

衛研発第 3713 号

平成 15 年 11 月 6 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] レイアタツカプセル 150、同 200

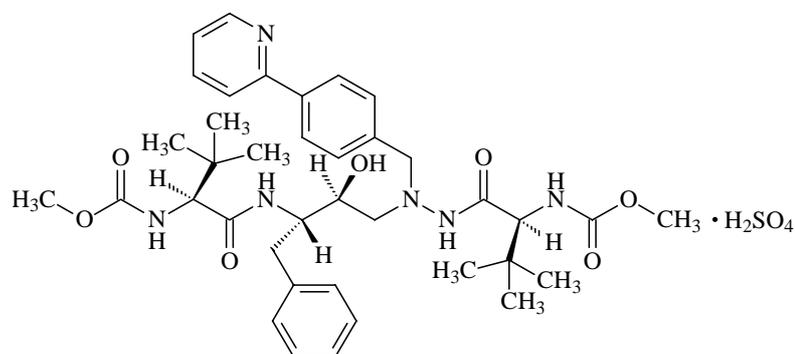
[一般名] 硫酸アタザナビル

[申請者] ブリストル製薬有限会社

[申請年月日] 平成 15 年 10 月 27 日（輸入承認申請）

[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



[化学名] 日本名：

(3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-9-ベンジル-3,12-ジ-*tert*-ブチル-8-ヒドロキシ-4,11-ジオキソ
-6-[4-(ピリジン-2-イル)ベンジル]-2,5,6,10,13-ペンタアザテトラデカンジカル
ボン酸 ジメチルエステル 一硫酸塩

英名：

Dimethyl(3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-9-benzyl-3,12-di-*tert*-butyl-8-hydroxy-4,11-
dioxo-6-[4-(pyridin-2-yl)benzyl]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanedioate
monosulfate

[特記事項] ・本剤は平成 10 年 11 月 12 日医薬審 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 15 年 8 月 1 日）

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 15 年 11 月 6 日作成

[販 売 名] レイアタツツカプセル 150、同 200

[一 般 名] 硫酸アタザナビル

[申 請 者] ブリストル製薬有限会社

[申請年月日] 平成 15 年 10 月 27 日（輸入承認申請）

[審 査 結 果] (1) 提出された資料は海外臨床試験のみであるが、本剤の有効性・安全性は評価できると判断した。
(2) 本剤は 1 日 1 回投与のプロテアーゼ阻害薬であり、アドヒアランスの向上が期待できる。
(3) 既存のプロテアーゼ阻害剤で問題となっていたコレステロール上昇、トリグリセリド上昇などの脂質に対する影響が少ない、交差耐性が生じにくいなどの特徴を有し、初回投与の選択肢としてだけでなく、他剤による治療が中止された症例に対する新たな選択肢となり得る。
(4) 本剤に特徴的な副作用である黄疸については、可逆的であり、肝機能障害を伴わないものであることから、本剤による HIV 感染症の治療を妨げるものではない。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の承認条件を付帯した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して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、アタザナビルとして 400mg を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
なお、中等度の肝障害患者には 300mg を 1 日 1 回に減量して投与することが推奨される。

[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、定期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。

- 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、可能な限り重点調査施設の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、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) 黄疸、高ビリルビン血症、伝導障害などの副作用については、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。
- 4) 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。
- 5) 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、今後も検討を加えること。
- 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。
- 10) 低胃酸症、無酸症における本剤の有効性に関する情報収集に可能な限り努めること。

事前評価レポート(その1)

平成 15 年 10 月 15 日

- [予定の販売名] レイアタツカプセル 150、200
- [事前評価依頼者] ブリストル製薬有限会社
- [一般名] 硫酸アタザナビル
- [剤型・含量] 1 カプセル中アタザナビルとしてそれぞれ 150mg、200mg 含有する
- [予定の効能・効果] HIV 感染症
- [予定の用法・用量] 通常成人には、アタザナビルとして 400mg を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。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 15 年 8 月 22 日
- [特記事項] 希少疾病用医薬品指定済み
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 15 年 6 月 20 日
EU における状況：平成 14 年 5 月 2 日に申請を行い、現在審査中である。
今回の事前評価は、米国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事前評価依頼者に対する指摘事項及びその評価結果

イ. 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

本剤は、スイス ノバルティス社から米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が導入し、米国、EU において優先審査とされ、米国においては、本年 6 月 20 日に承認され、EU においてもまもなく承認されるとされている HIV プロテアーゼ阻害活性を有するアザペプチド化合物である。

本剤は、HIV-1 プロテアーゼを IC_{50} 値 1.0 nM で阻害し、各種 HIV 分離株に対しても IC_{50} 値 2 ~ 5 nM と強い活性を示すとされている。また、1 日 1 回 2 カプセル投与であり、アドヒアランスの向上が期待できること、プロテアーゼ阻害剤で問題となるコレステロール上昇、トリグリセリド上昇などの脂質に対する影響が認められないこと、交差耐性が生じにくいことが本剤の特徴であるとされている。

ロ. 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

- ・ レイアタツカプセル 150、レイアタツカプセル 200 は、1 カプセル中、それぞれ硫酸アタザナビル(以下、本剤) 170.84mg、227.79mg(アタザナビルとして 150mg、200mg)を含有するカプセル剤である。添加剤として、クロスポピドン、乳糖及びステアリン酸マグネシウム、また、カプセル本体にゼラチン及び青色二号を含有する。
- ・ 本剤の化学構造は元素分析、紫外可視吸収スペクトル(UV/VIS)、赤外吸収スペクトル(IR)、

核磁気共鳴スペクトル (NMR)、質量スペクトル (MS)、X 線結晶解析により支持されている。

- ・ 物理的・化学的性質として、性状、溶解性、水溶液の pH、解離定数、分配係数、吸湿性、示差走査熱量測定、熱重量分析、融点、X 線回折、旋光度について検討がなされている。
- ・ 原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (IR/ATR、HPLC)、含量 (HPLC)、不純物 (HPLC)、硫酸、強熱残分、水分 (in process control で規定)、残留溶媒、重金属、粒子径が規定されている。
- ・ 製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (IR/ATR、HPLC)、含量 (HPLC)、不純物 (HPLC)、溶出試験、含量均一性試験、微生物限度試験が規定されている。
- ・ 製剤の安定性試験中に不純物の定量法 (HPLC) の測定条件 (カラム、測定波長、移動相) を変更している。測定条件を変更したことにより、新たに同定可能となった不純物が規格設定され、未知とされる不純物の規格値がより小さい値に改められた。
- ・ 本剤の溶解性は pH に依存することから、低胃酸症や無酸症の患者に対する注意喚起の必要性に関して申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

胃内 pH が高くなることが考えられる、本剤と pH 調整剤を含有するシダノシン錠及びサニルブジンカプセルとの併用投与試験において、併用時の本薬の C_{max} 及び AUC は本薬単独投与時に比べそれぞれ 89% 及び 87% 減少したが、アタザナビル、ジドブジン、ラミブジン 3 剤併用投与した時の抗 HIV 効果は、制酸剤の併用投与の有無にかかわらず類似していた。また、低胃酸症及び無酸症が多いとされる高齢者 (65 歳以上) と若年者 (18 歳以上、40 歳以下) の薬物動態に顕著な差は認められなかった (注: 本試験は米国において実施されたものであり、日本人高齢者では無酸症の割合が多い (約 40%) が、米国人では高齢者でも 10% 以下といわれている (Biol Pharm Bull. 2001; 24(3):313-5))。現在、H₂ 受容体拮抗剤との併用投与による胃内 pH の上昇が及ぼす本剤の暴露量への影響を評価する試験を計画中ではあるが、プロトンポンプ阻害剤や H₂ 受容体拮抗剤との併用については既に注意喚起されていること、本薬のバイオアベイラビリティは食直後に増加し、被験者間の変動が小さくなることから、用法及び用量に「食事中又は食直後に経口投与する」旨記載されていることから、現時点では添付文書に低胃酸症及び無酸症患者に対し更なる注意喚起をする必要性に乏しいと考えられる。
- ・ 包装規格 (単位) は両含量ともに 60 カプセル/ボトル。

八．安定性に関する資料

- ・ 提出された長期保存試験成績より、原薬のリテスト期間を 1 年とすることは妥当であると判断した。

- 提出された長期保存試験成績（(カプセル入り mL ポリ瓶 mg 含量(ロット、 カ月))からブラケット法により判断することで、製剤の有効期間を、室温、気密容器で 2 年とすることは妥当であると判断した。なお、カプセル入り mL ポリ瓶 mg 含量の包装形態についてコミットメントの安定性試験を実施する予定である。

二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

- 毒性試験としては、単回投与毒性試験（マウス、ラット）、反復投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）、変異原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び特殊毒性試験の資料が提出されている。なお、がん原性試験はマウス及びラットを用いて現在継続中である。
- マウスにおける最小致死用量は、雄で1600mg/kg、雌で800mg/kgであった。ラットでは1600mg/kgでも死亡は認められなかった。
- 本剤の標的臓器は肝臓であり、反復投与毒性試験において動物種を問わず、肝重量の増加、肝細胞の肥大、血清総ビリルビン（特に間接ビリルビン）、総コレステロール、トリグリセリド及び肝酵素の増加が認められており、ラット及びマウスにおいて肝細胞の脂肪沈着、マウスにおいて肝細胞の障害像並びにラット及びイヌでグルコースの増加も認められている。事前評価依頼者は、肝臓の形態学的変化が認められないことから、これらの所見は毒性学的に意義の無い変化としているが、本剤は動物におけるグルクロン酸抱合に関与するUGT1A1阻害作用を有することから、ビリルビンの増加はUGT1A1阻害による肝機能障害を反映しており本剤の毒性と見なすべきものであると考えられることから、無毒性量について再考を求めている。

また、肝障害の発生機序並びにヒトにおいて脂肪肝及び劇症肝炎等が発生する可能性について尋ねたが明確な回答は得られておらず引き続き照会している。

さらに、他のプロテアーゼ阻害薬で認められている、リポジストロフィー、高脂血症及びインスリン抵抗性症候群が本剤で発現する可能性について尋ねたところ、本剤は類薬と比し前駆脂肪細胞の分化及び成熟脂肪細胞における脂肪代謝を抑制する作用が弱い、細胞の糖質輸送をほとんど阻害しない、脂肪細胞による糖質の取り込みをほとんど阻害しない、脂肪細胞における中性脂肪の生合成の抑制、蓄積及び貯蔵に対する作用が弱い、プロテアソーム活性阻害作用が弱いことから類薬でみられる副作用は本剤で発現しないとの回答を得、発現しないとは言えないがリスクは低いと考えられることから回答を了承した。

- イヌにおける 2 週間経口投与毒性試験において、活動性低下、振戦、眼瞼下垂、歩行異常な

ど神経毒性を示唆する所見及び心電図所見の異常が認められており、心電図についてはヒトにおいても濃度及び用量に依存したPR 間隔の延長が観察されている。事前評価依頼者はこれらの所見が認められた原因は、全身状態の悪化等に対する二次的な変化としているが、そのように考察した根拠について尋ねている。

- ・ マウス反復投与毒性試験において、血小板の減少、好中球、リンパ球の増加、赤血球の形態異常、脾重量の増加及び肝臓・脾臓の髄外造血がみられていることから、本剤の骨髄毒性について尋ねたところ、髄外造血は血小板減少に対する生理的反応であり骨髄毒性はないとの回答を得たため、さらに血小板のみの減少で赤芽球や顆粒球を含めた髄外造血が起こる理由を尋ねている。また、これらの所見を毒性とみなしていないことから無毒性量について再考を求めている。尚、骨髄での巨核球の増加の有無、および、臨床的に報告されている出血傾向との関連性についても考察されるべきであると考え。
- ・ 反復投与毒性試験において、ヒトの臨床条件下におけるAUC 値の数倍で死亡動物が認められており、生殖発生毒性試験においても無毒性量がヒトの臨床条件下におけるAUC値の等倍から数倍となっていることから臨床上的安全性について尋ねたところ、イヌで原因不明の死亡が認められたがラット及びマウスでは死亡は認められておらず、また高用量で類薬と同様の肝毒性が認められているがAUC値で比較すると動物での無毒性量はヒトに臨床用量を投与した場合の0.4～7倍で類薬と同程度であること並びに生殖発生毒性試験では選択的な発生毒性を示していないが本剤投与で高ビリルビン血症が発生すること等から妊婦、産婦及び授乳婦への投与には慎重を期すべきであるとの回答を得た。

また、投与量に比してヒトで AUC 値がより高くなる理由を尋ねたところ、動物に比べヒトの初回通過効果が小さくまた消失も緩やかである可能性があるとの回答を得、了承した。
- ・ マウス及びラット反復投与毒性試験において雌で毒性が強く発現していることから、本剤の性差について尋ねたところ、雄に比し雌で暴露量が高くなるのが原因であるが臨床試験においては有害事象の発現率に男女差は見られていないとの回答を得た。しかし薬物動態に性差が認められていることから、臨床使用時の安全性については臨床の項で最終的に判断したい。(臨床の項参照)
- ・ 遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット小核試験、不定期DNA合成試験及びラットの十二指腸を用いたコメットアッセイの試験結果は陰性であったが、ヒトの培養末梢血を用いた染色体異常試験において臨床量でのCmaxの約3倍の濃度で陽性の結果が認められている。またがん原性試験は現在継続中であるが、中間成績において雌マウスに肝細胞腺腫の発生率並びに肝細胞腺腫及び癌腫の発生率に統計学的に有意な上昇が認められている。これらのことから本剤の発がんリスクについて考察を求めたが、事前評価依頼者は発がん性が雌マウスの肝臓に限られていることのみを根拠に本剤は非遺伝毒性であるとしているため引き続き考察を求めている。
- ・ 生殖発生毒性試験は、ラットを用いたSeg. 、Seg. 、Seg. 試験が、ウサギを用いたSeg. 試験が行われている。ラットを用いたSeg. 試験において、100mg/kg/日以上投与群で性

周期の延長が認められ、Seg 試験において、出生児の体重減少または体重増加抑制が認められた。またラットで乳汁中に本剤が分泌されることから、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。

- ・ 局所刺激性試験において、ウサギの皮膚に刺激性は認められなかったが、ウシ角膜の混濁度を上昇させた。
- ・ 特殊毒性試験は、モルモットを用いた皮膚感作性試験及びラットを用いたヒツジ赤血球に対するT細胞依存性抗体産生試験が実施されておりいずれも陰性であった。

ホ．薬理作用に関する資料

- ・ 本剤の50週間使用により96例中19例から耐性株が分離されている。これらのEC₅₀上昇は200倍までに留まっており、本剤の組織内濃度がEC₅₀の6000倍以上であることを鑑みると、50週の投与において臨床問題が生じない可能性が高い。審査センターは、更なる継続投与による耐性化の進行の可能性について尋ねた。

これに対し、事前評価依頼者より、3種類のHIVウイルス株を用いた *in vitro* 試験において、本剤の耐性発現について検討した結果では、本剤の適用濃度を25nMから500nMまで漸次増加させて継代培養することにより、耐性度は徐々に増加すること、ウイルス株が本剤に高濃度で長時間曝露されるほど耐性度が上昇し、耐性化が進行する可能性が示唆されており、臨床使用において本剤の血中濃度が高値に維持された場合には、ウイルス株の耐性度が上昇し耐性株が出現する可能性は否定できない。本剤治療による耐性発現に関しては、試験成績が限られていることから、耐性株出現の可能性について言及あるいは否定するための十分な情報は得られていないため、今後の臨床使用において情報収集を行うことが必要である。なお、抗HIV薬未治療患者における本剤の使用により、これまでに23の本剤耐性株が得られており、それらはいずれもI50Lのアミノ酸変異が認められている。これらの株ではアタザナビルに対する感受性は低下しているが、他のプロテアーゼ阻害剤に対する感受性は低下していない、との回答がなされた。

本剤は米国において本年6月に承認されたばかりであり、長期投与に関する情報は充分でないことから、本剤が承認された場合には十分な市販後調査が必要であると、審査センターは考える。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

- ・ 審査センターは、本剤を投与した全例からアジア人種の投与例について、その詳細な報告を求めた。

これに対し事前評価依頼者より、臨床薬理試験(26試験)737例の健康被験者中9例のアジア系/太平洋諸島人種への投与例があり、重篤な有害事象及び有害事象により投与中止例はなく、薬物動態パラメータ(C_{min}、C_{max}及びAUC_{TAU})はアジア系以外の人種で観察された範囲内であった。また、第相/相試験では、RNA量が400c/mL未満となった有効率は他の人種と比較して高く、安全性の面では、本剤の治療を受けたHIV治療歴のない被験者1087

例中 112 例がアジア系/太平洋諸島人種であり、有害事象及び臨床検査値による総括的安全性評価に臨床的に意味のある差は認めなかった、との回答がなされた。

- ・ 審査センターは、本剤の薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子について説明を求めた。

これに対し事前評価依頼者より、年齢に関しては高齢者の C_{max} 及びAUCは若年者に比べ17%程度高いが、この違いは臨床的に重要ではない。性差に関しては、女性のAUCは男性より約24%高いが、統計学的に有意な差ではなく、また、既承認のHIVプロテアーゼ阻害薬において、他剤との併用により暴露量が30~35%程度まで増加しても臨床的に重要な影響が見られないことから、30%付近までの暴露量の差は重要な差ではない。

本剤の代謝は主にCYP3A4が関与すると考えられ、遺伝多型と関連した代謝活性の変動は知られていないこと、遺伝多型の知られている分子種の基質ではないことから、人種差はないものと考えられる。

本剤は胃内pHの上昇に伴い吸収量が低下することが示唆されている。また、絶食時に比べ食後（高脂肪食及び低脂肪食）投与時の C_{max} 及びAUCが増加するとともに変動が減少したことから、食事は薬物動態に影響を及ぼす因子と考えられる。

ヒトにおける本剤の尿中排泄率は7%と低いことから、腎機能の程度は本剤の薬物動態に顕著な影響はないと考えるが、肝機能に関しては、糞便中の総放射能排泄率が79%であり、また中等度~重度の肝障害患者における薬物動態の検討結果では、肝障害患者の C_{max} に影響は認められなかったもののAUCは45%増加したことから、肝機能は薬物動態に影響する因子であることが示された、との回答がなされた。
- ・ 本剤の吸収量が胃内pHの上昇に伴い低下することから、制酸剤、緩衝作用を有する薬剤（緩衝剤が処方されているジダノシン等）が併用注意とされており、同時投与を避ける旨注意喚起がなされている。食事の影響に関しては、食事中又は食直後の服用が規定されており、また、肝機能障害については、重度の肝機能障害のある患者は禁忌とされ、軽度~中等度の肝障害患者においては慎重投与とされている。
- ・ 審査センターは、本剤の日本人における薬物動態の評価の必要性について、事前評価依頼者の見解を求めた。

これに対し事前評価依頼者より、本剤の主要な代謝酵素であるCYP3A4に明らかな人種差がないこと、本剤は遺伝多型が知られているCYP分子種の代謝に依存しないこと、第Ⅲ相試験において人種で層別した薬物動態パラメータに明らかな差は認めなかったことから、日本人の薬物動態は外国人における薬物動態成績と顕著な差はないと予測され、承認前の薬物動態試験の実施の必要性はないと考えるが、承認後において薬物動態に関する市販後臨床試験を実施することを計画している、との回答がなされた。
- ・ 審査センターは以上の回答を了承し、本剤の薬物動態に関して大きな問題はないものと判断し、また国内における薬物動態試験については承認後に速やかに実施することが必要であると考えた。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

1) 臨床的位置付けについて

- ・ 抗 HIV 治療の目標は、HIV の増殖をできる限り強く抑制することにある。そのためには、十分な抗ウイルス効果を発揮し、服用率を維持できる薬剤が望ましい。近年、様々な抗 HIV 薬剤が発売されている中、HAART のメニューの中で、本剤がどの位置付けにあるのか、事前評価依頼者に意見を求めた。

これに対し事前評価依頼者より、未治療の HIV 感染患者に対し効果が示された 3 試験（AI424-007、-008 及び-034 試験）及び既治療の HIV 感染患者に対し効果が示された 2 試験（AI424-043 及び-045 試験）より両者に対して投与が推奨される。各々の理由としては、未治療の HIV 感染患者に対しては、アドヒアランスを維持し易い（簡便な 1 日 1 回 2 カプセル投与）、脂質（コレステロール、トリグリセライド）の異常がみられない、耐性が発現した場合においても、他剤と異なり本剤に特徴的な I50L の変異を起こすことにより、将来の他の PI 治療の選択肢を制限しない、ネルフィナビル（NFV）よりも高い忍容性（下痢の発現が少なく、下痢に対する治療薬の使用も少ない）を認めるため推奨される。また、既治療の HIV 感染患者に対してはウイルス学的には治療効果を認める場合でも、忍容性がない、アドヒアランスが維持できない、高脂血症を有する、あるいは、他の有害事象（嘔気、下痢、中枢神経系の障害など）により投与困難な患者に対しては、アドヒアランスを維持し易く、脂質の異常がみられない、高い忍容性を認める本剤が有用である。さらに、エファビレンツ（EFV）、ネビラピン（NVP）等の非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）の投与によりウイルス学的に効果不十分となった患者では、本剤/RTV のブースト療法への切り替えは有効である。また、他のプロテアーゼ阻害剤から切り替えることにより、高脂血症用薬の投与を減らすことができる。さらに、プロテアーゼ阻害剤の投与によりウイルス学的に効果不十分となった場合の標準的な LPV/RTV への切り替えに比べて、下痢の発現率が少ないなどのメリットがある、との回答がなされた。

- ・ ジドブジン（ZDV）とラミブジン（3TC）をベースに本剤と EFV を比較した試験（AI424-034 試験）において、本剤と EFV の有効性プロファイルが類似していることから、副作用により EFV の投与が中止された症例に対し、本剤の使用は推奨されるものなのかについて、審査センターは事前評価依頼者に尋ねた。

これに対し、事前評価依頼者は次のように回答した。

AI424-034 試験における有効率は、ZDV+3TC+本剤群で 67%（269/404 例）、NRTI ベースの Preferred Regimens である ZDV+3TC+EFV 群で 63%（252/401 例）と同等のウイルス抑制効果を認めていること、AI424-007、-008 試験における有効率は下記の表のとおりであり、ジダノシン（ddI）+サニルブジン（d4T）+本剤、d4T+3TC+本剤は、プロテアーゼ阻害薬（PI）ベースの Alternative Regimens に推奨されている ddI+d4T+ネルフィナビル（NFV）、d4T+3TC+NFV と同等のウイルス抑制効果を認めていること及び 1 日 1 回 2 カプセルの内服のためアドヒアランスを維持し易いことより、本剤が PI ベースの HAART 療法の初回投与（未治療）に推奨できる。

AI424-007、-008 試験における有効性（48 週）

Analysis	AI424-007 ddI/d4T/PI		AI424-008 d4T/3TC/PI	
	本剤 (QD) 400mg n=78	NFV (TID) 750mg n=82	本剤 (QD) 400mg n=181	NFV (BID) 1250mg n=91
HIV RNA 400 c/mL 以下の症例 (TRWPF)	46/78 (59%)	49/82 (60%)	118/181 (65%)	54/91 (59%)
HIV RNA 50 c/mL 以下の症例 (TRWPF)	26/78 (33%)	23/82 (28%)	57/181 (31%)	35/91 (38%)
HIV RNA change from baseline (log ₁₀ c/mL)	-2.42	-2.33	-2.51	-2.31
CD4 cell count change from baseline (cells/mm ³)	221	185	234	211

審査センターは上記の事前評価依頼者の回答を了承した。

- AI424-043 試験において、本剤と LPV/RTV では、本剤の方がウイルス抑制効果が弱いとされているが、切り替えを推奨するものであるのか否かについて、審査センターは事前評価依頼者の見解を求めた。

これに対し、事前評価依頼者は下記のとおり回答した。

既治療例についてみると、AI424-043 試験において、過去 1 回の PI ベース HAART 療法が効果不十分であった患者を対象とし、PI ベースの Preferred Regimens である LPV/RTV (400mg/100mg) を 1 日 2 回と本剤 400mg 1 日 1 回を比較したところ、LPV/RTV の方がウイルス抑制効果は強かった（下記「AI424-043 試験におけるアタザナビルの効果」参照）。そこで、AI424-045 試験では、過去 2 回以上の抗ウイルス治療において効果不十分であった患者を対象に、本剤/RTV (300mg/100mg) 1 日 1 回のブースト治療にて LPV/RTV (400mg/100mg) と比較したところ、ウイルス抑制効果は、16 週まではやや劣るものの、24 週では同等であった。また本剤/RTV では、脂質プロファイルの改善が得られ、脂質低下剤の減量が可能であった。以上より、変更（既治療）の場合、本剤単剤を用いた代替え HAART 療法では効果が得られにくい、本剤/RTV;300mg/100mg 1 日 1 回のブースト治療を用いれば、代替え HAART 療法に推奨できると考える。

AI424-043 試験におけるアタザナビルの効果（24 週、中間成績）

Analysis	AI424-043 NRTI/NRTI/PI	
	本剤 (QD) 400mg n=150	LPV/RTV (BID) 400/100mg n=150

HIV RNA 400 c/mL 以下の症例 (TRWPF)	86/150 (57%)	114/150 (76%)
Responder	86 (57%)	114 (76%)
Virologic failure	44 (29%)	23 (15%)
No confirmed response	27 (18%)	16 (11%)
Rebound	17 (11%)	7 (5%)
Discontinued due to AE	2 (1%)	3 (2%)
Discontinued due to other reasons	10 (7%)	6 (4%)
Death	1 (<1%)	0 (0%)
Never treated	6 (4%)	4 (3%)
HIV RNA change from baseline*	-1.67 log ₁₀ c/mL (24w)	-2.11 log ₁₀ c/mL (24w)
CD4 cell count change from baseline	94 cells/mm ³ (24w)	121 cells/mm ³ (24w)

TRWPF : 下記症例を除く HIV RNA が 400copies/mL 以下に抑えられた例数 / 投与された全症例数

死亡例、病状進行例、投与中止例、追跡不能例、レスポンスがあってもリバウンドを起こした例

AI424-045 試験におけるアタザナビルの効果 (24 週、中間成績)

Analysis	AI424-045 NRTI/TFV/PI/PI		
	本剤/RTV (QD) 300/100mg n=120	本剤/SQV (QD) 400/1200mg n=115	LPV/RTV (BID) 400/100mg n=123
HIV RNA 400 c/mL 以下の症例 (TRWPF)	76/120 (63%)	50/115 (43%)	74/123 (60%)
Responder	76 (63%)	50 (43%)	74 (60%)
Virologic failure	32 (27%)	44 (38%)	33 (27%)
No confirmed response	26 (22%)	35 (30%)	23 (19%)
Rebound	6 (5%)	9 (8%)	10 (8%)
Discontinued due to AE	4 (3%)	5 (4%)	2 (2%)
Discontinued due to other reasons	3 (3%)	9 (8%)	4 (3%)
Never treated	1 (< 1%)	5 (4%)	5 (4%)
HIV RNA change from baseline*	-1.86 log ₁₀ c/mL	-1.52 log ₁₀ c/mL	-1.89 log ₁₀ c/mL
CD4 cell count change from baseline	83 cells/mm ³	59 cells/mm ³	90 cells/mm ³

TRWPF: 下記症例を除く HIV RNA が 400copies/mL 以下に抑えられた例数 / 投与された全症例数

死亡例、病状進行例、投与中止例、追跡不能例、レスポンスがあってもリバウンドを起
こした例

審査センターは、この回答を了承した。

2) 用量の妥当性について

- 審査センターは、AI424-008 試験及び AI424-007 試験の結果から、本剤の用量が導かれたと推測されるが、用量の設定根拠について事前評価依頼者に説明を求めた。

これに対し事前評価依頼者より、本剤の 400mg1 日 1 回投与の用量は抗 HIV 治療経験の少ない患者における臨床用量として、HIV を抑制し、かつ副作用を少なくすることを考慮して設定された。AI424-007 試験で、200mg1 日 1 回投与の HIV 抑制効果は十分ではなく、400mg1 日 1 回投与では NFV と類似した抗 HIV 抑制効果がみられた。AI424-008 試験において、本剤 400mg1 日 1 回投与の効果は NFV と類似することが確認され、さらに、600mg1 日 1 回投与では効果の増強はみられず、有害事象であるビリルビン上昇が増加することが確認された。これらの臨床成績に基づき、本剤 400mg1 日 1 回の用量で、他の抗 HIV 療法と併用することを選択した、と回答がなされた。

- 審査センターは、事前評価依頼者の回答を了承するが、AI424-007、AI424-008 試験は海外試験のため、日本人における用量の妥当性を検討する必要性はないかについて事前評価依頼者に説明を求めた。

これに対し事前評価依頼者より、本剤は肝臓で代謝され、主に CYP3A4 が関与している。CYP3A4 には遺伝子多型が知られていないことから本剤の代謝に人種差はないものと考えられる。また、薬物動態を検討した臨床薬理試験では、アジア系の被験者 5 例が本剤 400mg の反復投与を受けており、このアジア系の被験者の薬物動態パラメータ値 (AUC) は、他の人種の薬物動態パラメータ値の範囲内であった。以上のことより、日本人において他の人種と異なる用量が必要であるとは示唆されなかった、と回答がなされた。

- 審査センターは、症例数は少ないものの、アジア系と他の人種間で有効性、安全性 (3) 安全性について (参照) に関して大きな差を認めていないことより事前評価依頼者の回答を了承するが、国内患者に対する用量の妥当性について市販後に調査する必要があると考えている。

3) 安全性について

黄疸

- 審査センターは、本剤用量依存的な副作用である黄疸について、機序、発現時期、転帰及び人種差に関して事前評価依頼者に見解を求めた。

これに対し事前評価依頼者より、本剤はビリルビン抱合酵素である UGT1A1 分子種を競合的に阻害し高ビリルビン血症を発症させる。また、発現時期は未治療患者で約 12 週 (中央値)、既治療患者で約 8 週 (中央値) であった。治療は特に必要なく、黄疸と診断された患者に対

する主な処置は、用量調整（減量）と投与中止であった。なお、臨床薬理試験の結果から、本剤の休薬または減量後3～5日以内に、治療をすることなくビリルビンは正常値まで回復することが示唆されている。しかし、本剤の減量については長期的な有効性が確立されていないため、推奨できず、他剤へ変更が推奨され、その旨については、添付文書において情報提供する。また、黄疸の発現頻度に対する人種差に関しては、UGT1A1は遺伝多型によりUGT1A1分子種の発現量が異なるため人種間に差を認める可能性がある。遺伝子多型のうち、アレル7がUGT1A1分子種の発現量を少なくすることが知られており、本剤の臨床試験において、ビリルビンの上昇の頻度はアレル7で高い結果であった。UGT1A1のアレル7の頻度はアジア人種では黒人及び白人と比較し低いことが報告されているため（Hall D, et al. Pharmacogenetics. 1999;9(5):591-9、Beutler E, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 998;95(14):8170-4、Lampe JW, et al. Pharmacogenetics. 1999; 9(3):341-9）アジア人種におけるビリルビン上昇のリスクは同程度がそれより低いと考えられる、との回答がなされた。

- ・ 審査センターは、ビリルビンの上昇にトランスアミナーゼの上昇を伴っていないこと、投与中止によりビリルビンは正常化することより臨床特に関心ないと考える。また、人種差に関して、日本人においてビリルビン上昇のリスクが特に高いということは考えにくい、黄疸と診断され処置が必要な患者に対しては、「減量にての使用は行わず、中止後他剤へ変更する」といった内容を添付文書に明記すべきと考える。

乳酸アシドーシス

- ・ 審査センターは、乳酸アシドーシスで死亡した5例について、事前評価依頼者に本剤との関連性について見解を求めた。

これに対し事前評価依頼者より、乳酸アシドーシス症候群のリスクファクターは、NRTI、服用の延長、女性、体重超過状態、d4T服用などとされている（BMS Document Control No.930003102）。本剤の臨床試験において認められた5例は全例女性でありd4Tを服用していた。治験責任医師は、死亡は併用したPI（本剤/NFV）によるものではなく、NRTIに起因して合併発現する高乳酸血症によるものと考えている、と回答がなされた。

- ・ 審査センターは、本剤の可能性は低いものの、上記リスクファクターに1項目でも当てはまる患者に対し使用する場合は、十分注意し使用するよう喚起する必要があると考える。

用法間違いによる安全性

- ・ 審査センターは、用法の間違いによる安全性について事前評価依頼者に見解を求めた。これに対し事前評価依頼者より、以下の回答がなされた。

本剤が1日2回服用されてしまった場合

患者が推奨用量を誤って1日2回服用（400mg、1日2回）した場合において、起こり得る影響というのは800mg1日1回服用によって観察されるものと同様であろうと考えられる。本剤の800mg服用後に到達する薬物血中濃度は、黄疸を発症し得るビリルビン値の上昇を引き起こすことが予測されるが、このような薬物血中濃度が重篤な有害作用に結びつくことは少ないと考えられる。またPR間隔は濃度依存性であると考えられることにより、

誤って 800mg/日の過量投与を受けた患者では無症候性の PR 間隔延長を生じる可能性が考えられる。PR 間隔の延長の程度は 度の房室ブロックに限られており、通常症候性のものではない。

また耐性の発現に関しては、3 種類の HIV-1 ウイルス株を用いた *in vitro* 試験において、本剤の適用濃度を 25nM から 200 又は 500nM まで漸次増加させて継代培養することにより、各ウイルス株の耐性度は徐々に増加し、最終的に耐性度 93~183 の耐性株が得られている。この結果は、ウイルス株が本剤に高濃度で長時間暴露されるほど耐性度が上昇し、耐性化する可能性を示唆しており、臨床使用時に本剤の血中濃度が高値に維持された場合には、ウイルス株の耐性度が上昇し、耐性株が出現する可能性が考えられる。

他剤が本剤の用法にあわせ、1 日 1 回投与（半量投与）とされてしまった場合

誤って NRTI が本剤とともに 1 日 1 回で服用された場合でも、日常のウイルス検査において HIV の RNA 量が十分に抑制されていれば、NRTI と本剤は作用部位が異なること及び耐性におけるアミノ酸変異部位が異なることなどから、短期的な本剤の耐性発現のリスクは低いものと考えられる。しかし、NRTI の飲み忘れが長期間持続しウイルス量の抑制効果発現が困難になった場合には、本剤に対する交差耐性発現の可能性は否定できない。したがって、本剤のみならず、併用する他の抗 HIV 薬を含めたアドヒアランスの維持は耐性発現のリスクを低減する意味でも重要である。

審査センターは、本剤が他剤に併せ、1 日 2 回服用されてしまった場合、一度のみでは問題ないが、長期間にわたり本剤が倍量投与された場合、副作用（黄疸）及び耐性株が出現する確率が高くなると考えられるため、添付文書による注意喚起が必要と考える。また、事前評価依頼者が述べるように、本剤及び併用薬のアドヒアランスの維持は非常に重要なことと考える。この点を十分に踏まえた添付文書の記載が必要であると考えられる。

審査報告(1)

平成 15 年 11 月 6 日

1. 申請品目

- [販売名] レイアタツツカプセル 150、同 200
- [一般名] 硫酸アタザナビル
- [申請者] プリストル製薬有限会社
- [申請年月日] 平成 15 年 10 月 27 日(輸入承認申請)
- [剤型・含量] 1 カプセル中アタザナビルとしてそれぞれ 150mg、200mg 含有する。
- [申請時効能・効果] HIV感染症
- [申請時用法・用量] 通常成人には、アタザナビルとして 400mg を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

審査センター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した。

- ・ 原薬の含量規格に関して、脱残留溶媒換算を行っているが、残留溶媒は不純物と見なすべきであるので適切に改めるよう求めたところ、実生産のスケールで製造したロットの脱溶媒補正しない含量の実測値を踏まえ、脱残留溶媒換算を削除した規格値に改めるという回答がなされたことから、審査センターはこれを了承した。
- ・ 本剤溶解性は pH に依存することから、低胃酸症や無酸症の患者に対する注意喚起の必要性に関して申請者に説明を求めたところ、現時点では添付文書に低胃酸症及び無酸症患者に対し更なる注意喚起をすることの必要性は乏しいと考えられるとの回答がなされたことに対し、審査センターは無酸症の患者に対する注意事項を他の医薬品等による低胃酸状態に対する注意事項とは別に記載し、市販後において、無酸症を多く含む日本人高齢者における本薬の有効性を確認することを申請者に求めたところ、以下のように回答した。

添付文書(案)の重要な基本的注意の項に「無酸症等著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある(「相互作用」の項参照)。」と記載する。

承認後は可能な限り無酸症を多く含む日本人高齢者における本薬の有効性に関する情報収集を実施し十分に検討を行いたい。

以上の回答がなされたことから、審査センターはこれらを了承した。
- ・ 原薬及び製剤の確認試験に設定されていた HPLC に関しては、定量法と同じ方法であることから、確認試験より削除することを指示し、申請者はこれを了承した。
- ・ 作用機序が不明ながら毒性試験において認められた血小板減少が本剤投与による影響である

とするのであれば、骨髄において巨核球の増生があったか否か、ヒトにおける出血傾向との関連性について説明するよう審査センターは申請者に求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

アタザナビル (ATV) のマウス 3 ヶ月間投与毒性試験で、血小板数の減少がみられた 160 及び 640 mg/kg/日群の雌における骨髄の病理組織学的検査では、巨核球の増生を伴う造血亢進を示唆する所見は認められなかった。一方、肝臓及び脾臓では、巨核球の増生を伴う髄外造血がみられ、これらの所見は循環血中の血小板数の減少に対する二次的な変化と考えられた。雌マウスで巨核球の増生を伴う髄外造血が認められるにもかかわらず、循環血中の血小板数が減少する機序は明らかにし得なかったが、本剤をラットに 6 ヶ月間及びイヌに 9 ヶ月間投与しても同様の变化は認められなかった。なお、雌マウスで血小板数の減少がみられた用量 (160 及び 640 mg/kg/日) における暴露量 (AUC) は、ヒトに 400 mg/日を投与した場合の暴露量の 4~12 倍であった。重篤な血小板減少症は出血傾向と関連があることが知られているが、本剤の臨床試験では、グレード 3~4 の重篤な血小板減少症の発生率は低く、その発生率は市販の HIV プロテアーゼ阻害薬であるネルフィナビル、エファビレンツ及びロピナビル/リトナビルと同程度であった。以上のように、血小板数の減少は中・高用量群の雌マウスにのみみられた変化であり、ラット及びイヌでは血小板数の減少はみられなかったこと、臨床試験ではグレード 3~4 の血小板減少症の発生率が低く、グレード 3~4 の出血は報告されていないことから、ヒトにおける出血傾向との関連性は低いものと考えられた。しかし、HIV プロテアーゼ阻害薬で治療中の血友病患者において、突発性の出血性関節症をはじめとする出血現象が報告されていることから、著しい出血傾向を有する患者には慎重に投与することが望ましい。

- 代謝、排泄に関しては、CYP3A4 以外にトランスポ - タ - MDR1 の影響も考慮する必要がある。多くのプロテアーゼ阻害剤が MDR1 の基質になることはよく知られているので、本薬も MDR1 で輸送される可能性がある。CYP3A4 の基質になるものは MDR1 の基質にもなりやすい傾向があるため、CYP3A4 だけで人種差などを説明するのは危険と考える。本剤が承認された場合には、CYP3A4 のみならず MDR1 に関する情報収集など十分な検討を行うべきであるとの意見が専門委員より述べられた。

審査センターはこの意見を踏まえ、承認後は可能な限り CYP3A4 のみならず MDR1 に関する情報収集など十分な検討を行うよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

- 肝機能障害患者では 300mg に減量することを推奨しているが、400mg 投与にて治療を行っていた患者が、何らかの理由 (肝機能障害 (肝予備能低下) など) により 300mg へ減量した際の有効性に関するデータについて確認しておく必要があるとの意見が専門委員より出された。軽度の肝障害を持つ HIV 感染症患者が 400mg にて投与を開始し、投与継続中に肝障害の程度が中等度に悪化した場合のみがこの減量を適用される。このような患者に関する有効性のデータについて米国本社に問い合わせた結果、提出可能なデータはないとの返答を得た。従って、今後減量した際の有効性のデータが得られれば、提出したいと考えている。
- 添付文書 (案) に記載されている健康成人と HIV 患者の薬物動態の比較で Cmax、AUC とともに

かなりの差があるように見えることから、下記の点について審査センターは申請者に見解を求めた。

この差は問題にはならないか。

差があるとすればその理由は何か。

その差は肝機能障害を持つHIV感染者への投与量設定に影響を及ぼさないか。

女性の肝機能障害を持ったHIV感染者の場合は如何か。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

健康成人と HIV 感染患者との間で、Cmax 及び AUC 平均値に差がみられるような成績が観察された。しかしながら、健康成人(n=14)と HIV 感染患者(n=13)の Cmax の変動係数(CV%)はそれぞれ 26%及び 71%、AUC ではそれぞれ 28%及び 91%であることから、この差は少数例において個体差が大きかったため生じたと考えられる。一方、臨床効果並びに安全性は HIV 感染患者で検討され、それらの成績に基づいて本薬の用量が設定されており、少数例の薬物動態試験でみられた Cmax 及び AUC の違いがあるとしても、臨床的には問題にならないものと考えられている。

上記のように、健康成人と HIV 感染患者において、臨床的に重要な薬物動態の差があるとは考えられていないため、その差が存在するとしても、その機序については検討されておらず、明らかにされていない。

健康成人と HIV 患者の薬物動態の差が肝機能障害をもつ HIV 感染患者の用量設定に影響を及ぼすことはないと考えられる。肝障害患者における薬物動態の検討は HIV 非感染の肝障害患者と健康成人を比較して検討され、HIV 非感染者における検討成績が HIV 感染患者へ外挿できると考え、中等度(Child-Pugh 分類 B)の肝障害患者に対する本薬の臨床用量として、1日1回 300mg の用量を推奨している。

肝機能障害をもつ女性 HIV 感染患者を対象とした試験は実施されていない。一方、薬物動態の性差に関しては、Phase II 試験(AI424007 及び AI424008)の母集団薬物動態解析において HIV 感染患者の男性/女性の AUC 比は 0.79 ~ 0.89 で臨床的に重要な差ではなく、肝機能障害をもつ女性 HIV 感染患者においても曝露量に臨床的に重要な差は現れないものと考えている。

以上のように、健康成人と HIV 感染患者における少数例の薬物動態試験から得られた成績から、健康成人と HIV 感染患者の薬物動態の違いは臨床的に重要でないものと考えられており、女性を含む肝障害を持つ HIV 感染患者における用量設定には影響しないものと考えている。しかしながら、肝障害を持つ HIV 感染患者における検討は実施されていないことから、承認後においては女性を含む肝障害を持つ HIV 感染患者に対しては慎重に投与する旨、十分に注意を喚起するとともに、肝障害を持つ HIV 感染患者に関する情報収集の検討を行いたい。

審査センターは、肝臓での排泄や腸からの再吸収ではMDR1が影響する可能性が高いが、MDR1の遺伝子多型に関する検討はなされていないことから、本剤の薬物動態については、市販後においても更なる情報収集が必要であると考えます。

- ・ 本剤は、海外で実施された臨床試験において、黄疸、高ビリルビン血症、伝導障害などの副作用が観察されていることから、国内において使用される場合には、これらの副作用に十分に注意する必要があるとの意見が専門委員より出された。

申請者は、承認後は市販後調査において黄疸、高ビリルビン血症、伝導障害などの副作用について十分に検討を行うと回答した。

- ・ 長期投与における安全性・有効性情報は限られていることから、本剤が承認された場合には、長期投与における本剤の安全性・有効性について十分検討する必要があるとの意見が専門委員より出された。

申請者は、承認後は市販後調査において長期投与における本剤の安全性・有効性については十分に検討を行うと回答した。

- ・ 中等度以上の肝機能障害患者においては、投与量を減ずる必要があることから、用法・用量に「適宜減量」の記載を加える必要がないかという点について、審査センターは申請者に見解を求めた。

これを受け、申請者は用法・用量に肝機能障害患者に対しては 300mg の投与量が推奨される旨を書き加え、下記のように変更すると申請者は回答した。

【変更前】

通常成人には、アタザナビルとして400mgを1日1回食事中又は食直後に経口投与する。
なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

【変更後】

通常成人には、アタザナビルとして 400mg を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。
投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
なお、中等度の肝障害患者には 300mg を 1 日 1 回に減量して投与することが推奨される。

- ・ 申請された効能・効果は、HIV 感染症とされているが、添付文書(案)の薬効薬理の項には、「HIV-1 プロテアーゼ阻害薬である」との記載があるため、整合性を図るよう審査センターは申請者に指示をした。

申請者は、HIV-2 に効果は期待できるものの、本剤において、臨床的に HIV-2 に対する作用は検討していないことから、効能・効果を HIV-1 感染症に変更すると回答した。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第4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に規定する基準（申請資料の信頼性基準）に適合すると考えられたことから、審査センターは承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような審査を行った結果、日本人における安全性、有効性については検討が必要であると判断するものの、他剤と交差耐性を示さないこと、脂質代謝異常などの副作用発現率が低いため、初回投与の選択肢としてだけでなく、副作用のため他剤が投与中止となった症例等に対して本剤が新たな選択肢となりうると考えられることから、効能・効果を下記の通り変更し、さらに下記の承認条件を付帯した上で、本剤を承認して差し支えないものと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本申請は希少疾病用医薬品、新有効成分含有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。

なお、製剤は劇薬に該当すると判断する。また、本剤は生物由来製品また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-1 感染症

【用法・用量】 通常成人には、アタザナビルとして400mgを1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。
なお、中等度の肝障害患者には300mgを1日1回に減量して投与することが推奨される。

【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、定期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。
- 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、可能な限り重点調査施設の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、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。

[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) 黄疸、高ビリルビン血症、伝導障害などの副作用については、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。
- 4) 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。
- 5) 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、今後も検討を加えること。
- 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。
- 10) 低胃酸症、無酸症における本剤の有効性に関する情報収集に可能な限り努めること。