

## 審議結果報告書

平成 31 年 2 月 28 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ビクタルビ配合錠  
[一 般 名] ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフ  
エナミドフマル酸塩  
[申 請 者 名] ギリアド・サイエンシズ株式会社  
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 14 日

### [審 議 結 果]

平成 31 年 2 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

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

## 審査報告書

平成 31 年 2 月 5 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〕 ビクトルビ配合錠

〔一 般 名〕 ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

〔申 請 者〕 ギリアド・サイエンシズ株式会社

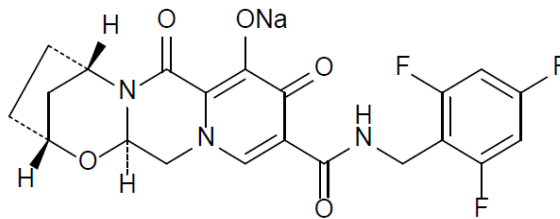
〔申請年月日〕 平成 30 年 12 月 14 日

〔剤形・含量〕 1 錠中にビクテグラビルナトリウム 52.5 mg（ビクテグラビルとして 50 mg）、エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg（テノホビル アラフェナミドとして 25 mg）を含有するフィルムコーティング錠

〔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〕

＜ビクテグラビルナトリウム＞



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub>

分子量：471.36

化学名：

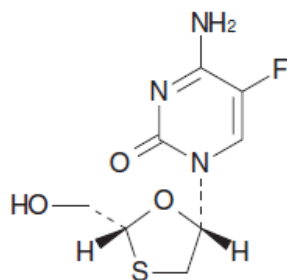
（日本名）

(2*R*,5*S*,13*aR*)-7,9-ジオキソ-10-[[[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]カルバモイル]-2,3,4,5,7,9,13,13*a*-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-*b*][1,3]オキサアゼピン-8-オラートーナトリウム

（英 名）

Monosodium (2*R*,5*S*,13*aR*)-7,9-dioxo-10-[[[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]carbamoyl]-2,3,4,5,7,9,13,13*a*-octahydro-2,5-methanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazepin-8-olate

<エムトリシタビン>



分子式：C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：247.25

化学名：

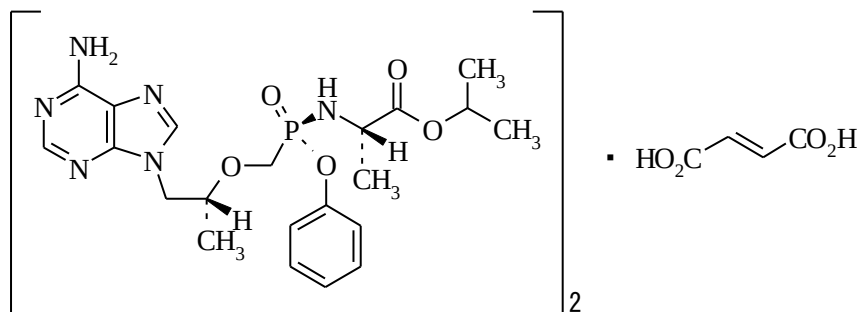
(日本名)

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 アラフェナミドフマル酸塩>



分子式：(C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>P)<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：1069.00

化学名：

(日本名)

*N*-[(*S*)-{[(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}フェノキシホスフィノイル]-*L*-アラニン 1-メチルエチル ヘミフマル酸塩

(英名)

1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-*L*-alaninate hemifumarate

[特記事項] 希少疾病用医薬品〔指定番号：(30薬)第424号、平成30年12月27日付け薬生薬審発1227第1号(ビクテグラビルナトリウム)、指定番号：(16薬)第172号、平成16年10月13日付け薬食審査発第1013001号(エムトリシタビン)及び指定番号：(27薬)第368号、平成27年11月19日付け薬生審査発1119第1号(テノホビルアラフェナミドフマル酸塩)〕

本品目は、平成 10 年 11 月 12 日付け医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である（承認年月日 米国：平成 30 年 2 月 7 日、欧州：平成 30 年 6 月 25 日）。今回の事前評価は、米国及び欧州での承認申請資料を評価対象としたものである。

〔審査担当部〕 新薬審査第四部

〔審査結果〕

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の HIV-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判断する。

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

〔効能又は効果〕

HIV-1 感染症

〔用法及び用量〕

通常、成人には 1 回 1 錠（ビクテグラビルとして 50 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 25 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。

〔承認条件〕

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

## 事前評価レポート（その 1）

平成 30 年 12 月 11 日

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

## 事前評価品目

|                 |                                                                                                                                        |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 〔 予 定 の 販 売 名 〕 | ビクトルビ配合錠                                                                                                                               |
| 〔 一 般 名 〕       | ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩                                                                                               |
| 〔事前評価依頼者〕       | ギリアド・サイエンシズ株式会社                                                                                                                        |
| 〔 剤 形 ・ 含 量 〕   | 1 錠中にビクテグラビルナトリウム 52.5 mg (ビクテグラビルとして 50 mg)、エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg (テノホビル アラフェナミドとして 25 mg) を含有するフィルムコーティング錠      |
| 〔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（ビクテグラビルとして 50 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 25 mg を含有）を食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。                           |
| 〔事前評価準備会開催日〕    | 平成 30 年 8 月 10 日                                                                                                                       |
| 〔 特 記 事 項 〕     | 本品目は、平成 10 年 11 月 12 日付け医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である（承認年月日 米国：平成 30 年 2 月 7 日、欧州：平成 30 年 6 月 25 日）。今回の事前評価は、米国及び欧州での承認申請資料を評価対象としたものである。 |

## 〔目 次〕

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....                  | 2  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略.....                       | 2  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....                  | 5  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....                | 11 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....                     | 19 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における事前評価の概略..... | 25 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における事前評価の概略.....          | 37 |
| 8. 事前評価レポート（その 1）作成時における総合評価.....                     | 54 |

## 〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本邦において推奨されている HIV 感染症に対する治療は、キードラッグ [インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)、プロテアーゼ阻害剤 (PI) 又は非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) (低用量リトナビルを併用する場合を含む)] 1 剤とバックボーン [核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)] 2 剤との組合せで併用する抗レトロウイルス療法である (抗 HIV 治療ガイドライン)。

本剤は、新規の有効成分であり米国 Gilead Sciences Inc.により創製された INSTI であるビクテグラビル (BIC) ナトリウム並びに既承認の NRTI であるエムトリシタビン (FTC) 及びテノホビル アラフェナミド (TAF) フマル酸塩を有効成分とする配合剤として、米国 Gilead Sciences Inc.により開発された。

本邦では、FTC 又は TAF を含有する HIV 感染症に対する治療薬として、デシコビ配合錠（FTC/TAF 配合剤）、オデフシ配合錠（RPV/FTC/TAF 配合剤）、ゲンボイヤ配合錠（EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤）等が承認されている。

海外において、抗 HIV 薬の治療歴のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験 2 試験 (GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験) 及び抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験 2 試験 (GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験) が実施され、これらの成績等を踏まえ、米国で 2018 年 2 月に、欧州で 2018 年 6 月に本剤が承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略

原薬として、BIC ナトリウム、FTC 及び TAF フマル酸塩が使用されている。このうち、FTC は、MF に登録されている原薬（MF 登録番号 229MF10061）を用い、既承認製剤の製造に使用されている原薬と製造方法及び管理が同一である。また、TAF フマル酸塩は MF に登録されている原薬（MF 登録番号 227MF10232）を用い、事前評価依頼者が製造販売承認を取得している「ベムリディ錠 25 mg」の製造に使用されている原薬と製造方法及び管理が同一である。

## 2.1 原薬 (BIC ナトリウム)

### 2.1.1 特性

BIC ナトリウムは、微黄白色～黄色の固体であり、融点、解離定数、分配係数、吸湿性、溶解性及び結晶多形について検討されている。

BIC ナトリウムは 3 つの不斉中心を有し、その化学構造は核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -及び  $^{19}\text{F}$ -NMR)、質量分析、赤外吸収スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、元素分析及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

### 2.1.2 製造方法

BIC ナトリウムは、[REDACTED]  
[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- 重要品質特性の特定
- 重要工程パラメータの特定、重要工程の特定及び最適化

表 1 原薬の管理戦略の概要

| 重要品質特性  | 管理方法   |
|---------|--------|
| ■       | ■、製造方法 |
| ■       | ■、製造方法 |
| ■       | ■、製造方法 |
| ■       | ■、製造方法 |
| ■       | ■、製造方法 |
| 不純物 (■) | ■、製造方法 |
| 不純物 (■) | ■、製造方法 |
| 不純物 (■) | ■、製造方法 |
| 不純物 (■) | 製造方法   |
| 不純物 (■) | 製造方法   |
| 不純物 (■) | 製造方法   |
| ■       | ■、製造方法 |
| ■       | 製造方法   |
| ■       | ■、製造方法 |
| ■       | 製造方法   |

重要工程として、■<sup>1)</sup>の合成工程、■<sup>2)</sup>の合成工程、■<sup>3)</sup>の合成及び単離工程、■の合成及び単離工程、並びに■の合成工程が設定されている。また、重要中間体として、■、■、■及び■が設定され、管理項目及び管理値が設定されている。

### 2.1.3 原薬の管理

BIC ナトリウムの規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル及び液体クロマトグラフィー）、純度試験〔溶状、類縁物質（液体クロマトグラフィー）、残留溶媒及び■不純物（ガスクロマトグラフィー）、■（ガスクロマトグラフィー）、■（ガスクロマトグラフィー）並びに■（液体クロマトグラフィー）〕、水分、ナトリウム（液体クロマトグラフィー）及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、BIC ナトリウムは光に安定であった。

表 2 原薬 BIC ナトリウムの安定性試験

| 試験名    | 基準ロット       | 温度  | 湿度    | 保存形態            | 保存期間     |
|--------|-------------|-----|-------|-----------------|----------|
| 長期保存試験 | パイロット 8 ロット | 30℃ | 75%RH | ポリエチレン袋（二重）＋高密度 | 18～36 カ月 |
| 加速試験   | パイロット 8 ロット | 40℃ | 75%RH | ポリエチレン製ドラム      | 6 カ月     |

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをさらに高密度ポリエチレン製ドラムに入れ、室温で保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は最長■カ月まで実施予定とされている。

1) ■  
■  
2) ■  
■  
3) ■  
■

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に BIC ナトリウム 52.45 mg（BIC として 50 mg）、FTC 200 mg 及び TAF フマル酸塩 28.04 mg（TAF として 25 mg）を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II ブラウン（ ）が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、 の生成（ ）及び の生成（ 及び ）、打錠、フィルムコーティング、一次包装、二次包装、表示、試験及び保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち、 の生成（ ）及び 工程、 の生成（ ）及び 工程、 工程及び 工程が重要工程とされ、また、 工程、 工程及び 工程にそれぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- 重要品質特性の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく工程管理、重要工程パラメータ等の設定

表 3 製剤の管理戦略の概要

| 重要品質特性 | 管理方法  |
|--------|-------|
|        | 、製造方法 |
|        | 、製造方法 |
|        | 、製造方法 |
|        | 、製造方法 |
|        | 、製造方法 |
|        | 、製造方法 |
|        |       |

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル及び液体クロマトグラフィー）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性試験（液体クロマトグラフィー）〕、溶出性（液体クロマトグラフィー）、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

実施された主な安定性試験は表 4 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 4 製剤の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット       | 温度  | 湿度    | 保存形態                                          | 保存期間     |
|--------|-------------|-----|-------|-----------------------------------------------|----------|
| 長期保存試験 | パイロット 6 ロット | 30℃ | 75%RH | 高密度ポリエチレン製ボトル（シリカゲル入り）＋ポリプロピレンキャップ＋アルミニウムフィルム | 12～24 カ月 |
| 加速試験   | パイロット 6 ロット | 40℃ | 75%RH |                                               | 6 カ月     |



以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、高密度ポリエチレン製ボトルにシリカゲルと共に充填し、ポリプロピレンキャップで施栓後、これをアルミニウムフィルムで加熱シールし、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は最長 36 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

BIC の薬理作用について、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。また、薬力学的相互作用試験の成績も提出された。なお、FTC 及び TAF についてはエムトリバカプセル 200 mg、ゲンボイヤ配合錠の承認審査時に機構において評価済である〔エムトリバカプセル 200 mg 審査報告書（平成 17 年 2 月 8 日付け）、ゲンボイヤ配合錠審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）〕。

### 3.1 効力を裏付ける試験（BIC）

#### 3.1.1 *in vitro* 抗ウイルス活性

##### 3.1.1.1 実験室株に対する抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1.1～4.2.1.1.3、4.2.1.1.14）

BIC の抗ウイルス活性が、ヒト T リンパ芽球様細胞株である MT-2 細胞及び MT-4 細胞に感染させた HIV-1（ⅢB 株）を用いて検討され、EC<sub>50</sub>（平均値）はそれぞれ 1.5 及び 2.4 nmol/L であった。

BIC の抗ウイルス活性が、初代ヒト CD4 陽性 T リンパ球及び初代ヒト単球由来マクロファージに感染させた HIV-1（BaL 株）を用いて検討され、EC<sub>50</sub>（平均値）は、それぞれ 1.5 及び 6.6 nmol/L であった。

BIC の抗ウイルス活性が、MT-2 細胞に感染させた感染多重度 0.009、0.03、0.09 及び 0.3 の HIV-1（ⅢB 株）を用いて検討され、EC<sub>50</sub>（平均値）はそれぞれ 0.44、0.58、1.21 及び 2.86 nmol/L であった。

BIC の抗ウイルス活性が、MT-4 細胞に感染させた HIV-1（ⅢB 株）を用いて検討され、タンパク質補正 EC<sub>95</sub><sup>4)</sup> は 361 nmol/L（162 ng/mL）であった。

BIC の抗ウイルス作用に及ぼす血清タンパク質の影響が、MT-2 細胞に感染させた HIV-1（ⅢB 株）を用いて検討された。ヒト血清アルブミン（35 mg/mL）と α1-酸性糖タンパク質（1.5 mg/mL）及びヒト血清（100%）存在下において、EC<sub>50</sub> はそれぞれ 18.6 及び 27.4 nmol/L であり、約 20 及び 74 倍に増加した。

##### 3.1.1.2 臨床分離株に対する抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1.4、4.2.1.1.17）

BIC の抗ウイルス活性が、初代ヒト PBMC に感染させた臨床分離 HIV-1 サブタイプ A（2 株）、B（4 株）、C（2 株）、D（2 株）、E（2 株）、F（1 株）、G（1 株）、O（3 株）及び N（1 株）並びに HIV-2（1 株）を用いて検討され、EC<sub>50</sub>（範囲又は個別値）は、それぞれ 0.74～1.71、0.35～0.88、0.15～1.4、0.31～1.06、0.28～0.8、1.13、0.05 未満、0.08 未満～0.09、0.08 未満及び 1.11 nmol/L であった。

<sup>4)</sup> INSTI である RAL 及び EVG では、タンパク質補正 EC<sub>95</sub>を上回る血漿中トラフ濃度を維持した場合、患者の有効性が高くなることが報告されている（J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43: 1-5、J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43: 509-15）。

### 3.1.2 作用機序 (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.6、4.2.1.1.18)

HIV-1 インテグラーゼの3'プロセッシング及びストランドトランスファーに対する BIC の阻害作用が酵素アッセイにより検討され、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 241 及び 7.5 nmol/L であった。

染色体 DNA への HIV-1 DNA の組込みに対する BIC の阻害作用が、HIV-1 (III B 株) を感染させた MT-2 細胞を用いた PCR 法により検討された。HIV-1 DNA の MT-2 細胞 DNA への組込みは、BIC (28 nmol/L)、DTG (31 nmol/L)、EFV (17 nmol/L) 及び DRV (57 nmol/L) により、それぞれ 99、98、92 及び 23% 阻害された。また、逆転写酵素によるウイルス DNA 合成量は、BIC、DTG、EFV 及び DRV (いずれも前述の濃度) 処置時において、DMSO 処置時と比較して、それぞれ 0.9、0.8、0.2 及び 0.9 倍であった。

野生型インテグラーゼ及び INSTI 耐性変異 (G140S+Q148H) 導入インテグラーゼ-DNA 複合体に対する BIC、DTG、RAL 及び EVG の結合能が検討され、結合半減期及び解離半減期は、表 5 のとおりであった。

表 5 インテグラーゼ-DNA 複合体に対する被験薬の結合半減期及び解離半減期

| 被験薬 | 結合半減期 (min) |             | 解離半減期 (h) |             |
|-----|-------------|-------------|-----------|-------------|
|     | 野生型         | G140S+Q148H | 野生型       | G140S+Q148H |
| BIC | 35 ± 5      | 37 ± 4      | 38 ± 19   | 2.5 ± 0.07  |
| DTG | 36 ± 4      | 24 ± 5      | 16 ± 9    | 0.65 ± 0.2  |
| RAL | 24 ± 8      | —           | 5.2 ± 0.6 | —           |
| EVG | 15 ± 6      | —           | 1.5 ± 0.2 | —           |

平均値±標準偏差

—: 未検討

### 3.1.3 耐性プロファイル

#### 3.1.3.1 *in vitro* 耐性発現試験 (CTD 4.2.1.1.10、4.2.1.1.13、4.2.1.1.16)

HIV-1 (III B 株) を感染させた MT-2 細胞及び HIV-1 (BaL 株) を感染させた初代ヒト CD4 陽性 T リンパ球を、BIC 存在下 (5,991 nmol/L<sup>5)</sup>) でそれぞれ 35 日間培養後に感受性の低下は認められなかった。

MT-2 細胞に感染させた HIV-1 (III B 株及び xxLAI 株) を、BIC 存在下 (BIC 濃度漸増) 培養し、BIC に対する感受性の変化について検討が行われた。耐性誘導により認められたアミノ酸変異及び感受性変化は表 6 のとおりであった。

表 6 耐性誘導により認められたインテグラーゼ領域の変異及び感受性の変化

| ウイルス株         | アミノ酸変異                       | 感受性変化 <sup>a)</sup> | 変異が認められるまでの日数 |
|---------------|------------------------------|---------------------|---------------|
| HIV-1 (III B) | R263R/K                      | 1.7                 | 47            |
|               | R263K                        | 2.6 - 3.5           | 71            |
|               | R263K+M50I                   | 5.0 - 7.9           | 156           |
| HIV-1 (xxLAI) | T66I+S153F                   | —                   | 79            |
|               | T66I+S153F+E152K+M154I+E157K | —                   | 131           |
|               | S153F+S24G+M154I+E157K       | —                   | 191           |
|               | S153F+S24G+E152K             | —                   | 207           |

—: 未検討

a) 変異株に対する EC<sub>50</sub>/野生株に対する EC<sub>50</sub>

#### 3.1.3.2 変異株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.9、4.2.1.1.11~4.2.1.1.13、4.2.1.1.15、4.2.1.1.16)

耐性発現試験 (3.1.3.1 参照) で BIC により誘導された主なインテグラーゼ領域のアミノ酸変異 (M50I、R263K、T66I、S153F 等) やその他のインテグラーゼ領域の変異を導入した HIV-1 (HXB2 株) の各被験薬に対する感受性が検討された (表 7)。

<sup>5)</sup> 臨床用量をヒトに投与したときの C<sub>min</sub> に相当

表7 インテグラーゼ領域の変異株に対する各被験薬の抗ウイルス活性

| アミノ酸変異                | 感受性変化 <sup>a)</sup> |             |             |             |
|-----------------------|---------------------|-------------|-------------|-------------|
|                       | BIC                 | DTG         | EVG         | RAL         |
| 野生株の EC <sub>50</sub> | 1.44 nmol/L         | 1.70 nmol/L | 1.43 nmol/L | 6.70 nmol/L |
| M50I                  | 1.3                 | 1.2         | 1.4         | 1.1         |
| R263K                 | 2.1                 | 2.1         | 3.8         | 1.2         |
| M50I+R263K            | 2.9                 | 2.1         | 5.1         | 1.2         |
| 野生株の EC <sub>50</sub> | 2.67 nmol/L         | 2.58 nmol/L | 3.07 nmol/L | 9.49 nmol/L |
| T66I                  | 0.4                 | 0.4         | 9.2         | 1.3         |
| S153F                 | 1.9                 | 1.6         | 2.1         | 1.0         |
| T66I+S153F            | 0.5                 | 0.5         | 33          | 1.0         |
| T66I+E138K+Q148K      | 44                  | 26          | > 125       | > 179       |
| 野生株の EC <sub>50</sub> | 1.6 nmol/L          | 1.4 nmol/L  | 2.4 nmol/L  | 9.4 nmol/L  |
| E92Q                  | 1.2                 | 1.3         | 36          | 4.0         |
| Y143R                 | 1.1                 | 1.4         | 6.1         | 45          |
| Q148R                 | 0.7                 | 0.8         | 154         | 45          |
| N155H                 | 1.0                 | 1.8         | 48          | 20          |
| R263K                 | 1.8                 | 1.9         | 4.4         | 1.1         |
| E138K+Q148K           | 8.8                 | 10.1        | 1,520       | 163         |
| G140S+Q148R           | 2.0                 | 4.8         | 369         | 262         |
| E92Q+N155H            | 1.3                 | 2.1         | 326         | 67          |
| Q148R+N155H           | 4.5                 | 3.5         | 921         | 232         |
| 野生株の EC <sub>50</sub> | 1.53 nmol/L         | 1.57 nmol/L | 1.79 nmol/L | 8.03 nmol/L |
| T97A                  | 0.6                 | 0.6         | 3.8         | 1.6         |
| T97S                  | 0.8                 | 0.7         | 2.1         | 1.1         |
| T97I                  | 0.5                 | 0.6         | 1.8         | 1.0         |
| T97V                  | 0.4                 | 0.6         | 2.9         | 1.5         |
| M50I                  | 1.0                 | 1.1         | 1.5         | 1.2         |
| G70R                  | 0.9                 | 1.1         | 2           | 1.2         |
| V72I                  | 1.0                 | 1.0         | 1.8         | 1.2         |
| L74I                  | 0.9                 | 1.0         | 1.7         | 1.1         |
| L74M                  | 0.7                 | 0.7         | 1.7         | 1.2         |
| A91E                  | 0.7                 | 0.7         | 1.1         | 0.8         |
| G118R                 | 3.4                 | 6.1         | 4.9         | 6.2         |
| S119G                 | 0.8                 | 0.9         | 1.5         | 1.1         |
| S119P                 | 0.9                 | 0.9         | 1.9         | 1.0         |
| S119R                 | 1.1                 | 1.1         | 2.1         | 1.3         |
| S119T                 | 0.9                 | 1.0         | 1.6         | 1.3         |
| F121Y                 | 0.4                 | 0.6         | 16          | 5.3         |
| T122I                 | 1.0                 | 1.0         | 1.5         | 1.1         |
| G163R                 | 1.1                 | 1.1         | 1.8         | 1.3         |
| T97A+M50I             | 0.6                 | 0.7         | 3.5         | 1.6         |
| T97A+V72I             | 0.5                 | 0.7         | 3.7         | 2.0         |
| T97A+L74I             | 0.6                 | 0.7         | 3.7         | 2.5         |
| T97A+L74M             | 0.5                 | 0.6         | 4.9         | 2.8         |
| T97A+G118R            | 2.8                 | 11          | 8.6         | 20          |
| T97A+S119G            | 0.3                 | 0.7         | 5.9         | 2.5         |
| T97A+S119P            | 0.5                 | 0.6         | 9.5         | 2.3         |
| T97A+S119R            | 0.7                 | 1.1         | 13          | 3.5         |
| T97A+S119T            | 0.4                 | 0.6         | 5.3         | 2           |
| T97A+G163R            | 1.0                 | 1.2         | 2.9         | 2.2         |
| V72I+L74M             | 0.5                 | 0.7         | 2.3         | 1.6         |
| V72I+T122I            | 0.9                 | 1.1         | 1.7         | 1.5         |
| S119P+L74M            | 0.6                 | 0.7         | 2.4         | 0.9         |
| S119R+L74M            | 0.7                 | 0.9         | 2.8         | 1.7         |
| S119R+F121Y           | 0.7                 | 1.1         | 74          | 14          |
| T97A+S119G+L74M       | 0.4                 | 0.5         | 8.9         | 3.6         |
| T97A+S119P+L74M       | 0.5                 | 0.6         | 17          | 4.4         |
| T97A+S119R+L74M       | 0.6                 | 0.8         | 18          | 4.2         |
| T97A+S119R+G118R      | 0.5                 | 0.6         | 4.1         | 2.6         |
| T97A+S119T+L74M       | 0.5                 | 0.5         | 7.8         | 3.2         |
| T97A+V72I+L74M        | 0.5                 | 0.6         | 4.9         | 3.3         |
| T97A+S119R+V72I+L74M  | 0.6                 | 0.9         | 26          | 4.8         |
| S119R+V72I+L74M       | 0.8                 | 0.9         | 4.0         | 1.9         |

平均値

a) 変異株に対する EC<sub>50</sub>/野生株に対する EC<sub>50</sub>

また、INSTI 耐性変異が認められた臨床分離株（17 株及び 47 株）の各被験薬に対する感受性が検討された（表 8）。

表 8 INSTI 耐性臨床分離株に対する抗ウイルス活性

| アミノ酸変異                | 検討株数 | 感受性変化 <sup>a)</sup> |             |               |               |
|-----------------------|------|---------------------|-------------|---------------|---------------|
|                       |      | BIC                 | DTG         | EVG           | RAL           |
| 野生株の EC <sub>50</sub> |      | 1.32 nmol/L         | 1.16 nmol/L | 1.68 nmol/L   | 6.29 nmol/L   |
| E92Q                  | 8    | 0.9 - 1.5           | 1.2 - 1.9   | 25 - 57       | 2.0 - 5.1     |
| Q148R                 | 1    | 0.7                 | 0.8         | 123           | 32            |
| N155H                 | 4    | 1.0 - 1.5           | 1.4 - 1.6   | 35 - 60       | 6.6 - 15      |
| T66I+E157Q            | 1    | 0.2                 | 0.3         | 22            | 1.6           |
| Q148R+G140C           | 1    | 1.5                 | 2.0         | > 208         | 24            |
| N155H+G163R           | 1    | 1.0                 | 1.4         | 35            | 15            |
| T66I+T97A+E157Q       | 1    | 0.3                 | 0.3         | 22            | 2.5           |
| 野生株の EC <sub>50</sub> |      | 1.94 nmol/L         | 2.79 nmol/L | 2.34 nmol/L   | 7.06 nmol/L   |
| E92Q                  | 2    | 1.19 - 1.30         | 1.58 - 1.73 | 60 - 61       | 6.70 - 18     |
| T97A                  | 1    | 0.66                | 0.88        | 10            | 1.78          |
| Y143R                 | 2    | 1.39                | 1.40 - 1.50 | 2.19 - 2.26   | 16 - 22       |
| Y143C                 | 1    | 1.49                | 1.76        | 4.24          | 14            |
| N155H                 | 1    | 1.42                | 2.07        | > 150         | 107           |
| L68V+Y143C            | 1    | 0.54                | 0.54        | 1.90          | 4.06          |
| L74I+F121Y            | 1    | 0.84                | 1.05        | 38            | 12            |
| L74M+T97A             | 1    | 0.50                | 0.64        | 16            | 8.48          |
| L74M+N155H            | 1    | 0.90                | 1.08        | 103           | 89            |
| E92Q+E157E/Q          | 1    | 1.16                | 1.41        | 51            | 4.80          |
| E92Q+N155H            | 1    | 1.72                | 3.49        | > 150         | > 143         |
| T97A+F121Y            | 1    | 0.80                | 1.63        | > 150         | 112           |
| T97A+Y143R            | 1    | 0.83                | 1.11        | 20            | > 143         |
| T97A+Y143C            | 2    | 1.02 - 1.60         | 1.35 - 1.47 | 29 - 42       | > 143         |
| T97A+N155H            | 1    | 0.99                | 1.51        | 95            | 53            |
| G140A+Q148R           | 1    | 2.03                | 2.22        | > 150         | 88            |
| G140S+Q148H           | 9    | 1.99 - 4.37         | 3.44 - 13   | > 150         | > 143         |
| G140S+Q148R           | 2    | 3.01 - 7.05         | 6.15 - 17   | > 150         | > 143         |
| Q148R+E138A           | 1    | 1.69                | 2.17        | > 150         | 43            |
| Q148R+E138K           | 1    | 1.80                | 2.05        | > 150         | 54            |
| N155H+E157E/Q         | 1    | 1.23                | 1.66        | 28            | 19            |
| N155H+G163R           | 1    | 1.70                | 1.95        | 31            | 15            |
| L68L/V+L74M+Y143R     | 1    | 0.59                | 0.74        | 26            | > 143         |
| L74L/M+G140A+Q148R    | 1    | 5.38                | 8.81        | > 150         | > 143         |
| L74M+G140C+Q148R      | 1    | 8.36                | 9.06        | > 150         | > 143         |
| E92Q+N155H+G163R      | 1    | 2.02                | 4.12        | > 150         | > 143         |
| T97A+G140S+Q148H      | 2    | 4.39 - 7.62         | 14 - 15     | > 150         | > 143         |
| E138K+G140C+Q148R     | 1    | 5.32                | 8.58        | > 150         | > 143         |
| E138K+G140S+Q148H     | 3    | 2.42 - 2.62         | 3.59 - 13   | > 141 - > 150 | > 114 - > 143 |
| E138K+G140A+Q148K     | 1    | 19                  | 63          | > 150         | > 143         |
| G140S+Q148H+G163K     | 1    | 2.48                | 5.68        | > 150         | > 143         |
| G140S+Q148H+E138A     | 1    | 7.23                | 10          | > 150         | > 143         |

範囲（1 株は個別値）

a) 変異株に対する EC<sub>50</sub>/野生株に対する EC<sub>50</sub>

### 3.1.4 NRTI、NNRTI 又は PI に対する耐性変異株に対する抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1.8）

NRTI、NNRTI 及び PI に対する耐性に関連するアミノ酸変異<sup>6)</sup> が BIC の抗ウイルス活性に及ぼす影響について、MT-2 細胞に HIV-1（pLAI 株又は HXB2 株）を感染させ検討した結果、BIC に対する感受性変化（変異株に対する EC<sub>50</sub>/野生株に対する EC<sub>50</sub>）は全て 2 未満であった。

<sup>6)</sup> NRTI 耐性関連変異 K65R、M184V 及びチミジンアナログ耐性関連変異（M41L、D67N、K70R、L210W、T215F 及び K219Q）、NNRTI 耐性関連変異 K103N、Y181C、Y188L、L100I+K103N 及び K103N+Y181C、PI 耐性関連変異 I50V、I84V+L90M、I54V+V82S 及び G48V+V82A+L90M

### 3.2 副次的薬理試験 (BIC)

#### 3.2.1 HIV 以外のウイルスに対する作用 (CTD 4.2.1.2.3)

HBV、HCV (ジェノタイプ 1b 及び 2a)、インフルエンザウイルス (A 型及び B 型)、ヒトライノウイルス並びに RS ウイルスを感染させた各種細胞を用いて、これらのウイルスに対する BIC の抗ウイルス活性が検討された (表 9)。

表 9 HIV 以外のウイルスに対する抗ウイルス活性

| ウイルス                    | EC <sub>50</sub> (μmol/L) |
|-------------------------|---------------------------|
| HBV                     | > 50                      |
| HCV ジェノタイプ 1b           | > 44                      |
| HCV ジェノタイプ 2a           | > 44                      |
| A 型インフルエンザウイルス PC/1/73  | 53.5                      |
| B 型インフルエンザウイルス LEE/40   | 37.2                      |
| ヒトライノウイルス 1A、14 及び 16 型 | > 50                      |
| RS ウイルス                 | > 50                      |

平均値

#### 3.2.2 *in vitro* 細胞傷害活性 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.3、4.2.1.2.2)

各種ヒト由来細胞に対する BIC の細胞傷害活性が検討された (表 10)。

表 10 各種細胞に対する細胞傷害活性

| 各種細胞                 | CC <sub>50</sub> (μmol/L) |
|----------------------|---------------------------|
| MT-4 (ヒト T リンパ芽球様細胞) | 3.7                       |
| MT-2 (ヒト T リンパ芽球様細胞) | 10.3                      |
| CD4 陽性 T リンパ球        | 13.0                      |
| 単球由来マクロファージ          | 29.8                      |
| PBMC (休止期)           | 8.4                       |
| PBMC (活動期)           | 5.7                       |
| Huh-7 (ヒト肝細胞癌由来細胞)   | 43.6                      |
| HepG2 (ヒト肝細胞癌由来細胞)   | 34.6                      |
| PC-3 (ヒト前立腺癌由来細胞)    | > 44                      |
| MRC-5 (ヒト胎児肺由来線維芽細胞) | > 44                      |
| 初代ヒト肝細胞              | > 100                     |

平均値

#### 3.2.3 *in vitro* 受容体結合試験 (CTD 4.2.1.2.1)

68 種類のニューロレセプター、イオンチャネル及び核内受容体へのリガンド結合に対する BIC の阻害活性が検討された。BIC (10 μmol/L) は、リカンド結合に対して 50%を超える阻害作用は示されなかった。

### 3.3 安全性薬理試験 (BIC) (CTD 4.2.1.3.1~4.2.1.3.4)

心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討された (表 11)。

表 11 安全性薬理試験成績の概略

| 項目    | 試験系                      | 評価項目・方法等 | 投与量又は濃度                                   | 投与経路            | 所見                                                                |
|-------|--------------------------|----------|-------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------|
| 心血管系  | ヒト胎児腎臓由来細胞<br>(各濃度 3 標本) | hERG 電流  | 0、0.8、7.1 $\mu\text{mol/L}$               | <i>in vitro</i> | 0.8 $\mu\text{mol/L}$ : 1.0%阻害<br>7.1 $\mu\text{mol/L}$ : 10.3%阻害 |
|       | カニクイザル<br>(雄 4 例)        | テレメトリー法  | 0、30、100、1,000 $\text{mg/kg}^{\text{a)}$  | 経口              | なし                                                                |
| 中枢神経系 | ラット<br>(各群雄 8 例)         | Irwin 法  | 0、10、30、100、300 $\text{mg/kg}^{\text{b)}$ | 経口              | なし                                                                |
| 呼吸系   | ラット<br>(各群雄 8 例)         | プレチスモグラフ | 0、10、30、100、300 $\text{mg/kg}^{\text{b)}$ | 経口              | なし                                                                |

a) 雄サルに 1,000  $\text{mg/kg}$  投与したときの  $C_{\text{max}}$  (投与 1 日目) は 97.3  $\mu\text{g/mL}$  (4.1.2 参照)、サル血漿タンパク非結合率は 0.31% (4.2.2 参照)、b) 雄ラットに 300  $\text{mg/kg}$  投与したときの  $C_{\text{max}}$  (投与 1 日目) は 143  $\mu\text{g/mL}$  (4.1.2 参照)、ラット血漿タンパク非結合率は 0.01% (4.2.2 参照)

心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する BIC の影響は認められず、本剤の臨床使用時<sup>7)</sup> に、BIC が心血管系、中枢神経系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と事前評価依頼者は説明している。

### 3.4 薬力学的薬物相互作用試験

#### 3.4.1 BIC、FTC 及び TAF の併用効果 (CTD 4.2.1.4.7)

MT-2 細胞に感染させた HIV-1 (xxLAI 株) を用いて、BIC、FTC 及び TAF の併用効果が CalcuSyn プログラムにより検討され、相乗効果 (Combination index 0.6)<sup>8)</sup> が認められた。

#### 3.4.2 BIC と他の抗 HIV 薬との併用効果 (CTD 4.2.1.1.7)

MT-2 細胞に感染させた HIV-1 (III B 株) を用いて、BIC と他の抗 HIV 薬 (TAF、FTC、DRV、RAL、EVG) との併用効果が検討され、結果は表 12 のとおりであった。

表 12 BIC と他の抗 HIV 薬との併用効果

| 被験薬     | Volume [ ( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>2%</sup> ] <sup>a)</sup> |               | 併用効果 <sup>b)</sup> |
|---------|--------------------------------------------------------------|---------------|--------------------|
|         | 相乗性                                                          | 拮抗性           |                    |
| BIC+TAF | 116 ± 27                                                     | - 6.0 ± 5.8   | 強い相乗効果             |
| BIC+FTC | 123 ± 56                                                     | - 4.4 ± 6.7   | 強い相乗効果             |
| BIC+DRV | 122 ± 41                                                     | - 4.0 ± 10.4  | 強い相乗効果             |
| BIC+RAL | 15.6 ± 15.2                                                  | - 10 ± 6.9    | 相加効果               |
| BIC+EVG | 13.0 ± 8.7                                                   | - 6.0 ± 6.1   | 相加効果               |
| BIC+BIC | 7.3 ± 10.3                                                   | - 15.1 ± 10.1 | 相加効果               |

a) Prichard MN らの報告 (Antiviral Res 1990; 14: 181-205 及び Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 540-5) に基づき MacSynergy<sup>TM</sup> II プログラムより算出。

b) Volume [ ( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>2%</sup> ] について、- 100 未満は強い拮抗効果、- 100 以上 - 50 未満は弱い拮抗効果、- 50 以上 50 未満は相加効果、50 以上 100 未満は弱い相乗効果、100 以上は強い相乗効果と判定。

#### 3.4.3 BIC、FTC 及び TAF とソホスブビルとの併用効果 (CTD 4.2.1.4.1)

MT-4 細胞に感染させた HIV-1 (III B 株) を用いて、BIC、FTC 及び TAF の抗ウイルス活性に対するソホスブビル (HCV NS5B ポリメラーゼ阻害剤) の影響が検討された。ソホスブビル (0.64~2.56  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下で、BIC、FTC 及び TAF の  $\text{EC}_{50}$  に影響は認められなかった。

<sup>7)</sup> HIV-1 感染症者に本剤の臨床用量投与時の血漿中  $C_{\text{max}}$  (推定値) は 6.15  $\mu\text{g/mL}$  (6.2.6.1 参照)。ヒト血漿タンパク非結合率は 0.25% (4.1.2 参照)。

<sup>8)</sup> Combination index が 0.1 未満はとても強い相乗効果、0.1 以上 0.3 以下は強い相乗効果、0.3 超 0.7 以下は相乗効果、0.7 超 0.85 以下は中程度の相乗効果、0.85 超 0.9 以下は弱い相乗効果、0.9 超 1.1 以下は相加効果、1.1 超 1.2 以下は弱い拮抗効果、1.2 超 1.45 以下は中程度の拮抗効果、1.45 超 3.3 以下は拮抗効果、3.3 超 10 以下は強い拮抗効果、10 超はとても強い拮抗効果と判定された。

### 3.R 機構における事前評価の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討より、非臨床薬理の観点から、現時点で特段の問題はないと判断した。

#### 3.R.1 BIC の抗ウイルス活性及び耐性について

機構は、提出された資料から、HIV-1 に対する BIC の抗ウイルス活性は期待できると考える（3.1.1 参照）。また、*in vitro* の検討より、インテグラーゼ領域のアミノ酸変異株について、G118R や R263K の単変異やこれらを含む多重変異、E138、G140、Q148 等を含む多重変異を有するほとんどの株では、BIC に対する感受性の 2 倍以上の低下が認められた（3.1.3 参照）。一方、それ以外の EVG や RAL に対する感受性低下が認められた変異株に対しては、ほとんどで BIC の感受性は維持されていた（3.1.3 参照）。BIC に対する耐性変異に関する情報は製造販売後も収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。なお、HIV-1 感染症患者における本剤投与時の有効性については、7.R.1.3 に記載する。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

BIC について、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに BIC ( $^{14}\text{C}$  標識体又は非標識体) を投与したときの PK が検討された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いて、BIC の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター等に関する検討が行われた。なお、FTC 及び TAF についてはエムトリバカプセル 200 mg、ゲンボイヤ配合錠の承認審査時に機構において評価済である [エムトリバカプセル 200 mg 審査報告書（平成 17 年 2 月 8 日付け）、ゲンボイヤ配合錠審査報告書（平成 28 年 5 月 19 日付け）]。

本剤の有効成分である BIC、FTC 及び TAF の主要な代謝及び排泄経路は異なることから、BIC、FTC 及び TAF 併用投与時に各成分間での薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられたこと、臨床試験により BIC、FTC 及び TAF 併用投与時の各成分の PK が検討され、臨床的に意義のある薬物動態学的相互作用は認められなかったこと（6.2.1.2 参照）等から、非臨床試験では、BIC、FTC 及び TAF 併用投与時の各成分の PK は検討しなかった、と事前評価依頼者は説明している。

血漿中 BIC 濃度の測定には LC-UV 法（定量下限：マウス 0.4  $\mu\text{g/mL}$ 、ラット 4 nmol/L 又は 0.2 若しくは 0.4  $\mu\text{g/mL}$ 、サル 0.4  $\mu\text{mol/L}$  又は 0.2  $\mu\text{g/mL}$ ）及び LC-MS/MS 法（定量下限：マウス：1,000 ng/mL、ラット 4 nmol/L 又は 1,000 ng/mL、イヌ 4 nmol/L、ウサギ 4 又は 1,000 ng/mL、サル 4 nmol/L 又は 1,000 ng/mL）、血漿、尿、胆汁及び糞中の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター法、組織中放射能濃度の測定には定量的全身オートラジオグラフィー法が用いられた。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2.1～3、4.2.2.2.6、4.2.2.2.8～10、4.2.2.2.12）

ラット、イヌ及びサル（いずれも雄 3 例）に BIC 0.5 又は 1.0 mg/kg を絶食下で単回経口又は 30 分間静脈内持続投与したとき、BIC の BA は、それぞれ 49.8、41.8 及び 73.8%であった。また、ラット、イヌ及びサル（いずれも雄 3 例）に BIC 0.5 又は 1.0 mg/kg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中 BIC の  $t_{1/2}$  は 25.7、4.3 及び 3.3 h であった。マウス、ラット、ウサギ及びサルに BIC を非絶食下で単回経口投与したときの PK パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 BIC 単回経口投与時の PK パラメータ

| 動物種 | 投与量<br>(mg/kg) | 例数     | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-24h</sub><br>(μg·h/mL) |
|-----|----------------|--------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| マウス | 30             | 雄 3/時点 | 59.3                        | 0.5                     | 660                               |
|     |                | 雌 3/時点 | 71.8                        | 2                       | 745                               |
|     | 100            | 雄 3/時点 | 97.9                        | 1                       | 1,257                             |
|     |                | 雌 3/時点 | 108                         | 8                       | 1,509                             |
|     | 300            | 雄 3/時点 | 116                         | 4                       | 2,106                             |
|     |                | 雌 3/時点 | 127                         | 8                       | 2,173                             |
|     | 1,000          | 雄 3/時点 | 135                         | 0.5                     | 2,568                             |
|     |                | 雌 3/時点 | 163                         | 2                       | 3,197                             |
| ラット | 10             | 雄 3    | 123                         | 4                       | 2,155                             |
|     |                | 雌 3/時点 | 164                         | 2                       | 2,366                             |
|     | 30             | 雄 3    | 31.1 ± 6.0                  | 2.7 ± 1.2               | 471 ± 142                         |
|     |                | 雌 3    | 54.3 ± 5.8                  | 2.3 ± 1.5               | 849 ± 66                          |
|     | 100            | 雄 3    | 104 ± 30                    | 4.8 ± 3.9               | 1,625 ± 826                       |
|     |                | 雌 3    | 120 ± 23                    | 10.7 ± 11.7             | 2,205 ± 248                       |
|     | 300            | 雄 3    | 115 ± 14                    | 1.7 ± 0.6               | 1,931 ± 109                       |
|     |                | 雌 3    | 129 ± 9                     | 6.00 ± 2.00             | 2,436 ± 481                       |
| ウサギ | 30             | 雄 3    | 55.3 ± 6.0                  | 3.67 ± 3.79             | 926 ± 209                         |
|     | 100            | 雄 3    | 102 ± 17                    | 5.00 ± 3.61             | 1,896 ± 331                       |
|     | 300            | 雄 3    | 129 ± 9                     | 6.00 ± 2.00             | 2,436 ± 481                       |
| サル  | 100            | 雌 3    | 4.38 ± 0.21                 | 1.67 ± 0.58             | 23.3 ± 1.9                        |
|     | 300            | 雌 3    | 6.41 ± 1.73                 | 2.00 ± 0.00             | 69.7 ± 6.9                        |
|     | 1,000          | 雌 3    | 9.76 ± 3.49                 | 16.7 ± 12.7             | 171 ± 64                          |
| サル  | 30             | 雄 3    | 18.7 ± 4.0                  | 2.67 ± 1.15             | 171 ± 73                          |
|     | 100            | 雄 3    | 42.1 ± 10.3                 | 2.67 ± 1.15             | 348 ± 51                          |
|     | 1,000          | 雄 3    | 80.9 ± 25.6                 | 5.33 ± 1.15             | 1,056 ± 339                       |

平均値±標準偏差

#### 4.1.2 反復投与試験（CTD4.2.3.2.3～4.2.3.2.5、4.2.3.5.2.5）

マウス、ラット、ウサギ及びサルに BIC を反復経口投与したときの PK パラメータは表 14 のとおりであった。

いずれの動物種においても、BIC の C<sub>max</sub> 及び AUC は検討された用量の範囲で用量比を下回って増加した。マウス及びサルにおいては、反復投与による明らかな蓄積は認められなかったが、ラット（BIC 5 mg/kg 投与時）及びウサギにおいては、反復投与による曝露量の増加が認められた。マウス及びサルにおいては、明確な性差は認められなかったが、ラットにおいては、BIC の C<sub>max</sub> 及び AUC は雄と比較して雌で高値を示した。



表 14 BIC 反復経口投与時の PK パラメータ

| 動物種       | 投与量<br>(mg/kg/日) | 測定<br>時点 | 例数       | 摂餌  | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) |             | t <sub>max</sub><br>(h) |             | AUC <sub>0-24h</sub><br>(μg・h/mL) |             |
|-----------|------------------|----------|----------|-----|-----------------------------|-------------|-------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
|           |                  |          |          |     | 雄                           | 雌           | 雄                       | 雌           | 雄                                 | 雌           |
| マウス       | 30               | 1 日目     | 雌雄各 3/時点 | 非絶食 | 65.3                        | 50.0        | 4.00                    | 4.00        | 679                               | 610         |
|           |                  | 4 週目     | 雌雄各 3/時点 | 非絶食 | 62.5                        | 55.1        | 0.500                   | 4.00        | 606                               | 652         |
|           | 100              | 1 日目     | 雌雄各 3/時点 | 非絶食 | 97.4                        | 121         | 1.00                    | 4.00        | 1,310                             | 1,280       |
|           |                  | 4 週目     | 雌雄各 3/時点 | 非絶食 | 90.0                        | 108         | 0.500                   | 4.00        | 1,030                             | 1,330       |
|           | 1,000            | 1 日目     | 雌雄各 3/時点 | 非絶食 | 141                         | 158         | 8.00                    | 4.00        | 2,590                             | 2,390       |
|           |                  | 4 週目     | 雌雄各 3/時点 | 非絶食 | 146                         | 175         | 0.500                   | 4.00        | 2,230                             | 2,420       |
| ラット       | 5                | 1 日目     | 雌雄各 3/時点 | 非絶食 | 19.4                        | 22.9        | 2.00                    | 1.00        | 341                               | 436         |
|           |                  | 26 週目    | 雌雄各 3/時点 | 非絶食 | 28.8                        | 70.0        | 0.500                   | 4.00        | 457                               | 1,290       |
|           | 30               | 1 日目     | 雌雄各 3/時点 | 非絶食 | 82.4                        | 113         | 2.00                    | 1.00        | 1,420                             | 1,870       |
|           |                  | 26 週目    | 雌雄各 3/時点 | 非絶食 | 76.9                        | 169         | 2.00                    | 2.00        | 1,010                             | 2,910       |
|           | 300              | 1 日目     | 雌雄各 3/時点 | 非絶食 | 143                         | 185         | 1.00                    | 1.00        | 2,380                             | 3,530       |
|           |                  | 26 週目    | 雌雄各 3/時点 | 非絶食 | 100                         | 213         | 2.00                    | 0.500       | 1,830                             | 4,680       |
| 妊娠<br>ウサギ | 100              | 1 日目     | 雌 3      | 非絶食 | —                           | 3.41 ± 0.87 | —                       | 3.33 ± 1.15 | —                                 | 17.0 ± 9.00 |
|           |                  | 13 日目    | 雌 3      | 非絶食 | —                           | 3.96 ± 0.32 | —                       | 4.00 ± 0    | —                                 | 38.5 ± 9.30 |
|           | 300              | 1 日目     | 雌 3      | 非絶食 | —                           | 4.08 ± 0.38 | —                       | 10.7 ± 11.5 | —                                 | 62.5 ± 29.2 |
|           |                  | 13 日目    | 雌 3      | 非絶食 | —                           | 4.05 ± 0.46 | —                       | 2.75 ± 2.17 | —                                 | 60.3 ± 9.79 |
|           | 1000             | 1 日目     | 雌 3      | 非絶食 | —                           | 9.62 ± 1.44 | —                       | 17.3 ± 11.5 | —                                 | 146 ± 32.7  |
|           |                  | 13 日目    | 雌 3      | 非絶食 | —                           | 11.0 ± 1.11 | —                       | 3.33 ± 4.04 | —                                 | 138 ± 25.8  |
| サル        | 30               | 1 日目     | 雌雄各 7    | 絶食  | 40.1 ± 11.6                 | 24.6 ± 4.89 | 2.29 ± 0.756            | 2.86 ± 1.07 | 280 ± 33.3                        | 243 ± 65.5  |
|           |                  | 39 週目    | 雌雄各 7    | 絶食  | 28.3 ± 2.44                 | 24.4 ± 7.80 | 2.25 ± 1.26             | 2.50 ± 1.00 | 248 ± 75.1                        | 253 ± 84.3  |
|           | 200              | 1 日目     | 雌雄各 7    | 絶食  | 43.4 ± 4.97                 | 55.1 ± 6.49 | 3.43 ± 1.90             | 4.86 ± 1.07 | 514 ± 119                         | 797 ± 123   |
|           |                  | 39 週目    | 雌雄各 7    | 絶食  | 67.8 ± 7.91                 | 70.4 ± 12.1 | 2.00 ± 0                | 3.00 ± 2.00 | 595 ± 112                         | 823 ± 219   |
|           | 1,000            | 1 日目     | 雌雄各 9    | 絶食  | 97.3 ± 23.6                 | 111 ± 18.3  | 5.78 ± 0.667            | 5.33 ± 1.00 | 1,450 ± 326                       | 1,520 ± 234 |
|           |                  | 39 週目    | 雌雄各 9    | 絶食  | 104 ± 33.4                  | 109 ± 10.7  | 4.67 ± 1.63             | 4.67 ± 1.63 | 1,450 ± 512                       | 1,750 ± 294 |

平均値 ± 標準偏差

—：未検討

#### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2.7)

ヒト結腸腺癌由来 Caco-2 細胞を用いて、BIC の膜透過性が検討された。BIC 10 又は 88 μmol/L でインキュベートしたときの、頂側膜 (apical : A) 側から基底膜 (basolateral : B) 側への見かけの透過係数 (P<sub>app</sub> A→B) は、それぞれ 6.2 及び 14.8 × 10<sup>-6</sup> cm/秒、B 側から A 側への見かけの透過係数 (P<sub>app</sub> B→A) は、それぞれ 27.2 及び 22.6 × 10<sup>-6</sup> cm/秒であり、P<sub>app</sub> A→B に対する P<sub>app</sub> B→A の比 (efflux 比) は、それぞれ 4.4 及び 1.5 であった。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3.1)

アルビノラット (雄 1 例/時点) 及び有色ラット (雄 1 例/時点) に BIC の <sup>14</sup>C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの種のラットにおいても放射能は投与 0.25～1 時間後までに水晶体を除く全ての組織<sup>9)</sup> に分布し、大部分の組織で投与 1～4 時間後までに最高濃度を示した。その後、経時的な放射能濃度の減少傾向が認められたが、投与 168 時間後にも大部分の組織で放射能が検出された。組織中放射能濃度は肺、胆汁、小腸等で高値を示したが、いずれの組織でもほとんどの測定時点において血液中放射能濃度と比較して低値を示した。なお、皮膚の有色部位と非有色部位での放射能濃度に明確な差異は

<sup>9)</sup> アルビノラット及び有色ラットにおいて、放射能濃度が検討された生体内組織は、以下のとおり。

副腎、動脈壁、胆汁、血液、骨、骨髓、小脳、大脳、脳脈絡叢、延髄、嗅葉、尿道球腺、盲腸、横隔膜、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、水晶体、ブドウ膜、硝子体液、眼、筋膜、脂肪 (腹部)、褐色脂肪、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎皮質、腎臓髓質、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、筋、心筋、鼻甲介、脾臓、骨膜、脳下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、精囊、皮膚 (非有色部位)、小腸、脊髄、脾臓、胃、胃粘膜、胃壁、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、尿 [有色ラットのみ、皮膚 (有色部位) も検討]

認められなかったこと等から、BIC 及びその代謝物のメラニン含有組織への親和性は低いと考える、と事前評価依頼者は説明している。

#### 4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3.2～4.2.2.3.5)

ラット、イヌ、サル（カニクイザル及びアカゲザル）及びヒト血漿に BIC 2  $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率が検討され、結果はそれぞれ 99.99%、98.76%、99.69%、99.68%及び 99.75%であった。

ラット、サル及びヒト血漿に M20（BIC の主代謝物）2  $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率が検討され、結果はそれぞれ 99.99%、99.86%及び 99.87%であった。

ヒト肝ミクロソームに BIC 3  $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、平衡透析法によりミクロソームタンパクへの結合について検討され、BIC の非結合型分率は 86.3%であった。

ラット、イヌ、サル（カニクイザル及びアカゲザル）及びヒト全血に BIC 0.5  $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加したとき、血漿中に対する血球中の BIC 濃度比はそれぞれ 0.05、0.17、0.14、0.11 及び 0.19、血漿中に対する血液中の BIC 濃度比はそれぞれ 0.58、0.60、0.65、0.62 及び 0.64 であった。

### 4.3 代謝<sup>10)</sup>

#### 4.3.1 推定代謝経路

4.3.2、4.3.3 及び 6.2.1.1 での検討結果より、BIC の主な代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

<sup>10)</sup> 本項に記載された代謝物は図 1 及び以下のとおりである。

M305 : BIC の N-脱アルキル化体、M465b : ヒドロキシ BIC、M10 : デスフルオロ-ヒドロキシ BIC のシステイン-グリシン抱合体、M12 : ヒドロキシ BIC のグルクロン酸抱合体、M15 : BIC のグルクロン酸抱合体、M16 : デスフルオロ-ヒドロキシ BIC のグルクロン酸抱合体、M18 : ヒドロキシ BIC-1、M19 : デスフルオロ-ヒドロキシ BIC-1、M28 : デスフルオロ-ヒドロキシ BIC-4、M30 : デスフルオロ-ヒドロキシ BIC のシステイン抱合体、M32 : デスフルオロ-ヒドロキシ BIC のシステイン-グリシン抱合体-2、M35 : ヒドロキシ BIC のグルクロン酸抱合体-2、M37 : デスフルオロ-ヒドロキシ BIC のシステイン抱合体-3、M38 : ジヒドロキシ BIC、M39 : BIC のグルコシド体、M42 : ヒドロキシ BIC-5、M58 : BIC のグルクロン酸抱合体

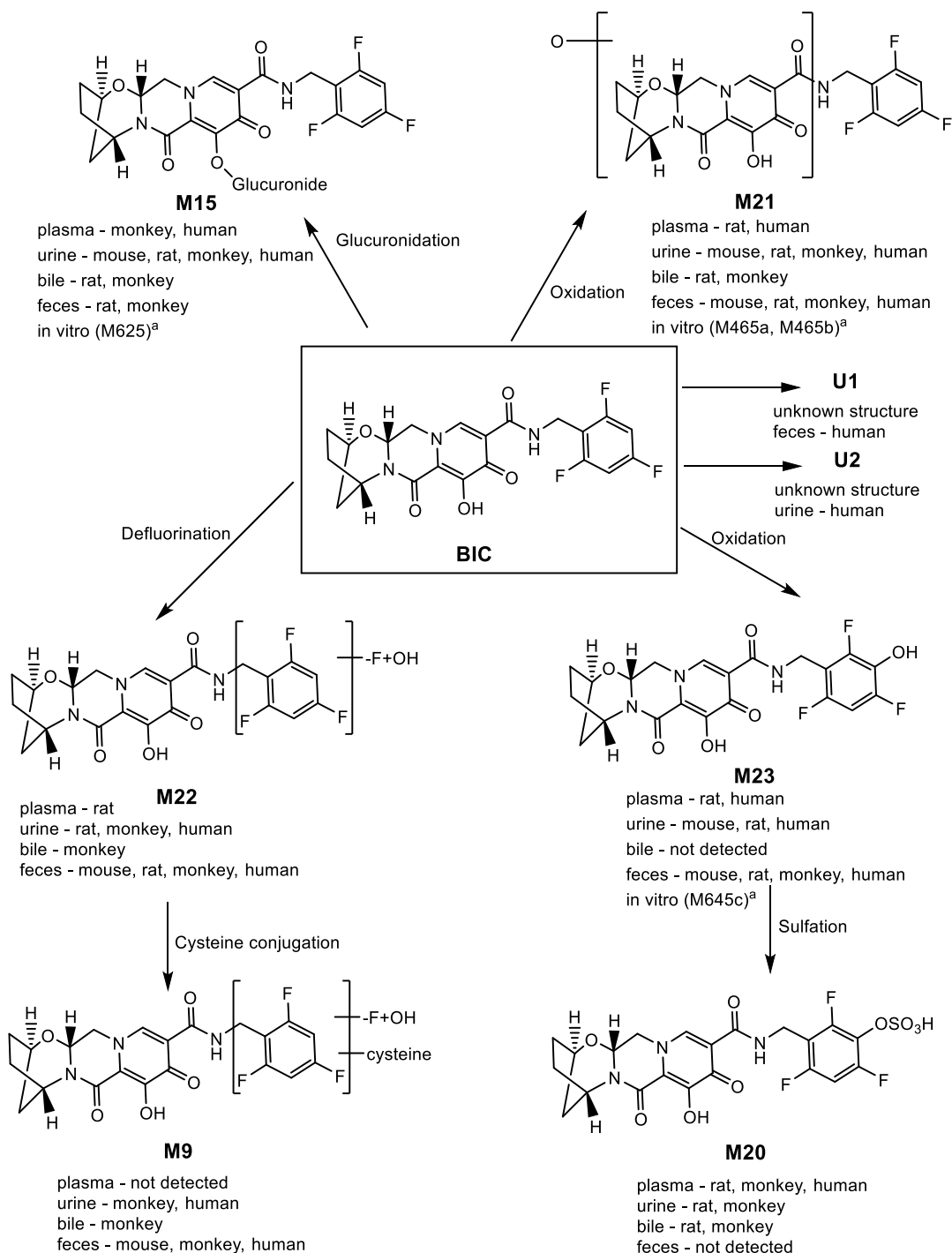


図1 BICの主な推定代謝経路（CTD 2.6.4 図15引用）

ヒト代謝物のうち排泄物中の放射能が投与量の1%を超えた代謝物、又は血漿中放射能のAUCが総放射能のAUCの1%を超えた代謝物の推定代謝経路を記載。

#### 4.3.2 *in vitro* 代謝（CTD 4.2.2.4.2、4.2.2.4.4、4.2.2.4.5）

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞にBICの<sup>14</sup>C標識体20 µmol/L（最終濃度）を添加し、37℃で4時間インキュベートしたとき、いずれの種においても主に未変化体が検出され、それぞれ91.5、78.7、52.4及び93.9%であった。主な代謝物としてM15、M305及びM465b<sup>11)</sup>が検出された。

<sup>11)</sup> *In vitro* 試験で確認されたM465bは、M465aと相互に位置異性体である。これらは高分解能質量分析により*in vivo* 試験で確認されたM21又はM25と一致したが、正確な帰属は不明である。

ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) 発現系に BIC の  $^3\text{H}$  標識体  $2\text{ }\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、 $37^\circ\text{C}$  で 45 分間インキュベートしたとき、BIC は CYP3A4 及び 3A5 により代謝された。

ヒト UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) 発現系に BIC  $5\text{ }\mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、 $37^\circ\text{C}$  で 60 分間インキュベートしたとき、BIC は主に UGT1A1 により代謝された。

#### 4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.6、4.2.2.4.7)

マウス (雄 4 例) に BIC の  $^{14}\text{C}$  標識体  $2\text{ mg/kg}$  を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの血漿中には主に未変化体 (血漿中放射能の 95.5%) が認められ、その他 M12 等が認められた。投与 24 時間後までの尿中には、投与放射能の 1%未満の未変化体、M15 及び M21 等が認められた。投与 48 時間後までの糞中には、主に未変化体が認められ (投与放射能の 64.4%)、その他 M9、M21/M22、M23 及び M28 が認められた。

胆管カニューレ挿入施行 (雄 3 例) 又は未施行 (雄 18 例<sup>12)</sup>) のラットに BIC の  $^{14}\text{C}$  標識体  $2\text{ mg/kg}$  を単回経口投与したときの血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物が検討された。胆管カニューレ未施行ラットでは、投与 168 時間後までの血漿中には主に未変化体 (血漿中放射能の 76.5%) が認められ、その他 M12、M20、M21/M22、M23、M26 等が認められた。投与 48 時間後までの尿中には微量の未変化体、M21、M23 等が認められた。投与 168 時間後までの糞中には、主に未変化体 (投与放射能の 23.9%) が認められ、その他 M7、M21/22、M23、M28 等が認められた。胆管カニューレ施行ラットでは、投与 168 時間後までの胆汁中には、主に M15 (投与放射能の 12.7%) が認められ、その他未変化体、M9、M10、M16、M18/M19 等が認められた。

胆管カニューレ挿入施行又は未施行のサル (各雄 3 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体  $1\text{ mg/kg}$  を単回経口投与したときの血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物が検討された。胆管カニューレ未施行サルでは、投与 72 時間後までの血漿中には主に未変化体 (血漿中放射能の 80.2%) が認められ、その他 M35、M38、M42 等が認められた。投与 48 時間後までの尿中には主に M42 (投与放射能の 6.15%)、M15 (投与放射能の 3.84%)、M35 (投与放射能の 3.40%) が認められ、その他 M20/M21/M22 等が認められ、未変化体は投与放射能の 0.5%未満であった。投与 96 時間後までの糞中には主に未変化体 (投与放射能の 10.7%)、M21/M22 (投与放射能の 9.05%)、M23/M42 (投与放射能の 10.5%) が認められた。胆管カニューレ施行サルでは、投与 48 時間後までの胆汁中には、主に M9 (投与放射能の 10.9%)、M20/M21/M22 (投与放射能の 8.09%)、M15 (投与放射能の 6.14%) が認められ、その他 M30、M32、M37/M38、M39、M42 等が認められ、未変化体は投与放射能の 0.5%未満であった。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 胆汁、尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.3.1、4.2.2.5.2、4.2.2.5.3)

マウス (雄 4 例) に BIC の  $^{14}\text{C}$  標識体  $2\text{ mg/kg}$  を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、投与放射能のそれぞれ 3.55%及び 98.5%であった。

<sup>12)</sup> 血漿中代謝物の検討に 15 例 (3 例/時点)、尿、糞及び胆汁中代謝物の検討に 3 例用いられた。

胆管カニューレ挿入施行ラット（雄 3 例）に BIC の  $^{14}\text{C}$  標識体 2 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの胆汁、尿及び糞中排泄率は、投与放射能のそれぞれ 34.1%、7.48%及び 42.4%であった。

胆管カニューレ挿入施行サル（雄 3 例）に BIC の  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの胆汁、尿及び糞中排泄率は、投与放射能のそれぞれ 39.7%、15.2%及び 20.3%であった。

以上の結果から、BIC は主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された、と事前評価依頼者は説明している。

#### 4.4.2 乳汁中排泄

BIC の乳汁中への排泄に係る試験成績は提出されていない。

事前評価依頼者は BIC の乳汁中排泄について、以下のように説明している。

妊娠ラットに BIC 2～300 mg/kg を妊娠 6 日から授乳開始 20 日後まで反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.5.3.1）において、授乳開始（出生）10 日後の仔ラットの血漿中から BIC が検出されたことから、BIC は乳汁中に排泄される可能性があると考ええる。

以上の知見に加え、本剤の有効成分である FTC 及び TAF の活性代謝物である TFV はヒト乳汁中へ移行することも踏まえ、本剤投与中は授乳を避けさせるよう注意喚起を設定する予定である、と事前評価依頼者は説明している。

#### 4.5 薬物動態学的相互作用

##### 4.5.1 薬物代謝酵素の阻害作用（CTD 4.2.2.6.7～4.2.2.6.8、4.2.2.6.10）

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質<sup>13)</sup> の代謝に対する BIC（0.4～100  $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用に関する検討の結果、BIC は検討された全ての CYP 分子種の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質<sup>14)</sup> の代謝に対する BIC（0.2～200  $\mu\text{mol/L}$ ）の時間依存的阻害作用に関する検討の結果、CYP3A の基質であるミダゾラムの代謝に対して時間依存的阻害作用を示した（ $K_i > 100 \mu\text{mol/L}$ ）。

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT1A1 の基質（ $\beta$ -estradiol）の代謝に対する BIC（0.01～300  $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用に関する検討の結果、BIC は UGT1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示した（ $\text{IC}_{50}$  値：176  $\mu\text{mol/L}$ ）。

以上の結果に加え、HIV-1 感染症患者に本剤の臨床用量投与時の定常状態における BIC の血漿中  $C_{\text{max}}$ （推定値）[6,146 ng/mL (13.7  $\mu\text{mol/L}$ )]（6.2.6.1 参照）等から、本剤の臨床用量投与時において BIC が代謝酵素に対する阻害作用を示す可能性は低いと考える、と事前評価依頼者は説明している。

##### 4.5.2 薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターの誘導作用（CTD 4.2.2.6.9）

ヒト肝細胞を用いて、各 CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4）、UGT1A1 及び P-gp に対する BIC（1～60  $\mu\text{mol/L}$ ）の誘導作用について、各代謝酵素及びトランスポーターの mRNA 発現量を指標として検討された結果、BIC は CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示した（ $\text{EC}_{50}$ ：102.8 及

<sup>13)</sup> CYP1A2：フェナセチン、2B6：Bupropion、2C8：パクリタキセル、2C9：トルブタミド、2C19：S-Mephenytoin、2D6：デキストロメトर्फアン、3A：ミダゾラム及びテストステロン

<sup>14)</sup> CYP1A2：Ethoxyresorufin、2B6：Bupropion、2C8：パクリタキセル、2C9：ジクロフェナク、2C19：S-Mephenytoin、2D6：デキストロメトर्फアン、3A：ミダゾラム及びテストステロン

び 19.1  $\mu\text{mol/L}$ ）。また、検討された最高濃度（60  $\mu\text{mol/L}$ ）において P-gp の mRNA 発現量の上昇（BIC 非添加時の 5.76 倍）が認められた。

ヒト肝細胞を用いて、各 CYP 分子種（CYP1A2、2B6 及び 3A）に対する BIC（1～60  $\mu\text{mol/L}$ ）の誘導作用について、各 CYP 分子種の基質<sup>15)</sup> の代謝に対する酵素活性を指標として検討された結果、CYP3A の酵素活性の上昇（1.19～2.57 倍）が認められた。

以上の *in vitro* 試験の結果から、BIC は CYP2B6、CYP3A4 及び P-gp を誘導する可能性が示唆された。しかしながら、HIV-1 感染症患者に本剤の臨床用量投与時の定常状態における BIC の血漿中  $C_{\text{max}}$ （推定値）[6,146 ng/mL (13.7  $\mu\text{mol/L}$ )]（6.2.6.1 参照）等から、本剤の臨床用量投与時において BIC が CYP2B6 に対する誘導作用を示す可能性は低いと考える、と事前評価依頼者は説明している。

#### 4.5.3 薬物トランスポーターの基質性（CTD 4.2.2.6.3、4.2.2.6.4）

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞を用いて BIC の輸送が検討された。その結果、BIC の efflux 比はそれぞれ 7.5 及び 6.5 であった。一方、P-gp 阻害剤（cyclosporin A：最終濃度 10  $\mu\text{mol/L}$ ）及び BCRP 阻害剤（Kol34：最終濃度 10  $\mu\text{mol/L}$ ）存在下では BIC の efflux 比はそれぞれ 2.4 及び 2.0 に低下した。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞を用いて BIC（最終濃度 1  $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、BIC の細胞内への取込みに対する活性は、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞と非発現細胞とで明確な差異は認められなかった。

以上の結果から、BIC は P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された、と事前評価依頼者は説明している。

#### 4.5.4 薬物トランスポーター阻害作用（CTD 4.2.2.6.1、4.2.2.6.2、4.2.2.6.5、4.2.2.6.11）

ヒト P-gp、BCRP 又は OCT2 を発現させた MDCK II 細胞、ヒト OAT1、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 又は MATE1 を発現させた CHO 細胞、ヒト OAT3 を発現させた Flp-In 293 細胞、並びにヒト BSEP を発現させた sf9 細胞から調整した膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質<sup>16)</sup> の輸送に対する BIC<sup>17)</sup> の阻害作用が検討され、BIC は、OAT3、OCT2 及び MATE1 の基質の輸送に対して阻害作用を示し（ $\text{IC}_{50}$  値：55、0.42 及び 8.0  $\mu\text{mol/L}$ ）、P-gp、BCRP、OCT1 及び BSEP の基質の輸送が検討された最高濃度（80 又は 100  $\mu\text{mol/L}$ ）においてそれぞれ 20、6、13 及び 46%阻害した。

以上の *in vitro* 試験の結果から、BIC は OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、P-gp、BCRP 及び BSEP における基質の輸送を阻害する可能性が示唆された。この結果を踏まえ、米国規制当局における臨床薬物相互作用試験の実施に係るドラフトガイダンス（Guidance for Industry: Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. DRAFT GUIDANCE, 2012）に基づき、BIC の各種トランスポーターに対する阻害作用を検討する臨床薬物相互作用試験の要否を検討した結果、OAT3、OCT1 及び MATE1 に対する臨床薬物相互作用試験は不要と判断した、さらに「『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）』の公表について」（平成 26 年 7 月 8 日

<sup>15)</sup> CYP1A2：フェナセチン、2B6：Bupropion、3A：ミダゾラム

<sup>16)</sup> P-gp：Calcein AM、BCRP：Pheophorbide A、OATP1B1 及び 1B3：Fluo 3、OCT1、OCT2 及び MATE1：Tetraethylammonium chloride の  $^{14}\text{C}$  標識体、OAT1：*p*-Aminohippuric acid の  $^3\text{H}$  標識体、OAT3：Estrone-3-sulfate の  $^3\text{H}$  標識体、BSEP：Taurocholate の  $^3\text{H}$  標識体

<sup>17)</sup> BIC の検討濃度（最終濃度）は以下のとおり。

P-gp 及び BCRP：0.33～80  $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B1 及び 1B3：0.109～80  $\mu\text{mol/L}$ 、OCT2 及び MATE1：0.014～10  $\mu\text{mol/L}$ 、OAT1、OAT3、OCT1 及び BSEP：0.14～100  $\mu\text{mol/L}$

付け事務連絡)に基づいた検討を行ったが、米国の臨床薬物相互作用の実施に係るドラフトガイダンスと同様の結果が得られた、と事前評価依頼者は説明している。

#### 4.R 機構における事前評価の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討より、非臨床 PK の観点から、現時点で特段の問題はないと判断した。

##### 4.R.1 胎盤通過性

機構は、BIC の胎盤通過性について検討しなかった理由について、事前評価依頼者に説明を求めた。事前評価依頼者は、以下のように説明した。

生殖発生毒性試験において BIC の生殖発生に対する影響は認められていないことから (5.5 参照)、BIC の胎盤通過性について検討する非臨床試験は実施しなかった。

なお、本剤の有効成分である TAF の活性代謝物である TFV は非臨床試験において胎盤通過性が確認されており、妊婦に対する本剤の投与については添付文書で注意喚起する予定である。また、妊娠第 2 期及び第 3 期の HIV-1 感染症患者を対象として、本剤投与時の各成分の PK (胎盤通過性含む)、有効性及び安全性を評価する海外臨床試験を計画中である。

機構は、事前評価依頼者の説明を了解した。ただし、計画中の臨床試験等において BIC の胎盤通過性が確認された場合は、医療現場に速やかに情報提供すべきと考える。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

BIC の毒性試験として、単回投与毒性試験、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、局所刺激性試験及びその他の試験 (皮膚感作性試験、光毒性試験及び不純物に関する試験) の成績が提出された。なお、FTC 及び TAF についてはエムトリバカプセル 200 mg、ゲンボイヤ配合錠の承認審査時に機構において評価済である [エムトリバカプセル 200 mg 審査報告書 (平成 17 年 2 月 8 日付け)、ゲンボイヤ配合錠審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け)]。また、BIC、FTC 及び TAF が併用投与された毒性試験成績は提出されていない。

##### 5.1 単回投与毒性試験

BIC について、マウス、ラット及びサルを用いた単回投与試験<sup>18)</sup>において、急性毒性が評価された (表 15)。その結果、死亡及び急性毒性は認められず、概略の致死量は、マウスは 1,500 mg/kg 超、ラット及びサルは 1,000 mg/kg 超と判断された。マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.5) の初回投与時に、死亡及び急性毒性は認められず、概略の致死量は 1,000 mg/kg 超と判断された。

以上の結果、並びに FTC 及び TAF の投与時にも急性毒性が認められていないことから、BIC、FTC 及び TAF を併用投与した場合に新たな急性毒性が生じる可能性は低いと判断した、と事前評価依頼者は説明している。

<sup>18)</sup> BIC の非臨床 PK を検討することを主目的とした試験

表 15 BIC の単回投与毒性試験成績の概略

| 試験系                                       | 投与経路 | BIC 用量 (mg/kg)         | 主な所見 | 概略の致死量 (mg/kg) | 添付資料 CTD   |
|-------------------------------------------|------|------------------------|------|----------------|------------|
| 雌雄マウス (Wild-Type rasH2 Tg <sup>a)</sup> ) | 経口   | 30、100、300、1,000、1,500 | なし   | >1,500         | 4.2.2.2.12 |
| 雄ラット (Wister)                             | 経口   | 10、30、100、300、1,000    | なし   | >1,000         | 4.2.2.2.6  |
| 雄カニクイザル                                   | 経口   | 30、100、1,000           | なし   | >1,000         | 4.2.2.2.9  |

a) 001178-W (Wild-Type) CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic

## 5.2 反復投与毒性試験

BIC について、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 16)。その結果、BIC のマウス (4 週間)、ラット (26 週間) 及びサル (39 週間) における無毒性量は、それぞれ 1,000、300 及び 200 mg/kg/日と判断された。このときの BIC の AUC<sub>0-24h</sub> は、マウス 2,330 µg・h/mL、ラット雄 1,830µg・h/mL 及び雌 4,680 µg・h/mL 及びサル 709 µg・h/mL であり、本剤の臨床用量投与時の BIC の AUC<sub>tau</sub> (102 µg・h/mL、6.2.6.1 参照) と比較して、マウスで約 23 倍、ラット雄で約 18 倍及び雌で約 46 倍及びサルで約 7 倍であった。主な毒性所見として、サルで血中肝逸脱酵素活性の上昇、胆管過形成、肝細胞腫大、好中球浸潤等が認められた。

FTC の主な全身毒性はラット及びサルにおける赤血球数減少、TAF の主な全身毒性はラットにおける腎臓及び骨の障害、イヌにおける腎臓、骨及び心血管系 (QT 延長) の障害等であった。BIC、FTC 及び TAF を併用投与したときの全身毒性について、各有効成分の全身毒性所見は重複しておらず、併用により個々の毒性が増強する可能性は低いこと、及び臨床用量における併用投与により各有効成分の曝露量に影響を与える可能性は低いことから、BIC、FTC 及び TAF を併用投与する反復毒性試験の実施意義は低いと判断した、と事前評価依頼者は説明している。

表 16 BIC の反復投与毒性試験成績の概略

| 試験系                                       | 投与経路 | 投与期間                  | BIC 用量 (mg/kg)                 | 主な所見                                                                                                                   | 無毒性量 (mg/kg/日) | 添付資料 CTD  |
|-------------------------------------------|------|-----------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|
| 雌雄マウス (Wild-Type rasH2 Tg <sup>a)</sup> ) | 経口   | 4 週 (1 回/日)           | 0 <sup>b)</sup> 、30、100、1,000  | なし                                                                                                                     | 1,000          | 4.2.3.2.5 |
| 雌雄ラット (Wister)                            | 経口   | 2 週 (1 回/日)           | 0 <sup>b)</sup> 、10、30、100、300 | なし                                                                                                                     | 300            | 4.2.3.2.1 |
| 雌雄ラット (Wister)                            | 経口   | 26 週 (1 回/日) + 休薬 4 週 | 0 <sup>b)</sup> 、5、30、300      | なし                                                                                                                     | 300            | 4.2.3.2.3 |
| 雌雄カニクイザル                                  | 経口   | 2 週 (1 回/日)           | 0 <sup>b)</sup> 、30、100、1,000  | 1,000 : CYP1A 活性の低値 (雄)                                                                                                | 1,000          | 4.2.3.2.2 |
| 雌雄カニクイザル                                  | 経口   | 39 週 (1 回/日) + 休薬 4 週 | 0 <sup>b)</sup> 、30、200、1,000  | 1,000 : ALT 活性高値、胆管過形成、肝細胞腫大 (雌雄)、肝臓退色・表面粗造、肝細胞再生性過形成、肝好中球浸潤 (雄)<br>回復群<br>1,000 : 胆管過形成 (雌雄)、肝細胞腫大、肝リンパ球浸潤 (雄) 回復傾向あり | 200            | 4.2.3.2.4 |

a) 001178-W (Wild-Type) CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic

b) 溶媒 : 0.5% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.1% (w/w) ポリソルベート 20 含有逆浸透水

## 5.3 遺伝毒性試験

BIC について、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) 及びヒト初代培養リンパ球を用いる染色体異常試験 (染色体異常試験)、*in vivo* 試験としてラットを用いる骨髓小核試験 (げっ歯類小核試験) が実施された (表 17)。げっ歯類小核試験における最高投与量 (300 mg/kg/日) での



ラットの BIC の  $AUC_{0-24h}$  (投与 14 日目) は  $2,970 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、本剤の臨床用量投与時の BIC の  $AUC_{\text{tau}}$  ( $102 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、6.2.6.1 参照) と比較して約 29 倍であった。

以上の結果、並びに FTC 及び TAF も遺伝毒性を有さないことから、BIC、FTC 及び TAF を併用投与した場合に遺伝毒性が発現する可能性は低いと判断した、と事前評価依頼者は説明している。

表 17 BIC の遺伝毒性試験成績の概略

| 試験の種類    |                  | 試験系                                      | 代謝活性化<br>(処置)  | BIC 濃度又は用量                                                 | 試験<br>成績 | 添付資料<br>CTD |
|----------|------------------|------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------|----------|-------------|
| in vitro | Ames 試験          | ネズミチフス菌：<br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 | S9- / +        | $0^a$ 、5、16、50、160、500、1,600、<br>5,000 $\mu\text{g/plate}$ | 陰性       | 4.2.3.3.1.1 |
|          |                  | 大腸菌：WP2uvrA                              | S9- / +        |                                                            |          |             |
|          | ほ乳類細胞染色体異<br>常試験 | ヒト初代培養リン<br>パ球                           | S9-<br>(3 時間)  | $0^a$ 、84、172、245 $\mu\text{g/mL}$                         | 陰性       | 4.2.3.3.1.2 |
|          |                  |                                          | S9-<br>(24 時間) | $0^a$ 、9.89、20.2、28.8 $\mu\text{g/mL}$                     |          |             |
|          |                  |                                          | S9+<br>(3 時間)  | $0^a$ 、120、172、245 $\mu\text{g/mL}$                        |          |             |
| in vivo  | げっ歯類小核試験         | 雌雄ラット (Wister)<br>骨髄                     | /              |                                                            | 陰性       | 4.2.3.3.2.1 |
|          |                  |                                          |                |                                                            |          |             |

a) 溶媒：DMSO

b) 溶媒：0.5% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.1% (w/w) ポリソルベート 20 含有逆浸透水

## 5.4 がん原性試験

BIC について、rasH2 トランスジェニック (rasH2 Tg) マウス (26 週間) 及びラット (2 年間) を用いたがん原性試験が実施され、がん原性は認められなかった (表 18)。

マウスに対する非発がん量 (雄 100 mg/kg/日、雌 300 mg/kg/日) での BIC の  $AUC_{0-24h}$  (投与 26 週目) は、雄  $1,560 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌  $2,340 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、本剤の臨床用量投与時の BIC の  $AUC_{\text{tau}}$  ( $102 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) と比較して、雄で約 15 倍、で約 23 倍であった。ラットに対する非発がん量 (300 mg/kg/日) での BIC の  $AUC_{0-24h}$  (投与 52 週目) は、雄  $2,170 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌  $4,200 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、本剤の臨床用量投与時の BIC の  $AUC_{\text{tau}}$  ( $102 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) と比較して、雄で約 21 倍、雌で約 41 倍であった。

以上の結果、並びに FTC 及び TAF もがん原性を有さないことから、BIC、FTC 及び TAF を併用投与するがん原性試験の実施意義は低いと判断した、と事前評価依頼者は説明している。

表 18 BIC のがん原性試験成績の概略

| 試験系                     | 投与<br>経路 | 投与<br>期間        | 主な病変                   | 性  | BIC 用量 (mg/kg/日) |                 |                  |                    | 非発がん量<br>(mg/kg/日) | 添付資料<br>CTD |
|-------------------------|----------|-----------------|------------------------|----|------------------|-----------------|------------------|--------------------|--------------------|-------------|
|                         |          |                 |                        |    | $0^a$            | 5 (雄)<br>10 (雌) | 15 (雄)<br>30 (雌) | 100 (雄)<br>300 (雌) |                    |             |
|                         |          |                 |                        | 匹  | 雌雄<br>各 25       | 雌雄<br>各 25      | 雌雄<br>各 25       | 雌雄<br>各 25         |                    |             |
| 雌雄<br>マウス<br>(rasH2 Tg) | 経口       | 26 週<br>(1 日/回) | 腫瘍性病変                  |    |                  |                 |                  |                    | 100 (雄)<br>300 (雌) | 4.2.3.4.2.1 |
|                         |          |                 | 血管腫／血管肉腫 <sup>b)</sup> | 雄  | 1                | 2               | 4                | 3                  |                    |             |
|                         |          |                 |                        | 雌  | 1                | 3               | 7                | 2                  |                    |             |
|                         |          |                 | 胸腺腫／悪性胸腺腫              | 雄  | 0                | 0               | 0                | 0                  |                    |             |
|                         |          |                 |                        | 雌  | 4                | 2               | 1                | 6                  |                    |             |
|                         |          |                 | 非腫瘍性病変                 |    |                  |                 |                  |                    |                    |             |
|                         |          |                 |                        | 雌雄 | 毒性所見なし           |                 |                  |                    |                    |             |

| 雌雄<br>ラット<br>(Wister) | 経口 | 104 週<br>(1 日/回) | 主な病変 | 性  | BIC 用量 (mg/kg/日) |                 |            |            |            | 300 | 4.2.3.4.1.1 |
|-----------------------|----|------------------|------|----|------------------|-----------------|------------|------------|------------|-----|-------------|
|                       |    |                  |      |    | 0 <sup>c)</sup>  | 0 <sup>a)</sup> | 2          | 10         | 300        |     |             |
|                       |    |                  |      | 匹  | 雌雄<br>各 55       | 雌雄<br>各 55      | 雌雄<br>各 55 | 雌雄<br>各 55 | 雌雄<br>各 55 |     |             |
| 腫瘍性病変                 |    |                  |      |    |                  |                 |            |            |            |     |             |
| 前立腺                   |    |                  | 雄    | 0  | 0                | 0               | 1          | 2          |            |     |             |
| 腺癌                    |    |                  | 雌    | —  | —                | —               | —          | —          |            |     |             |
| 皮膚／皮下組織               |    |                  | 雄    | 1  | 0                | 3               | 0          | 1          |            |     |             |
| 基底細胞腫                 |    |                  | 雌    | 0  | 0                | 0               | 0          | 0          |            |     |             |
| 皮膚／皮下組織               |    |                  | 雄    | 0  | 0                | 1               | 2          | 1          |            |     |             |
| 血管腫                   |    |                  | 雌    | 0  | 0                | 0               | 0          | 0          |            |     |             |
| 皮膚／皮下組織               |    |                  | 雄    | 0  | 0                | 0               | 2          | 0          |            |     |             |
| 未分化腺癌                 |    |                  | 雌    | 1  | 0                | 0               | 0          | 0          |            |     |             |
| 皮膚／皮下組織               |    |                  | 雄    | 1  | 0                | 0               | 0          | 2          |            |     |             |
| 悪性シュワン細胞腫             |    |                  | 雌    | 0  | 0                | 0               | 0          | 0          |            |     |             |
| 副腎皮質                  |    |                  | 雄    | 4  | 0                | 2               | 4          | 3          |            |     |             |
| 腺腫／腺癌                 |    |                  | 雌    | 2  | 2                | 1               | 3          | 5          |            |     |             |
| 脳                     |    |                  | 雄    | 1  | 0                | 2               | 0          | 0          |            |     |             |
| グリオーマ／オリゴ             |    |                  | 雌    | 0  | 0                | 2               | 0          | 0          |            |     |             |
| デンドログリオーマ             |    |                  | 雄    | —  | —                | —               | —          | —          |            |     |             |
| 子宮頸部／子宮／膣             |    |                  | 雌    | 0  | 0                | 1               | 1          | 2          |            |     |             |
| 悪性シュワン細胞腫             |    |                  | 雌    | 0  | 0                | 1               | 1          | 2          |            |     |             |
| 非腫瘍性病変                |    |                  |      |    |                  |                 |            |            |            |     |             |
|                       |    |                  |      | 雌雄 | 毒性所見なし           |                 |            |            |            |     |             |

—：未検討

a) 溶媒：0.5% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.1% (w/w) ポリソルベート 20 含有逆浸透水

b) 発生部位：心臓、腎臓、包皮腺及び脾臓（雄）、脾臓、膀胱、子宮及び膣（雌）

c) 逆浸透水

## 5.5 生殖発生毒性試験

BIC について、雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、生殖発生毒性は認められなかった（表 19）。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚死亡が認められたが、母動物の一般毒性に起因した二次的変化と判断された。

受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量（ラット 300 mg/kg）での BIC の AUC<sub>0-24h</sub> は、2,970 µg・h/mL（CTD 4.2.3.3.2.1）であり、本剤の臨床用量投与時の BIC の AUC<sub>tau</sub>（102 µg・h/mL）と比較して約 29 倍であった。胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット及びウサギ 300 mg/kg）での BIC の AUC<sub>0-24h</sub> は、ラット 3,650 µg・h/mL（CTD 4.2.3.5.2.1）、ウサギ 60.3 µg・h/mL（CTD 4.2.3.5.2.5）であり、本剤の臨床用量投与時の BIC の AUC<sub>tau</sub>（102 µg・h/mL）と比較して、ラットで約 36 倍、ウサギで 0.59 倍であった。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する無毒性量（300 mg/kg）における授乳 10 日目の BIC の AUC<sub>0-24h</sub> は母動物 3,100 µg・h/mL であり、本剤の臨床用量投与時の BIC の AUC<sub>tau</sub>（102 µg・h/mL）と比較して約 30 倍であった。

以上の結果、並びに FTC 及び TAF の生殖発生毒性試験成績から、BIC、FTC 及び TAF を併用投与した場合に、各有効成分の生殖発生毒性所見が重複しないことから、併用により個々の毒性が増強する可能性は低く、BIC、FTC 及び TAF を併用投与する生殖発生毒性試験の実施意義は低いと判断した、と事前評価依頼者は説明している。

表 19 BIC の生殖発生毒性試験成績の概略

| 試験の種類               | 試験系        | 投与経路 | 投与期間                                                 | 用量<br>(mg/kg/日)                | 主な所見                                                                                  | 無毒性量<br>(mg/kg/日)                                      | 添付資料<br>CTD |
|---------------------|------------|------|------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| 受胎能及び着床までの初期胚発生     | 雌雄ラット (SD) | 経口   | 雄：交配 28 日前～交配期間 (1 回/日)<br>雌：交配 14 日前～妊娠 7 日 (1 回/日) | 0 <sup>a)</sup> 、5、30、300      | なし                                                                                    | 親動物 (一般毒性) : 300<br>(生殖能) : 300<br>初期胚発生 : 300         | 4.2.3.5.1.1 |
| 胚・胎児発生              | 雌ラット (SD)  | 経口   | 妊娠 7～17 日 (1 回/日)<br>帝王切開：妊娠 21 日                    | 0 <sup>a)</sup> 、5、30、300      | なし                                                                                    | 母動物 (一般毒性) : 300<br>胚・胎児発生 : 300                       | 4.2.3.5.2.3 |
|                     | 雌ウサギ (NZW) | 経口   | 妊娠 7～19 日 (1 回/日)<br>帝王切開：妊娠 29 日                    | 0 <sup>b)</sup> 、100、300、1,000 | 親動物 :<br>1,000: 糞便量減少、明褐色・黄色便、削瘦、冷感、流産、体重・摂餌量低値<br>胎児 :<br>1,000: 体重低値、胚吸収数・着床後胚死亡率高値 | 母動物 (一般毒性) : 300<br>胚・胎児発生 : 300                       | 4.2.3.5.2.4 |
| 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能 | 雌ラット (SD)  | 経口   | 母動物：妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)                          | 0 <sup>a)</sup> 、2、10、300      | なし                                                                                    | 母動物 (一般毒性) : 300<br>F1 出生児の発生 : 300<br>F2 出生児の発生 : 300 | 4.2.3.5.3.1 |

a) 溶媒：0.5% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.1% (w/w) ポリソルベート 20 含有逆浸透水

b) 溶媒：0.5% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.5% (w/w) ポリソルベート 20 含有逆浸透水

## 5.6 局所刺激性試験

BIC について、眼刺激性試験としてウシ摘出角膜を用いた混濁度及び透過性 (BCOP) 試験が実施され、中等度の刺激性物質と判断された。また、*in vitro* モデルを用いた BIC の皮膚腐食性及び刺激性試験が実施され、腐食性は陰性であったが、20%溶液で中等度の刺激性が認められた (表 20)。

表 20 BIC の局所刺激性試験成績の概略

| 試験の種類 | 試験系                    | 試験方法                                | 主な所見                                      | 添付資料<br>CTD |
|-------|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|-------------|
| BCOP  | 摘出ウシ角膜                 | 20%懸濁液を滴下し、90 分後に透過性を、4 時間後に不透明度を評価 | 刺激性スコア 27.58<br>中等度の刺激性と判断                | 4.2.3.6.5   |
| 皮膚腐食性 | EpiDerm™               | 25 mg を塗布し、3 及び 60 分後に細胞の生存性を評価     | 細胞生存率：76% (3 分後)、94% (60 分後)<br>非刺激性物質と判断 | 4.2.3.6.3   |
| 皮膚刺激性 | EpiDerm™ SIT (EPI-200) | 25 mg を塗布し、60 分後に細胞の生存性を評価          | 細胞生存率：91.6%<br>非刺激性物質と判断                  | 4.2.3.6.4   |

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 皮膚感作性試験

BIC について、マウスを用いた局所リンパ節試験 (LLNA) が実施され、皮膚感作性は認められなかった (表 21)。

表 21 BIC の皮膚感作性試験成績の概略

| 試験の種類 | 試験系           | 試験方法                                                                                 | 主な所見 | 添付資料<br>CTD |
|-------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------|
| LLNA  | 雌マウス (CBA/Ca) | 両耳介背部に 10%、25%及び 50%溶液、陽性対照 (25% v/v ヘキシルシンナムアルデヒド) 並びに溶媒対照 (プロピレングリコール) を QD 3 日間塗布 | なし   | 4.2.3.7.1.1 |

### 5.7.2 光毒性試験

BIC について、マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験、並びに有色ラットを用いた眼及び皮膚に対する反復経口投与光毒性試験が実施された。その結果、マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試

験で陽性、有色ラットを用いた眼及び皮膚に対する光毒性試験で陰性となり、BIC の光毒性に対する安全性上の懸念は低いと判断された（表 22）。

表 22 BIC の光毒性試験成績の概略

| 試験の種類 | 試験系                        | 試験方法                                                                                                                                                     | 主な所見                                                                            | 添付資料<br>CTD |
|-------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 光毒性試験 | マウス線維芽細胞<br>(BALB/c 3T3)   | 0 <sup>a)</sup> 、0.178、0.316、0.562、1.00、1.78、<br>3.16、5.62、10 µg/mL<br>UV-A 5 J/cm <sup>2</sup> 、UV-B 20 mJ/cm <sup>2</sup> 照射                           | 光毒性あり<br>(光毒性係数 検討 1: 1.853 超、検討 2: 1.916 超、<br>平均光作用: 検討 1: 0.124、検討 2: 0.184) | 4.2.3.6.1   |
|       | 雌<br>有色ラット<br>(Long-Evans) | 0 <sup>b)</sup> 、2、10、300 mg/kg を QD 3 日間<br>経口投与し、投与後直ちに、UV-A<br>(10.05~10.78 J/cm <sup>2</sup> ) と UV-B (141<br>~152 mJ/cm <sup>2</sup> ) を 41~44 分間照射 | 光毒性なし                                                                           | 4.2.3.6.2   |

a) 溶媒: 1% DMSO、Ca<sup>2+</sup>及び Mg<sup>2+</sup>を含有する Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS/DMSO)

b) 溶媒: 0.5% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.1% (w/w) ポリソルベート 20 含有逆浸透水

### 5.7.3 不純物の毒性評価

BIC 製造工程の出発物質由来の不純物 GS-001\*、GS-002\* 及び GS-003\* について、Ames 試験が実施され、全て陰性であった（表 23）。また、BIC の潜在的工程内不純物の安全性を評価する目的で、BIC に工程内不純物を添加した GS-004\* について、ラットを用いた 4 週間経口反復投与毒性試験が実施され、毒性所見は認められなかった（表 24）。

表 23 不純物の Ames 試験成績の概略

| 被験物質               | 試験系                                                     | 代謝<br>活性化 | 濃度<br>(µg/plate)                                    | 試験<br>成績 | 添付資料<br>CTD |
|--------------------|---------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------|----------|-------------|
| GS-001*            | ネズミチフス菌:<br>TA98、TA100、TA1535、TA1537<br>大腸菌: WP2uvrA    | S9- / +   | 0 <sup>a)</sup> 、5.00、16.0、50.0、160、500、1,600、5,000 | 陰性       | 4.2.3.7.6.1 |
| GS-002*<br>GS-003* | ネズミチフス菌:<br>TA98、TA100、TA1535、TA1537<br>大腸菌:<br>WP2uvrA | S9- / +   | 0 <sup>a)</sup> 、5.00、16.0、50.0、160、500、1,600、5,000 | 陰性       | 4.2.3.7.6.3 |

a) 溶媒: DMSO

表 24 BIC の潜在的工程内不純物 (GS-004\*) の反復投与毒性試験成績の概略

| 試験系              | 投与<br>経路 | 投与期間            | 用量<br>(mg/kg/日)                                 | 主な所見 | 無毒性量<br>(mg/kg/日) | 添付資料<br>CTD |
|------------------|----------|-----------------|-------------------------------------------------|------|-------------------|-------------|
| 雌ラット<br>(Wister) | 経口       | 28 日<br>(1 回/日) | 0 <sup>a)</sup><br>GS-004*: 100、300<br>BIC: 300 | なし   | 300               | 4.2.3.7.6.2 |

a) 溶媒: 0.5% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.1% (w/w) ポリソルベート 20 及び逆浸透水

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討より、本剤の臨床使用に際し、毒性学的観点から特段の問題はないと判断した。

### 5.R.1 BIC の肝毒性について

機構は、BIC 反復投与時のサルで認められた胆管の増殖性病変のヒトへの外挿性について説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下の点から、サルにおける胆管の毒性所見のヒトへの外挿性は乏しいと考える、と説明した。

- BIC 1,000 mg/kg/日の 39 週間反復投与時に認められた胆管過形成について、休薬後に回復傾向を示したことから、胆管病変が腫瘍に移行する可能性は低いと考えること。
- 胆管過形成が認められた 1,000 mg/kg/日群の BIC の曝露量 ( $AUC_{0-24h}$  709  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) と本剤の臨床用量投与時のヒトでの BIC の曝露量 ( $AUC_{\text{tau}}$  102  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , 6.2.6.1 参照) とを比較した場合に、一定の安全域を有すること。
- 本剤が投与された第Ⅲ相試験 (GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験、GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験) において、肝障害に関連する臨床検査に、臨床的に意義のある変化が認められていないこと。

機構は、げっ歯類を用いたがん原性試験の肝臓で BIC 投与に関連する腫瘍性病変が認められなかったことも踏まえ、事前評価依頼者の説明を了承した。

### 5.R.2 BIC、FTC 及び TAF の併用投与時の毒性学的評価について

機構は、BIC、FTC 及び TAF 併用投与時の毒性試験成績が提出されていないことから、併用投与した場合の毒性発現への影響、及びヒトに併用投与又は本剤投与した場合における非臨床安全性試験成績から予測されない有害事象の発現状況について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下の点から、ヒトで BIC、FTC 及び TAF を併用投与時の安全性上の懸念は低いと考える、と説明した。

- BIC、FTC 又は TAF が単独投与された非臨床安全性試験成績において、個々の有効成分による毒性所見が重複することはなかったことから、併用投与時に新たな毒性所見が生じる可能性は低いと考えること。
- 非臨床安全性試験における各有効成分の無毒性量投与時の曝露量は、臨床用量が投与されたヒトでの曝露量と比較して、十分な安全域が得られていること。
- BIC と FTC/TAF 配合剤との併用投与時の PK を検討した臨床試験 (GS-US-141-1218 試験) の成績より、いずれの有効成分の PK も併用投与による顕著な影響は認められなかったこと (6.2.1.2 参照)。
- BIC、FTC 及び TAF が併用投与又は本剤投与された臨床試験において、各有効成分が単独で投与された非臨床安全性試験で認められた所見から予測されない有害事象の発現は認められていないこと。

機構は、事前評価依頼者の説明を了承した。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験として、相対的 BA 試験及び食事の影響に関する試験の成績が提出された。

BIC/FTC/TAF 配合剤の臨床開発においては、製剤 1~3<sup>19)</sup> が使用された。なお、海外第Ⅲ相試験 (GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験、GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験) の試験期間中に使用製剤が製剤 2 から製剤 3 に変更され、製剤 3 が市販予定製剤 (本剤) とされた。

<sup>19)</sup> 各製剤が使用された主な臨床試験は、以下のとおり。

製剤 1 : GS-US-141-1233 試験、製剤 2 : GS-US-141-1233 試験、製剤 3 : GS-US-141-1489 試験、GS-US-141-1490 試験、GS-US-380-1844 試験、GS-US-380-1878 試験

- ・ 製剤 1 : BIC 75 mg、FTC 200 mg 及び TAF 25 mg を含むフィルムコーティング錠
- ・ 製剤 2 : BIC 50 mg、FTC 200 mg 及び TAF 25 mg を含むフィルムコーティング錠
- ・ 製剤 3 : 製剤 2 の滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム及び結晶セルロース）の量を変更<sup>20)</sup> したフィルムコーティング錠

ヒト血漿中の BIC、FTC、TAF、TFV 及び FTC 並びにヒト尿中の BIC の濃度測定には液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法〔定量下限は、BIC : 1 又は 20 ng/mL（血漿中）、1 ng/mL（尿中）、FTC : 5 ng/mL、TAF : 1 ng/mL、TFV : 0.3 ng/mL〕、ヒト血漿、尿及び糞中の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。

#### 6.1.1 相対的 BA 及び食事の影響に関する試験（参考 CTD 5.3.1.2.1 : GS-US-141-1233 試験<20■年■月～20■年■月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：各コホート 28 例）を対象に、以下の 2 つのコホートから構成される試験が実施された。

- ・ BIC 75 mg 錠と FTC/TAF (200/25 mg) 配合剤との併用を空腹時、又は製剤 1 (BIC/FTC/TAF 75/200/25 mg) を空腹時若しくは高脂肪食（約 800 kcal、脂肪約 50%）摂取後に、それぞれ単回経口投与したときの PK を検討する 3 処置 3 期クロスオーバー
- ・ BIC 75 mg 錠と FTC/TAF (200/25 mg) 配合剤との併用を空腹時、又は製剤 2 (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg) を空腹時、中脂肪食（約 600 kcal、脂肪約 27%）若しくは高脂肪食（約 800 kcal、脂肪約 50%）摂取後に、それぞれ単回経口投与したときの PK を検討する 4 処置 4 期クロスオーバー

本試験のうち、BIC 75 mg 錠と FTC/TAF 配合剤との併用投与時に対する製剤 1 又は製剤 2 投与時（空腹時）の BIC、FTC 及び TAF の血漿中 PK パラメータを比較した結果は表 25 のとおりであった。

表 25 BIC と FTC/TAF 配合剤との併用投与時に対する製剤 1 又は製剤 2 投与時の PK パラメータの最小二乗幾何平均の比

| 測定対象                                                                    | 例数 | 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] |                    |                     |
|-------------------------------------------------------------------------|----|----------------------|--------------------|---------------------|
|                                                                         |    | C <sub>max</sub>     | AUC <sub>inf</sub> | AUC <sub>last</sub> |
| 製剤 1 (BIC/FTC/TAF 75/200/25 mg) / BIC (75 mg) + FTC/TAF (200/25 mg)、空腹時 |    |                      |                    |                     |
| BIC                                                                     | 28 | 1.31 [1.20, 1.42]    | 1.27 [1.18, 1.36]  | 1.27 [1.18, 1.36]   |
| FTC                                                                     | 28 | 1.05 [0.98, 1.13]    | 1.02 [0.99, 1.04]  | 1.02 [1.00, 1.04]   |
| TAF                                                                     | 28 | 0.95 [0.80, 1.14]    | 0.92 [0.82, 1.02]  | 0.92 [0.82, 1.02]   |
| 製剤 2 (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg) / BIC (75 mg) + FTC/TAF (200/25 mg)、空腹時 |    |                      |                    |                     |
| BIC                                                                     | 27 | 0.78 [0.73, 0.83]    | 0.79 [0.73, 0.84]  | 0.78 [0.73, 0.84]   |
| FTC                                                                     | 27 | 1.02 [0.94, 1.12]    | 0.97 [0.94, 0.99]  | 0.97 [0.94, 0.99]   |
| TAF                                                                     | 27 | 0.84 [0.68, 1.05]    | 0.85 [0.75, 0.97]  | 0.85 [0.75, 0.97]   |

また、製剤 2 (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg) を空腹時、又は中脂肪食（約 600 kcal、脂肪約 27%）若しくは高脂肪食（約 800 kcal、脂肪約 50%）摂取後に単回経口投与したとき、BIC、FTC 及び TAF の血漿中 PK パラメータは表 26 のとおりであった。

<sup>20)</sup> BIC/FTC/TAF 配合剤は BIC を含有する層と FTC/TAF を含有する層から成る二層錠である。二層間の接着性を改善する目的で処方変更が行われた。

表 26 PK パラメータへの食事の影響

| 測定対象 | 食事条件  | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng・h/mL) | 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]<br>(食後/空腹時) |                    |
|------|-------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|      |       |    |                             |                                       |                                       |                                 | C <sub>max</sub>                 | AUC <sub>inf</sub> |
| BIC  | 空腹時   | 27 | 5,228 (16.9)                | 2.0 [0.5, 6.0]                        | 18.9 [12.6, 24.8]                     | 112,620 (21.9)                  | —                                | —                  |
|      | 中脂肪食後 | 27 | 6,280 (18.3)                | 3.0 [1.0, 4.0]                        | 19.3 [13.7, 24.8]                     | 140,198 (23.6)                  | 1.20 [1.13, 1.28]                | 1.24 [1.16, 1.33]  |
|      | 高脂肪食後 | 27 | 5,936 (18.3)                | 4.0 [1.0, 6.0]                        | 19.1 [13.5, 25.8]                     | 140,032 (21.8)                  | 1.13 [1.06, 1.20]                | 1.24 [1.16, 1.33]  |
| FTC  | 空腹時   | 27 | 2,220 (30.1)                | 1.5 [0.5, 4.0]                        | 19.1 [10.1, 41.0]                     | 10,874 (13.6)                   | —                                | —                  |
|      | 中脂肪食後 | 27 | 1,999 (18.4)                | 2.0 [1.0, 4.0]                        | 19.5 [13.2, 32.8]                     | 10,973 (9.5)                    | 0.92 [0.84, 1.00]                | 1.01 [0.99, 1.04]  |
|      | 高脂肪食後 | 27 | 1,881 (24.2)                | 2.0 [1.0, 6.0]                        | 22.6 [10.7, 45.9]                     | 10,467 (11.9)                   | 0.86 [0.78, 0.93]                | 0.96 [0.94, 0.99]  |
| TAF  | 空腹時   | 28 | 249.2 (51.6)                | 0.5 [0.5, 2.0]                        | 0.3 [0.2, 0.6]                        | 208.8 (46.3)                    | —                                | —                  |
|      | 中脂肪食後 | 27 | 251.1 (66.7)                | 1.5 [0.5, 4.0]                        | 0.4 [0.3, 0.6]                        | 293.1 (40.9)                    | 0.99 [0.79, 1.24]                | 1.48 [1.30, 1.68]  |
|      | 高脂肪食後 | 27 | 236.6 (65.1)                | 2.0 [0.5, 4.0]                        | 0.6 [0.3, 2.3]                        | 318.4 (32.8)                    | 0.92 [0.73, 1.14]                | 1.67 [1.47, 1.89]  |

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

## 6.2 臨床薬理試験

BIC 単剤、BIC/FTC/TAF 配合剤又は BIC と FTC/TAF の併用投与時の PK について、健康被験者を対象とした試験成績（健康被験者を対象とした PK 試験、腎機能障害被験者又は肝機能障害被験者を対象とした PK 試験、薬物動態学的相互作用試験、QT/QTc 評価試験等）、HIV-1 感染症患者を対象とした試験成績、PPK 解析結果等が提出された。

なお、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の 4.2.2、4.3.2、4.5 項に記載する。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

### 6.2.1 健康被験者における検討

#### 6.2.1.1 マスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1.2 : GS-US-141-1481 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：8 例）を対象に、<sup>14</sup>C 標識体を含む BIC 100 mg を食後に単回経口投与したときのマスバランスが検討された。投与 120 時間後までの尿及び糞中排泄率は、投与放射能に対して、それぞれ 35.0 及び 60.3%であった。投与 72 時間後までの血漿中には主に未変化体（血漿中総放射能の 67.9%、以下、同様）が検出され、主な代謝物として M15 及び M20（それぞれ 8.6 及び 20.1%）が検出された。投与 96 時間後までの尿中では主に M15/M58（投与放射能の 21.4%、以下、同様）が検出され、未変化体（3.6%）はわずかに検出された。また、投与 144 時間後までの糞中には、主に未変化体（30.6%）が検出され、代謝物として、M9、M21/M22、M23（それぞれ 13.0、8.1 及び 3.6%）等が検出された。

#### 6.2.1.2 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1.1 : GS-US-141-1218 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：36 例）を対象に、BIC 5、25、50、100、300 又は 600 mg を空腹時に単回経口投与したとき、BIC の PK パラメータは表 27 のとおりであった。

表 27 健康被験者に BIC を単回経口投与したときの PK パラメータ

| 用量<br>(mg) | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng・h/mL) |
|------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 5          | 6  | 691.2 (22.1)                | 1.3 [0.5, 3.0]                        | 18.5 [14.2, 20.5]                     | 13,060 (25.1)                   |
| 25         | 6  | 1,618 (26.7)                | 2.0 [1.0, 4.0]                        | 18.1 [15.3, 20.3]                     | 35,718 (21.3)                   |
| 50         | 6  | 3,965 (40.1)                | 3.0 [1.5, 4.0]                        | 16.7 [15.2, 21.1]                     | 78,400 (29.7)                   |
| 100        | 6  | 6,998 (36.1)                | 2.3 [1.0, 4.0]                        | 18.9 [16.6, 27.6]                     | 163,028 (24.3)                  |
| 300        | 6  | 14,605 (27.1)               | 3.5 [1.5, 6.0]                        | 18.1 [12.0, 21.2]                     | 355,917 (32.9)                  |
| 600        | 6  | 20,050 (7.5)                | 3.5 [2.0, 6.0]                        | 17.9 [16.1, 20.0]                     | 454,447 (19.9)                  |

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

外国人健康被験者（PK 評価例数：30 例）を対象に、BIC 5、25、50、100 又は 300 mg を QD で空腹時に反復経口投与したときの投与 1 及び 7 日目の PK が検討され、結果は表 28 のとおりであった。

表 28 健康被験者に BIC を反復経口投与したときの PK パラメータ

| 用量<br>(mg) | 測定時点 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | C <sub>24h</sub> 又は C <sub>tau</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-24h</sub> 又は AUC <sub>tau</sub><br>(ng・h/mL) | AUC 累積率<br>(%) |
|------------|------|----|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------|
| 5          | 1 日目 | 6  | 709.7 (9.5)                 | 1.5 [1.0, 1.5]                        | 231.8 (10.7)                                    | 9,034 (8.2)                                             | —              |
|            | 7 日目 | 6  | 982.5 (7.9)                 | 1.5 [1.0, 3.0]                        | 400.8 (26.9)                                    | 14,392 (16.7)                                           | 161            |
| 25         | 1 日目 | 6  | 2,220 (35.6)                | 1.8 [1.0, 4.0]                        | 686.5 (27.5)                                    | 27,775 (28.3)                                           | —              |
|            | 7 日目 | 6  | 3,455 (24.1)                | 3.0 [1.5, 4.0]                        | 1,322 (27.8)                                    | 50,008 (26.6)                                           | 182            |
| 50         | 1 日目 | 6  | 4,648 (18.7)                | 1.5 [1.0, 2.0]                        | 1,427 (26.3)                                    | 58,371 (18.9)                                           | —              |
|            | 7 日目 | 6  | 6,538 (17.6)                | 1.8 [1.0, 3.0]                        | 2,242 (28.2)                                    | 89,710 (22.7)                                           | 154            |
| 100        | 1 日目 | 6  | 6,248 (26.8)                | 2.5 [1.5, 6.0]                        | 1,813 (17.3)                                    | 79,774 (18.9)                                           | —              |
|            | 7 日目 | 6  | 9,397 (20.8)                | 1.8 [1.0, 4.0]                        | 3,145 (26.1)                                    | 126,786 (23.7)                                          | 159            |
| 300        | 1 日目 | 6  | 13,717 (19.1)               | 2.5 [2.0, 6.0]                        | 4,431 (17.2)                                    | 180,714 (17.6)                                          | —              |
|            | 7 日目 | 6  | 19,900 (21.2)               | 4.0 [1.5, 4.0]                        | 6,758 (21.6)                                    | 277,200 (16.7)                                          | 158            |

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

外国人健康被験者（PK 評価例数：34 例）を対象に、BIC 100 mg、FTC/TAF 200/25 mg 又は BIC 100 mg と FTC/TAF 200/25 mg との併用を、それぞれ QD で食後（中脂肪食：約 600 kcal、脂肪約 27%）に 7 日間反復経口投与したときの各成分の PK が、3 処置 3 期クロスオーバー法にて検討された。BIC と FTC/TAF の 3 成分併用投与時の各成分の PK への影響は表 29 のとおりであった。

表 29 BIC と FTC/TAF との併用投与時の各成分の PK への影響（最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]）

| 測定対象                                                     | 例数               | C <sub>max</sub>  | AUC <sub>tau</sub> <sup>a)</sup> | C <sub>tau</sub>  |
|----------------------------------------------------------|------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| BIC (100 mg) + FTC/TAF (200/25 mg) / BIC (100 mg)        |                  |                   |                                  |                   |
| BIC                                                      | 34               | 1.00 [0.96, 1.03] | 1.01 [0.98, 1.04]                | 1.02 [0.98, 1.06] |
| BIC (100 mg) + FTC/TAF (200/25 mg) / FTC/TAF (200/25 mg) |                  |                   |                                  |                   |
| FTC                                                      | 34 <sup>b)</sup> | 0.99 [0.94, 1.05] | 1.02 [1.00, 1.04]                | 1.06 [1.01, 1.11] |
| TAF                                                      | 34 <sup>b)</sup> | 1.37 [1.17, 1.60] | 1.30 [1.24, 1.36]                | —                 |
| TFV                                                      | 34 <sup>b)</sup> | 1.10 [1.05, 1.16] | 1.14 [1.10, 1.17]                | 1.15 [1.11, 1.19] |

a) TAF は AUC<sub>last</sub>、b) FTC/TAF 投与は 33 例

### 6.2.1.3 日本人及び外国人における検討（CTD 5.3.3.3.8：GS-US-380-1991 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

日本人及び外国人（白人）の健康被験者（PK 評価例数：各 25 例）を対象に、BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg 配合剤（製剤 2）を空腹時に単回経口投与したときの各成分の PK が検討された。結果は表 30 のとおりであり、各成分の曝露量について、日本人と外国人で明確な差異は認められなかった。

表 30 日本人又は外国人健康被験者に BIC/FTC/TAF 配合錠を単回経口投与したときの PK パラメータ

| 測定対象 |                               | 日本人<br>(25 例)  | 外国人<br>(25 例)                | 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]<br>(日本人/外国人) |
|------|-------------------------------|----------------|------------------------------|-----------------------------------|
| BIC  | C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 6,556 (17.9)   | 5,224 (21.0)                 | 1.26 [1.15, 1.39]                 |
|      | AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL) | 113,637 (20.9) | 101,533 (30.7) <sup>a)</sup> | 1.15 [1.01, 1.31]                 |
| FTC  | C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 2,680 (39.9)   | 2,448 (21.7)                 | 1.03 [0.88, 1.21]                 |
|      | AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL) | 10,965 (18.6)  | 10,359 (14.3) <sup>a)</sup>  | 1.05 [0.97, 1.14]                 |
| TAF  | C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 300.6 (58.3)   | 262.4 (41.9)                 | 1.06 [0.85, 1.31]                 |
|      | AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL) | 169.8 (53.1)   | 167.1 (41.2) <sup>a)</sup>   | 0.96 [0.77, 1.19]                 |
| TFV  | C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 12.0 (30.3)    | 11.0 (24.4)                  | 1.07 [0.93, 1.23]                 |
|      | AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL) | 267.1 (24.3)   | 267.1 (20.4) <sup>a)</sup>   | 0.99 [0.89, 1.11]                 |

平均値 (CV%)

a) 24 例



## 6.2.2 患者における検討

### 6.2.2.1 第Ⅰ相試験（参考 CTD 5.3.4.2.1 : GS-US-141-1219 試験＜2014 年 10 月～2015 年 2 月＞）

外国人 HIV-1 感染症患者（PK 評価例数：16 例）を対象に、BIC 5、25、50 又は 100 mg QD を 10 日間反復経口投与したときの BIC の PK が検討され、結果は表 31 のとおりであった。

なお、各用量群におけるベースラインから 11 日目までの HIV-1 RNA の最大変化量は、それぞれ－1.52、－2.18、－2.31 及び－2.91 log<sub>10</sub> copies/mL であり、当該データを用いて、BIC の HIV-1 に対する阻害指数 [C<sub>tau</sub>/タンパク質補正 EC<sub>95</sub> (162 ng/mL、3.1.1.1 参照)] との関連が検討された結果、BIC 75 mg QD 投与時の予測曝露量 (C<sub>tau</sub>) でほぼ最大の HIV-1 RNA 減少作用を示すことが予測された、と事前評価依頼者は説明している。

表 31 HIV-1 感染症患者に BIC を反復経口投与したときの PK パラメータ

| 用量 (mg) | 測定時点  | 例数 | C <sub>max</sub> (ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h) | t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (h) | AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL) |
|---------|-------|----|--------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| 5       | 1 日目  | 4  | 493.3 (14.6)             | 1.0 [1.0, 1.5]                     | —                                  | 6,262 (22.9)                   |
|         | 10 日目 | 4  | 741.5 (18.2)             | 1.5 [0.5, 4.0]                     | 20.8 [13.6, 26.7]                  | 9,983 (26.7)                   |
| 25      | 1 日目  | 4  | 2,565 (12.9)             | 1.8 [1.0, 3.0]                     | —                                  | 31,292 (10.0)                  |
|         | 10 日目 | 4  | 3,475 (20.5)             | 1.3 [1.0, 1.5]                     | 15.9 [13.2, 21.9]                  | 48,950 (40.0)                  |
| 50      | 1 日目  | 4  | 4,958 (13.5)             | 1.8 [1.5, 3.0]                     | —                                  | 68,477 (17.0)                  |
|         | 10 日目 | 4  | 6,080 (21.8)             | 1.8 [1.0, 3.0]                     | 17.8 [15.1, 21.3]                  | 87,538 (32.7)                  |
| 100     | 1 日目  | 4  | 7,368 (31.1)             | 1.5 [1.0, 2.0]                     | —                                  | 94,589 (28.9)                  |
|         | 10 日目 | 4  | 12,235 (24.9)            | 2.7 [1.0, 4.0]                     | 20.9 [16.1, 27.0]                  | 178,902 (17.8)                 |

平均値 (CV%)

—：未検討

a) 中央値 [範囲]

### 6.2.2.2 第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1.1 : GS-US-141-1475 試験＜2015 年 3 月～2016 年 10 月＞）

未治療の外国人 HIV-1 感染症患者（PK 評価例数：30 例）を対象に、BIC 75 mg と FTC/TAF 200/25 mg QD を反復経口投与したときの定常状態（投与 4 又は 8 週間後）における PK が検討され、結果は表 32 のとおりであった。

表 32 HIV-1 感染症患者に BIC と FTC/TAF とを反復経口投与したときの PK パラメータ

| 測定対象 | 例数 | C <sub>max</sub> (ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h) | t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (h) | AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL) | C <sub>tau</sub> (ng/mL)   |
|------|----|--------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| BIC  | 23 | 9,344 (26.8)             | 2.0 [1.0, 24.0]                    | 16.7 [9.0, 32.3] <sup>b)</sup>     | 139,779 (27.0) <sup>b)</sup> | 3,509 (36.7) <sup>c)</sup> |
| FTC  | 23 | 1,919 (24.5)             | 1.5 [0.6, 3.0]                     | 5.5 [2.6, 7.1]                     | 11,605 (27.9)                | 76.6 (34.4) <sup>c)</sup>  |
| TAF  | 23 | 249.1 (55.2)             | 1.0 [0.0, 2.0]                     | 0.4 [0.2, 0.7]                     | 247.4 (56.8)                 | —                          |
| TFV  | 23 | 19.1 (23.6)              | 1.5 [0.5, 4.0]                     | 37.7 [8.4, 132.3]                  | 316.0 (23.4)                 | 10.7 (24.7) <sup>c)</sup>  |

平均値 (CV%)

—：未検討

a) 中央値 [範囲]、b) 22 例、c) 21 例

6.2.2.3 第Ⅲ相試験 [CTD 5.3.5.1.5 : GS-US-380-1489 試験<2015 年 11 月～継続中> (データカットオフ 2015 年 11 月)、CTD 5.3.5.1.6 : GS-US-380-1490 試験<2015 年 11 月～継続中> (データカットオフ 2015 年 11 月)、CTD 5.3.5.1.7 : GS-US-380-1844 試験<2015 年 11 月～継続中> (データカットオフ 2015 年 11 月)、CTD 5.3.5.1.8 : GS-US-380-1878 試験<2015 年 11 月～継続中> (データカットオフ 2015 年 11 月) ]

外国人 HIV-1 感染症患者を対象に、BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg 配合剤 (製剤 2 又は製剤 3) <sup>21)</sup> を QD で反復経口投与したときの定常状態 (投与 4 又は 8 週間後) における PK が検討され、結果は表 33 のとおりであった。

表 33 HIV-1 感染症患者に BIC/FTC/TAF 配合剤を反復経口投与したときの PK パラメータ

| 試験                              | 測定対象 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>c)</sup><br>(h) | t <sub>1/2</sub> <sup>c)</sup><br>(h) | AUC <sub>tau</sub><br>(ng·h/mL) | C <sub>tau</sub><br>(ng/mL) |
|---------------------------------|------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| GS-US-380-1489 試験 <sup>a)</sup> | BIC  | 17 | 6,705 (27.5)                | 1.5 [0.5, 6.0]                        | 15.9 [7.9, 28.3]                      | 96,182 (33.5)                   | 2,312 (40.7)                |
|                                 | FTC  | 17 | 1,868 (34.5)                | 1.5 [0.5, 4.0]                        | 6.7 [4.7, 8.2]                        | 10,896 (29.8)                   | 80.9 (37.1)                 |
|                                 | TAF  | 17 | 225.5 (68.3)                | 0.5 [0.5, 2.0]                        | 0.4 [0.3, 1.1]                        | 206.0 (51.2)                    | —                           |
| GS-US-380-1490 試験 <sup>a)</sup> | BIC  | 17 | 7,339 (37.3)                | 1.0 [0.5, 4.1]                        | 18.6 [6.8, 26.5]                      | 101,121 (43.8)                  | 2,576 (52.0) <sup>d)</sup>  |
|                                 | FTC  | 17 | 1,920 (20.7)                | 1.0 [1.0, 3.1]                        | 7.1 [2.3, 8.7]                        | 11,238 (28.4)                   | 97.7 (38.4) <sup>d)</sup>   |
|                                 | TAF  | 17 | 309.4 (59.9)                | 0.5 [0.5, 3.1]                        | 0.4 [0.2, 1.1]                        | 259.4 (59.9)                    | —                           |
| GS-US-380-1844 試験 <sup>b)</sup> | BIC  | 15 | 6,625 (31.4)                | 1.0 [0.5, 4.0]                        | 14.1 [8.8, 26.0]                      | 93,582 (35.2)                   | 2,283 (61.7)                |
|                                 | FTC  | 15 | 2,061 (35.5)                | 1.0 [0.5, 3.0]                        | 6.6 [2.8, 9.4]                        | 12,572 (27.2)                   | 96.0 (33.6) <sup>e)</sup>   |
|                                 | TAF  | 15 | 182.2 (44.1)                | 0.5 [0.5, 1.5]                        | 0.3 [0.2, 0.6]                        | 149.8 (54.0)                    | —                           |
| GS-US-380-1878 試験 <sup>b)</sup> | BIC  | 28 | 6,629 (25.5)                | 1.5 [0.5, 3.0]                        | 16.2 [9.4, 25.4]                      | 89,201 (27.5)                   | 2,038 (35.6)                |
|                                 | FTC  | 28 | 2,445 (35.1)                | 1.0 [0.5, 2.1]                        | 7.0 [5.9, 9.0]                        | 13,634 (27.6)                   | 104.4 (37.2)                |
|                                 | TAF  | 28 | 338.1 (55.2)                | 0.5 [0.5, 1.5]                        | 0.4 [0.2, 0.8]                        | 267.8 (63.1)                    | —                           |

平均値 (CV%)

— : 未検討

a) 未治療の HIV-1 感染症患者対象、b) 既治療の HIV-1 感染症患者対象、c) 中央値 [範囲]、d) 15 例、e) 14 例

## 6.2.3 内因性要因の検討

### 6.2.3.1 肝機能障害被験者を対象とした海外試験 (参考 CTD 5.3.3.3.1 : GS-US-141-1478 試験<2015 年 11 月～2015 年 11 月>)

中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) を有する被験者及び肝機能正常被験者 (各 10 例) を対象に、BIC 75 mg を食後に単回経口投与したときの PK パラメータは、表 34 のとおりであった。

中等度の肝機能障害を有する被験者における BIC (結合型+非結合型) の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は、肝機能正常被験者と比較して低値傾向を示した。しかしながら、BIC (非結合型) の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> については、中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能正常被験者で臨床的意義のある差異は認められなかった、と事前評価依頼者は説明している。

なお、重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施されていない。

表 34 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に BIC を単回経口投与したときの PK パラメータ

| 肝機能障害<br>の程度 | 例数 | 測定対象     | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng·h/mL) | 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]<br>(肝機能障害被験者/肝機能正常被験者) |                    |
|--------------|----|----------|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|
|              |    |          |                          |                                 | C <sub>max</sub>                            | AUC <sub>inf</sub> |
| 正常           | 10 | 結合型+非結合型 | 7,849 (27.8)             | 172,884 (23.4)                  |                                             |                    |
|              |    | 非結合型     | 48.1 (28.2)              | 1,054 (22.7)                    |                                             |                    |
| 中等度          | 10 | 結合型+非結合型 | 5,013 (29.1)             | 113,086 (50.7)                  | 0.64 [0.50, 0.81]                           | 0.59 [0.41, 0.84]  |
|              |    | 非結合型     | 39.6 (27.7)              | 880.9 (55.7)                    | 0.83 [0.65, 1.05]                           | 0.77 [0.56, 1.04]  |

平均値 (CV%)

<sup>21)</sup> 試験の初期等では製剤 2 が使用されたが、その後、試験実施途中に製剤 3 に切り替えて使用された。

### 6.2.3.2 腎機能障害被験者を対象とした海外試験（参考 CTD 5.3.3.3.2 : GS-US-141-1479 試験<2015 年 4 月～2015 年 7 月>）

重度の腎機能障害（eGFR：15～29 mL/分）を有する被験者（10 例）及び腎機能正常（eGFR：90 mL/分以上）被験者（8 例）を対象に、BIC 75 mg を食後に単回経口投与したときの PK パラメータは、表 35 のとおりであった。重度の腎機能障害を有する被験者における BIC（結合型＋非結合型）の  $C_{\max}$  及び AUC は、腎機能正常被験者と比較して低値傾向を示したが、BIC（非結合型）の  $C_{\max}$  及び AUC に明確な差異は認められなかった。

表 35 腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者に BIC を単回経口投与したときの PK パラメータ

| 腎機能障害<br>の程度 | 例数 | 測定対象     | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng·h/mL) | 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]<br>(腎機能障害被験者／腎機能正常被験者) |                    |
|--------------|----|----------|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|
|              |    |          |                       |                                 | $C_{\max}$                                  | AUC <sub>inf</sub> |
| 正常           | 8  | 結合型＋非結合型 | 7,228 (29.5)          | 170,106 (24.8)                  |                                             |                    |
|              |    | 非結合型     | 35.0 (28.4)           | 824.5 (24.7)                    |                                             |                    |
| 重度           | 10 | 結合型＋非結合型 | 5,977 (34.8)          | 138,170 (44.4)                  | 0.80 [0.60, 1.08]                           | 0.73 [0.49, 1.08]  |
|              |    | 非結合型     | 37.7 (21.6)           | 830.6 (32.1)                    | 1.10 [0.87, 1.38]                           | 0.99 [0.79, 1.24]  |

平均値 (CV%)

### 6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討（参考 CTD 5.3.3.4.1 : GS-US-141-1485 試験<20■年■月～20■年■月>、参考 CTD 5.3.3.4.12 : GS-US-380-1761 試験<20■年■月～20■年■月>、参考 CTD 5.3.3.4.13 : GS-US-380-1999 試験<20■年■月～20■年■月>、参考 CTD 5.3.3.4.14 : GS-US-380-3908 試験<20■年■月～20■年■月>、参考 CTD 5.3.3.4.15 : GS-US-380-3909 試験<20■年■月～20■年■月>、参考 CTD 5.3.3.4.17 : GS-US-380-4270 試験<20■年■月>）

BIC 又は BIC/TAF/FTC と併用薬との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験が実施された。BIC 又は併用薬の PK パラメータに係る最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は表 36 及び表 37 のとおりであった。

表 36 本剤の各成分の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

| 併用薬                                 | 用法・用量                                        |             |              |             | 例数 | 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]<br>(併用時/非併用時) |                      |                      |                      |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|-------------|--------------|-------------|----|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                     | 併用薬                                          | BIC         | FTC          | TAF         |    | 測定対象                               | C <sub>max</sub>     | AUC <sup>a)</sup>    | C <sub>tau</sub>     |
| ATV/<br>COBI                        | 300/150 mg<br>QD (食後)                        | 75 mg<br>単回 | —            | —           | 15 | BIC                                | 1.31<br>[1.23, 1.40] | 4.06<br>[3.76, 4.37] | —                    |
| ATV                                 | 400 mg<br>QD (食後)                            | 75 mg<br>単回 | —            | —           | 15 | BIC                                | 1.28<br>[1.23, 1.33] | 4.15<br>[3.81, 4.51] | —                    |
| DRV/<br>COBI                        | 800/150 mg<br>QD (食後)                        | 75 mg<br>QD | —            | —           | 13 | BIC                                | 1.52<br>[1.40, 1.64] | 1.74<br>[1.62, 1.87] | 2.11<br>[1.95, 2.29] |
| レジバスビル/<br>ソホスブビル                   | 90/400 mg<br>QD (食後)                         | 75 mg<br>QD | 200 mg<br>QD | 25 mg<br>QD | 30 | BIC                                | 0.98<br>[0.94, 1.03] | 1.00<br>[0.97, 1.03] | 1.04<br>[0.99, 1.09] |
|                                     |                                              |             |              |             |    | FTC                                | 0.99<br>[0.94, 1.05] | 0.99<br>[0.95, 1.02] | 1.03<br>[0.99, 1.07] |
|                                     |                                              |             |              |             |    | TAF                                | 1.17<br>[1.00, 1.38] | 1.27<br>[1.19, 1.34] | —                    |
|                                     |                                              |             |              |             |    | TFV                                | 1.43<br>[1.37, 1.50] | 1.67<br>[1.60, 1.74] | 1.81<br>[1.73, 1.90] |
| リファブチン                              | 300 mg<br>QD (空腹時)                           | 75 mg<br>QD | —            | —           | 13 | BIC                                | 0.80<br>[0.67, 0.97] | 0.62<br>[0.53, 0.72] | 0.44<br>[0.37, 0.52] |
| リファンピシン                             | 600 mg<br>QD (食後)                            | 75 mg<br>単回 | —            | —           | 15 | BIC                                | 0.72<br>[0.67, 0.78] | 0.25<br>[0.22, 0.27] | —                    |
| ソホスブビル/<br>ベルパタスビル<br>/Voxilaprevir | 400/100/200 mg <sup>b)</sup><br>QD (食後)      | 50 mg<br>QD | 200 mg<br>QD | 25 mg<br>QD | 30 | BIC                                | 0.98<br>[0.94, 1.01] | 1.07<br>[1.03, 1.10] | 1.10<br>[1.05, 1.17] |
|                                     |                                              |             |              |             |    | FTC                                | 0.89<br>[0.83, 0.94] | 0.95<br>[0.93, 0.97] | 1.10<br>[1.05, 1.16] |
|                                     |                                              |             |              |             |    | TAF                                | 1.28<br>[1.09, 1.51] | 1.58<br>[1.45, 1.73] | —                    |
|                                     |                                              |             |              |             |    | TFV                                | 1.51<br>[1.45, 1.58] | 1.67<br>[1.62, 1.73] | 1.74<br>[1.68, 1.80] |
| ボリコナゾール                             | 300 mg<br>1 日 2 回 (空腹<br>時)                  | 75 mg<br>単回 | —            | —           | 15 | BIC                                | 1.09<br>[0.96, 1.23] | 1.61<br>[1.41, 1.84] | —                    |
| 高用量制酸剤 <sup>c)</sup>                | 20 mL<br>単回 (本剤と同<br>時、空腹時)                  | 50 mg<br>単回 | 200 mg<br>単回 | 25 mg<br>単回 | 14 | BIC                                | 0.20<br>[0.16, 0.24] | 0.21<br>[0.18, 0.26] | —                    |
|                                     | 20 mL<br>単回 (本剤の 2<br>時間後、空腹<br>時)           | 50 mg<br>単回 | 200 mg<br>単回 | 25 mg<br>単回 | 13 | BIC                                | 0.93<br>[0.88, 1.00] | 0.87<br>[0.81, 0.93] | —                    |
|                                     | 20 mL<br>単回 (本剤の 2<br>時間前、空腹<br>時)           | 50 mg<br>単回 | 200 mg<br>単回 | 25 mg<br>単回 | 13 | BIC                                | 0.42<br>[0.33, 0.52] | 0.48<br>[0.38, 0.59] | —                    |
|                                     | 20 mL<br>単回 (本剤と同<br>時、食後 <sup>d)</sup> )    | 50 mg<br>単回 | 200 mg<br>単回 | 25 mg<br>単回 | 14 | BIC                                | 0.51<br>[0.43, 0.62] | 0.53<br>[0.44, 0.64] | —                    |
| 炭酸カルシウム                             | 1,200 mg<br>単回 (本剤と同<br>時、空腹時)               | 50 mg<br>単回 | 200 mg<br>単回 | 25 mg<br>単回 | 14 | BIC                                | 0.58<br>[0.51, 0.67] | 0.67<br>[0.57, 0.78] | —                    |
|                                     | 1,200 mg<br>単回 (本剤と同<br>時、食後 <sup>d)</sup> ) | 50 mg<br>単回 | 200 mg<br>単回 | 25 mg<br>単回 | 14 | BIC                                | 0.90<br>[0.78, 1.03] | 1.03<br>[0.89, 1.20] | —                    |
| フマル酸第一鉄                             | 324 mg<br>単回 (本剤と同<br>時、空腹時)                 | 50 mg<br>単回 | 200 mg<br>単回 | 25 mg<br>単回 | 14 | BIC                                | 0.29<br>[0.26, 0.33] | 0.37<br>[0.33, 0.42] | —                    |
|                                     | 324 mg<br>単回 (本剤と同<br>時、食後)                  | 50 mg<br>単回 | 200 mg<br>単回 | 25 mg<br>単回 | 14 | BIC                                | 0.75<br>[0.65, 0.87] | 0.84<br>[0.74, 0.95] | —                    |

—: 投与なし、未検討又は該当せず

a) 単回投与: AUC<sub>inf</sub>、反復投与: BIC、FTC 及び TFV は AUC<sub>tau</sub>、TAF は AUC<sub>last</sub>

b) ソホスブビル/ベルパタスビル/Voxilaprevir 400/100/100 mg 配合剤+Voxilaprevir 100 mg 錠として投与された。

c) 1 mL 中に水酸化アルミニウム 80 mg、水酸化マグネシウム 80 mg 及びシメチコン 8 mg を含有する。

d) 非併用群は空腹時に投与された。

表 37 併用薬の PK パラメータに及ぼす BIC/FTC/TAF 又は BIC の影響

| 併用薬                                 | 用法・用量                                            |             |              |             | 例数 | 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]<br>(併用時/非併用時) |                      |                      |                      |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------|--------------|-------------|----|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                     | 併用薬                                              | BIC         | FTC          | TAF         |    | 測定対象                               | C <sub>max</sub>     | AUC <sup>a)</sup>    | C <sub>tau</sub>     |
| メトホルミン                              | 500 mg<br>1 日 2 回                                | 50 mg<br>QD | 200 mg<br>QD | 25 mg<br>QD | 30 | メトホルミン                             | 1.28<br>[1.21, 1.36] | 1.39<br>[1.31, 1.48] | 1.36<br>[1.21, 1.53] |
| ミダゾラム                               | 2 mg<br>単回                                       | 50 mg<br>QD | 200 mg<br>QD | 25 mg<br>QD | 14 | ミダゾラム                              | 1.03<br>[0.87, 1.23] | 1.15<br>[1.00, 1.31] | —                    |
| Norgestimate /<br>エチニルエスト<br>ラジオール  | 0.180～<br>0.250 <sup>c)</sup><br>/0.025 mg<br>QD | 75 mg<br>QD | —            | —           | 15 | Norelgestromin                     | 1.23<br>[1.14, 1.32] | 1.08<br>[1.05, 1.10] | 1.10<br>[1.05, 1.15] |
|                                     |                                                  |             |              |             |    | ノルゲストレル                            | 1.15<br>[1.10, 1.21] | 1.13<br>[1.07, 1.19] | 1.14<br>[1.06, 1.22] |
|                                     |                                                  |             |              |             |    | エチニルエスト<br>ラジオール                   | 1.15<br>[1.03, 1.27] | 1.04<br>[0.99, 1.10] | 1.05<br>[0.95, 1.14] |
| レジパスビル/<br>ソホスブビル                   | 90/400 mg<br>QD                                  | 75 mg<br>QD | 200 mg<br>QD | 25 mg<br>QD | 30 | レジパスビル                             | 0.85<br>[0.81, 0.90] | 0.87<br>[0.83, 0.92] | 0.90<br>[0.84, 0.96] |
|                                     |                                                  |             |              |             |    | ソホスブビル                             | 1.11<br>[1.00, 1.24] | 1.07<br>[1.01, 1.13] | —                    |
|                                     |                                                  |             |              |             |    | GS-331007 <sup>b)</sup>            | 1.10<br>[1.07, 1.13] | 1.11<br>[1.08, 1.14] | 1.02<br>[0.99, 1.06] |
| ソホスブビル/<br>ベルパタスビル<br>/Voxilaprevir | 400/100/200<br>mg <sup>d)</sup><br>QD            | 50 mg<br>QD | 200 mg<br>QD | 25 mg<br>QD | 30 | ソホスブビル                             | 1.14<br>[1.04, 1.25] | 1.09<br>[1.02, 1.15] | —                    |
|                                     |                                                  |             |              |             |    | GS-331007 <sup>b)</sup>            | 1.03<br>[0.99, 1.06] | 1.03<br>[1.00, 1.06] | 1.01<br>[0.98, 1.05] |
|                                     |                                                  |             |              |             |    | ベルパタスビル                            | 0.96<br>[0.91, 1.01] | 0.96<br>[0.90, 1.02] | 0.94<br>[0.88, 1.01] |
|                                     |                                                  |             |              |             |    | Voxilaprevir                       | 0.90<br>[0.76, 1.06] | 0.91<br>[0.80, 1.03] | 0.97<br>[0.88, 1.06] |

—：投与なし又は未検討

a) 単回投与は AUC<sub>inf</sub>、反復投与は AUC<sub>tau</sub>

b) 循環血液中のソホスブビルの主要スクレオシド代謝物

c) 1～7 日目：0.180 mg、8～14 日目：0.215 mg、15～21 日目：0.250 mg

d) ソホスブビル/ベルパタスビル/Voxilaprevir 400/100/100 mg 配合剤＋Voxilaprevir 100 mg 錠として投与された。

以上の薬物動態学的相互作用の検討結果を踏まえ、本剤と ATV、リファブチン、リファンピシン、マグネシウム/アルミニウム含有製剤（高用量制酸剤等）、鉄/カルシウム含有製剤（炭酸カルシウム、フマル酸第一鉄等）、メトホルミン等との併用について注意喚起を行う、と事前評価依頼者は説明している。

## 6.2.5 薬力学試験

### 6.2.5.1 QT/QTc 評価試験（CTD 5.3.4.1.1：GS-US-141-1480 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

外国人健康被験者（48 例）を対象に、モキシフロキサシン 400 mg を陽性対照として、プラセボ又は BIC（75 又は 300 mg）を食後に単回経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的とした 4 処置 4 期クロスオーバー試験が実施された<sup>22)</sup>。BIC 75 mg 及び BIC 300 mg 投与後の QTcF 間隔のベースラインからの変化量について、プラセボ群との群間差（ΔΔQTcF）の最小二乗平均はいずれも 48 時間後に最大を示し、その最大値 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.2 [−1.9, 2.2] 及び 0.6 [−1.4, 2.7] ms であった。ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間の上限値は 10 ms を下回ったことから、BIC 300 mg までの用量範囲で QTc 間隔の延長作用はない、と事前評価依頼者は説明している。なお、BIC 300 mg 投与時の C<sub>max</sub> は 24,681 ng/mL、AUC<sub>inf</sub> は 581,283 ng・h/mL であった。

<sup>22)</sup> 各投与期の間は少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

#### 6.2.5.2 腎機能に対する影響の検討（参考 CTD 5.3.4.1.2：GS-US-141-1487 試験<20■年■月～20■年■月>）

外国人健康被験者（各群 20 例）を対象に、BIC 75 mg 又はプラセボ QD を 14 日間反復経口投与したときの BIC の腎機能に対する影響が検討された。BIC 群及びプラセボ群の投与 7、14 及び 21 日目におけるベースラインからの体表面積補正 aGFR の平均変化量 [95%信頼区間] は、BIC 群でそれぞれ -0.1 [-5.3, 5.0]、-0.7 [-5.1, 3.7] 及び -1.9 [-6.7, 2.9] mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、プラセボ群でそれぞれ 6.2 [2.6, 9.9]、4.0 [0.7, 7.2] 及び 2.2 [-1.9, 6.2] mL/分/1.73 m<sup>2</sup>であったことから、BIC は腎機能に影響を与えないと考える、と事前評価依頼者は説明している。

#### 6.2.6 PPK 解析及び曝露一応答解析

##### 6.2.6.1 BIC の PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5.1）

臨床試験 8 試験<sup>23)</sup> から得られた健康被験者又は HIV-1 感染症患者の BIC の PK データ（1,318 例、8,752 測定点）を用いて、PPK 解析（NONMEM version 7.3.0）が実施された。最終モデルは、ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルで記述された。k<sub>a</sub> に対しては PPI の併用の有無、CL/F に対しては体重、V<sub>c</sub>/F に対しては体重及び HIV 感染の有無がそれぞれ共変量として選択された<sup>24)</sup>。最終モデルを用いて、HIV-1 感染症患者に対して本剤 QD を反復経口投与したときの定常状態における BIC の PK パラメータ（推定値）は、C<sub>max</sub> 6,146 ng/mL、AUC<sub>tau</sub> 102,001 ng・h/mL、C<sub>tau</sub> 2,610 ng/mL であった。なお、溶出試験 [検討条件：パドル法（回転数：75 rpm）、pH 1.2、4.5 及び 6.8] では、pH 1.2 の条件で BIC の溶解性は低下したが、最終モデルにおいて PPI 非併用時に対する PPI 併用時の BIC の PK パラメータ（C<sub>max</sub>、C<sub>tau</sub> 及び AUC<sub>tau</sub>）は、それぞれ 4.6%低下、2.1%上昇及び変動なしと推定されており、PPI の併用の有無により臨床的に問題となるような PK の変動は認められなかった、と事前評価依頼者は説明している。

##### 6.2.6.2 TAF の PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5.4）

臨床試験 12 試験<sup>25)</sup> から得られた健康被験者又は HIV-1 感染症患者の TAF の PK データ（1,409 例、4,201 測定点）を用いて、PPK 解析（NONMEM version 7.3.0）が実施された。最終モデルは逐次 0 次及び 1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。CL/F に対して性別及び HIV 感染の有無、depot コンパートメントへの移行時間（D<sub>1</sub>）に対して HIV 感染の有無がそれぞれ共変量として選択された<sup>26)</sup>。最終モデルを用いて HIV-1 感染症患者に対して本剤を QD 反復経口投与したときの定常状態にお

<sup>23)</sup> 第 I 相試験 4 試験（GS-US-141-1233 試験、GS-US-380-1991 試験、GS-US-380-3909 試験、GS-US-380-1999 試験）及び第 III 相試験 4 試験（GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験、GS-US-380-1844 試験、GS-US-380-1878 試験）

<sup>24)</sup> CL/F 及び V<sub>c</sub>/F に対して、ベースラインのクレアチニンクリアランス、体重、年齢、PPI との併用の有無、前治療歴の有無（健康被験者、未治療 HIV 患者、HIV 治療経験のある患者）、HIV 感染の有無（健康被験者、HIV 感染症患者）及び性別、k<sub>a</sub> に対して、PPI との併用の有無及び食事条件（常に食後、ときどき空腹時、常に空腹時）、F<sub>1</sub> に対して、食事条件（常に食後、ときどき空腹時、常に空腹時）が共変量として検討された。

<sup>25)</sup> 第 I 相試験 7 試験（GS-US-120-0104 試験、GS-US-120-0107 試験、GS-US-120-0108 試験、GS-US-120-0117 試験、GS-US-120-0118 試験、GS-US-292-0101 試験、GS-US-320-1228 試験）及び第 III 相試験 5 試験（GS-US-311-1089 試験、GS-US-366-1160 試験、GS-US-366-1216 試験、GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験）

<sup>26)</sup> CL/F 及び V<sub>c</sub>/F に対して、体重、性別、HIV 感染の有無（健康被験者、HIV 感染症患者）、前治療歴の有無（健康被験者、未治療 HIV 患者、HIV 治療経験のある患者）及び製剤（TAF、RPV/FTC/TAF、BIC/FTC/TAF、FTC/TAF、又は BIC/FTC/TAF、その他）、D<sub>1</sub> に対して、HIV 感染の有無（健康被験者、HIV 感染症患者）、前治療歴の有無（健康被験者、未治療 HIV 患者、HIV 治療経験のある患者）及び製剤（TAF、RPV/FTC/TAF、BIC/FTC/TAF、FTC/TAF、又は BIC/FTC/TAF、その他）、食事条件（常に食後、ときどき空腹時、常に空腹時）、F<sub>1</sub> に対して、製剤（TAF、RPV/FTC/TAF、BIC/FTC/TAF、FTC/TAF、又は BIC/FTC/TAF、その他）、食事条件（常に食後、ときどき空腹時、常に空腹時）が共変量として検討された。

ける TAF の PK パラメータ（推定値）は、 $C_{max}$  119 ng/mL、 $AUC_{tau}$  139 ng・h/mL であった。

### 6.2.6.3 曝露－応答解析（参考 CTD 5.3.3.5.6）

未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験）の併合データから、血漿中 BIC 及び TAF の四分位ごとの PK パラメータ<sup>27)</sup> と治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA が 50 copies/mL 未満の被験者の割合との関連が検討され、いずれの PK パラメータにおいても関連は認められなかった。また、血漿中 BIC 及び TAF の PK パラメータ（ $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$ ）と海外第Ⅲ相試験で多く認められた有害事象（下痢、頭痛、悪心、上咽頭炎、疲労）の発現の有無との関連が検討され、いずれの PK パラメータにおいても下痢、頭痛、悪心、上咽頭炎又は疲労の発現との関連は認められなかった。

## 6.R 機構における事前評価の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等より、生物薬剤及び臨床薬理の観点から、現時点で特段の問題はないと判断した。

### 6.R.1 開発製剤と市販製剤の異同及び食事の影響について

海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験、GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験）の初期等では開発用製剤（製剤 2）が使用されたが、当該試験実施途中に市販予定製剤（本剤）に切り替えて使用された。また、市販予定製剤（本剤）における食事の影響は検討されていない。

事前評価依頼者は、市販予定製剤（本剤）投与時の有効性、安全性及び食事の影響について、以下のとおり説明している。

- 食事の影響試験は、製剤 2 を用いて検討し、食事による影響は認められていない（6.1.1 参照）。
- 製剤 2 と市販予定製剤（本剤）は、FTC/TAF 含有層のステアリン酸マグネシウム及び結晶セルロースの含有率の違いのみであり、米国規制当局の生物学的同等性評価に関するガイドライン（Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, *In Vitro* Dissolution Testing, *In Vivo* Bioequivalence Documentation, 1995）に基づく、ヒト生物学的同等性試験及び溶出試験による評価等は必須ではない。なお、溶出試験〔検討条件：パドル法（回転数：75 rpm）、pH 1.2、4.5 及び 6.8〕において両製剤間で類似した溶出プロファイルが確認されている。
- 食事に関する投与条件等は規定せずに実施した海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験、GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験）において、試験途中から市販予定製剤（本剤）が用いられたが、有効性及び安全性に大きな懸念は認められていない（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験、GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験）において、市販予定製剤（本剤）のみが投与された 5 例と製剤 2 のみが投与された 18 例に対して、BIC の PPK モデル（最終モデル）を用いて血漿中  $C_{max}$ 、 $AUC_{tau}$  及び  $C_{tau}$  を推定した結果、市販予定製剤（本剤）が投与された集団ではそれぞれ 5,660 ng/mL、90,100 ng・h/mL 及び 2,130 ng/mL、製剤 2 が投与された集団ではそれぞれ 6,150 ng/mL、106,000 ng・h/mL 及び 2,820 ng/mL であり、両製剤間での BIC の曝露量（ $C_{max}$ 、 $AUC_{tau}$  及び  $C_{tau}$ ）に大きな差異は認められなかった。

<sup>27)</sup> 検討された PK パラメータは、BIC： $C_{max}$ 、 $AUC_{tau}$  及び  $C_{tau}$ 、TAF： $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$

なお、市販予定製剤（本剤）のみが投与された 5 例全例で、投与 48 週時における HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成しており、重篤又はグレード 3 以上の有害事象は認められなかった。また、製剤 2 から市販予定製剤（本剤）へ切替え後に発現した重篤な有害事象のうち、治験薬と関連ありと判断された事象又は中止に至った事象は認められていない。

- 海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験、GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験）の全被験者（計 1,193 例）において、BIC の PPK モデル（最終モデル）から推定された定常状態時の  $C_{\text{tau}}$ （推定値：2,610 ng/mL、6.2.6.1 参照）はタンパク質補正  $EC_{95}$ （162 ng/mL、3.1.1.1 参照）を上回った。

以上より、市販予定製剤（本剤）の食事の影響は製剤 2 と同様であると考えられる。また、市販予定製剤（本剤）を投与したときの有効性及び安全性について、海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験、GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験）の成績から評価することは可能と考える。

機構は、事前評価依頼者の説明を踏まえると、市販予定製剤（本剤）を投与時の食事の影響について、製剤 2 を用いた食事の影響試験を利用して説明することは可能であり、海外第Ⅲ相試験のデータに基づく臨床薬理の観点からの事前評価依頼者の説明を踏まえると、本剤の用法において食事の規定を設定しないことについて受入れ可能と考える。また、事前評価依頼者の説明を踏まえ、市販予定製剤（本剤）を投与したときの有効性及び安全性について、海外第Ⅲ相試験成績に基づき評価することは可能と考える。

#### 6.R.2 用法・用量の設定根拠について

事前評価依頼者は、本剤の用法・用量を BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg QD と設定した根拠について、臨床薬理的観点から、以下のように説明している。

- 外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅰ相試験（GS-US-141-1219 試験）のデータに基づく BIC の曝露－応答解析の結果、BIC 75 mg QD 投与時の予測曝露量（ $C_{\text{tau}}$ ）でほぼ最大の HIV-1 RNA 減少作用が期待できると予測されたことから（6.2.2.1 参照）、海外第Ⅱ相試験（GS-US-141-1475 試験）の BIC の用法・用量を 75 mg QD と設定した。また、FTC 及び TAF については米国 Gilead Sciences Inc. が先行して開発していた FTC/TAF（200/25 mg）配合剤の用法・用量に準じ、FTC 200 mg 及び TAF 25 mg と設定した。また、海外第Ⅱ相試験（GS-US-141-1475 試験）で BIC（75 mg）＋FTC/TAF（200/25 mg）併用投与時の有効性及び安全性は良好であった。
- BIC/FTC/TAF 配合剤の開発に際して、BIC の用量が改めて検討された。BIC 75 mg＋FTC/TAF（200/25 mg）併用投与時に対する BIC/FTC/TAF（50/200/25 mg）配合剤（製剤 2）投与時の BIC の血漿中  $C_{\text{max}}$  及び  $AUC_{\text{inf}}$  の幾何平均比は、いずれも 0.8 であった（6.1.1 参照）。一方、BIC/FTC/TAF（50/200/25 mg）配合剤（製剤 2）QD 反復投与時でもタンパク質補正  $EC_{95}$ （162 ng/mL、3.1.1.1 参照）を上回る  $C_{\text{tau}}$  が得られると推定されたこと、肝機能又は腎機能障害等の内的要因や CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との薬物相互作用等の外的要因に起因する BIC の PK の変化を考慮し、海外第Ⅲ相試験の用法・用量として BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg QD を選択した。
- 海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験、GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験）における BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg QD 反復投与時の BIC の定常状態における血漿



中  $C_{\text{tau}}$  は、いずれの試験でも 2,000 ng/mL 超であり (6.2.2.3 参照)、タンパク質補正  $EC_{95}$  (162 ng/mL、3.1.1.1 参照) を上回った。

- HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験において本剤を投与したときの FTC の曝露量は (6.2.2.3 参照)、国内外で承認されている FTC 含有製剤 (EVG/COBI/FTC/TDF 150/150/200/300 mg) の第Ⅲ相試験 (GS-US-236-0102 試験及び GS-US-236-0103 試験) で確認された曝露量範囲<sup>28)</sup> と同程度であった。
- HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験において本剤を投与したときの TAF の曝露量は (6.2.2.3 参照)、国内外で承認されている TAF 含有製剤 (EVG/COBI/FTC/TAF 150/150/200/10 mg) の第Ⅲ相試験 (GS-US-292-0104 試験及び GS-US-292-0111 試験) で確認された曝露量範囲<sup>29)</sup> と同程度であった。

機構は、事前評価依頼者の臨床薬理学的観点からの本剤の用法・用量の設定根拠の説明は受入れ可能と考える。なお、本剤 (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg) QD 投与時の有効性及び安全性については、7.R.1 及び 7.R.2 で議論する。

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

本事前評価に際し、本剤の有効性及び安全性に関する主な試験成績として、HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 1 試験 (GS-US-141-1475 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 4 試験 (GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験、GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験) の成績が提出された。これらの試験の概要は表 38 のとおりであり、本項では海外第Ⅲ相試験 4 試験の成績について記載する。

表 38 HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の有効性及び安全性に関する試験の概要

| 資料区分 | 試験名 (相)            | 対象患者                                | 用法・用量                                                                                                            | 例数               | 主な評価項目           |
|------|--------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| 評価   | GS-US-380-1489 (Ⅲ) | HIV-1 感染症患者<br>(未治療)                | ①本剤群: BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg QD<br>②DTG/ABC/3TC 群: DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg QD                                | ①314 例<br>②315 例 | 有効性<br>安全性<br>PK |
|      | GS-US-380-1490 (Ⅲ) | HIV-1 感染症患者<br>(未治療)                | ①本剤群: BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg QD<br>②DTG + FTC/TAF 群: DTG 50 mg QD 及び FTC/TAF 200/25 mg QD                      | ①320 例<br>②325 例 | 有効性<br>安全性<br>PK |
|      | GS-US-380-1844 (Ⅲ) | HIV-1 感染症患者<br>(既治療 <sup>a)</sup> ) | ①本剤群: BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg QD<br>②DTG/ABC/3TC 継続群: DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg QD                              | ①282 例<br>②281 例 | 有効性<br>安全性<br>PK |
|      | GS-US-380-1878 (Ⅲ) | HIV-1 感染症患者<br>(既治療 <sup>b)</sup> ) | ①本剤群: BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg QD<br>②PI+NRTI 継続群: スクリーニング前に実施されていたレジメンを継続                                       | ①290 例<br>②287 例 | 有効性<br>安全性<br>PK |
| 参考   | GS-US-141-1475 (Ⅱ) | HIV-1 感染症患者<br>(未治療)                | ①BIC + FTC/TAF 群: BIC 75 mg QD 及び FTC/TAF 200/25 mg QD<br>②DTG + FTC/TAF 群: DTG 50 mg QD 及び FTC/TAF 200/25 mg QD | ①65 例<br>②33 例   | 有効性<br>安全性<br>PK |

a) スクリーニング前の 3 カ月間以上にわたり、DTG 単剤及び ABC/3TC 配合剤の併用投与又は DTG/ABC/3TC 配合剤投与のレジメンが施行され、ウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) が得られている患者

b) スクリーニング前の 6 カ月間以上にわたり、RTV 又は COBI、PI (ATV 又は DRV) 及び NRTI (FTC/TDF 又は ABC/3TC) の併用レジメンが施行され、ウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) が得られている患者

<sup>28)</sup> スタリビルド配合錠審査報告書 (平成 25 年 2 月 19 日付け)

<sup>29)</sup> ゲンボイヤ配合錠審査報告書 (平成 28 年 5 月 19 日付け)

## 7.1 第Ⅱ相試験

### 7.1.1 海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1.1 : GS-US-141-1475 試験＜2015 年 3 月～2016 年 10 月＞）

未治療の成人 HIV-1 感染症患者<sup>30)</sup> [目標例数 75 例 (BIC+FTC/TAF 群 50 例、DTG+FTC/TAF 群 25 例)] を対象に、BIC+FTC/TAF の有効性及び安全性を検討することを目的として、DTG+FTC/TAF を対照とした無作為化二重盲験並行群間比較試験が、米国 22 施設で実施された。

用法・用量は BIC 75 mg と FTC/TAF 200/25 mg 配合剤又は DTG 50 mg と FTC/TAF 200/25 mg 配合剤を、いずれも QD、48 週間<sup>31)</sup> 経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 98 例 (BIC+FTC/TAF 群 65 例、DTG+FTC/TAF 群 33 例) が安全性解析対象集団及び FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である治験薬投与開始後 24 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合<sup>32)</sup> は、BIC+FTC/TAF 群 96.9% (63/65 例)、DTG+FTC/TAF 群 93.9% (31/33 例) であった。

有害事象は、BIC+FTC/TAF 群 87.7% (57/65 例)、DTG+FTC/TAF 群 72.7% (24/33 例) であり、副作用<sup>33)</sup> は、BIC+FTC/TAF 群 20.0% (13/65 例)、DTG+FTC/TAF 群 21.2% (7/33 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象は表 39 のとおりであった。

表 39 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用

| 事象名      | 有害事象                    |                         | 副作用                     |                         |
|----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|          | BIC+FTC/TAF 群<br>(65 例) | DTG+FTC/TAF 群<br>(33 例) | BIC+FTC/TAF 群<br>(65 例) | DTG+FTC/TAF 群<br>(33 例) |
| 全体       | 57 (87.7)               | 24 (72.7)               | 13 (20.0)               | 7 (21.2)                |
| 下痢       | 9 (13.8)                | 4 (12.1)                | 3 (4.6)                 | 3 (9.1)                 |
| 悪心       | 5 (7.7)                 | 4 (12.1)                | 1 (1.5)                 | 2 (6.1)                 |
| 上気道感染    | 7 (10.8)                | 1 (3.0)                 | 0                       | 0                       |
| 頭痛       | 6 (9.2)                 | 1 (3.0)                 | 2 (3.1)                 | 1 (3.0)                 |
| 関節痛      | 4 (6.2)                 | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| クラミジア感染  | 4 (6.2)                 | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| 疲労       | 4 (6.2)                 | 2 (6.1)                 | 1 (1.5)                 | 0                       |
| せつ       | 3 (4.6)                 | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| 尿道炎      | 3 (4.6)                 | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| 背部痛      | 4 (6.2)                 | 0                       | 0                       | 0                       |
| 伝染病曝露    | 2 (3.1)                 | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| 嘔吐       | 2 (3.1)                 | 2 (6.1)                 | 2 (3.1)                 | 1 (3.0)                 |
| 裂肛       | 1 (1.5)                 | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| 不安       | 1 (1.5)                 | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| 鼓腸       | 1 (1.5)                 | 2 (6.1)                 | 0                       | 1 (3.0)                 |
| 胃腸炎      | 1 (1.5)                 | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (1.5)                 | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| 胸痛       | 0                       | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| 肋軟骨炎     | 0                       | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| 痔核       | 0                       | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| 疼痛       | 0                       | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| そう痒症     | 0                       | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |
| ウイルス感染   | 0                       | 2 (6.1)                 | 0                       | 0                       |

例数 (%)

死亡は認められなかった。

<sup>30)</sup> 18 歳以上の、これまでに抗 HIV 薬による治療を 11 日以上受けたことがなく、スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量 1,000 copies/mL 以上、eGFR 70 mL/分以上の患者。

<sup>31)</sup> 48 週間の治験薬投与後、非盲検下で治験薬の投与が継続された。非盲検投与期に移行した被験者は、治験開始 60 週からの本剤の延長投与期に任意で移行可能とされた。なお、非盲検投与期間中は 12 週間ごとに来院することとされた。

<sup>32)</sup> 欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われ、解析された。

<sup>33)</sup> 治験薬との関連ありとされた有害事象

重篤な有害事象は、BIC+FTC/TAF 群 3 例〔虫垂炎、糖尿病性ケトアシドーシス、精神病性障害及び自殺念慮各 1 例（重複含む）〕に認められ、いずれも治験薬との関連は否定され、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、BIC+FTC/TAF 群 1 例（蕁麻疹）に認められ、治験薬との関連ありとされた。

治験開始 48 週以降の延長投与期（治験開始 72 週データ）において、死亡又は中止に至った有害事象は報告されておらず、重篤な有害事象は 9 例に認められたが、いずれも治験薬との関連が否定されている。

## 7.2 第Ⅲ相試験

### 7.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.5：GS-US-380-1489 試験＜2015 年 11 月～継続中＞）（データカットオフ 20■年■月）

未治療<sup>34)</sup>の成人 HIV-1 感染症患者<sup>35)</sup>〔目標例数 600 例（各群 300 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、DTG/ABC/3TC 配合剤を対照とした無作為化二重盲験並行群間比較試験が、米国、スペイン、英国、カナダ等 9 カ国 122 施設で実施された。

用量・用法は、本剤（BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg）QD 又は DTG/ABC/3TC（50/600/300 mg）配合剤 QD を、食事の有無にかかわらず、144 週間経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 629 例（本剤群 314 例、DTG/ABC/3TC 群 315 例）が安全性解析対象集団及び FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合<sup>32)</sup>は、本剤群 92.4%（290/314 例）、DTG/ABC/3TC 群 93.0%（293/315 例）であった。群間差<sup>36)</sup>〔95.002%信頼区間<sup>37)</sup>〕は -0.6〔-4.8, 3.6〕%であり、95.002%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-12%）を上回ったことから、DTG/ABC/3TC に対する本剤の非劣性が検証された。

投与 48 週時までに認められた有害事象は、本剤群 84.4%（265/314 例）、DTG/ABC/3TC 群 89.8%（283/315 例）であり、副作用<sup>38)</sup>は、本剤群 26.1%（82/314 例）、DTG/ABC/3TC 群 40.3%（127/315 例）であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象は表 40 のとおりであった。

<sup>34)</sup> これまでに抗 HIV 薬による治療を 11 日以上受けたことがない

<sup>35)</sup> 18 歳以上の、スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量 500 copies/mL 以上、eGFR 50 mL/分以上の患者。

<sup>36)</sup> スクリーニング時点での HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 以下、100,000 copies/mL 超）及び地域（米国、米国以外）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法に基づき算出された。

<sup>37)</sup> 組み入れられた被験者の約半数から投与 12 週時の結果が得られた時点及び全ての被験者から投与 24 週時又は中止時の結果が得られた時点で、独立データモニタリング委員会に試験の状況を提供する目的で中間解析が実施された（早期有効又は無効中止は計画されていなかった）。2つの中間解析において、それぞれ有意水準 0.00001 の  $\alpha$  を消費することが計画され、最終解析における有意水準は 0.04998 と算出されたため、信頼係数は 95.002%であった。

<sup>38)</sup> 治験薬との関連ありとされた有害事象

表 40 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用

| 事象名   | 有害事象           |                          | 副作用            |                          |
|-------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
|       | 本剤群<br>(314 例) | DTG/ABC/3TC 群<br>(315 例) | 本剤群<br>(314 例) | DTG/ABC/3TC 群<br>(315 例) |
| 全体    | 265 (84.4)     | 283 (89.8)               | 82 (26.1)      | 127 (40.3)               |
| 悪心    | 32 (10.2)      | 72 (22.9)                | 17 (5.4)       | 55 (17.5)                |
| 下痢    | 40 (12.7)      | 41 (13.0)                | 19 (6.1)       | 13 (4.1)                 |
| 頭痛    | 36 (11.5)      | 43 (13.7)                | 16 (5.1)       | 15 (4.8)                 |
| 上気道感染 | 20 (6.4)       | 34 (10.8)                | 0              | 0                        |
| 上咽頭炎  | 23 (7.3)       | 29 (9.2)                 | 0              | 0                        |
| 疲労    | 19 (6.1)       | 27 (8.6)                 | 9 (2.9)        | 10 (3.2)                 |
| 梅毒    | 12 (3.8)       | 25 (7.9)                 | 0              | 0                        |
| 不眠症   | 14 (4.5)       | 20 (6.3)                 | 5 (1.6)        | 9 (2.9)                  |
| 関節痛   | 11 (3.5)       | 19 (6.0)                 | 1 (0.3)        | 0                        |
| 嘔吐    | 12 (3.8)       | 17 (5.4)                 | 3 (1.0)        | 5 (1.6)                  |
| 咳嗽    | 20 (6.4)       | 8 (2.5)                  | 0              | 1 (0.3)                  |
| 気管支炎  | 10 (3.2)       | 16 (5.1)                 | 0              | 0                        |
| 腹痛    | 9 (2.9)        | 16 (5.1)                 | 3 (1.0)        | 6 (1.9)                  |

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 19 例〔貧血及び過量投与各 2 例、自殺念慮、淋疾、神経梅毒、肺炎、腹部ヘルニア、腹壁膿瘍、慢性疾患の貧血、心房細動、深部静脈血栓、振戦譫妄、糖尿病性ケトアシドーシス、全身性強直性間代性発作、吐血、大うつ病、クリプトコッカス髄膜炎、精神障害、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、食道食物嵌入、精巣炎、咽頭膿瘍、精神病性障害、肺塞栓、発熱、自殺企図、精巣腫瘍及び精巣痛各 1 例（重複含む）〕、DTG/ABC/3TC 群 25 例〔自殺念慮、うつ病、胃腸炎、交通事故及び敗血症各 2 例、淋疾、神経梅毒、肺炎、腹痛、四肢膿瘍、肛門膿瘍、虫垂炎、分類不能な B 細胞性リンパ腫ハイグレード、菌血症、乳房膿瘍、気管支炎、急性心不全、胸部不快感、胸痛、慢性腎不全、脱水、コントロール不良の糖尿病、下痢、呼吸不全、真菌血症、ウイルス性胃腸炎、血栓性痔核、高カリウム血症、低血圧、国際標準比増加、角膜炎、四肢損傷、下肢骨折、心筋梗塞、悪心、頸部痛、骨髓炎、慢性脾炎、末梢性虚血、呼吸不全、脊椎骨折、脂肪便、各種物質毒性、嘔吐及び白血球数増加各 1 例（重複含む）〕に認められた。本剤群 1 例（全身性強直性間代性発作）及び DTG/ABC/3TC 群 1 例（胃腸炎／慢性脾炎／脂肪便）は治験薬との関連は否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、DTG/ABC/3TC 群 4 例〔血小板減少症、悪心、慢性脾炎、脂肪便、うつ病及び全身性皮疹各 1 例（重複含む）〕に認められた。いずれも治験薬との関連は否定されなかったが、転帰は 2 例（血小板減少症及びうつ病）を除き回復であった。

治験開始 48 週以降 96 週時までに、死亡は本剤群 2 例（過量投与及び突然死）に認められ、突然死の 1 例は治験薬との関連が否定されなかったが、自傷及び自殺によるものであった。重篤な有害事象は本剤群 17 例、DTG/ABC/3TC 群 14 例に認められ、治験薬との関連が否定されなかった事象は本剤群 2 例（突然死及び自然流産）であった。中止に至った有害事象は DTG/ABC/3TC 群 1 例に認められたが治験薬との関連は否定された。

## 7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.6：GS-US-380-1490 試験＜2015 年 11 月～継続中＞）（データカットオフ 20 年 月）

未治療<sup>34)</sup>の成人 HIV-1 感染症患者<sup>39)</sup>〔目標例数 600 例（各群 300 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、DTG 錠と FTC/TAF 配合剤との併用レジメンを対照とした無作為化二重盲験並行群間比較試験が、米国、英国、スペイン等 10 カ国 126 施設で実施された。

用量・用法は、本剤（BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg）QD 又は DTG（50 mg）と FTC/TAF（200/25 mg）配合剤 QD を、食事の有無にかかわらず、144 週間経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 645 例（本剤群 320 例、DTG+FTC/TAF 群 325 例）が安全性解析対象集団及び FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合<sup>32)</sup>は、本剤群 89.4%（286/320 例）、DTG+FTC/TAF 群 92.9%（302/325 例）であった。群間差<sup>36)</sup>〔95.002%信頼区間<sup>37)</sup>〕は－3.5〔－7.9, 1.0〕%であり、95.002%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（－12%）を上回ったことから、DTG+FTC/TAF 併用レジメンに対する本剤の非劣性が検証された。

投与 48 週時までに認められた有害事象は、本剤群 82.5%（264/320 例）、DTG+FTC/TAF 群 83.7%（272/325 例）であり、副作用<sup>38)</sup>は、本剤群 17.8%（57/320 例）、DTG+FTC/TAF 群 25.5%（83/325 例）であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象は表 41 のとおりであった。

表 41 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用

| 事象名     | 有害事象           |                          | 副作用            |                          |
|---------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
|         | 本剤群<br>(320 例) | DTG+FTC/TAF 群<br>(325 例) | 本剤群<br>(320 例) | DTG+FTC/TAF 群<br>(325 例) |
| 全体      | 264 (82.5)     | 272 (83.7)               | 57 (17.8)      | 83 (25.5)                |
| 頭痛      | 40 (12.5)      | 40 (12.3)                | 13 (4.1)       | 10 (3.1)                 |
| 下痢      | 37 (11.6)      | 39 (12.0)                | 10 (3.1)       | 11 (3.4)                 |
| 悪心      | 25 (7.8)       | 29 (8.9)                 | 9 (2.8)        | 17 (5.2)                 |
| 上咽頭炎    | 22 (6.9)       | 31 (9.5)                 | 0              | 0                        |
| 疲労      | 19 (5.9)       | 26 (8.0)                 | 7 (2.2)        | 7 (2.2)                  |
| 上気道感染   | 15 (4.7)       | 23 (7.1)                 | 0              | 0                        |
| リンパ節症   | 17 (5.3)       | 18 (5.5)                 | 0              | 0                        |
| 発熱      | 14 (4.4)       | 21 (6.5)                 | 0              | 0                        |
| 背部痛     | 11 (3.4)       | 20 (6.2)                 | 0              | 0                        |
| 不眠症     | 16 (5.0)       | 14 (4.3)                 | 6 (1.9)        | 1 (0.3)                  |
| インフルエンザ | 17 (5.3)       | 10 (3.1)                 | 0              | 0                        |
| 関節痛     | 16 (5.0)       | 9 (2.8)                  | 2 (0.6)        | 0                        |

例数 (%)

死亡は、本剤群 1 例（心停止）、DTG+FTC/TAF 群 2 例（死亡及び肺塞栓症各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 39 例〔虫垂炎及び蜂巣炎各 3 例、自殺企図、肛門膿瘍及び横紋筋融解症各 2 例、急性腎障害、皮下組織膿瘍、腹痛、不全流産、頸部膿瘍、急性呼吸不全、胃腺癌、貧血、痔瘻、肛門感染、背部痛、心停止、うっ血性心不全、中枢神経系リンパ腫、胸痛、慢性腎臓病、大腸炎、うつ病、希死念慮を有するうつ病、コントロール不良の糖尿病、下痢、薬物乱用、大腸菌性菌血症、胃腸炎、銃創、頭痛、A 型肝炎、高血糖、高カリウム血症、低血糖、低カリウム血症、インフルエンザ、大うつ病、心筋梗塞、末梢性浮腫、末梢性虚血、気胸、腎盂腎炎、発熱、敗血症性ショック、ブドウ球菌感染及び全身性炎症反応症候群各 1 例（重複含む）〕、DTG+FTC/TAF 群 23 例〔虫垂炎及び交通事故各 2 例、

<sup>39)</sup> 18 歳以上の、スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量 500 copies/mL 以上、eGFR 30 mL/分以上の患者。

蜂巣炎、自殺企図、急性腎障害、皮下組織膿瘍、アルコール中毒、細菌感染、双極性障害、慢性閉塞性肺疾患、脳振盪、便秘、死亡、深部静脈塞栓、呼吸困難、梅毒性眼感染、痔核、頭部損傷、高血圧クリーゼ、間質性肺疾患、虹彩毛様体炎、虚血性脳卒中、局所腫脹、筋肉内出血、精巣炎、卵巣嚢胞、肺炎、パラインフルエンザウイルス肺炎、肺塞栓症、直腸出血、季節性感情障害、敗血症、腱損傷、各種物質毒性及び創傷感染各 1 例（重複含む）に認められた。本剤群 2 例（胸痛及び自殺企図各 1 例）は治験薬との関連は否定されなかったが、転帰は自殺企図を除き回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 5 例〔心停止、腹部膨満、消化不良、胸痛、緊張性頭痛、抑うつ気分、不眠症、妄想症及び睡眠障害各 1 例（重複含む）〕、DTG+FTC/TAF 群 1 例（紅斑及びそう痒症各 1 例）に認められた。本剤群 3 例〔胸痛、腹部膨満、睡眠障害、消化不良、緊張性頭痛、抑うつ気分及び不眠症各 1 例（重複含む）〕は治験薬との関連は否定されなかったが、転帰は 2 例（腹部膨満及び睡眠障害各 1 例）を除き回復であった。

治験開始 48 週以降 96 週時までに、死亡は本剤群 2 例〔胃腺癌、高血圧性心疾患及びうつ血性心不全各 1 例（重複含む）〕、DTG+FTC/TAF 群 1 例（リンパ腫）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は本剤群 16 例、DTG+FTC/TAF 群 10 例に認められ、治験薬との関連が否定されなかった事象は本剤群 1 例（心房粗動、浮動性めまい及び急性膵炎）、DTG+FTC/TAF 群 2 例（うつ病及び深部静脈血栓症各 1 例）であった。中止に至った有害事象は本剤群 1 例、DTG+FTC/TAF 群 4 例に認められ、治験薬との関連が否定されなかった事象は本剤群 1 例（うつ病）、DTG+FTC/TAF 群 3 例（うつ病 2 例、脂肪組織萎縮症 1 例）であった。

### 7.2.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.7：GS-US-380-1844 試験＜2015 年 11 月～継続中＞）（データカットオフ 20■年 ■月）

DTG/ABC/3TC レジメンにより、3 カ月以上持続してウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）が得られている成人 HIV-1 感染症患者<sup>40)</sup>〔目標例数 520 例（各群 260 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、DTG/ABC/3TC を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ドイツ、スペイン等 9 カ国 96 施設で実施された。

用法・用量は、本剤（BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg）QD 又は DTG/ABC/3TC（50/600/300 mg）配合剤 QD を 48 週間<sup>41)</sup>経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 563 例（本剤群 282 例、DTG/ABC/3TC 継続群 281 例）が安全性解析対象集団及び FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時におけるウイルス学的失敗例<sup>42)</sup>の割合<sup>32)</sup>は、本剤群 1.1%（3/282 例）、DTG/ABC/3TC 継続群 0.4%（1/281 例）であった。群間差<sup>43)</sup>〔95.002%信頼区間<sup>37)</sup>〕は 0.7〔-1.0, 2.8〕%であり、95.002%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン（4%）を下回ったことから、DTG/ABC/3TC に対する本剤の非劣性が検証された。

<sup>40)</sup> 18 歳以上の、スクリーニング時に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満であり、FTC、TFV、DTG、ABC 又は 3TC に対する耐性変異（疑い含む）を持たない、eGFR 50 mL/分以上の患者。

<sup>41)</sup> 48 週間の治験薬投与後、非盲検下で以下のいずれかの最も早い時点まで本剤の投与が可能と設定された：最長 96 週まで、本剤が入手可能になるまで又は当該国での治験が中止されるまで。なお、延長投与期間中は 12 週間ごとの検査を受けることとされた。

<sup>42)</sup> 以下①～③のいずれかに該当した被験者。①投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上、②有効性の欠如による中止例、③有効性の欠如以外の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上

<sup>43)</sup> Unconditional exact method に基づき算出された。

投与 48 週時までに認められた有害事象は、本剤群 79.8% (225/282 例)、DTG/ABC/3TC 継続群 80.1% (225/281 例) であり、副作用<sup>38)</sup> は、本剤群 8.2% (23/282 例)、DTG/ABC/3TC 継続群 15.7% (44/281 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象は表 42 のとおりであった。

表 42 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用

| 事象名   | 有害事象           |                            | 副作用            |                            |
|-------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|
|       | 本剤群<br>(282 例) | DTG/ABC/3TC 継続群<br>(281 例) | 本剤群<br>(282 例) | DTG/ABC/3TC 継続群<br>(281 例) |
| 全体    | 225 (79.8)     | 225 (80.1)                 | 23 (8.2)       | 44 (15.7)                  |
| 上気道感染 | 29 (10.3)      | 27 (9.6)                   | 0              | 0                          |
| 上咽頭炎  | 20 (7.1)       | 22 (7.8)                   | 0              | 0                          |
| 頭痛    | 19 (6.7)       | 21 (7.5)                   | 7 (2.5)        | 8 (2.8)                    |
| 下痢    | 24 (8.5)       | 14 (5.0)                   | 2 (0.7)        | 4 (1.4)                    |
| 関節痛   | 19 (6.7)       | 10 (3.6)                   | 0              | 0                          |
| 不眠症   | 8 (2.8)        | 14 (5.0)                   | 0              | 3 (1.1)                    |

例数 (%)

死亡は、本剤群 2 例 (心突然死及び死亡) に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 15 例 [自殺念慮 2 例、急性冠症候群、急性心筋梗塞、アルコール乱用、脳血管発作、死亡、希死念慮を有するうつ病、心内膜炎、梅毒性眼感染、低ナトリウム血症、血液量減少症、感染性大腸炎、企図的過量投与、細菌性リンパ節炎、筋肉痛、過量投与、脊柱管狭窄症、心突然死、自殺企図、椎骨脳底動脈不全及び手首関節骨折各 1 例 (重複含む)]、DTG/ABC/3TC 継続群 22 例 [心房細動 2 例、自殺念慮、異常行動、四肢膿瘍、肛門膿瘍、足関節骨折、虫垂炎、胆管結石、双極性障害、蜂巣炎、男性外性器蜂巣炎、薬剤離脱症候群、血尿、裂孔ヘルニア、インフルエンザ、腸閉塞、黄斑剥離、腎結石症、処置後敗血症、RS ウイルス感染、網膜剥離、統合失調症、皮下膿瘍、歯膿瘍、臍ヘルニア及び硝子体出血各 1 例 (重複含む)] に認められた。本剤群 1 例 (脳血管発作) は治験薬との関連が否定されなかったが、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 6 例 (頭痛 2 例、嘔吐、脳血管発作、異常な夢及び自殺念慮各 1 例)、DTG/ABC/3TC 継続群 2 例 (頭痛及びそう痒症各 1 例) に認められた。本剤群 1 例 (自殺念慮) を除き治験薬との関連が否定されなかったが、転帰は本剤群 1 例 (異常な夢) を除き回復であった。

治験開始 48 週以降の延長投与期において、死亡は 2 例 (不明及び心原性ショック) 及び重篤な有害事象は 48 例に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。また、中止に至った有害事象は 2 例 (頭痛及び易刺激性各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との関連が否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

#### 7.2.4 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.8 : GS-US-380-1878 試験<2015 年 11 月～継続中>) (データカットオフ 20■年■月)

RTV 又は COBI、PI (ATV 又は DRV) 及び NRTI (FTC/TDF 又は ABC/3TC) の併用レジメンにより、6 カ月以上持続してウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満) が得られている成人 HIV-1 感染症患者<sup>44)</sup> [目標例数 520 例 (各群 260 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、継続投与レジメンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、米国、イギリス、ドイツ等 10 カ国 121 施設で実施された。

<sup>44)</sup> 18 歳以上の、スクリーニング時に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満であり、過去に INSTI の投与経験がなく、FTC、TFV、ABC 又は 3TC に対する耐性変異 (疑い含む) を持たない、eGFR 50 mL/分以上の患者。

用法・用量は、本剤（BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg）QD 又はスクリーニング時に実施されていたレジメンを継続して、48 週間<sup>41)</sup> 経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 577 例（本剤群 290 例、PI+NRTI 継続群 287 例）が安全性解析対象集団及び FAS であり、FAS が主な有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時におけるウイルス学的失敗例<sup>42)</sup> の割合<sup>32)</sup> は、本剤群 1.7% (5/290 例)、PI+NRTI 継続群 1.7% (5/255 例) であった。群間差<sup>43)</sup> [95.002% 信頼区間] は 0.0 [−2.5, 2.5] %であり、95.002%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン (4%) を下回ったことから、継続投与レジメンに対する本剤の非劣性が検証された。

投与 48 週時までに認められた有害事象は、本剤群 80.3% (233/290 例)、PI+NRTI 継続群 78.7% (226/287 例) であり、副作用<sup>38)</sup> は、本剤群 18.6% (54/290 例)、PI+NRTI 継続群 2.1% (6/287 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象は表 43 のとおりであった。

表 43 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用

| 事象名   | 有害事象           |                        | 副作用            |                        |
|-------|----------------|------------------------|----------------|------------------------|
|       | 本剤群<br>(290 例) | PI+NRTI 継続群<br>(287 例) | 本剤群<br>(290 例) | PI+NRTI 継続群<br>(287 例) |
| 全体    | 233 (80.3)     | 226 (78.7)             | 54 (18.6)      | 6 (2.1)                |
| 上咽頭炎  | 21 (7.2)       | 34 (11.8)              | 0              | 0                      |
| 頭痛    | 35 (12.1)      | 12 (4.2)               | 14 (4.8)       | 0                      |
| 上気道感染 | 21 (7.2)       | 22 (7.7)               | 0              | 0                      |
| 下痢    | 24 (8.3)       | 18 (6.3)               | 6 (2.1)        | 0                      |
| 背部痛   | 13 (4.5)       | 17 (5.9)               | 0              | 0                      |
| 関節痛   | 12 (4.1)       | 15 (5.2)               | 2 (0.7)        | 0                      |

例数 (%)

死亡は、本剤群 1 例（肺の悪性新生物）、PI+NRTI 継続群 1 例（頭部損傷）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 17 例 [A 型肝炎 2 例、急性心筋梗塞、胸痛、冠動脈狭窄、統合失調症、急性 C 型肝炎、喘息、遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍、蜂巣炎、頸髄神経根障害、関節脱臼、肺悪性腫瘍、代謝性脳症、視神経乳頭障害、変形性関節炎、肺炎、腎盂腎炎、統合失調感情障害、洞結節機能不全、上気道感染及び尿管結石症各 1 例（重複含む）]、PI+NRTI 継続群 20 例 [急性心筋梗塞、胸痛、冠動脈狭窄、統合失調症、腹痛、寛骨臼骨折、急性腎障害、肛門膿瘍、痔瘻、肛門性器疣贅、不安、虫垂炎、心房細動、胆嚢新生物、下痢、憩室穿孔、憩室炎、腸管皮膚瘻、胎児死亡、頭部外傷、C 型肝炎、急性肝炎、血液量減少性ショック、限局性感染、下部消化管出血、心筋梗塞、ストーマ部膿瘍、自殺企図、血栓性脳卒中及び尿管閉塞各 1 例（重複含む）] に認められた。本剤群 1 例（統合失調症）は治験薬との関連が否定されなかったが、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 2 例（統合失調症及び発疹各 1 例）、PI+NRTI 継続群 1 例（寛骨臼骨折及び急性腎障害）に認められた。本剤群 1 例（統合失調症）は治験薬との関連が否定されなかったが、転帰は回復であった。

治験開始 48 週以降の延長投与期において、死亡は 1 例（不明）に認められたが、治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は 47 例に認められ、治験薬との関連が否定されなかった事象は 2 例（自殺念慮及び深部静脈血栓症各 1 例）が認められたが、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は 2 例 [発疹、そう痒症、浮動性めまい、不眠症、頭痛及び易刺激性各 1 例（重複含む）] に認められ、いずれも治験薬との関連は否定されず、転帰は発疹及びそう痒症は継続、その他は回復であった。



## 7.R 機構における事前評価の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、未治療又は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人患者に対する本剤投与時の情報は得られていないことから、本剤の有効性及び耐性関連変異の発現状況について、製造販売後に引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

#### 7.R.1.1 未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対する有効性について

事前評価依頼者は、未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験 (7.2.1 及び 7.2.2 参照)] における有効性は表 44 のとおりであった。主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合について、いずれの試験においても、本剤群と対照群との群間差の 95.002%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (−12%) を上回ったことから、DTG/ABC/3TC 又は DTG+FTC/TAF に対する本剤の非劣性が検証された。なお、投与 96 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、GS-US-380-1489 試験で本剤群 87.9% (276/314 例)、DTG/ABC/3TC 群 89.8% (283/315 例)、GS-US-380-1490 試験で本剤群 84.1% (269/320 例)、DTG+FTC/TAF 群 86.5% (281/325 例) であり、投与 96 週時までにはいずれの試験においても、治験薬に対する新たな耐性変異の出現は認められていない。

表 44 未治療患者における有効性 (治験薬投与開始後 48 週時、FAS)

|                                                   | GS-US-380-1489       |                      | GS-US-380-1490       |                      |
|---------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                                   | 本剤群                  | DTG/ABC/3TC 群        | 本剤群                  | DTG+FTC/TAF 群        |
| HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合 <sup>a)</sup> | 92.4%<br>(290/314 例) | 93.0%<br>(293/315 例) | 89.4%<br>(286/320 例) | 92.9%<br>(302/325 例) |
| 群間差 [95.002%信頼区間] <sup>a, b)</sup>                | - 0.6 [- 4.8, 3.6] % |                      | - 3.5 [- 7.9, 1.0] % |                      |
| ウイルス学的失敗例の割合 <sup>a, c)</sup>                     | 1.0%<br>(3/314 例)    | 2.5%<br>(8/315 例)    | 4.4%<br>(14/320 例)   | 1.2%<br>(4/325 例)    |

a) 欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われた。

b) スクリーニング時点での HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下、100,000 copies/mL 超) 及び地域 (米国、米国以外) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法に基づき算出された。投与 12 及び 24 週時の中間解析実施により、それぞれ有意水準 0.00001 の  $\alpha$  を消費することが計画され、最終解析における有意水準を 0.04998 と算出され、信頼係数は 95.002%であった。

c) 以下①～③のいずれかに該当した被験者。①投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上、②有効性の欠如による中止例、③有効性の欠如以外の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上

また、被験者背景別の有効性は表 45 のとおりであった。本剤群において 100,000 copies/mL 超の集団で、100,000 copies/mL 以下の集団よりも、治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合が低値であったが、100,000 copies/mL 超の被験者数は少なく、有効性評価の欠測や追跡不能症例が複数認められていることが影響したと考えられ、ベースラインにおける HIV-1 RNA 量による有効性の差異はないと考えている。その他の部分集団別では、特段の傾向は認められなかった。

表 45 被験者背景別の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合（治験薬投与開始後 48 週時、FAS）

|                      | GS-US-380-1489    |                   | GS-US-380-1490    |                   |
|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                      | 本剤群               | DTG/ABC/3TC 群     | 本剤群               | DTG+FTC/TAF 群     |
| ベースライン時の HIV-1 RNA 量 |                   |                   |                   |                   |
| 100,000 copies/mL 以下 | 93.5% (244/261 例) | 93.6% (248/265 例) | 90.2% (229/254 例) | 92.6% (251/271 例) |
| 100,000 copies/mL 超  | 86.8% (46/53 例)   | 90.0% (45/50 例)   | 86.4% (57/66 例)   | 94.4% (51/54 例)   |
| ベースライン時の CD4 陽性細胞数   |                   |                   |                   |                   |
| 200 / $\mu$ L 未満     | 83.3% (30/36 例)   | 81.3% (26/32 例)   | 95.5% (42/44 例)   | 100% (34/34 例)    |
| 200 / $\mu$ L 以上     | 93.5% (260/278 例) | 94.3% (267/283 例) | 88.4% (244/276 例) | 92.1% (268/291 例) |
| 年齢                   |                   |                   |                   |                   |
| 50 歳未満               | 91.2% (250/274 例) | 93.4% (256/274 例) | 89.8% (237/264 例) | 92.5% (246/266 例) |
| 50 歳以上               | 100% (40/40 例)    | 90.2% (37/41 例)   | 87.5% (49/56 例)   | 94.9% (56/59 例)   |
| 性別                   |                   |                   |                   |                   |
| 男性                   | 92.3% (263/285 例) | 93.3% (263/282 例) | 90.0% (252/280 例) | 93.8% (270/288 例) |
| 女性                   | 93.1% (27/29 例)   | 90.9% (30/33 例)   | 85.0% (34/40 例)   | 86.5% (32/37 例)   |
| 人種                   |                   |                   |                   |                   |
| 黒色人種                 | 91.2% (104/114 例) | 93.8% (105/112 例) | 85.6% (83/97 例)   | 92.0% (92/100 例)  |
| 非黒色人種                | 92.9% (184/198 例) | 92.6% (188/203 例) | 91.0% (203/223 例) | 93.3% (210/225 例) |
| 実施国                  |                   |                   |                   |                   |
| 米国                   | 93.0% (212/228 例) | 92.7% (216/233 例) | 87.0% (168/193 例) | 92.2% (178/193 例) |
| 米国以外                 | 90.7% (78/86 例)   | 93.9% (77/82 例)   | 92.9% (118/127 例) | 93.9% (124/132 例) |

機構は、以下のように考える。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験）は、米国の診療ガイドライン [Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV（米国保健福祉省）]<sup>45)</sup> 及び国内の診療ガイドライン（抗 HIV 治療ガイドライン）において未治療患者に推奨されているレジメンが対照として実施され、いずれの試験でも主要評価項目について、対照レジメンに対する本剤の非劣性が検証されたことから、未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できる。また、100,000 copies/mL 超の集団において、本剤群では対照群よりも治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合が低い傾向が認められたものの、100,000 copies/mL 超の集団の被験者数は限られていることが一因とする事前評価依頼者の説明は理解可能であり、100,000 copies/mL 超の集団においても本剤の有効性は期待できると考える。

#### 7.R.1.2 抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する有効性について

事前評価依頼者は、抗 HIV 療法により 3 又は 6 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

抗 HIV 療法<sup>46)</sup> によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験（7.2.3 及び 7.2.4 参照）] における有効性は表 46 のとおりであった。主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時におけるウイルス学的失敗例の割合について、いずれの試験においても、本剤群と対照群との群間差の 95.002%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン（4%）を下回ったことから、継続投与レジメンに対する本剤の非劣性が検証された。

<sup>45)</sup> <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>（最終確認日 2018 年 11 月 1 日）

<sup>46)</sup> GS-US-380-1844 試験：DTG/ABC/3TC レジメンによる抗 HIV 療法  
GS-US-380-1878 試験：RTV 又は COBI+PI（ATV 又は DRV）+NRTI（FTC/TDF 又は ABC/3TC）の併用投与による抗 HIV 療法

表 46 抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている患者<sup>a)</sup>における有効性 (治験薬投与開始後 48 週時、FAS)

|                                                   | GS-US-380-1844       |                      | GS-US-380-1878       |                           |
|---------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|
|                                                   | 本剤群                  | DTG/ABC/3TC 継続群      | 本剤群                  | PI+NRTI 継続群 <sup>e)</sup> |
| ウイルス学的失敗例の割合 <sup>b,c)</sup>                      | 1.1%<br>(3/282 例)    | 0.4%<br>(1/281 例)    | 1.7%<br>(5/290 例)    | 1.7%<br>(5/287 例)         |
| 群間差 [95.002%信頼区間] <sup>b,d)</sup>                 | 0.7 [- 1.0, 2.8] %   |                      | - 0.0 [- 2.5, 2.5] % |                           |
| HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合 <sup>b)</sup> | 93.6%<br>(264/282 例) | 95.0%<br>(267/281 例) | 92.1%<br>(267/290 例) | 88.9%<br>(255/287 例)      |

a) GS-US-380-1844 試験では DTG/ABC/3TC レジメンにより、3 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている患者。

GS-US-380-1878 試験では RTV 又は COBI、PI (ATV 又は DRV) 及び NRTI (FTC/TDF 又は ABC/3TC) の併用レジメンにより、6 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている患者。

b) 欠測値は FDA snapshot algorithm に従い取り扱われた。

c) 以下①～③のいずれかに該当した被験者。①投与 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上、②有効性の欠如による中止例、③有効性の欠如以外の理由による中止例のうち、最終検査時に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上

d) Unconditional exact method に基づき算出された。投与 12 及び 24 週時の中間解析実施により、それぞれ有意水準 0.00001 の  $\alpha$  を消費することとされ、最終解析における有意水準を 0.04998 とされたため、信頼係数は 95.002%であった。

e) RTV 又は COBI+PI (ATV 又は DRV) +NRTI (FTC/TDF 又は ABC/3TC) の併用レジメン

また、被験者背景別の有効性は表 47 のとおりであり、有効性に特段の傾向は認められなかった。

表 47 被験者背景別の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合 (治験薬投与開始後 48 週時、FAS)

|        | GS-US-380-1844    |                   | GS-US-380-1878    |                   |
|--------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|        | 本剤群               | DTG/ABC/3TC 継続群   | 本剤群               | PI+NRTI 継続群       |
| 年齢     |                   |                   |                   |                   |
| 50 歳未満 | 94.9% (150/158 例) | 94.4% (167/177 例) | 91.5% (150/164 例) | 88.0% (154/175 例) |
| 50 歳以上 | 91.9% (114/124 例) | 96.2% (100/104 例) | 92.9% (117/126 例) | 90.2% (101/112 例) |
| 性別     |                   |                   |                   |                   |
| 男性     | 93.1% (230/247 例) | 96.0% (242/252 例) | 93.0% (226/243 例) | 88.9% (208/234 例) |
| 女性     | 97.1% (34/35 例)   | 86.2% (25/29 例)   | 87.2% (41/47 例)   | 88.7% (47/53 例)   |
| 人種     |                   |                   |                   |                   |
| 黒色人種   | 94.9% (56/59 例)   | 93.5% (58/62 例)   | 89.9% (71/79 例)   | 84.7% (61/72 例)   |
| 非黒色人種  | 93.3% (208/223 例) | 95.4% (206/216 例) | 92.9% (196/211 例) | 90.2% (194/215 例) |
| 実施国    |                   |                   |                   |                   |
| 米国     | 95.1% (193/203 例) | 95.5% (189/198 例) | 92.2% (153/166 例) | 88.4% (145/164 例) |
| 米国以外   | 89.9% (71/79 例)   | 94.0% (78/83 例)   | 91.9% (114/124 例) | 89.4% (110/123 例) |

機構は、本剤への切替え前の抗 HIV 療法が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がないか、事前評価依頼者に説明を求め、事前評価依頼者は以下のように説明した。

切替え前の抗 HIV 療法として、GS-US-380-1844 試験では DTG/ABC/3TC レジメン、GS-US-380-1878 試験では RTV 又は COBI+PI (ATV 又は DRV) +NRTI (FTC/TDF 又は ABC/3TC) の併用レジメン<sup>47)</sup>と設定し、表 46 のとおり、本剤切替え後の有効性が確認された。また、実施中の臨床試験において、EVG/COBI/FTC/TAF、EVG/COBI/FTC/TDF 又は ATV+RTV+FTC/TDF レジメンのいずれかにより 3 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者<sup>48)</sup>においても、本剤切替え後の 48 週時におけるウイルス学的抑制が得られている被験者は 95.7% (224/234 例) であり、ベースライン時のレジメン継続群 [95.3% (225/236 例)] と同程度の有効性が確認された。以上の臨床試験において、本邦の抗 HIV 治療ガイドラインで推奨される複数のレジメンを含む抗 HIV 療法から本剤に切り替えた場合において、良好な有効性が確認された。

機構は、各試験の対象患者について、本剤への切替え前の抗 HIV 療法により持続してウイルス学的抑制が得られている期間が、GS-US-380-1844 試験では「3 カ月以上」、GS-US-380-1878 試験では「6 カ月

<sup>47)</sup> ベースライン時の抗 HIV 療法の内訳は、ATV+FTC/TDF レジメン：本剤群 105 例、PI+NRTI 継続群 110 例、ATV+ABC/3TC レジメン：本剤群 21 例、PI+NRTI 継続群 23 例、DRV+FTC/TDF レジメン：本剤群 140 例、PI+NRTI 継続群 133 例、DRV+ABC/3TC レジメン：本剤群 24 例、PI+NRTI 継続群 21 例であった。

<sup>48)</sup> 無作為化前のベースライン時の抗 HIV 療法の内訳は、EVG/COBI/FTC/TAF レジメン 249 例、EVG/COBI/FTC/TDF レジメン 197 例、ATV+RTV+FTC/TDF レジメン 24 例であった。

以上」と設定されていたことから、本剤への切替え前の抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている期間の違いが本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がないか、事前評価依頼者に説明を求め、事前評価依頼者は以下のように説明した。

本剤の臨床試験において、組入れ前に持続してウイルス学的抑制が得られている期間に関する詳細な情報は得られていないため、ウイルス学的抑制が得られている期間別のサブグループ解析は実施できなかった。しかしながら、GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験の有効性について、表 46 のとおり、治験薬投与開始後 48 週時におけるウイルス学的失敗例の割合に違いはなく、治験薬に対する新たな耐性変異の出現はいずれの試験でも認められていない。また、実施中の臨床試験においても、EVG/COBI/FTC/TAF、EVG/COBI/FTC/TDF 又は ATV+RTV+FTC/TDF レジメンのいずれかにより 3 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象として実施され、有効性が確認されている。なお、いずれの臨床試験でも、治験薬投与開始後 48 週以降のデータは得られていない。

以上の臨床試験の設定及び有効性の結果を踏まえ、本剤切替え前に、3 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている患者に対する、本剤の有効性は期待できると考えた。

機構は、以下のように考える。

抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験）における主要評価項目について、対照である継続投与レジメンに対する本剤の非劣性が検証されたことから、抗 HIV 療法により持続してウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待できる。

また、本剤切替え前の抗 HIV 療法として、複数のレジメンについて検討され、いずれも本剤への切替え後の有効性が得られていることを確認した。

持続してウイルス学的抑制が得られている期間別の有効性については、詳細な情報は得られていないが、持続してウイルス学的抑制が得られている期間について、それぞれ「3 カ月以上」（GS-US-380-1844 試験）と「6 カ月以上」（GS-US-380-1878 試験）と設定した臨床試験で、有効性に差異は認められていないことを確認した。また、米国で承認されている本剤の投与対象において、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている期間として「少なくとも 3 カ月」と設定されていることも踏まえると、本邦においても、3 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている患者を本剤の投与対象とするとの事前評価依頼者の説明は受入れ可能と考える。

以上の点について、臨床試験で得られている情報は限られていることから、製造販売後には、前治療の情報（投与期間含む）や長期投与時の有効性も含めて、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対して本剤投与時の情報を収集し、必要に応じて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

#### 7.R.1.3 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、海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験 GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験）における耐性変異の発現状況について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験において、本剤投与された 1,206 例のうち、耐性解析された被験者<sup>49)</sup>は 13 例であり、

<sup>49)</sup> ウイルス学的リバウンド（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に抑制された後に 50 copies/mL 以上に増加、又は HIV-1 RNA 量が 1 log<sub>10</sub> 以上増加）が認められた被験者、治験薬投与中止時、治験薬投与開始後 48 週時の HIV-RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者、及び HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上の被験者が耐性解析対象とされた。なお、耐性解析対象 13 例のうち 2 例は HIV-1 RNA 量が少なく耐性変異の検討ができず、別の 2 例は耐性変異検査失敗のため、結果が得られなかった。

本剤投与後に新たな INSTI、PI、NNRTI 又は NRTI に対する耐性変異が検出された被験者は認められなかった。また、INSTI、PI、NNRTI 又は NRTI に対する主な耐性変異（Top Antivir Med 2017; 24: 132-41）について、海外第Ⅲ相試験のベースラインにおける耐性変異有無別の有効性は表 48 のとおりであり、ベースラインにおける耐性変異の有無による有効性への明確な影響は認められなかった。

表 48 ベースラインにおける耐性変異有無別の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合  
(治験薬投与開始後 48 週時、FAS)

|                                    | GS-US-380-1489    |                   | GS-US-380-1490    |                    | GS-US-380-1844    |                     | GS-US-380-1878    |                   |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
|                                    | 本剤群               | DTG/ABC/3T<br>C 群 | 本剤群               | DTG +<br>FTC/TAF 群 | 本剤群               | DTG/ABC/3T<br>C 継続群 | 本剤群               | PI+NRTI 継<br>続群   |
| 全体                                 | 92.4<br>(290/314) | 93.0<br>(293/315) | 89.4<br>(286/320) | 92.9<br>(302/325)  | 90.7<br>(127/140) | 97.1<br>(134/137)   | 99.3<br>(133/141) | 86.4<br>(108/125) |
| Primary INSTI 耐性変異 <sup>a)</sup>   |                   |                   |                   |                    |                   |                     |                   |                   |
| あり                                 | 100<br>(3/3)      | 75.0<br>(3/4)     | 100<br>(3/3)      | 100<br>(6/6)       | 0                 | 1/2                 | 1/1               | 0                 |
| なし                                 | 92.3<br>(287/311) | 93.2<br>(289/310) | 89.8<br>(282/314) | 93.0<br>(294/316)  | 80.0<br>(16/20)   | 100<br>(11/11)      | 66.7<br>(4/6)     | 64.3<br>(9/14)    |
| Secondary INSTI 耐性変異 <sup>b)</sup> |                   |                   |                   |                    |                   |                     |                   |                   |
| あり                                 | 92.6<br>(138/149) | 92.1<br>(140/152) | 90.9<br>(160/176) | 94.3<br>(149/158)  | 69.2<br>(9/13)    | 100<br>(5/5)        | 100<br>(3/3)      | 66.7<br>(4/6)     |
| なし                                 | 92.1<br>(152/165) | 93.8<br>(152/162) | 88.7<br>(125/141) | 92.1<br>(151/164)  | 100<br>(7/7)      | 87.5<br>(7/8)       | 50.0<br>(2/4)     | 62.5<br>(5/8)     |
| Primary NRTI 耐性変異 <sup>c)</sup>    |                   |                   |                   |                    |                   |                     |                   |                   |
| あり                                 | 100<br>(6/6)      | 100<br>(5/5)      | 80.0<br>(8/10)    | 80.0<br>(4/5)      | 2/2               | 100<br>(4/4)        | 87.5<br>(7/8)     | 80.0<br>(8/10)    |
| なし                                 | 92.2<br>(284/308) | 92.9<br>(288/310) | 89.7<br>(278/310) | 93.1<br>(298/320)  | 90.6<br>(125/138) | 97.0<br>(130/134)   | 94.7<br>(126/133) | 87.0<br>(100/115) |
| Primary NNRTI 耐性変異 <sup>d)</sup>   |                   |                   |                   |                    |                   |                     |                   |                   |
| あり                                 | 94.4<br>(34/36)   | 94.1<br>(48/51)   | 85.0<br>(34/40)   | 92.7<br>(38/41)    | 92.3<br>(12/13)   | 100<br>(13/13)      | 100<br>(29/29)    | 76.9<br>(20/26)   |
| なし                                 | 92.1<br>(256/278) | 92.8<br>(245/264) | 90.0<br>(252/280) | 93.0<br>(264/284)  | 90.6<br>(115/127) | 96.8<br>(121/125)   | 92.9<br>(104/112) | 88.9<br>(88/99)   |
| Primary PI 耐性変異 <sup>e)</sup>      |                   |                   |                   |                    |                   |                     |                   |                   |
| あり                                 | 91.7<br>(11/12)   | 90.9<br>(10/11)   | 100<br>(4/4)      | 100<br>(10/10)     | 100<br>(6/6)      | 100<br>(5/5)        | 100<br>(6/6)      | 100<br>(5/5)      |
| なし                                 | 92.4<br>(279/302) | 93.1<br>(283/304) | 89.2<br>(282/316) | 92.7<br>(292/315)  | 90.3<br>(121/134) | 97.0<br>(129/133)   | 94.1<br>(127/135) | 85.8<br>(103/120) |

% (例数) [耐性変異領域別の例数の分母は、当該部位のベースラインにおける耐性変異検査結果が得られた例数]

a) T66I/A/K, E92Q/G, T97A, F121Y, Y143R/H/C, S147G, Q148H/K/R, N155H/S, R263K, b) M50I, H51Y, L68V/I, V72A/N/T, L74M, Q95K/R, G118R, S119P/R/T, F121C, A128T, E138K/A, G140A/C/S, P145S, Q146R/I/K/L/P, V151L/A, S153A/F/Y, E157K/Q, G163K/R, E170A, c) M41L, K65R/E/N, D67N, T69 insertion, K70E/R, L74V/I, Y115F, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219E/Q/N/R, d) L100I, K101E/P, K103N/S, V106M/A, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, Y188C/H/L, G190A/E/Q/S, H221Y, P225H, F227C, M230L/I, e) D30N, V32I, M46I/L, I47V/A, G48V, I50V/L, I54M/L, Q58E, T74P, L76V, V82A/F/L/S/T, N83D, I84V, N88S, L90M

機構は、本剤の臨床試験において、未治療又は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者において本剤投与後に新たな耐性変異は検出されていないことを確認した。また、ベースラインにおける耐性変異の有無別の有効性についても、特段懸念は認められていないことを確認した。

ただし、*in vitro* では、一部、BIC の感受性低下が認められた多重変異が認められていること（3.R.1 参照）、本剤投与例における耐性変異に関する情報は限られていることから、耐性変異の情報は、製造販売後も引き続き情報収集し、必要に応じて医療現場に情報提供する必要があると考える。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、未治療又は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、日本人患者に対する本剤投与時の情報は得られていないことから、本剤の安全性については製造販売後に引き続き情報収集し、得

られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

#### 7.R.2.1 安全性の概要について

事前評価依頼者は、成人 HIV-1 感染症患者における本剤の安全性の概要について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験併合、GS-US-380-1844 試験並びに GS-US-380-1878 試験）における、安全性の概要は表 49 のとおりであった。有害事象の発現割合や、Grade 3 以上、重篤、中止に至った有害事象、死亡等が認められた被験者の割合は、本剤群と各試験の対照群とで同様であり、本剤群で認められた主な有害事象についても、特記すべきものはなかった（7.2 参照）。また、海外第Ⅱ相試験（GS-US-141-1475 試験、7.1.1 参照）についても、特記すべき事象は認められていない。

なお、海外第Ⅲ相試験 4 試験で、ベースライン時に HBV 重複感染を有する被験者が 28 例（うち本剤群 16 例）、HCV 重複感染を有する被験者が 25 例（うち本剤群 10 例）組み入れられ、これらの集団で ALT 及び AST の増加が特徴的に認められ、Grade 3 以上の変動が HBV 重複感染被験者と HCV 重複感染被験者とでそれぞれ 2 例に認められたが、HBV 又は HCV 感染症による影響が考えられた。その他の安全性プロファイルは、重複感染のある集団とない集団とで概ね同様であった。なお、他の FTC/TAF 等の含有製剤と同様に、B 型慢性肝炎を合併している患者における投与中止や HBV 重複感染患者における副作用の発現について、本剤でも注意喚起する予定である。

以上より、成人 HIV-1 感染症患者に対する、本剤の安全性及び忍容性は概ね良好であると考える。

表 49 海外第Ⅲ相試験における安全性の概要（投与開始後 48 週まで、安全性解析対象集団）

|                               | 未治療患者                             |                              |                              | 抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている患者 |                                |                |                            |
|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------|----------------------------|
|                               | GS-US-380-1489+<br>GS-US-380-1490 | GS-US-380-<br>1489           | GS-US-380-<br>1490           | GS-US-380-1844               |                                | GS-US-380-1878 |                            |
|                               | 本剤群<br>(634 例)                    | DTG/ABC/3T<br>C 群<br>(315 例) | DTG+<br>FTC/TAF 群<br>(325 例) | 本剤群<br>(282 例)               | DTG/ABC/3T<br>C 継続群<br>(281 例) | 本剤群<br>(290 例) | PI+NRTI 継<br>続群<br>(287 例) |
| 有害事象                          | 529 (83.4)                        | 283 (89.8)                   | 272 (83.7)                   | 225 (79.8)                   | 225 (80.1)                     | 233 (80.3)     | 226 (78.7)                 |
| Grade 3 以上の有害事象 <sup>a)</sup> | 56 (8.8)                          | 24 (7.6)                     | 25 (7.7)                     | 16 (5.7)                     | 10 (3.6)                       | 13 (4.5)       | 18 (6.3)                   |
| 副作用                           | 139 (21.9)                        | 127 (40.3)                   | 83 (25.5)                    | 23 (8.2)                     | 44 (15.7)                      | 54 (18.6)      | 6 (2.1)                    |
| 重篤な有害事象                       | 58 (9.1)                          | 25 (7.9)                     | 23 (7.1)                     | 15 (5.3)                     | 22 (7.8)                       | 17 (5.9)       | 20 (7.0)                   |
| 中止に至った有害事象                    | 5 (0.8)                           | 4 (1.3)                      | 1 (0.3)                      | 6 (2.1)                      | 2 (0.7)                        | 2 (0.7)        | 1 (0.3)                    |
| 死亡                            | 1 (0.2)                           | 0                            | 2 (0.6)                      | 2 (0.7)                      | 0                              | 1 (0.3)        | 1 (0.3)                    |

例数 (%)

a) Grade は GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities に基づき分類された。

機構は、以下のように考える。

成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外臨床試験において、本剤の安全性プロファイルは、各試験の対照レジメンと比較して大きな差異は認められなかったことを確認し、本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、日本人患者に対する本剤投与時の情報は得られていないことから、本剤の安全性については製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

なお、既承認の TAF 含有製剤と同様に、腎機能や骨密度等への影響について注意喚起する必要がある。

また、精神・神経系に対する本剤の影響、HBV 又は HCV 重複感染患者における安全性、及び児の先天性異常（神経管欠損）に対する影響については、以下の項で議論する。

### 7.R.2.2 精神・神経系に対する影響について

事前評価依頼者は、DTG で精神・神経系の有害事象が報告されていることから（BMC Infect Dis 2017; 17: 622）、本剤の精神・神経系に対する影響について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験、GS-US-380-1844 試験及び GS-US-380-1878 試験）における神経系障害又は精神障害に該当する有害事象<sup>50)</sup> 及び自殺／自傷に該当する有害事象<sup>51)</sup> の発現割合は、表 50 のとおりであった。神経系障害及び精神障害に該当する有害事象の発現割合は、GS-US-380-1489 試験、GS-US-380-1490 試験及び GS-US-380-1844 試験では、本剤群と対照群である DTG 含有レジメン群とで同程度であった。GS-US-380-1878 試験では対照群と比較して本剤群で高値傾向を示したものの、その発現割合はその他の試験の本剤群と概ね同程度であった。

表 50 神経系障害及び精神障害に該当する有害事象（本剤群で発現割合 1%以上）並びに自殺／自傷に該当する有害事象

|                     | 未治療患者                          |                       | 抗HIV療法によりウイルス学的抑制が得られている患者 |                              |                |                       |
|---------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|----------------|-----------------------|
|                     | GS-US-380-1489及びGS-US-380-1490 |                       | GS-US-380-1844             |                              | GS-US-380-1878 |                       |
|                     | 本剤群<br>(634例)                  | DTG 含有レジメン群<br>(640例) | 本剤群<br>(282例)              | DTG/ABC/3TC<br>継続群<br>(281例) | 本剤群<br>(290例)  | PI+NRTI 継続群<br>(287例) |
| 神経系障害及び精神障害<br>(全体) | 195 (30.8)                     | 219 (34.2)            | 62 (22.0)                  | 87 (31.0)                    | 108 (37.2)     | 49 (17.1)             |
| 頭痛                  | 76 (12.0)                      | 83 (13.0)             | 19 (6.7)                   | 21 (7.5)                     | 35 (12.1)      | 12 (4.2)              |
| 不眠症                 | 30 (4.7)                       | 34 (5.3)              | 8 (2.8)                    | 14 (5.0)                     | 10 (3.4)       | 6 (2.1)               |
| 不安                  | 16 (2.5)                       | 26 (4.1)              | 2 (0.7)                    | 4 (1.4)                      | 10 (3.4)       | 5 (1.7)               |
| 浮動性めまい              | 19 (3.0)                       | 26 (4.1)              | 6 (2.1)                    | 6 (2.1)                      | 9 (3.1)        | 2 (0.7)               |
| うつ病                 | 23 (3.6)                       | 21 (3.3)              | 3 (1.1)                    | 10 (3.6)                     | 4 (1.4)        | 4 (1.4)               |
| 異常な夢                | 11 (1.7)                       | 13 (2.0)              | 2 (0.7)                    | 7 (2.5)                      | 3 (1.0)        | 0                     |
| 睡眠障害                | 8 (1.3)                        | 10 (1.6)              | 2 (0.7)                    | 0                            | 0              | 2 (0.7)               |
| 錯感覚                 | 8 (1.3)                        | 7 (1.1)               | 2 (0.7)                    | 4 (1.4)                      | 9 (3.1)        | 2 (0.7)               |
| 抑うつ気分               | 11 (1.7)                       | 3 (0.5)               | 0                          | 1 (0.4)                      | 2 (0.7)        | 0                     |
| リビドー減退              | 6 (0.9)                        | 6 (0.9)               | 3 (1.1)                    | 2 (0.7)                      | 1 (0.3)        | 1 (0.3)               |
| 失神                  | 3 (0.5)                        | 4 (0.6)               | 3 (1.1)                    | 1 (0.4)                      | 1 (0.3)        | 0                     |
| 傾眠                  | 5 (0.8)                        | 9 (1.4)               | 0                          | 2 (0.7)                      | 3 (1.0)        | 0                     |
| 末梢性ニューロパシー          | 2 (0.3)                        | 4 (0.6)               | 0                          | 3 (1.1)                      | 3 (1.0)        | 2 (0.7)               |
| 味覚異常                | 1 (0.2)                        | 1 (0.2)               | 0                          | 1 (0.4)                      | 3 (1.0)        | 0                     |
| 自殺／自傷 (SMQ)         | 7 (1.1)                        | 5 (0.8)               | 3 (1.1)                    | 1 (0.4)                      | 0              | 1 (0.3)               |

例数 (%)

本剤で報告された神経系障害及び精神障害のほとんどは Grade 1 又は 2 で非重篤であった。本剤との関連を否定されなかった重篤な事象は 5 例（全身性強直性間代性発作、胸痛、自殺企図、脳血管発作及び統合失調症各 1 例）に認められたが、転帰は継続であった自殺企図 1 例以外は、回復であった。

頭痛、不眠症、不安、浮動性めまい及びうつ病に関して、海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験及び GS-US-380-1490 試験）のデータを用いて、各事象が発現した被験者と発現しなかった被験者の BIC の曝露量（AUC<sub>tau</sub> 及び C<sub>max</sub>）を比較したが、BIC の曝露量と各事象の発現との間に明らかな関連は認められなかった。また、本剤群で自殺／自傷に該当する有害事象が認められた被験者の大部分は、投与開始前よりうつ病又は精神疾患の病歴を有していたこと等から、現時点では本剤と自殺リスクを関連付ける結果は得られていないと考える。

<sup>50)</sup> MedDRA ver.19.1 の器官別大分類で、「神経系障害」又は「精神障害」に該当する事象

<sup>51)</sup> MedDRA ver.19.1 の SMQ で「自殺／自傷」に該当する事象

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験の結果から、神経系障害及び精神障害に該当する有害事象の発現について、DTG 含有レジメンを上回るリスクは認められていないこと、本剤と自殺リスクを関連付ける結果は現時点で得られていないことについて確認した。一方、DTG において、血中濃度と精神・神経系障害関連事象の発現との関連が示唆されたとする報告（BMC Infect Dis 2017; 17: 622）や、DTG 投与時に精神・神経系障害関連事象による中止例は女性や高齢者で多かったとする報告（HIV Med 2017; 18: 56-63）もあり、臨床試験で得られているデータは限られていることから、本剤の精神・神経系に対する影響については製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

### 7.R.2.3 児の先天性異常（神経管欠損）に対する影響について

機構は、DTG 含有製剤が投与された妊婦について、出生児の神経管欠損発現のシグナルが報告され、海外のガイドライン<sup>52)</sup>では暫定的な推奨として、妊娠を希望する又は最終月経から 8 週までの患者に対して DTG の投与を開始しない旨が記載されていることを踏まえ、児の先天性異常（神経管欠損）に対する本剤の影響について、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。

現時点で、本剤が投与された 17 例で妊娠の転帰が報告された（2018 年 5 月 31 日までの累積データ）。このうち 7 例で自然流産が報告され、いずれも妊娠前に本剤への曝露が報告されている。いずれも臨床試験に組み入れられた被験者であるため、頻回の検査により早期妊娠の検出が可能であり、自然流産例数にバイアスが生じた可能性がある。その他の 10 例のうち、4 例は人工妊娠中絶、6 例は生児出生であった。生児出生 6 例のうち 1 例で尿膜管開存症が報告され、その他 5 例では、神経管欠損やその他の先天性の脳／中枢神経系異常を含め、先天異常は報告されていない。また、本剤に関して双胎妊娠での胎児死亡が 1 例報告されているが（超音波検査により、1 児の生存、1 児の死亡を確認）、データカットオフ時点で妊娠継続中であった。なお、BIC の単剤投与に関しては、妊娠症例は報告されていない。

また、非臨床試験において、安全性薬理試験（3.3 参照）やラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（5.5 参照）において、BIC による中枢神経系毒性又は神経管欠損を示すエビデンスは認められなかった。

以上より、現時点までに得られている情報は限られているものの、これまでに得られているデータからは、妊娠中の BIC 含有製剤の使用に関連した、有害な妊娠転帰、神経管欠損等の先天異常、自然流産又は死産のリスク増加を示すエビデンスは確認されなかった。

機構は、本剤投与された妊婦からの出生児における先天性異常（神経管欠損等）の情報は限られており、類薬の情報も含め引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、適切に対応する必要があると考える。

### 7.R.3 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、以下のように説明している。

<sup>52)</sup> Recommendations Regarding the Use of Dolutegravir in Adults and Adolescents with HIV who are Pregnant or of Child-Bearing Potential. US. Department of Health and Human Services: 2018（2018 年 5 月 30 日付け）



国内の診療ガイドライン（抗 HIV 治療ガイドライン）では、HIV 感染症に対する初回治療として、バックボーンである NRTI2 剤と、キードラッグ（INSTI、PI 又は NNRTI）1 剤を加えた併用レジメンが推奨されている。

米国の診療ガイドライン [Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV（米国保健福祉省）] <sup>45)</sup> では、本剤は、HIV 感染症に対する初回治療の推奨レジメンの一つとされている。また、同ガイドラインでは、抗 HIV 薬に対する耐性を獲得しておらず、現在の治療レジメンでウイルス学的抑制が得られている患者に対して、ガイドラインで推奨されている他の治療レジメンに切替え可能とされている。

また、HIV 感染症に対する治療は長期に亘るため、服薬アドヒアランスの向上及び安全性や長期予後を見越した薬剤の選択が重要である。抗 HIV 治療ガイドラインでは、「服薬率を維持するためには、1 日 1 回投与の処方があり、今後新規に治療を開始する症例には積極的に選択すべきである」とされている。本剤は INSTI である BIC と NRTI である FTC 及び TAF を含有する配合剤であり、1 回 1 錠を QD 投与であることから、患者の服薬率の向上、耐性ウイルス発現リスクの減少、患者の服薬時の負担軽減等のベネフィットをもたらすと期待される。

以上の点から、本剤は、本邦においても、海外と同様に、未治療、又は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られており、本剤の有効成分に対する耐性関連変異を獲得していない HIV-1 感染症患者に対する、治療選択肢の一つとなると考えている。

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 での検討、並びに国内外のガイドラインの記載状況を踏まえると、未治療、又は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られており、本剤の有効成分に対する耐性関連変異を獲得していない HIV-1 感染症患者に対して、抗 HIV 治療ガイドラインにおいて推奨されている HIV 治療薬と同様に、治療選択肢の一つになり得ると考える。

#### 7.R.4 効能又は効果について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 における検討の結果、HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は期待でき、安全性についても許容可能であると考えことから、本剤の予定効能・効果を事前評価依頼者が提案する「HIV-1 感染症」と設定することは可能と判断した。なお、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討結果を踏まえ、本剤の対象は、以下の患者である旨を適切に注意喚起する必要があると考える。

- 抗 HIV 薬による治療経験がない患者
- ウイルス学的失敗の経験がなく、切替え前 3 カ月以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており、BIC、FTC 又は TFV に対する耐性変異を持たない患者

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

#### 7.R.5 用法及び用量について

機構は、有効性、安全性、用法・用量の設定根拠及び食事の影響（7.R.1、7.R.2、6.R.1 及び 6.R.2 参照）に関する検討の結果、本剤の予定用法・用量を、本剤 1 回 1 錠を 1 日 1 回経口投与と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

事前評価依頼者は、HRD 共同調査<sup>53)</sup>に参加し、以下のように全例調査として使用成績調査を実施することを予定している。

- 調査目的：本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
- 調査予定例数：調査対象施設において収集可能な全症例

また、妊婦及びその出生児に対する本剤の安全性を確認する特定使用成績調査も、実施予定である。

機構は、本剤投与時の耐性変異の発現状況についても製造販売後に情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

#### 8. 事前評価レポート（その1）作成時における総合評価

提出された事前評価資料から、未治療又は抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症に対する本剤の有効性は期待でき、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。本剤は、新有効成分である BIC 並びに既承認の FTC 及び TAF を含む新たな配合剤であり、HIV-1 感染症患者に対する治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

---

<sup>53)</sup> 抗 HIV 薬の製造販売業者が共同で行う、製造販売後の抗 HIV 薬の安全性及び有効性に関する調査。

## 審査報告 (1)

平成 31 年 2 月 5 日

### 申請品目

[販 売 名]                    ビクトルビ配合錠  
[一 般 名]                    ビクテグラビルナトリウム／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド  
                                 フマル酸塩  
[申 請 者]                    ギリアド・サイエンシズ株式会社  
[申請年月日]                平成 30 年 12 月 14 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

事前評価会及び専門協議並びにその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本事前評価会及び専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

事前評価会及び専門協議では、事前評価レポート（その 1）に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.3 臨床的位置付け及び配合意義について」、「7.R.4 効能又は効果について」、「7.R.5 用法及び用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 児の先天性異常（神経管欠損）に対する影響について

事前評価レポート（その 1）の「7.R.2 安全性について」のうち、「7.R.2.3 児の先天性異常（神経管欠損）に対する影響について」に関し、専門委員から以下の意見が出された。

- 海外第Ⅲ相試験（GS-US-380-1489 試験）では、因果関係が否定されなかった重篤な有害事象として、本剤群のみに自然流産が 1 例認められていることは懸念すべきである。
- BIC の類薬である DTG 含有製剤が投与された妊婦において、出生児の神経管欠損発現のシグナルが報告され、海外のガイドライン<sup>54)</sup>では暫定的な推奨として、妊娠を希望する又は妊娠第一期（最終月経から 14 週未満）の患者に対して DTG の投与を推奨しない旨が記載されている。事象の重大性を踏まえ、当該報告について、本剤の添付文書で情報提供する必要がある。

<sup>54)</sup> Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Developed by the HHS Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) (Last updated December 7, 2018)

機構は、事前評価会及び専門協議での議論、並びに申請者の説明を踏まえ、本剤の児の先天性異常（神経管欠損）に対する影響について、DTG 含有製剤で報告されている内容を本剤の添付文書でも情報提供すること、製造販売後に新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

## 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、事前評価レポート（その1）の「7.R.1 有効性について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討並びに事前評価会及び専門協議での議論を踏まえ、製造販売後の調査等で得られる情報に基づき、以下の点についても検討し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると考える。

- ベースライン時の HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 超の未治療患者における本剤の有効性
- 既治療患者における以下の情報
  - 前治療レジメン別（DTG は 1 日投与量の情報含む）の本剤の有効性
  - 前治療レジメンの投与期間が本剤の有効性（長期投与時の有効性含む）に及ぼす影響
  - INSTI 関連耐性変異が本剤の有効性に及ぼす影響
- 本剤投与時の耐性変異の発現状況

機構は、以上の点について対応するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 51 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 52 及び表 53 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 51 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項                                                                                                 |                                                                |                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 重要な特定されたリスク                                                                                             | 重要な潜在的リスク                                                      | 重要な不足情報                                          |
| ・免疫再構築炎症反応症候群<br>・腎毒性<br>・骨関連の事象／骨密度減少<br>・HIV-1/HBV 重複感染症患者におけるビクタルビ配合錠投与中止後の肝炎再燃<br>・乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大 | ・肺炎<br>・体脂肪の再分布／蓄積<br>・腎排泄に関わる OCT2 及び MATE1 のトランスポーターを介した相互作用 | ・長期使用<br>・妊婦への投与時の安全性<br>・日本人 HIV-1 感染症患者における安全性 |
| 有効性に関する検討事項                                                                                             |                                                                |                                                  |
| ・日本人 HIV-1 感染症患者における有効性<br>・長期使用時における有効性（薬剤耐性及び交差耐性の発現を含む）                                              |                                                                |                                                  |

表 52 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動                                | 有効性に関する調査・試験    | 追加のリスク最小化活動 |
|----------------------------------------------|-----------------|-------------|
| ・市販直後調査<br>・一般使用成績調査（全例調査）<br>・特定使用成績調査（妊産婦） | ・一般使用成績調査（全例調査） | ・市販直後調査     |

表 53 製造販売後調査計画の骨子（案）

| 一般使用成績調査（全例調査） |                                             |
|----------------|---------------------------------------------|
| 目 的            | 本剤の使用実態下における安全性及び有効性の確認                     |
| 調査方法           | HRD 共同調査 <sup>a)</sup> に参加し、全例調査を実施する。      |
| 対象患者           | 日本人の HIV-1 感染症患者                            |
| 観察期間           | 本剤の販売開始日より調査を開始し、承認日から 9 年間実施する。            |
| 予定症例数          | 収集可能な全症例                                    |
| 主な調査項目         | 患者背景、本剤投与状況、抗 HIV 薬処方歴、併用薬投与状況、有害事象発現状況、有効性 |

| 特定使用成績調査（妊産婦） |                                                                                                                                                               |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 的           | 本剤の使用実態下での妊産婦及び出生児に対する安全性の確認                                                                                                                                  |
| 調査方法          | HRD 共同調査 <sup>a)</sup> として実施する。                                                                                                                               |
| 対象患者          | 妊娠転帰が確認可能な日本人の HIV-1 感染症患者                                                                                                                                    |
| 観察期間          | 本剤の販売開始日から再審査期間満了日まで<br>（出生児は生後 1 年間追跡調査を行う）                                                                                                                  |
| 予定症例数         | 本剤が投与され、妊娠転帰が確認可能な全症例                                                                                                                                         |
| 主な調査項目        | 妊産婦：患者背景、処方された抗 HIV 薬、処方された併用薬、併用療法、出産状況、患者の転帰（調査中止になった場合）、臨床検査値の異常変動、有害事象、有効性<br>出生児：出生児の背景、処方された薬剤、抗 HIV 抗体、HIV-RNA 量、CD4 数、CDC 分類、身長・体重の推移、臨床検査値の異常変動、有害事象 |

a) 抗 HIV 薬の製造販売を行う調査参加業者が共同で行う、製造販売後における抗 HIV 薬の安全性及び有効性に関する調査

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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていること、新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤であることから、再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体ビクテグラビルナトリウムは毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

HIV-1 感染症

[用法・用量]

通常、成人には 1 回 1 錠（ビクテグラビルとして 50 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 25 mg を含有）を 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件]

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

以上

## [略語等一覧]

| 略語                   | 英語                                                                               | 日本語                                |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 3TC                  | Lamivudine                                                                       | ラミブジン                              |
| ABC                  | Abacavir                                                                         | アバカビル                              |
| aGFR                 | Actual glomerular filtration rate                                                | イヌリンクリアランスによる実測糸球体ろ過量              |
| ALT                  | Alanine aminotransferase                                                         | アラニンアミノトランスフェラーゼ                   |
| AST                  | Aspartate aminotransferase                                                       | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ                |
| ATV                  | Atazanavir                                                                       | アタザナビル                             |
| AUC                  | Area under the plasma concentration-time curve                                   | 血漿中濃度－時間曲線下面積                      |
| AUC <sub>inf</sub>   | Area under plasma concentration-time curve up to infinity                        | 投与開始時から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積         |
| AUC <sub>last</sub>  | Area under plasma concentration-time curve up to last quantifiable concentration | 投与開始時から投与後最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積   |
| AUC <sub>tau</sub>   | Area under plasma concentration-time curve over the dosing interval              | 投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積              |
| AUC <sub>0-24h</sub> | Area under the plasma concentration versus time curve during 24 hours            | 投与開始時から投与後 24 時間時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BA                   | Bioavailability                                                                  | バイオアベイラビリティ                        |
| BCRP                 | Breast cancer resistance protein                                                 | 乳がん耐性タンパク質                         |
| BIC                  | Bictegravir                                                                      | ビクテグラビル                            |
| BSA                  | Body surface area                                                                | 体表面積                               |
| BSEP                 | Bile salt export pump                                                            | 胆汁酸塩排出ポンプ                          |
| CC <sub>50</sub>     | Concentration that resulted in 50% cytotoxicity                                  | 50%細胞毒性濃度                          |
| C <sub>tau</sub>     | Plasma concentration at the end of the dosing interval                           | 血漿中トラフ濃度                           |
| CL/F                 | Apparent total body clearance                                                    | 見かけの全身クリアランス                       |
| C <sub>max</sub>     | Maximum plasma concentration                                                     | 最高血漿中濃度                            |
| COBI                 | Cobicistat                                                                       | コビシスタット                            |
| CYP                  | Cytochrome P450                                                                  | シトクロム P450                         |
| DMSO                 | Dimethylsulfoxide                                                                | ジメチルスルホキシド                         |
| DRV                  | Darunavir                                                                        | ダルナビル                              |
| DTG                  | Dolutegravir                                                                     | ドルテグラビル                            |
| EC <sub>50</sub>     | 50% effective concentration                                                      | 50%効果濃度                            |
| EC <sub>95</sub>     | 95% effective concentration                                                      | 95%効果濃度                            |
| EFV                  | Efavirenz                                                                        | エファビレンツ                            |
| eGFR                 | Estimated glomerular filtration rate                                             | 推定糸球体ろ過量                           |
| EVG                  | Elvitegravir                                                                     | エルビテグラビル                           |
| FAS                  | Full analysis set                                                                | 最大の解析対象集団                          |
| FTC                  | Emtricitabine                                                                    | エムトリシタビン                           |
| HBV                  | Hepatitis B virus                                                                | B 型肝炎ウイルス                          |
| HCV                  | Hepatitis C virus                                                                | C 型肝炎ウイルス                          |
| HIV                  | Human immunodeficiency virus                                                     | ヒト免疫不全ウイルス                         |
| IC <sub>50</sub>     | 50% inhibitory concentration                                                     | 50%阻害濃度                            |
| INSTI                | Integrase strand-transfer inhibitor                                              | インテグラーゼ阻害剤                         |

| 略語             | 英語                                                        | 日本語                                                                                      |
|----------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| $k_a$          | First order absorption rate constant                      | 一次吸収速度定数                                                                                 |
| $K_i$          | Inhibitor concentration at 50% of maximum inhibition rate | 最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度                                                              |
| LC-UV          | Liquid chromatography-ultraviolet                         | 液体クロマトグラフィー／紫外吸光検出                                                                       |
| mRNA           | Messenger RNA                                             | メッセンジャーRNA                                                                               |
| MATE           | Multidrug and toxin extrusion protein                     | 多剤排泄トランスポーター                                                                             |
| NNRTI          | Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor             | 非核酸系逆転写酵素阻害剤                                                                             |
| NRTI           | Nucleoside reverse transcriptase inhibitor                | 核酸系逆転写酵素阻害剤                                                                              |
| OAT            | Organic anion transporter                                 | 有機アニオントランスポーター                                                                           |
| OATP           | Organic anion transporting polypeptide                    | 有機アニオン輸送ポリペプチド                                                                           |
| OCT            | Organic cation transporter                                | 有機カチオントランスポーター                                                                           |
| PBMC           | Peripheral blood mononuclear cell                         | 末梢血単核球                                                                                   |
| P-gp           | P-glycoprotein                                            | P 糖タンパク                                                                                  |
| PI             | Protease inhibitor                                        | プロテアーゼ阻害剤                                                                                |
| PK             | Pharmacokinetics                                          | 薬物動態                                                                                     |
| PPI            | Proton pump inhibitor                                     | プロトンポンプ阻害薬                                                                               |
| PPK            | Population pharmacokinetics                               | 母集団薬物動態                                                                                  |
| QD             | quaque die                                                | 1 日 1 回                                                                                  |
| QTc            | Corrected QT interval                                     | 補正された QT 間隔                                                                              |
| QTcF           | Fridericia-corrected QT interval                          | Fridericia 法により補正された QT 間隔                                                               |
| RTV            | Ritonavir                                                 | リトナビル                                                                                    |
| TAF            | Tenofovir alafenamide                                     | テノホビル アラフェナミド                                                                            |
| TFV            | Tenofovir                                                 | テノホビル                                                                                    |
| $t_{1/2}$      | Estimate of the terminal elimination half-life            | 最終相の消失半減期                                                                                |
| $t_{max}$      | Time to maximum concentration                             | 最高濃度到達時間                                                                                 |
| UGT            | UDP glucuronosyltransferase                               | UDP グルクロン酸転移酵素                                                                           |
| V/F            | Apparent volume of distribution                           | 見かけの分布容積                                                                                 |
| 機構             |                                                           | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構                                                                       |
| 抗 HIV 治療ガイドライン |                                                           | 抗 HIV 治療ガイドライン（平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業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、2018 年 3 月版） |
| 効能・効果          |                                                           | 効能又は効果                                                                                   |
| 本剤             |                                                           | ビクトルビ配合錠                                                                                 |
| 用法・用量          |                                                           | 用法及び用量                                                                                   |