

審議結果報告書

平成 20 年 5 月 13 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アイセントレス錠 400mg
[一 般 名] ラルテグラビルカリウム
[申 請 者] 萬有製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 3 月 12 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 4 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

本剤については、下記の 3 点を承認条件とした。

1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、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
2. 我が国における薬物動態試験については、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。また、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も、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること
3. 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市販後調査を実施し、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申請書添付資料として提出すること

審査報告書（２）

平成 20 年 5 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

[販 売 名] アイセントレス錠 400mg

[一 般 名] ラルテグラビルカリウム

[申 請 者] 萬有製薬株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 3 月 12 日（製造販売承認申請）

[審 査 結 果]

事前評価レポート（その 1）の下記の点について、誤記が認められたが、下記の修正（記載ミス）によっても、審査報告書の結論に影響がないことを確認した。

事前評価レポート（その 1） 該当箇所	現行	訂正後
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料、5 頁、下から 1 行目	...又は <u>逆転写酵素阻害剤</u> （PI）各々の系統の薬剤...	...又は <u>プロテアーゼ阻害剤</u> （PI）各々の系統の薬剤...

審査報告書

平成 20 年 4 月 14 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 400mg

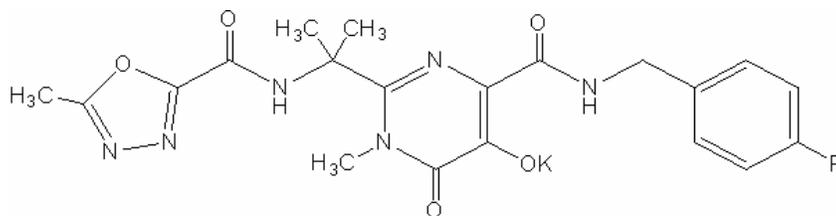
[一 般 名] ラルテグラビルカリウム

[申 請 者] 萬有製薬株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 3 月 12 日 (製造販売承認申請)

[申請区分] 1- (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式] ラルテグラビルカリウム



分子式 : $C_{20}H_{20}FN_6O_5$

分子量 : 482.51

英 名 : Monopotassium 4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]-1-methyl-2-[(1-methyl-1-[[5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl]carbonyl]amino)ethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-olate

日本名 : 4-[(4-フルオロベンジル)カルバモイル]-1-メチル-2-(1-メチル-1-[[5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}エチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-オラート 一カリウム

[特記事項] ・本剤は平成10年11月12日医薬審第1015号に基づく事前評価対象品目である。
・希少疾病用医薬品（指定日：平成19年11月26日）

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 4 月 14 日作成

[販 売 名] アイセントレス錠 400mg

[一 般 名] ラルテグラビルカリウム

[申 請 者] 萬有製薬株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 3 月 12 日

- [審 査 結 果]
- (1) 提出された資料より、既存の抗 HIV 治療薬の 3 クラス (NRTI、NNRTI、PI) 各々の系統の薬剤のうち少なくとも 1 剤以上に耐性を示す患者に対する本剤の有効性は確認できたと判断した。
 - (2) 本剤の安全性については、提出された資料より忍容性には特段の問題はないと考える。しかしながら、日本人における情報は得られていないこと、及び新規作用機序の薬剤であり予期せぬ副作用の発現も考えられることから、製造販売後に注意深く情報収集する必要があると考える。
 - (3) 日本人における本剤の薬物動態については、製造販売後に臨床試験を行い、情報が得られ次第、適切に評価を行い、情報提供する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目は申請された効能・効果及び用法・用量を下記の通りとし、また、下記の承認条件を付帯した上で承認して差し支えないと判断する。

[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 400mg を 1 日 2 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. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、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

2. 我が国における薬物動態試験については、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。また、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も、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること
3. 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市販後調査を実施し、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申請書添付資料として提出すること

事前評価レポート（その1）

平成 20 年 2 月 27 日

- [予 定 の 販 売 名] アイセントレス錠 400mg
[事 前 評 価 依 頼 者] 萬有製薬株式会社
[一 般 名] ラルテグラビルカリウム
[剤 型 ・ 含 量] 1 錠中にラルテグラビルカリウム 434.4mg（ラルテグラビルとして 400mg）を含有するフィルムコーティング錠
[予 定 の 効 能 ・ 効 果] HIV-1 感染症
[予 定 の 用 法 ・ 用 量] 通常、成人にはラルテグラビルとして 400mg を 1 日 2 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 19 年 12 月 3 日
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定日：平成 19 年 11 月 26 日）
本剤は、平成 10 年 11 月 12 日医薬審第 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 19 年 10 月 12 日
EU での承認年月日：平成 19 年 12 月 20 日
今回の事前評価は、EU での申請資料によるものである。

I. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における事前評価準備会での事前評価依頼者に対する指摘事項及びその評価結果

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ラルテグラビルカリウム（以下、本剤）は、Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.により開発された初めてのHIVインテグラーゼ阻害剤であり、既存の抗HIV薬に耐性を示すHIV-1変異株を含む、種々のHIV-1変異株に対して広い活性を示すとされている。

Highly active antiretroviral therapy (HAART) の登場により、HIV感染症は慢性疾患として管理可能となったが、一方で、種々の抗HIV薬を組み合わせた治療を受けている患者が増加し、複雑な投与方法による不耐用、長期毒性、又は多剤耐性が問題となっている。これらのことから、より忍容性が良好な製剤の開発や、治療の成功に不可欠な因子である患者の服薬率を向上させるための、忍容性や服薬の利便性を改善した併用方法が注目されている。

本剤の開発は、2011年12月から2012年12月において第I相試験が開始され、HIV治療歴のない患者又はHIV治療歴のある患者を対象とした2つの第II相試験が実施された。その後、3クラス〔核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、又は逆転写酵素阻害剤 (PI)〕 各々の系統の薬剤に1剤以上耐性を示すことが確認された

HIV 治療経験患者を対象とした 2 つの第Ⅲ相試験が計画され、現在、実施中である。これら第Ⅲ相試験の中間解析結果を基に、米国では 2007 年 4 月に承認申請がなされ、2007 年 10 月に承認されている。また、EU では 2007 年 12 月に承認された他、2007 年 12 月現在、海外 30 カ国で承認されている。

本邦においては、萬有製薬株式会社が本剤の事前評価を依頼するに至っている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

(i) 原薬

- ・ 原薬であるラルテグラビルカリウムの物理的・化学的特性として、性状（外観）、溶解性、吸湿性、pH、解離定数、融点、熱分析（示差走査熱量測定、熱質量測定）、分配係数、結晶多形について検討されている。
- ・ ラルテグラビルカリウムの化学構造は、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）、単結晶 X 線構造解析により確認されている。
- ・ ラルテグラビルカリウムの規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル、炎色反応）、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分、粒子径、含量（定量法）が設定されている。
- ・ 機構は、提出された安定性試験成績から、原薬はポリエチレン袋（二重）に詰めてファイバードラムに入れて保存するとき、リテスト期間を 36 カ月と設定することは適切であると判断した。

(ii) 標準品

- ・ 標準物質の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR））、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分、含量（定量法）が設定されている。

(iii) 製剤

- ・ アイセントレス錠 400mg（以下、本剤）は、1 錠中にラルテグラビルカリウム 434.4mg（ラルテグラビルとして 400mg）を含有するフィルムコーティング錠である。添加物として、結晶セルロース、乳糖水和物、無水リン酸水素カルシウム、ヒプロメロース、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、三二酸化

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

鉄、黒酸化鉄を含有する。

- ・ 製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（近赤外分光法、液体クロマトグラフィー）、純度試験（類縁物質）、製剤均一性、微生物限度、溶出性、含量（定量法）が設定されている。

- ・ 製剤の規格及び試験方法のうち製剤均一性試験については、
する工程管理として設定された質量偏差試験で代替するものとされている。事前評価依頼者は、工程管理として設定された質量偏差試験について、以下のように説明している。

本試験の判定基準は、
ように設定している。また、
るように設定されている。

機構は、質量偏差試験における判定基準は適切に設定されており、また

ものと判断した。なお、当該工程管理については、規格及び試験方法の製剤均一性試験の代替として実施することを明記する必要があると考え、事前評価依頼者に規格及び試験方法を適切に設定することを指示している。

- ・ 機構は、ロット間のばらつきや安定性試験成績を考慮して純度試験（類縁物質 A*）の規格値をどのように設定したのか説明をするよう事前評価依頼者に求めたところ、事前評価者は以下のように回答した。

ロットを °C %RH の条件下で、カ月間保存した場合の類縁物質 A* の量を求め、これらの値からにより類縁物質 A* の増加量を推定した。その結果、試料を °C %RH の条件下で保存した場合のカ月までの類縁物質 A* の推定増加量は、により求めた場合は %、 %であった。類縁物質 A* は、原薬の製造工程由来不純物であり、原薬における規格値は %である。なお、製剤の製造中の増加は認められていない。

」に相当する。以上のことから、安定性を考慮した類縁物質 A* の規格値としては %と設定した。

機構は、上記回答を了承した。

- ・ 機構は、提出された安定性試験成績（事前評価中に長期保存試験成績として 18 カ月までの安定性試験結果が追加提出された）から、製剤は、HDPE ボトルで室温保存するとき、有効期間を 30 カ月と設定することは適切であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理作用に関する資料

- ・ 効力に関する薬理試験として、HIV-1 インテグラーゼ阻害作用、*in vitro* での HIV-1、HIV-2 実験室株及び臨床分離 HIV-1 株に対する抗ウイルス活性、耐性発現、他の抗ウイルス薬との相互作用等が検討されている。また、安全性薬理試験として、主要器官系（心血管系、中枢神経系及び呼吸器系）及び胃腸系等に対する本薬の影響が検討された。
- ・ *In vitro* における HIV-1 組替え HXB2 インテグラーゼを用いて、本薬による DNA 鎖の転移阻害作用が検討され、本薬は濃度依存的に DNA 鎖の転移を阻害した [50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) : 10nM]。また、HIV-1 逆転写 DNA ポリメラーゼ活性及び RNase H 活性、並びにヒト DNA ポリメラーゼ α 、 β 、 γ に対する、本薬の阻害作用が検討され、本薬の IC₅₀ 値は、各々 >100、>25、>50、>50、>50 (μ M) であった。
- ・ *In vitro* における実験室分離 HIV-1 株 (H9III B 株) を感染させた MT4 ヒト T リンパ球細胞における、本薬の HIV-1 複製阻害作用が検討され、本薬の 95%阻害濃度 (IC₉₅) は 18.7 \pm 14nM (10%FBS 含有培地) 及び 31 \pm 20nM (50%NHS 含有培地) であった。また、NNRTI 及び PI 耐性臨床分離株を含む初代臨床分離株を感染させたマイトジェン活性化ヒト末梢血単核細胞における本薬の IC₉₅ は、6~50nM (20%FBS 含有培地) であった。HIV-2 分離株を感染させた CEMx174 ヒトリンパ球細胞に対する本薬の IC₉₅ は、6.3nM (10%FBS 含有培地) であった。(HBV など他のウイルス種に対する検討はなされていない)。
- ・ *In vitro* 耐性獲得試験：実験室分離 HIV-1 株 (H9III B 株) において、本薬の濃度を上昇させながら (本薬の試験開始時の濃度 25nM、最終濃度 50 μ M)、H9 細胞中で 18 回連続継代したところ、継代回数増加とともに HIV-1 インテグラーゼのアミノ酸変異が認められ [Q148K (本薬 Fold-change IC₅₀ が 46 倍程度上昇)、Q148K/E138A (本薬 Fold-change IC₅₀ が 90 倍程度上昇) 及び Q148K/E138A/G140A (本薬 Fold-change IC₅₀ が 508 倍程度上昇)]、本薬に対する耐性が進行したとされている。

- *In vitro* において、本薬又はその他の Integrase strand transfer inhibitors (InSTIs) により選択されたアミノ酸変異を有する HIV に対する本薬の感受性は、以下のとおりである。

アミノ酸変異ウイルスにおける本薬の感受性 (Fold-change IC₅₀>2 のみ)

インテグラーゼのアミノ酸変異	本薬 Fold-change IC ₅₀ (平均± 標準誤差)
N155S	19 ± 4
F121Y/T125K	7 ± 2
T66I/L74M/V151I	5 ± 0.6
F121Y	3 ± 0.6
S153Y/N155S	3 ± 0
T125K/S153Y/N155S	3 ± 0.5
G140S/Q148H	521 ± 35
G140S/Q148R	405 ± 158
E92Q/N155H	64
Q148R	27 ± 10
Q148H	24 ± 11
N155H	13 ± 2.4
E92Q	3
Q148K/E138A/G140A	508 ± 153
Q148K/G140A	257 ± 2.5
Q148K/E138A	90 ± 12
Q148K	46 ± 9
E138A/G140A	4 ± 0.5
G140A	3 ± 0.5

標準誤差の記載なしは、検討回数 1 回での結果

- 第Ⅱ相試験 (005 試験) における本薬投与群におけるウイルス学的失敗例分離株 (3 株) において認められたインテグラーゼ配列の遺伝子型及び表現型解析を行った結果は、以下のとおりである。

ベースラインとした配列からのアミノ酸変異	本薬 IC ₅₀ 値 (nM)	Fold-Change IC ₅₀ 値 (ウイルス学的失敗例分離株との比較)
G140S、Q148H	4861	211
N155H、D232N	300	18
L74I、F121N、I135V、V151I、K211R、D232N	>160	>8

- *In vitro* 又は臨床試験で認められた本薬耐性を示す HIV-1 インテグラーゼのアミノ酸変異の検討結果から、本薬に対して、2 つの主な耐性獲得機序 (Q148H/K/R 又は N155H) があり、Q148H/K/R 又は N155H のアミノ酸変異に、1 つ以上のアミノ酸変異 (G140S、E92Q、L74I/M、E138A/K、G140A/S 又は V151I 等) が加わると考察されている。また、Q148H/K/R 又は N155H を含む HIV では、本薬の感受性が低下し、さらにもう 1 つ以上のアミノ酸変異が加わると、本薬の感受性がさらに低下することが示されている。
- *In vitro* における本薬と他のクラスの抗 HIV 薬との相互作用: 本薬と 18 種類の他のクラスの抗ウイルス薬 [NRTI (ジドブジン、ザルシタビン、サニルブジン、アバカビル、テノホビル、ジタノシン、ラミブジン) 及び NNRTI (エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン)、PI (インジナビル、サキナビル、リトナビル、ア

ンプレナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、アタザナビル) 又は融合阻害剤 (enfuvirtide)] を併用したところ、本薬濃度 3.125nM~9.375nM 以上で相加又は相乗的に抗 HIV 活性が示された。

- 機構は、添付文書案【薬効薬理】の項において、「HIV インテグラーゼの触媒活性を阻害する」と記載されているが、具体的な作用機序 (本薬のどのような化学構造が、HIV インテグラーゼの触媒活性部位にどのように働くのか、又はどのように触媒活性を阻害しているのか) について説明するよう、事前評価依頼者に求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

本薬とインテグラーゼとの共結晶構造解析がなされていないため、詳細な結合様式は不明であるものの、本薬と同じ結合様式を有するインテグラーゼ阻害剤 (DNA 鎖転移阻害剤) を用いた生化学試験成績より、本薬の中央環に存在する酸素原子がインテグラーゼ活性部位に結合する Mg^{2+} イオンと相互作用するモデルが提唱されている。このモデルに準じると、本薬の他の部位が、触媒中心に存在する金属イオン近傍のアミノ酸残基に接触することとなる。本薬やその他のインテグラーゼ阻害剤による耐性変異は、インテグラーゼ活性部位及び触媒活性に必要な共因子である Mg^{2+} イオンに配位するアミノ酸残基の近傍にみられることも、このモデルと合致している。したがって、本薬も HIV インテグラーゼの活性部位又はその近傍に結合するものと考えられる。

機構は、現時点では本薬とインテグラーゼの結合様式は不明であるものの、非臨床試験での検討から、本薬により HIV DNA 鎖転移を阻害することが示されていることから、本薬における抗 HIV 効果は期待できると考える。

- 機構は、海外における本剤の製造販売後の耐性に関する情報及び国内での製造販売後調査計画について、事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

海外では、2 つの主な耐性獲得機序 (Q148H/K/R 又は N155H) に加え、Y143 のアミノ酸変異が臨床的に重要であることが最近認識されるようになった。

アミノ酸変異ウイルスにおける本薬の感受性 (Fold-change $IC_{50} > 2$ のみ)

インテグラーゼのアミノ酸変異	本薬 Fold-change IC_{50} (平均±標準誤差)
Y143R	16.5 ± 1.5
Y143R/T97A	461
Y143R/E92Q	65
L74I/F121N/V151I	63

005 試験において事前評価資料提出後に得られた表現型耐性検査結果

したがって、米国では、本剤の製造販売後の耐性に関する情報として、3 つの主要な耐性獲得機序が報告されているものの、収集されているデータが限られて

いることから、Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.では、現在進行中又は計画中の臨床試験、及びファーマコビジランス活動（耐性に関する副作用の自発報告、耐性に関する文献報告）で得られた情報を定期的安全性最新情報（PSUR）として報告する予定である。また、本邦においては、耐性に関する製造販売後調査を行う予定はないものの、公表文献及び学会から耐性に関する情報収集を積極的に行い、安全性定期報告にて報告をする予定である。なお、必要に応じて専門医より耐性情報を入手するように努め、各医療機関に伝達する予定である。

機構は、非臨床試験及び臨床試験において HIV-1 インテグラーゼの変異発現パターンの検討がなされてはいるものの、製造販売後も引き続き、本薬に対する耐性に関する情報を広く収集し、適切に情報提供する必要があると考える。

(ii) 薬物動態に関する資料

- ・ 非臨床薬物動態に関する資料においては、マウス、ラット、ウサギ及びイヌに対する本薬経口投与時の薬物動態が検討されている。
- ・ 本薬単独投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（BA）は、ラットで 61.6%、イヌで 70.0%であった。ラットに対する本薬 40～240mg/kg 単回投与において、本薬 40～120mg/kg の用量範囲では薬物動態の線形性が確認されたものの、120mg/kg を超える用量では曝露量の頭打ちが見られた（吸収過程の飽和）。イヌにおいては、本薬 5～45mg/kg の用量範囲で薬物動態は線形性を示したが、135mg/kg に増加した場合は用量比例性から予測されるよりも曝露量は低値を示した（吸収過程の飽和）。
- ・ 本薬は投与 30 分後に胃、小腸、肝臓、腎臓、膀胱へ高濃度に分布し、その他の組織（脳や肺など）への移行性は低いことが明らかとなった。全ての組織中濃度は最高濃度に到達した後、徐々に低下し、投与 24 時間までほとんどの組織で定量限界未満（バックグラウンドの 2 倍を下回る値）となった。
- ・ マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲（2～10µg/mL）において、各々 70～71%、73～75%、69～71%及び 82～83%であり、濃度非依存的なタンパク結合を示すことが明らかとなった。
- ・ マウス、ラット及びイヌにおいて、本薬は主にグルクロン酸抱合体（M2）として尿中及び糞中に排泄された。ヒトにおいては、本薬 200mg の単回投与後 10 日目までに投与量の 51%が糞中、32%が尿中より回収された。尿中では投与量の 23%

が M2、9%が未変化体であったのに対し、糞中では未変化体のみが検出された。また、ヒト血漿中では総放射能の 70%が未変化体、その他は M2 が大部分を占めていた。ヒトにおいて、糞中に排泄された未変化体の大部分は、胆汁中に分泌された M2 の加水分解により生じたものと推測されている。

- 本薬のグルクロン酸抱合は、主に UGT1A1 により触媒されるが、本薬 50 μ M までの濃度において UGT1A1 (又は UGT2B7) の阻害作用は認められなかった。本薬は 100 μ M までの濃度範囲において、検討された全ての CYP (CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP2B6) に対する強力な阻害作用を示さず、また、CYP3A4 の誘導作用や P-gp の阻害作用も有していないとされている。【日本人における UGT1A1 遺伝子多型と本薬の薬物動態、安全性・有効性との関連については、4. 臨床に関する資料 (4) 安全性 p38-39 を参照】
- ラット及びイヌにおいて、本薬は投与量の約 50~74%が糞中に、約 13~31%が尿中に排泄されるとの結果が得られている。ラットにおいて、乳汁中/血漿中の薬物濃度比は 300mg/kg/day の用量で 3.34、600mg/kg/day 用量で 2.55 であり、本薬の乳汁中への移行性が大きいことが明らかとなった。
- *in vitro* ラット肝ミクロソームにおけるアタザナビル (ATV) との相互作用の検討において、ATV は本薬のグルクロン酸抱合に対する比較的強力な阻害作用を示すことが明らかとなった (IC₅₀ = 2.2 μ M)。ラットを用いた *in vivo* での検討では、ATV 50mg/kg の用量で本薬の AUC、C_{max} 及び C_{shr} 及び t_{1/2} を増加させた (ATV 5mg/kg では影響なし)。なお、ヒトにおける ATV との相互作用の検討結果は「4. 臨床に関する資料 (i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料」の項、参照)
- 機構は、胆汁中に排泄された本薬のグルクロン酸抱合体の腸管循環への影響について、事前評価依頼者の見解を求めたところ、事前評価依頼者は以下の通り回答した。

ラット及びイヌにおいて、本薬は主としてグルクロン酸抱合を介して消失することが確認されており、胆汁中には主に本薬のグルクロン酸抱合体が認められている。ヒトでは、投与量の大半が未変化体として糞中に排泄されるが、その一部は胆汁中のグルクロン酸抱合体が加水分解したものと推測され、ヒトにおいても本薬のグルクロン酸抱合体は胆汁中へ排泄されることが予想される。しかし、胆汁中には、グルクロン酸抱合体が排泄されているにもかかわらず、ヒトを含め、検討したいずれの動物種でも腸肝循環を明確に裏付けるような血漿中濃度推移は認められていない。また、イヌの局所吸収試験において、経口投与及び空腸投

与では、本薬の吸収は良好であったが、結腸投与ではほとんど吸収されなかった。以上のことから、本薬は少なくとも小腸上部までの消化管で、有意に吸収されることが示唆されており、腸肝循環が認められない一因としては、グルクロン酸抱合体から未変化体への加水分解が起きていると考えられる小腸下部や結腸においては、本薬が有意に吸収されない可能性があると考えられる。

機構は、イヌにおける吸収部位の検討結果から、ヒトにおいても本薬の主な吸収部位は小腸上部であることが推測され、消化管内での脱グルクロン酸抱合が腸肝循環に影響する可能性は大きくないものとする。

(iii) 毒性に関する資料

- 毒性試験としては、単回投与毒性試験（マウス、雌ラット、及びイヌ）、反復投与毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験が提出されており、がん原性試験は実施中である。なお、本薬は0.5%メチルセルロース又はポリエチレングリコール/水（80：20）溶液に懸濁又は溶解され、経口投与された。また、対照群には本薬の溶媒が投与された。
- 単回投与毒性試験は、マウス、ラット、及びイヌで、いずれも強制経口投与で行われた。
- マウス単回経口投与毒性試験（TT032616 試験）では、本薬 1000、1500 及び 2000mg/kg が雌雄に投与された結果、2000mg/kg 群の雄で 3 例中 1 例が死亡、1500mg/kg 群の雌雄で活動低下、除呼吸が認められた。概略の致死量は、雄で 2000mg/kg/day、雌で 2000mg/kg/day 超と判断されている。
- ラット単回経口投与毒性試験（TT032619 試験）では、本薬 2000mg/kg が雌のみに投与された結果、死亡はみられず、本薬の投与による影響は認められなかった。概略の致死量は、2000mg/kg/day 超と判断されている。
- イヌ単回経口投与毒性試験（TT040080 試験）では、本薬 100、250、500 及び 1000mg/kg が雌に 2 群漸増法で投与された結果、500mg/kg 群以上で嘔吐が認められた。
- 反復投与毒性試験はマウス、ラット及びイヌで強制経口投与により以下の試験が行われた。
- マウス反復強制経口投与試験（TT051023 試験）では、溶媒、本薬 50、500、1000、

2500 及び 5000mg/kg/day が雌雄に 14 週間投与された。本薬投与の影響により、5000mg/kg/day 群の雄 15 例中 7 例、雌 15 例中 6 例、2500mg/kg/day 群の雄 15 例中 9 例、雌 15 例中 8 例、1000mg/kg/day 群の雄 15 例中 5 例、雌 15 例中 7 例、500mg/kg/day 群の雄 15 例中 3 例が死亡又は切迫殺された。1000mg/kg/day 群以上で、死亡例が多発したため、5000mg/kg/day 群で投与 8 日目、2500mg/kg/day 群の雄で投与 27 日目、雌で投与 38 日目、1000mg/kg/day 群で投与 45 日目に投与を中止し剖検が実施された。主な所見として、500mg/kg/day 群以上で腹部膨満、努力呼吸、体重増加抑制、運動低下等が認められた。事前評価依頼者は、組織学的には、500mg/kg/day 群で胃潰瘍、食道炎が認められた点について、本薬の刺激性によるものと判断している。無毒性量は 50mg/kg/day と判断されている。

- ・ ラット反復強制経口投与試験 (TT040079 試験、TT031190 試験、TT046022 試験)
①5 週間投与試験 (TT040079 試験)

溶媒、本薬 150、300、450 及び 600mg/kg/day が投与された結果、主な所見として、600mg/kg/day 群の雌で ALT 上昇、300mg/kg/day 群以上の雄及び 450mg/kg/day 群以上の雌で胃粘膜の炎症の増加、全投与群で流涎、前胃の境界隆線部の粘膜空胞化が認められた。事前評価依頼者は、流涎及び胃粘膜の所見は本薬の刺激性によると考えられること、及び胃粘膜の所見は軽微で局所的であることから毒性学的に意味のあるものではなく、無毒性量は雄で 600mg/kg/day、雌で 450mg/kg/day と判断している。

- ②14 週間投与試験 (TT031190 試験)

溶媒、本薬 30、90 及び 120mg/kg/day が投与された結果、全投与群で流涎が認められた他は、本薬の投与による影響は認められなかった。無毒性量は 120mg/kg/day と判断されている。

- ③27 週間投与試験 (TT046022 試験)

溶媒、本薬 30、120 及び 90→600mg/kg/day (投与 59 日目に増量) が投与された結果、本薬投与の影響により、90→600mg/kg/day 群の雄 20 例中 3 例、雌 20 例中 1 例が死亡した。生存例の主な所見として、90→600mg/kg/day 群で体重増加抑制、呼吸音の異常、鼻咽頭炎等、120mg/kg 群以上で流涎、胃粘膜の空胞化及び空胞変性、雄で鼻咽頭炎が認められた。

事前評価依頼者は、流涎、胃及び鼻粘膜の所見は本薬の刺激性によるものであることが後述の局所刺激性試験で明らかになっており、また、鼻粘膜の所見についてはラットの生物学的特徴から投与物質を鼻腔に吸い込みやすいため、無毒性量の判断根拠には含めていない。従って、無毒性量は雌雄ともに 120mg/kg/day と判断されている。

機構は、120mg/kg/日群以上でみられた胃及び鼻粘膜の変化を毒性と捉えない

とする事前評価依頼者の判断根拠については、十分な説明とは言い難いが、本薬の刺激性については、局所刺激性試験で評価されており、ラットの生物学的特徴から無毒性量の判断根拠には含めないとするを了承した。また、以下の理由により、臨床使用において胃及び上部消化管での炎症が発現する可能性は極めて低いと考えられる。①ラットでの投与方法は、ヒトでの緩徐に溶解する投与方法とは異なり、本薬をカテーテルにより投与していることから、胃粘膜への接触が速やかであること、②ヒトにより近い胃及び上部消化管を持つイヌの1年間投与試験において、本薬の無毒性量 360mg/kg/日での局所曝露量は 7200mg/m² となり、臨床推奨用量 532mg/m² の 13.5 倍となること、③現時点において、臨床での胃腸における有害事象の発現に本薬投与群とプラセボ群間に差は認められていないこと。

- イヌ反復強制経口投与試験 (TT049811 試験、TT0469001 試験)
 - ①5 週間投与試験 (TT049811 試験)

溶媒、本薬 125、250 及び 500 mg/kg/day が投与された結果、250 mg/kg/day 群以上で投与 30 分以内の嘔吐が認められた他は、本薬の投与による影響は認められなかった。無毒性量は 500mg/kg/day と判断されている。
 - ②53 週間投与試験 (TT049001 試験)

溶媒、本薬 15、90 及び 5→360 mg/kg/day (投与 14 週目から増量) が投与された結果、360mg/kg/day 群で投与 30 分以内の嘔吐が認められた他は、本薬の投与による影響は認められなかった。無毒性量は 360mg/kg/day と判断されている。

- 生殖毒性試験として、ラット受胎能・授胎能試験 (TT047420 試験、TT057180 試験)、ラット及びウサギ出生前後の発生毒性試験 (TT047090 試験、TT047220 試験) が実施された。ラットの幼若動物による毒性試験 (TT047420 試験) が実施された。

- ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (TT047420 試験、TT057180 試験)

雄性ラットに溶媒、本薬 100、300 及び 600mg/kg/day を交配開始 4 週間前から 8 週間、雌性ラットに溶媒、本薬 150、300 及び 600mg/kg/day を交配開始 2 週間前から交配期間中及び妊娠 7 日まで、反復経口投与された結果、本薬の投与による影響は認められなかった。無毒性量は雌雄の一般毒性、生殖能及び胚発生について 600mg/kg/day と判断されている。

- ラット胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母胎の機能に関する試験

(TT047090 試験)

雌性ラットに溶媒、本薬 100、300、600mg/kg/day が妊娠 6～20 日（帝王切開群）又は分娩後 20 日（自然分娩群）まで反復経口投与された結果、F1 の 600mg/kg 群で施設背景値の範囲を超えた過剰肋骨の発生頻度の増加が認められた。無毒性量は F0 について 600mg/kg/day、F1 については 300mg/kg/day と判断されている。

・ ウサギ胚・胎児発生に関する試験（TT047220 試験）

妊娠ウサギに溶媒、本薬 100、500、1000mg/kg/day が妊娠 7～20 日に反復経口投与された結果、本薬の投与による影響は認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能、胎児についていずれも 1000mg/kg/day と判断されている。

・ 幼若ラットを用いた試験（TT057300 試験）

幼若ラットに溶媒、本薬 50、200、600mg/kg/day が出生後 5 日～8 週に反復経口投与された。200mg/kg 群以上で胃炎、無胃腺部の空胞化が認められたが、6 週間の休薬試験で回復した。無毒性量は 50mg/kg/day と判断されている。

・ 遺伝毒性に関して、細菌を用いた復帰突然変異試験（TT038029 試験等）、ラット肝細胞を用いたアルカリ溶出試験（TT038381 試験等）、CHO 細胞を用いた染色体異常試験（TT038681 試験等）、マウス小核試験（TT038619 試験）が実施された結果、いずれの試験においても陰性であり、遺伝毒性は認められていない。

・ がん原性試験

マウス及びラット 105 週がん原性試験は実施中であり、81 週時点の評価が終了している。

①マウスがん原性試験（TT051117 試験）

雄性マウス(50 例)に溶媒、本薬 50、100、250mg/kg/day、雌性マウス（50 例）に溶媒、本薬 50、250 及び 400mg/kg/day が 1 年間反復経口投与された。本薬投与 81 週時点の死亡例（雄；14、15 及び 9 例、雌；8、14 及び 28 例）のうち、雌の高用量群の死亡原因は気道逆流が続いたことによる鼻/気管の炎症であった。本薬投与 76 週時点の組織形態学的解析で、鼻及び鼻咽頭粘膜の腫瘍は認められていないが、ラットのがん原性試験で認められた鼻及び鼻咽頭粘膜の慢性炎症、上皮過形成及び化生が認められている。

②ラットがん原性試験（TT056040 試験）

雄性ラット（50 例）に溶媒、本薬 50、150、300mg/kg/day、雌性ラット（50

例) に溶媒、本薬 50、300、600mg/kg/day が 1 年間反復経口投与された。本薬投与 81 週時点の死亡例 (雄 ; 11、15 及び 16 例、雌 ; 9、13 及び 23 例) のうち、組織形態学的解析された 76 週時点の多くで、鼻及び鼻咽頭粘膜の慢性刺激による炎症、上皮過形成、扁平上皮化生が認められた。雌の高用量群の 5 例で鼻及び鼻咽頭粘膜の扁平上皮がん、雄の中用量群 1 例で鼻軟骨肉腫が認められた。事前評価依頼者は鼻及び鼻咽頭粘膜の腫瘍について、ラット 27 週間投与試験 (TT046022 試験) で、雄性ラットに本薬の刺激性による鼻咽頭炎が認められること、Fisher ラットが刺激性のある化学物質を投与された際にみられる所見であることを理由に、本薬の腫瘍性病変の発現は慢性的な刺激によるものと考察している。

機構は、事前評価依頼者の考察を了承した。また、機構は、ラットがん原性試験の途中解析において、高用量群でみられている鼻及び鼻咽頭粘膜の腫瘍は、本薬の長期刺激による炎症の結果発現したものであると事前評価依頼者が考察していることに関し、ラット 5 週間経口投与試験 (TT040079 試験) 及び 27 週間経口投与試験 (TT046022 試験) において、胃で鼻及び鼻咽頭粘膜と同様の炎症及び変性がみられていることから、本薬が胃に腫瘍を起こす可能性及びヒトにおける安全性について事前評価依頼者の見解を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

ラットの 5 週間経口投与試験 (TT040079 試験) でみられた胃炎の増加及び胃粘膜の空胞化については、カテーテルを用いた本薬投与が、ラットの胃粘膜への速やかな接触及び粘膜表面の刺激を起こし、胃炎の増加及び胃粘膜の空胞化を発現したと考える。また、27 週間経口投与試験 (TT046022 試験) では本薬を 6 カ月投与後に腺胃部に変性がみられているが、5 週間経口投与試験でみられた本薬の局所刺激性に起因するものとする。一方、体表面積換算でラットの 2 倍の用量をイヌに 53 週間投与した試験 (TT049001 試験) において、前胃がないイヌでは胃の炎症等はみられない。

以上のように、本試験で認められた腫瘍性病変は、本薬の長期刺激による影響と考えられるが、ヒトの胃はイヌと同様に前胃がなく、本薬は上部消化管で緩徐に溶解する固形のフィルムコート錠で服用されることから、ヒトで消化管の炎症が起きる可能性は極めて低いと考える。

機構は、これまでに本薬使用患者にがんの発現報告があり、因果関係は不明であるとされていること、ラットがん原性試験の途中解析でみられた鼻/鼻咽頭の腫瘍は投与中の鼻/鼻咽頭粘膜上での薬剤の局所沈着及び/又は吸引によるものと考えられること、及びこれら鼻/鼻咽頭の腫瘍は長期刺激及び炎症の予期される結果であると考えられることから、がん原性試験が終了していない現状においては、今後、がん原性試験成績及びヒトでの安全性情報を監視することが

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

重要であると考える。

- ・ 局所刺激性試験（TT05551/TT05510 試験、TT05545/TT05541 試験、TT055509 試験、TT045550/TT045556 試験）
局所刺激性試験において、ウシの角膜に中等度から重度の刺激性が認められたが、ヒトの表皮培養細胞、マウスの皮膚及びウサギの皮膚では刺激性は認められなかった。
- ・ 光毒性試験（TT062519 試験）
雌性ラットに、クロールプロマジンを経口投与した結果、光毒性は認められなかった。
- ・ 溶血性試験（TT064903 試験、TT064905 試験）
ラット、イヌ及びヒトの赤血球溶血試験は陰性であった。
- ・ ラット静脈内単回投与試験（TT062521 試験）
溶媒（0.9%生理食塩水）、本薬 100、200、400、800、及び 1600mg/kg が雌雄に投与された結果、200mg/kg 以上で死亡が認められたことから、概略の致死量は、200mg/kg と判断された。
- ・ イヌ静脈内反復投与試験（TT066030 試験）
溶媒（0.9%生理食塩水）、本薬 30 及び 100mg/kg/day が 7 日間静脈内投与された。100 mg/kg/day 群で体重減少、血清尿素窒素の軽度増加、ALT・ALP・コレステロールの増加、腎尿細管の軽度の拡張が認められた。無毒性量は 30mg/kg と判断されている。
- ・ 不純物の毒性試験（TT066055 試験）
本薬の不純物（類縁物質 B*）について、本薬 30、120 及び 600mg/kg/day（不純物としては各々 0.009、0.036 及び 0.18mg/kg/day）が雌雄ラットに投与され、毒性の増強及び新たな毒性は認められなかった。【機構注：類縁物質 A*の安全性を評価した毒性試験成績の詳細については、事前評価依頼者に確認中】

4. 臨床に関する資料

以下、実際にはラルテグラビルカリウムが投与されているが、投与量は全て活性本体である本薬換算で示す。

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料

- 臨床薬物動態に関する資料として、健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験が 2 試験、ヒトにおける ADME 試験が 1 試験、特殊集団を対象とした薬物動態試験が 3 試験、薬物相互作用試験が 9 試験、その他の試験として、QT/QTc 試験 1 試験及び UGT1A1 遺伝子多型に関する試験 1 試験が提出された。また、生物薬剤学に関する試験として、食事の影響に関する検討試験を含む 3 試験が提出された。
- 本薬の薬物動態に対する食事の影響については、市販予定製剤である Phase II/III/FMI 処方を用いた 028 試験、Phase I Lactose 処方を用いた 001 試験及び Phase I poloxamer 処方を用いた 007 試験において検討されている。Phase I Lactose 及び Phase I poloxamer 処方の薬物動態は食事による影響をほとんど受けなかったものの、Phase II/III/FMI 処方を用いた 028 試験（健康成人 20 例対象、本薬 400mg 単回経口投与時の薬物動態に対する標準的な高脂肪食の影響に関する検討）では、絶食時と比較して C_{max} が 34%低下、 C_{12hr} が 8.5 倍に上昇、 T_{max} が 7.3 時間遅延した。028 試験で認められた吸収相への食事の影響は、母集団薬物動態解析（PPK 解析）の結果と一致していた。しかし、食事の規定を設けずに実施された第 II 相試験及び第 III 相試験では本剤の有効性及び安全性が確認されており、市販予定製剤である Phase II/III/FMI 処方で認められた食後投与時の薬物動態プロファイルの変動は、臨床的に意味のある変化（安全性の観点から AUC 2 倍以上の増加、有効性の観点から C_{12hr} 60%以上の減少）ではないとされている。
- UGT1A1 の誘導剤であるリファンピシン (RFP) との併用時において、本薬の C_{12hr} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は各々 61%、40%及び 38%低下が認められたことから、本薬と RFP 等の強力な UGT1A1 誘導作用を有する薬剤との併用においては、注意して投与する必要があるとされている。
- Tipranavir/リトナビル (TPV/RTV) との併用時において、本薬の C_{12hr} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は各々 55%、24%及び 18%減少したが、第 III 相試験 (018 試験、019 試験) でこれらの薬剤併用時の有効性は確認されていることから、TPV/RTV 時併用において本薬の用量調整は不要と判断されている。
- UGT1A1 の強力な阻害剤である ATV 又は ATV/RTV の併用は本薬の血漿中濃度を増加させた (ATV との併用において、本薬の C_{max} は 1.53 倍、AUC は 1.72 倍及び C_{min} は 1.95 倍に上昇し、ATV/RTV との併用においては、 C_{max} は 1.24 倍、AUC は 1.41 倍及び C_{min} は 1.77 倍に上昇した)。しかし、第 II 相試験 (005 試験) 及び

第Ⅲ相試験（018 試験、019 試験）で併用時の良好な忍容性が示されたことを踏まえ、ATV/RTV 併用時に本薬の用量調整は不要であるとされている。

- 第Ⅰ相試験（020 試験、025 試験、028 試験）、第Ⅱ相試験（004 試験、005 試験）及び第Ⅲ相試験（018 試験、019 試験）の血漿中薬物濃度データ（785 例、5634 採血ポイント）を用いて、予め選択された共変量（CrCL、体重、HIV RNA 量、投与量、性別、臨床試験の相、食事の有無）の薬物動態への影響について検討した PPK 解析の結果、本薬の CL/F に対する CrCL、本薬の吸収時間に対する食事の有無のみが共変量として有意であることが明らかとなっている。しかし、シミュレーションによる予測結果から、CrCL の AUC_{0-12h} 及び C_{12hr} に対する影響は大きなものではないこと、 AUC_{0-12h} に対する食事の影響は認められないこと、食後投与で予測される C_{12hr} の上昇（食前投与の 6.8 倍に上昇）は、第Ⅰ相試験（028 試験）の結果と一致しており、予測される共変量の影響は臨床的に意味のある変化ではないことが考察されている。
- UGT1A1 遺伝子多型が本薬の薬物動態に影響を与える可能性について、健康成人 48 例を対象とした 013 試験で検討されている。対象被験者 11 例（UGT1A1*28/*28：7 例、UGT1A1*1/*1：4 例）の薬物動態パラメータの予備的な解析結果（20 年 月 日）によると、 $AUC_{0-\infty}$ の（[UGT1A1*28/*28] / [UGT1A1*1/*1]）（90%信頼区間）は 0.94 (0.36, 2.49)、 C_{max} は 1.03 (0.27, 3.84)、 C_{12hr} は 2.51 (0.81, 7.82) であった。
- 第Ⅰ相～第Ⅲ相試験（004 試験、014 試験、015 試験、017 試験、020 試験、025 試験、028 試験）の統合解析の結果（ヒスパニックと黒人、ヒスパニックと白人【機構注：アジア人のデータも含む】、黒人と白人【機構注：アジア人のデータも含む】）の薬物動態パラメータを比較した結果）から、本薬の薬物動態に人種間で大きな差はないとされている。
- 機構は、本薬の薬物動態に対する人種差の影響を検討した統合解析において、事前評価依頼者が、アジア人のデータを白人のデータとして取り扱うこととした理由及びその適切性について、事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

統合解析において、アジア人はわずか 1 例のみであり、サブグループ解析を実施するにあたり、アジア人集団を単独で解析するには十分な数ではなかった。よって、本解析では、本薬の第Ⅰ相臨床試験における被験者の大半を占めていた白人集団に、複数人種の混血被験者 1 例とアジア人被験者 1 例を含めることとした。

その結果、アジア人被験者の薬物動態パラメータ（AUC、 C_{12hr} 及び C_{max} ）値はいずれも、白人集団のバラツキの範囲内に収まっており、アジア人のデータを白人のデータとして取り扱ったことに問題はないと考える。

機構は、アジア人のデータは1例のみであり、事前評価依頼者が統合解析の結果から、本薬の薬物動態に対する人種差（解析対象は黒人、白人、ヒスパニック）の影響は大きくないとは、現状では判断できないと考える。しかしながら、現時点では、アジア人の薬物動態データは非常に限られていることを十分に情報提供した上で、承認後速やかに日本人における薬物動態を確認する必要があると考える。この点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

（ii）有効性及び安全性試験成績に関する資料

（1）提出された臨床試験成績について

- ・ 今回の事前評価に際して、健康被験者を対象とした試験として、第I相試験 18 試験[単回投与試験、反復投与試験、本剤及び moxifloxacin の単回投与の crossover 法による心臓にかかわる安全性を評価することを目的とした試験（024 試験）、TMC125 との薬物相互作用試験（026 試験）、及び臨床試験用錠剤と市販錠剤の生物学的同等性試験（028 試験）]が提出された。また、重度腎機能障害患者での安全性を評価することを目的とした試験（015 試験）、中等度肝機能障害患者安全性を評価することを目的とした試験（014 試験）が提出された。さらに、HIV 感染被験者を対象とした試験として、第II相試験 2 試験（004 試験、005 試験）、第III相試験 2 試験（018 試験、019 試験）が提出された（第II相及び第III相試験の概要は下表、参照）。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の概要

試験名	相	対象患者	用法・用量	投与期間	被験者数	有効性の主要評価項目	主な結果
004	Ⅱ a	抗 HIV 治療未経験の HIV-1 感染患者 (≥18 歳、HIV RNA ≥ 5000copies/mL、CD4 cell count ≥ 100cells/mm ³)	Part I 本剤 100、200、400、600mg BID vs. プラセボ Part II 本剤 100、200、400、600mg BID +Tenofovir(TDF)+Lamivudine(3TC) vs Efavirenz(EFV)+TDF+3TC	Part I 10 日間 Part II 48 週間	Part I 35 Part II 169	Part I 10 日目の HIV RNA 量 (log ₁₀ copies/mL) のベースラインからの変化量 Part II 24 週時の HIV RNA < 400 copies/mL の患者割合	Part I 本剤 100mg BID 群：-1.93、本剤 200mg BID 群：-1.98、本剤 400mg BID 群：-1.66、本剤 600mg BID 群：-2.16、プラセボ群：-0.17 Part II (Cohort II) 本剤 100mg BID 群：93.9%、本剤 200mg BID 群：81.8%、本剤 400mg BID 群：100%、本剤 600mg BID 群：94.1%、EFV 600mg QD 群：94.1%
005	Ⅱ b	3 クラスの抗 HIV 薬 (NRTI、NNRTI、PI) 各々の系統の薬剤に 1 剤以上耐性を示す HIV-1 感染患者 (≥18 歳、HIV RNA ≥ 5000copies/mL、CD4 cell count ≥ 50cells/mm ³)	本剤 200、400、600mg BID or プラセボ+最適基礎治療 24 週以後は、本剤 400mg BID	24 週間以上 (本剤 400mg BID に変更後 96 週間)	178	24 週時の HIV RNA 量(log ₁₀ copies/mL) のベースラインからの変化量	二重盲検期、Substudy A 本剤 200mg BID 群：-1.83、本剤 400mg BID 群：-1.76、600mg BID 群：-1.74、プラセボ群：-0.26 Substudy B 本剤 200mg BID 群：-1.73、本剤 400mg BID 群：-2.11、600mg BID 群：-2.07、プラセボ群：-0.60
018	Ⅲ	3 クラスの抗 HIV 薬 (NRTI、NNRTI、PI) 各々の系統の薬剤に 1 剤以上耐性を示す HIV-1 感染患者 (HIV RNA > 1000copies/mL)	最適基礎療法+本剤 400mg BID 最適基礎療法+placebo	156 週間	350	16 週時の HIV RNA < 400 copies/mL の患者割合	本剤 400mg BID 群：78.1% プラセボ群：41.0%
019	Ⅲ	3 クラスの抗 HIV 薬 (NRTI、NNRTI、PI) 各々の系統の薬剤に 1 剤以上耐性を示す HIV-1 感染患者 (HIV RNA > 1000copies/mL)	最適基礎療法+本剤 400mg BID 最適基礎療法+placebo	156 週間	349	16 週時の HIV RNA (< 400 copies/mL) の患者割合	本剤 400mg BID 群：78.3% プラセボ群：43.2%

(2) 主な臨床試験の概要

1) 018 (BENCHMRK-1) 試験

既承認抗 HIV 治療薬の 3 クラス (NRTI、NNRTI、PI) 各々の系統の薬剤に 1 剤以上耐性を示す既治療 HIV 感染患者 (HIV RNA > 1000 copies/mL) を対象 (目標症例数：本剤 400mg BID 群 230 例、プラセボ群 115 例) に、最適基礎療法 (以下、OBT) への本剤 400mg BID の上乗せ効果を検討することを目的とした国際共同二重盲検ランダム化比較試験が、20 年 月 から 20 年 月 (48 週時データの cutoff 時点、現在も進行中) にかけて、台湾、タイを含む海外 12 カ国 65 施設で実施された。

被験者は、OBT における enfuvirtide (ENF) 併用の有無及びプロテアーゼ阻害薬に対する薬剤耐性の程度 (1 PI、>1 PI) によって層別割付された (割付比は、本剤群：プラセボ群 = 2 : 1)。

登録された 500 例のうち 352 例 (選択基準に抵触 132 例、同意撤回 8 例、治験実施計画書違反 5 例、施設閉鎖 2 例、臨床症状の有害事象 1 例を除く) がラン

ダム化され、そのうち被験薬が投与されなかった 2 例を除いた 350 例（本剤 400mg BID 群 232 例、プラセボ群 118 例）が有効性解析対象 [modified-intention-to-treat (MITT)] とされた。

有効性の主要評価項目である 16 週時の HIV RNA < 400 copies/mL の患者割合は、プラセボ群に比べて、本剤 400mg BID 群が有意に高かった（下表、参照）。また、NC=F 法（Non-Complete=Failure：早期中止例は、中止理由に関わらず、中止以降は治療失敗例として取り扱う）及び OF 法（Observed Failure：効果不十分による早期中止例は、中止以降は治療失敗例として取り扱う）においても同様の結果であった。

ウイルス学的効果（018 試験、TRD=F 法¹⁾）

血中 HIV RNA 量 < 400 copies/mL の患者割合								
16 週時					24 週時			
投与群	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95%信頼区間)	p 値 ²⁾	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95%信頼区間)	p 値 ²⁾
本剤 400mg BID	178/228	78.1 (72.1, 83.3)	10.6 (5.6, 20.3)	< 0.001	119/158	75.3 (67.8, 81.8)	8.8 (4.2, 18.4)	< 0.001
プラセボ	48/117	41.0 (32.0, 50.5)			32/81	39.5 (28.8, 51.0)		
血中 HIV RNA 量 < 50 copies/mL の患者割合								
16 週時					24 週時			
投与群	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95%信頼区間)	p 値 ²⁾	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95%信頼区間)	p 値 ²⁾
本剤 400mg BID	141/228	61.8 (55.2, 68.2)	5.0 (2.9, 8.8)	< 0.001	96/158	60.8 (52.7, 68.4)	4.1 (2.2, 7.8)	< 0.001
プラセボ	39/117	33.3 (24.9, 42.6)			27/81	33.3 (23.2, 44.7)		
血中 HIV RNA 量がベースラインから > 1.0 log ₁₀ 減少した患者割合								
16 週時					24 週時			
投与群	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95%信頼区間)	p 値 ²⁾	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95%信頼区間)	p 値 ²⁾
本剤 400mg BID	182/228	79.8 (74.0, 84.8)	10.0 (5.6, 17.7)	< 0.001	118/158	74.7 (67.2, 81.3)	6.2 (3.3, 11.8)	< 0.001
プラセボ	40/117	34.2 (25.7, 43.5)			29/81	35.8 (25.4, 47.2)		
血中 HIV RNA 量がベースラインから > 1.0 log ₁₀ 減少、あるいは血中 HIV RNA 量 < 400 copies/mL の患者割合								
16 週時					24 週時			
投与群	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95%信頼区間)	p 値 ²⁾	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95%信頼区間)	p 値 ²⁾
本剤 400mg BID	197/228	86.4	17.2	< 0.001	128/158	81.0	9.3	< 0.001

		(81.3, 90.6)			(74.0, 86.8)	
プラセボ	49/117	41.9 (32.8, 51.4)	(8.7, 33.9)	35/81	43.2 (32.2, 54.7)	(4.5, 19.4)

- 1) 効果不十分又は有害事象の発現による早期治験中止例は、中止以降は治療失敗例として取り扱う。
2) 治療群、HIV RNA 量のベースライン値、EFV 未治療患者の OBT における EFV の使用有無、表現型薬剤耐性検査により決定された OBT における既承認 PI の有無、Darunavir 未治療患者の OBT における Darunavir の使用有無を因子としたロジスティック回帰分析。

n/N = (number of responders) / (number of patients)

安全性は、本剤 400mg BID 又はプラセボが投与された二重盲検期の 350 例（本剤 400mg BID 群 232 例、プラセボ群 118 例）と、16 週以降にウイルス学的失敗と判断された症例が移行して本剤 400mg BID が投与された非盲検ウイルス学的失敗判定後（Open-Label Post Virologic Failure、以下 OLPVF）期の 54 例が解析対象とされた。

二重盲検期では、臨床症状の有害事象が、本剤 400mg BID 群の 188/232 例（81.0%）、プラセボ群の 98/118 例（83.1%）に発現した。いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象は下表の通りであった。

いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象（018 試験、二重盲検期）

有害事象 (PT)	本剤 400mg BID (N=232)	プラセボ群 (N=118)
	症例数 (%)	症例数 (%)
下痢	36 (15.5)	26 (22.0)
悪心	16 (6.9)	12 (10.2)
嘔吐	13 (5.6)	12 (10.2)
注射部位反応	16 (6.9)	14 (11.9)
頭痛	14 (6.0)	18 (15.3)

臨床検査値異常は本剤 400mg BID 群の 50/232 例（21.6%）、プラセボ群の 20/118 例（16.9%）に発現した。いずれかの投与群に 10%以上に認められた臨床検査値異常は、好中球数減少 [本剤 400mg BID 群 1/6 例（16.7%）、プラセボ群 0/3 例（0%）、以下同順]、血中テストステロン減少 [0 例、1/1 例（100%）] であった。

重篤な有害事象は本剤 400mg BID 群の 25/232 例（10.8%）、プラセボ群の 16/118 例（13.6%）に認められた。重篤な臨床検査値異常は、本剤 400mg BID 群のみに 2/232 例（0.9%）3 件（ALT 増加、AST 増加、好中球数減少）認められた。

死亡は、本剤 400mg BID 群で 3/232 例（1.3%）、プラセボ群で 1/118 例（0.8%）に認められた。うちリンパ腫（1 例）が本剤との因果関係が否定されなかった【機構注：この症例の詳細については、事前評価依頼者に照会中】。中止に至った有害事象は、本剤 400mg BID 群で 4/232 例（1.7%）、プラセボ群で 2/118 例（1.7%）に認められた。うち、本剤 400mg BID 群の 2 例（肝炎、肝腫大／高尿酸血症）、プラセボ群の 1 例（悪心）は因果関係が否定されなかった。

OLPVF 期では、24/54 例（44.4%）に有害事象が発現し、うち、副作用は 2/54

例 (3.7%) であった。重篤な有害事象は 5/54 例 (9.3%) であった。死亡例及び中止に至った有害事象は認められなかった。

また、追加提出された 20 年 月 日までの資料では、ウイルス学的失敗が本剤 400mg BID 群で 41/232 例 (17.7%)、プラセボ群で 65/118 例 (55.1%) に認められた。死亡は本剤 400mg BID 群で 3/232 例 (1.3%)、プラセボ群で 1/118 例 (0.8%) に認められた。

2) 019 (BENCHMRK-2) 試験

既承認抗 HIV 治療薬の 3 クラス (NRTI、NNRTI、PI) 各々の系統の薬剤に 1 剤以上耐性を示す既治療 HIV 感染患者 (HIV RNA > 1000 copies/mL) を対象 (目標症例数: 本剤 400mg BID 群 230 例、プラセボ群 115 例) に、OBT への本剤 400mg BID の上乗せ効果を検討することを目的とした国際共同二重盲検ランダム化比較試験が、20 年 月から 20 年 月 (48 週時データの cutoff 時点、現在も進行中) にかけて、海外 6 カ国 53 施設で実施された。

被験者は、OBT における EFV 併用の有無及びプロテアーゼ阻害薬に対する薬剤耐性の程度 (1 PI、>1 PI) によって層別割付された (割付比は、本剤群 : プラセボ群 = 2 : 1)。

登録された 512 例のうち 351 例 (選択基準に抵触 142 例、同意撤回 12 例、試験実施計画違反 2 例、臨床症状の有害事象 3 例、追跡不可 2 例を除く) がランダム化され、そのうち被験薬が投与されなかった 2 例を除いた 349 例 (本剤 400mg BID 群 230 例、プラセボ群 119 例) が有効性解析対象 [modified-intention-to-treat (MITT)] とされた。

有効性の主要評価項目である 16 週時の HIV RNA < 400 copies/mL の患者割合は、プラセボ群に比べて本剤 400mg BID 群が有意に高かった (下表、参照)。また、NC=F 法及び OF 法においても同様の結果であった。

ウイルス学的効果 (019 試験、TRD=F 法¹⁾)

血中 HIV RNA 量 < 400 copies/mL の患者割合								
投与群	16週時				24週時			
	n/N	% (95% 信頼 区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95%信頼区間)	p値 ²⁾	n/N	% (95%信頼 区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95%信頼区間)	p値 ²⁾
本剤400mg BID	177/226	78.3 (72.4, 83.5)	9.6 (5.0, 18.3)	<0.001	97/128	75.8 (67.4, 82.9)	9.1 (4.0, 20.5)	<0.001
プラセボ	51/118	43.2 (34.1, 52.7)			27/69	39.1 (27.6, 51.6)		
血中 HIV RNA 量 < 50 copies/mL の患者割合								
投与群	16週時				24週時			
	n/N	% (95% 信頼 区間)	調整オッズ比 ²⁾	p値 ²⁾	n/N	% (95%信頼 区間)	調整オッズ比 ²⁾	p値 ²⁾

		区間)	(95%信頼区間)			区間)	(95%信頼区間)	
本剤400mg BID	142/226	62.8 (56.2, 69.1)	4.5 (2.6, 8.0)	<0.001	83/128	64.8 (55.9, 73.1)	5.7 (2.7, 12.2)	<0.001
プラセボ	43/118	36.4 (27.8, 45.8)			23/69	33.3 (22.4, 45.7)		
血中HIV RNA 量がベースラインから>1.0 log ₁₀ 減少した患者割合								
16週時				24週時				
投与群	n/N	% (95% 信頼 区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95%信頼区間)	p値 ²⁾	n/N	% (95%信頼 区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95% 信頼区間)	p値 ²⁾
本剤400mg BID	180/226	79.6 (73.8, 84.7)	6.8 (3.8, 12.2)	<0.001	100/128	78.1 (70.0, 84.9)	9.0 (4.0, 20.2)	<0.001
プラセボ	56/118	47.5 (38.2, 56.9)			27/69	39.1 (27.6, 51.6)		
血中HIV RNA 量がベースラインから>1.0 log ₁₀ 減少、又は血中HIV RNA量<400 copies/mLの患者割合								
16週時				24週時				
投与群	n/N	% (95% 信頼 区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95% 信頼区間)	p値 ²⁾	n/N	% (95% 信頼 区間)	調整オッズ比 ²⁾ (95% 信頼区間)	p値 ²⁾
本剤400mg BID	190/226	84.1 (78.6, 88.6)	10.1 (5.2, 19.8)	<0.001	103/128	80.5 (72.5, 86.9)	10.6 (4.5, 25.2)	<0.001
プラセボ	60/118	50.8 (41.5, 60.2)			30/69	43.5 (31.6, 56.0)		

- 1) 効果不十分又は有害事象の発現による早期治験中止例は、中止以降は治療失敗例として取り扱う。
2) 治療群、HIV RNA 量のベースライン値、Enfuvirtide 未治療患者の OBT における Enfuvirtide の使用有無、表現型薬剤耐性検査により決定された OBT における既承認 PI の有無、Darunavir 未治療患者の OBT における Darunavir の使用有無を因子としたロジスティック回帰分析。
n/N = (number of responders) / (number of patients)

安全性は、本剤 400mg BID 又はプラセボが投与された二重盲検期の 349 例と、16 週以降にウイルス学的失敗と判断された症例が移行して本剤 400mg BID が投与された OLPVF 期の 51 例が解析対象とされた。

二重盲検期において、有害事象は、本剤 400mg BID 群で 186/230 例 (80.9%)、プラセボ群で 103/119 例 (86.6%) に認められた。いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象は下表の通りであった。

いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象 (019 試験、二重盲検期)

有害事象 (PT)	本剤 400mg BID (N=230)	プラセボ群 (N=119)
	症例数 (%)	症例数 (%)
下痢	39 (17.0)	20 (16.8)
悪心	28 (12.2)	16 (13.4)
疲労	24 (10.4)	7 (5.9)
注射部位反応	27 (11.7)	10 (8.4)
発熱	11 (4.8)	18 (15.1)
頭痛	26 (11.3)	10 (8.4)

臨床検査値異常は本剤 400mg BID 群で 37/230 例 (16.1%)、プラセボ群で 20/119

例 (16.8%) に認められた。いずれかの投与群で 10%以上に発現が認められた臨床検査値異常は、好中球数減少 [本剤 400mg BID 群で 0/5 例 (0%)、プラセボ群で 1/3 例 (33.3%)] であった。

重篤な有害事象は本剤 400mg BID 群で 22/230 例 (9.6%)、プラセボ群で 17/119 例 (14.3%) に認められた。重篤な臨床検査値異常は認められなかった。

死亡は、本剤 400mg BID 群のみに 3/230 例 (1.3%) 認められた。中止に至った有害事象は本剤 400mg BID 群で 4/230 例 (1.7%)、プラセボ群で 1/119 例 (0.8%) に認められた。うち、本剤 400mg BID 群の 2 例 (腎不全、鼓腸) は因果関係が否定されなかった。中止に至った臨床検査値異常は本剤 400mg BID 群のみに 1/230 例 (0.4%) 認められ、ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加の 3 事象は因果関係が否定されなかった。

OLPVF 期では、23/51 例 (45.1%) に有害事象の発現が認められた。重篤な有害事象は 7/51 例 (13.7%) に認められた。1 例が進行性多巣性白質脳症で死亡したが、本剤との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。

また、追加提出された資料 (20 年 月 日までのデータ) では、ウイルス学的失敗が本剤 400mg BID 群で 43/230 例 (18.7%)、プラセボ群で 62/119 例 (52.1%) に認められた。死亡は本剤 400mg BID 群のみに 4/230 例 (1.7%) に認められた。

(3) 有効性の評価について

1) 主要評価項目について

- ・ 海外第Ⅱ相試験 (004 試験及び 005 試験) では、主要な評価時期は「24 週時」であった。一方、海外第Ⅲ相試験 (018 試験及び 019 試験) では、第Ⅱ相試験と同様に、主要な評価時期を「24 週時」と定義して臨床試験が開始されているが、治験実施中に評価時期を「24 週時」から「16 週時」に変更されている。

機構は、①第Ⅱ相試験を計画する段階で主要な評価時期を「24 週時」とした理由、②試験実施中に主要な評価時期を「24 週時」から「16 週時」に変更した時期、及び試験計画を変更した手順、③最終的に第Ⅱ相試験の主要な評価時期を「16 週時」としたことの適切性について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

①004 試験では、本剤群は EFV 群より急速に HIV RNA 量 < 50 copies/mL に到達し、また「16 週時」に見られた有効性成績は「24 週時」まで維持されたこと、② 018 試験及び 019 試験と同様の患者母集団である抗 HIV 治療薬経験のある患者を対象とした 005 試験において、OBT 併用時に、本剤はプラセボに比べて強力かつ優れた抗ウイルス効果を示すことが証明され、「16 週時」に見られた有効性成績

が「24 週時」まで維持されたことから、第Ⅱ相試験（主要評価時期は 24 週）の解析結果を踏まえて、018 試験及び 019 試験の治験実施計画書並びに関連する統計解析計画書は、データベースを解析するために非盲検化する前に、有効性評価に関する主要な評価時期を「24 週時」から「16 週時」に改訂された。

また、機構は、018 試験及び 019 試験において主要評価項目を「HIV RNA < 400 copies/mL の患者割合」とした設定根拠及びその臨床的意義について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

血中 HIV RNA 量及び CD4 細胞数は、HIV 治療の臨床試験における有効性の代用マーカーとして広く認知されている。臨床試験における主要評価項目の指標は、治療の進歩とともに年々変化していることから、005 試験（試験計画時期：20 年 12 月末）では、主要評価項目として「ベースラインからの血中 HIV RNA 量の変化量」を選択したが、018 試験及び 019 試験（試験計画時期：20 年 12 月末）では、単純な血中 HIV RNA 量の減少量より「血中 HIV RNA 量 < 400 copies/mL の患者割合」を選択することが妥当であると考えた。また、事前評価資料作成に当たっては、治療経験のある患者についての有効性データの統合を考慮し、より厳格なウイルス学的評価項目として、血中 HIV RNA 量 < 400 copies/mL 及び < 50 copies/mL の患者割合を用いて本剤の有効性を示した。

機構は、主要な評価時期及び主要評価項目について、以下のように考える。

米国保健福祉省（Department of Health and Human Services ; DHHS）による「Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 2006 年 10 月版」では、①HIV 感染症の治療目標は、HIV に関連した死亡率を減少させることにあり、血漿ウイルス量の減少は臨床利益の代替となりうること（Reductions in plasma viremia achieved with antiretroviral therapy account for substantial clinical benefits）、②18 試験 5000 症例以上の観察結果によると、血漿ウイルス量の減少と臨床経過の改善の間に相関があり、血漿ウイルス量の減少はサロゲートマーカーとして利用可能であることが報告されていること、③既治療患者において、ウイルス学的失敗（virologic failure）の定義は、i）HIV RNA 量 > 400 copies/mL（24 週時）、ii）> 50 copies/mL（48 週時）又は、iii）< 400 copies/mL 到達後に繰り返し > 400 copies/mL が認められた時点とされていること、④治療目的はウイルス量の測定限界値以下までの減少（Ampricor assay では < 50 copies/mL）であり、かつ 16～24 週で達成されなければならないとされている。以上より、機構は、018 試験及び 019 試験は、3 クラス各々の系統の薬剤に 1 剤以上耐性を示す既治療 HIV 感染患者を対象とした試験であることを踏まえると、主要評価項目であるウイルス学的効果を、「16 週時の HIV RNA 量 < 400 copies/mL の患者割合」としたことは了承可能であると判断した。

一方で、「Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 2006 年 10 月版」にも記載されているように、ウイルス血症の抑制が可能な限り長期間にわたって維持されることが、抗ウイルス療法の重要な目標で

ある (Suppression of plasma viremia as much as possible for as long as possible is a critical goal of antiretroviral therapy) ため、主要評価時期の 16 週時のみならず、当初予定されていた 24 週時のウイルス学的効果を確認するとともに、005 試験における本剤 400mg BID 群の長期投与成績を確認することが重要であると機構は判断した。また、「血中 HIV RNA 量<400 copies/mL の患者割合」のみならず、「血中 HIV RNA 量<50 copies/mL の患者割合」、「血中 HIV RNA 量がベースラインから log₁₀ 以上減少した患者割合」、及び「CD4 陽性細胞数の増加」についても確認することが重要であると判断した。

2) 有効性について

- 機構は、主要な試験である海外第Ⅲ相試験 (018 試験及び 019 試験) の主要評価項目「16 週時の HIV RNA 量<400 copies/ mL の患者割合」において、018 試験及び 019 試験ともに、プラセボ群と比較して有意に良好な成績であったことを確認した。また、24 週時においても、018 試験及び 019 試験ともに、本剤の有効性 (ウイルス学的効果) は維持されていることを確認した。さらに、018 試験及び 019 試験の有効性の併合解析結果においても、本剤群で良好な成績が得られていることを確認した (下表)。

ウイルス学的効果 (018/019 試験併合解析、TRD=F 法¹⁾)

血中 HIV RNA 量<400 copies/mL の患者割合								
16 週時					24 週時			
投与群	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 (95%信頼区間) ²⁾	p 値 ²⁾	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 (95%信頼区間) ²⁾	p 値 ²⁾
本剤 400mg BID.	355/454	78.2 (74.1, 81.9)	9.7 (6.2, 15.2)	<0.001	216/286	75.5 (70.1, 80.4)	8.2 (4.8, 3.9)	<0.001
プラセボ	99/235	42.1 (35.7, 48.7)			59/150	39.3 (31.5, 47.6)		
血中 HIV RNA 量<50 copies/mL の患者割合								
16 週時					24 週時			
投与群	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 (95%信頼区間) ²⁾	p 値 ²⁾	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 (95%信頼区間) ²⁾	p 値 ²⁾
本剤 400mg BID.	283/454	62.3 (57.7, 66.8)	4.7 (3.2, 7.0)	<0.001	179/286	62.6 (56.7, 68.2)	4.5 (2.8, 7.2)	<0.001
プラセボ	82/235	34.9 (28.8, 41.4)			50/150	33.3 (25.9, 41.5)		
血中 HIV RNA 量がベースラインから>1.0 log ₁₀ 減少した患者割合								
16 週時					24 週時			
投与群	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 (95%信頼区間) ²⁾	p 値 ²⁾	n/N	% (95%信頼区間)	調整オッズ比 (95%信頼区間) ²⁾	p 値 ²⁾
本剤 400mg BID.	362/454	79.7 (75.7, 83.3)	8.1 (5.4, 12.1)	<0.001	218/286	76.2 (70.9, 81.0)	7.0 (4.3, 11.4)	<0.001
プラセボ	96/235	40.9 (34.5, 47.4)			56/150	37.3 (29.6, 45.6)		

血中 HIV RNA 量がベースラインから >1.0 log ₁₀ 減少、あるいは血中 HIV RNA 量 <400 copies/mL の患者割合								
投与群	16 週時				24 週時			
	n/N	% (95% 信頼区間)	調整オッズ比 (95% 信頼区間) ²⁾	p 値 ²⁾	n/N	% (95% 信頼区間)	調整オッズ比 (95% 信頼区間) ²⁾	p 値 ²⁾
本剤 400 mg BID.	387/454	85.2 (81.6, 88.4)	12.8 (8.0, 20.4)	<0.001	231/286	80.8 (75.7, 85.2)	9.0 (5.3, 15.4)	<0.001
プラセボ	109/235	46.4 (39.9, 53.0)			65/150	43.3 (35.3, 51.7)		

1) 効果不十分又は有害事象の発現による早期治験中止例は、中止以降は治療失敗例として取り扱う

2) 治療群、HIV RNA 量のベースライン値、EFV 未治療患者の OBT における EFV の使用有無、表現型薬剤耐性検査により決定された OBT における既承認 PI の有無、Darunavir 未治療患者の OBT における Darunavir の使用有無、試験を因子としたロジスティック回帰分析

n/N = (number of responders) / (number of patients)

- 機構は、既治療 HIV 感染患者を対象とした海外第 II 相試験 (005 試験) の結果から、本剤 400mg BID において、48 週時までウイルス学的効果の維持が期待できることを確認した (下表、参照)。

ウイルス学的効果 (005 試験 (NC=F 法)¹⁾)
(Subgroup A と B の併合、Entire study period)

投与群	HIV RNA <400 copies/mL の患者割合 n/N [% (95%信頼区間)]		
	16 週時	24 週時	48 週時
本剤 400mg BID	35/45 [77.8 (62.9, 88.8)]	32/45 [71.1 (55.7, 83.6)]	28/44 [63.6 (47.8, 77.6)]
プラセボ	8/45 [17.8 (8.0, 32.1)]	7/45 [15.6 (6.5, 29.5)]	6/45 [13.3 (5.1, 26.8)]
投与群	HIV RNA 量が <50 copies/mL の患者割合 n/N [% (95%信頼区間)]		
	16 週時	24 週時	48 週時
本剤 400mg BID	29/45 [64.4 (48.8, 78.1)]	25/45 [55.6 (40.0, 70.4)]	20/44 [45.5 (30.4, 61.2)]
プラセボ	6/45 [13.3 (5.1, 26.8)]	6/45 [13.3 (5.1, 26.8)]	4/45 [8.9 (2.5, 21.2)]

1) 早期治験中止例は、中止理由にかかわらず、中止以降は治療失敗例として取り扱う。

n/N = (number of responders) / (number of patients)

【機構注：血中 HIV RNA 量がベースラインから >1.0 log₁₀ 減少した患者割合については、事前評価依頼者に確認中】

- 機構は、CD4 陽性 T リンパ球の推移について、事前評価依頼者の説明を求めたところ、事前評価依頼者は、以下のように回答した。018 試験、019 試験及び 018/019 試験併合時の全ての患者における 24 週時データの解析結果では、プラセボ群と比較して本剤 400mg BID+OBT 群の有意な CD4 細胞数の増加が認められた。

ベースラインからの CD4 細胞数の変化量推移 (細胞/mm³)
(018/019 試験併合) (OF 法)¹⁾

主要評価項目	時点	Response						ベースラインからの 変化量 (平均値) の 差 [Group A - Group B] (95%信頼区間)
		本剤400 mg BID群 (Group A)			プラセボ群(Group B)			
		N	ベースライン (平均 値)	ベースラインか らの変化量 平均値 (95%信頼 区間)	N	ベース ライン (平均 値)	ベースラインか らの変化量 平均値(95%信頼 区間)	
ベースラ インから	2週時	432	148.8	34.7 (29.0, 40.4)	229	159.1	22.0 (14.9, 29.1)	12.7 (3.6, 21.7)
	4週時	447	151.0	57.4 (49.1, 65.8)	225	160.5	29.9 (21.4, 38.5)	27.5 (15.6, 39.4)

のCD4細胞数の変化量 (cells/mm ³)	8週時	446	152.3	68.7 (60.5, 76.8)	231	158.9	36.3 (27.0, 45.6)	32.3 (20.0, 44.7)
	12週時	437	152.3	81.2 (72.4, 89.9)	226	160.7	38.0 (29.5, 46.6)	43.1 (30.9, 55.3)
	16週時	446	152.6	84.4 (75.5, 93.3)	229	157.8	35.6 (26.0, 45.1)	48.8 (35.8, 61.9)
	24週時	437	151.0	83.7 (74.9, 92.5)	229	158.8	36.5 (27.0, 46.0)	47.2 (34.3, 60.1)

1)効果不十分による早期治験中止例は、ベースライン値を各時点の値として用いる

- ・ 機構は、海外第Ⅲ相試験（018 試験及び 019 試験）におけるアジア人患者【機構注：患者自身の申告に基づく】22 例（本剤群 16 例、プラセボ群 6 例）における本剤の有効性を確認し（下表、参照）、アジア人患者においても本剤の有効性は大きく異なることを確認した。

アジア人患者における有効性の結果（018/019 併合解析）（All Randomized and Treated Patients）

	16週 n (%) [95%信頼区間]		24週 n (%) [95%信頼区間]	
	本剤400 mg BID (N=16)	プラセボ (N=6)	本剤400 mg BID (N=9)	プラセボ (N=5)
血中HIV RNA量<400 copies/mLの患者	14 (87.5%) [61.7, 98.4]	2 (33.3%) [4.3, 77.7]	7 (77.8%) [40.0, 97.2]	2 (40.0%) [5.3, 85.3]
血中HIV RNA量<50 copies/mLの患者	12 (75.0%) [47.6, 92.7]	2 (33.3%) [4.3, 77.7]	6 (66.7%) [29.9, 92.5]	2 (40.0%) [5.3, 85.3]
血中HIV RNA量<400 copies/mL又は血中HIV RNA量>1.0log ₁₀ 減少の患者	14 (87.5%) [61.7, 98.4]	2 (33.3%) [4.3, 77.7]	7 (77.8%) [40.0, 97.2]	2 (40.0%) [5.3, 85.3]
ベースラインからの血中HIV RNA量の平均変化量 (log ₁₀ copies/mL)	-2.21 [-2.7, -1.7]	-0.24 [-0.9, 0.4]	-2.30 [-3.1, -1.5]	-0.47 [-1.4, 0.4]
ベースラインからのCD4細胞数の平均変化量 (細胞/mm ³)	87.9 [48.0, 127.8]	40.8 [-55.1, 136.7]	102.0 [43.1, 160.9]	36.2 [-96.2, 168.6]
ウイルス学的失敗†	1 (6.3%) [0.2, 30.2]	4 (66.7%) [22.3, 95.7]	1 (11.1%) [0.3, 48.2]	4 (80.0%) [28.4, 99.5]
ノンレスポonder	0 (0.0%) [0.0, 20.6]	4 (66.7%) [22.3, 95.7]	0 (0.0%) [0.0, 33.6]	4 (80.0%) [28.4, 99.5]
リバウンド例	1 (6.3%) [0.2, 30.2]	0 (0.0%) (0.0, 45.9]	1 (11.1%) (0.3, 48.2]	0 (0.0%) [0.0, 52.2]

†ウイルス学的失敗: 16週までに血中HIV RNA 量がベースラインから>1.0 log₁₀ copies/mL減少しなかった、又は血中HIV RNA量が<400 copies/mL に到達しなかった患者をノンレスポonderと定義する。また、(a) 血中HIV RNA量がいったん<400 copies/mLに到達後、>400 copies/mLに上昇（最低1週間隔で実施した2回の連続する測定において）した患者、又は(b) 血中HIV RNA量がいったん到達した最低レベルより>1.0 log₁₀ copies/mLの再増加（最低1週間隔で実施した2回の連続する測定において）をした患者を、リバウンド例と定義する。

n : number of responders, N : number of patients

- ・ 本邦では、HIV 感染者のほとんどが HIV-1 感染者であり、うち約 75%がサブタイプ B、約 20%が CRF01_AE（従来、サブタイプ E と呼ばれていた）、残り数%がサブタイプ C、F、A、D であるとの報告（IASR 2004; 25: 175-177）がある。また、1987 年～2002 年までに神奈川県衛生研究所に依頼のあった HIV 感染者 400 例について HIV-1 のサブタイプを決定し、感染経路別にサブタイプの解析を行った結果、日本人の男性同性間性行為による感染では 97.2%（106/109 例）がサブタイプ B であり、全体では 48.3%（193/400 例）がサブタイプ B、ついでサブタイプ E が 43.8%（175/400 例）を占めたとされている。（平成 12～14 年度 厚生労働科学研究

費補助金 エイズ対策研究事業 HIV サブタイプと HIV 検査体制の確立に関する研究 11- (1). 日本における HIV-1 サブタイプの解析)。これらの状況を踏まえ、機構は、ウイルスサブタイプ別の有効性を検討したところ、サブタイプ間の有効性（ウイルス学的効果）に大きな差異がないことを確認した（下表）。また、16 週時におけるベースラインからの CD4 陽性細胞数の変化量についても、ウイルスサブタイプ間の本剤 400mg BID 群とプラセボ群に大きな差異がないことを確認した。

24 週時におけるウイルスサブタイプ別ウイルス学的効果
(OF 法¹⁾、018/019 併合解析)

viral subtype	<400 copies/mL の患者割合		<50 copies/mL の患者割合	
	本剤 400mgBID 群	プラセボ	本剤 400mgBID 群	プラセボ
	n/N % [95%信頼区間]	n/N % [95%信頼区間]	n/N % [95%信頼区間]	n/N % [95%信頼区間]
Clade B	309/403 76.7% [72.2, 80.7]	85/213 39.9% [33.3, 46.8]	257/403 63.8% [58.9, 68.5]	71/213 33.3% [27.0, 40.1]
Non-Clade B	31/38 81.6% [65.7, 92.3]	7/15 46.7% [21.3, 73.4]	25/38 65.8% [48.6, 80.4]	7/15 46.7% [21.3, 73.4]

1)効果不十分による早期治験中止例は、中止以降は治療失敗例として取り扱う

n/N = (number of responders) / (number of patients)

- 機構は、ENF 及び tipranavir (TPV) など、本邦での未承認薬が、本剤の有効性の結果に与える影響について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

海外第Ⅲ相試験（018 試験及び 019 試験）の結果から、本剤の有効性を最大にするためには、他の有効な抗 HIV 薬 1 剤以上と本剤を併用すべきであるという結論が得られた。また、本剤を特定の薬剤と併用しなければならないとされる根拠データはなく、本剤と併用する抗 HIV 薬が本邦で承認されているか否かにかかわらず、患者治療レジメンは 2 剤以上（すなわち、本剤と他の有効な抗 HIV 薬を 1 剤以上）とすべきことが示唆されている。以上から、本邦においても、本剤は、HIV 治療の有効な基本剤となり得るものとする。

機構は、OBT で使用された薬剤の違いにより、本剤の有効性に相違が生じる可能性は否定できないものの、海外第Ⅲ相試験試験では、OBT の種類によらずウイルス学的効果が示されていることから、事前評価依頼者の回答を了承した。

(4) 安全性について

- 005/018/019 試験の二重盲検期における本剤 400mg BID 群（507 例）のうち、最も多く認められた有害事象は下痢（84/507 例、16.6%）であった。他に 10%以上の症例に認められた有害事象は、注射部位反応 52 例（10.3%）であった。

- 005 試験の 400mg BID 群、018 試験、019 試験の 3 試験併合で、本剤 400mg BID+OBT 群と OBT 群のいずれかで 5%以上の症例に発現した有害事象は下表の通りであった。

本剤 400mg BID+OBT 群と OBT 群のいずれかで 5%以上の症例に発現した有害事象
(005 試験の 400mg BID 群、018 試験、019 試験の 3 試験併合)

	本剤 400 mg BID (N=507)		プラセボ (N=282)	
	n	%	n	%
有害事象発現例	426	84.0	243	86.2
胃腸障害				
腹痛	26	5.1	11	3.9
下痢	84	16.6	55	19.5
悪心	50	9.9	40	14.2
嘔吐	35	6.9	23	8.2
全身障害及び投与局所様態				
疲労	40	7.9	13	4.6
注射部位反応	52	10.3	28	9.9
発熱	25	4.9	29	10.3
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	31	6.1	11	3.9
口腔カンジダ症	6	1.2	15	5.3
上気道感染	27	5.3	16	5.7
神経系障害				
頭痛	49	9.7	33	11.7
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	27	5.3	7	2.5

- 第 I 相試験の 029 試験では、皮疹 (rash) による試験中止が 4 例認められた。005/018/019 試験の二重盲検期における本剤 400mg BID 群 (507 例) では皮疹は 27 例 (5.3%) に認められた。

- 機構は、安全性と本剤の用量相関について説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

第 II 相試験 (004 試験及び 005 試験) の結果からは、本剤の用量と安全性プロファイルの間に相関関係は認められず、また、第 III 相試験 (018 試験及び 019 試験) の結果からは、本剤群とプラセボ群との間に安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められていない。なお、第 II 相試験では本剤 100mg BID ~600mg BID の用量範囲において、本剤の血漿中濃度を上昇させる薬剤 (アタザナビルやテノホビルなど) としばしば併用投与されたケースがあったが、投与された用量範囲において、本剤の忍容性は概して良好で、用量依存性の毒性所見や用量制限毒性は認められていない。

機構は、皮疹 (rash) 及び心血管系有害事象 (Cardiac and vascular disorder) については、本剤の用量とともに発現頻度が高くなる傾向が認められ、本剤 400mg BID 群では対照群と比較して、やや高頻度に発現していることを踏まえると、これら 2 事象に関しては、薬剤相互作用に伴い血中濃度が高くなるような場合

には、特に注意が必要と考える。

皮疹の発現頻度（二重盲検期：004 試験、005 試験、018 試験、及び 019 試験）

	本薬群 (% (n/N))					比較対照群
	100 mg BID	200 mg BID	400 mg BID	600 mg BID	全用量	
症例数	39	83	548	85	755	320
004 試験 [†]	2.6 (1/39)	7.5 (3/40)	9.8 (4/41)	10.0 (4/40)	7.5 (12/160)	13.2 (5/38)
005 試験 [‡]		4.7 (2/43)	2.2 (1/45)	13.3 (6/45)	6.8 (9/133)	4.4 (2/45)
018 試験 [‡]			6.5 (15/232)		6.5 (15/232)	3.4 (4/118)
019 試験 [‡]			10.4 (24/230)		10.4 (24/230)	5.0 (6/119)
合計	2.6 (1/39)	6.0 (5/83)	8.0 (44/548)	11.8 (10/85)	7.9 (60/755)	5.3 (17/320)

[†] 本剤+TDF+3TC 併用群 vs. EFV+TDF+3TD 併用群

[‡] 本剤+OBT 併用群 vs. プラセボ+OBT 併用群

心血管系有害事象の発現頻度（二重盲検期：004 試験、005 試験、018 試験、及び 019 試験）

	本薬群 (% (n/N))					比較対照群
	100 mg BID	200 mg BID	400 mg BID	600 mg BID	全用量	
症例数	39	83	548	85	755	320
004 試験 [†]	5.1 (2/39)	2.5 (1/40)	7.3 (3/41)	5.0 (2/40)	5.0 (8/160)	0.0 (0/38)
005 試験 [‡]		11.6 (5/43)	15.6 (7/45)	15.6 (7/45)	14.3 (19/133)	8.9 (4/45)
018 試験 [‡]			5.6 (13/232)		5.6 (13/232)	5.9 (7/118)
019 試験 [‡]			5.7 (13/230)		5.7 (13/230)	6.7 (8/119)
合計	5.1 (2/39)	7.2 (6/83)	6.6 (36/548)	10.6 (9/85)	7.0 (53/755)	5.9 (19/320)

[†] 本剤+TDF+3TC 併用群 vs. EFV+TDF+3TD 併用群

[‡] 本剤+OBT 併用群 vs. プラセボ+OBT 併用群

- 005/018/019 試験の二重盲検期において、臨床検査値変動に関するの有害事象として、血中クレアチンキナーゼ（CK）増加が認められ、プラセボ群よりも本剤 400mg BID 群で多く発現が認められた [本剤 400mg BID 群：3.7% (19/507 例)、プラセボ群：1.1% (3/282 例)]。

機構は、本剤による筋・骨格系有害事象について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

CK 増加の有害事象は、プラセボ群よりも本剤群でわずかに多く認められたものの、これらは通常、一過性で、005/018/019 試験の二重盲検期及び OLPVF 期に、CK 増加による重篤な有害事象又は中止例は認めなかった。なお、横紋筋融解及びミオパシーについては、019 試験において横紋筋融解が 1 例、本剤の特例使用試験である Expanded Access Program において重篤なミオパシーが 2 例、横紋筋融解は 2 例報告された。

機構は、019 試験において認められた 1 例の横紋筋融解は、本剤との因果関係が否定されていないこと、及び Expanded Access Program のミオパシーの 1 例は本剤又は etravirine との因果関係が否定されていないことから、稀ではあるものの、本剤による筋骨格系有害事象の発現は否定できないと考える。したがって、本剤投与中には適宜 CK 等の臨床検査値の測定を行い、臨床症状の発現に注意する必要があると考える。

- 機構は、本剤と OBT を併用した抗 HIV 薬による治療経験のある患者における悪

性腫瘍の発現について、その種類と、投与開始から発現までの期間について、説明するよう求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

20■■年 ■月 ■日時点における 4 試験（004、005、018、019 試験）における二重盲検期の完全なデータを含んだ最新の解析では、総曝露期間（人年）で調節した悪性腫瘍発現率は本剤群で 2.3/100 人年、対照群で 1.9/100 人年であり、相対リスク [95%信頼区間] は 1.2 [0.4, 4.1] であった。20■■年 ■月 ■日時点の 004 試験、005 試験、018 試験及び 019 試験における二重盲検期と非盲検期における本剤群の患者を合わせて解析したところ、本剤群の症例数 916 例、総曝露期間 1,118 人年における悪性腫瘍は本剤群 26 例（発現率：2.3/100 人年）であった（下表、参照）。

悪性腫瘍の要約（004 試験、005 試験、018 試験及び 019 試験の併合データ）
（二重盲検期、非盲検期及び OLPVF 期、20■■年 ■月 ■日時点）

	n (%) [†]	本剤 (N = 916) 1118 人年 発現率 [‡]
悪性腫瘍を発現した患者の合計例数	26 (2.8)	2.3
カポジ肉腫	5 (0.5)	0.4
非ホジキンリンパ腫	4 (0.4)	0.4
B 細胞性リンパ腫	2 (0.2)	0.2
T 細胞性リンパ腫	1 (0.1)	0.1
その他のリンパ腫	0 (0.0)	0.0
その他のリンパ腫（中枢神経系）	1 (0.1)	0.1
ホジキンリンパ腫	2 (0.2)	0.2
扁平上皮癌-肛門生殖器	7 (0.8)	0.6
扁平上皮癌-肛門	3 (0.3)	0.3
扁平上皮癌-上皮内癌-肛門	4 (0.4)	0.4
扁平上皮癌-その他	1 (0.1)	0.1
直腸癌	1 (0.1)	0.1
転移性新生物 NOS	0 (0.0)	0.0
肝細胞癌	1 (0.1)	0.1
黒色腫を除く皮膚癌	7 (0.8)	0.6
扁平上皮癌-皮膚	5 (0.5)	0.4
基底細胞癌	3 (0.3)	0.3

注：同一被験者に複数の事象が発現した場合は、同一用語であれば 1 件とし、異なる用語であれば各々に 1 件として集計した。

[†] 粗発現率 (100×n/N)

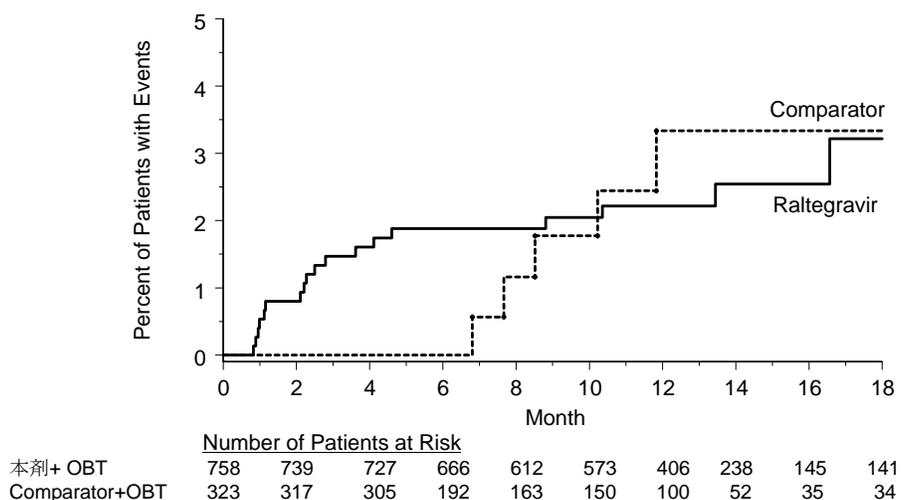
[‡] 事象/100 人年 (PYR)。PYR はすべての事象に基づき算出した。

事前評価依頼者は、①004 試験、005 試験、018 試験及び 019 試験のデータを解析対象とした場合と、そこから抗 HIV 治療経験のない患者を対象とした 004 試験を除外して解析した場合には、悪性腫瘍発現率や相対リスクの結果に変わりはないこと、②4 試験を解析の対象とした二重盲検期データに認められた悪性腫瘍発現率の群間の差は、20■■年 ■月時点での追跡調査では認められないこと、③非盲検期の本剤データを含めた場合でも、悪性腫瘍の発現率に変化は見られなかつ

たことから、本剤に悪性腫瘍に対する特異的リスクがあるとは考えないと回答した。

機構は以下のように考える。本剤に悪性腫瘍の発現に関する特異的リスクはないという事前評価依頼者の回答は了承できる。しかしながら、004 試験、005 試験、018 試験及び 019 試験の二重盲検期の併合データでは、本剤群ではほとんどの悪性腫瘍は試験開始後 6 カ月以内に発現した一方、対照群における悪性腫瘍は 6 カ月以降に発現したとされている（下図、参照）。この結果を踏まえると、機構は、本剤群における悪性腫瘍の早期発現の可能性は否定できないものと考え、製造販売後において追跡していくことが必要であると考え。

悪性腫瘍の発現に関する Kaplan-Meier プロット
004 試験、005 試験、018 試験及び 019 試験の併合データ（二重盲検期、20●年 ●月 ●日時点）



- 20●年 ●月 ●日時点では、005、018、019 試験での死亡例は、本剤群で 14 例、プラセボ群で 1 例であった。機構は、死亡例が本剤群に多く認められた理由について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者からなる All-Patients-as-Treated (APaT) 集団を安全性解析対象集団とし、004 試験、005 試験、018 試験及び 019 試験の二重盲検期並びに全試験期間（二重盲検期＋非盲検期）における 20●年 ●月 ●日時点での 100 人年当たりの死亡率（すべての死因）は、本剤群とプラセボ群ともに低く、また二重盲検期における両投与群の死亡率はおおむね同程度であった（下表）。死亡例は、すべて抗 HIV 治療経験

のある患者を対象とした 005 試験、018 試験及び 019 試験で発生したものであり、抗 HIV 治療経験のない患者を対象とした 004 試験での死亡例は認めなかったが、これは、005 試験、018 試験及び 019 試験で対象となった患者の病期及び免疫不全状態が、004 試験の患者と比較してかなり進行していたことを反映しているものとする。いずれの死亡についても、治験担当医師により、薬剤との因果関係はないと判断された。

死亡率（すべての死因） - 相対リスク及び 95%信頼区間
004 試験、005 試験、018 試験及び 019 試験併合データ
(二重盲検期、固定データ、20██年██月██日時点の解析)

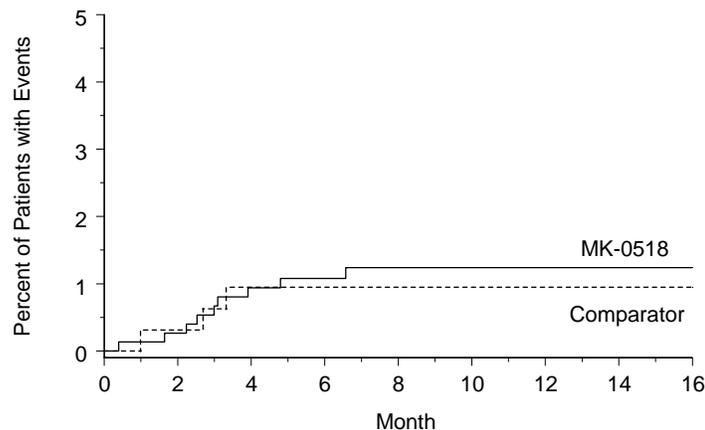
	本剤群		対照群		相対リスク (95% 信頼区間)
	N	例/PYR [†] (死亡率 [‡])	N	例/PYR [†] (死亡率 [‡])	
Total	758	9/628 (1.433)	323	3/205 (1.465)	0.978(0.244, 5.615)
004試験	163	0/229 (0.000)	41	0/54 (0.000)	
005試験	133	2/100 (2.004)	45	0/23 (0.000)	
018試験	232	3/153 (1.963)	118	3/63 (4.741)	
019試験	230	4/146 (2.733)	119	0/64 (0.000)	

[†] Patients-years at risk : 総曝露期間 (人年)

[‡] 100 人年当たり.

また、004 試験、005 試験、018 試験及び 019 試験の二重盲検期の併合データにおいて、両投与群とも、死亡例の多くは 16 週 (4 カ月) 以前に認められており、本剤群では 28 週 (7 カ月) 以降では認められなかった (下図、参照)。

死亡率（すべての死因）に関する Kaplan-Meier プロット
004 試験、005 試験、018 試験及び 019 試験併合データ (二重盲検期、20██年██月██日時点)



Number at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16
本剤+ OBT	758	745	735	676	463	243	154	145	142
Comparator +OBT	323	317	305	191	104	48	35	35	34

機構は、以上の回答を了承した。

- HAART 治療により血中 HIV 量を検出限界以下にまで低下させると、CD4 細胞数が増加し、免疫系の回復が認められるが、その過程で免疫再構築症候群 (immune reconstruction syndrome: IRS) と呼ばれる日和見感染の再増悪が生じる。

機構は、本剤による IRS について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

未治療患者を対象とした 004 試験、既治療患者を対象とした 005 試験及び 018 試験では、IRS の症例は報告されていない。019 試験では 4 例の IRS (うち 3 例が本剤群、原疾患は、肝細胞癌、クリプトコッカス性髄膜炎、及び不明) が報告されている。

機構は、IRS が発生した場合の対応についてはコンセンサスが得られていない [抗 HIV 治療ガイドライン 2007 年 3 月版 (平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究班」白坂琢磨班長)] ことから、他の抗 HIV 薬使用時と同様に注意が必要と考える。

- 機構は、過量投与時の安全性について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

018 試験では、7 例に過量投与がみられた。うち 5 例は、誤った用量 (1200mg を 1 日のみ服用 : 3 例、1200mg/日を 2 日間服用 : 1 例、1600mg を 1 日のみ服用 : 1 例) を服用し、他の 2 例は 1600mg/日を 14 日間服用した症例と、1600mg/日を 6 日間服用した症例であった。なお、正しい用量を服用したと報告された症例の中に 1 日 1 回 800mg を服用した症例が含まれていた。これらの患者において、誤った用量の服用による有害事象は認められていない。019 試験では、2 例が 800mg/日を超えて 1 日だけ服用していた。これらの患者において、誤った用量の服用による有害事象は認められていない。また、平成 19 年 6 月 7 日までに、019 試験において、本剤群の 1 例が試験の 233 日目から 268 日目までの期間に 1 日合計用量 1600mg を誤って服用したが、このことによる有害事象は認められなかった。これまでに得られている臨床試験データから、本剤は、最高 800mg 1 日 2 回までの投与量、並びに本剤の曝露量を 50~70%増加させる薬剤 (例 : TDF 及び ATV) との併用時において、良好な忍容性を示すと考えられ、過量投与による毒性の可能性は低いと考える。

機構は、本剤の過量投与に関する情報は限られていること、また、血液透析による本剤除去の程度も不明であることから、この旨について情報提供するとともに引き続き情報収集が必要であると考ええる。

- ヒトにおける本薬の主要な消失機序は、UGT1A1 を介するグルクロン酸抱合であ

る。機構は、日本人における UGT1A1 遺伝子多型と本薬の薬物動態、安全性・有効性との関連について、事前評価依頼者の見解を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

UGT1A1 遺伝子多型に関する試験 (013 試験) の予備解析の結果、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 及び C_{12hr} の幾何平均比 ($[UGT1A1*28/*28] / [UGT1A1*1/*1]$) (90%信頼区間) は、各々 1.41 (0.96, 2.09)、1.40 (0.86, 2.28) 及び 1.91 (1.43, 2.55) であったことから、UGT1A1 の変異型遺伝子 (UGT1A1*28/*28) を有する被験者では、野生型遺伝子 (UGT1A1*1/*1) を有する被験者に比べ、本薬の血漿中濃度が軽度増加することが示唆された。この結果は、本剤と ATV (UGT1A1 阻害剤) との薬物相互作用試験 (006 試験、010 試験) の結果と同様であった。また、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤と ATV の併用投与における試験結果からは良好な安全性のプロファイルが得られており、013 試験で UGT1A1*28/*28 を有する被験者に認められた本薬の血漿中濃度の増加の程度は、本剤と ATV を併用投与した際と同程度であった。013 試験では、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比の 90%信頼区間の上限が、事前に設定した臨床的に許容される変動範囲 (0.50, 2.00) をわずかに逸脱していたが、全般的には軽度な影響であったことから、UGT1A1*28/*28 遺伝子を有する患者においても、本剤の用量調整は必要ないと考える。なお、UGT1A1*28/*28 遺伝子の発現頻度は、白人及びアフリカ人に比べ日本人では低いと報告されているが (Curr Drug Metab. 2005; 6: 91-99、Drug Metab Dispos. 2005; 33: 458-465、Drug Metab Rev 2005; 37: 327-378)、日本人の UGT1A1 遺伝子多型においても、薬物動態、有効性及び安全性については非日本人と本質的に変わらないと考える。

機構は、UGT1A1*28/*28 遺伝子を有する日本人患者についても、本剤の用量調整を必要としないとする事前評価依頼者の回答に関して了承するものの、現時点では、日本人におけるデータが得られていないことを十分に認識した上で、適切な情報提供が必要であると考え、これを事前評価依頼者に指示している。

- 事前評価依頼者は 004 試験 Part I の結果から、ウイルス学的効果の効果予測 PK パラメータは C_{trough} (C_{12hr}) と説明しており、 AUC や C_{max} に変化はなく、安全性への影響もないこと、ネビラピンとの薬物相互作用試験は実施していないが、臨床的に意味のある薬物相互作用はないと考えられること、EFV、ネビラピンのような誘導剤は、本剤の推奨用量と併用することができ、強力な UGT1A1 阻害剤であることが知られている ATV との併用は、 AUC を 30-70%増加させる可能性があるものの、005 試験における本剤 600mg BID と ATV との併用例 (13 例) で良好な忍容性を示したことから、本剤の用量調節の必要はない、と説明している。

機構は、EFV との併用においては、 C_{trough} (C_{12hr}) が約 20%減少 [併用時と単剤投与時の幾何平均比 : 0.79, 95%信頼区間; 0.49-1.28] することを踏まえると、

EFV、ネビラピンのような UGT1A1 誘導剤と併用する場合には、本剤の有効性が低下する可能性は否定できないものと考ええる。

(5) 臨床的位置付けについて

- ・ 機構は、治療効果不十分と判断する現時点の基準について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

抗 HIV 療法の効果が十分であるか否かの判断は、日本・欧米とも、ウイルス学的失敗の有無、免疫学的失敗の有無、及び疾患の臨床的進行の有無に基づいてなされている。抗 HIV 療法の第一の目標は血中 HIV-RNA 量を検出限界以下に抑え続けることであるため、血中 HIV-RNA 量を指標としたウイルス学的失敗の有無が、抗 HIV 療法の効果が十分であるか否かを判断する際に非常に重要である。

機構は、さらに、治療効果不十分と考える症例に対する治療体系について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

薬剤を変更する場合は患者への十分な説明と患者自身による検討が必要であり、薬剤変更の意義とアドヒアランスの重要性、将来の治療の選択肢が少なくなることを患者と医療者の双方で認識すべきである。なお、薬剤変更に際しての原則は以下に示すとおりである。①薬剤変更により、将来の治療の選択肢がさらに少なくなることを考慮すること、②血中 HIV RNA 量や CD4 陽性リンパ球数の短期的な変動だけで安易に薬剤を変更しないこと、③軽/中度治療歴群（抗 HIV 薬の治療変更歴が 1～2 回あって、薬剤変更による治療効果がある程度期待できる患者群）と重度治療歴群（抗 HIV 薬の治療変更歴が数回以上あって、薬剤変更による治療効果があまり期待できない患者群）で異なる対応を行なうこと、④アドヒアランスが維持されない限り治療薬剤を変更しても効果は期待できないこと、⑤変更する薬剤は、過去に使用したことがない薬剤で、かつ過去に使用した薬剤と交叉耐性を示さない薬剤を優先すること、⑥薬剤耐性検査結果に基づいた薬剤変更を行う場合には専門医に意見を求めること、⑦副作用などのため薬剤の投与を中止する場合は、すべての薬剤を同時に中止し（EFV を除く）耐性ウイルスの出現を最小限に抑えること。

機構は、以上を踏まえ、現時点における本剤の臨床的位置付けについて、事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

既存療法の治療に失敗した患者では、次に選択する抗 HIV 薬の最適な組み合わせが制限されることが一般的であることから、クラス内の交叉耐性は大きな課題である。本剤は、HIV-1 の複製に必要な 3 つの酵素のうちの 1 つで、HIV-1 の DNA を宿主細胞の遺伝子に組み込む過程を触媒する HIV インテグラーゼに対する阻害剤であり、他のクラスの抗 HIV 薬と交叉耐性を示さないことから、既承認の抗 HIV 薬を補完するものとなる。

機構は、事前評価依頼者の回答は妥当と考える。また、機構は、現時点では、軽度又は中度治療歴群の患者のように他の薬剤の選択肢がある場合には、本剤に対する耐性ウイルスの出現を可能な限り回避するためにも、必要な場合を除き本剤の使用は制限されるべきであると考えている。なお、本邦では、薬剤耐性検査として、遺伝子型を調べて変異アミノ酸を見つける遺伝子型解析（genotype 検査）が平成 18 年 4 月より保険収載されており、抗 HIV 薬の治療歴及び薬剤耐性検査の結果を基に抗 HIV 薬の種別の変更を行うべきであると考えている。この点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

- 本邦の新規感染者における薬剤耐性遺伝子変異保有率は、厚生労働科学研究「薬剤耐性 HIV 発生動向のための検査方法・調査確立に関する研究（班長：杉浦互）」のデータでは、2003 年 1 月～2004 年 12 月に診断された未治療 576 例で 5%（抗 HIV 治療ガイドライン 2006 年 3 月版）と報告されている。また、平成 18 年エイズ発生動向年報（平成 18（2006）年 1 月 1 日～12 月 31 日）（平成 19 年 5 月 22 日 厚生労働省エイズ動向委員会）によれば、HIV 感染者の年間報告件数は 1992 年のピーク後減少したが、1996 年以降一貫して増加傾向が続き、2006 年には過去最高の報告数（952 件）となっており、平成 18（2006）年の HIV 感染者（952 件）とエイズ患者（406 件）の発生はあわせて 1358 件と前年より 159 件増加し過去最高となり、2004 年以降 3 年連続で 1000 件を超えている。こうした中、既存の抗 HIV 薬に対する薬物耐性も増加が懸念されており、米国で 1998 年から 2004 年に診断された感染早期の未治療症例の調査では、19.7%の症例で何らかの薬剤耐性変異を有していたとの報告（12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections abstract #673, 2005）や、欧州で 1996 年から 2001 年に診断されたもののうち、感染早期の症例の 13.5%、慢性感染期の症例の 8.7%に耐性変異が見られた（ともに未治療症例）（J Infect Dis. 192: 958-66, 2005）ことが報告されている。2007 年 12 月現在、22 成分の抗 HIV 薬が承認されているが、これらは NRTI、NNRTI、PI のいずれかの薬剤であることを踏まえると、これまでの既承認薬と薬理学的作用機序の異なる本剤の臨床的存在意義は極めて高いものと機構は考える。ただし、本剤の乱用は新たな耐性ウイルスの出現を促す結果につながるものであり、抗 HIV 薬を投与しているにもかかわらず、HIV の増殖が認められ、かつ、薬剤耐性検査の結果、既承認抗 HIV 治療薬の 3 クラス（NRTI、NNRTI、PI）各々の系統の薬剤に少なくとも 1 剤以上耐性を示す既治療 HIV 患者に対し、本剤を使用すべきであると機構は考える。

(6) 効能・効果について

- 事前評価依頼に際して提示された効能・効果は、「HIV-1 感染症」である。また、

効能・効果に関連する注意事項として、「抗 HIV 薬の投与が継続されているにもかかわらず、HIV-1 の複製が確認できる HIV-1 感染患者に対して、他の抗 HIV 薬と本剤を併用投与すること」とされている。

- ・ 米国添付文書における効能・効果は、「複数の抗レトロウイルス薬に耐性の HIV-1 に感染し、HIV-1 の複製が確認できる既治療成人患者における HIV-1 感染に対して他の抗レトロウイルス薬と併用治療」とされている。018 試験及び 019 試験では、既承認の経口抗 HIV 薬の 3 クラス (NRTI、NNRTI、PI) の各々に、1 剤以上の耐性が証明された既治療の HIV 感染患者を対象としている。
- ・ 機構は、臨床試験により有効性が確認されているのは、HIV-1 感染患者のみであるが、非臨床試験においては、HIV-2 に対する効果も確認されていることから、HIV-2 に対する効果は非臨床のみで確認されていることを情報提供した上で、本剤の投与対象を「HIV 感染症」とすることが適切であると考え。この点については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。
- ・ 「現在標準的に行われている強力な抗レトロウイルス療法 (HAART) は、NRTI 2 剤と PI 1~2 剤の計 3~4 剤、NRTI 2 剤と NNRTI 1 剤の計 3 剤を組み合わせる処方」(抗 HIV 治療ガイドライン 2007 年 3 月版) とされている。また、治療効果が不十分と考える症例に対する治療として、「薬剤耐性検査の結果が薬剤耐性変異による治療失敗と判断される症例では、薬剤耐性検査の結果をもとに治療変更 (Salvage 治療) を考慮する」[抗 HIV 治療ガイドライン 2007 年 3 月版 (平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究班」班長：白阪琢磨)] ことが適切とされている。

機構は、本剤を使用する際の併用薬の選択について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は、以下のように回答した。

018 試験及び 019 試験の結果から、より優れた抗ウイルス効果は、有効である薬剤を 1 剤又は複数含む OBT レジメン [例えば遺伝子型感受性スコア (GSS) が 1 以上となる] で認められたことから、十分に効果の得られたレジメンには 2 剤以上の有効な抗 HIV 薬 (本剤+1 剤以上の有効な薬剤) が含まれていたことが示された。また国内外の HIV 治療ガイドラインでは、ウイルス量の抑制を最大化するために、治療経験があり薬剤耐性が証明された患者については、ウイルス学的失敗が認められた治療レジメンの中の 2 剤以上を変更するように提案している。従って、事前評価依頼者としては、投与中レジメンのウイルス学的失敗時には、新しいレジメンにおいて本剤と併用する有効な薬剤を 1 剤以上確認するために、薬剤耐性検査を実施すべきであると考え。また、既承認の 3

クラスの薬剤のいずれかの薬剤に代わり本剤を使用することを推奨するものではなく、また、使用すべき薬剤の総数についても指定するものはないと考える。

機構は、アドヒアランスの観点からは、1日あたりの錠剤（カプセル）数が HAART の治療成績に影響を及ぼす(Bartlett JA, et al. AIDS.15:1369, 2001) との報告を踏まえると、単純に服薬錠数を増やすことなく、薬剤耐性検査を実施した上で、本剤の投与が適切と考えられる患者に、良好なアドヒアランスが得られるように処方を行なうべきであると考ええる。

- ・ 抗 HIV 療法が不十分な患者を対象に、薬剤耐性検査の結果を参考にして薬剤変更した群と、薬剤耐性検査をせずに従来の臨床経験のみで薬剤変更した群を比較した試験では、前者の群で有意に血漿中 HIV RNA 量が低下したと報告されている (AIDS Res Hum Retroviruses 2002; 18: 825-834、AIDS 2002; 16:579-588)。

機構は、本邦における薬剤耐性検査の実施状況について、事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は、以下のように回答した。

2003 年 1 月から 2004 年 12 月までの 2 年間にエイズ動向委員会に登録された新規 HIV 感染患者の数は合計 1,420 例であるが、同期間に実施された全国規模での新規 HIV 感染患者における薬剤耐性 HIV 発生動向の調査によれば、新規感染者 575 例（2003 年：267 例、2004 年：308 例）に対して薬剤耐性検査が実施されていた (Antiviral Res. 2007; 75: 75-82)。

機構は、本剤投与前に適切に薬剤耐性検査を実施する方策について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は、「HIV 薬剤耐性検査ガイドライン（平成 18 年度厚生労働省科学研究班補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」主任研究者：岡慎一、分担研究者：杉浦互）の配布、及び海外臨床試験に基づく本剤の耐性に関する情報提供を通じて、適切な時期に薬剤耐性検査が行われるよう各医療機関に依頼し、情報提供すると回答したことから、機構は了承した。

- ・ 機構は、医療現場においては、既存薬剤に対する薬剤耐性が確認されていない症例にも本剤が、使用されることも想定され、安易な薬剤変更により、将来の治療薬の選択肢が狭小化することが懸念されると考える。したがって、初回治療や薬剤耐性が認められていない場合には本剤の使用は制限されるべきであり、本剤の対象患者は、「服薬状況及び服薬率が十分であるにもかかわらず、抗 HIV 療法による効果が不十分な患者で、かつ、薬剤耐性検査において、複数の薬剤耐性が確認された症例」が適切であると考ええる。しかしながら、未治療例を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（004 試験）の結果からは、本剤の有効性が示唆されており（下表）、未治療例を対象とした海外第Ⅲ相試験（021 試験）が現在実施中（20■年■

月 ■日 48 週時 CSR 完成予定) であることから、今後、新たな知見が得られた際には、投与対象の見直しを行っていくことが重要であると考え。なお、未治療例に対する本剤の適応に関しては、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

・ 未治療 HIV 感染患者における主なウイルス学的効果 (004 試験 Part II Cohort II、NC=F 法¹⁾)

試験	投与群	HIV RNA < 400 copies/mL の患者割合 (n/N (% [95%信頼区間]))			HIV RNA 量が < 50 コピー/mL の患者割合 (n/N (% [95%信頼区間]))		
		16 週時	24 週時	48 週時	16 週時	24 週時	48 週時
004	本剤 400mg BID	34/35 例 (97.1% [85.1, 99.9])	35/35 例 (100.0% [90.0, 100.0])	35/35 例 (100.0% [90.0, 100.0])	34/35 例 (97.1% [85.1, 99.9])	33/35 例 (94.3% [80.8, 99.3])	31/35 例 (88.6% [73.3, 96.8])
	EFV600mgQD	32/34 例 (94.1% [80.3, 99.3])	32/34 例 (94.1% [80.3, 99.3])	29/34 例 (85.3% [68.9, 95.0])	23/34 例 (67.6% [49.5, 82.6%])	31/34 例 (91.2% [76.3, 98.1])	29/34 例 (85.3% [68.9, 95.0])

1) 早期治験中止例は、中止理由にかかわらず、中止以降は治療失敗例として取り扱う
n/N = (number of responders) / (number of patients)

(7) 用法・用量について

- ・ 事前評価依頼時に提示された用法・用量は、「通常、成人にはラルテグラビルとして 400mg を 1 日 2 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。」である。
- ・ 機構は、本剤 400mg BID を推奨用法・用量として選択した根拠について、事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

健康成人を対象とした第 I 相試験結果に基づき、本薬 100~600mg の用量範囲では本薬の平均トラフ濃度が *in vitro* IC₉₅ を超えると考えられた。したがって、未治療の患者を対象とした第 II 相試験 (004 試験) は、TDF 及び 3TC との併用により、本薬 100~600mg の用量で検討され、治療経験のある患者を対象とした第 II 相試験 (005 試験) は、OBT との併用により、本薬 200~600mg の用量で検討された。004 試験及び 005 試験では、多剤併用療法時に本薬を使用することは、HIV RNA 量を減少させるのに非常に有効であることが示されたが、有効性の指標に基づいて本薬の各用量を差別化することは出来なかった。また、用量依存性あるいは用量制限性の有害事象は確認されなかった。004 試験の頻回採血データによる PK 解析結果及び 004 試験、005 試験、018 試験、019 試験の少数ポイントでの採血データによる PPK 解析結果を用いた PD 解析の結果においては、本薬濃度と治療効果の間に、臨床的に意味のある相関性は確認されなかった。これらのデータより、上記 4 試験 (004 試験、005 試験、018 試験、019 試験) で得られた血中濃度範囲は、濃度-反応曲線の最上部付近 (治療効果に対する濃度変化の影響が小さいところ) にあることが示唆された。本剤 400mg BID は、

これらの有効性及び安全性データ、並びに HIV 療法の用量選択は最小有効量よりも最大耐量に焦点を合わせるという一般原則に基づき、第Ⅲ相試験における推奨用量として選択した。

機構は、事前評価依頼者の回答は、有効性及び安全性の観点から、本剤 400mg BID を選択したことの適切性に関して、十分な説明はなされていないものと考ええる。したがって、本剤の至適用量が別途存在する可能性は否定できないものの、本剤 400mg BID の有効性及び安全性は、第Ⅲ相試験において確認されていることから、本剤の用法・用量を 400mg BID として差し支えないと判断した。

- ・ 機構は、臨床試験における長期投与症例における有効性・安全性について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

有効性については、004 試験及び 005 試験では本剤の 48 週時まで抗ウイルス効果の持続が確認されている。また、安全性については 004 試験の本剤 400mg BID 群の平均投与日数は 239.4 日（15～582 日）、005 試験の本剤 400mg BID 群の平均投与日数は 297.8 日（1～612 日）で、長期間のフォローアップ中に認められた有害事象のプロファイルは、本剤投与初期に認められたプロファイルと同様であった。

機構は、本剤の長期投与時の有効性及び安全性についての情報は現段階では限られていることから、製造販売後に引き続き情報を収集する必要があると考える。

- ・ 機構は、本剤の空腹時投与と食後投与時の有効性及び安全性の成績を比較した上で、本剤を「食事の有無にかかわらず投与できる」とした理由を説明するよう、事前評価依頼者に回答を求めたところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

本剤が投与された第Ⅱ相試験（004 試験、005 試験）及び第Ⅲ相試験（018 試験、019 試験）では、食事のタイミングを規定していないため、本剤投与時の食事摂取の有無に関するデータがなく、空腹時投与と食後投与時の有効性及び安全性を比較することは困難である。しかし、これらの試験では、食事の有無にかかわらず本剤の優れた有効性と良好な忍容性が示されている。また、高脂肪食摂取後に本剤を単回投与した 028 試験と中脂肪食摂取後に本剤反復投与を行った 026 試験について、本薬の薬物動態に対する食事の影響を比較評価した結果、個別値では空腹時投与時に比べ、食後投与時の C_{12hr} は必ずしも増加しないことが確認された。そこで、食事の影響に関する更なる評価として、異なる種類の食事（低脂肪食、中脂肪食、高脂肪食）の影響を評価する反復投与試験（035 試験）を追加実施した。その予備的解析結果は以下に示す通りである。

健康成人を対象に低脂肪、中脂肪及び高脂肪食摂取後又は空腹時に
本剤を投与した際の定常状態到達後の血漿中薬物動態

薬物動態パラメータ (単位)	食事の種類 (幾何平均値)					幾何平均比*			幾何平均比の 90%信頼区間		
	例数	高脂肪食	中脂肪食	低脂肪食	空腹時	高脂肪食	中脂肪食	低脂肪食	高脂肪食	中脂肪食	低脂肪食
C _{12hr} (nM)	19	453	182	93.9	110	4.13	1.66	0.86	(2.60, 6.57)	(1.04, 2.64)	(0.54, 1.36)
AUC _{0-12h} (μM・hr)	19	21.2	11.3	5.38	10.0	2.11	1.13	0.54	(1.60, 2.80)	(0.85, 1.49)	(0.41, 0.71)
C _{max} (μM)	19	5.32	2.85	1.31	2.71	1.96	1.05	0.48	(1.41, 2.73)	(0.75, 1.46)	(0.35, 0.67)
T _{max} (時間)**	19	4.00	4.00	3.00	3.00				(1.05, 12.00)	(1.00, 10.00)	(0.50, 12.00)

*空腹時に対する幾何平均比 **中央値 (最小値、最大値)

食事の種類により本薬の薬物動態プロファイルへの影響は異なることが明らかとなり、その明確な原因は不明であるが、脂肪分の内容や胃酸の pH の変化により二次的に生じる胃酸又は胆汁分泌の変動が考えられた。また、食後投与時は薬物動態のばらつきが大きく、特に、C_{12hr} における変動係数は低脂肪、中脂肪及び高脂肪食で、各々201%、123%及び221%であり、空腹時投与では47%であった。なお、空腹時投与に対する高脂肪食投与の AUC_{0-12hr} の幾何平均比は2.11であり、臨床的に意味のある変化の上限 (2.0) をわずかに超える結果であったが、高脂肪食摂取後に服用した被験者において問題となるような安全性所見は認められていない。現在、得られているデータでは、本剤の食後投与を強く推奨するような十分に一貫した食事の影響は示されていないことを踏まえ、本剤の投与に際して食事のタイミングは考慮する必要はないものと判断した。

機構は、本薬の薬物動態に対する食事の影響は明らかであると考えられる。しかし、食事の種類により薬物動態パラメータの変動に一貫性が認められておらず、また、その変動は本剤の有効性・安全性に影響を与えるほどのものではないと考えられること、食事のタイミングが考慮されなかった第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験においては、本剤の有効性・安全性が示されていることから、日本人においても本剤を食事の有無にかかわらず投与可能とすることについて了承した。

- 機構は、本剤の投与開始時期について、事前評価依頼者の見解を求めたところ、事前評価依頼者は、以下のように回答した

使用中の抗 HIV 薬の治療効果が不十分と考えられる場合には、ガイドライン [HIV 感染症「治療の手引き」第 11 版 (HIV 感染症治療研究会)]、及び [抗 HIV 治療ガイドライン 2007 年 3 月版 (平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究班」] で推奨されている「抗 HIV 薬の変更」の原則に基づき、治療レジメンを変更することが適当である。

機構は、耐性発現を回避するためにも、必要な場合を除き、本剤の使用は制限すべきであると考えられるものの、ベースラインの HIV RNA 量が少ないほうが、

有効性が期待できる（下表、参照）ことから、アドヒアランスや薬剤耐性検査の結果を踏まえ、本剤の投与が適切と考えられる患者に対しては、迅速に本剤を含む治療レジメンに変更することが望ましいと考える。

ベースラインでの HIV RNA 量による有効性の層別解析（48 週時）（004 試験 Cohort I & II）

投与群	≤100000 copies/mL		>100000 copies/mL		≤50000 copies/mL		>50000 copies/mL	
	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)
HIV RNA <400copies/mL の患者割合								
本剤 400mg BID	29	100.0% (88.1, 100.0)	12	91.7% (61.5, 99.8)	23	100.0% (85.2, 100.0)	18	94.4% (72.7, 99.9)
EFV 600mg QD	24	95.8% (78.9, 99.9)	14	71.4% (41.9, 91.6)	13	92.3% (64.0, 99.8)	25	84.0% (63.9, 95.5%)
HIV RNA <50copies/mL の患者割合								
本剤 400mg BID	29	96.6% (82.2, 99.9)	12	66.7% (34.9, 90.1)	23	95.7% (78.1, 99.9%)	18	77.8% (52.4, 93.6)
EFV 600mg QD	24	95.8% (78.9, 99.9)	14	71.4% (41.9, 91.6)	13	92.3% (64.0, 99.8)	25	84.0% (63.9, 95.5)
血中 HIV RNA ベースラインからの変化量 (log10 copies/mL)								
	例数	平均値 (95%信頼区間)	例数	平均値 (95%信頼区間)	例数	平均値 (95%信頼区間)	例数	平均値 (95%信頼区間)
本剤 400mg BID	29	-2.04 (-2.19, -1.89)	12	-2.77 (-3.34, -2.19)	23	-1.90 (-2.05, -1.76)	18	-2.69 (-3.06, -2.33)
EFV 600mg QD	24	-2.12 (-2.36, -1.87)	12	-2.64 (-3.25, -2.02)	13	-1.78 (-2.15, -1.41)	23	-2.58 (-2.88, -2.28)

1) 早期治験中止例は、中止理由にかかわらず、治療失敗例として取り扱う。

2) 効果不十分による早期治験中止例は、ベースライン値を用いる。

ベースラインでの HIV RNA 量による有効性の解析（24 週時）

（005 試験 Substudy A & B、二重盲検期）

投与群	≤50000 copies/mL		>50000 copies/mL	
	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)
HIV RNA <400copies/mL の患者割合 ¹⁾				
本剤 400mg BID	21	90.48% (69.62, 98.83)	24	54.17% (32.82, 74.45)
プラセボ	22	18.18% (5.19, 40.28)	23	13.04% (2.78, 33.59)
HIV RNA <50copies/mL の患者割合 ¹⁾				
本剤 400mg BID	21	61.90% (38.44, 81.89)	24	50.00% (29.12, 70.88)
プラセボ	22	13.64% (2.91, 34.91)	23	13.04% (2.78, 33.59)
血中 HIV RNA ベースラインからの変化量 (log10 copies/mL) ²⁾				
	例数	平均値 (95%信頼区間)	例数	平均値 (95%信頼区間)
本剤 400mg BID	21	-1.87 (-2.09, -1.65)	24	-1.87 (-2.40, -1.34)
プラセボ	12	-0.24 (-0.59, 0.10)	23	-0.45 (-0.85, -0.05)

1) 効果不十分による早期治験中止例は、治療失敗例として取り扱う

2) 効果不十分による早期治験中止例は、ベースライン値を用いる

- ・ 機構は、服薬率が 95%を下回ると十分な治療成績が得られないこと（Ann Intern Med. 2000; 133: 21-30）、耐性 HIV が出現する背景には服薬率の低下が密接に関連していることから、100%近い服薬率が得られる確信がなければ安易にサルベージ治療に変更すべきでなく、まずは、服薬状況（アドヒアランス、内服回数、食後・空腹時等の用法）及び服薬率の把握に努め、服薬状況の改善が重要であることを周知徹底する必要があると考える。なお、事前評価依頼者は、その方策と

して、本剤の服薬に関する情報を各医療機関に速やかに伝達すること、医療機関が患者に説明する際にアドヒアランス改善に結びつけられるような、患者用説明資料の作成を検討していると回答し、機構はこれを了承した。

(8) 薬剤耐性について

- 018 試験では、16 週時までに 34/232 例 (14.7%) にウイルス学的失敗 (virologic failure) を認め、うち 20 例は integrase genotyping cutoff date (20 年 月 日) までにウイルス学的失敗と同定され、治療関連性インテグラーゼアミノ酸変異が 16 例に認められた。本薬に対するインテグラーゼアミノ酸変異は、Q148H/K/R、N155H に多く (12 例) 認められた。
- 019 試験では、16 週時までに 42/230 例 (18.3%) にウイルス学的失敗 (virologic failure) を認め、うち 19 例は integrase genotyping cutoff date (20 年 月 日) までにウイルス学的失敗と同定され、治療関連性インテグラーゼ変異が 11 例に認められた。本薬に対するインテグラーゼアミノ酸変異は、Q148H/K/R、N155H に多く (11 例) 認められた。

本剤400mg BID投与により16週時までにウイルス学的失敗が確認された
アミノ酸Q148/N155変異 (018試験/019試験)

アミノ酸 Q148/N155 変異 の割合	018 試験 (N=232)		019 試験 (N=230)	
	Non-Response* (N=1)	Viral Rebound** (N=19)	Non-Response* (N=7)	Viral Rebound** (N=12)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
アミノ酸 Q148/N155 変異あり	0 (0)	12 (63.2)	3(42.9)	8(66.7)
アミノ酸 Q148 変異	0 (0)	4 (21.1)	1(14.3)	4(33.3)
Q148H	0 (0)	1 (5.3)	1(14.3)	1(8.3)
Q148K	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	1(8.3)
Q148R	0 (0)	2 (10.5)	0 (0)	2(16.7)
アミノ酸 N155H	0 (0)	9 (47.4)	2(28.6)	6(50.0)
アミノ酸 Q148/N155 変異なし	1 (100.0)	7 (36.8)	4(57.1)	4(33.3)

* : 16週時までに $>1.0 \log_{10}$ の HIV RNA 減少又は <400 copies/mL に到達しなかった症例

** : ウイルス学的再発 (HIV RNA 量が、 <400 copies/mL に到達後、1週間以上の間隔で2回連続して >400 copies/mL に増加、又は nadir レベルから1週間以上の間隔で2回連続して $>1.0 \log_{10}$ に増加)

- 機構は、本薬に対する薬剤耐性の報告及びその機序について、現時点で得られている情報を説明するよう事前評価依頼者に求めたところ、事前評価依頼者は以下のよう回答した。

インテグラーゼに対する変異部位が特定されたウイルスを用いた表現型耐性試験では、本薬に対する代表的なインテグラーゼアミノ酸変異 (N155H、Q148H/K/R、Y143R) により、本薬に対する耐性は約 13~45 倍増大することが確認された【機構注：3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理作用に関する資料参照】。これらの単一部位の変異の他に、L74M、E92Q、T97A、E138A/K 又は G140A/S などの変異が追加され

ると、耐性が著しく増大することが示されている。また、本薬とインテグラーゼの結合時の共結晶構造が得られていないことから、前述した変異による本薬耐性発現について理解するための生化学試験が必要と考え、現在、試験を実施中である。

機構は、製造販売後には多数の症例に使用されることが予想され、耐性ウイルスの出現と現時点では未知の耐性獲得機序が確認される可能性もあることから、本薬に対する耐性に関する情報については事前評価依頼者が検討している生化学試験のみならず、文献報告なども含め積極的に情報収集する必要があると考える。

- ・ 機構は、004、005、018、019 試験において、ウイルス学的失敗を認めた症例のうち、インテグラーゼアミノ酸変異以外の原因があれば説明するように事前評価依頼者に求めたところ、事前評価依頼者から下表が提出された。

本薬耐性変異がみられないウイルス学的失敗例のまとめ（本剤群）

試験番号	ウイルス学的失敗例 (二重盲検期) †	インテグラーゼ遺伝子型	本薬耐性変異がみられない ウイルス学的失敗例 (例数、%)
		耐性検査を受けた ウイルス学的失敗例	
004 試験	5	5	3 (60)
005 試験	38	38	3 (8)
018 試験	34	20‡	4 (20)
019 試験	42	19‡	7 (37)

† ウイルス学的失敗例は、004/005 試験では 48 週時、また 018/019 試験では 16 週時の解析。

‡ 本資料作成時に入手出来た遺伝子型耐性検査結果。

機構は、耐性獲得以外の理由によるウイルス学的失敗の一因として、服薬不遵守が考えられることから、アドヒアランスの観点からも本薬の耐性には注意を払う必要があると考える。また、本剤 400mg BID 投与例において、比較的早期から本薬に対する薬剤耐性に関わるインテグラーゼアミノ酸変異が認められていること（下表、参照）から、耐性発現に関しては、十分な注意が必要であり、ウイルス学的失敗（リバウンド）とその原因について、今後も引き続き情報収集が必要であると考え。

本剤 400mgBID 群におけるアミノ酸 Q148/N155 変異の累積発現数

	005 試験*	018 試験	019 試験
症例数	45	232	230
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
0 週時	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2 週時	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4 週時	0 (0)	3 (1.3)	1 (0.4)
8 週時	0 (0)	7 (3.0)	7 (3.0)
12 週時	0 (0)	10 (4.3)	8 (3.5)
16 週時	8(15.6)	12 (5.2)	12 (5.2)
24 週時	11(24.4)	12 (5.2)	12 (5.2)

* : Substudies A and B Combined; 二重盲検期

(9) 特殊な患者層について

1) 小児（低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児）について

- ・ 機構は、小児（低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児）に対する本剤の開発予定について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は、以下のように回答した。

現時点では、16歳未満の小児に対する本剤の使用成績は得られていない。現在、本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を検討することを目的とし、2～18歳の HIV 感染小児を対象（目標症例数 120～140 例）とした多施設共同非盲検非対照第 I / II 相試験が進行中【機構注：NCT00485264、<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00485264?term=IMPAACT+P1066&rank=1> <2008年1月>】である。当該試験ではこの年齢層における本剤の薬物動態、安全性、忍容性及び有効性について確認する予定である。また、今後、生後4週の乳児、及び[redacted]を対象とした臨床試験の実施を検討する予定である。

機構は、現在実施中の小児を対象とした臨床試験は2011年に終了予定であることから、当該試験結果が得られ次第、適切かつ迅速に情報提供すべきであると考える。

(10) 現在実施中又は実施予定の臨床試験の骨子及び進捗状況について

- ・ 機構は、現在実施中又は実施予定の試験の骨子及び進捗状況について、事前評価依頼者に確認したところ、事前評価依頼者は以下のように回答した。

進行中及び計画中である本剤の臨床試験及び治験総括報告書の完成予定時期一覧

試験課題名	CSRの完成予定時期
第III相（018試験及び019試験）：48週時の安全性及び有効性データ（継続中） [両試験とも、既承認の経口抗 HIV 薬の3クラス（NRTI、NNRTI、PI）のそれぞれに、1剤以上の耐性が証明された HIV 感染患者を対象にした、本剤と最適基礎療法を併用した場合と最適基礎療法のみの場合での安全性及び抗 HIV 活性を評価するための多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験]	2008年5月31日
臨床試験： 004試験：抗 HIV 治療経験のない感染患者における本剤と TDF 及び 3TC を併用した場合と EFV と TDF 及び 3TC を併用した場合の安全性及び抗 HIV 活性を比較するための多施設共同、二重盲検、無作為化、用量設定試験	2009年6月30日 (最終報告)*
005試験：既承認の経口抗 HIV 薬の3クラス（NRTI、NNRTI、PI）のそれぞれに、1剤以上の耐性が証明された HIV 感染患者を対象にした、本剤と最適基礎療法を併用した場合と最適基礎療法のみの場合での安全性、薬物動態及び抗 HIV 活性を評価するための多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験	2009年6月30日 (最終報告)*
018試験：既承認の経口抗 HIV 薬の3クラス（NRTI、NNRTI、PI）のそれぞれに、1剤以上の耐性が証明された HIV 感染患者を対象にした、本剤と最適基礎療法を併用した場合と最適基礎療法のみの場合での安全性及び抗 HIV 活性を評価するための多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	2010年3月31日 (最終報告)*
019試験：既承認の経口抗 HIV 薬の3クラス（NRTI、NNRTI、PI）のそれぞれに、1剤以上の耐性が証明された HIV 感染患者を対象にした、本剤と最適基礎療法を併用した場合と最適基礎療法のみの場合での安全性及び抗 HIV 活性を評価するための多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	2010年3月31日 (最終報告)*
021試験：抗 HIV 治療経験のない患者における、ツルバタ™ 併用時の本剤 対 EFV の安全性及び抗 HIV 活性を評価するための多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照試験	2009年3月31日 (48週時)

023 試験： 治療選択肢がない、重度治療経験のある HIV-1 患者における最適基礎療法併用による本剤使用への早期アクセスプログラム	2010 年 3 月 31 日 (96 週時) *
032 試験： 効果持続中のカレトラ™ を基本とした投与レジメンから薬剤変更した HIV 感染患者における、本剤 対 カレトラ™ の安全性及び抗 HIV 活性を評価するための多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照試験 (試験 A)	2009 年 6 月 30 日 (最終報告) *
033 試験： 効果持続中のカレトラ™ を基本とした投与レジメンから薬剤変更した HIV 感染患者における、本剤 対 カレトラ™ の安全性及び抗 HIV 活性を評価するための多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照試験 (試験 B)	2010 年 6 月 30 日 (最終報告) *
薬物相互作用試験：	2010 年 6 月 30 日 (最終報告) *
027 試験：	
029 試験：	20 年 月 日
030 試験：	20 年 月 日
034 試験：	20 年 月 日
035 試験：	20 年 月 日
036 試験：	20 年 月 日

* これらの試験は、現在設定している期間より延長される可能性がある。試験期間が延長された場合には、試験報告書の提出時期が見直されることになる。

機構は、これらの試験については、結果が得られ次第、報告すると共に、情報提供等の必要性について検討するよう機構は事前評価依頼者に求め、事前評価依頼者はこれを了承した。

総合評価

提出された事前評価資料に基づき、以上のような審査を実施した結果、「抗 HIV 薬の投与が継続されているにもかかわらず、HIV-1 の複製が確認できる HIV-1 感染患者」に対する本剤の有効性・安全性は確認されたと判断した。現段階においては、本剤を日本人に投与した際の試験成績は得られていないものの、ヒスパニック・黒人・白人の間で民族差は認められていないことから、製造販売後に日本人における薬物動態を確認することで差し支えないと判断した。また、下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考えている。

- ・ 抗 HIV 薬の治療歴及び薬剤耐性検査の結果を基にした本剤治療への移行に対する方針について
- ・ 本剤の投与対象に抗 HIV 薬の未治療例及び HIV-2 感染者を含めることについて
- ・ アジア人の薬物動態データは非常に限られていることから、承認後速やかに日本人における薬物動態を確認することについて

審査報告 (1)

平成 20 年 4 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アイセントレス錠 400mg
[一 般 名]	ラルテグラビルカリウム
[申 請 者]	萬有製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 3 月 12 日
[剤型・含量]	1 錠中にラルテグラビルカリウム 434.4mg (ラルテグラビルとして 400mg) を含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	HIV-1 感染症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはラルテグラビルとして 400mg を 1 日 2 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。

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は事前評価レポート（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 薬物動態について

機構は、現時点では、アジア人における本薬の薬物動態データは 1 例のみであることから、アジア人の薬物動態データは非常に限られていることを十分に情報提供した上で、承認後速やかに日本人における薬物動態を確認する必要があると考える。この点について、専門委員に意見を求めたところ、専門委員より以下の意見が述べられた。

UGT1A1 の変異型遺伝子 (UGT1A1*28/*28) を有する被験者と野生型遺伝子 (UGT1A1*1/*1) を有する被験者の AUC に大きな違いがないことから、本薬の体内動態に対する人種差の影響は少ないと予測されるが、アジア人のデータはほとんど得られていないため、アジア人の薬物動態データが不足していることを十分情報提供しつつ速やかに日本人における薬物動態を確認する必要があると考える。また、本薬の血中濃度の個体間変動の要因については、今後も引き続きデータを集積して検討していく必要があると考える。

機構は、これらの専門委員の意見を踏まえ、承認後速やかに日本人での薬物動態を検討

するとともに、血中濃度の個体間変動の要因等について情報収集することを検討するよう申請者に指示した。

申請者は、これを了承した。

2) 有効性について

機構は、本剤の有効性について、海外第Ⅲ相試験は3クラス（NRTI、NNRTI、PI）各々の系統の薬剤のうち1剤以上に耐性を示す既治療 HIV 感染患者を対象とした試験であることを踏まえると、主要評価項目であるウイルス学的効果を、「16週時の HIV RNA 量 < 400 copies/mL の患者割合」としたことは了承可能であると考えた。

ただし、機構は、当初主要評価時期と設定されていた「24週時」のウイルス学的効果、005試験における本剤400mg BID群の長期投与成績、及び「血中 HIV RNA 量 < 50 copies/mL の患者割合」、「血中 HIV RNA 量がベースラインから $1.0\log_{10}$ 以上減少した患者割合」、並びに「CD4 陽性細胞数の増加」に関する成績についても確認することが重要と考え、海外第Ⅱ相試験（005試験）及び第Ⅲ相試験（018試験及び019試験）成績を確認した結果、①48週時までの本剤400mg BIDのウイルス学的効果の維持が期待できること、②24週時には、プラセボ群と比較して本剤400mg BID+OBT群の有意なCD4細胞数の増加が認められること、③アジア人患者においても本剤の有効性は大きく異ならないと判断した。

以上の有効性についての機構の判断は、専門委員により支持された。

3) 安全性について

機構は、本剤の安全性については、海外第Ⅲ相試験成績から忍容性には特段の問題はないと考えるが、特に注意喚起すべき事項及びその方法について、専門委員に意見を求めたところ、専門委員により以下の意見が述べられた。

本剤の安全性については、忍容性には特段の問題はないとする機構の判断は妥当であると考えられるものの、本剤は新規作用機序の薬剤であることから、予期せぬ副作用の発現を調査するためにも製造販売後の一定期間は全例調査を実施するなど綿密な情報収集を実施する必要がある。また、筋骨格系有害事象・血中クレアチンキナーゼ（CK）の変動については、十分な注意が必要であり、薬剤相互作用に伴い血中濃度が高くなるような場合には、皮疹（rash）及び心血管系有害事象（Cardiac and vascular disorder）に注意が必要である。さらに、長期使用時の安全性に関する情報が得られていないため、悪性腫瘍発現を含めた長期使用時の安全性についても、製造販売後に十分収集する必要がある。

機構は、これらの専門委員の意見を踏まえ、製造販売後に安全性情報（長期使用時の安全性情報を含む）を収集することを申請者に指示した。

申請者は、これを了解した。

4) 投与対象について

機構は、本剤の臨床試験により有効性が確認されているのは、HIV-1 感染症のみであるものの、非臨床試験では、HIV-2 感染症に対する効果も確認されていることから、HIV-2 に対する効果は非臨床での検討のみで確認されていることを情報提供した上で、本剤の投与対象を「HIV 感染症」とすることで差し支えないと判断したが、この機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、既存療法の治療に失敗した患者においては、一般的に、次に選択する抗 HIV 薬の最適な組み合わせが制限されることから、クラス内の交叉耐性は大きな課題であるが、本剤は、HIV インテグラーゼ阻害作用を有するため、他のクラスの抗 HIV 薬と交叉耐性を示さず、現行の抗 HIV 薬治療を補完するものとなると考える。ただし、現時点では、軽度又は中度治療歴群の患者のように他の薬剤の選択肢がある場合には、本剤に対する耐性ウイルスの出現を可能な限り回避するためにも、必要な場合を除き本剤の使用は制限されるべきであると考え、原則として、服薬状況及び服薬率が十分であるにもかかわらず、抗 HIV 療法による効果が不十分な患者で、かつ、薬剤耐性検査の結果、既承認抗 HIV 治療薬の 3 クラス (NRTI、NNRTI、PI) 各々の系統の薬剤のうち少なくとも 1 剤以上に耐性を示す既治療 HIV 患者に対して、本剤を使用すべきであると考えた。この点について、専門委員に意見を求めたところ、専門委員より以下のような意見が述べられた。

現在得られているデータからは、抗 HIV 薬の治療歴があり、薬剤耐性検査により耐性ウイルスが確認されている患者に本剤を使用すべきであり、初回治療や薬剤耐性が認められていない場合には本剤の使用は制限されるべきである。しかしながら、初回治療においても薬剤耐性例が少なからず報告されていることから、初回治療例においても薬剤耐性検査を実施し、その結果から、既承認の抗 HIV 治療薬の 3 クラス (NRTI、NNRTI、PI) 各々の系統の薬剤のうち少なくとも 1 剤以上に耐性を示す症例では使用可能とすることが望ましい。また、薬剤耐性のみならず、因果関係の否定できない有害事象により既承認の抗 HIV 治療薬が使用できない場合など忍容不能の場合にも本剤を使用可能とすることが望ましい。さらに、未治療例を対象とした臨床試験が海外で実施中であることから、今後、新たな知見が得られた際には、投与対象の見直しを行っていくことが重要である。

機構は、これらの専門委員の意見を踏まえ、効能・効果を「HIV 感染症」とし、本剤の投与を推奨する対象について「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載することが適切であると判断した。また、製造販売後における本剤の適正使用を促進するための対策を行うように申請者に指示した。

申請者は、これを了承した。

5) 製造販売後の調査項目について

機構は、製造販売後調査を実施するに際して重点的に情報を収集すべき事項などについて、専門委員に意見を求めたところ、専門委員により以下の意見が述べられた。

本剤は、薬剤耐性検査を実施の上で使用すべきであると考えことから、薬剤耐性検査

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

の結果について情報収集すべきである。また、安全性については、UGT1A1 遺伝子多型と有害事象の相関等の情報収集をすべきである。さらに、海外での製造販売後の情報から、本剤に対する耐性発現の情報が得られていることから、本邦においても製造販売後に多数の症例に使用されることを考えると、本剤の使用に伴う耐性発現に関する情報収集は必要であると考え。小児を対象とした臨床試験や未治療患者を対象とした臨床試験を始め、現在実施中の臨床試験については、結果が得られ次第、迅速に情報提供を行なう必要がある。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、上記の情報に加えて、血中クレアチンキナーゼ (CK) の変動など筋骨格系有害事象、皮疹 (rash)、心血管系有害事象 (Cardiac and vascular disorder)、及び悪性腫瘍発現に関する情報についても引き続き収集すべきであると考え、これらを申請者に指示した。

申請者は、これを了承した。

6) その他

(1) 事前評価レポート作成の際に確認中であった点について

事前評価レポート作成の際に申請者に確認中であった点について、申請者より回答が提出され、機構は以下の内容を確認した。

1) 類縁物質 A*の安全性を評価した毒性試験成績の詳細について

本薬の代謝物 (類縁物質 A*) についての、毒性試験は実施されていないものの、ラットにおいて微量代謝物 (M3) として尿中に排出されており、血中代謝物として同定されている。また、規格上限値 (■%) の類縁物質 A* が本薬に含まれる場合の安全域についてはラット 5 週間投与試験 (TT066055 試験) の無毒性量 600mg/kg/day (類縁物質 A* として 0.840 mg/kg/day) 及びイヌ 53 週間投与試験 (TT049001 試験) の無毒性量 360mg/kg/day (類縁物質 A* として 0.864 mg/kg/day) に基づき、各々 14.7 倍、15.1 倍であることが確認されている。なお、本回答による機構見解に変更はない。

2) 005 試験におけるウイルス学的効果について

005 試験におけるウイルス学的効果 [血中 HIV RNA 量がベースラインから $>1.0 \log_{10}$ 減少した患者割合 (NC=F 法)] について、下表が提出され、機構は、血中 HIV RNA 量 <400 copies/mL の患者割合及び血中 HIV RNA 量 <50 copies/mL の患者割合も併せ、本剤 400mg BID において、48 週時までウイルス学的効果の維持が期待できることを確認した。なお、本回答による機構見解に変更はない。

ウイルス学的効果 [005 試験 (NC=F 法¹⁾)]
(Subgroup A と B の併合、Entire study period)

投与群	血中 HIV RNA 量 <400 copies/mL の患者割合 n/N [% (95%信頼区間)]
-----	---

	16 週時	24 週時	48 週時
本剤 400mg BID	35/45 [77.8 (62.9, 88.8)]	32/45 [71.1 (55.7, 83.6)]	28/44 [63.6 (47.8, 77.6)]
プラセボ	8/45 [17.8 (8.0, 32.1)]	7/45 [15.6 (6.5, 29.5)]	6/45 [13.3 (5.1, 26.8)]
投与群	血中 HIV RNA 量 < 50 copies/mL の患者割合 n/N [% (95%信頼区間)]		
	16 週時	24 週時	48 週時
本剤 400mg BID	29/45 [64.4 (48.8, 78.1)]	25/45 [55.6 (40.0, 70.4)]	20/44 [45.5 (30.4, 61.2)]
プラセボ	6/45 [13.3 (5.1, 26.8)]	6/45 [13.3 (5.1, 26.8)]	4/45 [8.9 (2.5, 21.2)]
投与群	血中 HIV RNA 量がベースラインから >1.0 log ₁₀ 減少した患者割合 n/N [% (95%信頼区間)]		
	16 週時	24 週時	48 週時
本剤 400mg BID	40/45 [88.9 (75.9, 96.3)]	36/45 [80.0 (65.4, 90.4)]	29/44 [65.9 (50.1, 79.5)]
プラセボ	10/45 [22.2 (11.2, 37.1)]	8/45 [17.8 (8.0, 32.1)]	5/45 [11.1 (3.7, 24.1)]

1) 早期中止例は、中止理由に関わらず、中止以降は治療失敗例として取り扱う

Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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の結果、特に問題は認められなかったこと、また、海外で実施された臨床試験についても書面による調査が実施され、問題は認められなかったことから、提出された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。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料より本剤の有効性及び安全性は確認されたと判断した。本剤は、新規作用機序の抗 HIV 薬であり、既存の抗 HIV 薬に対して治療抵抗性を示した患者への効果が期待出来る。その反面、作用機序が異なる故に既存の抗 HIV 薬とは異なる副作用が発現する可能性もあり、注意深い観察が必要であると考ええる。提出された資料においては、忍容性には特段の問題は検出されていないものの、海外においても承認されてから日が浅いため、安全性に関する情報が限られており、綿密な情報収集を実施する必要がある。特に、日本人における本剤の薬物動態や安全性・有効性については、データが得られていないことから、製造販売後早期に検討を行う必要があると考える。

以上より、下記の指示事項及び承認条件を付帯した上で、下記の効能・効果及び用法・用量にて本剤を承認して差し支えないと判断した。本剤は、希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年とすることが妥当であると判断する。また、原体は劇薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品又は特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[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 400mg を 1 日 2 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。

[指示事項]

- ・ 製造販売後に以下の点について情報収集すること
 - 日本人における薬物動態について
 - 薬剤耐性検査の結果について
 - 本剤の使用に伴う耐性ウイルスの発現について
 - UGT1A1 遺伝子多型と有害事象の相関について
 - 血中クレアチンキナーゼ（CK）の変動など筋骨格系有害事象、皮疹（rash）、心血管系有害事象に関する安全性について
 - 悪性腫瘍発現を含めた本剤の長期使用時の安全性について
 - 血中濃度の個体間変動の要因等について

[承認条件]

1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、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
2. 我が国における薬物動態試験については、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。また、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も、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること
3. 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市販後調査を実施し、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申請書添付資料として提出すること

V. 事前評価レポート（その1）の訂正

- ・ 事前評価レポート（その1）の下表の点について、申請者の訂正及び機構の記載ミスが認められたが、機構は、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。

事前評価レポート （その1）該当箇所	現行	訂正後
2. (ii) 原薬、上から10行目	溶解性、吸湿性、pH、解離定数、 <u>融点</u> 、熱分析（示差走査熱量測定、熱質量測定）、	溶解性、吸湿性、pH、解離定数、熱分析（示差走査熱量測定、熱質量測定）、

4. (ii) (2) 主な臨床試験の概要、 1) 下から 6~7 行目	OLPVF 期では、24/54 例 (44.4%) に有害事象が発現し、うち、副作用は 2/54 例 (3.7%) であった。	OLPVF 期では、24/54 例 (44.4%) に有害事象が発現した。
4. (ii) (4) 安全性について、10 項目、2~3 行目	事前評価依頼者は 004 試験 Part I の結果から、ウイルス学的効果の効果予測 PK パラメータは C_{trough} (C_{12hr}) と説明しており、 <u>AUC や C_{max} に変化はなく、安全性への影響もないこと、ネビラピンの薬物相互作用試験は実施していないが、</u>	事前評価依頼者は 004 試験 Part I の結果から、ウイルス学的効果の効果予測 PK パラメータは C_{trough} (C_{12hr}) と説明しており、 <u>本試験でテノホビル及びラミブジンの併用における AUC や C_{max} に変化は臨床的に許容される範囲内であり、安全性への影響もないこと、ネビラピンの薬物相互作用試験は実施していないが、</u>
4. (ii) (4) 安全性について、10 項目、10 行目	[併用時と単剤投与時の幾何平均比 : 0.79, <u>95% 信頼区間 ; 0.49-1.28</u>]	[併用時と単剤投与時の幾何平均比 : 0.79, <u>90% 信頼区間 ; 0.49-1.28</u>]
4. (ii) (7) 用法・用量について、6 項目、「ベースラインでの HIV RNA 量による有効性の解析 (24 週時)」の表「血中 HIV RNA ベースラインからの変化量」	≤ 50000 copies/mL プラセボ例数 <u>12</u>	≤ 50000 copies/mL プラセボ例数 <u>22</u>
4. (ii) (8) 薬剤耐性について、4 項目、「本剤 400mg BID 群におけるアミノ酸 Q148/N155 変異の累積発現数」	16 週時 <u>8(15.6)</u>	16 週時 <u>8(17.8)</u>