

## 審議結果報告書

令和元年 11 月 28 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ピフェルトロ錠100 mg  
[一般名] ドラビリン  
[申請者名] MSD株式会社  
[申請年月日] 令和元年9月12日

### [審議結果]

令和元年 11 月 25 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、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

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

## 審査報告書

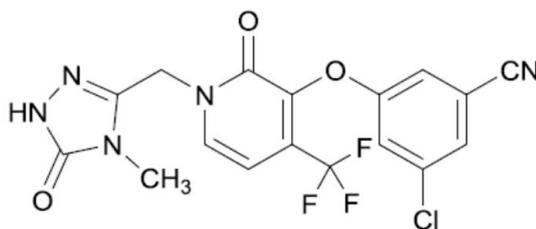
令和元年 11 月 6 日

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] ピフェルトロ錠 100 mg  
[一 般 名] ドラビリン  
[申 請 者] MSD 株式会社  
[申請年月日] 令和元年 9 月 12 日  
[剤形・含量] 1 錠中にドラビリン 100 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  
[化 学 構 造]



分子式 :  $C_{17}H_{11}ClF_3N_5O_3$

分子量 : 425.75

化学名 :

(日本名)

3-クロロ-5-({1-[(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}オキシ)ベンゾニトリル

(英 名)

3-Chloro-5-({1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (30 薬) 第 411 号、平成 30 年 3 月 20 日付け薬生薬審発 0320 第 1 号 (doravirine))  
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 8 月 30 日、欧州 : 平成 30 年 11 月 22 日)。今回の事前評価は、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、成人にはドラビリンとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

[承認条件]

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

## 事前評価レポート（その1）

令和元年8月27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 ]	ピフェルトロ錠 100 mg
[ 一 般 名 ]	ドラビリン
[ 事前評価依頼者 ]	MSD 株式会社
[ 剤 形 ・ 含 量 ]	1錠中にドラビリン 100 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、成人には他の抗 HIV 薬と併用して、ドラビリンとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。
[ 事前評価準備会開催日 ]	令和元年 6 月 5 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 8 月 30 日、欧州：平成 30 年 11 月 22 日）。今回の事前評価は、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.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料の概略 .....	17
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 .....	23
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.....	34
8. 事前評価レポート（その1）作成時における総合評価.....	60

## [略語等一覧]

別記のとおり。



- 重要品質特性の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定

表1 原薬の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
■	■、■
■	■、■
■ (■)	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験 [■  
■ (液体クロマトグラフィー)、類縁物質 (液体クロマトグラフィー) 及び残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー)]、水分及び定量法 (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、光に不安定であった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産3ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋 (二重) /ファイバードラム	36カ月
加速試験	実生産3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度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又はファイバードラムに入れ、室温、遮光下で保存するとき ■ カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中にドラビリン 100 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、オパドライIIホワイト (■) 及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、■、■混合及び滑沢混合、■及び■、最終混合及び滑沢混合、打錠、コーティング、包装、表示並びに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、■、■及び■工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

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の特定

表3 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■ (■)	■、■
■	■

### 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（液体クロマトグラフィー及び紫外可視吸収スペクトル法）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー）〕、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）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

製剤で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	実生産3ロット	30℃	75%RH	乾燥剤入り高密度ポリエチレン製ボトル	36カ月
加速試験	実生産3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、高密度ポリエチレン製ボトルに包装し、乾燥剤を同封し室温保存するとき36カ月と設定された。

## 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

DORの薬理作用は、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬力学的相互作用試験において、検討された。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* 抗ウイルス活性

##### 3.1.1.1 臨床分離株に対する抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1：PD002）

DORの抗ウイルス活性が、10種の臨床分離HIV-1 clade A（5株）、A1（13株）、AE（5株）、AG（18株）、B（7株）、BF（4株）、C（22株）、D（9株）、G（8株）、H（2株）を用いて検討され、DORのEC<sub>50</sub>（範囲）は、それぞれ1.6～5.4、1.4～4.0、1.4～5.6、1.8～9.0、2.9～7.6、3.6～10.3、2.2～6.8、1.2～5.5、2.7～5.7、1.3～1.4 nmol/Lであった。

### 3.1.1.2 ヒト DNA ポリメラーゼに対する活性 (CTD 4.2.1.1 : PD005)

DOR の阻害活性が、ヒト細胞 DNA ポリメラーゼ  $\alpha$  及び  $\beta$  並びにミトコンドリア DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  を用いて検討され、DNA ポリメラーゼ  $\alpha$ 、 $\beta$  及び  $\gamma$  に対する DOR の阻害作用は、 $IC_{50}$  は、100  $\mu\text{mol/L}$  超であった。

### 3.1.2 作用機序 (CTD 4.2.1.2 : PD001、CTD 4.2.1.1 : PD002、参考 CTD 4.2.1.1 : PD009)

DOR 及び各種 NNRTI の RT 阻害作用が、野生型又は NNRTI 関連変異として知られている K103N 若しくは Y181C 変異型 HIV-1 RT を *Escherichia coli* BL21 (DE3) 発現系から調製した酵素アッセイにより検討された。各被験薬に対する  $IC_{50}$  (平均値) は、表 5 のとおりであった。

表 5 変異株に対する各被験薬の抗ウイルス活性

	$IC_{50}$ (nmol/L)		
	野生型	K103N	Y181C
DOR	12	9.7	9.7
EFV	0.42	12.4	0.34
ETR	0.64	1.2	2.0
RPV	1.1	2.6	12

DOR 及び各種 NNRTI の *in vitro* 抗ウイルス作用に及ぼす血清タンパク質の影響が MT-4 細胞及び MT4-GFP 細胞に感染させた HIV-1 (R8 株) を用いて検討された。ヒト血清 (10%、50% 及び 100%) 存在下において、各被験薬の HIV-1 に対する  $EC_{95}$  及び  $EC_{50}$  は、表 6 及び表 7 のとおりであった。また、ヒト血清 100% 存在下において、DOR の主要代謝物 M9 の HIV-1 に対する  $EC_{50}$  は、野生型株、K103N 及び Y181C 変異株のいずれも 8.4  $\mu\text{mol/L}$  超であった。

表 6 10%及び50%血清存在下の変異株に対する各被験薬の抗ウイルス活性

		$EC_{95}$ (nmol/L)			
		野生株	K103N	Y181C	K103N/Y181C
DOR	10%NHS	11.0±2.6 (11)	13.4±3.3 (11)	16.4±3.2 (9)	30.5±3.9 (8)
	50%NHS	20±6.7 (9)	43±7.8 (7)	27±14 (5)	55±14 (7)
EFV	10%NHS	5.0±3.2 (203)	247±83 (152)	8.6±4.5 (45)	297±129 (41)
	50%NHS	41±24 (193)	1427±53 (22)	80±34 (25)	2943±903 (12)
ETR	10%NHS	4.4±2.1 (29)	5.3±3.9 (28)	23.5±12 (11)	52.5±23.9 (11)
	50%NHS	38±22 (42)	36±9.8 (24)	263±191 (19)	653±216 (22)
RPV	10%NHS	2.0±1.0 (8)	1.7±1.0 (5)	4.3±3.1 (6)	12.9±9.9 (6)
	50%NHS	37±16 (11)	48±18 (7)	120±26 (6)	407±153 (6)

平均値±標準偏差 (試験の繰返し回数)

表 7 100%血清存在下の変異株に対する各被験薬の抗ウイルス活性

	$EC_{50}$ (nmol/L)			
	野生株	K103N	Y181C	K103N/Y181C
DOR	12.0±4.4 (61)	21±6.8 (45)	31±10 (44)	33±4.2 (7)
EFV	30±9.0 (93)	1173±447 (70)	90±21 (77)	3119±506 (8)
ETR	67±26 (73)	67±23 (56)	382±128 (55)	479±192 (2)
RPV	56±16 (61)	56±15 (37)	169±45 (38)	318±74 (7)

平均値±標準偏差 (試験の繰返し回数)

### 3.1.3 耐性プロファイル

#### 3.1.3.1 *in vitro* 耐性選択試験 (CTD 4.2.1.1 : PD003)

SupT1 細胞に感染させた HIV-1 (R8 株) を高 MOI 又は低 MOI において、DOR 存在下 (高 MOI : 70、350 又は 1750 nmol/L、低 MOI : 7~350 nmol/L) でそれぞれ培養した際に選択された RT アミノ酸変異が検討された。高 MOI で選択された RT アミノ酸変異は、F227C であった。低 MOI で選択された RT アミノ酸変異は、V106A、V108I、H221Y 及び F227L であった。

MT4-GFP 細胞に感染させた HIV-1 [ (R8 株 (clade B) ) ] 及び MT4-GFP/CCR5 細胞に感染させた HIV-1 [ (92W026 株 (clade A) 及び 93MW959 株 (clade C) ) ] をそれぞれ高 MOI 又は低 MOI 及び低 MOI において、DOR 存在下 (高 MOI : 21、70 又は 210 nmol/L、低 MOI : 7~7000 nmol/L) でそれぞれ培養した際に選択された RT アミノ酸変異が検討された。clade B で選択された RT アミノ酸変異は、V106A、V106A /F227L、V106A /L234I、V106A/L234I/F227L、V108I、V108I/V106A/L234I、L234I、L234I/ V108I/V106A、V106I、F227V、H221Y、M230I、P236L 及び Y318F であった。clade A で選択された RT アミノ酸変異は、V106A (M) 、V106A (M) /F227L (C/V) 、V108I、V108I/L234I、V108I/L234I/V106A (I) であった。clade C で選択された RT アミノ酸変異は V106A (I) 、V106A/F227I、V106M、V106M/F227C であった。

### 3.1.3.2 変異株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1 : PD002)

NNRTIs 領域に変異が認められた HIV-1 の各被験薬に対する感受性が検討された (表 8)。

表 8 NNRTIs 耐性 HIV-1 に対する各被験薬の抗ウイルス活性

ウイルス	感受性変化 <sup>a)</sup>	
	DOR	EFV
野生株の EC <sub>50</sub>	1.2 nmol/L	0.6 nmol/L
MDRC4 <sup>d)</sup>	4.00	18.50
L100I	1.50	44.17
K103N	1.25	46.83
Y181C	1.33	2.00
Y188L	255.42	278.33
G190A	1.67	7.17
G190S	11.00	312.83
L100I+K103N	15.75	>833.33 <sup>b)</sup>
K103N+Y181C	6.50	50.83
K103N+G190A	0.83	450.17
Y181C+G190A	1.42	21.00
K103N+P225H	13.33	410.00
K101E+G190A	0.92	82.50
K103N+Y181C+G190A	2.50	269.50
K101E+Y181C+G190A	3.67	>833.33 <sup>b)</sup>
V106A+G190A+F227L	>8333.33 <sup>c)</sup>	>833.33 <sup>b)</sup>

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

b) 最高濃度 0.50 µmol/L で試験したが、EC<sub>50</sub> は測定されなかった

c) 最高濃度 10 µmol/L で試験したが、EC<sub>50</sub> は測定されなかった

d) 対照として用いた多剤耐性ウイルス株

また、NNRTIs 耐性変異が認められた臨床分離株<sup>1)</sup> (96 株) の各被験薬に対する感受性が検討された (表 9)。

<sup>1)</sup> Monogram Biosciences 社の PhenoScreen assay として登録された臨床分離株

表 9 NNRTIs 耐性臨床分離株に対する各被験薬の抗ウイルス活性

アミノ酸変異	検討株数	感受性変化 <sup>a)</sup>			
		DOR	EFV	ETR	RPV
野生株の EC <sub>50</sub> <sup>b)</sup>		4.26± 0.20 nmol/L	4.07± 0.71 nmol/L	2.40± 0.11 nmol/L	0.99± 0.06 nmol/L
A98G+Y181C	1	3.3	3.4	5.3	2.1
A98G	1	3.3	1.5	1.3	1.3
A98G+K103N	1	4.0	25.0	1.6	1.9
E138A	1	2.1	1.3	2.8	2.3
E138K	4	0.5-1.2	0.5-1.2	0.7-1.9	0.6-1.6
E138K+V179E+V189V/I	1	1.0	1.4	3.5	1.9
E138K+Y181C+M230L	1	>111	12.0	>206	>82
G190A	2	1.8-3.6	3.7-13.0	0.8-1.3	0.7-1.0
G190S	4	1.5-11.0	38.0->124	0.4-1.1	0.3-0.7
K101E	1	4.5	11.0	6.5	10.0
K101E/G190A	3	0.9-3.3	25.0-89.0	0.8-2.6	0.7-2.5
K101E+Y181C+G190A	2	2.0-2.4	45.0-66.0	6.4-7.9	4.5-6.9
K101E+Y181C+G190S	1	18.0	>124	62.0	40.0
K101H+K103N+G190A	1	1.2	>124	0.5	0.4
K101Q+E138K	1	1.1	1.1	1.7	1.6
K103N	5	0.6-3.0	9.5-19.0	0.3-0.9	0.5-0.9
K103N+G190A	3	1.9-3.6	>124	0.4-1.3	0.4-1.1
K103N+P225H	2	5.7-10.0	41.0-101.0	0.9-1.4	0.7-1.2
K103N+V108I	2	3.7-5.5	40.0-96.0	0.4-1.6	0.4-3.1
K103N+V108I+G190A	1	1.2	>124	0.3	0.3
K103N+V108I+Y181C	4	2.0-5.6	42.0->122	2.6-9.9	2.6-17.0
K103N+Y181C	4	2.6-5.7	22.0-103.0	3.7-15.0	2.6-13.0
K103N+Y181C+G190A	2	1.3-4.8	>124	4.6-7.7	2.1-2.5
K103N+Y188L	4	>124	>124	2.3-12.0	29.0-71.6
K103R+V108V/I+V179D+Y181C	1	4.9	>121	69.0	11.0
K103R+V179D+G190A	1	1.0	>124	1.7	1.3
K103S	2	1.7-3.0	3.3-5.5	0.8-1.4	0.8-1.3
K103S+G190A	1	1.2	34.0	0.5	0.5
L100I	3	0.6-2.7	4.3-14.0	0.5-2.1	0.4-1.0
L100I+K103N	8	2.7-19.0	>121	3.8-33.0	8.0-78.7
L100I+K103N+V108I	1	27.0	>121	17.0	78.7
P236L	2	1.7-3.9	0.3-0.5	0.5-0.8	0.4-0.7
V106A	2	7.1-28.0	1.3-4.2	0.9-1.4	1.0-1.5
V106A+G190A+F227L	1	>106	>118	0.7	1.2
V106I	1	1.4	1.1	1.2	1.2
V106I+Y188L	1	>110	>122	8.5	24.0
V106M	1	3.4	106.0	0.8	0.5
V108I	1	4.0	1.6	1.0	1.2
V108I+Y181C	2	6.0-7.8	4.3-7.1	7.4-7.8	5.0
V179D	1	1.0	4.5	1.6	1.1
V90I	1	1.6	1.2	1.3	1.2
V90I+K103N	1	2.8	36.0	1.6	1.6
Y181C	4	1.2-6.0	1.3-4.9	2.7-14.0	1.6-6.8
Y181C+G190A	2	2.4-3.5	10.0-46.0	1.9-14.0	1.2-4.0
Y181V	2	1.0-9.2	1.1-3.6	40.0-61.0	9.4-20.0
Y188C	1	0.3	2.8	0.2	0.3
Y188H	1	2.8	3.9	0.3	0.3
Y188L	3	95.0->116	37.0->121	2.5-27.0	6.9-72.0

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>

b) 平均値±標準偏差

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 *in vitro* 細胞傷害活性 (CTD 4.2.1.1 : PD004)

各種ヒト由来細胞に対する DOR 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	> 100
HL60	> 100
SupT1	> 100
単球 (定常期及び活動期)	> 100
マクロファージ (定常期及び活動期)	> 100
CD4 陽性 T リンパ球 (定常期及び活動期)	> 100
PBMC (定常期及び活動期)	> 100

### 3.2.2 *in vitro* 受容体結合試験 (CTD 4.2.1.2 : PD001)

110 種類の酵素及び受容体へのリガンド結合に対する DOR (10 μmol/L 以上) の阻害作用が検討された。DOR は、5-HT<sub>2B</sub> 受容体に親和性を示し、IC<sub>50</sub> は、2.5 μmol/L であった。

### 3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3 : TT<sub>4716</sub>FIN、TT<sub>5606</sub>FIN、CTD 4.2.3.2 : TT<sub>6029</sub>FIN、参考 CTD 4.2.1.3 : TT<sub>5006</sub>FIN、TT<sub>5262</sub>FIN)

心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する DOR 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	CHO-K1 細胞 (各濃度 4~6 標本)	hERG 電流	11、33、92 μmol/L	<i>in vitro</i>	11 μmol/L : 13.7% 阻害 33 μmol/L : 28.6% 阻害 92 μmol/L : 51.1% 阻害 IC <sub>50</sub> : 88 μmol/L IC <sub>20</sub> : 19 μmol/L
	迷走神経切除麻酔イヌ (雌 3 例)	心拍数、動脈圧、 PR、QRS、QT/QTc 間隔	1、2、7 mg/kg	静注 (累積 投与)	なし
	覚醒イヌ (雄雌各 2 例)	テレメトリー法	0 <sup>a)</sup> 、0.5、2、10 mg/kg	経口	なし
呼吸系	覚醒イヌ (雄雌各 2 例)	テレメトリー法	0 <sup>a)</sup> 、0.5、2、10 mg/kg	経口	なし
中枢神経系	CD-1 マウス (1 群雌 5 例)	Irwin 法	0 <sup>a)</sup> 、10、100、750 mg/kg	経口	なし
	Wistar ラット (1 群雄 6 例)	FOB 法	0 <sup>b)</sup> 、5、75、450 mg/kg/日	経口	なし

CHO-K1 細胞 : チャイニーズハムスター卵巣細胞

a) 溶媒 : 10% ポリソルベート 80 脱イオン水溶液

b) 溶媒 : HPMCAS (180 mg/mL)、0.5% (w/v) メチルセルロース 5 mmol/L 塩酸脱イオン水懸濁液

心血管系について、*in vitro* で、DOR の濃度依存的な hERG 電流の阻害が認められたが、その IC<sub>50</sub> (88 μmol/L) 及び IC<sub>20</sub> (19 μmol/L) は、ヒト臨床曝露量 (C<sub>max</sub>) の約 162 及び 35 倍であった。また、イヌで影響が認められなかった 10 mg/kg 投与時 [静注 (累積) 及び経口投与] の C<sub>max</sub> (14 及び 8.24 μmol/L) はヒト臨床曝露量 (C<sub>max</sub>) のそれぞれ約 6 及び 3.5 倍であった。中枢神経系及び呼吸系について、DOR の影響は認められなかった。

以上より、臨床使用時に DOR 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 他の抗 HIV 薬との併用効果 (CTD 4.2.1.1 : PD006)

CEM-SS 細胞に感染させた HIV-1 (III B 株) 又は MAGI-CCR5 細胞に感染させた HIV-1 (Ba-L 株) を用いて、DOR と他の抗 HIV 薬との併用効果が検討され、結果は表 12 のとおりであり、拮抗効果は示されなかった。

表 12 DOR と他の抗 HIV 薬との併用効果

被験薬	Volume (nmol/L) <sup>2</sup> %、(μmol/L) <sup>2</sup> % 又は nmol/L・μmol/L% <sup>a)</sup>		併用効果 <sup>b)</sup>
	相乗性	拮抗性	
3TC	32.4	-0.15	相加効果
ABC	43.9	-2.13	相加効果
AZT	20.6	-7.06	相加効果
d4T	43.7	-3.90	相加効果
ddC	15.1	-3.43	相加効果
ddI	11.4	-0.70	相加効果
FTC	19.6	0	相加効果
TDF	26.7	-6.46	相加効果
DLV	18.6	-11.4	相加効果
EFV	4.81	-4.05	相加効果
ETR	36.6	-11.4	相加効果
NVP	3.79	-3.04	相加効果
RPV	6.78	-3.33	相加効果
DRV	40.9	-4.54	相加効果
IDV	5.13	-5.93	相加効果
MVC	35.7	0	相加効果
Enfuvirtide	14.4	-20.4	相加効果
RAL	60.8	-7.27	弱い相乗効果

a) Prichard MN らの報告 (Antiviral Res 1990; 14: 181-205) に基づき MacSynergy<sup>TM</sup> II プログラムより算出。  
b) Volume [(μmol/L)<sup>2</sup>%, (μmol/L)<sup>2</sup>% 又は nmol/L・μmol/L%] 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 以下は弱い相乗効果、100 超は強い相乗効果と判定。

### 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。

#### DOR 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 DOR 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、RT 領域のアミノ酸変異株について、Y188L の単変異やこれを含む多重変異を有する株では、野生型と比較して DOR に対して 100 倍以上の感受性低下を確認した (3.1.3 参照)。一方、一般的な NNRTI の耐性関連変異として知られている Y188C、Y188H、V179D、V108I、V106M、P236L、K103N、L100I に対しては、4 倍以下の感受性の低下であり、ETR 及び RPV と比較して同程度の感受性が維持されていることを確認した (3.1.3.2 参照)。臨床試験から得られる情報は限られていること、耐性変異の発現の有無は DOR の有効性に関する重要な情報となり得る可能性があることから、耐性変異に関する情報は、製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に提供することが重要である。

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 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

DOR について、マウス、ラット、ウサギ及びイヌに DOR (<sup>3</sup>H 標識体、<sup>14</sup>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、DOR 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。

血漿中 DOR 濃度の測定には LC-MS/MS 法(定量下限:マウス 2 nmol/L 又は 3.96 ng/mL、ラット 1 nmol/L 若しくは 5 又は 12.3 ng/mL、ウサギ 2 nmol/L 又は 12.3 ng/mL、イヌ 1 nmol/L 若しくは 5 又は 12.3 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 : PK001、PK011、PK020)

雄性マウス、雄性ラット、雌性ウサギ及び雄性イヌ（いずれも3例）に絶食下でDOR 5.0 mg/kgを単回経口投与、若しくはDOR 1.0又は2.0 mg/kgを静脈内投与したとき、DORのBAは、それぞれ39、46、41及び47%であった。また、雄性マウス、雄性ラット、雌性ウサギ及び雄性イヌ（いずれも3例）に絶食下でDOR 1.0又は2.0 mg/kgを静脈内投与したときの血漿中DORの $t_{1/2}$ はそれぞれ2.7、6.4、9.0及び21.7 h、 $CL_p$ はそれぞれ6.1、2.6、4.0及び0.44 mL/min/kgであった。

マウス、ラット、ウサギ及びサルにDORを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 DOR単回経口投与時のPKパラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	摂餌	$C_{max}$ (μmol/L)	$t_{max}$ (h)	$AUC_{inf}$ (μmol·h/L)
マウス	5	雄3/時点	絶食	2.1	1.0 <sup>a)</sup>	12.5
ラット	5	雄3	絶食	4.1 ± 1.1	3.3 ± 1.2	43.9 ± 17.0
	100	雄2	絶食	7.3, 10.4	6, 6	87.9 <sup>b)</sup> , 176 <sup>b)</sup>
ウサギ	5	雌3	絶食	1.78 ± 0.53	3.5 ± 2.78	20.5 ± 8.7
イヌ	5	雄3	絶食	5.7 ± 1.5	0.8 ± 0.3	205 ± 47
	1,000	雄2	非絶食	9.1, 18.0	4, 4	173 <sup>b)</sup> , 392 <sup>b)</sup>

個別値 (例数2) 又は平均値 ± 標準偏差 (例数3)

a) 各評価時点の平均血漿中濃度において最大値を示す時点、b)  $AUC_{0-24h}$

### 4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2 : TT $\blacksquare$ 6013FIN、TT $\blacksquare$ 6019FIN、TT $\blacksquare$ 6018FIN、参考 CTD 4.2.3.5.2 : TT $\blacksquare$ 7277FIN)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌにDORを非絶食下でQD反復経口投与したときのPKパラメータは表14のとおりであり、いずれの動物種においても血漿中曝露量は用量比を下回る増加が認められた。DORは*in vitro*試験で良好な膜透過性が示されていること(4.1.3参照)、動物種及びヒトのいずれも $CL_p$ が低いこと(4.1.1及び6.1.2.3参照)等を踏まえると、用量比を下回る血漿中DOR曝露量の増加が認められた主な要因として、DORの低溶解性<sup>2)</sup>に伴い消化管内でのDORの吸収が制限されている可能性が考えられる、と事前評価依頼者は説明している。なお、マウス、ラット及びイヌにおけるDORのPKパラメータ( $C_{max}$ 及び $AUC_{tau}$ )について、特筆すべき性差(2倍超)は認められなかった。

<sup>2)</sup>  $\blacksquare$  DORのpH $\blacksquare$ の緩衝液及び水に対する溶解度は約 $\blacksquare$  μg/mLである。また、 $\blacksquare$  DORの水に対する溶解度は約 $\blacksquare$  μg/mLと推定されている。

表 14 DOR 反復経口投与時の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	測定 時点	例数	C <sub>max</sub> (μmol/L)		t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)		AUC <sub>0-∞</sub> (μmol·h/L)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	3	13 週目	雌雄各 3/2 時点	3.24	3.23	0.5	1.0	17.7	21.9
	30	13 週目	雌雄各 3/2 時点	11.6	12.0	1.0	0.5	64.3	94.7
	150	13 週目	雌雄各 3/2 時点	14.6	22.2	0.5	1.0	135	206
	300	13 週目	雄 3/2 時点 雌 2 又は 3/2 時点	22.8	23.4	1.0	1.0	157	244
	450	13 週目	雌雄各 3/2 時点	23.2	25.1	1.0	2.0	156	236
ラット	3	13 週目	雌雄各 3 又は 4 /2 時点	1.37	1.86	1.0	2.0	13.0	25.2
	30	13 週目	雌雄各 3 又は 4 /2 時点	7.24	10.3	1.0	1.0	66.7	108
	450	13 週目	雌雄各 3 又は 4 /2 時点	16.0	28.1	2.0	2.0	206	352
ウサギ	15	5 日目	雌 3	—	6.93 ± 1.09	—	4.0 ± 1.2	—	107 ± 15.4
	50	5 日目	雌 3	—	13.5 ± 0.474	—	4.0 ± 1.2	—	218 ± 3.81
	150	5 日目	雌 3	—	19.6 ± 2.77	—	1.7 ± 0.33	—	291 ± 35.7
	300	5 日目	雌 3	—	20.7 ± 3.73	—	4.0 ± 0.0	—	364 ± 53.4
	450	5 日目	雌 3	—	20.4 ± 2.47	—	4.7 ± 0.67	—	336 ± 57.8
イヌ	1	1 日目	雌雄各 4	2.16 ± 0.127	2.06 ± 0.137	4.8 ± 1.3	4.5 ± 0.96	40.1 ± 3.25	37.9 ± 2.13
		13 週目	雌雄各 4	4.39 ± 0.522	4.14 ± 0.535	4.5 ± 0.50	4.5 ± 0.96	83.8 ± 10.3	80.7 ± 9.03
	10	1 日目	雌雄各 4	8.43 ± 1.38	10.4 ± 1.11	6.0 ± 0.82	4.5 ± 1.3	169 ± 24.0	205 ± 22.7
		13 週目	雌雄各 4	19.9 ± 0.621	18.5 ± 1.69	4.0 ± 0.82	2.8 ± 0.75	402 ± 14.5	365 ± 35.6
	1,000	1 日目	雌雄各 4	27.5 ± 1.04	24.8 ± 3.16	7.5 ± 0.50	11 ± 4.6	579 ± 11.5	518 ± 77.6
		13 週目	雌雄各 4	34.8 ± 0.502	30.7 ± 2.57	5.0 ± 0.58	3.3 ± 1.1	704 ± 9.28	643 ± 60.9

平均値 ± 標準誤差

— : 未検討

a) マウス及びラットの検討は各評価時点の平均血漿中濃度において最大値を示す時点

#### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.3 : PK003)

LLC-PK1 細胞を用いて、DOR の膜透過性が検討された。DOR 0.1、0.5 又は 1.0 μmol/L で 37°C で 3 時間インキュベートしたとき、見かけの透過係数 (P<sub>app</sub>) はそれぞれ 25、24.7 及び 28.2 × 10<sup>-6</sup> cm/秒であった。なお、陽性対照であるベラパミル (1.0 μmol/L) の P<sub>app</sub> は 40.1 × 10<sup>-6</sup> cm/秒であった。DOR のいずれの検討濃度においても P<sub>app</sub> に顕著な変化は認められなかったこと等から、DOR の受動的膜透過性は良好であることが示唆されている、と事前評価依頼者は説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3 : PK005)

アルビノラット (雄 1 例/時点) 及び有色ラット (雄 1 例/時点) に絶食下で DOR の <sup>14</sup>C 標識体 5 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 0.5 時間後に水晶体を除く全ての組織<sup>3)</sup> に分布し、大部分の組織で投与 2 時間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、投与 168 時間後には胆汁及び肝臓を除き、全ての組織で定量下限未満となった。中枢神経系組織、水晶体及び骨を除く大部分の組織中放射能濃度は血液中放射能濃度と比較して高値を示し、特に胃や小腸等の消化管内容物、胆汁、肝臓等で高値を示した。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認められなかったことから、DOR 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。

3) 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。

大動脈、血液、骨髄、リンパ節、脾臓、胸腺、胆汁、腎皮質、腎髄質、肝臓、膀胱、尿、小脳、大脳、延髄、嗅脳、脈絡叢、脊髄、副腎、脳下垂体、甲状腺、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、ハーダー腺、乳腺領域、膵臓、包皮腺、唾液腺、褐色脂肪、白色脂肪、皮膚 (非有色部位)、精巣上体、前立腺、精囊、精巣、骨、横隔膜、心臓、骨格筋、肺、鼻甲介、盲腸、盲腸内容物、結腸、結腸内容物、食道、口腔粘膜、小腸、小腸内容物、胃粘膜、胃内容物、水晶体、毛様体 [有色ラットのみ、皮膚 (有色部位) も検討]

#### 4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3 : PK003、PK012、PK016、4.2.2.4 : PK015)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿に DOR (0.1~5.0 µmol/L) を添加し、平衡透析法により血漿タンパク非結合型分率が検討され、結果はそれぞれ 23.8~26.2%、27.2~34.9%、22.1~27.9%、18.7~25.8%及び 23.3~25.7%であった。

ラット、イヌ及びヒト血漿に M9 (0.1 及び 1.0 µmol/L) を添加し、平衡透析法により血漿タンパク非結合型分率が検討され、結果はそれぞれ 18 及び 20%、24 及び 25%並びに 8 及び 9%であった。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト全血に DOR (0.1~10.0 µmol/L) を添加したとき、血漿中に対する血液中の DOR 濃度比はそれぞれ 0.65~0.71、0.92~1.1、0.97~1.06、0.90~1.00 及び 0.92~1.06 であった。

マウス、イヌ及びヒト全血に M9 (0.1 及び 1.0 µmol/L) を添加したとき、血漿中に対する血液中の M9 濃度比はそれぞれ 0.76 及び 0.70、0.92 及び 0.82、並びに 0.66 及び 0.69 であった。

#### 4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3 : TI $\blacksquare$ 7080FIN、TI $\blacksquare$ 7130FIN)

妊娠ラット (4 例/時点) に DOR 5 又は 450 mg/kg QD を妊娠 6 日目から妊娠 20 日目まで反復経口投与したところ、妊娠 20 日目の最終投与 2 及び 24 時間後における母動物に対する胎児の DOR の血漿中濃度比は、5 mg/kg 群でそれぞれ 0.48 及び 0.49、450 mg/kg 群でそれぞれ 0.52 及び 0.49 であった。この結果より、DOR はラットの胎盤を通過することが示唆された、と事前評価依頼者は説明している。

妊娠ウサギ (4 例/時点) に DOR 300 mg/kg QD を妊娠 7 日目から妊娠 20 日目まで反復経口投与したところ、妊娠 20 日目の最終投与 4 及び 24 時間後における母動物に対する胎児の DOR の血漿中濃度比は、それぞれ 0.36 及び 0.40 であった。この結果より、DOR はウサギの胎盤を通過することが示唆された、と事前評価依頼者は説明している。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 代謝物の構造式

4.3.2、4.3.3 及び 6.2.1.3 での検討において同定された DOR の各代謝物の構造式は、高分解能質量分析法又は NMR 法に基づき、図 1 のとおり推定された。

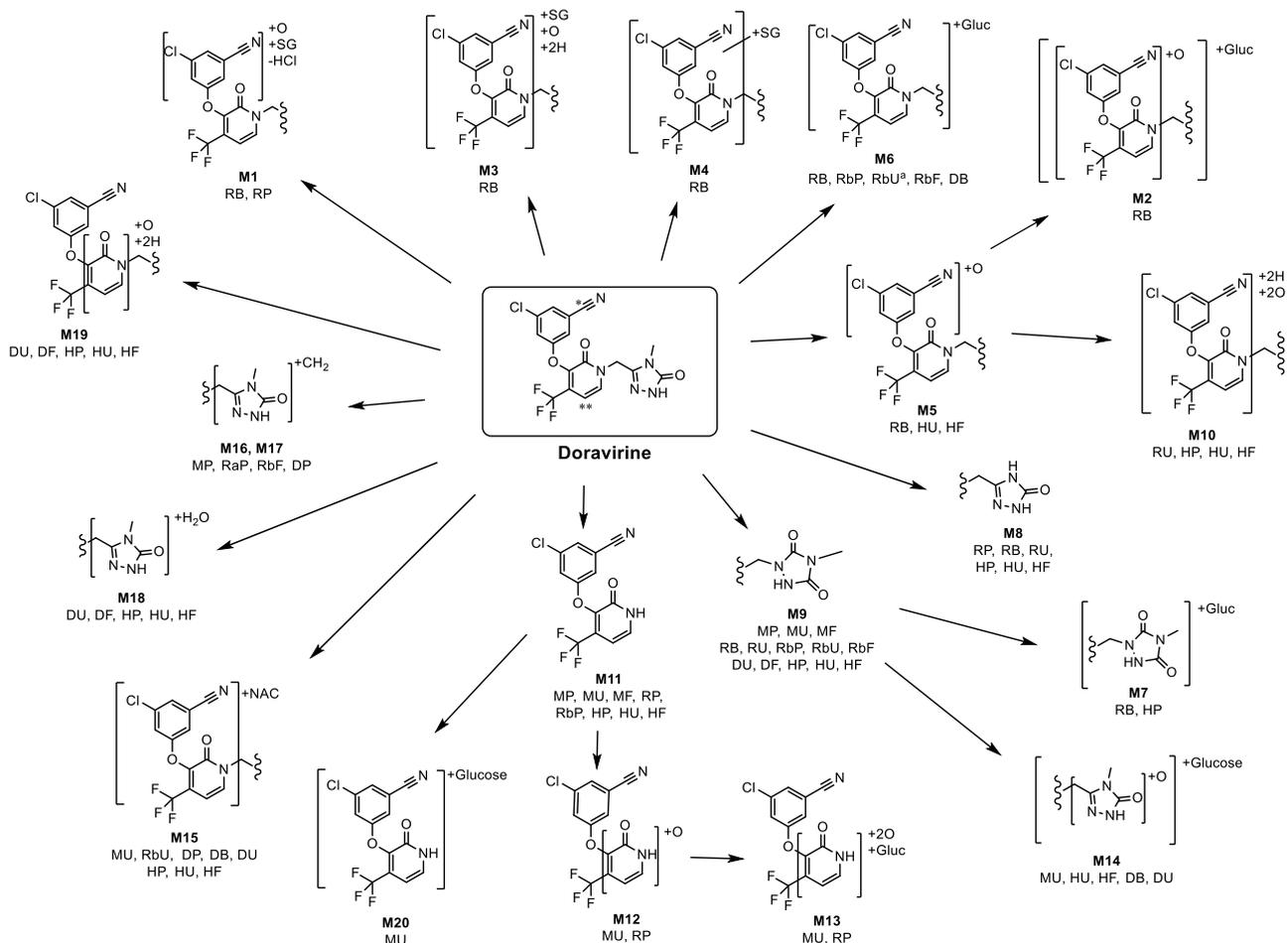


図1 DORの代謝経路 (CTD 2.6.4 図 2.6.4-6 引用)

\* <sup>14</sup>C の位置、\*\* <sup>3</sup>H の位置

<sup>a</sup> ウサギの尿では、M6とは異なる2種類のDORのグルクロン酸抱合体が検出された。

MP, RP, RbP, DP, HP: マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿、RB, DB: ラット及びイヌの胆汁、MU, RU, RbU, DU, HU: マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの尿、MF, RF, RbF, DF, HF: マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの糞  
Gluc: グルクロニド, NAC: N-アセチルシステイン、SG: グルタチオン

### 4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.3: PK003、4.2.2.4: PK015、PK017)

ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームにDORの<sup>3</sup>H標識体10 μmol/L(最終濃度)を添加し、37°Cで75分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た。ラット肝ミクロソームではM5、M8、M9及びM10が、イヌ肝ミクロソームではM9が、ヒト肝ミクロソームではM9及びM10が微量に検出された。なお、イヌ及びヒト肝ミクロソームでは、M9が最も多い代謝物であった。

以下の検討結果に基づき、DORの酸化的代謝は主にCYP3A4が関与すると考えられた。

- ヒトCYP分子種(CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9\*1、CYP2C9\*2、CYP2C9\*3、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6\*1、CYP2E1、CYP2J2、CYP3A4、CYP3A5及びCYP3A7)発現系にDORの<sup>3</sup>H標識体10 μmol/L(最終濃度)を添加し、37°Cで75分間インキュベートしたとき、DORはCYP3A4及びCYP3A5により代謝された。
- 抗CYP3A mAb添加又は非添加条件下でヒト肝ミクロソーム又はヒトCYP分子種(CYP3A4及びCYP3A5)発現系にDORの<sup>3</sup>H標識体10 μmol/L(最終濃度)を添加し、37°Cで75分間インキュベートしたとき、いずれも抗CYP3A mAb添加条件においてDORの酸化的代謝が阻害された。

- ヒト CYP 分子種 (CYP3A4 及び CYP3A5) 発現系及び DOR 0.3~50 µmol/L (最終濃度) を用いて、DOR の M9 への代謝における CYP3A4 及び CYP3A5 の相対的な寄与を評価するための反応速度試験が実施された。その結果、Eadie-Hofstee 解析<sup>4)</sup>により、結合部位が 1 又は 2 カ所とそれぞれ仮定したときの  $CL_{int}$  ( $=V_{max}/K_m$ ) は CYP3A4 では 0.110 又は 0.142 µL/min/pmol、CYP3A5 では 0.0048 又は 0.0049 µL/min/pmol と推定された。

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞に M9 0.3 µmol/L を添加し、37°C で 90 分間インキュベートしたとき、ラット肝細胞では M9 は 30% 超代謝されたが、イヌ及びヒト肝細胞では M9 は代謝されなかった。

#### 4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4 : PK002、PK004、PK013)

マウス (雄 3 例/時点) に DOR の <sup>14</sup>C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 及び 6 時間後の血漿中には主に未変化体及び M9 が認められ、投与 24 時間後には未変化体及び代謝物はほとんど認められなかった。

マウス (雄 3 例) に DOR の <sup>14</sup>C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの尿中及び糞中の代謝物が検討された。投与 24 時間後までの尿中には、主に M9 (投与放射能の 20.0%、以下、同様) が認められ、その他代謝物として M12、M13、M20 (それぞれ 2.3、0.9、2.2%) 等が認められた。投与 24 時間後までの糞中には、主に未変化体及び M9 (それぞれ 23.7% 及び 11.6%) が認められた。

ラット (雄 3 例) に DOR の <sup>3</sup>H 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 時間の血漿中には主に未変化体が認められた。

胆管カニューレ挿入施行ラット (雄 3 例) に DOR の <sup>3</sup>H 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁及び尿中の代謝物が検討された。投与 72 時間後までの尿中には主に未変化体 (18.5%) が認められ、その他代謝物として M8、M9 及び M10 (それぞれ 1.9、1.4 及び 1.2%) が認められた。投与 72 時間後までの胆汁中には、主に M7 (19.5%) が認められ、その他未変化体、M1、M2、M3、M4、M5、M6、M8、M9 (それぞれ 4.7、3.3、6.1、2.8、1.8、2.2、2.3、5.7、2.6%) 等が認められた。

ウサギ (雌 3 例) に DOR の <sup>14</sup>C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの血漿中には主に未変化体が認められた。投与 48 時間後までの尿中には、主な代謝物として M9 (19.5%) が認められ、その他未変化体 (6.9%) 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 (60.7%) が認められた。

胆管カニューレ挿入施行イヌ (雄 2 例) に DOR の <sup>3</sup>H 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの血漿、胆汁、尿中及び糞中の代謝物が検討された。投与 24 時間後までの血漿中には主に未変化体が認められた。投与 72 時間後までの尿中には主に未変化体 (19.0%) が認められ、その他代謝物として M9、M14、M15 (それぞれ 8.0、0.7、2.1%) 等が認められた。投与 72 時間後までの糞中には、主に未変化体が認められ (24.5%)、その他代謝物として M9 (4.8%) 等が認められた。投与 72 時間後までの胆汁中には、未変化体、M6、M14 及び M15 (それぞれ 0.6、0.9、6.5 及び 6.3%) が認められた。

以上の結果及びヒトマスバランス試験 (6.2.1.3 参照) の結果を踏まえ、尿中排泄及び胆汁中排泄は DOR の主要な消失経路ではない、と事前評価依頼者は説明している。

<sup>4)</sup> 解析結果が二相性を示したことから、CYP3A4 及び CYP3A5 に対する DOR の結合部位が 2 カ所存在する可能性が示唆された。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 胆汁、尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.4 : PK002、PK004、PK013)

マウス (雄 3 例) に DOR の  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 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 32.7 及び 35.3%であった。

胆管カニューレ挿入施行ラット (雄 3 例) に DOR の  $^3\text{H}$  標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 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 56.7、22.9 及び 13.0%であった。

ウサギ (雌 3 例) に DOR の  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの尿及び糞中排泄率は、投与放射能のそれぞれ 26.4 及び 60.7%であった。

胆管カニューレ挿入施行イヌ (雄 2 例) に DOR の  $^3\text{H}$  標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 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 14.3、29.7 及び 29.3%であった。

### 4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3 : TI 7130FIN)

妊娠ラット (4 例) に DOR 5 又は 450 mg/kg を妊娠 6 日目から授乳 14 日目まで QD 反復経口投与したとき、授乳 14 日目における投与 2 時間後の DOR の乳汁中濃度はそれぞれ 5.1 及び 56.6  $\mu\text{mol/L}$  であった。また、投与 2 時間後における DOR の血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比はそれぞれ 1.47 及び 1.32 であった。以上より、DOR は乳汁中に排泄されることが示された。

## 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 4.2.2.3 : PK003、4.2.2.6 : PK009)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) の基質<sup>5)</sup> の代謝に対する DOR (0.05~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討したところ、DOR は検討した全ての 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 (いずれも  $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$ )。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP3A4 の基質 (テストステロン) の代謝に対する DOR (10 又は 50  $\mu\text{mol/L}$ ) の時間依存的阻害作用を検討したところ、DOR は CYP3A4 に対して明確な時間依存的阻害作用を示さなかった (見かけの不活性化速度定数 ( $k_{\text{obs}}$ )  $< 0.010 / \text{min}$ )。

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT1A1 の基質 (エストラジオール) の代謝に対する DOR (0.78~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討したところ、DOR は UGT1A1 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった ( $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$ )。

以上の結果及び臨床用量投与時の非結合型血漿中  $C_{\text{max}}$  は 1  $\mu\text{mol/L}$  未満であることを踏まえ、臨床用量において DOR 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 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.3 : PK003、4.2.2.6 : PK010)

ヒト肝細胞を用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4) に対する DOR (0.1~20  $\mu\text{mol/L}$ ) の誘導作用について、各 CYP 分子種の mRNA 発現量及び各 CYP 分子種の基質<sup>6)</sup> の代謝に対する酵素活性を指標として検討した。その結果、DOR は CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA 発現量及び酵素活性をほ

<sup>5)</sup> CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: Amodiaquine、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトルフアン、CYP3A4: ミダゾラム及びテストステロン

<sup>6)</sup> CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: Bupropion、CYP3A: テストステロン

とんど変化させなかった。また、検討された DOR の最高濃度 (20  $\mu\text{mol/L}$ ) において、CYP3A4 の mRNA 量の増加 (DOR 非添加時の 1.4~4.2 倍) が認められたが、陽性対照であるリファンピシン 10  $\mu\text{mol/L}$  添加時と比較すると、その変動は軽度であったこと (リファンピシン 10  $\mu\text{mol/L}$  添加時の 4.7~20.3%)、また *in vitro* での CYP3A4 の酵素活性に対する影響は認められなかったことから、当該 mRNA 発現量の変化は CYP3A4 のタンパク発現に顕著な変化を引き起こさないことが示唆された、と事前評価依頼者は説明している。なお、CYP3A の基質であるミダゾラムと DOR との併用に係る臨床薬物相互作用試験が実施されたが、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用は認められなかった (6.2.4.1 参照)。

#### 4.5.3 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.3 : PK003、4.2.2.6 : PK007、PK014、PK018)

ヒト BCRP を発現させた MDCK-II 細胞を用いて DOR (最終濃度 0.1 及び 1  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、DOR の efflux 比は 1.7~1.9 であった。また、BCRP 阻害剤 (Kol34) 存在下においても DOR の efflux 比は低下しなかった。

ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて DOR (最終濃度 0.1~1.0  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、ヒト P-gp 発現細胞における DOR の efflux 比は 3.5~4.7 であり、ヒト P-gp 非発現細胞における DOR の efflux 比と比較して上昇した。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた MDCK-II 細胞を用いて DOR<sup>7)</sup> の輸送が検討された。その結果、DOR の細胞内への取込みに対する活性は、OATP1B3 発現細胞と非発現細胞とで明確な差異は認められず、OATP1B1 発現細胞においては非発現細胞と比較して軽度に増加した。しかし、OATP1B1 発現細胞における DOR の取込み活性は、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤 (プロモスルホフタレイン) 存在下で阻害されなかった。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK-293 細胞を用いて DOR (最終濃度 0~5  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、DOR の細胞内への取込みに対する活性は、OATP1B1 又は 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、DOR は P-gp の基質であることが示唆された。

#### 4.5.4 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.3 : PK003、4.2.2.6 : PK007、PK018)

ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞、ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 又は MATE2K を発現させた MDCK II 細胞、OCT2 又は MATE1 を発現させた CHO-K1 細胞、ヒト BCRP 又は 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>8)</sup> の輸送に対する DOR<sup>9)</sup> の阻害作用を検討したとき、DOR は、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3 及び OCT2 の基質の輸送に対して阻害作用を示し (IC<sub>50</sub> 値 : 51、39、31、16 及び 67  $\mu\text{mol/L}$ )、P-gp、OAT1、MATE1 及び MATE2K の基質の輸送が検討された最高濃度 (それぞれ 300、75、50 及び 50  $\mu\text{mol/L}$ ) において、それぞれ 9、13、28 及び 39% 阻害した。

<sup>7)</sup> ヒト OATP1B1 発現 MDCK-II 細胞における DOR の検討濃度は 0~10  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度)、ヒト OATP1B3 発現 MDCK-II 細胞における DOR の検討濃度は 0~5  $\mu\text{mol/L}$  (最終濃度)

<sup>8)</sup> P-gp : ジゴキシンの <sup>3</sup>H 標識体、BCRP : メトトレキサートの <sup>3</sup>H 標識体、BSEP : Taurocholic acid の <sup>3</sup>H 標識体、OATP1B1 : ピタバスタチンの <sup>3</sup>H 標識体、OATP1B3 : Sulfobromophthalein の <sup>3</sup>H 標識体、OAT1 : Cidofovir の <sup>3</sup>H 標識体、OAT3 : Estrone-3-sulfate の <sup>3</sup>H 標識体、OCT2、MATE1 及び MATE2K : メトホルミンの <sup>14</sup>C 標識体

<sup>9)</sup> DOR 濃度は以下のとおり。

BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 : 0~75  $\mu\text{mol/L}$ 、P-gp : 0~300  $\mu\text{mol/L}$ 、BSEP、MATE1 及び MATE2K : 0~50  $\mu\text{mol/L}$

以上の *in vitro* 試験の結果、DOR は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OCT2、P-gp、OAT1、MATE1 及び MATE2K 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の実施に係るガイダンス（Guidance for Industry : In vitro Metabolism and Transporter Mediated Drug-Drug Interaction Studies. DRAFT GUIDANCE 2017）及び『「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」について』（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）で規定されている基準に基づき、DOR 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それぞれ検討した結果、いずれも OAT3、OCT2、P-gp、OAT1、MATE1 及び MATE2-K に対する臨床薬物相互作用試験は不要と判断された、と事前評価依頼者は説明している。なお、BCRP の基質であるドルテグラビル、OATP1B1/1B3 の基質であるアトルバスタチンと DOR との併用に係る臨床薬物相互作用試験が実施されたが、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用は認められなかった（6.2.4.1 参照）。

#### 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 DOR の臨床薬物相互作用試験（6.2.4 参照）の充足性等について、非臨床 PK の観点から、現時点で特段の問題はないと考える。

### 5. 毒性試験に関する資料の概略

毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（局所刺激性試験、皮膚感作性試験、光毒性試験、不純物に関する試験、及びラット尿中被験物質に関する検討）の成績が提出された。

#### 5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。マウスを用いた 3 カ月間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2:TI■6013FIN）及びラットを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験（参考 CTD 4.2.3.2:TI■2518FIN）の初回投与時に、死亡及び急性症状は認められず、概略の致死量は 450 mg/kg 超（マウス）、750 mg/kg 超（ラット）と判断された。イヌを用いた 3 カ月反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2:TI■6039FIN）が実施され、1,000 mg/kg で急性症状は認められなかった。

#### 5.2 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 15）。その結果、マウス（3 カ月間）、ラット（6 カ月間）及びイヌ（9 カ月間）における無毒性量は、それぞれ 450、450 及び 1,000 mg/kg/日超と判断された。このときの DOR の  $AUC_{0-24h}$  は、マウス 196  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 、ラット 279  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$  及びイヌ 673  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$  であり、DOR の臨床用量（100 mg）を HIV-1 感染症患者へ投与したときの DOR の  $AUC_{0-24h, ss}$ （37.8  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 、6.2.6.1 参照）<sup>10)</sup> と比較して、マウス約 5.5 倍、ラット約 7.5 倍及びイヌ約 18 倍であった。主な異常所見として尿中結晶性物質が認められた。また、その他の所見として、マウスで体重増加量低値、ラットで尿比重高値、尿量・pH 低値及び血液凝固系パラメータの延長、イヌで便色変化及び眼周囲に分泌物等が認められたが、背景平均値の範囲内又は関連する変化が認められないことから毒性学的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。

<sup>10)</sup> PPK 解析に基づく、未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（018 試験及び 021 試験）での 1 日 1 回投与時の定常状態における DOR の  $AUC_{0-24h}$  から算出した。

表 15 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	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 [CD1 (ICR)]	経口	3 カ月 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、3、30、150、300、450	450：体重増加量低値 (雌雄)	≥450	4.2.3.2:TT ■ 6013FIN
雌雄ラット (Wistar)	経口	3 カ月 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、3、30、450	450：流涎 <sup>c)</sup> (雌雄)、尿中結晶性物質 (雌)	≥450	4.2.3.2:TT ■ 6040FIN
雌雄ラット (Wistar)	経口	6 カ月 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、3、30、450	≥30：プロトンポンプ時間・活性化トロンボプラスチン時間延長 (雄) 450：流涎 <sup>c)</sup> 、尿中結晶性物質 (雌雄)、尿比重高値、尿量低値、尿 pH 低値 (雌)	≥450	4.2.3.2:TT ■ 6019FIN
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	3 カ月 (1 回/日)	0 <sup>b)</sup> 、1、10、1,000	1,000：便変色 (雌雄)	≥1,000	4.2.3.2:TT ■ 6039FIN
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	9 カ月 (1 回/日)	0 <sup>b)</sup> 、1、10、1,000	≥1：便変色、軟便 (雌雄)、流涎 <sup>c)</sup> (雄) ≥10：無色透明眼分泌物 (雌雄) 1,000：便変色、流涎 <sup>c)</sup> (雌)	≥1,000	4.2.3.2:TT ■ 6018FIN

a) 溶媒：HPMCAS (180 mg/mL)、0.5% (w/v) メチルセルロース 5 mmol/L 塩酸脱イオン水懸濁液

b) 溶媒：10%ポリソルベート 80 脱イオン水

c) 不味による二次的变化であり、毒性学的意義は低いと判断された

### 5.3 遺伝毒性試験

*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 CHO 由来細胞を用いる染色体異常試験 (ほ乳類細胞染色体異常試験)、*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 16)。げっ歯類小核試験における最高投与量 (450 mg/kg/日) での AUC<sub>0-24h</sub> (投与 14 日目) は 233 μmol・h/L であり、DOR の臨床用量 (100 mg) を HIV-1 感染症患者へ投与したときの DOR の AUC<sub>0-24h, ss</sub> (37.8 μmol・h/L)<sup>10)</sup> と比較して約 6 倍であった。

表 16 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA100、TA97a、TA98	S9-	0 <sup>a)</sup> 、100、300、1,000、3,000 μg/plate	陰性	4.2.3.3.1:TT ■ 8021FIN
		ネズミチフス菌：TA1535		0 <sup>a)</sup> 、100、300、1,000、3,000、5,000 μg/plate		
		大腸菌：WP2uvrA		0 <sup>a)</sup> 、100、300、1,000 μg/plate		
	ネズミチフス菌：TA100、TA1535、TA97a、TA98	S9+	0 <sup>a)</sup> 、100、300、1,000、3,000、5,000 μg/plate			
	大腸菌：WP2uvrA					
ネズミチフス菌：TA100	S9-/+	0 <sup>a)</sup> 、100、300、1,000、3,000、5,000 μg/plate	陰性			
<i>in vitro</i>	ほ乳類細胞染色体異常試験	CHO 細胞	S9-/+(3 時間)	0 <sup>a)</sup> 、200、250、300 μmol/L	陰性	4.2.3.3.1:TT ■ 8662FIN
			S9-(20 時間)	0 <sup>a)</sup> 、75、100、125、150、175、200 μmol/L		
<i>in vivo</i>	げっ歯類小核試験	雌雄ラット (Wistar) 骨髓		0 <sup>b)</sup> 、5、75、450 mg/kg/日 (経口、2 週間反復)	陰性	4.2.3.3.2:TT ■ 08725FIN

a) 溶媒：DMSO

b) 溶媒：HPMCAS (180 mg/mL)、0.5% (w/v) メチルセルロース 5 mmol/L 塩酸脱イオン水懸濁液

### 5.4 がん原性試験

rasH2 トランスジェニック (Tg.rasH2) マウス (6 カ月間) 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 17)。

マウス (300 mg/kg/日) 及びラット (450 mg/kg/日) に対する非発がん量での AUC<sub>0-24h</sub> (投与 27 週目) は、マウス 228 μmol・h/L、ラット 279 μmol・h/L であり、DOR の臨床用量 (100 mg) を HIV-1 感染症患者へ投与したときの DOR の AUC<sub>0-24h, ss</sub> (37.8 μmol・h/L)<sup>10)</sup> と比較して、マウスで約 6 倍、ラットで約 7.5 倍であった。

ラットの腫瘍性病変として、DOR 投与群の雌で有意な甲状腺傍濾胞細胞腺腫発生頻度上昇が認められたが、試験実施施設の背景値内であり DOR 投与との関連性は低く、ラットの非腫瘍性病変として、DOR 投与群雄の肝臓で小葉中心性軽度肝細胞腫大の発生頻度の上昇が認められたが、肝酵素誘導に関わる適応性変化と考えられ毒性学的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。また、ラットがん原性試験の DOR 投与群で認められた腎臓の腎円蓋部尿細管上皮過形成の発生頻度上昇傾向については、ラットの加齢性自然発生病変でも認められる所見であり、試験実施施設の背景値の最も高い発生頻度（雄 6/50 例、雌 12/50 例）と近似することから、自然発生率の変動の範囲内と判断した、と事前評価依頼者は説明している。

表 17 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD		
					0 <sup>a)</sup>		10		300				
					雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄				
雌雄マウス (Tg-rasH2)	経口	6 カ月間 (1 日/回)	腫瘍性病変							300	4.2.3.4.1:TT ■6005FIN		
			ハーダー氏腺/腺腫	雄	0	0	0	0	2				
				雌	0	1	0	0	0				
			肺腺腫・がん	雄	1	0	0	1	0				
				雌	0	2	0	0	0				
			脾臓/血管肉腫	雄	0	2	1	4	1				
				雌	1	1	1	0	2				
			非腫瘍性病変										-
				雌雄	毒性所見なし								
			雌雄ラット (Wistar)	経口	104 週 (1 日/回)	主な病変							
	性	用量 (mg/kg)											
		0 <sup>b)</sup>				0 <sup>b)</sup>	3	30	450				
	匹	雌雄				雌雄	雌雄	雌雄	雌雄				
		50				50	50	50	50				
腫瘍性病変													
甲状腺/傍濾胞細胞腺腫	雄	2				4	3	2	3				
	雌	1				0	0	1	5				
皮膚/角化棘細胞腫	雄	0				0	1	0	1				
	雌	3				2	2	2	5				
精巣/ライディッヒ細胞腫	雄	0				0	1	0	3				
	雌	-				-	-	-	-				
骨肉腫	雄	0				0	0	1	1				
	雌	0				0	0	0	1				
非腫瘍性病変											-		
肝臓/小葉中心性軽度肝細胞腫大	雄	0				0	0	0	11				
	雌	0				0	0	0	0				
甲状腺/濾胞上皮細胞過形成	雄	2				1	3	4	4				
	雌	2				3	3	1	5				
ハーダー氏腺/限局性炎症	雄	0				2	1	4	0				
	雌	1	0	0	0	3							
肺/組織球症	雄	5	7	1	4	6							
	雌	5	6	1	0	13							
腎円蓋部尿細管上皮過形成	雄	6	3	7	9	7							
	雌	8	6	14	6	13							

- : 未検討

a) 溶媒: HPMCAS (120 mg/mL)、0.5% (w/v) メチルセルロース 5 mmol/L 塩酸脱イオン水懸濁液

b) 溶媒: HPMCAS (180 mg/mL)、0.5% (w/v) メチルセルロース 5 mmol/L 塩酸脱イオン水懸濁液

## 5.5 生殖発生毒性試験

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 18)。

受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量（ラット 450 mg/kg 超）での DOR の AUC<sub>0-24h</sub> は、ラット 6 カ月間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2:TT 7300FIN）の測定結果から 279 µmol・h/L であり、DOR の臨床用量（100 mg）を HIV-1 感染症患者へ投与したときの DOR の AUC<sub>0-24h, ss</sub>（37.8 µmol・h/L）<sup>10)</sup> と比較して約 7.5 倍であった。胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット 450 mg/kg 超及びウサギ 300 mg/kg 超）での AUC<sub>0-24h</sub> は、ラット 345 µmol・h/L、ウサギ 315 µmol・h/L であり、DOR の臨床用量（100 mg）を HIV-1 感染症患者へ投与した場合と比較して、ラット約 9 倍、ウサギ約 8.5 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（ラット 450 mg/kg）における AUC<sub>0-24h</sub> は、ラット胚・胎児発生試験の値を用い、DOR の臨床用量（100 mg）を HIV-1 感染症患者へ投与した場合と比較して約 9 倍であった。

表 18 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 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (Wistar)	経口	雄：交配 15 日前～交配期間 (1 回/日) 雌：交配 15 日前～妊娠 7 日目 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、5、30、450	なし	親動物 (一般毒性)：≥450 (生殖能)：≥450 初期胚発生：≥450	4.2.3.5.1:T TT 7300FIN
胚・胎児発生試験	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6～20 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 21 日	0 <sup>a)</sup> 、5、45、450	なし	母動物 (一般毒性)：≥450 胚・胎児発生：≥450	4.2.3.5.2:T TT 7040FIN
	雌ウサギ (Dutch Belted)	経口	妊娠 7～20 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 28 日	0 <sup>b)</sup> 、2、15、300	親動物：300：体重増加量低値 胎児：なし	母動物 (一般毒性)：15 胚・胎児発生：≥300	4.2.3.5.2:T TT 7050FIN
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (Wistar)	経口	母動物：妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、5、45、450	なし	母動物 (一般毒性)：≥450 F1 出生児の発育：≥450	4.2.3.5.3:T TT 7010FIN

a) 溶媒：HPMCAS (180 mg/mL)、0.5% (w/v) メチルセルロース 5 mmol/L 塩酸脱イオン水懸濁液

b) 溶媒：HPMCAS (120 mg/mL)、0.5% (w/v) メチルセルロース 5 mmol/L 塩酸脱イオン水懸濁液

## 5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験が実施され、無毒性量は、300 mg/kg/日超と判断された (表 19)。このときの DOR の AUC<sub>0-24h</sub> は、333 µmol・h/L であり、DOR の臨床用量（100 mg）を HIV-1 感染症患者へ投与したときの DOR の AUC<sub>0-24h, ss</sub>（37.8 µmol・h/L）<sup>10)</sup> と比較して約 9 倍であった。主な異常所見として尿中結晶性物質が認められた。

表 19 幼若動物反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄幼若ラット (Wistar)	経口	離乳後 14～55 日 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、10、45、300	≥10：尿中結晶性物質 (雌) 10、300：尿中結晶性物質 (雄)	≥300	4.2.3.5.4:TT TT 7140FIN

a) 溶媒：HPMCAS (120 mg/mL)、0.5% (w/v) メチルセルロース 5 mmol/L 塩酸脱イオン水懸濁液

## 5.7 局所刺激性試験

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、*in vitro* モデルを用いた皮膚腐食性及び刺激性試験が実施され、刺激性は認められなかった (表 20)。

表 20 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 CTD
BCOP 試験	摘出ウシ角膜	20%溶液を滴下し、4 時間後に透過性を評価	刺激性スコア 1.79 非刺激性物質と判断	参考 4.2.3.6:TT■ 7857FIN
皮膚腐食性試験	MatTek EpiDerm™	100 mg を塗布し、1、4 及び 24 時間後に細胞の生存性を評価	MTT Effective Time-50 : >24 非刺激性物質と判断	参考 4.2.3.6:TT■ 7858FIN

## 5.8 その他の試験

### 5.8.1 皮膚感作性試験

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 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 CTD
LLNA	雌マウス (CBA/J)	両耳介背部に 5%、10% 及び 25% 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 (DMF) を QD3 日間塗布	刺激指数増加なし 皮膚感作性なしと判断	参考 4.2.3.7.2:TT■ 7859FIN

### 5.8.2 光毒性試験

DOR の光吸収は約 327 nm に極大吸収が認められ、モル吸光係数は 1,000 L/mol/cm を上回ったことから、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、有色ラットを用いた眼及び皮膚で光毒性は認められなかった (表 22)。

表 22 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 CTD
<i>in vivo</i>	雄有色ラット (Long-Evans)	0 <sup>a)</sup> 、30、450 mg/kg を QD3 日間経口投与し、投与 60 分後に、UVR を 30±5 分間照射	光毒性なし	4.2.3.7.7:TT■ 9011FIN

a) 対照物質：HPMCAS (180 mg/mL)、0.5% (w/v) メチルセルロース 5 mmol/L 塩酸脱イオン水懸濁液

### 5.8.3 代謝物の評価

薬物に関連した総曝露量の 10% を超える代謝物として M9 (12.9%) が同定された。M9 は、ラット及びイヌに投与した反復投与毒性試験並びに復帰変異原性及び染色体異常試験の代謝活性化の条件でも検出された。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験における M9 の血漿中遊離型曝露量は、ヒトの約 1.7~2.1 倍に相当することから、毒性プロファイルは十分評価されていると判断された。

### 5.8.4 不純物の毒性評価

DOR の不純物及び分解生成物 (CTD 2.6.6 表 2.6.6:27) について、安全性確認の閾値を超えることから、DOR を用いた 3 カ月間以上の反復投与毒性試験 (CTD 2.6.6.3) の試験成績からの評価、及び複数バッチの DOR を用いた骨髄における小核誘発性評価も含むラットを用いた 3 カ月間経口反復投与毒性試験 (表 23) が実施され、不純物の曝露による毒性所見は認められなかった。

表 23 不純物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	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	主な所見	無毒性量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	3カ月間 (1回/日)	0 <sup>b)</sup> 、115	115：トリグリセリド低値 <sup>e)</sup> (雌雄)	≥115	4.2.3.7.6:TT ■6035FIN
雌雄ラット (Wistar)	経口	3カ月間 (1回/日)	0 <sup>c)</sup> 、30 <sup>d)</sup>	なし	≥30	4.2.3.7.6:TT ■6017FIN
雌雄ラット (Wistar)	経口	3カ月間 (1回/日)	0 <sup>e)</sup> 、 DOR：30 TDF G：0.3 <sup>f)</sup>	なし <sup>h)</sup>	DOR：≥30 TDF G：≥0.3	4.2.3.7.6:TT ■6010FIN

- a) 各試験における DOR としての用量及び無毒性量を示す  
 b) 溶媒：HPMCAS (46 mg/mL)、0.5% (w/v) メチルセルロース 5 mmol/L 塩酸脱イオン水懸濁液  
 c) 溶媒：HPMCAS (12 mg/mL)、0.5% (w/v) メチルセルロース 5 mmol/L 塩酸脱イオン水懸濁液  
 d) 意図的に光負荷をかけ生成させた、0.4%の DOR フェノール分解物を含む  
 e) 溶媒：10%ボルソルベート 80 脱イオン水  
 f) TDF 分解物 G (フマル酸エステル) 投与群での TDF 分解物 G 遊離酸換算の用量  
 g) 関連する異常所見が認められず毒性学的意義は低いと判断  
 h) TDF 分解物 G (フマル酸エステル) 投与群に対してのみ実施された骨髄小核検査含む

### 5.8.5 ラット尿中結晶性物質に関する検討

ラット反復投与毒性試験の DOR 群で、終夜蓄尿に結晶性物質が認められたことから、ラットの体内又は体外における尿中の結晶物質形成について検討した (表 24)。その結果、膀胱穿刺尿では結晶性物質は認められなかった。一方、終夜蓄尿中では、DOR が水溶液の溶解度に対して約 ■~■ 倍の濃度で存在し、さらに結晶性物質の形成が認められた。以上から、終夜蓄尿中の結晶性物質は、体外蓄尿採取における温度が膀胱内温度より低いこと等により、DOR が結晶化した可能性が考えられた。

表 24 ラット尿中結晶性物質に関する検討の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	添付資料 CTD
雌ラット (Wistar)	経口	10日間 (1回/日)	450	投与 3 日目 ・終夜蓄尿 (体外採取) ：尿中結晶物質、9/16 例 投与 4 日目 ・膀胱穿刺尿 (体内採取) ：尿中結晶物質、0/16 例 投与 9 日目 ・終夜蓄尿 (体外採取) ：尿中結晶物質、16/16 例 投与 10 日目 ・膀胱穿刺尿 (体内採取) ：尿中結晶物質、0/16 例	参考 4.2.3.7.7:TT ■1095FIN

## 5.R 機構における事前評価の概略

### 尿中結晶性物質及び尿路上皮の増殖性病変について

機構は、尿路系上皮細胞の発がん因子の一つとされる尿中結晶性物質がラット反復投与毒性試験で認められ、かつラットがん原性試験で腎臓円蓋部の尿細管上皮の増殖性病変の発生頻度の上昇傾向が認められていることを踏まえて、DOR の尿路系上皮細胞に対する発がん性の懸念も含め、毒性学的意義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。

尿検査の終夜蓄尿で認められた結晶性物質は、DOR をラットに投与した膀胱中の尿では認められず、終夜蓄尿中の DOR は、室温中の水への溶解度と比較して高濃度で存在することから、体外蓄尿採取時の温度が生体内より低いことにより尿採取時で析出した可能性がある。また、ラットがん原性試験では、最高用量 [DOR の臨床用量 (100 mg) を HIV-1 感染症患者へ投与したときの DOR の AUC<sub>0-24h, ss</sub> (37.8 μmol・h/L)<sup>10)</sup> と比較して、約 7.5 倍の曝露量の条件下] で、腎・尿路系に増殖性病変も含め、がん化を示唆する所見は認められていない。DOR のヒトにおける主排泄経路は腎臓ではなく、臨床試験では、尿沈渣及

び腎機能に関連する検査項目において結晶性物質生成及び腎臓に有害性を示唆する所見は認められていない。以上から、DOR の尿路・膀胱上皮に対する発がん性の懸念はなく、毒性学的意義は低いと考えられた。

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 生物薬剤学成績及び関連する分析法の概要

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新たに提出された。

本品目の臨床開発においては、主に製剤 1～3<sup>11)</sup> が使用され、製剤 3 が市販予定製剤（本剤）とされた。

- 製剤 1：DOR 25 又は 100 mg を含む素錠
- 製剤 2：DOR 100 mg、3TC 300 mg 及び TDF 300 mg を含むフィルムコーティング錠
- 製剤 3：製剤 1（DOR 100 mg）のフィルムコーティング錠

ヒト血漿中の DOR 濃度測定には LC-MS/MS 法（定量下限：1.0 又は 0.02 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。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは幾何平均値（CV%）で示す。

#### 6.1.1 生物学的同等性（参考 CTD 5.3.1.2：039 試験<20 年 月>）

外国人健康成人（PK 評価例数：24 例）を対象に、製剤 1 [DOR（素錠）100 mg] 又は製剤 3 [DOR（フィルムコーティング錠）100 mg] を絶食下で単回経口投与したときの DOR の生物学的同等性を検討することを目的として、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。その結果、DOR の PK パラメータは表 25 のとおりであり、製剤 1 投与時に対する製剤 3 投与時の DOR の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間は事前に規定した生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

表 25 製剤 1 と製剤 3 単回投与時の PK パラメータ

製剤	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (µmol·h/L)	t <sub>1/2</sub> (h)	最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] (製剤 3/製剤 1)	
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
製剤 1	24	1,890 (24.4)	2.0 [1.0, 6.0]	39.7 (37.3)	16.4 (35.9)	1.10 [1.01, 1.20]	1.03 [0.99, 1.08]
製剤 3	24	2,080 (29.3)	2.0 [0.5, 6.0]	41.0 (36.5)	15.0 (31.4)		

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

#### 6.1.2 BA 又は食事の影響に関する試験

##### 6.1.2.1 食事の影響試験（参考 CTD 5.3.1.1：037 試験<2014 年 12 月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：14 例）を対象に、製剤 1 [DOR（素錠）100 mg] を空腹時又は高脂肪食（約 997 kcal、脂肪約 50.6%）摂取後に単回経口投与したときの PK を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。その結果、空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与時における DOR の血漿中 C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.03 [0.89, 1.19] 及び 1.16 [1.06,

<sup>11)</sup> 各製剤が使用された主な臨床試験は、それぞれ以下のとおりである。

製剤 1：007 試験、018 試験、026 試験、037 試験、039 試験、製剤 2：021 試験、024 試験、026 試験、030 試験、製剤 3：039 試験

1.26] であった。

#### 6.1.2.2 DOR/3TC/TDF 配合錠における相対的 BA 試験 (参考 CTD 5.3.1.2 : 026 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 24 例) を対象に、製剤 1 [DOR (素錠) 100 mg]、3TC 300 mg 錠と TDF 300 mg 錠との併用、又は製剤 2 (DOR/3TC/TDF 100/300/300 mg) を空腹時に単回経口投与したときの PK を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。その結果、DOR、3TC 及び TDF 併用投与時に対する製剤 2 投与時の DOR の血漿中  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗幾何平均比 [90% 信頼区間] は、それぞれ 0.99 [0.91, 1.09] 及び 1.01 [0.94, 1.08] であった。

#### 6.1.2.3 静脈内注射マイクロドーズ試験 (参考 CTD 5.3.1.1 : 044 試験<2015 年 10 月～2015 年 11 月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 11 例) を対象に、DOR 100  $\mu$ g を空腹時に単回静脈内投与したとき、DOR の  $AUC_{inf}$  は 63.1 (28.3) nmol·h/L、CL は 3.73 (28.3) L/h、 $V_d$  は 60.5 (18.5%) L、 $t_{1/2}$  は 12.2 (25.3) h であった。

## 6.2 臨床薬理試験

DOR 錠投与時の 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、腎機能又は肝機能障害被験者を対象とした PK 試験、健康高齢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。その他、DOR の  $^{14}C$  標識体を用いたマスバランス試験成績、DOR/3TC/TDF 配合錠の HIV-1 感染症患者を対象とした試験成績等が提出された。

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 単回投与における検討 (参考 CTD 5.3.3.1 : 001 試験<2011 年 3 月～2011 年 8 月>、参考 CTD 5.3.3.1 : 006 試験<2011 年 11 月～2012 年 6 月>)

外国人健康男性被験者 (PK 評価例数 : 32 例) を対象に、DOR 6、12、25、50、100、150、300、450、600、800、1,000 又は 1,200 mg を空腹時に単回経口投与したとき、DOR の PK パラメータは表 26 のとおりであった。なお、DOR 50 mg を空腹時に単回経口投与したときの投与量に対する DOR の尿中排泄率は 6.3% であり、 $CL_r$  は 0.57 L/h であった。

表 26 健康被験者に DOR を単回経口投与したときの PK パラメータ

試験	用量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (μmol·h/L)
001 試験	6	6	160 (27)	1.0 [1.0, 4.0]	11.7 (10)	2.69 (26)
	12	6	296 (13)	1.0 [1.0, 3.0]	11.7 (16)	4.97 (13)
	25	6	480 (34)	5.0 [1.0, 6.0]	15.7 (20)	12 (27)
	50	6	1,070 (24)	1.0 [1.0, 4.0]	13.3 (11)	18 (16)
	100	6	1,610 (32)	1.5 [1.0, 5.0]	15.3 (44)	38.1 (28)
	150	6	2,630 (29)	1.5 [1.0, 4.0]	13.8 (28)	48.8 (28)
	300	6	3,980 (19)	3.5 [2.0, 5.0]	15.6 (27)	98.8 (33)
	450	6	5,990 (33)	2.0 [1.0, 5.0]	14.8 (35)	128 (31)
006 試験	600	6	7,610 (16.9)	2.5 [0.5, 4.0]	13.6 (14.1)	145 (15.4)
	800	6	7,870 (23.5)	4.0 [2.0, 5.0]	16.5 (27.0)	179 (30.8)
	1,000	6	10,200 (22.4)	2.0 [0.5, 5.0]	15.4 (11.0)	215 (22.1)
	1,200	6	11,000 (24.2)	3.0 [1.0, 5.0]	18.9 (34.2)	246 (21.7)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

### 6.2.1.2 反復投与における検討 (参考 CTD 5.3.3.1 : 001 試験<2011年3月~2011年8月>、参考 CTD 5.3.3.1 : 006 試験<2011年11月~2012年6月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 37 例) を対象に、DOR 30、60、120、240、450 又は 750 mgQD を空腹時に反復経口投与したときの投与 1 及び 10 又は 14 日目の PK が検討され、結果は表 27 のとおりであった。

表 27 健康被験者に DOR を反復経口投与したときの PK パラメータ

試験	用量 (mg)	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	C <sub>24h</sub> 又は C <sub>tau</sub> (nmol/L)	AUC <sub>0-24h</sub> 又は AUC <sub>tau</sub> (μmol·h/L)	AUC 累積比
001 試験	30	1 日目	6	672 (30)	1.0 [1.0, 5.0]	177 (27)	8.42 (13)	—
		10 日目	6	796 (18)	3.5 [1.0, 5.0]	246 (28)	11.5 (15)	1.36 (6)
	60	1 日目	6	1,020 (11)	3.0 [1.0, 4.0]	336 (20)	14.1 (5)	—
		10 日目	6	1,300 (28)	2.0 [1.0, 4.0]	385 (40)	17.3 (30)	1.23 (27)
	120	1 日目	7	1,940 (43)	2.0 [1.0, 4.0]	678 (63)	27.8 (49)	—
		14 日目	7	2,530 (64)	4.0 [1.0, 5.0]	883 (78)	37.3 (63)	1.34 (24)
	240	1 日目	6	3,240 (14)	1.5 [1.0, 5.0]	1,060 (35)	43.8 (19)	—
		10 日目	6	4,470 (18)	3.0 [1.0, 5.0]	1,340 (25)	60.6 (13)	1.38 (15)
006 試験	450	1 日目	6	5,580 (22.5)	3.0 [1.0, 4.0]	1,940 (33.0)	82.0 (19.5)	—
		10 日目	6	7,590 (12.8)	1.5 [1.0, 4.0]	2,090 (33.0)	100 (16.4)	1.22 (8.5)
	750	1 日目	6	6,980 (20.0)	3.0 [1.0, 5.0]	2,370 (19.5)	99.1 (15.2)	—
		10 日目	6	10,600 (9.3)	1.0 [0.5, 5.0]	2,900 (26.1)	143 (17.1)	1.38 (11.8)

幾何平均 (CV%)、— : 該当せず

a) 中央値 [範囲]

### 6.2.1.3 マスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1: 008 試験<2013年6月>)

外国人健康成人男性被験者 (PK 評価例数 : 6 例) を対象に、DOR の <sup>14</sup>C 標識体 351 mg (約 211 μCi) を空腹時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 24 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 75.0%、以下、同様) が検出され、主な代謝物として M9 及び M7/M15 (それぞれ 12.9 及び 2.8%) 等が検出された。投与 96 時間後までの尿中では主に M9 (投与放射能の 6.7%、以下、同様) が検出され、その他に未変化体、M8、M10、M18 (それぞれ 2.2、0.2、0.1 及び 0.2%) 等が検出された。また、投与 168 時間後までの糞中には、主に未変化体 (84.1%) が検出され、代謝物として M9 (2.7%) 等が検出された。なお、投与 192 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 10.8 及び 90.4% であった。

本試験での血漿中未変化体の PK パラメータ [幾何平均値 (CV%)] は、C<sub>max</sub> が 501 (38.0) nmol/L、AUC<sub>inf</sub> が 27.6 (27.4) μmol·h/L であり、DOR 静脈内投与時の血漿中未変化体曝露量 (6.1.2.3 参照) と比

較したとき、本試験で使用した製剤の BA は約 16% と推定されたことから、糞中で認められた放射能の大部分は吸収されなかった未変化体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。

## 6.2.2 患者における検討（参考 CTD 5.3.4.1：005 試験＜2011 年 10 月～2012 年 4 月＞）

外国人 HIV-1 感染症患者（18 例）を対象に、プラセボ、DOR 25 又は 200 mg QD を 7 日間反復経口投与したときの PK が検討され、結果は表 28 のとおりであった。また、プラセボ群及び各用量群におけるベースラインから 7 日目までの HIV-1 RNA の変化量の最小二乗平均値及びその 95% 信頼区間は、それぞれ  $-0.15$   $[-0.35, 0.06]$ 、 $-1.52$   $[-1.71, -1.32]$  及び  $-1.41$   $[-1.61, -1.21]$   $\log_{10}$  copies/mL であった。

表 28 HIV-1 感染症患者に DOR 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> (nmol/L)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	C <sub>24h</sub> 又は C <sub>tau</sub> (nmol/L)	AUC <sub>0-24h</sub> 又は AUC <sub>tau</sub> (μmol·h/L)	AUC 累積比
25	1 日目	6	682 (12.5)	1.5 [1.0, 2.0]	166 (28.0)	8.24 (14.3)	—
	7 日目	6	826 (23.1)	1.0 [1.0, 2.0]	251 (38.8)	11.2 (25.9)	1.36 (15.5)
200	1 日目	6	2,760 (17.3)	2.0 [1.0, 4.0]	964 (42.1)	40.1 (20.7)	—
	7 日目	6	4,300 (8.5)	2.0 [1.0, 4.0]	1,540 (42.5)	62.2 (23.3)	1.55 (21.1)

幾何平均 (CV%)

—：該当せず

a) 中央値 [範囲]

## 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 5.3.3.3：019 試験＜2014 年 4 月～2014 年 5 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 8 例）を対象に、DOR 100 mg を空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータは、表 29 のとおりであった。

表 29 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に DOR を単回経口投与したときの PK パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	C <sub>24h</sub> (nmol/L)	AUC <sub>inf</sub> (μmol·h/L)	最小二乗幾何平均比 [90% 信頼区間] (肝機能障害/肝機能正常)	
					C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
正常	8	2,090 (25.6)	856 (23.6)	54.8 (22.5)	—	—
中等度	8	1,820 (39.6)	832 (34.9)	53.8 (38.5)	0.90 [0.66, 1.24]	0.99 [0.72, 1.35]

幾何平均値 (CV%)

—：該当せず

### 6.2.3.2 腎機能の影響（参考 CTD 5.3.3.3：051 試験＜2016 年 2 月～2016 年 5 月＞）

重度の腎機能障害（eGFR：30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満）を有する被験者及び腎機能正常（eGFR：80 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上）被験者（各 8 例）を対象に、DOR 100 mg を空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータは、表 30 のとおりであった。

表 30 腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者に DOR を単回経口投与したときの PK パラメータ

腎機能障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	C <sub>24h</sub> (nmol/L)	AUC <sub>inf</sub> (μmol·h/L)	幾何平均比 [90% 信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常)	
					C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
正常	8	1,860 (29.4)	668 (34.4)	43.7 (32.8)	—	—
重度	8	1,620 (50.2)	964 (50.5)	66.6 (63.9)	0.83 [0.61, 1.15]	1.43 [1.00, 2.04]

幾何平均値 (CV%)

—：該当せず

### 6.2.3.3 年齢及び性別の影響（参考 CTD 5.3.3.3 : 009 試験<2012年4月～2012年6月>）

外国人健康高齢被験者（PK 評価例数：男女各 12 例、年齢：男性 65～76 歳、女性 65～78 歳）及び外国人健康非高齢被験者（PK 評価例数：女性 12 例、年齢：20～49 歳）を対象に、DOR 100 mg を空腹時に単回経口投与したときの DOR の血漿中 PK パラメータは表 31 のとおりであり、非高齢女性と高齢女性における DOR の PK パラメータは類似していた。また、外国人健康非高齢被験者（PK 評価例数：男性 6 例、年齢：21～44 歳）に DOR 100 mg を空腹時に単回投与したときの PK パラメータ [幾何平均値 (CV%)] は、 $C_{max}$  1610 (32) nmol/L、 $AUC_{inf}$  38.1 (28)  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 、 $t_{1/2}$  15.3 (44) h (6.2.1.1 参照) であることから、非高齢男性と高齢男性における DOR の PK パラメータも類似することが示唆された。一方で、非高齢男性及び高齢男性と比較して、非高齢女性及び高齢女性において DOR の PK パラメータは高値を示した。しかしながら、海外第Ⅲ相試験（018 試験及び 021 試験）等を含めた PPK 解析の結果、PK パラメータ (CL/F 及び V/F) に対して性別は共変量として検出されなかったこと (6.2.6.1 参照) 等から、DOR 投与時の PK について、性別により臨床的に意義のある差異が認められる可能性は低い、と事前評価依頼者は説明している。

表 31 外国人非高齢被験者及び健康高齢被験者に DOR を単回経口投与したときの DOR の PK パラメータ

	評価例数	$C_{max}$ (nmol/L)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ )
高齢男性	12	1,480 (25)	3.0 [1.0, 6.0]	16.5 (36)	32.5 (22)
非高齢女性	12	1,990 (28)	2.0 [1.5, 10.0]	16.5 (40)	41.8 (42)
高齢女性	12	2,350 (28)	3.0 [0.5, 5.0]	13.9 (29)	40.6 (21)

幾何平均値 (CV%)

—：該当せず

### 6.2.4 外因性要因の検討

6.2.4.1 DOR と併用薬との薬物動態学的相互作用の検討（参考 CTD 5.3.3.1 : 001 試験<2011年3月～2011年8月>、参考 CTD 5.3.3.4: 002 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>、参考 CTD 5.3.3.4: 003 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>、参考 CTD 5.3.3.4: 010 試験<20■■年■■月>、参考 CTD 5.3.3.4: 011 試験<2013年4月～2013年6月>、参考 CTD 5.3.3.4: 012 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>、参考 CTD 5.3.3.4: 016 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>、参考 CTD 5.3.3.4: 035 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>、参考 CTD 5.3.3.4: 036 試験<20■■年■■月>、参考 CTD 5.3.3.4: 038 試験<20■■年■■月>、参考 CTD 5.3.3.4: 042 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>、参考 CTD 5.3.3.4: 045 試験<2015年10月～2016年8月>、参考 CTD 5.3.3.4: 048 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>、参考 CTD 5.3.3.4: 050 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>、参考 CTD 5.3.3.4: 053 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

DOR 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。DOR 又は併用薬の PK パラメータに係る最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] は表 32 及び表 33 のとおりであった。

表 32 併用薬が DOR の PK パラメータに及ぼす影響

併用薬	併用薬の 1回用量及び用 法	DOR の 1回用量及び 用法	例 数	最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)		
				AUC <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub>	C <sub>24h</sub> 又は C <sub>tau</sub>
ケトコナゾール	400 mg QD 反復	100 mg 単回	10	3.06 [2.85, 3.29]	1.25 [1.05, 1.49]	2.75 [2.54, 2.98]
リファンピシン	600 mg 単回	100 mg 単回	11	0.91 [0.78, 1.06]	1.40 [1.21, 1.63]	0.90 [0.80, 1.01]
	600 mg QD 反復	100 mg 単回	10	0.12 [0.10, 0.15]	0.43 [0.35, 0.52]	0.03 [0.02, 0.04]
リファブチン	300 mg QD 反復	100 mg 単回	12	0.50 [0.45, 0.55]	0.99 [0.85, 1.15]	0.32 [0.28, 0.35]
リトナビル	100 mg BID 反復	50 mg 単回	8	3.54 [3.04, 4.11]	1.31 [1.17, 1.46]	2.91 [2.33, 3.62]
ドルテグラビル	50 mg QD 反復	200 mg QD 反復	11	1.00 [0.89, 1.12]	1.06 [0.88, 1.28]	0.98 [0.88, 1.09]
テノホビル ジソプロ キシルフマル酸塩	300 mg QD 反復	100 mg 単回	7	0.95 [0.80, 1.12]	0.80 [0.64, 1.01]	0.94 [0.78, 1.12]
ラミブジン・テノホビ ル ジソプロキシルフ マル酸塩	300/300 mg 単回	100 mg 単回	15	0.96 [0.87, 1.06]	0.97 [0.88, 1.07]	0.94 [0.83, 1.06]
エルバスビル及びグ ラゾプレビル	50及び200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	12	1.56 [1.45, 1.68]	1.41 [1.25, 1.58]	1.61 [1.45, 1.79]
レジバスビル・ソホス プビル	90/400 mg 単回	100 mg 単回	14	1.15 [1.07, 1.24]	1.11 [0.97, 1.27]	1.24 [1.13, 1.36]
水酸化アルミニウム・ 水酸化マグネシウム	1600/ 1600 mg 単回	100 mg 単回	14	1.01 [0.92, 1.11]	0.86 [0.74, 1.01]	1.03 [0.94, 1.12]
Pantoprazole	40 mg QD 反復	100 mg 単回	13	0.83 [0.76, 0.91]	0.88 [0.76, 1.01]	0.84 [0.77, 0.92]
メサドン	20~200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	14	0.74 [0.61, 0.90]	0.76 [0.63, 0.91]	0.80 [0.63, 1.03]

a) DOR が単回投与の場合は AUC<sub>0-∞</sub>、反復投与の場合は AUC<sub>tau</sub>

表 33 DOR が併用薬の PK パラメータに及ぼす影響

併用薬	併用薬の 1回用量及び 用法	DOR の1回用 量及び用法	例 数	測定対象	最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)		
					AUC <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub>	C <sub>tau</sub>
ミダゾラム	2 mg 単回	120 mg QD 反復	7	ミダゾラム	0.82 [0.70, 0.97]	1.02 [0.81, 1.28]	—
ドルテグラビル	50 mg QD 反復	200 mg QD 反復	11	ドルテグラビル	1.36 [1.15, 1.62]	1.43 [1.20, 1.71]	1.27 [1.06, 1.53]
ラミブジン・テノホビ ル ジソプロキシルフ マル酸塩	300/300 mg 単回	100 mg 単回	15	ラミブジン	0.94 [0.88, 1.00]	0.92 [0.81, 1.05]	—
				テノホビル	1.11 [0.97, 1.28]	1.17 [0.96, 1.42]	—
エルバスビル及びグ ラゾプレビル	50及び 200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	12	エルバスビル	0.96 [0.90, 1.02]	0.96 [0.91, 1.01]	0.96 [0.89, 1.04]
				グラゾプレビル	1.07 [0.94, 1.23]	1.22 [1.01, 1.47]	0.90 [0.83, 0.96]
レジバスビル・ソホス プビル	90/400 mg 単回	100 mg 単回	14	レジバスビル	0.92 [0.80, 1.06]	0.91 [0.80, 1.02]	—
				ソホスプビル	1.04 [0.91, 1.18]	0.89 [0.79, 1.00]	—
				GS-331007 (ソホス プビル代謝物)	1.03 [0.98, 1.09]	1.03 [0.97, 1.09]	—
エチニルエストラジ オール・レボノルゲス トレル	0.03 /0.15 mg 単回	100 mg QD 反復	19	エチニルエストラ ジオール	0.98 [0.94, 1.03]	0.83 [0.80, 0.87]	—
				レボノルゲストレ ル	1.21 [1.14, 1.28]	0.96 [0.88, 1.05]	—
アトルバスタチン	20 mg 単回	100 mg QD 反復	14	アトルバスタチン	0.98 [0.90, 1.06]	0.67 [0.52, 0.85]	—
メトホルミン	1,000 mg 単回	100 mg QD 反復	14	メトホルミン	0.94 [0.88, 1.00]	0.94 [0.86, 1.03]	—

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	DORの1回用量及び用法	例数	測定対象	最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] 併用時/非併用時		
					AUC <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>
メサドン	20~200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	14	R-メサドン	0.95 [0.90, 1.01]	0.98 [0.93, 1.03]	0.95 [0.88, 1.03]
				S-メサドン	0.98 [0.90, 1.06]	0.97 [0.91, 1.04]	0.97 [0.86, 1.10]

— : 該当データなし

a) 併用薬が単回投与の場合は AUC<sub>inf</sub>、反復投与の場合は AUC<sub>tau</sub>

#### 6.2.4.2 EFV から DOR へ切り替えたときの薬物動態学的相互作用の検討 (参考 CTD 5.3.3.4: 020 試験 <20■■年■月~20■■年■月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数: 20 例) を対象に、EFV から DOR へ切り替えたときの DOR の PK パラメータに及ぼす影響を検討するために、以下の①~③期からなる固定順序の非盲検試験<sup>12)</sup> が実施された。①期: DOR 100 mgQD を 5 日間反復経口投与、②期: EFV 600 mgQD を 14 日間反復経口投与、③期: DOR 100 mgQD を 14 日間反復経口投与。その結果、DOR 単独投与時に対する EFV から切替え後の DOR 投与時の PK パラメータの最小二乗幾何平均比及びその 90%信頼区間 (③期/①期) は、DOR 単回投与時<sup>13)</sup> において AUC<sub>0-24h</sub> 0.38 [0.33, 0.45]、C<sub>max</sub> 0.65 [0.58, 0.73]、C<sub>24h</sub> 0.15 [0.10, 0.23]、DOR 反復投与時<sup>14)</sup> において AUC<sub>0-24h</sub> 0.68 [0.58, 0.80]、C<sub>max</sub> 0.86 [0.77, 0.97]、C<sub>24h</sub> 0.50 [0.39, 0.64] であった。

#### 6.2.5 薬力学試験

##### 6.2.5.1 QT/QTc 評価試験 (評価 CTD 5.3.4.1 : 017 試験 <20■■年■月~20■■年■月>)

外国人健康被験者 (45 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 DOR 1,200 mg を空腹時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 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された<sup>15)</sup>。DOR 1,200 mg 投与後の QTcP 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 (ΔΔQTcP) の最小二乗平均は 5 時間後に最大を示し、その最大値 [90%信頼区間] は、3.12 [0.82, 5.42] ms であり、陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg 投与時の ΔΔQTcP の最小二乗平均の最大値 [90%信頼区間] は、13.1 [11.4, 14.8] ms であった。ΔΔQTcP の両側 90%信頼区間の上限値は 10 ms を下回ったこと等から、DOR 1,200 mg までの用量範囲で、臨床的に意味のある 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、DOR 1,200 mg 投与時の C<sub>max</sub> は 9,240 nmol/L、AUC<sub>0-24h</sub> は 119 μmol·h/L であった。

#### 6.2.6 PPK 解析及び曝露-応答解析

##### 6.2.6.1 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.5.3 : 04R3RP、04PPZ5、04ZHL5)

静脈内注射マイクロドーズ試験 (044 試験) 及び生物学的同等性試験 (039 試験) において健康被験者に DOR 100 μg 静脈内投与又は製剤 3 [DOR (フィルムコーティング錠) 100 mg] 経口投与したときの

<sup>12)</sup> ①期における DOR の最終投与から②期の EFV 初回投与までに 7 日間の休薬期間が設定されているが、②期と③期の間には休薬期間は設定されていない。

<sup>13)</sup> DOR 投与 (①期) 1 日目に対する、EFV から切替え後の DOR 投与 (③期) 1 日目における PK パラメータの最小二乗幾何平均比及びその 90%信頼区間が検討された。

<sup>14)</sup> DOR 投与 (①期) 5 日目に対する、EFV から切替え後の DOR 投与 (③期) 14 日目における PK パラメータの最小二乗幾何平均比及びその 90%信頼区間が検討された。

<sup>15)</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。

DOR の PK データ (35 例、451 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7) が実施された結果、絶対的 BA (推定値) は 63.8% であった。

臨床試験 23 試験<sup>16)</sup> から得られた健康被験者又は未治療の HIV-1 感染症患者の DOR の PK データ (1,300 例、10,643 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7) が実施された。最終モデルは、1 次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルにより記述され、CL/F に対しては年齢、V/F に対しては体重及び HIV-1 感染の有無がそれぞれ共変量として選択された<sup>17)</sup>。いずれの共変量も DOR の曝露量に与える影響はわずかであった。最終モデルを用いて、未治療の HIV-1 感染症患者に対して DOR を QD 反復経口投与したときの定常状態における DOR の PK パラメータ (推定値) は、表 34 のとおりであった。

表 34 最終モデルを用いて推定された定常状態における DOR の PK パラメータ

試験	用法・用量	例数	C <sub>tau</sub> (nmol/L)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>tau</sub> (μmol·h/L)
007 試験	DOR 25 mgQD	37	281 (62.5)	675 (21.8)	11.3 (33.2)
	DOR 50 mgQD	37	445 (132)	1,160 (16.5)	19.3 (33)
	DOR 100 mgQD	105	676 (124)	2,030 (16.7)	31.9 (33.5)
	DOR 200 mgQD	38	1,170 (99.4)	3,540 (16.9)	55.1 (33.5)
018 試験	DOR 100 mgQD	375	971 (62.2)	2,290 (18.6)	38.7 (28.7)
021 試験	DOR/3TC/TDF 100/300/300 mgQD	355	889 (63.7)	2,240 (18.3)	36.9 (29.6)

幾何平均値 (CV%)

前述の臨床試験 23 試験<sup>16)</sup> から得られた PK データ (1,300 例、10,643 測定点) に、海外第Ⅲ相試験 (024 試験) から得られた既治療の HIV-1 感染症患者における DOR の PK データ (443 例、3,101 測定点) を加えて、前述の最終モデルの構造を維持したまま、PPK パラメータの再推定が行われた。最終モデルを用いて、既治療の HIV-1 感染症患者に対して DOR 100 mgQD を反復経口投与したときの定常状態における DOR の PK パラメータ [幾何平均値 (CV%)] を推定したところ、C<sub>tau</sub> が 1,110 (36.1) nmol/L、C<sub>max</sub> が 2,390 (16.5) nmol/L 及び AUC<sub>tau</sub> が 41.5 (22.8) μmol·h/mL であり、未治療の HIV-1 感染症患者に対して DOR 100 mgQD を反復経口投与したときの DOR の PK パラメータ (表 34) と大きな差異は認められなかった。

<sup>16)</sup> 第 I 相試験 (001 試験、002 試験、003 試験、005 試験、009 試験、010 試験、011 試験、016 試験、019 試験、020 試験、026 試験、029 試験、034 試験、035 試験、037 試験、038 試験、039 試験、042 試験、043 試験及び 051 試験)、第 II b 相試験 (007 試験) 及び第 III 相試験 (018 試験及び 021 試験)

<sup>17)</sup> CL/F に対して、年齢 (65 歳以上、65 歳未満)、体重、性別、人種 (ネイティブアメリカン、アジア人、黒人、その他多民族、パシフィック・アイランダー、不明、白人)、民族 (ヒスパニック系、非ヒスパニック系、不明)、eGFR、HIV-1 感染の有無 (健康被験者、HIV-1 感染症患者)、製剤 (DOR、DOR/3TC/TDF)、強い及び中程度の CYP3A4 阻害剤の併用の有無、Vc/F に対して、年齢 (65 歳以上、65 歳未満)、体重、性別、人種 (ネイティブアメリカン、アジア人、黒人、その他多民族、パシフィック・アイランダー、不明、白人)、民族 (ヒスパニック系、非ヒスパニック系、不明)、eGFR、HIV-1 感染の有無 (健康被験者、HIV-1 感染症患者)、製剤 (DOR、DOR/3TC/TDF) が共変量として検討された。

### 6.2.6.2 曝露一応答解析 (参考 CTD 5.3.5.3 : 04PPZ7、04ZHL5)

未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 II b 相試験 (007 試験) のデータから、血漿中 DOR の PK パラメータ ( $AUC_{tau}$ 、 $C_{max}$  及び  $C_{tau}$ ) と有効性指標<sup>18)</sup> との関連が検討されたが、いずれの PK パラメータにおいても有効性指標<sup>18)</sup> との関連は認められなかった。

未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 III 相試験 (018 試験及び 021 試験) の併合データから、血漿中 DOR の PK パラメータ ( $AUC_{tau}$ 、 $C_{max}$  及び  $C_{tau}$ ) と有効性指標<sup>19)</sup> との関連が検討された。その結果、検討した全ての有効性指標<sup>19)</sup> において DOR の PK パラメータ ( $AUC_{tau}$ 、 $C_{max}$  及び  $C_{tau}$ ) との統計学的に有意な関連が認められ、特に DOR の  $C_{tau}$  と各有効性指標との間で関連が認められた。当該曝露一応答関係の結果、 $C_{tau}$  の下位 10 パーセントイル (0.6 倍) 以下の PK を示す被験者においてウイルス学的反応がやや低値を示したことから、DOR の有効性に係る目標曝露量は  $C_{tau}$  0.6 倍以上と設定された。

既治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 III 相試験 (024 試験) のデータから、血漿中 DOR の PK パラメータ ( $AUC_{tau}$ 、 $C_{max}$  及び  $C_{tau}$ ) と有効性指標<sup>20)</sup> との関連が検討されたが、いずれの PK パラメータにおいても有効性指標<sup>20)</sup> との関連は認められなかった。

未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 II b 相試験 (007 試験) 及び海外第 III 相試験 (018 試験及び 021 試験) の併合データから、血漿中 DOR の PK パラメータ ( $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$ ) と投与 8 週後及び投与 48 週後時点における精神神経系有害事象の発現の有無、並びに投与 48 週後時点における空腹時脂質 (LDL-C 及び non-HDL-C) との関連が検討されたが、いずれの PK パラメータにおいても臨床的に意義のある関係性は認められなかった。

なお、海外第 III 相試験 (018 試験及び 021 試験) において、強力な CYP3A 阻害剤<sup>21)</sup> を少なくとも 7 日間以上併用した被験者が 29 例認められており、強力な CYP3A 阻害剤非併用例と比較して、安全性プロファイルに臨床的意義のある差異は認められなかったこと等から、本剤と強力な CYP3A 阻害剤とを併用した際の曝露量 (6.2.4.1 参照) までの安全性について特段の懸念はない、と事前評価依頼者は説明している。

<sup>18)</sup> 検討された有効性の指標は、以下のとおり。

- 投与 48 週時に Snapshot 法により算出された HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満の被験者の割合
  - 投与 48 週時に Snapshot 法により算出された HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合
  - 投与 48 週時に Observed failure 法により算出された HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満の被験者の割合
  - 投与 48 週時に Observed failure 法により算出された HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合
  - 以下の①及び②のいずれかに該当した被験者の割合
- ① HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した後に、投与 24 週時及びそれ以降の連続する 2 つの測定時点 (少なくとも 1 週間以上間隔が空いている) において HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 以上となった被験者
  - ② 投与 24 週時までに HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成できなかった被験者

<sup>19)</sup> 検討された有効性の指標は、以下のとおり。

- 投与 48 週時に Snapshot 法により算出された HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満の被験者の割合
  - 投与 48 週時に Snapshot 法により算出された HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合
  - 投与 48 週時に Observed failure 法により算出された HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満の被験者の割合
  - 投与 48 週時に Observed failure 法により算出された HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合
  - 以下の①～③のいずれかに該当した被験者の割合
- ① HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した後に、連続する 2 つの測定時点 (少なくとも 1 週間以上間隔が空いている) において HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった被験者
  - ② 投与 24 又は 36 週時に、連続する 2 つの測定時点 (少なくとも 1 週間以上間隔が空いている) において HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 以上であった被験者
  - ③ 投与 48 週時に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上であった被験者

<sup>20)</sup> 検討された有効性の指標は、以下のとおり。

- 投与 48 週時に Snapshot 法により算出された HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満の被験者の割合
- 投与 48 週時に Snapshot 法により算出された HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合
- 投与 48 週時に Observed failure 法により算出された HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満の被験者の割合
- 投与 48 週時に Observed failure 法により算出された HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合

<sup>21)</sup> クラリスロマイシン、イトラコナゾール又はケトコナゾール

## 6.R 機構における事前評価の概略

### 6.R.1 本剤の用法・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 DOR 100 mgQD と設定した根拠について、臨床薬理学的観点から、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（005 試験）において、DOR 25 mg 反復投与時の血漿中トラフ濃度は、*in vitro* における野生型ウイルスの阻害作用の EC<sub>50</sub> 値（12 nmol/L、3.1.2 参照）の 6 倍以上であったこと、DOR 25 mg 又は 200 mgQD を反復経口投与したときのベースラインからの HIV-1 RNA 変化量は同程度であり、忍容性は概ね良好であったことから（6.2.2 参照）、海外第 II b 相試験（007 試験）の DOR の用法・用量を 25、50、100 又は 200 mg QD と設定した。
- 007 試験において、DOR 25、50、100 又は 200 mg 若しくは EFV 600 mg を QD 反復経口投与した時の治験薬投与開始 24 週間後における HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満の患者の割合は、それぞれ 80.0%（32/40 例）、74.4%（32/43 例）、71.4%（30/42 例）、80.5%（33/41 例）、64.3%（27/42 例）であった（7.1.1 参照）。安全性については、DOR 25～200 mg の範囲で安全性上の懸念は特定されなかった。以上の成績、並びに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 DOR の PK の変化を考慮し、海外第 III 相試験の用法・用量として DOR 100 mg QD を選択した。
- 海外第 III 相試験（018 試験、021 試験及び 024 試験）における DOR 100 mgQD 反復投与時の DOR の定常状態における血漿中 C<sub>tau</sub> の幾何平均値（CV%）〔それぞれ 971（62.2）、889（63.7）及び 1,110（36.1）nmol/L（6.2.6.1 参照）〕は、*in vitro* での野生型及び一般的な NNRTI 耐性型（K103N 変異、Y181C 変異、K103N/Y181C 変異等）ウイルスの阻害作用の EC<sub>50</sub> 値（9.7～33 nmol/L、3.1.2 参照）を大きく上回った。

なお、現在実施中の ██████████ 試験において、日本人健康被験者（PK 評価例数：12 例）に DOR 100 mg を単回経口投与したときの予備的な PK の結果が得られており、DOR の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 2,160（23.2）nmol/L 及び 38.0（18.7）µmol・h/mL であり、外国人健康被験者に DOR 100 mg を単回経口投与したときの曝露量（6.1.1、6.2.3.1、6.2.3.2 等参照）と同程度であった。

機構は、臨床薬理学的観点からの本剤の用法・用量の設定根拠に関する事前評価依頼者の説明は受入れ可能と考える。なお、本剤 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 項で議論する。

### 6.R.2 CYP3A 誘導剤との薬物間相互作用について

#### 6.R.2.1 リファブチン併用時の薬物間相互作用について

事前評価依頼者は、リファブチン併用下における本剤の薬物動態学的相互作用及び用法・用量について、以下のように説明した。

- DOR とリファブチンの併用に係る薬物間相互作用試験（035 試験）の結果、リファブチン非併用下に対するリファブチン併用下（300 mgQD）における DOR 100 mg 単回経口投与したときの C<sub>24h</sub> の最小二乗幾何平均比〔90%信頼区間〕は、0.32〔0.28, 0.35〕であり（6.2.4.1 項参照）、DOR の有効性が期待される目標曝露量〔C<sub>tau</sub> 0.6 倍以上（6.2.6.2 参照）〕を下回った。したがって、リファブチン併用時に DOR 100 mgQD 投与した際に、DOR の有効性が減弱する可能性がある。

- リファブチン併用下において DOR の有効性が期待される目標曝露量 [ $C_{tau}$  0.6 倍以上 (6.2.6.2 参照)] を達成できる用法・用量を検討するため、リファブチン併用下における DOR 100 mg BID 又は DOR 200 mg QD を 5 日間反復経口投与したときの  $AUC_{tau}$ 、 $C_{max}$  及び  $C_{tau}$  を推定<sup>22)</sup> した結果、表 35 のとおりであった。DOR の有効性と最も関連する PK パラメータは  $C_{tau}$  であり (6.2.6.2 参照)、リファブチン併用下で DOR 100 mg BID 投与した際の推定曝露量 ( $C_{tau}$  等) は、リファブチン非併用下で DOR 100 mg QD 投与したときの曝露量と同程度であったこと (表 35) から、リファブチン併用時の DOR の用法・用量は 100 mg BID が適切と考えた。

表 35 リファブチン併用時における DOR 100 mg BID 又は 200 mg QD 投与時の PK パラメータ

DOR の用法・用量	リファブチンの用法・用量	$C_{tau}$ (nmol/L)	$C_{max}$ (nmol/L)	$AUC_{tau}$ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	DOR 100 mg QD 単独投与時 (定常状態) の PK <sup>a)</sup> に対する幾何平均比		
					$C_{tau}$	$C_{max}$	$AUC_{tau}$
100 mg BID	300 mg QD	881	2,460	38.4	0.95	1.1	1.0
200 mg QD	300 mg QD	412	3,440	34.4	0.44	1.5	0.91

幾何平均値

a) 臨床試験 23 試験<sup>16)</sup> のデータに基づき構築された PPK の最終モデル (6.2.6.1 参照) に基づき、018 試験及び 021 試験における HIV-1 感染症患者に、リファブチン非併用下で DOR を QD 反復経口投与したときの定常状態における DOR の PK パラメータ ( $C_{tau}$ 、 $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$ ) の幾何平均 (それぞれ 930 nmol/L、2,260 nmol/L 及び 37.8  $\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) を用いた。

- リファブチン併用時に DOR 100 mg BID で投与したときの主要代謝物 (M9) の曝露量の上昇の程度について、明確に予測することはできないが、健康被験者を対象とした第 I 相試験 (006 試験) において、最大 DOR 750 mg QD 反復経口投与したときの M9 の曝露量は十分に高いと考えられ、当該試験において忍容性及び安全性について特段の懸念は認められていない。なお、非臨床毒性試験において、M9 の安全性はヒトの約 1.7~2.1 倍に相当する血漿中遊離型曝露量まで評価されている (5.8.3 参照)。

以上より、現時点において、リファブチン併用時に DOR 100 mg BID で投与した成績は得られていないものの、本剤とリファブチンを併用する際には、DOR 100 mg BID 投与とすることが適切と考える。なお、リファブチン併用条件下で DOR 100 mg を BID 投与した際の血漿中 M9 濃度を確認することを目的とした臨床薬物相互作用試験を実施中であり、2019 年中の完了を予定している。

機構は、以下のように考える。

リファブチン併用下における DOR 100 mg BID 投与時の推定曝露量 (表 35) の予測精度には限界があると考えられるものの、海外第 II b 相試験 (007 試験) において、DOR 200 mg QD 反復投与時までの安全性が確認されており、DOR 100 mg QD 投与時と比較して有害事象及び副作用の発現率が増加する傾向は認められていないこと (7.1.1 参照)、リファブチン併用下で DOR 100 mg QD 投与した際には DOR の有効性が減弱する可能性があることを踏まえると、リファブチン併用時には DOR 100 mg BID に増量するように注意喚起を行うことについて受入れ可能と考える。ただし、実施中のリファブチンとの併用条件下で DOR 100 mg を 1 日 2 回投与した際の臨床薬物相互作用試験の結果が得られ次第、添付文書において情報提供を行うべきと考える。

<sup>22)</sup> 本剤とリファブチンの併用に係る薬物間相互作用試験 (035 試験) におけるリファブチン併用下での DOR 100 mg 単回経口投与した際の PK データに基づき、重ね合わせ法により推定した。

### 6.R.2.2 エファビレンツ、エトラビルン又はネビラピンと本剤との切替え時の薬物間相互作用について

事前評価依頼者は、CYP3A 誘導作用を有する他の抗 HIV 薬 (EFV、ETR 又は NVP) から DOR へ切替えた際の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明した上で、CYP3A 誘導作用を有する他の抗 HIV 薬 (EFV、ETR 又は NVP) から DOR へ切り替えた際の DOR の用量調節は不要と考える、と説明した。

- EFV から DOR へ切り替えたときの薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験 (020 試験) の結果、DOR 単独投与時に対する EFV から切替え後の DOR 投与時の  $C_{24h}$  の最小二乗幾何平均比 [90% 信頼区間] は、DOR 投与 1 日目において 0.15 [0.10, 0.23]、投与 14 日目において 0.50 [0.39, 0.64] であり (6.2.4.2 参照)、DOR の有効性が期待される目標曝露量 [ $C_{tau}$  0.6 倍以上 (6.2.6.2 参照)] を下回った。しかしながら、EFV から切替え後の DOR 投与 1 日目における  $C_{24h}$  の幾何平均 (93.5 nmol/L) は、*in vitro* での野生型及び一般的な NNRTI 耐性型 (K103N 変異、Y181C 変異、K103N/Y181C 変異等) ウイルスの阻害作用の  $EC_{50}$  値 (9.7~33 nmol/L、3.1.2 参照) と比較して高値であったこと、DOR は他の抗 HIV 薬との併用を前提とした薬剤であることから、EFV から DOR へ切替え時に起きる一時的な DOR の曝露量の低下は、臨床的に意義のあるものではないと考えた。以上から、既治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 III 相試験 (024 試験、7.2.3 参照) では、EFV を含む治療から DOR を含む治療 (DOR/3TC/TDF) への切替え時の DOR の用量調節は不要と考えた。
- 既治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 III 相試験 (024 試験) では、EFV 又は NVP を含む治療から DOR/3TC/TDF へ切り替えた患者において有効性が減弱する傾向は認められず (表 36)、各成分に対する耐性も認められなかった (7.R.1.4 参照)。

表 36 既治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 III 相試験 (024 試験) における前治療別 (EFV、NVP 又はそれ以外) のウイルス学的反応性

ベースライン時における抗 HIV 療法	HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合 <sup>a)</sup>	
	48 週時の ISG	24 週時の DSG
EFV	73/78 例 (93.6%)	36/36 例 (100%)
NVP	16/17 例 (94.1%)	10/12 例 (83.3%)
それ以外	317/352 例 (90.1%)	165/175 例 (94.3%)

a) 欠測値の取扱い方法として FDA snapshot 法を用いた。

- ETR から DOR を含む治療へ切り替えた際の実効性等は確認されていないものの、ETR の CYP3A 誘導作用は、EFV と同程度以下であると報告されていること (Ann Pharmacother 2015; 49(7): 796-807) から、ETR から DOR へ切り替えた際に有効性が減弱する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

上記の事前評価依頼者の説明を踏まえると、EFV、ETR 又は NVP から DOR へ切り替えた際の DOR の用量調節は不要と考える。ただし、EFV から DOR へ切替え後において、一定期間 DOR の曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ 、 $C_{max}$  及び  $C_{24h}$ ) が低下すること (6.2.4.2 参照) については、添付文書にて情報提供すべきと考える。また、ETR から DOR への切替えに関する成績は得られていないことから、製造販売後において引き続き情報収集を行うべきと考える。

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

本事前評価に際し、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 b 相試験 1 試験 (007 試験)、海外第 II a 相試験 1 試験 (030 試験) 及び海外第 III 相試験 3 試験 (018 試験、021 試験及び 024 試験) の成績が提出された。これらの試験の概要は表 37 のとおりで

ある。

表 37 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	主要評価項目
評価	007 試験 (IIb)	HIV-1 感染症患者 (未治療)	パート 1:FTC/TDF+ ①DOR 25 mg QD ②DOR 50 mg QD ③DOR 100 mg QD ④DOR 200 mg QD ⑤EFV 600 mg QD パート 2: FTC/TDF+ ①DOR 100 mg QD ②EFV 600 mg QD	パート 1: ①40 例 ②43 例 ③42 例 ④41 例 ⑤42 例 パート 2: ①66 例 ②66 例	パート 1、パート 1/2 併 合において投与開始後 24 週時点の HIV-1 RNA 量 40 copies/ml 未満の被 験者の割合
	030 試験 (IIa)	NNRTI 耐性変異が検 出された HIV-1 感染 症患者 (未治療)	DOR/3TC/TDF	10 例	投与開始後 48 週時点の HIV-1 RNA 量 50 copies/ml 未満の被験者 の割合及び安全性
	018 試験 (III)	HIV-1 感染症患者 (未治療)	FTC/TDF 又は ABC/3TC+ ①DOR 100 mg QD ②DRV 800 mg +RTV 100 mg QD	①383 例 ②383 例	投与開始後 48 週時点の HIV-1 RNA 量 50 copies/ml 未満の被験者 の割合
	021 試験 (III)	HIV-1 感染症患者 (未治療)	①DOR/3TC/TDF QD ②EFV/FTC/TDF QD	①364 例 ②364 例	投与開始後 48 週時点の HIV-1 RNA 量 50 copies/ml 未満の被験者 の割合
	024 試験 (III)	HIV-1 感染症患者 (既治療 <sup>a)</sup> )	①DOR/3TC/TDF QD ②ベースライン治療 の継続 24 週後 DOR/3TC/TDF QD	①447 例 ②223 例	①の投与開始後 48 週時 点及び②の投与開始後 24 週時点の HIV-1 RNA 量 50 copies/ml 未満の被 験者の割合

a) スクリーニング前の 6 カ月間以上にわたり、RTV 若しくは COBI を併用したプロテアーゼ阻害剤 (ATV、DRV 若しくは LPV)、COBI を併用した EVG、又は NNRTI (EFV、NVP 若しくは RPV) 及び NRTI 2 剤を併用するレジメンが施行され、ウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満) が得られている患者

## 7.1 第 II 相試験

### 7.1.1 海外第 II b 相試験 (CTD 5.3.5.1: 007 試験<2012 年 10 月~2016 年 3 月>)

未治療 HIV-1 感染症患者<sup>23)</sup> [目標例数 320 例 (DOR 25 mg 群 40 例、50 mg 群 40 例、100 mg 群 100 例、200 mg 群 40 例、EFV 群 100 例)<sup>24)</sup>] を対象に、DOR の薬物動態、安全性及び有効性を検討することを目的として、無作為化<sup>25)</sup> 二重盲検並行群間比較試験が、米国、ドイツ、フランス、スペイン、オランダ、ルーマニア、ロシア、ベルギー、ポーランド等 12 カ国 73 施設で実施された。

用法・用量について、本試験ではパート 1 及びパート 2 のそれぞれ別に設定された。パート 1 では DOR 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg 又は EFV 600 mg QD を、いずれも FTC/TDF (200 mg/300 mg) 配合錠併用下で 24 週間以上経口投与することと設定された。パート 2 では、パート 1 の被験者全員が 24 週の投与を完了した後に、DOR 100 mg<sup>26)</sup> QD 又は EFV 600 mg QD を、いずれも FTC/TDF (200 mg/300 mg) 配合錠併用下で、96 週間経口投与することと設定された。

<sup>23)</sup> これまでに抗 HIV 薬による治療を受けたことがなく、スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量 1,000 copies/mL 以上、CD4 陽性細胞数 100 個/mm<sup>3</sup> 以上の 18 歳以上の患者

<sup>24)</sup> パート 1 の目標症例数 200 例 (各群 40 例)、パート 2 の目標症例数 120 例 [本剤群: パート 1 で選択された用量群 (100 mg) 60 例、対照群: 60 例) と設定された。

<sup>25)</sup> スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量 100,000 copies/mL より高値とそれ以下で層別割付けされた。

<sup>26)</sup> パート 1 の有効性及び安全性の結果を踏まえて本剤の用量を選択することと事前に規定され、本剤 100mg QD が選択された。

無作為化され、治験薬が1回以上投与された340例〔DOR併合群232例（25mg群40例、50mg群43例、100mg群108例、200mg群41例）、EFV群108例〕がFAS及び安全性解析対象集団であり、FASが主な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24週間におけるHIV-1 RNA量が40 copies/mL未満<sup>27)</sup>の被験者の割合は、パート1では、DOR 25 mg群80.0% (32/40例)、50 mg群74.4% (32/43例)、100 mg群71.4% (30/42例)、200 mg群80.5% (33/41例)、EFV群64.3% (27/42例)<sup>28)</sup>であった。パート2のみ結果はDOR 100 mg群73.8% (48/65例)、EFV群78.8% (52/66例)であり<sup>28)</sup>、パート1及び2を併合した結果では、DOR 100 mg群72.9% (78/107例)、EFV群73.1% (79/108例)であり<sup>28)</sup>、群間差〔95%信頼区間〕は-0.5〔-12.3,11.2〕%であった。

有害事象は、パート1及び2を併合した24週間までの結果では、DOR 25 mg群90.0% (36/40例)、50 mg群93.0% (40/43例)、DOR 100 mg群75.0% (81/108例)、DOR 200 mg群85.4% (35/41例)、EFV群85.2% (92/108例)に認められ、副作用<sup>29)</sup>は、DOR 25 mg群40.0% (16/40例)、50 mg群46.5% (20/43例)、DOR 100 mg群27.8% (30/108例)、DOR 200 mg群43.9% (18/41例)、EFV群56.5% (61/108例)に認められた。いずれかの群で発現割合が5%以上の事象は表38のとおりであった。

---

<sup>27)</sup> 米国及び欧州の007試験並びに欧州における018試験、021試験及び024試験においては、主要評価項目は、HIV-1 RNA量が40 copies/mL未満と設定され、米国における018試験、021試験及び024試験においては、主要評価項目は、HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満と設定された。

<sup>28)</sup> NC=F法 (Non-completer=Failure: 早期中止例は、中止理由に関わらず、中止以降は治療失敗例として取り扱う) による

<sup>29)</sup> 治験薬と因果関係ありとされた有害事象

表 38 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象又は副作用（治験薬投与開始後 24 週目まで、安全性解析対象集団）

事象名	有害事象						副作用					
	DOR 25 mg 群 (40 例)	DOR 50 mg 群 (43 例)	DOR 100 mg 群 (108 例)	DOR 200 mg 群 (41 例)	DOR 併合群 (232 例)	EFV 群 (108 例)	DOR 25 mg 群 (40 例)	DOR 50 mg 群 (43 例)	DOR 100 mg 群 (108 例)	DOR 200 mg 群 (41 例)	DOR 併合群 (232 例)	EFV 群 (108 例)
全体	36 (90.0)	40 (93.0)	81 (75.0)	35 (85.4)	192 (82.8)	92 (85.2)	16 (40.0)	20 (46.5)	30 (27.8)	18 (43.9)	84 (36.2)	61 (56.5)
頭痛	5 (12.5)	5 (11.6)	13 (12.0)	7 (17.1)	30 (12.9)	11 (10.2)	0	1 (2.3)	3 (2.8)	3 (7.3)	7 (3.0)	6 (5.6)
悪心	2 (5.0)	6 (14.0)	12 (11.1)	9 (22.0)	29 (12.5)	6 (5.6)	1 (2.5)	4 (9.3)	8 (7.4)	4 (9.8)	17 (7.3)	6 (5.6)
下痢	7 (17.5)	2 (4.7)	11 (10.2)	4 (9.8)	24 (10.3)	13 (12.0)	4 (10.0)	1 (2.3)	1 (0.9)	2 (4.9)	8 (3.4)	7 (6.5)
異常な夢	4 (10.0)	9 (20.9)	7 (6.5)	4 (9.8)	24 (10.3)	19 (17.6)	3 (7.5)	9 (20.9)	6 (5.6)	3 (7.3)	21 (9.1)	16 (14.8)
疲労	5 (12.5)	4 (9.3)	5 (4.6)	5 (12.2)	19 (8.2)	5 (4.6)	2 (5.0)	4 (9.3)	4 (3.7)	4 (9.8)	14 (6.0)	5 (4.6)
鼻咽頭炎	1 (2.5)	4 (9.3)	7 (6.5)	6 (14.6)	18 (7.8)	5 (4.6)	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0
浮動性めまい	1 (2.5)	3 (7.0)	10 (9.3)	3 (7.3)	17 (7.3)	31 (28.7)	1 (2.5)	2 (4.7)	7 (6.5)	2 (4.9)	12 (5.2)	28 (25.9)
不眠症	1 (2.5)	5 (11.6)	8 (7.4)	2 (4.9)	16 (6.9)	3 (2.8)	1 (2.5)	2 (4.7)	6 (5.6)	2 (4.9)	11 (4.7)	3 (2.8)
上気道感染	1 (2.5)	2 (4.7)	9 (8.3)	3 (7.3)	15 (6.5)	4 (3.7)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (2.5)	2 (4.7)	6 (5.6)	1 (2.4)	10 (4.3)	1 (0.9)	1 (2.5)	0	0	0	1 (0.4)	0
嘔吐	2 (5.0)	1 (2.3)	5 (4.6)	1 (2.4)	9 (3.9)	3 (2.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	2 (1.9)
気管支炎	2 (5.0)	1 (2.3)	2 (1.9)	4 (9.8)	9 (3.9)	4 (3.7)	0	0	0	0	0	0
梅毒	2 (5.0)	1 (2.3)	2 (1.9)	3 (7.3)	8 (3.4)	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0
偶発的過量投与	2 (5.0)	1 (2.3)	3 (2.8)	2 (4.9)	8 (3.4)	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (2.5)	1 (2.3)	5 (4.6)	1 (2.4)	8 (3.4)	8 (7.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	2 (0.9)	3 (2.8)
背部痛	2 (5.0)	2 (4.7)	2 (1.9)	1 (2.4)	7 (3.0)	4 (3.7)	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	7 (6.5)	0	7 (3.0)	9 (8.3)	0	0	5 (4.6)	0	5 (2.2)	9 (8.3)
睡眠障害	1 (2.5)	1 (2.3)	5 (4.6)	0	7 (3.0)	8 (7.4)	1 (2.5)	1 (2.3)	5 (4.6)	0	7 (3.0)	7 (6.5)
便秘	0	4 (9.3)	2 (1.9)	0	6 (2.6)	4 (3.7)	0	2 (4.7)	0	0	2 (0.9)	2 (1.9)
ざ瘡	2 (5.0)	2 (4.7)	2 (1.9)	0	6 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	2 (5.0)	1 (2.3)	2 (1.9)	0	5 (2.2)	3 (2.8)	1 (2.5)	1 (2.3)	0	0	2 (0.9)	1 (0.9)
歯痛	2 (5.0)	1 (2.3)	1 (0.9)	1 (2.4)	5 (2.2)	2 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.9)
鼻閉	0	3 (7.0)	2 (1.9)	0	5 (2.2)	2 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.9)
関節痛	2 (5.0)	1 (2.3)	1 (0.9)	0	4 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
多汗症	2 (5.0)	0	1 (0.9)	1 (2.4)	4 (1.7)	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.9)
足部白癬	2 (5.0)	0	1 (0.9)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	2 (5.0)	0	1 (0.9)	0	3 (1.3)	3 (2.8)	0	0	0	0	0	0
傾眠	2 (5.0)	0	1 (0.9)	0	3 (1.3)	1 (0.9)	2 (5.0)	0	1 (0.9)	0	3 (1.3)	1 (0.9)
節足動物刺傷	2 (5.0)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	2 (5.0)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	2 (5.0)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、DOR 25 mg 群 3 例 [肺炎、急性胆嚢炎及び蜂巣炎各 1 例]、DOR 50 mg 群 1 例 (咽頭扁桃炎)、DOR 100 mg 群 3 例 (薬物乱用、頭痛、カポジ肉腫各 1 例)、DOR 200 mg 群 2 例 [胆道ジスキネジア、クリプトスポリジウム感染及び肺炎各 1 例 (重複含む)]、EFV 群 5 例 (自殺念慮 2 例、深部静脈血栓症、腹部膿瘍、憩室炎及び腱断裂各 1 例 (重複含む)) に認められた。EFV 群 1 例 (自殺念慮) は治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は回復 (後遺症を伴う) であった。

中止に至った有害事象は、DOR 群 25 mg 群 1 例 (無力症)、DOR 50 mg 群 3 例 [上腹部痛、不眠症、悪心、急性 C 型肝炎及び睡眠障害各 1 例 (重複含む)]、DOR 100 mg 群 1 例 (幻覚)、EFV 群 6 例 (幻

覚2例、薬疹、浮動性めまい、注意力障害、異常感覚各1例)に認められた。DOR群25mg群1例(無力症)、DOR50mg群2例[上腹部痛、不眠症、悪心及び睡眠障害各1例(重複含む)]、DOR100mg群1例(幻覚)、EFV群5例(幻覚、薬疹、浮動性めまい、注意力障害及び異常感覚各1例)は治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は、EFV群1例(注意力障害)を除き回復であった。

有害事象は、25週以降96週までの結果では、DOR併合群74.1%(172/232例)、EFV群70.4%(76/108例)に認められ、副作用<sup>30)</sup>は、DOR併合群10.3%(24/232例)、EFV群11.1%(12/108例)に認められた。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又は副作用(安全性解析対象集団)(25週以降96週まで)

事象名	有害事象		副作用	
	DOR併合群 (232例)	EFV群 (108例)	DOR併合群 (232例)	EFV群 (108例)
全体	172 (74.1)	76 (70.4)	24 (10.3)	12 (11.1)
鼻咽頭炎	32 (13.8)	10 (9.3)	0	0
気管支炎	13 (5.6)	9 (8.3)	0	0
インフルエンザ	12 (5.2)	1 (0.9)	0	0
梅毒	12 (5.2)	6 (5.6)	0	0
浮動性めまい	12 (5.2)	4 (3.7)	1 (0.4)	3 (2.8)
下痢	11 (4.7)	6 (5.6)	0	0
頭痛	9 (3.9)	7 (6.5)	0	1 (0.9)
背部痛	8 (3.4)	7 (6.5)	0	0
上気道感染	7 (3.0)	10 (9.3)	0	0
うつ病	5 (2.2)	7 (6.5)	1 (0.4)	1 (0.9)

例数(%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、DOR併合群11例[心筋症、心嚢液貯留、難聴、胆嚢炎、急性C型肝炎、赤痢菌性胃腸炎、顎の骨折、分類不能なB細胞性リンパ腫ハイグレード、基底細胞癌、ホジキン病、双極1型障害、自殺念慮及び胸水各1例(重複含む)]、EFV群9例[中毒性肝炎、腹部膿瘍、C型肝炎、咽頭扁桃炎、副鼻腔炎、消化管内異物、肋軟骨炎、浮動性めまい、不全片麻痺、腓骨神経麻痺及びうつ病各1例(重複含む)]に認められた。EFV群2例(中毒性肝炎及び浮動性めまい1例)は治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、DOR併合群6例[心筋症、心嚢液貯留、疲労、分類不能なB細胞性リンパ腫ハイグレード、ホジキン病、混合性幻覚、自殺念慮及び胸水各1例(重複含む)]、EFV群5例(中毒性肝炎、CD4リンパ球減少、浮動性めまい、記憶障害及びうつ病各1例)に認められた。DOR併合群1例(疲労)、EFV群5例(中毒性肝炎、CD4リンパ球減少、浮動性めまい、記憶障害及びうつ病各1例)は治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は、DOR併合群1例(疲労)、EFV群3例(CD4リンパ球減少、うつ病及び記憶障害各1例)を除き回復であった。

### 7.1.2 海外第IIa相試験(CTD 5.3.5.2 030 試験<2016年2月~2018年2月>)

NNRTI耐性変異が検出された未治療HIV-1感染症患者<sup>31)</sup>(目標例数60例)を対象に、DORの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検単群試験が、米国、カナダ、フランス、スペイン及び英国の計5か国7施設で実施された。

<sup>30)</sup> 治験薬と因果関係ありとされた有害事象

<sup>31)</sup> これまでに抗HIV薬による治療歴がなく、スクリーニング時血漿中HIV-1RNA量1,000copies/mL以上、CD4陽性細胞数100個/mm<sup>3</sup>以上、スクリーニングまでにNNRTI耐性変異(K103N、Y181C、又はG190Aのいずれか一つ)が検出された、18歳以上の患者

用法・用量は、DOR 100 mg、3TC 300 mg 及び TDF 300 mg を含有する配合錠（DOR/3TC/TDF 配合錠）QD を、96 週間経口投与<sup>32)</sup> することと設定された。

治験薬が 1 回以上投与された全 10 例が安全性解析対象集団であり、そのうちベースライン情報が取得された 9 例が mFAS であり、mFAS 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 48 週間における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、100%（8/8 例<sup>33)</sup>）であった。

投与開始 48 週までに認められた有害事象は、90.0%（9/10 例）であり、副作用<sup>34)</sup> は、60.0%（6/10 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 40 のとおりであった。

表 40 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象	副作用
例数	10	10
全体	9 (90.0)	6 (60.0)
腹部不快感	2 (20.0)	2 (20.0)
下痢	2 (20.0)	1 (10.0)
悪心	2 (20.0)	1 (10.0)
疲労	2 (20.0)	2 (20.0)
背部痛	2 (20.0)	1 (10.0)

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、1 例（節足動物刺傷アレルギー）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2 第三相試験

### 7.2.1 海外第三相試験（CTD 5.3.5.1: 018 試験<2014 年 12 月～2018 年 1 月>）

未治療 HIV-1 感染症患者<sup>35)</sup> [目標例数 680 例（本剤群 340 例、DRV+RTV 群 340 例）] を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ドイツ、ロシア、英国、スペイン、フランス、ルーマニア、オーストリア、デンマーク、イタリア等 16 カ国 133 施設で実施された。

用量・用法は、DOR 100 mg QD 又は DRV 800 mg+RTV 100 mg QD を、FTC/TDF（200 mg/300 mg）配合錠 QD 又は ABC/3TC（600 mg/300 mg）配合錠 QD 併用下で 96 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 766 例（DOR 群 383 例、DRV+RTV 群 383 例）が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である治験薬投与開始 48 週間における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合<sup>36)</sup>は、本剤群 83.8%（321/383 例）、DRV+RTV 群 79.9%（306/383 例）であった。群間差 [95%信頼区間] は 3.91 [-1.59, 9.42] % であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、DRV+RTV 群に対する本剤の非劣性が検証された。

<sup>32)</sup> 主要評価時期は 48 週とされ、96 週時のデータは今回提出されていない。

<sup>33)</sup> 16 週時に試験を中止した 1 例が mFAS から除外された。当該被験者のスクリーニング時のローカルの遺伝子型解析の測定から RT 領域の K103N の耐性と報告がなされたが、中央測定機関の測定では耐性変異は検出されなかった。なお、当該被験者は 16 週時で来院せず中止となった。

<sup>34)</sup> 治験薬と因果関係ありとされた有害事象

<sup>35)</sup> これまでに抗 HIV 薬の治療歴がなく、スクリーニング時血漿中 HIV-1 RNA 量 1,000 copies/mL 以上、DOR やその他の治験薬に耐性を持たない、18 歳以上の患者

<sup>36)</sup> 欠測値の取扱い方法として FDA snapshot 法を用いた。

治験薬投与開始後 48 週までに認められた有害事象は本剤群 80.2% (307/383 例) 及び DRV+RTV 群 78.3% (300/383 例) であり、副作用<sup>37)</sup> は本剤群 30.5% (117/383 例) 及び DRV+RTV 群 32.1% (123/383 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又は副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (383 例)	DRV+RTV 群 (383 例)	本剤群 (383 例)	DRV+RTV 群 (383 例)
全体	307 (80.2)	300 (78.3)	117 (30.5)	123 (32.1)
下痢	54 (14.1)	86 (22.5)	21 (5.5)	49 (12.8)
頭痛	53 (13.8)	41 (10.7)	23 (6.0)	10 (2.6)
悪心	41 (10.7)	46 (12.0)	25 (6.5)	29 (7.6)
上気道感染	36 (9.4)	23 (6.0)	0	0
疲労	31 (8.1)	20 (5.2)	18 (4.7)	8 (2.1)
鼻咽頭炎	30 (7.8)	39 (10.2)	0	0
背部痛	21 (5.5)	8 (2.1)	0	0
浮動性めまい	19 (5.0)	15 (3.9)	11 (2.9)	7 (1.8)
上腹部痛	19 (5.0)	10 (2.6)	9 (2.3)	2 (0.5)
咳嗽	19 (5.0)	6 (1.6)	1 (0.3)	0

例数 (%)

死亡は本剤群 1 例 (突然死) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 19 例 [痔瘻、大腸炎、悪心、嘔吐、死亡、急性胆嚢炎、腹部膿瘍、急性 C 型肝炎、虫垂炎、胃腸炎、耳下腺炎、直腸周囲膿瘍、肺炎、大腿骨骨折、血液量減少症、椎間板突出、筋力低下、扁平上皮癌、脳血管発作、不全片麻痺、感覚鈍麻、精神病性障害、物質誘発性気分障害及び薬物乱用者各 1 例 (重複含む)]、DRV+RTV 群 23 例 [結核及び背部痛 2 例、回転性めまい、腹部膨満、腹痛、痔瘻、単径ヘルニア、非心臓性胸痛、末梢性浮腫、異型肺炎、気管支炎、インフルエンザ、結核性髄膜炎、咽頭炎、処置後感染、中枢神経系結核、処置後出血、硬膜下血腫、低ナトリウム血症、横紋筋融解症、肛門扁平上皮癌、膝癌、皮膚有棘細胞癌、失語症、顔面麻痺、失神、うつ病、うつ病型統合失調感情障害、気管支痙攣、慢性閉塞性肺疾患及び上気道性喘鳴各 1 例 (重複含む)] に認められた。本剤群 1 例 [悪心及び嘔吐 (重複含む)]、DRV+RTV 群 1 例 (末梢性浮腫) は治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 6 例 [悪心 2 例、急性腎障害、腹痛、紅斑性皮疹、死亡及び斑状皮疹各 1 例 (重複含む)]、DRV+RTV 群 12 例 [結核、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例、末梢性浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、斑状丘疹状皮疹、下痢、上腹部痛、裂孔ヘルニア、発熱、B 型肝炎、腹痛、鼓腸、悪心、急性 C 型肝炎各 1 例 (重複含む)] に認められた。本剤群 4 例 (腹痛/悪心、紅斑性皮疹、悪心、斑状皮疹各 1 例)、DRV+RTV 群 8 例 [アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 2 例、末梢性浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、斑状丘疹状皮疹、下痢、上腹部痛、裂孔ヘルニア、発熱、腹痛、鼓腸及び悪心各 1 例 (重複含む)] は治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は、本剤群 2 例 (紅斑性皮疹及び悪心)、DRV+RTV 群 1 例 (発熱) を除き回復又は軽快であった。

治験薬投与開始後 48 週以降 96 週までに、有害事象は本剤群 49.1% (188/383 例) 及び DRV+RTV 群 46.0% (176/383 例) であり、副作用<sup>38)</sup> は、本剤群 1.8% (7/383 例) 及び DRV+RTV 群 3.7% (14/383 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。

<sup>37)</sup> 治験薬と因果関係ありとされた有害事象

<sup>38)</sup> 治験薬と因果関係ありとされた有害事象

表 42 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象又は副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (383 例)	DRV+RTV 群 (383 例)	本剤群 (383 例)	DRV+RTV 群 (383 例)
全体	188 (49.1)	176 (46.0)	7 (1.8)	14 (3.7)
上気道感染	26 (6.8)	9 (2.3)	0	0
鼻咽頭炎	21 (5.5)	20 (5.2)	0	0

例数 (%)

死亡は DRV+RTV 群に 1 例 (肺塞栓症) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 9 例 [急性腎障害、壊死性筋膜炎、ブドウ球菌性蜂巣炎、神経梅毒、喘息、深部静脈血栓症、流産後の出血、一酸化炭素中毒、前立腺癌、肛門皮膚垂及び手首関節骨折各 1 例 (重複含む)]、DRV+RTV 群 13 例 [慢性閉塞性肺疾患、陰囊膿瘍、非心臓性疼痛、外傷性頭蓋内出血、浸透圧性脱髄症候群、蜂巣炎、肺炎、精巣炎、腎結石症、急性副鼻腔炎、直腸損傷、処置後出血、処置後感染、肺塞栓症、偶発的過量投与各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤群 1 例 [嘔吐、悪心及び腹痛 (重複含む)]、DRV+RTV 群 2 例 [外傷性頭蓋内出血、下痢、発熱及び嘔吐 (重複含む)] に認められた。本剤群 1 例 [腹痛、悪心及び腹痛 (重複含む)] は、治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は悪心を除き回復であった。

## 7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: 021 試験<2015 年 6 月~2018 年 4 月>)

未治療 HIV-1 感染症患者<sup>39)</sup> [目標例数 680 例 (DOR/3TC/TDF 群 340 例、EFV/FTC/TDF 群 340 例)] を対象に、DOR の安全性及び有効性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ロシア、英国、ドイツ、ポルトガル、スペイン、ベルギー、スイス、デンマーク等計 23 カ国 126 施設で実施された。

用法・用量は、DOR 100 mg、3TC 300 mg 及び TDF 300 mg 配合錠 (DOR/3TC/TDF 配合錠) QD 又は EFV 600 mg、FTC 200 mg 及び TDF 300 mg 配合錠 (EFV/FTC/TDF 配合錠) QD を、96 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 728 例 (DOR/3TC/TDF 群 364 例、EFV/FTC/TDF 群 364 例) が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が主な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 48 週後における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合<sup>40)</sup> は、DOR/3TC/TDF 群 84.3% (307/364 例)、EFV/FTC/TDF 群 80.8% (294/364 例) であった。群間差 [95%信頼区間] は 3.54% [-1.95,9.03] % であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、DOR/3TC/TDF 群の EFV/FTC/TDF 群に対する非劣性が検証された。

治験薬投与開始後 48 週までに認められた有害事象は DOR/3TC/TDF 群 82.7% (301/364 例) 及び EFV/FTC/TDF 群 90.7% (330/364 例) に認められ、副作用<sup>41)</sup> は DOR/3TC/TDF 群 31.0% (113/364 例) 及び EFV/FTC/TDF 群 62.9% (229/364 例) に認められた。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。

<sup>39)</sup> これまでに抗 HIV 薬による治療を受けたことがない、スクリーニング時血漿中 HIV-1 RNA 量 1,000 copies/mL 以上並びに DOR 及びその他の治験薬に耐性を持たない、18 歳以上の患者

<sup>40)</sup> 欠測値の取扱い方法として FDA snapshot 法を用いた。

<sup>41)</sup> 治験薬と因果関係ありとされた有害事象

表 43 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象又は副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	DOR/3TC/TDF 群 (364 例)	EFV/FTC/TDF 群 (364 例)	DOR/3TC/TDF 群 (364 例)	EFV/FTC/TDF 群 (364 例)
全体	301 (82.7)	330 (90.7)	113 (31.0)	229 (62.9)
頭痛	47 (12.9)	45 (12.4)	14 (3.8)	16 (4.4)
下痢	39 (10.7)	49 (13.5)	12 (3.3)	20 (5.5)
鼻咽頭炎	39 (10.7)	31 (8.5)	1 (0.3)	0
上気道感染	33 (9.1)	23 (6.3)	0	0
浮動性めまい	32 (8.8)	135 (37.1)	24 (6.6)	116 (31.9)
悪心	28 (7.7)	39 (10.7)	18 (4.9)	24 (6.6)
疲労	21 (5.8)	22 (6.0)	13 (3.6)	11 (3.0)
咽頭炎	20 (5.5)	15 (4.1)	0	0
不眠症	19 (5.2)	32 (8.8)	15 (4.1)	18 (4.9)
発疹	17 (4.7)	44 (12.1)	6 (1.6)	31 (8.5)
異常な夢	17 (4.7)	42 (11.5)	17 (4.7)	34 (9.3)
嘔吐	15 (4.1)	27 (7.4)	6 (1.6)	11 (3.0)
傾眠	12 (3.3)	27 (7.4)	11 (3.0)	24 (6.6)

例数 (%)

死亡は EFV/FTC/TDF 群 2 例（死因不明及び自殺）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、DOR/3TC/TDF 群 13 例 [ 肛門性器疣贅 2 例、正色素性正球性貧血、上室性頻脈、食道閉塞症、無力症、胆管結石、虫垂炎、子宮内膜炎、鼻咽頭炎、肺炎、皮下組織膿瘍、ウイルス感染、処置後出血、外傷性血胸、肛門扁平上皮癌、舌扁平上皮癌、不眠症及び悪夢各 1 例（重複含む） ]、EFV/FTC/TDF 群 21 例 [ 大腸炎、死亡、虫垂炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、子宮内膜炎、ウイルス性消化管感染、卵巣炎、口腔細菌感染、毛巣嚢胞、肺炎、細菌性肺炎、敗血症、アルコール中毒、硬膜下血腫、高トリグリセリド血症、基底細胞癌、失神、自然流産、自殺既遂、自殺企図、急性腎障害、喘息、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹及び悪性高血圧各 1 例（重複含む） ] に認められた。DOR/3TC/TDF 群 1 例 [ 無力症、不眠症及び悪夢各 1 例（重複含む） ]、EFV/FTC/TDF 群 4 例（高トリグリセリド血症、全身性皮疹、斑状皮疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例）は治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は DOR/3TC/TDF 群 1 例（不眠症）を除き、いずれも回復又は軽快であった。

中止に至った有害事象は、DOR/3TC/TDF 群 11 例 [ 食道閉塞症、脱毛症、疲労、シリコン肉芽腫、注意力障害、うつ病、上腹部痛、適応障害、嘔吐、無力症、不眠症、悪夢、腎障害、ビタミン D 欠乏及び肺結核各 1 例（重複含む） ]、EFV/FTC/TDF 群 24 例 [ 全身性皮疹及び発疹 3 例、異常な夢及び不安 2 例、多形紅斑、紅斑性皮疹、神経毒性、注意力障害、そう痒性皮疹、急性腎障害、リンパ節結核、斑状皮疹、うつ病、疲労、浮動性めまい、下腹部痛、悪心、抑うつ気分、睡眠障害、斑状丘疹状皮疹、第 3 脳神経不全麻痺、パーソナリティ障害及び薬物過敏症各 1 例（重複含む） ] に認められた。DOR/3TC/TDF 群 8 例 [ 脱毛症、疲労、注意力障害、うつ病、上腹部痛、適応障害、嘔吐、無力症、不眠症、悪夢、腎障害及びビタミン D 欠乏各 1 例（重複含む） ]、EFV/FTC/TDF 群 21 例 [ 全身性皮疹及び発疹 3 例、不安 2 例、多形紅斑、異常な夢、紅斑性皮疹、神経毒性、注意力障害、そう痒性皮疹、斑状皮疹、うつ病、疲労、浮動性めまい、下腹部痛、悪心、抑うつ気分、睡眠障害、斑状丘疹状皮疹、パーソナリティ障害及び薬物過敏症各 1 例（重複含む） ] は治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は DOR/3TC/TDF 群 3 例（うつ病、適応障害及び不眠症各 1 例）、EFV/FTC/TDF 群 4 例 [ 不安 2 例、注意力障害、抑うつ気分及び睡眠障害各 1 例（重複含む） ] を除き、回復又は軽快であった。

治験薬投与開始後 48 週以降 96 週までに有害事象は DOR/3TC/TDF 群 55.2% (201/364 例) 及び EFV/FTC/TDF 群 48.1% (175/364 例) に認められ、副作用は DOR/3TC/TDF 群 1.4% (5/364 例) 及び

EFV/FTC/TDF 群 3.8% (14/364 例) に認められた。いずれかの群に 5%以上に認められた事象は表 44 のとおりであった。

表 44 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象又は副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	DOR/3TC/TDF 群 (364 例)	EFV/FTC/TDF 群 (364 例)	DOR/3TC/TDF 群 (364 例)	EFV/FTC/TDF 群 (364 例)
全体	201 (55.2)	175 (48.1)	5 (1.4)	14 (3.8)
鼻咽頭炎	27 (7.4)	18 (4.9)	0	0
頭痛	20 (5.5)	16 (4.4)	0	1 (0.3)

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、DOR/3TC/TDF 群 10 例 [トランスアミナーゼ上昇、胆管炎、蜂巣炎、乾癬、肛門性器疣贅、痙攣発作、A 型肝炎、自然流産、肺炎、頻脈及び肛門感染各 1 例 (重複含む)]、EFV/FTC/TDF 群 10 例 [感染性大腸炎、横紋筋融解症、足関節部骨折、カポジ肉腫、精巣上体炎、RS ウイルス感染、細菌性リンパ節炎、甲状腺嚢腫、基底細胞癌、A 型肝炎、筋痙縮及びネフローゼ症候群各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。転帰は DOR/3TC/TDF 群 1 例 (頻脈)、EFV/FTC/TDF 群 1 例 (カポジ肉腫) を除き、いずれも回復又は軽快であった。

中止に至った有害事象は、EFV/FTC/TDF 群 1 例 [浮動性めまい、頭痛及び傾眠 (重複含む)] に認められ、治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は回復であった。

### 7.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: 024 試験<2015 年 6 月～継続中>) (データカットオフ 2018 年 2 月 22 日)

抗 HIV 療法<sup>42)</sup>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成人 HIV-1 感染症患者<sup>43)</sup> [目標例数 660 例 (ISG 440 例、DSG 220 例)] を対象<sup>44)</sup> に、DOR の有効性及び安全性を検討することを目的として、試験開始時にベースライン治療から DOR/3TC/TDF へ切り替えた群 (ISG) とベースライン治療継続 24 週時点で DOR/3TC/TDF へ切り替えた群 (DSG) との無作為化非盲検並行群間比較試験が、米国、カナダ、イタリア、英国、ドイツ、スペイン、ロシア、ベルギー、デンマーク、フランス、オーストリア、ポーランド、スイス等 23 カ国計 122 施設で実施された。

用法・用量は、ISG では、DOR 100 mg、3TC 300 mg 及び TDF 300 mg 配合錠 (DOR/3TC/TDF 配合錠) を QD 経口投与、DSG では 24 週時までベースライン治療を継続し、24 週以降に DOR/3TC/TDF 配合錠を QD 経口投与し、48 週時まで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 670 例 (ISG : 447 例、DSG : 223 例) が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

<sup>42)</sup> RTV 若しくは COBI を併用したプロテアーゼ阻害剤 (ATV、DRV 若しくは LPV)、COBI を併用した EVG 又は NNRTI (EFV、NVP 若しくは RPV) 及び NRTI 2 剤を併用するレジメン

<sup>43)</sup> 18 歳以上であり、以下を満たす患者

- スクリーニング時、HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満であること
- HIV-1RNA 量検出感度未満が連続する 2 つ以上の測定時点においてスクリーニング前の 6 カ月以上持続しており、過去にウイルス学的失敗がないこと
- 治験薬 (DOR、TDF 及び 3TC) に対する耐性を持たないこと

<sup>44)</sup> ベースライン治療のプロテアーゼ阻害剤の種類 (ATV/RTV、DRV+RTV、LPV/RTV) 及び脂質低下薬の併用の有無により層別化された。

主要評価項目である、ISG での投与 48 週時及び DSG でのベースライン治療継続 24 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合<sup>45)</sup> は、ISG の投与 48 週時で 90.8% (406/447 例)、DSG のベースライン治療継続 24 週時で 94.6% (211/223 例)、群間差 [95%信頼区間] は -3.784 [-7.877, 0.310] % であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-8%) を上回ったことから、ベースライン治療に対する DOR/3TC/TDF 配合錠の非劣性が検証された<sup>46)</sup>。投与開始後 24 週時までに認められた有害事象は、ISG で 68.9% (308/447 例) 及び DSG で 52.5% (117/223 例) であり、副作用<sup>47)</sup> は ISG で 19.5% (87/447 例) 及び DSG で 2.2% (5/223 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 45 のとおりであった。

表 45 いずれかの群で 24 週時までに 5%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	ISG (447 例)	DSG (223 例)	ISG (447 例)	DSG (223 例)
全体	308 (68.9)	117 (52.5)	87 (19.5)	5 (2.2)
上咽頭炎	33 (7.4)	12 (5.4)	0	0
頭痛	29 (6.5)	5 (2.2)	7 (1.6)	1 (0.4)

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、ISG 13 例 [狭心症、心房細動、胃食道逆流性疾患、肺炎、足骨折、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、リパーゼ増加、筋萎縮性側索硬化症、ラクナ梗塞、うつ病、自殺企図、喘息及び斑状丘疹状皮疹各 1 例 (重複含む)]、DSG 8 例 [肺炎 3 例、結核性胸膜炎、扁平上皮癌、うつ病、自殺念慮、腎結石症、腎嚢胞、慢性閉塞性肺疾患及び咳嗽各 1 例 (重複含む)] に認められた。ISG の 2 例 (リパーゼ増加及びうつ病) について、治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は軽快又は回復であった。

中止に至った有害事象は、ISG 11 例 [腹水、疲労、全身性浮腫、アルコール性肝炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リパーゼ増加、食欲減退、筋肉痛、記憶障害、うつ病、睡眠障害、腎機能障害、斑状皮疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例 (重複含む)]、DSG 1 例 (結核性胸膜炎 1 例) に認められた。ISG 7 例 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、全身性浮腫、筋肉痛、斑状皮疹、記憶障害、リパーゼ増加、疲労、睡眠障害、うつ病及び食欲減退各 1 例 (重複含む)) について、治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は ISG 2 例 (全身性浮腫及び記憶障害) を除き、回復又は軽快であった。

## 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 薬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 HIV-1 感染症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。

以上の機構の判断については、事前評価会で議論する。

<sup>45)</sup> 欠測値の取扱い方法として FDA snapshot 法を用いた。

<sup>46)</sup> 初回のデータベースロック後に、HIV-1 RNA が欠測であった 2 例 (ISG) について保存検体を用いて HIV-1 RNA 量の測定を行い、再データベースロックした後の結果 (7.R.1.2 参照)

<sup>47)</sup> 治験薬と因果関係ありとされた有害事象

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

事前評価依頼者は、未治療の成人 HIV-1 感染症患者におけ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 感染症を対象とした海外第Ⅲ相試験 [018 試験及び 021 試験 (7.2.1 及び 7.2.2 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 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、DOR 群と対照群との群間差の 95%信頼区間の下限値は事前に設定された非劣性マージン (−10%) を上回ったことから、DOR 群の対照群に対する非劣性が検証された。また、96 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合、48 週時及び 96 週時におけるウイルス学的失敗の割合についても群間で大きな差は認められなかった。

表 46 未治療 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (018 試験及び 021 試験) における 48 週後及び 96 週後のウイルス学的反応性 (HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合<sup>a)</sup>) (FAS)

投与群	018 試験		021 試験	
	本剤群	DRV+RTV 群	DOR/3TC/TDF 群	EFV/FTC/TDF 群
48 週後の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者	83.8% (321/383 例)	79.9% (306/383 例)	84.3% (307/364 例)	80.8% (294/364 例)
群間差 (%) [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	3.91 [−1.59, 9.42]		3.54 [−1.95, 9.03]	
96 週後の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者	73.1% (277/379 例) <sup>c)</sup>	66.0% (248/376 例) <sup>c)</sup>	77.5% (282/364 例)	73.6% (268/364 例)
48 週時点のウイルス学的失敗 <sup>d)</sup>	4.9% (19/383 例)	6.3% (24/383 例)	6.0% (22/364 例)	3.8% (14/364 例)
96 週時点のウイルス学的失敗 <sup>d)</sup>	8.9% (34/383 例)	11.2% (43/383 例)	9.3% (34/364 例)	7.7% (28/364 例)

a) 欠測値の取扱い方法として FDA snapshot 法を用いた。

b) スクリーニング時の HIV-1 RNA を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

c) 96 週後の HIV-1 RNA 量のデータを取得できなかった 11 例 (本剤群 4 例、DRV+RTV 群 7 例) は除外した。

d) 以下のいずれかに該当する被験者

- 投与から 24 週時又は 36 週時に 1 週間以上の間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上となった被験者若しくは 48 週時に 1 週間以上の間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 以上となった被験者。
- 試験期間中一度 HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 未満を達成した後に 1 週間以上の間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 以上となった被験者

また、被験者の背景因子別の有効性は表 47 のとおりであった。ウイルス学的反応に関する結果は、ベースラインのウイルス量及び CD4 陽性細胞数等の背景因子ごとの部分集団でも群間で大きな差異は認められなかった。

表 47 背景因子別の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合<sup>a)</sup> (FAS)

	018 試験				021 試験			
	48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の割合		96 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の割合		48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の割合		96 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の割合	
	本剤群	DRV+RTV 群	本剤群	DRV+RTV 群	DOR/3TC/T DF 群	EFV/FTC/T DF 群	DOR/3TC/T DF 群	EFV/FTC/T DF 群
ベースライン時の HIV-1 RNA 量 (copies/mL)								
100,000 copies/mL 以 下	90.2% (257/285 例)	88.7% (250/282 例)	85.6% (226/264 例)	79.7% (204/256 例)	90.6% (251/277 例)	91.1% (235/258 例)	86.9% (233/268 例)	87.5% (217/248 例)
100,000 copies/mL 超	81.0% (64/79 例)	76.4% (55/72 例)	65.4% (51/78 例)	65.2% (43/66 例)	81.2% (56/69 例)	80.8% (59/73 例)	71.0% (49/69 例)	79.7% (51/64 例)
ベースライン時の CD4 陽性細胞数								
50 個/mm <sup>3</sup> 以 下	83.3% (5/6 例)	66.7% (12/18 例)	80.0% (4/5 例)	52.9% (9/17 例)	62.5% (5/8 例)	66.7% (6/9 例)	62.5% (5/8 例)	77.8% (7/9 例)
50 個/mm <sup>3</sup> 超 かつ 200 個 /mm <sup>3</sup> 以下	82.9% (29/35 例)	74.4% (32/43 例)	71.0% (22/31 例)	65.8% (25/38 例)	70.6% (24/34 例)	88.2% (30/34 例)	65.6% (21/32 例)	83.3% (25/30 例)
200 個/mm <sup>3</sup> 超	88.9% (287/323 例)	89.1% (262/294 例)	82.0% (251/306 例)	79.9% (214/268 例)	91.4% (278/304 例)	89.6% (258/288 例)	86.2% (256/297 例)	86.4% (236/273 例)

a) 欠測値の取扱い方法として Observed Failure 法を用いた。

以上より、未治療 HIV-1 感染症患者において、主要評価項目及びベースラインの背景因子別の結果から DOR は対照群と同様の有効性が認められた。

機構は、未治療 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (018 試験及び 021 試験) において、主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合において、DRV+RTV に対する本剤の非劣性及び EFV/FTC/TDF 配合錠に対する DOR/3TC/TDF 配合錠の非劣性が検証されたことから、未治療 HIV-1 感染症患者におけるバックボーンである NRTI 2 剤と併用した DOR 100 mg QD 投与の有効性は示されていると判断した。また、機構は治験薬投与開始後 96 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の割合を確認し、投与開始後 48 週時と大きな差異がないことを確認した。ただし、未治療の日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与の経験はないことから、本剤の有効性について、製造販売後に情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

### 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本剤の有効性について

事前評価依頼者は、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について、以下のように説明している。

抗 HIV 療法により少なくとも 6 カ月間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 [024 試験 (7.2.3 参照)] における有効性は表 48 のとおりであった。主要評価項目である ISG の投与 48 週時及び DSG のベースライン治療継続 24 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合について、群間差 [95%信頼区間] は -3.784 [-7.877, 0.310] % であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-8%) を上回ったことから、ベースライン治療に対する DOR/3TC/TDF 配合錠の非劣性が検証されたと考える。また、同試験において副次評価項目である、HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の被験者の割合及び HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合に関する ISG の投与 24 週時と DSG のベースライン治療継続 24 週時との比較においても表 48 のとお

り、ISG は DSG と同程度の有効性が確認された。以上から、臨床試験において、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 DOR の有効性は示されたと考える。

切替え前の抗 HIV 療法として、024 試験では RTV 若しくは COBI を併用したプロテアーゼ阻害剤 (ATV、DRV 若しくは LPV)、COBI を併用した EVG、又は NNRTI (EFV、NVP 若しくは RPV) 及び NRTI 2 剤を併用するレジメンと設定し、切替え前のキードラッグの薬剤クラス別の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、RTV 若しくは COBI を併用したプロテアーゼ阻害剤では ISG の投与 48 週時点で 284/316 (89.8%)、DSG のベースライン治療継続 24 週時で 147/156 (94.2%)、COBI を併用した EVG では ISG の投与 48 週時点は 23/25 (92.0%)、DSG のベースライン治療継続 24 週時は 11/12 (91.7%)、NNRTI (EFV、NVP 若しくは RPV) では ISG の投与 48 週時点で 99/106 (93.4%)、DSG のベースライン治療継続 24 週時で 53/55 (96.4%) であったことから、キードラッグの薬剤クラス間において、同程度の有効性が確認された。

表 48 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 (024 試験) におけるウイルス学的反応性 (FAS)

	48 週時の ISG	24 週時の ISG	24 週時の DSG
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合 <sup>a)</sup>	406/447 (90.8)	419/447 (93.7)	211/223 (94.6)
24 週時の DSG との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	-3.784 [-7.877, 0.310]	-0.877 [-4.706, 2.952]	—
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の被験者の割合 <sup>a)</sup>	7/447 (1.6)	8/447 (1.8)	4/223 (1.8)
24 週時の DSG との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	-0.232 [-2.529, 2.064]	-0.003 [-2.343, 2.337]	—

例数 (%)

a) 欠測値の取扱い方法として FDA snapshot 法を用いた。

b) ベースライン治療を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

海外第Ⅲ相試験 (024 試験) のデータベースロックについて、2018 年 3 月 27 日に事前に規定されたデータベースロックがなされ、主たる有効性解析が実施され (初回データベースロック)、その結果は事前評価依頼者の臨床チーム及び統計担当者並びにそれらの部門管理者のみに共有された。その後、臨床チームと統計担当者間で、解析における 48 週時のデータ取扱いについて誤解があったことから、HIV-1 RNA の欠測が認められたすべての被験者について再調査をし、48 週時に HIV-1 RNA が欠測であった 2 例 (いずれも ISG) のうち、1 例の PK 検体、他の 1 例の耐性検査用として中央検査機関で保存されていた検体で HIV-1 RNA を測定し、HIV-1 RNA の結果を修正した。HIV-1 RNA は客観的な評価項目であることから、当該欠測を含めた再データベースロック後の結果に基づき有効性を評価することは問題ないと考えことから、HIV-1 RNA の修正後の結果を主たる有効性評価に用いることとし、2018 年 5 月 9 日に修正後のデータで再度データベースロックを実施した (再データベースロック)。

初回データベースロックにおける主要評価項目である ISG の投与 48 週時及び DSG のベースライン治療継続 24 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合について、群間差 [95%信頼区間] は -4.230 [-8.360, 0.100] % であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-8%) を下回ったことから、ベースライン治療に対する DOR/3TC/TDF 配合錠の非劣性が検証されなかった。しかしながら、初回データベースロックの副次評価項目の結果 (表 49)、再データベースロックの主要評価項目や副次評価項目の結果 (表 48) を踏まえると、ISG の投与 48 週時及び DSG のベースライン治療継続 24 週時の HIV-1 RNA 量について大きな差異はないと考えられる。

表 49 初回データベースロック時点における抗 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 (024 試験) におけるウイルス学的反応性 (FAS)

	48 週時の ISG	24 週時の ISG	24 週時の DSG
主要評価項目			
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合 <sup>a)</sup>	404/447 (90.4)	416/447 (93.1)	211/223 (94.6)
24 週時の DSG との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	-4.230 [-8.360, 0.100]	-1.548 [-5.442, 2.346]	—
副次評価項目			
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の被験者の割合 <sup>a)</sup>	7/447 (1.6)	8/447 (1.8)	4/223 (1.8)
24 週時の DSG との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	-0.232 [-2.529, 2.064]	-0.003 [-2.343, 2.337]	—
HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満の被験者の割合 <sup>a)</sup>	399/447 (89.3)	412/447 (92.2)	208/223 (93.3)

例数 (%)

a) 欠測値の取扱い方法として FDA snapshot 法を用いた。

b) ベースライン治療を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験 (024 試験) について、初回データベースロックを行い、結果を確認した上で、再データベースロックを実施したことは適切ではなく、本試験の結果の信憑性を著しく低下させる行為であったと考える。しかしながら、HIV-1 RNA は客観的な評価項目であり、再検査の実施という行為が結果に影響した可能性は否定できないものの、修正後の HIV-1 RNA の結果について、一定の評価は可能と考える。したがって、初回データベースロックの副次評価項目の結果、HIV-1 RNA が客観的な評価項目であることを踏まえた再データベースロックの主要評価項目及び副次評価項目の結果、また未治療の成人 HIV-1 感染症患者において本剤の有効性が示されていることを踏まえると、抗 HIV 薬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。

また、DOR 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、いずれのキードラッグの薬剤クラスについても DOR/3TC/TDF 配合錠への切替え後の有効性が得られていることを確認した。

ただし、海外第Ⅲ相試験 (024 試験) では、ウイルス学的失敗がなく、かつ前治療から切替え前まで 6 カ月間以上ウイルス学的抑制が維持されていた患者が対象とされており、切替え投与試験の対象となった患者の情報については、添付文書等で適切に情報提供する必要がある。また、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤への切替え投与の経験はないことから、本剤への切替え投与の有効性についても、製造販売後に情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

### 7.R.1.3 NNRTI 耐性をもつ成人 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、NNRTI 耐性をもつ成人 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。

NNRTI に関連した耐性変異 (K103N、Y181C、又は G190A) が検出された未治療 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅱa 相試験 [030 試験 (7.1.2 参照)] において、主要評価項目である治験薬投与開始 48 週後における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合は、100% (8/8 例<sup>48)</sup>) であり、NNRTI 耐性変異をもつ未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対する DOR の有効性は示されたと考える。

<sup>48)</sup> 16 週時に試験を中止した 1 例が mFAS から除外された。当該被験者のスクリーニング時のローカルの遺伝子型解析の測定から RT 領域の K103N の耐性と報告がなされたが、中央測定機関の測定では耐性変異が確認できなかった。なお、当該被験者は 16 週時で来院せず中止となった。

機構は、以下のように考える。

NNRTI 耐性を有する未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の有効性は、少数例ではあるが 030 試験の結果から期待できると判断した。ただし、030 試験は未治療の患者のみを対象としており、海外第 II b 相試験（007 試験）及び海外第 III 相試験（018 試験、021 試験及び 024 試験）では、既存の NNRTI に関連した耐性変異を有する HIV-1 感染症の被験者が除外されていることから、NNRTI 耐性を有する既治療の HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はなく、030 試験の対象となった患者の情報については、添付文書等で適切に情報提供する必要がある。また、NNRTI 耐性を有する日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はないことから、本剤の有効性について、製造販売後に情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

#### 7.R.1.4 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 II 相試験（007 試験及び 030 試験）並びに海外第 III 相試験（018 試験、021 試験及び 024 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。

未治療 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 II b 相試験（007 試験）並びに海外第 III 相試験（018 試験及び 021 試験）において、スクリーニング時の遺伝子型解析を行い、DOR を含め治験薬に耐性関連変異を有さない患者のみ組み入れた。治験薬投与開始後の耐性関連変異の発現について、耐性検査<sup>49)</sup>を実施し、結果の概要は表 50 のとおりであった。

表 50 海外第 II b 相試験（007 試験）及び海外第 III 相試験（018 試験、021 試験）における DOR 投与下の耐性変異の発現（治験薬投与開始後 96 週時）

試験番号	007 試験 <sup>a)</sup>	018 試験 <sup>b)</sup>	021 試験 <sup>b)</sup>
投与群	DOR 群	本剤群	DOR/3TC/TDF 群
投与例数	232	383	364
ウイルス学的失敗（PDVF）	43 (18.5)	34 (8.9)	34 (9.3)
遺伝型耐性 検査施行例数	15 (34.9)	11 (32.4)	22 (64.7)
各薬剤に対する遺伝型耐性変異 何らかの薬剤	3 (7.0)	8 (23.5)	8 (23.5)
DOR	2 (4.7)	1 (2.9)	7 (20.6)
NRTI	2 (4.7)	2 (5.9)	8 (23.5)
表現型耐性 検査施行例数	15 (34.9)	11 (32.4)	22 (64.7)
各薬剤に対する表現型耐性変異 何らかの薬剤	2 (4.7)	1 (2.9)	6 (17.6)
DOR	1 (2.3)	1 (2.9)	6 (17.6)
NRTI	1 (2.3)	1 (2.9)	5 (14.7)
PDVF 以外の理由での試験中断例数		61	39
遺伝型耐性 検査施行例数		4 (6.6)	13 (33.3)
各薬剤に対する遺伝型耐性変異 何らかの薬剤		1 (1.6)	4 (10.3)
DOR <sup>c)</sup>		1 (1.6)	1 (2.6)
NRTI		1 (1.6)	2 (5.1)
表現型耐性 検査施行例数		4 (6.6)	13 (33.3)
各薬剤に対する表現型耐性変異 何らかの薬剤		2 (3.3)	1 (2.6)
DOR		2 (3.3)	0
NRTI		1 (1.6)	0

例数 (%)

a) 投与から 24 週後までに HIV-1 RNA 量が 40copies/mL 未満を達成できなかった被験者若しくは投与後一度は HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満を達成したが、24 週時又はそれ以降 96 週までに 1 週間以上の間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 以上となった被験者

b) 以下のいずれかに該当する被験者。

- 投与から 24 週時又は 36 週時に 1 週間以上の間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上となった被験者若しくは 48 週時に 1 週間以上の間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 以上となった被験者

<sup>49)</sup> 007 試験においては、PDVF の基準を満たした場合、018 試験及び 021 試験においては PDVF の基準を満たす又は PDVF 基準を満たした以外の理由により試験を中止した場合に耐性検査を実施した。007 試験では、被験者が治験実施計画書で定義したウイルス学的失敗の基準に該当する場合でも必ずしも試験を中止せず、中止は治験担当医師の臨床的な判断に任された。018 試験及び 021 試験では、被験者がウイルス学的失敗の基準に該当する場合には試験を中止しなければならなかった。

- 試験期間中一度 HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 未満を達成した後に 1 週間以上の間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 以上となった被験者

c) DOR に対する耐性変異は、007 試験においては RT L100I, K101E, V106A, V106I, V106M, V108I, E138K, Y188L, G190A, G190S, H221Y, P225H, F227C, F227L, F227V, M230I, M230L, L234I, P236L, Y318F を定義し、018 試験及び 021 試験においては加えて A98G を定義した。

海外第 II b 相試験 (007 試験) 並びに海外第 III 相試験 (018 試験及び 021 試験) の DOR 投与中に検出された DOR 耐性に関与していることが知られている RT 変異は表 51 のとおりであった。多く認められた DOR 耐性範囲は、RT 領域の V106 (V106I が最多) であり、5/6 例で F227C 変異を伴っていた。

表 51 海外第 II b 相試験 (007 試験) 並びに海外第 III 相試験 (018 試験及び 021 試験) において検出された DOR 耐性に関与する RT 領域の変異

症例番号/治療	HIV-1 サブタイプ	PDVF もしくは試験中止 (週数)	DOR 遺伝型耐性 [RT 変異]	DOR 表現型耐性 IC <sub>50</sub> Fold Diff <sup>a)</sup>
007 試験				
A/DOR25mg	B	リバウンド PDVF (24 週) 服薬不遵守による中止 (60 週)	K101K/E P236P/L	S (0.6, 0.7) <sup>b)</sup> S (0.8)
B/DOR25mg	B	リバウンド PDVF (48 週)	V106V/I, F227C	R (66.0)
018 試験				
C/DOR100mg	B	リバウンド PDVF (60 週)	V106A, P225H	R (>95.05)
D/DOR100mg	B	服薬不遵守による中断 (24 週)	V106I, H221Y, F227C	R (>96.61)
021 試験				
E/DOR/3TC/TDF	AE	リバウンド PDVF (48 週)	Y188L	R (>104.95, >181.58) <sup>c)</sup>
F/DOR/3TC/TDF	C	ノンレスポonder PDVF (36 週)	Y318Y/F	S (0.35)
G/DOR/3TC/TDF	B	ノンレスポonder PDVF (24 週)	V106I, H221H/Y, F227C	R (18.00, >105.49, >102.28) <sup>d)</sup>
H/DOR/3TC/TDF	F1	担当医判断による中止 (4 週)	V106I	S (0.84)
I/DOR/3TC/TDF	B	ノンレスポonder PDVF (24 週)	A98A/G, H221H/Y, F227C, V106V/I <sup>e)</sup>	R (>102.28, >88.43, >109.90)
J/DOR/3TC/TDF	B	ノンレスポonder PDVF (24 週)	V106V/I, A98A/G, F227C, F227F/C <sup>f)</sup>	R (>102.28, >176.19, >93.31, >97.08)
K/DOR/3TC/TDF	B	ノンレスポonder PDVF (24 週)	A98A/G, V106A, V106V/A, P225H, P225P/H, Y318Y/F <sup>g)</sup>	R (>102.28, 32.00, >210.82)
L/DOR/3TC/TDF	C	ノンレスポonder PDVF (24 週)	V106M, V106M/T, V108V/I, F227F/C, F227C/R <sup>h)</sup>	R (>103.31, >98.16)

a) 治験薬の IC<sub>50</sub> の野生型株に対する倍差が表現型耐性の定義に用いた閾値を下回る場合にそのウイルスが治験薬に対して感受性である (「S」) とみなした。

b) 症例 A は表現型耐性検査のために 255 日目に 2 検体を採取した。

c) 症例 E は 330 日目と 366 日目にそれぞれ検体を採取した。

d) 症例 G は 172 日目、195 日目、243 日目にそれぞれ検体を採取した。H221H/Y は 243 日目にのみ検出された。

e) 症例 I は 120 日目、169 日目、182 日目にそれぞれ検体を採取した。A98G は 182 日目に、A98A/G は、120 日目と 169 日目に、V106V/I は 120 日目及び 182 日目に検出された。

f) 症例 J は 112 日目、174 日目、251 日目、335 日目にそれぞれ検体を採取した。V106V/I は 112 日目のみに検出され、A98A/G は 251 日目、335 日目に検出、F227C は 112 日目、174 日目、251 日目に検出され、F227F/C は 212 日目に検出された。

g) 症例 K は 114 日目、176 日目、212 日目にそれぞれ検体を採取した。A98A/G は 114 日目と 176 日目に、V106A は 114 日目と 212 日目に、V106V/A は 176 日目に、P225H は 114 日目と 212 日目に、P225P/H は 176 日目に、Y318Y/F は 212 日目に検出された。

h) 症例 L は 170 日目と 196 日目にそれぞれ検体を採取した。V106M, V108V/I, F227F/C は 170 日目に、V106M/T, F227C/R は 196 日目に検出された。

NNRTIに関連した耐性変異が検出された未治療 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅱa 相試験(030 試験)において、24 週時にウイルス学的失敗の定義<sup>50)</sup>を満たし 36 週時に服薬不遵守のため試験を中止した 1 例で、試験開始後、遺伝子型解析を行った結果、ベースラインと同じ G190A 変異を認めたが、新たに検出された変異は認められず、DOR に対する耐性は示されなかった。

抗 HIV 療法により少なくとも 6 カ月間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(024 試験)において、スクリーニング時の遺伝子型解析を行い、DOR を含めた治験薬に耐性関連変異を有さない患者のみ組み入れた。

48 週までの間に ISG で 6 例(1.3%)、DSG の DOR 切り替え後で 1 例(0.5%)がウイルス学的失敗が認められ、ISG の 2 例、DSG の DOR 切り替え後 1 例において遺伝型耐性の検査を実施したが、DOR 又は NRTI に対する遺伝型耐性及び表現型耐性は認められなかった。また、ウイルス学的失敗以外の理由で試験中止した ISG 34 例のうち 1 例及び DSG の DOR 切り替え後 6 例のうち 2 例においても遺伝型耐性の検査を実施したが、DOR 又は NRTI に対する遺伝型耐性及び表現型耐性は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験における耐性の発現状況を確認し、未治療の成人 HIV-1 感染症患者において、DOR 投与時の耐性変異の発現頻度は対照群と比べて明らかな差異は認められなかった。また、抗 HIV 薬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、治験薬に対する耐性変異は検出されていないことから、DOR 投与時に発現した DOR 又は NRTI 耐性関連変異に関して、新たな懸念は認められていないと判断した。しかしながら、未治療の成人 HIV-1 感染症患者への DOR 投与後のウイルス学的失敗例において、少数ながら耐性変異が認められていること、日本人 HIV-1 感染症患者における耐性変異に関する情報は得られていないことから、本剤投与後の耐性変異の発現状況は製造販売後も引き続き情報収集し、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 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 薬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 HIV-1 感染症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、本剤投与時の安全性については製造販売後に引き続き情報収集し、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、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。

<sup>50)</sup> 以下のいずれかに該当する被験者

- 試験期間中一度 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した後に 1 週間以上の間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上となった被験者
- 投与から 24 週時又は 36 週時に 1 週間以上の間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上となった被験者
- 若しくは 48 週時に 1 週間以上の間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上となった被験者

海外第Ⅱb相試験（007試験）並びに海外第Ⅲ相試験（018試験及び021試験）における治験薬投与開始後96週時までの安全性の概要は表52のとおりであり、いずれかの群で発現割合が5%以上の有害事象は表54のとおりであった。また、海外第Ⅲ相試験（024試験）における48週時までの安全性の概要は表53のとおりであり、いずれかの群で発現割合が5%以上の有害事象は表55のとおりであった。

有害事象の発現割合や、重度、重篤、中止に至った有害事象、死亡が認められた被験者の割合は、DORを投与された被験者と対照群において同様であった。DOR投与時の安全性及び忍容性は概ね良好であり、副作用及び投与中止に至った有害事象の発現率は、DORを投与された被験者で対照群より低かった。以上より、HIV-1感染症患者において、本剤の安全性及び忍容性は概ね良好であると考えられる。

表 52 海外試験（007試験、018試験及び021試験）における安全性概要（投与開始後96週まで、安全性解析対象集団）

	007試験		018試験		021試験	
	DOR併合群 (232例)	EFV600mg群 (108例)	本剤群 (383例)	DRV+RTV群 (383例)	DOR/3TC/TDF群 (364例)	EFV/FTC/TDF群 (364例)
有害事象	212 (91.4)	104 (96.3)	324 (84.6)	317 (82.8)	321 (88.2)	339 (93.1)
副作用	96 (41.4)	63 (58.3)	123 (32.1)	123 (32.1)	116 (31.9)	236 (64.8)
重度の有害事象 <sup>a)</sup>	18 (7.8)	14 (13.0)	36 (9.4)	38 (9.9)	42 (11.5)	47 (12.9)
重篤な有害事象	19 (8.2)	13 (12.0)	27 (7.0)	33 (8.6)	21 (5.8)	30 (8.2)
中止に至った有害事象	11 (4.7)	11 (10.2)	6 (1.6)	13 (3.4)	11 (3.0)	27 (7.4)
死亡	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.5)

例数 (%)

a) 臨床症状について、重症度は以下の基準で分類された。軽度（徴候又は症状が認められるが容易に耐えられるもの）、中等度（通常の活動に支障を伴う程度の不快感をもたらすもの）、重度（仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害を伴うもの）

表 53 海外試験（024試験）における安全性概要（投与開始後48週まで、安全性解析対象集団）

	024試験		
	ISG 48週まで (447例)	DSG 24週まで (223例)	DSG 24週から48週まで (209例)
有害事象	359 (80.3)	117 (52.5)	126 (60.3)
副作用	100 (22.4)	5 (2.2)	29 (13.9)
重度の有害事象 <sup>a)</sup>	24 (5.4)	10 (4.5)	6 (2.9)
重篤な有害事象	22 (4.9)	8 (3.6)	4 (1.9)
中止に至った有害事象	15 (3.4)	1 (0.4)	4 (1.9)
死亡	0	0	0

例数 (%)

a) 臨床症状について、重症度は以下の基準で分類された。軽度（徴候又は症状が認められるが容易に耐えられるもの）、中等度（通常の活動に支障を伴う程度の不快感をもたらすもの）、重度（仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害を伴うもの）

表 54 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象  
(治験薬投与開始後 96 週までの 007 試験、018 試験及び 021 試験、安全性解析対象集団)

事象名	007 試験		018 試験		021 試験	
	DOR 併合群 (232 例)	EFV600 mg 群 (108 例)	DOR100 mg 群 (383 例)	DRV+RTV 群 (383 例)	DOR/3TC/TDF 群 (364 例)	EFV/FTC/TDF 群 (364 例)
全体	212 (91.4)	104 (96.3)	324 (84.6)	317 (82.8)	321 (88.2)	339 (93.1)
上咽頭炎	39 (16.8)	13 (12.0)	4 (1.0)	6 (1.6)	50 (13.7)	43 (11.8)
下痢	35 (15.1)	18 (16.7)	65 (17.0)	91 (23.8)	48 (13.2)	58 (15.9)
頭痛	32 (13.8)	15 (13.9)	57 (14.9)	46 (12.0)	57 (15.7)	56 (15.4)
悪心	32 (13.8)	11 (10.2)	45 (11.7)	52 (13.6)	31 (8.5)	42 (11.5)
浮動性めまい	29 (12.5)	32 (29.6)	20 (5.2)	19 (5.0)	37 (10.2)	139 (38.2)
異常な夢	25 (10.8)	19 (17.6)	5 (1.3)	3 (0.8)	18 (4.9)	44 (12.1)
疲労	23 (9.9)	7 (6.5)	34 (8.9)	23 (6.0)	22 (6.0)	24 (6.6)
不眠症	20 (8.6)	6 (5.6)	18 (4.7)	20 (5.2)	25 (6.9)	38 (10.4)
上気道感染	19 (8.2)	13 (12.0)	51 (13.3)	30 (7.8)	41 (11.3)	29 (8.0)
気管支炎	18 (7.8)	12 (11.1)	23 (6.0)	29 (7.6)	11 (3.0)	15 (4.1)
梅毒	17 (7.3)	8 (7.4)	22 (5.7)	23 (6.0)	18 (4.9)	14 (3.8)
インフルエンザ	16 (6.9)	2 (1.9)	18 (4.7)	13 (3.4)	15 (4.1)	18 (4.9)
背部痛	15 (6.5)	10 (9.3)	28 (7.3)	11 (2.9)	18 (4.9)	18 (4.9)
胃腸炎	14 (6.0)	1 (0.9)	14 (3.7)	17 (4.4)	17 (4.7)	13 (3.6)
関節痛	13 (5.6)	3 (2.8)	12 (3.1)	12 (3.1)	16 (4.4)	11 (3.0)
発疹	12 (5.2)	9 (8.3)	4 (1.0)	5 (1.3)	20 (5.5)	45 (12.4)
嘔吐	12 (5.2)	7 (6.5)	18 (4.7)	11 (2.9)	19 (5.2)	29 (8.0)
副鼻腔炎	12 (5.2)	6 (5.6)	10 (2.6)	10 (2.6)	7 (1.9)	14 (3.8)
偶発的過量投与	12 (5.2)	5 (4.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (0.8)
咽頭炎	12 (5.2)	3 (2.8)	11 (2.9)	14 (3.7)	31 (8.5)	20 (5.5)
悪夢	11 (4.7)	10 (9.3)	2 (0.5)	5 (1.3)	12 (3.3)	18 (4.9)
咳嗽	10 (4.3)	6 (5.6)	23 (6.0)	10 (2.6)	22 (6.0)	20 (5.5)
睡眠障害	9 (3.9)	8 (7.4)	11 (2.9)	4 (1.0)	5 (1.4)	12 (3.3)
うつ病	8 (3.4)	11 (10.2)	8 (2.1)	15 (3.9)	9 (2.5)	13 (3.6)
肛門性器疣贅	7 (3.0)	6 (5.6)	7 (1.8)	7 (1.8)	10 (2.7)	15 (4.1)
不安	6 (2.6)	6 (5.6)	5 (1.3)	11 (2.9)	11 (3.0)	16 (4.4)
痔核	6 (2.6)	6 (5.6)	8 (2.1)	9 (2.3)	8 (2.2)	7 (1.9)
寝汗	2 (0.9)	6 (5.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.8)	5 (1.4)
上腹部痛	10 (4.3)	5 (4.6)	20 (5.2)	13 (3.4)	10 (2.7)	6 (1.6)
ウイルス性上気道感染	3 (1.3)	1 (0.9)	44 (11.5)	50 (13.1)	3 (0.8)	2 (0.5)

例数 (%)

表 55 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象 (治験薬投与開始後 48 週までの 024 試験、安全性解析対象集団)

	024 試験		
	ISG 48 週まで (447 例)	DSG 24 週まで (223 例)	DSG 24 週から 48 週まで (209 例)
全体	359 (80.3)	117 (52.5)	126 (60.3)
上咽頭炎	45 (10.1)	12 (5.4)	9 (4.3)
頭痛	39 (8.7)	5 (2.2)	14 (6.7)
下痢	31 (6.9)	5 (2.2)	9 (4.3)
背部痛	23 (5.1)	4 (1.8)	1 (0.5)

例数 (%)

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第Ⅱb 相試験 (007 試験) 並びに海外第Ⅲ相試験 (018 試験、021 試験及び 024 試験) において、DOR の安全性プロファイルは、対照薬と比較して大きな差異は認められていないこと等から、本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はないことから、本剤の安全性については製造販売後にも引き続き情報収集を行い、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、本剤の肝臓、精神及び神経系、並びに心臓に対する影響については、以下の項に記載する。

### 7.R.2.2 肝臓に対する影響について

機構は、007 試験、018 試験及び 021 試験の統合解析における、DOR が投与された群において、総ビリルビン値の異常変動を示した被験者の割合について、対照群より高い傾向が認められていたことから、本剤投与による肝臓への影響について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のように説明している。

肝臓関連有害事象<sup>51)</sup>の発現率は、成人未治療 HIV-1 感染症患者を対象とした試験（007 試験、018 試験及び 021 試験統合）並びに抗 HIV 療法により少なくとも 6 カ月間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（024 試験）において、表 56 のとおり、DOR 併合群と対照群で概ね同様であった。

表 56 肝臓関連の有害事象の発現状況

	007 試験、018 試験、021 試験統合 0~48 週			024 試験		
	DOR 併合群	DRV+RTV 群	EFV 群	ISG 48 週まで	DSG 24 週まで	DSG 24 週から 48 週まで
例数	855	383	472	447	223	209
肝臓関連の有害事象	30 (3.5)	13 (3.4)	21 (4.4)	37 (8.3)	4 (1.8)	10 (4.8)
肝臓関連の重篤な有害事象	3 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0
肝臓関連の重度の有害事象 <sup>a)</sup>	7 (0.8)	5 (1.3)	1 (0.2)	3 (0.7)	0	0
肝臓関連の中止に至った有害事象	0	2 (0.5)	0	4 (0.9)	0	2 (1.0)

例数 (%)

a) 臨床症状について、重症度は以下の基準で分類された。軽度（徴候又は症状が認められるが容易に耐えられるもの）、中等度（通常の活動に支障を伴う程度の不快感をもたらすもの）、重度（仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害を伴うもの）

成人未治療 HIV-1 感染症患者を対象とした試験（007 試験、018 試験及び 021 試験統合）において、重篤な肝臓関連有害事象を認められた被験者 3 例は、胆管結石、胆嚢炎、急性胆嚢炎各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。抗 HIV 療法により少なくとも 6 カ月間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（024 試験）において、肝臓関連の有害事象により中止に至った被験者は 6 例（ISG：4 例、DSG：2 例）であり、そのうち 4 例（ISG：2 例、DSG：2 例）は治験薬との因果関係が否定されなかったものの、いずれも非重篤であり、別の疾患に起因すると考えられた 1 例を除き、3 例は投与中止後に軽快又は回復であった。

肝臓関連臨床検査値異常の発現状況を表 57 に示す。

成人未治療 HIV-1 感染症患者を対象とした試験（007 試験、018 試験及び 021 試験統合）において、AST 及び ALT 上昇が認められた被験者の割合は DOR 併合群と対照群は同程度であった。また、総ビリルビン値の Grade 1（1.1~<1.6×ULN）及び Grade 2（1.6~<2.6×ULN）の異常変動を示した被験者の割合（48 週時）は、表 57 のとおり、DOR 併合群において対照群より高い傾向を示した。DOR 併合群で総ビリルビン値の異常変動を示した被験者において、Grade 3 の 1 例は胆管結石との関連が示唆され、Grade 4 の 1 例は効果不十分のために治験薬投与中止後に事象が発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。以上の 2 例を除き、いずれも Grade 1 又は 2 であり、非重篤で、治験薬投与の中止に至る事象ではなかった。多くは一過性の検査値の上昇であり、DOR の投与と明らかな時間関連性は認められなかった。

<sup>51)</sup> MedDRA20.1 で、基本語が器官別大分類「肝胆道障害」に含まれる有害事象及び肝機能検査値異常

抗 HIV 療法によりウイルス学的に抑制された HIV-1 感染症患者を対象とした試験（024 試験）において、グレード 1～3 の AST 及び ALT 上昇の発現は、ISG 及びベースラインから DOR へ切り替えた後の DSG 24 週から 48 週目まででベースラインレジメンを継続した DSG 24 週目までよりも高かった。DOR 投与後に AST 又は ALT の上昇を認めた症例はいずれも無症候性で、ビリルビン上昇と関連はなく、大半は軽度（Grade 1 又は 2）であった。Grade 3 又は 4 の AST 又は ALT 上昇を認めた 9 例では、いずれも治験薬との因果関係は否定され、大半は治験薬の投与を中止せずに回復した。

成人未治療 HIV-1 感染症患者を対象とした試験（007 試験、018 試験及び 021 試験統合）並びに抗 HIV 療法によりウイルス学的に抑制された HIV-1 感染症患者を対象とした試験（024 試験）において、96 週までに事前に規定された潜在的な薬剤性肝障害（DILI）の基準<sup>52)</sup>を満たした被検者は DOR 群で 4 例（018 試験 1 例、021 試験 3 例）に認められたが、いずれも別の疾患に起因すると考えられた。

以上より、DOR の曝露と肝障害又はビリルビン上昇との関連性は示されていないと考える。

表 57 肝臓関連臨床検査値異常の発現状況

	007 試験、018 試験及び 021 試験統合 (治験薬投与開始後 48 週まで)			024 試験		
	DOR 併合群 (850 例)	DRV+RTV 群 (378 例)	EFV 群 (467 例)	ISG 48 週まで (447 例)	DSG 24 週まで (223 例)	DSG 24 週から 48 週まで (209 例)
<b>AST</b>						
Grade 1 1.25~<2.5×ULN	69 (8.1)	26 (6.9)	49 (10.5)	53/444 (11.9)	7/221 (3.2)	11/208 (5.3)
Grade 2 2.5~<5×ULN	24 (2.8)	12 (3.2)	12 (2.6)	13/444 (2.9)	1/221 (0.5)	6/208 (2.9)
Grade 3 5-<10×ULN	4 (0.5)	6 (1.6)	5 (1.1)	4/444 (0.9)	0	1/208 (0.5)
Grade 4 ≥10×ULN	1 (0.1)	0	3 (0.6)	0	0	1/208 (0.5)
<b>ALT</b>						
Grade 1 1.25~<2.5×ULN	72/839 (8.6)	27/375 (7.2)	60 (12.8)	74/444 (16.7)	7/221 (3.2)	28/108 (13.5)
Grade 2 2.5~<5×ULN	23/839 (2.7)	7/375 (1.9)	13 (2.8)	19/444 (4.3)	2/221 (0.9)	8/208 (3.8)
Grade 3 5-<10×ULN	7/839 (0.8)	6/375 (1.6)	7 (1.5)	5/444 (1.1)	0	1/208 (0.5)
Grade 4 ≥10×ULN	1/839 (0.1)	3/375 (0.8)	1 (0.2)	0	0	2/208 (1.0)
<b>DILI</b>						
	0	0	1 (0.2)	0	0	0
<b>総ビリルビン (mg/dL)</b>						
Grade 1: 1.1~<1.6×ULN	38 (4.5)	4 (1.1)	1 (0.2)	19/444 (4.3)	9/221 (4.1)	7/208 (3.4)
Grade 2: 1.6~<2.6×ULN	15 (1.8)	1 (0.3)	0	4/444 (0.9)	12/221 (5.4)	0
Grade 3: 2.6~<5.0×ULN	1 (0.1)	0	0	0	5/221 (2.3)	0
Grade 4: ≥5.0×ULN	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	2/221 (0.9)	1/208 (0.5)

例数 (%)

ULN : 基準上限値

DILI : 薬物性肝障害 (ALT 又は AST が 3×ULN 以上、ビリルビンが 2×ULN 以上及び ALP が 2×ULN 未満を満たし、肝臓のパラメーターの上昇について別に原因となり得る説明がない場合)

機構は、本剤投与による肝臓への影響について、以下のように考える。

海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における肝臓関連有害事及び臨床検査値異常の発生状況について確認した。現時点で、DOR 投与下の肝臓関連有害事象の発現状況については、対照群と大きく変わらず、DOR の投与と肝障害の関連は乏しいという事前評価依頼者の説明は理解できる。

しかしながら、大半が非重篤で一過性ではあるものの、成人未治療 HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験における総ビリルビン値の異常変動及び抗 HIV 療法によりウイルス学的に抑制された HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験における AST 又は ALT の上昇は、対照群と比べて DOR 群で高い頻度で認められており、本剤投与による肝機能障害については、製造販売後も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と考える。

<sup>52)</sup> ALT 又は AST が基準値上限 (ULN) の 3 倍以上でビリルビンが 2 倍以上及び ALP が 2 倍未満

### 7.R.2.3 精神及び神経系に対する影響について

事前評価依頼者は、精神及び神経系の有害事象を伴う類薬の EFV が対照群として設定されたことから、事前に規定した併合解析での特に注目すべき有害事象として、本剤の精神及び神経系に対する影響を評価し、以下のように説明している。

成人未治療 HIV-1 感染症患者を対象とし、EFV を対照とした海外第Ⅱb 相試験（007 試験）及び海外第Ⅲ相試験（021 試験）の併合解析において、事前に規定された精神及び神経系の有害事象<sup>53)</sup> の発現割合は、表 58 のとおり、いずれの事象においても DOR 群で EFV 群と比べて低かった。

表 58 精神及び神経系の有害事象が認められた被験者〔治験薬投与開始後 96 週まで、007 試験（DOR100 mg 群）、021 試験併合〕

	DOR 併合群 (472 例)	EFV 併合群 (472 例)
神経及び精神系障害（全体）	134 (28.4)	272 (57.6)
睡眠障害	74 (15.7)	138 (29.2)
浮動性めまい	53 (11.2)	171 (36.2)
うつ病及び自殺/自傷	27 (5.7)	41 (8.7)
知覚異常	21 (4.4)	33 (7.0)
精神病及び精神病性障害	5 (1.1)	8 (1.7)

例数 (%)

また、成人未治療 HIV-1 感染症患者を対象とし、DRV+RTV を対照とした海外第Ⅲ相試験（018 試験）においては、精神及び神経系の有害事象の発現は、表 59 のとおり、本剤群で DRV+RTV 群と比べて大きな差は認められなかった。

表 59 精神及び神経系の有害事象が認められた被験者（治験薬投与開始後 96 週まで、018 試験）

	本剤群 (383 例)	DRV+RTV 群 (383 例)
神経及び精神系障害（全体）	60 (15.7)	72 (18.8)
睡眠障害、	34 (8.9)	30 (7.8)
浮動性めまい	20 (5.2)	19 (5.0)
うつ病及び自殺/自傷	12 (3.1)	22 (5.7)
知覚異常	5 (1.3)	18 (4.7)
精神病及び精神病性障害	1 (0.3)	1 (0.3)

例数 (%)

抗 HIV 療法によりウイルス学的に抑制された HIV-1 感染症患者を対象とした試験（024 試験）において、精神及び神経系の有害事象の発現割合は、表 60 のとおりであった。

表 60 精神及び神経系の有害事象が認められた被験者（024 試験）

	ISG 48 週まで	DSG 24 週まで	DSG 24 週から 48 週まで
例数	447	223	209
精神及び神経系の有害事象	58 (13.0)	6 (2.7)	14 (6.7)

例数 (%)

DOR が投与された被験者での主な精神及び神経系の有害事象は、浮動性めまい、睡眠関連の事象（不眠症、睡眠障害及び異常な夢）並びにうつ病及び自殺/自傷であり、単独で 3% を超える有害事象は認められなかった。DOR が投与された 2 例（自殺企図、うつ病）、ベースラインレジメンが投与された 1 例（うつ病、自殺念慮）を除き、非重篤であった。

以上の海外臨床試験成績における対照薬との比較において、DOR 投与による精神及び神経系の有害事象の発現割合は同程度又は低値傾向であったことから、本剤が HIV-1 感染症患者における精神及び神経

<sup>53)</sup> 事前に浮動性めまい、睡眠障害、知覚障害、うつ病及び自殺/自傷、精神病及び精神病性障害の 5 つのカテゴリを規定し、それぞれに含まれる MedDRA20.1 基本語を規定した。

系に対して臨床上重要な影響を与える可能性はないと考える。そのため、添付文書等で臨床試験において、DOR が投与された被験者で多く認められた、頭痛、浮動性めまい及び異常な夢に関する注意喚起は行うものの、その他の特段の注意喚起は不要と判断した。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅱb相試験（007 試験）並びに海外第Ⅲ相試験（018 試験、021 試験及び 024 試験）における精神及び神経系の有害事象の発現割合を確認した。DOR 併合群における当該有害事象の発現割合は、主な NNRTI である EFV 併合群を上回ることはなく、また、DRV+RTV 群と比べて大きな違いはなかったことから、本剤の安全性は許容可能と考え、添付文書等で臨床試験において、DOR が投与された被験者において多く認められた頭痛、浮動性めまい及び異常な夢に関する注意喚起を行うとの事前評価依頼者の説明は受入れ可能と判断した。

しかしながら、ウイルス学的に抑制された HIV-1 感染症患者を対象とした試験（024 試験）において、オープンラベルの切り替え試験ではあるものの、DOR 切替え後に認められた精神及び神経系の有害事象はベースライン治療継続群より多いこと、類薬の EFV において精神及び神経系の事象の発現について注意喚起がなされていること、日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はないことから、製造販売後にも引き続き情報収集を行い、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

#### 7.R.2.4 心臓障害事象に対する影響について

機構は、007 試験、018 試験及び 021 試験の統合解析における、DOR が投与された被験者において、心臓障害がアジア人種では他の人種より多く報告されたことから、本剤の心臓障害への影響について、事前評価依頼者に説明を求めた。

事前評価依頼者は、以下のように説明している。

成人未治療 HIV-1 患者を対象とした海外第Ⅱb相試験（007 試験）及び海外第Ⅲ相試験（021 試験）において、DOR 投与例でのアジア人で心臓障害に関する有害事象<sup>54)</sup> が非アジア人と比べて多く出現する傾向にあった。海外第Ⅱb相試験（007 試験）ではアジア人において、心臓障害に関する有害事象は DOR 併合群 15.3%（2/13 例）、EFV 群 0.0%（0/2 例）、非アジア人において DOR 併合群 3.2%（7/218 例）、EFV 群 3.8%（4/106 例）に認められた。海外第Ⅲ相試験（021 試験）では、アジア人において心臓障害に関する有害事象は DOR/3TC/TDF 群 6.8%（4/59 例）、EFV/FTC/TDF 群 3.1%（2/65 例）、非アジア人において DOR/3TC/TDF 群 1.6%（5/305 例）、EFV/FTC/TDF 群 1.0%（3/299 例）に認められた。アジア人の DOR 併合群又は DOR/3TC/TDF 群において発現した心臓関連の有害事象は、007 試験では動悸 2 例、021 試験では頻脈 2 例、動悸及び洞性徐脈各 1 例であり、いずれも非重篤かつ中止に至るものはなく、治験薬との因果関係はないと判断された。なお、他の海外第Ⅲ相試験（018 試験及び 024 試験）においてはそのような傾向は認められなかった。

健康被験者における thorough QT/QTc 試験（017 試験、6.2.5.1 参照）では、DOR 1,200 mg の単回投与後の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は、定常状態で DOR 100 mg を投与した場合のそれぞれ約 4 倍及び約 3 倍に増加したが、QTc 間隔への臨床的に意味のある DOR の影響は認められなかった。また、アジア人で DOR の曝露量が高くなるとの報告はなかった。したがって、アジア人において心臓障害に関連するリスクが増加することは示唆されていないと考える。

<sup>54)</sup> MedDRA 基本語が、器官別大分類「心臓障害」に分類される有害事象

機構は以下のように考える。

海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における DOR 群の心臓障害に関する有害事象の発現状況において、試験に組み入れられたアジア人が非アジア人に比べて少数であること、アジア人での心臓障害に関する有害事象が多い傾向は007試験及び021試験のみで認められ、他の試験では認めていなかったこと、いずれの事象も軽度で治験薬との因果関係が否定されたことから、アジア人において心臓障害に関連するリスクが増加することは示唆されていないとの事前評価依頼者の説明は受入れ可能である。しかしながら、日本人 HIV-1 感染症患者に対する本剤の投与経験はないことから、製造販売後にも引き続き心臓障害事象に関する情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に提供する必要がある。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

事前評価依頼者は本剤の臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

本剤は、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) に属する抗 HIV 薬である。国内ガイドライン (抗 HIV 治療ガイドライン) では、HIV-1 感染症に対する初回治療として、バックボーンである NRTI 2 剤と、キードラッグ (INSTI、RTV+PI 又は NNRTI) 1 剤を加えた使用レジメンが推奨されているが、RPV/TAF/FTC の配合剤を除いて、NNRTI の位置付けは「代替の組合せ、あるいは臨床状況によって推奨される組合せ」となっているため、初回治療としての DOR は併用薬剤との相互作用や副作用のためガイドラインで推奨される組合せに忍容性がないと予想される患者と想定される。この位置づけは、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)] 及び欧州の診療ガイドライン [The European Guidelines for Treatment of HIV infected Adults in Europe Version 9.1 (European AIDS Clinical Society, 2018)] でも同様である。

しかし、DOR は EFV 及び DRV+RTV に対して NRTI 2 剤との併用投与において有効性に関して非劣性を示し、HIV-1 RNA 量が高値及び CD4 陽性リンパ球数が少ない状態の被験者においても一貫したウイルス学的効果を認め、安全性は EFV 及び DRV+RTV と比較して、新たな安全性上の懸念は認められていないこと、薬物相互作用の可能性が少ないこと、食事の有無にかかわらず 1 日 1 回投与が可能であることから、本剤は、これまでの NNRTI の欠点を改善した新規の NNRTI として位置付けられると考えられる。

未治療 HIV-1 患者に対する初回治療に加え、既治療患者を対象とした 024 試験の結果より有効性、忍容性が示されたことから抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている患者において、DOR への切替えが行われることも想定している。

機構は、未治療又は既存の抗 HIV 療法により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が期待できること (7.R.1 参照)、安全性について EFV 及び DRV+RTV と比較して許容可能であること (7.R.2 参照) から、本剤は NRTI 2 剤との併用療法の下で、HIV-1 感染症に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

#### 7.R.4 効能・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」とすることは可能と判断した。なお、7.R.1 の検討を踏まえて、本剤の投与対象は以下のいずれかの患者である旨を注意喚起する必要がある。

- 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、切り替え前に 6 カ月間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、ドラビリンに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者

また、7.R.1.3 及び 7.R.1.4 の耐性変異の議論を踏まえ、本剤投与の適否の判断に際しては、患者の治療歴及び薬剤耐性検査を参考にすよう、注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

#### 7.R.5 用法・用量について

機構は、有効性、安全性、用法・用量の設定根拠、及び用法・用量に関連した CYP3A 誘導剤との薬物間相互作用に関する検討（7.R.1、7.R.2、6.R.1 及び 6.R.2 参照）の結果、本剤の予定用法・用量を、「通常、成人には他の抗 HIV 薬と併用して、ドラビリンとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず経口投与できる」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>55)</sup>に参加し、以下のように全例調査として一般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の確認
- 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、一般使用成績調査において、以下の点についても情報収集することを予定している。

- 妊産婦及びその出生児に対する本剤の安全性
- 長期投与時の安全性
- 長期投与時の有効性（薬剤耐性を含む）

さらに、現在実施中の日本人における本剤投与時の薬物動態を検討する臨床試験を継続する予定である。

機構は、本剤投与時の肝機能障害、神経障害及び精神系障害並びに心臓障害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。

<sup>55)</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

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、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

## 審査報告 (1)

令和元年 11 月 1 日

### 申請品目

[販 売 名]           ピフェルトロ錠 100 mg  
[一 般 名]           ドラビリン  
[申 請 者]           MSD 株式会社  
[申請年月日]        令和元年 9 月 12 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.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・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。

また、機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」について、専門委員から出された意見を踏まえて、以下の点を追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 有効性について

事前評価レポート（その 1）の「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持する旨の意見の他、「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本剤の有効性について」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（024 試験）において、初回データベースロックの結果を確認した後に、保存検体の測定結果を加えて再データベースロックを実施した試験成績において有効性は確認されていることから、本剤の有効性は期待できるとした機構見解に異論はない。しかし、初回データベースロック時の結果ではベースライン治療に対する DOR/3TC/TDF 配合錠の非劣性が検証されなかったことから、有効性に関する情報については製造販売後調査等において収集し、得られた情報を臨床現場に還元するということが一案である。

機構は、事前評価会及び専門協議での議論を踏まえ、製造販売後において、日本人患者における有効性に関して調査を行い、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に関して、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等、適切に対応する必要があると考える。

機構は、以上の点について対応するように申請者に指示し、申請者は了承した。

また、「7.R.1.3 NNRTI 耐性をもつ成人 HIV-1 感染症患者に対する有効性について」に関し、専門委員から以下の意見が出された。

- NNRTI に関連した耐性変異 (K103N、Y181C、又は G190A) が検出された未治療 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 II a 相試験 (030 試験) の被験者数及び検出された耐性変異の種類が極めて限定的であることから、NNRTI に対する耐性変異が確認された症例には、本剤の使用は控えるべきである。また、NNRTI 関連変異をもつ成人 HIV-1 感染症患者に対する有効性については、引き続き調査が必要である。

機構は、事前評価会及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の添付文書案では、「本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査 (遺伝子型解析あるいは表現型解析) を参考にすること」と注意喚起されていることから、NNRTI 関連変異が認められた患者に対しては、他の治療選択肢も踏まえて、本剤の投与の可否は慎重に判断するべきと考える。したがって、臨床現場に必要な情報が適切に提供されるよう、添付文書において、海外第 II a 相試験 (030 試験) に組み入れられた被験者数及び検出された NNRTI に関連した耐性変異について情報提供すること、製造販売後に NNRTI に関連した耐性変異に関する情報を収集し、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ことについて申請者に指示し、申請者は了承した。

## 1.2 安全性について

事前評価レポート (その 1) の「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持する旨の意見の他、「7.R.2.2 肝臓に対する影響について」に関し、HBV 及び/又は HCV と HIV-1 の重複感染被験者の安全性情報を確認するべきであるとの意見が出された。

機構は、成人未治療 HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験における総ビリルビン値の異常変動及び抗 HIV 療法によりウイルス学的に抑制された HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験における AST 又は ALT の上昇は、対照群と比べて DOR 群で高い頻度で認められていたことを踏まえ、海外試験 (007 試験、018 試験、021 試験、024 試験及び 030 試験) における、HBV 及び/又は HCV と HIV-1 の重複感染被験者の肝障害を含む安全性情報について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

007 試験では HBV 及び/又は HCV と HIV-1 の重複感染被験者は認められず、018 試験、021 試験、024 試験及び 030 試験の安全性の概要は表 61 及び表 62 のとおりであった。

表 61 018 試験及び 021 試験における HBV 及び／又は HCV と HIV-1 の重複感染被験者の安全性概要  
(投与開始後 96 週まで、安全性解析対象集団)

	018 試験				021 試験			
	本剤群 (383 例)		DRV+RTV 群 (383 例)		DOR/3TC/TDF 群 (364 例)		EFV/FTC/TDF 群 (364 例)	
	重複感染有 (11 例)	重複感染無 (372 例)	重複感染有 (18 例)	重複感染無 (365 例)	重複感染有 (11 例)	重複感染無 (353 例)	重複感染有 (9 例)	重複感染無 (355 例)
有害事象	10 (90.9)	314 (84.4)	15 (83.3)	302 (82.7)	11 (100)	310 (87.8)	9 (100)	330 (93.0)
副作用	5 (45.5)	118 (31.7)	6 (33.3)	117 (32.1)	8 (72.7)	108 (30.6)	8 (88.9)	228 (64.2)
重度の有害事象 <sup>a)</sup>	2 (18.2)	34 (9.1)	4 (22.2)	34 (9.3)	2 (18.2)	40 (11.3)	1 (11.1)	46 (13.0)
重篤な有害事象	2 (18.2)	25 (6.7)	1 (5.6)	32 (8.8)	0	21 (5.9)	0	30 (8.5)
中止に至った有害事象	0	6 (1.6)	1 (5.6)	12 (3.3)	3 (27.3)	8 (2.3)	1 (11.1)	26 (7.3)
死亡	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)

例数 (%)

a) 臨床症状について、重症度は以下の基準で分類された。軽度（徴候又は症状が認められるが容易に耐えられるもの）、中等度（通常の活動に支障を伴う程度の不快感をもたらすもの）、重度（仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害を伴うもの）

表 62 024 試験及び 030 試験における HBV 及び／又は HCV と HIV-1 の重複感染被験者の安全性概要  
(投与開始後 48 週まで、安全性解析対象集団)

	024 試験						030 試験	
	ISG 48 週まで (447 例)		DSG 24 週まで (223 例)		DSG 24 週から 48 週まで (209 例)		DOR/3TC/TDF 群 (10 例)	
	重複感染有 (14 例)	重複感染無 (433 例)	重複感染有 (9 例)	重複感染無 (214 例)	重複感染有 (9 例)	重複感染無 (200 例)	重複感染有 (3 例)	重複感染無 (7 例)
有害事象	9 (64.3)	350 (80.8)	5 (55.6)	112 (52.3)	6 (66.7)	120 (60.0)	2 (66.7)	7 (100)
副作用	5 (35.7)	95 (21.9)	1 (11.1)	4 (1.9)	0	29 (14.5)	2 (66.7)	4 (57.1)
重度の有害事象 <sup>a)</sup>	3 (21.4)	21 (4.8)	0	10 (4.7)	0	6 (3.0)	2 (66.7)	0
重篤な有害事象	3 (21.4)	19 (4.4)	0	8 (3.7)	1 (11.1)	3 (1.5)	1 (33.3)	0
中止に至った有害事象	1 (7.1)	14 (3.2)	0	1 (0.5)	0	4 (2.0)	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

a) 臨床症状について、重症度は以下の基準で分類された。軽度（徴候又は症状が認められるが容易に耐えられるもの）、中等度（通常の活動に支障を伴う程度の不快感をもたらすもの）、重度（仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害を伴うもの）

DOR 投与群の HBV 及び／又は HCV と HIV-1 の重複感染被験者に発現した主な有害事象<sup>56)</sup> は、胃腸障害として、悪心 [018 試験で 2/11 例 (18.2%)、021 試験で 3/11 例 (27.3%)、024 試験の ISG で 1/14 例 (7.1%)、030 試験で 1/3 例 (33.3%)、下痢 [018 試験で 4/11 例 (36.4%)、021 試験で 3/11 例 (27.3%)、024 試験の ISG で 1/14 例 (7.1%)、030 試験で 1/3 例 (33.3%) ]、嘔吐 [021 試験で 2/11 例 (18.2%)、024 試験の ISG で 2/14 例 (14.3%)、030 試験で 1/3 例 (33.3%) ] 等であり、神経系障害として、浮動性めまい [018 試験で 1/11 例 (9.1%)、021 試験で 2/11 例 (18.2%) ]、頭痛 [018 試験で 1/11 例 (9.1%)、021 試験で 2/11 例 (18.2%)、024 試験の ISG で 1/14 例 (7.1%) ] 等であった。

さらに、018 試験および 021 試験において、DOR 投与群の HBV 及び／又は HCV と HIV-1 の重複感染被験者における ALT 又は AST 上昇の有害事象の発現割合は、HIV-1 単独感染被験者と比べて高い傾向にあったが、対照群でも同様の傾向であった。

各臨床試験における HBV 及び／又は HCV と HIV-1 の重複感染被験者数が少なく、結果の解釈には留意する必要があるものの、HIV-1 単独感染被験者と比較して、重複感染被験者において、DOR 投与群の副作用の発現頻度が高い傾向が認められた。しかしながら、重度、重篤又は中止に至った有害事象において、HBV 及び／又は HCV と HIV-1 の重複感染被験者に特徴的な傾向は認められなかったことから、両集団において安全性プロファイルは同様と判断した。なお、DOR が投与された HBV 及び／又は HCV

<sup>56)</sup> 018 試験及び 021 試験はそれぞれ投与開始 96 週時点までの安全性解析対象集団、024 試験及び 030 試験はそれぞれ投与開始 48 週までの安全性解析集団に関する解析結果である。

と HIV-1 の重複感染被験者において、重篤な副作用及び死亡は認められておらず、重篤又は中止に至った有害事象として、肝障害は認められていない。

以上より、HBV 及び／又は HCV と HIV-1 の重複感染被験者における本剤の安全性プロファイルは、HIV-1 単独感染被験者と概ね同様の結果であると考ええる。

機構は、HBV 及び／又は HCV と HIV-1 の重複感染の有無別の DOR 投与時の安全性情報を確認し、HBV 及び／又は HCV と HIV-1 の重複感染被験者において特徴的な有害事象の発現傾向が認められていないことを確認した。また、DOR が投与された HBV 及び／又は HCV と HIV-1 の重複感染被験者において、重篤な肝障害は認められていないことを確認した。しかしながら、臨床試験における HBV 及び／又は HCV と HIV-1 の重複感染被験者数は限定的であったことから、製造販売後にも引き続き、HBV 及び／又は HCV と HIV-1 の重複感染患者における本剤の安全性について情報を収集し、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。

### 1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、事前評価レポート（その1）の「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」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。

- 6 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている既治療患者における本剤の有効性
- NNRTI 関連耐性変異が本剤の有効性に及ぼす影響
- 併用した抗 HIV 薬別の本剤の有効性
- HBV 及び／又は HCV と HIV-1 の重複感染患者における本剤の安全性
- 肝臓、神経及び精神系並びに心臓に対する本剤の影響

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 63 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 64、表 65 及び表 66 に示す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を実施することが適切と判断した。

表 63 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫再構築症候群（IRIS）</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・日本人 HIV-1 感染症患者における安全性</li> <li>・妊娠中の女性への投与</li> <li>・長期投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・日本人 HIV-1 感染症患者における有効性</li> <li>・長期投与時の有効性（薬剤耐性を含む）</li> <li>・日本人における本剤投与時の薬物動態</li> </ul>		

表 64 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>一般使用成績調査</li> <li>市販直後調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>一般使用成績調査</li> <li>日本人を対象とした薬物動態試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> </ul>

表 65 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
調査期間（登録期間）	本剤の販売開始日から調査を開始し、承認日から 9 年間実施する。 (本剤の販売開始から登録を開始し、承認日から 8 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、抗 HIV 薬調査（抗 HIV 薬の処方歴、抗 HIV 薬の投薬状況）、抗 HIV 薬を除く併用薬、有害事象、有効性 妊娠を確認した場合には、以下の事項を調査する。 妊娠前及び妊娠中に服用した薬剤、分娩予定日、妊娠中に得られた臨床検査値、妊娠転帰、出生児への影響（有りの場合には影響を与えた可能性のある因子）

a) 抗 HIV 薬の製造販売を行う調査参加者が共同で行う、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

表 66 日本人における本剤投与時の薬物動態試験実施計画の概要

目的	日本人健康成人男性に本剤を単回経口投与及び他剤との併用で反復経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。
実施期間	2019 年 2 月 20 日～2020 年 3 月 31 日
予定症例数	24 例
主な評価項目	薬物動態、安全性、忍容性

## 2. 事前評価レポート（その 1）の訂正事項

事前評価レポート（その 1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も事前評価レポート（その 1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前		訂正後	
45	表 46	021 試験		021 試験	
		96 週時点のウイルス学的失敗 <sup>d)</sup>	8.5% (31/364 例)	7.1% (26/364 例)	9.3% (34/364 例)

## 3. 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。

## 4. 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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、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、原体及び製剤は、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

HIV-1 感染症

[用法・用量] (申請時より下線部追記、取り消し線部削除)

通常、成人には他の抗HIV薬と併用して、~~ドラビリン~~として 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

[承認条件]

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

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
007 試験		P007MK1439 試験
018 試験		P018V01MK1439 試験及び P018MK1439 試験
021 試験		P021V01MK1439A 試験及び P021MK1439A 試験
024 試験		P024MK1439A 試験
030 試験		P030V01MK1439A 試験
3TC	Lamivudine	ラミブジン
ABC	Abacavir	アバカビル
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
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>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
AUC <sub>0-24h, ss</sub>	Area under the plasma concentration versus time curve during 24 hours at steady state	定常状態における、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
BID	Bis in die	1 日 2 回
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CC <sub>50</sub>	Cytotoxicity concentration at 50% of cell viability	50%細胞毒性濃度
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Total body clearance	全身クリアランス
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
C <sub>tau</sub>	Plasma concentration at the end of the dosing interval	血漿中トラフ濃度
C <sub>24h</sub>	Plasma concentration at 24 hours after dosing	投与後 24 時間時点の血漿中濃度
COBI	Cobicistat	コビシタット
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DOR	Doravirine	ドラビリン
DRV	Darunavir	ダルナビル
DSG	Delayed switch group	ベースライン治療継続 24 週時点で DOR/3TC/TDF へ切り替えた群

略語	英語	日本語
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
ETR	Etravirine	エトラビリン
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
FOB	Functional Observation Battery	機能観察総合評価
hERG	Human Ether-à-go-go Related Gene	ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子
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>20</sub>	Concentration at which 20% Inhibition is Achieved	20% 阻害濃度
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
ISG	Immediate switch group	試験開始時にベースライン治療から DOR/3TC/TDF へ切り替えた群
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LPV	Lopinavir	ロピナビル
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排泄トランスポーター
MOI	Multiplicity of Infection	感染多重度
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NHS	Normal Human Serum	ヒト正常血清
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
NVP	Nevirapine	ネビラピン
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
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PDVF	Protocol-defined virological failure	治験実施計画書で定義したウイルス学的失敗
QD	quaque die	1 日 1 回
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcP	Population heart rate-corrected QT interval	母集団データにより補正された QT 間隔
RPV	Rilpivirine	リルピビリン
RT	Reverse Transcriptase	逆転写酵素
RTV	Ritonavir	リトナビル
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビル アラフェナミド
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
t <sub>1/2</sub>	Terminal elimination half-life	最終相の消失半減期

略語	英語	日本語
t <sub>max</sub>	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
ULN	Upper limit of normal range	基準値上限
V <sub>d</sub>	Volume of distribution	分布容積
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 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班、2019 年 3 月版）
効能・効果		効能又は効果
本剤		ピフェルトロ錠 100 mg
用法・用量		用法及び用量