

衛研発第 3414 号  
平成 15 年 9 月 3 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] エピビル錠 150、同 300

[一般名] ラミブジン

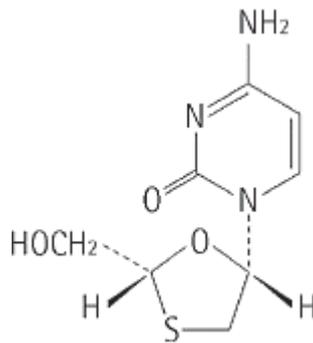
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 6 月 6 日

[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品 (エピビル錠 150)

1-(6) 新用量医薬品、1-(7) 剤型追加に係る医薬品 (エピビル錠 300)

[化学構造式]



分子式 :  $C_8H_{11}N_3O_3S$

分子量 : 229.26

[化学名] 日本名 :

(-)-1-[(2*R*,5*S*)-2-ヒドロキシメチル-1,3-オキサチオラン-5-イル]シトシン

英名 :

(-)-1-[(2*R*,5*S*)-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine

[審査担当部] 審査第一部

## 審査結果

平成 15 年 9 月 3 日作成

[販 売 名] エピビル錠 150、同 300

[一 般 名] ラミブジン

[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 6 月 6 日

- [審査結果] (1) 既承認の 1 日 2 回、1 回 150mg の際に比べ、1 日 1 回、1 回 300mg の投与時には、 $C_{max}$  上昇がみられるものの、有害事象発現率やその種類において両投与方法の間に相違は認められなかった。
- (2) 投与回数の減少は、服薬アドヒアランスの向上に寄与すると考えられる。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、以下の承認条件及び指導事項を付した上で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 下記疾患における他の抗 HIV 薬との併用療法  
HIV 感染症

[用法・用量] 通常、成人には他の抗 HIV 薬と併用して、ラミブジンとして 1 日量 300mg を 1 日 1 回又は 2 回 (150mg × 2) に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

[指導事項]

- ・ 現在、海外において実施中の小児を対象とした 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の薬物動態比較試験については、結果がまとまり次第、報告すること。

[承認条件]

- (1) 実施中の臨床試験、あるいは市販後の使用において、重篤な有害事象が発生した際には速やかに報告を行うこと。
- (2) 今後、再審査期間終了までは、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、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。

## 審査報告(1)

平成 15 年 9 月 3 日

### 1. 申請品目

- [ 販 売 名 ] エピビル錠 150、同 300  
[ 一 般 名 ] ラミブジン  
[ 申 請 者 ] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 15 年 6 月 6 日  
[ 剤型・含量 ] 1 錠中にラミブジン 150mg または 300mg を含有する。  
[ 申請時効能・効果 ] 下記疾患における他の抗 HIV 薬との併用療法  
HIV 感染症  
[ 申請時用法・用量 ] 通常、成人には他の抗 HIV 薬と併用して、ラミブジンとして 1 日量 300mg を 1 日 1 回又は 2 回 (150mg×2) に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

\* 下線部が用法・用量における今回変更部分

### 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

#### 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

ラミブジンは、グラクソ・ウエルカム社（現 グラクソ・スミスクライン株式会社）において開発されたヌクレオシド誘導体の抗 HIV 薬であり、細胞内において活性型の 5' - 三リン酸化体に代謝され、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の逆転写を阻害することにより作用を発現する。本邦においては、本薬は、「1 回 150mg を 1 日 2 回」の用法・用量により 1997 年 2 月に承認されている。

抗 HIV 薬の服用は、多剤併用療法であり、かつ、その治療が長期間に及ぶことから、服薬アドヒアランス向上のため、昨今、服用錠数、服用回数<sup>1</sup>の減数化が図られてきている。この潮流にあわせ、今回の申請は、これまで 1 日 2 回であった投与回数に加え、1 日 1 回の投与方法を追加すると同時に、1 日 1 回服用の際の錠数を 1 錠とするために 300mg 錠が申請されたものである。なお、300mg 錠の申請に伴い、既存品の販売名に含量を加えた「エピビル錠 150」が申請されており、承認取得後に既存品である「エピビル錠」に置き換えることとされている。

#### 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

- ・ 「エピビル錠 300」は既承認の「エピビル錠」（今回販売名を「エピビル錠 150」とする申請がなされている）の含量違いの製剤であり、既承認有効成分であるラミブジンを 300mg 含有するフィルムコート錠である。
- ・ エピビル錠 150 とエピビル錠 300 の規格及び試験方法が異なっていたことから、その理由を説明するとともに可能な限り両者を統一するよう求めた。

その結果、エピビル錠 300 の規格及び試験方法は製造元で設定されたものであり、エピビル錠 150 のそれは初回承認時の指導事項に基づき一部変更承認申請を行ったことから両者が異なっているとの説明がなされた。また、エピビル錠 300 の規格及び試験方法を、「性状」及

び「溶出試験の判定基準」以外の部分について、エピビル錠 150 に合わせる事となった。

## ハ．安定性に関する資料

- ・ 類縁物質について、添付資料 ( Specifications/Analytical Procedures ) 中ではロット・リリースの際にルーチンに実施するものではないが、Regulatory Specifications として規定がなされていることから、申請書上で類縁物質を規定する必要がないか説明を求めたところ、個々の類縁物質の最大値が %未満、類縁物質の合計が %であり、安定性試験の結果これらの増加は認められず、類縁物質は原薬の規格及び試験方法で規定されていることから、製剤で規定する必要はないとの回答がなされ、これを了承した。
- ・ エピビル錠 300 の安定性について、実生産スケール 3 ロットの 36 カ月までの長期保存試験結果から、気密容器、室温保存で有効期間を 3 年とすることは妥当であると判断した。

## ホ．薬理作用に関する資料

- ・ 薬理に関する試験としては、臨床試験において分離された株について、初回承認時と比較してどの程度耐性能を獲得しているかを検討した試験が実施されている。
- ・ 本薬に対して HIV-1 が耐性を示す際の主たる遺伝子変異部位は M184V であることが判明している。
- ・ M184V ( lamivudine-associated resistance mutation ) の変異の状況について尋ねた。  
それに対し、海外における文献報告として、アフリカで 14.7 % ( Adje C.et.al, JAIDS 26: 501-6, 2001 ) スペインで 3.3 % ( Briones C.et.al., JAIDS 26:145-50, 2001 ) 、カナダで 5 % ( Salomon H.et.al., AIDS 14(2):F17-23, 2000 ) フランスで 40 % ( 184I を含む ) ( Masquelier B.et.al., Antimicrob Agents Chemother 45(6):1836-42, 2001 ) との報告があり、国内での疫学データは見当たらなかった、との回答がなされた。
- ・ M184V について、現時点で得られている知見とそれらに対する見解を求めた。  
それに対し、核酸系逆転写酵素阻害剤に対する M184V 変異 HIV の感受性及び併用治療の有効性に関して、M184V の発現はラミブジンのウイルス学的な治療効果の消失につながる可能性も考えられるが、逆に、M184V 変異 HIV は他の抗 HIV 薬に対する感受性を維持又は回復することにより、HIV の標準治療薬である抗 HIV 薬の併用療法においてラミブジンは重要な位置を占めるものとする。また、本薬 300 mg 1 日 1 回投与と 150 mg 1 日 2 回投与における変異 HIV 発現率については、ラミブジンや他の併用抗 HIV 薬に対する耐性発現の程度及び耐性発現までの時間は、両者間で差があるとは判断できなかった、との回答がなされた。
- ・ 以上、本薬の薬理作用の観点から、今回申請された用法については大きな問題はないものとする。
- ・ ただし、耐性獲得能に関しては引き続き調査を継続する必要があると考える。

## へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

- 動物での薬物動態に関する試験は実施されておらず、ヒトでの臨床試験より開始していることについてその理由を尋ねた。

既にエピビル錠の輸入承認申請時（1996年6月）及びゼフィックス錠100の輸入承認申請時（1997年12月）に提出し審査が行われたため、今回新たな動物での試験を実施せず、ヒトでの臨床試験より開始した、との回答がなされ、これを了承した。

- 本薬の有効性及び安全性と最も相関する薬物動態パラメータについて説明を求めた。

本薬を主成分としたB型慢性肝炎治療薬であるゼフィックス錠の臨床試験において、血漿中ラミブジンの $AUC_{0,24}$ はHBV-DNA量の減少率と良好な相関を示すことが認められており、また、ウイルス感染細胞内での活性体である5'-三リン酸化体への変換は逆転写酵素を持つHIVとHBVとで同様と考えられることから、本薬においてもAUCが有効性及び安全性と最も相関する薬物動態パラメータであると予測する、との回答がなされ、これを了承した。

- 添付文書に示されている血中薬物濃度推移（300mg:1日1回投与と150mg:1日2回投与での24時間の血漿中濃度推移の比較）をもって150mg錠及び300mg錠が生物学的に同等であると判断した根拠を尋ねた。

300mg投与群は1回投与量が2倍になるため、定常状態における $C_{ss,max}$ が約2倍に増加しているものの、本薬の薬理作用に最も相関した薬物動態パラメータである定常状態での $AUC_{ss,0-24}$ については、両投与群間で生物学的同等性の基準を満たしており、また、活性体である5'-三リン酸化体の細胞内濃度推移における $AUC_{ss,0-24}$ 及び $C_{ss,max}$ についても生物学的同等性の基準を満たしている、との回答がなされた。

含量違いの2製剤間において、本薬の有効性と相関するパラメータであるAUCが同等であること、本邦でのガイドラインに則った溶出試験を実施し、溶出挙動は同等であると判断されていることから、上記の回答を了承した。

- 本薬の薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子（年齢、食物、併用薬、腎機能障害患者、肝機能障害患者等）と投与回数の違いが各因子にどう影響するのか説明を求めたところ、以下の回答がなされ、これを了承した。

年齢については、高齢者の $AUC_0$ は非高齢者の約1.4倍に増加しており、加齢による腎機能低下によるものと考えられる。本薬は主に未変化体のまま尿中に排泄されることから、主要なクリアランスは腎クリアランスであり、腎機能が低下していない限りは高齢者においても投与回数の違いの影響はないと推測する。

食物については、空腹時投与と比較して食後投与では $C_{max}$ が約25%低下したが、その他のパラメータはほぼ同様であり、本薬の吸収に及ぼす食事の影響は小さく、投与回数の違いの影響はないと推測する。

併用薬については、抗HIV薬であるジドブジン及びアバカビル併用時の薬物動態に影響は認められず、また、肝においてほとんど代謝を受けず、主に未変化体のまま尿中に排泄されることから、薬物代謝酵素を介した薬物相互作用を受ける可能性は低いと考え、投与回数の

違いの影響はないと推測する。

腎機能障害患者については、HIV 感染症患者を対象に、本薬の薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討した結果、クレアチンクリアランスの低下に相関した AUC の増加が認められたが、シミュレーション結果からクレアチンクリアランス値が 50mL/分以上の患者においては、健康成人の薬物動態とほぼ同様になることが予想されることから、クレアチンクリアランス値が 50mL/分以上の患者においては投与回数の違いの影響はないと推測する。

肝機能障害患者については、健康成人と比べ薬物動態パラメータに違いは認められなかったことから、投与回数の違いの影響はないと推測する。

- ・ 投与回数の違いが、細胞内の 5'-三リン酸化体の薬物動態パラメータにどのように影響するのか、説明を求めた。

細胞内 5'-三リン酸化体の薬物動態パラメータは 300mg を 1 日 1 回投与と 150mg を 1 日 2 回投与でそれぞれ  $AUC_{ss,0-24}=99.576$  及び  $96.993$  (pmol.h/ $1 \times 10^6$ cells)、 $C_{ss,max}=9.203$  及び  $9.446$  (pmol/ $1 \times 10^6$ cells)、 $C_{ss,0}=2.111$  及び  $2.483$  (pmol/ $1 \times 10^6$ cells)、 $C_{ss,24}=2.620$  及び  $3.174$  (pmol/ $1 \times 10^6$ cells)、 $C_{ss,ave}=4.149$  及び  $4.041$  (pmol/ $1 \times 10^6$ cells)であり、トラフ濃度 ( $C_{ss,0}$  及び  $C_{ss,24}$ ) は 300mg を 1 日 1 回投与の方がやや低い濃度を示したが、臨床試験において両者の治療成績は同様であったことから、臨床的意義のあるものではなく、投与回数の違いが、細胞内の 5'-三リン酸化体の薬物動態パラメータに及ぼす影響は少ない、との回答がなされ、これを了承した。

- ・ 本薬において、小児では成人に比べバイオアベイラビリティが低下しているが、投与回数の違いが小児の薬物動態やバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性について説明を求めた。

現在のところ投与回数の違いによる小児の薬物動態への影響の検討はされていないが、海外において小児を対象とした薬物動態試験を実施しており、投与回数の違いによる小児の薬物動態への影響は当該試験により明確になると考える。結果は 年 月までに得られる予定である、との回答がなされた。

- ・ 海外で実施された薬物動態試験に含まれていた人種について言及すると同時に、本薬の日本人での薬物動態が欧米人と変わらないとする根拠についての説明、及び、本薬を投与した全例から、アジア系人種の投与例について、その詳細（薬物動態、有効性及び安全性）の報告を求めたところ、以下の回答がなされ、これを了承した。

1993 年に本邦で実施された空腹時単回投与試験（エピビル錠申請時添付資料）及び海外において同一条件下で実施された薬物動態試験結果を比較したところ、薬物動態パラメータは同様の推移をしており、両者の間に差はないと考える。海外で実施された薬物動態試験（EPV10001 試験）においては、被験者 60 名中白人 43 名、ヒスパニック 9 名、黒人 6 名、アジア人 1 名、その他 1 名であったが、アジア人の薬物動態パラメータと各人種の間には認められなかった。

有効性については、EPV20002 試験及び COLA4005 試験ではアジア系人種の症例数が少ないため比較が行えなかった。アジア人を対象とした EPV40001 試験においては、300mg 1

日 1 回投与群に比べ 150mg 1 日 2 回投与群の成績（血漿中 HIV-RNA 量の比較）がよかったが、300mg 1 日 1 回投与群において副作用、同意撤回などによる試験中止例が多かったことによるものと考えられ、有効性に差があることが示唆されたとは考えない。なお、同じ 48 週間の北米及び南米で実施した EPV20001 試験においては、300mg 1 日 1 回投与群と 150mg 1 日 2 回投与群の成績（血漿中 HIV-RNA 量の比較）は同程度であった。

また、安全性プロファイルの比較からアジア系人種に対する安全性上の新たな懸念はないと考える。

- ・ 本薬の日本人における薬物動態の評価の必要性について、申請者の見解を求めた。  
本薬の薬物動態に民族差は認められていないことと、日本人及び外国人において 300mg までの用量で線形性が確認されていることから、海外試験成績の日本人への外挿は可能であること、また、前回申請時に必要な試験（単回投与経口試験、反復経口投与試験、高齢者と若年者の薬物動態の比較試験及びエピビル錠の第 Ⅲ 相臨床試験）が実施されていることから、更なる日本人における薬物動態の評価の必要性はないと判断した、との回答がなされた。
- ・ 以上の回答を了承し、薬物動態の観点から大きな問題点はないと判断した。

#### ト．臨床試験の試験成績に関する資料

- ・ 1 日 1 回投与により本薬の投与回数は減少するものの併用されている抗 HIV 薬の多くが 1 日複数回投与であることから、今回の申請内容のメリットについて申請者に説明を求めたところ、以下のように回答がなされ、これを了承した。

HIV 感染症の治療において、服薬アドヒアランスはウイルス抑制の効果を決定する重要な因子であり、アドヒアランスの不良は、単に治療効果を減弱させるだけでなく、ウイルスの耐性化を招く重要な因子であると報告されている。服薬アドヒアランスを向上させるために、投薬計画に関わる方策としては、可能な限り薬剤の数量と投与回数を減らして処方を実単純化することが重要である。海外では既に 1 日 1 回処方での HAART 療法が増加しつつあり、開発中の薬剤も 1 日 1 回処方のもが増えている。このことから、本邦において本薬 300mg 錠は短期的には服薬錠数を 1 錠減ずることに貢献し、長期的には本邦においても 1 日 1 回処方の薬剤が増加することに伴い、服薬アドヒアランスの向上に寄与できると考える。

- ・ 実施された臨床試験において、1 日 1 回投与群と 1 日 2 回投与群の間で服薬アドヒアランスに差がみられたかどうか申請者に説明を求めたところ、以下のように回答され、これを了承した。

服薬アドヒアランスの評価は COLA4005 試験のみで行っているが、その結果、各評価時点における平均値では 1 日 1 回投与群と 1 日 2 回投与群にわずかな差がみられたが、中央値ではともに 100%であり、両群間に差はみられなかった。しかし、本試験ではサニルブジン及びインジナビル又はネルフィナビルとの併用療法が行われており、これら併用薬の用法が 1 日複数回投与であったこと、また、症例数が各群約 40 例と少なかったことから、服薬アドヒ

アランスを比較するには不十分と考える。

- 150mg錠 1日2回服用時と300mg錠 1日1回服用時では、AUCは近似しているものの、 $C_{max}$ については約2倍に上昇することが認められている点について、投与回数の減少により発現率の増大した副作用について示した上で、新たな副作用の可能性、濃度依存的とされている副作用の発現率について検討するよう申請者に求めたところ、以下のように回答された。

EPV20001試験、EPV40001試験及びCOLA4005試験において、150mg錠 1日2回投与群と300mg錠 1日1回投与群を比較したところ、有害事象発現率、Grade3以上の有害事象及び臨床検査値異常発現率に差は認められなかった。非臨床試験データからの推察によれば、新たな副作用が発現する可能性も極めて低いと考える。海外で実施された用量設定試験（NUCA2001試験及びNUCB2001試験）において本薬単独療法による安全性が検討されており、用量依存的に発現頻度が上昇した副作用は認めなかったが、この試験での最高投与量である20mg/kg/日投与群において白血球減少、赤血球減少などの臨床検査値異常が他の群よりも高頻度に認められた。しかしながら、20mg/kg/日投与群は700mg 1日2回投与と同等に換算され、今回の申請用量である300mg 1日1回投与を大きく上回る用量であった。150mg錠 1日2回服用時と300mg錠 1日1回服用時の安全性を比較評価するため、NUCA3001試験、NUCA3002試験、NUCB3001試験及びNUCB3002試験の4つの第相試験において比較可能であったジドブジン併用群を対象に検討したところ、有害事象発現頻度はいずれも同様であった。

- 小児における投与回数と投与量の変更予定について示すよう求めたところ、以下のように回答された。

現在、海外において小児を対象とした 1日1回投与と 1日2回投与の薬物動態比較試験を実施中である。当該試験結果は、 年に得られる予定である。

- 本申請にあたり、市販後調査は不要とした根拠について述べるよう求めたところ、以下のように回答された。

本申請にあたっては米国で提出した申請資料を利用しており、その中で市販後調査の予定はないとされているが、本邦においてはHRD共同調査（抗HIV薬開発企業13社による共同市販後調査）にて、本薬の安全性・有効性について調査する予定である。

- 150mg錠 1日2回服用時と300mg錠 1日1回服用時におけるウイルス学的リバウンドについて検討するよう申請者に求めたところ、以下のように回答された。

EPV20001試験では、virological failureと判定された29例のうち解析可能であった22例の分離株についてgenotypeが検討された。野生株に関連するリバウンドは22例中8例で確認され、いずれも規定外の治療中断が原因と考えられた。その内訳は、150mg錠 1日2回投与群4例、300mg錠 1日1回投与群4例と両群ともに同程度であった。また、他の14例における耐性株への変異に関しては、発現率、発現時期ともに両群で同程度であった。EPV40001試験では、virological failureと判定もしくは最終来院時にHIV-RNA量が400copies/mL未満であることが未確認であった15例（150mg錠 1日2回投与群6例、

300mg 錠 1 日 1 回投与群 9 例) の分離株について genotype が検討された結果、M184V への変異や TAMs の発現率に両群間で差はなく、投与 48 週間後における HIV-RNA 量のベースラインからの減少は類似していた。

以上の回答を了承し、臨床の観点から今回の申請内容について大きな問題はないと判断した。なお、海外において実施中の小児の薬物動態に関する試験については、結果がまとまり次第、提出するよう申請者に求めた。

### 3 . 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果

医薬品機構により、薬事法第 1 4 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施された結果、薬事法施行規則第 1 8 条の 4 の 3 (申請資料の信頼性の基準) に違反する事実は報告されておらず、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

### 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、投与回数を減らすことにより、1 回用量が 2 倍量になるものの安全性・有効性の面から、特段の問題点は認められていないことから、下記の指導事項及び承認条件を付した上で、本薬の既承認の用法・用量に加え、1 回 300mg、1 日 1 回の用法・用量を承認して差し支えないと判断した。

#### < 指導事項 >

- ・ 現在、海外において実施中の小児を対象とした 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の薬物動態比較試験については、結果がまとまり次第、報告すること。

#### < 承認条件 >

- (1) 実施中の臨床試験、あるいは市販後の使用において、重篤な有害事象が発生した際には速やかに報告を行うこと。
- (2) 今後、再審査期間終了までは、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、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。