

平成11年7月29日

審査報告書

審査品目 一般名 アンプレナビル
販売名 プロローゼカプセル
申請年月日 平成11年7月2日（輸入承認申請）
申請者名 キッセイ薬品工業株式会社
審査担当部 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査第一部
調査会の名称 エイズ医薬品調査会
特記事項 希少疾病用医薬品
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

審査結果

医薬品医療機器審査センターの審査並びにエイズ医薬品調査会の事前評価及び審議の結果、以下の承認条件及び指導事項を付して承認するのは差し支えないと判断する。

効能・効果 HIV-1感染症

用法・用量 通常、成人にはアンプレナビルとして1回1200mgを1日2回経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。なお、肝機能低下の程度により減量を考慮する。

[承認条件]

- 1) 臨床試験については、プロトコールを遵守し、定期的（6ヵ月に1回程度を目途）に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 2) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 3) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 4) 治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等について患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

[指導事項]

- 1) 本剤の体内動態に関する情報は、本剤の有効性を確保し副作用を防止するため必要な情報であるので、可能な限り収集し、国内の臨床試験における患者の血中薬物濃度測定については、結果がまとまり次第報告すること。ただし、国内の臨床試験において

十分な検討ができなかった場合には、市販後も継続して調査すること。

なお、市販後調査における薬物動態に関する情報は、有害事象が発生した際の情報と有害事象が発生していない際の情報を比較対照して検討することが重要であるので、双方の情報を収集するよう十分留意すること。

- 2) 本剤投与後の有害事象や他の医薬品との相互作用に関して、新たな知見が得られた場合には、添付文書の改訂をするか否かに関わらず、医療機関に対して適切な情報提供を行うこと。
- 3) 血友病患者において見られる特徴的な副作用の有無について十分に検討すること。特に出血性素因に関する調査については、何例かの血友病患者の症例について、本薬の服用前後の変動の有無を十分調査すること。
- 4) 類薬で突発性出血が認められており、本剤についても市販後の調査において十分留意し、仮に突発性出血が認められた場合には、その原因及び対処法を調査、検討すること。
- 5) 悪心・嘔吐、下痢といった発現頻度の高い副作用については、国内の臨床試験及び市販後調査において情報収集に努め、本剤との因果関係を含めた検討を行うこと。
- 6) 本薬の臨床効果を評価するにあたっては、CD4リンパ球数とHIV RNA量の増減を指標とする他、HIV感染症における臨床症状の進展を追跡することが重要であり、CDCの分類に従って層別し、疾病の進行状況についても十分に解析すること。
- 7) HIVの本薬に対する耐性の獲得及び他剤耐性HIVの本薬に対する耐性について、今後も検討を継続すること。
- 8) 本剤が、HIV感染の防止、あるいは、HIV感染者の発症防止に効果のある薬剤か否かについても今後の検討が必要な分野と考えられるので、この点についても検討を加えること。
- 9) 本剤の小児用量について、別途、早急に検討すること。

平成11年4月8日

事前評価レポート（その1）

医薬品医療機器審査センター

- [予定の販売名] プロゼカプセル
[事前評価依頼者] キッセイ薬品工業株式会社
[一般名] アンブレナビル
[剤型・含量] 軟カプセル剤・アンブレナビル 150mg 含有
[予定の効能・効果] HIV-1 感染症
[予定の用法・用量] 通常、成人には他の抗HIV薬と併用して、アンブレナビルとして
1回 1,200mg を1日2回経口投与する。肝機能低下の程度により減
量を考慮する。
[事前評価準備会開催日] 平成11年1月13日
[特記事項] 希少疾病用医薬品指定年月日：平成7年4月1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。
米国での申請年月日：平成10年10月15日（米国における申請は、グラ
クソ・ウエルカム社が行っている）

1. 審査センターにおける事前評価準備会での依頼者に対する指摘事項及びその評価結果

1) 全般的事項

- ・海外の用量は1回 1,200mg 1日2回投与であるが、国内の第Ⅱ／Ⅲ相試験は最初の2週間に1回 900mg 1日2回投与し、その後は1回 1,200mg 1日2回投与となっている。国内臨床試験における用量の妥当性について再確認したところ、HIV 感染者を対象として 900mg 投与群と 1,200mg 投与群を比較した臨床試験 PROA1002 と PROA2002 の結果から 900mg 投与時の抗ウイルス活性は投与開始後4週までは 1,200mg 投与時と同等であることが示され、900mg 投与群と 1,200mg 投与群の間で耐性ウイルスの発現率に差がある可能性も低いと判断された。安全性については発疹の発現率に用量依存性が認められた。第Ⅲ相試験 PROAB3001、PROAB3006 において、発現時期の中央値が投与開始後 10 日であったことから、発現率の高い時期を 900mg 投与にすることで、発疹の発現を回避し、その後維持用量の 1,200mg 投与にすることが安全性の面から妥当であると判断したとの回答が得られた。

しかしながら、1回 900mg 1日2回日本人に投与した際の有効性、安全性については未だ評価されていないことから、今回の申請においては海外用量に準じた1回 1,200mg 1日2回投与となっている。用量設定の妥当性について調査会における検討が必要であると考える。

- ・事前評価準備会后、国内第Ⅰ相試験におけるデータ入力ミスが判明し、訂正された日本人の薬物動態パラメータが提出される予定である。調査会において、訂正後のパラメー

タに基づいた用量設定の妥当性の評価が再度必要であると考える。

2) 規格・安定性

- ・各試験に用いられている標準品や試薬についての記載が整備されていないが、バリデーション、実測値評価等に時間がかかるため、6カ月後を目途に差し替える予定とのことであった。
- ・原薬の合成方法は、ルート A 及びルート B の2種類の方法があり、各合成方法とも大きく5段階に分けられるが、最初の第一段階のみが異なる。今後市販される製剤に用いられる原薬は、全てルート A で合成される予定であるが、毒性試験、臨床試験に用いられたロットの約半分は、ルート B で合成されたものであった。両者の方法で合成されたロット間で不純物が異なる可能性及びルート B で合成されたロットについて得られた試験結果をもって、ルート A で合成されたものの有効性・安全性を証明する妥当性について説明を求めたところ、製造工程において HPLC による不純物の管理を行っているので未知の不純物が混入する可能性はなく、また、それぞれの方法で合成された原薬を用いて臨床試験・安全性試験を行っているため、有効性・安全性は証明されているとの回答であった。
- ・原薬は5種類の結晶形を取り得るが、本剤はソフトカプセル製剤で、内容物は液体であるが、原薬製造時に結晶化工程の管理 (crystalization process control) により特定の結晶形 (form V) を得ることとしている。製造時における各結晶形の生成状況及び結晶形のコントロールの必要性について説明を求めたところ、前者についてはグラクソ・ウエルカム社に問い合わせ中とのことであった。後者の質問に対しては、原薬の結晶形は本剤の品質や有効性・安全性に影響を及ぼさないとの回答であった。後者の回答の妥当性については、前者の回答を待って再検討する必要があると考える。
- ・製剤の確認試験として、米国申請時は IR あるいは HPLC のいずれかの方法としているが、本申請においては、HPLC のみを設定している。その HPLC 条件は定量法及び含量均一性試験と同一であるため、IR と HPLC の両方を確認試験とするよう求めたが、HPLC のみで十分との回答であった。この回答の妥当性について、調査会における検討が必要であると考える。
- ・製剤のアンブレナビル含量規格値は□□□%とかなり広く設定されているが、実測値の変動が少ないことから規格値の見直しを求めたが、グラクソ・ウエルカム社に問い合わせ中とのことで、キッセイ薬品としての回答は得られなかった。含量規格値の妥当性について調査会における検討が必要であると考える。
- ・製剤の加速試験において、ゼラチンの融点に近い 40 °C で 50mg 製剤で内容物のもれが生じる事例があった。添付文書に記載する貯法は「室温保存」のみで良いか尋ねたところ、本申請は 150mg 製剤のみを対象としており、内容物のもれは 50mg 製剤のみで起こ

っているので問題ないと考えるが、通常の市販のソフトカプセルと同様に、添付文書等の貯法は「①室温保存、②開封後、高温・高湿を避けて保存する」と記載するとのことであった。この貯法の妥当性について、調査会における検討が必要であると考える。

- ・製剤の苛酷試験において、酸素と光あるいは酸素と熱が加わることにより生成するビタミン E 酸化物とアンブレナビルとの付加反応が起こり、不純物 GW461013 が増加していた。ビタミン E は添加物であるコハク酸ビタミン E ポリエチレングリコール (TPGS) に混在しているが TPGS の規格にビタミン E 含量は設定されていない。ビタミン E 含量の規格設定の必要性について尋ねたところ、TPGS を製造している□□□に問い合わせ中との回答であった。

3) 毒性

- ・毒性試験としては、単回及び反復投与毒性試験並びに生殖発生毒性試験の資料が提出されている。
- ・一般毒性試験の結果から、2000mg/kg までの投与で動物に死亡はみられず、標的臓器は肝臓と判断されている。肝臓の所見は、休薬期間中でも残存する傾向が認められたため、臨床試験では、肝機能検査値のモニタリングが実施されたが、本剤投与に関連した異常は認められていない。50mg/kg 以上の投与でみられた動物の毒性所見から、本薬に対する忍容性は、概ね良好との判断がなされている。
- ・生殖発生毒性試験においては、ラットに母獣毒性がみられる用量で、胎児及び出生児に発育が遅延する傾向がみられたが、軽度と判断されており、催奇形性を示唆する所見は認められていない。マウスによる試験は実施中である。
- ・変異原性試験の結果は陰性と判断されており、がん原性試験は実施中である。
- ・臨床適用に際して、抗原性及び刺激性が問題となることは少ないと判断されている。

4) 薬理・吸排

- ・黒人と白人の人種間における本剤の薬物動態を比較する目的で実施された臨床試験 PROA1007、PROA1010、PROA1011 のうち、PROA1007 と PROA1011 において、黒人の AUC が白人に比してそれぞれ 59%、57%、Cmax がそれぞれ 56%、63% という低値を示した。その理由として、本剤が結合する血漿中 α 1 酸性糖蛋白の濃度が、白人に比して黒人では低かったため、血中の総薬物濃度（結合型薬物＋非結合型薬物）が低下し、CL/F が上昇したからとの説明がなされ、薬効に関わる血中非結合型薬物濃度は変わらないと推測されている。この説明が妥当であるなら、血中総薬物濃度を用いて日本人における用量を検討することは難しいのではないかと考えられた。この点について質問したところ、本剤の値をクリアランス理論の各式に当てはめると、血中結合蛋白濃度の低下により、定常状態での総薬物濃度は低下するものの非結合型分率が上昇することから、

定常状態での非結合型薬物濃度は変化しないこと、及び最低血漿中総薬物濃度の変化は最高血漿中総薬物濃度の変化より小さく、最低血漿中非結合型薬物濃度はむしろ上昇することが予測され、これらの動態変化は薬効及び安全性にほとんど影響を及ぼさないと考えられることから、用量調整の必要はないと考察される、従って、非結合型薬物濃度から考えたとき本剤の体内動態に人種差はないと考えて差し支えないため、海外試験における投与量から本邦における投与量を検討することは妥当であるとする、との回答がなされ、これを了承した。この審査センターの判断の妥当性について、調査会における検討が必要であるとする。

- ・日本人、及び東洋人の血中 α 1酸性糖蛋白濃度について、文献を調査させたところ、平均値で約 60 ~ 66mg/dl との値が得られ、白人よりは黒人に近い濃度であると考えられた。

5) 臨床

- ・ISE p116(86) *in vitro* 耐性株作成に使用された株がサブタイプ B であるのか尋ねたところ、サブタイプ B であるとの回答を得た。近年、異性間性交渉で問題となりつつあるサブタイプ E (東南アジア型) についてアンプレナビル耐性化のデータがないか尋ねたところ、サブタイプ E に関する情報は現在のところ無いとの回答を得た。
- ・各プロトコルの改訂の時期と内容の一覧(治験担当医師の移動・変更は除く)を提出させるとともに、有効性・安全性評価にそれら変更が大きな影響を及ぼしていないか否かを尋ねたところ、主要な第Ⅲ相試験 PROAB3001 と PROAB3006 はプラセボおよびインジナビルを含む併用療法群を対照群とした比較試験であるため、両群ともを対象とするプロトコルの変更は、有効性・安全性評価に大きな影響を及ぼしていないとするとの回答を得た。
- ・各臨床試験ではルート A とルート B 合成法により製造された製剤が混用されている。合成法の相違あるいは使用されたロットにより、出現した副作用プロファイルが異なっていないか尋ねたところ、ほとんどの臨床試験では ルート A および ルート B 両合成法により製造された製剤が使用されており、使用したロット毎の副作用分析を行っていないことから、現時点では合成法の相違による副作用プロファイルの比較はできないとの回答を得た。
但し、合成経路あるいは製剤処方により発疹の発現率が変化するか否かを依頼者に確認中である。
- ・国内外の血漿中薬物濃度の比較において、なぜ海外で実施された複数の臨床薬理試験の中から PRA1005 を国内試験との比較対象に選択したのか尋ねたところ、健常人が対象でかつ 1200mg 単回投与試験であるものは PROA1005 と PROA1010 の 2 試験であったが、治験薬概要書作成段階で PROA1010 の最終報告書が入手できていなかったため、PROA1005 で国内データとの比較を行ったとの回答を得た。事前評価準備会後に

PROA1010 の最終報告書が入手できたため、PROA1005 のデータに加えて検討し、アンプレナビルのヒトにおける薬物動態に国内外で大きな差は認められないと審査センターは判断した。この判断の妥当性につき調査会における検討が必要と考える。

また PROA1005 の測定法は固相抽出の蛍光検出であるのに対して、国内のそれは液相抽出（エチルエーテル）の UV 検出であり、抽出効率に内外差は認められないのかと尋ねたところ、国内試験に用いた測定法での回収率は 92%、PROA1005 試験に用いた測定方法の回収率は 87%であり、さらに両測定とも内標準物質を用いた回収率の補正を行っており、回収率の違いが測定値に影響することはないとの回答を得て、これを了承した。

- 国内の臨床薬理試験（101, 102）は健常成人対象である。健常人と HIV 感染者で AAG 濃度に相違がないのか尋ねたところ、公表文献（Flaherty JF, *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. 40:1134-1138, 1996; Oie S, *et al.* J. AIDS 6:531-533, 1993）によれば、HIV 患者（HIV 感染者か AIDS 発症後なのかについては現在確認中）では健常者に比べて AAG 濃度が 1.5 倍程度上昇していると報告されているとの回答を得た。
- Pivotal Trial PROAB3006 のプライマリーエンドポイントの ITT 解析において、シナリオ A とシナリオ D さらにはシナリオ E 等の使い分けの意図を尋ねたところ、本薬の抗ウイルス活性を明らかにするためには、十分な血中濃度を維持することが必要であることから、最も重視すべき解析は、Per Protocol 解析であるが、無作為化比較試験については ITT 解析のうち シナリオ D が最も重要であるとの回答を得た。
- ISS において Primary Safety Population, Secondary Safety Population, Other Supportive Data & Clinical Pharmacology Study の各安全性の記載は、FDA の規定で分けたのかあるいは申請者が便宜上分けた区分なのか確認したところ、申請者による区分であるとの回答を得た。
また有害事象の発現率が高い HIV 感染症においては、安全性はプラセボ又は他剤との比較試験である 2 試験、PROAB3001 と PROAB3006 に登録された症例（Primary Safety Population）で主に評価すべきと依頼者は考えているとの回答を得て、これを了承した。
この審査センターの判断の妥当性につき調査会における検討が必要と考える。
- ISS p149(123) section 11.1 で安全性評価可能例は 1893 例であり、p72(46) section 3.3 で記述されていた 1838 例に比して 55 例増えている。この増加の理由を尋ねたところ、section 3.3 作成後、現在も進行中である治験 PROA2003、PROB2004、PROAB3004 に登録された症例が 55 例あり、それを section 11.1 で反映したためであるとの回答を得た。有害事象については、最新情報にもとづく情報が今後も依頼者から報告されることとなっており、事前評価準備会後、ISS の update 版が 3 月中旬に提出された。
- ISS p149(117) 血友病患者で 1 件発生した関節内出血はどのようなものであったのか臨床経過を尋ねた。全治験中、アンプレナビル投与を受けた血友病患者は PROA1002 #63

の45才男性患者のみであり、本患者はアンブレナビル 900mg bid 投与10日目に、grade 2の関節内出血を発現、アンブレナビル投与は継続しつつ第VIII因子製剤を2回投与され、有害事象発現から15日後に回復し、担当医は関節内出血に対するアンブレナビルの「因果関係はなし」と判定しているとの回答を得て、これを了承した。

- ・1999年1月（事務局による事前評価準備会の開催月）現在、アンブレナビル関連の副作用で、文献報告されたものがないか、文献検索の方法を明示して、結果を報告するよう求めたところ、現在依頼者に問い合わせ中であり、情報を入手次第報告するとの回答を得た。
- ・国内でも小児への適応申請を行うのか否か尋ねたところ、小児用カプセル（50mg 含有カプセル）を国内で承認申請する予定はないとの回答を得た。
- ・カプセルのサイズが25mm × 10mm とかなり大きく、また、予定の用量が1回8カプセルの服用であり、患者へのかなりの負担となることが予想される。このサイズのカプセルを日本人に服用させることについての会社の見解を尋ねたところ、1日2回服用と服用回数が少ないこと、またソフトカプセルであることから同一サイズのハードカプセルよりは服用しやすいと考えられるとの回答を得た。
- ・用法・用量に関連する使用上の注意において用いている「Pugh 改変の Child 分類」について、国内添付文書における記載ぶりとして適当であるのか尋ねたところ、専門家と相談し、現場の医師等が使用しやすい記述を工夫するとの依頼者の回答を得ている。
- ・使用上の注意に記載のある「脂肪ジストロフィー」について、その病態を説明（脂肪肝との異同等）させた。さらに「脂肪ジストロフィー」が国内の臨床現場であまり認知された用語とは思えなかったため国内添付文書における記載ぶりとして適当であるかと尋ねたところ、外部の専門家と相談して表現の工夫をするとの回答を得た。

平成11年7月14日

エイズ医薬品調査会における審議概要

I. 審議経過

1. 調査会事前評価

調査会開催日：平成11年4月16日（事前評価1回目）

調査会の結論：申請の可否については照会事項の回答を待って結論を出すこととされた。

〔照会事項〕 1)～6) 略

〔指導事項〕 1) 略

調査会開催日：平成11年5月18日（事前評価2回目）

調査会の結論：前回照会事項回答のうち、1)～3)について提出委員に確認の上、了承されれば承認申請を行って差し支えないとされた。

2. 調査会審議

調査会開催日：平成11年7月14日

調査会の結論：提出された資料よりみて、下記の条件を付し、承認して差し支えない。使用上の注意を整備の上、特別部会に上程する。

毒薬・劇薬の指定は、副作用の頻度及び他の抗HIV薬が劇薬であることから、原体、製剤とも劇薬指定とされた。

〔承認条件〕 1)～4) 略

〔指導事項〕 1)～9) 略

〔効能・効果〕 HIV-1感染症

〔用法・用量〕 通常、成人にはアンプレナビルとして1回1200mgを1日2回経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。なお、肝機能低下の程度により減量を考慮する。

II. 調査会報告書

物理的・化学的性質ならびに規格及び試験方法に関する調査会審議においては、1)分析データあるいは合成工程に関するデータにより、アンプレナビル以外の光学異性体が存在しないことを示すとともに、原薬の光学純度を保証するため、比旋光度の規格の設定を検討すること、2)開発段階で安全性試験や臨床試験に用いられた原薬ロット中の不純物プロファイルを一覧表の形で示すとともに、規格値のレベルにおける不純物の安全性について論証すること、3)含量均一性試験については、第13改正日本薬局方の判定基準に適合するか検討するとともに、日本薬局方の方法に改めること、4)製剤の含量規格については、□□%と幅広く設定されているが、実測データと安全性試験の結果を基に再検討すること、5)分析法のバリデーションについて、室内再現精度の評価が不十分であるので再検討することなどの点についてコメントを求めた。これらのコメントについては一部不十分な回答があるが、本製剤の物性及び品質の解析は全体として適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。なお、承認後も規格及

び試験方法をより適切にするためさらに検討することが必要であるとされた。

安定性に関しては、原薬は、30℃、60%RHの長期保存条件において、12箇月後も安定であることが確認されており、その結果に基づいて、有効期間は12箇月とされている。また、製剤は、25℃、60%RHの長期保存条件において、18箇月後も安定であることが確認されたことなどから、有効期間は18箇月と設定されている。

毒性試験としては、単回毒性試験および反復毒性試験ならびに生殖発生毒性試験が行なわれた。

一般毒性試験の結果から、2,000mg/kgまでの投与で動物に死亡はみられず、肝臓重量の増加、肝細胞の肥大などを認め、標的臓器は肝臓と判断された。それらの肝臓の所見は、休薬期間中でも残存する傾向が認められたため、臨床試験では、肝機能検査値のモニタリングが実施されたが、本剤投与に関連した異常は認められていない。50mg/kg以上の投与でみられた動物の毒性所見から、本剤に対する忍容性は、概ね良好との判断がなされている。

生殖発生毒性試験においては、ラットに母獣毒性がみられる用量で、胎児および出生児に発育が遅延する傾向がみられたが、軽度と判断されており、また、催奇形性を示唆する所見は認められていない。マウスによる試験は実施中である。

変異原性試験の結果は陰性と判断されているが、がん原性試験は実施中である。

臨床適用に際して、抗原性および刺激性が問題となることは少ないと判断されている。

調査会では、本剤の毒性について特段の問題はないものと判断した。

本薬は、HIV-1プロテアーゼの阻害薬である。効力薬理の面では、調査会審議において、特に問題となった事項はなかった。

一般薬理作用では、特に臨床上問題となることは認められなかった。

薬物動態について欧米人と日本人の人種差の有無を明確にしておくことが、申請された用法用量の妥当性を判断する一材料となることから、薬物血中濃度測定の実施された試験データを全て統合した解析を求めた。その結果、体内動態に明確な人種差を認めないとの回答を得て、一応これを了承したが、国内と海外とで薬物血中濃度分析方法が異なっていたことから、同一検体を用いるクロス・バリデーションの実施を求めた。

血漿中非結合型薬物濃度は薬理活性に直接関係する指標として重要であり、日本人・白人・黒人間で、さらに健常人とHIV患者間で本薬の結合蛋白である α 1-酸性糖蛋白質濃度に差があることから、血漿蛋白結合について基礎実験を含めて検討するように指示した。

本剤の調査会審議において、臨床に関する点で問題となった事項は下記の通りである。

1) PROA1002試験において、1回300mg 1日3回投与群における下痢の発現率が、他の1日2回投与群に比較して低い。投与回数と下痢の発現率の関係について、申請者の意見を述べること。

2) 海外の治験の成績において、本剤が投与された血友病患者はPROA1002試験の1例

のみであるが、その他に血友病患者に対する投与例がないか確認すること。

3) カプセルサイズが大きいので、医療現場及び患者に対して服用方法の情報をいかにして提供するかについて、検討すること。

これらの審査センターによる指摘事項、及び、調査会における照会事項に対する申請者の回答を慎重に審議し、以下のような結論を得た。

1) PROA1002 試験における 1 回 300mg 1 日 2 回投与群、1 回 300mg 1 日 3 回投与群、1 回 900mg 1 日 2 回投与群、各群での副作用としての下痢の発現率は、1 回 300mg 1 日 3 回投与群が一番低いが、各群の発現例数は 1～3 例に過ぎず、各投与群の投与例数も 10～12 例と有害事象の発現率の差を科学的に論ずることは難しいとする申請者の見解を了承した。

2) 血友病患者での使用経験は、PROA1002 試験における報告例の後に PROAB3006 試験においてインジナビル投与群において出血に関連した有害事象を発現したために、投与 39 日目にアンプレナビル治療に切り換えられた 1 例のみが報告されているとの回答を受け、これを了承した。

3) アンプレナビルのカプセルの大きさによる服用の難しさ（飲みにくさ）については、1 回 8 カプセルの絶対用量が大きいため、一度に服用せず、15 分から 30 分の時間をかけて服用するなどの工夫が必要である。服用の注意などの情報伝達については、海外の市販後の経験を収集し、担当医師への伝達に努めるとする申請者の見解を了承した。

本剤の用量については、欧米人と日本人との間に明確な人種差は認められなかったこと、投与開始後 2 週間を 900mg 1 日 2 回投与とする国内Ⅱ／Ⅲ相試験の結果が未だ出ていないことから、欧米と同じ 1,200mg 1 日 2 回投与とすることにした。

以上の審議の結果、調査会は以下の承認条件、指導事項を付した上で、本剤を承認して差し支えないとの結論に達した。

[承認条件]

- 1) 臨床試験については、プロトコールを遵守し、定期的（6 ヶ月に 1 回程度を目途）に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 2) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 3) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 4) 治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等について患者に十分な説明を行い、インフォ

ームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

[指導事項]

- 1) 本剤の体内動態に関する情報は、本剤の有効性を確保し副作用を防止するため必要な情報であるので、可能な限り収集し、国内の臨床試験における患者の血中薬物濃度測定については、結果がまとまり次第報告すること。ただし、国内の臨床試験において十分な検討ができなかった場合には、市販後も継続して調査すること。
なお、市販後調査における薬物動態に関する情報は、有害事象が発生した際の情報と有害事象が発生していない際の情報を比較対照して検討することが重要であるので、双方の情報を収集するよう十分留意すること。
- 2) 本剤投与後の有害事象や他の医薬品との相互作用に関して、新たな知見が得られた場合には、添付文書の改訂をするか否かに関わらず、医療機関に対して適切な情報提供を行うこと。
- 3) 血友病患者において見られる特徴的な副作用の有無について十分に検討すること。特に出血性素因に関する調査については、何例かの血友病患者の症例について、本薬の服用前後の変動の有無を十分調査すること。
- 4) 類薬で突発性出血が認められており、本剤についても市販後の調査において十分留意し、仮に突発性出血が認められた場合には、その原因及び対処法を調査、検討すること。
- 5) 悪心・嘔吐、下痢といった発現頻度の高い副作用については、国内の臨床試験及び市販後調査において情報収集に努め、本剤との因果関係を含めた検討を行うこと。
- 6) 本薬の臨床効果を評価するにあたっては、CD4リンパ球数とHIV RNA量の増減を指標とする他、HIV感染症における臨床症状の進展を追跡することが重要であり、CDCの分類に従って層別し、疾病の進行状況についても十分に解析すること。
- 7) HIVの本薬に対する耐性の獲得及び他剤耐性HIVの本薬に対する耐性について、今後も検討を継続すること。
- 8) 本剤が、HIV感染の防止、あるいは、HIV感染者の発症防止に効果のある薬剤か否かについても今後の検討が必要な分野と考えられるので、この点についても検討を加えること。
- 9) 本剤の小児用量について、別途、早急に検討すること。

なお、毒薬・劇薬の指定は、副作用の頻度及び他の抗HIV薬が劇薬であることから、原体、製剤とも劇薬指定とされた。

平成11年7月29日

審査概要書

医薬品医療機器審査センター

1. 初回調査会以降の審査の概要

1) 規格・安定性

- ・5種類の結晶形の生成状況が回答された。
- ・コハク酸ビタミンEポリエチレングリコールのビタミンEについては、以前は量を規定していたが、混在するフリーのビタミンE量が常に非常に低い値で管理されていたこと、フリーのビタミンEがコハク酸ビタミンEポリエチレングリコールの性質に大きな影響を与えないことから、規格を削除したとの回答が得られた。

2) 臨床

- ・発疹と合成経路あるいは製剤処方による関連性はないとの回答が得られた。
- ・公表文献 (Flaherty JF, *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. 40:1134-1138, 1996; Oie S, *et al.* J. AIDS 6:531-533, 1993) の HIV 患者は CD4 値からみて、AIDS 発症後または状態の良くない患者である旨が回答された。

2. 医薬品機構の適合性調査報告書及び審査センターの評価結果

1) 医薬品機構の適合性書面調査結果

適合性書面調査実施中 (8月2～6日の間に結果が報告される予定)

2) GCP 評価結果

GCP 実地調査実施中 (国内第 I 相試験)

3. 審査結果

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査並びにエイズ医薬品調査会における事前評価及び審議の結果、以下の条件を付して本薬を承認して差し支えないと判断する。

[承認条件]

- 1) 臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的 (6 ヶ月に 1 回程度を目的) に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 2) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 3) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 4) 治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関す

る科学的なデータを収集中であること等について患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。