反復経口投与した結果、EVG は乳汁中に分泌されたものの、いずれの投与量においても投与 30 分後の乳汁/血漿中濃度比は約 0.1 であった。

2) COBI

- ・ マウス、ラット及びイヌに対して COBI の ^{14}C 標識体 (それぞれ 30、10、又は 5mg/kg) を単回経口投与し、投与 168 時間後までの放射能回収率はそれぞれ 88.7、93.5 及び 86.1% であり、ほとんどの放射能が糞中で回収され、それぞれ 85.9、91.4 及び 80.5% であり、尿中放射能回収率はそれぞれ 2.0、2.1 及び 2.1% であった。胆管カニューレを挿入したラット及びイヌに COBI の ^{14}C 標識体 (10mg/kg) を経口投与した結果、ラットで投与 168 時間及びイヌで 48 時間後の胆汁中放射能回収率はそれぞれ 69.3 及び 63.9% であった。
- ・ ラットを用いた生殖発生毒性試験において、ラットに COBI (10、30、75mg/kg/日) を妊娠 6 日から分娩後 20~22 日まで反復経口投与した結果、COBI は乳汁中に分泌され、投与 2 時間後の COBI の乳汁/血漿中濃度比は 1.3~1.9 であった。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

1) EVG

- ・ ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、EVG の CYP450 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A) の阻害作用について検討された結果、EVG は CYP3A の阻害作用 ($IC_{50}=28.32\mu\text{g/mL}$) が認められたが、他の各種 CYP450 の阻害作用は認められなかった ($IC_{50}>30\mu\text{g/mL}$)。
- ・ ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、EVG (0.1、1 及び $10\mu\text{g/mL}$) の CYP450 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19²⁹⁾ 及び CYP3A4) 誘導能について検討された結果、EVG の CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 に対する誘導能 [誘導倍率³⁰⁾ はそれぞれ 0.63~1.58、0.92~2.72 及び 1.48~19.1] は、陽性対照である β -naphthoflavone (CYP1A2 誘導剤)、リファンピシン ($20\mu\text{M}$: CYP2C9 及び CYP2C19 誘導剤、 $10\mu\text{M}$: CYP3A 誘導剤) の誘導能 (誘導倍率はそれぞれ 30.6~48.4、3.14~4.29 及び 25.7~34.1) と比較して低値を示した。なお、事前評価依頼者は、EVG により誘導された CYP3A4 の活性は COBI により阻害されることから、EVG による CYP3A4 の誘導作用は臨床上大きな影響はないと考察している。
- ・ EVG の OATP1B3 に対する IC_{50} は $0.44\mu\text{M}$ であり、MDR1 に対する IC_{50} は $>30\mu\text{M}$ であった。
- ・ ケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤、UGT1A1 阻害能も有する) 及び ATV (UGT1A1 選択的阻害剤) は、ヒト肝ミクロソームにおいて M4 生成を阻害した ($IC_{50}=9.6\mu\text{M}$ 及び $0.4\mu\text{M}$)。

2) COBI

- ・ ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、CYP3A に対する COBI の阻害作用 ($IC_{50}=0.15\mu\text{g/mL}$ 、 $k_{\text{inact}}=0.47\text{min}^{-1}$ 、 $K_I=1.1\mu\text{M}$) は、RTV ($IC_{50}=0.11\mu\text{g/mL}$ 、 $k_{\text{inact}}=0.23\text{min}^{-1}$ 、 $K_I=0.26\mu\text{M}$) と同程度であった。また、COBI は CYP1A2、CYP2C9 及び CYP2C19 に対して阻害作用は認められず ($IC_{50}>25\mu\text{g/mL}$)、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP2B6 に対する IC_{50} は、それぞれ 30.1、9.2 及び $2.8\mu\text{g/mL}$ であった。
- ・ ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、COBI (1、3、10 及び $30\mu\text{M}$) の CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4、UGT1A1 及び MDR1 誘導能について検討された結果、COBI の CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4、UGT1A1 及び MDR1 に対する誘導能 (誘導倍率³¹⁾ はそれぞれ 1.1~10.1、0.4~1.7、4.4~12.6、1.1~1.7 及び 0.8~1.3) は陽性対照である 3-methylcholanthrene (CYP1A2 誘導剤)、フェノバルビタール (CYP2B6 誘導剤) 及びリファンピシン (CYP3A4、UGT1A1 及び MDR1 誘導剤) の誘導能 (誘導倍率はそれぞれ 457、41.3、45.9、8.3 及び 2.1) と比較して小さかった。
- ・ COBI の各種トランスポーター³²⁾ に対する COBI の阻害作用が検討された結果、OCT2、OCTN1、MATE1、OATP1B1 及び OATP1B3 の IC_{50} はそれぞれ 8.24、2.49、1.87、3.50 及び $1.88\mu\text{M}$ であり、それ以外のトランスポーター (MDR1、MRP1、MRP2、MRP4、BCRP、OAT1、OAT3 及

²⁹⁾ CYP2C19 に対する誘導能は代謝物濃度が検出限界未満であるため評価できなかった。

³⁰⁾ EVG 又は陽性対照と溶媒の酵素活性値 (生成代謝物量) の比。酵素活性値 (生成代謝物量) はフェナセチン (CYP1A2)、トルブタミド (CYP2C9)、(s)-メフェニトイン (CYP2C19) 及び MDZ (CYP3A) を用いて算出された。

³¹⁾ COBI 又は陽性対照と溶媒の酵素 mRNA 発現量の比。

³²⁾ MDR1 [multidrug resistance 1 (P-糖タンパク)]、MRP (multidrug resistance-associated protein) 1、MRP2、MRP4、BCRP (breast cancer resistance protein)、OAT (organic anion transporter) 1、OAT3、OCT2 (organic cation transporter 2)、OCTN1 (organic cation transporter N1)、MATE1 [multidrug and toxin extrusion protein 1 (SLC47A1)]、MATE2-K [multidrug and toxin extrusion protein 2-K (SLC47A2)]、OATP (organic anion transporting polypeptide) 1B1、OATP1B3

び MATE2-K) に対する IC₅₀ はいずれも 20.7μM 以上であった。

<事前評価の概略>

- ・ 機構は、EVG 及び COBI はタンパク結合率が高いことから、他剤との併用時において血漿タンパク結合を介した薬物相互作用を生じる可能性について、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。

EVG 及び COBI のヒト血漿タンパク結合率は高いものの、EVG 及び COBI ともにタンパク結合率に濃度依存性が認められなかったことから、血漿タンパクの結合部位は飽和しておらず、併用により EVG 及び COBI の結合率が変化する可能性は低いと考える。EVG 及び COBI はヒトにおいても分布容積が比較的大きいと考えられること³³⁾、並びに、COBI により CYP3A 活性が阻害されるために EVG 及び COBI の肝クリアランスが低下すると考えられることから、それぞれの血漿中非結合濃度はほとんど影響を受けないものと考えられる。さらに、他の併用薬物との相互作用に関しては、これまでに実施された各種臨床試験において、タンパク結合に起因する臨床上有意な薬物相互作用を示唆する結果は得られなかった。以上より、EVG 及び COBI の血漿タンパク結合を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以上の事前評価依頼者の説明を了承した。

(iii) 毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

- ・ EVG 及び COBI それぞれ単剤の毒性試験として、単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、光毒性試験及びその他の毒性試験(免疫毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験、抗原性試験、毒性の機序に関する試験及び不純物に関する試験)が実施された。また、EVG と COBI の併用、EVG と RTV の併用又は COBI と ATV の併用投与による反復投与毒性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

1) EVG

- ・ 概略の致死量は雌雄 SD ラットで 2000mg/kg 超及び雌ビーグル犬で 1000mg/kg 超と判断されており、いずれの動物種においても死亡は認められなかった。

2) COBI

- ・ 最大耐量は雌雄 Tg-rasH2 wt マウスで 100mg/kg、並びに概略の致死量は雌雄 SD ラットで 500mg/kg 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

- ・ EVG については、主な試験としてマウス (3 カ月)、ラット (1、3 及び 6 カ月) 並びにイヌ (1 及び 9 カ月) における経口投与試験が実施され、ラット及びイヌにおける試験では回復性についても検討された。また、ラットにおける EVG/RTV 併用試験 (3 カ月) が実施された。COBI に

³³⁾ イヌにおける EVG 及び COBI の分布容積はそれぞれ 2.6L/kg 及び 1.33L/kg であった。

については、主な試験としてマウス（1及び3カ月）、ラット（1及び6カ月）並びにイヌ（1及び9カ月）における経口投与試験が実施され、ラット及びイヌにおける試験では回復性についても検討された。また、ラットにおける COBI/ATV 併用経口投与試験（3カ月）及び EVG /COBI 併用経口投与試験（3カ月）が実施され、回復性についても検討された。

- EVG を投与したラットにおいて盲腸拡張が認められたが、EVG はキノロン構造を有しており、抗菌作用があることが細菌を用いた復帰突然変異試験において示されていることから、ラットに特異的に認められる腸内細菌叢への影響によるものであると考えられヒトへの外挿性はないとされている。また、EVG を投与したラット及びイヌの上部小腸粘膜固有層において中性脂肪を含有する脂肪滴が認められたが、その生成に食餌からの脂肪吸収が関連し消失には時間がかかるものの、消化器系に明らかな毒性が認められず有害な組織反応が認められないこと、脂肪滴の生成機序に関する試験において血中脂質検査値や臨床状態に変化が認められていないこと及びラット2年間がん原性試験において上部小腸に顕著な所見が認められないことから、毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。
- COBIはヒト肝薬物代謝酵素 CYP3A の阻害剤であるが、げっ歯類では CYP3A を誘導するため³⁴⁾、COBI を投与したマウス、ラット及びイヌで見られた肝臓への影響（重量増加、ミクロソーム酵素誘導、肝細胞の過形成、血中肝酵素レベルの増加）及びラットで見られた甲状腺への影響 [重量増加、甲状腺濾胞細胞過形成、甲状腺刺激ホルモン（TSH）の増加及びチロキシン（T₄）の減少] は適応性反応と考えられており、ヒトへの外挿性はないと判断されている。
- EVG の無毒性量は、マウス、ラット及びイヌで 2000、2000 及び 100mg/kg/日であり、その時の暴露量³⁵⁾は、本剤をヒトに反復投与した際の EVG の暴露量³⁶⁾と比較するとそれぞれ約 1.9～2.6、20～36 及び 2.3～2.9 倍とされている。また、COBI の無毒性量は、雄マウスで 5mg/kg/日、雌マウスで 50mg/kg/日、ラットで 30mg/kg/日、イヌで 10mg/kg/日であり、マウス、ラット及びイヌにおける暴露量³⁷⁾は、COBI 150mg をヒトに反復投与した際の暴露量³⁸⁾と比較すると約 0.1～7.2 倍、1.2～1.6 倍及び 2.1～2.4 倍とされている。

1) EVG

① マウス 3 カ月間経口投与毒性試験

- 雌雄 CD1 マウスにおいて、EVG 0（溶媒）、100、500 及び 2000mg/kg/日を 3 カ月間反復経口投与した結果、2000mg/kg/日群の雄 1/15 例で死亡が認められたが、原因は不明であった。投与に関連した所見は、粗毛状態であった。500mg/kg/日群の雌及び 2000mg/kg/日群の雌雄で、投与1週目に摂餌量の減少が認められたが、この変化は一過性であり毒性とは判断されていない。以上より、無毒性量は 2000mg/kg/日と判断されている。

³⁴⁾ PXR は CYP3A 等の発現に関与する薬物レセプターであり、*in vitro* の検討において、COBI はヒト PXR にほとんど影響を及ぼさないが、ラット PXR を活性化したことから、ラットでは COBI 投与により CYP3A を誘導する可能性があると考えられている。

³⁵⁾ マウス（AUC₀₋₄）、ラット（AUC_{0-24h}）及びイヌ（AUC_{0-24h}）において、それぞれ 44～59、460～836 及び 54～66µg・h/mL であった。

³⁶⁾ 第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）並びに第Ⅱ相試験（GS-US-236-0104 試験）の PPK 解析に基づく AUC_{tau} : 23µg・h/mL

³⁷⁾ マウス、ラット及びイヌにおいて（全て AUC₀₋₄）、それぞれ 0.93～60.1、9.9～13.3 及び 16.8～19.6µg・h/mL であった。

³⁸⁾ 第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）並びに第Ⅱ相試験（GS-US-236-0104 試験）の PPK 解析に基づく AUC_{tau} : 8.3µg・h/mL

② ラット 1 カ月間経口投与毒性試験

- 雌雄 SD ラットに、EVG 0 (溶媒)、100、300、1000 及び 2000mg/kg/日 を 1 カ月間反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡例は認められなかった。1000mg/kg/日以上 の群では流涎及び白色便が認められ、全投与群において限局的網膜萎縮の発生頻度の増加傾向が認められたが、長期投与ではこの所見は認められなかった。2000mg/kg/日群の雄における尿 pH の低下傾向及び血小板数の減少、2000mg/kg/日群の雄及び 100mg/kg/日以上 の群の雌における潜血尿の低頻度の発生が認められたが、毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。以上より、無毒性量は 2000mg/kg/日 と判断されている。

③ ラット 3 カ月間経口投与毒性試験

- 雌雄 SD ラットにおいて、EVG 0 (溶媒)、100、300、1000 及び 2000mg/kg/日 を 3 カ月間反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡例は認められなかった。300mg/kg/日以上 の群の雌において尿 pH の低下傾向が認められ、100、300 及び 2000mg/kg/日群の雌において血中ナトリウムの増加が認められたが、これらの変化は回復期には認められず、毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。以上より、無毒性量は 2000mg/kg/日 と判断されている。

④ ラット 6 カ月間経口投与毒性試験

- 雌雄 SD ラットにおいて、EVG 0 (溶媒)、100、300 及び 2000mg/kg/日 を 6 カ月間反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡例は認められなかった。300mg/kg/日以上 の群において流涎が認められ、2000mg/kg/日群で白色便が認められた。2000mg/kg/日 の群で腸間膜リンパ節洞における赤血球数増加及び 300mg/kg/日以上 の群の雌の肝臓において虎斑状好塩基性細胞病巣が認められたが、低頻度又は軽微であり、対照群でも観察されたことから、毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。以上より、無毒性量は 2000mg/kg/日 と判断されている。

⑤ ラット 3 カ月間 RTV 併用経口投与毒性試験

- 雌雄 SD ラットにおいて、EVG/RTV 1000/0、0/10、100/10 及び 1000/10mg/kg/日 に加え対照群として EVG の溶媒、RTV の溶媒及びその両溶媒を 3 カ月間反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡例は認められず、毒性学的に意義のある所見は認められなかった。以上より、無毒性量は単剤投与・併用投与に関わらず EVG/RTV において 1000/10mg/kg/日 と判断されている。

⑥ イヌ 1 カ月間経口投与毒性試験

- 雌雄ビーグル犬において、EVG 0 (溶媒)、10、30 及び 100mg/kg/日 を 1 カ月間反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡例は認められなかった。全投与群において軟便、下痢及び嘔吐が認められたが、溶媒群においても認められたことから溶媒によるものであると判断されている。100mg/kg/日群の雄において血中カリウムの減少が認められたが、これらの変化は病理組織学的及び心電図検査上の変化を伴わず、毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。以上より、無毒性量は 100mg/kg/日 と判断されている。

⑦ イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験

- 雌雄ビーグル犬において、EVG 0 (水及び溶媒)、10、30 及び 100mg/kg/日 を 9 カ月間反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡例は認められなかった。EVG 投与群において軟便及び下痢が散見されたが、その他被験薬に関連した所見は認められなかった。以上より、無毒性量は 100mg/kg/日 と判断されている。

2) COBI

① マウス 1 カ月間経口投与毒性試験

- 雌雄 Tg-rasH2 wt マウスにおいて、COBI 0 (溶媒)、10、30 及び 100mg/kg/日を 1 カ月間反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡例は認められなかった。100mg/kg/日群において腎重量の減少が認められたが、これらの変化は臨床検査値及び顕微鏡的所見を伴わず、また被験薬との関連は確かではないと判断されている。以上より、無毒性量は 100mg/kg/日と判断されている。

② マウス 3 カ月間経口投与毒性試験

- 雌雄 CD-1 マウスにおいて、COBI 0 (溶媒)、5、15 及び 50mg/kg/日を 3 カ月間反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡例は認められなかった。用量依存的に悶え反応の頻度が増加した。臨床検査値において、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の増加が 15 mg/kg/日以上群の雄で認められたが、雌では明らかな用量依存性は認められなかった。50mg/kg/日群で肝重量の増加及び肝代謝酵素 (CYP2B、CYP3A) 活性の増大が認められた。以上より、無毒性量は雌で 50mg/kg/日、雄で 5mg/kg/日と判断されている。

③ ラット 1 カ月間経口投与毒性試験

- 雌雄 SD ラットにおいて、COBI 0 (溶媒)、10、20、50 及び 100mg/kg/日を 1 カ月間反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡例は認められなかった。臨床検査値において、総タンパク、アルブミン、グロブリン及びカルシウムの増加、AST の減少が認められたが、いずれも軽度であり休薬により回復したことから、毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。尿検査値において、50mg/kg/日以上群の雌及び 100mg/kg/日の雄で尿量の増加及び pH の上昇、並びに尿比重の減少が認められた。無毒性量は 50mg/kg/日と判断されている。

④ ラット 6 カ月間経口投与毒性試験

- 雌雄 SD ラットにおいて、COBI 0 (溶媒)、10、30 及び 100mg/kg/日を 6 カ月間反復経口投与した結果、100mg/kg/日の雌 2/15 例が死亡し、被験薬との関連性が否定されなかった。100mg/kg/日群の雄で摂餌量の減少、体重の減少及び体重増加の抑制が認められたが、3 カ月間の休薬後には回復した。血液検査値において、赤血球容積及び赤血球ヘモグロビン値の低値が 100mg/kg/日の群で認められ、血小板数の高値が 30mg/kg/日以上群の雄及び 100mg/kg/日の雌で認められたが、これらの変化はいずれも回復性が認められた。血液生化学検査値において、30mg/kg/日以上群の雌においてコレステロール及びグロブリンの高値、30mg/kg/日以上群の雌及び 100mg/kg/日群の雄における総タンパク量の高値、100mg/kg/日群の雄におけるアルブミンの高値、100mg/kg/日群における γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) 及びカルシウムの高値が認められ、これらの変化は、100mg/kg/日群の雌におけるコレステロール値及び総タンパク量を除き、回復性が認められた。甲状腺に関連する検査値においては、用量依存的に TSH の増加が雌雄両性で認められ、それに関連する T₄ の低下が 100mg/kg/日群の雄で認められた。T₄ の低下は投与期間中持続していたが、休薬後には回復した。TSH は休薬後減少した。尿検査値において、尿量の増加、尿比重の低下を伴う尿浸透圧の低下が 100mg/kg/日群に投与期間中認め

られ、30mg/kg/日群でも同様の所見が軽度に認められた。ナトリウム排泄量は主に 100mg/kg/日群において高値を示し、尿中無機リン、カルシウム、カリウム濃度は主に 100mg/kg/日群で、尿中クレアチニン値は 30mg/kg/日以上で低値を示したが、これらは休薬後には回復が認められた³⁹⁾。免疫表現型検査においては、COBI 投与によりリンパ球、総 T 細胞及び B 細胞数の増加が 100mg/kg/日群で認められ、一部の T 細胞及び B 細胞の相対的な変化が 30mg/kg/日以上で認められたが、これらの値は休薬後には対照群と同様であり、毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。なお、TK の成績では、雄と比べて雌において暴露量が高かった。COBI 投与期間及び回復期の成績から、無毒性量は 30mg/kg/日と判断されている。

⑤ ラット 3 カ月間 ATV 併用経口投与毒性試験

- 雌雄 SD ラットにおいて、COBI 0 (溶媒) 及び 30mg/kg/日、ATV 20 及び 50mg/kg/日及び COBI/ATV 30/20 及び 30/50mg/kg/日を 3 カ月間反復経口投与した。被験薬に関連した死亡例は認められなかった。臨床検査値において、コレステロールの増加が溶媒群を除く全ての投与群において認められ、特に雌において顕著であった。COBI 群及び ATV 50mg/kg/日群の雄並びに COBI/ATV 30/20 及び 30/50mg/kg/日群の雌雄において尿量の増加が認められたが、これらの変化は休薬により回復が認められた。なお、TK の成績では、ATV 併用により、ATV の用量依存的に COBI の暴露量の減少が認められ、COBI の併用により ATV の暴露量は顕著に増加した⁴⁰⁾。以上より、無毒性量は単剤投与・併用投与に関わらず COBI/ATV において 30/50mg/kg/日と判断されている。

⑥ イヌ 1 カ月間経口投与毒性試験

- 雌雄ビーグル犬において、COBI 0 (溶媒)、5、15 及び 45mg/kg/日を 1 カ月間反復経口投与した結果、45mg/kg/日群の雌において、投与 11 日目に体重減少及び消瘦を呈したため投与が中断され、投与 14 日目に 30mg/kg/日にて投与が再開された。被験薬に関連した死亡例は認められなかった。15mg/kg/日以上で用量依存的に流涎及び嘔吐が認められ、45mg/kg/日群の雄で体重の減少が認められた。心電図検査において、投与 3 日目に 15mg/kg/日以上の投与群の雌で PR 間隔の増加、15mg/kg/日群の雄で心拍数の増加、45mg/kg/日群の雄で投与 22 日目に RR 間隔の増加が認められたが、正常の範囲内であったことから、生理学的及び毒性学的に意義のある変化ではないとされている。また、不整脈は認められず、休薬後には心電図変化は認められなかった。尿検査において、15mg/kg/日以上で尿比重値の低値が認められ、COBI 投与との関連性は不明であるが、関連する病理組織所見は認められなかったことから、毒性学的意義は乏しいとされている。15mg/kg/日以上で雄及び 45mg/kg/日群の雌で肝重量の増加及び 45mg/kg/日群で肝細胞の空胞形成の増加が認められたが、回復性が認められており、炎症又は壊死といった変化は伴っておらず、病理組織学的に薬物性肝障害の存在を示唆する所見ではないことから、毒性学的意義は殆どないものと考えられている。以上より、無毒性量は 15mg/kg/日と判断されている。

³⁹⁾ バゾプレッシン及びアルドステロンには被験薬に関連した変化は認められなかった。

⁴⁰⁾ 1 カ月間の休薬後の COBI 及び ATV 投与群並びに COBI/ATV 投与群における CYP3A 活性は、雌雄ともに溶媒対照群とほぼ同様であった。

⑦ イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験

- 雌雄ビーグル犬において、COBI 0 (溶媒)、5、10 及び 20 mg/kg/日を 9 カ月間反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡は認められなかった。20mg/kg/日群で流涎、嘔吐、便状態の変化が認められたが、嘔吐及び便状態の変化は、5 及び 10mg/kg/日群では対照群と同様であり、これらの変化は休薬により回復した。20mg/kg/日群では投与期間中に体重の減少が認められたが、休薬による回復性が認められた。10mg/kg/日以上群の雌及び 20mg/kg/日群の雄で血小板数の上昇が、20mg/kg/日群において ALP の上昇 (雌雄) 並びに総タンパク及びアルブミンの減少 (雄) が認められたが、いずれも休薬により回復した。尿検査値においては、20mg/kg/日群の雌で尿量の増加、尿浸透圧の低下及び尿比重値の減少が数例に認められ、尿中ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム及び有機リンの濃度及び排泄率は中程度に低下し、20mg/kg/日の雄においてビリルビン尿が頻回に認められたが、いずれも休薬により回復した。以上より、無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている。

3) EVG/COBI

① ラット 3 カ月間経口投与毒性試験

- 雌雄 SD ラットにおいて、COBI 0 (溶媒) 及び 30mg/kg/日、EVG 0 及び 1000mg/kg/日、COBI/EVG 0/0、30/100 及び 30/1000mg/kg/日を 3 カ月間反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡例は認められなかった。また、COBI 及び EVG の併用による新たな毒性の発現並びに各単剤の毒性の増悪は認められなかった。なお、TK の成績では、COBI の暴露量は雄と比べて雌において高かったが蓄積性は認められず、EVG 併用による変化も認められなかった。COBI の併用により EVG の暴露量の増加が雄で認められたが、反復投与による蓄積性は認められなかった。また、EVG の併用は、COBI に起因する肝代謝酵素活性の増加は認められなかった。無毒性量は単剤投与・併用投与に関わらず COBI/EVG において 30/1000mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

- EVG について、細菌を用いた復帰突然変異 (Ames 試験)、CHL 細胞を用いた染色体異常試験及び *in vivo* ラット骨髄小核試験が実施され、染色体異常試験を除き試験結果は陰性であった。染色体異常試験において、S9mix 非存在下 6 時間処理の条件下、55、65 及び 75µg/mL の用量で染色体構造異常 (7~9%) が認められ疑陽性と判断されたが、他の遺伝毒性試験が陰性であったこと及びがん原性試験では発がん性が認められなかったことから、総合的に判断して遺伝毒性の懸念は低いとされている。
- COBI については、細菌を用いた復帰突然変異 (Ames 試験)、マウスリンフォーマ TK 試験及び *in vivo* ラット骨髄小核試験が実施され、いずれの試験も陰性であった。

(4) がん原性試験

1) EVG

① マウス 2 年間経口投与がん原性試験

- 雌雄 CD-1 マウスにおいて、EVG 0 (溶媒)、200、600 及び 2000mg/kg/日、RTV 25mg/kg/日、

並びに EVG/RTV 0/0(溶媒)及び 2000/25mg/kg/日を 24 カ月間反復経口投与した結果、EVG/RTV 群において原因不明の死亡が認められ、死因については胃逆流による鼻閉塞の可能性が否定されないものの、関連した病理所見は認められていない。RTV の併用により EVG の暴露量は 4 ～7 倍に増加したものの、腫瘍の発生率は溶媒対照群と EVG を含む群と比較して差異は認められず、マウスにおいて RTV 併用の有無に関わらず EVG 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

- 雌雄 SD ラットにおいて、EVG 0 (溶媒)、100、300 及び 2000mg/kg/日を 24 カ月間反復経口投与する計画であったが、溶媒対照群 (120 例) における生存例が早期に 20 例に減少したため、雄では 88 週間以上、雌では 90 週間以上の投与期間で試験を中止した。被験薬に関連した体重、摂餌量、眼検査値、血液検査値、肉眼的所見及び顕微鏡的所見に変化は認められず、反復投与毒性試験で認められた上部小腸粘膜固有層の脂肪滴は当該試験では認められなかった。腫瘍の発生率は、溶媒対照群と EVG 群を比較して差異は認められず、ラットにおいて EVG の発がん性はないものと判断されている。

2) COBI

① マウス 2 年間経口投与がん原性試験

- 雄 CD-1 マウスにおいて、COBI 0 (水又は溶媒⁴¹⁾)、5、15 及び 50mg/kg/日、雌マウスにおいて、COBI 0 (水又は溶媒)、10、30 及び 100mg/kg/日を 24 カ月間反復経口投与する計画であったが、生存例数の減少のため、雄マウスでは 50mg/kg/日群で 95 週間、それ以外の群では 96 週間、雌マウスでは 100mg/kg/日群で 87 週間、それ以外の群では 100 週間の投与で試験を中止した。溶媒対照群と比較して COBI 投与に関連する腫瘍発生の増加は認められなかった。また、COBI 投与に関連する眼科的所見又は血液系腫瘍の発生は認められなかった。水対照群以外の群において上気道への刺激性の増加が認められ、鼻甲介への好中球浸潤、びらん、潰瘍、鼻甲介萎縮及び投与手技に関連する死亡が、COBI 50mg/kg/日群で認められている。肝細胞過形成及び色素沈着したクッパー細胞の増加が COBI 50mg/kg/日群で認められた⁴²⁾。以上より、マウスにおいて COBI 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

- 雄 SD ラットにおいて、COBI 0 (水又は溶媒)、10、25 及び 50mg/kg/日、雌ラットにおいて、COBI 0 (水又は溶媒)、5、15 及び 30mg/kg/日を 24 カ月間反復経口投与する計画であったが、溶媒対照群 (130 例) における生存例が早期に 20 例に達したため、雄ラットでは 97 週間以上、雌ラットでは 102 週間以上の投与で試験を中止した。25mg/kg/日以上以上の群の雄において、体重及び食餌摂取量の減少が認められたが、用量反応関係は認められなかった。COBI 投与に関連する臨床徴候、眼科的所見、血液系腫瘍の発生又は肉眼的所見は認められなかった。25mg/kg/日以上以上の群の雄及び 30mg/kg/日群の雌において、甲状腺濾胞細胞腺腫及び甲状腺濾胞細胞癌の

⁴¹⁾ 試験開始初期に、pH を調整した溶媒群において死亡数の増加が認められたため、試験開始 14 週目より pH を調整しない溶媒が使用されたが、死亡数増加の改善が認められなかったため、試験開始 26 週目より終了まで溶媒として 10%のプロピレングリコールを含む酢酸塩緩衝液が使用された。

⁴²⁾ 肝代謝酵素誘導に起因する二次的な適応性反応とされている。

増加が認められ、甲状腺濾胞細胞の肥大との関連が示唆された。肝臓における非腫瘍性所見としては、10mg/kg/日以上以上の群の雄及び30mg/kg/日群の雌で小葉中心性の肝細胞肥大が、25mg/kg/日以上以上の群の雄で巨大核を有する肝細胞の出現が認められた。これら甲状腺及び肝臓において認められた腫瘍性及び非腫瘍性の所見は、COBIがラットにおいてPXRを種特異的に活性化し、肝代謝酵素の誘導及びその結果生じる甲状腺ホルモンクリアランスの増加に起因する甲状腺ホルモンの不均衡を惹起する適応性反応の結果であると考えられ、このメカニズムはヒトでは生じないことからヒトへの外挿性はほとんどないと判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・ EVG について、雌及び雄ラットにおける生殖能に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、EVG と RTV 併用投与時のラットにおける胚・胎児発生に関する試験並びに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ている。COBI について、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験並びに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ている。

1) EVG

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

i) 雌ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験

- ・ 雌 SD ラットにおいて、EVG 0 (溶媒)、300、1000 及び 2000mg/kg/日を交配 2 週間前から妊娠 7 日まで反復経口投与した結果、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 2000mg/kg/日以上と判断されている。

ii) 雄ラット受胎能に関する試験

- ・ 雄 SD ラットにおいて、EVG 0 (溶媒)、300、1000 及び 2000mg/kg/日を交配 4 週間前から交配期間 (最大 3 週間) を含めて反復経口投与 (総投与期間: 49~52 日間) した結果、受胎能への影響は認められなかったことから、無毒性量は 2000mg/kg/日以上と判断されている。

② 胚及び胎児発生に関する試験

i) ラット胚・胎児に関する試験

- ・ 妊娠 SD ラットにおいて、EVG 0 (溶媒)、300、1000 及び 2000mg/kg/日を妊娠 7 日から 17 日まで反復経口投与した結果、被験薬による母動物の摂餌量、体重、肉眼的所見等に影響は認められず、胎児においても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 2000mg/kg/日と判断され、その暴露量は、本剤をヒトに反復投与した際の EVG の暴露量³⁶⁾ の 23 倍であった。

ii) RTV 併用時のラット胚・胎児に関する試験

- ・ 妊娠 SD ラットにおいて、EVG 0 (溶媒)、RTV 0 (溶媒)、EVG/RTV 0/0 (溶媒)、1000/0、0/10、100/10 及び 1000/10mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与した結果、母動物及び胎児において異常は認められなかったことから、母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は単剤投与・併用投与に関わらず 1000/10mg/kg/日と判断されている。

iii) ウサギ胚・胎児に関する試験

- ・ 妊娠 NZW ウサギにおいて、EVG 0 (溶媒)、50、150 及び 450mg/kg/日を妊娠 7 日から 19 日まで反復経口投与した結果、母動物において 150mg/kg/日以上で妊娠後期 (投与終了後) に体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が認められたが、胚・胎児への影響は認められなかった。以上より、母動物に対する無毒性量は 50mg/kg/日と判断されている。また、胎児に対する無毒性量は 450mg/kg/日以上と判断され、450mg/kg/日投与時の母動物における暴露量は、EVG 150mg をヒトに反復投与した際の暴露量³⁶⁾ の 0.2 倍であった。なお、予備試験⁴³⁾ では 600mg/kg/日で生存胎児数の減少が、300 及び 600mg/kg/日で胚吸収の増加が認められ、ウサギ胚・胎児発生に対する影響は母体毒性の発現に伴う二次的影響と考えられている。

③ 出生前及び出生後の発生に関する試験 (幼若動物への直接投与を含む)

- ・ 妊娠 SD ラットにおいて、EVG 0 (溶媒)、300、1000 及び 2000mg/kg/日を妊娠 7 日から授乳 20 日まで反復経口投与した結果、母動物に影響は認められず、出産及び F1 世代にも影響は認められなかった⁴⁴⁾。また、F1 世代に対し、EVG 0 (溶媒)、300、1000 及び 2000mg/kg/日を分娩後 22 日から 49 日まで反復経口投与した結果、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、新生児及び幼若動物に対する無毒性量は 2000mg/kg/日と判断されている。

2) COBI

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

- ・ 雌雄 SD ラットにおいて、COBI 0 (溶媒)、10、30 及び 100mg/kg/日を交配 4 週間前 (雌は 2 週間前) から妊娠 7 日 (雌) まで反復経口投与した結果、100mg/kg/日群で体重及び摂餌量の減少が認められた。雌ラットにおける受胎能及び初期発生に関する被験薬の影響は認められなかった。雄ラットにおいては精子数の軽微な減少が 100mg/kg/日群で認められたが、1/22 例のみに精子数の顕著な減少が認められたことによるものであり、被験薬に関連した所見ではないとされている。以上より、一般毒性に関する無毒性量は 30mg/kg/日、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する無毒性量は 100mg/kg/日以上と判断されている。

② 胚及び胎児発生に関する試験

i) ラット胚・胎児に関する試験

- ・ 妊娠 SD ラットにおいて、COBI 0 (溶媒)、25、50 及び 125mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与した結果、125mg/kg/日群において母動物の体重の減少、体重増加量の抑制、摂餌量の減少、活動量の低下及び脱毛等が認められた。また、子宮の相対重量の減少及び生存胎児数の減少による着床後胚損失率の増加が認められており、妊娠子宮重量の減少に関連して胎児体重の減少も認められているが母体重の減少による二次的な変化であるとされている。胎児については、催奇形性は認められず、125mg/kg/日群で脊柱及び胸骨分節における骨化異常に関連した骨格異常が認められたが、これらの変化は動物の容姿、生存及び成長に影響はないため、毒性学的に意義のある変化ではない判断とされている。以上より、母動物及

⁴³⁾ TX-183-2001 試験

⁴⁴⁾ 乳汁中薬物濃度については、「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態に関する資料、<提出された資料の概略>、(4) 排泄、1) EVG」の項参照。

び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 50mg/kg/日と判断され、その時の暴露量は COBI 150mg をヒトに反復投与した際の暴露量³⁸⁾ の約 1.8 倍であった。

ii) ウサギ胚・胎児に関する試験

- ・ 妊娠 NZW ウサギにおいて、COBI 0 (溶媒)、25、50 及び 100mg/kg/日を妊娠 7 日から 20 日まで反復経口投与した結果、COBI 100mg/kg/日群において母動物の体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が認められたが、溶媒対照群と比較して体重差が認められなかったことから、毒性ではないと判断されている。また、胚・胎児に関する影響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いずれも 100mg/kg/日と判断され、その時の暴露量は COBI 150mg をヒトに反復投与した際の暴露量³⁸⁾ の約 4.3 倍であった。

③ 出生前及び出生後の発生に関する試験 (幼若動物への直接投与を含む)

- ・ 妊娠 SD ラットにおいて、COBI 0 (溶媒)、10、30 及び 75mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 20 ~22 日まで反復経口投与した結果、被験薬に関連した死亡例は認められなかった。母動物では 75mg/kg/日群において、体重の減少、体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が妊娠 6~11 日に認められ、また授乳期間中の体重の低値が認められた⁴⁵⁾。出生児 (F1) については、影響は認められなかった。また F1 世代に対し、COBI 0 (溶媒)、10、30 及び 75mg/kg/日を分娩後 22 日から 49 日まで反復経口投与した結果、75mg/kg/日群において、体重の減少、体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が認められた。臨床生化学検査値においては、30mg/kg/日以上群でグロブリンの増加、30mg/kg/日以上群の雄及び 75mg/kg/日群の雌において ALP の低下が認められた。10mg/kg/日以上群で、COBI 投与によるげっ歯類 PXR 活性に伴う CYP3A 及び UGT1A1 誘導に関連した TSH の増加、T₄ 及びトリヨードチロニン (T₃) の減少が認められた。10mg/kg/日以上群の雌で甲状腺重量の増加、30mg/kg/日以上群の雌及び 75mg/kg/日群の雄で甲状腺濾胞細胞の過形成、75mg/kg/日群で肝細胞の過形成を伴う肝重量の増加が認められた。以上より、母動物における無毒性量は 30mg/kg/日、出生前及び出生後の発生に関する無毒性量は 75mg/kg/日並びに F1 幼若動物に対する無毒性量は 75mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

- ・ EVG 及び COBI について、眼刺激性及び皮膚刺激性を検討する試験が実施され、また EVG については光毒性試験が実施された。COBI は光毒性の懸念がある紫外可視領域 (290-700nm) に吸収スペクトルを有さず、光に対し安定であり、臨床及び非臨床懸念のある所見が認められないことから、光毒性試験は実施されていない。

1) EVG

① ウシ角膜混濁度及び透過性測定試験

- ・ EVG (20%生理食塩水懸濁液) の眼刺激性が評価され、角膜混濁度及び透過性への影響は認められず、非腐食性/非強度刺激性と判断されている。

⁴⁵⁾ 乳汁中薬物濃度については、「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態に関する資料、<提出された資料の概略>、(4) 排泄、2) COBI」の項参照。

② ウサギにおける皮膚刺激性試験

- ・ 雌 NZW ウサギを用いた EVG の皮膚刺激性試験が実施され、EVG に皮膚刺激性はないと判断されている。

③ マウスにおける光毒性試験

- ・ 雄 ICR マウスを用い、enoxacin を陽性対照に EVG 2000mg/kg を経口投与した際の光毒性が評価され、EVG 群において紅斑及び浮腫は認められず、光毒性は陰性と判断されている。

2) COBI

① ウシ角膜混濁度及び透過性測定試験

- ・ COBI (20%生理食塩水懸濁液) の眼刺激性が評価され、角膜混濁度及び透過性への影響は認められず、非腐食性/非強度刺激性と判断されている。

② ウサギにおける皮膚刺激性試験

- ・ 雌 NZW ウサギを用いた COBI の皮膚刺激性試験が実施された。COBI により、軽微な紅斑がパッチ部位に認められ、1/3 例ではパッチ除去後 13 日間持続した。COBI の皮膚刺激性は軽度と判断されている。

(7) その他の毒性試験

1) 抗原性試験

① EVG のマウスにおける局所リンパ節試験

- ・ 雌 CBA/Ca マウスを用いた皮膚感作性が検討され、耳介への EVG 塗布 (10、25 及び 50%) 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、EVG の皮膚感作性はないものと判断されている。

② COBI のマウスにおける局所リンパ節試験

- ・ 雌 CBA/Ca マウスを用いた皮膚感作性が検討され、耳介への COBI 塗布 (2.5、5 及び 10%) 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、COBI の皮膚感作性はないものと判断されている。

2) 免疫毒性試験

① EVG のラットにおける 1 カ月間経口投与免疫毒性試験

- ・ 雌雄 SD ラットにおいて、EVG 0 (溶媒)、300、1000 及び 2000mg/kg/日を 1 カ月間反復経口投与し、SRBC (sheep red blood cell) 免疫による抗体産生能及びリンパ球サブセット解析が実施された。CD45RA+細胞数の減少が 1000mg/kg/日群の雄で認められた以外は、被験薬に関連する変化は認められず、2000mg/kg/日の用量まで免疫毒性はないものとされている。

② COBI のラットにおける 1 カ月間経口投与 T 細胞依存性抗体産生試験

- ・ 雌雄 SD ラットにおいて、COBI 0 (溶媒)、20、50 及び 150mg/kg/日を 1 カ月間反復経口投与並びに投与開始 5 日目に Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) を静脈投与し、経時的に抗 KLH イムノグロブリン抗体を測定することにより、T 細胞依存性の抗体産生能が検討された。また、50mg/kg/日以上群の雌において抗 KLH IgG 抗体価の減少が認められ、150mg/kg/日群の雄においても抗 KLH IgG 抗体価の減少傾向が認められた。顕微鏡的所見として、50mg/kg/日以上の

群において脾臓の胚中心におけるリンパ球の枯渇が著明に認められた。免疫組織学的所見として、50mg/kg/日以上群の雄で KiB1R 陽性 B 細胞の減少が、150mg/kg/日群において脾臓の胚中心におけるリンパ球の枯渇（雄）及び PNA 陽性 B 細胞の減少が認められた。以上の結果より、T 細胞依存性抗体産生における無毒性量は、雌において 20mg/kg/日、雄において 50mg/kg/日と判断されている。また、脾臓における所見より、一般毒性に関する無毒性量は、雌雄ともに 20mg/kg/日と判断されている。

3) 毒性発現の機序に関する試験

- ・ ラット及びイヌにおける EVG 反復投与毒性試験で認められた上部小腸粘膜固有層の脂肪滴について、作用機序及び回復性を検討するための試験が実施された。
 - ① SD ラットにおいて EVG により誘発される小腸の脂肪滴についてその超微細構造から検討され、腸上皮細胞により誘導されることが示唆された。
 - ② SD ラットにおいて給餌時間による小腸の脂肪滴の形成に対する影響について検討され、脂肪滴の形成には、小腸における食物の存在及び局所的に高濃度の EVG が関与していることが示唆された。
 - ③ SD ラットに EVG (2000mg/kg/日) を 2 週間反復経口投与し、8 週間休薬後における脂肪滴の形成について検討され、脂肪滴は認められたものの回復途中であること及び脂肪滴内は中性脂肪により満たされていることが示唆された。
 - ④ SD ラットに EVG (100mg/kg/日) を 2 週間経口投与し、最大 16 週間の回復性を検討され、回復期 8 週間後では脂肪滴が認められたが 16 週間後には認められず、回復することが確認された。
 - ⑤ SD ラットに EVG (2000mg/kg/日) を 2 又は 4 週間経口投与した後、小腸の脂肪滴の形成について病理組織学的に検討され、投与後 2 週間において重度の脂肪滴形成が認められたが、その後の 2 週間の投与により増悪は認められなかった。
 - ⑥ SD ラットに EVG を 2 週間混餌投与 (0、1、2 及び 5%) した結果、高濃度群において重度の脂肪滴形成が小腸に認められたが、2 及び 5%群の間に血漿中 EVG 濃度はほぼ同様であったことから、局所濃度が脂肪滴の形成に関わることが示唆された。

4) 不純物の毒性試験

- ・ 雌 SD ラットを用いて EVG (2000mg/kg/日) の 1 カ月間経口投与毒性試験が実施され、2 種の異なるロット間⁴⁶⁾ でその毒性作用が比較されたが、毒性及び暴露量は類似していた。
- ・ 雌 SD ラットを用いて EVG (2000mg/kg/日) の 1 カ月間経口投与毒性試験が実施され、純粋なロット及び不純物が添加された同ロット間⁴⁷⁾ でその毒性作用が比較された。毒性については両ロット間で類似していたが、暴露量は不純物が添加されたロットで 2 倍以上高値を示し、持続的な吸収が行われているものと判断されている。
- ・ 雌 SD ラットを用いて COBI (100mg/kg/日) の 1 カ月間経口投与毒性試験が実施され、純粋なロット及び不純物が添加された同ロット間⁴⁸⁾ でその毒性所見を比較した結果、毒性学的に意義

⁴⁶⁾ 純度 99.1%のロット及び純度 96.2%のロットが用いられた。

⁴⁷⁾ 純度 98.8%のロット及び不純物が添加され純度 95.6%とした同ロットが用いられた。

⁴⁸⁾ 純度 99.4%のロット及び不純物が添加され純度 95.1%とした同ロットが用いられた。

のある差は認められず、無毒性量は両ロット間で同一であった。

- ・ 雌 SD ラットを用いて EVG/COBI (30/30 及び 50/50mg/kg/日) 錠剤の 1 カ月間経口投与毒性試験が実施され、劣化していない錠剤と劣化した錠剤との間で比較が行われた結果、毒性学的に意義のある差は認められず、無毒性量は両ロット間で同一であった。
- ・ EVG 及び COBI 各々における中間体及び潜在的な不純物⁴⁹⁾について *in silico* 評価を行った結果、遺伝毒性及びがん原性に関する特徴的なアラート構造は検出されなかった。

5) その他の毒性試験

- ・ 雄 ddY マウスを用いて EVG と非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 併用による相乗効果の可能性について検討された。陽性対照である enoxacin/フェンブフェン 200/400mg/kg 群では全例で間代性痙攣が認められ、投与 2 時間後には死亡したが、EVG/フェンブフェン 2000/400mg/kg 群では痙攣及び死亡は認められなかった。
- ・ ビーグル犬を用いた EVG 単回経口投与 TK 試験において、異なる賦形剤間⁵⁰⁾での一般状態及び血漿中暴露量は類似していた。
- ・ COBI と PI である GS-8374 併用時における COBI の毒性について、SD ラットを用いた単回投与毒性試験により検討され、併用による毒性の増悪は認められず、GS-8374 (1000mg/kg) 併用時における COBI の無毒性量は投与された最高用量の 50mg/kg と判断されている。
- ・ COBI と GS-8374 併用時における COBI の毒性について、SD ラットを用いた 1 カ月間経口投与毒性試験により検討した結果、認められた毒性は GS-8374 に起因するものであったと判断されている。また、併用による COBI の暴露量は低下し、蓄積性は認められなかった。COBI の無毒性量は投与された最高用量の 50mg/kg と判断されている。
- ・ COBI と GS-8374 併用時における COBI の毒性について、ビーグル犬を用いた 1 カ月間経口投与毒性試験により検討した結果、毒性学的に意味のある変化は認められなかった。また、併用により COBI の暴露量は低下したが、4 週目にかけて上昇したことから、反復投与による蓄積性の可能性が示唆された。COBI の無毒性量は投与された最高用量の 15mg/kg と判断されている。
- ・ COBI と GS-8374 併用による *in vivo* ラット骨髄小核試験が実施された。雌雄 SD ラットに、GS-8374 0 (溶媒) 及び 2000mg/kg 並びに GS-8374/COBI 500/50、1000/50、及び 2000/50mg/kg を単回経口投与し検討した結果、全ての投与群において結果は陰性であった。

<事前評価の概略>

- ・ 機構は、ラットを用いた COBI がん原性試験において胆管の用量依存的な過形成及び線維化も認められていることから、主に肝臓で代謝される EVG を併用した際に胆管に腫瘍発生リスクを高める可能性がないかについて説明した上で、EVG、COBI、FTC 及び TDF の配合により腫瘍発生

⁴⁹⁾ EVG : GS-9207, GS-9208, GS-9209, GS-464364, GS-9205, GS-9238, GS-9239, GS-9240, GS-9305, GS-9321, GS-9538, GS-9189, GS-9320, GS-548743, GS-9215, GS-557402, GS-9286, GS-9535, GS-9302, GS-9303, GS-9304, GS-9351, GS-9356, GS-9262, GS-557405, GS-557398, GS-557458, GS-9482, GS-9317, GS-9665

COBI : GS-344433, GS-9389, GS-9397, GS-9402, GS-9404, GS-445739, GS-465430, GS-466544, GS-492986, GS-492987, GS-492988, GS-9390, GS-9398, GS-9407, GS-9429, GS-9454, GS-9455, GS-9612, GS-9654, GS-9655

⁵⁰⁾ 液剤及びカプセル剤において、それぞれ異なる 2 種類の賦形剤間の暴露量について比較検討された(液剤: コーンオイル及び 0.5%MC、カプセル剤: ラウリル硫酸ナトリウム及びショ糖脂肪酸エステル)。

リスクが増悪する可能性はないか、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。

胆管の過形成/線維化は、加齢に伴う自然発生病変として老齢ラットに比較的高率にみられる所見であり、腫瘍化する性質が殆どない病理組織学的変化と考えられている⁵¹⁾。ラットを用いた COBI がん原性試験において、雌雄ともに COBI 群で胆管の過形成及び線維化の発生頻度がやや高かったものの明らかな用量依存的ではなかった。また、EVG については、ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、胆管の過形成/線維化を増強する傾向は認められていない。また、EVG/COBI 1000/30mg/kg をラットに 13 週間併用投与した試験において胆管を標的とする毒性変化は認められなかった。以上より、COBI の投与による胆管過形成の発生増加リスクは、EVG を併用することによって高まる可能性はないと考えられる。なお、COBI のがん原性試験はヒトの治療用量での暴露量を超える暴露量で実施されていることから、ヒトにおいても EVG 投与時に胆管に腫瘍発生リスクが高まる可能性は低いと考える。

以上より、本事前評価において提出した EVG 及び COBI のがん原性試験（「<提出された資料の概略>、(4) がん原性試験」の項参照）並びに FTC 及び TDF のがん原性試験⁵²⁾において、EVG、COBI、FTC 及び TDF は、ヒトでの臨床用量での暴露量を超える暴露量で腫瘍発現増加は認められておらず、ヒトにおいてがんを誘発するリスクは低いと考える。また、遺伝毒性試験では、COBI 及び FTC⁵²⁾ は遺伝毒性陰性であり（「<提出された資料の概略>、(3) 遺伝毒性試験」の項参照）、EVG は *in vitro* 染色体異常試験において擬陽性を示したものの、*in vivo* ラット骨髄小核試験では陰性であったことから、遺伝毒性のリスクは低いと考えられ（「<提出された資料の概略>、(3) 遺伝毒性試験」の項参照）、TDF についてもマウスリンフォーマ TK 試験及び不定期 DNA 合成試験で陽性を示したものの、マウス小核試験では陰性であったことから、遺伝毒性のリスクは低いと考えている⁵²⁾。さらに、マウスリンフォーマ TK 試験では、FTC と TDF を併用投与しても、相加及び相乗いずれの効果が認められなかったことから、EVG、COBI、FTC 及び TDF を併用投与した場合においても遺伝毒性の可能性は低いと考えられ、配合によりがん原性リスクが増悪する可能性は殆どないと考えられる。

機構は、以上の事前評価依頼者の説明を了承した。

- ・ 機構は、ラット及びイヌで認められた小腸粘膜固有層の脂肪滴のヒトへの外挿性及び長期投与により脂肪滴が蓄積された場合に想定される有害事象について、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。

ラットを用いて毒性発現機序を検討した種々の試験結果より、小腸粘膜固有層の脂肪滴は EVG の小腸内局所濃度に依存して発現すること、消化管内の飼料成分が脂肪滴生成因子となることが示唆されている（「<提出された資料の概略>、(7) その他の毒性試験、3) 毒性発現の機序に関する試験」の項参照）。脂肪滴の発現が小腸における脂質吸収過程の変化に起因し、イヌにおいても脂肪滴が発現したことを考慮すると、本所見がヒトで発現する可能性は否定できないものの、ラットで脂肪滴が顕著に発現する用量 (1000mg/kg 以上) は、ヒトの臨床用量 (150mg)

⁵¹⁾ Boorman GA et al editors, *Pathology of the Fischer Rat*, 1990

⁵²⁾ エムトリバカプセル 200mg 又はビリアード錠 300mg の初回申請時資料

における小腸内局所濃度は 979 倍となることから⁵³⁾、ヒトの臨床用量ではラットの小腸に脂肪滴が顕著に発現する小腸内局所濃度に到達しないと考える。また、EVG のラットがん原性試験の高用量群 (2000mg/kg) においても、小腸粘膜固有層の脂肪滴に関連したと考えられる一般状態、体重又は摂餌量の変化は認められず、小腸の傷害性変化又は脂肪滴に対する炎症性変化も認められていない (「<提出された資料の概略>、(4) がん原性試験、1) EVG、② ラット 2 年間経口投与がん原性試験」の項参照)。以上より、ヒトにおいて発現する可能性は低いと考えられ、長期投与時においても脂肪滴に起因する事象が発現する可能性は低いものとする。

機構は、以上の事前評価依頼者の説明を了承した。

- ・ 機構は、COBI の無毒性量とヒト臨床用量との暴露量比が小さい (安全域 : 0.1~7.2 倍) ことを踏まえ、ヒトにおける本剤投与時の毒性の懸念について、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。

COBI の反復経口投与毒性試験 (マウスは最長 13 週間、ラットは最長 26 週間、イヌは最長 39 週間) において認められた標的臓器は、肝臓 (マウス、ラット及びイヌ) 及び甲状腺 (ラット) であった。マウス及びラットにおける肝臓への影響及びラットにおける甲状腺への影響は、肝代謝酵素誘導剤を投与されたげっ歯類に比較的多く認められる所見であり、ラット 2 年間がん原性試験においても甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞癌が認められたものの、いずれもヒトへの外挿性はないと考えている (「<提出された資料の概略>、(2) 反復投与毒性試験、2) COBI」及び「<提出された資料の概略>、(4) がん原性試験、2) COBI」の項参照)。また、イヌにおける 9 カ月反復経口投与毒性試験で認められた肝臓の変化 (重量増加、肝細胞肥大及び ALP の高値) は、程度が軽微であったこと、ALT 及び AST の変化を伴わず、肝臓に変性等の細胞障害性の変化が認められなかったこと及び休薬後に回復したことから、毒性学的意義は殆どないと考えている (「<提出された資料の概略>、(2) 反復投与毒性試験、2) COBI、⑦ イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験」の項参照)。ラットにおいてのみ認められた甲状腺の変化は、ラット 26 週間経口投与試験では甲状腺の重量増加、甲状腺ホルモンの変化 [T4 の低下、TSH の増加] 及び甲状腺の濾胞細胞過形成/肥大であり、雄 1 例で甲状腺濾胞細胞癌が認められた。甲状腺濾胞細胞腺腫及び/又は濾胞細胞癌は、ラット 2 年間がん原性試験においても認められたが、COBI 投与で増加した腫瘍は、この 2 種類のみであった。これら甲状腺の変化は、肝臓の変化に関連する適応性変化であると考えられ、その発現には、肝代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモンの不均衡が主因として関与していると考えられた⁵⁴⁾。甲状腺への影響は、げっ歯類に特異的と考えられ、ラットでは甲状腺腫瘍を発症しやすくするが、ヒトでは同様の作用はないと考える。COBI は、ラットにおいて PXR を種特異的に活性化することにより肝代謝酵素を誘導するが、このメカニズムによる酵素誘導はヒトでは生じないため、COBI がヒトにおいて、肝代謝酵素誘導と甲状腺ホルモンの不均衡による二次的な甲状腺腫瘍を誘発する可能性はほとんどないと考えられる。なお、

⁵³⁾ ラットで脂肪滴が顕著に発現する用量 (JTK303-TX-021 試験及び JTK303-TX-028 試験より強制経口投与 1000mg/kg 以上、混餌投与 5%) 及びヒト臨床用量 (150mg) における小腸内局所濃度は、それぞれ 11.94mg/mL 及び 0.0122mg/mL と推定された。

⁵⁴⁾ Burns-Naas LA et al, *Hum Exp Toxicol*, 24(12):643-654, 2005, Capen CC, *Toxicol Pathol*, 29 (1):8-33, 2001, Cohen SM et al, *Toxicol Sci*, 78 (2):181-186, 2004, Wu KM, Farrelly JG, *Am J Ther*, 13 (2):141-144, 2006, McClain RM, *Mutat Res*, 333 (1-2):131-142, 1995, Meek ME et al, *Crit Rev Toxicol*, 33 (6):591-653, 2003

これまでに実施した COBI 及び本剤に関する臨床試験において、甲状腺及び肝機能⁵⁵⁾ に関して臨床上問題となる有害事象は認められていない（「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績に関する資料、＜事前評価の概略＞、(3) 安全性の評価について」の項参照）。非臨床毒性試験における COBI の安全域は大きくないものの、無毒性量を超える用量での影響はいずれも軽微であり、肝臓及び甲状腺への影響は種特異的でヒトへの外挿性に乏しいことを考慮すると、本剤投与時の安全性は一連の非臨床毒性試験により十分に担保されていると考える。

機構は、以上の事前評価依頼者の説明を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料

＜提出された資料の概略＞

- 生物薬剤学的試験として、EVG について BA 試験 1 試験の成績、EVG/COBI/FTC/TDF の配合剤について BA 試験 3 試験（食事の影響試験 1 試験を含む）の成績が提出された。また、臨床薬物動態に関する資料として、EVG について健康成人を対象とした第 I 相試験 12 試験（日本人健康成人男性を対象とした試験 2 試験を含む）、HIV-1 感染患者を対象とした第 I/II 相試験及び第 II 相試験各 1 試験、COBI について健康成人を対象とした第 I 相試験 7 試験、EVG/COBI について健康成人を対象とした第 I 相試験 6 試験、EVG/COBI/FTC/TDF の配合剤について健康成人を対象とした第 I 相試験 4 試験（前述の BA 試験 3 試験を含む）、HIV-1 感染患者を対象とした第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 2 試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示されている。また、本項のうち「(1) 生物学的同等性及び食事の影響」以外の項では、開発製剤の種類を問わず、EVG、COBI、FTC 及び TDF の配合錠を「本剤」とする。

(1) 生物学的同等性及び食事の影響

1) EVG

- GS-US-183-0140 試験において、EVG 125mg 錠（EVG 第 II 相試験用製剤）又は 150mg 錠（EVG 第 III 相試験用製剤⁵⁶⁾）を RTV 100mg と併用投与した際の EVG の 2 製剤の相対的 BA が検討され、EVG の AUC_{tau} 、 C_{max} 及びトラフ濃度 (C_{tau}) の最小二乗平均の比及びその 90%信頼区間は、それぞれ 1.09 [1.03, 1.15]、1.05 [0.99, 1.12] 及び 1.10 [0.99, 1.23] であった。

2) EVG/COBI/FTC/TDF

- GS-US-236-0101 試験において、EVG 150mg、COBI 100 又は 150mg、FTC 200mg 及び TDF 300mg を含有する配合錠を投与、EVG 150mg 及び RTV 100mg を併用投与又は FTC 200mg 及び TDF 300mg を併用投与した際の各成分における相対的 BA について検討され、結果は下表のとおり

⁵⁵⁾ 甲状腺機能は、TSH、T3、T4 及びイムノグロブリンにおいてベースライン値から大きな変化が認められないことが確認されている（GS-US-236-0104 試験）。肝機能は、ALT、AST、 γ -GTP、アルカリホスファターゼ及びビリルビン増加の発現率が対照薬群と同程度以下であること、発現状況に大きな差異がないことが確認されている（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-103 試験）。

⁵⁶⁾ EVG 単剤において、既治療の HIV-1 感染患者を対象に RAL を対照薬として EVG/RTV の有効性及び安全性について検討するための第 III 相試験（GS-US-183-0145 試験）を実施する前に、EVG 第 II 相試験製剤（GS-US-183-0105 試験で用いた製剤）から原薬及び製剤の最適化が図られ、新製法の原薬を含有する新処方製剤が EVG 第 III 相試験製剤とされた。

であった。

表 EVG/COBI/FTC/TDF、EVG+RTV 及び FTC+TDF 投与時の各成分の薬物動態パラメータ及び比較製剤に対する最小二乗平均の比

	EVG/COBI/FTC/TDF	比較製剤	最小二乗平均の比 (%) [90%信頼区間]
EVG	COBI 100mg 製剤	EVG+RTV	—
AUC _{tau} (ng·h/mL)	21102.1 (25.4)	22514.3 (23.4)	0.93 [0.89, 0.98]
C _{max} (ng/mL)	2246.6 (26.3)	2498.0 (32.1)	0.92 [0.86, 0.98]
C _{tau} (ng/mL)	282.3 (60.4)	408.5 (40.5)	0.63 [0.57, 0.71]
EVG	COBI 150mg 製剤	EVG+RTV	—
AUC _{tau} (ng·h/mL)	26986.9 (29.4)	22514.3 (23.4)	1.18 [1.10, 1.26]
C _{max} (ng/mL)	2660.5 (27.6)	2498.0 (32.1)	1.08 [1.00, 1.16]
C _{tau} (ng/mL)	489.8 (52.9)	408.5 (40.5)	1.10 [0.95, 1.27]
COBI	COBI 150mg 製剤	EVG/COBI/FTC/TDF (COBI 100mg 製剤)	—
AUC _{tau} (ng·h/mL)	10405.0 (35.2)	5153.5 (31.7)	1.95 [1.77, 2.16]
C _{max} (ng/mL)	1566.1 (29.7)	855.4 (27.6)	1.79 [1.65, 1.95]
C _{tau} (ng/mL)	22.7 (107.2)	7.6 (124.4)	2.35 [2.11, 2.61]
FTC	COBI 150mg 製剤	FTC+TDF	—
AUC _{tau} (ng·h/mL)	11526.9 (19.4)	9326.7 (22.1)	1.27 [1.15, 1.40]
C _{max} (ng/mL)	1858.9 (22.5)	1603.5 (26.1)	1.21 [1.07, 1.37]
C _{tau} (ng/mL)	100.5 (26.8)	80.1 (25.9)	1.26 [1.18, 1.36]
TFV	COBI 150mg 製剤	FTC+TDF	—
AUC _{tau} (ng·h/mL)	3011.8 (20.4)	2552.6 (22.6)	1.18 [1.14, 1.22]
C _{max} (ng/mL)	331.5 (28.9)	251.8 (24.9)	1.30 [1.22, 1.38]
C _{tau} (ng/mL)	64.7 (26.0)	52.0 (25.4)	1.24 [1.19, 1.29]
RTV	—	EVG+RTV	—
AUC _{tau} (ng·h/mL)	—	5746.5 (38.4)	—
C _{max} (ng/mL)	—	1033.1 (47.8)	—
C _{tau} (ng/mL)	—	37.6 (52.2)	—

平均値 (CV%)

- GS-US-236-0110 試験において、EVG/COBI/FTC/TDF 配合剤の第Ⅱ相試験用製剤と第Ⅲ相試験用製剤（市販用製剤）⁵⁷⁾ の相対的 BA が検討され、第Ⅱ相試験用製剤と第Ⅲ相試験用製剤における EVG 及び COBI の AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の最小二乗平均の比及びその 90%信頼区間は、EVG でそれぞれ 0.95 [0.91, 1.00]、0.97 [0.91, 1.03] 及び 0.96 [0.88, 1.05]、また COBI でそれぞれ 0.99 [0.96, 1.02]、0.96 [0.93, 0.98] 及び 0.96 [0.87, 1.06] であった。
- GS-US-236-0105 試験において、EVG/COBI/FTC/TDF 配合剤の第Ⅲ相試験用製剤を投与した際のそれぞれの薬物動態に対する食事の影響について検討され、結果は下表のとおりであった。

⁵⁷⁾ 本剤の開発初期には、COBI はエタノール溶液を用いて製剤化を行っていたものの（第Ⅱ相試験用製剤、GS-US-236-0140 試験で用いた製剤）、第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験で用いた製剤）の開始に先立ち、固体担体（二酸化ケイ素）と COBI の混合物とした第Ⅲ相試験用製剤及び市販用製剤が開発された。

表 EVG、COBI、FTC 及び TFV の薬物動態パラメータにおける食事の影響

食事条件	C_{max}	AUC_{inf}	AUC_{last}
EVG			
軽食 vs. 空腹	1.22 [1.08, 1.38]	1.34 [1.19, 1.51]	1.36 [1.21, 1.54]
高カロリー／高脂肪食 vs. 空腹	1.56 [1.38, 1.76]	1.87 [1.66, 2.10]	1.91 [1.70, 2.16]
高カロリー／高脂肪食 vs. 軽食	1.28 [1.14, 1.45]	1.39 [1.23, 1.57]	1.40 [1.24, 1.58]
COBI			
軽食 vs. 空腹	1.04 [0.94, 1.14]	1.03 [0.90, 1.17]	1.03 [0.90, 1.18]
高カロリー／高脂肪食 vs. 空腹	0.76 [0.68, 0.84]	0.83 [0.73, 0.95]	0.82 [0.72, 0.94]
高カロリー／高脂肪食 vs. 軽食	0.73 [0.66, 0.81]	0.81 [0.71, 0.92]	0.80 [0.70, 0.92]
FTC			
軽食 vs. 空腹	0.95 [0.86, 1.05]	0.95 [0.91, 1.00]	0.94 [0.90, 0.99]
高カロリー／高脂肪食 vs. 空腹	0.96 [0.87, 1.06]	0.96 [0.92, 1.00]	0.96 [0.91, 1.00]
高カロリー／高脂肪食 vs. 軽食	1.01 [0.91, 1.11]	1.00 [0.96, 1.05]	1.01 [0.97, 1.06]
TFV			
軽食 vs. 空腹	1.20 [1.04, 1.39]	1.24 [1.18, 1.30]	1.25 [1.19, 1.31]
高カロリー／高脂肪食 vs. 空腹	1.03 [0.89, 1.20]	1.23 [1.17, 1.29]	1.25 [1.19, 1.31]
高カロリー／高脂肪食 vs. 軽食	0.86 [0.74, 1.00]	1.00 [0.95, 1.05]	1.00 [0.95, 1.05]

最小二乗平均の比 [90% 信頼区間]

(2) 健康成人における検討

1) EVG

- 健康成人を対象として RTV 併用下又は非併用下で EVG 100mg を単回及び 10 日間反復経口投与した第 I 相試験 (GS-US-183-0102 試験) において、RTV 非併用下で EVG を反復投与した際の定常状態の EVG の暴露量 (投与 10 日目: $AUC_{tau}=719.3ng\cdot h/mL$) は単回投与時の暴露量 (投与 1 日目: $AUC_{inf}=908.1ng\cdot h/mL$) と比較して約 20%低下したことから、反復投与により EVG による代謝酵素 (CYP3A) の自己誘導が生じることが示唆された (EVG の CYP 誘導能については「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態に関する資料、<提出された資料の概略>、(5) 薬物動態学的薬物相互作用、1) EVG」の項参照)。一方、RTV 併用下で EVG を投与した際には、RTV の CYP3A4 阻害作用により EVG の暴露量が増加し (EVG+RTV 投与 1 日目: $AUC_{tau}=6167.3ng\cdot h/mL$ 、EVG+RTV 投与 10 日目: $AUC_{tau}=14,302.1ng\cdot h/mL$)、 $t_{1/2}$ が延長した (EVG 投与 1 日目: 3.1 時間、EVG 投与 10 日目: 3.5 時間、EVG+RTV 投与 1 日目: 18.2 時間、EVG+RTV 投与 10 日目: 9.5 時間、いずれも中央値)。

2) COBI

- 健康成人を対象として COBI 50、100、200、300 及び 400mg を単回又は 14 日間反復経口投与した第 I 相試験 (GS-US-216-0101 試験及び GS-US-216-0113 試験) において、単回投与時の t_{max} (中央値) は 3.3~4.3 時間であり各用量間で大きな差異は認められなかったが、 C_{max} はそれぞれ 61.6、343、1200、2340 及び 4110ng/mL、 AUC_{inf} はそれぞれ 243、1650、8420、20,800 及び 39,900ng·h/mL であり、用量比を上回る増加が示された。また、 $t_{1/2}$ (中央値) はそれぞれ 1.4、2.7、4.2、5.2 及び 4.8 時間であり、投与量の増加に伴い延長し、事前評価依頼者は、COBI の代謝に CYP3A4 が関与していることから (「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態に関する資料、<提出された資料の概略>、(3) 代謝、2) COBI」の項参照)、COBI による CYP3A 阻害作用に起因するものであると説明している。さらに、COBI 50、100 及び 200mg を反復投与後の COBI の暴露量については、 C_{max} はそれぞれ 170、563 及び 1850ng/mL、 AUC_{tau} はそれぞれ 827、3440 及び 16,100ng·h/mL であり、単回投与時と同様に用量比を上回る増加が認めら

れた。

3) EVG/COBI/FTC/TDF

- 健康成人を対象として、本剤を単回及び反復経口投与した第 I 相試験 (GS-US-236-0105 試験及び GS-US-236-0110 試験) において、EVG の暴露量は単回投与時 ($C_{\max}=1762.1\text{ng/mL}$ 、 $AUC_{\text{inf}}=21,123.3\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) と反復投与時 ($C_{\max}=1919.3\text{ng/mL}$ 、 $AUC_{\text{tau}}=22,485.9\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) とで同程度であったが、 C_{tau} は単回及び反復投与時でそれぞれ 355 ($C_{24\text{h}}$) 及び 508ng/mL であり、反復投与により増加した。また、COBI の暴露量は、単回投与時 ($C_{\max}=1243.1\text{ng/mL}$ 、 $AUC_{\text{inf}}=8092.3\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) と比較して反復投与時 ($C_{\max}=1528.0\text{ng/mL}$ 、 $AUC_{\text{tau}}=11,288.2\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) に高値を示した。さらに、FTC の暴露量は単回投与時 ($C_{\max}=1811.5\text{ng/mL}$ 、 $AUC_{\text{inf}}=10,738.6\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) と反復投与時 ($C_{\max}=1932.1\text{ng/mL}$ 、 $AUC_{\text{tau}}=12,491.0\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) でほぼ同程度であり、TFV の暴露量は単回投与時 ($C_{\max}=386.3\text{ng/mL}$ 、 $AUC_{\text{inf}}=3139.0\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) と比較して反復投与時 ($C_{\max}=485.6\text{ng/mL}$ 、 $AUC_{\text{tau}}=4066.2\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) で高値を示した。

(3) HIV-1 感染患者における検討

1) EVG

- HIV-1 感染患者を対象として、EVG 200、400 及び 800mg 1 日 2 回、EVG 800mg 1 日 1 回、又は EVG 50mg+RTV 100mg 1 日 1 回を単回及び反復経口投与した第 I / II 相試験 (GS-US-183-0101 試験) において、EVG の $t_{1/2}$ (中央値) は EVG 投与時では 2.53~3.80 時間、EVG/RTV 投与時では 8.86 時間であり、RTV 併用により延長することが示された。また、EVG 200、400 及び 800mg 1 日 2 回反復投与時の定常状態における $AUC^{58)}$ は、単回投与時と比較してそれぞれ 31% (1 日目: 2820ng·h/mL、10 日目: 1950ng·h/mL)、23% (1 日目: 3050ng·h/mL、10 日目: 2340ng·h/mL) 及び 52% (1 日目: 7410ng·h/mL、10 日目: 3570ng·h/mL) 減少し、EVG による CYP3A の自己誘導が示唆された。一方、EVG/RTV 反復投与時の定常状態における $AUC^{58)}$ は、単回投与時と比較して 34%増加した (1 日目: 6590ng·h/mL、10 日目: 8840ng·h/mL)。
- HIV-1 感染患者を対象として EVG 20、50 及び 125mg をそれぞれ RTV 100mg と併用し反復経口投与した第 II 相試験 (GS-US-183-0105 試験) において、投与 8 週目の EVG の C_{\max} はそれぞれ 265.79、753.71 及び 1442.20ng/mL、 AUC_{tau} はそれぞれ 3029.25、8701.86 及び 16,789.54 ng·h/mL であり、EVG の暴露量は EVG 20mg と 50mg では用量依存的に増加したものの、50mg と 125mg では増加量は用量比を下回った。

2) COBI

- HIV-1 感染患者を対象とした COBI 単剤投与時の薬物動態を検討した試験は実施されていない (「3) EVG/COBI/FTC/TDF」の項参照)。

3) EVG/COBI/FTC/TDF

- HIV-1 感染患者を対象として本剤を投与した第 II 相試験 (GS-US-236-0104 試験) 及び第 III 相試

⁵⁸⁾ 1 日目は AUC_{inf} 、10 日目は AUC_{tau} を示す。

験 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験) において、定常状態における EVG の AUC_{tau} は 23,000ng-h/mL、 C_{max} は 1730ng/mL、 C_{tau} は 451ng/mL であり、健康成人に本剤を投与した際の暴露量 (GS-US-236-0110 試験)⁵⁹⁾ と同程度であった。また、COBI の AUC_{tau} は 8300ng-h/mL、 C_{max} は 1140ng/mL、 C_{tau} は 49.1ng/mL であり、 AUC_{tau} 及び C_{max} は健康成人 (GS-US-236-0110 試験)⁶⁰⁾ と比較して低値を示した。事前評価依頼者は、この要因については不明であるものの、EVG/COBI を投与した第 I 相試験並びに本剤を投与した第 II 相試験及び第 III 相試験における血漿中 EVG 濃度データ (健康成人 161 例及び HIV-1 感染患者 419 例の合計 580 例 8273 点)⁶¹⁾ を用いた PPK 解析⁶²⁾ 結果より、COBI の暴露量は EVG の暴露量に大きな影響を与えないことが示されていることから、COBI の用量設定に特段の問題はないと考える旨を説明している (用法・用量の設定根拠については「4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、〈事前評価の概略〉」、「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績に関する資料、〈事前評価の概略〉、(5) 用法・用量について」の項参照)。FTC の AUC_{tau} は 12,700ng-h/mL、 C_{max} は 1880ng/mL、 C_{tau} は 142ng/mL、また、TFV の AUC_{tau} は 4360ng-h/mL、 C_{max} は 450ng/mL、 C_{tau} は 98.7ng/mL であり、これらは健康成人における暴露量 (GS-US-236-0110 試験)⁶³⁾ と同程度であった。

- EVG/COBI 又は本剤を投与した臨床試験 9 試験⁶¹⁾ の PPK 解析の結果、年齢、性別、人種、対象被験者 (健康成人又は HIV-1 感染患者)、体重、BMI、クレアチニンクリアランス (CL_{cr})、B 型又は C 型肝炎ウイルスの重複感染及び COBI 暴露量は、本剤投与時の EVG の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。体表面積は EVG の暴露量へ影響を与えることが示唆されたものの、体表面積で四分位にサブグループ化⁶⁴⁾ し、それぞれの四分位について EVG 暴露量を算出、比較したところ⁶⁵⁾、PPK 解析において関連性が示唆された体表面積と EVG 暴露量で臨床的な関連性は認められなかったとされている。
- COBI を投与した第 I 相試験並びに本剤を投与した第 II 相試験及び第 III 相試験における血漿中 COBI 濃度データ (504 例 9584 点)⁶⁶⁾ を用いた PPK 解析⁶⁷⁾ の結果、年齢、性別、人種、BMI、体表面積、剤型、基礎療法、 CL_{cr} 、対象被験者 (健康成人又は HIV-1 感染患者) 及び B 型又は C 型肝炎ウイルスの重複感染は、本剤投与時の COBI の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。体重は COBI の暴露量へ影響を与えることが示唆されたものの、PPK 解析に用いられたデータセット内の、体重の 5 パーセントイル値 (57kg) での AUC_{tau} は 14,063ng-h/mL、95 パー

⁵⁹⁾ AUC_{tau} : 22,485.9ng-h/mL、 C_{max} : 1919.3ng/mL、 C_{tau} : 508.2ng/mL

⁶⁰⁾ AUC_{tau} : 11,288.2ng-h/mL、 C_{max} : 1528.0ng/mL、 C_{tau} : 45.5ng/mL

⁶¹⁾ 第 I 相試験 6 試験 (GS-US-236-0105 試験、GS-US-236-0110 試験、GS-US-236-0101 試験、GS-US-216-0123 試験、GS-US-236-0106 試験及び GS-US-216-0116 試験)、第 II 相試験 1 試験 (GS-US-236-0104 試験) 及び第 III 相試験 2 試験 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験) の結果が用いられた。

⁶²⁾ NONMEM version 7.2 が用いられた。

⁶³⁾ FTC の AUC_{tau} : 12,491.0ng-h/mL、 C_{max} : 1932.1ng/mL、 C_{tau} : 116.4ng/mL、TFV の AUC_{tau} : 4066.2ng-h/mL、 C_{max} : 485.6ng/mL、 C_{tau} : 84.1ng/mL であった。

⁶⁴⁾ 体表面積 $\leq 1.81m^2$ (1 群 ; 108 例)、 $1.82 \sim 1.95m^2$ (2 群 ; 111 例)、 $1.96 \sim 2.07m^2$ (3 群 ; 98 例) 及び $> 2.07m^2$ (4 群 ; 102 例)

⁶⁵⁾ 1 群 AUC_{tau} : 26,100ng-h/mL、 C_{max} : 1960ng/mL、 C_{tau} : 515ng/mL ; 2 群 AUC_{tau} : 21,700ng-h/mL、 C_{max} : 1670ng/mL、 C_{tau} : 411ng/mL ; 3 群 AUC_{tau} : 22,000ng-h/mL、 C_{max} : 1650ng/mL、 C_{tau} : 440ng/mL ; 4 群 AUC_{tau} : 21,800ng-h/mL、 C_{max} : 1630ng/mL、 C_{tau} : 438ng/mL

⁶⁶⁾ 第 I 相試験 11 試験 (GS-US-216-0115 試験、GS-US-216-0116 試験、GS-US-216-0119 試験、GS-US-216-0120 試験、GS-US-216-0121 試験、GS-US-216-0122 試験、GS-US-216-0123 試験、GS-US-216-0124 試験、GS-US-236-0105 試験、GS-US-236-0106 試験及び GS-US-236-0110 試験)、第 II 相試験 2 試験 (GS-US-216-0105 試験及び GS-US-236-0104 試験) 及び第 III 相試験 3 試験 (GS-US-216-0114 試験、GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験) の結果が用いられた。

⁶⁷⁾ NONMEM version 7.2 が用いられた。

センチル値 (101kg) では 7507ng・h/mL であり、これらの値は、COBI の CYP3A4 阻害作用がほぼ最大効果に達すると考えられる COBI 投与量 (100mg) で得られる AUC_{tau} (5153.5ng・h/mL ; 「4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、<提出された資料の概略>、(1) 生物学的同等性及び食事の影響、2) EVG/COBI/FTC/TDF」の項参照) を上回っており、いずれの体重においても COBI が CYP3A 阻害作用を示すために必要な COBI 暴露量が得られていることから、体重と COBI 暴露量に臨床的な関連性は認められないと考える旨を事前評価依頼者は説明している。

(4) 日本人における EVG の薬物動態

- 日本人健康成人男性に対し EVG 100、200、400 及び 800mg を単回経口投与した第 I 相試験 (XAX1-1 試験) において、AUC_{inf} は 538、798、1451 及び 2524ng・h/mL、C_{max} は 108、160、264 及び 455ng/mL であり、用量比を下回る増加であった。また、EVG 400mg を食事前後に経口投与して食事の影響を検討した結果、食後投与時の AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 3942ng・h/mL 及び 903ng/mL であり、空腹時 (AUC_{inf} : 1451ng・h/mL、C_{max} : 264ng/mL) と比較してそれぞれ高値を示した。なお、当該試験と同じ処方製剤を用いて実施された外国人 HIV-1 感染患者を対象とした第 I 相試験 (GS-US-183-0101 試験) (「4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、<提出された資料の概略>、(3) HIV-1 感染患者における検討、1) EVG」の項参照) と比較した結果、日本人と白人との間で EVG の暴露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) に大きな差異はないとされている。

(5) EVG 及び COBI 併用投与時の薬物動態に対する腎機能の影響

- GS-US-216-0124 試験において、重度の腎機能障害者 (CL_{cr}⁶⁸⁾ <30ml/min) 及び腎機能正常者 (CL_{cr} ≥90ml/min) に対して EVG 150mg+COBI 150mg を 1 日 1 回 7 日間投与した際の薬物動態について検討され、結果は下表のとおりであった。以下の結果を踏まえて、事前評価依頼者は、腎機能障害者と腎機能正常者における EVG 及び COBI の暴露量の差異は臨床上大きなものではないと考え、腎機能障害を有する HIV-1 感染患者において EVG 又は COBI の用量を調節する必要はないと考える旨を説明している。

表 EVG+COBI 投与時の腎機能障害者における EVG 及び COBI の薬物動態パラメータ並びに腎機能正常者に対する最小二乗平均の比

	重度腎機能障害者	腎機能正常者	最小二乗平均の比 (%) [90%信頼区間]
EVG			
AUC _{tau} (ng・h/mL)	26,044.6 (24.3)	34,597.3 (26.9)	0.76 [0.63, 0.91]
C _{max} (ng/mL)	2224.1 (26.7)	3348.6 (33.9)	0.67 [0.55, 0.83]
C _{tau} (ng/mL)	531.2 (42.3)	761.1 (38.9)	0.69 [0.52, 0.92]
COBI			
AUC _{tau} (ng・h/mL)	18,552.9 (36.8)	14,212.4 (24.4)	1.25 [0.99, 1.60]
C _{max} (ng/mL)	2149.4 (35.0)	1709.3 (22.4)	1.22 [1.00, 1.50]
C _{tau} (ng/mL)	165.7 (128.2)	97.0 (61.0)	1.13 [0.57, 2.24]

平均値 (CV%)

⁶⁸⁾ Cockcroft-Gault 式から算出した CL_{cr}、CL_{cr}= [(140-年齢 (歳)) × 体重 (kg) × (0.85、女性の場合)] / (血清クレアチニン値 (mg/dL) × 72)

- 一方で、本剤の第Ⅱ相試験（GS-US-236-0104 試験）及び第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）において $CL_{cr} < 70\text{mL/min}$ の患者が組み入れられていなかったこと、並びに FTC 及び TDF については、 $CL_{cr} < 50\text{mL/min}$ の患者に用いる場合に用量調節を必要としており、配合錠である本剤ではこれらの用量調節が不可能であることから、 $CL_{cr} < 70\text{mL/min}$ の患者には新たに投与を開始しないこと及び投与開始後 CL_{cr} が 50mL/min 未満に低下した患者においては本剤の投与を中止する必要があることを注意喚起する旨を事前評価依頼者は説明している⁶⁹⁾。

(6) EVG 及び COBI 併用投与時の薬物動態に対する肝機能の影響

- GS-US-183-0133 試験において、中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害者及び肝機能正常者を対象として EVG 150mg+COBI 150mg を 1 日 1 回 10 日間投与した際の薬物動態について検討された結果は下表のとおりであった。事前評価依頼者は、以下の結果より、EVG 及び COBI の暴露量において、肝機能正常者と中等度肝機能障害者で大きな差異は認められなかったこと、また、FTC 及び TDF は主に腎排泄されることを踏まえ、軽度及び中等度の肝機能障害患者における本剤の用量調節は不要と説明している。また、重度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 C）においては EVG 及び COBI の薬物動態データが得られていないことを注意喚起する旨を説明している。

表 EVG+COBI 投与時の中等度肝機能障害者における EVG 及び COBI の薬物動態パラメータ並びに肝機能正常者に対する最小二乗平均の比

	中等度肝機能障害者	肝機能正常者	最小二乗平均の比 (%) [90%信頼区間]
EVG			
AUC _{tau} (ng·h/mL)	29,802.7 (40.6)	21,278.5 (27.8)	1.35 [1.03, 1.77]
C _{max} (ng/mL)	2822.9 (33.7)	1951.5 (29.8)	1.41 [1.09, 1.83]
C _{tau} (ng/mL)	740.9 (65.3)	370.2 (43.7)	1.80 [1.11, 2.91]
COBI			
AUC _{tau} (ng·h/mL)	9903.8 (33.9)	9844.4 (36.8)	1.00 [0.76, 1.31]
C _{max} (ng/mL)	1152.1 (33.4)	1293.8 (29.6)	0.86 [0.65, 1.13]
C _{tau} (ng/mL)	90.7 (75.5)	41.0 (75.2)	2.08 [1.17, 3.68]

平均値 (CV%)

(7) 薬物相互作用

- EVG 及び COBI の臨床薬物間相互作用試験 12 試験が提出された。各薬剤との薬物相互作用に関する結果は下表のとおりであった。

表 EVG 及び COBI の薬物相互作用試験

併用薬	EVG 又は COBI を含む投与群	例数	併用薬投与時と非投与時の EVG、COBI 又は併用薬の薬物動態パラメータの比* [90%信頼区間]			
			薬剤	C _{max}	AUC _{tau}	C _{tau}
RTV 100mg 単回	EVG 100mg BID	12	EVG	NC	8.58 [7.11, 10.36]	NC
RTV 100mg BID		12	EVG	11.06 [9.25, 13.24]	19.94 [16.87, 23.57]	NC
ケトコナゾール 200mg BID	EVG 150mg +RTV 100mg QD	18	EVG	1.17 [1.04, 1.33]	1.48 [1.36, 1.62]	1.67 [1.48, 1.88]
制酸剤 Maalox Max 20mL EVG/RTV 投与 4 時間前 EVG/RTV 投与 4 時間後 EVG/RTV 投与 2 時間前 EVG/RTV 投与 2 時間後	EVG 50mg +RTV 100mg QD	8	EVG	0.95 [0.84, 1.07]	0.96 [0.88, 1.04]	1.04 [0.93, 1.17]
		10		0.98 [0.88, 1.10]	0.98 [0.91, 1.06]	1.00 [0.90, 1.11]
		11		0.82 [0.74, 0.91]	0.85 [0.79, 0.91]	0.90 [0.82, 0.99]
		10		0.79 [0.71, 0.88]	0.80 [0.75, 0.86]	0.80 [0.73, 0.89]

⁶⁹⁾ 現在米国において、中等度 ($50 \leq CL_{cr} \leq 79\text{mL/min}$) の腎機能障害者に対する臨床試験 (GS-US-236-0118 試験) が実施中である。

併用薬	EVG 又は COBI を含む投与群	例数	併用薬投与時と非投与時の EVG、COBI 又は併用薬の薬物動態パラメータの比* [90%信頼区間]			
			薬剤	C _{max}	AUC _{tau}	C _{tau}
ATV 300mg QD	EVG 200mg +RTV 100mg QD	33	EVG	1.85 [1.69, 2.03]	2.00 [1.85, 2.16]	2.88 [2.53, 3.27]
		33	ATV	0.84 [0.78, 0.91]	0.79 [0.74, 0.85]	0.65 [0.59, 0.73]
	EVG 85mg +RTV 100mg QD	20	EVG	0.91 [0.81, 1.02]	1.07 [0.95, 1.21]	1.38 [1.18, 1.61]
		20	ATV	0.97 [0.87, 1.08]	0.89 [0.80, 0.99]	0.83 [0.72, 0.95]
	EVG 85mg +COBI 150mg QD	18	EVG	0.84 [0.62, 1.15]	1.17 [0.88, 1.56]	1.83 [1.17, 2.86]
		18	ATV	0.76 [0.59, 0.98]	0.90 [0.73, 1.12]	0.81 [0.56, 1.17]
LPV/RTV 400/100mg QD	EVG 125mg QD	14	EVG	1.52 [1.29, 1.79]	1.75 [1.50, 2.05]	2.38 [1.81, 3.13]
		13	LPV	0.99 [0.88, 1.12]	0.97 [0.85, 1.09]	0.92 [0.79, 1.08]
		13	RTV	1.14 [0.87, 1.49]	1.03 [0.87, 1.21]	0.88 [0.74, 1.05]
デシプラミン 50mg COBI 投与開始 10 日目に 単回投与	COBI 150mg QD	8	デシプラミン	1.24 [1.08, 1.44]	1.65 [1.36, 2.02] ^{a)}	NA
ジゴキシン 0.5mg COBI 投与開始 10 日目に 単回投与	COBI 150mg QD	22	ジゴキシン	1.41 [1.29, 1.55]	1.08 [1.00, 1.17] ^{a)}	NA
EFV 600mg COBI 投与開始 10 日目に 単回投与	COBI 150mg QD	17	EFV	0.87 [0.80, 0.94]	0.93 [0.89, 0.97] ^{a)}	NA
		16 ^{b)}		0.89 [0.83, 0.96]	0.92 [0.89, 0.96] ^{a)}	NA
ロスバスタチン 10mg 単回	EVG 150 +COBI 150mg QD	10	EVG	0.94 [0.83, 1.07]	1.02 [0.91, 1.14]	0.98 [0.83, 1.16]
		10	ロスバスタチン	1.89 [1.48, 2.42]	1.38 [1.14, 1.67] ^{a)}	1.43 [1.08, 1.89] ^{c)}
ファモチジン 40mg QD EVG/COBI 投与 12 時間後 夕食時に投与 ----- 同時投与	EVG 150mg +COBI 150mg QD	10	EVG	1.02 [0.89, 1.17]	1.03 [0.95, 1.13]	1.18 [1.05, 1.32]
		10	COBI	1.04 [0.99, 1.08]	1.05 [1.02, 1.08]	1.15 [1.06, 1.26]
		16	EVG	1.00 [0.92, 1.10]	1.03 [0.98, 1.08]	1.07 [0.98, 1.17]
		16	COBI	1.06 [0.99, 1.13]	1.03 [0.97, 1.11]	1.11 [1.00, 1.24]
オメプラゾール 20mg QD EVG/COBI 投与 2 時間前 朝食時に投与 ----- EVG/COBI 投与 12 時間後 夕食時に投与	EVG 150mg +COBI 150mg QD	11	EVG	1.16 [1.04, 1.30]	1.10 [1.02, 1.19]	1.13 [0.96, 1.34]
		11	COBI	0.90 [0.82, 0.99]	0.92 [0.85, 1.01]	0.93 [0.74, 1.17]
		11	EVG	1.03 [0.92, 1.15]	1.05 [0.93, 1.18]	1.10 [0.92, 1.32]
		11	COBI	0.94 [0.85, 1.05]	0.99 [0.89, 1.09]	1.02 [0.82, 1.28]
オメプラゾール 40mg QD	EVG 50mg +RTV 100mg QD	9	EVG	0.93 [0.83, 1.04]	0.99 [0.91, 1.07]	0.94 [0.85, 1.04]
ホルモン 経口避妊薬 Norgestimate 0.180、0.215 及び 0.250mg QD Etinyl estradiol 0.025mg QD	EVG/COBI/FTC/TDF 150/150/200/300mg QD	15	Norelgestromin	2.08 [2.00, 2.17]	2.26 [2.15, 2.37]	2.67 [2.43, 2.92]
		15	Etinyl estradiol	0.94 [0.86, 1.04]	0.75 [0.69, 0.81]	0.56 [0.52, 0.61]
リファブチン 150mg QD	EVG 150mg +COBI 150mg QD	12	EVG	0.91 [0.84, 0.99]	0.79 [0.74, 0.85]	0.33 [0.27, 0.40]
		12	リファブチン ^{d)}	1.09 [0.98, 1.20]	0.92 [0.83, 1.03]	0.94 [0.85, 1.04]
		12	25-O-Desacetyl rifabutin ^{d)}	4.84 [4.09, 5.74]	6.25 [5.08, 7.69]	4.94 [4.04, 6.04]

* : 非併用下を 1 としたときの比

a : AUC_{inf}, b : excluding outlier, c : C_{last}, d : 用量比で調節の上、リファブチン 300mg QD を単独で投与した時と比較された

NA: not applicable、NC : not calculated、Didanosine EC : Didanosine enteric coated

(8) 心室再分極に及ぼす影響

1) EVG

- 第 I 相試験 (GS-US-183-0128 試験) において、モキシフロキサシンを陽性対照として EVG 125mg 及び 250mg をそれぞれ RTV 100mg と併用して 10 日間反復経口投与した際の QTc 間隔への影響について検討された。その結果、投与 10 日目における QTcF のベースライン (投与 1 日目) からの変化量のプラセボとの差の平均値の 90%信頼区間の上限は、EVG+RTV 125+100mg 投与において 5.1~7.6msec、EVG+RTV 250+100mg 投与において 4.1~8.1msec であり、いずれの用量群、投与後いずれの時点においても ICH E14 ガイドラインの基準である 10msec を超えなかったことから、EVG+RTV 250+100mg の用量までは QTc 間隔の延長作用はないことが示された。

2) COBI

- 第 I 相試験 (GS-US-216-0107 試験) において、モキシフロキサシンを陽性対照として COBI 250 及び 400mg を単回経口投与した際の QTc 間隔への影響について検討された。その結果、QTcF のベースライン (投与前) からの変化量のプラセボとの差の平均値の 90%信頼区間の上限は、COBI 250mg 投与において-5.3~3.9msec、COBI 400mg 投与において-8.8~7.9msec であり、いずれの用量群、また投与後いずれの時点においても ICH E14 ガイドラインの基準である 10msec を超えなかったことから、COBI 400mg の用量までは QTc 間隔の延長作用はないと判断された。
- 第 I 相試験 (GS-US-216-0116 試験) において、COBI 150mg を 10 日間反復経口投与した際の左心室機能への影響について ECHO 及び CHG を用いて評価された。その結果、COBI 投与によって左心室機能に臨床的に重大な変化は認められなかった。

<事前評価の概略>

- 機構は、本剤の各成分 (EVG、COBI、FTC 及び TDF) の用量設定 (配合比) の適切性について、薬物動態の観点から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。

① EVG の用量 (150mg) について

GS-US-183-0101 試験 (「4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、<提出された資料の概略>、(3) HIV-1 感染患者における検討、1) EVG」の項参照) において、EVG/RTV 50/100mg 1 日 1 回投与時の $C_{1\text{au}}$ は EVG 単独で投与した他の投与群と比較して高値を示し⁷⁰⁾、血漿中 HIV-1 RNA 量の低下量は EVG 400mg 又は 800mg 1 日 2 回投与時と同程度であった⁷¹⁾ こと、並びに GS-US-183-0102 試験 (「4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、<提出された資料の概略>、(2) 健康成人における検討、1) EVG」の項参照) の結果も踏まえ、低用量の EVG の 1 日 1 回投与であっても、RTV の併用により EVG の主要代謝酵素である CYP3A を阻害することにより、持続的な抗 HIV 作用が期待された。また、ARV 療法による治療経験がある HIV-1 感染患者を対象とした第 II 相試験 (GS-US-183-0105 試験) において、EVG+RTV 50+100mg 群及び EVG+RTV 125+100mg 群の血漿中 HIV-1 RNA 量のベースラインから各時点 (16、24 及び 48 週目) の時間加重平均の変化量は、CPI/RTV 群⁷²⁾ と同様であり、さらに EVG+RTV 125+100mg 群では 16 及び 24 週目において CPI/RTV 群に対して有意な低下を示したことから、RTV 併用下における EVG の至適用量を 125mg と設定した (「4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、<提出された資料の概略>、(3) HIV-1 感染患者における検討、1) EVG」の項参照)。さらに、GS-US-183-0140 試験 (「4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、<提出された資料の概略>、(1) 生物学的同等性及び食事の影響、1) EVG」の項参照) において、EVG 第 III 相試験用製剤 (EVG 150mg 錠) 及び RTV 100mg⁷³⁾ を併用投与

⁷⁰⁾ EVG 200mg BID 群 : 30.73ng/mL、EVG 400mg BID 群 : 48.68ng/mL、EVG 800mg QD 群 : 13.62ng/mL、EVG 800mg BID 群 : 47.98ng/mL、EVG/RTV 50/100mg QD 群 : 135.00ng/mL

⁷¹⁾ EVG 200mg BID 群 : 1.48 log₁₀ copies/mL、EVG 400mg BID 群 : 1.94 log₁₀ copies/mL、EVG 800mg QD 群 : 0.98 log₁₀ copies/mL、EVG 800mg BID 群 : 1.91 log₁₀ copies/mL、EVG/RTV 50/100mg 群 : 1.99 log₁₀ copies/mL

⁷²⁾ CPI/RTV : RTV でブーストした比較対照プロテアーゼ阻害薬 (CPI : comparative protease inhibitor)

⁷³⁾ EVG をブーストする際の RTV の用量を決定することを目的として、RTV 20、50、100 及び 200mg を EVG 125mg と併用投与した

した際の暴露量と、EVG 第Ⅱ相試験用製剤（EVG 125mg 錠）及び RTV 100mg を併用投与した際の暴露量が同程度であったことから、最終的な EVG の至適用量は 150mg と設定した。

なお、HIV-1 感染患者を対象とした GS-US-183-0101 試験及び GS-US-183-0105 試験の結果より、血漿中 HIV-1 RNA 量の低下と最も相関する EVG の薬物動態パラメータは C_{tau} と考えられ⁷⁴⁾、EVG+RTV 150+100mg 投与時に EVG の C_{tau} は血漿中 HIV-1 RNA 量低下の最大効果を発揮する濃度に達していることを確認した⁷⁵⁾。また、PPK 解析⁶¹⁾の結果から、HIV-1 感染患者に本剤を投与した場合にも EVG の C_{tau} は血漿中 HIV-1 RNA 量低下の最大効果を発揮する濃度付近に達していることを確認した。

② COBI の用量（150mg）について

in vitro 試験において、COBI は RTV とほぼ同程度の CYP3A 阻害作用を示し、種々のトランスポーターに対する COBI と RTV の阻害作用に顕著な差は認められなかったが、一方で、COBI は RTV と異なり、種々の代謝酵素を誘導しなかった（「3. 非臨床に関する資料、（ii）薬物動態に関する資料、＜提出された資料の概略＞、（5）薬物動態学的薬物相互作用、2）COBI」の項参照）。また、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（GS-US-216-0101 試験）において、CYP3A の基質であるミダゾラム（MDZ）を経口投与し、COBI 50、100、200mg 又は RTV 100mg を投与した際の CYP3A 阻害作用を MDZ の経口クリアランスを指標に検討した結果、COBI の CYP3A 阻害作用は 100mg の用量でほぼ最大効果に達することが示唆され、当該用量での CYP3A 阻害作用は RTV 100mg とほぼ同程度であった。さらに、第Ⅰ相試験（GS-US-236-0101 試験）において、EVG、FTC 及び TDF の用量を固定した上で（EVG：150mg、FTC：200mg、TDF：300mg）、COBI の用量を 100 又は 150mg とした 2 種の配合錠を用いた際の EVG の暴露量は、COBI 100mg を含有する配合錠投与時の EVG の C_{tau} は EVG+RTV 150+100mg 投与時と比較して低値を示したが、COBI 150mg を含有する配合錠投与時には、同程度であった（「4. 臨床に関する資料、（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、＜提出された資料の概略＞、（1）生物学的同等性及び食事の影響、2）EVG/COBI/FTC/TDF」の項参照）。以上の検討結果を踏まえ、本剤中の COBI の用量を 150mg と設定した。

③ FTC 及び TDF の用量（それぞれ 200 及び 300mg）について

FTC 及び TDF は CYP の誘導能及び阻害能を有さず、これまでに実施された臨床試験において、FTC/TDF 投与時にトランスポーターが関与する薬物相互作用を示唆する結果が得られていないことから、FTC 及び TDF が EVG 及び COBI の薬物動態に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（GS-US-183-0103 試験）において、EVG+RTV と FTC/TDF との薬物相互作用について検討した結果、FTC/TDF は EVG+RTV の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された⁷⁶⁾。当該結果及び GS-US-236-0101 試験の結果（「②

GS-US-183-0113 試験において、EVG 及び MDZ のクリアランスは RTV の投与量増加に伴い低下したが、100mg と 200mg とで差異が認められなかったことから、EVG をブーストする際の RTV の投与量は 100mg が適切であるとされている。

⁷⁴⁾ GS-US-183-0101 試験成績に基づき PK-PD 解析が行われ、血漿中 HIV-1 RNA 量の低下と EVG の薬物動態パラメータ (C_{max} 、 C_{tau} 及び AUC_{tau}) との相関について検討された。

⁷⁵⁾ GS-US-183-0101 試験及び GS-US-183-0105 試験の結果を併合して PK-PD 解析が行われ、血漿中 HIV-1 RNA 量の低下と EVG の C_{tau} との相関について検討された。

⁷⁶⁾ 本試験において、EVG+RTV 50+100mg を FTC/TDF200/300mg と併用投与した際の EVG の暴露量 (C_{max} =1106.3ng/mL、 AUC_{tau} =14,149.1ng·h/mL) は、EVG+RTV 単独投与した際の EVG の暴露量 (C_{max} =1123.9ng/mL、 AUC_{tau} =13,814.0ng·h/mL) と同程度であった。

COBI の用量 (150mg) について」の項参照) を踏まえて、FTC 又は TDF は EVG 及び COBI の薬物動態に影響を及ぼさないと考えた。一方で、第 I 相試験 (GS-US-236-0101 試験及び GS-US-236-0110 試験) において、TFV の暴露量が EVG 及び COBI との併用により上昇することが示されたもの⁷⁷⁾、本剤投与時の TFV の暴露量は、TFV の安全性及び有効性が確立されている他の ARV 薬と併用した場合と同程度であり、臨床的に意義のある変化ではないと考えられたことから、FTC 及び TDF の用量を既承認薬の用量と同一 (FTC : 200mg、TDF : 300mg) とすることは適切であると考えられる。

機構は、以上の事前評価依頼者の説明を了承するが、臨床的有効性及び安全性については、「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績に関する資料、<事前評価の概略>、(2) 有効性の評価について及び (3) 安全性の評価について」の項で議論する。

- ・ 機構は、EVG 単独投与時⁷⁸⁾ 又は本剤投与時⁷⁹⁾ の EVG 暴露量が欧米人と比較して、日本人又はアジア人で高値を示す要因について考察するとともに、暴露量の差異が本剤投与時の安全性に影響を及ぼさないか、事前評価依頼者の見解を求めた。

事前評価依頼者は、以下のように説明した。

EVG/COBI 又は本剤を投与した臨床試験 9 試験⁶¹⁾ の PPK 解析にて検討した各共変量 (年齢、性別、人種、対象被験者、体重、BMI、体表面積、CL_{cr}、B 型及び C 型肝炎ウイルスの重複感染並びに COBI 暴露量) において、体表面積が EVG のクリアランス (CL/F) に影響を与えることが示されたものの臨床的な意義は低いと考えること (「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、<提出された資料の概略>、(3) HIV-1 感染患者における検討、3) EVG/COBI/FTC/TDF」の項参照)、XAX1-1 試験及び GS-US-183-0101 試験結果より日本人における C_{max} 及び AUC_{inf} は外国人と同程度であると考えられたこと、頭痛、下痢及び悪心の有害事象を発現した症例における EVG の AUC_{tau} 及び C_{max} は、発現しなかった症例における値と同程度であったこと、及び本剤投与時に認められる血清クレアチニン値の上昇と EVG 暴露量との間に相関は認められなかったことから、日本人に本剤を投与した際に EVG の暴露量がわずかに高値を示したとしても、その暴露量の差異が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は小さいと考える。

機構は、日本人に対して本剤を投与した際に EVG 以外の各成分の暴露量が増加する可能性及び安全性への影響について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のように説明した。

COBI の PPK 解析 (「4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、<提出された資料の概略>、(3) HIV-1 感染患者における検討、3) EVG/COBI/FTC/TDF」の項参照) の結果、人種は COBI 暴露量の共変量とされなかったこと、各成分の薬物動態プロファイルより EVG、FTC 及び TFV が COBI の薬物動態に与える影響は小さいと考えられたこ

⁷⁷⁾ AUC_{tau} は 18~26%、C_{tau} は 24~28%、C_{max} は 30~50% 上昇した。

⁷⁸⁾ 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (XAX1-1 試験) 及び外国人 HIV-1 感染患者を対象とした第 I / II 相試験 (GS-US-183-0101 試験)

⁷⁹⁾ 外国人 HIV-1 感染患者を対象とした第 II 相試験 (GS-US-236-0104 試験) 並びに第 III 相試験 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験)

と、並びに、上述のように EVG の薬物動態プロファイルは日本人と外国人とで大きな差異はないと考えられ、TDF、FTC 及び TDF/FTC 配合錠の薬物動態プロファイルは外国人と大きく異なることが市販後臨床試験において確認されていることより、本剤を日本人に投与した場合に COBI の暴露量が外国人と比較して増加する可能性は低いものとする。また、本剤の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、COBI 暴露量の増大によって、ビリルビンに関連した副作用及び悪心、下痢の副作用、並びに血清クレアチニン値の上昇の発現率は変わらなかったことから、日本人における COBI の暴露量が外国人と比較して高値を示した場合であっても、暴露量の差異が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

FTC 及び TDF についても、上述のとおり、市販後臨床試験において両薬剤の薬物動態プロファイルは日本人と外国人で大きな差異はなく EVG 及び COBI の併用によって両薬剤の暴露量は臨床的に意義のある上昇を認めなかったことから、本剤投与時の FTC 及び TFV の暴露量は日本人と外国人とで大きく異なるものとする。

機構は、現時点で得られているデータからは、本剤投与時の各成分の薬物動態について臨床的に意味のある差異が生じる可能性は低く、安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えるものの、日本人における本剤投与時の薬物動態データは得られていないことから、製造販売後に引き続きデータの収集及び各成分の薬物動態の確認を行い、結果を医療現場に提供する必要があると考える。なお、日本人における本剤投与の安全性については、「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績に関する資料、〈事前評価の概略〉、(3) 安全性の評価について、3) アジア人における安全性について」の項で議論する。

- 機構は、EVG の代謝に寄与する UGT1A1 及び UGT1A3 について、UGT1A1 阻害剤（ケトコナゾール及び ATV）のみならず、UGT1A1 誘導能を有する薬剤との薬物相互作用、及び UGT1A3 を介した薬物相互作用が生じる可能性について、事前評価依頼者の見解を求めた。

事前評価依頼者は以下のように説明した。

EVG の代謝には、CYP3A、UGT1A1 及び UGT1A3 が寄与しているが、各代謝酵素の分子種の代謝への寄与率は算出できていない。しかしながら、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験結果を踏まえて EVG の総代謝クリアランスにおける酸化代謝及びグルクロン酸抱合代謝の寄与率を算出したところ、それぞれ 99.3%及び 0.69%であり、グルクロン酸抱合代謝の寄与率は非常に低いことが推測された。したがって、UGT1A1 誘導能を有する薬剤との併用により EVG の暴露量が大きく低下する可能性は低いと考える。

機構は、以上の事前評価依頼者の説明を了承した。

- 機構は、安全性薬理試験成績（「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〉、(3) 安全性薬理試験」の項参照）及び臨床試験成績から、EVG 及びその主代謝物、並びに COBI 及びその主代謝物が心血管系に及ぼす影響について、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ように回答した。

EVG について、hERG 電流阻害が認められた濃度（10 μ M）及び hERG 電流阻害が認められな

かった濃度 (1 μ M) は、EVG の臨床暴露量の 1731ng/mL⁸⁰⁾ (タンパク結合率 (99.34%) を踏まえた非結合濃度換算値は 0.0255 μ M) と比較して、それぞれ 393 倍及び 39 倍高値であった。また、M4 及び M1 について検討した結果、M4 では 100 μ M でも hERG 電流の阻害作用が認められなかったが、M1 では 30 μ M 以上で hERG 電流の阻害が認められた (IC₅₀=81 \pm 8 μ M、平均値 \pm 標準偏差)。EVG の QT 試験 (GS-US-183-0128 試験) において、EVG (125mg 又は 250mg) と RTV (100mg) を 10 日間併用投与した際の M4 の C_{max} はそれぞれ 112.1 及び 178.2ng/mL (EVG の 5%未満)、M1 の C_{max} は最大で 29.2ng/mL (EVG の 2%未満) であり、hERG 電流阻害が認められた代謝物 (M4 及び M1) 濃度よりも低値であった。なお、EVG 及び COBI を含む本剤の第Ⅲ相試験 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験) において、心血管系に関する副作用としてほてり及び高血圧が各 1 例に認められたが、いずれも軽度であり、EVG の QT 試験 (GS-US-183-0128 試験) においても問題となる変化は認められなかった (「4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、〈提出された資料の概略〉、(8) 心室再分極に及ぼす影響、1) EVG」の項参照)。

COBI について、COBI の ¹⁴C 標識体を用いた臨床薬理試験 (GS-US-216-0111 試験) では、血漿中の主成分は COBI (放射能の 98.6%) であり、代謝物はほとんど認められなかった。また、COBI の QT 試験 (GS-US-216-0107 試験) において、COBI (400mg) 単回投与時の C_{max} は 4027.2ng/mL であり、COBI の臨床暴露量 (1224.5ng/mL) よりも高く、QTcF の短縮及び PR 間隔の延長が認められたものの、認められた変化は僅かであり臨床的に意義のない変化と考えている (「4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、〈提出された資料の概略〉、(8) 心室再分極に及ぼす影響、2) COBI」の項参照)。

機構は、提出された安全性薬理試験成績から、EVG 及び COBI が QT 延長作用等の心血管系の有害事象を引き起こす可能性はあるが、認められたリスクは EVG 及び COBI の臨床暴露量よりも高濃度で認められていることを確認した。また、本剤の第Ⅲ相試験及び QT 試験成績を踏まえても、現在得られている情報からは、QT 間隔延長を含む心臓障害に関する本剤の安全性について大きな問題はないと考える。しかしながら機構は、現時点において日本人における本剤の安全性について検討が行われてないことから、今後新たな知見が得られた場合には、日本人における本剤による QT 間隔延長リスクについて再度確認した上で、臨床現場に対し速やかに情報提供する等の適切な対応を検討する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績に関する資料

<提出された資料の概略>

- ・ HIV-1 感染患者を対象とした臨床試験成績として、EVG について第 I / II 相試験 1 試験 (GS-US-183-0101 試験) 及び第 II 相試験 1 試験 (GS-US-183-0105 試験)、本剤について第 II 相試験 1 試験 (GS-US-236-0104 試験)、第Ⅲ相試験 2 試験 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 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 [本剤 : 4 試験 (計 131 例)、EVG 単剤 : 12 試験 (計 392 例)、COBI 単剤 : 11 試験 (計 374 例)] の資料が提出された。なお、日本人健康成人男性を対象に EVG を投与した第 I 相試験 2 試験 (計 48

⁸⁰⁾ 第Ⅲ相試験 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験) 並びに第 II 相試験 (GS-US-236-0104 試験) の PPK 解析に基づく C_{max}

例) も併せて提出された。

- ・ HIV-1 感染患者を対象に本剤を投与した第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験の概要は、下表のとおりである。

表 HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の概要

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
GS-US-236-0104 試験 (Ⅱ)	無作為化 二重盲検 実薬対照 試験	抗 HIV 薬による治療 経験のない成人の HIV-1 感染患者 ^{a)}	①本剤 QD (48) ②EFV/FTC/TDF 600/200/300mg QD (23)	96週間 ^{b)}	24週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患 者割合	①89.6% ②87.0%
GS-US-236-0102 試験 (Ⅲ)	無作為化 二重盲検 実薬対照 試験	抗 HIV 薬による治療 経験のない成人の HIV-1 感染患者 ^{a)}	①本剤 QD (348) ②EFV/FTC/TDF 600/200/300mg QD (352)	96週間	48週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患 者割合	①87.6% ②84.1%
GS-US-236-0103 試験 (Ⅲ)	無作為化 二重盲検 実薬対照 試験	抗 HIV 薬による治療 経験のない成人の HIV-1 感染患者 ^{a)}	①本剤 QD (353) ②ATV/RTV 300/100mg+ FTC/TDF 200/300mg QD (355)	96週間	48週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患 者割合	①89.5% ②86.8%

QD : 1 日 1 回、本剤 : EVG/COBI/ETC/TDF 150/150/200/300mg、EFV/FTC/TDF 600/200/300mg : 配合剤である Atripla (本邦未承認)

a) HIV-1 RNA 量 \geq 500copies/mL

b) 最初の 60 週間は無作為化二重盲検下で実施され、その後 36 週間は非盲検下で両群において本剤による治療が行われた。

<事前評価の概略>

(1) 臨床的位置付け及び配合意義について

- ・ 事前評価依頼者は、本剤の臨床的位置付け及び配合意義について、以下のとおり説明した。

HIV 感染患者の ARV 療法では、HIV RNA 量の再上昇及び薬剤耐性ウイルスの誘導を回避するため、長期間にわたって HIV RNA 量を検出限界以下に抑制し続けることが極めて重要であり、ARV 薬の服薬アドヒアランスを高く維持することが最も重要であると考えられる。実際に、HIV 感染患者を対象とした前向き試験において、投与回数の少ない治療レジメンは服薬アドヒアランスが良好とされており⁸¹⁾、患者の治療に対する満足度は、服薬回数及び錠数の少ない治療レジメンで高くなることが報告されている⁸²⁾。本邦では、1 日 1 回 1 錠の投与で HIV-1 感染症の治療が可能なバックボーン⁸³⁾ とキードラッグ⁸⁴⁾ の配合剤は製造販売承認されていないことも踏まえると、本剤を未治療 HIV-1 感染患者に対して服薬が簡便な治療方法として新たな治療選択肢の 1 つとすることについて意義があると考えられる。また、本剤に含有される EVG は、同様の作用機序を示す RAL が 1 日 2 回投与であるのに対し、ブースターとの併用により 1 日 1 回投与が可能な新たな INSTI であり、ARV 療法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 (GS-US-183-0145 試験)⁸⁵⁾ において、EVG+RTV の RAL に対する非劣性が示され、有害事象の発現状況についても同程度であった。COBI については、未治療 HIV-1 感染患者を対象とした第

⁸¹⁾ Gallant JE et al, *N Engl J Med*, 19;354(3):251-260, 2006、Molina JM et al, *AIDS Res Hum Retroviruses*, 23(12):1505-1514, 2007

⁸²⁾ Stone VE et al, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 36(3):808-816, 2004

⁸³⁾ NRTI : FTC/TDF、ABC/3TC

⁸⁴⁾ NNRTI : EFV、PI : ATV/RTV、DRV/RTV、INSTI : RAL

⁸⁵⁾ ARV 療法による治療経験がある HIV-1 感染患者に対し、EVG 150mg+RTV 100mg QD(ATV 又は LPV 投与被験者には EVG 85mg+RTV 100mg QD) 又は RAL 400mg 1 日 2 回 (BID) をそれぞれバックボーン療法と共に投与した際の、48 週時点での血漿中 HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合を用いて、EVG+RTV の RAL に対する非劣性を検討するための無作為化二重盲検比較試験。

Ⅲ相試験（GS-US-216-0114 試験）⁸⁶⁾において、ATV+COBI 群は ATV+RTV 群と比較して有害事象の発現状況に大きな差異は認められていない。これら成分を含む本剤は、未治療 HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）においてそれぞれ EFV/FTC/TDF 600/200/300mg 及び ATV/RTV+FTC/TDF と比較して同等の有効性を示し（「(2) 有効性の評価について」の項参照）、安全性についても特段の大きな問題は認められなかったことから（「(3) 安全性の評価について」の項参照）、未治療 HIV-1 感染患者において有用な治療選択肢となり得ると考える。

機構は、本邦ではバックボーンとキードラッグの配合剤が製造販売承認されていないことを踏まえ、本剤による治療失敗時の次の治療の選択方法について説明を求めた。

事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

本剤投与によりウイルス学的失敗が生じた場合、本剤の含有成分に対する薬剤耐性変異が検出された場合には、本剤の投与を中止し、次のようにレジメン選択を行う必要があると考える。

1) EVG 耐性変異が検出された場合

本剤投与時のウイルス学的失敗例に検出された EVG の主要耐性変異は、T66I、E92Q、Q148R 及び N155H である。RAL は、EVG と同じ INSTI であり、EVG の主要耐性変異のうち T66I を除いた EVG の耐性変異に対して、RAL の有効性が低下し交差耐性が示されたことから（「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>、(1) 効力を裏付ける試験、1) EVG」及び「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績に関する資料、<事前評価の概略>、(2) 有効性の評価について、3) 耐性変異の発現と有効性に与える影響について」の項参照）、T66I 以外の EVG 耐性変異が検出された場合には、RAL は変更候補薬に含まれず、他のクラスの ARV 薬 (PI 及び NNRTI) が変更候補薬となると考える。

2) TDF 及び FTC、又はそのいずれかに対する耐性変異が検出された場合

TDF 及び FTC、又はそのいずれかに対する耐性変異が検出された場合には、耐性変異が確認された NRTI の変更が考慮される。例えば、FTC 耐性変異のみが検出された場合には、感受性を残している TDF を含む治療方法が考慮されるため、TDF 単剤等を含む ARV 療法が治療選択肢として考えられる。なお、EVG/COBI に対する感受性を残している場合には、EVG/COBI を含むレジメンが選択肢の 1 つとなり得るが、現時点では、EVG 及び COBI 単剤は製造販売承認されていないため、INSTI である RAL 又は他のクラスの薬剤 (PI 及び NNRTI) へ変更する治療レジメンを考慮する必要があると考える。

- ・ 機構は、HIV 感染症の治療において HIV RNA 量を検出限界以下に抑制し続けることは重要であり、長期間にわたる治療において 1 日の服薬回数及び錠数をより少なくすることにより患者の服薬負担の軽減及び服薬アドヒアランスの向上が期待できること、並びに、本邦では他にキードラッグとバックボーンの配合剤が製造販売承認されていないことも踏まえると、EVG、COBI、FTC 及び TDF を配合剤として 1 日 1 回 1 錠投与を可能とすることは意義があるものとする。

⁸⁶⁾ 未治療の HIV-1 感染患者に対し、ATV 300mg+COBI 150mg QD 又は ATV 300mg+RTV 100mg QD をそれぞれ FTC/TDF 200/300mg とともに投与した際の、48 週時点での血漿中 HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合を用いて、ATV+COBI の ATV+RTV に対する非劣性を検討するための無作為化二重盲検比較試験（現在実施中）。

また、第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）の結果から、本剤は、未治療の HIV-1 感染症に対して有効であり安全性についても特段の大きな問題は認められていないことから、未治療の HIV-1 感染症に対する新たな治療選択肢の 1 つとなり得ると考える。ただし、本剤は固定用量の EVG、FTC 及び TDF を含む配合剤であり、現時点において、EVG 及び COBI 単剤は製造販売承認されていないことも踏まえると、各成分それぞれに対する耐性変異が生じた場合の治療選択肢については、臨床現場に対して十分に情報提供する必要があると考える（耐性変異が有効性に与える影響については、「(2) 有効性の評価について、3) 耐性変異の発現と有効性に与える影響について」の項参照）。

(2) 有効性の評価について

1) 有効性について

- 事前評価依頼者は、本剤の未治療 HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）における有効性の主要評価項目（治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合）及びウイルス学的失敗例の結果は下表のとおりであり、本剤群と対照薬群である EFV/FTC/TDF 群（GS-US-236-0102 試験）及び ATV/RTV+FTC/TDF 群（GS-US-236-0103 試験）との群間差の 95.2%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージン（-12%）を上回ったことから、本剤群の EFV/FTC/TDF 群及び ATV/RTV+FTC/TDF 群に対する非劣性が示され、未治療 HIV-1 感染患者における本剤の有効性は示されているものと判断した。

表 第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）における 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合及びウイルス学的失敗例 [ITT (intention to treat) 集団]

	GS-US-236-0102 試験		GS-US-236-0103 試験	
	本剤群 (348 例)	EFV/FTC/TDF 群 (352 例)	本剤群 (353 例)	ATV/RTV+FTC/TDF 群 (355 例)
HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者	305 (87.6)	296 (84.1)	316 (89.5)	308 (86.8)
群間差 (%) [95.2%信頼区間] ^{a)}	3.6 [-1.6, 8.8]		3.0 [-1.9, 7.8]	
ウイルス学的失敗例	25 (7.2)	25 (7.1)	19 (5.4)	19 (5.4)
HIV-1 RNA≥50copies/mL	13 (3.7)	11 (3.1)	7 (2.0)	8 (2.3)
有効性の欠如による中止例	4 (1.1)	2 (0.6)	4 (1.1)	0
その他の理由による中止例のうち、 最終検査時に HIV-1 RNA 量≥50copies/mL の症例	8 (2.3)	12 (3.4)	8 (2.3)	11 (3.1)

例数 (%)

a) ベースラインの HIV-1 RNA 量 (≤100,000 copies/mL・>100,000 copies/mL) を層とした Mantel-Haenszel 法各試験において、2 回の中間解析が実施され、それぞれ、0.001 の α が消費された。

- 機構は、未治療 HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）では、主要評価項目である治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合において、本剤は EFV/FTC/TDF 及び ATV/RTV+FTC/TDF に対する非劣性が示されていることから、本剤の ARV 未治療 HIV-1 感染患者に対する有効性は示されていると考える。なお、現在、第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）は盲検下において 192 週まで試験期間を延長し継続実施中であり、本剤投与開始 48 週以降の成績についても情報がまとも次第、機構に速やかに報告するとともに、適切に医療現場に提供する必要があると考える。

2) 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 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験) における患者背景別 (HIV-1 RNA 量のベースライン、CD4 陽性 T リンパ球数のベースライン、人種及び性別) の有効性 (治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量 < 50copies/mL の患者割合) は、下表のとおりであり、HIV-1 RNA 量のベースライン、人種及び性別については、本剤の有効性への影響は特段認められず、対照薬群と同様の結果であったことを説明した。なお、CD4 陽性 T リンパ球数のベースラインが 200cells/μL 未満の患者において、本剤群で対照薬群と比較して低い有効性が認められているものの、CD4 陽性 T リンパ球数のベースラインが「51cells/μL 以上 200cells/μL 以下」の患者ではその他の区分 (「201cells/μL 以上 350cells/μL 以下」及び「351cells/μL 以上」) 及び対照薬群と比較して大きな差異は認められず、「50cells/μL 以下」の患者については本剤群では 19 例全例が血漿中 100,000copies/mL を超えており、早期脱落者が対照薬群より多かった (本剤群 7 例、EFV/FTC/TDF 群 1 例) ことにより差異が生じたと考えられることを説明した。

表 第Ⅲ相試験 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験) 及びその併合解析における患者背景別の治療開始 48 週時の HIV-1 RNA 量 < 50copies/mL の患者割合 [ITT 集団]

		GS-US-236-0102 試験		GS-US-236-0103 試験	
		本剤群	EFV/FTC/TDF 群	本剤群	ATV/RTV+FTC/TDF 群
HIV-1 RNA 量のベースライン (copies/mL)	≤100,000	89.6 (206/230)	85.2 (201/236)	92.6 (188/203)	89.7 (192/214)
	>100,000	83.9 (99/118)	81.9 (95/116)	85.3 (128/150)	82.3 (116/141)
CD4 陽性 T リンパ球数のベースライン (cells/μL)	≤200	74.4 (32/43)	82.4 (42/51)	79.6 (43/54)	84.6 (33/39)
	200<-≤350	86.6 (97/112)	84.4 (81/96)	93.4 (114/122)	88.7 (110/124)
	>350	91.2 (176/193)	84.4 (173/205)	89.8 (159/177)	85.9 (165/192)
人種	白人	89.3 (191/214)	87.7 (199/227)	90.0 (225/250)	86.6 (240/277)
	黒人・アフリカ系 アメリカ人	83.0 (88/106)	74.7 (68/91)	83.3 (60/72)	85.1 (40/47)
	アジア人	83.3 (5/6)	80.0 (8/10)	100.0 (17/17)	82.4 (14/17)
	その他	95.5 (21/22)	87.5 (21/24)	100.0 (14/14)	100.0 (14/14)
性別	男性	87.9 (270/307)	84.2 (266/316)	90.1 (292/324)	87.3 (276/316)
	女性	85.4 (35/41)	83.3 (30/36)	82.8 (24/29)	82.1 (32/39)

% (例数)

- 機構は、現在得られている情報からは、有効性に影響のある背景因子は特段認められず、また、アジア人における有効性について、他の人種と比較して大きな差異は認められないことを確認した。なお、当該検討では、それぞれの背景因子において検討例数が限られている集団もあることから、製造販売後において、患者背景別の有効性について、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、臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

3) 耐性変異の発現と有効性に与える影響について

- 事前評価依頼者は、耐性変異の発現と有効性に与える影響について以下のとおり説明した。
第Ⅲ相試験 (GS-US-236-0102 及び GS-US-236-0103 試験) 並びに第Ⅱ相試験 (GS-US-236-0104 試験) において、ウイルス学的失敗に至った被験者及び投与 48 週目又は治験薬投与の早期中止時点で HIV-1 RNA 量が 400copies/mL を超えている被験者は、本剤群で 3.6% (27/749 例)、EFV/FTC/TDF 群で 4.8% (18/375 例) 及び ATV/RTV+FTC/TDF 群 2.3% (8/355 例) であり、本剤の成分である EVG、FTC 又は TDF に対する耐性に関連する 1 つ以上の主要変異の発現が

認められた症例は本剤群 13 例、EFV/FTC/TDF 群 8 例、ATV/RTV+FTC/TDF 群 0 例であった。本剤群で耐性の認められた 13 症例のうち EVG、FTC 及び TDF に対する感受性の低下はそれぞれ 11、12 及び 2 例に認められ、EVG に対する耐性変異を発現した 10/11 例では、FTC に対する耐性変異 (M184I/V) も併せて発現していた。INSTI 耐性変異が M184V/I の耐性を伴って出現する理由は不明であるが、RAL でも同様の現象が報告されていることから⁸⁷⁾、クラス特異的な現象と考える。また、EVG 耐性分離株で認められた主要耐性変異 (T66I、E92Q、Q148R 及び N155H) を導入した感受性評価において、T66I 以外の耐性変異で RAL の有効性の低下が示され、EVG との交差耐性が示唆された (詳細は、「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>、(1) 効力を裏付ける試験、1) EVG」の項参照)。なお、本剤群でのウイルス学的失敗例は限られており、EVG 耐性変異が発現した場合、PI 及び NNRTI 等の他のクラスの薬剤を選択可能であると考えことから、EVG と RAL との交差耐性の発現により臨床現場の治療に対して及ぼす影響は限定的と考えるものの、EVG と RAL との交差耐性については、添付文書において情報提供を行う予定である。

- ・ 機構は、本剤による耐性発現状況を確認した結果、EVG に対する耐性変異の発現頻度は高くないものの、第Ⅲ相試験 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験) において認められた EVG に対する主要耐性変異は多くが RAL の主要耐性変異と一致し、EVG と RAL の間で交差耐性を示すと考えられることから、その旨を添付文書等を用いて臨床現場に対して情報提供を行うとともに、十分に注意喚起を行う必要があると考える。また現時点では、EVG の耐性変異プロファイルは十分に把握されていないと考えることから、製造販売後にも引き続き、EVG による耐性変異の発現状況及び耐性変異の発現部位について国内外における情報を広く収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

(3) 安全性の評価について

- ・ 機構は、本剤の安全性について、第Ⅲ相試験 (GS-US-236-0102 及び GS-US-236-0103 試験) 並びに第Ⅱ相試験 (GS-US-236-0104 試験) の成績に基づいて以下のとおり評価を行った結果、本剤の安全性は概ね忍容可能であると考えた。また、本申請において、日本人における安全性データとして、健康成人男性を対象として EVG 単剤を投与した第Ⅰ相試験 2 試験 (XAX1-1 試験及び XAX1-2 試験) の成績が提出されており、安全性上の特段の大きな問題は認められないものの、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、本剤投与時の日本人の安全性について情報収集する必要があると考える。なお、現時点では、本剤の長期投与時の安全性情報は十分に得られていないことから、第Ⅲ相試験 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験) の 48 週時以降の成績についても情報がまとまり次第、機構に速やかに報告するとともに、適切に臨床現場に提供する必要があると考える。

⁸⁷⁾ Lennox JL et al, *Lancet*, 374(9692):796-806, 2009、Lennox JL et al, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 55(1):39-48, 2010、Eron JJ et al, *Lancet Infect Dis*, 11(12):907-915, 2011

1) 安全性の概要について

- 事前評価依頼者は、第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）並びに第Ⅱ相試験（GS-US-236-0104 試験）における投与開始 48 週時（又は 60 週時）の有害事象の発現状況⁸⁸⁾は、下表のとおりであったことを説明した。

表 第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）及び第Ⅱ相試験（GS-US-236-0104 試験）における投与開始 48 週時（又は 60 週時）の本剤群及び対照薬群の安全性の概要

	本剤群 ^{a)} (749 例)	EFV/FTC/TDF 群 ^{b)} (375 例)	ATV/RTV+FTC/TDF 群 ^{c)} (355 例)
全ての有害事象	694 (92.7)	355 (94.7)	333 (93.8)
治験薬と関連のある有害事象	343 (45.8)	250 (66.7)	203 (57.2)
黄疸眼	2 (0.3)	0	51 (14.4)
下痢	170 (22.7)	70 (18.7)	97 (27.3)
悪心	146 (19.5)	50 (13.3)	69 (19.4)
嘔吐	41 (5.5)	16 (4.3)	24 (6.8)
鼓腸	28 (3.7)	5 (1.3)	29 (8.2)
疲労	98 (13.1)	49 (13.1)	45 (12.7)
発熱	26 (3.5)	19 (5.1)	14 (3.9)
黄疸	0	1 (0.3)	31 (8.7)
上気道感染	106 (14.2)	44 (11.7)	58 (16.3)
鼻咽頭炎	53 (7.1)	21 (5.6)	28 (7.9)
副鼻腔炎	41 (5.5)	33 (8.8)	18 (5.1)
気管支炎	49 (6.5)	22 (5.9)	18 (5.1)
背部痛	42 (5.6)	14 (3.7)	13 (3.7)
頭痛	109 (14.6)	38 (10.1)	44 (12.4)
浮動性めまい	42 (5.6)	89 (23.7)	25 (7.0)
傾眠	11 (1.5)	29 (7.7)	4 (1.1)
異常な夢	70 (9.3)	103 (27.5)	14 (3.9)
不眠症	65 (8.7)	51 (13.6)	18 (5.1)
うつ病	57 (7.6)	41 (10.9)	23 (6.5)
咳嗽	42 (5.6)	17 (4.5)	28 (7.9)
口腔咽頭痛	29 (3.9)	27 (7.2)	18 (5.1)
発疹	52 (6.9)	47 (12.5)	22 (6.2)

例数 (%)

a) 第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）及び第Ⅱ相試験（GS-US-236-0104 試験）の併合解析

b) 第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験）及び第Ⅱ相試験（GS-US-236-0104 試験）の併合解析

c) 第Ⅲ相試験（GS-US-236-0103 試験）

- 機構は第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）並びに第Ⅱ相試験（GS-US-236-0104 試験）の成績で、本剤の投与後 48 週時（又は 60 週時）における有害事象の発現状況については本剤群と対照薬群で大きな差異はなかったことから、本剤の 48 週投与までの安全性に特段の懸念する問題はないと判断した。なお、本剤投与による腎機能障害の発現については、以下の項で別途詳細に議論することとした。

① 腎機能障害について

- 事前評価依頼者は、本剤投与による腎機能障害について以下のとおり説明した。

第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）並びに第Ⅱ相試験（GS-US-236-0104 試験）において、腎関連の有害事象⁸⁹⁾は本剤群で 5 例（腎不全 4 例、後天

⁸⁸⁾ いずれかの投与群において少なくとも 5%以上の発現が認められた事象について示した。また、第Ⅱ相試験（GS-US-236-0104 試験）は投与開始 60 週時のデータを用いた。

⁸⁹⁾ ファンコニー症候群、後天性ファンコニー症候群、腎不全、急性腎不全、腎尿細管障害

性ファンコニー症候群 1 例)、EFV/FTC/TDF 群 1 例(腎不全)、ATV/RTV+FTC/TDF 群 1 例(中毒性ネフロパシー)に認められ、転帰は本剤群の腎不全 2 例、後天性ファンコニー症候群 1 例を除き軽快又は回復であった。腎関連の有害事象又は臨床検査値異常による治験薬の投与中止例は、本剤群で 8 例(血清クレアチニン 4 例、腎不全 3 例及び後天性ファンコニー症候群 1 例)、ATV/RTV+FTC/TDF 群で 1 例(中毒性ネフロパシー)認められた。

本剤群では対照薬群と比較して腎関連の有害事象が多く認められ、血清クレアチニン値上昇については、本剤群で 7.7%(57/749 例)、EFV/FTC/TDF 群で 1.1%(4/372 例)、ATV/RTV+FTC/TDF 群で 4.8%(17/352 例)に認められたものの、健康成人を対象に COBI 150mg を 7 日間反復投与した第 I 相試験(GS-US-216-0121 試験)の結果において、 CL_{cr} はベースライン値からの変化が認められたものの、aGFR(actual glomerular filtration rate、GFR 実測値)及び cysGFR(cystatin C-derived glomerular filtration rate、シスタチン C 由来 GFR)には変化が認められなかったことも踏まえると、本剤群における血清クレアチニン値の上昇は、COBI によるクレアチニンの尿細管分泌阻害によるものと考えられる。また、HIV-1 感染患者に対して ATV/COBI+FTC/TDF 又は ATV/RTV+FTC/TDF を投与した第 II 相試験(GS-US-216-0105 試験)及び第 III 相試験(GS-US-216-0114 試験)の併合解析結果において、腎関連の副作用の発現率は ATV/COBI+FTC/TDF 投与群[0.3%(1/394 例)]と ATV/RTV+FTC/TDF 群[1.9%(7/377 例)]で同程度であり、また、FTC/TDF で報告されている発現率⁹⁰⁾と大きな差異は認められなかった。

- ・ 機構は、第 III 相試験(GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験)並びに第 II 相試験(GS-US-236-0104 試験)において認められた腎機能関連の有害事象及び臨床検査値異常の発現は多くはないものの、その発現率は対照薬群と比較して本剤群において高く、投与中止に至った症例も認められていること、血清クレアチニン値の上昇については、COBI によるクレアチニンの尿細管分泌阻害である可能性が考えられているものの、その他腎機能関連の有害事象も対照薬群と比較して多く認められていることも踏まえると、現時点で得られている情報から、COBI を FTC/TDF と配合することにより腎機能障害のリスクが高まる可能性は否定できないことから、本剤の使用にあたっては、本剤投与開始前及び開始後において腎機能検査値の測定を行うよう十分に注意喚起する必要があると考える。また、本剤投与時における腎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(転帰を含む)並びに COBI 投与による腎障害に関連する有害事象の発現リスクへの影響については、製造販売後において引き続き情報収集を行う必要があると考える。なお、現在実施中又は今後実施予定の臨床試験等の結果については、結果が纏まり次第速やかに臨床現場に情報提供を行う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

- ・ 事前評価依頼者は、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状況について、以下のとおり説明した。
本剤の第 III 相試験(GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験)並びに第 II 相試験(GS-US-236-0104 試験)の併合解析において、本剤が投与された患者のうち、HIV-1/HBV 重

⁹⁰⁾ Smith KY et al, *AIDS Res Ther*, 5 (1):5, 2008、Smith KY et al. *AIDS*, 23 (12):1547-1556, 2009.

複感染患者は 10 例、HIV-1/HCV 重複感染患者は 35 例であり、HIV-1/HBV/HCV 重複感染患者は認められなかった。これら患者のうち、肝胆道系の有害事象が発現した患者は、HIV-1/HBV 重複感染患者の 1 例で肝腫大、HIV-1/HCV 重複感染患者の 1 例で肝損傷が認められたのみであった。また、中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害者に対して EVG 150mg+COBI 150mg を投与した第 I 相試験（GS-US-183-0133 試験）においても、有害事象の発現状況は肝機能正常者と大きな差異は認められなかった。

- ・ 機構は、現時点では、肝炎ウイルス重複感染患者において肝臓関連の有害事象の発現が増加する傾向は認められていないものの、肝炎ウイルス重複感染患者においては、肝臓関連の有害事象が高い頻度で発現する可能性があると考えることから、類薬と同様の注意喚起を行う必要があると考える。また、製造販売後においても引き続き情報収集を行う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

- ・ 事前評価依頼者は、本剤の安全性の民族差について、以下のとおり説明した。

本剤の第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）並びに第Ⅱ相試験（GS-US-236-0104 試験）の併合解析（48 週時）における人種別の有害事象は、本剤群ではアジア人で 87.5%（21/24 例）、黒人・アフリカ系アメリカ人で 90.5%（172/190 例）、白人で 93.4%（464/497 例）、EFV/FTC/TDF 群ではアジア人で 100.0%（10/10 例）、黒人・アフリカ系アメリカ人で 92.7%（89/96 例）、白人で 95.1%（233/245 例）、ATV/RTV+FTC/TDF 群ではアジア人で 94.1%（16/17 例）、黒人・アフリカ系アメリカ人で 91.5%（43/47 例）、白人で 94.2%（261/277 例）であり、各投与群における人種間の安全性について大きな差異は認められず、アジア人において認められた有害事象は、本剤群全体の有害事象の発現と同様の傾向であり特にアジア人で多く認められる事象はなかった。なお、日本人健康成人男性を対象として EVG 100～800mg を単回投与した国内第 I 相試験（XAX1-1 試験及び XAX1-2 試験）において、有害事象がそれぞれ 6.7%（2/30 例）⁹¹⁾ 認められたが、いずれの事象も軽度であり無治療で回復したことから、安全性に特段の大きな問題はないと考えた。
- ・ 機構は、事前評価依頼者の説明は概ね了承可能と考えるが、アジア人での症例検討は限定的であることから、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を行う必要があると考える。

(4) 効能・効果について

- ・ 機構は、第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）並びに第Ⅱ相試験（GS-US-236-0104 試験）の結果より、本剤は HIV-1 感染症に対して有効であり、安全性についても特段大きな問題は認められないと考えること（「(2) 有効性の評価について」及び「(3) 安全性の評価について」の項参照）を踏まえると、本剤の効能・効果を事前評価依頼者が提案する「HIV-1 感染症」とすることが適切であると考え。なお、本剤の臨床試験における検討は、抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染患者が対象であることから、その旨を臨床現場に対

⁹¹⁾ XAX1-1 試験では 3 件（ALT 増加、AST 増加及び食欲不振）、XAX1-2 試験では 6 件（咽頭炎、白血球数増加、好中球数増加、リンパ球数減少、CRP 増加及び下痢）が認められた。

し十分に情報提供する必要があると考える。

(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1回1錠（エルビテグラビルとして150 mg、コピシスタットとして150 mg、エムトリシタビンとして200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として300 mg を含有）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。」とされている。その設定根拠として事前評価依頼者は、GS-US-236-0105 試験において、本剤投与時の各成分の薬物動態に対する食事の影響を検討した結果、食後投与時の EVG の暴露量は空腹時投与と比較して増加を示したことから、COBI の暴露量は空腹時投与と比較して同程度又はわずかに低下を示したものの、EVG に対するブースト作用には影響を及ぼさなかったこと、FTC 及び TFV の暴露量は空腹時と比較して一貫した大きな差異は認められなかったことから、食事中又は食直後に投与することで EVG の高い暴露量が得られトラフ濃度を高く維持することが期待されたことから（「4. 臨床に関する資料、（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、〈提出された資料の概略〉、（1）生物学的同等性及び食事の影響、2）EVG/COBI/FTC/TDF」の項参照）、本剤の投与時期を食事中又は食直後と設定し、第Ⅱ相試験（GS-US-236-0104 試験）並びに第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）を実施したことを説明した。また、本剤における各成分の用量設定（配合比）の適切性については、「4. 臨床に関する資料、（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、〈事前評価の概略〉」の項で説明されており、当該用量で有効性及び安全性が認められていることから、特に大きな問題はないと考える。なお、本剤では用量調節が不可能であることから、腎機能障害患者については、 $CL_{cr} < 70 \text{ mL/min}$ の患者には新たに投与を開始しないこと及び投与開始後 CL_{cr} が 50 mL/min 未満に低下した患者においては本剤の投与を中止すること（「4. 臨床に関する資料、（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、〈提出された資料の概略〉、（5）EVG 及び COBI 併用投与時の薬物動態に対する腎機能の影響」の項参照）、肝機能障害患者については、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）に対しては本剤投与時の薬物動態及び安全性については検討が行われていないこと（「4. 臨床に関する資料、（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料、〈提出された資料の概略〉、（6）EVG 及び COBI 併用投与時の薬物動態に対する肝機能の影響」の項参照）を注意喚起する旨を説明している。
- ・ 機構は、以上の事前評価依頼者の説明を了承するが、現時点において、日本人における有効性及び安全性のデータは得られていないこと、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における本剤投与時の安全性に関する情報は限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集を行い、臨床現場に対し適宜情報提供を行う必要があると考える。また、現在実施中又は今後実施予定の臨床試験等より新たな知見が得られた場合においても臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

(6) 特殊な患者集団について

1) 小児について

- ・ 事前評価依頼者は、小児への本剤投与について、以下のとおり説明した。

国内では 2011 年の 19 歳以下の新規 HIV 感染患者が 17 例と少なく⁹²⁾、現時点では小児に対する開発予定はないが、海外では 2 つの臨床試験（GS-US-236-0112 試験：12 歳から 18 歳未満の患者、GS-US-236-0119 試験：6 歳から 18 歳未満の患者）を実施する予定である。なお、国内では使用成績調査において、2012 年 8 月までに 1 例の小児に TDF が投与され、非重篤な副作用（血中トリグリセリド増加及び糖尿病）が発現したが、ARV 療法を中断することなく回復・軽快していることを確認しており、現時点では報告件数も少なく特段の措置を要する安全性の懸念も生じていないことから、本剤においても TDF、FTC 及び FTC/TDF と同様に、小児に対する安全性が確立していない旨を注意喚起する予定である。

- ・ 機構は、現時点で国内での小児に対する開発を実施しないことはやむを得ないと考えるが、海外で実施計画中の小児患者を対象とした臨床試験の結果が得られ次第、機構に提出するとともに、国内外での小児における使用実態等を踏まえて、小児に対する開発を検討することが必要であると考えている。

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、下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

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

⁹²⁾ 平成 23 (2011) 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 (http://api-net.jfap.or.jp/status/2011/11nenpo/nenpo_menu.htm)

審査報告 (1)

平成 25 年 2 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名]	スタリビルド配合錠
[一 般 名]	エルビテグラビル/コビスタット/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
[申 請 者]	日本たばこ産業株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 6 日
[剤型・含量]	1 錠中にエルビテグラビル 150mg、コビスタット 150mg、エムトリシタビン 200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg(テノホビル ジソプロキシルとして 245mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	HIV-1 感染症
[申請時用法・用量]	通常、成人には 1 回 1 錠 (エルビテグラビルとして 150mg、コビスタットとして 150mg、エムトリシタビンとして 200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 300mg を含有) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。

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、専門委員に意見を求めた。なお、本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。

専門協議では、事前評価レポート (その 1) に記載した機構の判断は支持され、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) 製造販売後の検討内容について

1) 製造販売後調査について

申請者は、HRD 共同調査に加わり製造販売後調査を実施することを予定している。

機構は、製造販売後調査の実施に際し、重点的に情報を収集すべき事項等について、専門委員に意見を求めたところ、専門委員より以下の意見が述べられた。

- ・ 新規の薬物動態学的増強因子 (ブースター) である COBI が配合されていることから、本剤と他剤の薬物相互作用について重点的に情報を収集する必要がある。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、以下の点について引き続き情報収集するとともに、得られた情報については臨床現場に対し適切に情報提供するよう申請者に指示した。

- ・ 他剤や飲食物との薬物相互作用及び安全性に及ぼす影響
- ・ EVG、FTC 及び TDF に対する耐性変異の発現状況（EVG の耐性変異プロファイル及び RAL との交差耐性に関する検討も含む）
- ・ EVG による耐性菌発現の誘導性及びキノロン系抗菌薬との交差耐性
- ・ 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）
- ・ 本剤の投与による腎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
- ・ 腎機能障害患者及び肝機能障害患者における本剤投与時の安全性

また機構は、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た。

2) 日本人における薬物動態について

機構は、現時点で日本人における本剤の薬物動態は得られていないことから、本剤の製造販売後には、日本人における本剤投与時の薬物動態を検討する製造販売後臨床試験を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人健康成人男性を対象に本剤を単回投与した際の EVG、COBI、FTC 及び TDF の薬物動態、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性を検討するための国内薬物動態試験を承認取得後に速やかに実施するとともに、当該試験結果については臨床現場に適切に情報提供を行う旨を説明した。

機構は、以上について了承した。

(2) 追加で提出された試験成績について

1) 第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）の 96 週投与時の成績

第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）の 96 週投与時の成績は、事前評価レポート（その 1）作成時には申請者により取り纏め中であったが、本申請時に 96 週投与時の総括報告書が提出された。申請者は、96 週時の有効性については下表のとおりであり、48 週時と同様の結果であったこと、96 週時の安全性についても有害事象の発現状況において 48 週時と大きな差異は認められず、良好な忍容性を示したことを説明した。

表 第Ⅲ相試験（GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験）における 48 週時及び 96 週時の HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者割合及びウイルス学的失敗例 [ITT 集団]

	GS-US-236-0102 試験		GS-US-236-0103 試験	
	本剤群 (348 例)	EFV/FTC/TDF 群 (352 例)	本剤群 (353 例)	ATV/RTV+FTC/TDF 群 (355 例)
48 週時				
HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者	305 (87.6)	296 (84.1)	316 (89.5)	309 (87.0) ^{b)}
群間差 (%) [95.2%信頼区間] ^{a)}	3.6 [-1.6, 8.8]		2.7 [-2.1, 7.5]	
ウイルス学的失敗例	25 (7.2)	25 (7.1)	19 (5.4)	18 (5.1)
HIV-1 RNA≥50copies/mL	13 (3.7)	11 (3.1)	7 (2.0)	7 (2.0)
有効性の欠如による中止例	4 (1.1)	2 (0.6)	4 (1.1)	0
その他の理由による中止例のうち、 最終検査時に HIV-1 RNA 量≥50copies/mL の症例	8 (2.3)	12 (3.4)	8 (2.3)	11 (3.1)

	GS-US-236-0102 試験		GS-US-236-0103 試験	
	本剤群 (348 例)	EFV/FTC/TDF 群 (352 例)	本剤群 (353 例)	ATV/RTV+FTC/TDF 群 (355 例)
96 週時				
HIV-1 RNA 量<50copies/mL の患者	293 (84.2)	287 (81.5)	294 (83.3)	292 (82.3)
群間差 (%) [95.2%信頼区間] ^{a)}	2.7 [-2.9, 8.3]		1.1 [-4.5, 6.7]	
ウイルス学的失敗例	22 (6.3)	27 (7.7)	24 (6.8)	26 (7.3)
HIV-1 RNA \geq 50copies/mL	4 (1.1)	7 (2.0)	7 (2.0)	11 (3.1)
有効性の欠如による中止例	6 (1.7)	5 (1.4)	4 (1.1)	1 (0.3)
その他の理由による中止例のうち、 最終検査時に HIV-1 RNA 量 \geq 50copies/mL の症例	12 (3.4)	15 (4.3)	13 (3.7)	14 (3.9)

例数 (%)

a) ベースラインの HIV-1 RNA 量 (\leq 100,000 copies/mL・ $>$ 100,000 copies/mL) を層とした Mantel-Haenszel 法

各試験において、2 回の中間解析が実施され、それぞれ、0.001 の α が消費された。

b) 96 週時の報告書では、事前評価時に提出された 48 週時の報告書から 1 例追加された。48 週時 (投与 352 日目) に血漿中 HIV-1 RNA 量が \geq 50copies/mL 未満であった症例が、20 日後 (投与 372 日目) に再測定した際に<50copies/mL であったことから、当該症例はウイルス学的失敗例から治療成功例に変更された。

機構は、本剤の有効性及び安全性に関する機構の審査結果に変更はないことを確認した。

2) その他の試験成績

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ないものの、米国で本剤が承認された時に米国食品医薬品局 (FDA) から要求された試験として、①薬物相互作用試験 1 試験及び②本剤の各成分が腎及び肝臓の薬物トランスポーターの基質となる可能性及びトランスポーター阻害作用について発現細胞を用いて検討した *in vitro* 試験 5 試験、並びに欧州医薬品庁 (EMA) から要求された試験として、③COBI の腎機能への影響を検討した第 I 相試験 1 試験の総括報告書が取り纏められたことを説明した。それぞれの試験の概略は以下のとおりである。

- ① 健康成人を対象に EVG 150mg+COBI 150mg とメサドン 80~120mg 又はブプレノルフィン (BUP) /ナロキソン (NLX) 16/4~24/6mg を併用した際のメサドン、ブプレノルフィン及びナロキシソンの薬物動態を検討するため、薬物相互作用試験 (GS-US-216-0125 試験) が実施された。結果は下表のとおりであった。

表 EVG+COBI とメサドン、BUP/NLX との薬物相互作用試験 (GS-US-216-0125 試験) の結果

併用薬	EVG+COBI	例数	EVG+COBI 併用投与時と非投与時の 併用薬の薬物動態パラメータの比* [90%信頼区間]			
			薬剤	C _{max}	AUC _{tau}	C _{tau}
メサドン 80~120mg QD	EVG 150mg+COBI 150mg QD	11	R-メサドン	1.01 [0.91, 1.13]	1.07 [0.96, 1.19]	1.10 [0.95, 1.28]
		11	S-メサドン	0.96 [0.87, 1.06]	1.00 [0.89, 1.12]	1.02 [0.89, 1.17]
BUP/NLX 16/4~24/6mg QD		17	BUP	1.12 [0.98, 1.27]	1.35 [1.18, 1.55]	1.66 [1.43, 1.93]
		17	norBUP ^{b)}	1.24 [1.03, 1.49]	1.42 [1.22, 1.67]	1.57 [1.31, 1.88]
		17	NLX	0.72 [0.61, 0.85]	0.72 [0.59, 0.87]	— ^{a)}

a) NLX の C_{tau} は、検出限界未満であった。

b) ノルブプレノルフィン

- ② 発現細胞を用いた *in vitro* 試験が実施された結果、EVG 及び COBI は OCT1、FTC は OCT2、OAT1 及び MRP2、TFV は OCT2 の基質ではないこと、FTC は OAT3 の基質であることが示唆された。さらに、MRP2 に対する EVG 及び FTC の IC₅₀ はそれぞれ $>$ 20 μ M 及び $>$ 100 μ M であり、検討した最高濃度においていずれも阻害作用を示さなかった。
- ③ 健康成人を対象に COBI 150mg、TDF 300mg、COBI 150mg+TDF 300mg 及び本剤 1 錠を 30 日間反復投与した際の腎機能への影響を評価するための第 I 相試験 (GS-US-236-0130 試験) が実施された。その結果、COBI を含む投与群 (COBI 群、COBI+TDF 群、本剤群) において TDF 群と

比較し、投与期間中の血清クレアチニン値の上昇⁹³⁾、CLCr の低下⁹⁴⁾、リンの尿中排泄率の上昇⁹⁵⁾ が認められたが、aGFR、腎血漿流量及び腎血液流量はいずれの群もベースラインからほとんど変化せず⁹⁶⁾、COBI の腎機能への影響について、第 I 相試験 (GS-US-216-0121 試験) (事前評価レポート (その 1) 「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績に関する資料 < 事前評価の概略 > (3) 安全性の評価について、1) 安全性の概要について、①腎機能障害について」の項、参照) と同様の傾向が認められたことを説明した。

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検討し、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼさないことを確認した。なお、薬物相互作用試験の結果については、添付文書等において臨床現場に適切に情報提供を行うよう申請者に指示した。また、現時点で得られている本剤投与時の腎機能に関する安全性情報は限られていることから、COBI の腎機能への影響については、製造販売後に引き続き情報収集を行うよう、申請者に指示した。

申請者は、以上の機構の指示を了解した。

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。

2. GCP 実地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 (5.3.3.1-8 及び 5.3.3.1-9) 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。

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、原体のうちエルビテグラビル及びコビシスタット並びに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-1 感染症

⁹³⁾ 血清クレアチニン値のベースライン値からの変化量 (平均値) は、COBI を含む投与群 : 0.16~0.22mg/dL、TDF 群 : 0.04~0.07mg/dL

⁹⁴⁾ CL_{Cr} のプラセボ群に対する比 (平均値) は、COBI を含む投与群 : 79.75~86.26%、TDF 群 : 91.94~93.36%

⁹⁵⁾ リンの尿中排泄率 ([血清クレアチニン(mg/dL)×尿中リン酸(mg/dL)]/[血清リン酸(mg/dL)×尿中クレアチニン(mg/dL)]×100) のベースライン値からの変化量 (平均値) は、COBI を含む投与群 : 1.7~5.6%、TDF 群 : 1.8~3.0%

⁹⁶⁾ COBI を含む投与群及び TDF 群における aGFR のプラセボ群に対する比 (平均値) はそれぞれ 89.66~96.92%及び 95.91~96.23%、腎血漿流量のプラセボ群に対する比 (平均値) はそれぞれ 91.94~102.81%及び 94.99~96.85%、腎血液流量のプラセボ群に対する比 (平均値) はそれぞれ 91.66~104.51%及び 92.87~96.58%

[用法・用量] 通常、成人には1回1錠(エルビテグラビルとして150mg、コピシスタットとして150mg、エムトリシタビンとして 200mg 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として 300mg を含有) を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

[承認条件]

1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、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. 我が国における薬物動態試験については、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。また、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も、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