

審議結果報告書

令和5年7月31日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] シュンレンカ皮下注463.5mg、同錠300mg
[一般名] レナカパビルナトリウム
[申請者名] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和5年6月2日

[審議結果]

令和5年7月31日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

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

審査報告書

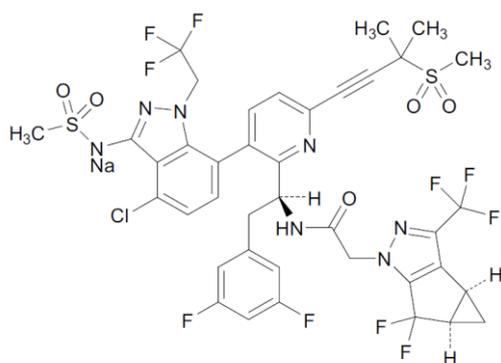
令和5年7月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①シュンレンカ皮下注 463.5 mg、②同錠 300 mg
[一般名] レナカパビルナトリウム
[申請者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和5年6月2日
[剤形・含量] ①1バイアル（1.5 mL）中にレナカパビルナトリウム 473.1 mg（レナカパビルとして 463.5 mg）を含有する注射剤
②1錠中にレナカパビルナトリウム 306.8 mg（レナカパビルとして 300 mg）を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{39}H_{31}ClF_{10}N_7NaO_5S_2$

分子量： 990.26

化学名：

（日本名） [4-クロロ-7-{2-[(1*S*)-1-{2-[(3*bS*,4*aR*)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3*b*,4,4*a*,5-テトラヒドロ-1*H*-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-*c*]ピラゾール-1-イル]アセトアミド}-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-6-[3-(メタンシルホニル)-3-メチルブタ-1-イン-1-イル]ピリジン-3-イル}-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1*H*-インダゾール-3-イル](メタンシルホニル)アザイドーナトリウム

(英 名) Monosodium [4-chloro-7-{2-[(1S)-1-{2-[(3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluoromethyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl]acetamido}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-6-[3-(methanesulfonyl)-3-methylbut-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-indazol-3-yl](methanesulfonyl)azanide

[特記事項] 希少疾病用医薬品 [指定番号：(R5 薬) 第 570 号、令和 5 年 5 月 23 日付け薬生薬審発 0523 第 1 号 (レナカパビルナトリウム)]

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 4 年 8 月 17 日、米国：令和 4 年 12 月 22 日)。今回の事前評価は、欧州での承認申請資料を評価対象としたものである。

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の多剤耐性 HIV-1 感染症に対する本薬の有効性は示され、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]

多剤耐性 HIV-1 感染症

[用法及び用量]

①

通常、成人にはレナカパビル経口剤の投与開始後 15 日目に、レナカパビルとして 927 mg を皮下投与する。以降は、927 mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

②

通常、成人には投与 1 日目及び 2 日目に 2 錠 (レナカパビルとして 600 mg) を、8 日目に 1 錠 (レナカパビルとして 300 mg) を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
3. 現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
4. 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

5. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

事前評価レポート（その1）

令和5年6月9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シュンレンカ皮下注 309 mg/mL、②同錠 300 mg
- [一 般 名] レナカパビルナトリウム
- [事 前 評 価 依 頼 者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
- [剤 形 ・ 含 量] ①1 バイアル（1.5 mL）中にレナカパビルナトリウム 473.1 mg（レナカパビルとして 463.5 mg）を含有する注射剤
- ②1 錠中にレナカパビルナトリウム 306.8 mg（レナカパビルとして 300 mg）を含有するフィルムコーティング錠
- [予 定 の 効 能 ・ 効 果] 多剤耐性 HIV-1 感染症
- [予 定 の 用 法 ・ 用 量] ①②

通常、成人には以下の表に従い、投与初日及び2日目に開始用量及び6ヵ月ごとに維持用量を投与する。

開始用量	
投与初日	錠剤を食事の有無に関わらず1回2錠（レナカパビルとして計600mg）経口投与し、注射剤を1カ所あたり1.5mLずつ2カ所に（レナカパビルとして計927mg）皮下投与する。
2日目	錠剤を食事の有無に関わらず1回2錠（レナカパビルとして計600mg）経口投与する。
維持用量	
6ヵ月ごと	注射剤を1カ所あたり1.5mLずつ2カ所に（レナカパビルとして計927mg）皮下投与する。

[事 前 評 価 準 備 会 開 催 日] 令和4年12月20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4年8月17日、米国：令和4年12月22日）。今回の事前評価は、欧州での承認申請資料を評価対象としたものである。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 15

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	21
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審査の概略..	29
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	38
8. 事前評価レポート（その1）作成時における総合評価	57
9. その他.....	57

[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

本邦における HIV 感染症に対する治療は、バックボーンとなる核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 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] の抗 HIV 薬を併用する抗レトロウイルス療法が一般的とされている (抗 HIV 治療ガイドライン、令和 4 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV 感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班」、2023 年 3 月版、以下、「抗 HIV 治療ガイドライン」)。薬剤耐性症例に対する抗レトロウイルス療法の薬剤変更に際しては、感受性のある抗 HIV 薬を少なくとも 2 剤、できれば 3 剤を併用し、このうち 1 剤は耐性バリアの高い薬剤 (RTV 若しくは COBI と併用した DRV、DTG 又は BIC) とすることが望ましいとされている (抗 HIV 治療ガイドライン)。また、度重なる治療失敗によって既存の抗 HIV 薬に対して多剤耐性となった症例には、新規作用機序の薬剤を取り入れたサルベージ療法が唯一の治療法であるとされている (抗 HIV 治療ガイドライン)。このような多剤耐性の HIV-1 感染症患者では、複数の作用機序の抗 HIV 薬に対する耐性の度合いによりウイルス学的抑制が困難又は不可能となることから、新たな作用機序の薬剤が求められている。

レナカパビルナトリウム (以下、「本薬」) は、Gilead Sciences, Inc. によって創製された新規の抗 HIV 薬であり、既存の薬剤と異なり、ウイルス DNA の核内輸送や複製されたウイルスの集合及び放出等のウイルス複製に重要な HIV-1 カプシドの機能を阻害することで抗ウイルス活性を示すことから、既承認の抗 HIV 薬との交叉耐性のない新規薬剤として、多剤併用療法を補完する役割が期待される¹⁾。なお、本薬は、経口製剤及び皮下注製剤の剤形があり、アドヒアランスの改善や患者の負担軽減等を考慮し、他の抗 HIV 薬との併用下において、経口製剤による初回負荷投与後、6 カ月間隔で皮下注投与するレジメンにて開発されている。

多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者を対象とした国際共同第 II / III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) 等が実施され、これらの試験成績を踏まえ、欧州で 2022 年 8 月に、米国で 2022 年 12 月に多剤耐性 HIV-1 感染症に対する治療薬として承認され、2023 年 4 月時点で 35 の国又は地域で承認されている。

なお、本事前評価の過程において、本邦における皮下注製剤の予定販売名は「シュンレンカ皮下注 309 mg/mL」から「シュンレンカ皮下注 463.5 mg」に変更された。

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

原薬は淡黄色～黄色の固体であり、性状、立体化学、融点、解離定数 (pKa)、分配係数、結晶多型、吸湿性及び溶解性が検討されている。原薬には、3 種類の結晶形 (結晶形 I、II 及び III) 及び非晶質が認められているが、実生産における製造方法では [] のみが生成されることが確認されている。

原薬は 3 つの不斉中心を有し、その化学構造は、NMR (¹H-、¹³C-、¹⁹F-NMR)、MS、IR、UV-VIS、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。また、原薬は [] 異性体を含む。

¹⁾ US DHHS, Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV, 2023

2.1.2 製造方法

原薬は [redacted]²⁾、[redacted]³⁾ 及び [redacted]⁴⁾ 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
性状	製造方法、規格及び試験方法
同一性	製造方法、規格及び試験方法
[redacted] 含量	規格及び試験方法
[redacted]	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
[redacted] 異性体	製造方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
[redacted] 不純物	製造方法、規格及び試験方法
[redacted] 不純物	製造方法
[redacted] 不純物	製造方法
[redacted] 不純物	製造方法
微生物限度	規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、[redacted]⁵⁾ [redacted] 工程及び [redacted] 工程が設定されている。
また、重要中間体として、[redacted]、[redacted]⁶⁾、[redacted]⁷⁾ 及び [redacted]⁸⁾ 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〔溶状、類縁物質（HPLC）、並びに残留溶媒及び [redacted] 不純物（GC）〕、水分、エンドトキシン、微生物限度、[redacted]（[redacted]）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。

2) [redacted]
[redacted]

3) [redacted]

4) [redacted]

5) [redacted]
[redacted]

6) [redacted]
[redacted]
[redacted]

7) [redacted]

8) [redacted]
[redacted]
[redacted]

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	パイロット 3ロット	30℃	75%RH	ポリエチレン袋（二重）+ ██████████ ██████████されたアルミニウム箔袋	24カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH	+高密度ポリエチレン製ドラム	6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号）に基づき、二重のポリエチレン袋に入れたものを ██████████ ██████████されたアルミニウム箔袋に入れ、これを高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は ██████████カ月まで継続予定である。

2.2 製剤（シュンレンカ皮下注）

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1バイアル中に原薬としてレナカパビルナトリウムを473.1 mg（レナカパビルとして463.5 mg）含有する水性注射剤である。製剤には、マクロゴール300及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、医療機器として届出／認証済みのシリンジ（届出番号：13B1X00101000022）及び単回使用注射針（認証番号：223ABBZX00136000）並びにバイアルアダプターが同梱されるコンビネーション製品（セット製品）である。

2.2.2 製造方法

製剤は溶解・混合、 ██████████、ろ過・充てん・打栓・密封、 ██████████滅菌、目視検査、表示、製品組立、試験及び保管からなる工程により製造される。なお、 ██████████、 ██████████ ██████████、 ██████████、 ██████████及び ██████████の工程が重要工程とされ、 ██████████ ██████████、 ██████████及び ██████████の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3）。

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

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
粘度	製造方法、規格及び試験方法
採取容量	製造方法、規格及び試験方法
不溶性微粒子	製造方法、規格及び試験方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、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、確認試験（UV-VIS、HPLC）、粘度、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、エンドトキシン、採取容量、不溶性微粒子、無菌及び定量法（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、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

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 3 ロット	30℃	75%RH	ガラス製バイアル＋ クロロブチルゴム栓＋アルミニウ ム・ポリプロピレン製フリップオフ キャップ栓	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、ガラス製バイアルに充てんし、クロロブチルゴム栓で打栓し、アルミニウム・ポリプロピレン製フリップオフキャップ栓で施栓し、外箱で遮光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 6 カ月まで継続予定である。

2.3 製剤（シュンレンカ錠）

2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬としてレナカパビルナトリウムを 306.8 mg（レナカパビルとして 300 mg）含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール及びオパドライ II グリーン（ ）が添加剤として含まれる。

2.3.2 製造方法

製剤はレナカパビル噴霧乾燥分散品の溶液調製、乾燥、乾燥、包装及び保管並びに製剤の混合、造粒、打錠、フィルムコーティング、保管、包装、表示及び試験からなる工程により製造される。なお、及びの工程が重要工程とされ、及びの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	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法

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（UV-VIS、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

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	パイロット 3 ロット	30℃	75%RH	PTP 包装+乾燥剤入りアルミニウム バッグ	36 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔）に包装し、乾燥剤とともにアルミニウムバッグに入れ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

シュンレンカ皮下注には、皮下投与における使用前例量を超える新添加剤であるマクロゴール 300 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、マクロゴール 300 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

事前評価依頼者は、以下の点から安全性上の懸念は低いと説明している。

- 本薬注射剤を皮下投与した場合のマクロゴール 300 の投与量は、本邦における静脈内投与製剤における使用前例の範囲内であり、皮下投与時の全身毒性に関する安全性上の懸念は低い。
- イヌを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験において、ポリエチレングリコール 300⁹⁾ を 68% (w/w) 含有する溶媒投与群における皮下投与時の局所毒性が評価され、安全性の懸念は認められていない (5.2 参照)。

機構は、以上の説明を踏まえ、マクロゴール 300 の皮下投与の安全性について懸念は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬理作用は、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薬物相互作用試験において検討された。

特に記載のない限り、被験物質として本薬の遊離酸 (LEN) を示し、遊離酸量として記載した。また、

⁹⁾ マクロゴール 300 の別名

薬理的パラメータは、特に記載のない限り、平均値で示す。なお、以降の項で用いる細胞株の一覧は表 59 のとおりである (9.参照)。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 作用機序

3.1.1.1 HIV-1 カプシドタンパクへの結合作用 (CTD 4.2.1.1.5)

HIV-1 (NL4-3 株) 由来の組換えカプシドタンパク 6 量体に対する LEN の結合が、X 線結晶構造解析及び表面プラズモン共鳴法により検討され、LEN はカプシドタンパク単量体間の界面に結合し、平衡解離定数 (K_D) は 1.4 nmol/L であった。また、LEN のカプシドタンパク結合部位は、HIV-1 の核内移行に関与するタンパク質 (CPSF6、NUP153 及び NUP358 等) のカプシドタンパク結合部位と共通しており、*in vitro* 耐性選択試験 (3.1.3.1 参照) で同定されたカプシドタンパクのアミノ酸変異である M66I を有するカプシドタンパクに対し、LEN の結合が約 1/80 倍に抑制された ($K_D=110$ nmol/L)。

3.1.1.2 HIV-1 の複製サイクルにおける阻害作用 (CTD 4.2.1.1.4、4.2.1.1.6~7)

HIV-1 の複製全過程、複製前期 (宿主細胞への吸着・膜融合からウイルス DNA の組込みまで) 又は複製後期 (転写から宿主細胞からの出芽/放出、成熟) における各被験薬の抗ウイルス活性が HIV-1 (NL4-3 株) 由来ウイルスを用いたレポーターアッセイにより検討され、LEN は検討された他の抗 HIV 薬と異なり、HIV-1 の複製前期及び後期の両方で抗ウイルス活性を示した (表 7)。

表 7 HIV-1 の複製サイクルの各過程における各被験薬の抗ウイルス活性

被験薬	EC ₅₀ (nmol/L)			
	複製全過程の抗ウイルス活性 ^{a)}		複製前期の 抗ウイルス活性 ^{b)}	複製後期の 抗ウイルス活性 ^{c)}
	HIV-1 (野生型)	HIV-1 (M66I アミノ 酸変異導入)		
LEN	0.025	>50	0.023	0.439
RAL	1.7	1.8	1.9	>1,000
ATV	2.0	4.1	>1,000	2.3

a) ウイルスの MT-2 細胞への感染及びウイルス産生を各被験薬存在下で行った。

b) ウイルスの MT-2 細胞への感染を各被験薬存在下で行い、ウイルス産生を各被験薬非存在下で行った。

c) ウイルスの MT-2 細胞への感染を各被験薬非存在下で行い、ウイルス産生を各被験薬存在下で行った。

HIV-1 複製前期の各過程における LEN の阻害作用は、以下の検討から細胞侵入及び逆転写は阻害せず、逆転写されたウイルス DNA の核内移行を阻害することが示唆された。

- ウイルスと宿主細胞との膜融合を定量するレポーターアッセイにおいて、LEN (1 µmol/L) 存在下でウイルスと宿主細胞との膜融合に対する抑制は認められなかった。
- MT-2 細胞に HIV-1 (NL4-3 株) 由来ウイルスを感染させ、逆転写されたウイルス DNA 量、核内移行後に生成された環状 DNA (2-LTR) 量及びウイルス DNA の宿主細胞 DNA への組込み後の DNA (Alu-LTR) 量を測定した結果、LEN (0.25~2.5 nmol/L) 存在下で逆転写されたウイルス DNA 量に変化は認められなかったが、2-LTR 及び Alu-LTR 量の低下が認められた。

また、HIV-1 複製後期の各過程における LEN の阻害作用は、以下の検討から細胞外 HIV-1 粒子における成熟カプシドタンパクの組立てを阻害するとともに、成熟 HIV-1 ウイルス生成を低下させることが示された。

- MT-2 細胞に HIV-1 (III B 株) を感染させ、カプシドコアの形態を透過型電子顕微鏡により検討した結果、LEN 非存在下では円錐形のカプシドコアの形成が確認されたが、LEN (50 nmol/L) 存在下では不規則な形状のカプシドコアの形成が確認された。
- HIV-1 (NL4-3 株) 由来ウイルスを LEN 存在下 (0~10 μmol/L) で培養し、培養上清中の HIV-1 p24 抗原量を測定した。LEN は濃度依存的に HIV-1 p24 抗原量を減少させ、EC₅₀ は 0.305 nmol/L であったが、カプシドタンパクに M66I アミノ酸変異を導入したウイルスでは、LEN による HIV-1 p24 抗原量減少は認められなかった。

3.1.2 *in vitro* 抗ウイルス活性

3.1.2.1 実験室株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.1~2, 4.2.1.1.11)

HIV-1 実験室株を MT-4 細胞、初代ヒト CD4⁺T リンパ球及び単球由来マクロファージに感染させ、各被験薬の抗ウイルス活性が検討された結果、LEN の抗ウイルス活性が確認され、本試験条件下において他の被験薬よりも低い EC₅₀ を示した (表 8)。

表 8 HIV-1 実験室株に対する各被験薬の抗ウイルス活性

ウイルス	細胞	EC ₅₀ (nmol/L)			
		LEN	EFV	DTG	ATV
HIV-1 (III B 株) ^{a)}	MT-4 細胞	0.19	1.38	1.92	10.7
HIV-1 (BaL 株) ^{b)}	初代ヒト CD4 ⁺ T リンパ球	0.06	1.23	0.96	6.88
HIV-1 (BaL 株) ^{b)}	初代ヒト単球由来マクロファージ	0.03	0.29	1.87	8.31

a) 細胞生存率を指標とした検討。

b) 培養上清中の HIV-1 の p24 抗原量を指標とした検討。

感染多重度 (MOI) による LEN の抗ウイルス活性への影響が、CEM-NK^R CCR5⁺ Luc⁺ T 細胞株¹⁰⁾ 及び HIV-1 (NL4-3 株) 由来ウイルスを用いたレポーターアッセイにより検討された。その結果、他の抗 HIV 薬 (TAF、EFV、DTG 及び DRV) と同様に MOI 増加に伴い LEN の抗ウイルス活性は低下し、MOI (0.01~1.25) において EC₅₀ は 0.028~0.455 nmol/L であった。

3.1.2.2 臨床分離株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.3, 4.2.1.1.16)

HIV-1 (グループ M サブタイプ A、B、C、D、E、F 及び G、グループ N、グループ O、CRF01_AE 並びに CRF02_AG) 及び HIV-2 臨床分離株を PBMC に感染させ、各被験薬の抗ウイルス活性が逆転写酵素活性を指標に検討された。LEN は各 HIV-1 サブタイプに対し同程度の抗ウイルス活性を示し、本試験条件下において他の被験薬よりも低い EC₅₀ を示した。また、HIV-2 に対する抗ウイルス活性は HIV-1 と比べ低下したが、その EC₅₀ は DTG と同程度、AZT よりも低い値を示した (表 9)。

¹⁰⁾ HIV-1 感染時にルシフェラーゼレポーター遺伝子を発現する細胞株 (Virology 2001; 280: 292-300)。

表9 PBMCに感染させた HIV-1 又は HIV-2 臨床分離株に対する各被験薬の抗ウイルス活性

ウイルス (株数)		EC ₅₀ (nmol/L) ^{a)}			
		LEN	DTG	AZT	
HIV-1	グループ M	サブタイプ A (2株)	0.04, 0.07	0.47, 0.63	21.7, 51.6
		サブタイプ B (8株)	0.03 – 0.08 ^{b)}	0.40 – 1.18 ^{b)}	1.32 – 43.2 ^{b)}
		サブタイプ C (2株)	0.05, 0.10	0.77, 0.91	16.9, 37.8
		サブタイプ D (2株)	0.02, 0.03	0.70, 1.09	6.61, 7.29
		サブタイプ E (2株)	0.05	0.81, 0.96	8.31, 34.1
		サブタイプ F (1株)	0.05	0.38	25.1
		サブタイプ G (1株)	0.16	0.93	20.5
	グループ N (1株)	0.02	0.54	8.96	
	グループ O (1株)	0.04	0.64	10.5	
	CRF01_AE (1株)	0.04	1.02	10.7	
CRF02_AG (2株)	0.04, 0.05	0.45, 1.04	8.21, 34.9		
HIV-2 (2株)		0.57, 1.02	0.36, 1.81	14.3, 28.8	

株毎の個別値

a) 逆転写酵素活性を指標とした検討。

b) 8株のため範囲。

また、HIV-1 (グループ M サブタイプ A、A1、B、C、D、G 及び H、CRF01_AE、CRF02_AG 並びに CRF12_BF) の臨床分離株由来の gag 及びプロテアーゼ遺伝子配列を挿入した合計 40 種類の発現ベクターによって作製された HIV-1 (NL4-3 株) 由来のウイルスを HEK293T 細胞に感染させ、LEN の抗ウイルス活性がレポーターアッセイにより検討された。LEN は各 HIV-1 サブタイプに対して同程度の抗ウイルス活性を示し、EC₅₀ (幾何平均) は 0.166~0.297 nmol/L であった。

3.1.2.3 HIV 以外のウイルスに対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.2.3)

HBV、HCV ジェノタイプ 1b、HCV ジェノタイプ 2a、ヒトライノウイルス 16 型及び RS ウイルス (A2 株) に対する LEN の抗ウイルス活性が検討され、EC₅₀ はそれぞれ 1.46、29.0 超、31.6 超、50.0 超及び 8.20 μmol/L であり、HIV-1 と比較し抗ウイルス活性は低かった。

3.1.2.4 既存の抗 HIV 薬耐性関連変異導入株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.10、4.2.1.1.13~14、4.2.1.1.17、5.3.5.4.4)

既存の HIV 薬耐性関連変異導入株に対する LEN の抗ウイルス活性について、以下の検討から、野生株と比較し感受性の大きな変化は認められなかった。

- NRTI、NNRTI、INSTI 及び PI の耐性に関連する複数のアミノ酸変異を導入した HIV-1 (LAI 株又は HXB2D 株) を MT-2 細胞に感染させ、LEN の抗ウイルス活性が細胞生存率を指標として検討された結果、LEN の感受性変化 (変異株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀) は 0.3~1.7 倍であった。
- NRTI、NNRTI、INSTI、PI 又は EI に耐性を示す複数の臨床分離株のプロテアーゼ/逆転写酵素、インテグラーゼ又はカプシドタンパクの遺伝子配列を挿入した HIV-1 (NL4-3 株) 由来ウイルスを HEK293T 細胞に感染させ、LEN の抗ウイルス活性がレポーターアッセイにより検討された結果、LEN の感受性変化 (変異株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀) は 0.25~1.1 倍であった。
- 臨床分離株¹¹⁾ の gag 及びプロテアーゼの遺伝子配列を挿入した HIV-1 (LAI 株) 由来ウイルス並びに PI 又は MI 耐性に関連する Gag 切断部位のアミノ酸変異を導入した HIV-1 (LAI 株) 由来ウイルスを MT-2 細胞に感染させ、LEN の抗ウイルス活性が細胞生存率を指標として検討され、LEN の感

¹¹⁾ MI 耐性に関連する Gag タンパクのアミノ酸変異が 80.6% (29/36 株)、PI 耐性に関連する Gag 切断部位のアミノ酸変異が 66.7% (24/36 株) に確認された抗 HIV-1 薬治療経験患者の臨床分離株及び MI 耐性に関連する Gag タンパクのアミノ酸変異が 93.3% (14/15 株) に確認された抗 HIV-1 薬未治療患者の臨床分離株。

受性変化（変異株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀）は 0.4～1.9 倍であった。

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 *in vitro* 耐性選択試験（CTD 4.2.1.1.8）

HIV-1（HXB2D 株）を MT-2 細胞に感染させ、LEN 存在下（濃度漸増¹²⁾）で 10 回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。継代培養によりカプシドタンパクの Q67H、N74D 及び T107N のアミノ酸変異が認められ、各継代後のウイルスに対する LEN の抗ウイルス活性は低下した（表 10）。なお、プロテアーゼ、逆転写酵素、インテグラーゼ等においては、アミノ酸変異は認められず、継代ごとのウイルスにおける他の抗 HIV 薬（EFV、EVG、DTG 及び ATV）の感受性変化も認められなかった。

表 10 継代培養（濃度漸増）により認められたカプシドタンパクのアミノ酸変異及び感受性変化

継代数	培養期間（日）	アミノ酸変異	EC ₅₀ （nmol/L）	感受性変化 ^{a)}
P4	19	N74D	1.42	5.5
P5	36	N74D	1.31	5.0
P6	54	N74D、T107N	1.79	6.9
P7	80	Q67H、N74D	11.1	43
P8	89	Q67H、N74D	19.8	76
P9	96	Q67H、N74D	53.9	207
P10	103	Q67H、N74D	39.3	151

a) 継代後のウイルスに対する EC₅₀/継代前のウイルスに対する EC₅₀（0.26 nmol/L）

HIV-1（HXB2D 株）又 HIV-1 臨床分離株を MT-2 細胞又は PBMC に感染させ、LEN 存在下（固定濃度）で連日継代培養した際の耐性変異発現が検討された結果、LEN の耐性に関連するカプシドタンパクのアミノ酸変異として L56I、M66I、Q67H、K70N、N74D、N74S 及び T107N が同定された（表 11）。

表 11 継代培養（固定濃度）により認められたカプシドタンパクのアミノ酸変異^{a)}

LEN 濃度 ^{b)} (nmol/L)	HIV-1（HXB2D 株） ^{c)}		HIV-1 臨床分離株 ^{d)}	
	アミノ酸変異	耐性変異発現率	アミノ酸変異	耐性変異発現率
0.92	N74D	38%	Q67H、N74D、L56I、 Q67H+T107N、Q67H+N74S	47%
1.9	なし	0%	N74D	8%
3.7	なし	0%	N74D、M66I、K70N	11%
5.5	なし	0%	L56I、M66I+Q67H	6%
9.2	なし	0%	—	—

—：検討されていない。

- a) HIV-1（HXB2D 株）では細胞変性効果（80%以上）を指標とし、HIV-1 臨床分離株では CEM-NK^R CCR5+Luc +T 細胞株への感染性（ウイルス非存在下と比較し 5 倍以上）を指標として耐性変異を確認し、変異ウイルスのアミノ酸配列が解析された。
b) 検討された LEN 濃度（0.92、1.9、3.7、5.5 及び 9.2 nmol/L）は HIV-1（IIIb 株）に対する EC₉₅ 値（0.23 nmol/L、3.1.2.1 参照）の 4、8、16、24 及び 40 倍に相当する。
c) MT-2 細胞に感染させ、32 日間継代培養された。
d) PBMC に感染させ、35 日間継代培養された。

3.1.3.2 カプシドタンパクの変異導入株に対する抗ウイルス活性及び変異導入株の複製能（CTD 4.2.1.1.9、4.2.1.1.12、4.2.1.1.15、4.2.1.1.18～19）

in vitro 耐性選択試験（3.1.3.1 参照）で LEN の耐性に関連するカプシドタンパクの変異が同定されたことから、当該アミノ酸変異を導入した HIV-1（NL4-3 株）由来ウイルスを用いて、LEN の抗ウイルス

¹²⁾ EC₅₀ 値（0.07 nmol/L）から開始し、細胞培養で広範な細胞変性効果が確認された場合は継代し、1 継代前の曝露濃度の 1 倍又は 2 倍の濃度で培養した。

活性及び複製能が検討され、変異導入株では LEN の感受性が低下した一方、ウイルス複製能も低下する傾向が認められた (表 12 及び表 13)。これらの変異導入株に対する他の抗 HIV 薬 (EFV、DTG、ATV、DRV、NFV、SQV、TAF、BVM¹³⁾ 及び GSK-795¹⁴⁾) の感受性変化 (変異導入株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀) は 0.4~2.1 倍であり、大きな変化は認められなかった。

表 12 カプシドタンパク変異導入株に対する抗ウイルス活性の変化

アミノ酸変異	感受性変化 ^{a)}		
	シングルサイクルアッセイ ^{b)} (MT-2 細胞)	シングルサイクルアッセイ ^{b)} (HEK293T 細胞)	マルチサイクルアッセイ ^{c)} (MT-2 細胞)
L56I	239	204	—
M66I	>3,226	>2,757	—
Q67H	6.3	4.8	5.7
Q67Y ^{d)}	21	24	10.3
K70N	24	—	—
N74D	22	16	14.3
A105E ^{d)}	8.8	4.0	—
T107N	4.0	3.8	4.1
M66I+Q67H	>3,226	1,594	—
Q67H+N74D	1,099	>2,757	306
Q67H+N74S	32	20	8.4
Q67H+T107N	62	87	18.2

—: 結果は得られていない。

- a) 変異導入株に対する EC₅₀/野生株に対する EC₅₀ (0.26 nmol/L)。ATP 発光測定法又はレポーターアッセイにより検討された。
b) 感染可能だが増殖ができないウイルスを用いたアッセイ。
c) 感染及び増殖可能なウイルスを用いたアッセイ。
d) LEN の構造に類似したアナログ体を用いた *in vitro* 耐性選択試験で特定されたアミノ酸変異。

表 13 カプシドタンパク変異導入株の複製能の変化

アミノ酸変異	複製能変化 (%) ^{a)}		
	シングルサイクルアッセイ ^{b)} (HEK293T 細胞)	マルチサイクルアッセイ ^{c)} (初代 CD4 ⁺ T リンパ球)	マルチサイクルアッセイ ^{c)} (単球由来マクロファージ)
L56I	3.6	3.0	44
M66I	1.5	0.4	16
Q67H	58	100	60
Q67Y	10	—	—
K70N	1.2	—	—
N74D	—	1.2	2.6
A105E	32	—	—
T107N	32	—	—
M66I+Q67H	—	—	—
Q67H+N74D	—	0.03	1.9
Q67H+N74S	15	—	—
Q67H+T107N	—	28	72
N74D+T107N	—	0.7	10

—: 結果は得られていない。

- a) 変異導入株の複製能/野生株の複製能×100。ルシフェラーゼアッセイにより検討された。
b) 感染可能だが増殖ができないウイルスを用いたアッセイ。
c) 感染及び増殖可能なウイルスを用いたアッセイ。

また、他のカプシドタンパクの変異導入株に対する LEN の抗ウイルス活性が、カプシドタンパクの配列解析¹⁵⁾ から選択された LEN 結合部位に近接する 24 アミノ酸残基中¹⁶⁾ 9 アミノ酸残基への変異

¹³⁾ 成熟阻害剤。国内未承認。

¹⁴⁾ 成熟阻害剤。国内未承認。

¹⁵⁾ 抗 HIV-1 薬による治療経験がない HIV-1 陽性被験者の血清検体 (104 検体、感染株はサブタイプ B : 71%、サブタイプ A、C 及び CRF02_AG : 5%、サブタイプ D、G 及び CRF01_AE : 4%) の配列及び 2016 年 8 月 3 日時点の Los Alamos National Laboratory のデータベース) から入手した HIV-1 の主要なサブタイプ (A1、B、C、D、F1、G、CRF01_AE 及び CRF02_AG) の p24 タンパクの配列 (10,512 件、2016 年 8 月 3 日時点) により検討された。

¹⁶⁾ I37、P38、S41、Q50、N53、T54、L56、N57、Q63、M66、Q67、L69、K70、I73、N74、A105、G106、T107、Y130、Y169、L172、R173、Q179 及び K182

(S41A/I/L/T/V、Q50A/E/G/H/S/T/Y、T54L/M/S/V、N57H、T107A/S/V、Y169F、L172V、Q179T 及び K182R)、並びに他のカプシド阻害剤¹⁷⁾の *in vitro* 耐性選択試験から選択された 6 つのアミノ酸変異 (S41A、K70R、H87P、L111I、V165I 及び L172I)¹⁸⁾ が個々に導入された HIV-1 (NL4-3 株) 由来ウイルスを MT-4 細胞に感染させ、レポーターアッセイにより検討された。その結果、N57H を導入した変異導入株¹⁹⁾ における LEN の感受性変化 (変異株における EC₅₀/野生株における EC₅₀) は 5,000 倍超と大幅に低下した一方、他の変異導入株における LEN の感受性変化は 0.7~3.0 倍であり、大きな変化は認められなかった。また、N57H を含む全ての変異導入株における他の抗 HIV 薬 (EFV、BIC) の感受性変化 (変異株における EC₅₀/野生株における EC₅₀) は 0.5~1.7 倍であり、大きな変化は認められなかった。

以上の検討により、既存の抗 HIV 薬に耐性を示す変異株に対して LEN の抗ウイルス活性が示された一方 (3.1.2.4 参照)、LEN に対して耐性を示すカプシドタンパクの変異導入株に既存の抗 HIV 薬は抗ウイルス活性を示しており、LEN と既存の抗 HIV 薬との間で交叉耐性は示されなかった。

また、2016 年 8 月 3 日時点の Los Alamos National Laboratory のデータベースで登録されている HIV-1 カプシドタンパクのアミノ酸配列において、LEN の結合部位のアミノ酸残基の保存性は高く (91.3~100%)、LEN に対する耐性変異の遺伝子多型の出現頻度は低い (1%以下) ことから、本薬投与前から LEN に対する耐性を獲得している HIV-1 感染症患者在る可能性は低いことが示唆された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 *in vitro* 細胞傷害活性 (CTD 4.2.1.1.1~2、4.2.1.2.2)

9 種類のヒトの組織由来の細胞²⁰⁾ を用いて、ATP 発光測定法により LEN の細胞傷害活性が検討された結果、CC₅₀ は 26.6 µmol/L 超であり、細胞傷害活性は示されなかった。

3.2.2 各種酵素、受容体及びイオンチャンネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.1)

酵素、受容体及びイオンチャンネル 87 種類を用いて、酵素反応又は結合アッセイにより LEN (10 µmol/L) の影響が検討された結果、50%以上の阻害作用を示す酵素等は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に対する影響 (CTD 4.2.3.2.3)

Wistar ラット (各群雄 10 例) に LEN 0²¹⁾、10、30 又は 100 mg/kg を反復皮下投与 (2 週間間隔で計 4 回投与) したときの中枢神経系に対する影響が機能観察総合評価 (FOB) 法により検討された。その結果、溶媒群には認められない無反応が LEN 投与群で認められた。当該変化は投与開始前の検査においても認められ、用量及び投与回数に依存した発生頻度の上昇が認められていないことから、本薬投与の毒性と判断されなかった。なお、本薬をラットへ静脈内投与した結果、中枢神経系への組織分布は認められていない (4.2 参照)。

¹⁷⁾ PF74 (J Virol 2015; 89: 9068-79)、PF-3759857 (PLoS Pathog 2010; 6: e1001220)

¹⁸⁾ V165I 変異導入株は感染性が低く抗ウイルス活性は測定されていない。

¹⁹⁾ N57H 変異導入株の MT-4 細胞への感染性は野生株の 30%、その他の変異導入株の MT-4 細胞への感染性は野生株の 8~287%であった。

²⁰⁾ MT-4、初代ヒト CD4⁺T リンパ球、初代ヒト単球由来マクロファージ、PBMC (IL-2/PHA 非刺激下又は刺激下)、Huh7、Gal-HepG2 (ガラクトース培養)、Gal-PC-3 (ガラクトース培養)、MRC-5 及び初代ヒト肝細胞

²¹⁾ 溶媒: 2% (w/v) ポロキサマー188 を添加した 0.9% (w/v) 塩化ナトリウム含有注射用滅菌水。

3.3.2 心血管系に対する影響 (CTD 4.2.3.2.4)

無麻酔下のイヌ（各群雌雄 6 例²²⁾）に LEN 0²¹⁾、10、30 及び 100 mg/kg を反復皮下投与（2 週間間隔で計 4 回投与）したときの血圧、心拍数及び心電図 [PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び補正 QT 間隔 (QTc)] に対する影響が検討され、30 mg/kg まで LEN による血圧及び心電図に変化は認められず²³⁾、反復投与における無影響量は 30 mg/kg [臨床曝露量 (非結合型 C_{max} : 1.98 ng/mL²⁴⁾) との曝露量比 : 10 倍超] と判断された。なお、*in vitro* hERG アッセイは、LEN の溶解性の問題により実施されなかった。

3.3.3 呼吸系に対する影響 (CTD 4.2.1.3.1)

Wistar ラット（各群雄 8 例）に LEN 0²¹⁾、10、30 及び 100 mg/kg を単回皮下投与したときの呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する影響が検討され、100 mg/kg では統計学的に有意ではないものの一回換気量の増加及び呼吸数の減少が認められたことから、無影響量は 30 mg/kg [臨床曝露量 (非結合型 C_{max} : 1.98 ng/mL²⁴⁾) との曝露量比 : 0.57 倍] と判断された。事前評価依頼者は、臨床試験 (GS-US-200-4625 試験及び GS-US-200-4334 試験) において、呼吸系関連の副作用が認められていないことから、LEN の臨床使用における安全性上の懸念は低いと説明している。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験 (CTD 4.2.1.4.1)

MT-2 細胞に感染させた HIV-1 (III B 株) を用いて、LEN と他の抗 HIV 薬との併用効果が検討され、拮抗効果は示されなかった (表 14)。

表 14 LEN と他の抗 HIV-1 薬との併用効果

被験薬	Volume [(μmol/L) ^{2%}] ^{a)}		併用効果 ^{b)}
	相乗性	拮抗性	
LEN+TAF	87±32	-8±7	弱い相乗効果
LEN+EFV	101±40	-8±8	強い相乗効果
LEN+DTG	116±13	-8±7	強い相乗効果
LEN+DRV	119±39	-3±3	強い相乗効果

平均値±標準偏差

a) MacSynergy II プログラムより算出 (Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 540-5 及び Antivir Ther 1996; 1: 9-20)。

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

3.R 機構における事前評価の概略

3.R.1 LEN の抗ウイルス活性について

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、既存の抗 HIV 薬に耐性を示す変異株を含め、HIV-1 に対する LEN の抗ウイルス活性は期待できると判断した。

3.R.2 LEN に対する耐性プロファイルについて

機構は、以下のように考える。

LEN 耐性変異導入株のウイルス複製能が低下する傾向があること (3.1.3.2 参照)、LEN 結合部位の保

²²⁾ 100 mg/kg 反復投与群で投与が実施された雄全例及び雌 2 例は最大耐容量を超えたため、早期屠殺された (5.2 参照)。

²³⁾ 初回投与時は全ての投与量で血圧及び心電図の変化は認められなかった。

²⁴⁾ 本薬を 1 日目、2 日目に 600 mg、8 日目に 300 mg を経口負荷投与後、6 カ月毎に本薬 927 mg を皮下投与したときの定常状態における推定非結合型 C_{max} 濃度

存性が高いことは理解するものの、本薬存在下で耐性変異は発現しており、本薬を多剤耐性 HIV-1 感染症患者に対して臨床使用した際に新たな耐性変異株が出現する可能性があるため、本薬の有効性に重要な LEN 耐性変異に関する情報は、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた新たな知見を速やかに医療現場に情報提供する必要がある。なお、多剤耐性 HIV-1 感染症患者における本薬投与時の有効性及び LEN と他の抗 HIV 薬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審査の概略

本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、ラット、イヌ及びサルを用いた経口又は静脈内投与時の試験成績、並びにラット及びイヌを用いた皮下投与時の試験成績等が提出された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いた血漿タンパク結合、薬物代謝酵素及び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 LEN 濃度は LC-MS/MS（定量下限：0.968 又は 2.0 ng/mL）、試料中放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィ、液体シンチレーションカウンター又は放射能検出器付き HPLC により測定された。

特に記載のない限り、投与量は本薬の遊離酸（LEN）としての量で示し、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2.2~3、4.2.2.2.5~7、4.2.2.2.10）

ラット、イヌ及びサルに LEN を単回静脈内又は経口投与、並びにラット及びイヌに LEN を単回皮下投与したときの PK パラメータは表 15 のとおりであり、単回経口投与時の BA は、ラット、イヌ及びサルでそれぞれ 21.7、22.1 及び 4.4%であった。ラット及びイヌに LEN を単回皮下投与したとき急速な薬物放出は観察されず、単回静脈内投与時よりも $t_{1/2}$ は延長傾向が認められた。

表 15 LEN 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)	例数	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	t_{max} (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	V (L/kg)
ラット	静脈内 (絶食)	1	雄 3	1.78±0.24	0.48 [0.48, 0.48]	22.9±2.0	38.1±7.9	0.045±0.004	2.22±0.56
	経口 (絶食)	5	雄 3	0.336±0.116	12.0 [6.00, 12.0]	25.2±10.2	—	—	—
	経口 (非絶食)	30	雄 3	1.29±0.38	8.00 [7.00, 12.0]	83.4±18.0	—	—	—
		100	雄 3	1.13±0.41	24.0 [12.0, 24.0]	120±62	—	—	—
	皮下 (絶食)	10	雄 3	0.671±0.198	24.0 [3.00, 48.0]	236±36	219±81	—	—
		30	雄 3	0.724±0.222	168 [168, 336]	664±83	263±31	—	—
		100	雄 3	1.91±0.33	168 [168, 336]	1,554 ^{a)}	397 ^{a)}	—	—
200	雄 3	3.81±1.08	168 [24, 168]	2,517±194	403±50	—	—		
イヌ	静脈内 (絶食)	1	雄 3	2.05±0.64	0.48 [0.48, 0.48]	16.7±6.3	30.2±24.4	0.070±0.025	1.96±0.91
	経口 (絶食)	4	雄 3	0.471±0.203	4.00 [4.00, 24.0]	16.5±10.4	—	—	—
	皮下 (絶食)	3	雄 3	0.056±0.037	24.0 [24.0, 168]	28.0±6.4	525±147	—	—
		6	雄 3	0.410±0.141	24.0 [24.0, 72.0]	129±42	322±51	—	—
		30	雄 3	2.96±0.30	48.0 [24.0, 48.0]	497±51	66±5	—	—
100	雄 3	7.24±1.28	24.0 [24.0, 48.0]	1,357±500	94±59	—	—		
サル	静脈内 (絶食)	1	雄 6	1.99±0.42	0.48 [0.25, 0.48]	5.20±2.20	37.7±11.4	0.25±0.08	5.75±2.24
	経口 (絶食)	4	雄 3	0.0294±0.0075	24.0 [8.00, 24.0]	1.13±0.45	—	—	—

—：未算出、 t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

a) 88 日目に 1 例が死亡したため 2 例から算出

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2.3、4.2.3.2.5～6、4.2.3.2.8)

ラット及びイヌに LEN を静脈内又は経口にて反復投与したときの PK パラメータは表 16 のとおりであった。LEN の曝露量について、いずれの動物種においても明らかな性差は認められなかった。

表 16 LEN 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 ^(a) (µg•h/mL)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	経口	3	QD	雌雄各 3/時点	1 日目	0.178	0.149	24.0	8.00	2.89	2.70
					28 日目	0.829	0.658	3.00	12.0	16.4	14.2
		10	QD	雌雄各 3/時点	1 日目	0.727	0.439	3.00	3.00	12.0	8.56
					28 日目	1.50	1.46	3.00	3.00	27.8	27.8
		30	QD	雌雄各 3/時点	1 日目	0.792	0.889	24.0	12.0	16.2	14.7
					28 日目	1.65	2.11	12.0	8.00	33.7	35.4
	皮下	10	Q2W	雌雄各 3/時点	1 日目	0.241	0.215	96.0	168	64.1	55.7
					43 日目	0.410	0.451	48.0	72.0	134	106
		30	Q2W	雌雄各 3/時点	1 日目	0.586	0.445	96.0	96.0	146	124
43 日目	1.06				0.843	168	72.0	314	244		
100	Q2W	雌雄各 3/時点	1 日目	1.23	1.29	168	168	338	338		
			43 日目	2.50	2.13	48.0	72.0	608	559		
イヌ	経口	1	QD	雌雄各 4	1 日目	0.129 ± 0.041	0.0927 ± 0.0351	3.00 [3.00, 24.0]	3.00 [3.00, 3.00]	1.92 ± 0.78	1.40 ± 0.67
					28 日目	0.263 ± 0.093	0.146 ± 0.025	3.00 [1.00, 3.00]	3.00 [3.00, 3.00]	4.61 ± 1.32	2.27 ± 0.61
		5	QD	雌雄各 4	1 日目	0.721 ± 0.123	0.467 ± 0.277	13.5 [3.00, 24.0]	3.00 [1.00, 12.0]	9.51 ± 2.68	6.50 ± 3.12
					28 日目	1.31 ± 0.30	1.16 ± 0.47	2.00 [1.00, 12.0]	2.00 [1.00, 3.00]	20.4 ± 6.1	18.2 ± 5.8
		30	QD	雌雄各 4	1 日目	3.11 ± 1.81	2.47 ± 1.05	8.00 [3.00, 8.00]	8.00 [3.00, 12.0]	54.7 ± 28.3	45.7 ± 21.2
					28 日目	4.52 ± 1.61	4.29 ± 1.49	3.00 [3.00, 3.00]	5.50 [3.00, 8.00]	82.9 ± 44.7	70.6 ± 20.9
	皮下	20	Q4W	雌雄各 9	1 日目	0.110 ± 0.017	0.149 ± 0.040	672 [336, 672]	336 [336, 672]	50.3 ± 8.3	64.1 ± 24.4
					113 日目	0.404 ± 0.074	0.332 ± 0.116	588 [504, 672]	504 [72.0, 504]	219 ± 47	185 ± 71
					225 日目	0.571 ± 0.212	0.416 ± 0.129	504 [336, 504]	504 [72.0, 504]	312 ± 93	221 ± 87
		40	Q4W	雌雄各 9	1 日目	0.180 ± 0.057	0.171 ± 0.090	336 [336, 672]	672 [336, 672]	67.8 ± 21.6	65.1 ± 26.5
					113 日目	0.487 ± 0.157	0.662 ± 0.280	504 [336, 672]	504 [504, 504]	269 ± 82	332 ± 131
					225 日目	0.723 ± 0.051	0.592 ± 0.309	504 [72.0, 504]	336 [72.0, 504]	363 ± 32	340 ± 171

t_{max} は中央値又は中央値 [最小値, 最大値] (ラットでは各評価時点の平均血漿中濃度において最大値を示す時点)

a) ラット及びイヌ経口投与: AUC_{0-24h}、ラット皮下投与: AUC_{0-336h}、イヌ皮下投与: AUC_{0-672h} (58 日目のみ AUC_{0-648h})

4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2.1)

Caco-2 細胞を用いて、LEN (1 $\mu\text{mol/L}$) の頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数 ($P_{\text{appA}\rightarrow\text{B}}$) 及び基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数 ($P_{\text{appB}\rightarrow\text{A}}$) が検討され、本薬の $P_{\text{appA}\rightarrow\text{B}}$ 及び $P_{\text{appB}\rightarrow\text{A}}$ は、それぞれ $0.3 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ 及び $2.5 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ であった。

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3.1)

雄性白色ラット及び有色ラット (1 例/時点) に LEN の ^{14}C 標識体 (3 mg/kg) を単回静脈内投与したときの投与 70 日後までの放射能の組織分布²⁵⁾ が検討され、両系統ともに放射能濃度が最も高い組織は肝臓であり、胆汁、大脳、延髄、嗅脳及び水晶体を除く大部分の組織²⁶⁾ に放射能の分布が認められた。各組織中の放射能濃度は時間の経過とともに減少し、投与 28 日後までに肝臓を除き定量下限未満に低下し、肝臓も投与 56 日後までに定量下限未満となった。また、メラニンを含有するぶどう膜及び有色皮膚における放射能濃度の推移は、他の組織と明らかな違いは認められなかった。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3.2、4.2.2.3.3、4.2.2.3.5)

マウス、ラット、イヌ、サル (カニクイザル、アカゲザル) 及びヒトの血漿に LEN (2 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの血漿タンパク非結合型分率 (平衡透析法) は、それぞれ 0.18、0.13、0.83、1.11、1.45 及び 1.46% であった。

ラット、イヌ、サル (カニクイザル、アカゲザル) 及びヒトの血液に LEN (0.5 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの血球/血漿中濃度比は、それぞれ 0.08、0.17、0.16、0.26 及び 0.31 であった。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2、4.3.3 及び 6.2.1.3 での検討結果より、LEN の代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

²⁵⁾ 検討された生体内組織は以下のとおり。

副腎、胆汁、血液、骨、骨髄、小脳、大脳、脈絡叢、延髄、嗅脳、尿道球腺、盲腸、横隔膜、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、水晶体、ぶどう膜、眼、脂肪 (腹部)、褐色脂肪、脂肪 (生殖)、脂肪 (皮下)、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髄質、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、筋肉、心筋、鼻甲介、睪臓、下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、精囊、非有色皮膚、有色皮膚、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、尿

²⁶⁾ 有色ラットでは小脳及び脊髄への本薬の組織分布は認められなかった。

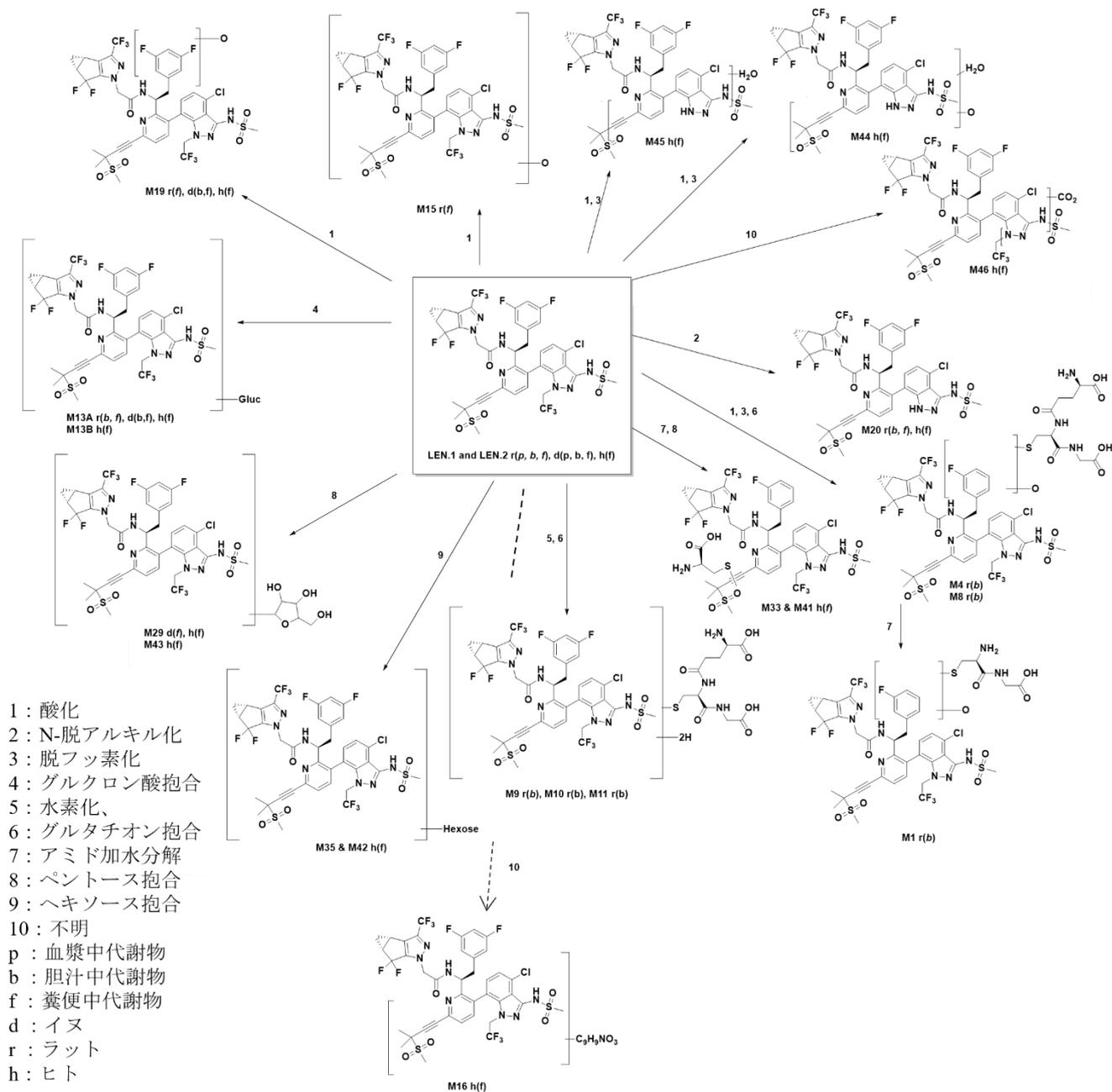


図1 LENのラット、イヌ及びヒトにおける推定代謝経路

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.4、4.2.2.6.7、4.2.2.6.9、4.2.2.6.14)

マウス、ラット、イヌ、サル（カニクイザル、アカゲザル）及びヒトの肝細胞による LEN の推定肝抽出率は、それぞれ<1%、<1%、3%、3%、6%及び1%であった。

ヒト CYP (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 又は 3A5) をそれぞれ発現させた昆虫細胞マイクロソームを用いた検討において、LEN は CYP3A5 により緩徐に代謝された (LEN 代謝物の平均生成速度 : 0.09 pmol/h/pmol 酵素)。

ヒト UGT (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15 又は UGT2B17) をそれぞれ発現させた昆虫細胞マイクロソームを用いた検討において、LEN は UGT1A1 により代謝された (LEN 代謝物の平均生成速度 : 7.2 pmol/h/mg ミクロソームタンパク質)。

4.3.3 in vivo 代謝 (CTD 4.2.2.4.1~2)

胆管カニュレーション施行又は未施行の雄性ラット及び雄性イヌに LEN の ¹⁴C 標識体を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中、糞中及び胆汁中における主な代謝物（血漿中総放射能又は投与放射能に対して2%を超える代謝物）は表 17 のとおりであった。

表 17 雄性ラット及び雄性イヌにおける ¹⁴C 標識体 LEN 単回投与時の本薬及び代謝物量

動物種	投与経路	胆管カニュレーション	投与量 (mg/kg)	例数	測定対象	測定期間 ^{a)} (h)	回収率 ^{b)} (%)	LEN 及び代謝物の割合 (%) ^{c)}								
								未変化体	M4	M8	M9	M11	M13	M14	M13/M15	M19
ラット	静脈内	未施行	3	3	血漿	168	—	99.4	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
				3	糞	336	71.2	64.2	<2	<2	<2	<2	<2	2.20	<2	
		3		胆汁	168	38.2	—	13.9	2.90	3.86	2.03	5.67	2.04	<2	<2	
イヌ	静脈内	未施行	1	3	血漿	72	—	99.2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
				3	糞	144	77.4	65.1	<2	<2	<2	<2	4.20	<2	<2	4.81
		3		胆汁	96	29.1	21.4	<2	<2	<2	<2	2.42	<2	<2	2.64	
	経口	未施行		3	血漿	72	—	98.6	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
				3	糞	120	82.1	80.8	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2

—：未算出、<2：投与放射能に対して2%未満

a) 投与後の検体収集期間、b) 回収放射能/投与放射能、c) 血漿では血漿中総放射能、糞又は胆汁では投与放射能に対する割合

4.4 排泄

4.4.1 胆汁、尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.3.1、4.2.2.5.1、4.2.2.5.3~4)

胆管カニュレーション施行又は未施行の雄性ラット及び雄性イヌに LEN の ¹⁴C 標識体を単回静脈内投与、並びに胆管カニュレーション未施行の雄性イヌに LEN の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの投与放射能に対する放射標識体の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 18 のとおりであった。LEN の ¹⁴C 標識体の大部分は糞中に排泄され、尿中への排泄量はわずかであった。

表 18 雄性ラット及び雄性イヌにおける ¹⁴C 標識体 LEN 単回投与時の排泄率 (%)

動物種	投与経路	胆管カニュレーション	投与量 (mg/kg)	例数	測定時点 (時間)	投与放射能に対する回収率 (%)		
						尿	糞	胆汁
ラット	静脈内	未施行	3	3	0~816	0.156±0.042	94.4±0.5	—
		施行	3	3	0~168	0.154±0.029	35.2±2.9	41.7±2.8
イヌ	静脈内	未施行	1	3	0~792	0.417±0.147	86.3±4.6	—
		施行	1	3	0~336	0.541±0.286	63.0±7.1	32.4±10.0
	経口	未施行	2	3	0~624	0.224±0.085	87.7±6.4	—

—：未算出

胆管カニュレーション施行又は未施行雄性ラットに、P-gp 及び BCRP の阻害薬である elacridar の前投与の有無の条件下で LEN を単回静脈内投与したとき、LEN の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 19 のとおりであり、elacridar の前投与により LEN の糞中排泄率は低下した。

表 19 elacridar の前投与有無の条件下で、LEN を雄性ラットに本薬を単回静脈内投与したときの本薬の糞中排泄率 (%)

elacridar 前投与	胆管カニュレーション	投与量 (mg/kg)	例数	測定時点 (時間)	排泄率 (%)		
					尿中	糞中	胆汁中
なし	未施行	1	3	0~168	—	21.9±1.1	—
あり	未施行	1	4	0~168	—	7.4±1.2	—
なし	施行	10	4	0~168	<0.1	42.0±5.3	0.2±0.1
あり	施行	10	6	0~168	<0.1	19.6±2.5	0.2±0.1

—：未算出

4.4.2 胎盤通過性又は乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3.1)

妊娠 6 日目のラットに本薬 (30 又は 300 mg/kg) を単回皮下投与したとき、分娩後 10 日目の F1 出生児の血漿中から本薬が認められたことから、本薬は母動物乳汁又は胎盤を介して F1 出生児に移行することが示唆された。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.6.5、4.2.2.6.8、4.2.2.6.12、4.2.2.6.16)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質²⁷⁾ の代謝活性に対する LEN (0~25 µmol/L) の直接的阻害作用が検討され、LEN は CYP3A の基質であるミダゾラムの代謝に対し、直接的阻害作用を示した (IC₅₀ : 5.4 µmol/L)。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質²⁸⁾ の代謝活性に対する LEN (CYP3A : 0~80 µmol/L、CYP3A 以外 : 0~25 µmol/L) の時間依存的阻害作用が検討され、LEN は CYP3A の基質の代謝に対し時間依存的阻害作用を示した (k_{inact} : 0.021 min⁻¹、K_I : 1.14 µmol/L)。

ヒト UGT1A1 を発現させた昆虫細胞ミクロソーム用いて、UGT1A1 の基質であるエストラジオール (10 µmol/L) の代謝活性に対する LEN (0~50 µmol/L) の直接的阻害作用が検討され、LEN は UGT1A1 に対して直接的阻害作用を示した (IC₅₀ : 3.2 µmol/L)。

4.5.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.6.11)

ヒト初代培養肝細胞 (3 株) を用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A4) 及び UGT1A1 に対する LEN (0~10 µmol/L) の誘導作用が、各 CYP 分子種及び UGT1A1 の mRNA 発現量を指標として検討され、LEN 3 µmol/L 以上で 1 株の肝細胞において、CYP2C9、CYP3A4 及び UGT1A1 の mRNA 量が溶媒対照と比較して 2 倍以上増加した。

各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する LEN (0~10 µmol/L) の誘導作用が、各 CYP 分子種の基質²⁹⁾ の代謝に対する酵素活性を指標として検討され、いずれの CYP 分子種に対しても LEN の明確な誘導作用は認められなかった。

4.5.3 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6.1~2)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK 細胞を用いた検討³⁰⁾ で、LEN は P-gp の基質であることが示された。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 の発現又は非発現の CHO 細胞を用いた検討で、LEN は OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではないことが示された。

²⁷⁾ 検討に用いられた基質 (濃度) は以下のとおり。

CYP1A2 : フェナセチン (30 µmol/L)、CYP2B6 : プロピオン (110 µmol/L)、CYP2C8 : パクリタキセル (7.5 µmol/L)、CYP2C9 : トルブタミド (120 µmol/L)、CYP2C19 : S-Mephenytoin (25 µmol/L)、CYP2D6 : デキストロメトルフアン (5 µmol/L)、CYP3A : ミダゾラム (2.5 µmol/L) 及びテストステロン (50 µmol/L)

²⁸⁾ 検討に用いられた基質 (濃度) は以下のとおり。

CYP1A2 : フェナセチン (18 µmol/L)、CYP2B6 : プロピオン (150 µmol/L)、CYP2C8 : amodiaquine (2 µmol/L)、CYP2C9 : ジクロフェナク (7 µmol/L)、CYP2C19 : S-Mephenytoin (50 µmol/L)、CYP2D6 : デキストロメトルフアン (2 µmol/L)、CYP3A : ミダゾラム (2.5 µmol/L)

²⁹⁾ 検討に用いられた基質 (濃度) は以下のとおり。

CYP1A2 : フェナセチン (100 µmol/L)、CYP2B6 : プロピオン (500 µmol/L)、CYP3A : ミダゾラム (10 µmol/L)

³⁰⁾ 検討に用いられた本薬及び阻害薬 (濃度) は以下のとおり。

本薬 (0.1 µmol/mL)、P-gp : Valspodar (1 µmol/L)、BCRP : Ko143 (0.5 µmol/L)

4.5.4 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6.3、4.2.2.6.10)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞を用いた検討³¹⁾ で、LEN は P-gp 及び BCRP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞を用いた検討³²⁾ で、LEN は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC₅₀: それぞれ 0.021 及び 0.049 µmol/L)。

ヒト OAT1、OAT3、OCT1 又は BSEP を発現させた HEK293FT 細胞、ヒト OCT2 を発現させた CHO 細胞、ヒト MATE1 又は MATE2K を発現させた MDCK II 細胞を用いた検討³³⁾ で、LEN は MATE1 及び BSEP の基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC₅₀: それぞれ 2.39 及び 1.21 µmol/L)。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料から、本薬の非臨床薬物動態特性は確認されたと考える。なお、*in vitro* 代謝試験及び薬物相互作用試験 (4.3.2 及び 4.5 参照) の結果から、「『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』について」(平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号)を踏まえ、本薬の臨床使用時に薬物相互作用が生じる可能性があると考えられた CYP3A、UGT1A1 及び P-gp 阻害薬又は誘導薬との併用に係る薬物相互作用、並びに本薬の CYP3A 及び OATP1B1 に対する阻害作用を介した薬物相互作用については、本薬の臨床薬物相互作用試験成績 (6.2.4 参照) も踏まえ検討する (6.R.4 参照)。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、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、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (光毒性試験、局所刺激性試験、抗原性評価、免疫毒性評価並びに代謝物及び不純物に関する評価) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、被験物質として本薬の遊離酸 (LEN) を示し、投与量は本薬の遊離酸 (LEN) としての量で示し、ラット及びイヌへの投与では、溶媒として 2% (w/v) ポロキサマー-188 を添加した 0.9% (w/v) 塩化ナトリウム含有注射用滅菌水が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた静脈内経路における単回投与毒性試験により LEN の急性毒性が評価され (表 20)、いずれの動物種においても急性症状及び死亡例は認められなかった。

表 20 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な急性毒性所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	静脈内	0 ^{a)} 、3、10、30	なし	>30	4.2.3.1.1
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	0 ^{b)} 、3、10、30	なし	>30	4.2.3.1.2

a) 67.0% (w/w) ポリエチレングリコール 300 含有注射用滅菌水

b) 6.12% (w/w) ポリエチレングリコール 300 含有注射用滅菌水

³¹⁾ 検討に用いられた本薬及び基質 (濃度) は以下のとおり。

本薬 (0.004~1.0 µmol/L)、P-gp: Calcein AM (10 µmol/L)、BCRP: Pheophorbide A (1 µmol/L)

³²⁾ 検討に用いられた本薬及び基質 (濃度) は以下のとおり。

本薬 (0.014~10 µmol/L)、OATP1B1 及び OATP1B3: Fluo-3 (2 µmol/L)

³³⁾ 検討に用いられた本薬及び基質 (濃度) は以下のとおり。

本薬 (0.01~10 µmol/L)、OAT1: テノホピルの ³H 標識体 (5 µmol/L)、OAT3: Estrone-3-Sulfate の ³H 標識体 (1 µmol/L)、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2K: メトホルミンの ¹⁴C 標識体 (10 µmol/L)、BSEP: Taurocholate の ³H 標識体 (0.2 µmol/L)

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた皮下及び経口経路の反復投与毒性試験が実施され（表 21）、LEN 投与に起因した全身毒性は認められなかった。なお、血中コレステロール高値及び APTT の延長は、関連する臨床所見及び病理組織学的変化が認められないことから、いずれも毒性学的意義は低いと判断されている。

ラットを用いた反復皮下投与毒性試験における全身に対する無毒性量は皮下経路では 100 mg/kg、経口経路では 30 mg/kg と判断された。なお、皮下投与経路における投与部位では、10 mg/kg 以上で局所刺激性に関連する異常所見が認められた。

表 21 ラット反復毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与回数／観察期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	皮下	2週間隔で4回投与＋投与後2週間又は6週間後に剖検	0、10 ^{b)} 、30 ^{b)} 、100 ^{b)}	≥10：投与部位肥厚・肉芽腫性炎症（雌雄） 100：血中コレステロール高値（雄） 回復性：あり	100	4.2.3.2.3
雌雄ラット (Wistar)	皮下	単回投与＋投与後13週間後に剖検	0 ^{c)} 、100（200 mg/mL ^{d)} ）、100+NaOH ^{e)} （200 mg/mL ^{d)} ）、100（400 mg/mL ^{d)} ）	100（200 mg/mL）：投与部位皮膚浮腫・肥厚・肉芽腫性炎症（雌雄） 100+NaOH（200 mg/mL）：投与部位皮膚浮腫・肥厚・肉芽腫性炎症（雌雄） 100（400 mg/mL）：投与部位皮膚浮腫・肥厚・変色・肉芽腫性炎症（雌雄） 回復性：あり	100 ^{g)}	4.2.3.2.7
		13週間隔で2回投与＋投与後13週間後に剖検	0 ^{c)} 、100（200 mg/mL ^{d)} ）、100+NaOH ^{e)} （200 mg/mL ^{d)} ）、100（400 mg/mL ^{d)} ）	100（200 mg/mL）：投与部位皮膚浮腫・肥厚・変色・肉芽腫性炎症（雌雄）、投与部位皮膚壊死（雄）、投与部位皮膚マクロファージ浸潤（雌） 100+NaOH（200 mg/mL）：投与部位皮膚浮腫・肥厚・変色・肉芽腫性炎症・マクロファージ浸潤（雌雄）、投与部位皮膚壊死（雄） 100（400 mg/mL）：投与部位皮膚浮腫・肥厚・肉芽腫性炎症（雌雄） 回復性：あり	100 ^{g)}	
雌雄ラット (Wistar)	経口	4週間 ^{a)}	0 ^{f)} 、3、10、30	>3：血中コレステロール高値（雌） >10：APTT 延長（雌雄）	30	4.2.3.2.5

a) 1日1回4週間反復投与

b) 投与前に400 mmol/L リン酸緩衝液含有注射用滅菌水で pH 調整

c) 77% (w/v) ポリエチレングリコール 200 及び 10% (w/v) エタノール含有注射用滅菌水

d) 投与液濃度

e) 1 mol 当量水酸化ナトリウム添加

f) 10% (v/v) DMSO 及び 10% (v/v) ビタミン E-TPGS 含有プロピレングリコール

g) 100 mg/kg (200 mg/mL) 群、100 mg/kg+NaOH (200 mg/mL) 群及び 100 mg/kg (400 mg/mL) 群

イヌを用いた皮下及び経口経路の反復投与毒性試験が実施された（表 22）。主な全身毒性所見として、9 カ月間反復皮下投与において、一般状態悪化に伴う死亡例、血中肝・胆道系パラメータの異常並びに関連する肝臓の肝細胞空胞化、胆管上皮変性、胆管周囲線維化、卵円形細胞及び胆管過形成が認められた。当該所見は血中曝露濃度（C_{max}）依存性に発現し、LEN はヒト BSEP トランスポーターと比較してイヌ BSEP トランスポーターでは 9.3 倍の阻害作用を有することから（CTD4.2.2.6.13 参照）、胆汁中へのビリルビン排泄を阻害し、胆汁酸の細胞内濃度を異常に上昇させることで肝毒性を誘発すると考えられた。6 週間反復皮下及び 4 週間反復経口投与において、本薬投与後に行動異常（投与時の発声、もがき及び連続横転）が認められたが、9 カ月間反復皮下投与の溶媒投与群でも認められていることから毒性学的意義は低いと判断された。

イヌを用いた 9 カ月間反復皮下投与毒性試験（CTD4.2.3.2.8）における全身に対する無毒性量は 40 mg/kg と判断された。

表 22 イヌ反復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
雌雄イヌ (ビーグル)	皮下	6 週間 (2 週間間隔で計 4 回投与) + 投与 2 週間又は 6 週間後に剖検	0、10 ^{a)} 、30 ^{a)} 、100 ^{a)}	【死亡例】 ^{g)} 100: もがき・発声、バレルローリング、投与部位皮膚肥厚・発赤・痂皮 【計画剖検例 (投与後 2 週間及び 6 週間剖検例)】 ≥10: 発声、投与部位皮膚肉芽腫性炎症 (雌雄)、投与部位皮膚腫脹 (雄)、もがき (雌) ≥30: 投与時のもがき (雄)、バレルローリング、投与部位皮膚腫脹 (雌) 10: 投与部位皮膚痂皮 (雌)	—	4.2.3.2.4
雌雄イヌ (ビーグル)	皮下	9 カ月間 (1 カ月間隔で計 10 回投与)	0 ^{b)} 、20、20+NaOH ^{c)} 、40	≥20: 発声 ^{h)} 、バレルローリング、過剰舐行動、掻き・咬み行動、投与部位皮膚肥厚・変色・肉芽腫性/混合細胞性炎症・壊死・出血 ⁱ⁾ (雌雄)、投与部位皮膚腫脹・マクロファージ浸潤 (雄)、投与部位皮膚痂皮 (雌) 40: 投与部位皮膚潰瘍 (雄) 20+NaOH: 発声、バレルローリング、過剰舐行動、掻き・咬み行動、投与部位皮膚肥厚・変色・肉芽腫性/混合細胞性炎症・壊死・出血・マクロファージ浸潤 (雌雄)、投与部位皮膚糜爛・潰瘍 (雌) 0: 発声、過剰舐行動、掻き・咬み行動 (雌雄)、バレルローリング、旋回 (雄)	40	4.2.3.2.8
雌雄イヌ (ビーグル)	皮下	9 カ月間 (1 カ月間隔で計 10 回) + 投与 2 週間又は 13 週間後に剖検	0 ^{d)} 、130 ^{e)} 、411 ^{e)}	【死亡例】 ^{j)} 411: 削瘦、円背位、体重減少、摂餌量低下、口腔粘膜/結膜黄色化、投与部位皮膚腫脹、血中総ビリルビン・ALP・GGT・ALT・AST・胆汁酸・フィブリノーゲン高値、血中アルブミン・タンパク質低値、リンパ球数低値、網状赤血球数高値、肝臓胆汁色素沈着・混合細胞浸潤・卵円形細胞/胆管過形成・肝細胞/胆管上皮空胞変性、胆嚢上皮過形成・粘膜浮腫・内腔分泌物増加・内腔色素沈着、腎臓色素沈着、腎尿管変性・拡張、胃粘膜変性・萎縮、投与部位皮膚肉芽腫性/混合細胞性炎症・脂肪組織壊死・線維化 【計画剖検例】 ≥130: 投与部位の浮腫・紅斑、血中フィブリノーゲン・GGT・ALP 高値 (雌雄)、血中 ALT・総胆汁酸濃度高値 (雄) 411: 白血球数・好中球数増加、血中総ビリルビン・アルブミン高値、血中総タンパク質低値 (雌雄)、血中コレステロール高値、尿着色、尿中ビリルビン陽性 (雄)、血中 ALT・総胆汁酸濃度高値 (雌) 【投与 2 週時剖検及び剖検後検査項目】 411: 肝臓卵円形細胞/胆管過形成、胆嚢内腔分泌物増加・内腔色素沈着、投与部位皮膚肉芽腫性炎症・線維化 (雌雄)、胆嚢上皮過形成 (雄)、投与部位脂肪組織壊死 (雄) 【投与 13 週時剖検及び剖検後検査項目】 130: 肝臓卵円形細胞/胆管過形成・色素性マクロファージ増加、胆嚢上皮過形成・内腔分泌物増加・内腔色素沈着、投与部位皮膚肉芽腫性炎症・偽嚢胞・脂肪組織壊死・線維化 (雌雄)、肝臓胆管周囲線維化 (雄) 回復性: あり	—	4.2.3.2.9
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 (1 回/日)	0 ^{f)} 、1、5、30	≥1: 投与中のもがき (雌雄)	30	4.2.3.2.6

a) 投与前に 400 mmol/L リン酸緩衝液含有注射用滅菌水で pH 調製、b) 77% (w/v) ポリエチレングリコール 200 及び 10% (w/v) エタノール含有注射用滅菌水

c) 1 mol 当量水酸化ナトリウム添加

d) 68% (w/w) ポリエチレングリコール 300 含有注射用滅菌水

e) 被験物質は本薬であり、投与量は本薬としての量

f) 10% (v/v) DMSO 及び 10% (v/v) ビタミン E-TPGS 添加プロピレングリコール

g) 一般状態悪化等により、Day 22 (雄) 又は Day 15 (雌) に 100 mg/kg の投与が実施された個体を安楽殺。異常所見は雌雄合算表記。

h) 40 mg/kg 群雌除く

i) 20 mg/kg 群雌除く

j) 全身状態の悪化により Day 51 (雄)、Day 71 又は Day 82 (雌) に安楽殺。雌雄合わせて表記。一般状態悪化に伴う二次的な異常所見を除く。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験及びラットを用いた反復投与毒性試験における *in vivo* 小核試験の結果、LEN の遺伝毒性は陰性と判断された（表 23）。

表 23 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0 ^{a)} 、5.0、16.0、50.0、160、500、 1,600、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
	ヒト末梢血リンパ球染色体異常試験	ヒト初代培養リンパ球	S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、84.0、120、172 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、120、172、245 µg/mL		
S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、41.2、120、172 µg/mL					
<i>in vivo</i>	ラット 小核試験	雄雌ラット (Wistar) 骨髄	/	0、10 ^{b)} 、30 ^{b)} 、100 ^{b)} mg/kg/日 (皮下、2 週間間隔、計 4 回投与)	陰性	4.2.3.2.3

a) 溶媒：DMSO

b) 投与前に 400 mmol/L リン緩衝液含有注射用滅菌水で pH 調整

5.4 がん原性試験

CBYB6F1/Tg rasH2 (Tg rasH2) トランスジェニックマウスを用いた皮下経路による26週間がん原性試験が実施された（表24）。本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。300 mg/kgの雌で皮膚扁平上皮細胞乳頭腫の発生頻度の高値傾向が認められたが、試験施設における使用動物の背景値の範囲内であることから、本薬投与との関連性は低いと判断された。

表 24 Tg rasH2 マウスを用いた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/日)	添付資料 CTD
					溶媒 ^{a)}	本薬 ^{b)}				
						0	30	100		
雌雄 マウス (Tg rasH2)	皮下	26 週間 (13 週間 間隔で計 2 回)	腫瘍性病変				雄：300 雌：300	4.2.3.4.2.1		
			皮膚・皮下/ 扁平上皮細胞乳頭腫	雄	0	0			0	0
				雌	0	0			1	2
			肺/ 気管支・肺胞腺腫	雄	2	2			1	2
				雌	0	0			1	0
			肝臓/ 肝細胞腺腫+肝細胞がん	雄	1	0			0	0
				雌	0	0			0	0
			腎臓/ 血管腫+血管肉腫	雄	3	7			2	1
				雌	0	0			0	0
			その他所見							
生存率 (%)				雄	96	96	76	92		
				雌	96	96	84	88		
≥30：投与部位の腫脹・嚢胞 (雌雄)										

a) 63.7% (w/w) ポリエチレングリコール 300 及び 6.6% (w/w) ポロキサマー188 含有注射用滅菌水

b) 被験物質は本薬であり、投与量は本薬としての量

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能に関する試験（FEED 試験）、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（EFD 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胎の機能に関する試験（PPND 試験）が実施された（表 25）。

ラットを用いた FEED、EFD 及び PPND 試験において、本薬又は LEN 投与の影響は認められず、雌雄の授受胎能に対する無毒性量は 100 mg/kg、胚・胎児発生に対する無毒性量は 30 mg/kg、F₁ 出生児発育に対する無毒性量は 300 mg/kg であった。ウサギを用いた EFD 試験では、LEN5 mg/kg から体重減少、体重増加量並びに摂餌量低値が認められたが、平均体重への影響は認められず軽微な変化であり、毒性的意義は低いと判断され、胚・胎児発生に対する無毒性量は 20 mg/kg であった。

表 25 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
FEED 試験	雌雄ラット (SD)	皮下	雌：交配 4 週間前 (単回) 雄：交配 6 週間前 (単回)	0 ^{a)} 、20+NaOH ^{b)} 、100+NaOH ^{b)}	親動物：なし 授受胎能：なし 初期胚発生：なし	親動物 (一般毒性・授受胎能)：100 初期胚発生：100	4.2.3.5.1.1
EFD 試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 21 日	0 ^{c)} 、3、10、30	母動物：なし 胚・胎児発生：なし	母動物：30 胚・胎児発生：30	4.2.3.5.2.3
	雌ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 7～19 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0 ^{d)} 、5 ^{e)} 、10 ^{e)} 、20 ^{e)}	母動物： ≥5：投与部位皮膚変色・皮下出血・痲痺、体重減少・体重増加量低値、摂餌量低値、 胚・胎児発生：なし	母動物：20 胚・胎児発生：20	4.2.3.5.2.4
PPND 試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 6 日 単回	0 ^{d)} 、30 ^{e)} 、300 ^{g)}	母動物： 300：投与部位皮膚腫脹・痲痺・肥厚 F ₁ 出生児：なし	母動物：300 F ₁ 出生児発育：300	4.2.3.5.3.1

a) 77% (w/w) ポリエチレングリコール 200 及び 10% (w/w) エタノール含有注射用滅菌水

b) 1 mol 当量水酸化ナトリウム添加

c) 10% DMSO 及び 10% ビタミン E TPGS 含有プロピレングリコール

d) 6.12% (w/w) ポリエチレングリコール 300 含有注射用滅菌水

e) 5.74% (w/w) ポリエチレングリコール 300 及び 3.17% (w/w) 水酸化ナトリウム含有注射用滅菌水

f) 68.2% ポリエチレングリコール 300 含有注射用滅菌水

g) 被験物質は本薬であり、投与量は本薬としての量

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性評価

マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3) を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され (表 26)、光毒性は陰性と判断された。

表 26 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	LEN0 ^{a)} 、1.78、3.16、5.62、10.0、17.8、31.6、56.2、100 µg/mL UVA (5 J/cm ²) 及び UVB (20-21 mJ/cm ²) を照射	PIF：- ^{b)} 、<1.123 MPE：0.111、0.112 光毒性なし	4.2.3.6.2

a) Ca²⁺ 及び Mg²⁺ 含有 DPBS 添加 3% DMSO

b) 細胞毒性が認められないことから算出されず。

5.6.2 局所刺激性評価

ヒト皮膚モデルを用いた皮膚腐食性試験及び摘出ウシ角膜を用いた眼刺激性試験が実施され、本薬の腐食性及び眼刺激性は陰性と判断された（表 27）。ウサギを用いた局所刺激性試験において、投与部位に水腫、肥厚、壊死及び混合細胞性／肉芽腫性炎症が認められ、同様の所見は、ラット及びイヌへの皮下投与でも認められている（5.2 参照）が、当該所見の程度及び経過を踏まえると、いずれも有害性は低く、忍容性があると判断された（表 27）。

表 27 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
局所刺激性試験	雄ウサギ (NZW)	溶媒 ^{a)} 、LEN100 mg (200 mg/mL ^{b)} 、200 mg (200 mg/mL ^{b)} 、100 mg+NaOH ^{c)} (200 mg/mL ^{b)} 、200 mg+NaOH (200 mg/mL ^{b)} 、200 mg (400 mg/mL ^{b)} 及び 400 mg (400 mg/mL ^{b)} を単回皮下投与後、39週間観察 ^{d)} 。投与後4日、92日、183日及び274日目の投与部位皮膚を病理組織学的検査	【一般状態観察】 本薬全投与群：浮腫 【剖検時肉眼観察】 投与後 4、92、183 及び 274 日目 本薬全投与群：皮膚肥厚 【病理組織学的検査】 投与 4 日目 本薬全投与群：混合細胞性炎症、壊死 投与 92、183 及び 274 日目 本薬全投与群：肉芽腫性炎症	4.2.3.6.3
皮膚腐食性試験	ヒト皮膚モデル EpiDerm™	本薬25 mgを塗布し、3分及び60分間曝露後、細胞生存性を評価	生存率：96.1% (3分後)、97.5% (60分後) 非腐食性物質と判断	4.2.3.6.9
眼刺激性試験	摘出ウシ角膜	本薬の20%溶液を滴下し、角膜混濁度及びフルオレセインナトリウムの透過性を測定	刺激性スコア：-1.41 非刺激性物質と判断	4.2.3.6.8

a) 77% (w/w) ポリエチレングリコール 200 及び 10% (w/w) エタノールを含有した注射用滅菌水

b) 投与量／投与濃度

c) 1 mol 当量水酸化ナトリウム添加

d) 皮膚の一般状態観察は週 1 回実施

5.6.3 皮膚感作性評価

in vitro 皮膚感作性試験及びマウスを用いた局所リンパ節試験（LLNA 試験）が実施され、本薬は *in vitro* 皮膚感作性試験で陽性であったが、マウスを用いた LLNA 試験で皮膚感作性は認められなかったことから、本薬の皮膚感作性の懸念は低いと判断された（表 28）。

表 28 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	
<i>in vitro</i>	ヒト細胞株活性化試験 (h-CLAT)	ヒト単球性白血病細胞株 (THP-1 細胞)	本薬 17.5～62.8 µg/mL を THP-1 細胞に添加し 24 時間培養後、RFI を指標として細胞表面マーカー CD86 及び CD54 の変化をフローサイトメトリーで測定	RFI (CD86) : ≥150% RFI (CD54) : <200% 皮膚感作性：陽性	4.2.3.7.1.4
	ARE-Nrf2 ルシフェラーゼ試験	KeratinoSens™	本薬 0.98～2,000 µM を細胞に添加し 48 時間培養後、ルシフェラーゼ活性を測定	Imax : <1.5 皮膚感作性：陰性	4.2.3.7.1.3
<i>in vivo</i>	LLNA	雌マウス (CBA/Ca)	両耳介背部に本薬 10、25、50% (w/v) 及び溶媒対照 (ジメチルホルムアミド) を 1 日 1 回、3 日間塗布	なし 皮膚感作性は認められない	4.2.3.7.1.1

5.6.4 免疫毒性評価

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）の血液学的検査値、リンパ器官の重量測定値、リンパ組織の病理組織所見及び骨髄の細胞密度において、本薬又は LEN 投与による免疫系への影響は認められなかった。

5.6.5 不純物評価

5.6.5.1 不純物の変異原性評価

原薬中への混入が想定された不純物 *不純物1、*不純物2、*不純物3、*不純物4 について Ames 試験が実施され、*不純物1 及び *不純物2 の遺伝毒性は陰性と判断された。Ames 試験で陽性を示した *不純物3 及び *不純物4 について(表 29)、ICH M7 (R1) ³⁴⁾ で示されている毒性学的懸念の閾値 (1.5 µg/日) に基づき、管理値が設定された。

ICH Q3A (R2) ³⁵⁾ 及び ICH Q3B (R2) ³⁶⁾ による安全性確認の閾値を超えるリスクがある不純物として *不純物1 及び *不純物5 について *in vitro* 染色体異常試験が実施され、いずれも陰性と判断された (CTD 4.2.3.7.6.7~8)。また、製剤中に含まれる可能性のある不純物³⁷⁾ について (Q) SAR による評価が行われた結果、いずれも ICH-M7 (R1) のクラス 4 又はクラス 5 に分類され、変異原性リスクの懸念は低いと判断された。

表 29 不純物の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	*不純物3 : 0 ^{a)} 、5.0、16.0、50.0、160、 500、1,600、5,000 µg/plate	陽性	4.2.3.7.6.1
			*不純物4 : 0 ^{a)} 、5.0、16.0、50.0、160、 500、1,600、5,000 µg/plate	陽性	4.2.3.7.6.2

a) 溶媒：DMSO

5.6.5.2 不純物の一般毒性評価

ICH Q3A (R2) ³⁵⁾ 及び ICH Q3B (R2) ³⁶⁾ による安全性確認の必要な閾値を超える可能性がある非変異原性の不純物を含む原薬を用いて、ラットを用いた 4 週間皮下投与毒性試験が実施され、不純物に起因する新たな毒性所見は認められなかった (表 30)。また、当該試験の無毒性量を踏まえて原薬中の 13 不純物の管理値上限が設定された。

³⁴⁾ 「「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について」の一部改正について」 (平成 30 年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627 第 1 号)

³⁵⁾ 「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」 (平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)

³⁶⁾ 「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」 (平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)

³⁷⁾ *不純物6、*不純物7、*不純物8、*不純物9、*不純物10、*不純物2、*不純物11

表 30 不純物含有の原薬を用いた皮下投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar)	皮下	単回 +4 週間 回復	不純物添加 LEN:100 ^{a)} 、 100 ^{b)} LEN:100 溶媒:0	【不純物添加 LEN】 100: 投与部位皮膚痲痺、血中グロブリン軽度高値、 血中 AG 比低値、投与部位皮膚肉芽腫性炎症 ⁹⁾ (雌 雄)、血中アルブミン低値 (雄) 【LEN】 100: 血中グロブリン高値、血中 AG 比低値、投与 部位皮膚肉芽腫性炎症	100	4.2.3.7.6.5
雌雄 ラット (Wistar)	皮下	単回 +13 週間 回復	不純物添加 LEN/本薬: 100 ^{c)} 、100 ^{d)} ^{e)} 本薬:100 ^{e)} 溶媒:0	【不純物添加 LEN/本薬】 100: 投与部位のマクロファージ浸潤・偽嚢胞 【本薬】 100: 投与部位のマクロファージ浸潤・肉芽腫性炎 症・偽嚢胞	100	4.2.3.7.6.6

- a) バッチ番号: [] [*不純物11、*不純物2、*不純物12、*不純物13、*不純物14、*不純物1、*不純物6、*不純物15、*不純物16、*不純物5、*不純物17、*不純物18、*不純物19 を添加]
- b) バッチ番号: [] [不純物として *不純物20、*不純物21、*不純物22、*不純物10、*不純物2、*不純物23、*不純物6、*不純物24、*不純物25、*不純物7、*不純物8 を含有]
- c) バッチ番号: [] (不純物として、*不純物26、*不純物23、*不純物6、*不純物7、*不純物16、*不純物27、*不純物8、*不純物17、*不純物28 を添加)
- d) バッチ番号: [] [*不純物22、*不純物2、*不純物23、*不純物6、*不純物14、*不純物1、*不純物9、*不純物18、*不純物29、*不純物30 を添加]
- e) 被験物質は本薬であり、投与量は本薬としての量
- f) バッチ番号: [] のみ

5.R 機構における評価の概略

5.R.1 肝機能への影響について

機構は、本薬をイヌに反復皮下投与した場合に、肝・胆道系への影響を示唆する毒性所見が認められていることから (5.2 参照)、本薬は肝臓及び胆管組織に対して潜在的な傷害性を有すると考える。本薬の肝臓及び胆管毒性に対するヒトでの安全性については、臨床試験の成績を踏まえて議論する必要があると考える (7.R.2.4 参照)。

5.R.2 中枢神経系への影響について

機構は、イヌを用いた 6 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間反復経口投与毒性試験では、本薬投与群のみに異常行動が認められていることを踏まえると (5.2 参照)、本薬による影響も考えられる。現時点では、当該所見の発生原因は不明であるが、本薬をヒトへ投与した際の中枢神経系への影響に対する安全性については臨床試験の成績を踏まえて議論する必要があると考える (7.R.2.5 参照)。

5.R.3 投与局所への影響について

機構は、ラット、イヌ及びウサギへ本薬を皮下投与した際に、投与局所で皮膚組織に炎症反応が認められていることから、本薬は刺激性リスクを有し、非臨床安全性試験では局所刺激性に対する無毒性量は求められていないことから、ヒトで本薬を皮下投与した際の投与局所における安全性については、臨床試験の成績を踏まえて議論する必要があると考える (7.R.2.6 参照)。

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審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の臨床開発において、経口剤は主に製剤 1～3³⁸⁾ が用いられ、製剤 3 が市販用製剤とされた。

- ・ 製剤 1：LEN として 37.5 又は 75.0 mg を含有するカプセル剤（原薬は LEN）
- ・ 製剤 2：LEN として 50 mg 又は 300 mg を含有するフィルムコート錠（原薬：本薬、フィルムコート剤：オパドライ II ホワイト 85F18422）
- ・ 製剤 3：LEN として 300 mg を含有するフィルムコート錠 [製剤 2 (300 mg 錠) からフィルムコーティング層に関して①含有する酸化チタンの割合のうち 1.35%を酸化鉄類の顔料に変更、②素錠の質量に対するフィルムコーティング層の目標質量を 3.0%から 4.0%に変更した製剤]

注射剤は、国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) 及び海外第 II 相試験 (GS-US-200-4334 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。

ヒト血漿中及び尿中の LEN 濃度の測定には LC-MS/MS 法 (定量下限: 血漿 0.500 ng/mL、尿: 5.00 ng/mL) が用いられた。

6.1.1 食事の影響に関する試験 (参考 CTD 5.3.3.1.2 : GS-US-200-4071 試験 <20■■年 ■月~20■■年 ■月>パート D)

外国人健康被験者 (PK 評価例数: 各 8 例) を対象に、空腹時、又は軽食 (約 400 kcal、脂肪 25%) 若しくは高脂肪食 (約 1000 kcal、脂肪 50%) の摂取後に本薬 300 mg 錠 (製剤 2) を単回経口投与したときの PK が検討された。その結果、空腹時投与に対する軽食又は高脂肪食摂取後投与における血漿中 LEN の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] は、 C_{max} がそれぞれ 1.16 [0.55, 2.42] 及び 1.45 [0.78, 2.70]、 AUC_{inf} がそれぞれ 0.99 [0.58, 1.67] 及び 1.15 [0.72, 1.84] であり、食事の有無により本薬 300 mg 錠 (製剤 2) 投与時の PK に明確な差違は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

本薬を経口又は皮下投与したときの 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、本薬の ¹⁴C 標識体を用いたマスバランス試験成績等が提出された。

なお、特に記載のない限り、本薬の投与量は本薬遊離酸 (LEN) としての量で示しており、PK パラメータは LEN の平均値で示す。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1.2 : GS-US-200-4071 試験 <20■■年 ■月~20■■年 ■月>パート C)

外国人健康被験者 (PK 評価例数: 各 8 例) を対象に、本薬 50、300、900 又は 1800 mg を絶食下で単回経口投与したときの PK パラメータが検討され、結果は表 31 のとおりであった。

³⁸⁾ 各製剤が使用された主な臨床試験は以下のとおり。

製剤 1: 海外第 I 相試験 (GS-US-200-4071 試験 パート A 及び B)、製剤 2: 海外第 I 相試験 (GS-US-200-4071 試験パート C 及び D)、製剤 3: 海外第 I 相試験 (GS-US-200-5709 試験)、海外第 II 相試験 (GS-US-200-4334 試験) 及び国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験)

表 31 外国人健康被験者における本薬単回経口投与時の血漿中 PK パラメータ

用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
50	8	8.2 (48.3)	4.0 [4.0, 6.0]	2,654.4 (61.0)	298.62 [214.45, 605.51]
300	8	33.7 (96.3)	4.0 [2.0, 8.0]	7,692.1 (57.8)	242.64 [144.96, 311.53]
900	8	43.9 (73.3)	4.0 [2.0, 24.0]	9,794.0 (45.5)	288.52 [222.93, 390.53]
1800	8	53.8 (48.0)	8.0 [4.0, 48.0]	14,124.4 (37.5)	311.24 [209.88, 435.16]

平均値 (CV%)、t_{max} 及び t_{1/2} は中央値 [範囲]

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1.5 : GS-US-200-5709 試験 <20 年 月 ~ 実施中 > コホート 1 ~ 3) (20 年 月 データカットオフ)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : コホート 1 : 31 例、コホート 2 : 14 例) を対象に、本薬を表 32 に示す用法・用量で投与したときの血漿中濃度推移は図 2 のとおりであった。

表 32 海外第 I 相試験 (GS-US-200-5709 試験) の用法・用量

コホート 1 国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) での用法・用量	コホート 2 申請予定用法・用量
投与 1 及び 2 日目に本薬 600 mg を経口投与、投与 8 日目に本薬 300 mg を経口投与、投与 15 日目に本薬 927 mg を皮下投与。	投与 1 日目に本薬 600 mg を経口投与及び本薬 927 mg を皮下投与、投与 2 日目に本薬 600 mg を経口投与。

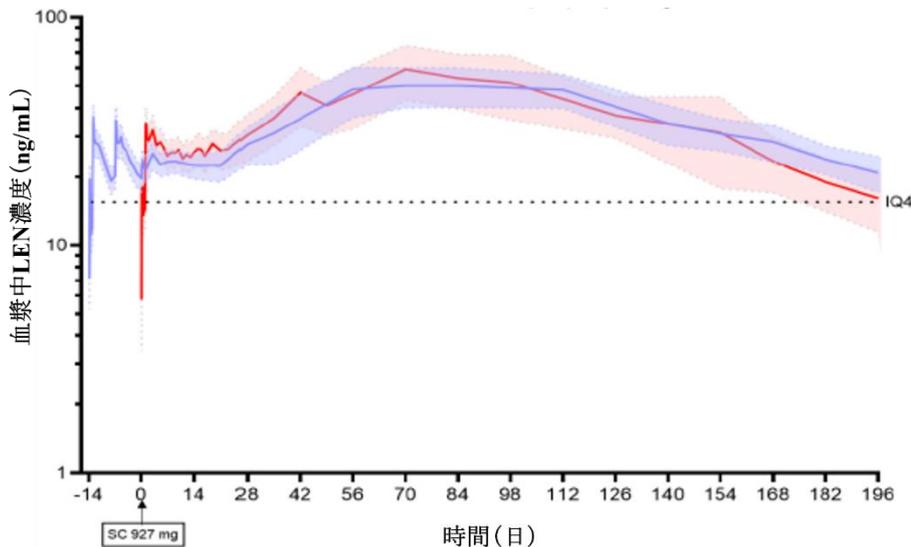


図 2 本薬皮下投与時を 0 日目としたときの血漿中濃度推移図 (青 : コホート 1、赤 : コホート 2)
実線 : 平均値、網掛け : 90% 信頼区間、点線 : in vitro 薬理試験における HIV-1 に対するタンパク質補正 EC₉₅ (3.87 ng/mL) の約 4 倍にあたる濃度 (15.5 ng/mL)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : コホート 3 : 15 例) を対象に、本薬 600 mg BID で 11 日間食後に反復経口投与したときの 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おける本薬反復経口投与時 (600 mg BID) の血漿中 PK パラメータ

評価時点	例数	C ₀ (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{tau} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{tau} (ng·h/mL)
1 日目	15	BLQ	19.0 (24.0)	11.1 (39.9)	5.0 [4.0, 5.0]	135.4 (30.7)
2 日目	15	42.0 (47.2)	96.4 (49.5)	88.4 (45.2)	8.0 [4.0, 12.0]	894.4 (47.2)
4 日目	15	342.4 (39.6)	—	376.9 (31.7)	—	—
8 日目	15	558.5 (36.8)	—	604.8 (32.6)	—	—
11 日目	15	788.8 (32.1)	1,012.1 (26.2)	787.7 (31.3)	4.0 [3.0, 8.0]	9,706.9 (28.2)

平均値 (CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]、— : 未検討、BLQ : 定量下限未満

6.2.1.3 マスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1.3 : GS-US-200-4329 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>パート B)

外国人健康被験者（10 例）を対象に、LEN の ¹⁴C 標識体 20 mg（約 200 μCi）を単回静脈内投与したときのマスバランスが検討された。投与 1008 時間後までの尿中排泄率及び投与 3360 時間までの糞中排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 0.24% 及び 75.9% であった。投与 1344 時間後までの糞中には、主に未変化体（糞中総放射能の 43.4%）が検出され、主な代謝物として M35 及び M42 の混合物（糞中総放射能の 8.70%）が検出された。投与 1176 時間後までの血漿中には主に未変化体（血漿中総放射能の 68.8%）が検出され、血漿中総放射能の 10% を超える代謝物は認められなかった。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 海外第 I b 相試験（参考 CTD 5.3.3.2.1 : GS-US-200-4072 試験<2018 年 11 月～2020 年 6 月>）

外国人 HIV-1 感染症患者を対象に、LEN 20、50、150、450 又は 750 mg を腹部に単回皮下投与したときの PK パラメータが検討され、結果は表 34 のとおりであった。

表 34 HIV-1 感染症患者における LEN 単回皮下注射時の PK パラメータ

用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
20	6	3.0 (33.2)	445 [12, 1008]	6,564 (39.0)	3.5 (40.9)
50	6	5.4 (74.5)	192 [8, 986]	9,124 (48.7)	9.7 (119.1)
150	6	17.1 (43.0)	145 [72, 314]	31,537 (21.6)	4.9 (19.7)
450	6	60.1 (28.2)	496 [76, 1,057]	106,041 (18.8)	4.4 (20.1)
750	5	116.6 (34.6)	193 [50, 1,004]	181,861 (40.2)	4.7 (38.7)

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 肝機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.3.2: GS-US-200-4331 試験<20■■年■■月～20■■年■■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 10 例）を対象に、本薬 300 mg を食後に単回経口投与したときの PK パラメータが検討され、結果は表 35 のとおりであった。

表 35 肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害被験者における本薬単回経口投与時の PK パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (μg·h/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}
正常	10	26.8 (55.1)	9,216 (53.2)	—	—
中等度	10	82.7 (82.1)	14,184 (62.6)	2.61 [1.51, 4.52]	1.47 [0.95, 2.27]

平均値 (CV%)、—：該当せず

6.2.3.2 腎機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.3.1: GS-US-200-4330 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

重度の腎機能障害（CLcr：15 mL/分以上 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 10 例）を対象に、本薬 300 mg を食後に単回経口投与したときの PK パラメータは表 36 のとおりであった。

表 36 腎機能正常被験者及び重度腎機能障害被験者における本薬単回経口投与時の PK パラメータ

腎機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/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}
正常	10	22.1 (43.6)	7,401 (47.6)	—	—
重度	10	118 (129)	18,997 (98.3)	2.62 [1.12, 6.14]	1.84 [0.94, 3.60]

平均値 (CV%)、—：該当せず

6.2.4 外因性要因の検討

本薬と併用薬との薬物動態学的相互作用の検討 (参考 CTD 5.3.3.4.1 : GS-US-200-4333 試験<20■年■月~20■年■月>)

本薬又は LEN 錠剤と併用薬との薬物動態学的相互作用が検討され、LEN 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 37 及び表 38 のとおりであった。

表 37 併用薬が LEN 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	本薬の 1回用量及び用法	例数 (併用時/ 非併用時)	最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)	
				AUC _{inf}	C _{max}
コピシタット	150 mg QD 反復 (食後)	300 mg 単回 ^{b)}	29/30	2.28 [1.75, 2.96]	2.10 [1.62, 2.72]
ダルナビル/コピシ タット	800/150 mg QD 反復 (食後)	300 mg 単回 ^{b)}	29/30	1.94 [1.50, 2.52]	2.30 [1.79, 2.95]
ポリコナゾール	200 mg BID 反復 ^{a)} (空腹時)	300 mg 単回	25/27	1.41 [1.10, 1.81]	1.09 [0.81, 1.47]
アタザナビル/コピシ タット	300/150 mg QD 反復 (食後)	300 mg 単回	21/25	4.21 [3.19, 5.57]	6.60 [4.99, 8.73]
リファンピシン	600 mg QD 反復 (空腹時)	300 mg 単回	25 ^{c)} /27	0.16 [0.12, 0.20]	0.45 [0.34, 0.60]
エファビレンツ	600 mg QD 反復 (空腹時)	300 mg 単回	18/27	0.44 [0.32, 0.59]	0.64 [0.45, 0.92]
ファモチジン	40 mg QD 反復 (空腹時、本薬投 与の2時間前)	300 mg 単回	25/27	1.28 [1.00, 1.63]	1.01 [0.75, 1.34]

—：検討なし

a) 投与1日目のみ400 mg BID、b) LEN (遊離酸) が投与された、c) AUC_{inf}は24例

表 38 LEN 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	本薬の 1回用量及び用法 ^{a)}	例数 (併用時/ 非併用時)	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} ^{a)}	C _{max}
テノホビル アラ フェナミド	25 mg 単回 (食後)	600 mg QD	28/30	テノホビル アラ フェナミド	1.32 [1.09, 1.59]	1.24 [0.98, 1.58]
				テノホビル	1.47 [1.27, 1.71]	1.23 [1.05, 1.44]
ピタバスタチン	2 mg 単回 (食後、本薬と同 時投与)	600 mg QD	30/31 ^{c)}	ピタバスタチン	1.11 [1.00, 1.25]	1.00 [0.84, 1.19]
	2 mg 単回 (食後、本薬投与 の3日後)		28 ^{d)} /31 ^{e)}	ピタバスタチン	0.96 [0.87, 1.07]	0.85 [0.69, 1.05]
ロスバスタチン	5 mg 単回 (食後)	600 mg QD	30 ^{e)} /30 ^{f)}	ロスバスタチン	1.31 [1.19, 1.43]	1.57 [1.38, 1.80]
ミダゾラム	2.5 mg 単回 (食後、本薬と同 時投与)	600 mg QD	28/30	ミダゾラム	3.59 [3.30, 3.91]	1.94 [1.81, 2.08]
				1-ヒドロキシミダ ゾラム	0.76 [0.72, 0.80]	0.54 [0.50, 0.59]
	2.5 mg 単回 (食後、本薬投与 の1日後)	600 mg QD	28/30	ミダゾラム	4.08 [3.77, 4.41]	2.16 [2.02, 2.30]
				1-ヒドロキシミダ ゾラム	0.84 [0.80, 0.88]	0.52 [0.48, 0.57]

a) 本薬600 mg BID で2日間投与し、その後、3日間隔で600 mg QD 投与、b) テノホビル アラフェナミドのみ AUC_{last}、

c) AUC_{inf}は30例、d) AUC_{inf}は26例、e) AUC_{inf}は29例、f) AUC_{inf}は28例

6.2.5 QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1.1 : GS-US-200-4332 試験<20■年■月~20■年■月>)

外国人健康被験者 (PD 評価例数 : 95 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、プラセボ又は本薬 600 mg BID で 8 日間反復経口投与し、QT/QTc 間隔への影響を検討するため、ネステッドクロスオーバー試験が実施された³⁹⁾。陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg 投与では投与 3 時間後に最大値を示し、QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の最小二乗平均の最大値 [96.67%信頼区間⁴⁰⁾] は 7.9 [5.4, 10.3] msec であった。

本薬について、事前規定されていた線形混合効果モデル (time-matched baseline QTcF を共変量) を用いたときの本薬投与 2 日目及び 8 日目時点における QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の最小二乗平均の最大値 [90%信頼区間] は、それぞれ 6.5 [2.5, 10.4] msec 及び 7.9 [3.9, 11.9] msec であり、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%信頼区間の上限値は 10 msec を上回り、本薬の QT 間隔延長リスクの懸念が示唆された。なお、本薬投与 2 日目及び 8 日目における本薬の C_{max} はそれぞれ 292 及び 1,070 ng/mL、 AUC_{last} はそれぞれ 2,734 及び 10,641 ng·h/mL であった。

6.2.6 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5.1 : CTRA-2021-1054)

臨床試験 7 試験⁴¹⁾ から得られた健康被験者又は HIV-1 感染症患者に本薬を経口投与又は皮下投与したときの PK データ (384 例、6855 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.4.3) が実施された。最終モデルは、経口投与による一次吸収過程、又は皮下投与による 2 つの吸収過程 (一次吸収過程及び 4 つのトランジットコンパートメントを経る吸収過程) を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述され、各 PK パラメータに対して、以下の因子が共変量として選択された⁴²⁾。

- ・ 全身クリアランス (CL) に対し、体重、年齢、患者状態 (健康被験者、HIV 感染症患者)、性別及び投与量。
- ・ 末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) に対し、体重、患者状態 (健康被験者、HIV 感染症患者) 及び剤形 (150 mg/mL を含有する皮下注射剤又はそれ以外)。
- ・ 中心コンパートメントの分布容積 (V_c) 及びコンパートメント間クリアランス (Q) に対し、体重。
- ・ トランジットコンパートメントにおける吸収速度定数 (K_{tr}) に対し、剤形 (150 mg/mL を含有する皮下注射剤又はそれ以外)。
- ・ 経口バイオアベイラビリティ (F_{po}) に対し、投与量及び PK ブースター (コビシタット又はリトナビル) の併用の有無。

³⁹⁾ 3 並行系列にて実施され、それぞれの系列の処置は以下のとおり。

① (48 例) : 1 日目はモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与、2~4 日目はウォッシュアウト、5~11 日目は本薬 600 mg を BID で経口投与、12 日目は本薬 600 mg を QD で経口投与、13 日目はモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与

② (24 例) : 1 日目はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与、2~4 日目はウォッシュアウト、5~11 日目は本薬のプラセボを BID で経口投与、12 日目は本薬のプラセボを QD で経口投与、13 日目はモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与

③ (24 例) : 1 日目はモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与、2~4 日目はウォッシュアウト、5~11 日目は本薬のプラセボを BID で経口投与、12 日目は本薬のプラセボを QD で経口投与、13 日目はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与

⁴⁰⁾ モキシフロキサシンの $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の信頼区間について、血漿中モキシフロキサシン濃度の t_{max} 付近の 3 時点 (投与 2、3 及び 4 時間後時点) で評価を実施するため、Bonferroni 法により仮説検定の多重性を調整した信頼区間として両側 96.67%信頼区間を算出することが事前規定されていた。なお、モキシフロキサシンの $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最小二乗平均の最大値 [90%信頼区間] を算出した結果は、7.9 [6.0, 9.8] であった。

⁴¹⁾ 第 I 相試験 (GS-US-200-4071 試験、GS-US-200-4329 試験、GS-US-200-4333 試験、GS-US-200-4538 試験及び GS-US-200-5709 試験)、第 II 相試験 (GS-US-200-4334 試験) 及び第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験)

⁴²⁾ 検討された共変量は以下のとおり。

年齢、体重、性別、人種 (白人、黒人、アジア人、その他)、民族 (ヒスパニック以外、ヒスパニック、不明)、BMI、体表面積、患者状態 (健康被験者、HIV 感染症患者)、投与量、バックグラウンドとなる HIV 治療の種類 [なし、TAF、FTC/TAF、BIC/FTC/TAF、BIC、TAF+FTC/TAF、FTC/TAF+BIC、COBI (リトナビルを除く)] を含む、RTV (コビシタットを除く) を含む、DRV を含む、その他の抗 HIV 薬)、eGFR、剤形 (錠剤、300 mg/mL を含有する皮下注射剤、150 mg/mL を含有する皮下注射剤、静脈内注射剤)、食事状態 (空腹時、食後、不明)。

最終モデルを用いて、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）62 例の PK データに基づき、投与 1 及び 2 日目に本薬 600 mg を経口投与、投与 8 日目に本薬 300 mg を経口投与、投与 15 日目に本薬 927 mg を皮下投与したときの血漿中 LEN の PK パラメータが推定され、表 39 のとおりであった。

表 39 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）被験者における本薬反復投与時の推定 PK パラメータ

投与期	例数	AUC _{tau} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)
投与初日～15日目	62	25,963 (67.8)	124 (85.1)	48.6 (52.1)
投与15日目～28週目	62	251,907 (48.2)	87.3 (49.4)	35.1 (59.2)
投与初日～28週目	62	277,903 (46.7)	136.2 (75.2)	—

平均値 (CV%)、—：検討なし

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬 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本薬錠剤経口投与時及び本薬注射剤皮下投与時の PK の異同について、以下のように説明している。

PPK 最終モデルを用いて、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）成績に基づき、日本人及び外国人の多剤耐性 HIV-1 感染症患者に本薬錠剤又は皮下注射剤を投与したときの体重補正後⁴³⁾の PK パラメータ (AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau}) の推定値は表 40 のとおりであった。外国人と比較して、日本人で血漿中 LEN 濃度は高値を示したものの、外国人集団で観察された濃度の範囲内に収まるか、外国人集団の最大値よりもわずかに高い程度であった。

表 40 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）の日本人又は外国人における体重補正後の PK パラメータ

投与期	日本人 (2例)			外国人 (60例)		
	AUC _{tau} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)
投与初日～15日目	44,929	198.6	98.4	20,351	91.7	41.0
投与15日目～28週目	375,365	128.2	—	221,710	76.0	—

最小二乗幾何平均値、—：未検討

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）における日本人集団は 2 例であり、体重補正後の血漿中本薬 PK パラメータが、外国人集団と比較して高値を示した明確な要因は不明であった。なお、海外第Ⅰ相試験 [GS-US-200-4332 試験及び GS-US-200-5709 試験 (コホート 3)] では、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (GS-US-200-4625 試験) の日本人集団 2 例における血漿中本薬曝露量 (C_{max}: 209.7 又は 246.5 ng/mL) を大きく上回る血漿中本薬曝露量 (C_{max}: 約 1,000 ng/mL、6.2.1.2 及び 6.2.5 参照) にて検討され、グレード 2 以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象等が認められておらず、本薬の安全性に大きな問題は認められていないこと等を踏まえると、日本人集団における血漿中本薬曝露量の上昇は安全性上の懸念は低いと考える。また、日本人健康被験者に本薬を経口投与したときの PK について評価を行うことを目的とした第Ⅰ相試験 (GS-US-200-5585 試験⁴⁴⁾) の実施を計画中である。

⁴³⁾ 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (GS-US-200-4625 試験) に登録された日本人被験者 2 名の体重は 5■.3 及び 6■.7 kg であり、全体集団における体重 (平均値: 76.2 kg) と比較して低値であったこと、本薬の PPK モデル (6.2.6 参照) で体重が本薬の PK に影響する共変量であることが示されていることを踏まえ、PK パラメータの体重補正が行われた。

⁴⁴⁾ GS-US-200-5585 試験の試験デザインは以下のとおり。
用法・用量: 本薬 300 mg 錠を食後に単回経口投与、目標例数: 日本人健康被験者約 20 例。

機構は、以上の事前評価依頼者の説明を理解するものの、今後実施予定の日本人健康被験者を対象とした臨床試験成績等を含め、日本人における本薬の PK について引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

6.R.2 用法・用量の設定根拠について

事前評価依頼者は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

外国人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅰb 相試験（GS-US-200-4072 試験）の投与 10 日間後の血清中本薬濃度が約 15.5 ng/mL 以上において、ベースラインからの HIV-1 RNA 量の減少作用がプラトーになる傾向が認められた（図 3）。

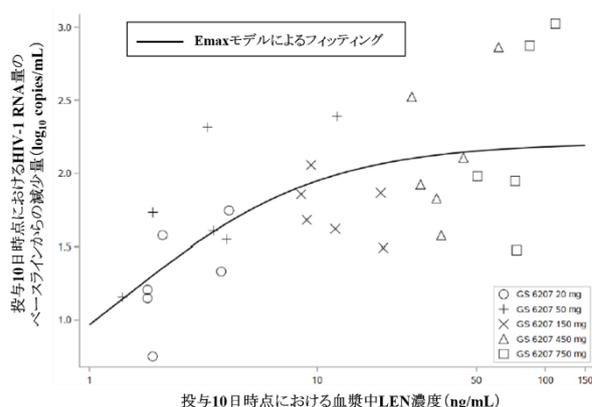


図 3 血漿中 LENVEN 濃度とベースラインからの HIV-1 RNA 量の減少作用の関係（Emax モデル）

当該濃度は *in vitro* 薬理試験における HIV-1 に対するタンパク質補正 EC₉₅ (3.87 ng/mL⁴⁵) の約 4 倍にあたる濃度であり、十分に高い曝露量と推定されたことから、本薬の有効性が期待される本薬の目標曝露量を 15.5 ng/mL と設定した。

海外第Ⅰ相試験（6.2.1.1 参照）及び海外第Ⅰb 相試験（6.2.2.1 参照）の成績、並びに投与開始時の忍容性確認を適切に行えること等を考慮し、海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）の用法・用量⁴⁶（表 41）を設定し、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）における血漿中本薬 C_{trough} は 35.1～48.1 ng/mL（6.2.6 参照）であり、本薬の目標曝露量（15.5 ng/mL）を上回ることが確認された。

表 41 海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）の用法・用量

投与日	用法・用量
投与初日、2 日目	錠剤を 1 回 2 錠（レナカパビルとして計 600 mg）を経口投与
8 日目	錠剤を 1 回 1 錠（レナカパビルとして計 300 mg）を経口投与
15 日目、以降 6 カ月毎	注射剤を 1 カ所あたり 1.5mL ずつ 2 カ所（レナカパビルとして計 927mg）に皮下投与

機構は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）の用法・用量の設定根拠を確認した。なお、本薬の用法・用量の適切性については、本薬の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）の評価を

⁴⁵ MT-4 細胞に感染させた HIV-1 (IIIB 株) に対する LENVEN の抗ウイルス活性 (EC₉₅: 0.23 μmol/L) 及び血漿タンパク非結合型分率より算出された。

⁴⁶ 海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験）においては本薬皮下投与+TAF 群及び本薬皮下投与+BIC 群の用法・用量として設定した。

踏まえ、7.R.5 で引き続き議論する。

6.R.3 QT 延長リスクについて

事前評価依頼者は、以下のように説明している。

QT/QTc 評価試験 (GS-US-200-4332 試験) 成績から、本薬の QT 間隔延長リスクの懸念 (6.2.5 参照) が考えられたものの、以下の点から、本薬の QT 間隔延長リスクは低いと判断することは可能であり、本薬の QT 間隔延長作用に係る注意喚起は不要と考えている。

- QT/QTc 評価試験 (GS-US-200-4332 試験) の事後的な感度分析として、公表文献 (Statist. Med 2013; 32; 2406–18) を参考に、time-matched baseline QTcF の代わりに、共変量として①averaged baseline QTcF、又は②time-matched baseline QTcF 及び averaged baseline QTcF を使用した線形混合効果モデルによる解析を行った結果、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 90%信頼区間の上限値は 6.2 又は 6.6 msec と 10 msec を下回ったこと。
- QT/QTc 評価試験 (GS-US-200-4332 試験) 成績に基づき、血漿中 LEN 濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ との関係を線形混合効果モデルにより評価した結果、本薬 600 mg を BID で 8 日間反復投与したときの 8 日目における血漿中 LEN 曝露量 (C_{\max} : 1,070 ng/mL) での $\Delta\Delta\text{QTcF}$ [90%信頼区間] は 2.63 [0.44, 4.81] msec と予測され、治療用量での血漿中 LEN 曝露量 (C_{\max} : 約 100 ng/mL、6.2.6 参照) の約 10 倍超で 90%信頼区間の上限は 10 msec を下回ったこと。
- 実施済みの非臨床試験及び臨床試験等において、心血管系に対する安全性上の懸念は認められていないこと (3.3.2 参照、7.R.2.2 参照)。

機構は、事前評価依頼者が実施した、QT/QTc 評価試験 (GS-US-200-4332 試験) における共変量の取扱い変更後の線形混合効果モデルによる解析は、事後的なものでありその解釈には注意が必要ではあるものの、以上の事前評価依頼者の説明について理解は可能と考える。なお、本薬の QT 間隔延長作用に係るリスク評価及び注意喚起の必要性については、臨床試験で得られている安全性情報も踏まえ、引き続き 7.R.2.2 で議論する。

6.R.4 薬物相互作用について

6.R.4.1 併用薬が本薬の PK に与える影響について

事前評価依頼者は、*in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験 (4.3.2 及び 4.3.3 参照)、薬物トランスポーターの基質性 (4.5.3 参照) 及びヒトマスバランス試験 (6.2.1.3 参照) 等の結果より、本薬は主に P-gp による腸管分泌及び胆汁中排泄により糞中に排泄されること、一部は CYP3A5 及び UGT1A1 等による代謝を受け消失することを踏まえ、本薬とこれらの阻害薬又は誘導薬との併用時における本薬の PK に及ぼす影響及び注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

<CYP3A、UGT1A1 及び P-gp 阻害剤との併用について>

本薬と CYP3A 及び P-gp 阻害薬 (コビスタット又はダルナビル/コビスタット配合剤) を併用したときの臨床薬物相互作用試験の結果、血漿中 LEN 曝露量 (C_{\max} 及び AUC) は非併用時と比較してそれぞれ約 2 倍に上昇することが確認されている (6.2.4 参照)。しかしながら、国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) では 61.3% (38/62 例) の被験者においてバックグラウンドレジメン (OBR) の一部として、本薬と P-gp 及び CYP3A 阻害薬 (コビスタット、リトナビル等) が併用されており、当該患

者集団において本薬投与時の安全性が確認されていることから（7.R.2 参照）、本薬と CYP3A 及び P-gp 阻害薬（コビシスタット、リトナビル等）との併用について注意喚起を設定する必要性は低いと考えられる。

一方、本薬と CYP3A、UGT1A1 及び P-gp 阻害薬（アタザナビル/コビシスタット配合剤）を併用したときの臨床薬物相互作用試験の結果、血漿中 LEN 曝露量（ C_{max} 及び AUC）は非併用時と比較してそれぞれ 6.6 倍及び 4.2 倍に上昇することが確認されている（6.2.4 参照）。海外第 I 相試験 [GS-US-200-4332 試験及び GS-US-200-5709 試験（コホート 3）] では、国際共同第 II/III 相試験（GS-US-200-4625 試験）での用法・用量又は申請予定用法・用量における血漿中 LEN 曝露量（ C_{max} ：約 100 ng/mL、表 39 参照）を大きく上回る血漿中 LEN 曝露量（ C_{max} ：1,012～1,070 ng/mL、6.2.1.2 及び 6.2.5 参照）での本薬の安全性が確認されていること⁴⁷⁾を踏まえると、本薬と CYP3A、UGT1A1 及び P-gp 阻害薬との併用を併用禁忌に設定する必要はないと考えられるものの、本薬の血漿中濃度が上昇する旨を注意喚起することが適切と考えている。

<CYP3A、UGT1A1 及び P-gp 誘導剤との併用について>

本薬と強い CYP3A、UGT1A1 及び P-gp 誘導薬（リファンピシン）又は中程度の CYP3A、UGT1A1 及び P-gp 誘導薬（エファビレンツ）を併用したときの臨床薬物相互作用試験の結果、非併用時と比較して、血漿中 LEN 曝露量（ AUC_{inf} 及び C_{last} ⁴⁸⁾）はリファンピシン併用時でそれぞれ 0.16 倍及び 0.07 倍、エファビレンツ併用時でそれぞれ 0.44 倍及び 0.52 倍に低下したことから（6.2.4 参照）、本薬とこれらの誘導剤を併用する場合には本薬の有効性の減弱し、本薬に対する耐性が発現するおそれがあると考えられる。従って、強い CYP3A、UGT1A1 及び P-gp 誘導薬（リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等）との併用は、著しく血漿中 LEN 曝露量が低下することから併用禁忌に設定し、中程度の CYP3A、UGT1A1 及び P-gp 誘導薬（エファビレンツ、ネビラピン等）との併用は、併用注意に設定することが適切と考えている。

機構は、以上の事前評価依頼者の説明について受入れ可能と考える。ただし、本薬と CYP3A、UGT1A1 及び P-gp 阻害薬又は誘導薬との併用に関する情報は限られていることから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供を行う必要があると考える。

6.R.4.2 本薬が併用薬の PK に与える影響について

事前評価依頼者は、本薬が併用薬の PK に与える影響について以下のように説明している。

In vitro 薬物相互作用試験の結果（4.5 参照）から、「『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』について」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）で規定されている基準に基づき、本薬の各種薬物代謝酵素に対する阻害作用及び誘導作用、並びに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が検討され、本薬とミダゾラム（CYP3A 基質）、ピタバスタチン（OATP 基質）等との併用に係る臨床薬物相互作用試験（6.2.4 参照）が実施された。

これらの臨床薬物相互作用試験の結果、本薬は国際共同第 II/III 相試験（GS-US-200-4625 試験）での用法・用量又は申請予定用法・用量と同程度の曝露量において、ミダゾラム（CYP3A 基質）の AUC_{inf} を 3.59～4.08 倍に増加させ、本薬は中程度の CYP3A 阻害作用を示したことから（6.2.4 参照）、他の中程

⁴⁷⁾ グレード 2 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象等が認められていない。

⁴⁸⁾ 最終測定時点：264 時間 [本薬単独投与時] 及び 288 時間 [本薬とリファンピシン併用時]。

度の CYP3A 阻害薬の添付文書も参考に CYP3A 基質薬との併用について注意喚起することが適切と考えている。

機構は、本薬と CYP3A 基質薬との併用に係る注意喚起の方針は受入れ可能と考える。ただし、本薬と CYP3A 基質薬との併用に関する情報は限られていることから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供を行う必要があると考える。

6.R.5 市販製剤における食事の影響について

事前評価依頼者は、市販予定錠剤 300 mg (製剤 3) を用いた食事の影響試験は実施していないものの、以下の点を踏まえ、市販予定錠剤 300 mg (製剤 3) を食事の規定に関わらず投与することは可能であると説明している。

- ・ 食事の影響試験は、製剤 2 を用いて検討し、食事による影響は認められていないこと (6.1.1 参照)。
- ・ 製剤 2 から市販予定錠剤 300 mg (製剤 3) への処方変更は、フィルムコーティング層の目標質量を 3.0% から 4.0% に増加させ、フィルムコーティング層に含まれる酸化チタンの割合のうち 1.35% を酸化鉄類の顔料に置き換えたのみであって、変更前後の製剤ともに市販予定製剤の溶出試験規格に適合することが確認されており、米国規制当局の生物学的同等性評価に関するガイドライン⁴⁹⁾ に基づく同等性は確認されていること。
- ・ 市販予定錠剤 300 mg (製剤 3) が用いられた臨床試験 (GS-US-200-5709 試験、GS-US-200-4334 試験及び GS-US-200-4625 試験) を含むデータセットに基づき、PPK モデルの各 PK パラメータに対する共変量を検討した結果、経口バイオアベイラビリティに対して、本薬投与時の食事状態 (空腹時、食後等) は有意な共変量として特定されなかったこと (6.2.6 参照)。
- ・ 国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) では市販予定錠剤 300 mg (製剤 3) が食事に関する投与条件等は規定されずに実施されたが、有効性及び安全性に大きな懸念は認められていないこと (7.1 参照)。

機構は、事前評価依頼者の説明を踏まえると、市販予定錠剤 300 mg (製剤 3) を投与時の食事の影響について、製剤 2 を用いた食事の影響試験を利用して説明することは可能であり、本薬錠剤の用法において食事の規定を設定しないことについて受入れ可能と考える。

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資料として、表 42 に示す試験成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の投与量は本薬遊離酸 (LEN) としての量で示す。

⁴⁹⁾ Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation, 1995

表 42 有効性及び安全性に関する主な評価資料

資料区分	実施地域	試験名(相)	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 ^{a)}	主な評価項目【主要評価項目】
評価	国際共同	GS-US-200-4625 (Ⅲ)	多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者	① 24 ② 12 ③ 36	用法・用量の詳細は図 4 参照 比較パート ① 本薬群 ② プラセボ群 非対照パート ③ 本薬投与例	有効性 【比較パートの 14 日間の並行群間比較期終了時点で HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5log ₁₀ copies/mL 以上減少した被験者の割合】 安全性
参考	海外	GS-US-200-4334 (Ⅱ)	未治療の HIV-1 感染症患者	① 52 ② 53 ③ 52 ④ 26	用法・用量の詳細は図 5 参照 ① 本薬皮下投与+TAF 群 ② 本薬皮下投与+BIC 群 ③ 本薬経口投与+TAF 群 ④ 対照薬群	有効性 【治験薬投与開始後 54 週経過時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった被験者の割合】 安全性

OBR (optimized background regimen) : 治験責任医師が最適と判断した標準治療 (本邦未承認である IMAB 及び FTR も含まれる)

7.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : GS-US-200-4625 試験<2019年11月~継続中> (2020年1月データカットオフ⁵⁰⁾)

多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者 [目標例数 100 例 [比較パート (本薬群 24 例、プラセボ群 12 例) ⁵¹⁾ 及び非対照パート本薬投与例 64 例]] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化部分盲検⁵²⁾並行群間比較試験が日本、米国、タイ等の 11 の国又は地域で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表 43 のとおりであった。

表 43 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (GS-US-200-4625 試験) の主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> ウイルス学的失敗をしている抗 HIV 薬レジメンを 8 週間以上継続している者。比較パートの参加者については、更に治験薬投与開始から 14 日目までレジメンを継続する意思がある者。 スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 以上の者。 NRTI、NNRTI、PI 及び INSTI のうち、3 種類 (1 種類 2 剤以上) 以上の抗 HIV 薬に薬剤耐性を認める者。 NRTI、NNRTI、PI 及び INSTI のうち、薬剤耐性、忍容性、併用禁忌及び安全性の問題により、十分な活性を有する抗 HIV 薬が 2 剤以下しか残されていない者。 18 歳以上の成人 (又は 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の青少年^{a)}) 。 スクリーニング来院時と比較して、パート選択来院時に 0.5 log₁₀ 未満の HIV-1 RNA 量の減少かつ HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 以上の被験者^{b)} 。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> スクリーニング前 30 日以内に経口以外の抗生物質療法又は抗真菌療法を必要とする重篤な活動性感染 (HIV-1 感染を除く) を発症している者。 非代償性肝硬変の既往歴がある又は発症している者。 スクリーニング前 3 カ月以内に免疫抑制剤又は化学療法剤の使用歴がある者。

a) 北米及びドミニカ共和国のみに設定された。

b) 比較パートのみ。

本試験は、比較パート及び非対照パートにより構成され、比較パートは治験薬投与開始から 14 日後までの並行群間比較期と全被験者に本薬を投与する維持療法期 (15 日以降) で構成され、非対照パートは維持療法期のみで構成される (図 4) 。

⁵⁰⁾ すべての被験者が本薬皮下投与開始後 52 週経過時点までの収集データが提出された。(観察期間の中央値 : 498 日)

⁵¹⁾ 主要評価項目である比較パートにおける治験薬投与開始 14 日後にベースライン時より HIV-1 RNA 量が 0.5 log₁₀ copies/mL 以上減少した被験者の割合について、本薬群の期待割合は 70%、プラセボ群の期待割合を 10% と仮定し、有意水準両側 5% の下、少なくとも検出力 90% を確保するために必要な目標例数として 36 例と算出した。

⁵²⁾ 比較パートでは治験薬投与開始から 14 日後までの並行群間比較期は二重盲検下で実施されたが、倫理的な観点から多剤治療歴を有する患者に最適な治療を実施するため、維持療法期 (15 日以降) に被験者が移行した際は 1 例ずつ開鍵を行い、治験実施施設は各被験者の並行群間比較期の割付けを知り得た。なお、他の治験実施施設の登録情報を知ることができず、治験依頼者はすべての被験者が並行群間比較期を終了するまで割付けを知り得ない計画にする等、割付けの予見可能性を低下させる方策がとられた。また、非対照パートは非盲検で実施された。

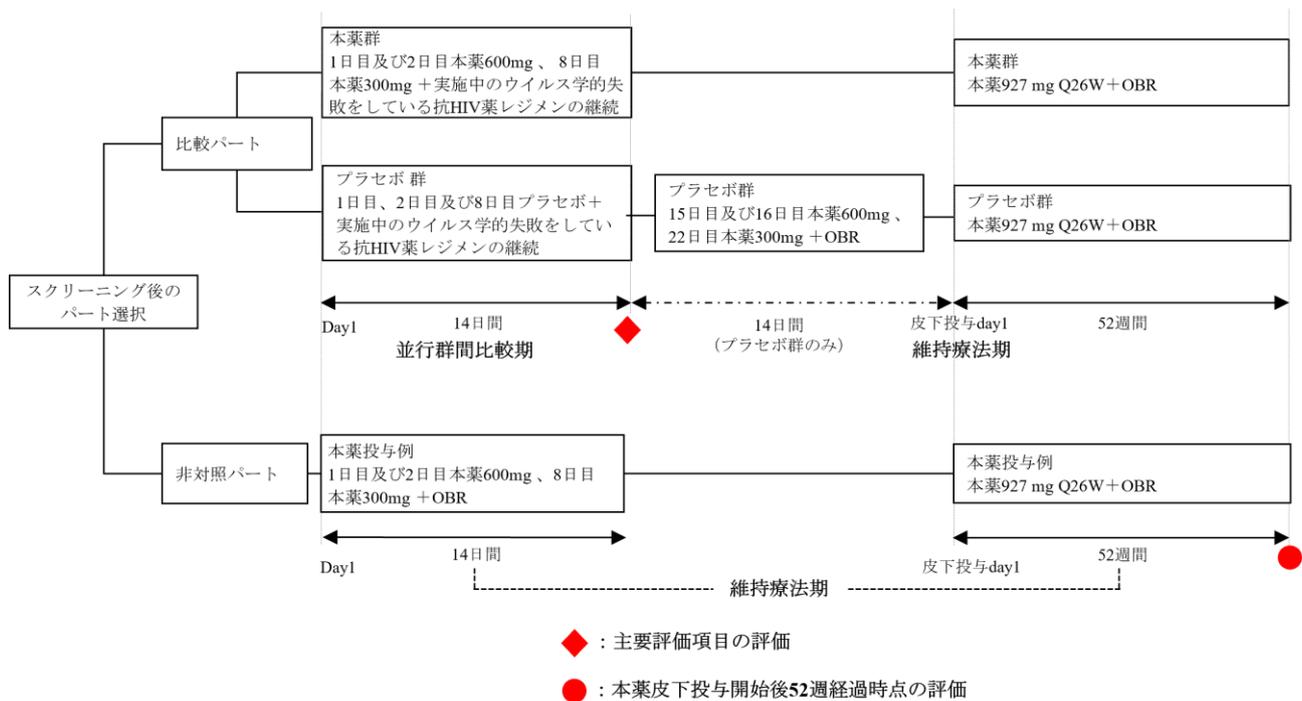


図4 国際共同第II/III相試験（GS-US-200-4625試験）のデザイン

比較パートの用法・用量は、並行群間比較期では組入れ時に実施中のウイルス学的失敗をしている抗HIV薬レジメンを継続し、治験薬投与開始1日目、2日目に本薬600mg又はプラセボ、8日目に本薬300mg又はプラセボを経口投与することとされた。維持療法期は、治験責任医師が最適と判断した標準治療（OBR）へ維持療法期開始時に切替え、本薬群では治験薬投与開始15日目に本薬927mgを皮下投与、プラセボ群では治験薬投与開始15日目、16日目に本薬600mg、22日目に本薬300mgを経口投与し、29日目に本薬927mgを皮下投与することとされた。以後、両投与群ともに、本薬の皮下投与後26週間ごとに本薬927mgが皮下投与することとされた⁵³⁾。

非対照パートの用法・用量は、治験責任医師が最適と判断した標準治療（OBR）へ維持療法期開始時に切替え、1日目、2日目に本薬600mg、8日目に本薬300mgを経口投与し、15日目に本薬927mgを皮下投与し、以後、本薬の皮下投与後26週間ごとに本薬927mgが皮下投与することとされた⁵³⁾。

治験薬が少なくとも1回投与された72例〔比較パート36例（本薬群24例及びプラセボ群12例）及び非対照パート本薬投与例36例〕が安全性解析対象集団及びFASであり、FASが有効性解析対象集団とされた。なお、日本人は非対照パートに2例組み入れられた。

中止例は8例〔比較パート3例（本薬群2例及びプラセボ群1例）、非対照パート本薬投与例5例〕であり、理由は、追跡不能4例〔比較パート（本薬群1例及びプラセボ群1例）、非対照パート本薬投与例2例〕、死亡2例（非対照パート本薬投与例2例）、有害事象1例〔比較パート1例（本薬群1例）〕、治験責任医師の判断1例（非対照パート本薬投与例1例）であった。

主要評価項目は、比較パートにおける治験薬投与開始14日後にベースライン時よりHIV-1 RNA量が0.5 log₁₀ copies/mL以上減少した被験者の割合とされ、本薬群とプラセボ群との対比較の結果、プラセボに対する本薬の優越性が検証された（表44）。

⁵³⁾ 本薬皮下投与開始後52週経過時点の来訪時に、被験者の希望により維持療法期の治療を継続することとされた。

表 44 主要評価項目を達成した被験者割合 (FAS、GS-US-200-4625 試験)

	比較パート	
	本薬群 (24 例)	プラセボ群 (12 例)
治験薬投与開始 14 日後にベースライン時より HIV-1 RNA 量が $0.5\log_{10}$ copies/mL 以上減少した被験者の割合	21 (87.5%)	2 (16.7%)
割合の群間差 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	70.8 [34.9, 90.0]	
p 値 ^{a)}	<0.0001	

a) 有意水準両側 5%、Chan and Zhang (Biometrics 1999; 55:1202-1209)の方法

なお、非対照パート本薬投与例の 72.2% (26/36 例) において、本薬皮下投与開始後 52 週経過時点での HIV-1 RNA 量は 50 copies/mL 未満⁵⁴⁾ を達成しており、日本人被験者はいずれも、本薬皮下投与開始後 52 週経過時点での HIV-1 RNA 量は 50 copies/mL 未満を達成していた。

比較パートにおける有害事象及び副作用は本薬群で 37.5% (9/24 例) 及び 16.7% (4/24 例)、プラセボ群で 25.0% (3/12 例) 及び 8.3% (1/12 例) に認められた (表 45)。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 45 比較パートにおいて認められた有害事象及び副作用

事象名	本薬群 (24 例)		プラセボ群 (12 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	9 (37.5)	4 (16.7)	3 (25.0)	1 (8.3)
悪心	3 (12.5)	2 (8.3)	0	0
下痢	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (8.3)	1 (8.3)
腹痛	1 (4.2)	0	0	0
下腹部痛	1 (4.2)	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	1 (8.3)	0
関節痛	1 (4.2)	0	0	0
咳嗽	1 (4.2)	0	0	0
食欲減退	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
疲労	1 (4.2)	0	0	0
鼓腸	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
喀血	1 (4.2)	0	0	0
頭痛	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
筋肉痛	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
頸部痛	0	0	1 (8.3)	0
羞明	1 (4.2)	0	0	0
発熱	1 (4.2)	0	0	0
発疹	1 (4.2)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (4.2)	0	0	0
血小板減少症	0	0	1 (8.3)	0
尿路感染	1 (4.2)	0	0	0
血管穿刺部位出血	1 (4.2)	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (8.3)	0

例数 (%)

本試験全体の安全性情報として、最終被験者が本薬の皮下投与開始から 52 週間が経過した時点 (投与中止例は中止時)⁵⁵⁾ までに認められた有害事象及び副作用が収集され、比較パート本薬群で 91.7% (22/24 例) 及び 70.8% (17/24 例)、比較パートプラセボ群で 100% (12/12 例) 及び 50.0% (6/12 例)、非対照パート本薬投与例で 97.2% (35/36 例) 及び 75.0% (27/36 例) 認められ、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は表 46 のとおりであった。

⁵⁴⁾ 一般的な臨床検査における血漿中 HIV-1 RNA 量の定量限界未満の基準として設定された。

⁵⁵⁾ 観察期間の中央値は 498 日 (最小値は 90 日、最大値は 724 日)

死亡は、非対照パート本薬投与例の2例〔肛門癌、低酸素性呼吸不全、肺炎各1例（重複含む）〕であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、比較パート本薬群で12.5%（3/24例）〔COVID-19、肛門癌、肛門扁平上皮癌、陰部単純ヘルペス、治癒不良及び肛門周囲痛各1例（重複含む）〕、比較パートプラセボ群で25.0%（3/12例）〔COVID-19、腹痛、狭心症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、腓腫瘍及び肺炎各1例（重複含む）〕、非対照パート本薬投与例で11.1%（4/36例）〔急性呼吸不全、脱水、浮動性めまい、大腿骨頸部骨折、悪性新生物、汎血球減少症、マイコプラズマ性肺炎、腎機能障害、敗血症性ショック、ショック各1例（重複含む）〕に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、比較パートの本薬群で4.2%（1/24例）（注射部位結節）に認められ、治験薬との因果関係はあり、転帰は未回復であった。

表 46 本薬皮下投与開始後 52 週経過時点までにいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用
（安全性解析対象集団）

事象名	比較パート				非対照パート 本薬投与例 (36例)	
	本薬群 (24例)		プラセボ群 (12例)		有害事象	副作用
	有害事象	副作用	有害事象	副作用		
全体	22 (91.7)	17 (70.8)	12 (100.0)	6 (50.0)	35 (97.2)	27 (75.0)
注射部位腫脹	10 (41.7)	9 (37.5)	4 (33.3)	4 (33.3)	14 (38.9)	13 (36.1)
注射部位疼痛	11 (45.8)	9 (37.5)	3 (25.0)	1 (8.3)	13 (36.1)	12 (33.3)
注射部位紅斑	8 (33.3)	7 (29.2)	2 (16.7)	2 (16.7)	14 (38.9)	13 (36.1)
注射部位結節	10 (41.7)	9 (37.5)	4 (33.3)	4 (33.3)	6 (16.7)	5 (13.9)
注射部位硬結	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	9 (25.0)	9 (25.0)
下痢	4 (16.7)	1 (4.2)	2 (16.7)	1 (8.3)	4 (11.1)	0
悪心	6 (25.0)	3 (12.5)	1 (8.3)	0	3 (8.3)	0
COVID-19	3 (12.5)	0	1 (8.3)	0	5 (13.9)	0
便秘	4 (16.7)	0	2 (16.7)	0	3 (8.3)	0
咳嗽	3 (12.5)	0	3 (25.0)	0	2 (5.6)	0
発熱	1 (4.2)	0	2 (16.7)	0	5 (13.9)	2 (5.6)
腹部膨満	5 (20.8)	0	0	0	2 (5.6)	1 (2.8)
背部痛	2 (8.3)	0	1 (8.3)	0	4 (11.1)	0
頭痛	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	5 (13.9)	1 (2.8)
関節痛	4 (16.7)	0	0	0	2 (5.6)	0
発疹	2 (8.3)	0	0	0	4 (11.1)	2 (5.6)
尿路感染	2 (8.3)	0	0	0	4 (11.1)	0
浮動性めまい	3 (12.5)	0	0	0	2 (5.6)	1 (2.8)
疲労	3 (12.5)	1 (4.2)	1 (8.3)	0	1 (2.8)	0
帯状疱疹	0	0	2 (16.7)	0	3 (8.3)	0
腹痛	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	2 (5.6)	0
注射部位そう痒感	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	2 (5.6)	2 (5.6)
不眠症	1 (4.2)	0	0	0	3 (8.3)	0
口腔カンジダ症	1 (4.2)	0	2 (16.7)	0	1 (2.8)	0
肺炎	1 (4.2)	0	2 (16.7)	0	1 (2.8)	0
嘔吐	1 (4.2)	0	0	0	3 (8.3)	0
体重増加	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	2 (5.6)	1 (2.8)
注射部位腫瘍	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0
疼痛	1 (4.2)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (2.8)	0
痒疹	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0
斑状皮疹	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0
丘疹性皮疹	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0

例数 (%)

非対照パートに組み入れられた日本人被験者 2 例⁵⁶⁾ において有害事象及び副作用は 100% (2/2 例) に認められ (表 47)、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかったが、重篤な有害事象は 1 例 [敗血症性ショック、腎機能障害及びショック各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも因果関係は否定されている。

表 47 2 例の日本人被験者において認められた有害事象及び副作用

被験者 A	被験者 B
低血糖、傾眠、挫傷、注射部位紅斑、注射部位腫脹、限局性感染、頭痛、注射部位硬結、注射部位疼痛、小腸炎、注射部位そう痒感、血中トリグリセリド増加、発疹	嘔吐、筋肉痛、注射部位結節、異常感覚、免疫再構築炎症反応症候群、点状出血、皮膚擦過傷、発熱、関節炎、尿路感染、敗血症性ショック、不眠症、悪心、外陰腫発疹、末梢性浮腫、咽頭炎、下痢、腎機能障害、ショック、節足動物咬傷、狭窄性腱鞘炎、肛門性器疣贅

下線部：副作用

7.2 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : GS-US-200-4334 試験<2019年11月～継続中> (20■年■月 データカットオフ)

未治療の HIV-1 感染症患者 [目標例数 175 例 (本薬皮下投与+TAF 群 50 例、本薬皮下投与+BIC 群 50 例、本薬経口投与+FTC/TAF 群 50 例、対照薬 (BIC/FTC/TAF) 群 25 例)] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が、ドミニカ共和国及び米国で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表 48 のとおりであった。

表 48 海外第Ⅱ相試験 (GS-US-200-4334 試験) の主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 抗 HIV 薬による 10 日を超える治療歴がない者。ただし、スクリーニングの 1 カ月前までの抗レトロウイルス薬による予防投与での使用歴を除く。 2. スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 500 copies/mL 以上、かつ CD4 陽性細胞数が 200 cells/μL 以上の者。 3. 18 歳以上の成人
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. スクリーニング前 30 日以内に経口投与以外の抗菌剤又は抗真菌剤を必要とする重篤な活動性感染 (HIV-1 感染を除く) を発症している者。 2. 非代償性肝硬変の既往歴がある又は発症している者。 3. スクリーニング前 3 カ月以内に免疫抑制剤又は化学療法剤の使用歴がある者。

用法・用量は、本薬皮下投与群では FTC/TAF の 1 日 1 回経口投与を治験薬投与と同時に開始し、治験薬投与開始 1 日目、2 日目に本薬 600 mg、8 日目に本薬 300 mg を 1 日 1 回経口投与、15 日目に本薬 927 mg を皮下投与することとされた。治験薬投与開始 28 週後以降は FTC/TAF の経口投与から本薬皮下投与+TAF 群は TAF、本薬皮下投与+BIC 群は BIC の 1 日 1 回経口投与に切り替え、皮下投与開始 26 週間ごとに本薬 927 mg を皮下投与することとされた。本薬経口投与+FTC/TAF 群は、FTC/TAF の 1 日 1 回経口投与を治験薬投与と同時に開始し、治験薬投与開始 1 日目、2 日目に本薬 600 mg、3 日目以降は本薬 50 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。対照薬 (BIC/FTC/TAF) 群は BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) を 1 日 1 回経口投与することとされた (図 5)。

⁵⁶⁾ 観察期間はそれぞれ 449 日及び 424 日

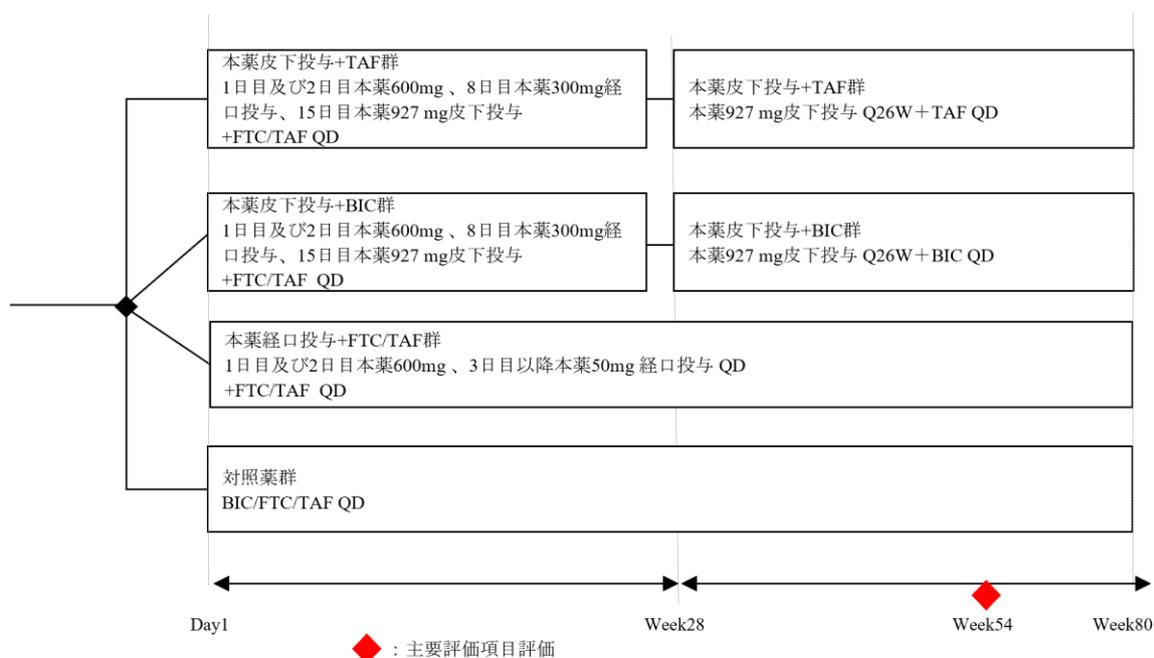


図5 海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験）のデザイン

治験薬が少なくとも1回投与された182例（本薬皮下投与+TAF群52例、本薬皮下投与+BIC群53例、本薬経口投与+FTC/TAF群52例及び対照薬群25例）が安全性解析対象集団及びFASとされた。

中止例は22例（本薬皮下投与+TAF群5例、本薬皮下投与+BIC群12例、本薬経口投与+FTC/TAF群4例及び対照薬群1例）に認められ、主な理由は、追跡不能7例（本薬皮下投与+TAF群2例、本薬皮下投与+BIC群2例及び本薬経口投与+FTC/TAF群3例）、治験参加者の同意撤回6例（本薬皮下投与+BIC群4例、本薬経口投与+FTC/TAF群1例及び対照薬群1例）であった。

主要評価項目は、投与開始後54週経過時点のHIV-1RNA量が50copies/mL未満であった被験者の割合⁵⁷⁾とされ、結果は以下のとおりであった（表49）。

表49 主要評価項目を達成した被験者の割合（FAS、GS-US-200-4334 試験）

	本薬群			対照薬群 (25例)
	皮下投与+TAF群 (52例)	皮下投与+BIC群 (53例)	経口投与+FTC/TAF群 (52例)	
投与開始後54週経過時点のHIV-1RNA量が50copies/mL未満であった被験者の割合	47 (90.4)	45 (84.9)	44 (84.6)	23 (92.0)
対照薬群に対する群間差 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	-2.6 [-18.4, 13.2]	-7.1 [-23.4, 9.3]	-7.2 [-23.5, 9.1]	-

例数 (%)

a) ベースライン時のHIV-1RNA量(100,000copies/mL以下、超)を層別因子としたMantel-Haenszel法

投与開始後54週経過時点までに認められた有害事象及び副作用は、本薬皮下投与+TAF群で96.2% (50/52例)及び65.4% (34/52例)、本薬皮下投与+BIC群で84.9% (45/53例)及び50.9% (27/53例)、本薬経口投与+FTC/TAF群で82.7% (43/52例)及び15.4% (8/52例)、対照薬群で84.0% (21/25例)及び16.0% (4/25例)認められ、いずれかの群で5%以上に認められた有害事象は表50のとおりであった。死亡例は認められなかった。

⁵⁷⁾ 欠測値の取扱いとしてFDAスナップショット法を用いた。(Guidance for Industry: Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, 2015)

重篤な有害事象は、本薬皮下投与+TAF 群で 5.8% (3/52 例) [縦隔リンパ節腫脹、嘔吐、肺炎、ブドウ球菌感染、中枢神経系転移、非小細胞肺癌、子宮平滑筋腫、呼吸困難及び胸水各 1 例 (重複含む)]、本薬皮下投与+BIC 群で 5.7% (3/53 例) [大腸菌感染、A 型肝炎、直腸周囲膿瘍及び物質誘発性精神病性障害各 1 例 (重複含む)]、本薬経口投与+FTC/TAF 群で 7.7% (4/52 例) [ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、中毒、双極性障害、大うつ病、精神障害、精神病性障害及び気胸各 1 例、(重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。対照薬群では重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、本薬皮下投与+BIC 群で 5.7% (3/53 例 [注射部位硬結 2 例、注射部位紅斑及び注射部位腫脹各 1 例、重複含む]) に認められ、いずれも因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

表 50 治験薬投与開始後 54 週経過時点までにいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本薬群						対照薬群 (25 例)	
	皮下投与 +TAF 群 (52 例)		皮下投与 + BIC 群 (53 例)		経口投与 +FTC/TAF 群 (52 例)			
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	50 (96.2)	34 (65.4)	45 (84.9)	27 (50.9)	43 (82.7)	8 (15.4)	21 (84.0)	4 (16.0)
注射部位紅斑	21 (40.4)	18 (34.6)	12 (22.6)	10 (18.9)	0	0	0	0
注射部位腫脹	16 (30.8)	13 (25.0)	13 (24.5)	11 (20.8)	0	0	0	0
注射部位疼痛	15 (28.8)	12 (23.1)	10 (18.9)	8 (15.1)	0	0	0	0
頭痛	9 (17.3)	2 (3.8)	5 (9.4)	1 (1.9)	7 (13.5)	1 (1.9)	3 (12.0)	0
悪心	10 (19.2)	6 (11.5)	5 (9.4)	0	6 (11.5)	2 (3.8)	1 (4.0)	0
COVID-19	5 (9.6)	0	5 (9.4)	0	5 (9.6)	0	3 (12.0)	0
梅毒	5 (9.6)	0	4 (7.5)	0	5 (9.6)	0	4 (16.0)	0
注射部位結節	9 (17.3)	8 (15.4)	8 (15.1)	7 (13.2)	0	0	0	0
リンパ節症	4 (7.7)	0	4 (7.5)	0	6 (11.5)	0	1 (4.0)	0
注射部位炎症	10 (19.2)	10 (19.2)	4 (7.5)	4 (7.5)	0	0	0	0
下痢	3 (5.8)	0	4 (7.5)	2 (3.8)	5 (9.6)	2 (3.8)	1 (4.0)	0
注射部位硬結	8 (15.4)	8 (15.4)	5 (9.4)	5 (9.4)	0	0	0	0
関節痛	2 (3.8)	0	4 (7.5)	0	2 (3.8)	0	4 (16.0)	0
背部痛	1 (1.9)	0	4 (7.5)	0	4 (7.7)	0	3 (12.0)	0
うつ病	1 (1.9)	0	6 (11.3)	0	3 (5.8)	0	1 (4.0)	0
インフルエンザ	4 (7.7)	0	2 (3.8)	0	5 (9.6)	1 (1.9)	0	0
上咽頭炎	4 (7.7)	0	4 (7.5)	0	3 (5.8)	0	0	0
不安	2 (3.8)	0	2 (3.8)	1 (1.9)	3 (5.8)	0	2 (8.0)	0
疲労	0	0	6 (11.3)	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (4.0)	0
口腔咽頭痛	2 (3.8)	0	4 (7.5)	0	3 (5.8)	0	0	0
発熱	3 (5.8)	1 (1.9)	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0	2 (8.0)	0
浮動性めまい	3 (5.8)	0	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0	1 (4.0)	0
淋疾	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0	3 (5.8)	0	1 (4.0)	0
高血圧	3 (5.8)	0	3 (5.7)	0	1 (1.9)	0	1 (4.0)	0
ビタミン D 欠乏	0	0	4 (7.5)	0	3 (5.8)	0	1 (4.0)	0
嘔吐	3 (5.8)	0	1 (1.9)	0	4 (7.7)	1 (1.9)	0	0
体重増加	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (3.8)	1 (1.9)	3 (12.0)	1 (4.0)
腹痛	4 (7.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	1 (4.0)	0
上気道感染	2 (3.8)	0	0	0	2 (3.8)	0	3 (12.0)	0
尿路感染	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	4 (7.7)	0	1 (4.0)	0
咳嗽	3 (5.8)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	1 (4.0)	0
不眠症	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)	0	3 (12.0)	1 (4.0)
爪真菌症	3 (5.8)	0	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0	0	0
口腔咽頭淋菌感染	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	3 (5.8)	0	1 (4.0)	0
発疹	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.8)	0	2 (8.0)	0
ダニ皮膚炎	3 (5.8)	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (4.0)	0
肛門性器疣贅	0	0	1 (1.9)	0	3 (5.8)	0	1 (4.0)	0
上腹部痛	2 (3.8)	0	0	0	0	0	2 (8.0)	0
肛門クラミジア感染	0	0	1 (1.9)	0	3 (5.8)	0	0	0
淋菌性直腸炎	0	0	1 (1.9)	0	3 (5.8)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.9)	0	3 (5.8)	0	0	0
便秘	0	0	0	0	3 (5.8)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	3 (5.7)	0	0	0	0	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (1.9)	0	2 (8.0)	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	2 (8.0)	0

例数 (%)

7R 機構における事前評価の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者に対する本薬の有効性について

事前評価依頼者は、多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者に対して、組入れ時に投与中のウイルス学的失敗をし

ている抗 HIV 薬レジメンの継続下に本薬を投与した国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) において、主要評価項目である比較パートにおける血漿中 HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 log₁₀ copies/mL 以上減少した被験者の割合は本薬群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた (表 44)。投与開始 15 日後におけるベースラインからの HIV-1 RNA 量の変化量 (log₁₀ copies/mL) は、本薬群 -1.93±0.893、プラセボ群 -0.29±0.614 であり、本薬群で大きく減少した。

また、治験責任医師が最適と判断した標準治療 (OBR) が併用された本薬皮下投与開始後 52 週経過時点における血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった被験者の割合は表 51 のとおりであり、抗ウイルス効果が 52 週にわたって持続することが確認された。さらに、ベースライン及び本薬皮下投与開始後 52 週経過時点の CD4 陽性細胞数は表 52 のとおりであり、いずれの投与群においても、本薬の投与により本薬皮下投与開始後 52 週経過時点において、CD4 陽性細胞数が 50 cells/μL 未満の被験者の割合が減少していた。

表 51 ウイルス学的転帰 (FAS、GS-US-200-4625 試験)

	比較パート		非対照パート 本薬投与例 (36 例) ^{b)}
	本薬群 (24 例) ^{a)}	プラセボ群 (12 例)	
本薬皮下投与開始後 52 週経過時点における血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合 ^{c)}	21 (87.5%)	9 (75.0%)	26 (72.2%)

- a) 52 週時点の HIV-1 RNA 量データがない被験者 1 例含む。
b) 52 週時点の HIV-1 RNA 量データがない被験者 4 例含む。
c) 欠測値の取扱いとして FDA スナップショット法を用いた。

表 52 ベースライン及び本薬皮下投与開始後 52 週経過時点における CD4 陽性細胞数の分布 (FAS、GS-US-200-4625 試験)

	比較パート		非対照パート 本薬投与例 (36 例) ^{c)}
	本薬群 (24 例) ^{a)}	プラセボ群 (12 例) ^{b)}	
ベースラインにおける CD4 陽性細胞数 (cells/μL)			
50 未満	3 (12.5)	5 (41.7)	9 (25.0)
50 以上 200 未満	13 (54.2)	6 (50.0)	10 (27.8)
200 以上 350 未満	6 (25.0)	0	8 (22.2)
350 以上 500 未満	1 (4.2)	1 (8.3)	4 (11.1)
500 以上	1 (4.2)	0	5 (13.9)
本薬皮下投与開始後 52 週経過時点における CD4 陽性細胞数 (cells/μL)			
50 未満	0	1 (8.3)	0
50 以上 200 未満	8 (34.8)	5 (41.7)	7 (22.6)
200 以上 350 未満	10 (43.5)	5 (41.7)	11 (35.5)
350 以上 500 未満	2 (8.7)	1 (8.3)	4 (12.9)
500 以上	3 (13.0)	0	9 (29.0)

例数 (%)

- a) 52 週時に 1 例のデータが欠損、b) 52 週時、欠損なし、c) 52 週時に 5 例のデータが欠損

また、年齢、性別、人種及びベースライン HIV-1 RNA 量等の患者背景別の部分集団における本薬皮下投与開始後 52 週経過時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は表 53 のとおりであり、患者数が少ないことによる限界はあるものの、いずれの部分集団においても一定のウイルス学的抑制効果が得られた。なお、国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) において使用可能とされた治験責任医師が最適と判断した標準治療 (OBR) には、本邦で承認されていない IMAB 及び FTR が含まれるが、いずれも使用していない患者集団において同様のウイルス学的抑制効果が得られていることから、併用薬に依らず本薬の有効性は期待できると考えられる。

なお、国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) において非対照パートに組み入れられた日本人被験者 2 例において、いずれも、本薬皮下投与開始後 52 週経過時点の HIV-1 RNA 量はそれぞれ

50 copies/mL 未満であった⁵⁸⁾。

表 53 被験者背景別の本薬皮下投与開始後 52 週経過時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合^{a)}
(FAS、GS-US-200-4625 試験)

		比較パート		非対照パート 本薬投与例 (36 例)
		本薬群 (24 例)	プラセボ群 (12 例)	
年齢	50 歳未満	5/6 (83.3)	3/3 (100.0)	13/19 (68.4)
	50 歳以上	16/18 (88.9)	6/9 (66.7)	13/17 (76.5)
性別	男性	14/17 (82.4)	6/9 (66.7)	20/28 (71.4)
	女性	7/7 (100.0)	3/3 (100.0)	6/8 (75.0)
人種	黒人	8/10 (80.0)	4/6 (66.7)	8/11 (72.7)
	非黒人	13/14 (92.9)	4/5 (80.0)	18/25 (72.0)
	情報未取得	0	1/1 (100.0)	0
地域	US	17/20 (85.0)	6/9 (66.7)	9/13 (69.2)
	US 以外	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	17/23 (73.9)
ベースラインでの CD4 陽性細胞数	200 cells/ μ L 未満	13/16 (81.3)	8/11 (72.7)	12/19 (63.2)
	200 cells/ μ L 以上	8/8 (100.0)	1/1 (100.0)	14/17 (82.4)
ベースラインでの HIV-1 RNA 量	100,000 copies/mL 以下	20/23 (87.0)	5/6 (83.3)	22/29 (75.9)
	100,000 copies/mL 超	1/1 (100.0)	4/6 (66.7)	4/7 (57.1)
OBR 全感度スコア ^{b)}	1 未満	3/4 (75.0)	1/2 (50.0)	4/5 (80.0)
	1 以上 2 未満	5/6 (83.3)	4/5 (80.0)	10/11 (90.9)
	2 以上	13/14 (92.9)	4/5 (80.0)	12/20 (60.0)
OBR 中の十分な活性を示す薬剤数	0	3/4 (75.0)	1/2 (50.0)	5/6 (83.3)
	1	5/7 (71.4)	5/6 (83.3)	10/13 (76.9)
	2 以上	13/13 (100.0)	3/4 (75.0)	11/17 (64.7)
INSTI 耐性	あり	18/20 (90.0)	4/7 (57.1)	17/23 (73.9)
	なし	3/4 (75.0)	4/4 (100.0)	8/12 (66.7)
併用薬 (DTG 及び DRV) の使用状況	2 剤とも使用	6/6 (100.0)	4/6 (66.7)	5/12 (41.7)
	DTG のみ使用	3/4 (75.0)	2/2 (100.0)	4/6 (66.7)
	DRV のみ使用	6/6 (100.0)	2/3 (66.7)	11/11 (100.0)
	いずれも使用なし	6/8 (75.0)	1/1 (100.0)	6/7 (85.7)
併用薬 (IMAB 及び FTR) の使用状況	2 剤とも使用	1/1 (100.0)	0	2/2 (100.0)
	IMAB のみ使用	7/8 (87.5)	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)
	FTR のみ使用	2/2 (100.0)	0	2/3 (66.7)
	いずれも使用なし	11/13 (84.6)	7/9 (77.8)	20/28 (71.4)

例数 (%)

a) 欠測値の取扱いとして FDA スナップショット法を用いた。

b) ベースライン時の OBR の各薬剤の耐性解析に基づくスコア (0: 活性なし, 0.5: 部分的に活性あり, 1: 活性あり) を併用薬剤すべてについて足し合わせたもの。

機構は、以下のように考える。

多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者に本薬を投与した国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) において、主要評価項目でプラセボに対する本薬の優越性が検証され、その他の有効性評価項目である本薬皮下投与開始後 52 週経過時点における血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった被験者の割合から、最適な標準治療に本薬を上乗せすることによってウイルス学的抑制効果が認められたことを確認した。なお、国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) に組み入れられた日本人患者は 2 例と限られているものの、いずれの被験者も HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満でのウイルス学的抑制を達成しており、多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者に対する本薬の有効性は期待できる。

⁵⁸⁾ 日本人被験者に使用された、治験責任医師が最適と判断した標準治療 (OBR) には IMAB 及び FTR は含まれなかった。

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、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）における耐性変異の発現状況について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）において、本薬が投与された 29.2%（21/72 例）においてウイルス学的効果不十分⁵⁹⁾、ウイルス学的再燃⁶⁰⁾ 又はウイルス血症⁶¹⁾ が認められ、これら 21 例に対して随時の耐性解析が実施された。このうち、8 例については耐性発現を認めず耐性解析後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に再抑制されたことから、当該 8 例を除いた 13 例において本薬皮下投与開始後 52 週経過時点の最終耐性解析が実施された。結果は表 54 のとおりであり、LEN 耐性関連変異が 8 例（#1、#2、#6、#7、#9、#11、#12 及び#13）に認められた。

表 54 ウイルス学的失敗が認められ最終耐性解析が実施された被験者 13 例における OBR 構成要素、全感度スコア及び LEN 耐性関連変異出現の概要（GS-US-200-4625 試験）

被験者	OBR	OBR 全感度スコア ^{a)}	26 週経過時点での HIV-1 RNA 量	52 週経過時点での HIV-1 RNA 量	LEN 耐性関連変異 ^{b)}
#1	RPV, DRV ^{c)} , DTG	3 (RPV 1, DRV ^{c)} 1, DTG 1)	≥50 copies/mL	≥50 copies/mL	M66I, N74D, A105T
#2	3TC, DRV ^{c)} , DTG, T20, MVC	0 (3TC 0, DRV ^{c)} 0, DTG 0, T20 0, MVC 0)	<50 copies/mL	<50 copies/mL	M66I, Q67Q/H, N74D, A105T
#3	FTC, TAF, DOR, BIC, IMAB	0.5 (FTC 0, TAF 0.5, DOR 0, BIC 0, IMAB は未評価)	≥50 copies/mL	≥50 copies/mL	なし
#4	FTC, TAF, DRV ^{c)}	1.5 (FTC 0, TAF 0.5, DRV ^{c)} 1)	≥50 copies/mL	≥50 copies/mL	なし
#5	FTC, TAF, BIC	2 (FTC 0.5, TAF 0.5, BIC 1)	≥50 copies/mL	≥50 copies/mL	なし
#6	FTC, TAF, DRV ^{d)} , DTG, IMAB	0.5 (FTC 0, TAF 0.5, DRV ^{d)} 0, DTG 0, IMAB 0)	≥50 copies/mL	≥50 copies/mL	M66I, A105T
#7	TDF, DRV ^{d)} , DTG	2.5 (TDF 0.5, DRV ^{d)} 1, DTG 1)	<50 copies/mL	<50 copies/mL	M66M/I, K70K/N/R/S, N74N/H
#8	TDF, DRV ^{c)} , DTG	3 (TDF 1, DRV ^{c)} 1, DTG 1)	≥50 copies/mL	≥50 copies/mL	なし
#9	FTC, TAF, FPV ^{d)} , DTG, IMAB	1 (FTC 0, TAF 1, FPV ^{d)} 0, DTG 0, IMAB 0) ^{e)}	データなし	データなし	M66M/I, Q67Q/H/K/N, K70K/R, T107T/C
#10	FTC, TDF, DRV ^{d)} , DTG	2 (FTC 0, TDF 1, DRV ^{d)} 0.5, DTG 0.5)	<50 copies/mL	≥50 copies/mL	解析不能
#11	DRV ^{d)} , DTG	2 (DRV ^{d)} 1, DTG 1)	≥50 copies/mL	データなし	K70H, A105A/S/T, T107T/N
#12	DOR, IMAB, FTR	0 (DOR 0, IMAB 0, FTR 0)	≥50 copies/mL	データなし	M66I, T107A ^{f)}
#13	FTC, TAF, DRV ^{d)} , BIC, DTG	4 (FTC 1, TAF 0.5, DRV ^{d)} 0.5, BIC 1, DTG 1)	≥50 copies/mL	≥50 copies/mL	Q67H, K70R

a) ベースライン時の OBR の各薬剤の耐性解析に基づくスコア（0: 活性なし, 0.5: 部分的に活性あり, 1: 活性あり）を併用薬剤すべてについて足し合わせたもの。

b) LEN 耐性関連変異のリストは累積結果を示す。

c) COBI 併用

d) RTV 併用

e) 事後のベースライン解析では TAF 0

f) T107A 単独では本薬への耐性を示さない。

⁵⁹⁾ HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上かつ皮下投与開始後 4 週経過時点で本薬経口投与開始からの HIV-1 RNA 量の減少量が 1 log₁₀ copies/mL 未満の場合

⁶⁰⁾ 以下のいずれかの条件を満たした場合

- HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成後のいずれかの来院時に、HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上へのリバウンドが認められ、その後の規定来院又は規定外来院時に当該事象が再確認された場合
- いずれかの来院時に、HIV-1 RNA 量が最低値から 1 log₁₀ を超えて増加し、その後の規定来院又は規定外来院時に当該事象が再確認された場合

⁶¹⁾ 最終来院時に HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の場合

LEN 耐性関連変異が認められた 4 例（#2、#6、#9 及び#12）は、組入れ時点で治験責任医師が最適と判断した標準治療（OBR）に対する耐性を有していた一方、残る 4 例（#1、#7、#11 及び#13）は、併用療法の服薬不遵守が認められており、併用療法の効果が不十分であったことが、LEN 耐性関連変異の発現リスクを高めたと考える。なお、4 例（#1、#2、#7 及び#12）は、併用療法の服薬遵守の徹底又は最適な併用療法の変更により、HIV-1 の再抑制が認められた。

以上を踏まえると、抗ウイルス効果が不十分な薬剤の併用下で本薬を投与すると、LEN 耐性関連変異の発現リスクが高くなる可能性があるものの、本薬投与に際し、HIV 治療に十分な経験を持つ医師が最適と判断した標準治療（OBR）を適切に選択し、併用投与することで LEN 耐性関連変異の出現時でも本薬と他の抗 HIV 薬との併用は一定の抗ウイルス効果が期待できると考えられる。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）において、多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者に本薬投与開始後に LEN 耐性関連変異が検出されているが、LEN 耐性関連変異の出現後においても、適切な併用療法を再選択した上で、本薬投与を継続することで、再度ウイルス学的抑制効果を認める症例が存在することを確認した。ただし、本薬投与例における耐性変異に関する情報は限られていることから、本薬の耐性変異の情報は、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。

以上の本薬の有効性に係る機構の判断は、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、多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者における本薬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Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）における治験薬投与開始後 14 日及びすべての被験者が本薬皮下投与開始後 52 週経過時点までの安全性の概要及び海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験）における治験薬投与開始後 54 週経過時点までの安全性の概要は表 55 のとおりであった。有害事象及び Grade3 以上の有害事象が認められた被験者の割合は、いずれの試験でも本薬群と対照群で同様であった。

死亡例は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）の非対照パートの本薬投与例 2 例〔肛門癌、低酸素性呼吸不全、肺炎各 1 例（重複含む）〕に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験）において各本薬投与群では対照薬群と比べて高い傾向が認められたものの、すべての重篤な有害事象について治験薬との因果関係は否定されている。

副作用及び投与中止に至った有害事象について、本薬が皮下投与された投与群で対照薬（経口剤）群及び本薬経口投与群よりも多く認められたものの、多くは注射部位反応に関連する事象であった。

以上より、多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者に対する、本薬の安全性及び忍容性は概ね良好であると考えられる。

表 55 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）及び海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験）における安全性の概要
（本薬皮下投与開始後 52 週又は治験薬投与開始後 54 週経過時点まで、安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）					海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験） 治験薬投与開始後 54 週経過時点まで			
	治験薬投与開始後 14 日経過時点まで		すべての被験者が本薬皮下投与開始後 52 週経過時点まで			本薬群			対照 薬群 (25 例)
	比較パート		比較パート		非対照パ ート本薬 投与例 (36 例)	皮下投与 +TAF 群 (52 例)	皮下投与 +BIC 群 (53 例)	経口投与 +TAF 群 (52 例)	
	本薬群 (24 例)	プラセボ 群 (12 例)	本薬群 (24 例)	プラセボ群 (12 例)					
有害事象	9 (37.5)	3 (25.0)	22 (91.7)	12 (100.0)	35 (97.2)	50 (96.2)	45 (84.9)	43 (82.7)	21 (84.0)
副作用	4 (16.7)	1 (8.3)	17 (70.8)	6 (50.0)	27 (75.0)	34 (65.4)	27 (50.9)	8 (15.4)	4 (16.0)
死亡	0	0	0	0	2 (5.6)	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	3 (12.5)	3 (25.0)	4 (11.1)	3 (5.8)	3 (5.7)	4 (7.7)	0
Grade3 以上の 有害事象 ^{a)}	0	0	4 (16.7)	3 (25.0)	12 (33.3)	2 (3.8)	5 (9.4)	6 (11.5)	2 (8.0)
投与中止に至っ た有害事象 ^{b)}	0	0	1 (4.2)	0	0	0	3 (5.7)	0	0

例数 (%)

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

b) 治験薬の投与中止に至った有害事象。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）及び海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験）において、本薬の安全性プロファイルは、各試験の対照レジメンと比較して大きな差異は認められず、現時点で本薬の安全性に大きな問題は生じていないと判断した。ただし、日本人 HIV-1 感染症患者に対する本薬の投与経験は限られていることから、本薬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。

臨床試験における有害事象の発現状況、本薬の薬理作用試験、非臨床毒性試験で認められた所見等を踏まえ、催不整脈及び QT 間隔延長作用、免疫再構築炎症反応症候群、肝毒性、注射部位反応並びに精神及び神経系の有害事象について詳細を検討する（7.R.2.2～7.R.2.6 参照）。

7.R.2.2 催不整脈及び QT 間隔延長作用に対する影響について

事前評価依頼者は、QT/QTc 評価試験（GS-US-200-4332 試験）において、事前規定されていた線形混合効果モデル（time-matched baseline QTcF を共変量として使用）を用いた結果では、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 90% 信頼区間の上限値が 10 msec を上回っていた（6.2.5 参照）ことから、本薬の催不整脈及び QT 間隔延長作用について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）における治験薬投与開始後 14 日及びすべての被験者が本薬皮下投与開始後 52 週経過時点まで、並びに海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験）における治験薬投与開始後 54 週経過時点までの催不整脈及び QT 間隔延長作用に関連する有害事象及び副作用の発現状況は表 56 のとおりであった。

表 56 催不整脈及び QT 間隔延長作用に関連する有害事象^{a)} 及び副作用の発現状況

	国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験)					海外第 II 相試験 (GS-US-200-4334 試験)			
	治験薬投与開始後 14 日経過時点まで		すべての被験者が本薬皮下投与開始後 52 週経過時点まで			治験薬投与開始後 54 週経過時点まで			
	比較パート		比較パート		非対照パ ート本薬 投与例 (36 例)	本薬群			対照 薬群 (25 例)
	本薬群 (24 例)	プラセボ 群 (12 例)	本薬群 (24 例)	プラセボ群 (12 例)		皮下投与 +TAF 群 (52 例)	皮下投与 +BIC 群 (53 例)	経口投与 +TAF 群 (52 例)	
有害事象	0	0	4 (16.7)	1 (8.3)	2 (5.6)	1 (1.9)	0	0	1 (4.0)
副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade3 以上の 有害事象 ^{b)}	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至っ た有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

a) MedDRA 基本語が「心臓障害」の器官別大分類に分類される有害事象。

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

国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) ではすべての被験者が本薬皮下投与開始後 52 週経過時点までに 9.7% (7/72 例) で SOC 「心臓障害」の有害事象が発現し、5 例 (6.9%) で不整脈又は QTc 延長の可能性のある有害事象 (頻脈 2 例、不整脈、期外収縮、上室性期外収縮各 1 例) が発現した。いずれも Grade3 未満であり、転帰は頻脈及び上室性期外収縮の各 1 例を除き、投与期間中に回復した。頻脈 1 例は肺炎により死亡したため転帰は継続とされ、上室性期外収縮 1 例はデータカットオフ時点で転帰は継続とされたが、高血圧及び肥満を有していること等から、いずれも因果関係は否定された。

海外第 II 相試験 (GS-US-200-4334 試験) では、治験薬投与開始後 54 週経過時点までに本薬群併合で 0.6% (1/157 例) 及び対照薬群 4.0% (1/25 例) で SOC 「心臓障害」に分類される有害事象が発現し、本薬群併合の 1 例は頻脈が認められたが、非重篤であり、投与期間中に回復したことから、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) 及び海外第 II 相試験 (GS-US-200-4334 試験) において不整脈や QT 間隔延長の可能性を示唆する有害事象は認められたものの、いずれも非重篤であり、多くの事象は本薬の投与継続中に回復に至っていること、また治験薬との因果関係は否定され、これまでに完了した非臨床試験において、本薬の心臓への影響を示唆するデータは確認されていないこと等を踏まえると、本薬の投与により催不整脈及び QT 間隔延長のリスクが増加する可能性は低いと考えられる。

機構は、事前評価依頼者の説明は理解でき、現時点で不整脈や QT 間隔延長に関する注意喚起は不要と判断した。しかしながら、本薬の投与経験は限られていることから、製造販売後にも引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に提供する必要があると考える。

7.R.2.3 免疫再構築炎症反応症候群に対する影響について

事前評価依頼者は、抗 HIV 薬のクラスエフェクトとされている免疫再構築炎症反応症候群について、国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) では、本薬と関連ありと判断された Grade3 の免疫再構築炎症反応症候群が日本人被験者 1 例で認められており (7.1 参照)、添付文書等で適切な注意喚起を行

うとともに、医薬品リスク管理計画において免疫再構築炎症反応症候群を重要な特定されたリスクとした上で、本薬投与後の当該事象の発現リスクの注意喚起を行うとともに、追加の医薬品安全性監視活動においても、当該事象に関する情報を収集する必要があると考えている。

機構は、以上について了解し、製造販売後にも引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に提供する必要があると考える。

7.R.2.4 肝臓に対する影響について

事前評価依頼者は、非臨床試験において肝・胆道系への影響を示唆する毒性所見が認められていることから（5.2 参照）、本薬の肝臓に対する影響について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）における治験薬投与開始後 14 日及びすべての被験者が本薬皮下投与開始後 52 週経過時点まで、並びに海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験）における治験薬投与開始後 54 週経過時点までの肝毒性に関連する安全性の概要は表 57 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象のいずれの発現もなく、Grade 3 の有害事象としてアルコール性肝炎が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。また、副作用は認められなかった。

表 57 肝毒性^{a)}に関連する有害事象及び副作用の発現状況

	国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）					海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験） 治験薬投与開始後 54 週経過時点まで			
	治験薬投与開始後 14 日経過時点まで		すべての被験者が本薬皮下投与開始後 52 週経過時点まで			本薬群			対照 薬群 (25 例)
	比較パート		比較パート		非対照パ ート本薬 投与例 (36 例)	皮下投与 +TAF 群 (52 例)	皮下投与 +BIC 群 (53 例)	経口投与 +TAF 群 (52 例)	
	本薬群 (24 例)	プラセボ 群 (12 例)	本薬群 (24 例)	プラセボ群 (12 例)					
有害事象	0	0	1 (4.2)	0	3 (8.3)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (8.0)
副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade3 以上の 有害事象 ^{b)}	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0
投与中止に至っ た有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

a) MedDRA 基本語が「肝胆道系障害」の器官別大分類に分類される有害事象。

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

また、肝機能関連の臨床検査値異常として、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）におけるすべての被験者が本薬皮下投与開始後 52 週経過時点までに、Grade 3 の ALT 増加が 2.8% (2/72 例)、Grade 4 の AST 増加が 2.8% (2/72 例) に認められた (2 例とも ALT 増加と AST 増加を認めた) もの、2 例とも ALP 及びビリルビンの変動は認められなかった。1 例はベースラインで Grade 2 の ALT 上昇及び AST 上昇を伴う HBs 陽性が、本薬投与開始後に免疫再構築炎症反応症候群の有害事象が認められており、もう 1 例は慢性 B 型肝炎の既往を有し、本薬投与開始後にアルコール乱用の有害事象が認められていたことから、既往症及び進行中の有害事象に起因する臨床検査値異常と考えられた。

さらに、海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験）における治験薬投与開始後 54 週経過時点までに、肝機能関連の Grade3 以上の臨床検査値異常として、ALT 高値が本薬群併合で 3.2% (5/157 例)、対照薬群 0% (0/25 例)、AST 高値が本薬群併合 4.5% (7/157 例)、対照薬群 0% (0/25 例)、高ビリルビン血

症が本薬群併合で 1.3% (2/157 例)、対照薬群 4.0% (1/25 例) に認められたが、すべての被験者において臨床検査値異常は治験薬投与中に改善又は正常値に回復した。

以上を踏まえ、臨床試験において肝毒性に関する副作用は認められておらず、肝機能関連の臨床検査値異常についても既往症や進行中の有害事象等に起因するもの以外では治験薬投与中に改善又は正常値に回復したことから、肝胆道系の安全性に対する本薬の影響を示唆する安全性情報は特定されておらず、肝毒性に関する特段の注意喚起は不要と考えている。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で認められた肝毒性に関連する有害事象はいずれも軽度又は中等度であり因果関係は否定されていること、肝機能関連の臨床検査値異常についても、既往症等に起因するものを除き、治験薬投与中に改善又は正常値に回復したことから、現時点では特段の注意喚起は不要であるとの事前評価依頼者の説明は受入れ可能と判断した。ただし、本薬の投与経験が限られていることから、製造販売後にも引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.2.5 中枢神経系に対する影響について

事前評価依頼者は、非臨床試験において本薬投与群のみに異常行動が認められていること (5.2 参照) から、本薬の中枢神経系への影響について、以下のように説明している。

国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) 及び海外第 II 相試験 (GS-US-200-4334 試験) では、投与中止に至った中枢神経系に関連する有害事象はなく、重篤な有害事象として神経系障害は浮動性めまい 1 例、精神障害は物質誘発性精神病性障害、双極性障害、大うつ病、精神障害及び精神病性障害 1 例 (重複含む) が認められているが、いずれも因果関係は否定されている。認められた有害事象は HIV-1 感染症患者集団において発現することがある中枢神経系及び精神障害に関する有害事象であることから、臨床試験において中枢神経系の安全性に対する本薬の影響を示唆する安全性情報は特定されておらず、神経系障害及び精神障害に関する特段の注意喚起は不要と考えている。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で認められた中枢神経系に関連する有害事象の大半は軽度又は中等度であり、HIV-1 感染症患者集団において発現することがある中枢神経系及び精神障害に関する有害事象であったことから、本薬の安全性は許容可能と考え、現時点では特段の注意喚起は不要であるとの事前評価依頼者の説明は受入れ可能と判断した。ただし、本薬の投与経験が限られていることから、製造販売後にも引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.2.6 注射部位反応について

事前評価依頼者は、本薬皮下投与時の注射部位反応について、以下のように説明している。

国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) における治験薬投与開始後 14 日及びすべての被験者が本薬皮下投与開始後 52 週経過時点まで、並びに海外第 II 相試験 (GS-US-200-4334 試験) における治験薬投与開始後 54 週経過時点までの注射部位反応に関連する有害事象の発現状況は表 58 のとおりであった。治験薬の投与中止に至った副作用が 2 試験で、Grade 1 の事象が合計 4 例 [注射部位硬結 2 例、注射部位結節、注射部位紅斑及び注射部位腫脹各 1 例、重複含む] に認められた。その他、大部分の有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、持続期間の中央値は 8 日間で一過性であった。

以上を踏まえ、臨床試験で認められた注射部位反応の大部分では重症度が低く、本薬皮下投与の忍容性は許容可能と考えられる。

表 58 注射部位反応^{a)}に関する有害事象及び副作用の発現状況

	国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (GS-US-200-4625 試験)					海外第Ⅱ相試験 (GS-US-200-4334 試験)			
	治験薬投与開始後 14日経過時点まで		すべての被験者が本薬皮下投与開始後 52週経過時点まで			治験薬投与開始後 54週経過時点まで			
	比較パート		比較パート		非対照パート 本薬投与例 (36例)	本薬群			対照 薬群 (25例)
	本薬群 (24例)	プラセボ 群 (12例)	本薬群 (24例)	プラセボ群 (12例)		皮下投与 +TAF 群 (52例) ^{b)}	皮下投与 +BIC 群 (53例) ^{c)}	経口投与 +TAF 群 (52例)	
有害事象	0	0	19 (79.2)	7 (58.3)	26 (72.2)	35 (68.6)	26 (50.0)	0	0
副作用	0	0	17 (70.8)	6 (50.0)	24 (66.7)	32 (62.7)	25 (48.1)	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade3以上の 有害事象 ^{d)}	0	0	1 (4.2)	0	5 (13.9)	0	1 (1.9)	0	0
投与中止に至っ た有害事象	0	0	1 (4.2)	0	0	0	3 (5.7)	0	0

例数 (%)

- a) MedDRA 基本語が「注射部位反応」の高位語に分類される有害事象。
b) 少なくとも一回本薬皮下投与を受けた被験者 (51 例) に対する割合を記載。
c) 少なくとも一回本薬皮下投与を受けた被験者 (52 例) に対する割合を記載。
d) Grade は Division of AIDS (DAIDS) に基づき分類された。

機構は、臨床試験で認められた注射部位反応に関連する有害事象は非重篤であること等から、本薬皮下投与の安全性は許容可能と判断した。ただし、本薬の投与経験が限られていることから、日本人患者における本薬皮下投与時の注射部位反応の発現状況を製造販売後調査等において引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の本薬の安全性に係る機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 での検討及び本邦において多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者を対象とした治療薬が承認されていないことを踏まえると、新規の作用機序を有する本薬は、治療選択肢が限られる多剤耐性 HIV-1 感染症患者に対する多剤併用療法における新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 における検討の結果、多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者に対する多剤併用療法において、本薬の有効性は期待でき、安全性も許容可能であることから、本薬の予定効能・効果を「多剤耐性 HIV-1 感染症」と設定することは可能と判断した。

ただし、7.R.1 及び 7.R.2 の検討結果を踏まえ、本薬の長期投与時の有効性及び安全性の情報は限られており、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有効性及び安全性は確認されてい

ないことから、添付文書において、以下の注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える。

- 患者の治療歴及び薬剤耐性検査（遺伝子型解析又は表現型解析）を踏まえて本薬の投与の可否を判断すること
- 抗レトロウイルス療法での治療失敗の経験があり、本薬が含まれない抗レトロウイルス療法を行っても十分な治療効果が見込めないと判断される患者のみに使用すること
- 臨床試験に組み入れられた多剤耐性 HIV-1 感染症患者の薬剤耐性に関する情報

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

事前評価依頼者は、申請予定用法・用量の設定根拠として、以下のように説明している。

海外第Ⅱ相試験（GS-US-200-4334 試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）等の成績並びに PPK 解析を踏まえ、本薬の有効性及び安全性は変わらずに、投与回数の軽減が可能となる新たな申請予定用法・用量として投与開始時に皮下投与を行う「投与 1 日目に本薬 600 mg を経口投与及び本薬 927mg を皮下投与、投与 2 日目に本薬 600 mg を経口投与し、以後、6 カ月毎に本薬 927 mg を皮下投与」が設定可能と考えている。

また、健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（GS-US-200-5709 試験）において、申請予定用法・用量又は国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）での用法・用量が投与され、用法・用量によらず同程度の血漿中本薬濃度推移を示すことが確認された（6.2.1.2 参照）。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 及び 7.R.2 における検討の結果、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）において設定された用法・用量において、多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者における本薬の有効性が示され、安全性は忍容可能と判断した。なお、PPK 解析の結果等を踏まえた錠剤と注射剤を同時に投与開始する申請予定用法・用量は、多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者での有効性及び安全性に関する検討は行われていないこと及び本薬の投与対象が治療選択肢の限られている多剤耐性 HIV-1 感染症患者であることを踏まえ、当該患者に対して確認された有効性が期待できる国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-200-4625 試験）の用法・用量に変更するよう事前評価依頼者に指示し、事前評価依頼者は了解した。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

事前評価依頼者は、HRD 共同調査⁶²⁾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：本薬の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
- 調査予定例数：調査対象施設において収集可能な全症例

また、使用成績調査において、以下の点についても情報収集することを予定している。

⁶²⁾ 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。

- 免疫再構築炎症反応症候群の発現状況
- 日本人の多剤耐性 HIV-1 感染患者における安全性及び有効性
- 長期使用時における安全性及び有効性（薬剤耐性の発現状況を含む）

さらに、以下の点についても実施することを予定している。

- 妊婦及びその出生児に対する本薬の安全性を確認する特定使用成績調査
- 日本人における本薬投与時の PK 等を検討する製造販売後臨床試験

機構は、本薬皮下投与時の注射部位反応の発現状況についても、使用成績調査において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、多剤耐性HIV-1感染症に対する本薬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。新規の作用機序を有する本薬は、治療選択肢が限られる多剤耐性HIV-1感染症患者に対する多剤併用療法における新たな治療選択肢の一つになり得るものであり、臨床的意義があると考えます。

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。

9. その他

9.1 細胞株一覧

表 59 細胞株一覧

細胞名	由来
CEM-NK ^R CCR5 ⁺ Luc ⁺ T 細胞	ヒト T リンパ芽球様細胞
MT-2 細胞	ヒト T リンパ芽球様細胞
MT-4 細胞	ヒト T リンパ芽球様細胞
HEK293T 細胞	ヒト胎児腎
HepG2 細胞	ヒト肝細胞腫
Huh7 細胞	ヒト肝細胞腫
PC-3 細胞	ヒト前立腺癌
MRC-5 細胞	ヒト正常二倍体線維芽細胞
PBMC	ヒト末梢血単核

以上

審査報告 (1)

令和5年7月20日

申請品目

[販売名] ①シュンレンカ皮下注 463.5 mg、②同錠 300 mg
[一般名] レナカパビルナトリウム
[申請者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和5年6月2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。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク計画（案）について

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 効能又は効果について」、「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るとともに、以下の意見が出された。

- 本薬を含めた抗レトロウイルス療法の治療成功及び本薬に対する耐性発現を回避する上で、HIV診療に十分な経験を持つ医師が判断した「最適な標準治療薬」との併用が重要であることについて、医療現場に情報提供するべきである。
- 治療歴及び薬剤耐性検査を踏まえて本薬の投与対象を選択することが重要と考える。また、最適な標準治療薬の決定にあたり、併用薬に対する耐性変異についても治療変更前に確認することが重要である。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、本薬の投与対象となる患者において、本薬を含まない複数の抗HIV薬に耐性を示すことを確認し、かつ最適な標準治療薬を選択するため、本薬の導入前に薬剤耐性検査を実施する旨の注意喚起を設定するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

機構は、事前評価会（専門協議）での議論を踏まえ、現時点におけるシュンレンカ皮下注 463.5 mg、同錠 300 mg の医薬品リスク管理計画（案）に、通常的安全性監視活動による情報収集に加えて、表60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61、表62及び表63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 60 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
（シュンレンカ皮下注 463.5 mg、同錠 300 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
・免疫再構築炎症反応症候群	該当なし	・日本人の多剤耐性 HIV-1 感染症患者における安全性 ・長期使用時における安全性 ・妊婦への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・日本人の多剤耐性 HIV-1 感染症患者における有効性 ・長期使用時における有効性（薬剤耐性の発現を含む） ・日本人における薬物動態		

表 61 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（シュンレンカ皮下注 463.5 mg、同錠 300 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
・市販直後調査 ・一般使用成績調査 ・特定使用成績調査（妊産婦）	・一般使用成績調査 ・日本人を対象とした薬物動態試験	・市販直後調査による情報提供

表 62 製造販売後調査計画の骨子（案）（シュンレンカ皮下注 463.5 mg、同錠 300 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	本剤を投与された全ての HIV-1 感染症患者
調査期間	本剤の販売開始日より調査を開始し、承認日から 9 年間実施する
予定症例数	収集可能な全症例
主な調査項目	患者背景、臨床的背景、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
特定使用成績調査（妊産婦）	
目的	本剤の使用実態下での妊産婦及び出生児に対する安全性の確認
調査方法	HRD 共同調査 ^{a)} として実施する
対象患者	本剤を投与され、妊娠転帰が確認可能な HIV-1 感染症患者の妊婦
調査期間	本剤の販売開始日から再審査期間満了日まで （出生児は生後 1 年間追跡調査を行う）
予定症例数	本剤が投与され、妊娠転帰が確認可能な全症例
主な調査項目	妊産婦：患者背景、臨床的背景、処方された抗 HIV 薬、抗 HIV 薬を除く併用薬、併用療法、出産状況、臨床検査値の異常変動、有害事象 出生児：出生児の背景、処方された薬剤、併用療法、抗 HIV 抗体、HIV-RNA 量、CD4 数、CDC 分類、身長・体重の推移、臨床検査値の異常変動、有害事象

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

表 63 日本人における本薬投与時の薬物動態試験（GS-US-200-5585 試験）実施計画の概要

目的	日本人健康被験者を対象に、本薬錠剤を食後に単回経口投与したときの薬物動態の検討
実施期間	未定（本薬の製造販売承認後）
予定症例数	20 例
主な評価項目	薬物動態、安全性

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して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。

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。本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

多剤耐性 HIV-1 感染症

[用法・用量] (申請時より下線部追加、取消線部削除)

① シュンレンカ皮下注 463.5 mg

通常、成人にはレナカパビル経口剤の投与開始後15日目に、レナカパビルとして927 mgを皮下投与する。以降は、927 mgを6カ月に1回、皮下投与する(1ヵ所当たり1.5 mLを2ヵ所に投与)。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

② シュンレンカ錠 300 mg

通常、成人には投与1日目及び2日目に食事の有無に関わらず1回2錠(レナカパビルとして計600 mg)経口投与しを、8日目に食事の有無に関わらず1回1錠(レナカパビルとして300 mg)を1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

[承認条件]

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G	Albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATV	Atazanavir	アタザナビル
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
BIC	Bictegravir	ビクテグラビル
BMI	Body mass index	体格指数
BVM	Bevirimat	－
CC ₅₀	Cytotoxic Concentration to Cause Death to 50% of Viable Cells	50%細胞毒性濃度
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CPSF6	Cleavage and polyadenylation specificity factor subunit 6	切断及びポリアダニル化特異的因子 6
COBI	Cobicistat	コビシスタット
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DOR	Doravirine	ドラビリン
DPBS	Dulbecco's Phosphate buffered saline	－
DRV	Darunavir	ダルナビル
DTG	Dolutegravir	ドルテグラビル
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
EC ₉₅	95% effective concentration	95%有効濃度
EFD	Embryo-fetal developmental	胚・胎児発生
EFV	Efavirenz	エファビレンツ
EVG	Elvitegravir	エルビテグラビル
FEED	Fertility and early embryonic developmental	受胎能及び初期胚発生
FPV	Fosamprenavir	ホスアンプレナビル
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
FTR	Fostemsavir	－
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	Gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
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
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IMAB	Ibalizumab	－
INSTI	Integrase strand transfer inhibitor	インテグラーゼ阻害剤
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LEN	Lenacapavir	レナカパビル

略語	英語	日本語
MI	Maturation inhibitor	成熟阻害剤
MPE	Mean Photo Effect	—
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MVC	Maraviroc	マラビロク
NFV	Nelfinavir	ネルフィナビル
NLW	New Zealand White	ニュージーランド白色種
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NNRTI	Non-nucleotide reverse transcriptase inhibitor	非核酸系逆転写酵素阻害剤
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor	核酸系逆転写酵素阻害剤
NUP153	Nucleopirin 153	ヌクレオポリン 153
NUP358	Nucleopirin 358	ヌクレオポリン 358
OBR	Optimized background regimen	治験責任医師が最適と判断した標準治療
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells	末梢血単核球
PI	Protease inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PIF	Photo Irritation Factor	光毒性係数
PPND	Pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PTP	Press through packaging	—
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
RFI	Relative Fluorescence Intensity	相対蛍光強度
RPV	Rilpivirine	リルピビリン
RTV	Ritonavir	リトナビル
SQV	Saquinavir	サキナビル
T20	Enfuvirtide	—
TAF	Tenofovir alafenamide	テノホビル アラフェナミド
3TC	Lamivudine	ラミブジン
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩
TPGS	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
TPV	Tipranavir	—
UVA	Ultraviolet A	紫外線 A 波
UVB	Ultraviolet B	紫外線 B 波
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
抗 HIV 治療ガイドライン		抗 HIV 治療ガイドライン、令和 4 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV 感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班」、2023 年 3 月版
副作用	—	治験薬との因果関係があると判断された有害事象
本薬	Lenacapavir sodium	レナカパビルナトリウム