

審查報告書

平成 22 年 11 月 4 日

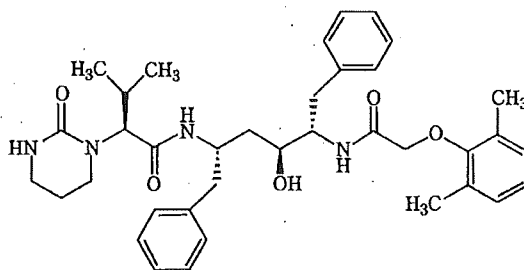
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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。

已

[販 売 名]	カレトラ配合錠
[一 般 名]	ロピナビル/リトナビル
[申 請 者 名]	アボットジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 3 月 31 日
[剤型・含量]	1 錠中にロピナビル 200mg・リトナビル 50mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[化学構造]	

ロピナビル：



分子式： $C_{37}H_{48}N_4O_5$

分子量：628.80

化学名：

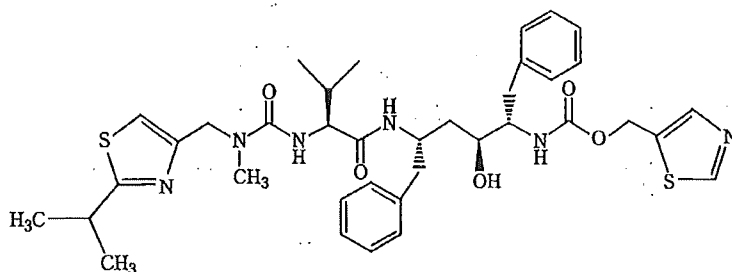
(日本名)

(-)-(2*S*)-N-((1*S*,3*S*,4*S*)-1-ベンジル-4-[2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセチルアミノ]-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル}-3-メチル-2-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1-イル)ブチルアミド

(英 名)

(-)-(2*S*)-N-{(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl-amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-(2-oxotetrahydropyrimidin-1-yl)butyramide

リトナビル：



分子式：C₃₇H₄₈N₆O₅S₂

分子量：720.94

化学名：

(日本名)

(+)-[(αS)-α-[(1*S*,3*S*)-1-ヒドロキシ-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-イソプロピル-4-チアゾリル)メチル]-3-メチルウレイド]-3-メチルブチラミド]-4-フェニルブチル]フェネチル]カルバミン酸-5-チアゾリルメチルエステル

(英名)

(+)-5-thiazolylmethyl[(α*S*)-α-[(1*S*,3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 22 年 11 月 4 日作成

[販 売 名] カレトラ配合錠
[一 般 名] ロピナビル/リトナビル
[申 請 者 名] アボットジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 3 月 31 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、未治療及び既治療 HIV 感染患者における本剤 1 日 1 回投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

HIV 感染症

[用法・用量]

通常、成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400mg・100mg (2 錠) を 1 日 2 回、
又は 1 回 800mg・200mg (4 錠) を 1 日 1 回経口投与する。

なお、体重 40kg 以上の小児には ロピナビル・リトナビルとして 1 回 400mg・100mg (2 錠) を 1 日 2 回投与できる。

本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 22 年 9 月 9 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	カレトラ配合錠
〔一 般 名〕	ロピナビル/リトナビル
〔申 請 者〕	アボットジャパン株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 3 月 31 日
〔剤型・含量〕	1 錠中にロピナビル 200mg・リトナビル 50mg を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	HIV 感染症
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400mg・100mg ・(2 錠) を 1 日 2 回、又は 1 回 800mg・200mg (4 錠) を 1 日 1 回経口投与する。 なお、体重 40kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400mg・100mg (2 錠) を 1 日 2 回投与できる。 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

カレトラ配合錠（以下、本剤）は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）のプロテアーゼ阻害薬（PI）であるロピナビル（以下、LPV）とリトナビル（以下、RTV）との配合剤である。

LPV と RTV の配合剤としては、本邦において、カレトラ・ソフトカプセル及びカレトラ・リキッドが、2000 年 12 月 12 日に「HIV 感染症」を効能・効果として承認を取得している。その後、海外の状況を踏まえカレトラ錠が、2006 年 9 月 1 日に承認されている。なお、錠剤の承認に伴い、ソフトカプセルは承認整理された。その後、カレトラ錠及びカレトラ・リキッドについては、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）に基づき、医療事故防止対策として販売名変更のための代替新規承認申請が行われ、それぞれ「カレトラ配合錠」及び「カレトラ配合内用液」として 2009 年 2 月 18 日に承認を得ている。

HIV 感染症は生涯にわたり治療を必要とする慢性疾患と考えられており、効果の持続性だけでなく、より利便性が高く、服薬率を改善できる製剤が求められている。服薬率が低下し血中薬物濃度が低下すれば、HIV の増殖や薬剤耐性ウイルスの出現により治療が失敗する可能性もある。服薬率の維持には、用法・用量（錠剤数、服薬回数、食事制限等を含む）が影響を及ぼし、服薬回数に関

しては、少ないほど服薬率の維持に有利と考えられる。また、近年 1 日 1 回 (QD) 投与が可能な薬剤の増加に伴い、QD 投与による治療も増えてきている。これらの状況や本邦においても HIV 感染症の治療において、QD 投与の多剤併用療法の組合せも増えている現状を踏まえ、本剤についても QD 投与の開発をすることに意義があるものとして検討を行い、今般、申請者は、本剤の QD 投与による臨床試験成績を取りまとめ、QD 投与の用法追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、2010 年 8 月現在、本剤は 106 カ国で承認されており、抗 HIV 治療未経験の患者又は抗 HIV 治療経験のある患者に対する QD 投与は、米国、欧州を含めた海外各国で承認されている。

2. 品質に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

本剤及びソフトゲルカプセル剤（以下、SGC）の投与量は LPV/RTV 量として記載した。

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

(1) 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、未治療の HIV-1 感染患者を対象としたパイロット試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験、並びに抗 HIV 薬の治療経験のある HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。
- 未治療の HIV-1 感染患者 36 例¹ [QD 投与群 17 例、1 日 2 回 (BID) 投与群 19 例] を対象としたパイロット試験 (M99-056 試験) において、スタブジン (d4T) 及びラミブジン (3TC) の併用下、SGC を 800/200mg QD 又は 400/100mg BID の用量で 48 週間投与した際の薬物動

¹ 薬物動態解析対象（投与 3 週目）

態が検討されている。SGC 800/200mg QD 及び 400/100mg BID の投与 3 週目（定常状態）における LPV の薬物動態パラメータについて、最高血漿中濃度（ C_{max} ）は各々 10.94 ± 2.81 及び $9.81 \pm 3.66 \mu\text{g/mL}$ （平均値±標準偏差）、血漿中濃度—時間曲線下面積（AUC）は各々 164.9 ± 67.5 及び $185.2 \pm 73.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ （平均値±標準偏差）、時間 0 における投与直前の血漿中濃度〔血漿中トラフ濃度（ C_{trough} ）〕は各々 3.62 ± 3.38 及び $7.13 \pm 2.93 \mu\text{g/mL}$ （平均値±標準偏差）、最低血漿中濃度（ C_{min} ）は各々 2.46 ± 2.63 及び $5.51 \pm 2.68 \mu\text{g/mL}$ （平均値±標準偏差）であり、QD 群の C_{trough} ² 及び C_{min} は BID 群に比べて低値を示した。また、RTV の C_{trough} 及び C_{min} も BID 群に比べて QD 群で低値を示す傾向がみられた。治験薬の投与期間中、PI 耐性に関する新たなアミノ酸変異は QD 投与及び BID 投与のいずれの群においても認められなかった。

- ・ 未治療の HIV-1 感染患者 37 例³（QD 群 24 例、BID 群 13 例）を対象とした第Ⅲ相試験（M02-418 試験）において、テノホビル（TDF）及びエムトリシタビン（FTC）の併用下、SGC を 800/200mg QD 又は 400/100mg BID の用量で 48 週間投与した際の薬物動態が検討されている。パイロット試験である M99-056 試験と同様、定常状態にある投与 4 週目における QD 群の LPV 及び RTV の C_{trough} ⁴ 並びに C_{min} は、データセット A⁵ 及び B⁶ のいずれにおいても BID 群に比べて低値を示した。ベースラインと比較して、LPV 又はその他の PI に対する明らかな感受性の変化はみられなかった。また、遺伝子耐性データが利用可能な 23 例において、QD 投与及び BID 投与のいずれの群においても PI 耐性に関連するアミノ酸変異は認められなかった。
- ・ 未治療の HIV-1 感染患者 69 例⁷（QD 群 33 例、BID 群 36 例）を対象とした第Ⅲ相試験（M05-730 試験）において、TDF 及び FTC の併用下、SGC 又は本剤を 800/200mg QD 又は 400/100mg BID の用量で 48 週間投与した際の薬物動態が検討されている。SGC に割り付けられた被験者 35 例（QD 群 17 例、BID 群 18 例）は、投与開始 8 週目以降、SGC から本剤投与に切り替えられた。本剤の投与 2 週目における QD 群の LPV 及び RTV の C_{trough} ⁸ 並びに C_{min} は、パイロット試験（M99-056 試験）及び第Ⅲ相試験（M02-418 試験）と同様、いずれも BID 群に比べて低値を示した。また、投与 2 週目における LPV 及び RTV の血漿中濃度レベルは、QD 投与及び BID 投与のいずれの群においても、SGC に比べて本剤で高値を示す傾向がみられたものの⁹、同一被験者¹⁰内のデータの比較では、LPV 及び RTV の血漿中濃度レベルに SGC（投与 2 週目）と本剤（投与 10 週目¹¹）で臨床的に明らかな差異はみられなかった。

² 投与 3 週目～48 週目までの期間における LPV の C_{trough} は、野生株に対する蛋白結合型 50%阻害濃度（ IC_{50} ）値（ $0.07 \mu\text{g/mL}$ ）に比べて 30 倍以上高値であったとされている。

³ 薬物動態解析対象（投与 4 週目）

⁴ 投与 4 週目～48 週目までの期間における LPV の C_{trough} は、野生株に対する蛋白結合型 IC_{50} 値（ $0.07 \mu\text{g/mL}$ ）に比べて約 40～60 倍高値であったとされている。

⁵ 前回の投与から QD 群では 40 時間以上、BID 群では 20 時間以上経過した後には得られた C_{trough} データは除外された。

⁶ 本剤の投与からの時間経過が QD 群では 24 ± 3.5 時間（平均値±標準偏差）、BID 群では 12 ± 3.5 時間（平均値±標準偏差）の間に得られなかった C_{trough} データは除外された。

⁷ 薬物動態解析対象（投与 2 週目及び 10 週目）

⁸ LPV の C_{trough} は野生株に対する蛋白結合型 IC_{50} 値（ $0.07 \mu\text{g/mL}$ ）に比べて 40 倍以上高値であったとされている。

⁹ LPV の血漿中濃度レベル（本剤投与時）は SGC に比べて BID 群で 14～25%、QD 群で 19～38%高値を示した。また、血漿中 RTV 濃度レベル（本剤投与時）は SGC に比べて BID 群及び QD 群で 25～54%高値を示した。

¹⁰ SGC から本剤への切り替えが行われた 35 例

¹¹ 本剤投与への切り替え後 2 週目

当該試験で認められた SGC と本剤の薬物動態プロファイルの違いは、健康被験者を対象とした SGC と本剤の薬物動態比較試験成績（社内資料¹²⁾）と一致するものであったとされている。

- ・ 未治療の HIV-1 感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（M05-730 試験）で得られた本剤投与時の LPV の血漿中濃度データ（633 例、計 2619 ポイント）を用いて、1-コンパートメントモデルによる母集団薬物動態（PPK）解析が行われた。解析の結果、LPV の全身クリアランス（CL/F）に対する体重の影響が統計学的に有意な共変量として確認されたが、体重 10kg の変動に対して CL/F の変化は 4%程度であり、臨床的に大きな影響はないものと考察されている。また、LPV の薬物動態パラメータ（ C_{max} 、AUC 及び C_{min} ）の範囲を 5 段階のパーセンタイル（0～20%、>20～40%、>40～60%、>60～80%及び>80～100%）に分類した場合、ウイルス学的効果（HIV RNA 量<50copies/mL）は、LPV の C_{max} 、AUC 及び C_{min} 予測値のいずれのパーセンタイルにおいても 80%以上維持される結果が得られており、48 週時点のウイルス学的効果と LPV の薬物動態パラメータとの間に明らかな関連性はないものと考察されている。
- ・ 未治療の HIV-1 感染患者を対象としたパイロット試験（M99-056 試験）及び第Ⅲ相試験（M02-418 及び M05-730 試験）の結果、SGC 及び本剤投与時の LPV の C_{max} 及び AUC は BID 投与と QD 投与の間で大きな違いが認められなかったのに対し、 C_{trough} 及び C_{min} は BID 投与に比べて QD 投与で明らかに低値を示したことから、LPV の C_{trough} 及び C_{min} の低下がウイルス学的効果に及ぼす影響について、未治療の HIV-1 感染患者を対象とした臨床試験（M97-720 試験、M98-863 試験¹³⁾、M99-056 試験、M02-418 試験、M05-730 試験）の 856 例¹⁴⁾より得られた LPV の C_{trough} 濃度と 48 週時点の HIV RNA 量を用いて検討が行われた¹⁵⁾。その結果、non-responder（HIV RNA 量>50copies/mL）と responder（HIV RNA 量<50copies/mL）において LPV の C_{trough} に大きな違いはみられていないこと（non-responder：5.81µg/mL、responder：5.34µg/mL）、LPV の C_{trough} 濃度について 0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0 及び 3.0µg/mL を閾値として 48 週時点の HIV RNA 量を比較した場合、responder の割合は閾値にかかわらず同程度（80%前後）であったことなど、検討に用いられた試験の C_{trough} 濃度範囲¹⁶⁾においては、 C_{trough} とウイルス学的効果に明らかな相関は認められず、QD 投与で予想される LPV の C_{trough} の低下は本剤の有効性に影響を及ぼさないものと考察されている。
- ・ 既治療の HIV-1 感染患者 506 例¹⁷⁾（QD 群 252 例、BID 群 254 例）を対象とした第Ⅲ相試験（M06-802 試験）において、治験責任医師又は治験分担医師が選択した核酸系逆転写酵素

¹²⁾ CTD5.3.5.1-2; Data on file: Abbott Laboratories (Abbott Park, IL) .

¹³⁾ M97-720 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）及び M98-863 試験（第Ⅲ相試験）はいずれも未治療の HIV-1 感染患者を対象とした LPV/RTV と d4T 及び 3TC との併用試験であり、SGC 400/100mg BID 投与群が設定されている。

¹⁴⁾ 少なくとも 1 ポイント以上の C_{trough} データが得られた患者

¹⁵⁾ C_{min} はサンプルサイズが小さいこと、M05-730 試験で C_{min} と C_{trough} の相関性が確認されていることから、本解析では C_{min} とウイルス学的効果との関連については検討しなかったとされている。

¹⁶⁾ 0.005～27.0µg/mL

¹⁷⁾ 薬物動態解析対象

阻害剤（NRTIs）（少なくとも2剤）の併用下、本剤を800/200mg QD又は400/100mg BIDの用量で48週間投与した際の薬物動態が検討されている。本剤800/200mg QD投与及び400/100mg BID投与におけるLPVの薬物動態パラメータ〔中央値（範囲）〕について、 C_{max} は各々12.49（9.94～24.5）及び9.67（5.66～22.8） $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{24} は各々195.9（121.4～486.8）及び191.3（91.48～506.2） $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 C_{trough} は各々3.79（1.06～16.03）及び6.33（2.13～19.47） $\mu\text{g/mL}$ であり、BID群に比べてQD群の C_{max} は高値、AUCは同程度、 C_{trough} は低値を示した。未治療のHIV-1感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（M05-730試験）における解析結果と同様に、既治療のHIV-1感染患者においてもLPVのCL/Fに対する体重の影響が統計学的に有意な共変量として確認されたが、その影響の程度は体重10kgの変動に対してCL/Fの変化は3%程度と、臨床的に大きなものではなかったと考察されている。本試験においてQD群の C_{trough} （平均値）はBID群に比べて低値を示したが（QD群：3.79 $\mu\text{g/mL}$ 、BID群：6.33 $\mu\text{g/mL}$ ）、その濃度レベルは*in vivo* K_{50} （*in vivo*でのHIV-1 RNAの複製を50%阻害するのに必要なLPV濃度：0.002～0.037 $\mu\text{g/mL}$ ）を十分に上回る濃度レベルであった。また、LPVの曝露量（ C_{max} 、 AUC_{0-24} 、 C_{trough} ）と48週時点のウイルス学的効果との間に相関関係は認められなかったとされている。

- ・ 他の抗HIV薬（エファビレンツ、ネビラピン、ネルフィナビル、アンプレナビル）とLPV/RTV（BID投与）を併用投与した場合、LPVの C_{max} 及びAUCは、非併用時と比較して各々3～28%及び19～38%低下することが確認されている。LPV/RTV（QD投与）に対するこれらの薬剤の併用の影響は不明であるが、LPV/RTV（QD投与）と他の抗HIV薬との併用は避けるべきであると考察されている。
- ・ 抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール）とLPV/RTV（BID投与）を併用した場合、LPVのAUCは非併用時と比較して低下（フェニトイン併用時：33%低下）することが確認されている。LPV/RTV（QD投与）に対するこれらの薬剤の併用の影響は不明であるが、LPV/RTV（QD投与）と抗てんかん薬との併用は避けるべきであると考察されている。
- ・ 機構は、本剤800/200mg QD投与のLPVの薬物動態に人種差（特にアジア人とその他の人種間の差）が生じる可能性について、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

未治療のHIV-1感染患者を対象とした臨床試験（M97-720試験、M98-863試験、M99-056試験、M02-418試験、M05-730試験）において、白人及び黒人以外の患者は計89例組み入れられており、うちアジア人は42例¹⁸であった。最も多くのアジア人（QD群8例、BID群12例）が組み入れられたM05-730試験のPPK解析では、LPVの薬物動態の有意な共変量としてアジア人種は見出されていないこと、その他の試験においても試験間でばらつきは見られるものの、アジア人とアジア人以外でLPVの薬物動態に明らかな違いはみられてい

¹⁸ M98-863試験：8例、M99-056試験：3例、M02-418試験：11例、M05-730試験：20例（M97-720試験にアジア人は含まれていない）

ないことから、LPV の薬物動態はアジア人とその他の人種で類似しているものと考えている。なお、公表論文において、SGC 400/100mg BID 投与の LPV の薬物動態は日本人と米国人で類似していることが報告されている (AIDS Res Hum Retrovirus. 2008; 24 (1): 114 – 115.)。

機構は、現時点で、アジア人における LPV の薬物動態が他の人種と比較して大きく異なる傾向 (アジア人に特異的な傾向) は認められていないことから、日本人 HIV-1 感染患者に対する本剤 800/200mg QD 投与における LPV の薬物動態が他の人種と異なる可能性は小さいものとする。

機構は、HIV-1 感染患者の抗レトロウイルス薬による既治療例と未治療例における LPV の薬物動態の異同について、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

M05-730 試験及び M06-802 試験の成績より、LPV の曝露量について既治療例と未治療例を比較すると、QD 投与及び BID 投与のいずれの用法においても、LPV の AUC_{0-24} の中央値はほぼ類似しており、その変動は想定内であったと考えている。また、既治療例における C_{max} 及び C_{trough} の予測値は QD 投与及び BID 投与のいずれの用法においても未治療例に比べてわずかに低く、その単一要因は確認されていないものの、比較に用いた解析モデルの相違や患者数の相違など、複数の要因が関与している可能性が考えられ、LPV の薬物動態に未治療例と既治療例で大きな違いはないものと考えている。

M06-802 試験 (既治療例) と M05-730 試験 (未治療例) における LPV 曝露量の比較

薬物動態 パラメータ	単位	M06-802 試験 ARV 既治療 ^{a)}		M05-730 試験 (第 2 週) ARV 未治療 ^{b)}	
		本剤 800/200mg QD 投与 N = 252	本剤 400/100mg BID 投与 N = 254	SGC 800/200mg QD 投与 N = 16	SGC 400/100mg BID 投与 N = 18
AUC_{24}	$\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$	195.9 (121.4~486.8)	191.26 (91.48~506.18)	200.08 (99.5~483.7)	206.89 (87.6~621.2)
C_{max}	$\mu\text{g/mL}$	12.49 (9.94~24.5)	9.67 (5.66~22.8)	15.12 (8.02~24.83)	10.99 (6.4~28.8)
C_{trough}	$\mu\text{g/mL}$	3.79 (1.06~16.03)	6.33 (2.13~19.47)	4.18 (0.93~22.63)	7.09 (0.92~26.99)

ARV：抗レトロウイルス薬

中央値 (範囲)

a) 非線形混合効果モデル b) ノンコンパートメントモデル

機構は、M05-730 試験及び M06-802 試験の成績では、未治療例の薬物動態パラメータ (中央値) は既治療例に比べてやや高値を示す傾向が見られるものの、LPV の薬物動態は個体間のばらつきが大きいことから、その変動幅を考慮すると、LPV の薬物動態に治療歴による明らかな相違は認められないものと判断した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

(1) 提出された臨床試験成績について

- 今回の申請に際して、未治療 HIV-1 感染患者を対象としたパイロット試験 1 試験 (M99-056 試験) 及び第Ⅲ相試験 2 試験 (M02-418 試験、M05-730 試験)、既治療 HIV-1 感染患者を

対象とした第Ⅲ相試験 1 試験 (M06-802 試験) の試験成績が提出された (試験の概要は下表、参照)。

HIV-1 感染患者を対象としたパイロット試験及び第Ⅲ相試験の概要

試験名 (相)	試験方法	対象	用法・用量 (患者数)	投与 期間	有効性の主要評価項目	主な結果
M99-056 (パイロット)	非盲検無作為化試験	未治療 HIV-1 感染患者 (血漿 HIV RNA 量 > 50copies/mL)	・ SGC 800/200mg QD 投与 (19) ・ SGC 400/100mg BID 投与 (19) 併用薬: d4T 及び 3TC BID 投与	96 週	24 週時及び 96 週時 (TLOVR*) の HIV RNA 量 < 50copies/mL の割合	24 週、QD 群: 79% BID 群: 58% 96 週、QD 群: 53% BID 群: 53%
M02-418 (Ⅲ相)	非盲検無作為化試験	未治療 HIV-1 感染患者 (血漿 HIV RNA 量 > 1000copies/mL)	・ SGC 800/200mg QD 投与 (115) ・ SGC 400/100mg BID 投与 (75) 併用薬: TDF 及び FTC QD 投与	96 週	48 週時 HIV RNA 量 < 50copies/mL の割合	48 週、QD 群: 70% BID 群: 64%
M05-730 ^{a)} (Ⅲ相)	非盲検無作為化試験	未治療 HIV-1 感染患者 (血漿 HIV RNA 量 > 1000copies/mL)	・ 800/200mg QD 投与 (333) ・ 400/100mg BID 投与 (331) 併用薬: TDF 及び FTC QD 投与 ^{b)}	96 週	48 週時の HIV RNA 量 < 50copies/mL の割合	48 週、QD 群: 77.2% (257/333) BID 群: 75.8% (251/331)
M06-802 (Ⅲ相)	非盲検無作為化試験	既治療 HIV-1 感染患者 (血漿 HIV RNA 量 > 1000copies/mL)	・ 本剤 800/200mg QD 投与 (300) ・ 本剤 400/100mg BID 投与 (299) 併用薬: 耐性検査に基づき医師選択による少なくとも 2 剤以上の NRTIs	48 週	48 週時 (TLOVR*) の HIV RNA 量 < 50copies/mL	48 週、QD 群: 55.3% (166/300) BID 群: 51.8% (155/299)

* TLOVR: " Food & Drug Administration (FDA) guidance for industry; Appendix B" の TLOVR (time to loss of virologic response) に基づく

a) 投与開始 8 週間は本剤又は SGC が投与された。その後全ての患者は本剤を投与された。

b) FTC 又は FTC/TDF が入手できるまで、患者は 3TC と TDF を QD 投与された。

(2) 主な臨床試験の概要

1) M02-418 試験 (ARV-N 5.3.5.1-1、公表文献: J Acquir Immune Defic Syndr. 2006; 43 (2) : 153 – 160.)

未治療の HIV-1 感染患者 (HIV RNA 量 > 1000copies/mL) を対象 (目標症例数各 200 例: SGC 800/200mg QD 群 120 例、SGC 400/100mg BID 群 80 例) に、TDF 及び FTC 併用時における SGC QD 投与及び BID 投与の有効性、安全性及び忍容性を比較検討することを目的とした国際共同非盲検ランダム化比較試験が、2006 年 1 月～2007 年 12 月にかけて米国、オーストラリアを含む海外 7 カ国 45 施設で実施された。

用法・用量は、SGC 800/200mg QD 投与又は SGC 400/100mg BID 投与とされ、背景治療として TDF 及び FTC を 48 週間投与することとされ、最終的に 96 週まで延長された。

被験薬が投与された 190 例 (SGC 800/200mg QD 群 115 例、SGC 400/100mg BID 群 75 例) が、有効性解析対象 (Intent-to-treat: ITT) とされた。

有効性の主要評価項目は、48 週時の HIV RNA 量 < 50copies/mL の患者の割合 [HIV RNA 量 < 50copies/mL を達成できなかった患者 (Non-Completers: NC) は、失敗例 (Failures: F) とみなす] とされ、下表のとおりであった。

主要評価項目の結果及び層別集団における成績 (M02-418 試験) [ITT, NC=F]

主要評価項目	SGC 800/200mg QD 群	SGC 400/100mg BID 群
48 週時 HIV RNA 量 < 50copies/mL の患者の割合 (%)	81/115 (70.4)	48/75 (64.0)

安全性解析対象は、SGC が投与された 190 例全例 (SGC 800/200mg QD 群 115 例、SGC 400/100mg BID 群 75 例) とされた。

48 週時及び投与最終時である 96 週時の安全性成績の概要は下表のとおりである。

M02-418 試験における 48 週及び投与最終時の安全性成績の概要

MedDRA 器官別大分類 基本語 n (%)	SGC 800/200mg QD 群		SGC 400/100mg BID 群	
	48 週時	96 週時	48 週時	96 週時
	115 例	115 例	75 例	75 例
平均投与期間 (日)	326	549	318	517
全有害事象	107 (93.0)	109 (94.8)	68 (90.7)	69 (92.0)
副作用 ¹⁹	91 (79.1)	95 (82.6)	43 (57.3)	41 (54.7) ²⁰
重篤な有害事象	6 (5.2)	11 (9.6)	11 (14.7)	13 (17.3)
死亡	0	0	2 (2.7)	2 (2.7)
中止に至った有害事象	14 (12.2)	20 (17.4)	6 (8.0)	7 (9.3)
いずれかの群で、5%を超えた症例に発現した有害事象				
血液及びリンパ系障害				
貧血	4 (3.5)	4 (3.5)	4 (5.3)	5 (6.7)
眼障害				
結膜炎	7 (6.1)	8 (7.0)	1 (1.3)	3 (4.0)
胃腸障害				
腹部膨満	-	7 (6.1)	-	3 (4.0)
腹痛	4 (3.5)	5 (4.3)	5 (6.7)	4 (5.3)
下痢	69 (60.0)	74 (64.3)	27 (36.0)	29 (38.7)
胃食道逆流性疾患	-	6 (5.2)	-	0
悪心	36 (31.3)	36 (31.3)	20 (26.7)	22 (29.3)
嘔吐	13 (11.3)	16 (13.9)	8 (10.7)	8 (10.7)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	9 (7.8)	12 (10.4)	7 (9.3)	8 (10.7)
疼痛	5 (4.3)	12 (10.4)	5 (6.7)	6 (8.0)
発熱	7 (6.1)	8 (7.0)	3 (4.0)	3 (4.0)
免疫系障害				
過敏症	1 (0.9)	2 (1.7)	4 (5.3)	7 (9.3)
感染症及び寄生虫症				
細菌感染	7 (6.1)	7 (6.1)	3 (4.0)	4 (5.3)
毛包炎	-	2 (1.7)	-	5 (6.7)
皮膚真菌感染	10 (8.7)	15 (13.0)	3 (4.0)	4 (5.3)
胃腸炎	-	6 (5.2)	-	4 (5.3)
感染	8 (7.0)	8 (7.0)	3 (4.0)	3 (4.0)
鼻咽頭炎	8 (7.0)	10 (8.7)	7 (9.3)	8 (10.7)
副鼻腔炎	7 (6.1)	8 (7.0)	2 (2.7)	5 (6.7)
上気道感染	19 (16.5)	25 (21.7)	6 (8.0)	10 (13.3)
尿路感染	-	6 (5.2)	-	2 (2.7)
ウイルス感染	8 (7.0)	8 (7.0)	0	2 (2.7)
傷害、中毒および処置合併症				
損傷	-	7 (6.1)	-	4 (5.3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	2 (1.7)	2 (1.7)	5 (6.7)	5 (6.7)
筋骨格系及び結合組織障害				

¹⁹ 因果関係が Probably 又は Possibly と判定された有害事象を副作用とした。

²⁰ 96 週時点で 2 例において関連性が否定されたため 48 週よりも症例数が減少した。

MedDRA 器官別大分類 基本語 n (%)	SGC 800/200mg QD 群		SGC 400/100mg BID 群	
	48 週時	96 週時	48 週時	96 週時
	115 例	115 例	75 例	75 例
関節痛	6 (5.2)	8 (7.0)	4 (5.3)	5 (6.7)
背部痛	6 (5.2)	9 (7.8)	5 (6.7)	6 (8.0)
神経系障害				
浮動性めまい	3 (2.6)	3 (2.6)	4 (5.3)	5 (6.7)
頭痛	10 (8.7)	14 (12.2)	9 (12.0)	11 (14.7)
精神障害				
不安	4 (3.5)	7 (6.1)	4 (5.3)	8 (10.7)
うつ病	8 (7.0)	12 (10.4)	3 (4.0)	7 (9.3)
不眠症	6 (5.2)	10 (8.7)	7 (9.3)	8 (10.7)
生殖系及び乳房障害				
月経過多 [#]	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)
呼吸器、胸郭及縦隔障害				
咳	-	11 (9.6)	-	4 (5.3)
口腔咽頭痛	-	3 (2.6)	-	4 (5.3)
鼻漏	-	0	-	4 (5.3)
皮膚及び皮下組織障害				
皮膚乾燥	-	6 (5.2)	-	3 (4.0)
発疹	10 (8.7)	12 (10.4)	4 (5.3)	4 (5.3)
皮膚障害	-	6 (5.2)	-	2 (2.7)
血管障害				
高血圧	-	6 (5.2)	-	1 (1.3)

発現率は小数点第 1 位まで表示

MedDRA version 11.1 (ただし、和訳は version13.0 を使用)

[#] 試験の女性患者数に基づく

HIV 関連事象は含まれていない

重篤な有害事象は、SGC 800/200mg QD 群で 9.6% (11/115 例)、SGC 400/100mg BID 群で 17.3% (13/75 例) に認められた。

死亡例は、SGC 400/100mg BID 群で 2 例 [リンパ腫様反応、後天性免疫不全症候群 (AIDS)] が報告され、いずれも治験薬との因果関係は「関連性はなし」とされた。

投与中止に至った有害事象又は HIV 関連事象は、SGC 800/200mg QD 群 17.4% [20/115 例 38 件：下痢 9 件、悪心 4 件、嘔吐、発熱、頭痛各 2 件、腹痛、無力症、倦怠感、過量投与、おくび、アミラーゼ増加、浮腫、浮動性めまい、頭蓋内出血、くも膜下出血、肝損傷、肺障害、咽頭炎、そう痒症、発疹、耳鳴、関節痛、肝機能検査異常、腎炎各 1 件 (重複症例を含む)]、SGC 400/100mg BID 群 9.3% [7/75 例 12 件：悪心、リンパ腫様反応各 2 件、発熱、頭痛、細菌感染、嘔吐、肥満、体重増加、浮動性めまい、耳疾患各 1 件 (重複症例を含む)] であった。

2) M05-730 試験 (ARV-N 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、公表文献：J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 50 (5) : 474 - 481.)

未治療の HIV-1 感染患者 (HIV RNA 量 > 1000copies/mL) を対象 (目標症例数 600 例：本剤又は SGC 800/200mg QD 群 300 例、本剤又は SGC 400/100mg BID 群 300 例) に、NRTIs 併用時における本剤又は SGC の 800/200mg QD 投与と 400/100mg BID 投与の有効性、安全性及び忍容性を比較検討することを目的とした、国際共同非盲検ランダム化比較試験が、20 年 月 ~ 20 年 月にかけて米国、オーストラリアを含む海外 19 カ国 130 施設で実施された。

用法・用量は、800/200mg QD 投与又は 400/100mg BID 投与とされ、背景治療として TDF 及び

FTC を 48 週間投与することとされ、8 週までは本剤と SGC が、9 週以降は本剤のみが使用され、最終的に 96 週まで延長された（下表、参照：これ以降 M05-730 試験に関しては、特に断りのない限り、剤型に係わらない総投与量において有効性・安全性を比較した）。

SGC と本剤の使用状況

薬剤投与群	投与開始～8 週	9 週～96 週
800/200mg QD 群	本剤 167 例 SGC 166 例	本剤 333 例
400/100mg BID 群	本剤 166 例 SGC 165 例	本剤 331 例

被験薬が投与された 664 例（800/200mg QD 群 333 例、400/100mg BID 群 331 例）が、有効性解析対象（ITT）とされた。

有効性の主要評価項目は、48 週時の HIV RNA 量 < 50copies/mL の患者の割合〔HIV RNA 量 < 50copies/mL を達成できなかった患者（NC）は、失敗例（F）とみなす〕とされ、下表のとおりであった。

主要評価項目の結果及び層別集団における成績（M05-730 試験）〔ITT, NC=F〕

主要評価項目	800/200mg QD 群	400/100mg BID 群
48 週時 HIV RNA 量 < 50copies/mL の患者の割合（%）	257/333（77.2）	251/331（75.8）

48 週時及び投与最終時である 96 週時の安全性成績の概要は下表のとおりである。

M05-730 試験における 48 週及び投与最終時の安全性成績の概要

MedDRA 器官別大分類 基本語 n（%）	800/200mg QD 群		400/100mg BID 群	
	48 週時	96 週時	48 週時	96 週時
	333 例	333 例	331 例	331 例
平均投与期間（日）	350.7	592.8	341.7	577.8
全有害事象	309（92.8）	314（94.3）	303（91.5）	313（94.6）
副作用 ²¹	248（74.5）	258（77.5）	241（72.8）	251（75.8）
重篤な有害事象	28（8.4）	37（11.1）	36（10.9）	50（15.1）
死亡	2（0.6）	2（0.6）	2（0.6）	2（0.6）
重度の有害事象	36（10.8）	48（14.4）	42（12.7）	58（17.5）
中止に至った有害事象	16（4.8）	20（6.0）	8（2.7）	14（4.2）
いずれかの群で、5%を超えた症例に発現した有害事象				
胃腸障害				
腹痛	26（7.8）	26（7.8）	29（8.8）	30（9.1）
上腹部痛	19（5.7）	22（6.1）	12（3.6）	16（4.8）
下痢	200（60.1）	210（63.1）	188（56.8）	198（59.8）
消化不良	16（4.8）	21（6.3）	9（2.7）	9（2.7）
鼓腸	17（5.1）	17（5.1）	27（8.2）	27（8.2）
悪心	100（30.0）	105（31.5）	84（25.4）	86（26.0）
嘔吐	43（12.9）	46（13.8）	41（12.4）	46（13.9）
全身障害及び投与局所様態				
無力感	24（7.2）	25（7.5）	12（3.6）	18（5.4）
疲労	42（12.6）	45（13.5）	36（10.9）	37（11.2）
インフルエンザ様疾患	6（1.8）	9（2.7）	12（3.6）	19（5.7）

²¹ 因果関係が Probably 又は Possibly と判定された有害事象を副作用とした。

MedDRA 器官別大分類 基本語 n (%)	800/200mg QD 群		400/100mg BID 群	
	48 週時	96 週時	48 週時	96 週時
	333 例	333 例	331 例	331 例
発熱	25 (7.5)	30 (9.0)	30 (9.1)	35 (10.6)
感染症および寄生虫症				
気管支炎	21 (6.3)	29 (8.7)	18 (5.4)	26 (7.9)
胃腸炎	5 (1.5)	10 (3.0)	17 (5.1)	20 (6.0)
鼻咽頭炎	42 (12.6)	58 (17.4)	43 (13.0)	61 (18.4)
上気道感染	23 (6.9)	29 (8.7)	19 (5.7)	25 (7.6)
インフルエンザ	16 (4.8)	29 (8.7)	15 (4.5)	24 (7.3)
副鼻腔炎	11 (3.3)	20 (6.0)	12 (3.6)	17 (5.1)
代謝および栄養障害				
高コレステロール血症	13 (3.9)	18 (5.4)	15 (4.5)	19 (5.7)
高トリグリセリド血症	12 (3.6)	18 (5.4)	20 (6.0)	23 (6.9)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	15 (4.5)	21 (6.3)	13 (3.9)	15 (4.5)
神経系障害				
浮動性めまい	17 (5.1)	17 (5.1)	15 (4.5)	18 (5.4)
頭痛	39 (11.7)	44 (13.2)	29 (8.8)	33 (10.0)
精神障害				
不安	9 (2.7)	13 (3.9)	12 (3.6)	18 (5.4)
うつ状態	11 (3.3)	19 (5.7)	12 (3.6)	20 (6.0)
不眠症	20 (6.0)	24 (7.2)	21 (6.3)	27 (8.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	27 (8.1)	32 (9.6)	26 (7.9)	36 (10.9)
咽頭痛	11 (3.3)	14 (4.2)	16 (4.8)	21 (6.3)
皮膚および皮膚組織障害				
そう痒症	18 (5.4)	18 (5.4)	11 (3.3)	14 (4.2)
発疹	22 (6.6)	27 (8.1)	28 (8.5)	32 (9.7)

HIV 関連事象は含まれていない

重篤な有害事象は、800/200mg QD 群で 28/333 例 (8.4%)、400/100mg BID 群で 36/331 例 (10.9%) に認められた。

死亡例は、800/200mg QD 群で 2 例 (結核性髄膜炎、肺塞栓)、400/100mg BID 群で 2 例 (不明の死²²、胃出血) が報告され、いずれも治験薬との因果関係は「関連性はなし」又は「恐らくなし」とされた。

投与中止に至った有害事象は、800/200mg QD 群で 4.8% [16/333 例 21 件：下痢 9 件、悪心、胃障害各 2 件、過敏症、上腹部痛、血中トリグリセリド増加、筋骨格痛、無汗症、AST 増加、ALT 増加、アレルギー性皮膚炎各 1 件 (重複症例を含む)]、400/100mg BID 群で 2.4% [8/331 例 14 件：下痢、腹痛各 2 件、高コレステロール血症、嘔吐、疲労、上腹部痛、食欲不振、倦怠感、悪心、発熱、神経障害、アレルギー性皮膚炎各 1 件 (重複症例を含む)] であった。

3) M06-802 試験 (ARV-E 5.3.5.1-1、公表文献：J Acquir Immune Defic Syndr. 2010; 54 (2) : 143–151.)

既治療の HIV-1 感染患者 (HIV RNA 量 > 1000copies/mL) を対象 (目標症例数各 600 例：本剤 800/200mg QD 群 300 例、本剤 400/100mg BID 群 300 例) に、NRTIs 併用時における有効性、安全

²² 治験実施中に被験者に連絡を取ることができなくなったため、関連する情報は不明であるとされている。

性及び忍容性を比較検討することを目的とした、国際共同非盲検ランダム化比較試験が、2011年11月～2012年11月にかけて米国、アルゼンチンを含む海外18カ国119施設で実施された。

用法・用量は、本剤800/200mg QD投与又は本剤400/100mg BID投与とされ、背景治療として、耐性検査に基づき選択された少なくとも2剤のNRTIを48週間投与することとされた。

被験者が受けた治療の内訳は、本剤800/200mg QD群、本剤400/100mg BID群の順に、NRTIが99.7% (299/300例)、99.3% (297/299例)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) 88.0% (264/300例)、80.6% (241/299例)、PI 46.7% (140/300例)、45.5% (136/299例)、その他2.7% (8/300例)、1.0% (3/299例) であった。

本剤が投与された599例 (本剤800/200mg QD群300例、本剤400/100mg BID群299例) が、有効性解析対象 (ITT) とされた。

有効性の主要評価項目は、48週時のHIV RNA量<50copies/mLの患者の割合 (FDAのTLOVR Algorithmに基づく) とされ下表のとおりであった。

主要評価項目の結果 (M06-802試験) [TLOVR Algorithm]

主要評価項目	本剤800/200mg QD群	本剤400/100mg BID群
48週時 HIV RNA 量<50copies/mL の患者の割合 (%)	166/300 (55.3)	155/299 (51.8)

安全性解析対象は、本剤が投与された599例全例 (本剤800/200mg QD群300例、本剤400/100mg BID群299例) とされた。

48週時における安全性成績の概要は下表のとおりである。

M06-802試験における48週の安全性成績の概要

MedDRA 器官別大分類 基本語 n (%)	本剤800/200mg QD群	本剤400/100mg BID群
	300例	299例
全有害事象	258 (86.0)	265 (88.6)
副作用 ²³	195 (65.0)	173 (57.9)
重篤な有害事象	27 (9.0)	37 (12.4)
死亡	2 (0.7)	5 (1.7)
中止に至った有害事象	13 (4.3)	21 (7.0)
いずれかの群で、5%を超えた症例に発現した有害事象		
胃腸障害		
腹痛	18 (6.0)	8 (2.7)
下痢	150 (50.0)	116 (38.8)
悪心	49 (16.3)	67 (22.4)
嘔吐	37 (12.3)	38 (12.7)
感染症および寄生虫症		
インフルエンザ	21 (7.0)	19 (6.4)
鼻咽頭炎	13 (4.3)	16 (5.4)
上気道感染	29 (9.7)	26 (8.7)
神経系障害		
頭痛	20 (6.7)	21 (7.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	15 (5.0)	15 (5.0)

HIV関連事象は含まれていない

²³ 因果関係が Probably 又は Possibly と判定された有害事象を副作用とした。

重篤な有害事象は、本剤 800/200mg QD 群で 9.0% (27/300 例)、本剤 400/100mg BID 群で 12.4% (37/299 例) に認められた。

死亡例は、本剤 800/200mg QD 群で 2 例 (脳梗塞、心原性ショック)、本剤 400/100mg BID 群で 5 例 (心肺停止、髄膜炎、自然死、過呼吸を伴うパニック障害、HIV 疾患進行/マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染) が報告され、いずれも治験薬との因果関係は「関連性はなし」又は「恐らくなし」と判断された。

投与中止に至った有害事象又は HIV 関連事象は、本剤 800/200mg QD 群 4.3% [13/300 例 19 件：下痢 7 件、嘔吐、薬物過敏症各 2 件、消化不良、胃炎、胃不快感、胃食道逆流性疾患、結核性髄膜炎、ウイルス感染症、大うつ病、肺結核各 1 件 (重複症例を含む)] であり、本剤 400/100mg BID 群 7.0% [21/299 例 27 件：下痢 6 件、悪心、嘔吐各 3 件、腹部不快感、腹部膨満、十二指腸炎、消化不良、播種性結核、肺炎、高乳酸血症、高脂血症、錯乱状態、失見当識、腎障害、慢性閉塞性肺疾患、スティーブンス・ジョンソン症候群、HIV 感染各 1 件 (重複症例を含む)] であった。

(3) 有効性の評価について

1) 有効性について

- 機構は、本剤の未治療及び既治療 HIV-1 感染患者における本剤 800/200mg QD 投与の有効性については、主に M05-730 試験及び M06-802 試験成績をもとに評価を行った。その結果、いずれの試験においても主要評価項目である 48 週時の HIV RNA 量 < 50copies/mL 未満に達した患者の割合において、本剤 800/200mg QD 投与は本剤 400/100mg BID 投与と有効性が劣らないことを確認できたことから、本剤 800/200mg QD 投与の有効性は示されていると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論をしたいと考える。

① 未治療 HIV-1 感染患者に対する有効性

- 未治療の HIV-1 感染患者を対象とした M05-730 試験における有効性の主要評価項目の結果は、下表のとおりであった。

HIV RNA 量 < 50copies/mL に達した患者割合 [ITT, NC=F]			
	800/200mg QD 群	400/100mg BID 群	群間差 [信頼区間]
48 週時	257/333 (77.2)	251/331 (75.8)	1.3 [-5.1, 7.8]
96 週時	216/333 (64.9)	229/331 (69.2)	-4.3 [-11.5, 2.8]

例数 (%)

48 週時の群間差の 95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性マージン-12%を上回ったことから、800/200mg QD 群の 400/100mg BID 群に対する非劣性が示された。96 週時の群間差は、800/200mg QD 群の 400/100mg BID 群に対する非劣性を支持するものであった。

有効性の副次評価項目であるベースラインからの CD4 細胞数の平均変化量 (cells/ μ L) は 800/200mg QD 群で 186.3 と 400/100mg BID 群で 198.3 (以下、同順) あり、治療週数ごとの HIV RNA 量 < 50copies/mL に達した患者割合は、12 週時では 46.5% (155/333 例)

及び 41.4% (137/331 例)、24 週時では 72.7% (242/333 例) 及び 74.0% (245/331 例) であった。

また、M05-730 試験における 48 週時の治療反応例及びウイルス学的失敗例の結果は、下表のとおりであった。

48 週時の治療反応例及びウイルス学的失敗例の結果 [TLOVR Algorithm]

	800/200mg QD 群	400/100mg BID 群
治療反応例	259/333 (77.8)	256/331 (77.3)
ウイルス学的失敗例	33/333 (9.9)	28/331 (8.5)
無反応	15/333 (4.5)	6/331 (1.8)
リバウンド	16/333 (4.8)	17/331 (5.1)
効果不十分	2/333 (0.6)	5/331 (1.5)

例数 (%)

機構は、主要評価項目において 800/200mg QD 群と 400/100mg BID 群で非劣性が確認できたこと、及び副次評価項目も主要評価項目の結果と同様に治療群間で同様の傾向を示し、ウイルス学的失敗例が 400/100mg BID 群と比べて大きく増加していないことから、800/200mg QD 投与の有効性は示されていると判断した。また、96 週時の成績から、両投与群ともに長期間にわたって有効性が維持されているものと判断した。

② 既治療 HIV-1 感染患者に対する有効性

- 既治療の HIV-1 感染患者を対象とした M06-802 試験における有効性の主要評価項目の結果は、下表のとおりであった。

HIV RNA 量<50copies/mL に達した患者割合 [ITT, TLOVR Algorithm]

	本剤 800/200mg QD 群	本剤 400/100mg BID 群	群間差 [信頼区間]
48 週時	166/300 (55.3)	155/299 (51.8)	3.5 [-4.5, 11.5]

例数 (%)

48 週時の群間差の 95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性マージン-12%を上回ったことから、本剤 800/200mg QD 群の本剤 400/100mg BID 群に対する非劣性が示された。

有効性の副次評価項目であるベースラインからの CD4 細胞数の平均変化量 (cells/ μ L) は 800/200mg QD 群で 135.3 と 400/100mg BID 群で 121.5 (以下、同順) あり、治療週数ごとの HIV RNA 量<50copies/mL に達した患者割合は、8 週時では 33.7% (101/300 例) 及び 40.5% (121/299 例)、24 週時では 61.7% (185/300 例) 及び 64.2% (192/299 例)、32 週時では 65.7% (197/300 例) 及び 61.5% (184/299 例) であった。

M06-802 試験における 48 週時の治療反応例及びウイルス学的失敗例の結果は、下表のとおりであった。

48 週時の治療反応例及びウイルス学的失敗例の結果 [TLOVR Algorithm]

	本剤 800/200mg QD 群	本剤 400/100mg BID 群
治療反応例	166/300 (55.3)	155/299 (51.8)
ウイルス学的失敗	74/300 (24.7)	83/299 (27.8)
無反応	27/300 (9.0)	32/299 (10.7)
リバウンド	35/300 (11.7)	41/299 (13.7)
効果不十分	12/300 (4.0)	10/299 (3.3)

例数 (%)

機構は、主要評価項目において本剤 800/200mg QD 群と本剤 400/100mg BID 群との間で非劣性が確認できたこと、治療週数ごとの HIV RNA 量 < 50copies/mL に達した患者割合は 24 週までは BID 群よりも低値を示したものの、その後は同程度の値を示したこと、CD4 細胞数の平均変化量も同様の傾向を示したこと、及びウイルス学的失敗例が 400/100mg BID 群と比べて増加していないことから、本剤 800/200mg QD 投与の有効性は示されていると判断した。

2) 耐性ウイルスの出現が有効性に与える影響について

- 機構は、M05-730 試験、及び M06-802 試験の成績に基づいて耐性ウイルスが本剤 800/200mg QD 投与の有効性に与える影響について以下に記載した項目について検討を行った。その結果、既治療患者のうち PI に対するベースライン時の耐性変異が 3 つ以上の場合には、本剤 400/100mg BID 投与に比べて本剤 800/200mg QD 投与では有効性が低下する可能性が示唆されていると考えた。なお、現時点では、未治療患者、及び既治療患者ともに、本剤 800/200mg QD 投与と耐性ウイルスの発現については、十分な検討がなされていないことから、本剤 400/100mg BID 投与と同様に製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議での議論を経て判断したい。

① 未治療 HIV-1 感染患者に対する耐性ウイルス出現状況

- 未治療の HIV-1 感染患者を対象とした M05-730 試験では、HIV 耐性変異²⁴が 17 例 (QD 群 10 例、BID 群 7 例) でみられた。LPV/RTV に対する耐性変異は認められなかった。M02-418 試験では、HIV 耐性変異が 23 例 (QD 群 15 例、BID 群 8 例) でみられた。LPV/RTV に対する耐性変異は認められなかった。

機構は、M05-730 試験、及び M02-418 試験からは LPV 関連の耐性変異株が出現していないことを確認し、耐性ウイルスの発現に関して本剤 800/200mg QD 投与に特段の問題はないと判断した。

② 既治療 HIV-1 感染患者に対する耐性ウイルスの出現の問題

- 既治療の HIV-1 感染患者を対象とした M06-802 試験におけるベースライン時の耐性変異の数を米国添付文書に掲載された耐性変異リスト²⁵に基づいて分けた場合の 48 週時

²⁴ 耐性変異の定義：The International AIDS Society -USA Panel.に基づく

²⁵ 本剤の米国における添付文書に掲載されており、本試験で用いられた耐性変異部位リスト：L10F/I/R/V、K20M/N/R、L24I、L33F、M36I、I47V、G48V、I54L/T/V、V82A/C/F/S/T、I84V

の HIV RNA 量<50copies/mL に達した患者割合は以下のとおりであった。

ベースライン時の耐性変異の数と HIV RNA 量<50copies/mL に達した患者割合との関係 [TLOVR Algorithm]

耐性変異の数	本剤 800/200mg QD 群 300 例 (%)	本剤 400/100mg BID 群 299 例 (%)
0	74/123 (60.2)	60/115 (52.2)
1	65/119 (54.6)	58/117 (49.6)
2	23/45 (51.1)	29/51 (56.9)
3 以上	4/13 (30.8)	8/16 (50.0)

M06-802 試験におけるウイルス学的治療失敗例 (HIV RNA 量> 50copies/mL) のうち、ベースライン/試験終了時の遺伝子型の照合結果が入手できた本剤 800/200mg QD 群 75 例及び本剤 400/100mg BID 群 77 例において、試験中に新たに出現した PI 関連の耐性変異は本剤 800/200mg QD 群 31/75 例及び本剤 400/100mg BID 群 34/77 例、このうち一次変異は 6 例及び 12 例であった。

機構は、既治療の HIV-1 感染患者を対象とした M06-802 試験において、耐性変異数が 2 までの患者については、HIV RNA 量<50copies/mL に達した患者割合がいずれの投与群においても試験全体の結果と同程度であったことから、本剤 400/100mg BID 投与と同程度の有効性が期待できるものと考え、特段の問題はないと判断した。一方、耐性変異数が 3 以上の患者について、本剤 800/200mg QD 投与における耐性変異とウイルス学的効果との関係を検討した試験成績は M06-802 試験のみであり、当該試験での検討症例数は比較的少数であり十分な検討が行われていないものの、本剤 400/100mg BID 投与に比べて本剤 800/200mg QD 群において、HIV RNA 量<50copies/mL に達した患者割合が低値を示している。このことから、現時点において 3 以上の変異数を持つ症例における本剤 800/200mg QD 投与の有効性が低下する可能性は否定できないものと考えた。

3) 背景治療別の有効性について

- 既治療の HIV-1 感染患者を対象とした M06-802 試験における、背景治療別の有効性（投与 48 週時点までのウイルス学的効果）の成績は、下表のとおりであった。M06-802 試験成績から、背景治療別に一定の傾向は認められなかった。

背景治療別の有効性 [TLOVR Algorithm]

順位	背景治療	本剤 800/200mg QD 群	本剤 400/100mg BID 群
		症例数 (%)	症例数 (%)
1	TDF+ (3TC または FTC)	47/89 (52.8)	33/71 (46.5)
2	TDF+ZDV+ (3TC 又は FTC)	26/43 (60.5)	25/51 (49.0)
3	ABC+ddI	15/23 (65.2)	8/17 (47.1)
4	TDF+ABC	10/13 (76.9)	19/26 (73.1)
5	TDF+ABC+ (3TC 又は FTC)	12/21 (57.1)	9/16 (56.3)
6	その他の背景治療	56/111 (50.5)	61/118 (51.7)

ZDV：ジドブジン、ddI：ジダノシン、ABC：アバカビル

機構は、本申請にあたって行われた未治療患者を対象とした臨床試験では背景治療が TDF +FTC に固定されていたため、現時点では背景治療の異なる治療成績は M06-802 試験の情報に限られており、本剤 800/200mg QD 投与における背景治療別の有効性をこの成績を参考に考察することはやむを得ないとする。M06-802 試験成績から、背景治療別に QD 投与の有効性が大きく異なることは示されていないが、本剤 800/200mg QD 投与に対する情報が限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

4) アジア人における有効性について

- 機構は、アジア人における有効性について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

最も多くのアジア人を対象に検討を行った M05-730 試験成績について、アジア人とアジア人以外との間で有効性の比較検討を行ったところ、下表のとおりであった。

48 及び 96 週時に血漿中 HIV RNA 量<50copies/mL に達した症例数
(人種別、M05-730 試験、NC = F)

人種	症例数 (%)			
	800/200mg QD 群		400/100mg BID 群	
	48 週時	96 週時	48 週時	96 週時
白人	203/259 (78.4)	174/259 (67.2)	181/240 (75.4)	170/240 (70.8)
黒人	41/56 (73.2)	30/56 (53.6)	47/65 (72.3)	38/65 (58.5)
アジア人	6/8 (75.0)	5/8 (62.5)	10/12 (83.3)	10/12 (83.3)
その他	7/10 (70.0)	7/10 (70.0)	13/14 (92.9)	11/14 (78.6)

機構は、アジア人とアジア人以外との間で、有効性に大きな違いはないと判断した。

(4) 安全性について

1) 安全性の概要

- 機構は、本剤 QD 投与の安全性について、主に M05-730 及び M06-802 試験成績に基づいて評価を行った。その結果、本剤 800/200mg QD 投与は本剤 400/100mg BID 投与と比べて、忍容性に特段の問題はないと考えるものの、本剤 QD 投与時の胃腸障害（特に下痢など）については、医療現場に適切な情報提供を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論をしたいと考える。

- 未治療の HIV-1 感染患者を対象とした M02-418、M05-750 試験及び既治療の HIV-1 感染患者を対象とした M06-802 試験における 800/200mg QD 群と 400/100mg BID 群における 48 週及び 96 週時の安全性の概要は下表のとおりである。

M02-418、M05-730、M06-802 試験における 48 週の安全性成績の概要

MedDRA 器官別大分類 基本語 n (%)	M02-418 試験		M05-730 試験		M06-802 試験	
	SGC 800/200mg QD 群	SGC 400/100mg BID 群	800/200mg QD 群	400/100mg BID 群	本剤 800/200mg QD 群	本剤 400/100mg BID 群
	115 例	75 例	333 例	331 例	300 例	299 例
	MedDRA version 11.1		MedDRA version 10.0		MedDRA version 11.1	
いずれかの群で、5%を超えた症例に発現した有害事象						
血液及びリンパ系障害						
貧血	4 (3.5)	4 (5.3)	8 (2.4)	8 (2.4)	7 (2.3)	4 (1.3)
眼障害						
結膜炎	7 (6.1)	1 (1.3)	9 (2.7)	5 (1.5)	4 (1.3)	2 (0.7)
胃腸障害						
腹痛	4 (3.5)	5 (6.7)	26 (7.8)	29 (8.8)	18 (6.0)	8 (2.7)
上腹部痛	2 (1.7)	2 (2.7)	19 (5.7)	12 (3.6)	12 (4.0)	10 (3.3)
下痢	69 (60.0)	27 (36.0)	200 (60.1)	188 (56.8)	150 (50.0)	116 (38.8)
鼓腸	5 (4.3)	0	17 (5.1)	27 (8.2)	9 (3.0)	9 (3.0)
悪心	36 (31.3)	20 (26.7)	100 (30.0)	84 (25.4)	49 (16.3)	67 (22.4)
嘔吐	13 (11.3)	8 (10.7)	43 (12.9)	41 (12.4)	37 (12.3)	38 (12.7)
全身障害及び投与局所様態						
無力症	3 (2.6)	2 (2.7)	24 (7.2)	12 (3.6)	3 (1.0)	7 (2.3)
疲労	9 (7.8)	7 (9.3)	42 (12.6)	36 (10.9)	4 (1.3)	10 (3.3)
疼痛	5 (4.3)	5 (6.7)	6 (1.8)	9 (2.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
発熱	7 (6.1)	3 (4.0)	25 (7.5)	30 (9.1)	13 (4.3)	7 (2.3)
免疫系障害						
過敏症	1 (0.9)	4 (5.3)	8 (2.4)	0	1 (0.3)	3 (1.0)
感染症及び寄生虫症						
細菌感染	7 (6.1)	3 (4.0)	-	-	-	-
気管支炎	0	2 (2.7)	21 (6.3)	18 (5.4)	10 (3.3)	11 (3.7)
皮膚真菌感染	10 (8.7)	3 (4.0)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.3)
胃腸炎	3 (2.6)	3 (4.0)	5 (1.5)	17 (5.1)	7 (2.3)	8 (2.7)
感染	8 (7.0)	3 (4.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	-	-
インフルエンザ	3 (2.6)	2 (2.7)	16 (4.8)	15 (4.5)	21 (7.0)	19 (6.4)
鼻咽頭炎	8 (7.0)	7 (9.3)	42 (12.6)	43 (13.0)	13 (4.3)	16 (5.4)
副鼻腔炎	7 (6.1)	2 (2.7)	11 (3.3)	12 (3.6)	10 (3.3)	7 (2.3)
上気道感染	19 (16.5)	6 (8.0)	23 (6.9)	19 (5.7)	29 (9.7)	26 (8.7)
ウイルス感染	8 (7.0)	0	5 (1.5)	8 (2.4)	6 (2.0)	2 (0.7)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	2 (1.7)	5 (6.7)	7 (2.1)	6 (1.8)	2 (0.7)	0
高トリグリセリド血症	2 (1.7)	0	12 (3.6)	20 (6.0)	8 (2.7)	9 (3.0)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	6 (5.2)	4 (5.3)	5 (1.5)	4 (1.2)	6 (2.0)	6 (2.0)
背部痛	6 (5.2)	5 (6.7)	15 (4.5)	13 (3.9)	10 (3.3)	5 (1.7)
神経系障害						
浮動性めまい	3 (2.6)	4 (5.3)	17 (5.1)	15 (4.5)	5 (1.7)	11 (3.7)
頭痛	10 (8.7)	9 (12.0)	39 (11.7)	29 (8.8)	20 (6.7)	21 (7.0)
精神障害						
不安	4 (3.5)	4 (5.3)	9 (2.7)	12 (3.6)	7 (2.3)	4 (1.3)
うつ病	8 (7.0)	3 (4.0)	11 (3.3)	12 (3.6)	11 (3.7)	7 (2.3)
不眠症	6 (5.2)	7 (9.3)	20 (6.0)	21 (6.3)	7 (2.3)	10 (3.3)
生殖系及び乳房障害						
月経過多 [#]	0	1 (5.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭及縦隔障害						
咳	-	-	27 (8.1)	26 (7.9)	15 (5.0)	15 (5.0)
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	5 (4.3)	1 (1.3)	18 (5.4)	11 (3.3)	8 (2.7)	5 (1.7)
発疹	10 (8.7)	4 (5.3)	22 (6.6)	28 (8.5)	12 (4.0)	5 (1.7)

和訳は MedDRA version 13.0 を使用

試験の女性患者数に基づく

M05-730 試験は、投与開始から 8 週まで SGC が投与され、9 週以降は本剤が投与された。

M02-418、M05-730、M06-802 試験における 48 週の臨床検査値異常の概要

検査項目 (判定基準値) n (%)	M02-418 試験		M05-730 試験		M06-802 試験	
	SGC 800/200mg QD 群	SGC 400/100mg BID 群	800/200mg QD 群	400/100mg BID 群	本剤 800/200mg QD 群	本剤 400/100mg BID 群
	115 例	75 例	333 例	331 例	300 例	299 例
いずれかの群で、5%を超えた症例に発現した臨床検査値異常						
トリグリセリド (> 8.475mmol/L)	5 (4.5%)	3 (4.2)	10 (3.0)	20 (6.1)	14 (4.8)	19 (6.4)
クレアチニンホスホキナーゼ (> 4×ULN)	-	-	-	-	13 (4.4)	16 (5.4)
コレステロール (> 7.8mmol/L) *	3 (2.7)	2 (2.8)	13 (3.9)	10 (3.0)	19 (6.5)	22 (7.5)

*M05-730 試験では、判定基準値：> 7.77mmol/L

M05-730 試験は、投与開始から 8 週まで SGC が投与され、9 週以降は本剤が投与された。

機構は、QD 投与では BID 投与に比べて 1 回投与量が増加することから、安全性への影響について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

M05-730 試験において、800/200mg QD 投与時の方が、400/100mg BID 投与時よりも C_{max} が約 20~30% 高くなる結果が示された。しかしながら、以下のような M05-730 試験及び M06-802 試験における 48 週時点の 800/200mg QD 群と 400/100mg BID 群との安全性プロファイルの比較に基づき、QD 群で観察された C_{max} の上昇は臨床的に大きな影響を及ぼさないと考えた。

M05-730 試験では、有害事象及び臨床検査異常値は両群間で臨床的意義のある差はみられず、さらに中等度以上の有害事象並びに因果関係を否定出来ない有害事象の発現率を比較した場合、両群間に統計学的な差は認められなかった。また、M06-802 試験では、両群間の副作用において異なるのは因果関係の否定出来ない下痢（QD 群で高い発現）及び嘔吐（BID 群で高い発現）であったが、治験医師はほとんどの下痢の重症度は軽度と判定している。なお、中等度以上の因果関係を否定出来ない下痢、重度の下痢及び下痢による投与中止の発現率を両群間で比較した場合、統計学的な差は認められなかった。

機構は、安全性成績の概要、有害事象、臨床検査値異常の投与群間における比較から、1 回投与量が増加することに伴い、 C_{max} が上昇するが、QD 投与と BID 投与で安全性に大きな違いはないと判断した。ただし、下痢については、比較的高い発現頻度であること、本剤の用法・用量の変更が服薬コンプライアンスを目的としていることから、下痢がコンプライアンスの低下要因とならないかなど、今後も慎重に検討を行う必要があると考える。

2) 胃腸障害について

機構は、下痢をはじめとした胃腸障害について投与群間で相違はないか説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

個々の有害事象の発現頻度にはいくらか差がみられたものの、M05-730 試験又は M06-802 試験のいずれかにおける胃腸障害の発現頻度に統計学的に有意な群間差はなかった。胃腸障害に起因する投与中止率はすべての投与群において同程度かつ低値であった（3.0%~

4.3%)。以下に最も発現頻度の高い胃腸障害の発現頻度を示す。

M05-730 試験 (96 週) 及び M06-802 試験 (48 週) における胃腸障害の発現頻度

事象のタイプ 例数 (%)	M05-730 試験		M06-802 試験		2 試験の併合解析* 発現頻度 (%) の 群間差 [95%信頼区 間]
	800/200mg QD 群 (333 例)	400/100mg BID 群 (331 例)	本剤 800/200mg QD 群 (300 例)	本剤 400/100mg BID 群 (299 例)	
全胃腸障害	269 (80.8)	259 (78.2)	200 (66.7)	188 (60.5)	3.1 [-1.7, 8.0]
下痢	210 (63.1)	198 (59.8)	150 (50.0)	116 (38.8)	7.0 [1.6, 12.4]
悪心	105 (31.5)	86 (26.0)	49 (16.3)	67 (22.4)	n/a
嘔吐	46 (13.8)	46 (13.9)	37 (12.3)	38 (12.7)	-0.2 [-4.0, 3.5]
腹痛	26 (7.8)	30 (9.1)	18 (6.0)	8 (2.7)	n/a
中等度または重 度で治療と関係 がある胃腸障害	82 (24.6)	68 (20.5)	56 (18.7)	55 (18.4)	2.3 [-2.2, 6.7]
投与中止につな がる胃腸障害	13 (3.9)	10 (3.0)	9 (3.0)	13 (4.3)	-0.2 [-2.2, 1.9]
重篤であった胃 腸障害	6 (1.8)	9 (2.7)	5 (1.7)	3 (1.0)	-0.2 [-1.6, 1.3]

* 試験を層とした層別解析 (Cochran-Mantel-Haenszel 法)

n/a: 投与と試験の交互作用が統計的に有意であったため算出されていない。

M05-730 試験は、投与開始から 8 週まで SGC が投与され、9 週以降は本剤が投与された。

申請者は、最も発現頻度が高く、かつ BID 群に比べて QD 群で発現頻度が比較的高かった下痢について以下のように説明している。

下痢の大部分は一時的で患者が容易に忍容できるような軽度なものであり、臨床的な意義がより大きい中等度又は重度な下痢の発現頻度は低く、QD 群と BID 群とで同程度であった。治験薬投与に関連する中等度以上の下痢の発現頻度は、M05-730 試験では QD 群で 17.7%、BID 群で 16.0%であり、M06-802 試験では QD 群で 14.0%、BID 群で 11.0%であった。これらの差は統計学的に有意ではなかった。重篤な有害事象の下痢は 1263 例中 3 件であった。

申請者は、下痢と投与中止との関係について以下のように説明している。

下痢の有害事象に起因する投与中止率は、M05-730 試験及び M06-802 試験の患者のうち 2.3% (29/1263 例) であった。いずれの試験でも、下痢に起因する中止率において QD 群と BID 群の間に有意差はなかった。M05-730 試験では、試験 96 週までに投与中止に至った下痢の発現数は QD 群で 333 例中 10 例 (3.0%)、BID 群で 331 例中 6 例 (1.8%) であった ($P > 0.100$)。M06-802 試験では、投与中止に至った下痢の発現数は QD 群で 300 例中 7 例 (2.3%)、BID 群で 299 例中 6 例 (2.0%) であった ($P > 0.100$)。

M05-730 試験（96 週）及び M06-802 試験（48 週）における下痢の発現頻度

事象の種類 例数 (%)	M05-730 試験		M06-802 試験		2 試験の併合解析** 発現頻度 (%) の 群間差 [95%信頼区 間]
	800/200mg QD 群 (333 例)	400/100mg BID 群 (331 例)	本剤 800/200mg QD 群 (300 例)	本剤 400/100mg BID 群 (299 例)	
重症度及び治験薬との関連性を問わない下痢	210 (63.1)	198 (59.8)	150 (50.0)	116 (38.8)	7.0 [1.6, 12.4]
下痢、中等度又は重度で治験薬に関連する可能性あり又は多分関連する下痢	59 (17.7)	53 (16.0)	42 (14.0)	33 (11.0)	2.3 [-1.6, 6.2]
投与中止に至った下痢	10 (3.0)	6 (1.8)	7 (2.3)	6 (2.0)	0.8 [-0.9, 2.4]
その他の薬剤で治療された下痢*	107 (32.1)	79 (24.2)	48 (16.0)	49 (16.4)	4.2 [-0.4, 8.7]
重篤な有害事象としての下痢	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	-0.2 [-0.7, 0.4]

* 「その他の薬剤で治療された」有害事象は、有害事象データ収集用紙上でチェックした。

** 試験を層とした層別解析 (Cochran-Mantel-Haenszel 法)

M05-730 試験は、投与開始から 8 週まで SGC が投与され、9 週以降は本剤が投与された。

機構は、M02-418 試験において、治験薬に関連する下痢のうち中等度以上の重症の下痢の発現頻度について、BID 群 (5%) と比較し QD 群 (17%) が高い結果 ($P = 0.014$) が得られていることの理由について申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

M02-418 試験では、治験薬に関連する下痢で、中等度以上の重症度のものは、BID 群に比べて QD 群で頻度が高い結果となったものの、QD 群における治験薬に関連する中等度以上の下痢の頻度 (17%) は、過去に行われた LPV/RTV 試験の下痢の頻度 (15.6%) と類似していた。その一方で、BID 群で報告された下痢の頻度 (5%) は、大幅に低い値であり、M02-418 試験で認められた下痢の頻度の差は、BID 投与を受けた患者で認められた下痢の頻度が低い値であったことより、もたらされたものであると考える。

機構は、以下のように考える。M05-730 及び M06-802 試験の結果から、本剤 QD 投与は、BID 投与に比べて胃腸障害の発現頻度が比較的高くなる可能性が示唆されていると考えた。しかしながら、QD 群と BID 群の比較において、悪心、嘔吐などの下痢以外の胃腸障害について大きな違いは認められないこと、また、下痢を含む中等度以上の胃腸障害の副作用の発現頻度に大きな違いは認められなかったことから、QD 投与の忍容性に特段の問題はないものと判断した。ただし、本剤が用法・用量を問わず胃腸障害が発現しやすいこと、M05-730 及び M06-802 試験の結果は QD 群において、より多くの下痢が発現したことを踏まえると、本剤 QD 投与時の胃腸障害については、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

3) PI の長期投与に関連する心血管リスクについて

- PI を含む ARV 療法を長期間実施すると、心血管系事象が増加すること (N Engl J Med. 2005; 352: 48 – 62.) が報告されており、米国 Department of Health and Human Services (DHHS) に

よる「Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents 2009 年 12 月版」(以下、DHHS ガイドライン)においても心筋梗塞の発現頻度は併用 ARV 療法の曝露期間が長くなるほど高いこと (D:A:D Study Group. N Engl J Med. 2003; 349: 1993 - 2003.) が記載されている。

機構は、本剤の長期投与に伴う心血管系障害のリスクへの影響について、現在までに得られている知見をもとに考察することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。D:A:D 試験は、1999 年に開始された大規模な前向き
の多国籍コホート試験である。D:A:D 試験の成績は、LPV/RTV を投与された患者では心筋
梗塞のリスクがわずかに高くなることを示唆しており、これら情報は種々の PI の相対リス
クを評価するために重要であるが、本剤による ARV 療法の効果を踏まえて継続使用が支持
されている。また、ARV 療法を受ける前と受けているとき、HIV 感染患者は可能な限り心
血管系のリスク因子を低下させる必要があることを示唆しており、このことは LPV/RTV の
QD 投与と BID 投与の両者に当てはまる。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、本剤 800/200mg QD 投与の試験では、本剤
400/100mg BID 投与と比べて心血管系リスクが上昇する懸念は見られないものの、本剤
800/200mg QD 投与は、投与経験が浅いこと、DHHS ガイドラインにおいて新たに本剤と心
筋梗塞発現リスクに関する記載が加わったことから、今後も情報収集を行い、新たな知見
が得られた場合には速やかに医療現場に情報を提供することが肝要であるとする。

4) アジア人における安全性について

- 機構は、アジア人における安全性について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回
答した。

最も多くのアジア人が対象に含まれている M05-730 試験において、安全性についてアジ
ア人とアジア人以外との間で比較検討したところ下表のとおりであった。

M05-730 試験 (96 週) における治療/人種別で発現した中等度/重度の副作用 (≥2.0%)

	白人		黒人		アジア人		その他	
MedDRA 基本語 n (%)	800/200mg QD 群 (259 例)	400/100mg BID 群 (240 例)	800/200mg QD 群 (56 例)	400/100mg BID 群 (65 例)	800/200mg QD 群 (8 例)	400/100mg BID 群 (12 例)	800/200mg QD 群 (10 例)	400/100mg BID 群 (14 例)
全有害事象	94 (36.3)	83 (34.6)	19 (33.9)	16 (24.6)	4 (50.0)	7 (58.3)	2 (20.0)	3 (21.4)
臨床症状								
腹部膨満感	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0
上腹部痛	2 (0.8)	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (10.0)	0
下痢	51 (19.7)	44 (18.3)	7 (12.5)	7 (10.8)	1 (12.5)	1 (8.3)	0	1 (7.1)
鼓腸	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0	1 (10.0)	0
悪心	17 (6.6)	12 (5.0)	7 (12.5)	4 (6.2)	1 (12.5)	1 (8.3)	0	1 (7.1)
嘔吐	9 (3.5)	10 (4.2)	1 (1.8)	3 (4.6)	1 (12.5)	0	0	1 (7.1)
疲労	6 (2.3)	2 (0.8)	1 (1.8)	2 (3.1)	0	1 (8.3)	0	0
薬物過敏症	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (8.3)	0	0
浮動性めまい	0	2 (0.8)	0	0	1 (12.5)	0	0	0
末梢性ニューロ パチー	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (8.3)	0	0
発疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (8.3)	0	0
斑状丘疹性皮膚	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
体重増加	0	1 (0.4)	1 (1.8)	0	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)

	白人		黒人		アジア人		その他	
MedDRA 基本語 n (%)	800/200mg QD 群 (259 例)	400/100mg BID 群 (240 例)	800/200mg QD 群 (56 例)	400/100mg BID 群 (65 例)	800/200mg QD 群 (8 例)	400/100mg BID 群 (12 例)	800/200mg QD 群 (10 例)	400/100mg BID 群 (14 例)
食欲不振	0	1 (0.4)	1 (1.8)	2 (3.1)	0	0	0	0
臨床検査								
ALT 増加	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
血中トリグリセ リド増加	6 (2.3)	4 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.5)	0	1 (8.3)	0	0
トランスアミ ナーゼ上昇	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	0
高コレステロー ル血症	6 (2.3)	6 (2.5)	2 (3.6)	0	0	1 (8.3)	0	0
高脂血症	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (1.8)	0	0	1 (8.3)	0	0
高トリグリセリ ド血症	7 (2.7)	6 (2.5)	1 (1.8)	0	1 (12.5)	3 (25.0)	0	0

MedDRA version 11.0 (ただし、和訳は version 13.0 を使用)

機構は、アジア人での検討症例数が少ないため、結果の解釈には注意が必要であると考え、アジア人とアジア人以外との間で全有害事象を比較したとき、有害事象の種類に大きな違いはないことから、特段の問題はないものとする。現時点では、アジア人に対する安全性情報は限られていることから、製造販売後も引き続き情報収集を行う必要があると判断した。

(5) 臨床的位置づけ及び効能・効果について

- 機構は、本剤 800/200mg QD 投与について、DHHS ガイドラインにおいて以下のように記載されていることを確認した。

未治療の HIV-1 感染患者には、BID 投与と並列に QD 投与が選択肢とされている。ただし、RTV 100mg/日でブーストした PI に比べて 200mg/日でブーストする本剤の使用は、胃腸障害、脂質代謝異常の発現率が高いことから、RTV 未治療患者に対して現在推奨されている PI の代わりとなるものとして位置づけられる。また、PI 耐性変異が認められる HIV-1 感染患者の場合には、耐性ウイルスを抑制するために LPV のトラフ値を高く維持する必要があると考えられるため、LPV/RTV 800/200mg QD 投与は不適切である。

また、申請者は、本剤の QD 投与について、近年、背景治療における QD 投与が可能な薬剤の増加に伴い、1 日 1 回投与による多剤併用療法が増えてきている状況を踏まえて、服薬回数に関しては少ないほど服薬率の維持に有利と考えられることから、本剤についても QD 投与の検討を行ったところ、BID 投与と同じ 1 日用量で同等のウイルス学的効果が得られるものと考えられたと説明している。

機構は、以下のように考える。未治療及び既治療 HIV-1 感染患者を対象にした臨床試験の結果から、本剤 QD 投与と BID 投与の間で安全性及び有効性について特段の違いはないと考えられる。したがって、本剤 QD 投与は、BID 投与と同様の臨床的位置づけになるものとする。ただし、本剤は用法・用量によらず胃腸障害の発現頻度が比較的高いこと、及び臨床試験の結果から BID 群に比べて QD 群において下痢の発現頻度が高い可能性が示唆

されていることを踏まえると、QD 投与に際しては下痢等の胃腸障害についてさらなる注意喚起が必要であると考え。

以上の機構の判断については、専門協議において議論をしたいと考える。

(6) 用法・用量について

1) 用法・用量の設定について

- 申請用法・用量は、「通常、成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400mg・100mg を 1 日 2 回、又は 1 回 800mg・200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、体重 40kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400mg・100mg を 1 日 2 回投与できる。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。」である。

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。薬物動態については、LPV の C_{trough} 及び C_{min} は BID 群に比べ QD 群では統計学的に有意に低値であったが、 C_{min} 及び C_{trough} の平均値は、野生株 HIV に対する蛋白結合 (Adjusted) IC_{50} 値 ($0.07\mu\text{g/mL}$) よりもそれぞれ 20 倍、40 倍を超えたこと、及び臨床試験で得られた C_{trough} の範囲内ではウイルス学的効果と LPV C_{trough} に重大な関連性はみられなかったことから、QD 投与により得られた LPV の C_{trough} 及び C_{min} は、未治療患者に対するウイルス学的効果への影響はないと考えられた。

既治療患者において、LPV 薬物動態パラメータの中央値は、未治療患者と類似した結果であった。また、QD 群と BID 群の比較では、 C_{max} は BID 群に比べて QD 群で高く、 C_{trough} は QD 群が低値であったが、LPV C_{trough} の中央値 (QD 群： $3.79\mu\text{g/mL}$ 、BID 群： $6.33\mu\text{g/mL}$) は、LPV の *in vivo* K_{50} 値の 90 パーセンタイル値 ($0.089\mu\text{g/mL}$) の 40 倍を超えたことから、既治療患者に対しても、QD 投与により得られる LPV の C_{trough} 及び C_{min} で、BID 投与と同等のウイルス学的効果が得られると考えた。

有効性については、未治療患者を対象とした M05-730 試験及び既治療患者を対象とした M06-802 試験の成績から、QD 群の BID 群に対する非劣性が示された。

安全性については、最も発生頻度の高い有害事象として胃腸障害が認められたが、両群間に重大な差は認められなかった。

以上の試験成績より、本剤 QD 投与は BID 投与と同様の有効性及び安全性を成人患者に示すことが確認された。また、小児に対する本剤 QD 投与の有効性及び安全性は確認されていない。したがって、成人に対する QD 投与の用法用量を追加することとした。なお、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX。

機構は、薬物動態、有効性、安全性の成績から本剤 800/200mg QD 投与を本剤 400/100mg BID 投与と同程度の有効性が期待できる用法・用量として設定することは、可能であると判断した。なお、今回の申請を成人のみとしたことについては、小児における QD 投与のエビデンスがないことから現時点ではやむを得ないとする。

- 申請者は、QD 投与では LPV の血中濃度が低下するおそれのある薬剤との併用については、

BID 投与に比べて影響が大きくなる可能性があると考え、添付文書にてこれら薬剤との併用は避ける旨を注意喚起することとされている。

機構は、QD 投与に対する他の抗 HIV 薬や抗てんかん薬の併用の影響については検討されていないものの、BID 投与での相互作用試験の結果から、LPV の血中薬物動態がこれらの薬剤との併用により影響を受けることは明らかであり（4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験の概要（1）臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料の項、参照）、QD 投与時のウイルス学的効果への影響を考慮すると、添付文書においてこれらの薬剤との併用を避ける旨を注意喚起することは妥当と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論をしたいと考える。

2) 耐性変異に関する使用上の注意について

- 申請者は、既治療の HIV-1 感染患者を対象にした M06-802 試験の結果から、本剤 800/200mg QD 投与は LPV 由来の耐性変異数が 2 以下の患者に限定することが必要と考え、添付文書にて 1 日 1 回投与は薬剤耐性検査を実施した上で LPV 由来の耐性変異数が 2 以下の場合に限ることの旨を注意喚起することとしている。

機構は、①既治療患者を対象とした M06-802 試験において 3 以上の耐性変異数を持つ症例は比較的少数であり十分な検討は行われていないものの、本剤 800/200mg QD 投与の有効性は低下する可能性が否定できないこと（4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要（3）有効性の評価について 2）耐性ウイルスの出現が有効性に与える影響についての項、参照）、②DHHS のガイドラインでは「PI 阻害剤耐性を伴う HIV 変異が認められる患者の場合には、耐性ウイルスを抑制するために LPV のトラフ値を高く維持する必要があると考えられるため、LPV/RTV 800/200mg QD 投与は不適切である。」と記載されていることから、本剤 800/200mg QD 投与は LPV 由来の耐性変異数が 2 以下の場合に限ることは妥当と考える。

機構は、LPV 由来の耐性変異（アミノ酸変異の種類）に関する注意喚起について、添付文書以外でどのように情報提供する予定であるのか、申請者に説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

学会 International AIDS Society-USA（IAS-USA）内の独立した専門家パネルにより構成された薬剤耐性変異グループが、製薬会社情報、論文、及び学会発表等から HIV 薬剤耐性に関する最新知見をまとめ、定期的に雑誌 Topics in HIV Medicine（Top HIV Med）に耐性アミノ酸変異を示した図を含めた論文を投稿している。この情報をもとに、製品情報概要に最新の LPV/RTV 耐性アミノ酸変異の図を掲載し情報提供を行う。また、LPV/RTV 耐性アミノ酸変異の図が更新された際には、製品情報概要も最新の情報に更新する。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、新たな情報が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供することが必要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論をしたいと考える。

3) 妊婦への投与における使用上の注意について

- ・ DHHS ガイドラインでは、妊婦に対しては本剤 BID 投与を行うべきであり、QD 投与が行われるべきではない旨が記載されていることから、機構は、当該記載に至った根拠及び本邦における注意喚起等について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本ガイドラインでは、妊婦に対し本剤 QD 投与を実施した試験は得られていないため、妊婦へは BID 投与を行うべきと記載されている。したがって、本邦における本剤の添付文書では、妊婦に対する投与については DHHS ガイドラインにおいて BID 投与が推奨されているとの旨を追記し、情報提供したいと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(7) 製造販売後の検討内容について

申請者は、本剤の製造販売後調査について以下のように説明している。

既承認の用法・用量である本剤 BID 投与と本剤 QD 投与の安全性リスクについては、有害事象の発現率に特に臨床的に意義のある差は認められず、また、本剤 QD 投与において、特に新たな有害事象が認められなかった。このことから、QD 投与に関する調査としては、現在実施中の製造販売後調査において情報収集することを予定している。

機構は、申請者の説明を了承した。

Ⅲ. 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

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を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、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ないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

今回の申請に際して、GCP 実地調査は実施されていない。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、未治療及び既治療 HIV-1 感染患者における本剤 QD 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。服薬回数に関しては、少ないほど服薬率の維持に有利と考えられており、本剤についても BID 投与に加えて QD 投与が可能となることから臨床的意義があると考ええる。

機構は、以下の点を中心に、専門協議でさらに検討を行った上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

[専門協議での論点]

- ・ 有効性及び安全性について

- ・ 臨床的位置づけについて
- ・ 用法・用量について

審査報告 (2)

平成 22 年 11 月 4 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕 カレトラ配合錠
〔一 般 名〕 ロピナビル/リトナビル
〔申 請 者〕 アボットジャパン株式会社
〔申請年月日〕 平成 22 年 3 月 31 日
〔剤型・含量〕 1 錠中にロピナビル 200mg・リトナビル 50mg を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕 HIV 感染症
〔申請時用法・用量〕 通常、成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400mg・100mg
(2 錠) を 1 日 2 回、又は 1 回 800mg・200mg (4 錠) を 1 日 1
回経口投与する。
なお、体重 40kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして
1 回 400mg・100mg (2 錠) を 1 日 2 回投与できる。
本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

(下線部追加)

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）を基に、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は、本申請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 20達第8号）の規定により、指名した。

審査報告（1）、4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要（3）有効性の評価についての項における機構の判断は、専門委員により支持された。その他の項における議論は下記の通りである。

(1) 安全性について

機構は、海外第Ⅲ相臨床試験（M05-730 試験及び M06-802 試験）の結果から、BID 群に比べて QD 群で胃腸障害の発現頻度が高くなる可能性が示唆されていると考えたものの、嘔気、嘔吐などの下痢以外の胃腸障害について大きな違いは認められないこと、下痢を含む中等度以上の胃腸障害の副作用の発現頻度に大きな違いは認められなかったことから、QD 投与の忍容性に特段の問題はないものと判断した。ただし、本剤は用法・用量を問わず胃腸障害が発現しやすいこと、M05-730 及び M06-802 試験の結果より QD 群において、より多くの下痢が発現したことを踏まえると、本剤 QD 投与時の胃腸障害については、適切に医療現場に情報提供を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員からは、以下のような意見が述べられた。

- ・ 下痢や嘔吐などの胃腸障害について、BID投与と同様にQD投与においても注意喚起は必要であるが、胃腸障害は本剤が有する特徴的な副作用であり、QD群における発現頻度がやや高いものの臨床的に意味のある差とは言えない。したがって、下痢などの胃腸障害については引き続き注意喚起を継続することで対応できると考える。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえて、QD投与の忍容性に特段の問題はないと考えるものの、BID投与と同様に、本剤投与時の胃腸障害の副作用については注意喚起を行っていくことが適切であると考ええる。

(2) 臨床的位置づけについて

機構は、本剤QD投与とBID投与の間で安全性及び有効性について特段の違いはないと考え、本剤QD投与は、BID投与と同様の臨床的位置づけになるものと考えた。ただし、QD投与に際しては下痢等の胃腸障害についてさらなる注意喚起が必要であると判断した。

専門委員からは、以下のような意見が述べられ、本剤QD投与はBID投与と同様の位置づけである旨の機構の判断は専門委員に支持された（胃腸障害の注意喚起については、(1) 安全性についての項参照）。

- ・ 忍容性が得られる症例において、BID投与と同様にQD投与の選択肢を提供できるようにすることは、アドヒアランスの向上を含めて有益であり、BID投与と同様の臨床的位置づけと考える。

(3) 用法・用量について

機構は、有効性及び安全性の成績に関する検討を踏まえ、本剤 800/200mg QD 投与の用法・用量を設定することは可能であると判断した。なお、小児における本剤 QD 投与のエビデンスがないことから、現時点では本剤 QD 投与を成人に限ることはやむを得ないと考えた。

用法・用量の設定についての機構の判断は、専門委員から支持された。なお、本剤 QD 投与を成人に限ることについて、小児に関するエビデンスが得られていないことから、成人に限定するとの機構の判断は、専門委員に支持された。なお、

、
、。

また、機構は以下の2点について注意喚起を行うことが重要であると判断した。

- ・ 本剤 800/200mg QD 投与時の LPV の C_{trough} 及び C_{min} は、未治療及び既治療 HIV-1 感染患者に対するウイルス学的効果への影響はないものと考えられるものの、LPV の血中濃度を低下させるおそれのある薬剤との併用においては、BID投与での薬物相互作用試験の結果から LPV の血中薬物動態が影響を受けることは明らかであり、添付文書においてこれらの薬剤と併用する場合には、1日2回投与とする旨を注意喚起する
- ・ ①既治療 HIV-1 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（M06-802 試験）において、本

剤 800/200mg QD 投与の有効性は低下する可能性が否定できないこと、②DHHS のガイドラインでは「PI 阻害剤耐性を伴う HIV 変異が認められる患者の場合には、耐性ウイルスを抑制するために LPV のトラフ値を高く維持する必要があると考えられるため、LPV/RTV 800/200mg QD 投与は不適切である。」と記載されていることから、本剤 800/200mg QD 投与は LPV 由来の耐性変異数が 2 以下の場合に限るべきである

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
12	15	耳疾患	耳の障害
13	「M05-730 試験における 48 週及び投与最終時の安全性成績の概要」の表中の 400/100mg BID 群、48 週時、中止に至った有害事象	8 (2.7)	8 (2.4)
14	8	16/333 例 21 件	16/333 例 20 件
14	8~9	悪心、胃障害各 2 件	悪心 2 件、胃障害
14	12	神経障害	ニューロパシー
16	8	4.3% [13/300 例]	4.7% [14/300 例]
16	11	7.0% [21/299 例]	7.4% [22/299 例]
16	12	高脂血症	高リパーゼ血症
16	12	腎障害	急性腎不全
16	13	スティーブンス・ジョンソン症候群、HIV 感染	スティーブンス・ジョンソン症候群、死亡、HIV 感染

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量を以下の様に整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（再審査期間満了日 平成 22 年 12 月 11 日）とすることが適切であると判断する。

〔用法・用量〕 通常、成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400mg・100mg（2 錠）を 1 日 2 回、又は 1 回 800mg・200mg（4 錠）を 1 日 1 回経口投与する。
 なお、体重 40kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400mg・100mg（2 錠）を 1 日 2 回投与できる。
 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

（下線部追加）