2026年8月改訂（第8版）

| 日本標準商品分類番号 |
| --- |
| 87625 |

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤
ドラビリン錠

# ピフェルトロ®錠100mg

PIFELTRO® Tablets 100mg

| | |
| --- | --- |
| 剤形 | 楕円形・フィルムコーティング錠・白色 |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | 1錠中ドラビリン100mg含有 |
| 一般名 | 和名：ドラビリン（JAN）<br>洋名：Doravirine（JAN） |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2020年1月14日<br>薬価基準収載年月日：2020年1月22日<br>販売開始年月日：2020年2月17日 |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名 | 製造販売元：MSD株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | TEL.：<br>FAX.： |
| 問い合わせ窓口 | MSDカスタマーサポートセンター<br>医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961<br>＜受付時間＞9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/ |

本IFは2026年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
**―日本病院薬剤師会―**

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は紙媒体の冊子としての提供方式から PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF 記載要領 2018」として公表された。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

（2018 年 10 月改訂）

# 目　次


**Ⅰ．概要に関する項目 ..... 1**

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的特性 ..... 2
3. 製品の製剤学的特性 ..... 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 ..... 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..... 3
6. RMP の概要 ..... 3

**Ⅱ．名称に関する項目 ..... 4**

1. 販売名 ..... 4
2. 一般名 ..... 4
3. 構造式又は示性式 ..... 4
4. 分子式及び分子量 ..... 4
5. 化学名（命名法）又は本質 ..... 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 4

**Ⅲ．有効成分に関する項目 ..... 5**

1. 物理化学的性質 ..... 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 ..... 6

**Ⅳ．製剤に関する項目 ..... 7**

1. 剤形 ..... 7
2. 製剤の組成 ..... 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 ..... 8
4. 力価 ..... 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 8
9. 溶出性 ..... 8
10. 容器・包装 ..... 9
11. 別途提供される資材類 ..... 9
12. その他 ..... 9

**Ⅴ．治療に関する項目 ..... 10**

1. 効能又は効果 ..... 10
2. 効能又は効果に関連する注意 ..... 10
3. 用法及び用量 ..... 11
4. 用法及び用量に関連する注意 ..... 11
5. 臨床成績 ..... 13

**Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ..... 41**

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 41
2. 薬理作用 ..... 41

**Ⅶ．薬物動態に関する項目 ..... 44**

1. 血中濃度の推移 ..... 44
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 49
3. 母集団（ポピュレーション）解析 ..... 49
4. 吸収 ..... 50
5. 分布 ..... 50
6. 代謝 ..... 51
7. 排泄 ..... 52
8. トランスポーターに関する情報 ..... 52
9. 透析等による除去率 ..... 52
10. 特定の背景を有する患者 ..... 52
11. その他 ..... 54

**Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 .. 55**

1. 警告内容とその理由 ..... 55
2. 禁忌内容とその理由 ..... 55
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..... 55
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..... 55
5. 重要な基本的注意とその理由 ..... 56
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..... 56
7. 相互作用 ..... 58
8. 副作用 ..... 59
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 64
10. 過量投与 ..... 64

11. 適用上の注意 ..... 64
12. その他の注意 ..... 65
**Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ..... 66**
1. 薬理試験 ..... 66
2. 毒性試験 ..... 66
**Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ..... 70**
1. 規制区分 ..... 70
2. 有効期間 ..... 70
3. 包装状態での貯法 ..... 70
4. 取扱い上の注意 ..... 70
5. 患者向け資材 ..... 70
6. 同一成分・同効薬 ..... 70
7. 国際誕生年月日 ..... 71
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ..... 71
9. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 ..... 71
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 ..... 71
11. 再審査期間 ..... 71
12. 投薬期間制限に関する情報 ..... 71
13. 各種コード ..... 71
14. 保険給付上の注意 ..... 71
**Ⅺ. 文献 ..... 72**
1. 引用文献 ..... 72
2. その他の参考文献 ..... 73
**Ⅻ. 参考資料 ..... 74**
1. 主な外国での発売状況 ..... 74
2. 海外における臨床支援情報 ..... 75
**ⅩⅢ. 備考 ..... 78**
その他の関連資料 ..... 78

# Ⅰ. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ドラビリンは、Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA で創製されたヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）の逆転写酵素に対する新規の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor：NNRTI）である。

HIV 感染症の治療は、HIV RNA 量を検出限界以下に抑え続けることを目標に、抗レトロウイルス療法（Antiretroviral therapy：ART）を一生涯服用する必要がある。この目標を達成するには、ART に対する良好な服薬アドヒアランスの維持が大切であり、HIV 感染症以外の合併症や併用療法など個々の患者の状態や環境に応じ、最適な治療選択肢を提供することが重要となっている。ドラビリンは、野生型ウイルス及び主な NNRTI 耐性ウイルスに対し阻害活性を示し、既存の NNRTI のアンメットニーズに対応する新規 NNRTI として開発された。

海外第Ⅲ相臨床試験では、抗 HIV 薬の治療経験がない外国人 HIV-1 感染患者を対象に、他の抗 HIV 薬と併用して、ドラビリンをダルナビル及びリトナビル（DRV+r）を対照薬として投与した際の有効性及び安全性を検討する試験（018 試験：DRIVE-FORWARD 試験）、同じく抗 HIV 薬の治療経験がない外国人 HIV-1 感染患者を対象に、ドラビリン・ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（DOR・3TC・TDF）†をエファビレンツ・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（EFV・FTC・TDF）†を対照薬として投与した際の有効性及び安全性を検討する試験（021 試験：DRIVE-AHEAD 試験）、及び既存のベースラインレジメンによりウイルス学的抑制が得られている外国人 HIV-1 感染患者を対象に、DOR・3TC・TDF に切り替えた際の有効性及び安全性を検討する試験（024 試験：DRIVE-SHIFT 試験）を実施した。その結果、いずれの試験においても、ドラビリンを含むレジメンの有効性は、対照薬又はベースラインレジメンを継続した際の有効性に対して非劣性であり、その忍容性が良好であることが確認された。また、ベースラインのウイルス量にかかわらずウイルス抑制効果を示し、食事の有無にかかわらず 1 日 1 回投与が可能であることも確認された。

これらの結果を踏まえ、HIV-1 感染症を適応症として、他の抗 HIV 薬と併用して、ドラビリン 1 日 1 回 100 mg 投与の用法及び用量で製造販売承認申請を行い、米国では 2018 年 8 月に、EU では 2018 年 11 月に承認された。

国内では、ドラビリン 100mg 錠について「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて（平成 10 年 11 月 12 日付医薬審第 1015 号）」に基づき、海外における承認申請資料を用いて製造販売承認を申請し、2020 年 1 月に承認を取得した。

†ドラビリン・ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（DOR・3TC・TDF）、エファビレンツ・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（EFV・FTC・TDF）は国内未承認。
エファビレンツは承認整理済である。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) ドラビリンは野生型ウイルス及び NNRTI 耐性変異である K103N 及び Y181C 変異ウイルスに対して阻害活性を示す（*In vitro* データ）。（「Ⅵ．2．(2) 3) 交差耐性」参照）

(2) HIV 治療経験がない患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（018 試験及び 021 試験）において、他の抗 HIV 薬と併用して、ドラビリンの有効性は、対照薬（ダルナビル及びリトナビル、エファビレンツ）に対し非劣性であることが検証された。（「Ⅴ．5．臨床成績」参照）

(3) HIV 治療経験がある患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（024 試験）において、ドラビリンを含むレジメンに切り替えた際の有効性は、ベースラインレジメンの継続群に対し非劣性であることが検証された。（「Ⅴ．5．臨床成績」参照）

(4) 投与方法は 1 日 1 回経口投与であり、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。（「Ⅴ．3．用法及び用量」参照）

(5) ドラビリンは主に CYP3A4 によって代謝される（*In vitro* データ）。（「Ⅶ．6．代謝」参照）

(6) 海外第Ⅲ相試験（018 試験、021 試験及び 024 試験）における主な副作用（2%以上）は、悪心、下痢、疲労、頭痛、浮動性めまい及び異常な夢であった。（「Ⅷ．8．副作用」参照）

（注）エファビレンツは承認整理済である。

## 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先等 |
|---|---|---|
| RMP | 有 | 「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 無 | |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 有 | 身体障害者障害程度等級表の解説（身体障害認定基準）について（2003 年（平成 15 年）1 月 10 日障発第 0110001 号）<br>使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（2020 年（令和 2 年）1 月 21 日保医発 0121 第 1 号）<br>（「Ⅹ．14．保険給付上の注意」の項参照） |

〈希少疾病用医薬品〉

本剤の有効成分であるドラビリンは、予定される効能又は効果「HIV-1 感染症」について、平成 30 年 3 月 20 日付け薬生薬審発 0320 第 1 号にて希少疾病用医薬品として指定されている［指定番号：（30 薬）第 411 号］。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

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

注）承認条件「日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに臨床試験成績及び解析結果を提出すること。」の削除：
国内における薬物動態試験について総括報告書を提出し 2022 年（令和 4 年）3 月 8 日付け事務連絡にて当該承認条件の解除が了承されたため、2022 年 3 月改訂添付文書より削除した。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

**医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

| 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】 |
| 免疫再構築症候群（IRIS） | なし | ・日本人 HIV-1 感染症患者における安全性<br>・妊娠中の女性への投与<br>・長期投与時の安全性 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| ・日本人 HIV-1 感染症患者における有効性<br>・長期投与時の有効性（薬剤耐性を含む） | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画の概要 |
|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動<br>・一般使用成績調査 |
| 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| ・一般使用成績調査 |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画の概要 |
|---|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動<br>・なし |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# Ⅱ. 名称に関する項目

## 1. 販売名

### (1) 和　　名

ピフェルトロ®錠 100mg

### (2) 洋　　名

PIFELTRO® Tablets 100mg

### (3) 名称の由来

## 2. 一般名

### (1) 和名（命名法）

ドラビリン（JAN）

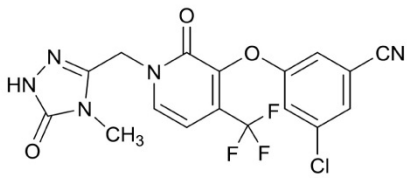
### (2) 洋名（命名法）

Doravirine（JAN）

### (3) ステム（stem）

抗ウイルス剤：vir

## 3. 構造式又は示性式




## 4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{17}H_{11}ClF_3N_5O_3$

分子量：425.75

## 5. 化学名（命名法）又は本質

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

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：DOR

開発記号：MK-1439

# Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

### (1) 外観・性状

白色の粉末で、エタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

### (2) 溶解性

ドラビリンの溶解性

| 溶媒 | 25℃における溶解度（mg/mL） | 溶解性（日局通則に基づく） |
|---|---|---|
| N-メチル-2-ピロリジノン | >100 | 溶けやすい |
| アセトン | 2.6 | 溶けにくい |
| メタノール | 1.2 | 溶けにくい |
| テトラヒドロフラン | 3.8 | 溶けにくい |
| エタノール | 0.40 | 極めて溶けにくい |
| 2-メチル-2-ブタノール | 0.41 | 極めて溶けにくい |
| *n*-ヘプタン | 検出限界以下 | ほとんど溶けない |
| 水 | 0.003 | ほとんど溶けない |

### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない（25℃、相対湿度 95%）。

### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

### (5) 酸塩基解離定数

pKa：9.47 ± 0.09

### (6) 分配係数

log D（pH7）：2.26 ± 0.00

### (7) その他の主な示性値

pH：7.6（ドラビリンの飽和水溶液）

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH | 低密度ポリエチレン袋（二重）／ファイバードラム | 36ヵ月 | 規格内 |
| 加速試験 | 40°C/75% RH | 低密度ポリエチレン袋（二重）／ファイバードラム | 6ヵ月 | 規格内 |
| 光安定性試験 | 120万lx·hr以上の総照度及び200W·h/$m^2$以上の総近紫外放射エネルギー | 無包装 | － | 分解生成物が認められた |

測定項目：性状、定量法、純度試験（類縁物質）、水分等

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

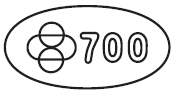
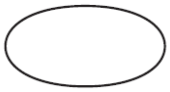
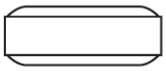
# Ⅳ. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | | ピフェルトロ®錠 100mg |
|---|---|---|
| 剤形・色調 | | 楕円形・フィルムコーティング錠・白色 |
| 外形 | 表面 | <br>長径：19.0mm、短径：9.5mm |
| | 裏面 |  |
| | 側面 | <br>厚さ：7.1mm |
| 重量 | | 1,030mg |

### (3) 識別コード

表示部位：表面

表示内容：700

### (4) 製剤の物性

該当資料なし

### (5) その他

該当資料なし

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | ピフェルトロ®錠 100mg |
|---|---|
| 有効成分 | ドラビリン |
| 分量 | 100mg |
| 添加剤 | ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、カルナウバロウ |

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当資料なし

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分及び製剤の製造工程由来不純物である。

製剤の安定性試験において、製剤由来の分解生成物は認められていない。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | 30°C/75%RH | 高密度ポリエチレンボトル（乾燥剤入り） | 36ヵ月 | 規格内 |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | 高密度ポリエチレンボトル（乾燥剤入り） | 6ヵ月 | 規格内 |
| 光安定性試験 | 120万lx·hr以上の総照度及び200W·h/m$^2$以上の総近紫外放射エネルギー | 無包装 | － | 規格内 |

測定項目：性状、定量、類縁物質、溶出性、水分活性

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## 9. 溶出性

溶出試験法

条件：パドル法

結果：規格に適合した

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ボトルは誤開封を防ぐ仕組みとしている。開けるには、ボトルキャップをしっかり下方向に押しながら左（反時計回り）に回す。

### (2) 包装

30 錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

高密度ポリエチレンボトル

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

# Ⅴ. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

HIV-1 感染症

（解説）

HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（018 試験、021 試験及び 024 試験）で得られた有効性及び安全性の結果から、「HIV-1 感染症」と設定した。

## 2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。

・抗 HIV 薬による治療経験がない患者

・ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前に 6 ヵ月間以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており、ドラビリンに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者

5.2 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

（解説） *（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

5.1 本剤の効能又は効果の設定根拠とした試験のうち、018 試験及び 021 試験は抗 HIV 薬による治療経験がない患者を対象とし、024 試験はウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前に 6 ヵ月間以上ウイルス学的抑制が得られており、ドラビリンに対する耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療患者を対象とした。

以上に基づき、本剤の使用対象となる HIV-1 感染症患者を効能又は効果に関連する注意として設定した。

5.2 HIV 感染症の治療では 2 種あるいは 3 種以上の抗 HIV 薬を併用する療法が標準となっており、具体的な薬剤選択に際しては、患者の治療歴、患者が感染している HIV の抗 HIV 薬に対する感受性、副作用、食事との関連、錠剤数及び薬剤の大きさなどを考慮して、患者に最も適したものを選ぶ必要がある。

抗 HIV 薬に対する感受性を確認するためには、薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）が有用である。特に遺伝子型解析の薬剤耐性検査は、ウイルス量や患者体内の HIV のうち耐性 HIV 株が約 30%以上にならないと耐性変異株を検出できないという課題があるものの、未治療 HIV 感染患者及び初回あるいは 2 回目の治療でウイルス学的効果不十分又はウイルス学的失敗を呈した患者で治療内容を検討する場合に推奨されている。また、遺伝子型解析の薬剤耐性検査が平成 18 年 4 月に保険収載されたことに伴い、抗 HIV 治療の開始や変更の際に広く提供されている。

以上に基づき、「本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。」を効能又は効果に関連する注意として設定した。

## 3. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはドラビリンとして 100mg 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。

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

抗 HIV 薬による治療経験がない外国人 HIV-1 感染患者に対して実施された海外後期第Ⅱ相臨床試験（007 試験）において、ドラビリン 25、50、100 又は 200mg を 1 日 1 回 24 週間投与した結果、いずれの用量においても、対照薬（エファビレンツ 600mg）と同程度の高い有効性が示され、ドラビリンの曝露量は有効性が最大反応を示す範囲に到達していることが示唆された。また、ドラビリンの各用量の忍容性は良好で、用量依存的な安全性の懸念はみられなかった。これらの結果に加えて、一般的な NNRTI 耐性変異を有する HIV-1 株に対しても有効な $C_{24hr}$ を示すこと及び外因性要因（CYP3A 阻害剤又は誘導剤の併用など）によるドラビリンの曝露量の変化に対して十分な安全性及び有効性マージンを確保することを考慮してドラビリン 100mg 1 日 1 回の用法及び用量を選択した。さらに、海外第Ⅲ相試験（018 試験、021 試験及び 024 試験）においてドラビリン 100mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性が確認された。

ドラビリン 100mg を 1 日 1 回経口投与した際の食事の影響を評価した海外第 I 相試験（037 試験）では、食事はドラビリンの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから、本剤は食事の有無にかかわらず投与可能とした。また、007 試験、018 試験及び 021 試験では、食事の有無にかかわらずドラビリン 100mg を 1 日 1 回経口投与した結果、ドラビリン 100mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性が確認された。また、HIV 感染症の治療では 2 種あるいは 3 種以上の抗 HIV 薬を併用する療法が標準であるため、他の抗 HIV 薬と併用することとした。

以上に基づき、「通常、成人にはドラビリンとして 100mg 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。」を用法及び用量として設定した。

（注）エファビレンツは承認整理済である。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤とリファブチンを併用投与する場合は、本剤 100mg を約 12 時間の間隔を空けて 1 日 2 回に増量すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、本剤 100mg を 1 日 1 回に減量すること。［10.2、16.7.2 参照］

（解説）

本剤を投与した際のドラビリンの薬物動態に対するリファブチン 300mg 1 日 1 回投与の影響を評価した第 I 相試験（035 試験）において、本剤とリファブチンを併用した場合、リファブチンの CYP3A4 誘導作用によりドラビリンの $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{24hr}$ は、それぞれ約 50%及び約 68%低下した。また、リファブチン併用時にドラビリン 100mg を 1 日 2 回投与した際の定常状態の $AUC_{0-24hr}$ 及び $C_{24hr}$ は、リファブチンを併用せずにドラビリン 100mg を 1 日 1 回投与した際と同程度となることが、ノンパラメトリックな重ね合わせ法により予測された。

以上に基づき、「本剤とリファブチンを併用投与する場合は、本剤 100mg を約 12 時間の間隔を空けて 1 日 2 回に増量すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、本剤 100mg を 1 日 1 回に減量すること。」を用法及び用量に関連する注意として設定した。

なお、その後の試験結果で、リファブチン併用時にドラビリン 100mg を 1 日 2 回投与した際の定常状態の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び $C_{24hr}$ は、ドラビリン 100mg を 1 日 1 回投与時に比し、1.03 及び 0.98 であることが確認された（Ⅶ．薬物動態に関する項目　1. (4) 2)併用薬の影響（外国人データ）参照）。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

| 種類<br>試験番号<br>実施地域 | 目的 | 対象 | 試験<br>デザイン | 投与方法／経路 |
|---|---|---|---|---|
| 評価資料 | | | | |
| **後期第Ⅱ相**<br>007 試験<br>海外 | 未治療成人 HIV-1 感染患者対象用量設定試験 | 未治療成人 HIV-1 感染患者（ドラビリン群 232 例、エファビレンツ群 108 例） | 多施設共同、無作為化、2 パート、用量設定、実薬対照、二重盲検 | パート 1（24 週間）<br>・ドラビリン 25、50、100 又は 200mg* 1 日 1 回経口投与＋エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 1 日 1 回経口投与<br>・エファビレンツ 600mg 1 日 1 回経口投与＋エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 1 日 1 回経口投与<br>*24 週以降は各用量を継続し、36～72 週時にドラビリン 25mg、50mg 又は 200mg を 100mg に変更<br>パート 2（96 週間）<br>・ドラビリン 100mg 1 日 1 回経口投与＋エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 1 日 1 回経口投与<br>・エファビレンツ 600mg 1 日 1 回経口投与＋エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 1 日 1 回経口投与 |
| **前期第Ⅱ相**<br>030 試験<br>[DRIVE-BEYOND 試験]<br>海外 | 未治療成人 HIV-1 感染患者対象試験 | NNRTI 耐性変異を有する未治療成人 HIV-1 感染患者（ドラビリン・ラミブジン・テノホビル群 10 例） | 多施設共同、非盲検 | ドラビリン 100mg・ラミブジン 300mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1 日 1 回 48 週間経口投与 |
| **第Ⅲ相**<br>018 試験<br>[DRIVE-FORWARD 試験]<br>海外 | 未治療成人 HIV-1 感染患者対象試験 | 未治療成人 HIV-1 感染患者（ドラビリン群 383 例、ダルナビル＋リトナビル群 383 例） | 多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検 | ・ドラビリン 100mg 1 日 1 回経口投与＋エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩又はアバカビル・ラミブジン 1 日 1 回 96 週間経口投与<br>・ダルナビル 800mg 及びリトナビル 100mg 1 日 1 回経口投与＋エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩又はアバカビル・ラミブジン 1 日 1 回 96 週間経口 投与 |
| **第Ⅲ相**<br>021 試験<br>[DRIVE-AHEAD 試験]<br>海外 | 未治療成人 HIV-1 感染患者対象試験 | 未治療成人 HIV-1 感染患者（ドラビリン・ラミブジン・テノホビル群 364 例、エファビレンツ・エムトリシタビン・テノホビル群 364 例） | 多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検 | ・ドラビリン 100mg・ラミブジン 300mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1 日 1 回 96 週間経口投与<br>・エファビレンツ 600mg・エムトリシタビン 200mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1 日 1 回 96 週間経口投与 |

| 種類<br>試験番号<br>実施地域 | 目的 | 対象 | 試験<br>デザイン | 投与方法／経路 |
|---|---|---|---|---|
| **評価資料** | | | | |
| **第Ⅲ相**<br>024 試験<br>[DRIVE-SHIFT 試験]<br>海外 | 既治療成人 HIV-1 感染患者対象試験 | 既治療成人 HIV-1 感染患者（ISG 447 例、DSG 223 例） | 多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検 | ISG（Immediate Switch Group）<br>・ベースラインレジメン*からドラビリン 100mg・ラミブジン 300mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1 日 1 回 48 週間経口投与に切り替え<br>DSG（Delayed Switch Group）<br>・ベースラインレジメン*を 24 週間継続後、ドラビリン 100mg・ラミブジン 300mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1 日 1 回 24 週間経口投与に切り替え<br><br>*リトナビル又はコビシスタット＋プロテアーゼ阻害剤＋ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 2 剤の経口投与又はコビシスタット＋エルビテグラビル又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤＋ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 2 剤の経口投与 |

| 種類<br>試験番号<br>実施地域 | 目的 | 対象 | 試験<br>デザイン | 投与方法／経路 |
|---|---|---|---|---|
| **参考資料** | | | | |
| **第Ⅰ相**<br>001 試験<br>海外 | 安全性及び薬物動態を評価する単回及び反復漸増投与試験<br>薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>パート 1<br>パネル A：8 例、<br>パネル B：8 例<br>パート 2<br>パネル C：7 例、<br>パネル D：8 例、<br>パネル E：9 例、<br>パネル F：8 例<br>パート 3：8 例 | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照 | パート 1<br>・パネル A：ドラビリン 6、25、100、300、450mg 空腹時経口投与<br>・パネル B：ドラビリン 12、50、150mg 空腹時経口投与及び 50mg 食後経口投与<br>パート 2<br>・パネル C：ドラビリン 30mg 1 日 1 回 10 日間経口投与<br>・パネル D：ドラビリン 60mg 1 日 1 回 10 日間経口投与<br>・パネル E：ドラビリン 120mg 1 日 1 回 14 日間経口投与＋1 日目及び 13 日目にミダゾラム塩酸塩シロップ 2mg 経口投与<br>・パネル F：ドラビリン 240mg 1 日 1 回 10 日間経口投与<br>パート 3<br>・ドラビリン 50mg 錠空腹時経口投与<br>・ドラビリン 50mg カプセル空腹時及び食後経口投与<br>・ドラビリン 300mg カプセル空腹時経口投与 |
| **第Ⅰ相**<br>006 試験<br>海外 | 臨床用量を超える用量での安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回及び反復漸増投与試験 | 外国人健康被験者<br>15 例 | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照 | パネル A<br>・ドラビリン 600mg 単回経口投与<br>・ドラビリン 800mg 単回経口投与<br>・ドラビリン 450mg 1 日 1 回 10 日間経口投与<br>パネル B<br>・ドラビリン 1000mg 単回経口投与<br>・ドラビリン 1200mg 単回経口投与<br>・ドラビリン 750mg 1 日 1 回 10 日間経口投与 |

| 種類<br>試験番号<br>実施地域 | 目的 | 対象 | 試験<br>デザイン | 投与方法／経路 |
|---|---|---|---|---|
| 参考資料 | | | | |
| 第Ⅰ相<br>008 試験<br>海外 | 薬物動態（吸収、代謝及び排泄）評価 | 外国人健康被験者<br>6 例 | 非盲検 | [$^{14}$C]ドラビリン 350mg（～200μCi）経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>009 試験<br>海外 | 薬物動態に対する年齢及び性別の影響を評価する内因性要因に関する試験 | 外国人高齢男性 12 例、高齢女性 12 例、成人女性 12 例 | 非盲検、並行群間比較 | ドラビリン 100mg 空腹時経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>019 試験<br>海外 | 薬物動態に対する中等度の肝障害の影響を評価する内因性要因に関する試験 | 外国人中等度肝障害患者 8 例、健康被験者 8 例 | 非盲検、非無作為化 | ドラビリン 100mg 経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>051 試験<br>海外 | 薬物動態に対する重度の腎障害の影響を評価する内因性要因に関する試験 | 外国人重度腎障害患者 8 例、健康被験者 8 例 | 非盲検、並行群間比較 | ドラビリン 100mg 空腹時経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>003 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>7 例 | 非盲検、2 期、固定順序法 | ・第 1 期：ドラビリン 100mg 経口投与<br>・第 2 期：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1 日 1 回 18 日間経口投与＋14 日目にドラビリン 100mg 経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>002 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>8 例 | 非盲検、2 期、固定順序法 | ・第 1 期：ドラビリン 50mg 経口投与<br>・第 2 期：リトナビル 100mg 1 日 2 回 20 日間経口投与＋14 日目にドラビリン 50mg 経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>010 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>10 例 | 非盲検、2 期、固定順序法 | ・第 1 期：ドラビリン 100mg 経口投与<br>・第 2 期：ケトコナゾール 400mg 1 日 1 回 10 日間経口投与＋2 日目にドラビリン 100mg 経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>011 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>10 例 | 非盲検、2 期、固定順序法 | ・第 1 期：ドラビリン 100mg 経口投与<br>・第 2 期：1 日目にリファンピン 600mg 経口投与及びドラビリン 100mg 経口投与＋4～18 日目にリファンピン 600mg 1 日 1 回 15 日間経口投与＋17 日目にドラビリン 100mg 経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>035 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>12 例 | 非盲検、2 期、固定順序法 | ・A 期：ドラビリン 100mg 錠経口投与<br>・B 期：リファブチン 300mg カプセル 1 日 1 回 16 日間経口投与＋14 日目にドラビリン 100mg 錠経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>020 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>17 例 | 非盲検、3 期、固定順序法 | ・第 1 期：ドラビリン 100mg 1 日 1 回 5 日間経口投与<br>・第 2 期：エファビレンツ 600mg 1 日 1 回 14 日間経口投与<br>・第 3 期：ドラビリン 100mg 1 日 1 回 14 日間経口投与 |

| 種類<br>試験番号<br>実施地域 | 目的 | 対象 | 試験<br>デザイン | 投与方法／経路 |
|---|---|---|---|---|
| 参考資料 | | | | |
| 第Ⅰ相<br>042 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>13 例 | 非盲検、3 期、固定順序法 | ・A 期：ドラビリン 100mg 経口投与<br>・B 期：ドラビリン 100mg 経口投与＋経口懸濁制酸剤 20mL（水酸化アルミニウム 1600mg、水酸化マグネシウム 1600mg、シメチコン 160mg 含有）経口投与<br>・C 期：パントプラゾールナトリウム水和物†40mg 1 日 1 回 5 日間経口投与＋5 日目にドラビリン 100mg 経口投与<br>†国内未発売 |
| 第Ⅰ相<br>038 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>15 例 | 非盲検、無作為化、3 期、クロスオーバー | ・ドラビリン 100mg 経口投与<br>・ラミブジン 300mg＋テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 245mg 経口投与<br>・ドラビリン 100mg＋ラミブジン 300mg＋テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 245mg 経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>012 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>19 例 | 非盲検、2 期、固定順序法 | ・第 1 期：エチニルエストラジオール 0.03mg・レボノルゲストレル 0.15mg 経口投与<br>・第 2 期：ドラビリン 100mg 1 日 1 回経口投与 17 日間＋14 日目にエチニルエストラジオール 0.03mg・レボノルゲストレル 0.15mg 経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>016 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>11 例 | 非盲検、3 期、固定順序法 | ・第 1 期：ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 7 日間経口投与<br>・第 2 期：ドラビリン 200mg 1 日 1 回 7 日間経口投与<br>・第 3 期：ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 7 日間経口投与＋ドラビリン 200mg 1 日 1 回 7 日間経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>036 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>14 例 | 非盲検、2 期、固定順序法 | ・第 1 期：アトルバスタチン 20mg 経口投与<br>・第 2 期：ドラビリン 100mg 1 日 1 回 8 日間経口投与＋5 日目にアトルバスタチン 20mg 経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>048 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>14 例 | 非盲検、2 期、固定順序法 | ・A 期：メトホルミン 1000mg 経口投与<br>・B 期：ドラビリン 100mg 1 日 1 回 7 日間経口投与＋5 日目にメトホルミン 1000mg 経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>045 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>14 例 | 非盲検、固定順序法 | メサドン 20～200mg 1 日 1 回 7 日間経口投与＋2～6 日目にドラビリン 100mg 1 日 1 回経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>050 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>12 例 | 非盲検、非無作為化、3 期、固定順序法 | ・第 1 期：ドラビリン 100mg 1 日 1 回 5 日間経口投与<br>・第 2 期：エルバスビル 50mg 1 日 1 回 10 日間経口投与＋グラゾプレビル 200mg 1 日 1 回 10 日間経口投与<br>・第 3 期：ドラビリン 100mg 1 日 1 回 5 日間経口投与＋エルバスビル 50mg 1 日 1 回 5 日間経口投与＋グラゾプレビル 200mg 1 日 1 回 5 日間経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>053 試験<br>海外 | 薬物相互作用試験 | 外国人健康被験者<br>14 例 | 非盲検、無作為化、3 期、クロスオーバー | ・レジパスビル 90mg・ソホスブビル 400mg 経口投与<br>・レジパスビル 90mg・ソホスブビル 400mg 経口投与＋ドラビリン 100mg 経口投与<br>・ドラビリン 100mg 経口投与 |

| 種類<br>試験番号<br>実施地域 | 目的 | 対象 | 試験<br>デザイン | 投与方法／経路 |
|---|---|---|---|---|
| 参考資料 | | | | |
| 第Ⅰ相<br>005 試験<br>海外 | 安全性、忍容性、薬物動態及び効レトロウイルス活性に対する HIV-1 感染症の影響を評価する内因性要因に関する反復投与試験 | 外国人 HIV-1 感染患者　18 例 | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較 | ・ドラビリン 25mg 1 日 1 回 7 日間経口投与<br>・ドラビリン 200mg 1 日 1 回 7 日間経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>017 試験<br>海外 | 臨床用量を超える用量での QT/QTc 評価試験 | 外国人健康被験者<br>39 例 | 二重盲検（プラセボ対照）、非盲検（実薬対照）、無作為化、3 期、クロスオーバー | ・ドラビリン 1200mg 経口投与<br>・モキシフロキサシン 400mg 経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>014 試験<br>海外 | 製剤間の薬物動態比較試験 | 外国人健康被験者<br>23 例 | 非盲検、無作為化、3 期、クロスオーバー | ・ドラビリン 50mg・ラミブジン 150mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 150mg 空腹時経口投与<br>・ドラビリン 100mg・ラミブジン 300mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 空腹時経口投与<br>・ドラビリン 100mg 錠、ラミブジン 300mg 錠及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 錠 空腹時経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>015 試験<br>海外 | 製剤間の薬物動態比較試験 | 外国人健康被験者<br>24 例 | 非盲検、無作為化、2 期、クロスオーバー | ・ドラビリン 100mg・ラミブジン 300mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 空腹時経口投与<br>・ドラビリン 100mg 錠、ラミブジン 300mg 錠及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 錠 空腹時経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>026 試験<br>海外 | 製剤間の薬物動態比較試験 | 外国人健康被験者<br>24 例 | 非盲検、無作為化、2 期、クロスオーバー | ・ドラビリン 100mg・ラミブジン 300mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 経口投与<br>・ドラビリン 100mg 錠、ラミブジン 300mg 錠及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 錠 経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>039 試験<br>海外 | 製剤間の薬物動態比較試験 | 外国人健康被験者<br>24 例 | 非盲検、無作為化、2 期、クロスオーバー | ドラビリン 100mg 経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>037 試験<br>海外 | 食事の影響に関する試験 | 外国人健康被験者<br>14 例 | 非盲検、無作為化、2 期、クロスオーバー | ドラビリン 100mg 空腹時及び食後経口投与 |
| 第Ⅰ相<br>044 試験<br>海外 | バイオアベイラビリティ評価 | 外国人健康被験者<br>11 例 | 非盲検 | ドラビリン 100μg 静脈内投与 |

| 種類<br>試験番号<br>実施地域 | 目的 | 対象 | 試験<br>デザイン | 投与方法／経路 |
|---|---|---|---|---|
| 参考資料 | | | | |
| 第Ⅰ相<br>029 試験<br>海外 | 食事の影響に関する試験 | 外国人健康被験者<br>13 例 | 非盲検、無作為化、2 期、クロスオーバー | ドラビリン 100mg・ラミブジン 300mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 空腹時及び食後経口投与 |

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはドラビリンとして 100mg 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。」である。

エファビレンツ、エルバスビル及びグラゾプレビルは承認整理済である。

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験（海外第Ⅰ相試験：外国人データ）[1)]

**単回投与（001 試験）**

外国人健康被験者 16 例に、ドラビリン 6mg、12mg、25mg、50mg、100mg、150mg、300mg 及び 450mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与、並びに 50mg を食後に単回経口投与した際の安全性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験を実施した。単回投与の忍容性は概して良好で、安全性の問題は認められなかった。重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められず、有害事象と用量の関連性は認められなかった。

**反復投与（001 試験）**

外国人健康被験者 24 例に、ドラビリン 30mg、60mg 及び 240mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の安全性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験を実施した。反復投与の忍容性は概して良好で、安全性の問題は認められなかった。重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められず、有害事象と用量の関連性は認められなかった。

### 2）QT/QTc 評価試験（017 試験：外国人データ）[2)]

外国人健康被験者 39 例に、臨床用量を超える用量であるドラビリン 1200mg を単回経口投与し、心電図に及ぼす影響を検討した結果、QTc 間隔に臨床的に有意な変化はなかった（プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン 400mg 1 日 1 回）を用いたクロスオーバー試験）。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはドラビリンとして 100mg 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。」である。

### (3) 用量反応探索試験

**海外後期第Ⅱ相試験：007 試験（外国人データ）[3)]**

| | |
|---|---|
| 目的 | 抗レトロウイルス薬による治療歴のない HIV-1 感染症患者を対象に、エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 配合錠との併用下におけるドラビリンの有効性及び安全性を、エファビレンツを実薬対照として評価する |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、2 パート、用量設定、実薬対照、二重盲検 |
| 対象 | 抗レトロウイルス薬による治療歴のない成人 HIV-1 感染症患者 340 例 |
| 試験方法 | パート 1<br>エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 配合錠[*1] の併用下で、ドラビリン 4 用量（25mg、50mg、100mg 又は 200mg）又はエファビレンツ 600mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与[*2]<br>パート 2<br>エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 配合錠[*1] の併用下で、パート 1 で選択したドラビリンの用量又はエファビレンツ 600mg を 1 日 1 回 96 週間経口投与<br>[*1]エムトリシタビン 200mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 配合錠<br>[*2] 24 週以降も各用量を継続。ドラビリン 4 用量とエファビレンツの有効性及び安全性を比較し、ドラビリンの至適用量として 100mg を選択し、25mg、50mg 及び 200mg 群では 36～72 週時にドラビリンの用量を 100mg に変更 |
| 評価項目 | 主要評価項目<br>パート 1<br>・ドラビリン各用量の 24 週時の安全性及び忍容性<br>・ドラビリン各用量の 24 週時の HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合<br>パート 1/2 併合[*]<br>・24 週時の安全性及び忍容性<br>・8 週時及び 24 週時の中枢神経系有害事象<br>・24 週時の HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合<br>副次評価項目<br>パート 1<br>・ドラビリン各用量の 24 週時の HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満を達成した患者の割合<br>・ドラビリン各用量の 24 週時の CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量<br>パート 1/2 併合[*]<br>・24 週時の HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満を達成した患者の割合及び 24 週時の CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量<br>・48 週時及び 96 週時のドラビリンの安全性、抗レトロウイルス活性、及び免疫学的効果<br>*ドラビリン用量：パート 1 で選択した至適用量 |

**［結果］**

**・有効性**

主要評価項目

**24 週時のウイルス学的有効性**

24 週時のドラビリンの各用量の抗レトロウイルス効果は一貫しており、エファビレンツ 600mg と同程度であった。パート 1 において、HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ドラビリンの各用量群で 71.4～80.5%、エファビレンツ 600mg 群で 64.3%であった（FDA スナップショット法）。

24 週時の HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合（パート 1）（FAS）

| 欠測値の取扱い | 投与方法† | HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合 | | 群間差‡（95%CI）§ |
|---|---|---|---|---|
| | | n/N | %（95%CI） | |
| *1 | ドラビリン 25mg | 32/40 | 80.0（64.4, 90.9） | 15.7（-4.1, 34.4） |
| | ドラビリン 50mg | 32/43 | 74.4（58.8, 86.5） | 10.0（-9.6, 29.1） |
| | ドラビリン 100mg | 30/42 | 71.4（55.4, 84.3） | 6.6（-13.2, 26.0） |
| | ドラビリン 200mg | 33/41 | 80.5（65.1, 91.2） | 15.9（-3.4, 34.4） |
| | ドラビリン併合 | 127/166 | 76.5（69.3, 82.7） | 11.9（-2.5, 28.2） |
| | エファビレンツ 600mg | 27/42 | 64.3（48.0, 78.4） | |
| *2 | ドラビリン 25mg | 32/37 | 86.5（71.2, 95.5） | 18.8（-0.3, 37.0） |
| | ドラビリン 50mg | 32/41 | 78.0（62.4, 89.4） | 10.4（-8.9, 29.3） |
| | ドラビリン 100mg | 30/41 | 73.2（57.1, 85.8） | 4.8（-14.7, 24.2） |
| | ドラビリン 200mg | 33/40 | 82.5（67.2, 92.7） | 14.5（-4.4, 32.9） |
| | ドラビリン併合 | 127/159 | 79.9（72.8, 85.8） | 11.9（-2.0, 28.3） |
| | エファビレンツ 600mg | 27/40 | 67.5（50.9, 81.4） | |

*1：FDA スナップショット法、*2：Observed Failure（OF）法　　CI：信頼区間
†いずれもエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と併用
‡(ドラビリン)-(エファビレンツ)：プラスの数値はエファビレンツに対するドラビリンの優位性を示す
§各層（スクリーニング時の HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 超又は 100,000 copies/mL 以下）の患者数の割合で重み付けした Miettinen and Nurminen 法を用いて算出
FAS（Full Analysis Set）：無作為化され、1 回以上治験薬の投与を受けた患者

パート 1/2 併合解析において、HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ドラビリン 100mg 群で 72.2%、エファビレンツ 600mg 群で 73.1%であった（FDA スナップショット法）。
注）ドラビリン 100mg 群の結果は 100mg 群に無作為割り付けされた患者のみの結果に基づく。ドラビリン 25mg、50mg 又は 200mg 群の患者は 36～72 週時に 100mg 投与に切り替えた。

24 週時の HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合（パート 1/2 併合）（FAS）

| 欠測値の取扱い | 投与方法† | HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合 | | 群間差‡（95%CI）§ |
|---|---|---|---|---|
| | | n/N | %（95%CI） | |
| *1 | ドラビリン 100mg | 78/107 | 72.9（63.4, 81.0） | -0.5（-12.3, 11.2） |
| | エファビレンツ 600mg | 79/108 | 73.1（63.8, 81.2） | |
| *2 | ドラビリン 100mg | 78/105 | 74.3（64.8, 82.3） | 0.2（-11.4, 11.8） |
| | エファビレンツ 600mg | 79/107 | 73.8（64.4, 81.9） | |
| *3 | ドラビリン 100mg | 78/104 | 75.0（65.6, 83.0） | -3.4（-14.8, 8.0） |
| | エファビレンツ 600mg | 79/101 | 78.2（68.9, 85.8） | |
| *4 | ドラビリン 100mg | 78/108 | 72.2（62.8, 80.4） | -1.2（-13.0, 10.5） |
| | エファビレンツ 600mg | 79/108 | 73.1（63.8, 81.2） | |

*1：Non-Complete=Failure（NC=F）法、*2：Treatment-Related Disc.=Failure（TRD=F）法、
*3：Observed Failure（OF）法、*4：FDA スナップショット法　　CI：信頼区間
†いずれもエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と併用
‡(ドラビリン)-(エファビレンツ)：プラスの数値はエファビレンツに対するドラビリンの優位性を示す
§各層（スクリーニング時の HIV-1 RNA 量が 100,000 copies/mL 超又は 100,000 copies/mL 以下）の患者数の割合で重み付けした Miettinen and Nurminen 法を用いて算出
FAS（Full Analysis Set）：無作為化され、1 回以上治験薬の投与を受けた患者

副次評価項目

**24 週時のウイルス学的有効性**

パート 1 において、HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ドラビリンの各用量群で 83.7～92.9%、エファビレンツ 600mg 群で 81.0%であった（FDA スナップショット法）。
パート 1/2 併合解析において、HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ドラビリン 100mg 群で 88.9%、エファビレンツ 600mg 群で 87.0%であった（FDA スナップショット法）。

**48 及び 96 週時のウイルス学的有効性**

48 週時の HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ドラビリン 100mg 群及びエファビレンツ 600mg 群で、それぞれ 77.8%及び 78.7%であった（FDA スナップショット法）。
96 週時の HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ドラビリン 100mg 群及びエファビレンツ 600mg 群で、それぞれ 75.0%及び 75.9%であった（FDA スナップショット法）。

**免疫学的有効性（CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量）**

パート 1 における 24 週時のドラビリン併合群及びエファビレンツ 600mg 群の CD4 陽性リンパ球数は、それぞれ 135 及び 121 cells/mm$^3$ 増加した。パート 1/2 併合における 24 週時のドラビリン 100mg 群及びエファビレンツ 600mg 群の CD4 陽性リンパ球数は、それぞれ 152 及び 146 cells/mm$^3$ 増加した。
パート 1、パート 1/2 併合のいずれにおいても、24 週時のドラビリンの免疫学的効果はエファビレンツ 600mg と同程度であった。
48 及び 96 週時のドラビリンの免疫学的効果は持続し、ドラビリン 100mg 群及びエファビレンツ 600mg 群の CD4 陽性リンパ球数は、48 週時でそれぞれ 192 及び 195 cells/mm$^3$、96 週時でそれぞれ 259 及び 264 cells/mm$^3$ 増加した。

**・安全性**

パート 1 における 24 週時のドラビリンの各用量の安全性プロファイルは類似しており、用量依存的な毒性は認められなかった。

**有害事象の要約（パート 1）（ASaT：24 週時）**

| 発現割合‡<br>n/N（%） | ドラビリン<br>25mg 1 日 1 回 | ドラビリン<br>50mg 1 日 1 回 | ドラビリン<br>100mg 1 日 1 回 | ドラビリン<br>200mg 1 日 1 回 | エファビレンツ<br>600mg 1 日 1 回 |
|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 36/40（90.0） | 40/43（93.0） | 30/42（71.4） | 35/41（85.4） | 35/42（83.3） |
| 副作用† | 16/40（40.0） | 20/43（46.5） | 7/42（16.7） | 18/41（43.9） | 24/42（57.1） |
| 重篤な有害事象 | 3/40（7.5） | 1/43（2.3） | 0/42（0.0） | 2/41（4.9） | 3/42（7.1） |
| 重篤な副作用 | 0/40（0.0） | 0/43（0.0） | 0/42（0.0） | 0/41（0.0） | 0/42（0.0） |
| 投与中止に至った有害事象 | 1/40（2.5） | 3/43（7.0） | 1/42（2.4） | 0/41（0.0） | 2/42（4.8） |
| 投与中止に至った副作用 | 1/40（2.5） | 2/43（4.7） | 1/42（2.4） | 0/41（0.0） | 2/42（4.8） |
| 投与中止に至った重篤な有害事象 | 0/40（0.0） | 0/43（0.0） | 0/42（0.0） | 0/41（0.0） | 0/42（0.0） |
| 投与中止に至った重篤な副作用 | 0/40（0.0） | 0/43（0.0） | 0/42（0.0） | 0/41（0.0） | 0/42（0.0） |
| 死亡に至った有害事象 | 0/40（0.0） | 0/43（0.0） | 0/42（0.0） | 0/41（0.0） | 0/42（0.0） |

†治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡いずれもエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と併用
ASaT（All Subjects as Treated）：治験薬の投与を 1 回以上投与されたすべての患者

パート 1/2 併合における 24 週時の副作用の発現割合は、ドラビリン 100mg 群 27.8%（30/108 例）、エファビレンツ 600mg 群 56.5%（61/108 例）であった。

**有害事象の要約（パート 1/2 併合）（ASaT：24 週時）**

| 発現割合‡<br>n/N（%） | ドラビリン 100mg 1 日 1 回 | エファビレンツ 600mg 1 日 1 回 |
|---|---|---|
| 有害事象 | 81/108（75.0） | 92/108（85.2） |
| 副作用† | 30/108（27.8） | 61/108（56.5） |
| 重篤な有害事象 | 3/108（2.8） | 5/108（4.6） |
| 重篤な副作用 | 0/108（0.0） | 1/108（0.9） |
| 投与中止に至った有害事象 | 1/108（0.9） | 6/108（5.6） |
| 投与中止に至った副作用 | 1/108（0.9） | 5/108（4.6） |
| 投与中止に至った重篤な有害事象 | 0/108（0.0） | 0/108（0.0） |
| 投与中止に至った重篤な副作用 | 0/108（0.0） | 0/108（0.0） |
| 死亡に至った有害事象 | 0/108（0.0） | 0/108（0.0） |

†治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡いずれもエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と併用
ASaT（All Subjects as Treated）：治験薬の投与を 1 回以上投与されたすべての患者

また、パート 1/2 併合結果より、ドラビリン 100mg の 8 及び 24 週間投与はエファビレンツ 600mg の 24 週間投与と比較して中枢神経系有害事象の発現割合が統計学的に有意に低かった。

**8 及び 24 週時までに中枢神経系有害事象を発現した患者の解析**
**（パート 1/2 併合）（ASaT）**

| 投与方法† | 発現割合 | | 群間差（95%CI）§ | p 値 |
|---|---|---|---|---|
| | n/N | %（95%CI） | | |
| 8 週時‡ | | | | |
| ドラビリン 100mg 1 日 1 回 | 26/108 | 24.1（16.4, 33.3） | -20.4（-32.4, -7.8） | 0.002 |
| エファビレンツ 600mg 1 日 1 回 | 48/108 | 44.4（34.9, 54.3） | | |
| 24 週時‡ | | | | |
| ドラビリン 100mg 1 日 1 回 | 29/108 | 26.9（18.8, 36.2） | -20.4（-32.6, -7.5） | 0.002 |
| エファビレンツ 600mg 1 日 1 回 | 51/108 | 47.2（37.5, 57.1） | | |

CI：信頼区間
†いずれもエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と併用
‡有害事象は、うつ病、悪夢、錯乱状態、自殺念慮、神経系障害、精神病性障害、異常な夢、自殺企図、急性精神病、譫妄、意識レベルの低下、幻覚、幻聴、幻視、自殺既遂、自殺行為、大うつ病、抑うつ気分、抑うつ症状、不眠症、注意力障害、傾眠、浮動性めまい及び集中力障害の MedDRA 用語から選択した。
§(ドラビリン)－(エファビレンツ)：負の値はドラビリンでの発現割合がエファビレンツよりも低いことを表す。95%CI は Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。
ASaT（All Subjects as Treated）：治験薬の投与を 1 回以上投与されたすべての患者

パート 1/2 併合における 48 週時の副作用の発現割合は、ドラビリン 100mg 群 32.4%（35/108 例）、エファビレンツ 600mg 群 56.5%（61/108 例）であり、96 週時の副作用の発現割合は、ドラビリン 100mg 群 35.2%（38/108 例）、エファビレンツ 600mg 群 58.3%（63/108 例）であった。

**有害事象の要約（パート 1/2 併合）（ASaT：96 週時）**

| 発現割合‡<br>n/N（%） | ドラビリン 100mg 1 日 1 回 | エファビレンツ 600mg 1 日 1 回 |
|---|---|---|
| 有害事象 | 97/108（89.8） | 104/108（96.3） |
| 副作用† | 38/108（35.2） | 63/108（58.3） |
| 重篤な有害事象 | 11/108（10.2） | 13/108（12.0） |
| 重篤な副作用 | 0/108（0.0） | 3/108（2.8） |
| 投与中止に至った有害事象 | 5/108（4.6） | 11/108（10.2） |
| 投与中止に至った副作用 | 2/108（1.9） | 10/108（9.3） |
| 投与中止に至った重篤な有害事象 | 3/108（2.8） | 1/108（0.9） |
| 投与中止に至った重篤な副作用 | 0/108（0.0） | 1/108（0.9） |
| 死亡に至った有害事象 | 0/108（0.0） | 0/108（0.0） |

†治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡いずれもエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と併用
ASaT（All Subjects as Treated）：治験薬の投与を 1 回以上投与されたすべての患者

96 週時までの主な副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）を下表に示す。

**いずれかの投与群で発現割合 5%以上の副作用†（ASaT：96 週時）**

| 発現割合‡<br>n/N（%） | ドラビリン 100mg 1 日 1 回 | エファビレンツ 600mg 1 日 1 回 |
|---|---|---|
| 浮動性めまい | 8/108（7.4） | 29/108（26.9） |
| 悪心 | 8/108（7.4） | 7/108（6.5） |
| 不眠症 | 7/108（6.5） | 3/108（2.8） |
| 異常な夢 | 6/108（5.6） | 16/108（14.8） |
| 悪夢 | 6/108（5.6） | 9/108（8.3） |
| 睡眠障害 | 5/108（4.6） | 7/108（6.5） |
| 頭痛 | 3/108（2.8） | 6/108（5.6） |
| 下痢 | 1/108（0.9） | 7/108（6.5） |

†治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡いずれもエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と併用
ASaT（All Subjects as Treated）：治験薬の投与を 1 回以上投与されたすべての患者

重篤な副作用はドラビリン 100mg 群では認められなかった。エファビレンツ 600mg 群で中毒性肝炎、浮動性めまい及び自殺念慮が各 1 例であった。
投与中止に至った副作用は、ドラビリン 100mg 群で疲労及び幻覚が各 1 例、エファビレンツ 600mg 群では、浮動性めまい 2 例、CD4 陽性リンパ球数減少、うつ病、記憶障害、幻覚、中毒性肝炎、注意力障害、薬疹及び異常感覚が各 1 例であった。
本試験において死亡例はなかった。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはドラビリンとして 100mg 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。」である。
エファビレンツは承認整理済である。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

**①海外第Ⅲ相試験：018 試験［DRIVE-FORWARD 試験］（外国人データ）[4),5)]**

| | |
|---|---|
| 目的 | 治療歴のない HIV-1 感染症患者を対象に、エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 配合錠又はアバカビル・ラミブジン 配合錠との併用下におけるドラビリンの有効性及び安全性を、ダルナビル＋リトナビルを実薬対照として評価する |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検 |
| 対象 | HIV-1 RNA 量≧1,000 copies/mL の抗 HIV 治療経験がない患者 766 例 |
| 適格基準 | ・臨床的に安定している 18 歳以上の HIV-1 感染症患者<br>・スクリーニング時の HIV-1 RNA 量 1,000 copies/mL 以上<br>・抗レトロウイルス薬による治療歴がない<br>・治験薬に対する耐性（及び各薬剤に対する変異）がない<br>・自身又はパートナーの妊娠の回避に同意、若しくは他の理由から自身又はパートナーの妊娠の可能性がない |
| 試験方法 | ドラビリン群<br>エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 配合錠[*1] 又はアバカビル・ラミブジン 配合錠[*2] 併用下で、ドラビリン 100mg 錠を 1 日 1 回 96 週間経口投与<br>ダルナビル＋リトナビル群<br>エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 配合錠[*1] 又はアバカビル・ラミブジン 配合錠[*2] 併用下で、ダルナビル 800mg 錠＋リトナビル 100mg 錠を 1 日 1 回 96 週間経口投与<br>[*1] エムトリシタビン 200mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 配合錠<br>[*2] アバカビル 600mg・ラミブジン 300mg 配合錠 |
| 評価項目 | 主要評価項目<br>・48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合<br>副次評価項目<br>・48 週時及び 96 週時の安全性及び忍容性<br>・ベースラインから 48 週時の空腹時血清脂質値の平均変化量<br>・ベースラインから 48 週時及び 96 週時までの CD4 陽性リンパ球数の変化量<br>・96 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合<br>・48 週時及び 96 週時に HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合 |
| 解析計画 | 有効率の群間差の 95%CI は、各層で投与群あたりの症例数の調和平均により重み付けした差を用いた層補正 Mantel-Haenszel 法により算出した。CD4 陽性リンパ球数の平均変化量の差の 95%CI は、t 分布に基づいて求めた。<br>主要評価項目について、群間差（ドラビリン群－ダルナビル＋リトナビル群）の 95%CI の下限値が-10%を上回る場合に、ダルナビル＋リトナビル群に対するドラビリン群の非劣性が検証されるとした。 |

**［結果］**

**・有効性**

主要評価項目

FDA スナップショット法を用いた 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ドラビリン群及びダルナビル＋リトナビル群でそれぞれ 83.8%及び 79.9%であった。群間差は 3.9%（95%CI：-1.6, 9.4）であり、群間差の 95%CI 下限値が事前に規定した非劣性の基準の

-10%を上回ったことから、ドラビリン 100mg の抗レトロウイルス効果は、ダルナビル＋リトナビルに対して非劣性であった。
また、ウイルス学的失敗例の割合はドラビリン群（4.9%）とダルナビル＋リトナビル群（6.3%）で、同程度であった。

**48 週時の有効性解析（FAS）**

| | ドラビリン群† | ダルナビル＋リトナビル群† |
|---|---|---|
| HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者‡ | 83.8%（321/383 例） | 79.9%（306/383 例） |
| 群間差（95%CI）§ | 3.9%（-1.6%, 9.4%） | |
| ウイルス学的失敗例‖ | 4.9%（19/383 例） | 6.3%（24/383 例） |

CI：信頼区間
†エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩又はアバカビル・ラミブジンと併用
‡FDA スナップショット法
§層で調整した Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の 95%CI を算出した。
‖ウイルス学的失敗は、以下のいずれかと定義した。
1）再上昇：試験のいずれかの時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した後、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者
2）ノンレスポンダー：24 週時又は 36 週時までに、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 以上となった患者、若しくは 48 週時までに、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者
FAS（Full Analysis Set）：無作為化され、1 回以上治験薬の投与を受けた患者

副次評価項目

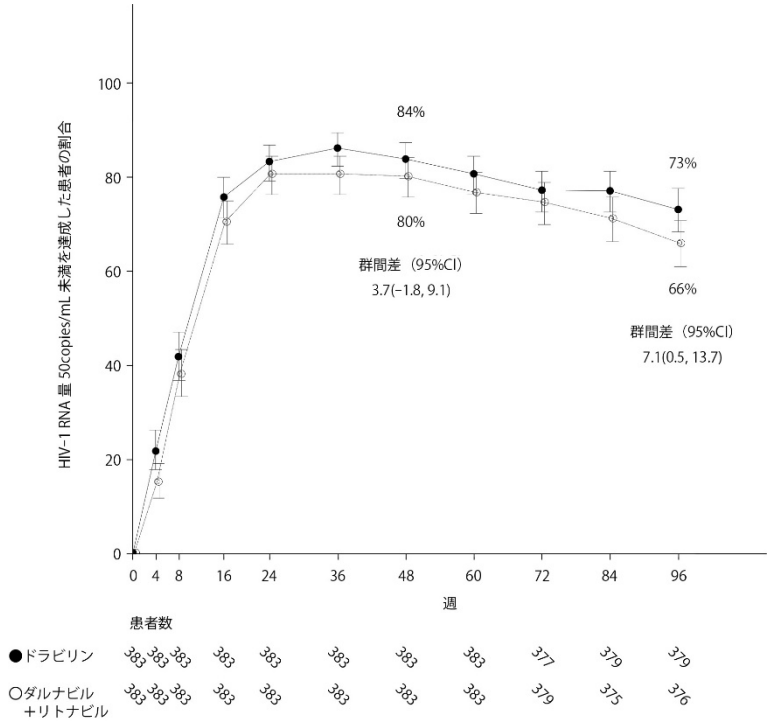
FDA スナップショット法を用いた 96 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ドラビリン群で 73.1%、ダルナビル＋リトナビル群で 66.0%であり、群間差は 7.1%（95%CI：0.5, 13.7）であった。
これらの結果は、48 週時のドラビリン群のダルナビル＋リトナビル群に対する非劣性を支持するものであった。

**96 週時の有効性解析（FAS）**

| | ドラビリン群† | ダルナビル＋リトナビル群† |
|---|---|---|
| HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者‡ | 73.1%（277/379 例） | 66.0%（248/376 例） |
| 群間差（95%CI）§ | 7.1%（0.5%, 13.7%） | |
| ウイルス学的失敗例‖ | 8.9%（34/383 例） | 11.2%（43/383 例） |

CI：信頼区間
†エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩又はアバカビル・ラミブジンと併用
‡FDA スナップショット法
§層で調整した Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の 95%CI を算出した。
‖ウイルス学的失敗は、以下のいずれかと定義した。
1）再上昇：試験のいずれかの時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した後、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者
2）ノンレスポンダー：24 週時又は 36 週時までに、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 以上となった患者、若しくは 48 週時までに、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者
FAS（Full Analysis Set）：無作為化され、1 回以上治験薬の投与を受けた患者

HIV-1 RNA 量 50copies/mL 未満を達成した患者の割合（FDA スナップショット法）




また、FDA スナップショット法を用いた 48 週時の HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ドラビリン群で 83.3%、ダルナビル＋リトナビル群で 79.1%であり、群間差は 4.2%（95% CI：-1.4, 9.7）であった。96 週時の HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ドラビリン群で 72.0%、ダルナビル＋リトナビル群で 64.4%であり、群間差は 7.6%（95%CI：1.0, 14.2）であった。

48 及び 96 週時のドラビリン群の免疫学的効果（CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量）はダルナビル＋リトナビル群と同程度で、ドラビリン群及びダルナビル＋リトナビル群の CD4 陽性リンパ球数は、48 週時でそれぞれ 193 及び 186 cells/mm$^3$、96 週時でそれぞれ 224 及び 207 cells/mm$^3$ 増加した（Observed Failure 法）。

**・安全性**

48 週時点の副作用の発現割合は、ドラビリン群 30.5%（117/383 例）、ダルナビル＋リトナビル群 32.1%（123/383 例）であり、96 週時点の副作用の発現割合は、ドラビリン群及びダルナビル＋リトナビル群のいずれも 32.1%（123/383 例）であった。

**有害事象の要約（96 週時）（ASaT）**

| 発現割合<br>n/N（%） | ドラビリン群† | ダルナビル＋リトナビル群† |
|---|---|---|
| 有害事象 | 324/383（84.6） | 317/383（82.8） |
| 副作用‡ | 123/383（32.1） | 123/383（32.1） |
| 重篤な有害事象 | 27/383（7.0） | 33/383（8.6） |
| 重篤な副作用 | 1/383（0.3） | 1/383（0.3） |
| 投与中止§に至った有害事象 | 6/383（1.6） | 13/383（3.4） |
| 投与中止に至った副作用 | 5/383（1.3） | 8/383（2.1） |
| 投与中止に至った重篤な有害事象 | 0/383（0.0） | 3/383（0.8） |
| 投与中止に至った重篤な副作用 | 0/383（0.0） | 1/383（0.3） |
| 死亡に至った有害事象 | 1/383（0.3） | 1/383（0.3） |

†エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩又はアバカビル・ラミブジンと併用
‡治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
§治験薬の中止
治験薬の投与開始から最終投与の 14 日後までに発現又は増悪した有害事象のみを対象とした。
ASaT（All Subjects as Treated）：無作為化され、1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者

96 週時までの主な副作用（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）を下表に示す。

**いずれかの投与群で発現割合 2%以上の副作用†（ASaT：96 週時）**

| 発現割合‡<br>n/N（%） | ドラビリン群 | ダルナビル＋リトナビル群 |
|---|---|---|
| 胃腸障害 | 68/383（17.8） | 88/383（23.0） |
| 腹痛 | 8/383（2.1） | 6/383（1.6） |
| 上腹部痛 | 8/383（2.1） | 2/383（0.5） |
| 下痢 | 22/383（5.7） | 50/383（13.1） |
| 悪心 | 27/383（7.0） | 31/383（8.1） |
| 嘔吐 | 8/383（2.1） | 5/383（1.3） |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 25/383（6.5） | 13/383（3.4） |
| 疲労 | 18/383（4.7） | 8/383（2.1） |
| 代謝および栄養障害 | 4/383（1.0） | 9/383（2.3） |
| 神経系障害 | 38/383（9.9） | 19/383（5.0） |
| 浮動性めまい | 11/383（2.9） | 7/383（1.8） |
| 頭痛 | 23/383（6.0） | 10/383（2.6） |
| 精神障害 | 18/383（4.7） | 13/383（3.4） |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13/383（3.4） | 17/383（4.4） |

†治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩又はアバカビル・ラミブジンと併用
ASaT（All Subjects as Treated）：治験薬の投与を 1 回以上投与されたすべての患者

重篤な副作用は、ドラビリン群の 1 例で悪心及び嘔吐が各 1 件、ダルナビル＋リトナビル群で末梢性浮腫 1 例であった。
投与中止に至った副作用は、ドラビリン群 5 例で悪心 3 件、腹痛 2 件、紅斑性皮疹、嘔吐及び斑状皮疹が各 1 件、ダルナビル＋リトナビル群 8 例で ALT 増加及び AST 増加が各 2 件、末梢性浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、斑状丘疹状皮疹、下痢、上腹部痛、裂孔ヘルニア、発熱、腹痛、鼓腸及び悪心が各 1 件であった。
副作用による死亡例は認められなかった。

**・参考**

48 週時の空腹時血清脂質のベースラインからの平均変化量を下表に示す。

**48 週時の空腹時血清脂質のベースラインからの変化量**

| (mg/dL) | ドラビリン群 | | | ダルナビル＋リトナビル群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | ベースライン平均値 | 平均変化量（95%CI†） | N | ベースライン平均値 | 平均変化量（95%CI†） |
| 空腹時 LDL コレステロール | 326 | 91.10 | -4.51 (-6.76, -2.26) | 318 | 91.76 | 9.92 (6.91, 12.94) |
| 空腹時 Non-HDL コレステロール | 329 | 113.34 | -5.30 (-7.83, -2.78) | 325 | 114.44 | 13.75 (10.36, 17.14) |
| 空腹時コレステロール | 329 | 156.92 | -1.37 (-4.13, 1.39) | 325 | 157.71 | 17.90 (14.20, 21.61) |
| 空腹時トリグリセリド | 329 | 111.16 | -3.14 (-10.61, 4.32) | 325 | 117.02 | 21.97 (11.86, 32.07) |
| 空腹時 HDL コレステロール | 329 | 43.58 | 3.94 (2.78, 5.09) | 325 | 43.27 | 4.15 (2.95, 5.36) |

欠測データ又は脂質低下療法の変更後に収集されたデータに対しては LOCF：Last Observation Carry Forward 法を適用した。
† 投与群内の 95% CI は t 分布に基づく
ベースライン後データの解析には、治験薬の初回投与後から治験薬の最終投与の 14 日後までに収集した臨床検査値の結果のみを含めた。
注：エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩又はアバカビル・ラミブジンと併用
N = ベースライン値及びベースライン後に 1 つ以上の値が得られた被験者数

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはドラビリンとして 100mg 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。」である。

**②海外第Ⅲ相試験：021 試験［DRIVE-AHEAD 試験］（外国人データ）[6),7)]**

| | |
|---|---|
| 目的 | 治療歴のない HIV-1 感染症患者を対象に、ドラビリン・ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（DOR・3TC・TDF）の有効性及び安全性を、エファビレンツ・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（EFV・FTC・TDF）を実薬対照として評価する |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検 |
| 対象 | HIV-1 RNA 量≧1,000 copies/mL の抗 HIV 治療経験がない患者 728 例 |
| 適格基準 | ・治療歴のない 18 歳以上の HIV-1 感染症患者<br>・スクリーニング時の HIV-1 RNA 量 1,000 copies/mL 以上<br>・本剤又は他の治験薬に対する耐性がない |
| 試験方法 | DOR・3TC・TDF 群<br>ドラビリン 100mg・ラミブジン 300mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 配合錠[*1] を 1 日 1 回 96 週間経口投与<br>EFV・FTC・TDF 群<br>エファビレンツ 600mg・エムトリシタビン 200mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 配合錠[*1] を 1 日 1 回 96 週間経口投与<br>[*1] 配合錠は国内未承認 |
| 評価項目 | 有効性<br>主要評価項目<br>・48 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合<br>副次評価項目<br>・96 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合<br>・48 週時及び 96 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合<br>・CD4 陽性リンパ球数のベースラインから 48 週時及び 96 週時までの変化量<br>安全性<br>・有害事象、精神神経系有害事象の発現割合、空腹時 LDL-C 及び非 HDL-C のベースラインからの変化量等 |
| 解析計画 | 有効率の群間差の 95%CI は、各層で投与群あたりの症例数の調和平均により重み付けした差を用いた層補正 Mantel-Haenszel 法により算出した。CD4 陽性リンパ球数の平均変化量の差の 95%CI は、t 分布に基づいて求めた。<br>主要評価項目について、群間差（DOR・3TC・TDF 群－EFV・FTC・TDF 群）の 95%CI の下限値が-10%を上回る場合に、EFV・FTC・TDF 群に対する DOR・3TC・TDF 群の非劣性が検証されるとした。 |

**［結果］**

**・有効性**

主要評価項目

FDA スナップショット法を用いた 48 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ドラビリン・ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（DOR・3TC・TDF）群及びエファビレンツ・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（EFV・FTC・TDF）群でそれぞれ 84.3%及び 80.8%であった。投与群間差は 3.5%（95%CI：-2.0, 9.0）であり、

投与群間差の 95%CI 下限値が事前に規定した非劣性の基準の-10%を上回ったことから、DOR・3TC・TDF の抗レトロウイルス効果は、EFV・FTC・TDF に対して非劣性であった。
また、ウイルス学的失敗例の割合は DOR・3TC・TDF 群で 6.0%、EFV・FTC・TDF 群で 3.8%であった。ウイルス学的失敗例の内訳は、再上昇が DOR・3TC・TDF 群で 16 例（4.4%）、EFV・FTC・TDF 群で 10 例（2.7%）であり、ノンレスポンダーは、DOR・3TC・TDF 群で 6 例（1.6%）、EFV・FTC・TDF 群で 4 例（1.1%）であった。

**48 週時の有効性解析（FAS）**

| | DOR・3TC・TDF | EFV・FTC・TDF |
|---|---|---|
| HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者† | 84.3%（307/364 例） | 80.8%（294/364 例） |
| 群間差（95%CI）‡ | 3.5%（-2.0%, 9.0%） | |
| ウイルス学的失敗例§ | 6.0%（22/364 例） | 3.8%（14/364 例） |

CI：信頼区間
†FDA スナップショット法
‡層で調整した Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の 95%CI を算出した。
§ウイルス学的失敗は、以下のいずれかと定義した。
1）再上昇：試験のいずれかの時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した後、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者
2）ノンレスポンダー：24 週時又は 36 週時までに、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 以上となった患者、若しくは 48 週時までに、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者
FAS（Full Analysis Set）：無作為化され、1 回以上治験薬の投与を受けた患者

副次評価項目

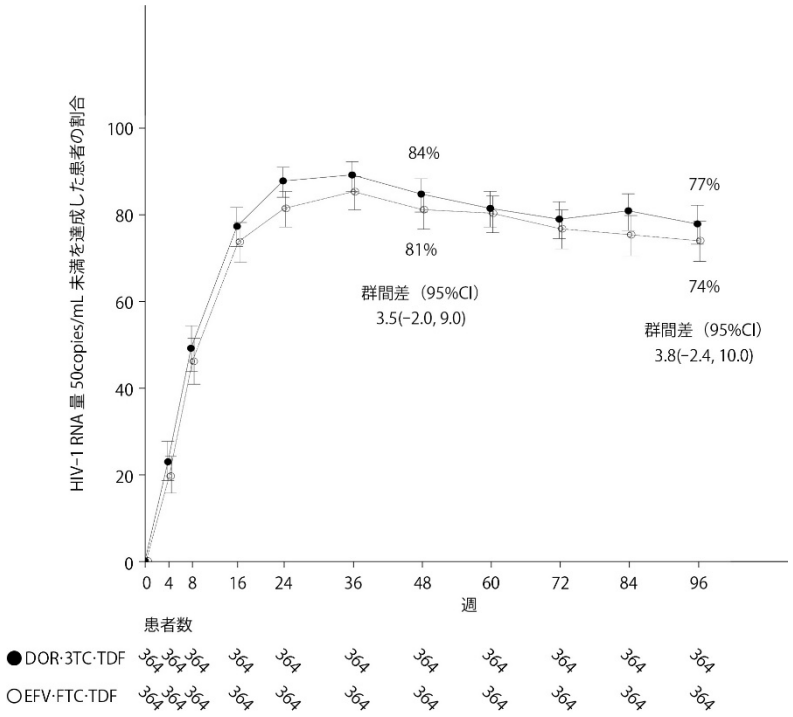
FDA スナップショット法を用いた 96 週時の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、DOR・3TC・TDF 群で 77.5%、EFV・FTC・TDF 群で 73.6%であり、群間差は 3.8%（95%CI：-2.4, 10.0）であった。

**96 週時の有効性解析（FAS）**

| | DOR・3TC・TDF | EFV・FTC・TDF |
|---|---|---|
| HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者† | 77.5%（282/364 例） | 73.6%（268/364 例） |
| 群間差（95%CI）‡ | 3.8%（-2.4%, 10.0%） | |
| ウイルス学的失敗例§ | 9.3%（34/364 例） | 7.7%（28/364 例） |

CI：信頼区間
†FDA スナップショット法
‡層で調整した Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の 95%CI を算出した。
§ウイルス学的失敗は、以下のいずれかと定義した。
1）再上昇：試験のいずれかの時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した後、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者
2）ノンレスポンダー：24 週時又は 36 週時までに、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 以上となった患者、若しくは 48 週時までに、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者
FAS（Full Analysis Set）：無作為化され、1 回以上治験薬の投与を受けた患者

HIV-1 RNA 量 50copies/mL 未満を達成した患者の割合（FDA スナップショット法）




また、FDA スナップショット法を用いた 48 週時の HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、DOR・3TC・TDF 群で 83.8%、EFV・FTC・TDF 群で 79.7%であり、群間差は 4.1%（95% CI: −1.5, 9.7）であった。96 週時の HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、DOR・3TC・TDF 群で 76.1%、EFV・FTC・TDF 群で 72.8%であり、群間差は 3.3%（95%CI：-3.1, 9.6）であった。

48 及び 96 週時の DOR・3TC・TDF 群の免疫学的効果（CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量）は EFV・FTC・TDF 群と同程度で、DOR・3TC・TDF 群及び EFV・FTC・TDF 群の CD4 陽性リンパ球数は、48 週時でそれぞれ 198 及び 188 cells/mm$^3$、96 週時でそれぞれ 238 及び 223 cells/mm$^3$ 増加した（Observed Failure 法）。

・安全性

48週時点の副作用の発現割合は、DOR・3TC・TDF群31.0%（113/364例）、EFV・FTC・TDF群62.9%（229/364 例）であり、96 週時点の副作用の発現割合は、DOR・3TC・TDF 群 31.9%（116/364例）、EFV・FTC・TDF群64.8%（236/364例）であった。

**有害事象の要約（96週時）（ASaT）**

| 発現割合<br>n/N（%） | DOR・3TC・TDF | EFV・FTC・TDF |
|---|---|---|
| 有害事象 | 321/364（88.2） | 339/364（93.1） |
| 副作用† | 116/364（31.9） | 236/364（64.8） |
| 重篤な有害事象 | 21/364（5.8） | 30/364（8.2） |
| 重篤な副作用 | 1/364（0.3） | 4/364（1.1） |
| 投与中止‡に至った有害事象 | 11/364（3.0） | 27/364（7.4） |
| 投与中止に至った副作用 | 8/364（2.2） | 24/364（6.6） |
| 投与中止に至った重篤な有害事象 | 2/364（0.5） | 4/364（1.1） |
| 投与中止に至った重篤な副作用 | 1/364（0.3） | 3/364（0.8） |
| 死亡に至った有害事象 | 0/364（0.0） | 2/364（0.5） |

†治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡治験薬の中止
治験薬の投与開始から最終投与の14日後までに発現又は増悪した有害事象のみを対象とした。
ASaT（All Subjects as Treated）：無作為化され、1回以上治験薬の投与を受けたすべての患者

96週時までの主な副作用（いずれかの投与群で発現割合2%以上）を下表に示す。

**いずれかの投与群で発現割合2%以上の副作用†（ASaT：96週時）**

| 発現割合<br>n/N（%） | DOR・3TC・TDF | EFV・FTC・TDF |
|---|---|---|
| 耳および迷路障害 | 1/364（0.3） | 10/364（2.7） |
| 胃腸障害 | 34/364（9.3） | 61/364（16.8） |
| 下痢 | 13/364（3.6） | 21/364（5.8） |
| 悪心 | 18/364（4.9） | 25/364（6.9） |
| 嘔吐 | 6/364（1.6） | 11/364（3.0） |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 20/364（5.5） | 23/364（6.3） |
| 疲労 | 13/364（3.6） | 11/364（3.0） |
| 臨床検査 | 8/364（2.2） | 17/364（4.7） |
| 代謝および栄養障害 | 8/364（2.2） | 13/364（3.6） |
| 神経系障害 | 47/364（12.9） | 139/364（38.2） |
| 浮動性めまい | 25/364（6.9） | 117/364（32.1） |
| 頭痛 | 14/364（3.8） | 17/364（4.7） |
| 傾眠 | 11/364（3.0） | 25/364（6.9） |
| 精神障害 | 43/364（11.8） | 94/364（25.8） |
| 異常な夢 | 18/364（4.9） | 37/364（10.2） |
| 不眠症 | 16/364（4.4） | 19/364（5.2） |
| 悪夢 | 9/364（2.5） | 15/364（4.1） |
| 睡眠障害 | 2/364（0.5） | 9/364（2.5） |
| 皮膚および皮下組織障害 | 12/364（3.3） | 57/364（15.7） |
| 発疹 | 6/364（1.6） | 31/364（8.5） |

†治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
ASaT（All Subjects as Treated）：治験薬の投与を1回以上投与されたすべての患者

重篤な副作用は、DOR・3TC・TDF群の無力症、不眠症及び悪夢が各1件1例、EFV・FTC・TDF群の高トリグリセリド血症、全身性皮疹、斑状皮疹及び斑状丘疹状皮疹が各1例であった。
投与中止に至った副作用は、DOR・3TC・TDF群の8例で脱毛症、疲労、注意力障害、うつ病、上腹部痛、適応障害、嘔吐、無力症、不眠症、悪夢、腎障害及びビタミン D 欠乏が各 1 件、EFV・FTC・TDF群の24例で全身性皮疹3件、発疹3件、浮動性めまい2件、不安2件、多形紅斑、異常な夢、紅斑性皮疹、不眠症、神経毒性、注意力障害、そう痒性皮疹、斑状皮疹、うつ病、疲労、異常な夢、下腹部痛、悪心、抑うつ気分、睡眠障害、斑状丘疹状皮疹、頭痛、傾眠、パーソナリティ障害及び薬物過敏症が各1件であった。
副作用による死亡例は認められなかった。

96週時までの精神神経系有害事象の発現割合は、EFV・FTC・TDF群に比べてDOR・3TC・TDF群で低かった［DOR・3TC・TDF 群：26.4%、EFV・FTC・TDF 群：58.5%、群間差：-32.1%（-38.8, -25.2）］。

**・参考**

48週時の空腹時血清脂質のベースラインからの平均変化量を下表に示す。

**48週時の空腹時血清脂質のベースラインからの変化量**

| (mg/dL) | DOR・3TC・TDF 群 | | | EFV・FTC・TDF 群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | ベースライン平均値 | 平均変化量（95%CI†） | N | ベースライン平均値 | 平均変化量（95%CI†） |
| 空腹時 LDL コレステロール | 330 | 92.03 | -1.58 (-3.98, 0.81) | 305 | 90.75 | 8.74 (5.86, 11.62) |
| 空腹時 Non-HDL コレステロール | 333 | 115.23 | -3.83 (-6.27, -1.40) | 314 | 114.84 | 13.26 (10.07, 16.45) |
| 空腹時コレステロール | 333 | 157.38 | -1.97 (-4.74, 0.79) | 314 | 156.21 | 21.77 (18.35, 25.18) |
| 空腹時トリグリセリド | 333 | 119.45 | -12.40 (-19.66, -5.15) | 314 | 122.97 | 22.01 (11.68, 32.34) |
| 空腹時 HDL コレステロール | 333 | 42.15 | 1.86 (0.83, 2.89) | 314 | 41.37 | 8.51 (7.32, 9.69) |

欠測データ又は脂質低下療法の変更後に収集されたデータに対しては LOCF：Last Observation Carry Forward 法を適用した。
† 投与群内の 95% CI は t 分布に基づく
ベースライン後データの解析には、治験薬の初回投与後から治験薬の最終投与の 14 日後までに収集した臨床検査値の結果のみを含めた。
N＝ベースライン値及びベースライン後に 1 つ以上の値が得られた被験者数

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはドラビリンとして 100mg 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。」である。
エファビレンツは承認整理済である。

**③海外第Ⅲ相試験：024 試験［DRIVE-SHIFT 試験］（外国人データ）[8),9)]**

| | |
|---|---|
| 目的 | ウイルス学的抑制が得られている既治療 HIV-1 感染症患者を対象に、ドラビリン・ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 配合錠に切り替えた際の有効性及び安全性を評価する |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検 |
| 対象 | リトナビル又はコビシスタットを併用したプロテアーゼ阻害剤（PI）、コビシスタットを併用したエルビテグラビル又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）にヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）2 剤を併用しウイルス学的抑制が得られている患者 670 例 |
| 適格基準 | ・6ヵ月以上ウイルス学的に抑制されており臨床的に安定している 18 歳以上の HIV-1 感染症患者<br>・スクリーニング時の HIV-1 RNA 量が定量下限未満（40 copies/mL 未満）<br>・安定した抗レトロウイルス治療を受けており、ウイルス学的失敗の既往がないか、介入試験において耐性を呈したことがない患者 |
| 試験方法 | Immediate Switch Group（ISG）<br>治験薬投与開始時にベースラインレジメン[*1] からドラビリン・ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 配合錠[*2] に切り替えて 1 日 1 回 48 週間経口投与<br>Delayed Switch Group（DSG）<br>ベースラインレジメン[*1] を 24 週間継続投与後、ドラビリン・ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 配合錠[*2] に切り替えて 1 日 1 回 24 週間経口投与<br>*1 リトナビル若しくはコビシスタットを併用した PI（特に、アタザナビル、ダルナビル又はロピナビル）、コビシスタットを併用したエルビテグラビル又は NNRTI（特にエファビレンツ、ネビラピン又はリルピビリン）のいずれかと NRTI 2 剤を併用するレジメン<br>*2 ドラビリン 100mg・ラミブジン 300mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 配合錠（配合錠は国内未承認） |
| 評価項目 | 主要評価項目<br>・48 週時の ISG 及び 24 週時の DSG の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合<br>副次評価項目<br>・空腹時 LDL-C のベースラインから 24 週時までの平均変化量<br>・空腹時非 HDL-C のベースラインから 24 週時までの平均変化量<br>・24 週時の ISG 及び DSG の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合<br>・24 週時の ISG 及び DSG の HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合<br>・24 週時の ISG 及び DSG の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の患者の割合<br>・48 週時の ISG 及び 24 週時の DSG の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の患者の割合<br>・24 週時の ISG 及び DSG の CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量<br>・48 週時の ISG 及び 24 週時の DSG の CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量<br>・24 週時までの安全性及び忍容性 |

| | |
|---|---|
| 解析計画 | 有効率の群間差の 95%CI は、各投与群の層（ベースライン治療別）あたりの症例数の調和平均により重み付けした差を用いた層補正 Mantel-Haenszel 法で算出した。CD4 陽性リンパ球数の平均変化量の差の 95%CI は、t 分布に基づいて求めた。主要評価項目について、群間差（ISG 群 48 週時－DSG 群 24 週時）の 95%CI の下限値が-8%を上回る場合に、ISG 群の DSG 群に対する非劣性が検証されるとした。 |

**［結果］**

**・有効性**

主要評価項目

FDA スナップショット法を用いて 48 週時の ISG 及び 24 週時の DSG の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ISG（48 週時）で 90.8%、DSG（24 週時）で 94.6%であった。群間差は-3.8%（95%CI：-7.9, 0.3）であり、群間差の 95%CI 下限値が事前に規定した非劣性の基準の-8%を上回ったことから、ISG（48 週時）の抗レトロウイルス効果は、DSG（24 週時）に対して非劣性であった。

**48 週時の ISG 及び 24 週時の DSG の有効性解析（FAS）**

| | ISG（48 週時） | DSG（24 週時） |
|---|---|---|
| HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者† | 90.8%（406/447 例） | 94.6%（211/223 例） |
| 群間差（95%CI）‡ | -3.8%（-7.9%, 0.3%） | |

CI：信頼区間
†FDA スナップショット法
‡層で調整した Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の 95%CI を算出した。
FAS（Full Analysis Set）：無作為化され、1 回以上治験薬の投与を受けた患者

副次評価項目

FDA スナップショット法を用いて 48 週時の ISG 及び 24 週時の DSG の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の患者の割合は、ISG（48 週時）で 1.6%、DSG（24 週時）で 1.8%であった。群間差は-0.2%（95%CI：-2.5, 2.1）であり、群間差の 95%CI 上限値が事前に規定した非劣性の基準の 4%を下回ったことから、ISG（48 週時）の抗レトロウイルス効果は、DSG（24 週時）に対して非劣性であった（多重性の調整なし）。

**48 週時の ISG 及び 24 週時の DSG の有効性解析（FAS）**

| | ISG（48 週時） | DSG（24 週時） |
|---|---|---|
| HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の患者† | 1.6%（7/447 例） | 1.8%（4/223 例） |
| 群間差（95%CI）‡ | -0.2%（-2.5%, 2.1%） | |

CI：信頼区間
†FDA スナップショット法
‡層で調整した Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の 95%CI を算出した。
FAS（Full Analysis Set）：無作為化され、1 回以上治験薬の投与を受けた患者

FDA スナップショット法を用いて 24 週時の ISG 及び DSG の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ISG で 93.7%、DSG で 94.6%であった。群間差は-0.877%（95%CI：-4.706,

2.952）であり、群間差の 95%CI 下限値が事前に規定した非劣性の基準の-8%を上回ったことから、ISG の抗レトロウイルス効果は、DSG に対して非劣性であった。また、FDA スナップショット法を用いて 24 週時の ISG 及び DSG の HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の患者の割合は、ISG で 1.8%、DSG で 1.8%であった。群間差は-0.003%（95%CI：-2.343, 2.337）であり、群間差の 95%CI 上限値が事前に規定した非劣性の基準の 4%を下回ったことから、ISG の抗レトロウイルス効果は、DSG に対して非劣性であった（多重性の調整なし）。

**24 週時の有効性解析（FAS）**

| | ISG（24 週時） | DSG（24 週時） |
|---|---|---|
| HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者† | 93.7%（419/447 例） | 94.6%（211/223 例） |
| 群間差（95%CI）‡ | -0.877%（-4.706%, 2.952%） | |
| HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の患者† | 1.8%（8/447 例） | 1.8%（4/223 例） |
| 群間差（95%CI）‡ | -0.003%（-2.343%, 2.337%） | |

CI：信頼区間
†FDA スナップショット法
‡層で調整した Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の 95%CI を算出した。
FAS（Full Analysis Set）：無作為化され、1 回以上治験薬の投与を受けた患者

また、FDA スナップショット法を用いて 24 週時の ISG 及び DSG の HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ISG で 92.8%、DSG で 93.3%であり、群間差は-0.427%（95%CI：-4.591, 3.738）であった。

48 週時の ISG 及び 24 週時の ISG の免疫学的効果（CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量）は 24 週時の DSG と同程度で、CD4 陽性リンパ球数は、48 週時の ISG では 13.9 cells/$mm^3$、24 週時の ISG では 5.1 cells/$mm^3$、24 週時の DSG では 18.0 cells/$mm^3$ 増加した（Observed Failure 法）。

**・安全性**

副作用の発現割合は、24 週時点ではドラビリン・ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（DOR・3TC・TDF）［ISG（0～24 週）］群 19.5%（87/447 例）に対し、ベースラインレジメン継続［DSG（0～24 週）］群 2.2%（5/223 例）であり、48 週時点では DOR・3TC・TDF［ISG（0～48 週）］群 22.4%（100/447 例）、24 週以降ベースラインレジメンを DOR・3TC・TDF に切り替えた後の DOR・3TC・TDF［DSG（24～48 週）］群 13.9%（29/209 例）、DOR・3TC・TDF［ISG（0～48 週）＋DSG（24～48 週）］群 19.7%（129/656 例）であった。

**有害事象の要約（ASaT：48 週時）**

| 発現割合 n/N（%） | DOR・3TC・TDF 群 | | | | ベースラインレジメン継続群 DSG（0～24 週） |
|---|---|---|---|---|---|
| | ISG（0～24 週） | ISG（0～48 週） | DSG（24～48 週） | ISG（0～48 週）＋DSG（24～48 週） | |
| 有害事象 | 308/447（68.9） | 359/447（80.3） | 126/209（60.3） | 485/656（73.9） | 117/223（52.5） |
| 副作用† | 87/447（19.5） | 100/447（22.4） | 29/209（13.9） | 129/656（19.7） | 5/223（2.2） |
| 重篤な有害事象 | 13/447（2.9） | 22/447（4.9） | 4/209（1.9） | 26/656（4.0） | 8/223（3.6） |
| 重篤な副作用 | 2/447（0.4） | 4/447（0.9） | 1/209（0.5） | 5/656（0.8） | 0/223（0.0） |
| 投与中止に至った有害事象 | 11/447（2.5） | 15/447（3.4） | 4/209（1.9） | 19/656（2.9） | 1/223（0.4） |
| 投与中止に至った副作用 | 7/447（1.6） | 9/447（2.0） | 4/209（1.9） | 13/656（2.0） | 0/223（0.0） |
| 投与中止に至った重篤な有害事象 | 4/447（0.9） | 6/447（1.3） | 1/209（0.5） | 7/656（1.1） | 1/223（0.4） |
| 投与中止に至った重篤な副作用 | 2/447（0.4） | 3/447（0.7） | 1/209（0.5） | 4/656（0.6） | 0/223（0.0） |
| 死亡に至った有害事象 | 0/447（0.0） | 0/447（0.0） | 0/209（0.0） | 0/656（0.0） | 0/223（0.0） |

†治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
治験薬の投与開始から最終投与の 14 日後までに発現又は増悪した有害事象のみを対象とした。
ASaT（All Subjects as Treated）：無作為化され、1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者

主な副作用（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）を下表に示す。

**いずれかの投与群で発現割合 2%以上の副作用†（ASaT：48 週時）**

| 発現割合 n/N（%） | DOR・3TC・TDF 群 | | | | ベースラインレジメン継続群 DSG（0～24 週） |
|---|---|---|---|---|---|
| | ISG（0～24 週） | ISG（0～48 週） | DSG（24～48 週） | ISG（0～48 週）＋DSG（24～48 週） | |
| 胃腸障害 | 36/447（8.1） | 39/447（8.7） | 9/209（4.3） | 48/656（7.3） | 1/223（0.4） |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 9/447（2.0） | 10/447（2.2） | 2/209（1.0） | 12/656（1.8） | 0/223（0.0） |
| 臨床検査 | 8/447（1.8） | 17/447（3.8） | 7/209（3.3） | 24/656（3.7） | 0/223（0.0） |
| ALT 増加 | 5/447（1.1） | 10/447（2.2） | 4/209（1.9） | 14/656（2.1） | 0/223（0.0） |
| 神経系障害 | 24/447（5.4） | 26/447（5.8） | 7/209（3.3） | 33/656（5.0） | 1/223（0.4） |
| 頭痛 | 7/447（1.6） | 7/447（1.6） | 5/209（2.4） | 12/656（1.8） | 1/223（0.4） |
| 精神障害 | 16/447（3.6） | 17/447（3.8） | 5/209（2.4） | 22/656（3.4） | 1/223（0.4） |

†治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
ASaT（All Subjects as Treated）：治験薬の投与を 1 回以上投与されたすべての患者

重篤な副作用は、ISG（0～48週）＋DSG（24～48週）群の5例でリパーゼ増加2件、ALT増加、AST増加、アミラーゼ増加、うつ病及び腎不全の各1件であった。DSG（0～24週）群では重篤な副作用はなかった。

投与中止に至った副作用は、ISG（0～48 週）＋DSG（24～48 週）群の 13 例でリパーゼ増加、ALT 増加及び AST 増加の各 2 件、全身性浮腫、筋肉痛、斑状皮疹、腎臓痛、記憶障害、疲労、睡眠障害、うつ病、食欲減退、アミラーゼ増加、腎不全、記憶障害及び肝炎の各1件であった。DSG（0～24週）群では投与中止に至った副作用はなかった。

本試験において死亡例はなかった。

**・参考**

ベースライン治療がリトナビルを併用したプロテアーゼ阻害剤（PI）ベースの患者における 24 週時の空腹時血清脂質のベースラインからの平均変化量を下表に示す。

**24 週時の空腹時血清脂質のベースラインからの変化量**
**（ベースライン治療がリトナビルを併用した PI ベースの患者）**

| （mg/dL） | ISG 群 | | | DSG 群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | ベースライン平均値 | 平均変化量（95%CI†） | N | ベースライン平均値 | 平均変化量（95%CI†） |
| 空腹時 LDL コレステロール | 256 | 108.82 | -16.54 (-19.38, -13.70) | 125 | 109.00 | -1.94 (-6.50, 2.61) |
| 空腹時 Non-HDL コレステロール | 266 | 139.14 | -24.74 (-28.27, -21.20) | 133 | 137.99 | -1.31 (-6.19, 3.57) |
| 空腹時コレステロール | 266 | 188.66 | -26.21 (-29.87, -22.56) | 133 | 186.41 | 0.51 (-4.41, 5.43) |
| 空腹時トリグリセリド | 266 | 155.83 | -43.15 (-55.12, -31.18) | 133 | 152.85 | 0.94 (-18.71, 20.59) |
| 空腹時 HDL コレステロール | 266 | 49.52 | -1.48 (-2.67, -0.29) | 133 | 48.41 | 1.82 (0.39, 3.25) |
| 総コレステロール/HDL コレステロール比 | 266 | 4.07 | -0.44 (-0.57, -0.30) | 133 | 4.59 | -0.57 (-1.52, 0.37) |

欠測データ又は脂質低下療法の変更後に収集されたデータに対しては LOCF：Last Observation Carry Forward 法を適用した。
† 投与群内の 95% CI は t 分布に基づく
ベースライン後データの解析には、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与（延長試験に移行しない場合は、ベース試験の治験薬の最終投与の 14 日後）までに収集した臨床検査値の結果を含めた。
DSG = ベースラインレジメンを 24 週間継続投与後に DOR・3TC・TDF に切り替えて 24 週間投与（Delayed Switch Group）；ISG = 治験薬投与開始時にベースラインレジメンから DOR・3TC・TDF に切り替えて 48 週間投与（Immediate Switch Group）
注：DSG は、24 週時の DOR・3TC・TDF1 日 1 回投与への切り替えまで、ベースラインレジメンを継続した。
N = スクリーニング時の抗レトロウイルス薬のレジメンがリトナビルを併用した PI ベースレジメンで、ベースライン時及びベースライン後に 1 つ以上検査値が得られた被験者数

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはドラビリンとして 100mg 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。」である。

エファビレンツは承認整理済である。

**2) 安全性試験**

該当資料なし

**(5) 患者・病態別試験**

該当資料なし

**(6) 治療的使用**

**1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

「Ⅴ．5．(6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**

a) 承認条件：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。

・実施中の試験：一般使用成績調査

日常の診療下における HIV 感染症に対する本剤の安全性及び有効性に関する情報の検出及び確認を行う。また、妊婦使用症例は、妊産婦及び出生児に対する安全性の確認を行う。

b) 承認条件：日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに臨床試験成績及び解析結果を提出すること。

・実施した試験：日本人を対象とした薬物動態試験（終了）

日本人健康成人男性に本剤を単回経口投与した際及び他剤との併用で反復経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価し総括報告書を提出したことから 2022 年（令和 4 年）3 月 8 日付け事務連絡にて当該承認条件の解除が了承された。

「Ⅶ．1．(2) 1) 健康被験者」の項参照

**(7) その他**

該当資料なし

# Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤：ネビラピン、エトラビリン、リルピビリン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

ドラビリンは、ピリジノン型の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）であり、HIV-1 逆転写酵素を非競合的に阻害することにより、HIV-1 の複製を阻害する。ドラビリンは、ヒト細胞 DNA ポリメラーゼ α、β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ を阻害しない[10]。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) *In vitro* 抗ウイルス作用[10),11)]

MT4-GFP 細胞に野生型 HIV-1 実験室株を感染させた試験系において、100%正常ヒト血清存在下でのドラビリンの EC50 値は 12±4.4 nmol/L であった。HIV-1 分離株（A、A1、AE、AG、B、BF、C、D、G 及び H）に対するドラビリンの EC50 値は 1.2～10 nmol/L の範囲であった。

HIV-1 サブタイプを用いて検討した NNRTI 阻害活性の変化倍率

| Subtype (n) | A (5) | A1 (13) | AE (5) | AG (18) | B (7) | BF (4) | C (22) | D (9) | G (8) | H (2) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 変化倍率† | 0.84 ± 0.33 | 0.68 ± 0.19 | 0.79 ± 0.44 | 0.92 ± 0.40 | 0.99 ± 0.42 | 1.44 ± 0.73 | 1.07 ± 0.36 | 0.94 ± 0.29 | 0.93 ± 0.27 | 0.30 ± 0.01 |

平均値±標準偏差

† 薬剤感受性標準株の $EC_{50}$ 値（4.2nmol/L）との比較

#### 2)薬剤耐性

①*In vitro* 試験（耐性選択試験）[12)]

由来及びサブタイプの異なる野生型 HIV-1 及び NNRTI 耐性 HIV-1 を細胞に感染させ、培養してドラビリン耐性株を選択した結果、HIV-1 逆転写酵素の V106A、V106M、V106I、V108I、F227L、F227C、F227V、F227I、H221Y、M230I、L234I、P236L 及び Y318F 変異が認められた。

②臨床試験

**a. 抗 HIV 治療経験がない患者（48 週時）**

DRIVE-FORWARD 試験（018 試験）及び DRIVE-AHEAD 試験（021 試験）のドラビリン群[*1]及びドラビリン・ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（DOR・3TC・TDF）群[*2]（747 例）では、耐性解析対象集団（ウイルス学的失敗となった時点又は早期に試験中止した時点で、HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 超であり、耐性データを有する）の 30 例中 7 例で、ドラビリン耐性関連の置換変異の発現が認められた。

DRIVE-FORWARD 試験のダルナビル＋リトナビル群[*3]（383 例）では、耐性解析対象集団の 11 例においてダルナビル耐性関連の置換変異の発現は認められなかった。また、DRIVE-AHEAD 試験のエファビレンツ・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（EFV・FTC・

TDF）群[*4]（364 例）では、耐性解析対象集団の 24 例中 12 例で、エファビレンツ耐性関連の置換変異の発現が認められた。

逆転写酵素領域でのドラビリン耐性関連の置換変異は、A98G、V106I、V106A、V106M/T、Y188L、H221Y、P225H、F227C、F227C/R 及び Y318Y/F の変異を 1 つ以上含んでいた[13)]。

*1：ドラビリン 100mg 1 日 1 回

*2：ドラビリン 100mg・ラミブジン 300mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg の配合錠（国内未承認）1 日 1 回

*3：ダルナビル 800mg＋リトナビル 100mg 1 日 1 回

*4：エファビレンツ 600mg・エムトリシタビン 200mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg の配合錠（国内未承認） 1 日 1 回

**b. 抗 HIV 治療経験がない患者（48 週時以降から 96 週時）**

DRIVE-FORWARD 試験（018 試験）のドラビリン群では、1 例で V106A 及び P225H のドラビリン耐性関連の置換変異の発現が認められ、この置換変異によりドラビリンに対する感受性は 95 倍超の低下を示した。ダルナビル＋リトナビル群では、ダルナビル耐性関連の置換変異の発現は認められなかった。DRIVE-AHEAD 試験（021 試験）の DOR・3TC・TDF 群ではドラビリン耐性関連の置換変異の発現は認められず、EFV・FTC・TDF 群では、3 例でエファビレンツ耐性関連の置換変異の発現が認められた[14)]。

**c. 抗 HIV 治療経験がある患者**

DRIVE-SHIFT 試験（024 試験）の ISG[*1]（447 例）及び DSG[*2]（209 例）では、DOR・3TC・TDF の投与期間中に DOR、3TC 又は TDF に対する遺伝子型又は表現型耐性の発現は認められなかった。DSG では、ベースラインレジメン[*3]の継続期間中に 1 例で M184M/I の変異及び 3TC 及び FTC に対する表現型耐性が認められた。ベースライン時に NNRTI 耐性変異（K103N、G190A 又は Y181C）を有していた 24 例（ISG：11 例、DSG：13 例）では、48 週時又は試験中止時までにウイルス学的失敗は認められなかった[15)]。

*1：Immediate Switch Group：ベースラインから DOR・3TC・TDF に切り替えて 48 週間投与

*2：Delayed Switch Group：ベースラインを 24 週間投与後、DOR・3TC・TDF に切り替えて 24 週間投与

*3：リトナビル若しくはコビシスタットを併用した PI、コビシスタットを併用したエルビテグラビル又は NNRTI のいずれかと NRTI 2 剤を併用

**d. NNRTI 耐性変異を有する抗 HIV 治療経験がない患者［DRIVE-BEYOND（030）試験］**

逆転写酵素領域 K103N、Y181C 又は G190A のいずれか一つの NNRTI 耐性変異を有する治療経験のない HIV-1 感染症患者 10 例を対象に、1 日 1 回 DOR・3TC・TDF を投与した非盲検単群試験を実施した。9 例が有効性解析の基準を満たした（1 例はスクリーニング時に中央検査機関において K103N の変異が確認されなかった）。8 例［K103N（7 例）及び G190A（1 例）］は 48 週時までの試験を完了し、全員がウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満）を達成した。なお、48 週時以前に中止した 2 例は、中止前にウイルス学的抑制を達成した。試験期間中にその他の薬剤耐性変異を示した患者は認められなかった[16)]。

**（参考）国内 NNRTI 耐性変異保有率**

2003 年 1 月～2008 年 12 月の間に日本で新規に HIV-1 感染と診断された 2,573 例の患者における NNRTI 耐性変異の保有率は 0.8%であり、K103N が 0.6%、K101E 及び Y181C/I/V が 0.1%、L100I、V106A/M、P225H 及び P236L は 0%であった[17]。なお、Y188L 変異は解析された 19 種類の NNRTI 耐性変異に含まれていたが、検出例は報告されなかった。

**3)交差耐性**

K103N、Y181C 又は K103N/Y181C 変異を有する HIV-1 実験室株では、100%正常ヒト血清存在下で評価した結果、ドラビリンに対する感受性が 3 倍未満に低下した[11]。

100%血清存在下 MT4-GFP 細胞株を用いて測定した HIV-1 変異株に対する
ドラビリンの抗ウイルス活性（$EC_{50}$, nM）

| HIV-1 変異株 | 野生型 | K103N | Y181C | K103N/Y181C |
|---|---|---|---|---|
| $EC_{50}$ | 12.0 ± 4.4（61） | 21 ± 6.8（45） | 31 ± 10（44） | 33 ± 4.2（7） |
| 平均値±標準偏差、（ ）：n 数 | | | | |

NNRTI 耐性関連変異（K103N、Y181C、G190A 及び E138K）を有する HIV-1 実験室株では、100%正常ヒト血清存在下で評価した結果、ドラビリンに対する感受性が 3 倍未満に低下した。NNRTI 耐性関連変異（K103N、Y181C、G190A 及び E138K）を有する HIV-1 分離株に対して、ドラビリンは臨床での血漿中濃度に相当する濃度で抑制した[18]。Y188L、K103N/Y188L、V106I/Y188L、V106A/G190A/F227L 及び E138K/Y181C/M230L 変異を有する臨床分離株では、ドラビリンに対する感受性が 100 倍を超えて低下した[10]。治療により発現するドラビリン耐性変異は、エファビレンツ、リルピビリン、ネビラピン及びエトラビリンに対して交差耐性をもたらす可能性がある[19]。

（注）エファビレンツは承認整理済である。

**(3) 作用発現時間・持続時間**

該当資料なし

# Ⅶ. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 1) 健康被験者

① 単回経口投与

日本人健康被験者に本剤 100mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人健康被験者における本剤 100mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 例数 | $AUC_{0-\infty}$ † （μM･hr） | $C_{max}$ † （μM） | $T_{max}$ ‡ （hr） | $t_{1/2}$ † （hr） |
|---|---|---|---|---|
| 12 | 38.0（18.7） | 2.16（23.2） | 2.50（0.50, 6.00） | 12.3（18.9） |
| †幾何平均（幾何 CV%）、‡中央値（範囲） | | | | |

②単回経口投与（039 試験：外国人データ）

外国人健康被験者にドラビリン 100mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった[20)]。

外国人健康被験者におけるドラビリン 100mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 例数 | $AUC_{0-\infty}$ † （μM･hr） | $C_{max}$ † （μM） | $T_{max}$ ‡ （hr） | $t_{1/2}$ § （hr） |
|---|---|---|---|---|
| 24 | 41.0（35.2, 47.7） | 2.08（1.84, 2.35） | 2.00（0.50, 6.00） | 15.03（31.4） |
| †幾何平均（95%信頼区間）、‡中央値（範囲）、§幾何平均（CV%） | | | | |

③ 反復投与（001 試験：外国人データ）

外国人健康被験者にドラビリン 30mg、60mg 又は 240mg を 1 日 1 回 10 日間、又はドラビリン 120mg を 1 日 1 回 14 日間（＋1 日目及び 13 日目にミダゾラム塩酸塩シロップ 2mg 経口投与）反復経口投与したところ、2 日目までに概して定常状態に到達し、外国人健康被験者にドラビリンを単回投与した時に比べ $AUC_{0-24hr}$、$C_{max}$ 及び $C_{24hr}$ は 1.2～1.4 倍に増加した[21)]。

外国人健康被験者におけるドラビリン 30mg～240mg 反復経口投与時の薬物動態パラメータ

| | 30mg（N=6） | 60mg（N=6） | 120mg††（N=8） | 240mg（N=6） |
|---|---|---|---|---|
| Day 1（初回投与） | | | | |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$（μM･hr）† | 8.42 (6.49, 10.9) | 14.1 (10.9, 18.3) | 27.3 (21.8, 34.2) | 43.8 (33.7, 56.7) |
| $C_{24hr}$（nM）† | 177 (125, 250) | 336 (237, 475) | 671 (497, 906) | 1060 (751, 1500) |
| $C_{max}$（nM）† | 672 (515, 875) | 1020 (785, 1330) | 1920 (1530, 2420) | 3240 (2490, 4230) |
| $T_{max}$（hr）‡ | 1.00 (1.00, 5.00) | 3.00 (1.00, 4.02) | 2.00 (1.00, 4.00) | 1.50 (1.00, 5.00) |
| Day 10（最終投与）# | | | | |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$（μM･hr）† | 11.5 (8.84, 14.9) | 17.3 (13.4, 22.5) | 36.8 (29.2, 46.3) | 60.6 (46.7, 78.6) |
| $C_{24hr}$（nM）† | 246 (174, 348) | 385 (272, 544) | 875 (644, 1190) | 1340 (948, 1900) |
| $C_{max}$（nM）† | 796 (611, 1040) | 1300 (1000, 1700) | 2520 (1990, 3190) | 4470 (3430, 5830) |
| Apparent $t_{1/2}$（hr）§ | 13.63 (11.27) | 12.59 (18.28) | 14.99 (22.90) | 13.35 (15.94) |
| $T_{max}$（hr）‡ | 3.50 (1.00, 5.00) | 2.00 (1.00, 4.00) | 4.00 (1.00, 5.00) | 3.00 (1.00, 5.00) |
| 蓄積比（Day 10#/Day 1） | | | | |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$（μM･hr）¶ | 1.36 (1.19, 1.56) | 1.23 (1.07, 1.41) | 1.35 (1.19, 1.53) | 1.38 (1.21, 1.59) |
| $C_{24hr}$（nM）¶ | 1.39 (1.17, 1.64) | 1.15 (0.97, 1.36) | 1.30 (1.12, 1.52) | 1.26 (1.07, 1.49) |
| $C_{max}$（nM）¶ | 1.18 (0.99, 1.42) | 1.27 (1.07, 1.52) | 1.31 (1.11, 1.54) | 1.38 (1.16, 1.65) |

† 自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルから計算した最小二乗平均及び 95%信頼区間を逆変換した。
‡ 中央値（範囲）
§ 幾何平均及び幾何 CV%
# 120 mg は Day 14
¶ 自然対数変換後の値に対する混合効果モデルから計算した最小二乗平均差及び 90%信頼区間を逆変換した。
線形混合効果モデルから計算した条件付き平均二乗誤差（残差）の平方根= $AUC_{0\text{-}24hr}$ 0.140、$C_{max}$ 0.179、$C_{24hr}$ 0.168。100 倍すると併合した被験者内変動係数の推定値となる。
††パネル E 120 mg、Day 14（N = 7）

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはドラビリンとして 100mg 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。」である。

**2) HIV 感染患者（参考　母集団薬物動態解析：外国人データ）**

母集団薬物動態解析で得られたドラビリン 100mg 1 日 1 回反復経口投与時の定常状態での HIV-1 感染患者の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[22)]。

母集団薬物動態解析で得られた外国人 HIV-1 感染患者における
ドラビリン 100mg 1 日 1 回反復経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ（定常状態）

| $AUC_{0\text{-}24hr}$（μM･hr） | $C_{max}$（μM） | $C_{24hr}$（nM） |
|---|---|---|
| 37.8（29） | 2.26（19） | 930（63） |
| 幾何平均値（幾何 CV%） | | |

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響（037 試験：外国人データ）

ドラビリンは食事の摂取と関係なく投与可能である。高脂肪食を摂取した健康被験者 14 例にドラビリン 100mg を経口投与したところ、ドラビリンの $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24hr}$はそれぞれ 16%及び 36%上昇したが、$C_{max}$に有意な影響は認められなかった[23)]。

ドラビリンの薬物動態に対する食事の影響

| | $AUC_{0-\infty}$ | $C_{max}$ | $C_{24hr}$ |
|---|---|---|---|
| 幾何平均比（90%CI） | 1.16（1.06, 1.26） | 1.03（0.89, 1.19） | 1.36（1.19, 1.55） |
| † 高脂肪食後投与/空腹時投与 | | | |

#### 2) 併用薬の影響（外国人データ）[24)]

ドラビリンと併用される可能性が高い薬剤又は薬物相互作用のプローブ薬として用いられる薬剤を併用して、薬物相互作用試験を実施した。併用薬がドラビリンの血漿中薬物動態に及ぼす影響及びドラビリンが併用薬の血漿中薬物動態に及ぼす影響を下記に示す。

併用薬がドラビリンの薬物動態に及ぼす影響

| 併用薬 | 併用薬の1回用量及び用法 | ドラビリンの1回用量及び用法 | 例数§ | ドラビリンの血漿中薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比 併用時／非併用時（90%信頼区間）（影響なし=1.00） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AUC | $C_{max}$ | $C_{24hr}$ |
| 抗真菌薬 | | | | | | |
| ケトコナゾール | 400mgQD 反復 | 100mg 単回 | 10 | 3.06（2.85, 3.29） | 1.25（1.05, 1.49） | 2.75（2.54, 2.98） |
| 抗抗酸菌薬 | | | | | | |
| リファンピシン | 600mg 単回 | 100mg 単回 | 11 | 0.91（0.78, 1.06） | 1.40（1.21, 1.63） | 0.90（0.80, 1.01） |
| | 600mgQD 反復 | 100mg 単回 | 10 | 0.12（0.10, 0.15） | 0.43（0.35, 0.52） | 0.03（0.02, 0.04） |
| リファブチン | 300mgQD 反復 | 100mg 単回 | 12 | 0.50（0.45, 0.55） | 0.99（0.85, 1.15） | 0.32（0.28, 0.35） |
| | 300mgQD 反復 | 100mgBID 反復 | 15 | 1.03（0.94, 1.14）¶ | 0.97（0.87, 1.08）¶ | 0.98（0.88, 1.10）¶ |
| 抗 HIV 薬 | | | | | | |
| リトナビル | 100mgBID 反復 | 50mg 単回 | 8 | 3.54（3.04, 4.11） | 1.31（1.17, 1.46） | 2.91（2.33, 3.62） |
| ドルテグラビル | 50mgQD 反復 | 200mgQD 反復 | 11 | 1.00（0.89, 1.12） | 1.06（0.88, 1.28） | 0.98（0.88, 1.09） |
| エファビレンツ† | 600mgQD 反復 | 100 mgQD 1 日目 | 17 | 0.38（0.33, 0.45） | 0.65（0.58, 0.73） | 0.15（0.10, 0.23） |
| | 600mgQD 反復 | 100 mg QD 14 日目 | 17 | 0.68（0.58, 0.80） | 0.86（0.77, 0.97） | 0.50（0.39, 0.64） |

| 併用薬 | 併用薬の1回用量及び用法 | ドラビリンの1回用量及び用法 | 例数§ | ドラビリンの血漿中薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比 併用時／非併用時（90%信頼区間）（影響なし=1.00） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AUC | $C_{max}$ | $C_{24hr}$ |
| テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 | 300mgQD 反復 | 100mg 単回 | 7 | 0.95（0.80, 1.12） | 0.80（0.64, 1.01） | 0.94（0.78, 1.12） |
| ラミブジン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 | 300/300mg 単回 | 100mg 単回 | 15 | 0.96（0.87, 1.06） | 0.97（0.88, 1.07） | 0.94（0.83, 1.06） |
| 抗 HCV 薬 | | | | | | |
| エルバスビル及びグラゾプレビル | 50 及び 200mg QD 反復 | 100mg QD 反復 | 12 | 1.56（1.45, 1.68） | 1.41（1.25, 1.58） | 1.61（1.45, 1.79） |
| レジパスビル・ソホスブビル | 90/400mg 単回 | 100mg 単回 | 14 | 1.15（1.07, 1.24） | 1.11（0.97, 1.27） | 1.24（1.13, 1.36） |
| 制酸薬 | | | | | | |
| 水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム | 1600/1600mg 単回 | 100mg 単回 | 14 | 1.01（0.92, 1.11） | 0.86（0.74, 1.01） | 1.03（0.94, 1.12） |
| パントプラゾール‡ | 40mgQD 反復 | 100mg 単回 | 13 | 0.83（0.76, 0.91） | 0.88（0.76, 1.01） | 0.84（0.77, 0.92） |
| オピオイド系鎮痛薬 | | | | | | |
| メサドン | 20～200mg QD 反復 | 100mg QD 反復 | 14 | 0.74（0.61, 0.90） | 0.76（0.63, 0.91） | 0.80（0.63, 1.03） |

QD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与
AUC：ドラビリンが単回投与の場合は $AUC_{0-\infty}$、反復投与の場合は $AUC_{0-24hr}$
† エファビレンツ投与終了後、ドラビリンに切り替えたときの薬物動態を評価
‡ 国内未発売
§ 併用時の例数
¶ ドラビリン 100mg の QD 反復投与を非併用時として比較
# 併用時は投与 12 時間後、非併用時は投与 24 時間後に測定
（注）エファビレンツ、エルバスビル及びグラゾプレビルは承認整理済である。

**ドラビリンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響**

| 併用薬 | 併用薬の1回用量及び用法 | ドラビリンの1回用量及び用法 | 例数† | 併用薬の血漿中薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比 併用時／非併用時（90%信頼区間）（影響なし=1.00） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AUC | $C_{max}$ | $C_{24hr}$ |
| CYP3A4 基質 | | | | | | |
| ミダゾラム | 2mg 単回 | 120mg QD 反復 | 7 | 0.82（0.70, 0.97） | 1.02（0.81, 1.28） | －（－, －） |
| 抗 HIV 薬 | | | | | | |

| 併用薬 | 併用薬の1回用量及び用法 | ドラビリンの1回用量及び用法 | 例数† | 併用薬の血漿中薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比 併用時／非併用時（90%信頼区間）（影響なし=1.00） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AUC | $C_{max}$ | $C_{24hr}$ |
| ドルテグラビル | 50mg QD 反復 | 200mg QD 反復 | 11 | 1.36（1.15, 1.62） | 1.43（1.20, 1.71） | 1.27（1.06, 1.53） |
| ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 | 300/300mg 単回 | 100mg 単回 | 15 | ラミブジン | | |
| | | | | 0.94（0.88, 1.00） | 0.92（0.81, 1.05） | －（－, －） |
| | | | | テノホビル | | |
| | | | | 1.11（0.97, 1.28） | 1.17（0.96, 1.42） | －（－, －） |
| 抗 HCV 薬 | | | | | | |
| エルバスビル及びグラゾプレビル | 50 及び 200mg QD 反復 | 100mg QD 反復 | 12 | エルバスビル | | |
| | | | | 0.96（0.90, 1.02） | 0.96（0.91, 1.01） | 0.96（0.89, 1.04） |
| | | | | グラゾプレビル | | |
| | | | | 1.07（0.94, 1.23） | 1.22（1.01, 1.47） | 0.90（0.83, 0.96） |
| レジパスビル・ソホスブビル | 90/400mg 単回 | 100mg 単回 | 14 | レジパスビル | | |
| | | | | 0.92（0.80, 1.06） | 0.91（0.80, 1.02） | －（－, －） |
| | | | | ソホスブビル | | |
| | | | | 1.04（0.91, 1.18） | 0.89（0.79, 1.00） | －（－, －） |
| | | | | GS-331007（ソホスブビル代謝物） | | |
| | | | | 1.03（0.98, 1.09） | 1.03（0.97, 1.09） | －（－, －） |
| 経口避妊薬 | | | | | | |
| エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル | 0.03/0.15mg 単回 | 100 mg QD 反復 | 19 | エチニルエストラジオール | | |
| | | | | 0.98（0.94, 1.03） | 0.83（0.80, 0.87） | －（－, －） |
| | | | | レボノルゲストレル | | |
| | | | | 1.21（1.14, 1.28） | 0.96（0.88, 1.05） | －（－, －） |
| スタチン薬 | | | | | | |
| アトルバスタチン | 20mg 単回 | 100mg QD 反復 | 14 | 0.98（0.90, 1.06） | 0.67（0.52, 0.85） | －（－, －） |
| 糖尿病治療薬 | | | | | | |
| メトホルミン | 1000mg 単回 | 100 mg QD 反復 | 14 | 0.94（0.88, 1.00） | 0.94（0.86, 1.03） | －（－, －） |
| オピオイド系鎮痛薬 | | | | | | |
| メサドン | 20～200mg QD 反復 | 100mg QD 反復 | 14 | R-メサドン | | |
| | | | | 0.95（0.90, 1.01） | 0.98（0.93, 1.03） | 0.95（0.88, 1.03） |
| | | | | S-メサドン | | |
| | | | | 0.98（0.90, 1.06） | 0.97（0.91, 1.04） | 0.97（0.86, 1.10） |

QD：1 日 1 回投与、－：該当データなし
AUC：併用薬が単回投与の場合は $AUC_{0-\infty}$、反復投与の場合は $AUC_{0-24hr}$
† 併用時の例数
（注）エルバスビル及びグラゾプレビルは承認整理済である。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはドラビリンとして 100mg 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。」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析及び母集団薬物動態解析（「Ⅶ. 3. (1) 解析方法」の項参照）

### (2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析に基づく血漿中ドラビリンの吸収速度定数は 1.40 $hr^{-1}$ であった。

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

外国人健康被験者 11 例を対象としてドラビリン 100μg を単回静脈内投与した際、血漿クリアランス（CL）は 3.73L/hr であった（044 試験：外国人データ）[25]。また、母集団薬物動態解析に基づく血漿中ドラビリンの見かけのクリアランス（CL/F）は 7.08 L/hr であった。

### (5) 分布容積

外国人健康被験者 11 例を対象としてドラビリン 100μg を単回静脈内投与した際、分布容積（$V_{dss}$）は 60.5L であった（044 試験：外国人データ）[25]。また、母集団薬物動態解析に基づく血漿中ドラビリンの見かけの分布容積は 181 L であった。

### (6) その他

該当資料なし

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはドラビリンとして 100mg 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。」である。

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

ドラビリンの母集団薬物動態モデルを、第Ⅰ相試験 20 試験、後期第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験を含め、ドラビリン単剤又はドラビリン・ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を投与した健康治験参加者 341 例及び HIV-1 感染症患者 959 例のデータから構築した。

ドラビリンの血漿中の薬物動態は一次吸収速度定数（Ka）、中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）及び線形クリアランス（CL/F）で記述される 1-コンパートメントモデルにより適切に表現された [22]

### (2) パラメータ変動要因

年齢、体重、性別、人種／民族による臨床的に意味のある薬物動態への影響は認められなかった。本剤について、18 歳未満の参加者を対象とした試験は実施していない。第 I 相試験結果に基づく内因性及び外因性要因による影響については、「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」及び「Ⅶ. 10 特定の背景を有する患者」を参照のこと。

ドラビリンの母集団薬物動態解析において、腎機能障害による臨床的に意味のある薬物動態への影響は認められなかった。軽度、中等度及び重度腎障害を有する患者においてドラビリンの用量調節は不要である。

## 4. 吸収

ドラビリン 100μg 単回静脈内投与試験（044 試験）及びドラビリン 100mg 単回経口投与試験（039 試験）のデータに基づき母集団薬物動態解析により推定したドラビリン 100mg 経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは約 64%であった[26]（外国人データ）。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

ラットに[$^{14}$C]ドラビリン 5mg/kg を経口投与した定量的全身オートラジオグラフィー試験において、脳へのわずかな移行性が認められた[27]。

*In vitro* 試験においてドラビリンはヒト P-糖蛋白質（P-gp）の基質であり、臨床用量 100mg での低い血漿中非結合型濃度（1μM 未満）では、ドラビリンの脳への移行が制限されると考えられた。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠ラットの妊娠 6～20 日目にドラビリン 5 又は 450mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、妊娠 20 日目の最終投与 2 及び 24 時間後の血漿中濃度を測定した。この 2 時点での母動物に対する胎児のドラビリンの血漿中濃度比は 0.48～0.52 であった。

妊娠ウサギの妊娠 7～20 日目にドラビリン 300mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、妊娠 20 日目に母動物及び胎児のドラビリンの血漿中濃度を測定した。妊娠 20 日目の最終投与 4 及び 24 時間後に母動物及び胎児の血液試料を採取した。この 2 時点での母動物に対する胎児のドラビリンの血漿中濃度比は 0.36～0.40 であった。

これらの結果から、ドラビリンはラット及びウサギの胎盤を通過することが示された[28]。

### (3) 乳汁への移行性

授乳ラットに妊娠 6 日目～授乳 14 日目までドラビリン 5 又は 450mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、授乳 14 日目に母動物血漿及び乳汁中の濃度を測定した結果、5 及び 450mg/kg/日の投与後の乳汁中のドラビリン濃度は母動物血漿中濃度より高く、それぞれ約 1.47 倍及び 1.32 倍であった。この結果より、授乳ラットの乳汁中へ血漿中ドラビリンが移行することが示された[29]。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

ラットに[$^{14}$C]ドラビリン 5mg/kg を経口投与した定量的全身オートラジオグラフィー試験において、放射能は組織の広範に分布し、全体として消化管内容物、胆汁及び尿で最も高濃度で認められた。中枢神経系組織、眼水晶体及び骨を除く大部分の組織中濃度は、血中濃度より高かった[27)]。

非臨床動物種及びヒトから採取した新鮮血と血漿を用いて、*in vitro* におけるドラビリンの血球への移行性を検討した結果、マウスの血液／血漿中濃度比は 0.65～0.71 であったが、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血液／血漿中濃度比は約 1 であった。

### (6) 血漿蛋白結合率

ドラビリンはヒト血漿蛋白に約 76%結合した[30)]（*In vitro* データ）。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ドラビリンは主に酸化的代謝により消失し、主として CYP3A4 によって代謝された[31)]（*In vitro* データ）。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ドラビリンの酸化的代謝は主に CYP3A4 及び CYP3A5 が関与する。ドラビリンの代謝における CYP3A4 及び CYP3A5 の相対的な寄与は、CYP3A5 と比較して CYP3A4 の触媒効率が約 20 倍高いことが示された。また、腸管及び肝臓では CYP3A4 が優位に発現している。これらのことから、ヒトでは CYP3A4 がドラビリンの消失に主な役割を果たしていることが示唆された。ドラビリンは主に CYP3A4 で代謝されるため、ドラビリンの血漿中濃度は CYP3A4 誘導剤の併用により低下、CYP3A4 阻害剤の併用により上昇するおそれがある[31)]。

（参考：CYP 及び他の関連酵素の阻害及び誘導作用）

ドラビリンが CYP で代謝される薬物の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い[31)]。

ドラビリンは主要な CYP 分子種である CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 の阻害剤ではなかった。また、ドラビリンは臨床的に意味のある濃度で、CYP1A2 及び 2B6 の誘導剤ではなかった。*In vitro* において、ドラビリンの濃度が 10 及び 20μM において、CYP3A4 の mRNA の弱い誘導作用が認められた。しかし、臨床試験において、ドラビリンを CYP3A4 の基質であるミダゾラムと併用投与しても、ミダゾラムの薬物動態に臨床的に意味のある影響はみられなかった[31)]。併用薬の影響については「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項を参照のこと。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

健康被験者 6 例を対象とした[$^{14}$C]ドラビリン 351mg（約 211μCi）単回経口投与試験において、主に尿中に排泄された主要な代謝物は酸化代謝物 M9 であった（外国人データ：008 試験）。M9 は HIV-1 逆転写酵素に対する活性を示さず、薬理学的に重要な内因性標的にも活性を示さなかった。循環血漿中には主にドラビリン及び酸化代謝物 M9 が存在し、[$^{14}$C]ドラビリン単回投与後の血漿中総放射能のそれぞれ約 76%及び 12.9%を占めていた[32)]。

## 7. 排泄

ドラビリンの消失において腎排泄の寄与は低く、投与量の約 6%が未変化体として尿中に排泄された[21)]（外国人データ：001 試験）。また、吸収されたドラビリンは主として酸化的代謝により消失し、未変化体の胆汁中排泄はドラビリンの消失において重要ではないと考えられる[33)]。

## 8. トランスポーターに関する情報[34)]

ドラビリンは P-糖蛋白質（P-gp）の基質であるが、P-gp の阻害剤はドラビリンの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。ドラビリンは肝取込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3、並びに排出トランスポーターである乳癌耐性蛋白質（BCRP）の基質ではなかった。そのため、これらのトランスポーターに対する阻害剤はドラビリンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。

*In vitro* においてドラビリンは OATP1B1、OATP1B3、BCRP、P-gp、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、多剤毒素排出タンパク（MATE）1 及び MATE2K に対し阻害作用を示した（$IC_{50}$ 値はそれぞれ 39、31、51、>300、>75、16、67、>50 及び>50 μM）が、これらのトランスポーターを阻害することによる臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こさないと考えられた。

*In vitro* にてドラビリンは 50μM までの濃度で胆汁酸排泄ポンプ（BSEP）を阻害しなかったことから、臨床用量で BSEP の阻害による薬物相互作用は生じないと考えられる。また、*in vitro* にてドラビリンは 100μM の濃度では P-gp を阻害しなかったことから、P-gp の基質の薬物動態を変化させる薬物相互作用は生じないと考えられる。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者

重度腎機能障害（eGFR 値 30mL/min/1.73m$^2$ 未満かつ透析を受けていない）を有する被験者 8 例と腎機能正常被験者 8 例を比較した試験において、ドラビリン 100mg 単回経口投与時の血漿中曝露量（AUC）は重度腎機能障害を有する被験者の方が 43%高かった。透析中の参加者を対象とした試験は実施していない[35)]（外国人データ：051 試験）。

ドラビリンの血漿中薬物動態に対する腎機能障害の影響（幾何平均（95%CI））

| | $AUC_{0\text{-}inf}$（μM・hr） | $C_{max}$（nM） | $C_{24hr}$（nM） |
|---|---|---|---|
| 重度腎機能障害被験者 | 64.5（47.4, 87.8） | 1580（1210, 2080） | 943（710, 1250） |
| 腎機能正常被験者 | 45.1（33.2, 61.4） | 1900（1450, 2500） | 684（515, 908） |
| 幾何平均比†（90%CI） | 1.43（1.00, 2.04） | 0.83（0.61, 1.15） | 1.38（0.99, 1.92） |
| † 重度腎機能障害被験者/腎機能正常被験者 | | | |

母集団薬物動態解析では、ドラビリン 100mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態における血漿中曝露量（AUC）の幾何平均は、軽度及び中等度腎機能障害を有する患者では腎機能正常患者よりそれぞれ 5%及び 20%高いと予測されたが、臨床的に意味のある薬物動態への影響はなかった[22)]。軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者に対するドラビリンの用量調節は不要である。末期腎不全の被験者及び透析を受けている被験者を対象としたドラビリンの臨床試験は実施していない（外国人データ）。

**(2) 肝機能障害患者**

中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害を有する被験者 8 例と肝機能正常被験者 8 例を比較した試験において、ドラビリン 100mg 単回経口投与時の血漿中曝露量（AUC）の幾何平均比（中等度肝機能障害／肝機能正常）は 0.99 であった[36)]（外国人データ：019 試験）。

ドラビリンの血漿中薬物動態に対する肝機能障害の影響（幾何平均（95%CI））

| | $AUC_{0\text{-}inf}$（μM・hr） | $C_{max}$（nM） | $C_{24hr}$（nM） |
|---|---|---|---|
| 中等度肝機能障害被験者 | 53.9（41.5, 70.0） | 1850（1420, 2420） | 842（658, 1080） |
| 肝機能正常被験者 | 54.6（42.1, 71.0） | 2050（1570, 2680） | 847（662, 1080） |
| 幾何平均比†（90%CI） | 0.99（0.72, 1.35） | 0.90（0.66, 1.24） | 0.99（0.74, 1.33） |
| † 中等度肝機能障害被験者/肝機能正常被験者 | | | |

軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対するドラビリンの用量調節は不要である。
重度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 C）を対象としたドラビリンの臨床試験は実施していない。

**(3) 高齢者**

第Ⅰ相試験（009 試験）において、ドラビリン 100mg 単回経口投与時の血漿中曝露量（AUC）の幾何平均比（65 歳以上／65 歳未満）は 0.85～0.97 であった[37)]（外国人データ）。母集団薬物動態解析では、ドラビリン 100mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態における血漿中曝露量（AUC）の幾何平均は、65 歳以上の患者で 65 歳未満の患者より 30%高いと予測された[22)]（外国人データ）。
第Ⅰ相試験及び母集団薬物動態解析において、65 歳以上及び 65 歳未満の被験者間でドラビリンの薬物動態に臨床的に意味のある差はみられなかった[22)、37)]。高齢患者に対するドラビリンの用量調節は不要である。

## 11. その他

曝露－有効性解析

海外第Ⅲ相試験（018 試験及び 021 試験）の併合データから、血漿中ドラビリンの PK パラメータ（$AUC_{tau}$、$C_{max}$ 及び $C_{tau}$）と有効性指標との関連を検討したところ、統計学的に有意な関連が認められた。特にドラビリンの $C_{tau}$ と各有効性指標との間で関連が認められ、$C_{tau}$ の下位 10 パーセンタイル（0.6 倍）以下の PK を示す被験者においてウイルス学的反応がやや低値を示した。

一方、海外後期第Ⅱ相試験（007 試験）及び海外第Ⅲ相試験（024 試験）のデータから、血漿中ドラビリンの PK パラメータ（$AUC_{tau}$、$C_{max}$ 及び $C_{tau}$）と有効性指標との関連を検討したが、いずれの PK パラメータにおいても有効性指標との関連は認められなかった。

曝露－安全性解析

海外後期第Ⅱ相試験（007 試験）及び海外第Ⅲ相試験（018 試験及び 021 試験）の併合データから、血漿中ドラビリンの PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{tau}$）と投与 8 週後及び投与 48 週後時点における精神神経系有害事象の発現の有無、並びに投与 48 週後時点における空腹時脂質（LDL-C 及び non-HDL-C）との関連を検討したが、いずれの PK パラメータにおいても臨床的に意義のある関係性は認められなかった。

# Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、エンザルタミド、アパルタミド、リファンピシン、ミトタン、イボシデニブ、エンコラフェニブ、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 ドラビリンは主に CYP3A4 によって代謝される。強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの薬物相互作用試験において、ドラビリンの $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24hr}$ はそれぞれ 88%及び 97%低下した。また、リファンピシンと同様に、強力な CYP3A4 誘導作用を有する、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、エンザルタミド、アパルタミド、ミトタン、イボシデニブ、エンコラフェニブ、セイヨウオトギリソウ含有食品との併用においてもドラビリンの血漿中濃度が大幅に低下し、治療効果が減弱するおそれがあるため、禁忌とした。これらの薬剤又は食品を使用している患者には投与しないこと。

2.2 本剤の有効成分であるドラビリンに対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショックなどの重篤な副作用が発現する可能性があるため、禁忌とした。このような患者には投与しないこと。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること

## 5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

・本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。

・本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。

・本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。

・本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。［10.1、10.2参照］

8.2 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

8.1 抗HIV薬において共通する一般的な注意喚起事項として記載した。

・抗HIV療法はHIV感染症に対する根治療法ではなく、血中HIV RNA量の減少やCD4リンパ球数の増加が認められた場合でも、その後 HIV 感染症が進行し、日和見感染等のエイズ関連疾患を発症する場合があることから設定した。

・本剤の長期投与時の有効性及び安全性の十分なデータがないため設定した。

・抗 HIV 療法を医師の指示どおり行わなかった場合、薬剤耐性発現等の治療失敗リスクが増加するため設定した。

・併用薬剤との相互作用を避けるために設定した。

8.2 抗HIV薬の多剤併用療法を開始後、血中HIV RNA量の低下及びCD4リンパ球数の増加に伴い免疫機能が回復し、日和見感染の症状が再燃又は新たに出現する免疫再構築症候群が発現する可能性があるため設定した。また、免疫機能の回復により、免疫再構築症候群だけでなく、自己免疫疾患も発現する可能性があるため設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラット及びウサギにおいて胎盤移行が認められた[28)]。なお、臨床推奨用量の最大約 9 倍（ラット）及び約8倍（ウサギ）の曝露量で実施した生殖発生毒性試験において、妊娠及び胚胎児発生への有害な影響はなかった。

（解説）

非臨床試験では本剤の胎盤移行が認められたが、臨床推奨用量の最大約 9 倍（ラット）及び約 8 倍（ウサギ）の曝露量まで妊娠及び胚胎児発生への有害な影響はみられなかった。本剤のヒトでの妊娠、胎児又は出生児への影響は不明であるが、妊婦の治療上の有益性を考慮すると、妊婦への投与が推奨されないものには該当しないと考えられるため設定した。

### (6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。HIV 母児感染の可能性がある。動物実験（ラット）において経口投与後にドラビリンの乳汁中への移行が認められている[29)]。本剤がヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。

（解説）

乳汁を介して HIV 母児感染の可能性がある。また、ヒトを対象とした本剤の乳汁中への移行試験は実施していないが、動物実験（ラット）では本剤の乳汁中への移行が確認されているため設定した。

### (7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児に対する安全性及び有効性は確立していないことを注意喚起するため設定した。

### (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

10. 相互作用
ドラビリンは主に CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］

（解説）
相互作用の発現機序となるドラビリンの主要代謝酵素について記載した。

### (1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| カルバマゼピン（テグレトール）<br>フェノバルビタール（フェノバール）<br>フェニトイン（アレビアチン）<br>ホスフェニトイン（ホストイン）<br>エンザルタミド（イクスタンジ）<br>アパルタミド（アーリーダ）<br>リファンピシン（リファジン）<br>ミトタン（オペプリム）<br>イボシデニブ（ティブソボ）<br>エンコラフェニブ（ビラフトビ）<br>セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品<br>［2.1、8.1、16.7.2 参照］ | 本剤の血漿中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。 | これらの薬剤及び食品の強力な CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進されると予測される。 |

（解説）
「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項 解説参照。

### (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| リファブチン<br>［7.、8.1、16.7.2 参照］ | 本剤の血漿中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。 | リファブチンの CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。 |

（解説）
ドラビリンは主に CYP3A4 によって代謝される。ドラビリンと中程度の CYP3A4 誘導作用を有するリファブチンとの薬物相互作用試験において、ドラビリンの $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{24hr}$ は、それぞれ約 50%及び約 68%低下したことから設定した。なお、リファブチン併用時の用法及び用量については、「Ⅴ. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

## 8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

### (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | 2%以上 5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|
| 胃腸障害 | 悪心、下痢 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 疲労 | |
| 神経系障害 | 頭痛、浮動性めまい | |
| 精神障害 | 異常な夢 | |
| 臨床検査 | | 肝酵素上昇 |

（解説）

成人 HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、ドラビリン 100mg を投与した 1,403 例における副作用（018 試験 96 週時点、021 試験 96 週時点及び 024 試験 48 週時点）に基づき、2%（29 例）以上発現した副作用を表に記載した。頻度不明の欄には、製造販売後に副作用として集積された肝酵素上昇を記載した。

以下に、海外第Ⅲ相臨床試験におけるドラビリン群の副作用発現頻度一覧を示す。

◆副作用発現頻度一覧表（いずれかの試験で 1 件以上）

| | 018 試験 (0～96 週) | | 021 試験 (0～96 週) | | 024 試験 ISG[†](0～48 週)＋DSG[‡](24～48 週) | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| 安全性評価対象症例数 | 383 | - | 364 | - | 656 | - | 1403 | - |
| 副作用発現例数 | 123 | 32.11 | 116 | 31.87 | 129 | 19.66 | 368 | 26.23 |
| 副作用の種類 | | | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | 0.52 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 3 | 0.21 |
| リンパ節痛 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 好中球減少症 | 2 | 0.52 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.14 |
| 心臓障害 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 2 | 0.14 |
| 動悸 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 2 | 0.14 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 1 | 0.15 | 2 | 0.14 |
| 乗物酔い | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 眼障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 霧視 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 胃腸障害 | 68 | 17.75 | 34 | 9.34 | 48 | 7.32 | 150 | 10.69 |
| 腹部不快感 | 4 | 1.04 | 0 | 0 | 2 | 0.30 | 6 | 0.43 |
| 腹部膨満 | 2 | 0.52 | 2 | 0.55 | 4 | 0.61 | 8 | 0.57 |
| 腹痛 | 8 | 2.09 | 1 | 0.27 | 2 | 0.30 | 11 | 0.78 |
| 上腹部痛 | 8 | 2.09 | 2 | 0.55 | 2 | 0.30 | 12 | 0.86 |
| 異常便 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 2 | 0.14 |
| 便習慣変化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 便秘 | 3 | 0.78 | 3 | 0.82 | 5 | 0.76 | 11 | 0.78 |
| 下痢 | 22 | 5.74 | 13 | 3.57 | 10 | 1.52 | 45 | 3.21 |
| 口内乾燥 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.30 | 2 | 0.14 |
| 消化不良 | 4 | 1.04 | 1 | 0.27 | 1 | 0.15 | 6 | 0.43 |
| 嚥下障害 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 心窩部不快感 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 軟便 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 2 | 0.14 |
| 鼓腸 | 5 | 1.31 | 1 | 0.27 | 8 | 1.22 | 14 | 1.00 |
| 排便回数増加 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 5 | 0.76 | 6 | 0.43 |
| 胃炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 消化管運動障害 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 過敏性腸症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 悪心 | 27 | 7.05 | 18 | 4.95 | 11 | 1.68 | 56 | 3.99 |
| 直腸しぶり | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 嘔吐 | 8 | 2.09 | 6 | 1.65 | 2 | 0.30 | 16 | 1.14 |

| | 018 試験 (0～96 週) | | 021 試験 (0～96 週) | | 024 試験 ISG†(0～48 週)＋DSG‡(24～48 週) | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 25 | 6.53 | 20 | 5.49 | 12 | 1.83 | 57 | 4.06 |
| 無力症 | 5 | 1.31 | 2 | 0.55 | 1 | 0.15 | 8 | 0.57 |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 胸痛 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 悪寒 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 疲労 | 18 | 4.70 | 13 | 3.57 | 8 | 1.22 | 39 | 2.78 |
| 全身性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 異常高熱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 倦怠感 | 1 | 0.26 | 2 | 0.55 | 1 | 0.15 | 4 | 0.29 |
| 疼痛 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 発熱 | 1 | 0.26 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 2 | 0.14 |
| 口渇 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.46 | 3 | 0.21 |
| 肝炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 肝細胞損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 高ビリルビン血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 感染症および寄生虫症 | 5 | 1.31 | 2 | 0.55 | 2 | 0.30 | 9 | 0.64 |
| 急性副鼻腔炎 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 口角口唇炎 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 結膜炎 | 2 | 0.52 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.14 |
| 毛包炎 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 性病性リンパ肉芽腫症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 上咽頭炎 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 膿疱性皮疹 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 偶発的過量投与 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 臨床検査 | 6 | 1.57 | 8 | 2.20 | 24 | 3.66 | 38 | 2.71 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 0.26 | 3 | 0.82 | 14 | 2.13 | 18 | 1.28 |
| アミラーゼ増加 | 1 | 0.26 | 1 | 0.27 | 2 | 0.30 | 4 | 0.29 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 2 | 0.55 | 8 | 1.22 | 10 | 0.71 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 骨密度減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 胃内ｐＨ低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| ヘモグロビン減少 | 2 | 0.52 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.14 |

| | 018 試験 (0～96 週) | | 021 試験 (0～96 週) | | 024 試験 ISG†(0～48 週)＋DSG‡(24～48 週) | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| 臨床検査 | 6 | 1.57 | 8 | 2.20 | 24 | 3.66 | 38 | 2.71 |
| 心拍数不整 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| リパーゼ増加 | 1 | 0.26 | 2 | 0.55 | 5 | 0.76 | 8 | 0.57 |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 体重減少 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 体重増加 | 0 | 0 | 3 | 0.82 | 0 | 0 | 3 | 0.21 |
| 代謝および栄養障害 | 4 | 1.04 | 8 | 2.20 | 5 | 0.76 | 17 | 1.21 |
| アルコール不耐性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 食欲減退 | 4 | 1.04 | 3 | 0.82 | 2 | 0.30 | 9 | 0.64 |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 低リン酸血症 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 1 | 0.15 | 2 | 0.14 |
| 肥満 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| ビタミンD欠乏 | 0 | 0 | 2 | 0.55 | 0 | 0 | 2 | 0.14 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 | 0.78 | 0 | 0 | 6 | 0.91 | 9 | 0.64 |
| 関節痛 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 2 | 0.30 | 3 | 0.21 |
| 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 筋骨格痛 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 筋肉痛 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 3 | 0.46 | 4 | 0.29 |
| 神経系障害 | 38 | 9.92 | 47 | 12.91 | 33 | 5.03 | 118 | 8.41 |
| 灼熱感 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 認知障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 注意力障害 | 1 | 0.26 | 2 | 0.55 | 2 | 0.30 | 5 | 0.36 |
| 浮動性めまい | 11 | 2.87 | 25 | 6.87 | 6 | 0.91 | 42 | 2.99 |
| 体位性めまい | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 味覚不全 | 5 | 1.31 | 2 | 0.55 | 0 | 0 | 7 | 0.50 |
| 頭痛 | 23 | 6.01 | 14 | 3.85 | 12 | 1.83 | 49 | 3.49 |
| 知覚過敏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 筋緊張亢進 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 2 | 0.14 |
| 記憶障害 | 0 | 0 | 2 | 0.55 | 3 | 0.46 | 5 | 0.36 |
| 精神的機能障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 片頭痛 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 2 | 0.30 | 3 | 0.21 |
| 錯感覚 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 3 | 0.46 | 4 | 0.29 |
| 睡眠の質低下 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 1 | 0.15 | 2 | 0.14 |
| 失神寸前の状態 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 11 | 3.02 | 3 | 0.46 | 14 | 1.00 |
| 緊張性頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |

| | 018 試験 (0～96 週) | | 021 試験 (0～96 週) | | 024 試験 ISG†(0～48 週)＋DSG‡(24～48 週) | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| 精神障害 | 18 | 4.70 | 43 | 11.81 | 22 | 3.35 | 83 | 5.92 |
| 異常な夢 | 4 | 1.04 | 18 | 4.95 | 8 | 1.22 | 30 | 2.14 |
| 適応障害 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 攻撃性 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 不安 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 1 | 0.15 | 2 | 0.14 |
| 錯乱状態 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 2 | 0.14 |
| 抑うつ気分 | 1 | 0.26 | 2 | 0.55 | 0 | 0 | 3 | 0.21 |
| うつ病 | 1 | 0.26 | 3 | 0.82 | 1 | 0.15 | 5 | 0.36 |
| 全般性不安障害 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 幻覚 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 初期不眠症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 不眠症 | 4 | 1.04 | 16 | 4.40 | 1 | 0.15 | 21 | 1.50 |
| 易刺激性 | 1 | 0.26 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 2 | 0.14 |
| リビドー障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 大うつ病 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 気分変化 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 気分動揺 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 悪夢 | 1 | 0.26 | 9 | 2.47 | 2 | 0.30 | 12 | 0.86 |
| 持続性抑うつ障害 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 睡眠障害 | 6 | 1.57 | 2 | 0.55 | 5 | 0.76 | 13 | 0.93 |
| 夢遊症 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 自殺念慮 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 1 | 0.15 | 2 | 0.14 |
| 腎および尿路障害 | 2 | 0.52 | 3 | 0.82 | 3 | 0.46 | 8 | 0.57 |
| 急性腎障害 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 尿路結石 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 腎結石症 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 頻尿 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 多尿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 腎障害 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 腎不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 腎臓痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.30 | 2 | 0.14 |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.30 | 2 | 0.14 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 | 0.78 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.21 |
| 咳嗽 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 呼吸困難 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 扁桃肥大 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |

| | 018 試験 (0～96 週) | | 021 試験 (0～96 週) | | 024 試験 ISG†(0～48 週)＋DSG‡(24～48 週) | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13 | 3.39 | 12 | 3.30 | 7 | 1.07 | 32 | 2.28 |
| ざ瘡 | 2 | 0.52 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.14 |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 3 | 0.82 | 1 | 0.15 | 4 | 0.29 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 1 | 0.07 |
| そう痒症 | 1 | 0.26 | 2 | 0.55 | 2 | 0.30 | 5 | 0.36 |
| 発疹 | 1 | 0.26 | 6 | 1.65 | 2 | 0.30 | 9 | 0.64 |
| 紅斑性皮疹 | 2 | 0.52 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.14 |
| 発疹 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 斑状皮疹 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 1 | 0.15 | 2 | 0.14 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 2 | 0.52 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.14 |
| 丘疹性皮疹 | 1 | 0.26 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 2 | 0.14 |
| 酒さ | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 皮膚病変 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 | 0.27 | 0 | 0 | 1 | 0.07 |
| 血管障害 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 2 | 0.30 | 3 | 0.21 |
| 高血圧 | 1 | 0.26 | 0 | 0 | 2 | 0.30 | 3 | 0.21 |

ドラビリン群[*1]（018 試験）又はドラビリン・ラミブジン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（DOR・3TC・TDF）群[*2]（021 試験及び 024 試験）1 日 1 回の初回投与から最終投与（延長試験に移行しない場合は最終投与から 14 日後）までに発現又は悪化した有害事象のうち、治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された副作用の一覧である。

† Immediate Switch Group、‡ Delayed Switch Group

注：024 試験において DSG は 24 週時に DOR・3TC・TDF 1 日 1 回に切り替えるまでベースライン治療を継続

[*1] ドラビリン 100mg をエムトリシタビン 200mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 配合錠又はアバカビル 600mg・ラミブジン 300mg 配合錠と併用

[*2] ドラビリン 100mg・ラミブジン 300mg・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg の配合錠（国内未承認）

018 試験及び 021 試験：MedDRA ver.20.1 を使用、024 試験：MedDRA ver.21.0 を使用

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

設定されていない

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

# Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

### (2) 安全性薬理試験 [38)]

| 試験* | 動物・試料 | 投与経路 | 投与量又は濃度 | 結果 |
|---|---|---|---|---|
| hERG 試験 | CHO-K1 細胞 | *in vitro* | 10、30、100μM | ドラビリンは hERG 電流を抑制し、$IC_{50}$ 値は 88μM、$IC_{20}$ 値は 19μM であった（ヒトへのドラビリン 100 mg 1 日 1 回投与時におけるヒト非結合型 $C_{max}$ のそれぞれ 162 倍及び 35 倍）。 |
| 心血管系及び呼吸系（テレメトリー試験） | イヌ（雌雄各 2 匹） | 経口 | 0、0.5、2、10mg/kg 単回 | 影響認められず |
| 中枢神経系（FOB 試験） | ラット（雄 6 匹） | 経口 | 0、5、75、450mg/kg/日 | 影響認められず |

*医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）準拠試験
hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
CHO：チャイニーズハムスター卵巣
FOB：機能観察総合評価

### (3) その他の薬理試験 [39)]

ドラビリンのオフターゲット作用を 110 種類以上の標準的酵素及びその他の受容体結合アッセイパネルを用いて検討した。ドラビリンはリガンド結合アッセイで $5\text{-}HT_{2B}$ 受容体とのみ中等度の親和性を示し、その $IC_{50}$ 値は 2.5μM であった。細胞を用いた $5\text{-}HT_{2B}$ の機能アッセイにおいて、イノシトール-1-リン酸の蓄積により検討したドラビリンのアゴニスト又はアンタゴニスト作用は認められなかった。したがって、ドラビリンは $5\text{-}HT_{2B}$ 受容体に結合してもこの受容体機能に影響しない。また、ヒト血漿中の主要代謝物である M9 も *in vitro* スクリーニングパネルを用いてオフターゲット作用を検討したが、最大 10μM の濃度で有意な作用は認められなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

### (2) 反復投与毒性試験 [40)]

| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | ドラビリン投与量 | 結果 |
|---|---|---|---|---|
| rasH2 マウス 雌雄各 15 又は 21 匹/群 | 1 ヵ月間 | 経口 | 0、30、100、300、450mg/kg/日 | 被験物質に関連する所見はみられなかったことから、無影響量は 450mg/kg/日以上であった。 |
| マウス 雌雄各 5 又は 10 匹/群 | 3 ヵ月間 | 経口 | 0、3、30、150、300、450 mg/kg/日 | 450mg/kg/日群で雌雄の体重増加量の減少がみられたことから、無影響量は 300mg/kg/日であった。<br>毒性学的意義のある体重変化はないことから、無毒性量は 450mg/kg/日以上であった。 |
| ラット 雌雄各 10 匹/群 | 2 週間 | 経口 | 0、5、75、450mg/kg/日 | 450mg/kg/日群で投与後の流涎及び体外尿中結晶が認められたことから、無影響量は 75mg/kg/日であった。有害な所見はみられなかったことから、無毒性量は 450mg/kg/日以上であった。 |
| ラット 雌雄各 10 匹/群 | 3 ヵ月間 | 経口 | 0、3、30、450mg/kg/日 | 雌の 30mg/kg/日以上の群及び雄の 450mg/kg/日群で投与後の流涎及び体外尿中結晶がみられたことから、無影響量は雌で 3mg/kg/日、雄で 30mg/kg/日であった。有害な所見はみられなかったことから、無毒性量は 450mg/kg/日以上であった。 |
| ラット 雌雄各 15 匹/群 | 6 ヵ月間 | 経口 | 0、3、30、450mg/kg/日 | 450mg/kg/日群の雌雄における投与後の流涎、30mg/kg/日以上の群の雄におけるごく軽度から軽度の凝固系検査所見及び 450mg/kg/日群の雌雄における尿検査所見から、無影響量は雌で 30mg/kg/日、雄で 3mg/kg/日であった。有害な所見はみられなかったことから、無毒性量は 450mg/kg/日以上であった。 |
| 雌雄イヌ 2 匹/群 | 14 日間 | 経口 | 10mg/kg/日 | 被験物質に関連する所見はみられなかったことから、無影響量は 10mg/kg/日以上であった。 |
| 雌雄イヌ 3 匹/群 | 3 ヵ月間 | 経口 | 0、1、10、1000mg/kg/日 | 1000mg/kg/日群において便の変色がみられたことから、無影響量は 10mg/kg/日であった。有害な所見はみられなかったことから、無毒性量は 1000mg/kg/日以上であった。 |
| 雌雄イヌ 4 匹/群 | 9 ヵ月間 | 経口 | 0、1、10、1000mg/kg/日 | 1mg/kg/日以上の群の雌雄で便の変色並びに散発的な軟便及び流涎の発現頻度増加がみられたことから、無影響量は 1mg/kg/日未満であった。有害な所見はみられなかったことから、無毒性量は 1000mg/kg/日以上であった。 |

（GLP 準拠試験）

### (3) 遺伝毒性試験 [41)]

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、探索的 7 日間経口投与忍容性試験におけるラット骨髄を用いた小核試験、2 週間経口投与毒性試験におけるラット骨髄を用いた小核試験の成績より、ドラビリンは変異原性及び遺伝毒性を示さなかった。

### (4) がん原性試験 [42)]

雌雄 rasH2 トランスジェニックマウスにドラビリン 0、10、60、300mg/kg/日を 6 ヵ月間経口投与した。その結果、300mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$：228 μM·hr、ヒトに 100 mg を 1 日 1 回投与したときの

ドラビリン曝露量の約 6 倍）の用量まで被験物質に関連した死亡の増加はなく、がん原性を示唆する証拠はみられなかった。

雌雄ラットにドラビリン 0、3、30、450mg/kg/日を 2 年間経口投与した。ドラビリン投与に関連した腫瘍発生率の増加はなく、腫瘍性病変に対する無影響量は 450mg/kg/日以上（ヒトに 100mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の 7.5 倍以上；慢性毒性試験における曝露量より推定）であり、ドラビリン投与による腫瘍形成あるいはがん原性の兆候はなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験 [43)]

#### 1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験

＜ラット：雌雄各 20 匹／群＞

0、5、30、450mg/kg/日の用量で、雌雄に同居前 15 日間と同居期間、さらに雌には妊娠 7 日まで、雄には計画剖検日の前日までドラビリンを 1 日 1 回経口投与した。いずれの投与量においても被験物質に関連した生殖毒性はみられなかったことから、雌雄ラットの受胎能パラメータに対する無影響量は 450mg/kg/日（ヒトに 100 mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の約 7.5 倍）以上であった。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

＜ラット：雌 24 又は 28 匹／群＞

0、5、45、450mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 20 日までドラビリンを 1 日 1 回経口投与した。母動物の死亡は認められず、被験物質に関連した一般状態、平均母動物体重増加量及び平均摂餌量の変化、並びに剖検所見はみられなかった。また、いずれの投与量においても発生毒性はみられなかったことから、母動物及び発生毒性に対する無影響量は 450mg/kg/日（ヒトに 100 mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の約 9 倍）以上であった。

＜ウサギ：雌 22 匹／群＞

0、2、15、300mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から 20 日までドラビリンを 1 日 1 回経口投与した。300mg/kg/日で平均母動物体重増加量の低値がみられたことから、母動物毒性に対する無影響量は 15mg/kg/日（ヒトに 100mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の約 2 倍）であった。また、いずれの投与量においても発生毒性はみられなかったことから、発生毒性に対する無影響量は 300mg/kg/日（ヒトに 100 mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の約 8.5 倍）以上であった。

#### 3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

＜ラット：雌 20 匹／群＞

0、5、45、450mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から授乳 20 日までドラビリンを 1 日 1 回経口投与した。いずれの投与量においてもドラビリン投与に関連した途中死亡、一般状態、平均母動物体重増加量及び平均摂餌量の変化はみられず、$F_0$ 世代の母動物に対する無影響量は 450mg/kg/日（ヒトに 100 mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の約 9 倍）以上であった。$F_1$ 世代に対する毒性はなく、有害な変化はみられなかったことから、$F_1$ 世代の発生に対する無毒性量は 450mg/kg/日（ヒトに 100 mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の約 9 倍）以上であった。

**4) 出生児（幼若動物）を用いた試験**

＜ラット：雌雄各 32 匹／群＞

0、10、45、300mg/kg/日の用量で、生後 14 日目から 55 日目までドラビリンを 1 日 1 回経口投与した。ドラビリンに関連した死亡、一般状態の変化、体重、摂餌量、発育指標及びオープンフィールド活動量への影響並びに血液学的及び血液生化学的検査パラメータ値の変化はみられなかった。終夜蓄尿後の体外でみられた尿中結晶を除き、無影響量は 300mg/kg/日（ヒトに 100mg を 1 日 1 回投与したときのドラビリン曝露量の約 9 倍）以上であった。

## (6) 局所刺激性試験 [44)]

**眼刺激性**

ウシ摘出角膜を用いた混濁及び透過性試験により、ドラビリンの潜在的な眼刺激性の有無を評価した。5 個体の角膜に 20%ドラビリン懸濁液を 0.75mL 曝露し、混濁度及びフルオレセインナトリウム透過性を測定した結果、ドラビリンは非刺激性に分類された。

**皮膚刺激性**

MatTek EpiDerm™ MTT 生存率試験により、ドラビリンの潜在的な皮膚刺激性の有無を評価した。MatTek EpiDerm™組織サンプルをドラビリン（100mg）で 1、4 及び 24 時間処理した結果、ドラビリンは非刺激性に分類された。

## (7) その他の特殊毒性 [45)]

**光毒性試験**

有色雄ラットに 0、30、450mg/kg/日を 3 日間経口投与し、最終投与の約 60 分後に太陽光を模した紫外線を単回照射（UVR 曝露）した結果、光毒性を示唆する皮膚反応や眼所見はみられなかった。被験物質に関連する変化が眼及び皮膚にみられなかったことから、光毒性に関する無影響量は 450mg/kg/日以上であった。

**免疫毒性試験**

マウスを用いた局所リンパ節（LLNA）試験を実施した結果、媒体対照群に比べて被験物質に関連した刺激指数の増加はみられず、ドラビリンは皮膚感作性物質ではないと考えられた。

**不純物の毒性試験**

3 ヵ月以上の反復投与毒性試験及び不純物評価のためのラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験を実施し、不純物の安全性を評価した。各試験におけるラットでの不純物の摂取量は、ドラビリン 100mg を 1 日 1 回投与した際のヒトでの摂取量を上回っていたことから、有効成分中に含まれる各不純物の規格値における安全性が確認された。

# Ⅹ. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製剤：ピフェルトロ®錠 100mg　処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ドラビリン　　該当しない

## 2. 有効期間

**有効期間**：3 年

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

| |
|---|
| 20. 取扱い上の注意<br>湿気を避けるため、瓶のまま密栓して保存し、常時乾燥剤を入れておくこと。 |

（解説）

有効成分に吸湿性は認められないが、錠剤では吸湿により品質が損なわれるおそれがある。

「Ⅲ．1. (3) 吸湿性」の項参照

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

「ⅩⅢ．備考　その他の関連資料」の項参照

## 6. 同一成分・同効薬

**同一成分**：なし

**同効薬**：

**ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤**：ジドブジン、ラミブジン、ジドブジン/ラミブジン、アバカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、アバカビル/ラミブジン、エムトリシタビン、エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

**非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤**：ネビラピン、リルピビリン、リルピビリン/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、ドラビリン/イスラトラビル

**プロテアーゼ阻害剤**：リトナビル、ロピナビル、ダルナビル、ダルナビル/コビシスタット、ダルナビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

**インテグラーゼ阻害剤**：ラルテグラビル、エルビテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/コビシスタット、ドルテグラビル、ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン、ドルテグラビル/リルピビリン、ドルテグラビル/ラミブジン、ビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、カボテグラビル

**ヌクレオシド系逆転写酵素トランスロケーション阻害剤**：ドラビリン/イスラトラビル

**侵入阻止薬**：マラビロク

**カプシド阻害剤**：レナカパビル

## 7. 国際誕生年月日

2018 年 8 月 30 日（米国）

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|---|---|---|---|---|
| ピフェルトロ®錠 100mg | 2020 年 1 月 14 日 | 30200AMX00002000 | 2020 年 1 月 22 日 | 2020 年 2 月 17 日 |

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

10 年：2020 年 1 月 14 日～2030 年 1 月 13 日（希少疾病用医薬品）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 個別医薬品コード（YJ コード） | HOT（9 桁）番号 | レセプト電算処理システム用コード |
|---|---|---|---|---|
| ピフェルトロ®錠 100mg | 6250049F1021 | 6250049F1021 | 127028001 | 622702801 |

## 14. 保険給付上の注意

HIV 感染者の障害者認定が実施された患者には医療費の公費負担制度が適用される。（2003 年（平成 15 年）1 月 10 日障発第 0110001 号）

本製剤の特殊性に鑑み、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること。（2020 年（令和 2 年）1 月 21 日保医発 0121 第 1 号）

# XI．文献

## 1. 引用文献


1）社内資料：外国人健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（001試験）（2020年1月14日承認、CTD2.7.4.2）

2）社内資料：QT/QTc評価試験（017試験）（2020年1月14日承認、CTD2.7.2.2）

3）承認時評価資料：未治療成人HIV-1感染患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験（007試験）（2020年1月14日承認、CTD2.7.6）

4）承認時評価資料：未治療成人HIV-1感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（018試験）（2020年1月14日承認、CTD2.7.6）

5）Molina JM, et al. *Lancet HIV.* 2018; 5: e211-20. (PMID：29592840)（018試験；48週時）

6）承認時評価資料：未治療成人HIV-1感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（021試験）（2020年1月14日承認、CTD2.7.6）

7）Orkin C, et al. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: 535-44. (PMID：30184165)（021試験；48週時）

8）承認時評価資料：既治療成人HIV-1感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（024試験）（2020年1月14日承認、CTD2.7.6）

9）Johnson M, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019; 81: 463-72. (PMID：30985556)（024試験；48週時）

10）Lai MT, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 1652-63. (PMID：24379202)

11）社内資料：NNRTI耐性変異を有するHIV-1実験室株に対するドラビリンの抗ウイルス活性（2020年1月14日承認、CTD2.6.2.2.1.2.1）

12）社内資料：耐性選択試験（2020年1月14日承認、CTD2.6.2.2.1.3）

13）社内資料：抗HIV治療経験がない患者における薬剤耐性（48週時）（2020年1月14日承認、CTD2.5.4.4.2）

14）社内資料：抗HIV治療経験がない患者における薬剤耐性（48週時～96週時）（2020年1月14日承認、CTD2.7.3）

15）社内資料：抗HIV治療経験がある患者における薬剤耐性（2020年1月14日承認、CTD2.7.6）

16）Wong A, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019; 82: e47-9. (PMID：31425317)

17）Hattori J, et al. *Antiviral Res.* 2010; 88: 72-9. (PMID：20692295)

18）Feng M, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 2241-7. (PMID：26833152)

19）社内資料：臨床試験における交差耐性の解析（2020年1月14日承認、CTD2.5.4.4.2、2.7.3.2.1.2.6）

20）社内資料：単回経口投与時の薬物動態に関する検討（039試験）（2020年1月14日承認、CTD2.7.1.2）

21）社内資料：反復経口投与時の薬物動態に関する検討（001試験）（2020年1月14日承認、CTD2.7.2.2）

22）社内資料：母集団薬物動態解析（2020年1月14日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.2.6）

23）Behm MO, et al. *Clin Drug Investig.* 2017; 37: 571-9. (PMID：28349328)（037試験）

24）社内資料：薬物相互作用試験（2020年1月14日承認、CTD2.7.2.6）

25）社内資料：外国人健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（044試験）（2020年1月14日承認、CTD2.7.1.2）

26）社内資料：絶対的バイオアベイラビリティに関する検討（2020年1月14日承認、CTD2.7.1.3）

27）社内資料：ドラビリンの組織分布に関する検討（2020年1月14日承認、CTD2.6.4.1、2.6.4.4）
28）社内資料：ドラビリンの胎盤移行に関する検討（2020年1月14日承認、CTD2.6.4.4）
29）社内資料：ドラビリンの乳汁移行に関する検討（2020年1月14日承認、CTD2.6.4.6）
30）Sanchez RI, et al. *Xenobiotica.* 2019; 49: 422-32. (PMID：29557716)
31）社内資料：ドラビリンのCYP代謝及び阻害に関する検討（2020年1月14日承認、CTD2.6.4.7）
32）社内資料：ドラビリンの代謝物の活性に関する検討（2020年1月14日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.3）
33）社内資料：ドラビリンの排泄に関する検討（2020年1月14日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.3）
34）社内資料：トランスポーターに関する検討（2020年1月14日承認、CTD2.6.4.7、2.6.4.9）
35）Ankrom W, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62: e00326-18. (PMID：29891610)
36）Khalilieh S, et al. *J Clin Pharmacol.* 2017; 57: 777-83. (PMID：28026013)
37）Behm MO, et al. *Antivir Ther.* 2017; 22: 337-44. (PMID：28206979)
38）社内資料：安全性薬理試験（2020年1月14日承認、CTD2.6.2.4）
39）社内資料：副次的薬理試験（2020年1月14日承認、CTD2.6.2.3）
40）社内資料：反復投与毒性試験（2020年1月14日承認、CTD2.6.6.3）
41）社内資料：遺伝毒性試験（2020年1月14日承認、CTD2.6.6.4）
42）社内資料：がん原性試験（2020年1月14日承認、CTD2.6.6.5）
43）社内資料：生殖発生毒性試験（2020年1月14日承認、CTD2.6.6.6）
44）社内資料：局所刺激性試験（2020年1月14日承認、CTD2.6.6.7）
45）社内資料：その他の毒性試験（2020年1月14日承認、CTD2.6.6.8）

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

# XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

2019 年 7 月現在、本剤は米国及び EU（英国、ドイツ、フランス等）、カナダ、オーストラリア等を含む 36 ヵ国で承認されている。

国内における承認された効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

HIV-1 感染症

6. 用法及び用量

通常、成人にはドラビリンとして 100mg 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤とリファブチンを併用投与する場合は、本剤 100mg を約 12 時間の間隔を空けて 1 日 2 回に増量すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、本剤 100mg を 1 日 1 回に減量すること。

海外での承認状況

| 国　　名 | 米国 |
|---|---|
| 販 売 名 | PIFELTRO® |
| 効能・効果 | 本剤は、他の抗レトロウイルス薬との併用下で、以下の成人及び体重 35kg 以上の小児患者の HIV-1 感染症の治療に用いる。<br>・抗レトロウイルス薬による治療経験のない患者<br>・ウイルス学的失敗の経験がなく、ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満）が得られており、ドラビリンに対する耐性関連変異を持たない患者での現在の抗レトロウイルス薬からの切り替え |
| 剤型・含量 | 1 錠あたりドラビリン 100mg を含有 |
| 承認年月 | 2018 年 8 月、2019 年 9 月 |
| 用法・用量 | 成人及び体重 35kg 以上の小児患者に 100mg 錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与する。食事の有無にかかわらず投与できる。<br>＜用量調節＞<br>本剤とリファブチンを併用投与する場合は、本剤 100mg を約 12 時間の間隔を空けて 1 日 2 回に増量し、リファブチン併用中は本用量を維持すること。 |

（2026 年 8 月時点の米国添付文書）

| 国　　名 | EU |
|---|---|
| 販 売 名 | Pifeltro 100 mg film-coated tablets |
| 効能・効果 | 本剤は、他の抗レトロウイルス薬との併用下で、NNRTI クラスに対する過去及び現在の耐性が確認されていない成人及び 12 歳以上かつ体重 35kg 以上の小児患者の HIV-1 感染症の治療に用いる。 |
| 剤型・含量 | 1 錠あたりドラビリン 100mg を含有 |
| 承認年月 | 2018 年 11 月、2022 年 2 月 |

| | |
|---|---|
| 用法・用量 | HIV 感染症の管理に精通している医師の下で治療を開始すること。<br>＜推奨用量＞<br>成人及び 12 歳以上かつ体重 35kg 以上の小児患者の推奨用量は 100mg 錠 1 錠の 1 日 1 回経口投与であり、食事の有無にかかわらず投与できる。<br>＜用量調節＞<br>本剤と中程度の CYP3A 誘導剤であるリファブチンを併用投与する場合は、本剤 100mg 錠 1 錠を約 12 時間の間隔を空けて 1 日 2 回投与すること。<br>ドラビリンと他の中程度の CYP3A 誘導剤との併用についてはこれまで評価されていないが、ドラビリン濃度の低下が予想される。他の中程度の CYP3A 誘導剤（例：ダブラフェニブ、lesinurad、ボセンタン、thioridazine、nafcillin、モダフィニル、telotristat ethyl）との併用が避けられない場合は、本剤 100mg 錠 1 錠を約 12 時間の間隔を空けて 1 日 2 回投与すること。<br>＜飲み忘れ＞<br>飲み忘れた場合には、通常の服用時間から 12 時間以内であれば、できるだけ早く服用した後、通常の服用スケジュールに戻ること。通常の服用時間から 12 時間超が経過している場合は、飲み忘れ分を服用せず、次回分を通常の予定時間に服用すること。飲み忘れ分を埋め合わせるために 2 回分を同時に服用しないこと。 |

（2026 年 8 月時点の EU SmPC）

注）国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラット及びウサギにおいて胎盤移行が認められた[28)]。なお、臨床推奨用量の最大約 9 倍（ラット）及び約 8 倍（ウサギ）の曝露量で実施した生殖発生毒性試験において、妊娠及び胚胎児発生への有害な影響はなかった。

**9.6 授乳婦**

授乳を避けさせること。HIV 母児感染の可能性がある。動物実験（ラット）において経口投与後にドラビリンの乳汁中への移行が認められている[29)]。本剤がヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。

| 米国添付文書（2026 年 8 月時点）の記載内容 |
|---|
| **8.1 Pregnancy**<br>Pregnancy Exposure Registry<br>There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to PIFELTRO during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.<br><br>Risk Summary<br>No adequate human data are available to establish whether or not PIFELTRO poses a risk to pregnancy outcomes. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when doravirine was administered at exposures ≥8 times the exposure in humans at the recommended human |

dose (RHD) of PIFELTRO (see Data).
The background rate of major birth defects is 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in the clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15-20%. Methodological limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates individuals and infants from the limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at less than 20 weeks gestation.

Data
*Animal Data*
Doravirine was administered orally to pregnant rabbits (up to 300 mg/kg/day on gestation days (GD) 7 to 20) and rats (up to 450 mg/kg/day on GD 6 to 20 and separately from GD 6 to lactation/postpartum day 20). No significant toxicological effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/post-natal (rats) development were observed at exposures (AUC) approximately 9 times (rats) and 8 times (rabbits) the exposure in humans at the RHD. Doravirine was transferred to the fetus through the placenta in embryofetal studies, with fetal plasma concentrations of up to 40% (rabbits) and 52% (rats) that of maternal concentrations observed on GD 20.

**8.2 Lactation**
Risk Summary
It is unknown whether doravirine is present in human milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant. Doravirine is present in the milk of lactating rats (see Data). Potential risks of breastfeeding include: (1) HIV-1 transmission (in HIV-1-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-1-positive infants), and (3) serious adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults.

Data
Doravirine was excreted into the milk of lactating rats following oral administration (450 mg/kg/day) from GD 6 to lactation day 14, with milk concentrations approximately 1.5 times that of maternal plasma concentrations observed 2 hours post dose on lactation day 14.

＜参考＞

| | 分類 |
|---|---|
| オーストラリア分類：<br>The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy. | B1<br>（TGA* database） |

*Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

Category B1：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

## (2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<table>
<tr><th>出典</th><th>記載内容</th></tr>
<tr><td>米国の添付文書</td><td>8.4 Pediatric Use<br>The safety and efficacy of PIFELTRO for the treatment of HIV-1 infection have been established in pediatric patients weighing at least 35 kg [see Indications and Usage (1) and Dosage and Administration (2.1)].<br>Use of PIFELTRO in this group is supported by evidence from adequate and well-controlled trials in adults and an open-label trial in virologically-suppressed or treatment-naïve pediatric participants 12 to less than 18 years of age. The safety, efficacy, and exposure of doravirine in these pediatric participants were similar to that in adults [see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.3)].<br>Safety and efficacy of PIFELTRO in pediatric patients weighing less than 35 kg have not been established.</td></tr>
<tr><td>EU の SmPC</td><td>4.2 Posology and method of administration<br><u>Posology</u><br>Paediatric population<br>Safety and efficacy of Pifeltro in children aged less than 12 years or weighing less than 35 kg have not been established. No data are available.<br>5.1 Pharmacodynamic properties<br><u>Paediatric population</u><br>The efficacy of doravirine was evaluated in combination with lamivudine and tenofovir disoproxil (DOR/3TC/TDF) in an open-label, single-arm trial in HIV-1 infected paediatric patients 12 to less than 18 years of age (IMPAACT 2014 (Protocol 027)).<br>At baseline, the median age of subjects was 15 years (range: 12 to 17), 58% were female, 78% were Asian and 22% were Black, and the median CD4+ T-cell count was 713 cells per $mm^3$ (range: 84 to 1,397). After switching to DOR/3TC/TDF, 95% (41/43) ofvirologically suppressed subjects remained suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) at Week 24 and 93% (40/43) remained suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) at Week 48.<br>The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with doravirine in one or more subsets of the paediatric population in treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection. See section 4.2 for information on paediatric use.<br>5.2 Pharmacokinetic properties<br><u>Paediatric population</u><br>Mean doravirine exposures were similar in 54 paediatric patients aged 12 to less than 18 years and weighing at least 35 kg who received doravirine or doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil in IMPAACT 2014 (Protocol 027) relative to adults following administration of doravirine or doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil (Table 7).<br>Table 7: Steady state pharmacokinetics for doravirine following administration of doravirine or doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil in HIV infected paediatric patients aged 12 to less than 18 years and weighing at least 35 kg
<table>
<tr><th>Parameter*</th><th>Doravirine†</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}24}$ (μg•h/mL)</td><td>16.4 (24)</td></tr>
<tr><td>$C_{max}$ (μg/mL)</td><td>1.03 (16)</td></tr>
<tr><td>$C_{24}$ (μg/mL)</td><td>0.379 (42)</td></tr>
<tr><td colspan="2">*Presented as geometric mean (%CV: geometric coefficient of variation)<br>†From population PK analysis (n=54)<br>Abbreviations: AUC=area under the time concentration curve; $C_{max}$=maximum concentration; $C_{24}$=concentration at 24 hours</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

（2026 年 8 月時点）

# XIII. 備考

## その他の関連資料

患者向医薬品ガイド

https://www.msdconnect.jp/ppi_pifeltro_tab/

＜医療従事者向け 製品サイト＞

https://www.msdconnect.jp/products/pifeltro/

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2026年8月改訂