

審議結果報告書

平成 30 年 5 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] アイセントレス錠600 mg
[一般名] ラルテグラビルカリウム
[申請者名] MSD株式会社
[申請年月日] 平成30年1月18日

[審議結果]

平成30年4月25日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は6年1日、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

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

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

該当箇所	訂正後	訂正前
事前評価レポート (その1) 7頁、表5	水酸化マグネシウム/ 水酸化アルミニウム ^{e)}	水酸化マグネシウム/ 水酸化アルミニウム ^{d)}

(下線部変更)

以上

審査報告書

平成 30 年 4 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] アイセントレス錠 600 mg
[一 般 名] ラルテグラビルカリウム
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 1 月 18 日
[剤形・含量] 1 錠中にラルテグラビルカリウム 651.6 mg (ラルテグラビルとして 600 mg) を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品及び (8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (19 薬) 第 204 号、平成 19 年 11 月 26 日付け薬食審査発第 1126001 号)
本品目は、平成 10 年 11 月 12 日付け医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である (米国での承認年月日: 平成 29 年 5 月 26 日)。今回の事前評価は、米国での承認申請資料を評価対象としたものである。
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の HIV 感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

HIV 感染症

[用法及び用量]

通常、成人にはラルテグラビルとして 1,200 mg (本剤を 2 錠) 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。なお、投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

[承認条件]

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

事前評価レポート（その1）

平成 29 年 12 月 15 日

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

事前評価品目

[予 定 の 販 売 名]	アイセントレス錠 600 mg
[一 般 名]	ラルテグラビルカリウム
[事前評価依頼者]	MSD 株式会社
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にラルテグラビルカリウム 651.6 mg（ラルテグラビルとして 600 mg）を含有するフィルムコーティング錠
[予定の効能・効果]	HIV 感染症
[予定の用法・用量]	通常、成人にはラルテグラビルとして 1,200 mg（本剤を 2 錠）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。なお、投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
[事前評価準備会開催日]	平成 29 年 8 月 9 日
[特 記 事 項]	本品目は、平成 10 年 11 月 12 日付け医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である（米国での承認年月日：平成 29 年 5 月 26 日）。今回の事前評価は、米国での承認申請資料を評価対象としたものである。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における事前評価の概略.....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における事前評価の概略.....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における事前評価の概略.....	9
8. 事前評価レポート（その1）作成時における総合評価.....	17

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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

本薬は、米国 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.により開発されたインテグラーゼ阻害剤である。本邦では、ラルテグラビルを 400 mg 含有する製剤 (販売名: アイセントレス錠 400 mg) が HIV 感染症を効能・効果として、本薬 400 mg BID 投与の用法・用量にて、2008 年 6 月に承認されている。事前評価依頼者は、患者の利便性向上のため、服薬回数を 1 日 1 回とする新レジメンを開発した。

本剤は、未治療の成人 HIV 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (292 試験) において、本薬 1,200 mg QD 投与の有効性及び安全性が確認されたこと等を踏まえ、米国及び欧州ではそれぞれ 2017 年 5 月及び同年 7 月に承認され、2017 年 10 月時点で 34 の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

原薬ラルテグラビルカリウムは「アイセントレス錠 400 mg」に用いられている原薬と同一であり、新たな資料は提出されていない。

2.1 製剤

2.1.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 651.6 mg (ラルテグラビルとして 600 mg) を含有する錠剤である。製剤には、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、オパドライ II イエロー () 及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2.1.2 製造方法

製剤は、 、 、 、 、 、 、 、フィルムコーティング、試験、包装、表示及び保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち、 及び 工程が重要工程とされ、 工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- 重要品質特性として、 、 、 、 、 、 、 、 及び を特定。
- 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定。

2.1.3 製剤の管理

規格として、含量、性状、確認試験 ()、純度試験 [類縁物質 (液体クロマトグラフィー)]、製剤均一性 (質量偏差試験)、溶出性 (液体クロマトグラフィー) 及び定量法 (液体クロマトグラフィー) が設定されている。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本事前評価に際し、生物薬剤学試験として、海外第 I 相試験の成績が提出された。

臨床開発においては、以下の 3 つの製剤¹⁾ が使用され、製剤 3 が市販用製剤（本剤）とされた。

- 製剤 1：本薬 600 mg を含むフィルムコーティング錠
- 製剤 2：製剤 1 の非機能性フィルムコーティングの■を変更した錠剤
- 製剤 3：製剤 2 の非機能性フィルムコーティングを変更し ■■■■■■■■ を追加し、■■■■■を変更した錠剤

ヒト血漿中の本薬濃度測定には液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（定量下限 2 ng/mL）が用いられた。なお、以降の記載は、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示し、本薬の投与量及び濃度は全てラルテグラビルとして示す。

6.1.1 食事の影響試験（参考 CTD 5.3.1.1：290 試験<20■■年■月～20■■年■月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：36 例）を対象に、本薬 1,200 mg [600 mg 錠（製剤 1）2 錠又は既承認製剤（400 mg 錠）3 錠] を空腹時、低脂肪食（389 kcal、脂肪 3 g）摂取後、又は高脂肪食（997 kcal、脂肪 56 g）摂取後に単回投与したときの本薬の PK に対する食事の影響が検討された²⁾。結果は表 2 のとおりであり、食事の内容及び製剤により、本薬の C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 及び C_{24} に対する食事の影響に差異が認められた。製剤により、本薬の曝露量に対する食事の影響に差異が認められた要因について、事前評価依頼者は既承認製剤と比較して 600 mg 錠のバイオアベイラビリティが高いことが一因と考えられると説明している（空腹時投与での本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、600 mg 錠 2 錠投与時で 22.6 $\mu\text{mol/L}$ 及び 55.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 、既承認製剤 3 錠投与時で 9.19 $\mu\text{mol/L}$ 及び 34.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ）。また、600 mg 錠投与時の t_{max} （中央値）は、空腹時、低脂肪食後及び高脂肪食後で 1.5、2.0 及び 3.0 h であり、 $t_{1/2}$ （幾何平均）は、12.0、11.6 及び 8.5 h であった。

表 2 空腹時投与に対する食後投与の本薬の PK パラメータの最小二乗幾何平均の比

	例数 (食後/空腹時)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]			
		C_{max}	AUC_{last}	AUC_{inf}	C_{24}
600 mg 錠 2 錠投与時					
低脂肪食後	18/16	0.48 [0.37, 0.62]	0.58 [0.46, 0.74]	0.60 [0.47, 0.76] ^{a)}	0.84 [0.63, 1.10]
高脂肪食後	17/16	0.72 [0.58, 0.90]	1.02 [0.86, 1.21]	1.06 [0.87, 1.28] ^{b)}	0.88 [0.66, 1.18]
既承認製剤 3 錠投与時					
低脂肪食後	17/17	0.25 [0.15, 0.42]	0.27 [0.18, 0.41]	0.27 [0.17, 0.41] ^{c)}	0.82 [0.68, 1.00]
高脂肪食後	17/17	0.77 [0.42, 1.38]	1.39 [0.94, 2.05]	1.29 [0.90, 1.85] ^{d)}	1.70 [1.11, 2.61]

a) 食後 17 例、空腹時 15 例、b) 食後 16 例、空腹時 15 例、c) 食後 15 例、空腹時 17 例、d) 食後 11 例、空腹時 17 例

6.1.2 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.1.1：291 試験<20■■年■月～20■■年■月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：24 例）を対象に、本薬 1,200 mg [600 mg 錠（製剤 1）2 錠又は既承認製剤（400 mg 錠）3 錠] を空腹時に QD 5 日間反復投与、及び本薬 400 mg（既承認製剤 1 錠）を空腹時に BID 5 日間反復投与³⁾ したときの本薬の PK が検討された⁴⁾。結果は表 3 のとおりであり、本薬

¹⁾ 製剤 1 は第 I 相試験（290、291 及び 293 試験）、製剤 2 は第 III 相試験（292 試験）、製剤 3 は第 I 相試験（812、823 及び 824 試験）に用いられた。

²⁾ 2 つのコホート（600 mg 錠投与及び既承認製剤投与）で構成され、それぞれ空腹時、低脂肪食後及び高脂肪食後に本薬を投与する 3 処置 3 期クロスオーバーとして実施された。各投与期の間には少なくとも 4 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

³⁾ 5 日目のみ QD 投与とされた。

⁴⁾ 3 処置 3 期クロスオーバー試験として実施された。各投与期の間には少なくとも 4 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

1,200 mg を QD 5 日間反復投与した後における、既承認製剤 3 錠投与時に対する 600 mg 錠 2 錠投与時の本薬の C_{max} 、 AUC_{0-24} 及び C_{trough} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.46 [1.09, 1.95]、1.21 [0.94, 1.57] 及び 0.97 [0.79, 1.19] であった。また、本薬 1,200 mg (600 mg 錠 2 錠) を QD 反復投与したとき、投与 1 日目に対する投与 5 日目の本薬の C_{max} 、 AUC_{0-24} 及び C_{trough} の幾何平均の比は、それぞれ 0.91、0.99 及び 1.48 であった。

表 3 本薬を 1,200 mg QD 又は 400 mg BID で反復投与時の本薬の PK パラメータ

投与方法	例数	測定日	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	t_{max}^a (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	C_{trough} ($\mu\text{mol/L}$)
1,200 mg QD (600 mg 錠 2 錠)	23	1 日目	22.6 (46.9)	1.5 [0.5 - 2.0]	59.8 (39.2)	0.0547 (53.9)
	23	5 日目	20.6 (44.1)	2.0 [0.5 - 3.0]	59.4 (33.9)	0.0812 (71.8)
1,200 mg QD (既承認製剤 3 錠)	22	1 日目	12.3 (132.3)	2.0 [0.5 - 4.0]	42.6 (101.2)	0.0504 (61.5)
	22	5 日目	14.2 (99.2)	2.0 [0.5 - 6.0]	49.3 (73.1)	0.0831 (53.2)
400 mg BID	23	1 日目	4.1 (171.6)	2.0 [0.5 - 4.0]	25.0 (142.0)	0.0835 (71.2)
	23	5 日目	3.5 (153.5)	1.5 [0.5 - 4.0]	26.0 (105.6)	0.132 (56.0)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

6.2 臨床薬理試験

本事前評価に際し、臨床薬理試験として、薬物動態学的相互作用試験の成績、海外臨床試験データを用いた PPK 解析結果等が提出された。

6.2.1 PPK 解析 (CTD 5.3.5.3.4.1)

6 つの海外臨床試験⁵⁾ から得られた本薬 1,200 mg 単回投与又は QD 反復投与時の PK データ (618 例、4,624 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.3.0) が実施された。最終モデルは、シグモイド型吸収過程 (食事摂取の際には吸収ラグタイムを有する) を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。吸収ラグタイムに対して、摂食状況、吸収時間に対して、食事の内容、相対的バイオアベイラビリティに対して、食事の内容、UGT1A1 誘導剤併用の有無、炭酸カルシウム含有制酸剤併用の有無、FTC/TDF 併用の有無、CL/F に対して、人種、UGT1A1 阻害剤併用の有無、体重が、それぞれ共変量として選択された⁶⁾。食事と共に本薬が投与された際の吸収ラグタイムは 11 min であり、吸収時間は、空腹時、低又は中脂肪食後、及び高脂肪食後で、それぞれ 0.48、1.32 及び 3.15 h であると推定された。また、相対的バイオアベイラビリティは、低又は中脂肪食摂取後では空腹時の 75.6 又は 85.4% になる一方、高脂肪食摂取後では空腹時と同程度になると推定され、UGT1A1 誘導作用を有する薬剤、炭酸カルシウム含有制酸剤、又は FTC/TDF の併用により、それぞれ非併用時の 85.5、29.7 又は 112% になると推定された。CL/F については、UGT1A1 阻害作用を有する薬剤との併用により 81.4% になると推定された。HIV-1 感染患者に本薬 1,200 mg を QD で経口投与したときの、最終モデルを用いて推定された定常状態における PK パラメータは表 4 のとおりであった。

⁵⁾ 第 I 相試験 (290、291、812、823 及び 824 試験) 及び第 III 相試験 (292 試験)

⁶⁾ 共変量として以下が検討された。

一次吸収速度定数 (k_a) : 摂食状況 / 食事内容、HIV 感染の有無、胃内 pH を変動させる併用薬の有無、炭酸カルシウム含有制酸剤併用の有無

相対的バイオアベイラビリティ : 摂食状況 / 食事内容、HIV 感染の有無、胃内 pH を変動させる併用薬の有無、炭酸カルシウム含有制酸剤併用の有無、FTC/TDF 併用の有無

吸収ラグタイム : 摂食状況 / 食事内容、胃内 pH を変動させる併用薬の有無、炭酸カルシウム含有制酸剤併用の有無

吸収時間 : 摂食状況 / 食事内容、HIV 感染の有無、胃内 pH を変動させる併用薬の有無、炭酸カルシウム含有制酸剤併用の有無

CL/F : 体重、人種 / 民族、性別、HIV 感染の有無、UGT1A1 誘導作用を有する併用薬の有無、UGT1A1 阻害作用を有する併用薬の有無

見かけの分布容積 : 体重、人種 / 民族、性別、HIV 感染の有無が共変量として検討された。

表 4 定常状態における本薬の PK パラメータ (最終モデルを用いたシミュレーションによる推定値)

		体重		
		63.08 kg 未満	63.08～82.7 kg 未満	82.7 kg 以上
C _{max} (μmol/L)	白人/アジア人	14.8 [13.9, 15.8]	14.1 [13.7, 14.6]	13.5 [12.8, 14.3]
	黒人/その他	19.8 [18.7, 21.0]	14.5 [13.4, 15.6]	15.8 [14.8, 16.9]
AUC ₀₋₂₄ (μmol·h/L)	白人/アジア人	58.6 [55.6, 61.6]	47.9 [46.5, 49.3]	44.3 [42.3, 46.5]
	黒人/その他	82.5 [76.9, 88.6]	58.3 [56.3, 60.3]	57.7 [53.6, 62.1]
C ₂₄ (μmol/L)	白人/アジア人	0.129 [0.117, 0.142]	0.0881 [0.0829, 0.0939]	0.0740 [0.0671, 0.0819]
	黒人/その他	0.242 [0.210, 0.280]	0.130 [0.121, 0.140]	0.121 [0.103, 0.143]

幾何平均 [90%信頼区間]

事前評価依頼者は、本解析結果から以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験 (292 試験、7.1 参照) においては、用法として食事の規定は行われず、FTC/TDF 併用下における本薬 1,200 mg QD 投与の有効性及び安全性が確認されており、本 PPK 解析結果より示唆された食事の内容、FTC/TDF の併用の有無、人種及び体重による本薬の曝露量の変動について、臨床的に重要な意義はないと考える。UGT1A1 誘導作用を有する薬剤、UGT1A1 阻害作用を有する薬剤又は炭酸カルシウム含有制酸剤との併用については、本 PPK 解析結果及び薬物動態学的相互作用試験成績 (6.2.3 参照)、並びに既承認製剤の承認申請時に提出された薬物動態学的相互作用試験成績 (アイセントレス錠 400 mg 審査報告書 平成 20 年 4 月 14 日付け) を踏まえ、本剤の添付文書において注意喚起予定である旨を説明している。

6.2.2 曝露-応答解析 (CTD 5.3.5.3.4.1)

HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (292 試験) (7.1 参照) から得られたデータを用いて、本薬 1,200 mg QD 投与時の本薬の定常状態における C₂₄、投与 22～26 時間後の濃度の幾何平均 (C_{24_obs})、並びに投与 2、4、8、16 及び 24 週目に測定された全ての濃度の幾何平均 (C_{all_obs}) とウイルス学的治療効果⁷⁾ について、四分位別分類における検討及び多変量ロジスティック回帰モデルを用いた検討の結果、いずれも関連は認められなかった。また、本薬の定常状態における C₂₄、C_{24_obs} 及び C_{all_obs} と CD4 陽性リンパ球数の変化⁸⁾ について、多変量ロジスティック回帰モデルを用いた検討の結果、関連は認められなかった。

また、同試験 (292 試験) から得られたデータを用いて、本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ と安全性との関連について、四分位別分類における検討の結果、本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ と有害事象発現割合、重篤な有害事象発現割合等と関連は認められなかった。

6.2.3 薬物動態学的相互作用の検討⁹⁾

本薬と併用薬との薬物動態学的相互作用を検討することを目的として実施された 3 つの試験成績が新たに提出された。本薬の C_{max}、AUC (AUC₀₋₂₄ 又は AUC_{inf})、C₂₄ の非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 5 のとおりであった。

⁷⁾ 投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満の被験者の割合

⁸⁾ ベースライン時から投与開始後 48 週時までの CD4 陽性リンパ球数の変化

⁹⁾ 参考 CTD 5.3.2.2-1 : 812 試験 <20 年 月～20 年 月>、参考 CTD 5.3.2.2-2 : 823 試験 <20 年 月～20 年 月>、参考 CTD 5.3.2.2-3 : 824 試験 <2015 年 6 月～2015 年 10 月>

表5 本薬のPKパラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	本薬		C _{max}	AUC ₀₋₂₄	C ₂₄
エファビレンツ	600 mg QD	1,200 mg 単回	21 ^{b)}	0.91 [0.70, 1.17]	0.86 [0.73, 1.01] ^{a)}	0.94 [0.76, 1.17]
アタザナビル	400 mg QD	1,200 mg 単回	14 ^{c)}	1.16 [1.01, 1.33]	1.67 [1.34, 2.10] ^{a)}	1.26 [1.08, 1.46]
炭酸カルシウム	3,000 mg 単回 ^{d)}	1,200 mg QD	20 ^{b)}	0.26 [0.21, 0.32]	0.28 [0.24, 0.32]	0.52 [0.45, 0.61]
	3,000 mg 単回 ^{e)}	1,200 mg QD	20 ^{b)}	0.98 [0.81, 1.17]	0.90 [0.80, 1.03]	0.43 [0.36, 0.51]
水酸化マグネシウム/ 水酸化アルミニウム ^{d)}	1,600/1,600 mg 単回 ^{f)}	1,200 mg QD	20 ^{b)}	0.86 [0.65, 1.15]	0.86 [0.73, 1.03]	0.42 [0.34, 0.52]

a) AUC_{inf}、b) 併用例：19例、c) 併用例：12例、非併用例のAUC：12例、d) 本薬と同時投与、e) 本薬投与の12時間後に投与、f) simethicone 160 mg を含有

6.R 機構における事前評価の概略

6.R.1 臨床試験で用いられた製剤と市販用製剤の異同について

食事の影響試験（290試験）及び海外第Ⅲ相試験（292試験）においては、市販用製剤である製剤3ではなく、それぞれ開発製剤である製剤1及び製剤2が用いられた。

事前評価依頼者は、以下の点から、開発製剤である製剤1及び製剤2を用いた臨床試験成績に基づき、本剤投与時における食事の影響並びに有効性及び安全性について説明可能である旨を説明している。

- 製剤1及び製剤2の製剤組成変更は非機能性フィルムコーティングの■を変更したのみであること
- 製剤2及び製剤3の溶出試験¹⁰⁾において、事前に設定された同等性の基準の範囲内（検討した全ての時点における溶出率の差の90%信頼区間の上限が10%以内）であることが確認されたこと

機構は、溶出試験成績、事前評価依頼者の説明等を踏まえると、製剤1及び製剤2を用いた臨床試験成績より、製剤3投与時の食事の影響並びに有効性及び安全性について、一定の評価は可能と考える。

6.R.2 食事の影響と食事の規定について

事前評価依頼者は、本剤投与時の食事の影響及び用法における食事の規定について、以下のように説明している。

海外第Ⅰ相試験（290試験）において本薬600mg錠投与時の本薬のPKについて、食事の影響が認められたものの、600mg錠投与時における本薬のC_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}及びC₂₄に対する食事の影響は、既承認製剤投与時と比較して、同程度以下であった（6.1.1参照）。既承認製剤では、用法として、食事の有無にかかわらず投与可能である旨が規定されており、600mg錠投与時における食事による本薬の曝露量の変動は臨床的に意味のある影響を与えないと考えたことから、海外第Ⅲ相試験（292試験）は食事の規定を設けずに計画・実施し、当該試験で有効性及び安全性が確認されたことから、食事に関する規定は不要と考える。

以上の試験成績及び既承認製剤の用法・用量の記載状況を踏まえ、本剤についても食事の有無にかかわらず投与可能であると考えた。

機構は、本剤投与時の食事の影響についての事前評価依頼者の説明を了承し、食事の規定を設けずに実施された海外第Ⅲ相試験（292試験）で有効性及び安全性が確認されたこと、既承認製剤の用法・用量の記載を踏まえ、本剤は食事の有無にかかわらず投与可能とすることは受入れ可能と考える。

¹⁰⁾ 3種のpH試験液（pH1、pH4.5及びpH6.8）を用いた溶出試験を実施し、米国規制当局の“Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, August 1997”に則り、両製剤の溶出プロファイルが多変量解析（J Biopharm Stat 2005; 15: 265-78）により検討された。

6.R.3 既承認製剤投与時と本剤投与時の PK について

事前評価依頼者は、既承認製剤（400 mg 錠）投与時と本剤（600 mg 錠）投与時の PK について、以下のように説明している。

本薬 1,200 mg 単回投与時の PK について、既承認製剤 3 錠投与時に対する 600 mg 錠 2 錠投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比は、それぞれ空腹時では 2.5 及び 1.6、低脂肪食後では 4.7 及び 3.7、高脂肪食後では 2.3 及び 1.3 であった（6.1.1 参照）。また、本薬 1,200 mg QD 5 日間反復投与時の PK について、既承認製剤 3 錠投与時に対する 600 mg 錠 2 錠投与時の本薬の C_{max} 、 AUC_{0-24} 及び C_{trough} の幾何平均の比は、それぞれ 1.46、1.21 及び 0.97 であった（6.1.2 参照）。

以上の試験成績より、本剤投与時の本薬の曝露量は既承認製剤投与時よりも高値傾向を示すと考える。

機構は、本剤投与時と既承認製剤投与時の本薬の PK について、医療現場に情報提供する必要があると判断した。

6.R.4 本剤投与時における本薬の PK に関する民族差について

事前評価依頼者は、本剤投与時の本薬の PK に関する民族差について、以下のように説明している。

日本人及び外国人に既承認製剤を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 6 のとおりであり、顕著な差異は認められていないと考える。

表 6 既承認製剤を単回経口投与した時の血漿中本薬の PK パラメータ

PK パラメータ	日本人 (12 例)	外国人 (40 例)	幾何平均の比 (日本人/外国人) [90%信頼区間]
AUC_{inf} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	11.7 [6.43, 21.4]	13.8 [10.8, 17.5]	0.85 [0.55, 1.32]
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	3.09 [1.49, 6.41]	3.96 [2.91, 5.39]	0.78 [0.45, 1.36]
C_{12} ($\mu\text{mol/L}$)	0.138 [0.0809, 0.234]	0.0762 [0.0652, 0.0891]	1.80 [1.31, 2.49]
t_{max}^a (h)	3.0 [1.0, 5.0]	2.1 [0.5, 8.0]	—
α 相 $t_{1/2}^b$ (h)	0.95 ± 0.28	0.95 ± 0.25^c	—
β 相 $t_{1/2}^b$ (h)	7.3 ± 3.9	9.6 ± 4.5	—

幾何平均 [95%信頼区間] —: 算出されず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 調和平均 \pm 標準偏差、c) 37 例

また、本薬の PK に関する民族差については、PPK 解析において、 CL/F の共変量として人種が選択されているものの、人種による本薬の曝露量の変動に臨床的に重要な意義はないと考える（6.2.1 参照）。

ただし、日本人に対して本剤を投与したときの PK に関する情報は現時点で得られていないことから、日本人健康被験者を対象として、本剤を単回経口投与したときの本薬の PK を検討する製造販売後臨床試験の実施を予定している。

機構は、以下のように考える。

既承認製剤投与時の本薬の PK に関する民族差については検討されているものの、日本人に対して本剤を投与したときの PK に関する情報は現時点で得られておらず、PPK 解析において CL/F の共変量として人種が選択されていることから、日本人における本剤投与時の PK を検討することは重要である。現在計画されている製造販売後臨床試験成績の結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

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

本事前評価に際し、本剤の有効性及び安全性に関する試験として、海外第Ⅲ相試験（292 試験）の成績が提出された（表 7）。

表 7 HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の有効性及び安全性に関する試験の概要

試験名 (相)	対象患者	用法・用量	評価例数	主要評価項目	主な評価項目
292 試験 (Ⅲ)	未治療の成人 HIV-1 感染症患者	①本薬 1,200 mg QD 群：本薬 1,200 mg QD 及び FTC/TDF (200/300 mg) QD ②本薬 400 mg BID 群：本薬 400 mg BID 及び FTC/TDF (200/300 mg) QD	①531 例 ②266 例	投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満の被験者の割合	有効性 安全性 PK

7.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 : 292 試験<2014 年 5 月～2016 年 12 月>)

未治療の成人 HIV-1 感染症患者¹¹⁾ [目標例数：750 例 (本薬 1,200 mg QD 群：500 例、本薬 400 mg BID 群：250 例)] を対象に、本薬 1,200 mg QD 及び FTC/TDF (200/300 mg) 併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的として、本薬 400 mg BID 及び FTC/TDF (200/300 mg) 併用レジメンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、南アフリカ共和国、ドイツ等 26 カ国 139 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1,200 mg QD 又は本薬 400 mg BID とされ、いずれも FTC/TDF (200/300 mg QD) を併用して 96 週間経口投与することと設定された。

無作為化¹²⁾ された 802 例のうち、治験薬が投与された 797 例 (本薬 1,200 mg QD 群 531 例、本薬 400 mg BID 群 266 例) が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満の被験者の割合¹³⁾ は、1,200 mg QD 群 88.9% (472/531 例) 及び 400 mg BID 群 88.3% (235/266 例) であった。群間差 [95%信頼区間] は 0.510 [-4.204, 5.223] % であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、400 mg BID 投与に対する 1,200 mg QD 投与の非劣性が検証された。

投与後 96 週時までに認められた有害事象 (臨床検査値の異常変動含む) は、1,200 mg QD 群 90.8% (482/531 例) 及び 400 mg BID 群 94.0% (250/266 例) に認められ、副作用¹⁴⁾ (臨床検査値の異常変動含む) は、1,200 mg QD 群 26.4% (140/531 例) 及び 400 mg BID 群 28.6% (76/266 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副作用	
	1,200 mg QD 群 (531 例)	400 mg BID 群 (266 例)	1,200 mg QD 群 (531 例)	400 mg BID 群 (266 例)
全体	482 (90.8)	250 (94.0)	140 (26.4)	76 (28.6)
頭痛	85 (16.0)	37 (13.9)	16 (3.0)	13 (4.9)
悪心	72 (13.6)	34 (12.8)	40 (7.5)	20 (7.5)
下痢	71 (13.4)	34 (12.8)	13 (2.4)	7 (2.6)
上気道感染	67 (12.6)	27 (10.2)	0	0
鼻咽頭炎	65 (12.2)	26 (9.8)	0	0
腹痛	46 (8.7)	12 (4.5)	16 (3.0)	3 (1.1)
嘔吐	42 (7.9)	21 (7.9)	12 (2.3)	6 (2.3)
疲労	41 (7.7)	17 (6.4)	9 (1.7)	2 (0.8)
咳嗽	40 (7.5)	17 (6.4)	0	0

11) ベースラインの HIV-1 RNA 量 1,000 copies/mL 以上の患者。

12) ベースライン時の HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下/100,000 copies/mL 超) 及び肝炎の状態 (B 型肝炎ウイルス表面抗原の検出/C 型肝炎ウイルス RNA の検出) が割付因子とされ、本薬 1,200 mg QD 群と本薬 400 mg BID 群の割付比は 2:1 とされた。

13) 欠測例は無効例として解析された。

14) 治験薬との関連ありとされた有害事象。

	有害事象		副作用	
	1,200 mg QD 群 (531 例)	400 mg BID 群 (266 例)	1,200 mg QD 群 (531 例)	400 mg BID 群 (266 例)
背部痛	40 (7.5)	14 (5.3)	0	1 (0.4)
浮動性めまい	39 (7.3)	19 (7.1)	12 (2.3)	9 (3.4)
インフルエンザ	31 (5.8)	18 (6.8)	0	0
不眠症	31 (5.8)	18 (6.8)	7 (1.3)	3 (1.1)
気管支炎	30 (5.6)	14 (5.3)	0	0
発疹	30 (5.6)	13 (4.9)	4 (0.8)	1 (0.4)
梅毒	29 (5.5)	19 (7.1)	0	0
偶発的過量投与	29 (5.5)	17 (6.4)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	27 (5.1)	18 (6.8)	5 (0.9)	4 (1.5)
関節痛	27 (5.1)	7 (2.6)	1 (0.2)	0
発熱	26 (4.9)	15 (5.6)	1 (0.2)	0
うつ病	20 (3.8)	16 (6.0)	0	0
そう痒症	18 (3.4)	17 (6.4)	3 (0.6)	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	14 (2.6)	14 (5.3)	0	0

例数 (%)

死亡は 1,200 mg QD 群 2 例（結核性髄膜炎及び免疫芽球性リンパ腫各 1 例）及び 400 mg BID 群 1 例（後天性免疫不全症候群）に認められ、いずれも治験薬との関連なしとされた。

重篤な有害事象は、1,200 mg QD 群 51 例及び 400 mg BID 群 42 例に認められ、その内訳は表 9 のとおりであり、1,200 mg QD 群の頭痛 1 例、並びに 400 mg BID 群の薬効欠如及び嘔吐各 1 例は、治験薬との関連ありとされた。死亡は前記のとおりであり、それ以外の転帰について、1,200 mg QD 群の結核、腎不全、直腸癌、唾液腺腺癌、腸炎、アルコール症、痙攣発作及び C 型肝炎各 1 例並びに、400 mg BID 群の結核、低ナトリウム血症及び移行上皮癌各 1 例は未回復、1,200 mg QD 群の急性心筋梗塞、うつ病、帯状疱疹及び顔面不全麻痺各 1 例並びに、400 mg BID 群のうつ病、良性前立腺肥大症及び性病性リンパ肉芽腫症各 1 例は後遺症あり、その他は回復であった。

表 9 重篤な有害事象の内訳

1,200 mg QD 群 (531 例)	51 例 [うつ病 4 例、直腸炎及び精神状態変化各 2 例、白血球増加症、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、甲状腺腫、下痢、小腸炎、腸炎、胃炎、消化管穿孔、腸重積症、疲労、末梢腫脹、胆嚢炎、胆石症、急性肝炎、腹壁膿瘍、虫垂炎、穿孔性虫垂炎、気管支炎、デング熱、胃腸炎、ノロウイルス性胃腸炎、C 型肝炎、帯状疱疹、結核性髄膜炎、咽頭炎、三日熱マラリア原虫感染、肺炎、クラミジア性直腸炎、感染性直腸炎、皮下組織膿瘍、梅毒、結核、尿路感染、前庭神経炎、寛骨臼骨折、足関節部骨折、顔面骨骨折、頭部損傷、裂傷、骨盤骨折、処置後出血、外傷性血胸、背部痛、骨痛、骨端症、唾液腺腺癌、肛門性器疣贅、基底細胞癌、免疫芽球性リンパ腫、直腸癌、顔面不全麻痺、頭痛、痙攣発作、一過性脳虚血発作、アルコール症、統合失調症、自殺念慮、自殺企図、尿路結石、腎不全、胸水、呼吸不全、高血圧クリーゼ、低血圧、末梢動脈血栓症、リパーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例（重複含む）]
400 mg BID 群 (266 例)	42 例 [虫垂炎、うつ病各 2 例、胃炎、嘔吐、薬効欠如、胆石症、後天性免疫不全症候群、肛門膿瘍、脳トキソプラズマ症、憩室炎、胃腸炎、細菌性胃腸炎、性病性リンパ肉芽腫症、骨髄炎、外耳炎、会陰膿瘍、直腸膿瘍、皮下組織膿瘍、結核、水痘、足骨折、手骨折、企図的過量投与、関節脱臼、腱断裂、脛骨骨折、低ナトリウム血症、肛門扁平上皮癌、肛門性器疣贅、ポーエン病、乳房の上皮内癌、バーキットリンパ腫、移行上皮癌、脳血管発作、虚血性脳卒中、感情的苦悶、急性腎障害、尿路結石、良性前立腺肥大症、前立腺炎、慢性閉塞性肺疾患、喘息及びリンパ腫各 1 例（重複含む）]

中止に至った有害事象は、1,200 mg QD 群 7 例 [B 型肝炎、結核、ノロウイルス性胃腸炎、免疫芽球性リンパ腫、顔面骨骨折、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 例（重複含む）] 及び 400 mg BID 群 6 例（結核 2 例、失神、バーキットリンパ腫、血小板減少症及び薬疹各 1 例）であり、1,200 mg QD 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 例、並びに 400 mg BID 群の血小板減少症及び薬疹各 1 例は治験薬との関連ありと

された。転帰について、1,200 mg QD 群結核及び免疫芽球性リンパ腫各 1 例は死亡、1,200 mg QD 群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 例、並びに 400 mg BID 群の結核 2 例及び血小板減少症 1 例は未回復であり、その他は回復であった。

7.R 機構における事前評価の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討を踏まえ、未治療又は本薬 400 mg BID を含むレジメンによる治療でウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者に対する本薬 1,200 mg QD の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人患者における本薬 1,200 mg QD 投与の有効性及び本剤投与後の耐性変異の発現状況について、製造販売後に情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で協議する。

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

事前評価依頼者は、海外第Ⅲ相試験（292 試験）の用法・用量として本薬 1,200 mg QD を設定した経緯及び未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対する本薬 1,200 mg QD 投与の有効性について以下のように説明している。

本薬 QD 投与レジメンについて、当初は本薬 800 mg QD 投与レジメンの開発を計画した。当該用量は、海外第Ⅰ相試験（001 試験、020 試験及び 025 試験）及び BID 投与に関する第Ⅱ相試験¹⁵⁾の結果を踏まえ、本薬 800 mg QD により有効性が期待できる C_{trough} が得られると示唆されたことから、未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(071 試験)の用量として設定した。071 試験では、FTC/TDF（200/300 mg QD）併用下で、本薬 400 mg BID 投与レジメンに対する本薬 800 mg QD 投与レジメンの非劣性を検証することを目的として計画・実施した。主要評価項目である投与開始後 48 週時の HIV RNA 量 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、800 mg QD 群 83.2%（318/382 例）及び 400 mg BID 群 88.9%（343/386 例）であった。群間差 [95%信頼区間] は -5.7 [-10.7, -0.83] % であり、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-10%）を下回り、400 mg BID 投与に対する 800 mg QD 投与の非劣性が検証されなかった（Lancet Infect Dis 2011; 11: 907-15）。同試験を含む複数の臨床試験¹⁶⁾ データを用いて、 E_{max} モデルを用いた PK/PD 解析を行った結果、本薬の ECC（Equivalent Constant Concentration）とウイルス阻害効果に関連が認められ、本薬 800 mg QD 投与ではウイルス学的抑制に必要な用量に達していない可能性が示唆された。

次に、海外第Ⅰ相試験（290 及び 291 試験）で得られた本薬の PK データを用いて、同様の PK/PD 解析を行った結果、本薬 1,200 mg QD 投与時は本薬 400 mg BID 投与と同程度の有効性（治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満の被験者の割合）が得られることが予測されたため、海外第Ⅲ相試験（292 試験）の用法・用量は 1,200 mg QD と設定した。

¹⁵⁾ 未治療の HIV 感染患者を対象とし、本薬 100、200、400 及び 600 mg BID 又は 200、400 及び 600 mg BID を経口投与した 2 つの海外第Ⅱ相試験。

¹⁶⁾ 未治療の HIV 感染患者を対象に本薬 100、200、400 及び 600 mg BID を 10 日間経口投与した海外第Ⅱ相試験（004 試験）、未治療の HIV 感染患者を対象に本薬 400 mg BID 又はエファビレンツ 600 mg QD を FTC/TDF 併用で経口投与した海外第Ⅲ相試験（021 試験）、インテグラーゼ阻害剤による治療歴のない HIV 感染患者を対象としてドルテグラビル 2、10 及び 50 mg QD を 10 日間経口投与した海外第Ⅱ相試験。

海外第Ⅲ相試験（292 試験）は、未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象に、本薬 400 mg BID 及び FTC/TDF 併用レジメンに対する本薬 1,200 mg QD 及び FTC/TDF 併用レジメンの非劣性を検証することを目的として計画・実施した。主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週時における HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満の被験者の割合は、1,200 mg QD 群 88.9%（472/531 例）及び 400 mg BID 群 88.3%（235/266 例）であった。群間差 [95%信頼区間] は 0.510 [−4.204, 5.223] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性マージン（−10%）を上回ったことから、400 mg BID 投与に対する 1,200 mg QD 投与の非劣性が検証され、未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対する本薬 1,200 mg QD 投与の有効性は示されたと考える。

なお、本薬 1,200 mg QD について、FTC/TDF 以外のバックボーンとの併用レジメンの有効性及び安全性は評価していない。しかしながら、本邦の抗 HIV 治療ガイドラインでは、未治療の患者に対して本薬と併用するバックボーンとして、FTC/TDF 以外に、FTC/TAF 又は ABC/3TC が推奨されており、海外第Ⅲ相試験（292 試験）の試験成績を踏まえると、本薬 1,200 mg QD と FTC/TDF、FTC/TAF 又は ABC/3TC との併用レジメンの有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（292 試験）における、未治療の HIV-1 感染症患者に対する本薬 1,200 mg QD 及び FTC/TDF (200/300 mg QD) 併用レジメンの有効性について確認した。また、本薬 1,200 mg QD と ABC/3TC 又は FTC/TAF との併用レジメンについても有効性が期待できるとする事前評価依頼者の説明は受入れ可能と判断した。

ただし、日本人患者における 1,200 mg QD 投与時の情報は得られていないことから、日本人患者における 1,200 mg QD の有効性について、併用される抗 HIV 薬の情報も含め、製造販売後に情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

7.R.1.2 本薬 400 mg BID を含むレジメンによる治療でウイルス学的抑制が得られている成人 HIV 感染症患者に対する本剤の有効性について

事前評価依頼者は、既承認の本薬 400 mg BID を含むレジメンによる治療でウイルス学的抑制が得られている成人 HIV 感染症患者に対する本薬 1,200 mg QD 投与への切替え時の有効性について以下のように説明している。

既承認の 400 mg BID を含むレジメンによる治療でウイルス学的抑制が得られている成人 HIV 感染症患者に対する 1,200 mg QD 投与への切替え時の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（292 試験）において、1,200 mg QD 群の C_{trough} の幾何平均（122 nmol/L）は 400 mg BID 群（557 nmol/L）と比べて低値であった。しかしながら、同試験データを用いた曝露－応答解析の結果、本薬の PK パラメータとウイルス学的治療効果との間に明らかな関連は見出されておらず（6.2.2 参照）、ウイルス学的効果がプラトー（最大）に達しており、1,200 mg QD 投与時の本薬の曝露量は、ウイルス学的抑制が得られる曝露量に達していると考えられた。以上の臨床薬理的観点及び海外第Ⅲ相試験（292 試験）で未治療患者に対する有効性について、400 mg BID 投与に対する本薬 1,200 mg QD 投与の非劣性が検証されたことから（7.R.1.1 参照）、400 mg BID を含むレジメンによる治療でウイルス学的抑制が得られている患者で、1,200 mg QD 投与に切り替えた場合でもウイルス学的抑制を維持することが期待できると考える。

なお、本薬を含まないレジメンによる抗 HIV 治療歴のある患者に対する本薬 1,200 mg QD 投与については検討していない。

機構は、以下のように考える。

本薬 400 mg BID を含むレジメンによる治療でウイルス学的抑制が得られている成人 HIV 感染症患者に対する本薬 1,200 mg QD 投与への切替え時の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないが、臨床薬理学等の観点から、当該患者で 400 mg BID 投与から 1,200 mg QD 投与に切り替えた場合にもウイルス学的抑制を維持することが期待できるとする事前評価依頼者の説明は受入れ可能である。

ただし、製造販売後に、400 mg BID 投与から 1,200 mg QD 投与に切り替えた場合の有効性について情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

7.R.1.3 耐性変異について

事前評価依頼者は、海外第Ⅲ相試験（292 試験）で認められた耐性変異について、以下のように説明している。

未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（292 試験）において、治験薬投与開始後 96 週までにウイルス学的失敗¹⁷⁾が認められた被験者は、1,200 mg QD 群 9.6%（51/531 例）及び 400 mg BID 群 9.8%（26/266 例）であり同程度であった。このうち 1,200 mg QD 群 17 例及び 400 mg BID 群 8 例に耐性検査を実施し、1,200 mg QD 群 6 例及び 400 mg BID 群 3 例で治験薬に対する耐性変異が認められた。インテグラーゼ領域の変異は、1,200 mg QD 群 4 例（N155H/I203M、V151I/N155H、N155H 及び L74M/E92Q）及び 400 mg BID 群 2 例（T97A/I203M 及び L74I/N155H/I203M）で認められたが、いずれも本薬に対する耐性に関与することが既に報告されている変異であった（抗 HIV 治療ガイドライン）。その他の耐性検査が実施された被験者において本薬に対する顕著な感受性の低下は確認されなかった。なお、ウイルス学的失敗の定義には合致しないが早期中止となった被験者（77 例）のうち、1,200 mg QD 群 5 例及び 400 mg BID 群 2 例について耐性検査が実施されたが、本薬に関連する耐性変異は検出されなかった。また、海外第Ⅲ相試験（071 試験）におけるウイルス学的失敗が認められた被験者は、800 mg QD 群 13.9%（53/382 例）及び 400 mg BID 群 9.0%（35/388 例）であり、耐性検査を実施した被験者はそれぞれ 27 例及び 11 例であり、認められたインテグラーゼ領域の変異はいずれも本薬に対する耐性変異として既に報告されている変異であった（Lancet Infect Dis 2011; 11: 907-15）。その他、既承認製剤の本邦での承認以降、文献報告等において新たな耐性変異の懸念は報告されていない。

機構は、以下のように考える。

薬剤耐性に関する評価例数が少ないものの、得られた試験成績を踏まえると耐性変異に関して、既承認の本薬 400 mg BID 投与と比較して、本薬 1,200 mg QD 投与で新たな懸念は認められていないことを確認した。ただし、臨床試験で得られた情報は限定的であることから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に提供する必要がある。

¹⁷⁾ HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 未満に達しなかった被験者又は HIV-1 RNA 量 40 copies/mL 未満に達した後、1 週間以上間隔をあけて、2 回連続して測定した HIV-1 RNA 量が 40 copies/mL 以上であった被験者。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本薬 1,200 mg QD 投与の安全性は許容可能と判断した。ただし、既承認製剤で注意喚起を行っている事象については、本剤でも同様に注意する必要があると考える。また、日本人患者に対する本薬 1,200 mg QD 投与の安全性については、製造販売後に情報収集し、医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で協議する。

7.R.2.1 本剤の安全性について

事前評価依頼者は、本薬 1,200 mg QD 投与レジメンの安全性の概要について、以下のように説明している。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（292 試験）における 1,200 mg QD 群又は 400 mg BID 群の安全性の概要は表 10 のとおりであり、また、認められた有害事象は、表 8（7.1 参照）のとおりであった。両投与群で安全性プロファイルに顕著な差異はなく、本薬 1,200 mg QD 投与における新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 10 投与開始後 96 週までの安全性の要約（安全性解析集団）

	1,200 mg QD 群 (531 例)	400 mg BID 群 (266 例)
有害事象	482 (90.8)	250 (94.0)
副作用 ^{a)}	140 (26.4)	76 (28.6)
重度の有害事象 ^{b)}	84 (15.8)	44 (16.5)
グレード 3 以上となった臨床検査値 ^{c)}	72 (13.6) ^{d)}	21 (7.9)
重篤な有害事象	51 (9.6)	42 (15.8)
中止に至った有害事象	7 (1.3)	6 (2.3)
死亡	2 (0.4)	1 (0.4)

例数 (%)

a) 治験薬との関連ありとされた有害事象

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

c) 臨床検査値の変動は、D-AIDS Criteria に基づきグレード分類された。グレードがベースラインから悪化し、グレード 3 以上になった事象が集計された

d) 72/530 例。ベースライン及び投与後に 1 つ以上の臨床検査値データを有する被験者が解析対象

外国人健康被験者に、本薬 1,200 mg QD 及び本薬 400 mg BID を 5 日間反復経口投与した場合の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} は、1,200 mg QD 投与時で 59.4 µmol·h/L 及び 20.6 µmol/L、400 mg BID 投与時で 26.0 µmol·h/L 及び 3.5 µmol/L であり（6.1.2 参照）、1,200 mg QD 投与時の曝露量は 400 mg BID 投与時よりも高く、HIV 感染症患者においても同様の傾向であると想定される。しかしながら、未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（292 試験）において、1,200 mg QD 群と 400 mg BID 群の安全性プロファイルに顕著な差異はなく、曝露一応答解析においても、本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ と有害事象発現割合等とで関連は認められておらず（6.2.2 参照）、HIV 感染症患者に対する本薬 1,200 mg QD 投与時の安全性プロファイルは、本薬 400 mg BID 投与時と同様であると考えられる。

なお、既承認製剤であるアイセントレス錠 400 mg の使用成績調査（全例調査方式、実施期間：2008 年 7 月～実施中、2017 年 3 月時点）で、副作用発現割合は 17.4%（230/1,325 例）であった。このうち使用上の注意から予測できない未知の重篤な有害事象は 165 例 273 件であり、232 件は原疾患、合併症に伴う事象等であるとされ、本剤との因果関係が否定された。本薬との因果関係が否定されなかった未知の

重篤な事象のうち、2例以上報告された事象は、死亡4例、カポジ肉腫及び心不全2例であった。死亡はいずれも死因不明であること、カポジ肉腫は2例とも本薬投与前から認められていること、心不全は2例とも原疾患や合併症の影響が疑われることから、いずれの事象も本薬との関連を特定することはできなかつた。その他、1例のみ報告された事象は、集積例数が少ないこと、原疾患や合併症の影響が考えられること、副作用等の詳細な経過が不明であったこと等から、本薬との関連を特定することはできなかつた。また、転帰が死亡であった有害事象は38例であり、そのうち27例は本薬との因果関係が明らかに考えにくい事象であった。残りの11例（死亡4例、進行性多巣性白質脳症、肺扁平上皮癌、自殺既遂、脳幹出血、心不全、腹部症状及び急性腎障害各1例）は、本薬との因果関係が否定されなかつたものの、前述のとおり、集積例数が少ないこと、原疾患や合併症の影響が考えられること、副作用等の詳細な経過が不明であったこと等から、本薬との関連を特定することはできなかつた。

以上の既承認製剤の製造販売後の情報からは、現時点で追加の注意喚起は必要ないと判断した。

機構は、以下のように考える。

未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（292 試験）成績より、本薬 1,200 mg QD レジメンの安全性プロファイルは、本薬 400 mg BID レジメンと比較して顕著な差異は認められていないこと等から、本薬 1,200 mg QD 投与の安全性は許容可能と判断した。ただし、日本人患者に対する本薬 1,200 mg QD 投与時の情報は得られていないことから、製造販売後に情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

事前評価依頼者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本薬 400 mg BID 投与は国内外のガイドラインにおいて、第一選択のキードラッグの一つとして推奨されている [抗 HIV 治療ガイドライン、Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC), 2016)、Guidelines Version 8.2 (European AIDS Clinical Society, 2017)]。本邦の抗 HIV 治療ガイドラインでは、抗 HIV 治療成功のためには、高い服薬アドヒアランスを維持することが重要であり、服薬アドヒアランスの維持には、QD 投与の処方がある旨が記載されている。本剤は QD 投与により、未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対して、既承認の本薬 400 mg BID 投与と同様の有効性及び安全性が確認されたことから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、未治療患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。また、本薬 400 mg BID を含むレジメンによる治療でウイルス学的抑制が得られている患者で、利便性等の理由から本剤（本薬 1,200 mg QD）に切替えが選択される場合もあると考えられ、臨床的に有用であると考えられる。

機構は、以下の点から、本剤（本薬 1,200 mg QD）は、未治療の HIV 感染症患者又は本薬 400 mg BID を含むレジメンによる治療でウイルス学的抑制が得られている HIV 感染症患者における治療選択肢の一つになると考える。

- 本邦の抗 HIV 治療ガイドラインにおいて、未治療の HIV 感染症患者における治療レジメンの一つとして本薬が推奨されていること

- 海外第Ⅲ相試験（292 試験）において、未治療の成人 HIV-1 感染症患者に対する本薬 1,200 mg QD 投与時の有効性は本薬 400 mg BID 投与時と同様であり、本薬 1,200 mg QD 投与時の安全性は許容可能であることが確認されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）
- 臨床薬理の観点及び海外第Ⅲ相試験（292 試験）の成績を踏まえると、本薬 400 mg BID を含むレジメンによる治療でウイルス学的抑制が得られている患者に対しても有効性が期待できると考えられること（7.R.1 及び 7.R.2 参照）

ただし、製造販売後は日本人患者における本剤の有効性及び安全性について情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 における検討の結果、本剤の HIV-1 感染症患者に対する有効性は期待でき、安全性についても許容可能と考える。臨床試験での対象患者は HIV-1 感染症患者であるが、非臨床試験で本薬の HIV-2 に対する抗ウイルス効果が確認され、既承認製剤の効能・効果は「HIV 感染症」として設定されている（アイセントレス錠 400 mg 審査報告書 平成 20 年 4 月 14 日付け）。以上のことから、本剤の予定効能・効果を事前評価依頼者が提案する「HIV 感染症」とすることは可能と判断した。ただし、本薬を含まないレジメンによる治療歴のある HIV 感染症患者を対象とした本薬 1,200 mg QD 投与の臨床試験は実施されておらず、これらの患者に対する有効性及び安全性は検討されていないため、本剤の対象は、抗 HIV 薬による治療歴のない患者及び本薬 400 mg BID を含むレジメンによる治療でウイルス学的抑制が得られている患者であることを注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断については、事前評価会で議論する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、有効性、安全性及び食事の影響（7.R.1、7.R.2 及び 6.R.2 参照）に関する検討の結果、本剤の予定用法・用量として、食事の有無にかかわらず本薬 1,200 mg QD 経口投与との内容を設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、事前評価会で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

事前評価依頼者は、HRD 共同調査¹⁸⁾に参加し、以下のように全例調査として使用成績調査を実施することを予定している。

- 調査目的：本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
- 調査予定例数：調査対象施設において収集可能な全症例
- 実施期間：販売開始日から 5 年間

¹⁸⁾ 抗 HIV 薬の製造販売業者が共同で行う、製造販売後の抗 HIV 薬の安全性及び有効性に関する調査。

また、以下についても実施することを予定している。

- 妊婦及びその出生児に対する本剤の安全性を検討する特定使用成績調査
- 日本人における本剤投与時の薬物動態等を検討する製造販売後臨床試験

機構は、製造販売後に、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- 未治療患者／本薬 400 mg BID を含むレジメンによる治療でウイルス学的抑制が得られている患者別の本剤投与時の安全性及び有効性
- 併用される抗 HIV 薬別の安全性及び有効性
- 本剤投与時の耐性変異の発現状況

以上の機構の判断については、事前評価会で議論する。

8. 事前評価レポート（その 1）作成時における総合評価

提出された事前評価資料から、未治療又は本薬 400 mg BID を含むレジメンによる治療でウイルス学的抑制が得られている HIV 感染症に対する本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は本薬 1,200 mg QD 投与することで、既承認の本薬 400 mg BID 投与と同程度の有効性が期待でき、患者の治療選択肢の一つとなることから、臨床的意義があると考えられる。

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

以上

審査報告 (1)

平成 30 年 3 月 28 日

申請品目

[販 売 名] アイセントレス錠 600 mg
[一 般 名] ラルテグラビルカリウム
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 1 月 18 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

事前評価会及び専門協議では、事前評価レポート（その 1）に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性について

専門委員から、有効性に関して追加で以下の意見が出された。

- 本剤と併用される主なバックボーンとして、FTC/TAF、ABC/3TC 等が想定される。海外第Ⅲ相試験（292 試験）では本薬 1,200 mg QD 及び FTC/TDF（200/300 mg）併用レジメンの有効性及び安全性が検討されている。FTC/TAF については、FTC/TDF を含む投与レジメンに対する FTC/TAF を含む投与レジメンの非劣性が検証されており（ゲンボイヤ配合錠 審査報告書 平成 28 年 5 月 19 日付け、デシコビ配合錠 審査報告書 平成 28 年 11 月 15 日付け）、本薬 1,200 mg QD 及び FTC/TAF 併用レジメンの有効性は期待できると考える。一方、本薬 1,200 mg QD 及び ABC/3TC 併用レジメンの有効性に関する情報は得られていない。バックボーンの違いが本剤（本薬 1,200 mg QD）を含むレジメンの有効性に与える影響について確認する必要がある。

機構は、既承認製剤の使用成績調査（全例調査方式、実施期間：2008 年 7 月～実施中、2017 年 3 月時点）におけるバックボーン別の有効性について確認した。その結果、本薬 400 mg と併用されている主なバックボーンは、FTC/TDF 又は ABC/3TC であり、これらのバックボーンと本薬 400 mg BID 併用時の

HIV RNA 量は、投与開始後 3 カ月までに減少しており、減少の維持が示され、いずれのバックボーン併用時においても同様の傾向が認められていることを確認した。なお、本剤の製造販売後の対応については「1.2 医薬品リスク管理計画（案）について」の項に記載する。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、事前評価レポート（その 1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後の調査で得られるデータに基づき、以下の点について検討し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に提供する等、適切に対応する必要があると考える。

- 未治療患者／本薬 400 mg BID を含むレジメンによる治療でウイルス学的抑制が得られている患者別の本剤投与時の安全性及び有効性
- 併用される抗 HIV 薬別の安全性及び有効性
- 本剤投与時の耐性変異の発現状況

機構は、以上の点について検討するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 11 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、製造販売後の調査計画の骨子（案）及び日本人における本剤投与時の薬物動態を検討することを目的とした製造販売後臨床試験実施計画の骨子（案）はそれぞれ表 13 及び表 14 のとおり提出された。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 免疫再構築症候群 ・ 重篤な皮膚障害 ・ 過敏症 ・ 横紋筋融解症、ミオパチー ・ 肝炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎不全 ・ 胃炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠中の女性への投与
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 ・ 長期使用時における有効性（薬剤耐性の発現を含む） ・ 日本人における本剤投与時の薬物動態 		

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 一般使用成績調査 ・ 特定使用成績調査 	該当なし

表 13 製造販売後の調査計画の骨子 (案)

一般使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性の確認
調査方法	HRD 共同調査 ^{a)} に参加し、全例調査を実施する。
対象患者	日本人の HIV 感染症患者
調査期間 (観察期間)	本剤の販売開始日より調査を開始し、販売開始日から5年間実施する。 (観察期間は、本剤の投与開始日から投与終了日まで、又は本調査期間終了日まで)
予定症例数	収集可能な全症例
主な調査項目	患者背景、薬剤投与状況、HIV 感染症の治療歴及び切替え前の抗 HIV 薬、処方された抗 HIV 薬、併用薬、安全性、有効性
特定使用成績調査	
目的	妊婦及び出生児に対する本剤の安全性の確認
調査方法	HRD 共同調査 ^{a)} として実施する。
対象患者	妊娠している日本人の HIV 感染症患者
調査期間	本剤の販売開始日より調査を開始し、販売開始日から再審査期間満了日まで調査を実施する。
予定症例数	調査協力が得られた全症例
主な調査項目	患者背景、薬剤投与状況、HIV 感染症の治療歴及び切替え前の抗 HIV 薬、処方された抗 HIV 薬、併用薬、併用療法、患者の転帰、出産状況、安全性、有効性、出生児の血中 HIV-RNA 量、CD4 リンパ球数

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

表 14 製造販売後臨床試験実施計画の骨子 (案)

目的	日本人健康成人を対象に、本剤を単回経口投与したときの本薬の薬物動態等の検討
実施期間	2018 年 9 月から 12 月まで
予定症例数	12 例
主な評価項目	薬物動態、安全性

2. 事前評価レポート (その 1) の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
9	18	群間差 [95%信頼区間]は 0.510 [-4.204, 5.223] % であり、	群間差 [95%信頼区間] は 0.510 [-4.204, 5.223] % であり [ベースライン時の HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下/100,000 copies/mL 超) を層とした Mantel-Haenszel 法により算出]、
11	25	群間差 [95%信頼区間]は -5.7 [-10.7, -0.83] % であり、	群間差 [95%信頼区間] は -5.7 [-10.7, -0.83] % であり [ベースライン時の HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下/100,000 copies/mL 超) を層とした Miettinen and Nurminen 法により算出]、
12	5	群間差 [95%信頼区間]は 0.510 [-4.204, 5.223] % であり、	群間差 [95%信頼区間] は 0.510 [-4.204, 5.223] % であり [ベースライン時の HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下/100,000 copies/mL 超) を層とした Mantel-Haenszel 法により算出]、

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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は希少疾病用医薬品に該当すること、本申請は新用量医薬品及び剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの) としての申請であり、既に HIV 感染症に対して本剤と同一の有効成分を含有する「アイセントレス錠 400 mg」が 2008 年 6 月に承認されており、本邦において一定の使用経験を有することから、本品目の再審査期間は医薬品、医療機器等の品質、有

効性及び安全性の確保に関する法律第14条の4第1項第1号イの規定に基づき、「6年を超え10年を超えない範囲」として、6年1日と設定することが適切と判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

HIV感染症

[用法・用量]

通常、成人にはラルテグラビルとして1,200 mg（本剤を2錠）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。なお、投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

[承認条件]

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABC	Abacavir	アバカビル
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度—時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from 0 to the time t	投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC from time of administration up to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積
AUC _{last}	AUC from time of administration up to the last time point with a measurable concentration after dosing	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度—時間曲線下面積
BID	bis in die	1 日 2 回
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _t	Plasma concentration at t hours post dose	投与 t 時間後の血漿中濃度
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
TAF	Tenofovir alafenamide fumarate	テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
3TC	Lamivudine	ラミブジン
QD	quaque die	1 日 1 回
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
既承認製剤		アイセントレス錠 400 mg
抗 HIV 治療ガイドライン		抗 HIV 治療ガイドライン (平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班、2017 年 3 月版)
本剤		アイセントレス錠 600 mg
本薬		ラルテグラビルカリウム