

平成11年7月29日

審査報告書

審査品目 一般名 エファビレンツ
販売名 ストックリンカプセル200
申請年月日 平成11年6月30日（輸入承認申請）
申請者名 萬有製薬株式会社
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、成人にはエファビレンツとして600mgを1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

[承認条件]

- 1) 国内における薬物動態試験については、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) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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、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、国内の被験者における薬物動態については、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) 発疹、精神神経系症状といった重篤あるいは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、本剤との因果関係及び対処方法を含めた検討を行うこと。
- 5) 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。
- 6) HIVは本剤に対して早期に耐性を獲得することが知られている。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。
- 7) 肝機能が低下している患者における本薬の適正投与については、今後検討を加えること。また、海外で行われている肝機能低下時の薬物動態試験については、結果がまとまり次第、報告の上、必要に応じ、その結果を添付文書に適切に反映させること。
- 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5月17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] ストックリンカプセル200
[事前評価依頼者] 萬有製薬株式会社
[一般名] エファビレンツ
[剤型・含量] 硬カプセル剤・エファビレンツ 200 mg 含有
[予定の効能・効果] HIV-1 感染症
[予定の用法・用量] 通常、成人にはエファビレンツとして600mgを1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

[事前評価準備会開催日] 平成11年4月30日

[特記事項] 希少疾病用医薬品指定の予定

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。

EUでの申請年月日：平成10年6月29日（デュポン社）、平成10年7月1日（メルク社）（EUにおける申請は、デュポン及びメルク両社が行っている）

米国での承認年月日：平成10年9月17日（米国における申請は、デュポン社が行っている）

今回の事前評価は、EUでの申請資料によるものである。

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

- ・EUにおいては、小児用の50 mg、100 mg 及び成人用の200 mg 含有の3種類の硬カプセル剤が申請されているが、本邦における今回の申請予定は現在のところ成人用の200 mg カプセルのみである。本邦において200 mg 製剤以外の製剤を申請する予定はないか訊ねたところ、現時点では迅速に供給体制を確立させるため、200 mg 製剤の供給体制の整備に尽力しており、その他の製剤の申請、供給の計画はないが、200 mg 製剤の承認後、50 mg 及び100 mg 製剤が要望される場合には再検討する余地を残している、との回答が得られた。なお、海外における小児適応取得に至る手続は、現在調査中である。小児用の製剤の必要性について、調査会における検討が必要であると考える。
- ・カプセルを割って半分にしたたり、中身だけを取り出しても服用可能かどうかについて、補足データの有無を調査中である。

2) 規格・安定性

- ・原薬の合成ルートは5種類あるが、ルート4及びルート4Aの2種類が臨床試験、安全性試験に使用されている。ルート4及び4Aの合成経路は同一であるが、2カ所の中間

体の精製・単離方法と、1ヵ所の使用試薬が異なっている。上市予定の合成ルートが4Aのみであるのか確認したところ、4Aのみであるとの回答を得た。

- ・原薬は4つの結晶形を有しているが、乾燥工程ですべての結晶形が安定なI型に変換し、I型結晶のみを使用することとなっている。他の結晶形の残留する問題がないことを確認したところ、乾燥工程の工程管理試験として示差走査熱量計(DSC)によりI型であることを確認しており、I型でない場合はI型が得られるまで再度乾燥を行うため、原薬の結晶形は安定型のI型であるとの回答を得た。また乾燥工程の方法は、Worldwide Marketing Application (以下WMAと略す) Part I.C.(Expert Report) Volume 2 Page 40 Drying and millingの方法であることを確認したところ、記載の方法であるとの回答を得た。またI型結晶とするための乾燥条件の根拠について説明を求めたところ、米国メルク社に照会中とのことであった。
- ・原薬の類縁物質のプロファイルは各ロットごとにHPLCにより確認されている。類縁物質中でSQ242(□□□□□□□□□□)及びSW965の2物質のみ毒性試験がおこなわれているため、2物質の選択理由について説明を求めたところ、米国メルク社に照会中とのことであった。
- ・製剤試験中、含量均一性試験及び溶出試験の判定について日本薬局方の方法へ変更の検討を求めたところ、変更が可能であるか米国メルク社に検討を依頼中との回答を得た。
- ・製剤に使用しているすべての添加物の規格について日本薬局方を引用できるものがあるか検討を求めたところ、米国メルク社に検討を依頼中との回答を得た。また添加物の使用前例について調査を求めたところ、□□□□□□□□□□□□□□□□□□のみ使用前例200mg/日を越える540mg/日を使用しているが、他の添加物はいずれも使用前例を越えないとの回答を得た。
- ・上市予定の合成法で合成された原薬の長期安定性試験は4ロットを6箇月間試験した結果、製剤の長期安定性試験は9箇月試験した結果が示されている。現在の安定性試験の継続状況について報告を求めた。原薬の長期安定性試験は1997年6月及び1997年7月から2ロットずつ試験が開始され、18箇月までの試験は終了していると考えられるが、依頼者が入手している試験結果は12箇月までの結果であり、原薬は少なくとも12箇月間は安定であることが確認されているとの回答を得た。製剤の長期安定性試験は1997年4月及び1997年5月から試験が開始され、18箇月までの試験は終了していると考えられるが、依頼者が入手している試験結果は12箇月までの結果であり、製剤は少なくとも12箇月間は安定であることが確認されているとの回答を得た。有効期間は1年で申請予定のため、12箇月のデータ提出を求めたところ、原薬及び長期安定性試験に関する米国メルク社の資料(Stability Update Drug Substance and Finished Product)を提出するとの回答を得た。さらに長期のデータもまとまったところで追加提出するとの回答を得ている。

3) 毒性

- ・毒性試験としては、単回及び反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、変異原性試験、並びにがん原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、ラット及びマウスでの最小致死用量は250-500 mg/kg であつ

た。臨床症状としてサルで 75 mg/kg/day 投与したときに神経症状が観察されたが、数週間投与を継続すると消失した。臓器の主たる所見として、ラットにおいて 250 mg/kg bid 投与した時に、腎臓組織に変性が見られたが、グルタチオン抱合体によるものと推察され、サル、ヒトでは腎臓組織の変性は見られなかった。カニクイザルに 45 mg/kg bid 以上の用量を 1 年間投与したときに軽微な甲状腺濾胞細胞肥大が観察されたが、この動物種で報告された肝 UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ活性の誘導に関連した適応性変化であると推察された。また、ラットに 60 mg/kg/day を投与したときに肝酵素の誘導が認められた。

- ・生殖発生毒性試験においては、Seg. II 試験において、サルに 60 mg/kg/day を投与したときに、20 匹中 3 匹に外形異常が認められ、その内容は、無脳、片眼の無眼球症、小眼球症、口蓋裂であった。
- ・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、妊産婦への投与を慎重に行えば、ヒトに対する影響は少ないと考えられる。

4) 薬理・吸排

- ・本剤を投与した全例からアジア系人種の投与例について調査させたところ、デュポン・メルク社が実施した臨床試験で組み入れられた HIV 患者の内、「Asian, Pacific islander」は 14 例 / 874 例であった。そのさらなる内訳及び有効性、安全性に関する情報については現在調査中である。また、AIDS Clinical Trial Group (ACTG) が実施した試験では「White, Black, Hispanic, Other」の分類しかなく、アジア系人種についての調査はできないものと思われる、との回答であった。
- ・健常者である白人と黒人との薬物動態パラメータに有意差が認められているが、健常者全体と HIV 患者全体の間でも薬物動態パラメータに有意差が認められ、HIV 感染者においては黒人と白人との間にクリアランスの差はないとされている。しかしながら、その根拠となるデータが原資料中に見受けられなかった。異人種間の HIV 感染者同士を比較した薬物動態データの有無については現在調査中である。また、参考までに健常者において人種差が認められた要因についても現在調査中である。

5) 臨床

- ・DMP266-004 試験及び DMP266-005 試験の結果を、プロトコールであらかじめ規定していた解析対象群とプライマリーエンドポイントで検討した場合は至適用量が 600 mg QD と言えないのではないかと尋ねたところ、回答がわかりにくく、Worldwide Marketing Application (WMA) の全くのコピー的記載なので、現在再回答を求めている。
- ・DMP 266-004 試験において、600 mg 群に比して 400 mg 群の方が投与前の CD4 陽性リンパ球数（以下 CD4 値）が低く、HIV-RNA 量が多い傾向（すなわち予後不良の患者が多いことを示唆）にあったことが、結果に影響しているのではないかと尋ねたところ、主たる解析対象集団である Cohort III の ITT 集団においては、投与前の CD4 値及び HIV-RNA 量の両群間差は統計学的に有意ではなく、しかも臨床的意義の少ない差異であると依頼者は判断している旨の回答を得た。また、400 mg 群で HIV-RNA 量が高め、あるいは CD4

値が低めだった理由としては、HIV-RNA 量及び CD4 値に関する症例選択基準が試験の初期で（つまり Cohort I ; 400 mg とプラセボの比較）で厳しく設定されていたためと考えられるとの回答を得た。しかし、WMA Part IV Volume 58 Page 92 では、CD4 値の試験後半期の症例選択基準は「50 以上」と、試験初期より厳しくなっている（より予後の悪い患者群を含む）と思われるので、依頼者の今回の回答の CD4 値に関する部分に関しては現在再回答を求めている。

- DMP266-006 試験において、有害事象により脱落した症例が、コントロール群 (IDV+ZDV+3TC) の方で統計学的に有意に多いことが結果の信頼性に影響を与えないか尋ねたところ、本試験の主解析対象集団は ITT 集団であり、HIV-RNA が 400 copies/mL 未満の患者の割合に関しては、Last Observation Carried Forward (LOCF) 解析を主たる解析方法としており、LOCF 解析では有害事象で中止した場合でも、直前値を LOCF 値として代用するため、発現以前に観測値が存在すれば評価対象となるため、脱落の影響は少ないと考えられるとの回答を得た。
尚、未完了例=無効例と見なす NC=F 解析（治験のコンプライアンスを加味した形で治験薬を評価することに対応するため、実際の医療現場での評価に近いものと考えられる解析）も副次的解析として実施されているが、NC=F 解析では治療を完了できない症例が多く発現すれば無効例が多くなり、無効例が多く発現する群が不利となるため、薬剤効果の評価は厳しく捉えることができるため、結果の信頼性に問題はないとの回答も得ている。
- 米国添付文書の DMP266-020 試験の結果に関する説明を見ると、EFV+IDV+NRTIs 群は 136 例、Placebo+IDV+NRTIs 群は 146 例で提示されており、プライマリーエンドポイントである HIV-RNA 400 copies/mL 未満の比率には両群で差は無かったと記載されており、今回申請資料の内容と不整合ではないかと指摘したところ、日本の添付文書（案）の臨床試験の記述は、当該試験の治験実施計画書に予め規定されていた時点（約 180 例の患者が第 16 週の試験観察を完了した時点：WMA Part IV Volume 73 Page 57 参照）における中間解析の結果について記載したもので、内容的に誤りではないこと、米国添付文書に記載されているデータは、それ以後に解析されたデータによるものの可能性があるものの、現在までに申請者は当該試験に関する追加データを入手していないため詳細は不明であり、DMP266-020 試験を含む Pivotal Study の最新データについて米国メルク社に確認中であるとの回答を得た。
- 重要な臨床試験については、プロトコール（改定 amendment に注意）では、統計解析上どの患者群を主たる解析対象にし、何をプライマリーエンドポイントとしているのか一覧表で示すよう指摘したが、現在、米国メルク社に照会中であり回答待ちの状況である。
- 「神経症状」は「精神・神経症状」と表現した方が臨床医にイメージが伝わり易いのではないかと指摘したところ、添付文書（案）に「神経症状」と記載のある箇所（6 ヶ所）すべてを「精神神経症状」に変更したとの回答を得た。
- 米国添付文書では、片頭痛薬のエルゴタミン製剤が併用禁忌となっており、アルコールや向精神薬との併用には注意すべきこと、精神障害や薬物乱用の既往を持つ患者では、幻覚や不適切な行動 (inappropriate behavior) が多くなること、急性の抑うつ反応（自殺念慮、自殺企図を含む）が生ずる恐れがあることが記述されているため、本邦の添付文

書（案）に記載する必要はないか、またEUの添付文書ではどう扱われているのか尋ねたところ、Core Company Data Sheet及びスイスの添付文書においては本邦の添付文書（案）と同じ記載であるとの回答を得た。また、これら添付文書と米国添付文書との差異については米国メルク社に問合せ中であるとの回答を得た。

- ・依頼者の提出した Worldwide Product Circular あるいは、Summary of Product Characteristics (SmPC) では記述されている「発疹の好発時期・通常の回復経過・再投与の可否・注意点など」を添付文書（案）重要な基本的注意に盛り込むことはできないかと尋ねたところ、好発時期、通常の回復経過については、添付文書（案）に反映させるとの回答を得た。尚、再投与に関する記載については、発疹は過敏症による副作用であった場合、より重篤な病態として再発する可能性もあり、再投与を推奨する文言は本邦の添付文書に記載すべきことではないと依頼者は判断しているため追加記載は行わないとの回答を得た。
- ・依頼者の提出した Worldwide Product Circular あるいは、Summary of Product Characteristics (SmPC) では記述されている「不整脈や持続的な鎮静」の記述の後の「呼吸抑制」の記述が添付文書（案）相互作用 併用禁忌の表において欠落していることを指摘したところ、当該箇所に「呼吸抑制」を追記するとの回答を得た。
- ・WMA Part I.C. (Expert Report) Volume 3 Page 261 の Table 4-8 を見ると、600 mg 1日2回投与を受けた症例は2例のみ、うち1例でのみ神経症状（不随筋収縮）発現との記載があり、添付文書（案）の過量投与の項における記載と不整合ではないかと指摘したところ、国際能書は添付文書（案）通りの記載であるため、国際能書の記載が WMA Part I.C. (Expert Report) Volume 3 Page 261 の Table 4-8 に基づくものであるか否かを、米国メルク社に現在問合せ中であり、もし不整合の事実が確認できれば、添付文書（案）の変更を行うとの回答を得た。
- ・米国及びEUにおいて承認後の安全性に関する情報をまとめることを指示したところ、米国メルク社に確認しなければ詳細は不明であり、現在照会中であるとの回答を得た。尚、平成11年5月6日に国内第I相単回経口投与試験の治験計画届書が提出されているため、その日付以降の CIOMS 報告は審査センターに提出されることとなっている。

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5月18日（事前評価）

調査会の結論：事前評価の結果、申請前に本邦における薬物動態データは不要と判断され、すみやかに承認申請を行うこととされた。

[照会事項] 1)～12) 略

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)～5) 略

[指導事項] 1)～9) 略

[効能・効果] HIV-1感染症

[用法・用量] 通常、成人にはエファビレンツとして600mgを1日1回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

II. 調査会報告書

物理的・化学的性質並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)4種の結晶形（原薬：結晶形I）がそれぞれどのような条件で生成するのか、また、原薬の確認試験をIR法により行っていることから、IRスペクトルによりこれらの結晶形が識別できるかどうかを説明すること、2)原薬の類縁物質試験に関して、個別に規格を設定した5つの類縁物質の規格値のレベルでの安全性について論証すること、3)製剤の含量均一性試験及び溶出試験については、USPの方法が設定されているが、日本薬局方への変更を検討すること、4)製剤の含量規格を□□～□□%に設定したことの妥当性について説明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、製剤とも、長期保存条件（25℃/60%RH）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、有効期間は暫定的に12箇月とされている。なお、本薬の長期保存試験は、なお、継続中である。

なお、製剤については、9箇月の安定性試験のデータから、SASプログラムによる統

計的な推定により、18箇月の有効期間（Expiration date）が設定されていたが、日本では有効期限の設定はリアルタイムの安定性試験（長期保存試験）のデータに基づいて行うこととされているので、これに沿った形で製剤の有効期間を設定するようコメントしたところ、上記の通り、12箇月の長期保存試験の結果に基づいて、12箇月の有効期間が設定された。その後、18箇月のデータ（Stability Update, 25-May-99）が提出され、18箇月の有効期間が設定された。

毒性試験としては、単回及び反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、変異原性試験並びにがん原性試験が行われた。

一般毒性試験の結果から、ラット及びマウスでの最小致死用量は250-500 mg/kgであった。臨床症状としてサルで75 mg/kg/day投与したときに神経症状が観察されたが、数週間投与を継続すると消失した。臓器の主たる所見として、ラットにおいて250 mg/kg bid投与した時に、腎臓組織に変性が見られたが、グルタチオン抱合体によるものと推察され、サル、ヒトでは腎臓組織のそのような変性は見られなかった。カニクイザルに45 mg/kg bid以上の用量を1年間投与したときに軽微な甲状腺濾胞細胞肥大が観察されたが、この動物種で報告された肝UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ活性の誘導に関連した適応性変化であると推察された。なお、ラットに60 mg/kg/dayを投与したときにCYP2B1などの肝酵素の誘導が認められている。

生殖発生毒性試験においては、Seg. II試験において、サルに60 mg/kg/dayを投与したときに、20匹中3匹に奇形が認められ、その内容は、無脳、片眼の無眼球症、小眼球症、口蓋裂であった。

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。

調査会では、生殖発生毒性以外の毒性については特段の問題はなく、臨床適用に際して、妊産婦への投与を慎重に行えばヒトに対する影響は少ないものと判断した。妊娠又は妊娠している可能性のある婦人については、慎重投与とすることとした。

本薬は、HIV-1の選択的非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬である。効力薬理の面で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、中枢神経系への作用が行動薬理的検討項目で認められ、臨床との関係で注目された。臨床では中枢神経系副作用はかなり高頻度に認められていて、幻覚や不適切な行動、あるいは陶酔感など、非常に気になる症状が含まれていた。そのメカニズムについてはほとんど触れられておらず、わずかにアデノシン受容体、L型電位依存性カルシウムチャンネルなどへのリガンド結合阻害作用が報告されているに過ぎない。そこで中枢神経系副作用のメカニズムについて考察するように指示を出した。これに対して明確なメカニズムの提示はなされなかったが、「使用上の注意」にかなり具体的に中枢神経系副作用について記載されていることから了承した。一般薬理作用においてはその他特に臨床問題となることはない判断した。

吸収・分布・代謝・排泄に関する調査会審議においては、特に問題となった事項はなかった。

臨床に関する調査会審議においては、医薬品医療機器審査センターからの事前評価レポートも踏まえて、審議を行った。問題となった主な事項は次の通りであった。

- 1) DMP266-006 試験において、有害事象により脱落した症例が、コントロール群 (IDV+ZDV+3TC) の方で統計学的に有意に多いことが結果の信頼性に影響を与えないか検討すること。
- 2) 申請者が提出した Worldwide Product Circular あるいは、Summary of Product Characteristics (SmPC) では記述されている「発疹の好発時期、通常のリバース転写阻害剤の回復経過、再投与の可否、注意点など」を添付文書 (案) 重要な基本的注意に盛り込むこと。
- 3) 米国及び EU において承認後の安全性に関する情報をまとめること。
- 4) 本剤の精神神経症状や発疹について、他の抗 HIV 剤と比較してどの程度であるのか再検討すること。
- 5) 発疹で投与中止した 7 例についての発疹の程度、またその転帰につき報告すること。
- 6) 併用薬については、最近の欧米のガイドラインを踏まえた内容を添付文書に反映させること。

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、以下の様な結論を得た。

- 1) 本試験の主解析対象集団は ITT 集団であり、HIV-RNA が 400 copies/mL 未満の患者割合に関しては、Last Observation Carried Forward (LOCF) 解析を主たる解析方法としており、LOCF 解析では有害事象で中止した場合でも、直前値を LOCF 値として代用するため、発現以前に観測値が存在すれば評価対象となるため、脱落の影響は少ないと考えるとの回答を了承した。
- 2) 好発時期、通常のリバース転写阻害剤の回復経過については、添付文書 (案) に反映させるとの回答を得、了承した。なお、再投与に関する記載については、発疹は過敏症による副作用であった場合、より重篤な病態として再発する可能性もあり、再投与を推奨する文言は本邦の添付文書に記載すべきことではないと申請者は判断しているため追加記載は行わないとの申請者の見解を了承した。
- 3) 米国及び EU において承認後の安全性に関する情報については、米国メルク社に照会中であるが、平成 11 年 5 月 6 日に本剤の国内第 I 相単回経口投与試験の治験計画届け書が提出されており、その日付け以降の CIOMS 報告は審査センターに随時提出するとの申請者の見解を了承した。
- 4) 米国では現在、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) は、本剤の他にネビラピンとデラビルジンが市販されている。すべての市販 NNRTI で、発疹の発現頻度が対照群に比して増加している事が示されている。これら三剤間の直接比較試験は実施されていないが、本剤の WMA (Part I Volume 3 Page 245, 表 4-3) や他剤の米国添付文書のデータを比較すると、本剤における発疹の重症度や、薬剤の投与中止率は、他の 2 剤 (特にネビラピン) よりかなり低かった。本剤の最も注目すべき臨床的有害事象は、神経系障害 (めまい)、精神障害である。他の NNRTI 2 剤でも本剤同様の神経系症状の報告がされているが、本剤でより顕著であった。なお、これらの症状は一般にすぐに改善し、通常、治療開始 2~3 週間以内に消失するとの申請者の回答を受け、了承した。

5) 発疹で投与中止した7例について、個々の症例での発疹発現等の詳細について回答を受け、これを了承した。

6) 米国メルク社は本剤の米国添付文書に最新のガイドラインの内容を盛り込んでいるとの申請者の見解を了承した。

本剤は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に分類されている。同じクラスの薬剤としてネビラピンが既に承認されているが、ネビラピンと比べて、本剤は抗HIV効果に優れ、重篤な副作用は少ないとされている。欧米のガイドラインでも、本剤は三剤療法の主剤に位置付けが既にされており、本剤の抗HIV療法における有用性が認められると考えた。慎重な審議の結果、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) 国内における薬物動態試験については、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) 臨床試験については、プロトコルを遵守し、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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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、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、国内の被験者における薬物動態については、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) 発疹、精神神経系症状といった重篤あるいは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、本剤との因果関係及び対処方法を含めた検討を行うこと。
- 5) 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。
- 6) HIVは本剤に対して早期に耐性を獲得することが知られている。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。
- 7) 肝機能が低下している患者における本薬の適正投与については、今後検討を加えること。また、海外で行われている肝機能低下時の薬物動態試験については、結果がまとまり次第、報告の上、必要に応じ、その結果を添付文書に適切に反映させること。
- 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

- ・ I型結晶とするための乾燥条件については、残留溶媒である□□□□□□□□及び□□□□□□を除去するため70℃減圧下で乾燥を行う旨の回答があった。
- ・ SQ242, SW965の2物質については、この2物質が毒性試験に使用したロットに含まれていなかったため別途合成して毒性試験を行った旨の回答があった。その他の不純物については臨床試験及びICHガイドラインに沿った毒性試験で安全性の確認が行われた。

2) 薬理・吸排

- ・ 健常者に人種差が認められた理由については背景の差や試験毎の投与デザインの差から一部に有意差は認められているもの人種差の考察は困難であるとの回答が得られた。
- ・ 異人種間のHIV感染者同士を比較した薬物動態データについては、Phase II/IIIに参加した患者を対象に母集団薬物動態解析(population pharmacokinetics)を行った結果(試験DM&P 98-012)が存在した。黒人白人間には有意差は認められず、アジア系人種においてはCL/Fが白人より低値を示したが、ばらつきが大きくアジア系人種のデータが少ないことから、用量調節を考慮するほどの差ではないとの回答があった。

3) 臨床

- ・ 本剤の至適用量を600 mgQDとした理由については、用量毎の相対効果を明確に示している試験はDMP266-004試験のみであり、この試験は治療失敗例に本剤を追加投与する試験デザインであったため倫理上の問題が明らかになった時点で終了しているが、400 mgQDに対して600 mgQDの方がよりすぐれた有効性を示し安全性には大きな差が認められなかった旨の回答があった。
- ・ DMP266-004試験において、600 mgQD群に比して400 mg群でHIV-RNA量が高め、あるいはCD4値が低めだった理由としては、HIV-RNA量及びCD4値に関する症例選択基準が試験の初期(つまりCohort I; 400 mgとプラセボの比較)では投与前1週間以内にHIV-RNA量 ≥ 3000 copies/mL、投与前30日以内にCD4値 $= 100\sim 500$ cells/mm³であったものが、後半(Cohort II、III)では投与前3週間以内にHIV-RNA量 ≥ 2500 copies/mL、投与前30日以内にCD4値 ≥ 50 cells/mm³に改訂したためと考えられる旨の回答があった。
- ・ 米国添付文書に記載されているDMP266-020試験のデータは、中間解析以後に解析されたデータによるものであることが判明し、そのデータが提出された。
- ・ 重要な臨床試験については、プロトコルでは、統計解析上どの患者群を主たる解析対象にし、何をプライマリーエンドポイントとしているのかについての一覧表が提出された。
- ・ 米国添付文書で記載のある、片頭痛薬のエルゴタミン製剤が併用禁忌となっており、アルコールや向精神薬との併用には注意すべきこと、精神障害や薬物乱用の既往を持つ患

者では、幻覚や不適切な行動 (inappropriate behavior) が多くなること、急性の抑うつ反応 (自殺念慮、自殺企図を含む) が生ずる恐れがあることについては、本邦の添付文書にも記載させた。

- ・添付文書 (案) の過量投与の項における記載の根拠は臨床試験であり 15 例で 600 mg 1 日 2 回投与を行っていたとの回答があった。

2. 医薬品機構の適合性調査

1) 医薬品機構の適合性書面調査結果

薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、薬事法施行規則第 18 条の 4 の 3 (申請資料の信頼性の基準) に違反する事実はありません。

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、以下の条件を付した上で本薬を承認して差し支えないと判断する。

[承認条件]

- 1) 国内における薬物動態試験については、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) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得よう医師に対して要請すること。