

平成11年7月29日

審査報告書

審査品目 一般名 硫酸アバカビル
販売名 ザイアジェン錠
申請年月日 平成11年7月1日（製造承認申請）
申請者名 グラクソ・ウエルカム株式会社
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感染症

用法・用量 通常、成人には他の抗HIV薬と併用し、アバカビルとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

[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) 本剤を使用する場合は、過敏症に留意して、過敏症等の副作用が発生した場合には必ず適切な処置をとるよう、また、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。
- 3) 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。
- 4) 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、可能な限り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。

- 5) 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。

[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、本剤の服用前後の変動の有無を十分調査すること。
- 4) 過敏症については、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。
- 5) 本剤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剤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、H I V感染の防止、あるいは、H I V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。

時間の中央値は11日、平均値は15.7日。69%の症例で14日以内、89%で4週間以内、94%で6週間以内に発現しているとのことである。過敏症に関する臨床への情報提供に関して調査会にて検討が必要であると考え。

- ・毒性試験において、サルに420mg/kg/dayを12ヵ月間投与したときに神経症状が観察された。その機作について尋ねたところ、本薬の大量投与による一般症状の悪化に伴うものと考えられ、神経症状である可能性は低いとの回答であった。

また、米国における市販後調査に神経症状の報告の有無を尋ねたところ、28例の自発報告があったとの回答を得た。

- ・本剤の米国における適用は成人及び3ヶ月以上の小児となっているが、本邦での適用申請範囲について事前評価依頼者の考えを質問したところ、米国と同様、3ヶ月以上の小児については年齢に特に制限を設けずに申請する予定であるとの回答を得た。
- ・上記の件に関連して、錠剤の大きさについて質問したところ、本剤は我が国において既に市販されている通常の錠剤に比べて大きく服薬が困難な場合が想定されることから、粉碎時の溶出試験を実施しその結果を提出するとともに使用上の注意に反映させることを検討するとの回答を得た。

2) 規格・安定性

- ・原薬の合成ルートは、
合成には、
硫酸アバカビル合成には
が使用されている。原薬の無機不純物として
で合成した初期の硫酸アバカビル
は、
を含むとされている
が、その後は検出されない。どのように
の生成を押さえているのか、あるいは除いて
いるのか説明を求めたところ、
を合成する際の精製工程について具体的に説明があった。

との回答を得た。市販
予定の合成ルートについて確認したところ、
であり、合成法は
に記載の方法であると
の回答を得た。

- ・硫酸アバカビルはhemisulfateであるため、hemisulfateの生成はどのように担保するのか、IR法のバリデーションで比較しているmonosulfateの生成法と比較して説明することを求めたところ、
から硫酸塩とする工程でhemisulfateを生成させるモル比の硫酸を添加していること、monosulfateが仮に生成した場合においてもhemisulfateの結晶化に用いられる溶媒
に溶けやすいため結晶化されることがないこと、結晶化された原薬はhemisulfateであることはIR法による確認試験で識別可能であること、更に過去に製造された市販用ロットの硫酸含量を滴定法及びイオンクロマトグラフ法により測定した結果から

も担保されているとの回答を得た。

- ・原薬の確認試験、赤外吸収スペクトル法において、確認試験では臭化カリウム錠剤法によるスペクトルが、バリデーションにおいてはペースト法によるスペクトルが示されているため、どちらを採用するか説明を求めたところ、海外において原薬の規格及び試験方法としてすでに採用されている臭化カリウム錠剤法を本邦においても採用するとの回答を得た。
- ・製剤試験中、確認試験はHPLCかまたはTLCとなっているので規格として設定する合理的妥当性について説明を求めたところ、製剤の定量法にHPLC法を採用していることから、確認試験法にはTLC法を採用するとの回答を得た。また溶出試験及び含量均一性試験については各々の判定基準として日局一般試験法を採用するとの回答を得ている。
- ・長期保存試験(30°C/60% RH)の当初提出資料は、原薬 は6ヶ月 まで、製剤は3ヶ月までの試験結果であった。現在の安定性試験の継続状況について報告を求めたところ、原薬、製剤とも18ヶ月までの結果の提出があり、18ヶ月までの安定性を確認できている。
- ・製剤の含量規格の幅が と広いため、安定性試験の結果によっては規格値の妥当性の見直しが必要と考え検討を求めたところ、製剤の安定性試験成績(18ヶ月)及び実測値を基に本邦の考え方に沿って、製造元と協議するとの回答を得た。安定性試験成績からも、含量規格の見直しが望ましいと考える。

3) 毒性

- ・毒性試験としては、単回および反復毒性試験、特殊毒性試験、生殖発生毒性試験ならびに変異原性試験の資料が提出されている。
- ・ラットおよびマウスでの最小致死用量は1,731.68-2,000mg/kgであり、臨床用量の140-160倍であった。
- ・サルに投与した時に2例の死亡があった理由について尋ねたところ、偶発的である可能性が高く、本薬との関連性はないと考えられている、との回答であった。
- ・マウス、ラット、サルに大量に反復投与を行ったときに肝臓の重量増加、肝細胞の肥大が見られた理由を尋ねたところ、小胞体等の細胞成分の変化によるものであった。血液生化学的検査においてコレステロール等の変動が見られたがいずれも回復性であり、生体の適応反応の結果である可能性が考えられた。マウスにおいてP450活性を検討したところ軽度の上昇が認められ、肝臓における代謝活性の変化に伴ったものである可能性が考えられるが、ヒトでは本剤の代謝におけるP450の関与は小さいため、これらの所見の臨床的意義は小さいと考えられるとの回答を得た。また、米国における市販後調査に肝臓に関連する副作用の報告の有無について尋ねたところ、13例の自発報告があったとの回答を得た。なお、毒性試験における肝の病理写真について、提出を求めているところである。
- ・ラット、サルに大量に反復投与を行ったときに赤血球系検査値および白血球(特にリンパ球)数に変動が見られた理由を尋ねたところ、回復可能な、投与期間に伴わない変化であり、毒性

的意義は小さいとの回答を得た。しかしながら、数値の変動が何によるものかは不明であり、さらに回答を求めている。

- ・ラットに大量に反復投与を行ったときに睪丸の萎縮が見られた理由を尋ねたところ、円形ないし細長い精子細胞の消失がみられたとの回答を得た。
また、ホルモンへの影響は見ていないが、ライディッチ細胞には変化が見られなかったことからホルモンへの影響は少ないと考えられ、ヒトで起りうる可能性は低いと考えられるとの回答を得た。
- ・ウサギの目に点眼したときに異常が見られたことについて尋ねたところ、投与量が高い程、結膜から角膜および虹彩への刺激性が広がっていったが、本薬は経口投与薬であるので臨床使用において問題になる可能性はないと考えられるとの回答を得た。
- ・生殖発生毒性試験においては、胚の異常、奇形等がみられ、乳汁中に本薬が分泌されることも証明されているため、妊産婦、授乳中の女性への投与は慎重に行うべきと考えられた。
- ・変異原性試験の結果、小核誘発が陽性であったが、類薬に比べて同等あるいはそれ以下であった。
- ・がん原性試験は実施中であり、2001年に最終報告書完成予定との報告を受けている。

4) 薬理・吸排

- ・本剤はアルコールデヒドロゲナーゼ及びUDP-グルクロニルトランスフェラーゼの2種類の代謝酵素によって代謝される。アルコールデヒドロゲナーゼについて人種間で多型性の相違が見られないか訊ねたところ、異型アルコールデヒドロゲナーゼがヨーロッパ人の約10%に認められるのに対し、日本人では約90%に認められるが、この異型酵素は正常酵素よりも活性が高いため、日本人における正常アルコールデヒドロゲナーゼの欠損は臨床的には問題にならないとの回答を得た。
- ・本剤とエタノールの相互作用試験（CNA1010）の結果、エタノール併用によって本薬の主な代謝経路がアルコールデヒドロゲナーゼによるカルボン酸化からUDP-グルクロニルトランスフェラーゼによるグルクロン酸抱合にシフトすることが示されたが、これが他の薬剤の代謝に影響するかどうか考察を求めた。その結果、グルクロン酸抱合にシフトすることが他の薬剤の代謝に影響するかどうか自体を検討する試験は行われていないが、アバカビルとジドブジンの相互作用試験（CNA1002）の結果、アバカビルのグルクロン酸抱合体の曝露量が増加しているにも関わらず、ジドブジン及びジドブジングルクロン酸抱合体の動態に臨床重要と思われる変化は認められなかったことから、アバカビルとエタノールの併用が他剤のグルクロン酸抱合に及ぼす影響はごく僅かと推察されるとの回答を得た。
- ・アジア系人種の投与例について訊ねたところ、全投与例中3試験21例に投与されていた。薬物血中濃度が測定された例はなかった。HIV-RNA量が測定された3例中HIV-RNA量に変化が見られなかったため投与中止された例が1例あった。有害事象は21例中16例80件発現し、うち重篤で試験薬剤と因果関係有りとなされたものは3例5件で、1例は骨髄抑制と肝機能不全、2例目は高リ

パーゼ血症と高アミラーゼ血症、3例目はスティーブンス・ジョンソン症候群であった。なお、3例目にはネビラピンが併用されており本剤は中止されなかった。

5) 臨床

- ・審査センターでは、単剤の第 I 相試験での推奨用量である300mgBIDが併用療法で採用された理由を尋ねた。成人HIV感染症患者を対象としたCNA2001（第 I / II 相試験）およびCNAB2002（第 II 相試験）での検討の結果、効果と安全性から300mgBIDを選択し、またNIHによるHIV感染症治療の原則「多剤併用療法では、それぞれの抗HIV薬にとって最適の用法・用量で使用されなくてはならない」に従い単剤での推奨用量で併用投与したという回答を得た。
- ・本剤の臨床上の意義について見解を求めたところ、現在の3剤併用療法である逆転写酵素阻害剤（NRTI）2剤とプロテアーゼ阻害剤（PI）1剤の併用は、現在上市されている5剤を組み合わせても服用可能な組み合わせは5通りであり、治療無効時に変更する際の選択肢が制限されている。本剤は、他剤との相加・相乗作用を有し、耐性発現が遅く、交差耐性を起こしにくく、血液、神経毒性が少ないなどの特徴を持ち、HIV治療の選択肢を広げるという点で臨床上の意義があると考えたとの回答を得た。
- ・第III相試験での有害事象の記載について、より詳細な情報提供を求め、CNA/B3003では、6例（7%）に認め、1例で関節痛・筋肉痛、息切れなどのため投薬中止が確認された。CNA3006では、14例（14%）に認め、主なものはグレード4の臨床検査値異常、肺炎、発熱、感染症、脱水症であった。このうち2例の過敏症と1例のGOT/GPT上昇が本剤と因果関連有りとされた。CNAB3001では16例（33%）に認め、トグリタイド[®]値の上昇が最も多かった。このうち、心停止1例は本剤と因果関係有りとされた。
- ・hyperglycemiaとpancreatitisとの関連について考察を求めているが、現在本社に問い合わせ中とのことである。
- ・薬剤関連性死亡の2例について詳細情報を求めたが、1例はプラセボ群であり、本剤併用群はNo. 5004の一例のみであった。ZDV, 3TC, RTVのほか、アシクロベル、フルコザール、ST合剤、クラシロマイシンが併用され、CMV網膜炎、細菌性肺炎、痙攣発作、深部静脈血栓の既往を有している患者であった。

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6月24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)～15) 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感染症

[用法・用量] 通常、成人には他の抗HIV薬と併用し、アバカビルとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

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)原薬の残留溶媒である の規格値を、

原薬中の残留量の実測データをも考慮して、品質の恒常性を確保する上で適切な値とするよう再検討すること、2)原薬の類縁物質規格について、開発段階の安全性試験や臨床試験に用いたロットならびに実生産ロットの不純物プロファイルを一覧表の形で示すとともに、個別規格を設定した類縁物質については、規格値のレベルにおける安全性について論証すること、3)製剤の溶出試験について、設定した試験条件により劣化した製品を明確に排除しうることを示したデータ、ならびに、臨床試験で用いられたものとの同等性を示したデータを提出すること、4)製剤の含量規格については、 では広すぎると考えられるので、製剤の実測データと安定性試験の結果を基に、本邦の考え方に沿って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、製剤とも、30℃、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ており、その結果に基づいて、有効期間は暫定的に18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。

毒性試験としては、単回および反復毒性試験、特殊毒性試験、生殖発生毒性試験ならびに変異原性試験の資料が行なわれた。

ラットおよびマウスでの最小致死用量はマウスで1,731.7mg/kg、ラットで2,000mg/kg以上であり、臨床用量の140-160倍であった。

サルに420mg/kg/dayを12ヶ月間投与したときに、うずくまり症状などを観察し、神経症状が考慮された。検討の結果その機作は、むしろ本剤の大量投与による一般症状の悪化に伴うものと考えられ、神経症状である可能性は低いと判断された。また、米国における市販後調査において28例の神経症状を伴う症例の自発報告があった。これと、サルに投与したときの、7例中2例の死亡との関連が問われたが、やはり大量投与による過大なストレスによる結果と考えられ、神経障害による可能性は低いものとの判断が伝えられ、これを了承した。

マウスに330mg/kg/日以上、26週間まで、ラットに250mg/kg/日以上、13週間まで、サルに420mg/kg/日、52週間の反復投与を行ったときに肝臓の重量増加、肝細胞の肥大が見られたが、小胞体等の細胞成分の変化によるものであった。また、血液生化学的検査においてコレステロール等の変動が見られたがいずれも回復性であり、生体の適応反応の結果である可能性が考えられた。マウスに本剤330mg/kg/日、26週間の反復投与を行ったときP450活性を検討したところ軽度の上昇が認められ、肝臓における代謝活性の変化に伴ったものである可能性が考えられるが、ヒトでは本剤の代謝におけるP450の関与は小さいため、これらの所見の臨床的意義は小さいと考えられた。また、米国における市販後調査ににおいて肝臓に関連する副作用として13例の自発報告があった。

ラットに500mg/kg/日、4週間、サルに420mg/kg/日、4~52週間の反復投与を行ったときに赤血球系検査値および白血球（特にリンパ球）数に変動が見られた。これらの所見が見られた理由は不明であるが、骨髄毒性に起因した可能性は低いと考えられた。

ラットに530mg/kg/日、4週間の反復投与を行ったときに睾丸の萎縮が見られたが、円形ないし細長い精子細胞の消失がみられ、また、ライディッヒ細胞には変化が見られなかったことからホルモンへの影響は少ないと考えられることからヒトで起りうる可能性は低いと考えられた。

ウサギの目に点眼したときに異常が見られ、投与量が高い程、結膜から角膜および虹彩への刺激性が広がっていったが、本薬は経口投与薬であるので臨床使用において問題になる可能性はないと考えられた。

生殖発生毒性試験においては、胚の異常、奇形等がみられ、乳汁中に本薬が分泌されることも証明されている。

変異原性試験の結果、小核誘発が陽性であったが、類薬に比べて同等あるいはそれ以下であった。

がん原性試験は実施中であり、2001年に最終報告書完成予定との報告を受けている。

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。

本薬はHIV-1の逆転写酵素阻害薬である。効力薬理、一般薬理について、調査会審議において臨床上特に問題となった事項はなかった。

国内における薬物動態の試験法について申請者から提示された3種類の方法について審議した。被験者への倫理的配慮、血中AUC値が治療効果と相関するデータが欧米で得られている点、主代謝酵素のアルコールデヒドロゲナーゼには人種間で遺伝多型の相違がある点などを考慮し、患者ボランティアを対象とする単回投与試験が適切であろうと判断した。しかしながら、本剤を服用している外来患者において血中濃度を測定することは治療上重要であるので、その対応の必要性も併せて指摘した。

また、本剤の相互作用に関して、米国添付文書を参考にして、事実に基づく客観的記述に変更するよう指摘した。

臨床に関する調査会審議において、問題となった事項は下記のとおりである。

- 1) 過敏症の発現時期についての添付文書の記載をわかりやすい個所に記載するよう検討すること。また、過敏症が発現した際の薬剤(併用薬を含む)の中止方法について詳しく記載すること。
- 2) 添付文書の薬物相互作用に関する記載を米国の添付文書に準じて事実に基づいた記載に改めること。
- 3) 添付文書の臨床成績の項にあるCNAAB3003試験のCD4リンパ球数の結果については、有意差があるように誤解される恐れがあるので、データをもとにさらに説明を加えること。
- 4) 本剤とネビラピンとの併用でスティーブンス・ジョンソン症候群4例が発症した旨を添付文書中に記載すること。
- 5) 抗HIV薬併用療法における本剤の使用法については、臨床現場への情報提供の方策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およ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) 申請者は本剤を使用する医療関係者にとってわかりやすいように、過敏症の発現時期を「警告」に記載する旨の回答、並びに過敏症が発現した際の薬剤(併用薬を含む)の中止方法についても情報収集に努める旨の回答があり、改訂した添付文書案が提示され、申請者の見解は了承された。

- 2) 添付文書の「使用上の注意 3. 相互作用」の項を米国添付文書記載内容に基づき修正する旨の回答があり、改訂した添付文書案が提示され、申請者の見解は了承された。
- 3) 添付文書の臨床成績の項にあるCNAAB3003試験のCD4リンパ球数の結果に、「両併用群とも症例毎の変化のバラツキが大きく、有意差は見られなかった。」という文章を加える旨の回答があった。この回答に対して、大きく外れた症例を除くなどして、中央値について再検討すべきとの指摘もあったが、現在はウィルス量を指標にすることが多いことを考慮し、提示された改訂添付文書案と申請者の見解は了承された。
- 4) 申請者からは、本剤とネビラピンとの併用で発現したスティーブンス・ジョンソン症候群については現時点で情報量が少なく、本剤との関連性は確立されていないことから添付文書(案)には記載しない旨の回答があった。ただし、今後とも情報収集に努め、本剤との関連性が認められた場合には添付文書(案)への記載を検討することが併記されており、申請者の見解を了承した。
- 5) 申請者からは、抗HIV薬併用療法における本剤の使用方法については、現時点においては、国内の添付文書(案)にも成績を示されている、既に海外で実施された臨床試験において有効性と安全性が確認されている本剤+ジドブジン+ラミブジンの3剤併用療法を中心に情報提供する予定である旨の回答があった。加えて、申請者から現在欧米で本剤と他の抗HIV薬(承認薬を含む)をいろいろ組み合わせ合わせた併用療法が検討されており、これらの試験で得られた情報は国内外のガイドライン、治療の手引きを担当する組織に情報提供を行い、ガイドラインへの反映を検討してもらう予定であること、製品情報概要、別刷り文献、説明会、講演会等により、学術情報として臨床現場に提供する予定であることが示された。調査会では、抗HIV薬の併用療法は現在進歩の最も大きい分野であり重要な指摘事項・回答と認識したうえで、申請者の見解を了承した。

本剤の過敏症対策として、申請者から以下のような方策をとることについての提案があり、調査会ではこれらの提案を検討し、適切であろうとの意見であった。

- 1) 医師に患者への過敏症の説明を義務付ける。
- 2) 警告カード、過敏症説明文書または患者説明文書を処方毎に配布する。
- 3) 過敏症を発現した患者には本剤投与禁忌カードを配布する。

本剤は新しい核酸系逆転写酵素阻害剤であり、HIV患者への迅速な治療薬の提供の観点からも、審議の結果、調査会は以下の承認条件、指導事項を付したうえで、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) 本剤を使用する場合は、過敏症に留意して、過敏症等の副作用が発生した場合には必ず適切な処置をとるよう、また、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。
- 3) 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。
- 4) 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、可能な限り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。
- 5) 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。

[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、本剤の服用前後の変動の有無を十分調査すること。
- 4) 過敏症については、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。
- 5) 本剤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、H I V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) H I Vの本薬に対する耐性の獲得及び他剤耐性H I V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剤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、H I V感染の防止、あるいは、H I V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) 臨床

- ・高血糖(hyperglycemia)と膵炎(pancreatitis)との関連については、海外臨床試験データから見る限りは関連性が認められないとの回答を得た。

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) 本剤を使用する場合は、過敏症に留意して、過敏症等の副作用が発生した場合には必ず適切な処置をとるよう、また、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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。