

審議結果報告書

令和4年5月30日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ①ボカブリア水懸筋注400mg、②同水懸筋注600mg、③同錠
30mg
④リカムビス水懸筋注600mg、⑤同水懸筋注900mg

[一般名] ①②カボテグラビル
③カボテグラビルナトリウム
④⑤リルピピリン

[申請者名] ①②③ヴィーブヘルスケア株式会社
④⑤ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 令和4年3月11日

[審議結果]

令和4年5月30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年とされた。また、ボカブリア水懸筋注400mg、同水懸筋注600mg及び同錠30mgの原体及び製剤は、毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、リカムビス水懸筋注600mg及び同水懸筋注900mgの原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

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

一タ等) 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。

審査報告書の修正表

[販売名] ①ボカブリア水懸筋注 400 mg、②同水懸筋注 600 mg、③同錠 30 mg、④リカムビス水懸筋注 600 mg、⑤同水懸筋注 900 mg

[一般名] ①②カボテグラビル ③カボテグラビルナトリウム、④⑤リルピピリン

[申請者] ①②③ヴィーブヘルスケア株式会社、④⑤ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 令和4年3月11日

令和4年5月13日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
61	表 58	<u>倦怠感</u>	<u>筋肉痛</u>

(下線部変更)

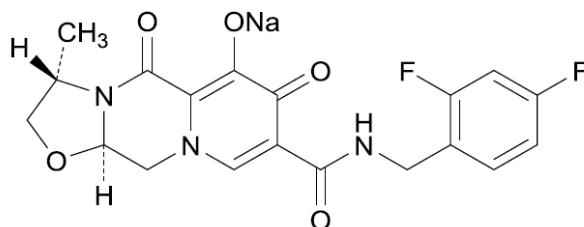
以上

(英 名)

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-Difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazine-8-carboxamide

[化学構造]

③ カボテグラビルナトリウム



分子式： C₁₉H₁₆F₂N₃NaO₅

分子量： 427.33

化学名：

(日 本 名)

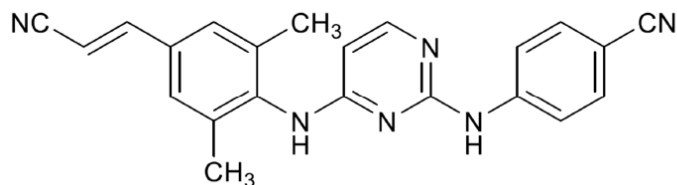
(3*S*,11*aR*)-8-{{[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]カルバモイル}-3-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,5,7,11,11*a*-へキサヒドロオキサゾロ[3,2-*a*]ピリド[1,2-*d*]ピラジン-6-オラートナトリウム

(英 名)

Monosodium (3*S*,11*aR*)-8-{{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-6-olate

[化学構造]

④⑤ リルピビリン



分子式： C₂₂H₁₈N₆

分子量： 366.42

化学名：

(日 本 名)

4-{{[4-({4-[(1*E*)-2-シアノエチニル]-2,6-ジメチルフェニル}アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンゾニトリル

(英 名)

4-{{[4-({4-[(1*E*)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl}amino)pyrimidin-2-yl]amino}benzonitrile

[特記事項]

希少疾病用医薬品 [指定番号： (R2 薬) 第 471 号、令和 2 年 6 月 22 日付け薬生薬審発 0622 第 1 号 (カボテグラビル)、指定番号： (R2 薬) 第 472 号、令和 2 年 6 月 22 日付け薬生薬審発 0622 第 1 号 (カボテグラ

ビルナトリウム)、指定番号：(R2 薬) 第 473 号、令和 2 年 6 月 22 日
付け薬生薬審発 0622 第 1 号 (リルピビリン)]

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：令和 3 年 1 月 21 日、欧州：令和 2
年 12 月 17 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]

①②

<1 カ月間隔投与>

リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投
与する。以降は、400 mg を 1 カ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

<2 カ月間隔投与>

リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投
与する。本剤初回投与 1 カ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 カ月に 1 回、
臀部筋肉内に投与する。

③

リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg)
を 1 日 1 回経口投与する。

④⑤

<1 カ月間隔投与>

カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして 900 mg を臀部筋肉内に投
与する。以降は 600 mg を 1 カ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

<2 カ月間隔投与>

カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして 900 mg を臀部筋肉内に投
与する。本剤初回投与 1 カ月後に 900 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 900 mg を 2 カ月に 1 回、
臀部筋肉内に投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

事前評価レポート（その1）

令和4年3月25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]	①ボカブリア水懸筋注 400 mg、②同水懸筋注 600 mg、③同錠 30 mg ④リカムビス水懸筋注 600 mg、⑤同水懸筋注 900 mg
[一 般 名]	①②カボテグラビル ③カボテグラビルナトリウム ④⑤リルピピリン
[事 前 評 価 依 頼 者]	①②③ヴィーブヘルスケア株式会社 ④⑤ヤンセンファーマ株式会社
[剤 形 ・ 含 量]	①1 バイアル（2 mL）中にカボテグラビル 400 mg を含有する注射剤 ②1 バイアル（3 mL）中にカボテグラビル 600 mg を含有する注射剤 ③1 錠中にカボテグラビルナトリウム 31.62 mg（カボテグラビルとして 30 mg）を含有するフィルムコーティング錠 ④1 バイアル（2 mL）中にリルピピリン 600 mg を含有する注射剤 ⑤1 バイアル（3 mL）中にリルピピリン 900 mg を含有する注射剤
[予 定 の 効 能 ・ 効 果]	HIV-1 感染症
[予 定 の 用 法 ・ 用 量]	①② 〈2 カ月間隔投与〉 通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 カ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 カ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。 ③ 〈1 カ月間隔投与〉 通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 カ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。 ④⑤ 〈2 カ月間隔投与〉 通常、成人にはリルピピリンとして 900 mg を臀部筋肉内に投与する。初回投与 1 カ月後に 900 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 900 mg を 2 カ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

〈1 カ月間隔投与〉

通常、成人にはリルピピリンとして 900 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は 600 mg を 1 カ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

[事前評価準備会開催日] 令和 3 年 6 月 24 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 欧州：令和 2 年 12 月 17 日、米国：令和 3 年 1 月 21 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	3
2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略	3
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	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における事前評価の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における事前評価の概略	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における事前評価の概略	31
7. 臨床の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	52
8. 事前評価レポート（その 1）作成時における総合評価	80

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本邦において推奨されている HIV 感染症に対する治療は、核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）2 剤とキードラック [インテグラーゼ阻害剤（INSTI）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）又はプロテアーゼ阻害剤（PI）] のいずれか 1 剤を併用する抗レトロウイルス療法とされている。さらに、近年、薬剤の改善などにより長期にわたって良好な状態を維持できる患者の増加に伴い、NRTI による長期的な有害事象の軽減等の観点から、抗 HIV 治療を導入期と維持期の 2 期に分けるという考え方も提唱され、維持期でのキードラック 2 剤等への治療変更は、適切な患者を選択することを条件に、選択肢として十分に考慮できるとされている（抗 HIV 治療ガイドライン、令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班, 2021 年 3 月版）。

現在、本邦で承認されている HIV 感染症に対する薬剤は毎日の服用が必要である経口剤であり、長期にわたり服用する必要があることから、アドヒアランスの改善や患者の負担軽減等を考慮し長時間作用型の持効性注射剤の開発が進められた。

本レジメンは、ViiV Healthcare により開発された新規の INSTI であるカボテグラビル（CAB）の筋注製剤及び CAB ナトリウムの錠剤並びに Janssen Pharmaceutical, Inc. により開発された NNRTI であるリルピビリン（RPV）の筋注製剤及び RPV 塩酸塩の錠剤（エジュラント錠 25 mg）を用いて、導入期で経口投与による忍容性を確認後、維持期で 1 カ月又は 2 カ月間隔で筋注投与する 2 剤併用レジメンである。

海外又は国内において、ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者を対象とした本レジメンの第Ⅲ相試験 3 試験（201584 試験、201585 試験及び 207966 試験）が実施され、これらの試験成績等を踏まえ、米国で 2021 年 1 月に、欧州で 2020 年 12 月に承認され、2022 年 1 月時点で 9 つの国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における事前評価の概略

品質に関して、ヴィーブヘルスケア株式会社及びヤンセンファーマ株式会社より提出された資料の概略及び機構における事前評価の概略は別添 1（ボカブリア水懸筋注 400 mg、同水懸筋注 600 mg、同錠 30 mg）、別添 2（リカムビス水懸筋注 600 mg、同水懸筋注 900 mg）のとおりである。

2.R 機構における事前評価の概略

機構は、提出された資料から、原薬並びに製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、機構において各製剤に関する審査を行った結果は、別添 1（ボカブリア水懸筋注 400 mg、同水懸筋注 600 mg、同錠 30 mg）、別添 2（リカムビス水懸筋注 600 mg、同水懸筋注 900 mg）のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

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

本項に記載した CAB は、特に記載のない限り、被験物質として遊離酸又はナトリウム塩を示し、用量は遊離酸量として記載した。また、薬理学的パラメータは、特に記載のない限り、平均値で示す。

なお、RPV の「非臨床薬理試験に関する資料」は、「エジュラント錠 25 mg」の製造販売承認審査時に評価済みである。本事前評価に際しては、既に機構で評価済みの資料の他、薬力学的相互作用試験として、他の抗 HIV 薬との併用効果に関する試験の成績が新たに提出された。

3.1 効力を裏付ける試験 (CAB)

3.1.1 作用機序(CTD V5.3.5.4:RH2010/00019/00、2013N166663_00、2013N166664_00、RH2007/00068/00、RH2007/00218/00)

HIV 複製に対する CAB の抗ウイルス活性の機序が定量的 PCR を用いて検討され、NNRTI である EFV は、逆転写産物である HIV-1 DNA の産生を用量依存的に抑制したのに対し、INSTI である CAB 及び RAL は検討された最高濃度 (20 nmol/L) まで HIV-1 DNA の産生を抑制しなかった。一方で、CAB 及び RAL は用量依存的に宿主細胞への HIV-1 DNA の組込みを減少させ、Alu-PCR を用いた検討における EC₅₀ はそれぞれ 0.55 nmol/L、3.48 nmol/L であった。また、CAB 及び RAL は 2LTR-PCR を用いた検討において 2LTR 型の環状 DNA 量を増加させた。

また、CAB は、NNRTI 耐性 2 株 (K103N、Y188L)、NRTI 耐性 3 株 (M184V、D67N/K70R/T215Y、V75I/F77L/F116Y/Q151M) 及び PI 耐性 2 株 (M46I/I47V/I50V、L24I/M46I/L63P/A71V/G73S/V82T) に対して野生株と同様の阻害効果を示した。

CAB のインテグラーゼ阻害活性が、組換え HIV インテグラーゼ (IN) を用いた 2 つの *in vitro* ストランドトランスファー (ST) アッセイによって検討され、IC₅₀ はそれぞれ 3.0 nmol/L (³H 検出法) 及び 13 nmol/L (ELISA 法) であった。

3.1.2 *in vitro* 抗ウイルス活性

3.1.2.1 実験室株に対する活性 (CTD V5.3.5.4 : RH2007/00068/00)

CAB の抗ウイルス活性が、HIV-1 の実験室株及びシュード HIV ウイルスベクターを用いて検討され、PBMC に感染させた HIV-1 の Ba-L 株における IC₅₀ は 0.22 nmol/L、MT-4 細胞に感染させた HIV-1 (III B 株) における IC₅₀ は、0.57 nmol/L¹⁾ であった。また、CIP4 細胞に感染させたシュード HIV ウイルスベクターに対する IC₅₀ は 0.74 nmol/L であった。

抗ウイルス活性に及ぼす血清タンパク質の影響についても検討され、α 酸性糖タンパク (2 mg/mL) 及びヒト血清アルブミン (40 mg/mL) の存在下における CAB のタンパク質補正 IC₅₀²⁾ 及び感受性変化は表 1 のとおりであった。なお、ヒト血清 (100%) 存在下 (外挿) における感受性変化は 660 倍であった。

表 1 ヒト血清タンパク質存在下における感受性変化

ウイルス	細胞	α 酸性糖タンパク (2 mg/mL) 存在下		ヒト血清アルブミン (40 mg/mL) 存在下	
		タンパク質 補正 IC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}	タンパク質 補正 IC ₅₀ (nmol/L)	感受性変化 ^{a)}
HIV-1 (III B 株)	MT-4	0.33	0.57	220	390
シュード HIV ウィ ルスベクター	CIP4	1.2	1.6	46	63

a) α 酸性糖タンパク又はヒト血清タンパク質存在下におけるタンパク質補正 IC₅₀/α 酸性糖タンパク又はヒト血清タンパク質非存在下における IC₅₀

¹⁾ 発光シグナル試薬を用いて細胞生存率を指標として測定。なお、MTT 法を用いた測定では、IC₅₀ は 2.1 nmol/L であったと事前評価依頼者は説明している。

²⁾ INSTI である RAL 及び EVG では、タンパク質補正 EC₉₅ を上回る血漿中トラフ濃度を維持した場合、患者の有効性が高くなることが報告されている (J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43: 1-5、J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43: 509-15)。

3.1.2.2 臨床分離株に対する活性 (CTD V5.3.5.4 : RH2008/00133/00、RH2007/00092/01)

CAB の抗ウイルス活性が、PBMC に感染させた臨床分離 HIV-1 グループ M サブタイプ A (3 回)、B (5 回)、C (4 回)、D (3 回)、E (3 回)、F (4 回)、G (3 回)、グループ O (3 回) 及び HIV-2 (4 回) を用いて検討され、IC₅₀ (幾何平均値) は、それぞれ 0.31、0.17、0.14、0.38、0.30、0.10、0.22、0.64 及び 0.12 nmol/L であった。

また、ヒト単球由来マクロファージに感染させた HIV-1 グループ M サブタイプ B (4 株) に対する IC₅₀ (平均値) は 0.92 nmol/L であった。

さらに、HIV-1 サブタイプ B の臨床分離株及び実験室株に対する抗ウイルス活性が検討され、結果は表 2 のとおりであった。

表 2 HIV-1 サブタイプ B の臨床分離株及び実験室株に対する抗ウイルス活性

測定株	IC ₅₀ (nmol/L)
臨床分離株	
ASJM108	1.6
ASM34	1.4
ASM42	1.3
NIH57	1.5
NIH660	1.0
NIH657	1.4
NIH714	1.4
NIH727	1.3
CV110	1.1
CV154	1.2
CV163	1.2
CV243	1.1
CV281	1.1
平均値±標準偏差	1.3 ± 0.2
実験室株	
IIIB	1.1
HXB2	1.6
NL4-3	1.4
平均値±標準偏差	1.4 ± 0.2

3.1.2.3 HIV 以外のウイルスに対する活性 (CTD V5.3.5.4 : 2019N395410_00)

HIV 以外のウイルス 11 種 (Coxsackie A Virus、Coxsackie B Virus、Hepatitis B Virus、Herpes Simplex Virus-2、Influenza A Virus、Measles Virus、Parainfluenza Virus、Polio Virus、Rhinovirus、Vaccinia Virus、Venezuelan Equine Encephalopathy Virus) に対する CAB の抗ウイルス活性が検討され、Rhinovirus に対する EC₅₀ は、12.6 µmol/L、その他のウイルスに対する EC₅₀ は 100 µmol/L 以上であった。

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 *in vitro* 耐性選択試験 (CTD V5.3.5.4 : RH2007/00210/00、2013N166665_00)

CAB 存在下 (CAB 濃度漸増) で HIV-1 IIIB 株を感染させた MT-2 細胞を 112 日間継代培養した際の耐性変異発現及び感受性変化が検討された。耐性誘導により、ウイルスの IN 領域において Q146L、S153Y、I162M のアミノ酸変異が認められ、感受性変化は表 3 のとおりであった。

表3 継代培養して得られた変異株とその感受性変化について

アミノ酸変異	感受性変化 ^{a)}							
	Day 14	Day 28	Day 42	Day 56	Day 70	Day 84	Day 98	Day 112
野生型 (T124A) ^{b)}	1.2 - 1.9	1.4 - 5.5	<0.88 - 4.0	1.1 - 4.6	1.1 - 3.8	1.3 - 5.7	1.3 - 5.2	1.1 - 7.4
Q146L	—	—	—	3.3	1.3	2.9	3.9	4.6
S153Y	—	—	—	4.7	2.8 - 3.0	4.3 - 5.1	4.7 - 6.0	5.1 - 5.6
T124A/ S153Y	—	—	—	6.4	3.6	8.4	6.3	6.6
T124A/ I162M	—	—	—	—	—	2.8	—	—

— : 未検出

a) 変異株又は継代株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀

b) MT-2 細胞及び HIV-1 IIIB 株を持続感染させた Molt-4 細胞 (ヒト T リンパ球性白血病細胞株) を共培養することによって得られた HIV-1 IIIB 株の IN 領域の約 40%はベースライン時に T124A 変異を有する (Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 813-21)

また、野生型の HIV-1 NL432 株及び INSTI 耐性関連変異を導入した NL432 株を CAB 存在下 (CAB 濃度漸増) で継代培養した際の耐性変異の出現及び Day56 における感受性変化について検討が行われ、結果は表4のとおりであった。なお、CAB 開始濃度が 32 nmol/L の場合には、野生型、Q148R、Q148H、N155H、E92Q で、CAB 開始濃度が 160 nmol/L の場合には、すべての株で複製が認められなかった。

表4 INSTI 耐性変異を導入した NL432 株におけるアミノ酸変異と感受性変化について

開始時のアミノ酸変異	CAB 濃度範囲 ^{a)} (nmol/L)	アミノ酸変異				Day 56 における感受性変化 ^{b)}
		Day 14	Day 28	Day 42	Day 56	
野生型	6.4 - 160	変異なし	変異なし	変異なし	変異なし	0.85 - 1.3
	32	複製なし				
	160	複製なし				
Q148K	6.4 - 160	Q148K	E138K, Q148K	E138K, Q148K	E138K, Q148K	89 - 260
	32 - 160	E138K, Q148K	E138K, Q148K	E138K, Q148K	E138K, Q148K V72I, E138K, Q148K	53 - 190 410
	160	複製なし				
Q148R	6.4-160	Q148R	Q148R E138K, Q148R	L74M, Q148R E138K, Q148R	L74M, Q148R E138K, Q148R	— 3.0-11
	32	複製なし				
	160	複製なし				
Q148H	6.4 - 160	G140S, Q148H	G140S, Q148H	G140S, Q148H	G140S, Q148H	2.0
				E138K, G140S, Q148H	E138K, G140S, Q148H	17
				L74M, V75A, G140S, Q148H	L74M, V75A, G140S, Q148H	21 - 160
	32 - 160	複製なし	G140S, Q148H	G140S, Q148H	TI22N, G140S, Q148H	16
				G140S, Q148H, G149A	G140S, Q148H, M154I	2.2
160	複製なし					
N155H	6.4	N155H	N155H	N155H	N155H	1.1 - 2.0
	32	複製なし				
	160	複製なし				
E92Q	6.4	E92Q	E92Q	E92Q	E92Q	0.52 - 0.77
	32	複製なし				
	160	複製なし				

— : β-ガラクトシダーゼ活性が検出できず未算出

a) 最小濃度 - 最高濃度で表示

b) 変異株又は継代株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀

3.1.3.2 INSTI 耐性株に対する抗ウイルス活性 (CTD V5.3.5.4 : RH2007/00213/00、RH2007/00115/00、RH2008/00143/00、2013N167276_00)

INSTI に対し耐性を示す部位特異的変異を導入した HIV-1 NL432 株における抗ウイルス活性が検討され、結果は表 5 のとおりであった。

表 5 部位特異的変異を導入した NL432 株に対する抗ウイルス活性

アミノ酸変異	感受性変化 ^{a)}		
	CAB	DTG	RAL
野生株	1.0 (EC ₅₀ 1.6 nmol/L)	1.0 (EC ₅₀ 2.1 nmol/L)	1.0 (EC ₅₀ 6.1 nmol/L)
T66A	0.31	0.26	0.61
T66I	0.33	0.26	0.51
T66K	2.7	2.3	9.6
E92I	1.8	1.5	2.1
E92Q	1.5	1.6	3.5
E92V	1.5	1.3	1.4
G118R	8.9	10	7.2
G118S	1.1	1.1	1.2
F121Y	1.0	0.81	6.1
T124A	0.97	0.95	0.82
G140S	0.81	0.86	1.1
Y143C	1.1	0.95	3.2
Y143H	1.1	0.89	1.8
Y143R	1.4	1.4	16
P145S	0.43	0.49	0.87
Q146R	1.7	1.6	1.2
Q148H	0.86	0.97	13
Q148K	5.6	1.1	83
Q148R	5.1	1.2	47
I151L	2.5	3.6	8.4
S153Y	2.0	2.5	1.3
M154I	0.97	0.93	0.82
N155H	1.7	0.99	8.4
N155S	1.5	1.4	6.2
N155T	1.5	1.9	5.2
T66I+I74M	0.38	0.35	2.0
T66I+E92Q	1.0	1.2	18
T66K+L74M	6.3	3.5	40
L74M+N155H	2.5	0.91	28
E92Q+N155H	5.3	2.5	>130
T97A+N155H	2.9	1.1	26
V72I+F121Y+T125K	2.0	1.3	13
V72I+F121Y+T125K+I151V	1.6	1.2	7.0
F121Y+T125K	1.4	0.98	11
E138K+Q148H	0.92	0.89	17
E138K+Q148K	81	19	330
E138K+Q148R	12	4.0	110
G140C+Q148R	22	4.9	200
G140S+Q148K	5.6	1.5	3.7
G140S+Q148R	12	8.4	200
G140S+Q148H	6.1	2.6	>130
Q148R+N155H	61	10	>140

a) 変異株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀

3.2 副次的薬理試験 (CAB)

3.2.1 *in vitro* 細胞傷害活性 (CTD V5.3.5.4 : RH2007/00034/00)

各種ヒト由来細胞に対する CAB の細胞傷害活性が検討され、結果は表 6 のとおりであった。

表 6 各種細胞に対する細胞傷害活性

細胞株	CC ₅₀ (μmol/L)
IM-9 (B 細胞リンパ球系白血病由来細胞株)	6.4
U-937 (単球系リンパ腫由来細胞株)	5.0
MT-4 (T 細胞リンパ球系白血病由来細胞株)	9.2
Molt-4 (T 細胞リンパ球系白血病由来細胞株)	13
ヒト末梢血リンパ球 (PHA 非刺激下)	120
ヒト末梢血リンパ球 (PHA 刺激下)	42

PHA：フィトヘマグルチニン

3.2.2 *in vitro* 受容体結合試験 (CTD V4.2.1.2 : RH2007/00209/00)

65 種類の受容体及びイオンチャネル、並びに 16 種類の酵素に対する *in vitro* 阻害作用が検討された。CAB 10 μmol/L 濃度 (溶媒 : 0.1% DMSO) で 50%以上の阻害作用を示したものはメラノコルチン MC4 受容体 (53%阻害) のみであった。また、12 種類の単離組織に対する影響³⁾ が検討され、検討された最高濃度である 100 μmol/L (溶媒 : 0.1% DMSO) まで 50%以上の阻害作用は示さなかった。

3.3 安全性薬理試験 (CAB) (CTD V4.2.1.3、CTD V4.2.3.2)

心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する CAB の影響が検討され、結果は表 7 のとおりであった。

表 7 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・濃度 ^{a)}	投与経路	所見	添付資料 CTD
心血管系	hERG 導入 HEK-293 細胞	hERG 電流	CAB : 5.28 及び 17.61 μmol/L (溶媒 : 0.3% (v/v) DMSO)	<i>in vitro</i>	影響なし	CTD V4.2.1.3 : FD2007/00242
	カニクイザル (雄各群 4 例)	心拍数、血圧、心電図 (RR、PR、QRS、QT)	CAB : 0 (溶媒 ^{b)})、8、25、1,000 mg/kg 単回投与	経口	1,000 mg/kg : 投与 1~2 時間後に平均動脈圧の上昇 (3.7~8.6%) 及び心拍数増加 (16~23%)	CTD V4.2.1.3 : CD2007/00707
呼吸系	SD ラット (雄各群 4 例)	呼吸数、1 回換気量 分時換気量、気道抵抗、体温	CAB : 0 (溶媒 ^{b)})、30、100、300 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	CTD V4.2.1.3 : CD2007/00268
中枢・末梢神経系 ^{c)}	SD ラット (雄各群 5 例)	FOB 法	CAB : 0 (溶媒 ^{b)})、30、100、300 mg/kg/日 5 日間投与	経口	影響なし	CTD V4.2.3.2 : RD2006/01741

a) CAB Na の投与量は CAB の用量として表記

b) 溶媒 : 0.5% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.1% (w/w) ポリソルベート 80 含有精製水

c) ラット 14 日間経口投与毒性試験の中で検討された。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 CAB、RPV 及び他の抗 HIV 薬との併用効果 (CTD V5.3.5.4 : 2013N166668_00)

CAB と RPV を含む他の抗 HIV 薬との併用効果が MT-4 細胞に感染させた HIV-1 (III B 株) を用いて検討され、結果は表 8 のとおりであり、CAB は RPV との併用で相加効果、3TC、TDF 及び FTC との併用では弱い相乗効果が認められた。

³⁾ ウサギ血小板 (凝集性)、ラット大動脈 (カリウム脱分極)、モルモット左心房 (変力作用)、モルモット右心房 (変時作用)、ラット膀胱 (収縮性)、ラット横隔膜 (収縮性)、モルモット回腸 (カリウム脱分極)、モルモット気管 (収縮性)、ラット精細管 (収縮性)、ラット門脈 (カリウム脱分極)、モルモット回腸 (電気刺激) 及びラット胃底部 (セロトニン刺激収縮)

表 8 CAB と他の抗 HIV 薬との併用効果

被験薬	Deviation from additivity ^{a)}	併用効果 ^{b)}
CAB+RPV	-0.068±0.031	相加効果
CAB+3TC	-0.127±0.041	弱い相乗効果
CAB+TDF	-0.145±0.040	弱い相乗効果
CAB+FTC	-0.103±0.026	弱い相乗効果

平均値 ± 標準偏差

a) Selleseth DW らの報告 (Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1468-71) に基づき算出されたパラメータ

b) 得られた Deviation from additivity (D) の値のうち、 $-0.1 < D < 0.1$ を相加効果、 $-0.2 < D \leq -0.1$ を弱い相乗効果、と判定した。

3.R 機構における事前評価の概略

3.R.1 CAB の抗ウイルス活性及び耐性について

事前評価依頼者は、CAB の抗ウイルス活性及び耐性について、以下のように説明している。

in vitro の検討より、IN 領域に耐性関連変異を導入した株について、2 つ以上の変異を有する 17 株のうち、9 株 (E92Q+N155H、E138K+Q148K、E138K+Q148R、G140C+Q148R、G140S+Q148H、G140S+Q148K、G140S+Q148R、T66K+L74M 及び Q148R+N155H) では 5 倍以上の感受性の低下を確認した (3.1.3 参照)。一方、単一変異を有する 25 株のうち G118R、Q148K、Q148R 以外の変異を有する 22 株においては最大 2.7 倍の感受性の低下であり、感受性が維持されていることを確認した。

3.R.2 RPV の感受性の経年変化について

事前評価依頼者は、RPV に対する HIV-1 の感受性の経年変化について、以下のように説明している。

本邦において実施された薬剤耐性 HIV インフォメーションセンターによる調査では、2003 年から 2019 年における NNRTI に対する伝播性薬剤耐性 (TDR) の経時的変化について、1~2%で推移し、経年的な増加の傾向は認められていない。検出された NNRTI に対する伝播性薬剤耐性変異は L100I、K101E、K103N、V106A/M、Y181C/I/V、G190E/A、P225H 及び M230L であり、そのうち、K101E、Y181C/I/V 及び M230L が RPV の感受性低下に関与していると考えられた。また、日本を含む全世界の NRTI 及び NNRTI の TDR に関する報告 [Antiviral Therapy. 2019;24:393-404] では、NNRTI に対する TDR の全世界の平均頻度は 5.7%と報告されており、国内外で大きな差は認められない。

機構は、提出された資料及び以上の事前評価依頼者の説明から、HIV-1 に対する CAB 及び RPV の抗ウイルス活性は期待できると判断した。ただし、CAB 及び RPV について、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本レジメンの各成分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、各成分に対する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と考える。なお、HIV-1 感染症患者における本レジメン投与時の有効性、CAB と RPV との併用時の耐性関連変異の発現状況については、7.R.1.2 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

CAB について、吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける経口、静脈内、皮下又は筋肉内投与時の PK の成績が提出された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いた CAB 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係る成績が提

出された。血漿中 CAB 濃度の測定には LC-MS/MS 法（定量下限：100 ng/mL）、試料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又は定量的全身オートラジオグラフィ法が用いられた。

RPV について、吸収及び分布に関する資料として、ウサギ、イヌ、ミニブタ等における静脈内又は筋肉内投与時の PK の成績が新たに提出された。なお、RPV の代謝及び排泄等に関する資料は、エジュラント錠 25 mg の承認申請時に提出済みであることから、本事前評価に際して新たな試験成績は提出されていない。血漿中 RPV 濃度の測定には LC-MS/MS 法（定量下限：1.00 ng/mL）、試料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又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、CAB-Na の投与量は CAB の量で示しており、RPV を筋肉内投与時の成績は市販予定製剤（G001 製剤）投与時の成績を記載している。

4.1 吸収 (CAB)

4.1.1 単回投与試験 (CTD V4.2.2.2 : RH2007/00168 試験、RH2007/00169 試験、RH2007/00170 試験、RH2007/00171 試験、RD2008/00200 試験、CTD V4.2.3.1 RD2009/01359 試験、参考 CTD V4.2.3.1 : RD2007/01415 試験、CD2009/00373 試験、RD2009/00691 試験)

マウス、ラット、イヌ及びサルに、CAB-Na を単回経口投与並びに CAB を静脈内、皮下及び筋肉内に単回投与したときの CAB の PK パラメータは表 9 のとおりであり、イヌ及びサルに CAB 1 mg/kg を静脈内投与したときの V_{dss} はそれぞれ 0.14 及び 0.9 L/kg、 CL_p はそれぞれ 0.34 及び 0.32 L/h/kg であった。

CAB-Na を経口投与したとき、検討されたいずれの動物種においても CAB の全身曝露量 (C_{max} 及び AUC) は用量比を下回って増加し、ラット及びサルに CAB を皮下又は筋肉内投与したときの AUC は、投与経路にかかわらず、概ね類似していた。また、雄性イヌに絶食下又は非絶食下で CAB 液剤 5 mg/kg を経口投与したときの絶対的 BA⁴⁾ はそれぞれ 63%又は 44%であり、雄性サルに絶食下で CAB 液剤 5 mg/kg を経口投与したときの絶対的 BA⁴⁾ は 56%であった。

表 9 CAB-Na 又は CAB 単回投与時の PK パラメータ

動物種	投与経路 (摂餌)	投与量 (mg/kg)	性別	例数	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	添付資料 CTD
マウス	経口 (不明)	10	雄	3/時点	29.4	2.0	383	—	—	参考 CTD V4.2.3.1 : RD2009/00691 /00 試験
		100	雄	3/時点	72.4	2.0	1214	—	—	
		1000	雄	3/時点	116	1.0	1834	—	—	
		2000	雄	3/時点	130	1.0	1796	—	—	
ラット	経口 (不明)	3	雄	3	9.27 [7.53, 11.8]	2 [2, 4]	168 [149, 196]	—	—	CTD V4.2.2.2 : RD2008/00200 /00 試験
			雌	3	17.1 [15.0, 19.2]	2 [2, 2]	271 [251, 292]	—	—	
		30	雄	3	45.2 [40.2, 50.4]	2 [2, 4]	853 [711, 985]	—	—	
			雌	3	48.4 [41.2, 55.2]	4 [2, 8]	912 [837, 954]	—	—	
		300	雄	3	106 [103, 109]	2 [2, 4]	2119 [2031, 2241]	—	—	
			雌	3	117 [99.2, 129]	4 [2, 4]	2176 [1905, 2316]	—	—	
		1000	雄	3	146 [139, 154]	2 [1, 2]	3063 [3007, 3160]	—	—	
			雌	3	176 [160, 206]	2 [2, 4]	3487 [3222, 3842]	—	—	

4) 以下の式により算出された。

$$\text{絶対的 BA (\%)} = \left[\frac{\text{経口投与時の AUC}_{inf}/\text{経口投与時の投与量}}{\text{静脈内投与時の AUC}_{inf}/\text{静脈内投与時の投与量}} \right]$$

動物種	投与経路 (摂餌)	投与量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	添付資料 CTD	
	静脈内 (非絶食)	1	雄	3	—	—	181±40	—	—	CTD V4.2.2.2 : RH2007/00168 /00 試験	
	皮下 (非絶食)	5	雄	3	8.36 [6.45, 10.2]	720 [480, 720]	34.9 [20.6, 42.2]	8607 [8409, 8869]	—	CTD V4.2.3.1 : RD2009/01359 /00 試験	
			雌	3	9.04 [8.18, 9.60]	168 [120, 480]	49.2 [33.6, 63.1]	9400 [8535, 10988]	—		
		30	雄	3	38.7 [34.9, 42.3]	336 [336, 480]	79.5 [58.5, 117]	41284 [39116, 45361]	—		
			雌	3	36.9 [25.1, 59.9]	960 [336, 1200]	137 [110, 166]	47662 [39063, 59000]	—		
		100	雄	3	98.3 [78.4, 117]	336 [336, 336]	147 [86.8, 180]	99728, 135554 ^{a)}	—		
			雌	3	104 [80.9, 133]	336 [336, 480]	177 [118, 266]	126959 [98352, 147837]	—		
		筋肉内 (非絶食)	2.5	雄	3	12.6 [11.5, 14.1]	168 [168, 168]	86.9 [60.2, 105]	4617 [3894, 5744]		—
				雌	3	14.2 [13.0, 15.8]	120 [120, 168]	94.8 [73.0, 127]	4762 [4363, 5443]		—
	10		雄	3	32.4 [21.8, 40.3]	168 [72, 168]	164 [163, 167]	19110 [14103, 23629]	—		
			雌	3	40.6 [37.0, 43.1]	168 [120, 168]	189 [179, 201]	18663 [15839, 21019]	—		
	75		雄	3	105 [95.3, 119]	336 [336, 336]	278 [217, 336]	92117 [71166, 121669]	—		
			雌	3	124 [107, 141]	336 [336, 336]	293 [223, 333]	100857 [78673, 115899]	—		
	イヌ		経口 (絶食)	1	雄	2	2.23, 3.62	1, 1	13.8, 28.8	14.4, 31.7 ^{b)}	5.3, 6.6
5				雄	2	5.64, 6.93	1, 1	47.6, 54.7	53.3, 58.7 ^{b)}	6.0, 7.3	
30		雄		2	10.1, 12.0	1, 2	119, 132	148 ^{b) c)}	7.6, 10.7		
静脈内 ^{d)} (絶食)		1	雄	4	—	—	—	49.1± 7.25 ^{b)}	5.7±0.8	CTD V4.2.2.2 : RH2007/00169 /00 試験	
サル	経口 (絶食)	150	雄	2	32.2, 54.3	2, 2	—	380, 393	—	参考 CTD V4.2.3.1 : RD2007/01415 /00 試験	
		300	雄	2	53.3, 62.4	2, 2	—	568, 639	—		
		1000	雄	2	67.0, 67.7	2, 4	—	654, 852	—		
	静脈内 (絶食)	1	雄	2	—	—	43.8, 64.6	44.3, 65.3 ^{b)}	3.9, 4.1	CTD V4.2.2.2 : RH2007/00171 /00 試験	
	皮下 (非絶食)	1	雄	4	0.26 [0.18, 0.32]	4 ^{e)} [1, 5]	3.3 [2.5, 3.9]	61 [46, 78]	5 ^{e)} [2, 7]	参考 CTD V4.2.3.1 : CD2009/00373 /00 試験	
		5	雄	4	0.42 [0.35, 0.48]	5 ^{e)} [2, 8]	3.7 [2.3, 4.9]	191.1 [125.8, 231.0]	26 ^{e)} [16, 44]		
		筋肉内 (非絶食)	1	雄	4	0.17 [0.15, 0.18]	3 ^{e)} [1, 7]	3.1 [2.8, 3.4]	57 [51, 62]		10 ^{e)} [6, 12]
			5	雄	4	0.33 [0.19, 0.47]	5 ^{e)} [3, 11]	4.6 [3.2, 6.1]	156.7 [123.1, 191.9]		21 ^{e)} [11, 31]

個別値 (2例以下) 又は平均値 [範囲] (3例以上)、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 39日目に1例が死亡したため AUC_{last} は2例のみ算出、b) AUC_{inf}、c) 1例、d) 4例中3例は CAB、1例は CAB-Na を静脈内投与、e) 単位は日

4.1.2 反復投与試験 (CTD V4.2.3.2 : RD2008/00448 試験、CD2008/00632 試験、2010N104820 試験、2012N142081 試験、CTD V4.2.3.5.2 : CD2009/00842 試験)

マウス、ラット、ウサギ及びサルに、非絶食で CAB-Na を反復経口投与並びに CAB を皮下及び筋肉内に反復投与したときの CAB の PK パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 CAB-Na 又は CAB 反復投与時の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与頻度	例数	測定時点	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h)		AUC _{tau} (µg·h/mL)		添付資料 CTD	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌		
マウス	経口	10	QD	雌雄各3/時点	1日目	23.6	23.2	8	2	433	352	CTD V4.2.3.2 : 2012N142081_00 試験	
					4週目	34.7	39.4	2	8	576	712		
					13週目	29.8	35.5	4	4	552	691		
		75	QD	雌雄各3/時点	1日目	60.2	44.1	8	8	971	915		
					4週目	68.8	82.0	8	8	1300	1420		
					13週目	76.4	69.1	8	2	1330	1360		
		1000	QD	雌雄各3/時点	1日目	122	103	1	4	1800	1790		
					4週目	108	132	2	2	1710	2300		
					13週目	122	133	1	1	2150	2430		
ラット	経口	1	QD	雌雄各3	1日目	4.23	4.48	4	2	70.7	78.3	CTD V4.2.3.2 : RD2008/00448/00 試験	
					28日目	34.3	38.8	4	4	739	852		
		75	QD	雌雄各3	1日目	66.1	72.8	2	4	1309	1484		
					28日目	143	176	2	2	3000	3832		
		1000	QD	雌雄各3	1日目	161	181	4	2	3368	3732		
					28日目	150	193	2	0.5	3345	4125		
	皮下	5	QM	雌雄各3	1日目~31日目	7.44	13.3	—	—	4076	7644	CTD V4.2.3.2 : 2010N104820_02 試験	
					61日目~91日目	19.2	26.8	15 ^{a)}	15 ^{a)}	11204	15238		
			30	QM	雌雄各3	1日目~31日目	33.8	40.6	—	—	17516		22304
						61日目~91日目	84.8	96.8	15 ^{a)}	15 ^{a)}	48082		55956
		100	QM	雌雄各3	1日目~31日目	62.0	121	—	—	31464	58245		
					61日目~91日目	118	195	15 ^{a)}	15 ^{a)}	70494	116602		
		筋肉内	2.5	QM	雌雄各3	1日目~31日目	12.7	15.8	—	—	5588		5230
						61日目~91日目	16.7	12.4	8 ^{a)}	8 ^{a)}	7031		5500
			10	QM	雌雄各3	1日目~31日目	37.8	44.2	—	—	18331		18420
						61日目~91日目	49.6	55.2	15 ^{a)}	15 ^{a)}	26001		24934

		75	QM	雌雄各3	1日目～31日目	106 [94.6, 116]	151 [150, 152]	—	—	55684 [52230, 62367]	82061 [79150, 84534]	
					61日目～91日目	120 [118, 123]	170 [151, 181]	1 ^{a)} [1, 2]	15 ^{a)} [8, 15]	78051 [74734, 80570]	107080 [92466, 115252]	
妊娠ウサギ	経口	30	QD	雌3	5日目 ^{b)}	—	0.95	—	2.0 ^{c)}	—	10.5	CTD V4.2.3.5.2 : CD2009/0084 2/01 試験
		500	QD	雌3	5日目 ^{b)}	—	3.39	—	1.0 ^{c)}	—	47.4	
		2000	QD	雌3	5日目 ^{b)}	—	7.51	—	0.6 ^{c)}	—	96.1	
サル	経口	5	QD	雌雄各3	1日目	12.6 [11.4, 14.9]	10.4 [9.76, 11.5]	2 [2, 2]	1 [1, 2]	115 [94.4, 149]	85.3 [58.3, 114]	CTD V4.2.3.2 : CD2008/0063 2/00 試験
					28日目	10.0 [3.71, 15.2]	9.07 [6.95, 11.4]	2 [2, 2]	2 [0.5, 2]	100 [56.6, 150]	80.9 [64.5, 113]	
		50	QD	雌雄各3	1日目	20.8 [18.4, 24.2]	23.9 [18.0, 29.0]	4 [1, 8]	2 [2, 4]	311 [283, 343]	311 [244, 433]	
					28日目	17.4 [16.1, 18.6]	20.0 [18.1, 22.8]	2 [2, 8]	2 [2, 2]	276 [270, 281]	279 [268, 287]	
		500	QD	雌雄各5	1日目	38.2 [33.1, 43.3]	39.1 [33.3, 43.1]	4 [2, 8]	4 [2, 8]	697 [616, 773]	664 [577, 732]	
					28日目	58.1 [50.3, 63.3]	65.0 [53.7, 79.1]	2 [2, 8]	2 [2, 2]	901 [860, 945]	904 [792, 1114]	

平均値 [範囲]、 $t_{1/2}$ は中央値 [範囲]

a) 単位は日、b) 交尾後7日目から19日目まで反復投与された、c) 平均値

4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (参考 CTD 4.2.2.3 : RH2007/00199 試験)

ヒト P-gp を発現させた MDCK 細胞を用いて、CAB の膜透過性が検討された。ヒト P-gp を発現させた MDCK 細胞に CAB 3 $\mu\text{mol/L}$ を、P-gp 阻害剤 (GF120918A) 存在下又は非存在下で添加し、37°C で 60 分間インキュベートしたとき、CAB の頂端膜側から基底膜側の吸収方向の透過係数 ($P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$) は、P-gp 阻害剤存在下で 424 nm/秒、P-gp 阻害剤非存在下で 303 nm/秒であったことから、CAB は P-gp 等の排出トランスポーターの基質となる可能性が示唆された。なお、高膜透過性対照化合物であるプロプラノロール (3 $\mu\text{mol/L}$) の $P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ は 411 nm/秒であり、P-gp 阻害剤存在下における CAB の $P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ と同程度であったことから、CAB 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 (CAB)

4.2.1 組織内分布 (CTD V4.2.2.3 : RD2008/00840)

部分的に有色皮膚を有する雄性ラット (1例/時点) に絶食下で CAB-Na の ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したときの放射能は、投与1時間後には水晶体及び大腸内容物を除くすべての組織⁵⁾ に分布し、血液、肺、尿道球腺、腎髄質及び副腎髄質等では、投与1日後に最高濃度を示した。

その後、経時的な放射能濃度の減少傾向が認められたが、投与28日後においても血液、脾臓、肝臓、腎皮質、腎髄質、髄膜、松果体、副腎皮質、下垂体、甲状腺、眼窩外涙腺、ハーダー腺、眼窩内涙腺、膵臓、尿道球腺、精巣上体、精巣、骨格筋、心筋、皮膚 (非有色部位)、皮膚 (有色部位)、ブドウ膜、肺、食道、胃粘膜、大腸内容物において放射能が検出された。消化管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、いずれの測定時点においても低値を示した。また、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ず、CAB のメラニン含有組織への親和性は低いこ

⁵⁾ 放射能濃度が検討された生体内組織は、以下のとおり。

血液 (心臓)、大動脈、骨髄、下顎リンパ節、脾臓、胸腺、肝臓、腎皮質、腎髄質、脳、脈絡叢、髄膜、松果体、副腎皮質、副腎髄質、下垂体、甲状腺、眼窩外涙腺、ハーダー腺、眼窩内涙腺、膵臓、唾液腺、褐色脂肪、白色脂肪、尿道球腺、精巣上体、包皮腺、前立腺、精囊、精巣、骨格筋、心筋、皮膚 (非有色部位)、皮膚 (有色部位)、水晶体、ブドウ膜、肺、鼻甲介、食道、胃粘膜、小腸内容物、小腸粘膜、盲腸粘膜、大腸内容物、大腸粘膜、直腸粘膜

とが示唆された。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD V4.2.2.3:RH2007/00193 試験、CTD V4.2.2.5:2012N145873 試験、参考 CTD V4.2.2.5 : 2012N143605 試験)

ラット、イヌ、サル及びヒト血漿に CAB-Na (2.0 µg/mL) を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合型分率が検討され、結果はそれぞれ >99.9%、99.3%、99.7%及び 99.6%であった。

マウス及びラットに CAB-Na の ¹⁴C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの血漿中に対する血液中の CAB 濃度比はそれぞれ 0.52~0.54 及び 0.54~0.56 であった。

4.2.3 胎盤通過性 (参考 CTD V4.2.3.5.3 : 2017N311115 試験)

妊娠ラット (8 例/時点) に CAB-Na 5 又は 1000 mg/kg を妊娠 20 日目に単回経口投与、若しくは妊娠 6 日目から妊娠 20 日目まで反復経口投与 (QD) したとき、妊娠 20 日目の投与 8 時間後における母動物に対する胎児の CAB の血漿中濃度比は、単回投与時の 5 mg/kg 群で 0.194、1000 mg/kg 群で 0.222、反復投与時の 5 mg/kg 群で 0.258、1000 mg/kg 群で 0.267 であり、CAB はラットの胎盤を通過することが示唆された。

4.3 代謝 (CAB)

4.3.1 代謝物の構造式

4.3.2、4.3.3 及び 6.2.1.4 での検討結果より、CAB の主な代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

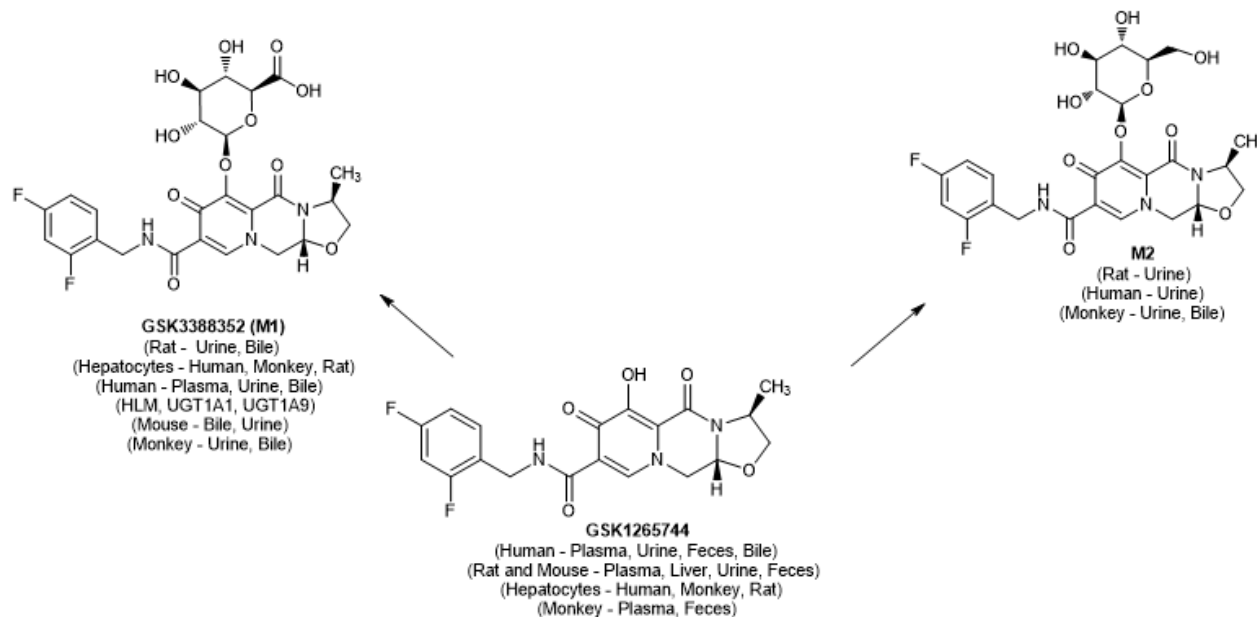


図 1 CAB の推定代謝経路 (CTD V2.4 図 3.1 引用)

GSK1265744 : CAB

微量代謝物として、酸化的脱フッ素化及びシステイン抱合 (M3)、ペントース抱合 (M4)、酸化的脱フッ素化 (M5) 並びにグルタチオン抱合及び酸化 (M6) による代謝物が認められた。

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD V4.2.2.4 : RD2008/00073 試験、2012N145430 試験、2014N222268 試験、参考 CTD V4.2.2.4 : RH2007/00188 試験)

ラット、イヌ、サル及びヒトの凍結肝細胞に、CAB (最終濃度 10 µmol/L) を添加してインキュベート (37°C、24 時間) したとき、いずれの動物種でも代謝物は認められなかった。また、ラット、サル及び

ヒトの凍結肝細胞に、CABの¹⁴C標識体（最終濃度50 μmol/L）を添加しインキュベート（37℃、24時間）したとき、それぞれ9.6、6.0及び6.0%のCABが代謝され、いずれの動物種においても代謝物としてグルクロン酸抱合体であるM1のみが認められた。

ヒトUGT発現系(UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7又はUGT2B15)に、CABの¹⁴C標識体（最終濃度5 μmol/L）を添加してインキュベート（37℃、120分）したときの総放射能に対するM1由来の放射能が占める割合は、UGT1A1で18%、UGT1A9で12%であり、UGT1A1及びUGT1A9を介したCABの代謝に対する寄与率はUGT1A1が0.67、UGT1A9が0.33と推定された。なお、その他のUGT分子種においてM1は生成されなかった。

ヒト肝、腎及び小腸マイクロソームに、CABの¹⁴C標識体（最終濃度5 μmol/L）を添加してインキュベート（37℃、120分又は60分）したときのM1の生成速度は、肝、腎及び小腸マイクロソームで、それぞれ14、7.0及び3.3 pmol/min/mgであった。

以上の検討の結果から、CABからM1への代謝には主に肝臓におけるUGT1A1が関与し、一部UGT1A9により代謝されることが示唆された。

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD V4.2.2.4 : 2012N146427 試験、2012N146480 試験、2013N171159 試験)

胆管カニュレーションを施行又は未施行のマウス、ラット及びサルに、CAB-Naの¹⁴C標識体（マウス及びラット：30 mg/kg、サル：10 mg/kg）を単回経口投与したときの血漿、尿、糞及び胆汁中のCAB及び代謝物由来の放射能回収率は表11のとおりであり、いずれの動物種においても主な血漿中成分は未変化体であった。

尿及び胆汁中の主な代謝物はM1であり、ラットの尿を除き、未変化体は定量されなかった。

表11 マウス、ラット及びサルに、CAB-Naの¹⁴C標識体を単回経口投与したときの血漿、尿、糞及び胆汁中のCAB及び代謝物量

動物種	摂餌	性別	胆管カニュレーション	例数 (例)	測定対象	測定期間 ^{a)} (h)	回収率 ^{b)} (%)	検体中のCAB及び代謝物の割合 (%)					添付資料 CTD
								未変化体	M1	M2	M3	M5	
マウス	非絶食	雄	未施行	4	4/時点 血漿	24	— ^{c)}	99.4	—	—	—	—	CTD V4.2.2.4 : 2012N1464 80
					尿	96	0.76	—	33.5	—	—	4.44	
			糞	48	91.5	85.9	—	—	—	—			
			施行 胆汁	3	72	1.8	—	45.6	—	23.5	—		
ラット	非絶食	雄	未施行	3	3/時点 血漿	168	— ^{c)}	92.3	—	—	—	CTD V4.2.2.4 : 2012N1464 27	
					尿	120	0.29	8.41	43.0	5.01	—		1.63
			糞	48	90.8	83.4	—	—	—	—			
			施行 胆汁	3	96	1.60	—	87.5	—	—	—		
サル	絶食	雄	未施行	3	血漿	24	— ^{c)}	95.9	—	—	—	CTD V4.2.2.4 : 2013N1711 59	
					尿	48	10.5	—	80.4	5.2	5.3		—
			糞	48	73.1	80.0	—	—	—	—			
			施行 胆汁	1	48	14.5	—	68.3	8.3	14.0	—		

平均値、1例については個別値を記載、—：定量下限未満

a) 投与後の検体収集期間、b) 投与した総放射能に対する回収した放射能の割合、c) 未算出

4.4 排泄 (CAB)

4.4.1 胆汁、尿及び糞中排泄 (CTD V4.2.2.5 : 2012N145873 試験、2012N143605 試験、2013N174861 試験)

胆管カニュレーションを施行又は未施行のマウス、ラット及びサルに、CAB-Naの¹⁴C標識体（マウス及びラット：30 mg/kg、サル：10 mg/kg）を単回経口投与したとき、放射標識体の尿、糞及び胆汁中排泄率は表12のとおりであった。

表 12 マウス、ラット及びサルに、CAB の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの放射標識体の尿、糞及び胆汁中排泄率

動物種	絶食／ 非絶食	性別	胆管カニュー レーション	例数	測定期間 ^{a)} (h)	各検体からの回収率 (%)			総回収率 ^{b)} (%)
						尿	糞	胆汁	
マウス	非絶食	雄	未施行	4	168	0.81±0.33	94.0±2.56	—	94.8±2.77
			施行	3	72	0.42±0.20	93.5±1.94	1.79±0.11	96.4±2.20
ラット	非絶食	雄	未施行	3	168	0.31±0.08	94.5±1.50	—	94.9±1.42
			施行	3	96	0.33±0.07	89.1±5.09	1.60±0.34	91.1±4.67
サル	絶食	雄	未施行	3	168	11.1±3.70	78.7±3.35	—	90.1±4.80
			施行	1	48	14.7	54.6	14.5	84.1

平均値±標準偏差、1例については個別値を記載、—：該当なし

a) 投与後の検体収集期間、b) 投与した総放射能に対する回収した放射能の割合

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD V4.2.3.5.3 : 2015N236973 試験)

妊娠ラット (24 例) に CAB-Na 0.5、5 及び 1000 mg/kg を妊娠 6 日目から分娩後 20 日目まで反復経口投与 (QD) したときの母動物に対する分娩後 10 日目の CAB-Na 投与から 3、8 及び 22 時間後における F1 出生児 (雌雄各 3 例) の血漿中 CAB 濃度 (C_{max}) は、雄でそれぞれ 15.6、58.4 及び 72.5 µg/mL、雌でそれぞれ 15.7、52.6 及び 78.3 µg/mL であり、母動物の乳汁を介して、F1 出生児に CAB が移行したことが示唆された。

4.5 薬物動態学的相互作用 (CAB)

4.5.1 薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD V4.2.2.4 : 2012N151766 試験、2013N159049 試験)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) の基質⁶⁾ の代謝に対する CAB-Na (0.1~100 µmol/L) の阻害作用が検討され、CAB-Na は CYP3A4/5 に対する直接的阻害作用 (IC₅₀ : 84 µmol/L) 及び代謝依存的阻害作用 (IC₅₀ : 41 µmol/L) を有することが示唆された。その他の CYP 分子種に対する IC₅₀ は 100 µmol/L 超であった。

ヒト UGT 発現系及びヒト肝ミクロソームを用いて、各 UGT 分子種 (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17) の基質⁷⁾ の代謝に対する CAB-Na (0.1~100 µmol/L) の阻害作用が検討され、CAB-Na は UGT1A3 (IC₅₀ : 12 µmol/L) 及び UGT1A9 (IC₅₀ : 46 µmol/L) に対する阻害作用を有することが示唆された。その他の UGT 分子種に対する IC₅₀ は 100 µmol/L 超であった。

4.5.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD V4.2.2.4 : 2013N166279 試験)

ヒト初代培養肝細胞を用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4) に対する CAB-Na (0.03~30 µmol/L) の誘導作用が検討され、検討濃度範囲では、いずれの CYP 分子種についても mRNA 発現量の変化はほとんど認められなかった。

⁶⁾ CYP1A2: フェナセチン、CYP2A6: クマリン、CYP2B6: エファビレンツ、CYP2C8: Amodiaquine、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトルファン、CYP3A4/5: アトルバスタチン、ミダゾラム及びニフェジピン

⁷⁾ UGT1A1 及び UGT1A3: ビリルビン、UGT1A4: β-エストラジオール、UGT1A6: Trifluoperazine、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7 及び UGT2B15: 7-Hydroxy-4-trifluoromethyl coumarin、UGT2B17: Eugenol

4.5.3 薬物トランスポーターの基質性（CTD V4.2.2.3：2012N146040 試験、2012N155942 試験、2018N391028 試験）

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞を用いた検討において、CAB (3 µmol/L) の efflux 比は、それぞれ 3.0 及び 2.6 であり、P-gp 及び BCRP の阻害剤である GF120918A 存在下で efflux 比は、それぞれ 0.83 及び 1.1 に低下したことから、CAB は P-gp 及び BCRP の基質である可能性が示唆された。

ヒト凍結肝細胞を用いた検討において、肝細胞への取り込みトランスポーター (OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OCT1) に対する阻害剤⁸⁾ 非存在下での CAB (0.7 及び 9 µmol/L) の取込み量は、阻害剤存在下の 1.0~1.2 及び 0.6~1.1 倍であり、CAB は当該トランスポーターの基質ではないことが示唆された。

4.5.4 薬物トランスポーターの阻害作用（CTD V4.2.2.3：2012N146041 試験、2012N146057 試験、2012N150360 試験、2013N164529 試験、2013N174474 試験、2013N174589 試験 CTD V5.3.3.4;2015N258625）

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞、ヒト BSEP、MRP2 又は MRP4 を発現させた膜小胞、ヒト OAT1 又は OAT3 を発現させた S₂ 細胞、ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK MSR II 細胞、並びにヒト OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK 293 細胞を用いて、各薬物トランスポーターの基質⁹⁾ の輸送に対する CAB の阻害作用が検討され、その結果は、表 13 のとおりであった。

表 13 CAB の薬物トランスポーター阻害作用

トランスポーター	検討濃度 (µmol/L)	IC ₅₀ (µmol/L)	トランスポーター	検討濃度 (µmol/L)	IC ₅₀ (µmol/L)
P-gp	0.03~30	>30	OAT1	0.03~30	0.812
BCRP	0.03~30	>30	OAT3	0.03~30	0.411
BSEP	0.03~30	>30	OCT1	0.01~30	>30
MRP2	0.03~30	>30	OCT2	0.01~30	>30
MRP4	0.03~30	>30	MATE1	0.1~30	18.2
OATP1B1	0.1~30	>30	MATE2-K	0.1~30	14.2
OATP1B3	0.1~30	>30			

4.6 吸収（リルピピリン：RPV）

4.6.1 単回投与試験（CTD J4.2.2.2.2、J4.2.2.2.5、J4.2.2.2.7）

ウサギ及びミニブタに、非絶食で RPV を筋肉内又は静脈内に単回投与したときの RPV の PK パラメータは、表 14 のとおりであった。

⁸⁾ OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OCT1 に対する阻害剤として、Rifamycin SV とイミプラミンのカクテルが用いられた。

⁹⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は以下のとおり。

P-gp：ジゴキシンの ³H 標識体、BCRP：シメチジンの ¹⁴C 標識体、BSEP：Taurocholic acid の ³H 標識体、MRP2、MRP4、OATP1B1、及び OATP1B3：Estradiol 17 β-D-glucuronide の ³H 標識体、OAT1：パラアミノ馬尿酸の ³H 標識体、OAT3：Estrone sulfate の ³H 標識体、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K：メトホルミンの ¹⁴C 標識体

表 14 RPV 単回投与時の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	Vd _{ss} (L/kg)	CL _p (L/h/kg)	絶対的 BA ^{a)} (%)	添付資料 CTD
ウサギ	静脈内	1.25	雌 3	8.5±2.4 ^{b)}	—	44±14	12±4	0.32±0.04	0.03±0.008	—	J4.2.2.2.7
	筋肉内	150	雌 3	6.5±0.91	7 [7, 221]	3562±286 ^{c)}	—	—	—	67	J4.2.2.2.2
ミニブタ	静脈内	2	雄 4	1.7±0.14 ^{b) d)}	—	2.8±0.8	8±0.8 ^{d)}	4.9 ^{e)}	0.75±0.18	—	J4.2.2.2.5
	筋肉内	69	雄 3	0.23±0.16	0.5 [0.5, 7]	25±0.7 ^{c)}	—	—	—	35 ^{f)}	

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 以下の式により算出。

絶対的 BA (%) = [(経口投与時の AUC_{inf}/経口投与時の投与量) / (静脈内投与時の AUC_{inf}/静脈内投与時の投与量)] × 100

b) 投与直後の血漿中濃度、c) AUC_{last}、d) 3 例、e) 平均値、f) 静脈内投与後 1 週間のウォッシュアウトを経てから筋肉内投与が行われた 1 例の個体値から算出された。

4.6.2 反復投与試験 (CTD J4.2.3.2.24、J4.2.3.2.25、J4.2.3.2.26)

イヌ及びミニブタに、RPV を非絶食で反復筋肉内投与したときの PK パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15 RPV 反復筋肉内投与時の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/匹)	投与間隔	例数	測定時点	C _{max} (μg/mL)		t _{max} (h)		AUC (μg·h/mL)		添付資料 CTD
					雄	雌	雄	雌	雄	雌	
イヌ	150	Q2W	雌雄各 3	1 日目～14 日目	0.116±0.0173	0.245±0.0773	264 [264, 264]	24.0 [24.0, 24.0]	28.8±3.47 ^{a)}	45.7±5.98 ^{a)}	J4.2.3.2.24
				15 日目～26 日目	0.177±0.00896	0.394±0.215	24.0 [24.0, 72.0]	24.0 [24.0, 24.0]	34.5±3.52 ^{b)}	48.5±16.2 ^{b)}	
	1200	Q2W	雌雄各 5	1 日目～14 日目	1.22±0.760	1.22±0.253	24.0 [24.0, 24.0]	24.0 [2.00, 24.0]	218±110 ^{a)}	204±31.2 ^{a)}	
				15 日目～25 日目	1.44±0.540	1.23±0.247	24.0 [0.500, 24.0]	24.0 [2.00, 24.0]	217±60.4 ^{b)}	206±29.0 ^{b)}	
ミニブタ	600	Q2W	雌雄各 3	1 日目～14 日目	0.580±0.287	1.00±0.909	4.00 [2.00, 7.00]	7.00 [2.00, 7.00]	18.4±8.46 ^{c)}	33.2±0.839 ^{c)}	J4.2.3.2.25
				29 日目～43 日目	0.715±0.373	1.23±0.712	4.00 [4.00, 7.00]	4.00 [2.00, 7.00]	51.4±11.9 ^{c)}	52.8±0.0959 ^{c)}	
		Q4W	雌雄各 3	1 日目～29 日目	0.189±0.119	0.637±0.500	7.00 [7.00, 7.00]	4.00 [2.00, 7.00]	20.7±2.14 ^{c)}	35.0±10.8 ^{c)}	J4.2.3.2.26
				225 日目～253 日目	0.349±0.129	0.402±0.373	7.00 [4.00, 7.00]	4.00 [2.00, 72.0]	50.1±7.57 ^{c)}	44.3±21.9 ^{c)}	

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) AUC_{0-336 h}、b) AUC_{0-264 h}、c) AUC_{last}

4.7 分布 (RPV)

4.7.1 組織内分布 (CTD J4.2.2.2.1、J4.2.2.3.1)

アルビノラット [雄 3 例/時点 (最終測定時点のみ 6 例)] に、RPV 60 mg/kg を非絶食下で単回筋肉内投与したときの RPV の組織分布は表 16 のとおりであり、投与部位と同側である左膝窩リンパ節及び左内側腸骨リンパ節では他の組織と比較して RPV の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-1008h}) は高値を示した。

RPV を筋肉内投与したときの組織分布は、肝臓を除き、有色ラット (雄 1 例/時点) に、RPV の ¹⁴C 標識体 40 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布¹⁰⁾ [エジュラント錠 25 mg 審査報告書 (平成 24 年 3 月 30 日付け)] と概ね類似していると事前評価依頼者は説明している。

¹⁰⁾ 有色ラット (雄 1 例/時点) に非絶食下で RPV の ¹⁴C 標識体 40mg/kg を単回経口投与したときの組織分布が検討された。

検討された組織の AUC_{0-4 h} は、ブドウ膜>肝臓>副腎>褐色脂肪>腎臓>髄膜>脾臓>白色脂肪>眼球>皮膚 (有色部位)>肺>心臓>皮膚 (非有色部位)>甲状腺>骨髄>前立腺>血液>骨格筋>脳=精巣>骨=脾臓の順であった。

表 16 RPV 反復筋肉内投与時の PK

組織	C _{max} (µg/mL 又は g)	t _{max} (h)	AUC _{0-1008 h} (µg·h/mL 又は g)
血漿	0.129	2	23.7
血液	0.0612	2	15.1
副腎	0.161	168	73.5
脳	0.0233	168	2.67 ^{a)}
眼	BLQ	—	—
心臓	0.046	24	12.5 ^{b)}
腎臓	0.163	168	84.8
肝臓	0.0692	24	24.0 ^{b)}
肺	0.0747	24	33.9
左内側腸骨リンパ節 ^{c)}	409	168	51,200
右内側腸骨リンパ節	0.0881	24	58.2
左膝窩リンパ節 ^{c)}	1100	504	277,000
右膝窩リンパ節	1.16	24	153
膵臓	0.0575	168	28.1
脾臓	0.0479	168	22.1
胸腺	0.0940	24	19.7
甲状腺	0.0498	168	—

BLQ: 定量下限未満、—: 未算出

- a) 半数以上の検体で投与 504 時間後以降は定量下限未満であったため AUC_{0-168 h} で算出
 b) 半数以上の検体で投与 1008 時間後以降は定量下限未満であったため AUC_{0-504 h} で算出
 c) 投与部位と同側

ウサギ (雌 3 例) に、RPV 150 mg/kg を非絶食下で単回筋肉内投与したときの投与 1 カ月後における、投与部位 (大腿二頭筋) 及びリンパ節 (副腋窩リンパ節、内側腸骨リンパ節及び副膝窩リンパ節) の RPV 濃度は表 17 のとおりであった。

表 17 RPV 単回筋肉内投与したときの投与 1 カ月後における投与部位 (大腿二頭筋) 及びリンパ節 (副腋窩リンパ節、内側腸骨リンパ節及び副膝窩リンパ節) の RPV 濃度

組織	RPV 濃度 (µg/mL 又は g)	
	投与部位と同側	投与部位と反対側
大腿二頭筋	5390 [5000, 5830]	3.7 [2.1, 6.4]
副腋窩リンパ節	0.37, 0.53 ^{a)}	0.57, 0.66 ^{a)}
内側腸骨リンパ節	0.86 [0.49, 1.15]	0.59 [0.52, 0.65]
副膝窩リンパ節	13 [1.0, 37]	1.2 [0.34, 2.87]

平均値 [範囲]

- a) 2 例は個別値を記載

4.R 機構における事前評価の概略

機構は、非臨床薬物動態試験成績から、CAB 及び RPV の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。薬物相互作用について、臨床成績も踏まえ、6.R.2 で引き続き議論したいと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における事前評価の概略

CAB の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (皮膚感作性試験、免疫毒性試験、不純物の安全性評価) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、経口経路による毒性試験は CAB-Na 並びに溶媒として 0.5% HPMC 及び 0.1% Tween 80 含有水が用いられた。経口投与時の臨床曝露量¹¹⁾ は筋肉内投与の臨床曝露量¹²⁾ を上回ることで、生体内へ吸収された後の CAB の代謝及び排泄は投与経路の影響を受けないと考えられること及びラット反復投与毒性試験において投与経路による全身毒性プロファイル

¹¹⁾ 日本人 HIV 感染症患者に CAB 30 mg を 1 日 1 回、経口投与時の CAB の血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}: 185.7 µg·h/mL)

¹²⁾ 日本人 HIV 感染症患者に CAB 600 mg を 4 週間隔で筋肉内投与時の CAB の血漿中曝露量 (AUC_{0-τ}: 3,067 µg·h/mL)

の違いは認められていないことから（5.2 参照）、CAB の筋肉内投与時の慢性毒性、がん原性、生殖発生毒性及び免疫毒性は、CAB の経口投与による毒性試験に基づき評価可能と判断されている。

RPV の毒性試験について、エジュラント錠 25 mg の製造販売承認申請時に RPV 塩酸塩又は RPV 遊離塩基を用いた経口経路による毒性試験（反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、がん原性試験等）が提出されている（平成 24 年 3 月 30 日付け「エジュラント錠 25 mg」審査報告書）。エジュラント錠 25 mg の有効成分である RPV 塩酸塩と RPV 筋注製剤の有効成分である RPV の毒性プロファイルに違いはないと考えること（平成 24 年 3 月 30 日付け「エジュラント錠 25 mg」審査報告書）、経口投与と筋肉内投与では、RPV のタンパク結合、代謝及び排泄に相違がないこと及びイヌを用いた反復筋肉内投与毒性試験と反復経口投与毒性試験では全身毒性プロファイルが同様であったこと（5.2 参照）から、RPV の筋肉内投与時の全身毒性、生殖発生毒性及びがん原性については、エジュラント錠 25 mg の製造販売承認申請時に提出された毒性試験において評価可能と判断されている。なお、RPV を申請用法・用量で筋肉内投与したときの臨床曝露量は、エジュラント錠 25 mg を承認用法・用量で経口投与したときの臨床曝露量を超えないことが確認されている。今回の申請では、新たに筋肉内経路による単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験、並びにその他の試験（不純物の毒性評価）が実施された。

5.1 単回投与毒性試験（CAB）

単回投与毒性試験は実施されていない。ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（5.2 参照）及びサルを用いた安全性薬理試験（3.3 参照）において急性毒性が評価された。いずれの試験でも急性症状は認められず、経口投与での概略の致死量はいずれの動物種でも 1,000 mg/kg 超と判断された。また、ラットを用いた CAB 遊離酸の単回投与毒性試験（皮下又は筋肉内）が実施され、投与部位の所見以外は認められず、概略の致死量は皮下投与で 100 mg/kg 超及び筋肉内投与で 75 mg/kg 超と判断されている（表 18）。

表 18 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	皮下	0 ^{b)} 、5、30、100	≥5：投与部位浮腫（雌雄）、紅斑（雌） ≥30：投与部位紅斑・皮下組織肉芽腫（雄）	>100	V4.2.3.1: R42516
	筋肉内	0 ^{b)} 、2.5、10、75	75：投与部位の浮腫・色素沈着マクロファージ（雌雄）、 投与部位慢性炎症（雄）、投与部位紅斑・肉芽腫（雌）	>75	

a) 被験物質として CAB 遊離酸を使用。

b) 溶媒：2%Tween20、2%ポリエチレングリコール 3350 及び 4.5%マンニトール含有注射用水

5.2 反復投与毒性試験（CAB）

ラットを用いた反復投与毒性試験（経口、皮下又は筋肉内）が実施された（表 19）。ラット反復経口投与毒性試験では表 19 に示す異常値又は所見が認められたが、関連する変化が認められないこと等により、いずれも毒性学的意義は低いと判断されている。ラットを用いた 13 週間反復皮下又は筋肉内投与毒性試験において、投与部位の所見が認められたが、認められた異常値又は所見については関連する変化を伴わないこと等から毒性学的意義は低いと判断されている。また、経口投与毒性試験とは異なる新たな標的臓器毒性は認められなかった。

ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量（1,000 mg/kg）投与時の曝露量（AUC_{0-24h}）は、3,203 µg・h/mL（雄）及び 4,781 µg・h/mL（雌）であり、経口投与時の臨床曝露量（AUC_{0-24h}）

185.7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)¹³⁾ の約 17.2 倍 (雄) 及び約 25.7 倍 (雌) であった。ラットを用いた 13 週間反復皮下又は筋肉内投与毒性試験における筋肉内経路での無毒性量 (75 mg/kg/月) 投与時の曝露量 ($\text{AUC}_{1440-2160\text{h}}$) は、78,051 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ (雄) 及び 107,080 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ (雌) であり、筋肉内投与時の臨床曝露量 ($\text{AUC}_{0-\tau}$: 3,067 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)¹⁴⁾ の約 25.4 倍 (雄) 及び約 34.9 倍 (雌) であった。

表 19 ラット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)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	強制経口	4 週間 (1 日 1 回) + 回復 2 週間	0、1、75、1,000	≥ 1 : 血中ビリルビン低値 (雌雄)、体重・体重増加量低値 (雄)、尿中グルコース高値 (雌) ≥ 75 : 血中 AST・GLDH・ALT 高値 (雄) 1,000: 血中網状赤血球数低値 (雄)、血中 AST・GLDH・ALT 高値 (雌)	1,000	V4.2.3.2: R42288
				回復期間 1,000: 体重低値、血中総タンパク・グロブリン低値 (雄)、尿中グルコース高値 (雌)		
雌雄ラット (SD)	強制経口	26 週間 (1 日 1 回) + 回復 6 週間	0、0.5、5、1,000	≥ 5 : 前胃空胞変性・再生性過形成・粘膜下炎症性細胞浸潤・扁平上皮粘膜アポトーシス ^{c)} (雄) 1,000: 鼻腔鼻甲介融合・上皮細胞変性・再生・炎症 ^{d)} (雌雄)、血中 AST 高値、前胃空胞変性・再生性過形成・粘膜下炎症性細胞浸潤・扁平上皮粘膜アポトーシス (雌)	1,000	V4.2.3.2: R42404
				回復期間 回復性あり		
雌雄ラット (SD)	皮下	13 週間 (1 回/月) + 回復 75 日間	0 ^{a)} 、5 ^{b)} 、30 ^{b)} 、100 ^{b)}	回復期間終了後 ≥ 5 : 投与部位紅斑・浮腫・蒼白 (雌)、投与部位結節 (雄)、投与部位肉芽腫 (雌雄) ≥ 30 : 血中総ビリルビン低値、投与部位混合細胞浸潤 (雌雄)、血中トリグリセリド高値、投与部位紅斑・浮腫・蒼白・結節 (雄) 100: 投与部位腫瘤 (雌雄)	100	V4.2.3.2: R42698
	皮下	13 週間 (1 回/週) + 回復 14 日間	0 ^{a)} 、100 ^{b)}	回復期間終了後 100: 摂餌量低値 (雌)、血中好中球数高値 ^{e)} 、血中リン高値、血中総ビリルビン・アルブミン・総タンパク低値 (雌雄)、血中尿素・クレアチニン高値 (雌)、投与部位腫脹・発赤・紅斑・浮腫・結節・腫瘤、投与部位肉芽腫 (雌雄)、投与部位混合細胞浸潤 (雌)	100	
	筋肉内	13 週間 (1 回/月) + 回復 51 日間 ^{a)}	0 ^{a)} 、2.5 ^{b)} 、10 ^{b)} 、75 ^{b)}	回復期間終了後 ≥ 10 : 体重及び体重増加量低値 (雌)、投与部位混合細胞浸潤 (雌雄) 75: 投与部位の紅斑・浮腫・蒼白・結節・腫瘤、投与部位肉芽腫、血中総ビリルビン低値 (雌雄)、投与部位隆起 (雄)	75	

a) 溶媒: 2% Tween20、2% ポリエチレングリコール 3350 及び 4.5% マンニトール含有注射用水

b) CAB 遊離酸

c) 病変は境界線に局限していたことから毒性学的意義は低いと判断。

d) CAB 投与物質の逆流による二次的な影響と判断。

e) 投与部位の炎症性所見に関連すると判断。

サルを用いた反復経口投与毒性試験が実施された (表 20)。主な所見として 14 日間反復投与毒性試験の 1,000 mg/kg/日投与群の雄で胃、小腸及び大腸の病理組織学的変化が認められ、体重低値及び嘔吐、軟便・水様便、脱水等の一般状態の変化が認められた。1,000 mg/kg/日群の雄動物は全例が一般状態悪化により試験 14 日の投与 4 時間後に切迫屠殺された。25 mg/kg/日以下の投与群及び 1,000 mg/kg/日投与群の雌動物で認められた所見については関連する変化が認められなかったことから毒性学的義は低いと判断されている。

¹³⁾ 日本人 HIV 感染症患者に CAB 30 mg を 1 日 1 回、経口投与時の CAB の血漿中曝露量 ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$: 185.7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)

¹⁴⁾ 日本人 HIV 感染症患者に CAB 600 mg を 4 週間隔で筋肉内投与時の CAB の血漿中曝露量 ($\text{AUC}_{0-\tau}$: 3,067 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)

4 及び 39 週間反復投与毒性試験では消化管の病理組織学的変化が認められなかったことから、経口投与時の局所的な影響であると判断されている。サルを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量 (500 mg/kg) 投与時の曝露量 (AUC_{0-24h}) は 542 µg·h/mL (雄) 及び 552 µg·h/mL (雌) であり、経口投与時の臨床曝露量 (AUC_{0-24h}: 185.7 µg·h/mL) と比較して約 2.9 倍 (雄) 及び約 3.0 倍 (雌) であった。

表 20 カニクイザル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/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	強制経口	14 日間	0、8、25、1,000	【死亡例】 1000: 切迫屠殺 (雄 3/3 例)、嘔吐、白色便 (雌雄)、体重低値、軟便、水様便、食欲不振、流涎、活動性低下、脱水、胃・腸膨張、胃・盲腸・十二指腸粘膜変色、胃腺拡張、胃粘液枯渇、胃びらん・浮腫・上皮過形成、大腸腺拡張・変性・杯細胞肥大・粘膜固有層肥厚、小腸絨毛萎縮、肝臓微小空胞変性 ^{a)} 、腎臓遠位尿細管拡張、下顎腺・耳下腺萎縮、血中尿素高値、血中白血球数・網状赤血球数・血小板数低値、骨髓細胞密度減少 【生存例】 ≥8: 流涎 ^{a)} 、副腎皮質過形成 ^{b)} (雌) ≥25: 副腎皮質過形成 ^{b)} 、胸腺リンパ組織萎縮 ^{b)} (雄) 1,000: 胃粘膜固有層の浮腫・フィブリン沈着、胃腺消失 (雌)	25 (雄) 1,000 (雌)	V4.2.3.2: G07171
雌雄カニクイザル	強制経口	4 週間 (1日1回) + 回復 2 週間	0、5、50、500	500: 流涎 ^{a)} 、白色便 ^{a)} 回復期間なし	500	V4.2.3.2: G08079
雌雄カニクイザル	強制経口	39 週間 (1日1回) + 回復 6 週間	0、5、50、500	なし 回復期間なし	500	V4.2.3.2: P42405

a) 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。

b) ストレス関連所見であり毒性学的意義は低いと判断。

5.3 遺伝毒性試験 (CAB)

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髓小核試験が実施され (表 21)、CAB の遺伝毒性は陰性と判断されている。

表 21 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置時間)	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: TA98、TA100、TA1535、TA1537	S9-/+	0 ^{a)} 、1.5、5、15、50、150、238 µg/plate	陰性	V4.2.3.3.1: V27560
		大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0 ^{a)} 、1.5、5、15、50、150、238 µg/plate		
	ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験	L5178Y マウスリンフォーマ細胞	S9- (24 時間) S9- (3 時間) S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、8、12、14、18、20、23.8 µg/mL 0 ^{a)} 、4、8、12、16、20、23.8 µg/mL 0 ^{a)} 、4、8、12、16、20、23.8 µg/mL	陰性 陰性 陰性	V4.2.3.3.1: V27561
<i>in vivo</i>	ラット小核試験	雄ラット (SD) 骨髓	0、1,000、2,000 mg/kg/日 (経口、1日1回、2日間)	陰性	V4.2.3.3.2: R27562	

a) 溶媒: DMSO

5.4 がん原性試験 (CAB)

マウスを用いたがん原性試験が実施された (表 22)。CAB 投与に関連する腫瘍の発生は認められなかった。また、非腫瘍性病変として、CAB 投与群では雄の進行性心筋症の発現頻度増加が認められたが、使用動物の試験実施施設における背景値の範囲内であることから、CAB 投与との関連性はないと判断されている。CAB の非発がん量は 75 mg/kg/日 (雄) 及び 35 mg/kg/日 (雌) と判断され、当該用量の AUC_{0-24h} (投与 26 週、雄: 1,140 µg·h/mL、雌: 1,060 µg·h/mL) は、経口投与時の臨床曝露量 (AUC_{0-24h}: 185.7 µg·h/mL)¹⁵⁾ と比較して雄で約 6.1 倍、雌で約 5.7 倍であった。

表 22 マウス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 匹	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD
					0	2.5	雄: 10 雌: 5	雄: 75 雌: 35		
					雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60		
雌雄 マウス (CD-1)	経口 (原薬、 混餌)	2 年間	腫瘍性病変				75 (雄) 35 (雌)	V4.2.3.4.1:M 30877G		
			悪性リンパ腫	雄	4	7			2	4
				雌	10	11			7	12
			組織球肉腫	雄	0	1			2	0
				雌	2	1			2	4
			非腫瘍性病変							
			進行性心筋症	雄	18	23			29	30
				雌	5	10			8	4
			他所見							
			生存率 (%)	雄	58	45			48	50
雌	38	58		52	33					
≥5: 体重増加量低値 (雌)				-						

ラットを用いたがん原性試験が実施された (表 23)。CAB 投与に関連する腫瘍の発生は認められなかった。CAB の非発がん量は 75 mg/kg/日と判断され、当該用量の AUC_{0-24h} は投与 26 週、雄: 2,840 µg·h/mL、雌: 4,810 µg·h/mL であり、経口投与時の臨床曝露量 (AUC_{0-24h}: 185.7 µg·h/mL) と比較して雄で約 15.3 倍、雌で 25.9 倍であった。

¹⁵⁾ 日本人 HIV 感染症患者に CAB 30 mg を 1 日 1 回、経口投与時の CAB の血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}: 185.7 µg·h/mL)

表 23 ラット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 匹	用量 (mg/kg)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD				
					0	0.25	2.5	75						
					雌雄 各 70	雌雄 各 70	雌雄 各 70	雌雄 各 70						
雌雄 ラット (SD)	経口 (原薬、 混餌)	2 年間	腫瘍性病変				75	—	V4.2.3.4.1 :R30876G					
			悪性リンパ腫	雄	0	1				1	2			
				雌	0	1				0	0			
			顆粒球系白血病	雄	1	3				4	5			
				雌	0	1				0	0			
			甲状腺/C細胞腺腫	雄	8	7				6	12			
				雌	5	6				7	9			
			睪臓/ランゲルハンス 島腺腫	雄	4	9				7	8			
				雌	3	4				3	7			
			皮下組織/線維肉腫	雄	5	6				4	12			
				雌	4	5				2	4			
			その他所見							—	—	—		
			生存率 (%)	雄	36	27							36	21
				雌	29	26							29	27
			≥0.25 : 皮膚乾燥 (雌) ≥2.5 : 皮膚乾燥 (雄) 75 : 体重増加量・摂餌量低値 (雄)							—	—	—		

5.5 生殖発生毒性試験 (CAB)

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験及び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た (表 24)。

受胎能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。ラット胚・胎児発生において胎児体重の低値が認められ、胚・胎児発生に対する無毒性量 (5 mg/kg/日) における CAB の AUC_{0-24} は $2,083 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^{16)}$ であり、経口投与時の臨床曝露量 ($AUC_{0-24\text{h}}$: $185.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較して約 11.2 倍であった。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験の 1,000 mg/kg/日投与群において、分娩遅延、死産数の高値及び出生児生存率の低値が認められ、妊娠中の CAB の曝露に起因すると判断されている。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における F1 出生児に対する無毒性量 (5 mg/kg/日) での CAB の $AUC_{0-24\text{h}}$ は $2,083 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^{16)}$ であり、経口投与時の臨床曝露量 ($AUC_{0-24\text{h}}$: $185.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較して約 11.2 倍であった。

¹⁶⁾ ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD V4.2.3.2; R42404) の血中曝露濃量から予測

表 24 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)	添付資料 CTD
受胎能、着床までの初期胚発生及び胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	強制経口	雌：交配 15 日前～妊娠 17 日 (1回/日)	0、0.5、5、1,000	母動物 なし 胚・胎児 1,000：体重低値	親動物：1,000 胚・胎児発生：5	V4.2.3.5.1: G08284
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	強制経口	雄：交配 15 日前～剖検前日 (64～66 日間) (1回/日)	0、0.5、5、1,000	親動物 1,000：流産 ^{a)} 、体重増加量低値 ^{a)} 、摂餌量低値 ^{a)} 胚・胎児 なし	親動物：1,000 胚・胎児発生：1,000	V4.2.3.5.1: 20052742
胚・胎児発生試験	雌ウサギ (DB)	強制経口	妊娠7～19日 (1回/日) 帝王切開：妊娠29日	0、30、500、2,000	母動物 2,000：体重増加量低値 ^{a)} 、摂餌量低値 ^{a)} 、白色便 ^{b)} 胚・胎児 なし	母動物：2,000 胚・胎児発生：2,000	V4.2.3.5.2: G08307
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 (SD)	強制経口	母動物： 妊娠6日～分娩後20日 (1回/日)	0、0.5、5、1,000	母動物 1,000：分娩遅延 ^{c)} F1出生児 1,000：死産率高値、生後1日死亡率・生後4日までの死亡率高値、生後4日までの生存率低値 F2出生児 なし	母動物：1,000 F1出生児 (一般毒性)：5 F1出生児 (生殖能)：1,000 F2出生児：1,000	V4.2.3.5.3: 20063353
	雌ラット (SD)	強制経口	母動物： 妊娠6日～分娩まで (1回/日) 又は分娩～分娩後7日 (1回/日) ^{d)}	0、1,000	母動物 1,000：分娩遅延、分娩日までの体重増加量低値 F1出生児 妊娠中及び分娩後投与群 妊娠中投与群 1,000：死産、生後4日までの死亡率高値、出生児数低値 分娩後投与群 なし	- ^{e)}	参考 V4.2.3.5.3: 20091536

a) 一過性かつ軽度であることから毒性学的意義は低いと判断。

b) 投与したCABの便への排出に伴う変化。毒性と判断せず。

c) 試験実施施設の背景値の範囲内であることから、毒性学的意義は低いと判断。

d) 妊娠中CAB投与の母動物からの出生児を用いて、出生後CAB投与母動物哺育群と非投与母動物哺育群を設定。妊娠中CAB非投与の母動物からの出生児を用いて、出生後CAB投与母動物哺育群と非投与母動物哺育群を設定。

e) 無毒性量は未評価

5.6 局所刺激性試験 (CAB)

5.6.1 筋肉内投与時の局所刺激性試験

ラットを用いた 13 週間皮下又は筋肉内反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、筋肉内投与時の局所刺激性が評価され、10 mg/kg 以上の投与群で投与部位の炎症性細胞浸潤、75 mg/kg 投与群で投与部位の紅斑及び浮腫並びに肉芽腫が認められた。

5.6.2 皮膚及び角膜に対する局所刺激性試験

ヒト皮膚モデル及びヒト角膜モデルを用いた局所刺激性試験が実施され、刺激性は認められなかった (表 25)。

表 25 カボテグラビルの局所刺激性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚刺激性試験	ヒト皮膚モデル SkinEthic™	CAB16 mgに42分間曝露後、細胞生存率を評価	なし	V4.2.3.6: 41501616
眼刺激性試験	ヒト角膜モデル SkinEthic™	CAB30 mgに10分間及び60分間曝露後、細胞生存率を評価	なし	V4.2.3.6: 41501617

5.7 その他の毒性評価 (CAB)

5.7.1 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 26)。

表 26 カボテグラビルの皮膚感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
LLNA	雌マウス (CBA/Ca)	両耳介背部に25% CAB溶液及び溶媒対照 (プロピレングリコール) を1日1回、3日間塗布	なし 皮膚感作性は認められない	V4.2.3.6: 41501619

5.7.2 免疫毒性試験

ラットを用いた T 細胞依存性抗体産生に関する試験が実施され (表 27)、抗体産生に対する影響はないと判断されている。

表 27 免疫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	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
T 細胞依存性抗体産生	ラット (SD)	CAB0 (溶媒)、0.5、5 及び 1,000 mg/kg/日 を 28 日間経口投与。12 日目にキーホールリンパットヘモシアニン (KLH) を投与し、抗 KLH IgM 抗体価及び抗 KLH IgG 抗体価を測定。	1,000 : 抗 KLH IgG 抗体価低値 ^{a)} (雄)	1,000	V4.2.3.7.2: R70426G
		CAB0 (溶媒)、5 及び 1,000 mg/kg/日 を 39 日間経口投与。12、26、68 及び 82 日目に KLH を投与し、抗 KLH IgM 抗体価及び抗 KLH IgG 抗体価を測定。	なし	1,000	参考 V4.2.3.7.2: R71343N

a) 試験実施施設の背景値範囲内であることから毒性学的意義は低いと判断。

5.7.3 不純物の遺伝毒性試験

CABの不純物 (不純物gsk004*、不純物gsk008*、不純物gsk009*、不純物gsk010*、不純物gsk011*、不純物gsk012*、不純物gsk013*、不純物gsk014* 及び 不純物gsk015*) の細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) が実施され、不純物gsk004* を除き遺伝毒性は示されなかった。

遺伝毒性不純物である不純物gsk004* 及びメチルメタンスルホン酸については、ICH M7 ガイドラインに従って、1年超10年までの期間の許容摂取量 (10 µg/dose) 未満で管理される。

5.7.4 CAB 及び RPV 併用投与試験

サルを用いた CAB 及び RPV 併用投与試験において、RPV の筋肉内投与部位のみに異常所見が認められた (表 28)。

表 28 併用投与試験成績の概略

試験系	投与経路	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄性カニク イザル	筋肉内	CAB 10 mg/kg 単回投与、RPV 60 mg/kg 単回投与又は CAB 10mg/kg 及び RPV60 mg/kg 併用単回投与し、投 与 61 日後まで体重及び局所刺激性を評価した	RPV：投与部位浮腫	参考 V4.2.3.1: 8234628

5.8 単回投与毒性試験 (RPV)

RPV について、ラット及びイヌを用いた単回皮下又は筋肉内投与試験、ミニブタを用いた単回筋肉内投与試験が実施され、死亡例及び急性症状は認められなかった (表 29)。筋肉内投与における概略の致死量はラット、イヌ及びミニブタでそれぞれ 20 mg/kg 超、400 mg/body 超及び 450 mg/body 超と判断された。

表 29 RPV の単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量	主な所見	概略の致死量	添付資料 CTD
雄 ラット (SD)	皮下	5、20 mg/kg	≥5：投与部位白色沈着物・肉芽腫性炎・空胞化マクロファージ (細胞内好酸性物質)・線維化 20：投与部位腫脹	— ^{d)}	参考 J4.2.3.7.7: TOX7896
	筋肉内	5、20 mg/kg	20：投与部位白色沈着物・筋線維変性・肉芽腫性炎・単核球浸潤	>20 mg/kg	
雌雄 イヌ (ビーグル)	皮下	0 ^{a)} 、200、 400 mg/body	≥200：肉芽腫性炎・リンパ組織球浸潤・壊死 (雌雄)、投与部位白色沈着物・腫脹・出血 (雌) 400：出血、腋窩リンパ節重量高値 (雌雄)、腸骨リンパ節重量高値 (雌)	— ^{d)}	J4.2.3.7.7: TOX7781
	筋肉内	0 ^{a)} 、200、 400 mg/body	≥200：投与部位白色沈着物・肉芽腫性炎・リンパ組織球浸潤・出血・壊死 (雌雄)、腸骨リンパ節重量高値 (雄) 400：腸骨リンパ節及び膝窩リンパ節重量高値 (雌)、投与部位線維化 (雄)	>400 mg/body	
雄 ミニブタ (Göttingen)	筋肉内	400 ^{b)} 、450 ^{c)} mg/body	≥400：投与部位マクロファージ集積	>450 mg/body	参考 J4.2.2.2.7: FK6407

- a) 溶媒：1mL あたり 25mg P338、8.36mg リン酸二水素ナトリウム及び 11.4mg リン酸水素二ナトリウムを溶解した水溶液
 b) 溶媒に P338 を含有。
 c) 溶媒にポリソルベート 80 を含有
 d) 概略の致死量は評価されていない。

5.9 反復投与毒性試験 (RPV)

RPV のイヌ及びミニブタを用いた反復筋肉内投与毒性試験が実施された (表 30)。イヌ反復筋肉内投与毒性試験において、エジュラント錠 25 mg の製造販売承認申請時に提出された反復経口投与毒性試験とは異なる新たな標的臓器毒性所見は認められず、RPV 投与群で認められた肝重量、プロゲステロン及び 17 α -ヒドロキシプロゲステロン高値は、いずれも関連する変化が認められないことから毒性とは判断されていない。イヌ及びミニブタへの反復筋肉内投与において、投与部位の炎症性所見と関連するリンパ節の腫脹、血中白血球数高値、及び CRP 高値傾向等が認められた。

表 30 RPV 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 (mg/body)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビーグル)	筋肉内	4週間 (2週に1回) +回復2週間	0 ^{a)} 、150、 1,200	<p>≥150：投与部位白色沈着物・好酸性沈着物・マクロファージ集簇・単核細胞浸潤、腸骨リンパ節淡色・マクロファージ集簇(雌雄)、投与部位腫脹・浮腫(雌)</p> <p>1,200：血中フィブリノーゲン高値(雌雄)、血中好酸球数高値、血中プロゲステロン・17α-ヒドロキシプロゲステロン高値、投与部位腫脹・浮腫、前立腺重量高値^{g)}、腰リンパ節・腎リンパ節淡色化・マクロファージ集簇(雄)、肝重量高値、膝窩リンパ節淡色化・マクロファージ集簇(雌)</p> <p>回復期間 投与部位白色沈着物・好酸性沈着物・マクロファージ集簇・単核細胞浸潤、腸骨リンパ節淡色化・胚中心細胞密度増加(雌雄)、血中プロゲステロン・17α-ヒドロキシプロゲステロン高値(雄)、腎リンパ節淡色化・マクロファージ集簇(雌)</p> <p>上記以外の所見：回復性あり</p>	1,200	J4.2.3.2: TOX10759
雌雄 ミニブタ (Göttingen)	筋肉内	6週間 (2週に1回)	0 ^{b)} 、0 ^{c)} 、 0 ^{d)} 、600	600：血中CRP高値 ^{e)} 、投与部位白色沈着物・好酸性沈着物・リンパ組織球浸潤・マクロファージ浸潤、腸骨リンパ節退色・マクロファージ浸潤・多核巨細胞(雌雄)、腸骨リンパ節腫脹(雄)、投与部位好中球浸潤、深鼠経リンパ節マクロファージ浸潤・多核巨細胞(雌)	-	J4.2.3.2: TOX9508
雌雄 ミニブタ (Göttingen)	筋肉内	9カ月間 (1カ月に1回)	0 ^{e)} 、600	600：投与部位沈着物・マクロファージ浸潤、血中CRP高値、腸骨リンパ節退色・腫脹・マクロファージ浸潤(雌雄)、投与部位好酸性沈着物、膝窩リンパ節マクロファージ浸潤(雄)、血中リンパ球・単球・好酸球・好塩基球数高値、血中フィブリノーゲン高値(雌)	-	J4.2.3.2: TOX9517

- a) 溶媒：臨床製剤の溶媒と同様な組成の溶媒
 b) 1.75%グルコース、0.2%リン酸二水素ナトリウム・一水和物、0.1%クエン酸・一水和物含有注射用水
 c) 溶媒：5%P338、1.75%グルコース、0.2%リン酸二水素ナトリウム・一水和物、0.1%クエン酸・一水和物含有注射用水
 d) 16%P338、1.75%グルコース、0.2%リン酸二水素ナトリウム・一水和物、0.1%クエン酸・一水和物含有注射用水
 e) 溶媒：臨床製剤の溶媒と同様な組成溶媒。
 f) 背景値範囲内であることから毒性学的な意義は低いと判断
 g) 対照群 b) ~d) の媒体投与群でも認められた。

5.10 局所刺激性試験 (RPV)

5.10.1 眼刺激性試験

RPV の眼刺激性を評価するための *in vitro* 受精鶏卵漿尿膜試験が実施され、眼刺激に関して安全性上の懸念は低いと判断されている (表 31)。

表 31 RPV の眼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
<i>in vitro</i> 受精鶏卵漿尿膜試験	受精鶏卵漿尿膜	RPV 200及び300 mg/mLを5分間又は60分間、受精鶏卵漿尿膜に適用し、出血性、溶解性及び凝固性を評価	5分間適用で非刺激物 200 mg/mL以上の60分間適用で極めて弱い刺激性物質	参考 J4.2.3.6: TOX8460

5.10.2 皮下又は筋肉内投与による局所刺激性試験

ウサギ及びミニブタを用いた皮下又は筋肉内投与による局所刺激性試験が実施され、いずれの動物種でも投与局所筋肉組織への傷害性が認められた (表 32)。また、RPV のミニブタを用いた反復投与毒性試験 (5.9 項) においても局所刺激性が評価され、投与部位に腫脹及びマクロファージ浸潤等の炎症性変化が認められた。

表 32 RPV の局所刺激性試験成績の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料CTD
雄ウサギ (NZW)	皮下	RPV (溶媒: P338、Vit E-TPGS) 100 mg/mLを単回投与	RPV (溶媒: P338) : 沈着物、炎症、壊死 RPV (溶媒: VitE-TPGS) : 腫脹、紅斑、沈着物、炎症、壊死	参考 J4.2.3.6: TOX7774
	筋肉内	溶媒 (P338、Vit E-TPGS) RPV 100 mg/mLを単回投与	RPV (溶媒: P338 又は VitE-TPGS) : 腫脹、紅斑、炎症、壊死、沈着物、筋線維鈣質化	
雌ウサギ (NZW)	筋肉内 ^{a)}	RPV 200、300 mg/mL (溶媒P338)を単回投与 RPV 200、300 mg/mL (溶媒 P338/Na-deoxycholate)を単回投与 RPV 300 mg/mL (溶媒P338/PE PEG350又はP338/DOSS)を単回投与	RPV 200, 300 mg/mL (溶媒 P338)、RPV 300 mg/mL (溶媒 P338/DOSS) : 浮腫、出血、好酸性沈着物、顆粒球及びマクロファージ浸潤 RPV 200, 300 mg/mL (溶媒P338/Na-deoxycholate)、RPV 300 mg/mL (溶媒P338/PE PEG350) : 浮腫、出血、好酸性沈着物、顆粒球及びマクロファージ浸潤、壊死	参考 J4.2.3.6: TOX9445
雄ミニブタ (Göttingen)	筋肉内 ^{b)}	RPV 100及び200 mg/mL (溶媒 P338)を単回投与 RPV 100、200、250、300 mg/mL (溶媒Tween/lipoid)を単回投与	RPV 100 mg/mL (溶媒 P388)、RPV 100、200、250、300 mg/mL (溶媒 Tween/ lipid) ^{c)} : 白色沈着物、リンパ球及び泡沫状マクロファージ浸潤 PRV 200 mg/mL (溶媒 P388) ^{c)} : 腫脹、皮下出血、白色沈着物、リンパ球及び泡沫状マクロファージ浸潤	参考 J4.2.2.7: FK7034
	筋肉内	RPV 200及び300 mg/mL (溶媒 P338)を単回投与 RPV 200及び300 mg/mL (溶媒 P338/Na-deoxycholate)を単回投与 RPV 300 mg/mL (溶媒 P338/PE PEG 350)を単回投与 RPV 300 mg/mL (溶媒 P338/DOSS)を単回投与	RPV 200 及び 300 mg/mL (溶媒 P338) ^{d)} : 紅斑 RPV 200 及び 300 mg/mL (溶媒 P338/Na-deoxycholate) ^{d)} : 紅斑、腫脹 RPV 300 mg/mL (溶媒 P338/PE PEG 350 又は P338/DOSS) ^{d)} : 紅斑、腫脹	参考 J4.2.3.6: TOX9403

a) 右後肢大腿筋に溶媒、左後肢大腿筋にRPVを各々投与。

b) 右後肢大腿筋にRPV、左後肢大腿筋に溶媒を各々投与。

c) RPV100 mg/mL (溶媒P388) 及び300 mg/mL (溶媒Tween/lipoid) 投与群は血中ハプトグロビン・CRP高値が認められた。

d) 全投与群で血中ハプトグロビン・CRP高値が認められた。

5.11 その他の毒性評価 (RPV)

5.11.1 不純物の毒性評価

原薬の不純物 (related substance A*, related substance B*, related substance C*) について、エジュラント錠 25 mg の製造販売承認時に遺伝毒性試験及び反復経口投与毒性試験成績に基づき安全性が確認されていること、ミニブタを用いた 9 カ月間反復筋肉内投与毒性試験 (5.9 項) において、これらの不純物を含有する RPV を用いた結果、忍容性は良好であったことから、RPV の筋肉内投与における安全性上の懸念は低いと判断されている。

また、RPV に含有される遺伝毒性不純物 related substance D* については、ICH M7 ガイドラインに従って、1 年超 10 年までの期間の許容摂取量 (10 µg/dose) 未満で管理される。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 CAB の筋肉内投与時の局所刺激性について

機構は、ラット 13 週間筋肉内及び皮下反復投与試験 (V4.2.3.2: R42698) において筋肉内投与部位の肉芽腫等の組織傷害性が認められていることから、筋肉内投与時の投与部位の安全性について、臨床試験成績を踏まえ判断する必要があると考える (7.R.2.1 参照)。

5.R.2 CAB の妊婦への投与について

事前評価依頼者は、ラット受胎能、初期胚発生及び胚胎児試験において胎児体重低値が認められていること及びラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験において、分娩遅延、死産数の増加及

びF1 出生児生存率の低下が認められていることを踏まえ、妊婦への CAB 投与時の安全性について以下のように説明した。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験で認められた分娩遅延は背景データの範囲内であったものの、追加試験においても 1,000 mg/kg 投与群で分娩遅延が認められたことから、分娩遅延は CAB 投与に関連する可能性がある。当該試験（20063353 試験）で分娩遅延、死産数の増加及び出生児の生存率の低下が認められなかった用量であり、かつラット受胎能、初期胚発生及び胚胎児試験における胚胎児に対する無毒性量であった 5 mg/kg 投与群の母動物の CAB の血中曝露量と、経口及び筋肉内投与時の臨床曝露量と比較した場合に、一定の安全域を有することから、CAB を妊婦に投与した場合に、これらの所見が認められる可能性は低く、妊婦に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に CAB を投与することは可能と考える。

機構は事前評価依頼者の説明を了承した。

5.R.3 CAB の光毒性について

事前評価依頼者は、CAB は紫外線 UVA 及び UVB 領域で光吸収性を示し、そのモル吸光係数が 1,000 L/mol・cm を超えるものの、臨床試験（207966 試験、201585 試験、201584 試験、200056 試験及び LAII16482 試験）及び 2021 年 9 月 17 日までの海外市販後調査において、光毒性に関連する有害事象は認められておらず、CAB の光毒性の懸念は低いと考える。

機構は、事前評価依頼者の説明を了承した。

5.R.4 CAB と RPV との併用投与による安全性について

事前評価依頼者は、CAB と RPV を併用投与した際の安全性について、以下の点から懸念は低いと説明した。

- ・ CAB の反復経口投与毒性試験で認められた消化管の毒性所見は、局所刺激性が原因と判断していること（5.2 参照）並びに RPV の毒性試験で認められた主な標的組織は肝臓、腎臓、副腎及び赤血球であることから（平成 24 年 3 月 30 日付け「エジュラント錠 25 mg」審査報告書）、併用投与による新たな毒性は予想されないこと
- ・ CAB 及び RPV 併用投与による臨床試験において、薬物動態の相互作用がないことが確認されていること（6.2.4.1 参照）

機構は毒性学的観点から事前評価依頼者の説明は受入れ可能と考えるが、ヒトへの併用投与による安全性については臨床試験成績を踏まえて検討する必要があると考える（7.R.2）。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

CAB錠剤の臨床開発では、微粉化したCAB-Naを原薬に含む製剤1～3¹⁷⁾が主に使用され、製剤3が市販予定製剤とされた。

- 製剤1：CABとして10 mgを含むフィルムコート錠 ()
- 製剤2：CABとして30 mgを含むフィルムコート錠 ()
- 製剤3：製剤2の処方を変更ししたCABとして30 mgを含むフィルムコート錠 ()

RPV錠剤は、いずれの臨床試験においても市販製剤であるエジュラント錠25 mgが用いられた。

CAB及びRPVの注射剤は、第IIb相試験(200056試験)、第III相試験(201584試験、201585試験)及び第III相試験(207966試験)において、いずれも市販予定製剤と同一の製剤が用いられた。

ヒト血漿中のCAB及びRPVの濃度は、LC-MS/MS法(定量下限 CAB：血漿10.0又は25.0 ng/mL、RPV：血漿1.00 ng/mL)を用いて測定された。

本項では、主要な生物薬剤学試験(CAB錠剤の相対的BA試験及び食事の影響に関する試験)の成績のみ記載する。

6.1.1 CAB錠剤の相対的バイオアベイラビリティ試験(CTD V5.3.1.1:201741試験<2015年3月～2015年6月>)

外国人健康被験者(PK評価例数：各コホート18例)を対象に、第IIb相試験(LAI116482試験、200056試験)で使用したCAB30 mg錠(製剤2)又は市販予定のCAB30 mg錠(製剤3)を含む4種のCAB30 mg製剤を空腹時に単回経口投与したときのPKを検討することを目的とした2コホート3群3期クロスオーバー試験¹⁸⁾が実施された。本試験成績のうち、製剤2投与時に対する製剤3投与時のCAB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1.03 [0.93, 1.15]及び1.03 [0.92, 1.15]であった。

6.1.2 CAB市販予定製剤の食事の影響に関する試験(CTD V5.3.3.1:205696試験<2016年6月～2016年8月>)

外国人健康被験者(PK評価例数：24例)を対象に、市販予定のCAB30 mg錠(製剤3)を空腹時又は高脂肪食(870 kcal、脂肪53%)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CABの血漿中

¹⁷⁾ CAB錠剤における各製剤を用いた主な臨床試験は、以下のとおり。

製剤1：第IIb相試験(LAI116482試験)、製剤2：相対的BA試験(201741試験)、第IIb相試験(LAI116482試験、200056試験)、製剤3：相対的BA試験(201741試験)、食事の影響試験(205696試験)、第III相試験(201584試験及び201585試験)、第III相試験(207966試験)

¹⁸⁾ 201741試験は以下の2つのコホートから構成される試験として実施された。

- コホート1：CAB30 mg錠として、製剤2 ()、製剤3 ()
又は製剤4 () を空腹時にそれぞれ単回経口投与したときのPKを検討する3群3期クロスオーバー
- コホート2：CAB30 mg錠として、製剤2 ()、製剤5 ()
又は製剤6 () を空腹時にそれぞれ単回経口投与したときのPKを検討する3群3期クロスオーバー

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 1.14 [1.03, 1.27] 及び 1.14 [1.02, 1.28] であった。

6.2 臨床薬理試験

CAB を経口又は筋肉内投与したときの 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、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、CAB の ^{14}C 標識体を用いたマスバランス試験成績等が提出された。

また、RPV を筋肉内投与したときの PK について、健康被験者を対象とした PK 試験成績、HIV-1 感染症患者を対象とした試験成績、PPK 解析結果等が提出された。なお、RPV における腎機能又は肝機能障害被験者を対象とした PK 試験、薬物動態学的相互作用試験、QT/QTc 評価試験等の成績については、既承認製剤である RPV 錠剤（商品名：エジュラント錠 25 mg）の承認申請時 [エジュラント錠 25 mg 審査報告書（平成 24 年 3 月 30 日付け）] に提出済みであること、申請製剤である RPV 筋注剤を臨床推奨用法・用量で投与したときの血漿中曝露量（ C_{max} 及び AUC ）は、既承認製剤である RPV 錠剤を承認用法・用量で反復経口投与したときの血漿中曝露量と同程度であること（6.2.6.5 参照）等から、本承認申請においてはこれらの臨床薬理試験の成績については提出されていない。

なお、特に記載のない限り、CAB-Na の投与量は CAB としての量で示しており、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 CAB の海外第 I 相試験（CTD V5.3.3.1 : LAH114433 試験<2010 年 9 月～2012 年 11 月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：40 例）を対象に、CAB 筋注剤 100、200、400 又は 800 mg を臀部筋に単回筋肉内投与したときの CAB の血漿中 PK パラメータは表 33 のとおりであった。

表 33 外国人健康被験者に CAB 筋注剤を単回筋肉内投与したときの血漿中 PK パラメータ

投与量	例数	$AUC_{0-28日}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (日) ^{a)}	$t_{1/2}$ (日)
100 mg	6	118 (74.9)	607 (43.3)	920 ^{b)} (12.3)	0.2 (58.6)	9.0 [4.0, 83.0]	33.3 ^{c)} (66.8)
200 mg	6	136 (26.0)	1,068 (37.4)	1,234 (34.6)	0.3 (28.9)	44.5 [27.0, 170.1]	53.9 (32.2)
400 mg	14	290 (46.2)	1,921 (60.9)	2,652 ^{d)} (29.8)	0.7 (55.2)	69.0 [2.0, 213.0]	38.3 ^{d)} (57.3)
400 mg (200 mg2 回) ^{e)}	8	644 (61.7)	2,445 (52.7)	2,687 (53.0)	1.4 (53.4)	13.0 [4.0, 84.2]	31.7 ^{f)} (61.8)
800 mg (400 mg2 回) ^{e)}	6	1,497 (79.2)	5,651 (17.5)	5,872 (12.6)	3.3 (75.1)	7.6 [5.0, 147.0]	25.4 (51.7)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]、b) 4 例、c) 3 例、d) 10 例、e) 2 か所の臀部筋に分割して投与された。f) 7 例

6.2.1.2 RPV の海外第 I 相試験（CTD J5.3.3.1.2 : TMC278-C158 試験<2010 年 1 月～2011 年 7 月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：17 例）を対象に、RPV 筋注剤 300、600 又は 1200 mg を臀部筋に単回筋肉内投与したときの RPV の血漿中 PK パラメータは表 34 のとおりであった。

表 34 外国人健康被験者に RPV 筋注剤を単回筋肉内投与したときの血漿中 PK パラメータ

投与量	例数	AUC _{0-28日} (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (日) ^{a)}	t _{1/2} (日)
300 mg	6	17,090 ± 8,907	35,710 ± 14,970	48,680 ± 19,620	38.58 ± 25.16	11.5 [2.0, 22.0]	44.29 ± 23.55
600 mg	5	25,240 ± 8,184	77,840 ± 31,560	106,400 ± 35,570	47.56 ± 12.98	9.0 [5.0, 28.0]	60.67 ± 19.55
1200 mg	6	55,350 ± 13,550	—	—	139.5 ± 16.10	3.0 [2.0, 5.0]	—

平均値 ± 標準偏差、—：未算出

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.3 CAB 及び RPV の海外第 I 相試験 (CTD V5.3.3.1 : LAI115428 試験 <2012 年 5 月～2013 年 11 月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 43 例) を対象に、CAB 錠剤 30 mg を反復経口投与する経口導入期の後、CAB 注射剤を筋肉内若しくは皮下投与、又は CAB 注射剤及び RPV 注射剤を併用下で筋肉内投与したときの PK を検討する第 I 相試験¹⁹⁾ が実施された。CAB 錠剤 30mg を反復経口投与したときの CAB の血漿中 PK パラメータ (全コホート) 並びに CAB 注射剤を単独又は RPV 注射剤併用下で反復筋肉内投与したときの CAB 及び RPV の血漿中 PK パラメータ (コホート 2 及び 3) は表 35 のとおりであった。

表 35 外国人健康被験者に CAB 錠剤を反復経口投与した後、CAB 注射剤を単独又は RPV 注射剤併用下で反復筋肉内投与したときの CAB 及び RPV の血漿中 PK パラメータ

用法・用量	例数	CAB				RPV			
		AUC _{tau} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{tau} (µg/mL)	t _{max} (日) ^{a)}	AUC _{tau} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{tau} (ng/mL)	t _{max} (日) ^{a)}
経口導入期									
CAB 錠剤 30mg QD14 日間反復経口投与 ^{b)}	43	147 (27)	8.30 (26)	4.87 (30)	2.0 [1.0, 8.0]	—	—	—	—
コホート 2									
CAB 注射剤 800 mg 筋肉内投与 (投与 1 日目)	10	1,244 (77)	2.70 (99)	1.78 (54)	13.0 [6.0, 28.0]	—	—	—	—
CAB 注射剤 200mg 筋肉内投与 (投与 1 カ月目)	9	1,348 (39)	2.68 (45)	1.71 (25)	6.0 ^{c)} [2.0, 28.0]	—	—	—	—
CAB 注射剤 200mg 及び RPV 注射剤 1200mg 筋肉内投与 (投与 2 カ月目)	9	1,365 (17)	2.53 (20)	1.64 (36)	6.00 [2.0, 28.0]	52,762 (51)	109 (53)	61.6 (64)	6.00 [1.8, 20.0]
CAB 注射剤 200mg 及び RPV 注射剤 900mg 筋肉内投与 (投与 3 カ月目)	9	1,242 (39)	2.15 (31)	1.61 (64)	6.00 [2.0, 27.0]	74,420 (35)	168 (37)	79.1 (44)	6.00 [2.0, 13.0]
コホート 3									
CAB 注射剤 800 mg 筋肉内投与 (投与 1 日目)	10	1,252 (61)	2.74 (72)	1.78 (41)	6.0 [6.0, 28.0]	—	—	—	—
CAB 注射剤 400 mg 筋肉内投与 (投与 1 カ月目)	10	2,010 (31)	3.79 (40)	2.60 (24)	6.01 [2.0, 28.0]	—	—	—	—
CAB 注射剤 400mg 及び RPV 注射剤 1200mg 筋肉内投与 (投与 2 カ月目)	10	2,182 (28)	4.03 (40)	2.69 (28)	6.00 [2.0, 28.0]	52,703 (29)	108 (30)	64.0 (34)	6.00 [2.0, 28.0]

¹⁹⁾ LAI115428 試験は以下の 4 つのコホートから構成される試験として実施された。なお、いずれのコホートも CAB 錠剤の経口導入期 (CAB 錠剤 30 mg QD で 14 日間反復経口投与後、7 日間のウォッシュアウト期間) を経てから注射剤が投与された。

- コホート 1 : CAB 注射剤 800 mg (400 mg を 2 回) を初回筋肉内投与し、以降は 1 カ月毎に CAB 注射剤 200 mg を計 3 回反復皮下投与。
- コホート 2 : CAB 注射剤 800 mg (400 mg を 2 回) を初回筋肉内投与し、以降は 1 カ月毎に CAB 注射剤 200 mg を筋肉内投与 (2 回目投与)、CAB 注射剤 200 mg 及び RPV 注射剤 1200 mg (600 mg を 2 回) を筋肉内投与 (3 回目投与)、CAB 注射剤 200 mg 及び RPV 注射剤 900 mg を筋肉内投与 (4 回目投与)
- コホート 3 : CAB 注射剤 800 mg (400 mg を 2 回) を初回筋肉内投与し、以降は 1 カ月毎に CAB 注射剤 400 mg を筋肉内投与 (2 回目投与)、CAB 注射剤 400 mg 及び RPV 注射剤 1200 mg (600 mg を 2 回) を筋肉内投与 (3 回目投与)、CAB 注射剤 400 mg 及び RPV 注射剤 600 mg を筋肉内投与 (4 回目投与)
- コホート 4 : CAB 注射剤 800 mg (400 mg を 2 回) を筋肉内投与し、その 3 カ月後に CAB 注射剤 800 mg (400 mg を 2 回) を筋肉内投与 (2 回目投与)

用法・用量	例数	CAB				RPV			
		AUC _{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{tau} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} ^{a)} (日)	AUC _{tau} ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	C _{tau} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (日)
CAB 注射剤 400mg 及び RPV 注射剤 600mg 筋肉内投与 (投与 3 カ月目)	10	2,473 (26)	4.41 (31)	3.27 (27)	6.00 [2.0, 13.1]	63,656 (34)	126 (32)	78.9 (39)	9.50 [2.0, 27.0]

幾何平均値 (CV%)、—：該当せず

a) 中央値 [範囲]、b) 投与 14 日目の PK を評価、c) 10 例

6.2.1.4 CAB のマスバランス試験 (CTD V5.3.3.1 : LAI117008 試験<2013 年 5 月~2013 年 7 月>)

外国人健康被験者 (6 例) に CAB-Na の ¹⁴C 標識体 30 mg (約 70 μCi) を絶食下で単回経口投与したときのマスバランスが検討され、その結果は表 36 のとおりであった。また、治験薬投与 6 時間後に Entero-Test カプセルを用いて胆汁検体を採取したとき、すべての検体から CAB、一部の検体から M1 が検出された。

表 36 外国人健康被験者に CAB-Na の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中の CAB 及び代謝物量

測定対象	測定期間 ^{a)} (h)	回収率 ^{b)} (%)	検体中の CAB 及び代謝物の割合 (%)					
			未変化体	M1	M2	M3	M5	M6
血漿	24	NA	94.3	—	—	—	—	—
尿	144	26.8	—	75.0	—	—	—	—
糞	216	58.5	83.4	—	—	—	—	—

平均値、NA：該当せず、—：定量下限未満

a) 投与後の検体収集期間、b) 投与した総放射能に対する回収した放射能の割合

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 第 II b 相試験 (CTD V5.3.4.2 : LAI116482 試験<2012 年 8 月~2019 年 1 月>)

外国人 HIV-1 感染症患者を対象に、導入療法期として NRTI 2 剤 (ABC/3TC 配合錠又は TDF/FTC 配合錠) 併用下で CAB 錠 10、30 又は 60 mg を QD で 24 週間反復経口投与したときの投与 2 週目時点における CAB の PK パラメータが検討され、結果は表 37 のとおりであった。また、投与 24 週時点における HIV-1 RNA のベースラインからの変化量 (平均値 \pm 標準偏差) は、CAB 10、30、60 mg 群でそれぞれ -2.8 ± 0.55 、 -2.7 ± 0.65 、 $-2.8 \pm 0.63 \log_{10} \text{copies/mL}$ であった。

表 37 HIV-1 感染症患者に NRTI 2 剤併用下で CAB を反復経口投与したときの投与 2 週目における PK パラメータ

用量 (mg)	例数	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (h) ^{a)}	C _{tau} ($\mu\text{g/mL}$) ^{b)}	AUC _{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL/F (L/h)
10	14	2.77 (33)	1 [0.9, 8]	1.35 (45)	45.7 (32)	0.22 (32)
30	12	7.49 (28)	2 [1, 8]	4.20 (40)	134 (32)	0.22 (32)
60	9	13.1 (44)	2 [1, 8]	7.93 (39)	227.6 (57)	0.26 (57)

幾何平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

b) 頻回な PK サンプリングが行われた被験者のみではなく、C_{tau}のみ測定された被験者のデータも統合して評価された。C_{tau}の評価例数は 10 mg 群で 57 例、30 mg 群で 53 例、60 mg 群で 55 例であった。

また、24 週間の導入療法期終了時にウイルス学的抑制²⁰⁾ が認められた被験者を対象に、維持療法期として RPV 25 mg QD 併用下で CAB 10、30 又は 60 mg を QD で 72 週間反復経口投与したときの定常状態における血漿中 CAB 及び RPV の C_{tau}²¹⁾ の幾何平均 (CV%) が検討され、血漿中 CAB の C_{tau} について

²⁰⁾ 血漿中 HIV-1 RNA 量が 24 週前に 50 copies/mL 未満に達し、ウイルス学的リバウンドの徴候ない場合。

²¹⁾ 投与 2 週目及び投与 12 週目時点の C_{tau} の併合値。

は、CAB 10、30、60 mg 群でそれぞれ 1.34 (58)、3.93 (44)、8.22 (37) $\mu\text{g/mL}$ であり、血漿中 RPV の C_{tau} については、それぞれ 60.5 (77)、72.0 (40)、78.0 (59) ng/mL であった。

6.2.2.2 第Ⅲ相試験 (CTD V5.3.5.1 : 201584 試験<2016年10月~継続中>、201585 試験<2016年10月~継続中>、207966 試験<2017年10月~継続中>)

日本人及び外国人 HIV-1 感染症患者を対象として、CAB 錠 30 mg 及び RPV 錠 25 mg を QD で 4 週間食後に反復経口投与する経口導入期を経た後、CAB 筋注剤及び RPV 筋注剤を表 38 に示す用法・用量で臀部筋に筋肉内投与したときの血漿中 CAB 及び RPV の C_{tau} は表 39 のとおりであった。

表 38 第Ⅲ相試験 (201584 試験、201585 試験、207966 試験) 及びの CAB 筋注剤及び RPV 筋注剤の用法・用量

Q4W 投与群	CAB 600 mg 及び RPV 900 mg を初回 (CAB 錠剤及び RPV 錠剤の最終投与と同日) 筋肉内投与し、その後 4 週間毎に CAB 400mg 及び RPV 600 mg を反復筋肉内投与
Q8W 投与群	CAB 600 mg 及び RPV 900 mg を初回 (CAB 錠剤及び RPV 錠剤の最終投与と同日) 筋肉内投与し、その 4 週間後に CAB 600 mg 及び RPV 900 mg を筋肉内投与、以降は 8 週間毎に CAB 600mg 及び RPV 900 mg を反復筋肉内投与

表 39 第Ⅲ相試験 (201584 試験、201585 試験、207966 試験) における CAB 筋注剤及び RPV 筋注剤を反復筋肉内投与したときの血漿中 CAB 及び RPV の C_{tau}

試験	投与群	評価時期	CAB		RPV	
			例数	C_{tau} ($\mu\text{g/mL}$)	例数	C_{tau} (ng/mL)
201584試験	Q4W	経口導入期 (投与4週時)	243	5.22 (56.4)	243	79.1 (54.3)
		初回筋肉内投与から4週後 (投与8週時)	250	1.56 (64.6)	251	41.2 (53.4)
		投与48週時	197	3.13 (46.0)	197	82.4 (42.3)
201585試験	Q4W	経口導入期 (投与4週時)	259	4.69 (40.7)	258	75.4 (53.9)
		初回筋肉内投与から4週後 (投与8週時)	252	1.23 (75.7)	251	38.6 (61.4)
		投与48週時	217	2.84 (46.0)	216	90.3 (48.1)
207966試験 ^{a)}	Q4W	経口導入期 (投与4週時)	292	5.29 (43.5)	292	78.3 (58.1)
		初回筋肉内投与から4週後 (投与8週時)	267	1.52 (73.7)	267	45.0 (56.0)
		投与48週時	236	2.71 (39.2)	235	89.3 (44.2)
	Q8W	経口導入期 (投与4週時)	282	5.18 (45.2)	283	77.2 (53.7)
		初回筋肉内投与から4週後 (投与8週時)	273	1.57 (67.3)	272	47.6 (53.3)
		投与48週時	217	1.58 (47.4)	217	65.4 (43.2)

幾何平均値 (CV%)

a) 201585試験で CAB 及び RPV が投与され、207966試験に継続して組み入れられた被験者は除外して集計された。

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 CAB の海外第Ⅰ相試験 (CTD V5.3.3.1 : 201479 試験<2015年6月~2016年9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 (PK 評価例数 : 各 8 例) を対象に、CAB 30 mg 錠を空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータは表 40 のとおりであった。

表 40 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に CAB 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_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	遊離型 $C_{2\text{h}}$ ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)	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_{max}	AUC_{inf}	遊離型 $C_{2\text{h}}$
正常	8	3.55 (24.3)	127 (36.2)	0.0059 [0.0036, 0.0096]	—	—	—
中等度	8	2.70 (41.1)	102 (37.3)	0.0083 [0.0029, 0.0234]	0.685 [0.505, 0.929]	0.725 [0.497, 1.058]	1.401 [0.798, 2.459]

幾何平均値 (CV%)、— : 該当せず

a) 中央値 [範囲]

6.2.3.2 腎機能障害被験者を対象とした CAB の海外第 I 相試験 (CTD V5.3.3.1 : 201480 試験<2015 年 7 月~2016 年 11 月>)

重度の腎機能障害 (CLcr : 30 mL/分未満) を有する被験者及び腎機能正常 (CLcr : 90 mL/分以上) 被験者 (PK 評価例数 : 各 8 例) を対象に、CAB 30 mg 錠を空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータは、表 41 のとおりであった。

表 41 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 _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	遊離型 C _{2h} ^{a)} (µg/mL)	最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常)		
					C _{max}	AUC _{inf}	遊離型 C _{2h}
正常	8	3.37 (15)	140 (23)	0.0047 [0.0022, 0.0162]	—	—	—
重度	8	3.34 (27)	143 (23) ^{b)}	0.0056 [0.0034, 0.0129]	1.01 [0.865, 1.17]	0.97 [0.835, 1.14]	1.32 [0.807, 2.153]

幾何平均値 (CV%)、— : 該当せず

a) 中央値 [範囲]、b) 7 例

6.2.3.3 UGT1A1 の遺伝子多型 (CTD V5.3.4.2 : 200056 試験<2014 年 4 月~継続中>)

CAB 錠剤及び筋注剤が投与された被験者を対象として、CAB 錠 30 mg 及び RPV 錠 25 mg を QD で 4 週間反復経口投与する経口導入期を経た後、維持療法期として CAB 筋注剤及び RPV 筋注剤を表 42 に示す用法・用量で臀部筋に反復筋肉内投与したときの UGT1A1 酵素活性別 [Normal、Reduced、Low] ²²⁾ の血漿中 CAB の PK パラメータ (C_{max}、AUC_{tau}、C_{tau}) が検討され、結果は表 43 のとおりであった。

表 42 第 II b 相試験 (200056 試験) 維持療法期の CAB 筋注剤及び RPV 筋注剤の用法・用量

Q4W 投与群	CAB 800 mg 及び RPV 600 mg を初回 (CAB 錠剤及び RPV 錠剤の最終投与と同日) 筋肉内投与し、その後 4 週間毎に CAB 400mg 及び RPV 600 mg を反復筋肉内投与
Q8W 投与群	CAB 800 mg 及び RPV 900 mg を初回 (CAB 錠剤及び RPV 錠剤の最終投与と同日) 筋肉内投与し、その後 4 週間毎に CAB 600 mg を筋肉内投与、投与 8 週目に CAB 600mg 及び RPV 900 mg を筋肉内投与し、以降は 8 週間毎に CAB 600mg 及び RPV 900 mg を反復筋肉内投与

表 43 200056 試験 (経口導入期及び維持療法期) における UGT1A1 の遺伝子型別の血漿中 CAB の PK パラメータ

用法・用量 (測定日)	酵素活性	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{tau} (µg·h/mL)	C _{tau} (µg/mL)	平均比 (酵素活性 Low/Normal)		
						C _{max}	AUC _{tau}	C _{tau}
CAB 30 mg 錠 QD (1 日目)	Normal	71	—	—	4.07 [1.02, 8.51]	—	—	—
	Reduced	85	—	—	4.72 [1.06, 19.3]	—	—	—
	Low	28	—	—	5.61 [1.49, 12.6]	—	—	1.38
CAB 筋注剤 Q4W (48 週目)	Normal	39	3.70 [1.93, 7.26]	2,189 [1,210, 6,501]	2.51 [0, 5.13] ^{a)}	—	—	—
	Reduced	49	3.56 [1.53, 6.66]	2,001 [277, 3,466]	2.67 [1.01, 5.49] ^{b)}	—	—	—
	Low	15	4.52 [1.91, 11.5]	2,589 [1,230, 6,256]	3.56 [1.68, 6.11] ^{c)}	1.22	1.18	1.41
CAB 筋注剤 Q8W (48 週目)	Normal	42	3.36 [1.56, 8.08]	3,167 [323, 9,755]	1.44 [0.55, 3.80] ^{d)}	—	—	—
	Reduced	50	4.01 [1.03, 10.5]	3,507 [583, 9,288]	1.71 [0.19, 2.99] ^{e)}	—	—	—
	Low	17	3.84 [1.66, 6.28]	3,614 [2,008, 4,773]	1.66 [0, 3.13] ^{f)}	1.14	1.14	1.16

平均値 [範囲]

a) 25 例、b) 37 例、c) 8 例、d) 36 例、e) 38 例、f) 15 例

²²⁾ UGT1A1*28、*37 及び*6 のアレルを保有する場合、UGT1A1 の酵素活性は野生型の酵素活性と比較して低下することが報告 (Curr Opin Mol Ther 2007; 9: 258-62、Ann Oncol 2013;24:2927) されていることから、UGT1A1 酵素活性の定義は、以下のとおりと設定された。

- Normal : UGT1A1*6、*28 又は*37 を保有していない場合
- Reduced : UGT1A1*6、*28 又は*37 を 1 コピー保有する場合
- Low : UGT1A1*6、*28 及び/又は*37 を 2 コピー保有する場合

6.2.4 外因性要因の検討

CAB と併用薬 (RPV を含む) との薬物動態学的相互作用の検討 (CTD V5.3.1.1 : LAI116815 試験<2013 年 1 月~2014 年 4 月>、CTD V5.3.2.2 : LAI116181 試験<2011 年 11 月~2012 年 2 月>、CTD V5.3.2.2 : 205712 試験<2017 年 6 月~2017 年 9 月>、CTD V5.3.2.2 : LAI117010 試験<2015 年 7 月~2015 年 9 月>、CTD V5.3.2.2 : ITZI11839 試験<2009 年 7 月~2009 年 9 月>、CTD V5.3.2.2 : LAI117011 試験<2014 年 8 月~2014 年 12 月>)

CAB 錠剤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。CAB 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 44 及び表 45 のとおりであり、リファンピシン又はリファブチンとの併用により CAB の血漿中 PK パラメータが低下する傾向が認められた。

表 44 併用薬が CAB 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	CAB 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 _{inf} 又はAUC _{tau}	C _{max}	C _{tau}
エトラビルン	200 mg BID 反復	30 mg QD 反復	12	1.01 [0.956, 1.06]	1.04 [0.987, 1.09]	0.999 [0.942, 1.06]
リファブチン	300 mg QD 反復	30 mg QD 反復	12	0.786 [0.743, 0.831]	0.825 [0.761, 0.895]	0.738 [0.702, 0.776]
リファンピシン	600 mg QD 反復	30 mg 単回	15	0.41 [0.36, 0.46]	0.94 [0.87, 1.02]	—
リルピビリン	25 mg QD 反復	30 mg QD 反復	11	1.12 [1.05, 1.19]	1.05 [0.963, 1.15]	1.14 [1.04, 1.24]

—: 検討なし

表 45 CAB 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	CAB 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 _{inf} 又はAUC _{tau}	C _{max}	C _{tau}
ミダゾラム	3 mg 単回	30 mg QD 反復	12	ミダゾラム	1.08 [0.96, 1.22]	1.09 [0.94, 1.26]	—
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 QD 反復	30 mg QD 反復	19	エチニルエストラ ジオール	1.02 [0.97, 1.08]	0.92 [0.83, 1.03]	1.00 [0.92, 1.10]
				レボノルゲス トレル	1.12 [1.07, 1.18]	1.05 [0.96, 1.15]	1.07 [1.01, 1.15]
リルピビリン	25 mg QD 反復	30 mg QD 反復	11	リルピビリン	0.99 [0.89, 1.09]	0.96 [0.85, 1.09]	0.92 [0.79, 1.07]

—: 該当データなし

6.2.5 CAB の QT/QTc 試験 (CTD V5.3.4.1 : LAI117009 試験<2014 年 1 月~2014 年 6 月>)

外国人健康被験者 (42 例) を対象に、モキシフロキサシン 400 mg (単回経口投与) を陽性対照として、プラセボ又は CAB 150 mg を 12 時間毎に 3 回反復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て、3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された²³⁾。陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg 投与時の QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の最小二乗平均は投与 8 時間後に最大を示し、その最大値 [90%信頼区間] は 13.03 [10.32, 15.74] msec であった。

CAB 150 mg を 12 時間毎に 3 回反復経口投与後の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最小二乗平均は 8 時間後に最大を示し、その最大値 [90%信頼区間] は 2.62 [-0.02, 5.26] msec であり、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%信頼区間の上限値は 10 msec を下回ったこと等から、CAB 150 mg を 12 時間毎に 3 回反復経口投与までの用量範囲で臨床

²³⁾ 各投与期の間は少なくとも 21 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

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、CAB 150 mg を 12 時間毎に 3 回反復経口投与時の C_{max} は 22.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} は 386 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

6.2.6 PPK 解析

6.2.6.1 CAB 錠剤及び筋注剤の PPK 解析 (CTD V5.3.3.5 : 2018N384611)

臨床試験 16 試験²⁴⁾ から得られた健康被験者又は HIV-1 感染症患者に CAB を経口投与又は筋肉内投与したときの PK データ (1,647 例、23,926 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。最終モデルは、経口又は筋肉内投与による一次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述され、見かけの全身クリアランス (CL/F) に対しては体重及び喫煙歴、見かけの中心コンパートメントの分布容積 (V_c/F)、見かけの末梢コンパートメントの分布容積 (V_p/F) 及び見かけのコンパートメント間クリアランス (Q/F) に対しては体重、筋肉内投与時の一次吸収速度定数 (Ka) に対しては BMI、針の長さ (1、1.5、2 又は 2.5 inch、若しくは不明)、性別及び注射方法 (分割注射、単回注射) が共変量として選択された²⁵⁾。

最終モデルに基づき、CAB を導入用量で投与したとき又は維持用量で反復投与したときの血漿中 CAB の C_{min} に対する各共変量の影響が検討され、女性かつ BMI 値が 30 kg/m^2 以上の患者において、初回筋肉内投与時における C_{min} 値が全体集団と比較して低値を示す傾向が示されたが、当該 C_{min} の低下は一過性であり、反復投与後の C_{min} は全体集団と大きな差異は認められなかった。

6.2.6.2 CAB の PPK モデルの外部バリデーションに関する検討 (CTD V5.3.3.5 : 2019N421460)

HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (207966 試験) に新たに組み入れられた被験者 (647 例) を CAB の PPK モデルの外部検証集団²⁶⁾ とし、6.2.6.1 項で構築された CAB の最終モデルの外部バリデーションが実施された。外部検証集団における血漿中 CAB 濃度の実測値は PPK 最終モデルを用いて推定された血漿中 CAB 濃度推移の 90 パーセンタイル予測区間に概ね含まれていた。

6.2.6.3 RPV 筋注剤 Q4W 投与時の PPK 解析 (CTD J5.3.5.3-4 : EDMS-ERI-180220749)

臨床試験 7 試験²⁷⁾ から得られた健康被験者又は HIV-1 感染症患者に RPV を筋肉内投与したときの PK データ (986 例、18,261 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.2.0) が実施された。最終モデルは、ラグタイムを伴う 0 次及び 1 次の逐次的吸収過程 (遅い吸収過程)、並びにラグタイムを伴わない 0 次及び 1 次の逐次的吸収過程 (速い吸収過程) の二つの吸収過程を有する 1 コンパートメントモ

²⁴⁾ 第Ⅰ相試験 (LAI116585 試験、LAI117010 試験、LAI117011 試験、LAI117020 試験、201741 試験、201479 試験、201480 試験、205696 試験、LAI115428 試験、LAI116815 試験)、第Ⅱ相試験 (LAI116482 試験、200056 試験、201103 試験、201120 試験) 及び第Ⅲ相試験 (201584 試験、201585 試験)

²⁵⁾ 年齢、体重、ALT、アルブミン、AST、総ビリルビン、直接ビリルビン、 γ -GTP、LD 値、尿素、HIV-1 ウイルス量、性別、人種、ベースライン時の HIV status、ベースライン時の HIV-1 量 (健康被験者、40 copies/mL 未満、40 copies/mL 以上 50 copies/mL 未満、50 copies/mL 以上 200 copies/mL 未満、200 copies/mL 以上 10,000 copies/mL 未満、10,000 copies/mL 以上 50,000 copies/mL 未満、50,000 copies/mL 以上)、併用薬、薬理遺伝学データ、投与経路 (経口投与、筋肉内投与)、注射針の長さ (inch)、注射針のゲージ、注射液量 (mL)、注射方法 (分割注射、単回注射)、喫煙歴 (現在喫煙しているか否か)、運動様式 (有酸素運動、筋肉トレーニング等)、BMI、体表面積、クレアチニンクリアランスが共変量として検討された。なお、CL/F、 V_c/F 、 V_p/F 及び Q/F に対しては、基本モデルの一部として体重が共変量として組み込まれた。

²⁶⁾ 207966 試験には、201585 試験から移行した被験者 (385 例) 及び新たに登録された被験者 (647 例) が含まれているが、201585 試験から移行した被験者 (385 例) は 6.2.6.1 項で示す PPK 最終モデルの構築に利用されていたことから、外部検証データセットには含まれなかった。

²⁷⁾ 第Ⅰ相試験 (TMC278C158 試験、TMC278LAHTX1001 試験、TMC278LAHTX1002 試験、LAI115428 試験)、第Ⅱ相試験 (200056 試験) 及び第Ⅲ相試験 (201584 試験、201585 試験)

デルで記述された。なお、サンプリングの時期や回数が影響したことが考えられるが、第 I 相試験と比較して第 II 相及び第 III 相試験における RPV の曝露量は低値傾向を示していたため、第 I 相試験における RPV 筋注剤投与時の相対的 BA (RELF) に対して、臨床試験の相 (第 II 相又は第 III 相試験) が共変量として選択された。その他、速い吸収過程における 1 次吸収速度定数に対して年齢が共変量として選択された²⁸⁾。

6.2.6.4 RPV 筋注剤 Q8W 投与時の PPK 解析 (CTD J5.3.3.5-1 : EDMS-ERI-198151177)

HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 III 相試験 (207966 試験) から得られた RPV 筋肉内投与時の PK データ (1026 例、8373 測定点) を用いて、構築済みの RPV 筋注剤 Q4W 投与に係る PPK モデル (6.2.6.3 参照) の構造及び各パラメータ推定値を固定しつつ、第 I 相試験における RPV 筋注剤投与時の相対的 BA (RELF) に対して 207966 試験の「RPV 600 mg Q4W 群」又は「RPV 900 mg Q8W 群」を新たに共変量として組み込んだ上で、当該パラメータの推定が行われた (NONMEM version 7.3)。

6.2.6.5 臨床推奨用法・用量を投与したときの CAB 及び RPV の推定 PK パラメータ (CAB : CTD V5.3.3.5 : 2018N384611、CTD V5.3.3.5 : 2019N421460、RPV : CTD J5.3.5.3-4 : EDMS-ERI-180220749、CTD J5.3.3.5-1 : EDMS-ERI-198151177)

CAB 錠剤及び筋注剤の PPK モデル (6.2.6.1 項参照)、RPV 筋注剤の PPK モデル (6.2.6.4 項参照)、RPV 錠剤の PPK モデル [エジュラント錠 25 mg 審査報告書 (平成 24 年 3 月 30 日付け)] 等を用いて推定された、外国人 HIV-1 感染症患者に CAB 及び RPV を臨床推奨用法・用量で経口又は筋肉内反復投与した際の PK パラメータは、表 46 のとおりであった。

表 46 CAB 及び RPV を臨床推奨用法・用量で経口又は筋肉内反復投与した際の PK パラメータ^{a)}

投与期	CAB				RPV			
	用法・用量	AUC _{tau} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{tau} (µg/mL)	用法・用量	AUC _{tau} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{tau} (ng/mL)
経口導入期 ^{b)}	30 mg QD 経口反復	145 [93.5, 224]	8.0 [5.3, 11.9]	4.6 [2.8, 7.5]	25 mg QD 経口反復	2,083 [1,125, 3,748]	116 [48.6, 244]	79.4 [31.8, 177]
初回筋肉内投与期 ^{c)}	600 mg 初回筋肉内投与	1,591 [714, 3,245]	8.0 [5.3, 11.9]	1.5 [0.65, 2.9]	900 mg 初回筋肉内投与	44,842 [21,712, 87,575]	144 [93.9, 221]	41.9 [21.7, 78.9]
1カ月毎の筋肉内反復投与期 ^{d)}	400 mg Q4W 筋肉内反復	2,415 [1,494, 3,645]	4.2 [2.5, 6.5]	2.8 [1.7, 4.6]	600 mg Q4W 筋肉内反復	68,324 [39,042, 118,111]	121 [68.1, 210]	85.8 [49.6, 147]
2カ月毎の筋肉内反復投与期 ^{d)}	600 mg Q8W 筋肉内反復	3,764 [2,431, 5,857]	4.0 [2.3, 6.8]	1.6 [0.8, 3.0]	900 mg Q8W 筋肉内反復	132,450 [76,638, 221,783]	138 [80.6, 228]	68.9 [38.0, 119]

幾何平均 [90パーセンタイル予測区間]

- a) CAB 及び RPV における各投与期の PK パラメータは、以下の成績に基づいている。
- CAB 経口投与、CAB 初回筋肉内投与、CAB 400 mg Q4W 筋肉内投与 : CAB 筋注剤の PPK モデル (6.2.6.1 項参照) に基づき推定された第 III 相試験 (201584 試験及び 201585 試験) におけるベイズ推定値
 - CAB 600 mg Q8W 筋肉内投与 : CAB 筋注剤の PPK モデル (6.2.6.1 項参照) に基づき推定された第 III 相試験 (207966 試験) に新たに組み入れられた被験者 (647 例) におけるベイズ推定値
 - RPV 経口投与 : C_{max} は RPV 錠剤の第 III 相試験 (C209 試験及び C215 試験) における PK sub-study での実測値。AUC_{tau} は RPV 錠剤の PPK モデル [エジュラント錠 25 mg 審査報告書 (平成 24 年 3 月 30 日付け)] から推定されたエジュラント錠 25 mg の第 III 相試験 (C209 試験及び C215 試験) におけるベイズ推定値、C_{tau} は第 III/III 相試験 (201584 試験、201585 試験、207966 試験) の経口導入期から得られた実測の C_{tau}
 - RPV 筋肉内投与 : RPV 筋注剤の PPK モデル (6.2.6.4 項参照) から推定された第 III 相試験 (201584 試験、201585 試験、207966 試験) におけるベイズ推定値
- b) 定常状態時の PK パラメータを記載。
- c) 経口導入期における最後の経口投与と同日に初回の筋肉内投与を行うため、初回筋肉内投与期に記載されている C_{max} は経口投与による影響も含まれている。
- d) 投与 48 週時点の PK パラメータを記載。

²⁸⁾ 各パラメータに対して、年齢、体重、BMI、性別、人種 (白人、黒人、ヒスパニック系又はラテン系の白人、アジア人、ハワイ先住民又は太平洋諸島の住民、アメリカ先住民又はアラスカ先住民、その他)、健康状態 (HIV-1 感染の有無) 及び注射針の長さ (1、1.5 又は 2 inch) が共変量として検討された。

6.2.7 曝露反応解析

6.2.7.1 有効性に関する曝露反応解析 (CTD V5.3.5.3 : 2020N452718)

第Ⅲ相試験 (201584 試験、201585 試験及び 207966 試験) における CAB 及び RPV の曝露歴がない HIV-1 感染症患者 (1039 例) の併合データに基づき、ロジスティック回帰モデルを用いてウイルス学的転帰への関与が既知である又は疑われる因子²⁹⁾ と CVF (確認されたウイルス学的失敗) との関係性が検討された。その結果、ベースライン時のリルピビリン耐性変異 (RPV RAMs)、ベースライン時の HIV-1 サブタイプ A6/A1 (インテグラーゼの L74I 多型を伴う)、筋注剤初回投与から 4 週間後における RPV の C_{tau} (PPK モデルに基づくベイズ推定値) 及びベースライン時の BMI (CAB の PK に影響を与える共変量) が CVF のリスク増加と有意な関連がある因子として特定された。なお、これらのベースライン時の因子 [ベースライン時のリルピビリン耐性変異 (RPV RAMs)、ベースライン時の HIV-1 サブタイプ A6/A1、ベースライン時の BMI が 30 kg/m² 以上] の保有状況と CVS に至った被験者の割合との関係は表 47 に示すとおりであり、これらの因子を単独で保有する場合には明確な CVF のリスク増加は認められなかったが、これらの因子を 2 つ以上保有する場合には CVF のリスクが増加する傾向が認められた。

表 47 ベースライン時の因子 [ベースライン時のリルピビリン耐性変異 (RPV RAMs)、ベースライン時の HIV-1 サブタイプ A6/A1、ベースライン時の BMI が 30 kg/m² 以上] の保有状況と CVS に至った被験者の割合との関係

ベースライン時の因子	CVF に至った被験者の割合
3 因子をいずれも有さない場合	0.4 (3/732)
3 因子のうちいずれか 1 つの因子を有する場合	0.4 (1/272)
RPV RAMs	0 (0/24)
BMI 30 kg/m ² 以上	0 (0/153)
HIV-1 サブタイプ A6/A1	1.1 (1/95)
複数の因子を有する場合	
3 因子をいずれも有する場合	100 (1/1)
3 因子のうちいずれか 2 つの因子を有する場合	25.7 (9/35)
RPV RAMs 及び HIV-1 サブタイプ A6/A1	33.3 (1/3)
RPV RAMs 及び BMI 30 kg/m ² 以上	30 (3/10)
BMI 30 kg/m ² 以上及び HIV-1 サブタイプ A6/A1	19 (4/21)

% (例数)

6.2.7.2 安全性に関する曝露反応解析 (CTD V5.3.5.1)

第Ⅲ相試験 (201584 試験、201585 試験及び 207966 試験) において、CAB 及び RPV 筋注剤の初回投与 2 時間後時点での血漿中 CAB 又は RPV 濃度、並びに筋注剤の投与開始 48 週時点における血漿中 CAB 又は RPV トラフ濃度とベースライン時点からの QTcF 間隔の変化量には、明確な関連は認められなかった。また、CAB 及び RPV 反復筋肉内投与後の定常状態における CAB 又は RPV の C_{tau} とベースライン時点からの ALT 及び総ビリルビンの最大変化量等についても、明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 CAB 及び RPV の用法・用量の設定根拠について

機構は、CAB 錠剤及び筋注剤、並びに RPV 筋注剤に係る用法・用量の設定根拠について、6.R.1.1~3 における臨床薬理学的観点からの事前評価依頼者の説明は受け入れ可能と考える。なお、臨床試験における有効性及び安全性の成績を踏まえた、CAB 錠剤及び筋注剤、並びに RPV 筋注剤の用法・用量の適

²⁹⁾ ベースライン時の HIV-1 サブタイプ (A1/A6 又はそれ以外)、ベースライン時のインテグラーゼの L74I 多型、ベースライン時の INSTI 変異 (L74I を除く)、ベースライン時のリルピビリン耐性変異 (RPV RAMs)、ベースライン時の NNRTI 耐性変異 (RPV RAMs を除く)、性別、ベースライン時の BMI、CAB 及び RPV 筋注剤の投与間隔 (Q4W、Q8W)、筋注剤初回投与から 4 週間後における CAB の C_{tau} (PPK モデルに基づくベイズ推定値)、筋注剤初回投与から 4 週間後における RPV の C_{tau} (PPK モデルに基づくベイズ推定値)

切性については 7.R.5 項で議論する。

6.R.1.1 CAB 錠剤の用法・用量の設定根拠について

事前評価依頼者は、CAB 錠剤の用法・用量の設定根拠について、臨床薬理学的観点から、以下のよう

- 外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした第 I 相試験 (ITZ111451 試験パート C 及び ITZ112929 試験) において CAB 錠剤 5 又は 30 mg を QD で 10 日間反復経口投与したとき、投与 11 日目の HIV RNA のベースラインからの変化量はそれぞれ $-2.2 \log_{10}$ 及び $-2.3 \log_{10}$ copies/mL、血漿中 CAB の C_{tau} は 0.59 及び 3.45 $\mu\text{g/mL}$ であり、当該 C_{tau} は *in vitro* 薬理試験から得られた血漿タンパク結合率で補正された抗ウイルス活性に関する IC_{90} (PA- IC_{90} : CAB 0.166 $\mu\text{g/mL}$)³⁰⁾ と比較してそれぞれ 3.4 倍及び 20 倍であった。
- 外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした第 II b 相試験 (LAI116482 試験) において、導入療法期として NRTI 2 剤 (ABC/3TC 配合錠又は TDF/FTC 配合錠) 併用下で CAB 10、30 又は 60 mg を QD で 24 週間反復経口投与した後、ウイルス学的抑制²⁰⁾ が認められた被験者を対象に、維持療法期として RPV 25 mg QD 併用下で CAB 10、30 又は 60 mg を QD で反復経口投与したとき、主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合は、それぞれ 80% (48/60 例)、80% (48/60 例) 及び 87% (53/61 例) 例であった。また、安全性について、CAB 10~60 mg の範囲で安全性上の懸念は特定されなかった (7.1.1 項参照)。

以上より、第 II b 相試験成績で CAB 10~60 mg の範囲で有効性及び安全性が同程度であったこと、外国人健康成人に CAB 筋注剤 400 mg を反復筋肉内投与したときの血漿中濃度 (6.2.1.3 参照) と比較して、CAB 錠 10 mg 反復経口投与時の血漿中濃度は低値傾向を示すが、CAB 錠 30 mg 反復経口投与時では同程度以上の血漿中濃度を示したこと (6.2.2.1 参照)、CAB 錠剤の投与の目的は CAB 筋注剤の投与に先立ち CAB の忍容性を確認することであること等を踏まえ、以降の第 II b 相試験及び第 III 相試験の CAB 錠剤の用法・用量は 30 mg QD 投与と設定した。

6.R.1.2 CAB 筋注剤及び RPV 筋注剤の用法・用量の設定根拠について

事前評価依頼者は、CAB 筋注剤及び RPV 筋注剤の用法・用量の設定根拠について、臨床薬理学的観点から、以下のよう

- 第 II b 相試験 (200056 試験) の維持療法期における CAB 筋注剤及び RPV 筋注剤の用法・用量について、当該試験開始時点までに得られていた臨床試験における CAB 及び RPV の PK データから構築された PPK モデルを利用して、CAB 筋注剤及び RPV 筋注剤を筋肉内投与したときの CAB 及び RPV の血漿中濃度が、CAB 錠剤及び RPV 錠剤経口投与時の血漿中濃度の範囲内となり、かつ *in vitro* 薬理試験から得られた血漿タンパク結合率で補正された抗ウイルス活性に関する IC_{90} (PA-

³⁰⁾ CAB の PA- IC_{90} の算出方法は以下のとおり (Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 397-406)。

In vitro 薬理試験から得られた HIV-1 に対する CAB の抗ウイルス活性に関する IC_{50} (0.25 nmol/L) に、100% ヒト血清非存在下と比較したときの 100% ヒト血清存在下における IC_{50} の推定増加率 (408 倍) を乗じることで、PA- IC_{50} を 102 nmol/L と算出。次に、複数の HIV インテグラーゼ阻害剤 (DTG、ラルテグラビル、エルビテグラビル) における PBMC を用いた *in vitro* 薬理試験の結果より、 IC_{90} は IC_{50} の約 4 倍であることが示されたことから、CAB の PA- IC_{50} (102 nmol/L) に 4 を乗じることで、CAB の PA- IC_{90} を 408 nmol/L (0.166 $\mu\text{g/mL}$) と算出。

IC₉₀ : CAB 0.166 µg/mL³⁰⁾、RPV 12 ng/mL³¹⁾) を上回るように検討し、表 42 (6.2.3.3 参照) のとおり設定した。その結果、各投与群 (Q4W 群及び Q8W 群) における CAB 及び RPV の有効性及び安全性は良好な結果が得られた (7.R.1、7.R.2 項参照)。

- 第Ⅱb 相試験 (200056 試験) の延長期及び第Ⅲ相試験の開始に際して、CAB 及び RPV の投与スケジュール及び投与レジメンの簡略化 (CAB 及び RPV の投与回数及び投与容量を同一に設定すること) を目的として、CAB 筋注剤及び RPV 筋注剤の用法・用量を、表 38 (6.2.2.2 参照) のとおり変更した。なお、200056 試験の維持療法期の中間 PK データに基づき更新した PPK モデルを用いて、変更後の用法・用量における PK シミュレーションを行った結果、投与期間全体を通じて CAB 及び RPV の C_{tau} は 95%超の被験者で PA-IC₉₀ (CAB : 0.166 µg/mL、RPV : 12 ng/mL) を上回ることが示された。
- 第Ⅲ相試験 (201584 試験、201585 試験、207966 試験) において CAB 筋注剤及び RPV 筋注剤を表 38 (6.2.2.2 参照) に示す用法・用量で筋肉内投与したときの血漿中 CAB 及び RPV の C_{tau} は表 46 (6.2.6.5 項) のとおりであり、95%超の被験者で PA-IC₉₀ (CAB : 0.166 µg/mL、RPV : 12 ng/mL) を上回ることが示された。

6.R.1.3 CAB 及び RPV 筋注剤の投与遅延時の対応について

事前評価依頼者は、CAB 及び RPV 筋注剤の投与が遅延する場合の用法・用量について、以下のよう

に説明している。

HIV-1 感染症患者に対する CAB 及び RPV 筋注剤の投与について、本来の投与予定日から 7 日を超えて投与が遅延する場合には、目標曝露量 (C_{tau} : CAB 0.65 µg/mL、RPV 17.3 ng/mL)³²⁾ を下回るおそれがあるため、患者の申し出により事前に処方された経口剤を用い、筋注剤の次回投与時 (次回通院時) まで CAB 錠 30 mg 及び RPV 錠 25 mg を QD で反復経口投与する代替経口投与を行う必要がある (7.R.5.2 参照)。

代替経口投与後に筋注剤の投与を再開する場合の推奨用法・用量については、CAB 及び RPV 筋注剤の目標曝露量 (C_{tau} : CAB 0.65 µg/mL、RPV 17.3 ng/mL)³²⁾ を 95%超の患者が上回り、かつ筋肉内投与を再開したときの C_{max} が代替経口投与時の C_{max} を超えないように検討し、表 48 のとおりに設定した。

一例として、CAB 及び RPV の Q8W の投与レジメンのうち、3 回目の筋注剤投与を 1 カ月間又は 2 カ月間延期した (つまり、本来の 3 回目の筋注剤投与予定日から CAB 及び RPV 錠の代替経口投与を 1 カ月又は 2 カ月間行った) と仮定し、表 48 で示す用法・用量にて筋注剤の投与を再開した場合のシナリオにおける血漿中 CAB 及び RPV 濃度の予測推移は図 2 のとおりであった。

³¹⁾ RPV の PA-IC₉₀ の算出方法は以下のとおり。

In vitro 薬理試験から得られた HIV-1 に対する RPV の抗ウイルス活性に関する IC₉₀ の最大値 (0.66 ng/mL) に、50%ヒト血清非存在下と比較したときの 50%ヒト血清存在下における RPV の抗ウイルス活性に関する IC₅₀ の増加幅 (18.5 倍、CTD J5.3.5.4 : TMC278-IV1-AVMR) を乗じることで、PA-IC₉₀ を 12 ng/mL と算出。

³²⁾ 第Ⅲ相試験 (201584 試験 [FLAIR 試験]、201585 試験 [ATLAS 試験]) における CAB 及び RPV 筋注剤の初回投与後に観察された各成分の C_{tau} の 5 パーセンタイル値 (CAB : 0.65 µg/mL、RPV : 17.3 ng/mL)

表 48 CAB 及び RPV 筋注剤を再開する場合の用法・用量について

用法	筋注剤の投与ができない時点	筋注剤の最終投与からの期間 (本来の投与予定日からの期間)	再開時の用法及び用量	
			CAB	RPV
Q8W	2 回目の投与ができない場合	2 カ月以内 (1 カ月以内)	CAB 600mg を Q8W で筋肉内投与	RPV 900mg を Q8W で筋肉内投与
		2 カ月超 (1 カ月超)	CAB 600mg を筋肉内投与した後、1 カ月後に 600mg を筋肉内に投与し、以降は 600mg を Q8W で筋肉内に投与する。	RPV 900mg を筋肉内投与した後、1 カ月後に 900mg を筋肉内に投与し、以降は 900mg を Q8W で筋肉内に投与する。
	3 回目以降の投与ができない場合	3 カ月以内 (1 カ月以内)	CAB 600mg を Q8W で筋肉内投与	RPV 900mg を Q8W で筋肉内投与
		3 カ月超 (1 カ月超)	CAB 600mg を筋肉内投与した後、1 カ月後に 600mg を筋肉内に投与し、以降は 600mg を Q8W で筋肉内投与	RPV 900mg を筋肉内投与した後、1 カ月後に 900mg を筋肉内に投与し、以降は 900mg を Q8W で筋肉内投与
Q4W	—	2 カ月以内 (1 カ月以内)	CAB 400mg を Q4W で筋肉内投与	RPV 600mg を Q4W で筋肉内投与
	—	2 カ月超 (1 カ月超)	CAB 600mg を筋肉内投与し、以降は 400mg を Q4W で筋肉内投与	RPV 900mg を筋肉内投与し、以降は 600mg を Q4W で筋肉内投与

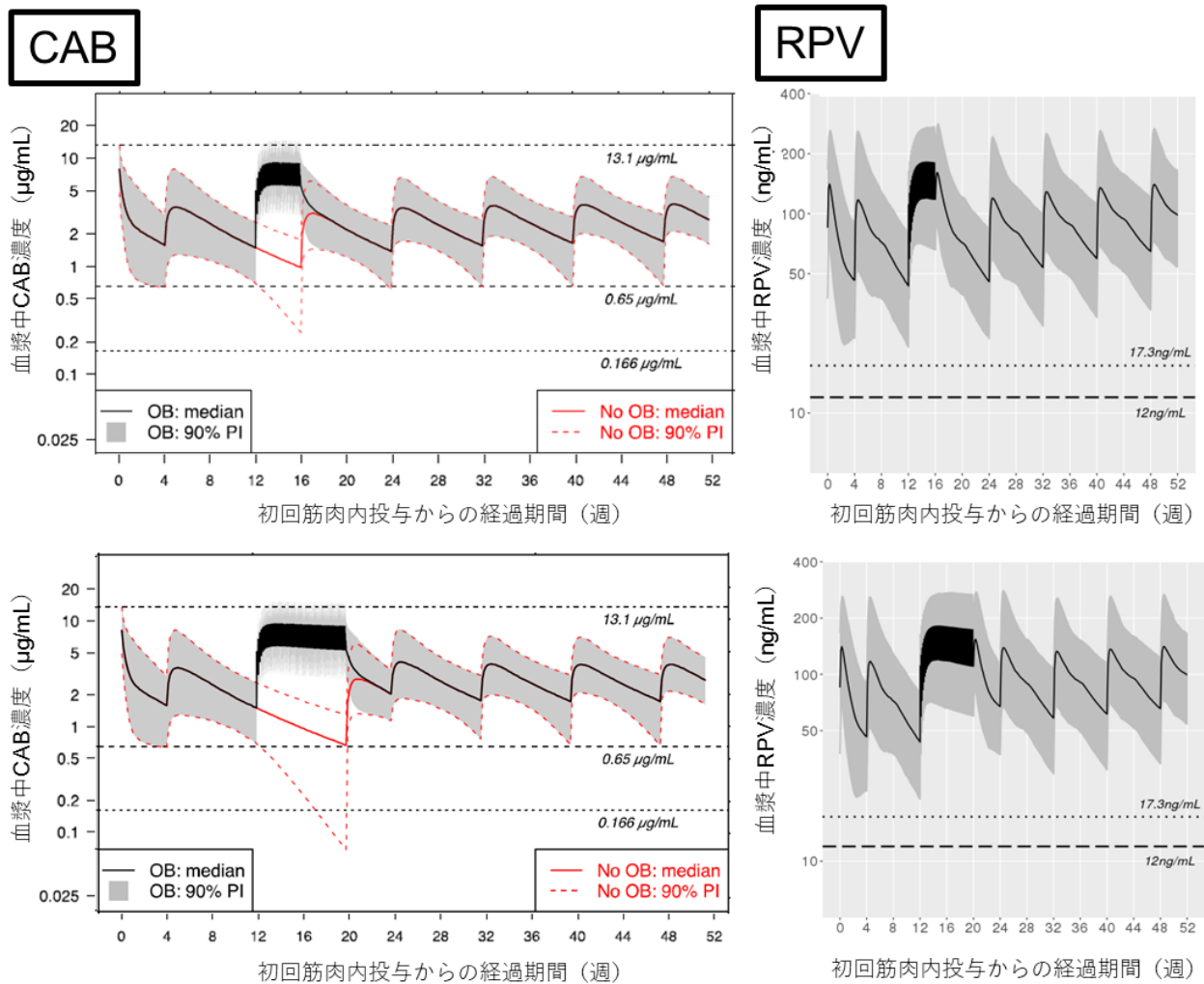


図2 CAB及びRPV筋注剤のQ8Wの投与レジメンのうち3回目の筋注剤投与を延期し代替経口投与をした後、CAB及びRPV筋注剤を再開した場合の血漿中CAB及びRPV濃度の予測推移

上段図：1カ月間代替経口投与した場合（左上図：CAB、右上図：RPV）

下段図：2カ月間代替経口投与した場合（左下図：CAB、右下図：RPV）

黒色の実線：代替経口投与した場合の中央値

灰色の網掛け：代替経口投与した場合の90パーセント予測区間

赤色の実線（CABのみ）：代替経口投与しなかった場合の中央値

赤色の点線（CABのみ）：代替経口投与しなかった場合の5パーセント値及び95パーセント値

CAB 0.65 µg/mL、RPV 17.3 ng/mL：第III相試験（201584試験、201585試験）におけるCAB筋注剤及びRPV筋注剤の初回投与後に観察された各成分のC₁₀₀の5パーセント値

CAB 0.166 µg/mL、RPV 12 ng/mL：in vitro薬理試験から得られた血漿タンパク結合率で補正された抗ウイルス活性に関するIC₉₀（PA-IC₉₀）。

CAB 13.1 µg/mL：海外第IIb相試験（LAH116482試験）においてCAB 60 mg（臨床推奨用量の倍量）をQD反復経口投与したときのCABのC_{max}の幾何平均値（6.2.2.1項参照）。

6.R.2 薬物動態学的相互作用（CAB）について

事前評価依頼者は、CABの薬物動態学的相互作用リスクについて、6.R.2.1及び6.R.2.2のように説明している。

6.R.2.1 併用薬がCABのPKに及ぼす影響について

事前評価依頼者は、併用薬がCABのPKに及ぼす影響について、以下のように説明している。

CABを用いたin vitro代謝試験（4.3.2参照）及び薬物トランスポーターの基質性に係るin vitro試験（4.5.3参照）の結果より、CABは主にUGT1A1で代謝され、P-gp及びBCRPの基質であることが示さ

れた。しかしながら、以下の理由等から、CAB と UGT1A1 阻害剤、並びに P-gp 及び BCRP 阻害剤との併用により臨床的に意義のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ファーマコゲノミクス解析の結果、遺伝学的に UGT1A1 の酵素活性が低いと考えられる被験者（UGT1A1*6、*28 及び/又は*37 を 2 コピー保有する被験者）では、UGT1A1 の酵素活性が正常な被験者と比較して、血漿中 CAB の曝露量 (C_{max} 、 AUC_{tau} 、 C_{tau}) は 1.14~1.41 倍上昇したこと（6.2.3.3 項参照）を踏まえると、CAB と UGT1A1 阻害剤を併用した場合においても、顕著に血漿中 CAB 曝露量が上昇することは想定し難いこと。また、海外第 II b 相試験（LAI115428 試験）では HIV-1 感染症患者に対して CAB の臨床推奨用量の倍量（CAB 60 mg）を QD 反復経口投与したときの CAB の血漿中曝露量（幾何平均値 C_{max} : 13.1 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{tau} : 227.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、6.2.2.1 参照）までの安全性が確認されていること（7.1.1 項参照）。
- *In vitro* における膜透過性試験の結果、CAB の膜透過性は良好であることが示されていることから（4.1.3 参照）、CAB の消化管吸収過程において P-gp 又は BCRP を介した排出トランスポーターの影響は受けにくいと考えられること。
- 一般的に、消化管吸収過程において P-gp を介した排出トランスポーターの影響を強く受ける薬剤の場合、消化管の P-gp が誘導されると、当該薬剤の吸収性 (C_{max} 等) の低下や吸収速度の低下 (t_{max} の延長) が認められる（Clin Pharmacol Ther 2021; 109: 55-64）。P-gp、UGT1A1 等の誘導作用を有するリファンピシンと CAB との臨床薬物相互作用試験（LAI117010 試験）の結果、リファンピシン非併用時と比較して併用時において、CAB の C_{max} に明らかな低下は認められず（6.2.4 参照）、 t_{max} の延長作用も認められなかったことから (t_{max} の中央値 [範囲] : 併用時 1.0 [1.0, 4.0] 時間、非併用時 2.0 [1.0, 6.0] 時間)、CAB の消化管吸収過程における P-gp の寄与は限定的であると考えること。

一方で、CAB が UGT1A1 の基質であることから、UGT1A1 誘導剤であるリファンピシン、リファブチン及びエトラビリンと CAB 錠剤との併用に係る臨床薬物相互作用試験を実施しており（6.2.4 参照）、CAB 錠剤又は筋注剤と UGT1A1 誘導剤との併用時における薬物相互作用リスクについて、以下のよう

- に考える。
- 強い UGT1A1 誘導剤（リファンピシン）と CAB 錠剤との併用により CAB の AUC は 59%低下すること（6.2.4 参照）、リファンピシン等の強い UGT1A1 誘導作用を有する薬剤は強い CYP3A 誘導作用も有しており、RPV との併用については禁忌と設定されていること等から、CAB と強い UGT1A1 誘導作用を有する薬剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール）との併用については剤形（錠剤、筋注剤）に関わらず併用禁忌とする。
 - 中程度又は弱い UGT1A1 誘導剤であるリファブチン又はエトラビリンと CAB 錠とを併用したところ、CAB の AUC はそれぞれ 21%低下、変化なしであったことから（6.2.4 参照）、CAB 錠については、中程度又は弱い UGT1A1 誘導剤との併用は許容可能である。一方で、CAB 筋注剤について、リファブチンと CAB 錠併用時における CAB の AUC 低下率（21%低下）から、CAB の CL が 30%上昇すると仮定し、リファブチンとの併用時における CAB の血漿中 C_{tau} を予測したところ、CAB 筋注剤の投与間隔が Q4W 及び Q8W のいずれの場合であっても、CAB 筋注剤の目標曝露量 (C_{tau} : 0.65 $\mu\text{g/mL}$)³²⁾ を超える患者の割合が 95%未満となることが推定されたことから、リファブチンと CAB 筋注剤との併用については注意喚起する。

また、CAB の類薬であるインテグラーゼ阻害薬（DTG 等）では多価陽イオンとキレートを形成し消化管吸収が低下することが知られており、CAB も同様に *in vitro* 試験において多価陽イオンとキレートを

形成することが示されている（CTD V4.2.2.2：2019N401615 試験）。CAB 錠剤と多価陽イオン含有製剤（制酸剤、鉄等のミネラルサプリメント等）との併用に係る臨床薬物相互作用試験は実施していないが、以下のとおり、類薬である他のインテグラーゼ阻害薬（DTG 等）における臨床成績及びこれまでに得られている CAB 錠剤の臨床試験成績等を踏まえると、多価陽イオン含有制酸剤の服用タイミングについては、CAB 錠剤投与の 2 時間以上前又は 4 時間以上後に投与するよう注意喚起をすることが適切と考える。

<多価陽イオン含有制酸剤について>

- CAB の類薬である DTG では、多価陽イオン含有制酸剤（乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム）と同時に経口投与した場合の DTG の血漿中 PK パラメータ（ C_{max} 、AUC 等）の低下率は 72～74%であり、DTG の投与 2 時間後に多価陽イオン含有制酸剤（乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム）を投与した場合の DTG の PK パラメータ（ C_{max} 、AUC 等）の低下率は 18～26%であった [テビケイ錠 50 mg 審査報告書（平成 26 年 2 月 19 日付け）]。以上より、CAB 錠と多価陽イオン含有制酸剤を同時に併用した場合も同様に、CAB の吸収が阻害され血漿中濃度が大きく低下するおそれがあることから、CAB 錠と多価陽イオン含有制酸剤とを併用する場合には投与間隔をあける必要があると考えたこと。
- 第Ⅲ相試験（201584 試験、201585 試験及び 207966 試験）では、併用薬である RPV 25 mg 錠の規定³³⁾と同様に、多価陽イオン含有制酸剤の投与は CAB 錠剤及び RPV 錠剤の投与 2 時間以上前又は 4 時間後以降に投与することとして実施し、多価陽イオン含有製剤を服用していた 8 例全例で経口導入期終了時の HIV RNA は定量下限未満であり、CAB 及び RPV 併用レジメンの有効性に関する懸念は認められていないこと。

<鉄、カルシウム等のミネラルサプリメントについて>

- CAB の類薬である DTG では、鉄等のミネラルサプリメントと同時に服用した場合の DTG の血漿中 PK パラメータ（ C_{max} 、AUC 等）の低下率は 32～35%であった [テビケイ錠 50 mg 審査報告書（平成 26 年 2 月 19 日付け）]。同様に、CAB 錠と鉄等のミネラルサプリメント併用時においても CAB の血漿中曝露量の低下が想定されるが、CAB 錠を用いた第Ⅱb 相試験（LAI116482 試験）では、RPV 25 mg QD 併用下で CAB 錠 10 mg（臨床推奨用量の 3 分の 1 量）を QD で反復経口投与した場合であっても、臨床推奨用量（30 mg）を QD で反復経口投与したときと比較して有効性が低下する傾向は認められていないこと（7.1.1 項参照）を踏まえると、CAB 錠と鉄等のミネラルサプリメントとを併用する場合に投与間隔をあける必要性は低いと考えたこと。

機構は、以下のように考える。

現時点では、DTG 等の成績に基づき、多価陽イオン含有制酸剤の服用タイミングについて、CAB 錠剤投与の 2 時間以上前又は 4 時間以上後に投与するよう注意喚起を設定し、鉄等のミネラルサプリメントの服用タイミングについては注意喚起を設定しないという事前評価依頼者の方針について許容可能と考えるものの、CAB 錠剤と多価陽イオン含有製剤（制酸剤、鉄等のミネラルサプリメント等）との併用に関する情報は、公表文献等も含め引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に提

³³⁾ エジュラント錠 25 mg の添付文書では、胃内 pH 上昇により RPV の吸収性が低下し、効果が減弱するおそれがあることから、制酸剤の投与はエジュラント錠 25 mg 錠の投与の 2 時間以上前又は 4 時間以上後に投与するように規定されている。

供する必要があると考える。その他、併用薬が CAB に及ぼす薬物相互作用リスク及び当該リスクを踏まえた添付文書上での注意喚起の方針について、事前評価依頼者の説明は受け入れ可能と考える。

6.R.2.2 CAB が併用薬の PK に及ぼす影響について

事前評価依頼者は、CAB が併用薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

CAB の薬物代謝酵素への阻害作用に係る *in vitro* 試験（4.5.1 参照）及び薬物トランスポーターへの阻害作用に係る *in vitro* 試験（4.5.4 参照）の結果を踏まえ、DDI ガイドラインで規定されている基準に基づき、CAB の各種代謝酵素及び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。その結果、CYP3A、OAT1 及び OAT3 に関して臨床薬物相互作用試験の実施を考慮するカットオフ基準を超えることが示された。

そこで、CYP3A4 の基質であるミダゾラムと CAB 錠剤との併用に係る臨床薬物相互作用試験を実施した結果、临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 参照）。一方で、OAT1 及び OAT3 の基質と CAB との併用に係る臨床薬物相互作用試験は実施していないが、PBPK モデル³⁴⁾を用いて、CAB 30 mg を反復経口投与したときの OAT1 又は OAT3 の基質薬であるアデホビル、メトトレキサート、オセルタミビル等の PK に及ぼす影響を検討した。その結果、CAB 非併用時に対する CAB 併用時のアデホビル、メトトレキサート及びオセルタミビルの AUC の幾何平均比は、それぞれ 1.07、1.11 及び 1.14 と予測された。また、感度分析として、CAB の OAT1 及び OAT3 に対する阻害定数 (Ki) を 1/15 倍又は 1/30 倍まで低下させた場合のアデホビル、メトトレキサート及びオセルタミビルの AUC の幾何平均比は、1/15 倍でそれぞれ 1.6、1.5 及び 1.8 倍、1/30 倍でそれぞれ 1.8、1.5 及び 2.3 倍であった。しかしながら、以下の点を考慮すると、CAB と OAT1 及び OAT3 の基質薬との併用により臨床的に意義のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- Ki 値を 1/30 倍とした場合のオセルタミビルの AUC の幾何平均比は 2 倍を超えたものの、オセルタミビルの安全域は広く当該曝露量の上昇は临床上懸念されるものではないこと。その他の予測される最大の薬物相互作用は AUC で約 2 倍未満であったこと。
- 他の OAT1 及び OAT3 阻害剤（プロベネシド）では、*in vitro* OAT 阻害試験から得られた Ki 値を用いて PBPK 解析を実施することで、OAT1 及び OAT3 基質（アデホビル、メトトレキサート、オセルタミビル等）における臨床 (*in vivo*) 相互作用を定量的に予測することが可能であったこと³⁵⁾等を踏まえると、CAB の Ki 値を 1/30 倍まで低下するという保守的な仮定に基づく当該感度分析結果の臨床的意義は低いと考えること。

機構は、以下のように考える。

CAB と OAT1 及び OAT3 の基質薬との薬物相互作用について、PBPK モデルを用いて検討されているが、CAB の PBPK モデルについて、OAT1 及び OAT3 基質との薬物相互作用を適切に検討可能なモデル

³⁴⁾ PBPK モデルを用いた解析には、SimCYP version 17.1 が使用された。CAB の吸収モデルには advanced dissolution absorption and metabolism (ADAM) モデルが、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。UGT1A1 及び UGT1A9 の肝臓での代謝における寄与率は、それぞれ 59%及び 35%であり、CL_{int}はそれぞれ 4.5 及び 2.2 µL/min/mg と設定された (Xenobiotica 2016; 46: 147-62)。*In vitro* 試験 (4.5.4 参照) の成績から、OAT1 及び OAT3 に対する CAB の *in vitro* 阻害定数 (Ki) はそれぞれ 0.405 及び 0.205 µmol/L と設定された。CAB 単独投与時の PBPK モデルの適切性は、海外第 I 相試験 (LAI117010 試験、201479 試験、201480 試験、205712 試験、LAI117011 試験) に基づき、アデホビル、メトトレキサート及びオセルタミビルの単独投与時及び OAT 阻害剤併用投与時の PBPK モデルの適切性については、公表文献 (Clin Pharmacokinet 2014;53:283-93、Clin Pharmacol Ther 2018; 103: 485-92、Eur J Pharm Sci 2014;59:94-103、Drug Metab Dispos 2002; 13-9、. Biopharm Drug Dispos 1998; 19: 163-7 等) に基づき検討された。

³⁵⁾ プロベネシドの OAT 基質薬 (アデホビル、メトトレキサート、オセルタミビル等) との併用投与時の PBPK モデルの適切性については、公表文献 (Eur J Pharm Sci 2014;59:94-103、Drug Metab Dispos 2002; 13-9、Br Med J 1978; 1: 1097-9 等) に基づき検討された。

であることを確認するための Model Validation (CAB と OAT1 及び OAT3 基質との臨床薬物相互作用試験の実測データを用いた Model Validation 等) が実施されていないことを踏まえると、当該 PBPK モデルに基づく薬物相互作用の予測精度については不確実性が伴うと考える。したがって、当該 PBPK モデルを用いて CAB と OAT1 及び OAT3 基質との相互作用の程度を評価する場合には、保守的な CAB の OAT1 及び OAT3 に対する阻害定数 (K_i) を設定した場合の感度分析結果等も踏まえて、当該薬物相互作用に関するリスクを評価することが適切と考える。

CAB の OAT1 及び OAT3 に対する阻害定数 (K_i) を 1/15 倍又は 1/30 倍まで低下させた場合の感度分析の結果において、OAT1 又は OAT3 の基質薬の AUC を最大 2.3 倍上昇させることが示唆され、CAB は OAT1 及び OAT3 基質薬の PK に対して影響を及ぼす可能性は否定できないと考えるため、少なくとも治療域の狭い OAT1 及び／又は OAT3 基質薬 (メトトレキサート等) と CAB を併用する際には副作用の増強等に注意するよう注意喚起を設定する必要があると考える。その上で、CAB と OAT1 及び／又は OAT3 基質薬との併用時に関する情報については、公表文献等も含め引き続き収集し、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必要があると考える。

6.R.3 CAB 及び RPV の PK の国内外差について

機構は、CAB 錠剤及び筋注剤、並びに RPV 筋注剤投与時の日本人と外国人における PK の国内外差について、以下の 6.R.3.1 及び 6.R.3.2 における事前評価依頼者の説明は受け入れ可能と考える。

6.R.3.1 CAB 錠剤及び CAB 筋注剤投与時における PK の国内外差について

事前評価依頼者は、日本人と外国人における CAB 錠剤経口投与時及び CAB 筋注剤筋肉内投与時の PK の異同について、以下のように説明している。

CAB 錠剤及び筋注剤の PPK モデル (6.2.6.1 項参照) を用いて、日本人及び外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (201584 試験 [FLAIR 試験]) 及び外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (201585 試験 [ATLAS 試験]) における RPV 併用下で CAB 錠剤又は筋注剤投与時の PK パラメータ (AUC_{τ} 、 C_{\max} 及び C_{τ}) をベイズ推定した結果は表 49 のとおりであり、CAB 錠剤を QD で反復経口投与及び CAB 筋注剤を Q4W で反復筋肉内注射したときの CAB の C_{\max} 及び AUC_{τ} の分布は図 3 のとおりであった。日本人 HIV 感染症患者における CAB 錠剤及び筋注剤投与時の PK パラメータは、外国人集団の PK パラメータと比較して高値傾向を示した。

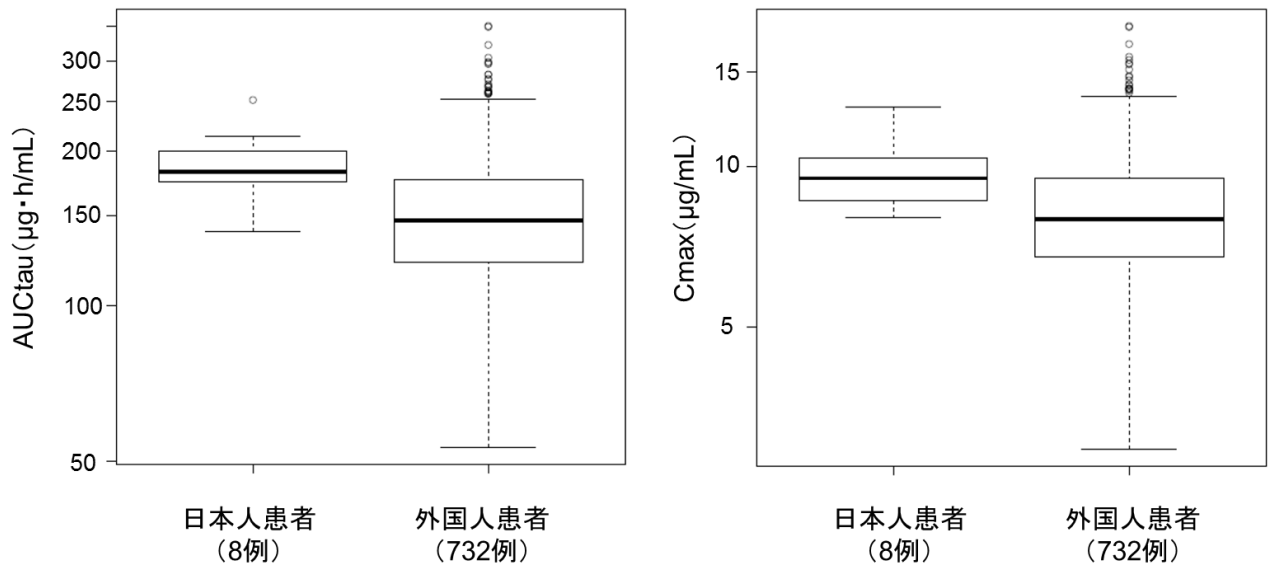
表 49 201584 試験及び 201585 試験において日本人又は外国人 HIV-1 感染症患者に
RPV 併用下で CAB を経口又は筋肉内反復投与したとき CAB の PK パラメータ (ベイズ推定値)

投与期	用法・用量	日本人			外国人				
		例数	AUC _{tau} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{tau} (µg/mL)	例数	AUC _{tau} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{tau} (µg/mL)
経口導入期 ^{a)}	30 mg QD 経口反復	8	185.7 [165, 209]	9.6 [8.6, 10.7]	6.1 [5.4, 7]	732	146.7 [143.7, 149.7]	8.0 [7.9, 8.2]	4.7 [4.6, 4.8]
初回筋肉内投与期 ^{b)}	600 mg 初回筋肉内投与	8	2,516 [2,086, 3,034]	9.5 [8.6, 10.6]	2.3 [2, 2.7]	732	1,556 [1,505, 1,609]	8.0 [7.9, 8.2]	1.4 [1.4, 1.5]
1カ月毎の筋肉内反復投与期 ^{c)}	400 mg Q4W 筋肉内反復	8	3,067 [2,693, 3,493]	5.5 [4.9, 6.3]	3.3 [2.8, 4]	732	2,429 [2,382, 2,477]	4.2 [4.1, 4.3]	2.9 [2.8, 3]
2カ月毎の筋肉内反復投与期 ^{c), d)}	600 mg Q8W 筋肉内反復	8	4,613 [4,047, 5,258]	5.4 [4.7, 6.2]	1.7 [1.2, 2.3]	732	3,691 [3,620, 3,763]	3.8 [3.7, 3.9]	1.7 [1.6, 1.7]

幾何平均値 [95%信頼区間]

a) 定常状態時の PK パラメータを記載。b) 経口導入期における最後の経口投与と同日に初回の筋肉内投与を行うため、初回筋肉内投与期に記載されている C_{max} は経口投与による影響も含まれている。c) 投与48週時点の PK パラメータを記載。d) 201584試験及び201585試験において RPV 併用下で CAB を Q4W で反復筋肉内投与したときのデータに基づき推定された各被験者の CL/F、V_c/F、V_p/F 等の Post hoc 推定値を用いて、RPV 併用下で CAB を Q8W で反復筋肉内投与したときの PK パラメータ (AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}) を推定。

CAB錠30 mg QD反復経口投与時



CAB筋注剤 Q4W反復筋肉内投与時

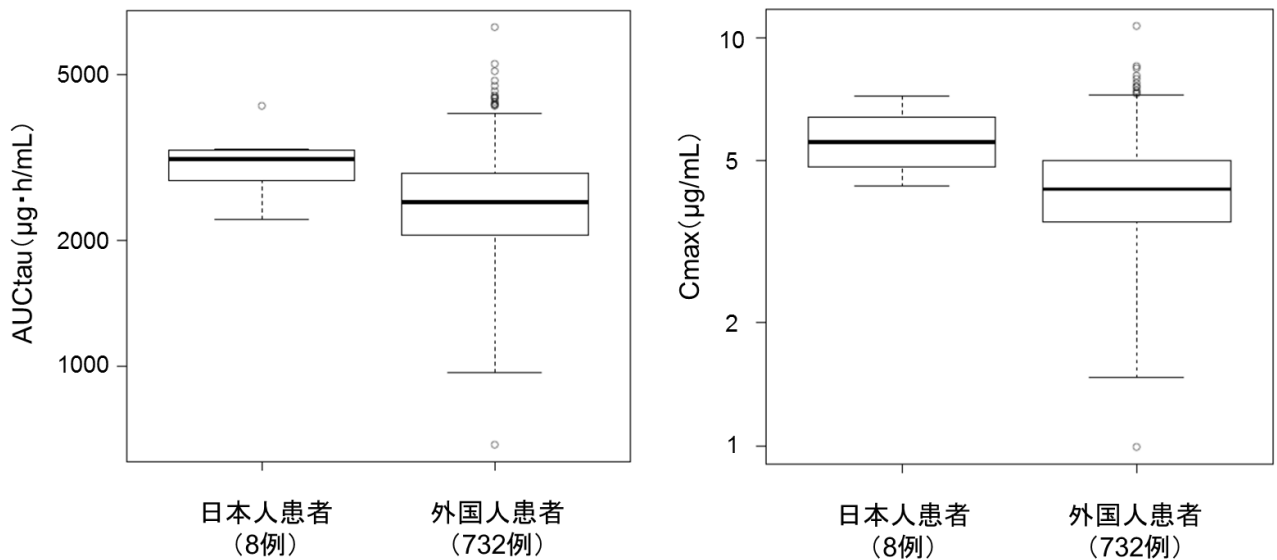


図3 日本人及び外国人 HIV 感染症患者に RPV 併用下で CAB を QD で反復経口投与又は Q4W で反復筋肉内注射したときの CAB の AUC_{tau} 及び C_{max} (ベイズ推定値) の分布

日本人 HIV 感染症患者における CAB 錠剤及び筋注剤投与時の PK パラメータが、外国人集団の PK パラメータと比較して高値傾向を示した要因について、日本人集団と外国人集団における体重の分布の差異（それぞれ 63.7 [56.8, 93.7] kg 及び 76.0 [41.2, 168] kg）及び日本人被験者 1 例（UGT1A1*6、*28 及び/又は*37 を 2 コピー保有する）における UGT1A1 の推定活性の低下が考えられる。

しかしながら、以下の理由等から、日本人と外国人の CAB の PK に臨床的に意義のある民族差はないと考える。

- 日本人と外国人に CAB 錠 30 mg を反復経口投与、並びに CAB 筋注剤を Q4W で反復筋肉内投与したときの CAB の PK パラメータ (C_{max} 及び AUC_{tau}) の分布 (図 3) は、おおむね重なっていること。

- CABの主要代謝酵素（UGT1A1）の遺伝子多型であるUGT1A1*28、*37及び*6のうち、*6は東アジア地域の集団で多く認められることが報告されているものの（Pharmacogenet Genomics 2014; 24: 177-83）、遺伝学的にUGT1A1の酵素活性が低いと考えられる被験者（UGT1A1*6、*28及び/又は*37を2コピー保有する被験者）におけるUGT1A1の酵素活性が正常な被験者と比較したときの血漿中CABの曝露量（ C_{max} 、 AUC_{tau} 、 C_{tau} ）の上昇幅は1.14～1.41倍程度であり（6.2.3.3項参照）、当該曝露範囲での安全性は、CAB錠剤を用いて実施された海外第Ⅱb相試験（LAI115428試験）で確認されていること（7.1.1項参照）。

6.R.3.2 RPV筋注剤投与時におけるPKの国内外差について

事前評価依頼者は、日本人と外国人におけるRPV筋注剤筋肉内投与時のPKについて、以下のように説明している。

RPV筋注剤におけるQ4W及びQ8W投与時のPPKモデル（6.2.6.3項及び6.2.6.4項参照）を用いて、日本人及び外国人HIV-1感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（201584試験〔FLAIR試験〕）、並びに外国人HIV-1感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（201585試験〔ATLAS試験〕、207966試験〔ATLAS-2M試験〕）におけるRPV筋注剤投与時のPKパラメータ（ AUC_{tau} 、 C_{max} 及び C_{tau} ）をベイズ推定した結果は表50のとおりであり、RPV筋注剤をQ4Wで反復筋肉内注射したときのRPVの C_{max} 及び AUC_{tau} の分布は図4のとおりであった。

表50 201584試験、201585試験及び207966試験において日本人又は外国人HIV-1感染症患者にCAB併用下でRPVをQ4W又はQ8Wで反復筋肉内投与したときのRPVのPKパラメータ（ベイズ推定値）

投与期	用法・用量	日本人			外国人				
		例数	AUC_{tau} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{tau} (ng/mL)	例数	AUC_{tau} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{tau} (ng/mL)
初回筋肉内投与期 ^{a)}	900 mg 初回筋肉内投与	8	52,705 [38,296, 72217]	154 [115, 194]	47.7 [38.2, 62.1]	1351	44,799 [21,698, 87,590]	144 [93.8, 221]	41.9 [21.7, 79.1]
1カ月毎の筋肉内反復投与期 ^{b)}	600 mg Q4W 筋肉内反復	8	79,447 [67,094, 95,430]	143 [119, 171]	96.3 [82.7, 118]	961	68,239 [39,032, 118,407]	120 [68.1, 211]	85.8 [49.5, 147]
2カ月毎の筋肉内反復投与期 ^{b)}	900 mg Q8W 筋肉内反復	—	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	390	132,450 [76,638, 221,783]	138 [80.6, 228]	68.9 [38.0, 119]

幾何平均値 [90%予測区間]

a) 経口導入期における最後の経口投与と同日に初回の筋肉内投与を行うため、初回筋肉内投与期に記載されている C_{max} は経口投与による影響も含まれている。b) 投与48週時点のPKパラメータを記載。c) CAB筋注剤及びRPV筋注剤をQ8Wの用法・用量にて投与された日本人患者の成績は得られていないことから、日本人患者にRPV筋注剤をQ8Wの用法・用量で投与したときのPKパラメータ（ベイズ推定値）は算出されていない。

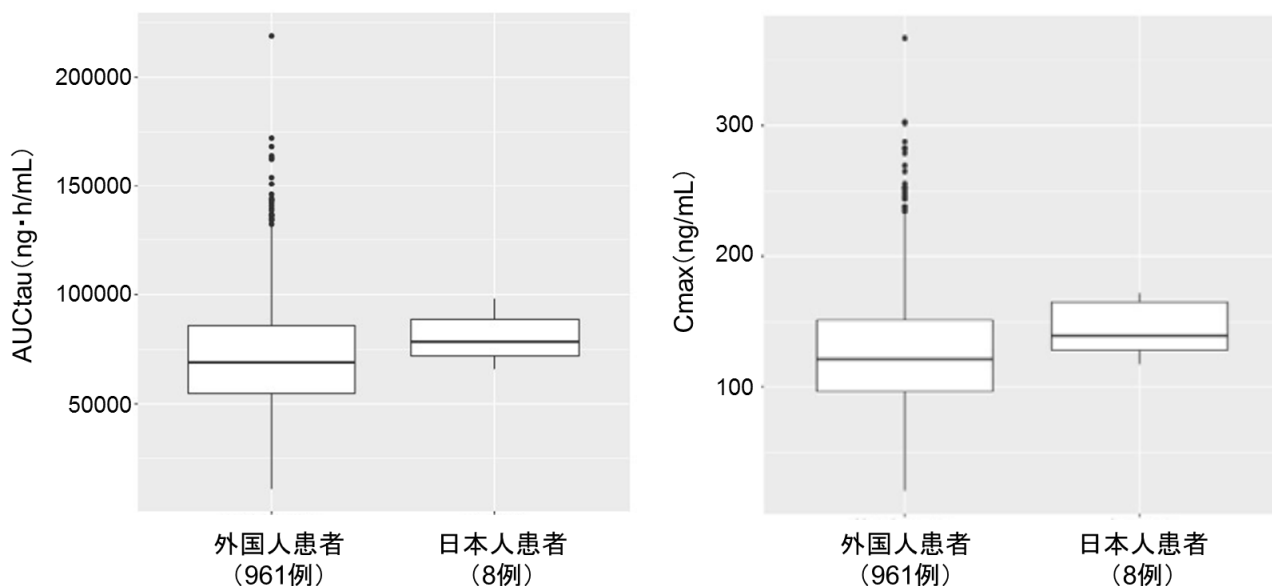


図4 日本人及び外国人 HIV 感染症患者に CAB 併用下で RPV を Q4W で反復筋肉内注射したときの RPV の AUC_{tau} 及び C_{max} (ベイズ推定値) の分布

RPV 筋注剤投与時の PK パラメータの幾何平均値は、外国人集団と比較して日本人集団において高値傾向を示したが（表 50 参照）、日本人集団で認められた当該 PK パラメータの範囲は、外国人集団で認められた PK パラメータの範囲内であり、臨床的に意義のある差異ではないと考える。

なお、既承認製剤である RPV 25 mg 錠（エジュラント錠 25 mg）を日本人及び外国人健康成人に食後単回経口投与したときの PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）の平均値についても、外国人健康成人（C_{max} : 109 ng/mL、AUC_{inf} : 3,403 ng·h/mL）と比較して日本人健康成人（C_{max} : 144 ng/mL、AUC_{inf} : 4,542 ng·h/mL）において高値傾向を示すことが報告されているが [オデフシィ配合錠 審査報告書（平成 30 年 7 月 12 日付け）]、日本人に特有の安全性上の懸念は報告されていない。

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審査の概略

本事前評価に際し、本レジメンの有効性及び安全性に関する主な試験成績として、HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 2 試験（LAI116482 試験及び 200056 試験）及び国際共同又は海外第Ⅲ相試験 3 試験（201584 試験、201585 試験及び 207966 試験）の成績が提出された。これらの試験の概要は表 51 のとおりである。

表 51 HIV-1 感染症患者を対象とした本レジメンの有効性及び安全性に関する試験の概略

資料区分	試験名 (相)	対象患者	用法・用量の概略	例数	主な評価項目
評価	LAI116482 (海外・II b)	HIV-1 感染症患者 (試験組入れ時、未治療)	治療導入期 (24 週間) : ①経口 CAB10 mg 及び ABC/3TC 600 mg/300 mg 又は TDF/FTC 300 mg/200 mg QD ②経口 CAB30 mg 及び ABC/3TC 600 mg/300 mg 又は TDF/FTC 300 mg/200 mg QD ③経口 CAB60 mg 及び ABC/3TC 600 mg/300mg 又は TDF/FTC 300 mg/200 mg QD ④経口 EFV600 mg 及び ABC/3TC 600 mg/300 mg 又は TDF/FTC 300 mg/200 mg QD 維持療法期 (72 週間) : ①経口 CAB 10 mg 及び経口 RPV 25 mg QD ②経口 CAB 30 mg 及び経口 RPV 25 mg QD ③経口 CAB 60 mg 及び経口 RPV 25 mg QD ④経口 EFV 600 mg 及び ABC/3TC 600 mg/300 mg 又は TDF/FTC 300 mg/200 mg QD 非盲検期: 経口 CAB 30 mg + RPV 25 mg	①60 例 ②60 例 ③61 例 ④62 例	薬物動態 有効性 安全性
	200056 (海外・II b)	HIV-1 感染症患者 (試験組入れ時、未治療)	経口導入期 (20 週間) : 経口 CAB 30 mg 及び ABC/3TC 600 mg /50 mg/ 300 mg QD (最後 4 週間は経口 RPV25 mg QD も併用) 維持療法期 (96 週間) : ①Q4W 群: 筋注 CAB 800 mg 及び筋注 RPV 600 mg を投与後、4 週ごとに筋注 CAB 400 mg 及び筋注 RPV 600 mg ②Q8W 群: 筋注 CAB 800 mg 及び筋注 RPV 900 mg を投与後、4 週後に筋注 CAB 600 mg を投与し、その後 8 週ごとに筋注 CAB 600 mg 及び筋注 RPV 900 mg を投与 ③継続治療群: 経口 CAB 30 mg 及び ABC/3TC 600 mg /300 mg QD 延長療法期: Q4W 群又は Q8W 群を選択	①115 例 ②115 例 ③56 例	薬物動態 有効性 安全性
	201584 (国際共同・III)	HIV-1 感染症患者 (試験組入れ時、未治療)	治療導入期 (20 週間) : 経口 ABC/DTG/3TC 600 mg /50mg / 300 mg QD ^{a)} 維持療法期 (100 週間) : ①本レジメン群: 経口 CAB 30 mg 及び経口 RPV 25 mg QD 4 週間の後、筋注 CAB 600 mg 及び筋注 RPV 900 mg を投与し、その後筋注 CAB 400 mg 及び筋注 RPV 600 mg を Q4W ②継続治療群: 経口 ABC/DTG/3TC 600 mg/300 mg QD (DTG 及び 2NRTIs) 延長療法期: 筋注 CAB 400 mg 及び筋注 RPV 600 mg を Q4W	①283 例 ②283 例	有効性 安全性
	201585 (海外・III)	HIV-1 感染被験者 (既往治療 ^{b)})	維持療法期 (52 週間) : ①本レジメン群: 経口 CAB 30 mg 及び RPV 25 mg QD 4 週間の後、筋注 CAB 600 mg 及び筋注 RPV 900 mg を投与し、その後筋注 CAB 400 mg 及び筋注 RPV 600 mg を Q4W ②継続治療群: 2NRTIs + INSTI 又は PI 又は NNRTI 延長療法期 (計 96 週間以上) : 筋注 CAB 400 mg 及び筋注 RPV 600 mg を Q4W	①308 例 ②308 例	有効性 安全性
	207966 (海外・III)	HIV-1 感染被験者 (既往治療 ^{c)})	維持療法期 (96 週間) : ①Q4W 群: 筋注 CAB 600 mg 及び筋注 RPV 900 mg を 1 回投与後、筋注 CAB 400 mg 及び筋注 RPV 600 mg を Q4W ②Q8W 群: 筋注 CAB 600 mg 及び筋注 RPV 900 mg を 1 回投与後、4 週後に筋注 CAB 600 mg 及び筋注 RPV 900 mg を単回投与後、筋注 CAB 600 mg 及び筋注 RPV 900 mg を Q8W 延長療法期: Q4W 群又は Q8W 群を継続	①523 例 ②522 例	有効性 安全性

a) ABC 又は 3TC を代替の NRTI に変更可能。また、ABC を含まない DTG 及び 2 NRTIs のレジメンに変更可能

b) スクリーニング前の 6 カ月間以上にわたり、抗 HIV 薬 (2 NRTIs + INSTI、PI 又は NNRTI) により HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に維持されている被験者

c) 201585試験での継続治療群からの移行として組み入れられた場合、又は新規に組み入れられた場合は経口CAB 30 mg及びRPV 25 mg QD を4週間行った後、1:1の割合で、Q4W群とQ8W群に割り付けられた。201585試験で本レジメン群 (Q4W群) の被験者は、207966試験のランダム化のDay1からQ4W群又はQ8W群に割り付けられた

7.1 第II相試験

7.1.1 海外第IIb相試験 (CTD V5.3.4.2: LAI116482 試験<2012年8月~2019年1月>)

未治療の成人 HIV-1 感染症患者 [目標例数 200 例 (経口 CAB 10 mg 群 50 例、30 mg 群 50 例、60 mg 群 50 例、EFV 群 50 例)] を対象に、経口 CAB 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³⁶⁾ 部分³⁷⁾ 盲験並行群間比較試験が、米国、カナダの計 2 カ国 49 施設で実施された。

用法・用量は、治療導入期では、経口 CAB 10 mg、30 mg、60 mg 又は EFV 600 mg QD を、いずれも ABC/3TC (600 mg/300 mg) 配合錠又は TDF/FTC (300 mg /200 mg) 配合錠の併用下で 24 週間以上経口投与することと設定され、維持療法期では経口 CAB 10 mg、30 mg 又は 60 mg QD をいずれも経口 RPV 25 mg 併用下、EFV600 mg QD を ABC/3TC (600 mg/300 mg) 配合錠又は TDF/FTC (300 mg /200 mg) 配合錠の併用下で 72 週間投与することとされた。その後続く非盲検期では、すべての被験者が経口 CAB 30 mg 及び RPV 25 mg QD を投与することとされた (図 5)。本試験の主な選択・除外基準は表 52 のとおりであった。

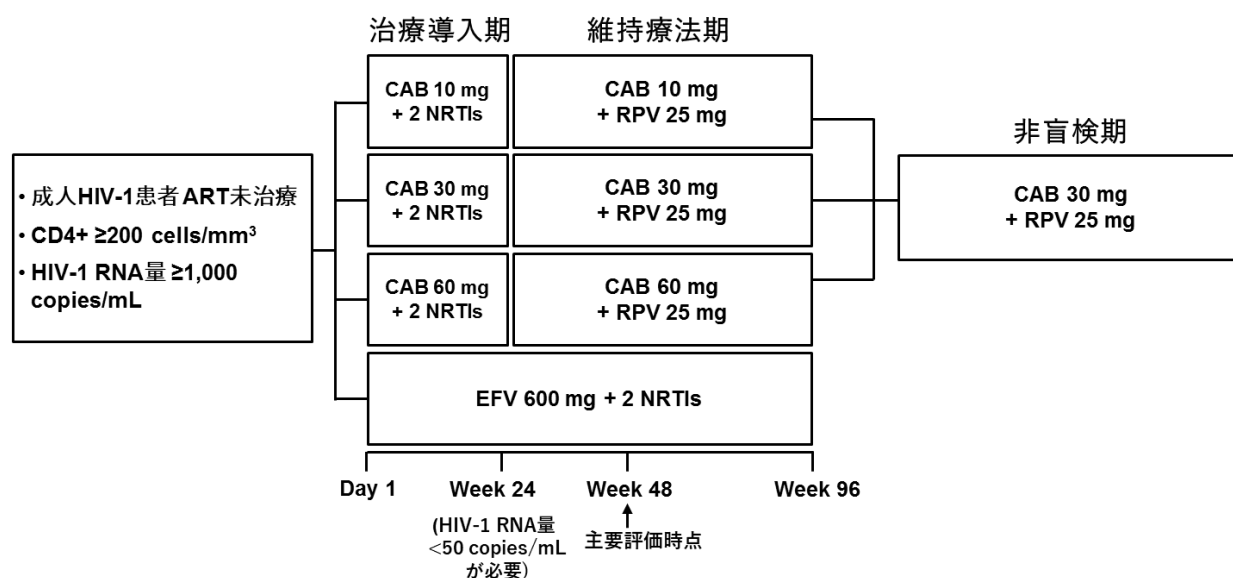


図 5 試験デザイン (LAI116482 試験)

表 52 LAI116482 試験における主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の未治療 HIV-1 患者 (抗レトロウイルス療法による治療が 10 日以内) スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 1000 copies/mL 以上 CD4 陽性細胞数が 200 個/mm³ 以上 (又は当該地域のガイドラインの基準値以上)
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時において全身療法を要さない皮膚カポジ肉腫以外の CDC Category C がある 高度の肝障害 (Child-Pugh Class B 又は C) 現在又は 6 カ月以内に臨床的に有意な肝炎の既往 [慢性 B 型肝炎 (HBs 抗原陽性) を含む] がある。無症候性の慢性 HCV 感染は除外されないが、HCV に特異的な治療が必要又は試験期間中に開始が必要と判断される者 肝硬変の病歴

無作為化され、治療薬が 1 回以上投与された 243 例 [経口 CAB 群 181 例 (経口 CAB 10 mg 群 60 例、30 mg 群 60 例、60 mg 群 61 例)、EFV 群 62 例] が ITT-E (Intent-to-treat Exposed) 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT-E 集団が主な有効性解析対象集団であった。

³⁶⁾ スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量及び併用する NRTI の種類によって層別割り付けられた。

³⁷⁾ 経口 CAB 用量のみ盲検化されて、EFV は非盲検下で投与された。

有効性について、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 未満の被験者の割合は、経口 CAB 10 mg 群 80% (48/60 例)、30 mg 群 80% (48/60 例)、60 mg 群 87% (53/61 例)、EFV 群 71% (44/62 例) であった。

治験薬投与開始 48 週後までの有害事象は、経口 CAB 10 mg 群 93% (56/60 例)、30 mg 群 92% (55/60 例)、60 mg 群 95% (58/61 例)、EFV 群 97% (60/62 例) に認められ、副作用³⁸⁾ は経口 CAB 10 mg 群 43% (26/60 例)、30 mg 群 52% (31/60 例)、60 mg 群 52% (32/61 例)、EFV 群 68% (42/62 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 53 のとおりであった。

表 53 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				
	10 mg 群 (60 例)	30 mg 群 (60 例)	60 mg 群 (61 例)	経口 CAB 併 合群 (181 例)	EFV 群 (62 例)	10 mg 群 (60 例)	30 mg 群 (60 例)	60 mg 群 (61 例)	経口 CAB 併 合群 (181 例)	EFV 群 (62 例)
全体	56 (93)	55 (92)	58 (95)	169 (93)	60 (97)	26 (43)	31 (52)	32 (52)	89 (49)	42 (68)
悪心	14 (23)	13 (22)	14 (23)	41 (23)	13 (21)	8 (13)	10 (17)	12 (20)	30 (17)	9 (15)
頭痛	13 (22)	13 (22)	14 (23)	40 (22)	7 (11)	11 (18)	8 (13)	9 (15)	28 (15)	3 (5)
下痢	11 (18)	12 (20)	14 (23)	37 (20)	12 (19)	4 (7)	9 (15)	6 (10)	19 (10)	3 (5)
上気道感染	6 (10)	12 (20)	11 (18)	29 (16)	10 (16)	0	0	0	0	0
疲労	8 (13)	7 (12)	8 (13)	23 (13)	10 (16)	4 (7)	4 (7)	3 (5)	11 (6)	8 (13)
上咽頭炎	10 (17)	3 (5)	8 (13)	21 (12)	4 (6)	0	0	0	0	0
不眠症	4 (7)	6 (10)	10 (16)	20 (11)	15 (24)	1 (2)	4 (7)	2 (3)	7 (4)	9 (15)
浮動性めまい	7 (12)	7 (12)	3 (5)	17 (9)	17 (27)	4 (7)	5 (8)	2 (3)	11 (6)	14 (23)
咳嗽	7 (12)	5 (8)	5 (8)	17 (9)	7 (11)	0	0	1 (2)	1 (<1)	0
腹痛	5 (8)	4 (7)	4 (7)	13 (7)	1 (2)	1 (2)	0	2 (3)	3 (2)	0
うつ病	4 (7)	5 (8)	4 (7)	13 (7)	4 (6)	0	1 (2)	3 (5)	4 (2)	0
発疹	3 (5)	6 (10)	4 (7)	13 (7)	8 (13)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	5 (3)	6 (10)
気管支炎	2 (3)	7 (12)	4 (7)	13 (7)	4 (6)	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
背部痛	6 (10)	3 (5)	3 (5)	12 (7)	5 (8)	0	0	0	0	0
リンパ節症	3 (5)	5 (8)	4 (7)	12 (7)	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (<1)	0
嘔吐	2 (3)	6 (10)	4 (7)	12 (7)	3 (5)	0	4 (7)	2 (3)	6 (3)	2 (3)
異常な夢	1 (2)	5 (8)	6 (10)	12 (7)	15 (24)	0	4 (7)	5 (8)	9 (5)	13 (21)
梅毒	5 (8)	2 (3)	4 (7)	11 (6)	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (<1)	0
副鼻腔炎	4 (7)	2 (3)	5 (8)	11 (6)	2 (3)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	4 (7)	3 (5)	4 (7)	11 (6)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	4 (7)	5 (8)	1 (2)	10 (6)	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (<1)	0
淋疾	4 (7)	3 (5)	3 (5)	10 (6)	1 (2)	0	0	0	0	0
不安	3 (5)	3 (5)	4 (7)	10 (6)	4 (6)	2 (3)	1 (2)	0	3 (2)	2 (3)
口腔咽頭痛	1 (2)	6 (10)	3 (5)	10 (6)	2 (3)	0	0	0	0	0
ざ瘡	2 (3)	4 (7)	3 (5)	9 (5)	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
発熱	1 (2)	3 (5)	5 (8)	9 (5)	3 (5)	0	0	0	0	0
胃腸炎	7 (12)	0	1 (2)	8 (4)	1 (2)	0	0	0	0	0
歯痛	3 (5)	3 (5)	1 (2)	7 (4)	2 (3)	0	0	0	0	0
関節痛	1 (2)	3 (5)	3 (5)	7 (4)	2 (3)	0	0	0	0	0
胸痛	1 (2)	1 (2)	5 (8)	7 (4)	2 (3)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	4 (7)	0	2 (3)	6 (3)	1 (2)	0	0	0	0	0

³⁸⁾ 治験薬と因果関係ありとされた有害事象

事象名	有害事象					副作用				
	10 mg 群 (60 例)	30 mg 群 (60 例)	60 mg 群 (61 例)	経口 CAB 併 合群 (181 例)	EFV 群 (62 例)	10 mg 群 (60 例)	30 mg 群 (60 例)	60 mg 群 (61 例)	経口 CAB 併 合群 (181 例)	EFV 群 (62 例)
食欲減退	3 (5)	2 (3)	1 (2)	6 (3)	3 (5)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	4 (2)	0
蜂巣炎	3 (5)	2 (3)	1 (2)	6 (3)	1 (2)	0	0	0	0	0
鼻閉	2 (3)	1 (2)	3 (5)	6 (3)	3 (5)	0	0	0	0	0
便秘	2 (3)	1 (2)	3 (5)	6 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (5)	5 (3)	0
四肢痛	0	5 (8)	1 (2)	6 (3)	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	2 (3)	4 (7)	6 (3)	4 (6)	0	0	1 (2)	1 (<1)	0
痔核	4 (7)	1 (2)	0	5 (3)	3 (5)	0	0	0	0	0
咽頭炎	2 (3)	1 (2)	2 (3)	5 (3)	2 (3)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (2)	1 (2)	3 (5)	5 (3)	2 (3)	0	0	0	0	0
肛門性器疣贅	1 (2)	0	4 (7)	5 (3)	0	0	0	0	0	0
毛包炎	2 (3)	3 (5)	0	5 (3)	1 (2)	0	0	0	0	0
排尿困難	3 (5)	1 (2)	0	4 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (<1)	0
寝汗	2 (3)	1 (2)	1 (2)	4 (2)	3 (5)	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)	2 (3)
口内乾燥	0	3 (5)	1 (2)	4 (2)	1 (2)	0	3 (5)	1 (2)	4 (2)	1 (2)
消化不良	0	0	4 (7)	4 (2)	1 (2)	0	0	2 (3)	2 (1)	0
精巣痛	0	3 (5)	1 (2)	4 (2)	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (2)	0	0	1 (<1)	4 (6)	0	0	0	0	3 (5)
斑状皮疹	0	0	0	0	3 (5)	0	0	0	0	3 (5)
注意力障害	0	0	0	0	4 (6)	0	0	0	0	2 (3)

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、経口 CAB 10 mg 群 6 例 [蜂巣炎 2 例、赤痢菌感染、肺炎、腎盂腎炎、敗血症、ブドウ球菌感染、心房粗動、自殺念慮及び腎結石症各 1 例 (重複含む)]、経口 CAB 30 mg 群 2 例 (頭痛及び肺塞栓症各 1 例)、経口 CAB 60 mg 群 3 例 (赤痢菌感染、虫垂炎及び筋骨格痛各 1 例)、EFV 群 3 例 [心停止、心筋梗塞、自殺企図及び胃腸出血各 1 例 (重複含む)] に認められ、EFV 群 1 例 (自殺企図) を除き、治験薬との関連は否定された。転帰は腎結石症、頭痛を除いて回復であった。

中止に至った有害事象は、経口 CAB 10 mg 群 1 例 (心電図異常及び動悸)、経口 CAB 30 mg 群 1 例 (パニック発作)、経口 CAB 60 mg 群 4 例 (不安障害、トランスアミナーゼ上昇、肝炎及び筋骨格痛各 1 例)、EFV 群 8 例 [浮動性めまい 2 例、パニック発作、激越、錯乱状態、物質誘発性精神病性障害、自殺企図、注意力障害、嗜眠、顕微鏡的大腸炎、高グリセリド血症及び失禁各 1 例 (重複含む)] に認められた。経口 CAB 10 mg 群 1 例 (心電図異常及び動悸)、経口 CAB 30 mg 群 1 例 (パニック発作)、経口 CAB 60 mg 群 2 例 (肝炎及びトランスアミナーゼ上昇)、EFV 群 7 例 [浮動性めまい 2 例、激越、錯乱状態、物質誘発性精神病性障害、自殺企図、注意力障害、嗜眠、顕微鏡的大腸炎、高グリセリド血症及び失禁各 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、転帰は経口 CAB 10 mg 群の心電図異常及び動悸各 1 例、経口 CAB 60 mg 群の不安障害 1 例を除き回復であった。

7.1.2 海外第 II b 相試験 [CTD V5.3.4.2:200056 試験<2014 年 4 月～継続中>] (データカットオフ 20 年 月)

未治療の成人 HIV-1 感染症患者 [目標例数 225 例 (維持療法期: Q4W 群 90 例、Q8W 群 90 例、継続治療群 45 例)] を対象に、本レジメンの薬物動態、有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化非盲験並行群間比較試験が、米国、カナダ、スペイン、フランス、ドイツの計 5 カ国 50 施設で実施された。

用法・用量は、経口導入期ではいずれの群においても経口 CAB 30 mg 及び ABC/3TC (600 mg/300 mg) 配合剤 QD を 20 週間投与され、最後の 4 週間は経口 RPV 25mg QD も併用することと設定された。維持療法期では、Q4W 群は 1 日目に CAB 800 mg 及び RPV 600 mg、4 週目以降は CAB 400 mg 及び RPV 600 mg を 4 週ごとに合計 96 週間筋肉内投与することとされた。Q8W 群は 1 日目に CAB 800 mg 及び RPV 900 mg、4 週目に CAB 600 mg、8 週目以降は CAB 600 mg 及び RPV 900 mg を 8 週ごとに合計 96 週間筋肉内投与することとされた。継続治療群は経口 CAB 30 mg 及び ABC/3TC (600 mg/300 mg) 配合剤 QD を 96 週間投与することと設定された。また、96 週以降の延長療法期では、維持療法期で Q4W 群及び Q8W 群に割り付けられた被験者は希望により維持療法期の治療を継続することとされ、維持療法期で継続治療群の被験者は希望により、本レジメンに切り替えることとされた³⁹⁾ (図 6)。本試験の主な選択・除外基準は表 54 のとおりであった。

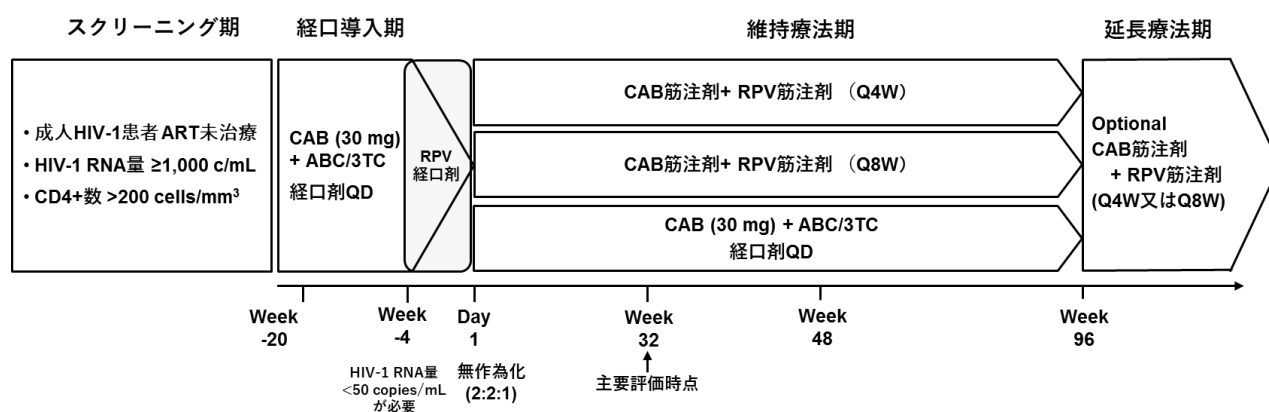


図 6 試験デザイン (200056 試験)

表 54 200056 試験の主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の未治療の HIV-1 感染症患者 (抗レトロウイルス療法による治療が 10 日以内。ただし、INSTI 又は NNRTI の曝露の既往は許容されない。) スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 1000 copies/mL 以上 CD4 陽性細胞数が 200 個/mm³ 以上 (又は当該地域のガイドラインの基準値以上)
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時、もしくは過去の検査により耐性に関する主な遺伝子変異の存在が明らかである場合 中等度から高度の肝障害又は肝硬変 6 ヶ月以内の臨床的に有意な肝炎の既往 (慢性 B 型肝炎を含む) がある。無症候性の慢性 HCV 感染は除外されないが、HCV に特異的な治療が必要又は試験期間中に開始が必要と判断される者

無作為化され、維持療法期に治験薬が 1 回以上投与された 286 例 (Q4W 群 115 例、Q8W 群 115 例、継続治療群 56 例) が ITT-ME (Intent-to-treat Exposed-Maintenance Exposed) 集団及び維持療法期の安全性解析対象集団とされ、ITT-ME 集団が主な有効性解析対象集団、維持療法期の安全性解析対象集団が主たる安全性評価対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である維持療法開始後 32 週時 (治験薬投与開始後 52 週時) における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、Q4W 群 94% (108/115 例)、Q8W 群 95% (109/115 例)、継続治療群 91% (51/56 例) であった。

維持療法期 32 週 (治験薬投与開始後 52 週) までの有害事象は、Q4W 群 98% (113/115 例)、Q8W 群 100% (115/115 例) 及び継続治療群 82% (46/56 例) に認められ、副作用は Q4W 群 94% (108/115 例)、

³⁹⁾ 維持療法期で継続治療群の被験者は、2 週間の経口 RPV 25 mg の併用を経て、4 週間間隔投与 (Q4W) 群又は 8 週間間隔投与 (Q8W) 群に割り付けられた。Q4W 群に割り付けられた場合は、100 週目に CAB 600 mg 及び RPV 900 mg、104 週目以降は CAB 400 mg 及び RPV 600 mg を 4 週ごとに筋肉内投与することとされ、Q8W 群に割り付けられた場合は、100 及び 104 週目に CAB 600 mg 及び RPV 900 mg、以降は CAB 600 mg 及び RPV 900 mg を 8 週ごとに筋肉内投与することと設定された。

Q8W 群 91% (105/115 例) 及び継続治療群 5% (3/56 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 55 のとおりであった。

表 55 いずれかの群で 5%以上に認められた維持療法期の有害事象又は副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	維持療法期 (32 週まで)					
	有害事象			副作用		
	Q4W 群 (115 例)	Q8W 群 (115 例)	継続治療群 (56 例)	Q4W 群 (115 例)	Q8W 群 (115 例)	継続治療群 (56 例)
全体	113 (98)	115 (100)	46 (82)	108 (94)	105 (91)	3 (5)
注射部位疼痛	106 (92)	106 (92)	0	106 (92)	105 (91)	0
注射部位腫脹	30 (26)	28 (24)	0	30 (26)	28 (24)	0
注射部位結節	28 (24)	21 (18)	0	27 (23)	21 (18)	0
上咽頭炎	26 (23)	21 (18)	14 (25)	27 (23)	21 (18)	0
注射部位硬結	20 (17)	22 (19)	0	20 (17)	22 (19)	0
注射部位そう痒感	18 (16)	19 (17)	0	18 (16)	19 (17)	0
注射部位熱感	16 (14)	17 (15)	0	16 (14)	17 (15)	0
頭痛	15 (13)	17 (15)	4 (7)	2 (2)	2 (2)	1 (2)
下痢	15 (13)	13 (11)	3 (5)	1 (<1)	0	0
注射部位紅斑	11 (10)	9 (8)	0	11 (10)	9 (8)	0
注射部位内出血	10 (9)	15 (13)	0	10 (9)	15 (13)	0
発熱	9 (8)	10 (9)	0	5 (4)	3 (3)	0
咳嗽	9 (8)	4 (3)	3 (5)	0	0	0
疲労	9 (8)	4 (3)	3 (5)	4 (3)	2 (2)	1 (2)
不安	8 (7)	4 (3)	2 (4)	1 (<1)	2 (2)	0
肛門性器疣贅	8 (7)	4 (3)	1 (2)	0	0	0
梅毒	7 (6)	8 (7)	1 (2)	1 (<1)	0	0
胃腸炎	7 (6)	6 (5)	3 (5)	0	0	0
背部痛	7 (6)	5 (4)	2 (4)	2 (2)	0	0
上気道感染	6 (5)	14 (12)	3 (5)	0	0	0
インフルエンザ	6 (5)	4 (3)	0	1 (<1)	0	0
咽頭炎	5 (4)	7 (6)	0	0	0	0
気管支炎	4 (3)	6 (5)	3 (5)	0	0	0
無力症	4 (3)	3 (3)	6 (11)	1 (<1)	1 (<1)	0
淋菌	3 (3)	6 (5)	0	0	0	0
気道感染	3 (3)	3 (3)	4 (7)	0	0	0
不眠症	2 (2)	7 (6)	2 (4)	0	3 (3)	1 (2)

例数 (%)

死亡は治療導入期 1 例 (交通事故による多発性外傷)、維持療法期の Q4W 群 1 例 (てんかん重積に伴う脳浮腫) 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、Q4W 群 6 例 (高血圧、アレルギー性肉芽腫性血管炎、てんかん、過量投与、扁桃周囲膿瘍及び肋骨骨折各 1 例)、Q8W 群 7 例 [高血圧、四肢膿瘍、肛門性器疣贅、精巣上体炎、頭痛、筋力低下、頸部痛、腎結石症、四肢痛、精巣炎、肺炎及び自殺企図各 1 例 (重複含む)]、継続治療群 3 例 [胃炎、急性高山病、卵巣嚢胞及び物質乱用各 1 例 (重複含む)] に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

中止に至った有害事象は、Q4W 群 6 例 (アレルギー性肉芽腫性血管炎、C 型肝炎、うつ病、てんかん、精神病性障害及び発疹各 1 例)、Q8W 群 2 例 [注射部位反応 2 例、悪寒及び疼痛各 1 例 (重複含む)] 及び継続治療群 1 例 (急性 C 型肝炎) に認められた。Q4W 群のうつ病、精神病性障害及び発疹、Q8W 群の注射部位反応、悪寒及び疼痛を除いて、治験薬との関連は否定され、Q4W 群の C 型肝炎、てんかん、精神病性障害、継続治療群の急性 C 型肝炎を除いて、転帰は回復であった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 [CTD 5.3.5.1: 201584 試験<2016年10月～継続中>] (データカットオフ 2016年11月)

未治療の成人 HIV-1 感染症患者 [目標例数: 維持療法期 570 例 (各群 285 例)⁴⁰⁾] を対象に、本レジメンの ABC/DTG/3TC (600 mg/50 mg/300 mg) 配合剤に対する非劣性の検証及び安全性の検討を目的として、無作為化非盲験並行群間比較試験が、米国、スペイン、ロシア、ドイツ、フランス、南アフリカ、英国、カナダ、イタリア、オランダ、日本の 11 カ国 108 施設で実施された。

用量・用法は、治療導入期では ABC/DTG/3TC (600 mg/50 mg/300 mg) 配合剤 QD を 20 週間経口投与することと設定された。その後の維持療法期では、本レジメン群は経口 CAB 30 mg 及び RPV 25 mg QD を 4 週間経口投与後、5 週目に CAB 600 mg 及び RPV 900 mg、9 週目以降は CAB 400 mg 及び RPV 600 mg を 4 週ごとに 96 週間筋肉内投与することと設定され、標準治療群 (CAR 群) は ABC/DTG/3TC (600 mg/50 mg/300 mg) 配合剤⁴¹⁾ QD を 100 週間経口投与することと設定された。その後の延長療法期では、維持療法期で本レジメン群に割り付けられた被験者は本レジメンを継続し、CAR 群に割り付けられ本レジメンの投与を希望する被験者には本レジメンを投与することとされた⁴²⁾ (図 7)。主な選択基準・除外基準は表 56 のとおりであった。

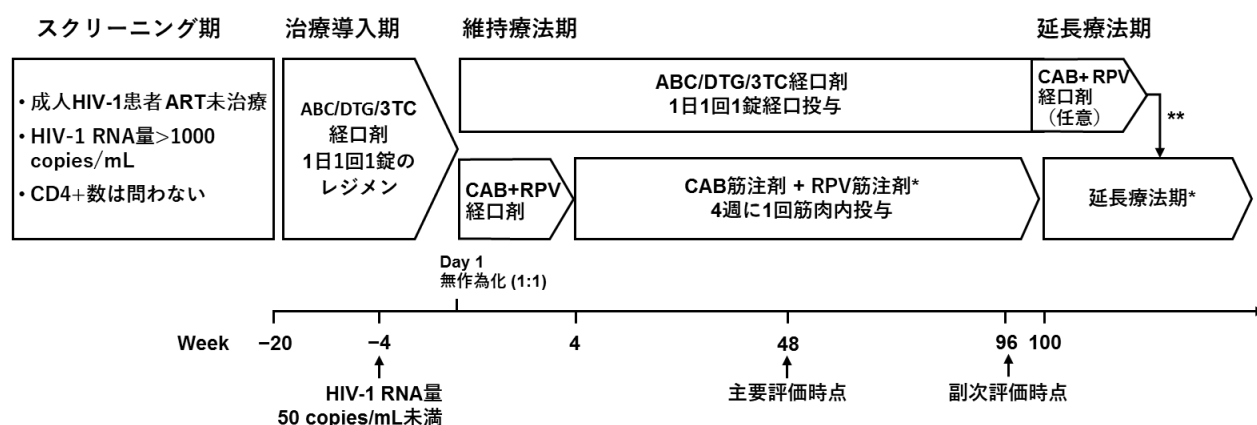


図 7 試験デザイン (201584 試験)

* CAB 筋注剤+RPV 筋注剤の筋肉内投与を中止した被験者は 52 週の長期フォローアップ期に移行。

**ABC/DTG/3TC 継続投与群に割り付けられた被験者は Week 100 に CAB 筋注剤+RPV 筋注剤投与に任意で切り替え。

表 56 201584 試験の主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の未治療の HIV-1 感染症患者 (抗レトロウイルス療法による治療が 10 日以内。ただし、INSTI 又は NNRTI の曝露の既往は許容されない。) ・ スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時において、全身治療を要さない皮膚カポジ肉腫を除く CDC stage3 の活動性疾患を有する者 ・ 中等度から高度の肝障害又は肝硬変 ・ B 型肝炎の合併^{a)}、又は治療を要する C 型肝炎の合併 ・ スクリーニング時^{b)}、又は過去の検査により主たる INSTI 若しくは NNRTI 耐性に関する主な遺伝子変異の存在が明らかである場合 (ただし K103N を除く)

a) HBs 抗原、抗 HBc 抗体、抗 HBs 抗体、HBV DNA 測定によるスクリーニングを実施、b) 耐性遺伝子検査は必須ではなかった。

⁴⁰⁾ 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 以上の被験者の割合について、本レジメン群の期待割合は 3%、CAR 群の期待割合を 2% と仮定し、非劣性マージンを 6%、有意水準片側 2.5% の下、570 例 (各群 285 例) の時の検出力は約 97% となる。

⁴¹⁾ 代替として DTG + 2 NRTIs が許容された

⁴²⁾ ただし、経口 CAB 30 mg 及び RPV 25 mg の経口投与は任意とされた。また 1 回でも CAB 筋注剤及び RPV 筋注剤を投与された後に本レジメンを中止する被験者は、長期フォローアップ期に組み入れられ、CAB 筋注剤及び RPV 筋注剤の最終投与から最低 52 週間は抗レトロウイルス治療を行うことと設定された。

無作為化され、治験薬が維持療法期に1回以上投与された566例（本レジメン群283例、CAR群283例）がITT-E集団及び安全性解析対象集団であり、ITT-E集団が主な有効性解析対象集団であった。

維持療法期の脱落例は47例（本レジメン群25例、CAR群22例）であり、脱落理由の内訳は有害事象13例（本レジメン群9例、CAR群4例）、有効性の欠如8例（本レジメン群5例、CAR群3例）、プロトコル違反1例（CAR群1例）、フォローアップ失敗4例（本レジメン群2例、CAR群2例）、医師の判断7例（本レジメン群2例、CAR群5例）、被験者による申し出14例（本レジメン群7例、CAR群7例）であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始48週後におけるHIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の被験者の割合⁴³⁾は、本レジメン群2.1% (6/283例)、CAR群2.5% (7/283例)であった。群間差[95%信頼区間]は-0.4 [-2.8, 2.1] %⁴⁴⁾であり、95%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン(6%)を下回ったことから、本レジメン群のCAR群に対する非劣性が検証された。

日本人部分集団において、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以上の被験者の割合は、本レジメン群0% (0/8例)、CAR群0% (0/12例)であった。

維持療法期における48週までの有害事象は本レジメン群94% (267/283例)及びCAR群80% (225/283例)であり、副作用は本レジメン群83% (236/283例)、CAR群10% (28/283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57のとおりであった。

表57 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（維持療法期48週まで、安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本レジメン群 (283例)	CAR群 (283例)	本レジメン群 (283例)	CAR群 (283例)
全体	267 (94)	225 (80)	236 (83)	28 (10)
注射部位疼痛	227 (80)	0	221 (78)	0
上咽頭炎	56 (20)	48 (17)	1 (<1)	0
注射部位結節	44 (16)	0	43 (15)	0
頭痛	39 (14)	21 (7)	14 (5)	4 (1)
上気道感染	38 (13)	28 (10)	0	0
注射部位硬結	38 (13)	0	37 (13)	0
下痢	32 (11)	25 (9)	5 (2)	1 (<1)
インフルエンザ	25 (9)	20 (7)	0	1 (<1)
ビタミンD欠乏	23 (8)	13 (5)	3 (1)	1 (<1)
注射部位腫脹	23 (8)	0	22 (8)	0
背部痛	22 (8)	13 (5)	0	0
発熱	22 (8)	4 (1)	13 (5)	0
痔核	16 (6)	3 (1)	0	0
注射部位そう痒感	16 (6)	0	16 (6)	0
悪心	16 (6)	11 (4)	4 (1)	6 (2)
胃腸炎	15 (5)	11 (4)	0	0
咽頭炎	15 (5)	9 (3)	0	0
浮動性めまい	15 (5)	3 (1)	4 (1)	1 (<1)

例数 (%)

死亡は、治療導入期においてCAR群に1例(殺人)認められたが、治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は、本レジメン群18例[A型肝炎、肛門生殖器疣贅、結腸腺癌、肛門痔瘻、関節炎、胆管結石、胆嚢炎、大腸炎、糖尿病性ケトアシドーシス、腸炎、水腫性胆嚢炎、裂傷、末梢動脈血栓症、

⁴³⁾ 欠測はFDA snapshot algorithmに基づき取り扱うこととされた

⁴⁴⁾ ベースライン時のHIV-1 RNA量 (<100,000、≥100,000 copies/mL)及び性別を層としたMantel-Haenszelの方法

末梢虚血、持続勃起症、腎盂腎炎、発熱、臍ヘルニア及び体重減少各 1 例、（重複含む）]、CAR 群 12 例 [A 型肝炎、肛門生殖器疣贅、肛門膿瘍、乳癌、肺炎球菌性気管支炎、薬物乱用、胃腸炎、カポジ肉腫、大腸穿孔、直腸裂、交通事故、自殺企図、全身性炎症反応症候群、脛骨骨折及びウイルス感染各 1 例（重複含む）] に認められた。本レジメン群 1 例（関節炎）は治験薬との因果関係はありとされたが、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本レジメン群 9 例 [急性 B 型肝炎、A 型肝炎及び注射部位疼痛各 2 例、急性 C 型肝炎、下痢、不快感、第 2 期梅毒、トランスアミナーゼ上昇、嘔吐及び結腸腺癌各 1 例（重複含む）]、CAR 群 4 例 [健忘、注意力障害、浮動性めまい、構語障害、疲労、悪心、自殺企図及び腎不全各 1 例（重複含む）] に認められた。本レジメン群 2 例 [注射部位疼痛 2 例、不快感、嘔吐及び下痢各 1 例（重複含む）]、CAR 群 3 例 [健忘、注意力障害、浮動性めまい、構語障害、疲労、悪心及び腎不全各 1 例（重複含む）] は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は、CAR 群 2 例 [健忘、注意力障害、浮動性めまい、構語障害、疲労及び悪心（重複含む）] を除いて回復した。

48 週までに日本人部分集団において認められた有害事象は、本レジメン群 100% (8/8 例)、CAR 群 100% (12/12 例) であり、副作用は本レジメン群 100% (8/8 例)、CAR 群 33% (4/12 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は表 58 のとおりであった。

表 58 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（201584 試験、維持療法期 48 週まで、日本人部分集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本レジメン群 (8 例)	CAR 群 (12 例)	本レジメン群 (8 例)	CAR 群 (12 例)
全体	8 (100)	12 (100)	8 (100)	4 (33)
上咽頭炎	3 (38)	4 (33)	0	0
带状疱疹	2 (25)	0	0	0
腹痛	0	2 (17)	0	0
口内炎	0	2 (17)	0	0
注射部位疼痛	7 (88)	0	7 (88)	0
発熱	4 (50)	0	1 (13)	0
筋肉痛	3 (38)	0	3 (38)	0
湿疹	0	3 (25)	0	0
頭痛	1 (13)	3 (23)	1 (13)	1 (8)
インフルエンザ	0	3 (25)	0	0
悪心	0	4 (33)	0	4 (33)

例数 (%)

日本人部分集団において、死亡に至った有害事象は報告されず、重篤な有害事象は本レジメン群 2 例（肛門痔瘻及び A 型肝炎）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。

日本人部分集団において、中止に至った有害事象は、本レジメン群 1 例（急性 B 型肝炎）に認められたが、因果関係は否定された。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1:201585 試験<2016 年 10 月～継続中>）（データカットオフ 20■年 ■月）

NRTI 2 剤と INSTI（ABC/DTG/3TC は除く⁴⁵⁾）、NNRTI 又は PI のいずれかを併用する抗レトロウイルス療法により、ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者 [目標例数 570 例（各群 285

⁴⁵⁾ ABC/DTG/3TC レジメンは 201584 試験で対照薬に設定されていたため、201585 試験では、対照薬として他の治療レジメンのデータを多く取得できるように ABC/DTG/3TC は除外したと、事前評価者は説明している。

例) 46)] を対象に、本レジメンの標準治療に対する非劣性の検証及び安全性の検討を目的として、継続投与レジメンを対照とした無作為化非盲験並行群間比較試験が、アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、メキシコ、韓国、ロシア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、米国の計 13 カ国 115 施設で実施された。

用法・用量は、本レジメン群では経口導入期に経口 CAB 30 mg 及び RPV 25 mg QD を 4 週間経口投与した後、5 週目に CAB 600 mg 及び RPV 900 mg、9 週目以降は CAB 400 mg 及び RPV 600 mg を 4 週ごと 47) に 48 週間筋肉内投与することと設定された。標準治療群 (CAR 群) では標準治療 (2 NRTIs に加えて INSTI、PI 又は NNRTI) を 52 週間継続することと設定された。その後の延長療法期では、維持療法期に CAR 群に割り付けられた被験者は、CAB 30 mg 及び RPV 25 mg QD の経口導入期を経て、本レジメンへの切り換えが選択可能とされ、維持療法期に本レジメン群に割り付けられた被験者は CAB 400 mg 及び RPV 600 mg の 4 週ごとの筋肉内投与をさらに 48 週間継続することとされた 48) (図 8)。

主な選択基準・除外基準は表 59 のとおりであった。

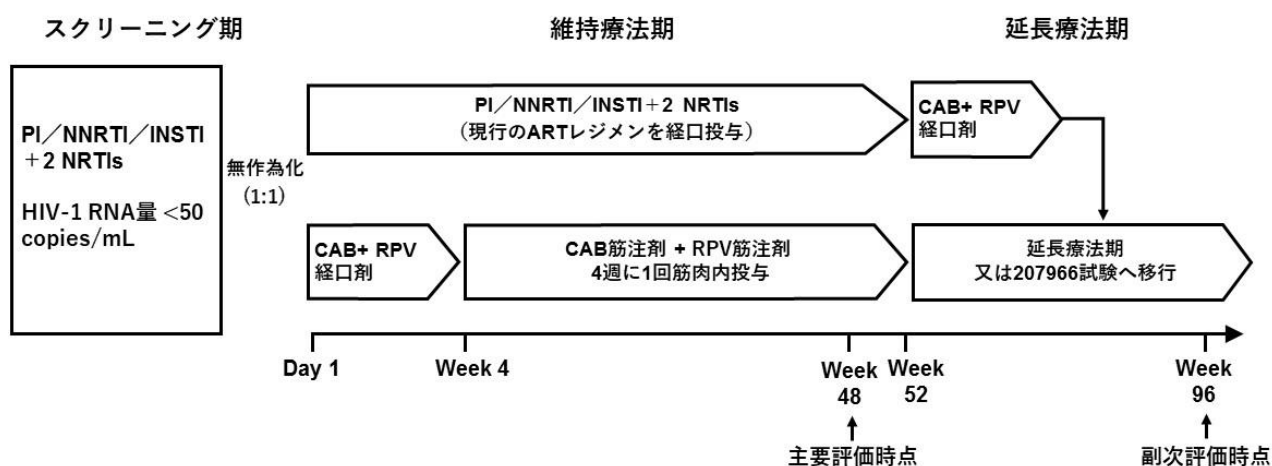


図 8 試験デザイン (201585 試験)

表 59 201585 試験の主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の HIV-1 感染症患者 ・ 過去 12 カ月における HIV-1 RNA 量が少なくとも 2 回以上 50 copies /mL 未満であることが確認されており、スクリーニングの時点で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 未満であることが確認されている者 ・ 現行治療が少なくともスクリーニング時の 6 カ月間以上前から中断なく行えており、それ以前の治療変更が治療不良 (血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies /mL 以上) ではない ・ スクリーニングに先立ち使用されている抗 HIV 薬は、2 剤の NRTI に加えて、以下の薬剤が併用されていること。 <ol style="list-style-type: none"> 1) INSTI (ABC/DTG/3TC は除く。一次治療又は二次治療) 2) NNRTI (一次治療又は二次治療) 3) ブーストされた PI (又はブーストされていない ATV) が一次治療として又は忍容性/安全性の観点から同一クラス内の薬剤に変更された既往が 1 回のみの場合
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング前 6 カ月又は標準治療により HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 未満に抑制された後に、HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 以上になったことがある者 ・ スクリーニング前 6-12 カ月又は HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 未満に抑制された後に、HIV-1 RNA 量が 200 copies /mL 超になる又は 2 回以上 50 copies /mL 以上になったことがある者

46) 主要評価項目である治験薬投与開始 48 週時における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合について、本レジメン群の期待割合は 3%、CAR 群の期待割合を 2%と仮定し、非劣性マージンを 6%、有意水準片側 2.5%の下、570 例 (各群 285 例) の時の検出力は約 97%となる。

47) ±7 日が来院日として許容された

48) 維持療法期に CAR 群又は本レジメン群のいずれに割り付けられた被験者も、延長療法期に 207966 試験へ移行することは可能とされた。

	<ul style="list-style-type: none"> ・抗レトロウイルス療法開始時からスクリーニング前 6 カ月の間に休業期間がある者（忍容性又は安全性の観点から全ての ART を中止した 1 カ月未満の短期的な休業を除く） ・ウイルス学的失敗により治療レジメンを二次選択薬に変更したことがある者 ・ABC/DTG/3TC レジメンを、現在使用している者 ・B 型肝炎の合併^{a)}、又は治療を要する C 型肝炎の合併 ・スクリーニング時^{b)}、もしくは過去の検査により主たる INSTI 又は NNRTI 耐性に関する主な遺伝子変異の存在が明らかである場合（ただし K103N 以外）
--	---

a) HBs 抗原、抗 HBc 抗体、抗 HBs 抗体、HBV DNA 測定によるスクリーニングを実施、b) 耐性遺伝子検査は必須ではなかった、

無作為化⁴⁹⁾され、治験薬が 1 回以上投与された 616 例（本レジメン群 308 例、CAR 群 308 例）が ITT-E 集団⁵⁰⁾ 及び安全性解析対象集団⁵¹⁾ とされ、ITT-E 集団が主な有効性解析対象集団であった。

維持療法期の脱落例は 44 例（本レジメン群 26 例、CAR 群 18 例）であり、脱落理由の内訳は有害事象 18 例（本レジメン群 13 例、CAR 群 5 例）、有効性の欠如 7 例（本レジメン群 3 例、CAR 群 4 例）、プロトコル違反 8 例（本レジメン群 5 例、CAR 群 3 例）、フォローアップ失敗 2 例（本レジメン群 1 例、CAR 群 1 例）、医師の判断 2 例（本レジメン群 2 例）、被験者による申し出 6 例（本レジメン群 1 例、CAR 群 5 例）であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始 48 週後における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合⁵²⁾ は、本レジメン群 1.6% (5/308 例)、CAR 群 1.0% (3/308 例) であった。群間差 [95%信頼区間] は 0.6 [-1.2, 2.5] %⁵³⁾ であり、95%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン (6%) を下回ったことから、CAR 群に対する本レジメン群の非劣性が検証された。

維持療法期における有害事象は本レジメン群 95% (294/308 例)、CAR 群 71% (220/308 例) であり、副作用は本レジメン群 83% (255/308 例)、CAR 群 3% (8/308 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 60 のとおりであった。

表 60 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（201585 試験、維持療法期、安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本レジメン群 (308 例)	CAR 群 (308 例)	本レジメン群 (308 例)	CAR 群 (308 例)
全体	294 (95)	220 (71)	255 (83)	8 (3)
注射部位疼痛	231 (75)	0	227 (74)	0
上咽頭炎	52 (17)	42 (14)	0	1 (<1)
注射部位結節	37 (12)	0	36 (12)	0
頭痛	34 (11)	17 (6)	11 (4)	0
上気道感染	32 (10)	25 (8)	0	0
注射部位硬結	30 (10)	0	29 (9)	0
下痢	22 (7)	15 (5)	11 (4)	0
背部痛	21 (7)	10 (3)	2 (<1)	0
発熱	21 (7)	9 (3)	11 (4)	0
疲労	22 (7)	6 (2)	11 (4)	0
注射部位腫脹	23 (7)	0	22 (7)	0
インフルエンザ	17 (6)	14 (5)	0	0
咳嗽	16 (5)	14 (5)	0	0
ウイルス性気道感染 例数 (%)	11 (4)	17 (6)	0	0

⁴⁹⁾ ベースラインの 3 剤目の薬剤 [INSTI (ABC/DTG/3TC は除く)、NNRTI 又は PI] 及び出生時の性別を割り付け因子として 1:1 の割合で各群に割り付けられた

⁵⁰⁾ 投与された治験薬の別によらずランダム化された群で群別された

⁵¹⁾ 投与された治験薬の別により群別された

⁵²⁾ 欠測は FDA snapshot algorithm に基づき取り扱うこととされた

⁵³⁾ ベースラインの 3 剤目の薬剤 [INSTI (ABC/DTG/3TC は除く)、NNRTI 又は PI] 及び性別を層とした Mantel-Haenszel の方法

維持療法期における死亡は CAR 群に 1 例（メタンフェタミン過量投与）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、本レジメン群 13 例、CAR 群 14 例に認められ、その内訳は表 61 のとおりであった。CAR 群 1 例（自殺念慮）は治験薬との関連ありとされ、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、本レジメン群 13 例、CAR 群 5 例に認められ、その内訳は表 61 のとおりであった。本レジメン群 10 例 [注射部位反応 4 例、頭痛、希死念慮を有するうつ病、下痢、悪心、無力症、筋肉痛、不安及び記憶障害各 1 例、（重複含む）]、CAR 群 1 例（不安障害、うつ病及び自殺念慮）は治験薬との関連ありとされた。転帰は、本レジメン群 1 例（無力症及び筋肉痛）を除き、回復であった。

表 61 201585 試験の維持療法期における重篤又は中止に至った有害事象の内訳

	本レジメン群	CAR 群
重篤な有害事象	A 型肝炎、急性 B 型肝炎、大腸菌性胃腸炎、肝膿瘍、急性腎盂腎炎、ウイルス感染、急性膵炎、嘔吐、甲状腺乳頭癌、急性胆嚢炎、肝細胞損傷、高ビリルビン血症、稽留流産、肝機能検査値異常及び背部痛各 1 例（重複含む）	大腸炎 2 例、A 型肝炎、肛門膿瘍、虫垂炎、肺炎、動物咬傷、眼外傷、過量投与、頭蓋骨骨折、肛門性器疣贅、セミノーマ、自然流産、胸部不快感、脳血管発作、自殺念慮及び呼吸窮迫各 1 例（重複含む）
中止に至った有害事象	注射部位疼痛 4 例、A 型肝炎及び頭痛各 2 例、無力症、注射部位結節、注射部位腫脹、急性 B 型肝炎、記憶障害、不安、希死念慮を有するうつ病、下痢、悪心、肝機能検査異常、肝細胞損傷、高ビリルビン血症及び筋肉痛各 1 例（重複含む）	不安障害、うつ病、自殺念慮、大腸炎、血中クレアチニン増加、過量投与及び腎機能障害各 1 例（重複含む）

7.2.3 海外第Ⅲ相試験 [CTD 5.3.5.1:207966 試験<2017 年 10 月～継続中>]（データカットオフ 20 年 月）

201585 試験の維持療法期を終了した被験者又は NRTI2 剤と INSTI（ABC/DTG/3TC は除く）、NNRTI 又は PI のいずれかを併用する新規被験者であって、ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者 [目標例数 1020 例（Q4W 群: 510 例、Q8W 群: 510 例）⁵⁴⁾] を対象⁵⁵⁾に、本レジメンの 4 週間隔投与と 8 週間隔投与の有効性の非劣性の検証及び安全性の検討を目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が、アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、韓国、メキシコ、ロシア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、米国の 13 カ国計 119 施設で実施された。

用法・用量は、維持療法期について、前治療が CAB+RPV の筋肉内投与であった被験者における Q4W 群では CAB 400 mg 及び RPV 600 mg を 4 週ごとに 100 週間筋肉内投与、Q8W 群では CAB 600 mg 及び RPV 900 mg を 8 週ごとに 100 週間筋肉内投与することと設定された。前治療が標準治療であった被験者は、経口導入期として、経口 CAB 30 mg 及び RPV 25 mg QD で 4 週間経口投与した後、Q4W 群では 5 週目に CAB 600 mg 及び RPV 900 mg、9 週目以降は CAB 400 mg 及び RPV 600 mg を 4 週ごとに計 96 週間筋肉内投与、Q8W 群では 5 週目、9 週目に CAB 600 mg 及び RPV 900 mg、17 週以降は CAB 600 mg 及び RPV 900 mg 8 週ごとに計 96 週間筋肉内投与することと設定された⁵⁶⁾。維持療法期終了後は延長療法期として Q4W 群又は Q8W 群が継続された（図 9）。主な選択・除外基準は表 62 のとおりであった。

⁵⁴⁾ 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 以上の被験者の割合について、Q8W 群群の期待割合は 3%、Q4W 群群の期待割合を 2% と仮定し、非劣性マージンを 4%、有意水準片側 2.5% の下、1020 例（各群 510 例）の時の検出力は少なくとも 85% となる。

⁵⁵⁾ CAB+RPV の投与歴（0 週、1-24 週、24 週超）が割り付け因子とされた。

⁵⁶⁾ 本レジメンを中止した場合には、少なくとも追加で 52 週間の長期フォローアップ期に移行し、耐性出現抑制のため他の抗ウイルス療法が実施された。

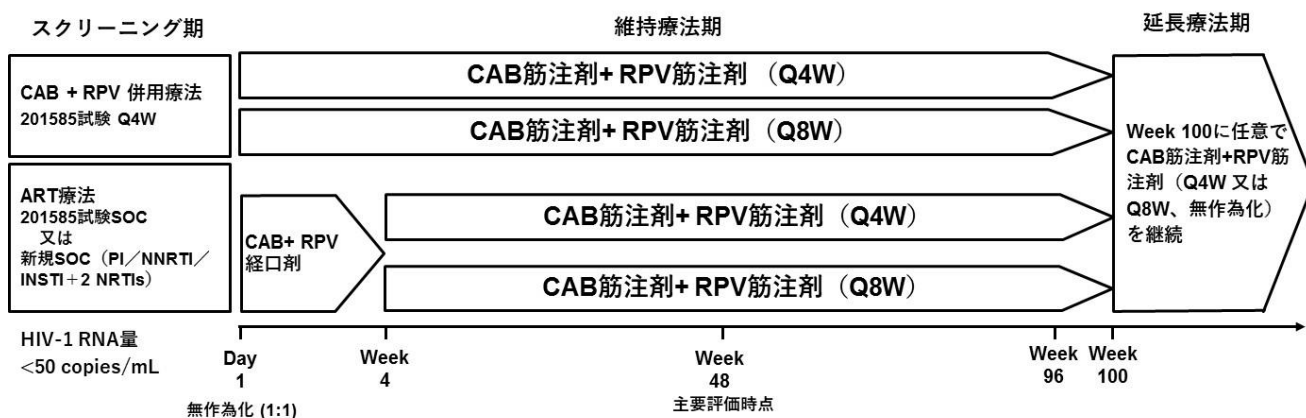


図9 試験デザイン (207966 試験)

SOC：現行の ART レジメンを経口投与

表 62 207966 試験の主な選択・除外基準

選択基準	除外基準
<p><共通></p> <ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の HIV-1 陽性患者 ・スクリーニングの時点で 50 copies/mL 未満であることが確認されている者 <p><201585 試験の本レジメン群 (Q4W) 以外からの組入れの場合></p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去 12 ヶ月における HIV-1 RNA 量が少なくとも 2 回以上 50 copies/mL 未満であることが確認されている者 ・現行治療が少なくともスクリーニング時の 6 ヶ月間以上前から中断なく行えており、それ以前の治療変更が治療不良 (HIV-1 RNA 量が 400 copies/ml 以上) によるものでない者 ・スクリーニングに先立ち使用されている抗 HIV 薬は、2 剤の NRTI に加えて、以下の薬剤が併用されていること。 <ol style="list-style-type: none"> 1) INSTI (ABC/DTG/3TC は除く。一次治療又は二次治療) 2) NNRTI (一次治療又は二次治療) 3) ブーストされた PI (又はブーストされていない ATV) が一次治療として又は忍容性/安全性の観点から同一クラス内の薬剤に変更された既往が 1 回のみの場合 	<p><共通></p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時において、全身治療を要さない皮膚カポジ肉腫を除く CDC stage3 の活動性疾患を有する又は、CD4 陽性細胞数が 200 個/mm³ 未満の者 ・中等度から高度の肝障害又は肝硬変 ・B 型肝炎の合併^{a)}、又は治療を要する C 型肝炎の合併 ・スクリーニング時^{b)}、もしくは過去の検査により主たる INSTI 又は NNRTI 耐性に関する主な遺伝子変異の存在が明らかである場合 (ただし K103N を除く) <p><201585 試験以外からの組入れの場合></p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング前 6 ヶ月以内に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上になったことがある者 ・スクリーニング前 6-12 ヶ月以内に、HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 超になる又は 2 回以上 50 copies/mL 以上になったことがある者 ・抗レトロウイルス療法開始時からスクリーニング前 6 ヶ月の間に休薬期間がある者 (忍容性又は安全性の観点から全ての ART を中止した 1 ヶ月未満の短期的な休薬を除く) ・ウイルス学的失敗により治療レジメンを二次選択薬に変更したことがある者 ・ABC/DTG/3TC レジメンを、現在使用している者 <p><201585 試験からの組入れの場合></p> <ul style="list-style-type: none"> ・201585 試験の間に、連続して 2 回以上 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上となったことがある者 ・201585 試験の間に、HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上となったことがある者

a) HBs 抗原、抗 HBe 抗体、抗 HBs 抗体、HBV DNA 測定によるスクリーニングを実施、b) 耐性遺伝子検査は必須ではなかった

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 1045 例 (Q4W : 523 例、Q8W : 522 例)⁵⁷⁾ が ITT-E 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT-E 集団が有効性解析対象集団であった。維持療法期の脱落例は 78 例 (Q4W 群 42 例、Q8W 群 36 例) であり、脱落理由の内訳は有害事象 25 例 (Q4W 群 13 例、Q8W 群 12 例)、有効性の欠如 12 例 (Q4W 群 3 例、Q8W 群 9 例)、プロトコル違反 2 例 (Q4W 群 1 例、Q8W

⁵⁷⁾ 本レジメンへの曝露がなかった被験者の割合は、Q8W 群で 63% (327/522 例)、Q4W 群で 63% (327/523 例) であった。

群 1 例)、妊娠 4 例 (Q4W 群 3 例、Q8W 群 1 例)、フォローアップ失敗 2 例 (Q8W 群 2 例)、医師の判断 6 例 (Q4W 群 1 例、Q8W 群 5 例)、被験者による申し出 27 例 (Q4W 群 21 例、Q8W 群 6 例)であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始 48 週後における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合⁵⁸⁾は、Q4W 群 1.0% (5/523 例)、Q8W 群 1.7% (9/522 例)であった。群間差⁵⁹⁾ [95% 信頼区間] は 0.8 [-0.6, 2.2] %であり、95%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン (4%) を下回ったことから、Q4W 群に対する Q8W 群の非劣性が検証された。

維持療法期 48 週までにおける有害事象は、Q4W 群 92% (482/523 例) 及び Q8W 群 91% (473/522 例) であり、副作用は Q4W 群 76% (399/523 例) 及び Q8W 群 77% (400/522 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 63 のとおりであった。

表 63 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用 (維持療法期 48 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	Q4W 群 (523 例)	Q8W 群 (522 例)	Q4W 群 (523 例)	Q8W 群 (522 例)
全体	482 (92)	473 (91)	399 (76)	400 (77)
注射部位疼痛	363 (69)	371 (71)	358 (68)	364 (70)
上咽頭炎	74 (14)	71 (14)	0	0
注射部位結節	89 (17)	54 (10)	87 (17)	54 (10)
上気道感染	71 (14)	50 (10)	2 (<1)	0
注射部位硬結	39 (7)	41 (8)	37 (7)	40 (8)
注射部位不快感	41 (8)	36 (7)	40 (8)	34 (7)
発熱	44 (8)	28 (5)	25 (5)	19 (4)
頭痛	36 (7)	35 (7)	11 (2)	10 (2)
下痢	37 (7)	33 (6)	3 (<1)	8 (2)
注射部位腫脹	27 (5)	32 (6)	26 (5)	32 (6)
背部痛	29 (6)	28 (5)	6 (1)	2 (<1)
注射部位そう痒感	25 (5)	27 (5)	24 (5)	26 (5)
咳嗽	29 (6)	17 (3)	0	0
疲労	33 (6)	13 (2)	19 (4)	7 (1)
胃腸炎	28 (5)	16 (3)	0	0
咽頭炎	28 (5)	16 (3)	0	0

例数 (%)

死亡は Q8W 群 1 例 (敗血症) 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、Q4W 群に 19 例、Q8W 群に 27 例に認められ、その内訳は表 64 のとおりであった。Q4W 群の 1 例 (過敏症) 及び Q8W 群の 3 例 (注射部位膿瘍、失神寸前の状態及び急性腭炎) について、治験薬との因果関係ありとされたが、転帰は、回復又は後遺症を残して回復であった。

中止に至った有害事象は、Q4W 群 13 例、Q8W 群 12 例に認められ、その内訳は表 64 のとおりであった。Q4W 群 11 例 [注射部位疼痛 4 例、注射部位結節、注射部位腫脹、感冒、頭痛、多汗症、悪心、失神寸前の状態、浮動性めまい、過敏症、トランスアミンアーゼ上昇、異常な夢、悪寒、注意力障害、多汗症、疲労感、関節痛、発熱、睡眠障害、うつ病、疲労感、異常な夢及び不眠症各 1 例 (重複含む)]、Q8W 群 8 例 [注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位変色、注射部位過敏症、注射部位壊死、注射部位熱感、注射部位膿瘍、疲労、頭痛、斑状丘疹状皮疹、無力症、発熱、失神寸前の状態及び急性腭炎各 1 例 (重複含む)] について、治験薬との因果関係ありとされた。転帰は、急性腭炎が後遺症を伴う回復であり、その他は回復であった。

⁵⁸⁾ 欠測は FDA snapshot algorithm に基づき取り扱うこととされた。

⁵⁹⁾ CAB+RPV の投与歴 (0 週、1-24 週、24 週超) を層とした Mantel-Haenszel の方法

表 64 207966 試験の維持療法期における重篤又は中止に至った有害事象の内訳

	Q4W 群	Q8W 群
重篤な有害事象	肺炎 2 例、急性 B 型肝炎、急性心筋梗塞、急性 C 型肝炎、憩室炎、ウイルス性胃炎、唾液腺炎、副鼻腔炎、創傷感染、大腸炎、冠動脈狭窄、脳血管発作、足関節部骨折、乳癌、神経膠芽細胞腫、薬物依存、胆嚢炎、睡眠時無呼吸症候群、過敏症、自然流産及び持続勃起症各 1 例（重複含む）	肺炎、虫垂炎及び痔核各 2 例、急性 B 型肝炎、腹部膿瘍、肛門膿瘍、閉塞性喉頭蓋炎、丹毒、大腸菌性胃腸炎、感染性胸水、注射部位膿瘍、扁桃周囲膿瘍、敗血症、敗血症性ショック、尿路感染症、痔瘻、吐血、口腔上顎洞瘻、膝仮性嚢胞、急性膵炎、急性心筋梗塞、心肺停止、脳梗塞、てんかん、失神寸前の状態、頭部損傷、過量投与、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、双極性障害、大うつ病、物質誘発性精神病性障害、播種性血管内凝固、小球性貧血、急性胆嚢炎、椎間板突出、肩回旋筋腱板症候群、肺塞栓症、頭位変換性めまい、胸痛、急性腎障害及び深部静脈血栓症各 1 例（重複含む）
中止に至った有害事象	注射部位疼痛 4 例、多汗症、異常な夢及び疲労各 2 例、注射部位腫脹、発熱、悪寒、注射部位結節、頭痛、失神寸前の状態、注意力障害、浮動性めまい、急性 B 型肝炎、インフルエンザ、うつ病、不眠症、睡眠障害、悪心、神経膠芽細胞腫、過敏症、トランスアミンナーゼ上昇及び筋肉痛各 1 例（重複含む）	注射部位疼痛、疲労、注射部位腫脹、発熱、無力症、注射部位変色、注射部位不快感、注射部位過敏反応、注射部位壊死、注射部位熱感、頭痛、失神寸前の状態、急性 B 型肝炎、注射部位膿瘍、斑状丘疹状皮疹、皮膚病変、急性膵炎及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫各 1 例（重複含む）

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 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レジメンの有効性について

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レジメンの有効性について、以下のように説明している。

抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者に本レジメンを投与した国際共同第Ⅲ相試験（201584 試験）及び海外第Ⅲ相試験（201585 試験及び 207966 試験）の以下の結果から、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レジメンの有効性は示されたと考える。

- 201584 試験、201585 試験の結果（7.2.1 及び 7.2.2 参照）から、主要評価項目である 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上である被験者の割合について、標準治療群（CAR 群）に対する本レジメン（筋注剤 4 週間隔投与）の非劣性が検証された。また、主要な副次的評価項目である 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である被験者の割合も本レジメン群と CAR 群は同程度であった。さらに、201584 試験の 96 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上及び 50 copies/mL 未満の被験者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 65）。
- 207966 試験の結果（7.2.3 参照）から、主要評価項目である 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上である被験者の割合について、本レジメンの 4 週間隔投与に対する本レジメンの 8 週間隔投与の非劣性が検証された。また、主要な副次評価項目である 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 未満である被験者の割合においても 4 週間隔投与と 8 週間隔投与で大きな差は認められなかった。

- 201584 試験、201585 試験及び 207966 試験における 48 週時のウイルス学的失敗⁶⁰⁾ の割合は群間で大きな差は認められなかった。なお、CAB 30 mg 及び RPV 25 mg QD 経口導入投与期において、ウイルス学的失敗の基準を満たした被験者は 201584 試験では 1 例、201585 試験及び 207966 試験では 0 例であった。

表 65 抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている患者を対象とした第Ⅲ相試験

(201584 試験、201585 試験及び 207966 試験) の維持療法期における有効性 (ITT-E 集団)

	201584 試験		201585 試験		207966 試験	
	本レジメン群	CAR 群	本レジメン群	CAR 群	Q4W 群	Q8W 群
投与例数	283	283	308	308	523	522
48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 ^{a)}	6 (2.1)	7 (2.5)	5 (1.6)	3 (1.0)	5 (1.0)	9 (1.7)
48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 ^{a)}	265 (93.6)	264 (93.3)	285 (92.5)	294 (95.5)	489 (93.5)	492 (94.3)
48 週時点のウイルス学的失敗 ^{b)}	4 (1.4)	3 (1.1)	3 (1.0)	4 (1.3)	8 (1.5)	2 (0.4)
96 週後の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 ^{a)}	9 (3.2)	9 (3.2)	—	—	6 (1.1)	11 (2.1)
96 週後の HIV-1 RNA が 50 copies/mL 未満 ^{a)}	245 (86.6)	253 (89.4)	—	—	472 (90.2)	475 (91.0)
96 週時点のウイルス学的失敗 ^{b)}	6 (2.1)	5 (1.8)	—	—	2 (0.4)	9 (1.7)

例数 (%)

a) 欠測は FDA snapshot algorithm に基づき取り扱うこととされた。

b) HIV-RNA 量が 200 copies/mL 未満となった後、2 回連続で 200 copies/mL 以上となった場合。

各試験の被験者における本レジメンへの切替えに際して、201585 試験及び 207966 試験では抗 HIV 療法により 6 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている場合に、未治療患者を対象とした 201584 試験では ABC/DTG/3TC (600 mg/50 mg/300 mg) 配合剤 20 週間投与後に本レジメンに移行することと設定されていた。各試験間で、治験薬投与開始後 48 週時におけるウイルス学的失敗例の割合に大きな差異は認められなかった。

また、被験者の背景因子別の有効性に関して、201584 試験、201585 試験及び 207966 試験における主要評価項目の部分集団解析の結果は表 66 のとおりであり、背景因子ごとの部分集団でも、本レジメン群と CAR 群の間、また本レジメン Q4W 群と Q8W 群の間で有効性に大きな差異は認められなかった。

⁶⁰⁾ HIV-RNA 量が 200 copies/mL 未満となった後、2 回連続で 200 copies/mL 以上となった場合と定義される

表 66 第Ⅲ相試験（201584 試験、201585 試験及び 207966 試験）における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の被験者の割合（維持療法期 48 週、ITT-E 集団）

	201584 試験		201585 試験		207966 試験	
	Q4W 群	CAR 群	Q4W 群	CAR 群	Q4W 群	Q8W 群
投与例数	283	283	308	308	523	522
年齢						
35 未満	3/143 (2.1)	5/145 (3.4)	0/80 (0)	1/80 (1.3)	1/145 (0.7)	4/137 (2.9)
35 以上 50 未満	2/107 (1.9)	1/109 (0.9)	4/162 (2.5)	1/132 (0.8)	2/239 (0.8)	3/242 (1.2)
0 以上	1/33 (3.0)	1/29 (3.4)	1/66 (1.5)	1/96 (1.0)	2/139 (1.4)	2/143 (1.4)
出生時性別						
女性	3/63 (4.8)	1/64 (1.6)	2/99 (2.0)	0/104	0/143	5/137 (3.6)
男性	3/220 (1.4)	6/219 (2.7)	3/209 (1.4)	3/204 (1.5)	5/380 (1.3)	4/385 (1.0)
経口導入期ベースライン BMI						
30 未満	3/243 (1.2)	7/246 (2.8)	3/248 (1.2)	1/242 (0.4)	3/425 (0.7)	3/409 (0.7)
30 以上	3/40 (7.5)	0/37	2/60 (3.3)	2/66 (3.0)	2/98 (2.0)	6/113 (5.3)
維持療法期のベースライン HIV-1RNA 量 (copies/mL)						
50 未満	6/272 (2.2)	5/272 (1.8)	5/305 (1.6)	3/305 (1.0)	5/513 (1.0)	9/519 (1.7)
50 以上	0/11	2/11 (18.2)	0/3	0/3	0/10	0/3
治療導入時のベースライン CD4 陽性細胞数 (/mm ³)						
200 未満	1/16 (6.3)	2/23 (8.7)	0/1	0/1	1/3 (33.3)	0/2
200 以上 350 未満	2/71 (2.8)	1/64 (1.6)	0/22	1/26 (3.8)	0/24	1/33 (3.3)
350 以上 500 未満	3/88 (3.4)	0/88	2/56 (3.6)	0/57	0/89	1/96 (1.0)
500 以上	0/108	4/108 (3.7)	3/229 (1.3)	2/224 (0.9)	4/407 (1.0)	7/391 (1.8)
維持療法期のベースライン CDC Category						
Stage I	3/200 (1.5)	6/196 (3.1)	3/229 (1.3)	2/224 (0.9)	4/407 (1.0)	7/391 (1.8)
Stage II	3/78 (3.8)	0/82	2/78 (2.6)	1/83 (1.2)	0/113	2/129 (1.6)
Stage III	0/5	1/5 (20.0)	0/1	0/1	1/3 (33.3)	0/2
HIV-1 subtype						
A	0/46	0/36	2/10 (20.0)	0/13	0/9	1/14 (7.1)
A1	3/8 (37.5)	1/4 (25.0)	1/17 (5.9)	0/21	0/30	2/30 (6.7)
AE	0/1	0/6	0/7	0/4	0/6	0/7
AG	1/10 (10.0)	0/16	1/10 (10.0)	0/8	0/8	0/14
B	2/174 (1.1)	6/174 (3.4)	0/162	2/165 (1.2)	5/302 (1.7)	3/309 (1.0)
C	0/18	0/20	0/24	0/31	0/37	2/33 (6.1)
Other	0/19	0/21	1/27 (3.7)	0/31	0/43	1/33 (3.0)
Missing	0/7	0/6	0/51	1/35 (2.9)	0/88	0/82
ベースラインの 3 剤目の併用薬						
あり	0/2	0/3	0/11	0/9	0/17	2 ^b /13 (15.4)
なし	6/281 (2.1)	7/280 (2.5)	5/246 (2.0)	3/264 (1.1)	5/421 (1.2)	7/431 (1.6)
PI	0	0	1/51 (2.0)	0/54	1/30 (3.3)	1/40 (2.5)
INSTI	6/283 (2.1)	7/283 (2.5)	0/102	2/99 (2.0)	2/141 (1.4)	3/136 (2.2)
NNRTI	0	0	4/155 (2.6)	1/155 (0.6)	2/156 (1.3)	1/151 (0.7)
CAB 及び RPV	—	—	—	—	0/196	4/195 (2.1)

例数 (%)

a) 201584試験は導入期ベースライン、201585試験及び207966試験はDay1ベースライン

b) 207966 試験でベースライン時点において K103N 変異を有し 48 週時において HIV-1RNA 量 50 copies/mL 以上となった被験者は、ベースライン時点で RPV 耐性関連変異も有していた。

国際共同第Ⅲ相試験（201584 試験）の日本人部分集団における有効性の評価項目の結果は表 67 のとおりであった。日本人部分集団の例数は限られるものの、全体集団と比較して日本人部分集団における有効性に大きな差異は認められなかった。

表 67 201584 試験における投与開始後 48 週時におけるウイルス学的転帰^{a)} (ITT-E 集団)

	全体集団		日本人集団	
	本レジメン群 (283 例)	CAR 群 (283 例)	本レジメン群 (8 例)	CAR 群 (12 例)
48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 以上	6 (2.1)	7 (2.5)	0	0
48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL 未満	265 (93.6)	264 (93.3)	7 (87.5) ^{b)}	11 (91.7)

a) 欠測は FDA snapshot algorithm に基づき取り扱うこととされた。

b) 1 例は有害事象（急性 B 型肝炎）による治験薬の投与中止のため、ウイルス学的データが得られなかった事由によるもの。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験（201584 試験）及び海外第Ⅲ相試験（201585 試験及び 207966 試験）の結果を踏まえると、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レジメンの 4 週間間隔及び 8 週間間隔投与における有効性は示されたと考える。また、国際共同第Ⅲ相試験（201584 試験）に組み入れられた日本人患者は 20 例と限られているものの、日本人部分集団における有効性は全体集団の結果と同様の傾向であり、日本人 HIV-1 感染症患者に対しても本レジメンの有効性は期待できると考える。

7.R.1.2 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、本レジメンの投与が HIV-1 遺伝子の耐性関連変異発現に与える影響について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（201584 試験）及び海外第Ⅲ相試験（201585 試験及び 207966 試験）において、投与開始後 48 週までにウイルス学的中止基準⁶¹⁾に合致した被験者は、201584 試験で本レジメン群 1.4%（4/283 例）及び CAR 群 1.1%（3/283 例）、201585 試験で本レジメン群 1.0%（3/308 例）及び CAR 群 1.3%（4/308 例）、207966 試験 Q4W 群 0.4%（2/523 例）、Q8W 群 1.5%（8/522）であった。ウイルス学的中止基準に合致した例のうち、本レジメン群に割り付けられたものの CAB 及び RPV 筋注剤を投与されていない 201584 試験の 1 例を除く 23 例で耐性検査が実施され、結果は表 68 のとおりであった。

⁶¹⁾ 連続する 2 回の検査において、血漿中 HIV-1 RNA 量が血漿中 HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上

表 68 投与開始後 48 週までにウイルス学的中止基準を満たした被験者での耐性関連変異 (ITT-E 集団)

試験名	投与群	被験者	INSTI 関連変異		NNRTI 関連変異	
			ベースライン	ウイルス学的中止時	ベースライン	ウイルス学的中止時
201584 試験	本レジメン群	A	—	—	—	—
		B	L74I	L74I Q148R	V179V/I	E138E/A/K/T
		C	L74I	L74I G140R	V90I	V90I K101E
		D	L74I	L74I Q148R	V179V/I	E138K
	CAR 群	E	—	—	—	—
		F	L74I	L74I	V179I	V179V/I
		G	—	—	—	—
201585 試験 ^{a)}	本レジメン群	H	L74I	L74I	E138E/A	E138A
		I	L74I	L74I N155H	—	E138E/K
		J	—	—	V108V/I E138K	V108I E138K
	CAR 群	K	L74I	L74I	—	G190S
		L	—	—	—	—
		M	—	—	—	—
		N	—	—	—	M230M/I
207966 試験 ^{a)}	Q4W 群	O	—	N155N/H	G190Q V189I	G190Q V179V/I V189I
		P	—	Q148R E138E/K	—	K101E M230L
	Q8W 群	Q ^{b)}	—	—	A98A/G V108V/I V179V/I Y181Y/C H221H/Y	K103N A98G K238T
		R ^{b)}	—	—	—	—
		S	L74L/I G140G/R	Q148Q/R N155N/H L74I	Y188Y/F/H/L	Y188L
		T	L74I	L74I Q148R	—	K101E
		U	L74I	F	V179I Y188L P225H	V179I Y188L P225H
		V	—	N155H	K103N V108V/I E138A	K103N E138A
		W ^{b)}	L74I T97T/A	L74I T97A N155H	E138E/A	K101E E138A
		X ^{b)}	L74I	L74I Q148Q/R N155N/H	V90I V179I	V90I, E138E/K, V179I

— : 該当なし、F : 検査失敗による結果なし

a) 被験者はウイルス学的に抑制されている (50 copies/mL 未満) 状態で試験に組み入れられたため、ベースラインの HIV-1 の耐性検査は血漿検体ではなく PBMC を用いて実施した。

b) 201585 試験からの移行例

また、国際共同第Ⅲ相試験 (201584 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (201585 試験及び 207966 試験) において、投与開始 48 週以降にウイルス学的中止基準に合致した被験者は、201585 試験で本レジメン群及び CAR 群各 1 例であった。ウイルス学的中止基準に合致した全例で耐性検査が実施され、結果は表 69 のとおりであった。

表 69 投与開始 48 週以後にウイルス学的中止基準を満たした被験者での耐性関連変異 (ITT-E 集団)

試験名	投与群	被験者	SVF 週数	INSTI 関連変異		NNRTI 関連変異	
				ベースライン	ウイルス学的中止時	ベースライン	ウイルス学的中止時
201584	本レジメン群	Y	108	L74I	N155H R263K	—	V106V/A V108V/I E138G M230L
	CAR 群	Z	64	L74I	L74I	—	解析されず

— : 該当なし

国際共同第Ⅲ相試験 (201584 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (201585 試験及び 207966 試験) において、48 週時までにウイルス学的失敗が認められた被験者の割合は低いものの、ウイルス学的失敗の要因となり得る薬剤耐性変異が特定された被験者も認められたこと等を踏まえ、本レジメン投与後の耐性関連変異を十分に評価するため、更なる情報収集が必要であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本レジメンの投与が HIV-1 遺伝子の耐性関連変異発現に与える影響を評価した例数は限られるものの、本レジメン投与後にウイルス学的失敗に至った被験者で耐性関連変異が認められていることから、本レジメン投与後の耐性関連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情報提供する必要があると考える。また、本レジメン投与の適否を判断する際には、患者のウイルス量、治療歴及び薬剤耐性検査等を参考にするよう、注意喚起する必要がある。

以上の本レジメンの有効性に係る機構の判断については、事前評価会で議論する。

7.R.2 安全性について

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レジメンの安全性の概要について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（201584 試験）及び海外第Ⅲ相試験（207966 試験）における治験薬投与開始後 96/100 週時までの安全性の概要は表 70 のとおりであった。201584 試験では、CAR 群と比較して本レジメン群で、副作用の発現割合が高かったが、その多くは注射部位反応であり、207966 試験において重篤な ISR が 1 例（注射部位膿瘍）認められたものの、多くは Grade 2 以下であった。注射部位反応を除き、Grade 3～5 の有害事象、試験中止に至った有害事象、及び重篤な有害事象の発現頻度は、投与群間で同様であった。なお、CAR 群の被験者では、無作為割付け前に既に標準治療におけるレジメンが定着していたことに留意する必要があると考える。207966 試験の結果から、Q4W 群と Q8W 群の有害事象の発現頻度は概ね同様であった。

また、国際共同第Ⅲ相試験（201584 試験）及び海外第Ⅲ相試験（207966 試験）において、治験薬投与開始 96/100 週後までにいずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象は表 71 のとおりであった⁶²⁾。投与開始 48 週後と比較して投与開始 96/100 週後の有害事象の発現頻度は両群で増加したものの、長期投与に関連する新たな安全性所見は認められなかった。

表 70 201584 試験及び 207966 試験における安全性概要
[本レジメン投与開始後 96/100 週まで（維持療法期） 安全性解析対象集団]

	201584 試験		207966 試験	
	本レジメン群 (283 例)	CAR 群 (283 例)	Q4W 群 (523 例)	Q8W 群 (522 例)
有害事象	274 (97)	242 (86)	499 (95)	488 (93)
副作用	246 (87)	33 (12)	413 (79)	415 (80)
死亡	0	0	1 (<1)	1 (<1)
重篤な有害事象	24 (8)	22 (8)	28 (5)	33 (6)
Grade3 以上の有害事象 ^{a)}	40 (14)	16 (6)	63 (12)	57 (11)
中止に至った有害事象	14 (5)	4 (1)	19 (4)	18 (3)

例数 (%)

a) Grade は Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome (DAIDS) に基づき分類された。

⁶²⁾ 201585 試験から多くの患者が 207966 試験に移行したため、201585 試験の Week96 では本レジメン群 23 例、延長期に CAR 群から本レジメン群に変更した 28 例の計 51 例のみが試験継続中であった。当該 51 例の安全性データにおいて、新たな又は予期しない安全性の所見がないと説明されている

表 71 有害事象及び副作用の一覧（201584 試験、207966 試験 安全性解析対象集団、維持療法期 0-96/100 週）

事象名	201584 試験				207966 試験			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	Q4W 群 (283 例)	CAR 群 (283 例)	Q4W 群 (283 例)	CAR 群 (283 例)	Q8W 群 (522 例)	Q4W 群 (523 例)	Q8W 群 (522 例)	Q4W 群 (523 例)
全事象	274 (97)	242 (86)	246 (87)	33 (12)	488 (93)	499 (95)	415 (80)	413 (79)
注射部位関連の有害事象 (ISR)								
注射部位疼痛	235 (83)	0	232 (82)	0	389 (75)	373 (71)	382 (73)	372 (71)
注射部位結節	58 (20)	0	57 (20)	0	70 (13)	111 (21)	69 (13)	109 (21)
注射部位硬結	44 (16)	0	43 (15)	0	47 (9)	51 (10)	46 (9)	50 (10)
注射部位腫脹	30 (11)	0	28 (10)	0	38 (7)	33 (6)	38 (7)	33 (6)
注射部位掻痒	26 (9)	0	26 (9)	0	32 (6)	38 (7)	31 (6)	36 (7)
注射部位紅斑	17 (6)	0	16 (6)	0	15 (3)	19 (4)	15 (3)	17 (3)
注射部位不快感	3 (1)	0	3 (1)	0	39 (7)	48 (9)	37 (7)	47 (9)
注射部位関連以外の有害事象(non ISR)								
上咽頭炎	78 (28)	63 (22)	2 (<1)	1 (<1)	90 (17)	96 (18)	0	0
頭痛	50 (18)	33 (12)	15 (5)	4 (1)	52 (10)	47 (9)	10 (2)	11 (2)
上気道感染	47 (17)	41 (14)	0	0	72 (14)	94 (18)	0	2 (<1)
下痢	43 (15)	38 (13)	5 (2)	2 (<1)	44 (8)	53 (10)	8 (2)	4 (<1)
インフルエンザ	37 (13)	29 (10)	0	1 (<1)	28 (5)	28 (5)	1 (<1)	2 (<1)
背部痛	34 (12)	18 (6)	1 (<1)	0	45 (9)	48 (9)	3 (<1)	8 (2)
発熱	30 (11)	7 (2)	17 (6)	0	38 (7)	47 (9)	20 (4)	25 (5)
ビタミン D 欠乏	25 (9)	21 (7)	0	1 (<1)	6 (1)	5 (1)	0	0
胃腸炎	22 (8)	20 (7)	0	0	24 (5)	43 (8)	0	0
咽頭炎	20 (7)	13 (5)	0	0	21 (4)	29 (6)	0	0
痔核	20 (7)	6 (2)	0	0	9 (2)	22 (4)	0	0
気管支炎	18 (6)	17 (6)	1 (<1)	0	26 (5)	28 (5)	0	0
梅毒	18 (6)	17 (6)	0	1 (<1)	28 (5)	32 (6)	0	0
悪心	18 (6)	13 (5)	5 (2)	7 (2)	13 (2)	26 (5)	5 (<1)	13 (2)
筋肉痛	18 (6)	7 (2)	5 (2)	1 (<1)	14 (3)	23 (4)	3 (<1)	4 (<1)
口腔ヘルペス	18 (6)	5 (2)	0	0	7 (1)	15 (3)	0	0
口腔咽頭痛	17 (6)	7 (2)	0	0	21 (4)	24 (5)	0	1 (<1)
浮動性めまい	17 (6)	4 (1)	6 (2)	1 (<1)	27 (5)	17 (3)	11 (2)	6 (1)
関節痛	16 (6)	15 (5)	2 (<1)	0	31 (6)	36 (7)	3 (<1)	2 (<1)
腹痛	16 (6)	11 (4)	2 (<1)	1 (<1)	10 (2)	12 (2)	0	2 (<1)
肛門性器疣贅	16 (6)	10 (4)	0	0	10 (2)	14 (3)	0	0
不安	16 (6)	8 (3)	5 (2)	1 (<1)	26 (5)	17 (3)	2 (<1)	0
嘔吐	16 (6)	5 (2)	1 (<1)	0	8 (2)	5 (<1)	1 (<1)	0
消化不良	16 (6)	4 (1)	2 (<1)	0	9 (2)	16 (3)	0	3 (<1)
無力症	16 (6)	2 (<1)	8 (3)	0	22 (4)	13 (2)	12 (2)	7 (1)
咳嗽	15 (5)	19 (7)	0	0	33 (6)	42 (8)	0	2 (<1)
インフルエンザ様疾患	14 (5)	8 (3)	1 (<1)	0	14 (3)	28 (5)	7 (1)	9 (2)
疲労	12 (4)	10 (4)	7 (2)	5 (2)	24 (5)	41 (8)	11 (2)	21 (4)
不眠症	11 (4)	8 (3)	0	1 (<1)	22 (4)	27 (5)	2 (<1)	6 (1)
四肢痛	10 (4)	2 (<1)	2 (<1)	0	22 (4)	29 (6)	3 (<1)	3 (<1)

例数 (%)

なお、リルピピリン塩酸塩を有効成分とするエジュラント錠では、75 mg 及び 300 mg QD 投与時において QTc 間隔の延長が認められているものの、本レジメンにおける RPV 筋注剤の投与では、エジュラント錠 75 mg 及び 300 mg を QD 投与時の RPV の血漿中濃度には到達せず、エジュラント錠 25 mg を反復経口投与したときの血漿中曝露量と同程度と推定されていること (6.2 参照)、本レジメンの臨床試験において QTc 間隔延長に関連した重篤な有害事象は認められていないこと等を踏まえ、QTc 間隔延長に関連する新たな安全性の懸念は低いと考える。

以上を踏まえ、ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症者に対する本レジメンの安全性及び忍容性は概ね良好であると考える。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験（201584 試験）及び海外第Ⅲ相試験（201585 試験及び 207966 試験）において、本レジメンの安全性プロファイルは、注射部位反応を除き各試験の CAR 群と比較して大きな差異は認められていないこと等から、本レジメンの抗レトロウイルス療法によりウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1 感染症患者における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レジメンの投与経験は限られていることから、本レジメン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、類薬の INSTI では肝機能障害及び精神神経系有害事象が認められ、RPV でも精神神経系有害事象は既知の副作用であることから、肝機能障害及び精神神経系有害事象については、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

事前評価依頼者は、INSTI であるドルテグラビル（DTG）やラルテグラビル（RAL）では、投与中に肝トランスアミナーゼ上昇が観察されていることから、本レジメンによる肝毒性に関連する事象及び肝機能検査値異常の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験（201584 試験、201585 試験及び 207966 試験）における、肝毒性に関連する安全性の概要は表 72 のとおりであり、有害事象は認められたものの、副作用は認められなかった。

表 72 肝毒性に関連する有害事象及び副作用の発現状況 [201584 試験、201585 試験、207966 試験 本レジメン投与開始後 48 週まで（維持療法期） 安全性解析対象集団]

	201584 試験		201585 試験		207966 試験	
	本レジメン群 (283 例)	CAR 群 (283 例)	本レジメン群 (308 例)	CAR 群 (308 例)	Q4W 群 (523 例)	Q8W 群 (522 例)
有害事象 ^{a)}	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
副作用	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (<1)	0	0	0
Grade3 以上の有害事象 ^{b)}	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	1 (<1)	0	0	0

例数 (%)

a) SMQ：肝不全、肝線維症、肝硬変、その他の肝細胞障害及び非感染性肝炎に該当する事象。MedDRA ver.23

b) Grade は Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome (DAIDS) に基づき分類された。

また、本レジメン投与による HIV 感染症に関する臨床開発では、主に肝機能検査値に基づく中止基準（Liver stopping criteria：LSC⁶³⁾）に該当した被験者において DILI⁶⁴⁾ を評価した。

⁶³⁾ 第Ⅲ相試験では、ALT が基準値上限 (ULN) の 5 倍以上、8 倍未満の上昇を示した被験者は、肝機能モニタリング基準 (liver monitoring criteria：LMC) に該当するとみなし、LMC に該当する状態が 2 週間を超えた場合は、LSC に該当することとした。また、ALT が ULN の 8 倍以上となった場合は、各試験の治験実施計画書に定義する LSC に該当することとした。

⁶⁴⁾ 2種類の方法（肝毒性の可能性のある特に注目すべき有害事象の評価と肝機能検査値の解析）で薬物性肝障害 (DILI) を特定した。

201584 試験及び 201585 試験 (48 週時) において、LSC 該当した被験者は 14 例 (本レジメン群 11 例、CAR 群 3 例) で、全例で急性ウイルス性肝炎が認められたが、DILI と判断された被験者はいなかった。207966 試験 (48 週時) において、LSC を満たした被験者は 5 例 (Q4W 群 3 例、Q8W 群 2 例) であり、このうち DILI の可能性がある被験者は Q4W 群の 1 例であった。

第Ⅲ相試験以外も含め、CAB と RPV を投与した試験において、DILI は 8 例に認められたが、重症度は軽度～中等度であった。本レジメンの筋注製剤では経口剤と比較して回復までの時間が長かったものの DILI と判断された被験者の重症度及び転帰は同様であり、全例で入院又は治療を要しなかった。しかしながら、本レジメン投与により DILI と判断された被験者が認められたことから、肝毒性を RMP における CAB の重要な特定されたリスクとし、CAB 経口剤及び CAB 筋注剤の添付文書において注意喚起を行う。

機構は、本レジメン投与下の肝毒性について、以下のように考える。

第Ⅲ相試験における肝毒性に関連する事象及び海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における DILI の発現状況について確認した。本レジメンの臨床試験において DILI と判断された被験者が認められていること、持効性筋注剤では投与中止してもすぐには体内から薬物が消失しないため肝毒性が進行する可能性が否定できないこと、日本人 HIV-1 感染症患者に対する本レジメンの投与経験は限られていること等から、肝臓関連事象について添付文書における注意喚起を行うとともに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。

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 INSTI であるドルテグラビル (DTG) では、HIV 感染患者におけるうつ病、自殺念慮及び／又は自殺行為、気分障害 (不安) 及び睡眠障害 (異常な夢や不眠症) 等が報告されており、また、RPV ではうつ病が既知の副作用であることから、本レジメンの精神及び神経系の有害事象について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験 (201584 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (201585 試験及び 207966 試験) における神経系障害又は精神障害に該当する有害事象及び自殺／自傷に該当する有害事象⁶⁵⁾ の発現割合は、表 73 のとおりであった。

⁶⁵⁾ 事前に自殺念慮/自殺行為、うつ病、双極性障害、精神病、気分障害、不安及び睡眠障害の 7 つのカテゴリを規定し、それぞれに含まれる MedDRA ver.23 基本語を規定した。

表 73 精神神経系に関する有害事象及び副作用の発現状況 [201584 試験、201585 試験、207966 試験 本レジメン投与開始後 48 週まで (維持療法期) 安全性解析対象集団]

	有害事象						副作用 ^{a)}					
	201584 試験		201585 試験		207966 試験		201584 試験		201585 試験		207966 試験	
投与群	本レジメン群 (283 例)	CAR 群 (283 例)	本レジメン群 (308 例)	CAR 群 (308 例)	Q4W 群 (523 例)	Q8W 群 (522 例)	本レジメン群 (283 例)	CAR 群 (283 例)	本レジメン群 (308 例)	CAR 群 (308 例)	Q4W 群 (523 例)	Q8W 群 (522 例)
全事象	39 (14)	26 (9)	32 (10)	25 (8)	59 (11)	55 (11)	13 (5)	5 (2)	15 (5)	4 (1)	19 (4)	12 (2)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な事象	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	0
Grade3 以上事象 ^{b)}	1 (<1)	1 (<1)	0	2	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
中止に至った事象	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0	0	2 (<1) ^{c)}	1 (<1)	3 (<1) ^{d)}	0
SMQ 又は HLGT												
自殺念慮/自殺行為	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
うつ病	11 (4)	6 (2)	5 (2)	8 (3)	14 (3)	12 (2)	4 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	3 (<1)
双極性障害	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
精神病	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	0
気分障害	3 (1)	1 (<1)	4 (1)	0	2 (<1)	4 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
不安	18 (6)	8 (3)	9 (3)	12 (4)	14 (3)	22 (4)	4 (1)	2 (<1)	4 (1)	1 (<1)	0	4 (<1)
睡眠障害	16 (6)	11 (4)	22 (7)	10 (3)	36 (7)	22 (4)	6 (2)	2 (<1)	12 (4)	3 (<1)	15 (3)	5 (<1)

例数 (%)

a) 因果関係の評価は治験担当医師が行った

b) GradeはDivision of Acquired Immunodeficiency Syndrome (DAIDS) に基づき分類された。

c) 希死念慮を有するうつ病 (Grade2) 及び不安 (Grade 2)

d) CSR(48週)で報告されなかった睡眠障害の追加の1例が存在する

国際共同第Ⅲ相試験 (201584試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (201585試験及び207966試験) における治験薬投与開始後48週時までの、精神及び神経系の事象による死亡は認められておらず、重篤な事象及び治験薬中止に至った被験者の割合は本レジメン群とCAR群と同程度 (<1%) であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、概ね軽度から中等度であり、大部分は本レジメンの治療の中止により回復した。なお、207966試験の治験薬投与開始後48週時以降96週時までに1例 (Q4W群) 自殺既遂が認められたが、本レジメンとの因果関係は否定されている。投与中止に至った精神及び神経系の副作用である、不安、うつ病、不眠症及び異常な夢については、添付文書等に副作用として記載し注意喚起するとともに、精神及び神経系の事象の発現状況について、製造販売後も引き続き、情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験の結果から、精神及び神経系に関連する有害事象の発現頻度について、本レジメン群とCAR群及びQ4W群とQ8W群の比較において明らかな違いは認められなかったことから、本レジメンによる精神及び神経系関連事象による安全性は許容可能と考える。しかしながら、第Ⅲ相試験において

不安、うつ病、睡眠障害等の精神神経系の事象が認められていること、類薬の INSTI 及びエジュラント錠 25 mg にて精神及び神経系関連事象の発現が認められていることも踏まえ、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。

以上の本レジメンの安全性に係る機構の判断については、事前評価会で議論する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

事前評価依頼者は本レジメンの臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内ガイドライン（抗HIV治療ガイドライン）において、HIV感染症の長期治療を考慮すると、ウイルス学的抑制のみならず、副作用の軽減や内服の利便性の改善等によるQOLの向上にも注意を払う必要があるとされている。

米国DHHSガイドライン（Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV, 2021）では、本レジメンは、標準的な経口レジメンによりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者における抗HIV治療レジメンの一つとして推奨されている。また、International Antiviral Society-USA（IAS-USA）のガイドライン⁶⁶⁾において、3剤併用レジメンによりウイルス学的抑制が得られているHIV感染症患者において切替え可能なレジメンの一つとして本レジメンが推奨されている。

本レジメンは、INSTI である CAB、NNRTI である RPV を併用するレジメンであり、4 週間間隔又は 8 週間間隔での投与が可能である長時間作用型注射剤であるため、毎日の経口投与が必要な既存の抗 HIV 薬と比較して、投与回数を低減することが可能であり、患者の利便性の向上が期待できる。

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 感染症患者とした、201584 試験、201585 試験及び 207966 試験結果から、本レジメンの有効性は期待でき（7.R.1 参照）、安全性についても許容可能であることから（7.R.2 参照）、本レジメンは、毎日の服用が必要な治療レジメンと比較して、より利便性が高い治療レジメンとして HIV-1 感染症に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 及び 7.R.2 での検討、並びに国内外のガイドラインの記載状況を踏まえると、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られており、本レジメンの有効成分に対する耐性関連変異を獲得していない等、本レジメンへの切替えが適切と考えられる HIV-1 感染症患者に対して、本レジメンは治療選択肢の一つとなり得ると考える。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 における検討の結果、ウイルス学的に抑制された HIV-1 感染症患者に対する本レジメンの有効性は期待でき、安全性についても許容可能であることから、本レジメンにおける各製剤の予定効能・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、本レジメン開始前にウイルス学的抑制が得られている期間について、国際共同第Ⅲ相試験（201584 試験）では、本レジメン投与開始 4 週間までにウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies /mL

⁶⁶⁾ JAMA 2020;324(16):1651-69

未満) が得られていれば、本レジメンへの切替えが可能とされたが、海外第Ⅲ相試験(201585 試験及び 207966 試験) では、組入基準として、本レジメンを投与前に持続してウイルス学的抑制が得られている期間が 6 カ月以上と設定されていたこと、海外診療ガイドライン⁶⁷⁾ では一定期間ウイルス学的抑制が得られていることを確認した後に本レジメンに移行することが推奨されていること等を踏まえ、本レジメンを有効に使用するために、6 カ月以上持続してウイルス学的抑制が得られている患者を本レジメンの投与対象とすることが適切と考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.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量及び用法に関する検討(7.R.1、7.R.2、6.R.1 参照)の結果並びに本レジメンは他の抗 HIV 薬との併用は想定されないことから、CAB 経口剤及び CAB 筋注剤、RPV 筋注剤の用法・用量を、併用薬を明記し、以下のように設定することが適切と判断した。

<CAB 経口剤>

リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には1回1錠(カボテグラビルとして30 mg)を1日1回経口投与する。

<CAB 筋注剤>

(1カ月間隔投与)

リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mgを1カ月に1回、臀部筋肉内に投与する。

(2カ月間隔投与)

リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1カ月後に600 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は600 mgを2カ月に1回、臀部筋肉内に投与する。

<RPV 筋注剤>

(1カ月間隔投与)

カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は600 mgを1カ月に1回、臀部筋肉内に投与する。

(2カ月間隔投与)

カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピビリンとして900 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1カ月後に900 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は900 mgを2カ月に1回、臀部筋肉内に投与する。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

⁶⁷⁾ 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 11.0 (European AIDS Clinical Society, 2021)]

7.R.5.1 筋注剤の1カ月又は2カ月間隔投与レジメンについて

機構は、筋注剤の投与方法に、1カ月又は2カ月の投与間隔レジメンが設定されていることから、投与間隔の異なるレジメンの使い分けについて、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。

本レジメンにおける筋注剤の1カ月間隔投与及び2カ月間隔投与レジメンについて、207966試験においていずれの投与間隔レジメンについても有効性は非劣性が検証されており、安全性においても大きな差異は認められていないことから（7.2.3参照）、使い分けは想定していない。なお、患者及び医療従事者の負担軽減等を踏まえると、将来的にはより投与間隔の長い2カ月間隔投与レジメンが多く使用されることが想定されるが、本邦では抗HIV薬における持効性注射剤として承認されている品目はないことから、本レジメンの上市後しばらくの間は、医療現場においては1カ月間隔投与レジメンから慎重に開始し、2カ月間隔投与レジメンに移行することも考えられる。そのため、2つの用法・用量を選択可能としておくことは有用であると考える。

機構は、以下のように考える。

207966試験の結果より、2カ月間隔投与レジメンについて、一定の有効性・安全性は期待できると考える事前評価依頼者の説明は受入れ可能である。一方で、2カ月間隔投与レジメンより開始した被験者は限られていること、2カ月間隔投与レジメンにおける日本人での投与経験はないこと、本レジメンにおける筋注剤は持効性であり、導入に際し慎重な投与が必要と考えることを踏まえると、1カ月の経口剤投与による導入後、1カ月間隔レジメンにて投与を開始し、患者の状態を確認した上で、2カ月間隔レジメンに移行することが望ましいと考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.5.2 経口剤による代替投与について

事前評価依頼者は、筋注剤を既定の間隔で投与できない場合に経口剤を代替投与すること（6.R.1.3参照）について、以下のように説明している。

経口剤による代替投与は、仕事の都合や休暇等により、予定された次回の来院が困難で筋注剤を投与できない予定である場合に限り、限定的に使用することを意図している。なお、経口剤による代替投与は例外的な使用となることから、2カ月を超える経口剤の長期の代替使用や頻回の使用は想定しておらず、経口剤による代替投与期間が2カ月を超える場合は他の抗HIV薬への切り替えが推奨される。代替経口投与後に筋注剤の投与を再開する場合の推奨用法・用量については（6.R.1.3参照）、添付文書において情報提供を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

筋注剤を既定の間隔で投与できない場合に限り経口剤を代替的に投与することの必要性については理解する。しかしながら、経口剤の代替投与はあくまで限定的な対応であり、筋注剤の投与アドヒアランスが遵守できる患者において、本レジメンを投与することを注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.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⁶⁸⁾に参加し、以下のように全例調査として使用成績調査を実施することを予定している。

- 調査目的：本レジメン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、使用成績調査において、以下についても情報収集することを予定している。

- 妊娠中の女性への投与の安全性を検討する特定使用成績調査
- 日本人 HIV 感染患者における安全性、長期投与時の有効性及び安全性（薬剤耐性を含む）を検討する一般使用成績調査

機構は、本レジメン投与時の肝機能障害並びに神経障害及び精神系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。

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、抗 HIV 療法によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症に対する本レジメン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。本レジメンは、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

⁶⁸⁾ 抗 HIV 薬の製造販売業者が共同で行う、製造販売後の抗 HIV 薬の安全性及び有効性に関する調査。

審査報告 (1)

令和4年5月12日

申請品目

[販 売 名]	①ボカブリア水懸筋注 400 mg、②同水懸筋注 600 mg、③同錠 30 mg ④リカムビス水懸筋注 600 mg、⑤同水懸筋注 900 mg
[一 般 名]	①②カボテグラビル ③カボテグラビルナトリウム ④⑤リルピピリン
[申 請 者]	①②③ヴィーブヘルスケア株式会社 ④⑤ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	令和4年3月11日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

事前評価会（専門協議）及び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（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（専門協議）では、事前評価レポート（その1）に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 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、以下の点について、専門委員から出された意見を踏まえて、追加で検討し必要な対応を行った。

1.1 筋肉内投与を長期間継続することに配慮が必要な患者集団について

事前評価会（専門協議）において、専門委員から以下の意見が出された。

- 日本人 HIV-1 感染症患者には遺伝性血液凝固異常、抗凝固療法を継続中等の筋肉内投与に適さないとと思われる背景因子を有する患者が存在する。当該患者集団に関して本レジメンへの切り替えの適切性を慎重に検討すべきである。

機構は、本レジメンでは筋肉内投与を長期間継続する必要があることも踏まえ、本レジメンへの切り替えの適切性について慎重に判断される必要がある患者集団について、臨床試験における除外基準（長期抗凝固療法を必要としているか今後必要と予測される患者、又は血友病、フォン・ヴィレブランド病

などの遺伝性血液凝固異常や血小板異常を有する患者)等を参考に、適切に医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、事前評価レポート(その1)の「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「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」の項における検討並びに事前評価会(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。

- 本レジメンに使用する薬剤と他の薬剤の相互作用
- 耐性変異が本レジメンの有効性に及ぼす影響
- 注射部位疼痛による本レジメンの変更の頻度
- B型及び/又はC型肝炎ウイルスとHIV-1の重複感染患者における本レジメンの安全性
- 筋注剤の投与間隔を変更した場合の理由並びに有効性及び安全性への影響
- 肝臓関連事象に対する本レジメンの影響
- 精神及び神経系関連事象に対する本レジメンの影響

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、現時点におけるボカブリア水懸筋注 400 mg、同水懸筋注 600 mg、同錠 30 mg 及びリカムビス水懸筋注 600 mg、同水懸筋注 900 mg の医薬品リスク管理計画(案)について、表 74 及び表 77 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 75、表 76、78 及び表 79 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 74 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(ボカブリア水懸筋注 400 mg、同水懸筋注 600 mg、同錠 30 mg)

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"> • 肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> • 薬剤性過敏症候群 • 筋関連事象(横紋筋融解症、ミオパチー等) • 免疫再構築炎症反応症候群(IRIS) 	<ul style="list-style-type: none"> • 妊婦 • 日本人 HIV-1 感染症患者における安全性 • 長期使用
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 日本人 HIV-1 感染症患者における有効性 • 長期使用における有効性(薬剤耐性の発現を含む) 		

表 75 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(ボカブリア水懸筋注 400 mg、同水懸筋注 600 mg、同錠 30 mg)

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"> • 市販直後調査 • 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> • 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供

表 76 製造販売後調査計画の骨子 (案) (ボカブリア水懸筋注 400 mg、同水懸筋注 600 mg、同錠 30 mg)

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 ^{a)} 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、再審査期間満了日まで実施する。 (本剤の販売開始から登録を開始し、再審査期間満了日の 2 年前の 3 月末日まで実施する。)
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 薬処方歴、治療開始時期、切替え前の抗 HIV 薬の組合せ及び投与期間)、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、以下の事項を収集する。 ・母体の情報、妊娠転帰、出生児の情報等

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

表 77 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 (リカムビス水懸筋注 600 mg、同水懸筋注 900 mg)

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
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS) QT 間隔延長 肝毒性 重度皮膚反応 うつ病に伴う自殺関連事象 	<ul style="list-style-type: none"> 日本人 HIV-1 感染症患者における安全性 長期使用 妊婦
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 日本人 HIV-1 感染症患者における有効性 長期使用における有効性 (薬剤耐性の発現を含む) 		

表 78 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 (リカムビス水懸筋注 600 mg、同水懸筋注 900 mg)

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"> 市販直後調査 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

表 79 製造販売後調査計画の骨子 (案) (リカムビス水懸筋注 600 mg、同水懸筋注 900 mg)

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 ^{a)} 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、再審査期間満了日の 1 年前の 3 月末日まで実施する。 (本剤の販売開始から登録を開始し、再審査期間満了日の 2 年前の 3 月末日まで実施する。)
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 薬処方歴、治療開始時期、切替え前の抗 HIV 薬の組合せ及び投与期間)、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、以下の事項を収集する。 ・母体の情報、妊娠転帰、出生児の情報等

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

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（【リカムビス】CTD 5.3.5.1.1-1、CTD 5.3.5.1.1-2、【ボカブリア】CTD 5.3.5.1（201584-week48）、CTD 5.3.5.1（201584-week96））に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。ボカブリア水懸筋注 400 mg、同水懸筋注 600 mg、同錠 30 mg 及びリカムビス水懸筋注 600 mg、同水懸筋注 900 mg 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、ボカブリア水懸筋注 400 mg、同水懸筋注 600 mg、同錠 30 mg の原体及び製剤は、毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、リカムビス水懸筋注 600 mg、同水懸筋注 900 mg の原体及び製剤は、いずれも劇薬に該当する⁶⁹⁾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）

①② ボカブリア水懸筋注 400 mg、同水懸筋注 600 mg

<1 カ月間隔投与>

リルピピリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 カ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

<2 カ月間隔投与>

リルピピリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 カ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 カ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

③ ボカブリア錠 30 mg

リルピピリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラビルとして 30 mg）を 1 日 1 回経口投与する。

④⑤ リカムビス水懸筋注 600 mg、同水懸筋注 900 mg

<1 カ月間隔投与>

カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピピリンとして 900 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は 600 mg を 1 カ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

<2 カ月間隔投与>

カボテグラビルとの併用において、通常、成人にはリルピピリンとして 900 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 カ月後に 900 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 900 mg を 2 カ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

⁶⁹⁾ エジュラント錠 25mg の承認時において、リルピピリン、その塩類及びそれらの製剤は劇薬に指定済みである。

[承認条件]

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
3TC	Lamivudine	ラミブジン
ABC	Abacavir	アバカビル
ALT	Alanine Transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ART	Antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the 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 _{last}	Area under the plasma concentration-time curve up to the time of last measurable drug concentration	投与開始時から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the 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
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
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限未満
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CAB	Cabotegravir	カボテグラビル
CAB- Na	Cabotegravir sodium salt	カボテグラビルナトリウム
CAR	Current antiretroviral therapy	継続／現行の抗レトロウイルス療法
CC ₅₀	Cytotoxic Concentration to Cause Death to 50% of Viable Cells	50%細胞毒性濃度
CDC	Centers for Disease Control	米国疾病予防管理センター
CL _p	Plasma clearance	血漿クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive Protein	C 反応性タンパク
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DILI	Drug-induced liver injury	薬物性肝障害
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DOSS	Diocetyl sodium sulfosuccinate	ジオクチルソジウムスルホサクシネート
DTG	Dolutegravir	ドルテグラビル
EC ₅₀	Concentration at which 50% Maximal Effect is Achieved	50%効果濃度
FOB	Functional Observation Battery	機能観察総合評価
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
GLDH	Glutamate dehydrogenase	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HBc	Hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス

略語	英語	日本語
hERG	Human Ether-à-go-go Related Gene	ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPMC	Hydroxypropyl Methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IAS	International AIDS Society	国際エイズ学会
ICH	International Council on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
ICH M7 ガイドライン		「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号）
IC ₅₀	Concentration at which 50% Inhibition is Achieved	50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IN	Integrase	インテグラーゼ
INSTI	Integrase Inhibitor	インテグラーゼ阻害薬
ISR	Injection site reaction	局所注射部位反応
ITT-E	Intent-to-treat Exposed	
ITT-ME	Intent-to-treat-Exposed-Maintenance Exposed	
KLH	Keyhole Limpet Hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
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
LLNA	Local lymph node assay	局所リンパ節試験
LTR	Long terminal repeat	長い末端反復
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排泄トランスポーター
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MRP	multi-drug resistance protein	多剤耐性蛋白質
NNRTI	Non-nucleotide reverse transcriptase inhibitor	非核酸系逆転写酵素阻害薬
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor	核酸系逆転写酵素阻害薬
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
P338	Poloxamer 338	ポロキサマー 338
P _{app A→B}	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells	末梢血単核球
PE	Phosphatidylethanolamine	ホスファチジルエタノールアミン
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
Q8W	quaque 8 weeks	8 週間に 1 回
QD	quaque die	1 日 1 回
QM	every month	1 カ月に 1 回
RAL	Raltegravir	ラルテグラビル
RPV	Rilpivirine	リルピビリン

略語	英語	日本語
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarate	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
TDR	Transmitted drug resistance	伝播性薬剤耐性
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
t_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	UDP glucuronosyltransferase	UDP グルクロン酸転移酵素
$V_{d_{ss}}$	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
VitE-TPGS	Vitamin E-D- α -Tocopheryl Polyethyleneglycol 1000 Succinate	D- α -トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本レジメン		CAB 及び RPV による併用レジメン
抗 HIV 治療ガイドライン		抗 HIV 治療ガイドライン（令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班、2021 年 3 月版）
効能・効果		効能又は効果
用法・用量		用法及び用量

(別添1)

①ボカブリア水懸筋注 400 mg (一般名カボテグラビル)、②同水懸筋注 600 mg (一般名カボテグラビル)、③同錠 30 mg (一般名カボテグラビルナトリウム)に係る品質に関する資料部分の概略及び審査の概略

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬 (カボテグラビル)

2.1.1 特性

原薬は白色の固体であり、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] ([REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]について検討されている。原薬には、4種類の結晶形 (結晶形 I、II、III及びIV) が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 [REDACTED]のみが生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (¹H-及び¹³C-NMR)、質量スペクトル、元素分析及び単結晶 X線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

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

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
同一性	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
[REDACTED]	[REDACTED]
類縁物質	[REDACTED]、規格及び試験方法
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

重要工程として、[REDACTED] の合成、[REDACTED] の合成、[REDACTED] ([REDACTED]) の合成及び [REDACTED] ([REDACTED]) の精製工程が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] ([REDACTED]) が管理されている。

表 3 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
同一性	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
含量	████████、規格及び試験方法
████████	████████、████████
████████	████████、████████
類縁物質	████████、規格及び試験方法
████████	████████、████████
████████	████████、████████

重要工程として、████████の合成、████████の合成、████████ (████████) の合成及び████████ (████████) の合成工程が設定されている。また、重要中間体として、████████、████████、████████ (████████)、████████及び████████ (████████) が管理されている。

2.2.3 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 [類縁物質（HPLC）、アセトニトリル（GC）]、水分、結晶形、ナトリウム（誘導結合プラズマ発光分光分析法）、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定¹⁾であった。

表 4 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	パイロットスケール 6 ロット	30℃	75%RH	████████入り低密度ポリエチレン袋+硬質プラスチック製コンテナ	48 カ月
加速試験		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プラスチックバンドで密封し、更に不透明な硬質プラスチック製コンテナに入れ遮光して室温保存するとき、48 カ月と設定された。なお、長期保存試験は████████カ月まで継続予定である。

2.3 製剤（ボカブリア水懸筋注 400 mg 及び同 600 mg）

2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル（2 mL）中に原薬カボテグラビルを 400 mg 又は 1 バイアル（3 mL）中に原薬カボテグラビルを 600 mg 含有する筋注用の水性懸濁注射液である。製剤には、D-マンニトール、ポリソルベート 20、マクロゴール 4000 及び注射用水が添加剤として含まれる。

¹⁾ ██████████

2.3.2 製造方法

製剤はカボテグラビルの小分包装、[redacted]、保管、[redacted] [redacted] 及び [redacted]、[redacted] 及び [redacted]、[redacted] 及び [redacted]、検査、包装及び保管、[redacted] ([redacted])、検査、保管、包装及び表示、並びに試験及び保管からなる工程により製造される。なお、これらの工程のうち、[redacted] [redacted] 工程、[redacted] 及び [redacted] 工程、[redacted] [redacted] 及び [redacted] 工程、並びに [redacted] 及び [redacted] 工程、[redacted] 工程が重要工程とされ、重要工程及び検査工程に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 5）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 5 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	[redacted]、規格及び試験方法
同一性	規格及び試験方法
含量及び製剤均一性	[redacted]、規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
[redacted]	[redacted]、[redacted]
無菌	[redacted]、規格及び試験方法
[redacted]	[redacted]、[redacted]
[redacted]	[redacted]、[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]、[redacted]
[redacted]	[redacted]、[redacted]

2.3.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル、HPLC）、pH、純度試験 [類縁物質 (HPLC)]、エンドトキシン、採取容量、製剤均一性 [含量均一性試験 (HPLC)]、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、溶出性 (HPLC)、粒子径及び定量法 (HPLC) が設定されている。[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] [redacted] 又は [redacted] が [redacted] [redacted]。[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。

2.3.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 6 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 6 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	実生産スケール 3ロット	30℃	75%RH	ガラスバイアル+プロモブチルゴム栓+アルミニウムシール+プラスチックキャップ	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充てんし、プロモブチルゴム栓で打栓し、アルミニウムシールで巻き締め、プラスチックキャップで施栓し、凍結を避けて室温保存するとき 36 カ月と設定された。

2.4 製剤（ボカブリア錠 30 mg）

2.4.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬としてカボテグラビルナトリウムを 31.62 mg（カボテグラビルとして 30 mg）含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びヒプロメロース・酸化チタン・マクロゴール 400 混合物が添加剤として含まれる。

2.4.2 製造方法

製剤は []、 []、乾燥、整粒、混合、滑沢剤混合、打錠、フィルムコーティング、保管、包装及び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。なお、これらの工程のうち、 [] 工程、 [] 工程及び [] 工程が重要工程とされ、 [] 工程、 [] 工程及び [] 工程に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 7）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 7 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状（外観）	[]、規格及び試験方法
同一性	規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
含量及び製剤均一性	[]、規格及び試験方法
[]	[]、 []

2.4.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル及び HPLC）、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、製剤均一性 [含量均一性試験（HPLC）]、微生物限度、溶出性（UV）、及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.4.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 8 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 8 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	実生産スケール 3ロット	30℃	75%RH	高密度ポリエチレン製ボトル+アルミニウムラミネートフィルム付きのポリプロピレン製キャップ	36 カ月
加速試験		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入れ、アルミニウムラミネートフィルム付きのポリプロピレン製キャップで栓をして室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、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。

2.R.1 新添加剤について

ボカブリア水懸筋注 400 mg 及び同 600 mg には、筋肉内投与における使用前例量を超える新添加剤であるポリソルベート 20 が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ポリソルベート 20 は医薬品添加物規格適合品であることから、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、医薬品の添加剤としての静脈内投与での使用前例及び本薬のラット筋肉内反復投与毒性試験を踏まえると、本剤の用法・用量における安全性に特段の懸念はないと判断した。

(別添2)

④リカムビス水懸筋注 600 mg、⑤同水懸筋注 900 mg に係る品質に関する資料部分の概略及び審査の概略

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～淡黄色の粉末であり、性状、融点、溶解性、解離係数 (pKa)、分配係数、比旋光度、吸湿性について検討されている。原薬には、2種類の[]結晶形 (I型及びII型) 及び[]が認められているが、実生産における製造方法では[]結晶形 ([]) のみが生成される。

原薬の化学構造は、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (¹H-及び¹³C-NMR) 及び質量スペクトルにより確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [] 及び [] を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表1)。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	規格及び試験方法
性状	[]、規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
類縁物質 (有機不純物)	[]、規格及び試験方法
[]	[]、[]
[]	[]
[]	[]
[]	[]
[]	[]
無菌	[]、規格及び試験方法
[]	[]、[]
[]	[]

重要工程として、[] の [] 工程、[] の [] 工程、[] の [] 工程、[] の [] 工程、[] の [] 及び [] 工程、[] 工程が設定されている。また、重要中間体として、[]、[] 及び [] が管理されている。

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（IR 及び HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、強熱残分、無菌、エンドトキシン及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

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	二重の[]入り 低密度ポリエチレン袋+	24カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH	[]入り アルミラミネート袋	6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の[]入り低密度ポリエチレン袋に入れ、これを[]入りアルミラミネート袋で密封し、[]の[]を有する[]に入れて遮光して室温保存するとき、[]カ月と設定された。なお、長期保存試験は[]カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル（2 mL）中に原薬 600 mg 又は 1 バイアル（3 mL）中に原薬 900 mg 含有する筋注用の水性懸濁注射液である。製剤には、ポロキサマー-338（P338）、ブドウ糖水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸水和物、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は[]の調製、[]の調製、[]、[]の分散、[]、[]の[]、[]の[]、[]のろ過、[]の[]及び[]の[]、[]の混合、[]と[]、充てん及び包装、二次包装、試験及び保管からなる工程により製造される。なお、これらの工程のうち、[]工程、[]の[]工程、[]の[]及び[]の[]工程、並びに[]及び[]工程が重要工程とされ、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- ・ CQA の特定
- ・ 開発時の知識及び影響評価に基づく CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状（外観）	██████████、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
██████████及び██████████	██████████
含量及び製剤均一性	██████████、規格及び試験方法
有機不純物	規格及び試験方法
██████████及び██████████	██████████、██████████
無菌	██████████、規格及び試験方法
██████████	██████████
不溶性微粒子	規格及び試験方法
██████████	██████████、██████████
██████████	██████████

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（外観）、確認試験（IR）、pH、純度試験〔分解生成物（HPLC）〕、エンドトキシン、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、放出性（HPLC）、粒度分布及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、粒度分布の変化及び放出性の低下が認められた。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	5℃	—	ガラスバイアル+ ██████████ブチルゴム製ゴム栓+	36 カ月
加速試験	各 3 ロット	25℃	60%RH	アルミシール	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充てんし、██████████ブチルゴム製ゴム栓で栓をし、アルミシールで巻き締めを行い、2～8℃で保存するとき 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、提出された資料及び以下の検討等から、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。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、いずれの投与経路においても使用前例のない新添加剤である P338 が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、P338 の規格及び試験方法（別紙規格）並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

2.R.1.2.1 P338 について

機構は、以下の P338 に関する安全性評価の結果を踏まえ、本剤の使用量及び使用方法において、安全性上の懸念は低いと判断した。

本剤のミニブタを用いた 9 カ月間反復筋肉内投与毒性試験（5.9、CTD4.2.3.2）が実施され、P338 を含む媒体対照群において、当該添加物に由来すると考えられる毒性所見は認められなかった。なお、当該試験では P338 に関して臨床曝露量（ $AUC_{0-672\text{ h}} : 717\ \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ）の約 19 倍相当の血中濃度（ $AUC_{0-\text{last}} : 13,600\ \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ）が確認されている。また、P338 を用いた遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験では毒性所見は認められず、溶媒に P338 を用いた RPV の局所刺激性試験（5.10.2 参照）において局所刺激性に関して忍容性が認められた。