

衛研発第 2300 号
平成 16 年 2 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] ビリアード錠 300mg

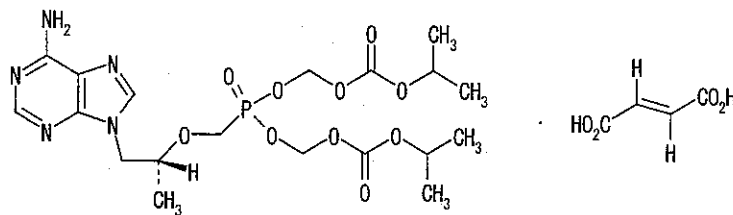
[一般名] フマル酸テノフォビル ジソプロキシル

[申請者] 日本たばこ産業株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 1 月 19 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]



分子式 : $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$

分子量 : 635.51

[化学名] 日本名 :

ビス(イソプロポキシカルボニルオキシメチル) {[(1*R*)-2-(6-アミノ
-9*H*-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル}ホスホナート 一フマル酸
塩

英名 :

Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl) {[(1 *R*)-2-(6-amino-9 *H* -purin-9-yl)-1-
methylethoxy]methyl}phosphonate monofumarate

[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 12 月 12 日)

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 16 年 2 月 6 日作成

[販 売 名] ビリアード錠 300mg

[一 般 名] フマル酸テノフォビル ジソプロキシル

[申 請 者] 日本たばこ産業株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 1 月 19 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 回投与のヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤であり、アドヒアランスの向上が期待できる。
(3) 本剤に特徴的な副作用は特に認められておらず、また、HAART 療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy) の際に問題となる脂質代謝異常の発現率も本剤では低く、副作用による他剤投与中止例に対する新たな選択肢となり得る。

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、成人にはフマル酸テノフォビル ジソプロキシルとして 1 回 300mg (テノフォビル ジソプロキシルとして 245mg) を 1 日 1 回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

[承認条件]

- 1) 日本人における薬物動態試験を実施し、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。その際、肝機能障害患者における薬物動態についても併せて検討を行うこと。
- 2) 実施中の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) 本薬の臨床効果を評価するにあたっては、CD4 陽性リンパ球数と 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 本剤の小児用量について、別途、早急に検討すること。
- 7) 原薬及び標準品の含量規格に関して、揮発性物質（残留溶媒）は不純物と見なすべきであるため、脱揮発性物質換算を行わないよう、承認後も引き続き検討すること。

事前評価レポート（その1）

平成 15 年 1 月 6 日

- [予定の販売名] ビリアード錠 300mg
- [事前評価依頼者] 日本たばこ産業株式会社
- [一般名] フマル酸テノフォビル ジソプロキシル
- [剤型・含量] 1錠中フマル酸テノフォビル ジソプロキシルとして 300 mg（テノフォビル ジソプロキシルとして 245mg）を含有する
- [予定の効能・効果] HIV-1 感染症
- [予定の用法・用量] 通常、成人にはフマル酸テノフォビル ジソプロキシルとして 1 回 300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。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 11 月 7 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 13 年 10 月 26 日
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

わが国においては、抗 HIV 感染症薬として、核酸系逆転写酵素阻害剤 8 種類、非核酸系逆転写酵素阻害剤 3 種類、プロテアーゼ阻害剤 8 種類が上市されているが、服薬負担の増大に伴うアドヒアランスの低下、耐性ウイルスの発現、リポジストロフィー、代謝系臨床検査値上昇など副作用の問題などから、医療現場においては更なる選択肢が求められている。

本剤は耐性ウイルスの発現などにより既存の抗レトロウイルス療法では十分な効果が得られない患者に対し、有効性が期待でき、また、脂質代謝異常の発現頻度が他剤より低いとされている。

また、抗 HIV 薬の投与期間は長期に及ぶことからアドヒアランス向上のために、服用回数は少ない方が良いと考えられ、種々の薬剤において投与回数減化のための検討がなされて来ており、1 日 1 回の服用である本剤はアドヒアランスの向上に貢献するものと考えられる。

今回の申請では、海外において総計 1,784 例を対象とした 4 つの第Ⅲ相試験成績が提出され、既存薬に対する非劣性や優越性が確認されている。安全性においても本剤に特徴的な副作用は認められておらず、脂質代謝異常の発現頻度が他剤に比し少ないとされており、HIV 感染症に対する本剤の開発の可能性はあると考えられる。

本剤は米国では平成 13 年 10 月 26 日に承認された他、EU など 21 カ国において承認されている。

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

- ・ ビリアード錠 300mg は、フマル酸テノフォビル ジソプロキシル 300mg（テノフォビル ジソプロキシルとして 245mg）を含有するフィルムコーティング錠である。添加剤として、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、乳糖、結晶セルロース、ステア

リン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、酸化チタン、トリアセチン及び青色 2 号アルミニウムレーキを含有する。

- 原薬であるフマル酸テノフォビル ジソプロキシルの化学構造は元素分析、質量スペクトル (MS)、核磁気共鳴スペクトル (NMR (^1H 、 ^{13}C 、 ^{31}P))、赤外吸収スペクトル (IR)、紫外吸収スペクトル (UV)、粉末 X 線回折、示差走査熱量測定及び単結晶 X 線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、立体配置、旋光度、融点、解離定数、分配係数、結晶多形、吸湿性及び溶解性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、高速液体クロマトグラフ (HPLC))、フマル酸の確認試験 (HPLC)、溶状、重金属、類縁物質 (HPLC)、揮発性物質 (ガスクロマトグラフ (GC))、光学純度 (HPLC)、水分、示差走査熱量測定、フマル酸含量 (HPLC)、粒度及び定量法 (HPLC) が規定されている。
- 標準品の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (IR、HPLC)、フマル酸の確認試験 (HPLC)、溶状、重金属、類縁物質 (HPLC)、揮発性物質 (GC)、光学純度 (HPLC)、水分、示差走査熱量測定、フマル酸含量 (HPLC)、粒度及び定量法 (HPLC) 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 (UV/VIS、HPLC)、純度試験 (HPLC)、水分、含量均一性試験、溶出試験、微生物限度試験及び定量法 (HPLC) が規定されている。
- フマル酸テノフォビル ジソプロキシルには 2 種の結晶多形が存在し、high melt form (\sim $^{\circ}\text{C}$) は安定型で、low melt form (\sim $^{\circ}\text{C}$) は準安定型であり、low melt form は水中で high melt form に速やかに変換される。本製造法で製造された原薬では low melt form の混在は認められていない。また、結晶多形については、粉末 X 線回折、示差走査熱量測定により区別することができる。
- 本薬にはフマル酸テノフォビル ジソプロキシル (R 体) とその光学異性体 (S 体) が混在することから、その光学異性体に関して薬効に違いはないか、また光学純度 (R 体) が経時的に変化することはないか事前評価依頼者に説明を求めた。
事前評価依頼者は、フマル酸テノフォビル ジソプロキシル (R 体) とその光学異性体 (S 体) の薬理活性については、フマル酸テノフォビル ジソプロキシルの脱ジソプロキシル体 (PMPA) を用いて、各種細胞株における HIV 複製の阻害作用の検討が行われており、その結果、PMPA の S 体の EC_{50} 値は PMPA の R 体の 10~60 倍であり、S 体の薬理活性は弱いことが確認されている。なお原薬の規格及び試験方法として R 体の含量は % 以上と設定されている。一方、これまでに製造されたロットで得られた安定性試験結果から、光学純度 (R 体) の低下は認められていないと回答している。

- ・ 標準品の確認試験として $^1\text{H-NMR}$ を設定するよう事前評価依頼者に求めたところ、適切に規格設定がなされた。

ハ. 安定性に関する資料

- ・ 包装規格 (単位) は 30錠/60mL HDPE ボトル (シリカゲル入り)。
- ・ 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 5°C 保存で 3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から、製剤は、室温、気密容器で有効期間を 2年とすることは妥当であると判断した。なお安定性試験については現在も継続中である。

ニ. 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 (ラット及びイヌ)、反復投与毒性試験 (マウス、ラット、イヌ及びサル)、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びがん原性試験が行われた。
- ・ 概略の致死量は、ラットでは 1500mg/kg 以上、イヌでは 270mg/kg 以上と考えられる。
- ・ マウス、ラット、イヌ及びサルの反復投与毒性試験において、いずれも最低用量群 (マウス 100mg/kg/day ; ラット 30mg/kg/day ; イヌ 3mg/kg/day ; サル 250mg/kg/day) における尿細管上皮の巨大核化 (マウス、ラット及びイヌ) が認められたが、申請者は、毒性変化としての意義に乏しいとし、いずれの試験においても最低用量を無毒性量としたが、再度当該所見の生データに係る統計処理等から再考察を求めたところ、申請者はマウス、ラット、イヌ及びサルの当該所見を用量相関性及び腎パラメータとの相関性を有すると認め、本現象の毒性学的解釈について再検討を行うと回答していることに対し、審査センターは了承した。
- ・ ラット13週反復投与毒性試験の 300 及び 1000mg/kg/day において、総コレステロール、トリグリセリド、ALT、AST及びクレアチニンの軽度上昇が認められた。病理組織学的な所見としては、 1000mg/kg/day において、消化管に炎症性、増殖性又は萎縮性の変化が認められた。さらに、十二指腸粘膜の過形成が 300mg/kg/day において、また、十二指腸上皮の肥大が 100mg/kg/day 以上で見られた。しかし、これらはすべて可逆的な変化であった。
- ・ イヌ 13、42 週反復投与毒性試験において、尿糖、タンパク尿及び尿量の増加が 30mg/kg/day で認められた。また、病理組織学的な所見としては、 10 、 30mg/kg/day において、尿細管拡大又は退化及び再生、間質性腎炎が認められた。さらに、 3 又は 10mg/kg/day で骨ミネラルパラメータの変化が認められた。この所見を毒性的に意義のある成績としないことに対して、審査センターはこの理由を照会したところ、末梢骨の定量的コンピュータ断層撮影法では BMC 及び BMD 値の低下がみられ、骨への影響が確認され無毒性量を 10mg/kg/day (ヒト曝露量の 2

倍) とする回答を得たことに対し、審査センターは了承した。

- ・ イヌ及びサルでの骨ミネラルパラメータの変化について、毒性的意義及びヒトでの影響を申請者に照会した。これに対し、本薬での BMC 及び BMD 値の減少は骨に直接作用した結果ではなく本薬投与により腸管からのリン吸収阻害によって生じるリン負平衡状態の関与によるものであり、本作用の安全域については、サルへの 10mg/kg/day (ヒト曝露量の 8 倍) 2.5 年間投与で骨への影響が認められなかったことから、約 2-8 倍としたと回答し、審査センターはこれを了承した。
- ・ サル 56 日間反復投与試験 (30、250、600mg/kg/day) において、本剤の骨への影響について、カルシウム・リンのホメオスタシス及び骨代謝 (リモデリング) への影響を生化学的指標を用いて検討しており、最低用量とした 30mg/kg/day の投与では、統計学的には対照群と比較して有意差は認められなかったが、血清無機リンの減少が認められたことから、無毒性量の再考について照会したところ、全群で血清リン濃度の低下が認められたと回答していることから、無毒性量は 30mg/kg/day を下回る用量と考えられる。
- ・ 生殖発生毒性試験は、ラットを用いた Seg. I、Seg. II 及び Seg. III 試験が、ウサギを用いた Seg. II 試験が行われた。ラットの Seg. I において、雄では 300mg/kg/day 以上で腎重量の低下、雌では 600mg/kg/day 投与下で体重、摂餌量の低下が認められたことから、本剤の雄ラットに対する無毒性量は 100mg/kg/day、雌ラットに対する無毒性量は 300mg/kg/day と考えられる。生殖能については、発情回帰数の減少が認められたものの雌雄ともに交尾能および受胎能のいずれにも本剤の影響はみられなかったことから、無毒性量は 600mg/kg/day と考えられる。また初期胚の発生に対する無毒性量は 600mg/kg/day と考えられる。
- ・ ラットを用いた Seg. II 試験では、母動物の 450 mg/kg/day で体重および摂餌量の減少が認められたことから、無毒性量は、母動物に対しては 150mg/kg/day と考えられる。また、胚、胎児に対しては、最高用量まで本剤に起因したと考えられる変化が認められなかったことから、450mg/kg/day と考えられる。
- ・ ラットを用いた Seg. III 試験では、母動物の無毒性量は 50mg/kg/day と考えられる。胎児に対しては 150mg/kg/day と考えられる。
- ・ ウサギを用いた Seg. II 試験では、母動物では 300 mg/kg/day 投与で排便量の減少、体重の増加抑制及び摂餌量の減少が認められたことから、無毒性量は母動物に対しては 100mg/kg/day、胚・胎児に対しては最高用量まで本剤に起因したと考えられる変化が認められなかったことから、300 mg/kg/day と考えられる。
- ・ 局所刺激性試験においてウサギの眼組織に重度の刺激並びにウサギの皮膚に軽度の刺激が認められた。モルモットを用いた皮膚感作性試験は陰性であった。

- ・ 遺伝毒性試験については、マウスリンフォーマ試験、微生物を用いた復帰突然変異試験、マウス小核試験及びラット肝細胞を用いたin vivo/in vitro不定期DNA合成試験により検討された。これらの試験結果は、マウスリンフォーマ試験においては陽性、復帰突然変異試験及び小核試験においては陰性、UDS試験においては弱い陽性であった。しかし、このような本剤の遺伝毒性プロファイルは、HIV治療薬として使用されている他のヌクレオシド製剤とほぼ共通している。
- ・ がん原性についてはラット及びマウスを用いた2年間のがん原性試験が実施された結果ラットでは陰性、マウスでは、最高用量(600mg/kg/day)群において十二指腸の腫瘍が雌雄各60例中雄1例、雌2例認められた。しかし、本腫瘍の発生には、本剤が消化管内で代謝を受けるときに放出されるホルムアルデヒドが本剤の高用量投与下で胃腸管内局部に高濃度に存在したことが強く関与していると考えられ、ヒト治療用量下(約5mg/kg/day)で本腫瘍が発現する可能性は極めて低いと考えられる。このため、マウスのがん原性試験の試験結果は、ヒトに対する重要な発癌性リスクを示すものではないと考えられた。
- ・ 以上のことから、腎毒性については、添付文書における「重要な基本的注意」及び「重大な副作用で腎不全又は重度の腎機能障害(頻度不明)」として、注意喚起がされる。また、ヌクレオシド製剤は、各種の遺伝毒性試験並びにがん原性試験において陽性の結果を示すことが知られているが、これらのリスクと抗HIV薬としてのベネフィットを考慮したうえで、本剤を有用であると審査センターは考える。

ホ. 薬理作用に関する資料

- ・ 審査センターは逆転写酵素にK65Rの変異が発現することと、M41又はL210Wの変異とが関連あるのか否かについて事前評価依頼者に説明を求めた。これに対し、事前評価依頼者は次の通り回答した。
本剤によるK65R変異の出現とM41L変異またはL210W変異との間の関係を示す明確なデータはこれまでに得られていないが、検討されている症例数が少ないことから、今後も調査していくことが必要である。
- ・ 本剤の耐性ウイルス発現の要因について得られている知見を事前評価依頼者に尋ねた。これに対し、事前評価依頼者は、次の通り回答した。
本剤の投与量、投与期間、併用薬の種類による検討を行い、投与量、投与期間については特定の傾向が認められていない。併用薬剤については、高頻度でK65R変異が出現した臨床試験では、K65Rを誘導する薬剤(本剤、アバカビル、ジダノシン)の併用、K65R変異に対して感受性が低下する薬剤(本剤、ラミブジン、アバカビル、ジダノシン)の組み合わせで実施されており、これらの併用薬の組み合わせがK65Rの発現率を増加させた可能性が考えられたものの耐性遺伝子の発現が即、臨床的に当該薬剤に対する耐性ウイルスであるとは限らない場合もあることから、今後、引き続き検討をしていく必要がある。

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、各試験でのアジア系人種投与例は、901 試験で 59 例中 1 例、903 試験で 600 例中 4 例、907 試験で 552 例中 2 例、908 試験で 291 例中 5 例、909 試験で 103 例中 3 例、914 試験で 39 例中 2 例、919 試験で 41 例中 1 例及び 932 試験で 28 例中 1 例の計 19 例であった。有効性では 48 週までの血中 HIV-1 RNA 量が得られた 907 試験の 2 例は有効性が示され、903 試験では 4 例中 3 例が有効であった。なお、903 試験は二重盲検試験継続中であり、未開鍵である。安全性については、未開鍵の 903 試験を除く 15 例にアジア系被験者に特徴的な有害事象及び副作用は認めなかった。薬物動態を検討した 8 例中腎機能低下が認められた 1 例を除く 7 例について、欧米人の薬物動態パラメータと同等であった、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 914 及び 932 試験において、高脂肪食摂取後に本剤を 300mg 経口投与した場合、空腹時に比べ C_{max} 及び AUC がそれぞれ 14% 及び 38% 上昇し、本剤の吸収性が増加したが、軽食では変化しなかった。

919 試験での腎機能障害患者における検討から、クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満に低下した被験者では本剤のクリアランスが低下し、腎機能が正常な被験者より C_{max} 、AUC 及び C_{24hr} が上昇したことから、本剤の排泄と腎機能に相関が認められた。

肝機能に関しては、本剤の代謝に CYP 分子種は関与せず、テノフォビルはそれ以上代謝を受けることなく尿中に排泄されることから、本剤の薬物動態への肝機能の影響は少ないと考える。931 試験において、肝機能を指標に 3 群 (Normal、Moderate 及び Severe) を設定し、薬物動態を検討したところ、大きな差は認められなかった。

以上から、高脂肪食摂取及び腎機能は本剤の薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子と考えられる、との回答がなされた。

- ・ 審査センターは、本剤の吸収に関し食事の影響が示されているが、注意喚起の必要性について事前評価依頼者の見解を尋ねた。

これに対し事前評価依頼者より、914 試験において、高脂肪食の総カロリー数は約 1000kcal であり、総カロリーの約 50% を脂肪から摂取するものであった。一方、932 試験において、軽食は総カロリー数が約 370kcal であり、総カロリーの約 20% を脂肪から摂取するものであったが、軽食摂取後では空腹時投与に比較して本剤の血清中濃度の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 92% 及び 108% となり、本剤の吸収性に影響はなかった。本剤が 1 日 1 回投与であることを考慮すれば、日本では朝または午前中の投与が一般的と考えられ、高脂肪食よりも軽食摂取後に近い条件での服用が想定され、仮に高脂肪食摂取後の服用でも本剤の血清中濃度の上昇は個体間及び個体内変動と同程度であり、注意喚起の必要性はないと考える、との回答がなされた。

なお、添付文書中の薬物動態の項には、食事の影響に関する記載がなされている。

- ・ 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、本剤の代謝に CYP 分子種は関与せず、血清蛋白結合率が

約7%と低く、テノフォビルはそれ以上代謝を受けることなく尿中に排泄されることが明らかとなっており、薬物動態の人種差及び個体間変動の要因は大きくはないと考える。薬物動態における顕著な人種差は認められず、901試験、907試験及び914試験の各人種毎のAUC_{0-∞}はCaucasianが3037、Blackが3073、Asianが2550、Hispanicが2318及びEuropean/Middle Easternが4195 ng·hr/mLであった。したがって、日本人における本剤の薬物動態が他人種と大きく異なることはないと考えられ、日本人における薬物動態試験を新たに実施する必要はない、との回答がなされた。

- ・ 審査センターは、701試験の3mg/kg群において、Day1に比べDay14でのクリアランスの低下が認められたことについて、患者背景等をふまえた考察を求めた。

これに対し事前評価依頼者より、本試験は腎機能及び肝機能が正常な被験者を対象とし、症例の除外基準に腎機能を低下することが知られている薬剤及び能動的に尿細管分泌を受ける薬剤を投与した患者を設けていることから、本剤3mg/kgの反復静脈内投与により認められた本剤の腎クリアランス及びクレアチンクリアランスの低下は患者背景によるものではなく、本剤の反復投与により腎機能が変化したものと推察している。ただし、3mg/kgの静脈内投与におけるC_{max}及びAUCは300mgの経口投与時に比べそれぞれ20倍以上及び5倍以上高く、また、本試験においては腎機能に関する有害事象は認められていない、との回答がなされた。

- ・ 審査センターは、ロピナビル及びリトナビルと本剤との併用で、本剤のC_{max}及びAUCが約30%上昇したことについて、食事の影響が考えられこの変化は臨床的に重要ではないとしたことについて、再度考察を求めた。

これに対し事前評価依頼者より、909試験において、本剤単独投与後の血清中濃度は他の試験でみられた空腹時投与後の濃度と同程度であり、ロピナビル及びリトナビルとの併用では本剤の血清中濃度の上昇は、914試験で認められた本剤の空腹時投与と高脂肪食摂取後投与との差と同程度であったため、併用薬の影響ではなく食事の影響である可能性も考えられ、概要にその旨を記載した。909試験での本剤単独投与後の血清中濃度が低かったため、再度943試験を実施したところ、ロピナビル及びリトナビルとの併用投与により、本剤のAUCは132%に上昇し、909試験と同様の結果となった。したがって、本剤とロピナビル及びリトナビルとの併用でAUCが約30%上昇するのは薬物相互作用であり、本剤の吸収性が高くなったためと推察するが、変動幅は個体間及び個体内変動と同程度であり、臨床的に意義のある変化ではないと考える、との回答がなされた。

- ・ 審査センターは、概ね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するものの、肝機能による本剤の薬物動態への影響に関しては、事前評価依頼者は931試験では影響は認められなかったとしているが、Normal、Moderate及びSevere群のC_{max}はそれぞれ223、289及び305ng/mL、AUC_{0-∞}は2050、2310及び2740ng·hr/mLと重症度に従い増加傾向が認められ、Severe群ではNormal群に比べC_{max}及びAUCがそれぞれ37%及び34%上昇するとの試験結果であったこと、また、反復投与による腎機能への影響も示唆されていることから、市販後における肝機能障害患者における安全性モニタリング及び長期投与

時の腎機能に対する影響の検討が必要であると考え。国内における薬物動態試験については、承認前の実施の必要性はないものと考えが、アジア人種での投与例が非常に少数であることから、日本人における薬物動態試験の承認後速やかな実施が必要であると考え。

ト. 臨床

(1) 臨床的位置付けについて

- ・ 審査センターは、本剤を未治療例に使用するのか、抗 HIV 薬による治療歴がありヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に耐性変異を持つものに使用するのか、その位置付けについて述べるよう事前評価依頼者に求めたところ、以下の回答を得た。
 - 本剤は、抗 HIV 薬による治療歴がない症例 (903 試験) 及び抗 HIV 薬による治療歴があり且つ治療効果が不十分な症例 (902 試験、907 試験) を対象とした各試験において有効性及び安全性が確認されている。さらに、抗 HIV 薬による治療歴がありヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) に耐性変異を有する症例については、902 試験及び 907 試験の一部の症例を対象に本剤の投与前の患者から分離した HIV-1 株の耐性変異を検討し、各種の NRTI に対する耐性変異を有する症例について本剤の有効性及び安全性が確認されている。
 - 治療歴のない患者を対象とした試験 903 試験 (N=600) において、ラミブジン及びエファビレンツに本剤 (300mg 1 日 1 回投与) 又はサニルブジンを併用した結果、投与 48 週までに血漿中 HIV-1RNA 量が <400copies/mL を維持していたウイルス学的反応の有効例の比率は本剤投与群 (N=299) では 79% (238/299 例)、サニルブジン投与群 (N=301) では 82% (246/301 例) と両群で同様の結果が得られた。安全性については、本剤投与群で認められた主な有害事象は、頭痛 (21%)、ウイルス感染症 (22%)、下痢 (25%)、悪心 (20%)、浮動性めまい (27%)、咽頭炎 (18%)、発疹 (22%) であり、サニルブジン投与群と主な有害事象のパターンは同様であった。また、臨床検査値異常、重篤な有害事象等の安全性及び忍容性を検討するために使用した指標に関する個々の結果を総合すると、両群の安全性プロフィールは同様であった。
 - 治療歴があり且つ治療効果が不十分な患者を対象とした 902 試験 (N=186) において、継続中の抗 HIV 薬に本剤 (75mg、150mg 又は 300mg) 又はプラセボを 1 日 1 回併用した結果、投与開始時から 24 週までの血漿中 HIV-1RNA 量の変化の時間加重平均 (DAVG₂₄) は本剤 300mg 投与群 (N=54) で $-0.58\log_{10}$ copies/mL、プラセボ投与群 (N=28) で $+0.02\log_{10}$ copies/mL であり、両群に統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定)。902 試験の症例の中から 184 例を対象に本剤投与前のウイルス遺伝子型を検討した結果、173 例 (94%) で 1 個以上の NRTI 変異が発現していた。また、136 例 (74%) でジドブジン関連変異があり、122 例 (66%) でラミブジン関連変異 (M184V/I) があつたにもかかわらず、DAVG₂₄ は本剤 300mg 投与群でそれぞれ $-0.57\log_{10}$ copies/mL、 $-0.65\log_{10}$ copies/mL であり、プラセボ投与群に比して有意なウイルス学的反応が認められ ($p = 0.003$ 及び $p = 0.025$ 、Wilcoxon の順位和検定)、48 週後においてもその反応は持続していた。
 - 治療歴があり且つ治療効果が不十分な患者を対象とした 907 試験 (N=550) において、継続中の抗 HIV 薬に本剤 300mg (N=368) 又はプラセボ (N=182) を 1 日 1 回併用した結果、DAVG₂₄ は本剤投与群 (N=367) で $-0.61\log_{10}$ copies/mL、プラセボ投与群 (N=182)

で $-0.03\log_{10}$ copies/mLであり、両群に統計学的有意差が認められた ($p<0.0001$ 、Wilcoxon の順位和検定)。907 試験の症例の中から 253 例を対象に本剤投与前のウイルス遺伝子型が本剤のウイルス学的反応に及ぼす影響を副次的試験として検討した結果、 $DAVG_{24}$ は本剤投与群 ($N=168$) で $-0.59\log_{10}$ copies/mL、プラセボ投与群 ($N=84$) で $-0.03\log_{10}$ copies/mL であり、両群に統計学的有意差が認められた ($p<0.0001$ 、Wilcoxon の順位和検定)。また、本剤投与前において 94% (238/253 例) で 1 個以上の NRTI 変異が発現していたが、耐性変異別の本剤のウイルス学的反応については、投与前の全患者のうち 69% (175 例) でジドブジン関連変異が、172 例 (68%) でラミブジン関連変異 (M184V) が、113 例 (45%) でジドブジン関連変異及び M184V があつたにもかかわらず、 $DAVG_{24}$ は本剤投与群でそれぞれ $-0.47\log_{10}$ copies/mL、 $-0.68\log_{10}$ copies/mL、 $-0.51\log_{10}$ copies/mL であり、プラセボ投与群に比して有意なウイルス学的反応が認められ (いずれも $p<0.0001$ 、Wilcoxon の順位和検定)、48 週後においてもその反応は持続していた。本剤投与群で認められた主な有害事象は、下痢 (21%)、悪心 (20%) であり、この他に無力症、咽頭炎、頭痛、疼痛、鼻炎及び嘔吐が 10%を超える頻度で認められた。プラセボ投与群に比して本剤投与群で 5%以上高い頻度で発現したものは悪心、嘔吐及び鼓腸であった。また、臨床検査値異常、重篤な有害事象等の安全性及び忍容性を検討するために使用した指標に関する個々の結果を総合すると、両群の安全性プロフィールは同様であった。

- ▶ 902 試験、907 試験、910 試験における 687 例を対象に平均 58 週にわたる本剤の長期投与の際の安全性について検討した結果、投与の中止理由となった有害事象及び臨床検査値異常の頻度は、それぞれ 5%及び 1%であり、1 年以上の長期投与によっても本剤の忍容性が確認された。

以上の有効性及び安全性に関する検討の結果から、本剤の臨床的位置付けについては、抗 HIV 薬による治療歴のない症例及び抗 HIV 薬による治療歴がありヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に耐性変異を持つ症例のいずれにも使用できるものとする。また、2003 年 7 月に改訂された米国 DHHS ガイドラインにおいても、本剤は抗 HIV 薬による治療歴がない症例における治療開始時の第一選択薬剤のひとつとして位置付けられている。

(2) 用法・用量について

- ・ 審査センターは、プラセボ、本剤 75mg、150mg、300mg を用いた用量探索試験 (902 試験) の結果から 300mg が至適用量とされた点について、 $DAVG$ についてはプラセボ投与群に対する優越性が示されているものの、他の有効性評価項目である 24 週時点における血漿中 HIV-1RNA ≤ 400 copies/mL、 ≤ 50 copies/mL の割合及び CD4 細胞数については有意差を認めなかったことから、用量設定の妥当性について述べるよう事前評価依頼者に求めたところ、以下の回答を得た。

902 試験の対象症例は、抗 HIV 薬による治療歴があり、既存の抗レトロウイルス療法では血漿中 HIV-1RNA 量の低下が不十分な症例を対象としたことから、無治療例を対象とした場合と同程度の血漿中 HIV-1RNA 量の低下は得られないと考えられた。そのため、主要評価項目には血漿中 HIV-1RNA 量が検出限界以下 (≤ 400 copies/mL あるいは ≤ 50 copies/mL) になった症例の比率ではなく、ベースラインから 4 週及び 24 週までの \log_{10} 血漿中 HIV-1RNA 量の変化の時間加重平均 ($DAVG_4$ 及び $DAVG_{24}$) を用い、血漿中 HIV-1RNA が ≤ 400 copies/mL 及

び ≤ 50 copies/mLとなった症例の比率並びにCD4細胞数のベースラインからの変化量等は副次的評価項目として用いた。治療歴のあるHIV患者に対する臨床試験においてDAVGを主要評価項目として設定することは“Guidance for Industry, Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements; Clinical Consideration for Accelerated and Traditional Approval, CDER, FDA, October 2002”においても支持されている。本試験におけるDAVG₂₄は、プラセボ群、本剤75mg群、150mg群及び300mg群でそれぞれ 0.02 ± 0.69 (平均値 \pm SD、以下同)、 -0.26 ± 0.51 、 -0.34 ± 0.59 及び -0.58 ± 0.63 log₁₀ copies/mLであり、本剤のいずれの群もプラセボに対し有意に低値を示した(75mg群： $p=0.013$ 、150mg群： $p=0.002$ 、300mg群： $p<0.001$ 、Wilcoxonの順位和検定、以下同)。また、DAVG₄においても同様の成績であった。本剤群とプラセボ群との間だけでなく、本剤群間でも統計学的な検討はなされ、300mg群は75mg群に対し有意に低値を示した($p=0.003$ 、Wilcoxonの順位和検定)。また、統計学的には有意ではないものの、300mg群は150mg群に比べ低値を示した。さらに、DAVG₄₈においても本剤75mg群、150mg群及び300mg群でそれぞれ -0.33 ± 0.59 、 -0.34 ± 0.59 及び -0.62 ± 0.63 log₁₀ copies/mLであり、300mg群は75mg群及び150mg群に対し有意に低値を示した($p=0.009$ 及び $p=0.024$ 、Wilcoxonの順位和検定)。一方、副次的評価項目である24週での血漿中HIV-1RNA量が ≤ 400 copies/mLとなった症例の比率は、プラセボ群、本剤75mg群、150mg群及び300mg群でそれぞれ21%、23%、27%及び26%であり、血漿中HIV-1RNA量が ≤ 50 copies/mLとなった症例の比率は、プラセボ群、本剤75mg群、150mg群及び300mg群でそれぞれ11%、13%、12%及び13%であった。同様に副次的評価項目であるCD4細胞数のベースラインからの変化量は、プラセボ群、本剤75mg群、150mg群及び300mg群でそれぞれ 20 ± 126 (平均値 \pm SD、以下同)、 18 ± 88 、 0 ± 119 及び -14 ± 112 cells/mm³であった。以上の成績より、副次的評価項目では用量に応じた変化は認められなかったものの、主要評価項目であるDAVG₄及びDAVG₂₄の結果から、有効性に関して最も変化量の大きかった300mgが臨床推奨用量と考えられた。一方、安全性について、有害事象の発現率は、プラセボ群、本剤75mg群、150mg群及び300mg群でそれぞれ93%、91%、92%及び98%で、その主なものは頭痛、下痢、無力症、疼痛、咽頭炎、悪心、嘔吐及び発疹であり、用量に応じた発現率の増加は認められなかった。また、副作用とされた有害事象のうち、錯感覚の発現率は300mg群で4例(7%)と最も多かったが、全てGrade2以下であることから、治療により享受できる利益面を考慮すれば、臨床上特に問題とすべきものではないと考えられた。臨床検査値異常の発現率は、プラセボ群、本剤75mg群、150mg群及び300mg群でそれぞれ100%、100%、96%及び98%で、その主なものはクレアチニンキナーゼ増加及びトリグリセリド増加であった。いずれも用量に応じた発現率の増加は認められなかった。

以上より、有効性の面から最も大きな血漿中HIV-1RNA量の低下を示した300mgが至適であると考えられ、またこの用量における安全性はプラセボ群を含めた他の用量群とほぼ同様の成績であったことから、本用量が臨床推奨用量として妥当であると考えられた。

(3) 用量調節について

- ・ 審査センターは、添付文書上、本剤の用量を年齢により適宜増減することとされている点について、その根拠及び具体的な方策を示すよう事前評価依頼者に求めたところ、以下の回答を得た。

「用法・用量に関する使用上の注意」に記載のとおり、本剤は腎機能障害のある患者では血中濃度が増加し、用法・用量の調節が必要であること、一般に高齢者では生理機能の低下が認められること、海外において600mg/日、28日間の投与経験があること（901試験）等から適宜増減を設定したが、本剤を増量あるいは減量した場合の有効性・安全性に関する十分な成績が得られておらず、また、本剤の剤型、含量からも適宜増減の設定は不適切と考えられることから、「年齢、症状により適宜増減する」との記載を削除する。

次に審査センターは、腎機能障害患者において用量調節を行う際に、投与期間によって調節を行うとする妥当性について述べるよう事前評価依頼者に求めたところ、以下の回答を得た。

本剤は体内でほとんど代謝を受けることなく尿中に排泄される薬剤であり、腎機能の低下した被験者においては本剤のクリアランスが低下し、血清中濃度が上昇すると考えられたため、919試験においては腎機能（クレアチニンクリアランス）を指標にNormal群（CLcr>80、N=3）、Mild群（CLcr50~80、N=10）、Moderate群（CLcr30~49、N=8）、Severe群（CLcr10~29、N=11）、透析患者群（N=9）の5群を設定し、本剤300mgを単回経口投与した場合の薬物動態について検討した結果、Mild群における本剤の血清中濃度はNormal群と同程度であったのに対して、それ以上に腎機能が悪化したModerate及びSevere群においては本剤の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{24hr} が上昇していた。以上の結果より、Mild群では用量・用法を調節する必要はないが、クレアチニンクリアランスが50mL/min未満の腎機能障害患者においては用法・用量の調節が必要になると考えられた。また、本剤の薬効が C_{max} 、 AUC などいずれの薬物動態学的パラメータと相関するものであるかについての詳細な解析は実施されていないが、901試験において本剤の薬物動態は75~600mgの用量範囲において線形性が認められているのに対して、薬効（血漿中HIV-1RNA量の低下）は300mgの用量まで上昇するものの、600mgの用量ではほぼ頭打ちとなっていた。腎機能が正常な被験者においては300mgの用量がほぼ最大効果を発揮する用量であると考えられるが、腎機能障害患者に本剤を反復投与して本剤の血清中濃度が上昇した場合の安全性は確認されていないことから、腎機能障害患者において本剤の血清中濃度が上昇しすぎず、Normal群及びMild群に本剤300mgを投与した場合のトラフ濃度と同程度になるような投与間隔をシミュレーションにより検討した結果、Moderate群に対しては48時間間隔、Severe群に対しては72及び96時間間隔（1週間に2回投与）すると本剤の血清中濃度がNormal群及びMild群と同程度になると考えられた。また、透析患者においては、本剤300mgを単回経口投与すると本剤の血清中濃度は上昇し、投与24時間後以降48時間後まで約1000ng/mLの濃度でほぼ一定となり濃度は低下しなかった。以上の結果より、透析患者においては本剤の体外への消失経路が消失していると考えられた。投与48時間後に開始した4時間の透析中に本剤の血清中濃度は約200ng/mLにまで低下し、投与量の約10%が透析液中から回収された。一方、透析を行っていない被験者においては投与96時間後までに投与量の約20%が尿中に排泄されており、透析を行っていない被験者における本剤のバイオアベイラビリティは約20%と考えられた。透析患者における本剤の経口吸収性が腎機能正常者と同程度であると仮定すると、4時間の透析中に透析により除去される薬物量は、本剤300mgを経口投与した場合に吸収される量の約50%に相当する。従って、透析患者においては12時間の透析を行うことにより、投与した本剤の大部分を除去できると考えられた。これらの結果より、透析患者においては本剤300mgを1週間に1回投与し、次の投与までに4時

間の透析を3回、合計12時間の透析を行うことを推奨用法とした。

(4) 有効性の評価について

- 審査センターは、902試験と907試験の有効性（血漿中 HIV-1RNA ≤ 400 copies/mL、 ≤ 50 copies/mL の割合）が異なる傾向にあることから、この原因について考察するよう事前評価依頼者に求めたところ、以下の回答を得た。

902試験の24週において血漿中 HIV-1RNA 量が ≤ 400 copies/mLとなった症例の割合は、本剤300mg群で26%及びプラセボ群で21%であり、血漿中 HIV-1RNA 量が ≤ 50 copies/mLとなった症例の割合は、本剤300mg群で13%及びプラセボ群で11%であった。両者とも本剤300mg群がプラセボ群に比べ高値を示したが、統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.66$ 及び $p=0.77$ 、Cochran-Mantel-Haenszel general association (以下 CMHGA) 検定)。一方、907試験の24週において血漿中 HIV-1RNA 量が ≤ 400 copies/mLとなった症例の割合は、本剤300mg群で45%及びプラセボ群で13%であり、血漿中 HIV-1RNA 量が ≤ 50 copies/mLとなった症例の割合は、本剤300mg群で22%及びプラセボ群で1%であった。両者とも本剤300mg群がプラセボ群に比べ高値を示し、統計学的な有意差が認められた ($p<0.0001$ 及び $p<0.0001$ 、CMHGA)。このように、血漿中 HIV-1RNA 量が ≤ 400 copies/mL 及び ≤ 50 copies/mL となった症例の比率について902試験と907試験の間に乖離が認められた。なお、主要評価項目は、902試験では $DAVG_4$ 及び $DAVG_{24}$ 、907試験では $DAVG_{24}$ であった。共通する $DAVG_{24}$ は、902試験のプラセボ群及び本剤300mg群でそれぞれ 0.02 ± 0.69 及び $-0.58 \pm 0.63 \log_{10}$ copies/mL、907試験のプラセボ群及び本剤300mg群でそれぞれ -0.03 ± 0.36 及び $-0.61 \pm 0.61 \log_{10}$ copies/mL であり、両試験の $DAVG_{24}$ の成績はほぼ同等であった。血漿中 HIV-1RNA 量が ≤ 400 copies/mL 及び ≤ 50 copies/mL となった症例の比率について902試験と907試験の間に乖離が認められた原因は明らかでないが、選択基準の違いに起因した可能性が考えられる。組み入れ時の血漿中 HIV-1RNA 量の選択基準は、902試験では ≥ 400 かつ ≤ 100000 copies/mL であったが、907試験では ≥ 400 かつ ≤ 10000 copies/mL であり、902試験にはより高い血漿中 HIV-1RNA 量の症例を組み入れることが可能であった。この違いを反映して、患者背景における投与開始時の血漿中 HIV-1RNA 量の平均は、902試験のプラセボ群及び本剤300mg群でそれぞれ 3.75 及び $3.70 \log_{10}$ copies/mL であったが、907試験のプラセボ群及び本剤300mg群でそれぞれ 3.38 及び $3.35 \log_{10}$ copies/mL と低値であった。また、投与開始時既に AIDS を発症していた症例の比率は、902試験のプラセボ群及び本剤300mg群でそれぞれ 54% 及び 50% であったが、907試験のプラセボ群及び本剤300mg群ではそれぞれ 27% 及び 26% と異なっていた。さらに、CD4細胞数の平均は、902試験のプラセボ群及び本剤300mg群でそれぞれ 298.3 及び 381.1 cells/mm³ であったが、907試験のプラセボ群及び本剤300mg群ではそれぞれ 447.1 及び 417.4 cells/mm³ と、907試験でやや高値を示していた。このように、全体として907試験では902試験に比べて比較的軽症の症例が組み入れられ、その結果、血漿中 HIV-1RNA 量が ≤ 400 copies/mL あるいは ≤ 50 copies/mL となった症例の比率において乖離が認められた可能性が考えられた。

- 審査センターは、907試験では投与48週後に HIV RNA の軽度増加を認めていることから、耐性化が進行していないかどうか、この事象についての見解を確認するとともに、長期投与試験やウイルス学的耐性試験の結果から、本剤の効果持続時間について予測するよう事前評価

依頼者に求めたところ、以下の回答を得た。

907 試験では本剤投与群の $DAVG_{48}$ ($-0.57\log_{10}$ copies/mL) は $DAVG_{24}$ ($-0.61\log_{10}$ copies/mL) に比べて軽度上昇を示した。この背景として一部の耐性変異の発現が関与している可能性が考えられた。その中で本剤に特徴的な K65R 変異は、24 週までに本剤投与群の 5/183 例 (3%) に発現が認められ、24~48 週ではさらに 3/274 例 (1%) に認められた。これら 8 例の $DAVG_{48}$ の平均は $-0.28\log_{10}$ copies/mL ($-1.15\sim+0.86$) と全体の $DAVG_{48}$ よりも上昇していた。しかしながら、臨床的な抗ウイルス効果の低下につながる耐性変異の発現頻度は低く、全体として本剤の抗 HIV 効果は 48 週を通して維持された。 $DAVG_{48}$ と $DAVG_{24}$ の差は小さく、統計学的にも有意差は認められなかったことから、臨床的意義は不明である。本剤の効果持続時間については、902 試験及び 907 試験の結果から、投与後 48 週まで効果を維持していたことが示されている。また、903 試験においては、現時点で 96 週までの中間成績が得られており、投与 96 週後の血漿中 HIV-1RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の比率は本剤投与群 78%、サニルブジン投与群 74% であり、48 週 (本剤投与群 76%、サニルブジン投与群 79%) と同様の効果を維持していた。本試験では 144 週までの効果を評価する計画であり、現在も試験は継続中である。

(5) 安全性について

- ・ 審査センターは、近年 HIV 感染と HCV 感染の重複感染症例に対してインターフェロン製剤及びリバビリンの併用がなされており、新しい副作用として膵炎や乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなるとする報告がみられることから、本剤における膵炎、乳酸アシドーシスの発現頻度を他の NRTI と比較検討するよう事前評価依頼者に求めたところ、以下の回答を得た。

902 試験における有害事象としての膵炎発現は、プラセボ群 (0-24 週) で 2 例 (7.1%)、本剤 75mg 群及び 300mg 群で各々 1 例 (1.9% 及び 1.9%) に認められ、乳酸アシドーシスは 75mg 群で 1 例 (1.9%) に認められた。このうち治験薬との関連性が否定できない副作用としては、膵炎がプラセボ群で 1 例 (3.6%) 及び本剤 300mg 群で 1 例 (1.9%)、乳酸アシドーシスが 75mg 群で 1 例 (1.9%) にそれぞれ認められた。907 試験における有害事象としての膵炎発現は、本剤 300mg 群で 4 例 (1.1%) 及び 24 週目よりプラセボから 300mg 群に転じた群で 1 例 (0.6%) に認められ、乳酸アシドーシスは 300mg 群で 3 例 (0.8%) 及び 24 週目よりプラセボから 300mg 群に転じた群で 2 例 (1.2%) に認められた。このうち治験薬との関連性が否定できない副作用としては、乳酸アシドーシスが 300mg 群で 2 例 (0.3%) に認められた。903 試験においては、投与開始 48 週間後まで膵炎の発症は本剤+ラミブジン+エファビレンツ群及び対照群であるサニルブジン+ラミブジン+エファビレンツ群のいずれにも認められなかったが、乳酸アシドーシスはサニルブジン群で 3 例 (1.0%) に認められ、いずれも治験薬との関連ありと判定された。以上から、本剤の臨床試験において用量に応じた膵炎、乳酸アシドーシスの発現例数の上昇は認められなかった。また、膵炎に関連する血液生化学的パラメータである血清中アミラーゼ濃度について Grade3 以上の異常変動を示した症例は、902 試験でプラセボ群 (0-24 週) 1 例 (3.6%)、本剤 75mg 群 3 例 (5.7%)、150mg 群 2 例 (3.9%)、300mg 群 3 例 (5.6%)、907 試験でプラセボ群 (0-24 週) 13 例 (7.1%)、本剤 300mg 群 27 例 (7.3%)、24 週目よりプラセボから 300mg 群に転じた群で 11 例 (6.5%)、903 試験で本剤群 21 例 (7.3%)、サニルブジン群 18 例 (6.0%) であった。以上から、本剤の臨床試験において用量に応じた血清中アミ

ラーゼ上昇例の増加は認められなかった。一方、米国添付文書中の記載によると、他のNRTIにおける肺炎発現率についてはそれぞれジダノシン 1-7%、ラミブジン 0.3%、ザルシタビン 5.3%、サニルブジンカプセル 0.9%及びサニルブジン徐放カプセル 0.2%とされており、本剤の肺炎発現頻度と比較してほぼ同様であると考えられた。乳酸アシドーシスの発現頻度については、各NRTIの添付文書中には記載されていないが、文献報告では0.3-0.4%/例・年(AIDS Rev. 3;150-156,2001)、1.3件/1000例・年(Am J Gastroenterol 90; 1433-1436, 1995)、0.57-8.5件/1000例・年(Expert Opin Pharmacother 4; 1321-1329, 2003)、1件/1000例・年(Clinical Infection Diseases 36; 1324-1328, 2003)などとされており、本剤を含むNRTI併用による乳酸アシドーシス発現頻度はこれらの一般的なNRTIによるものと同様であると考えられた。また、Grade3以上の血清中アミラーゼ異常変動については、同じく各剤の米国添付文書記載によるとジダノシン 3%、ラミブジン 2.2-4.2%、ザルシタビン 1.5-5.1%、サニルブジン 4-8%、ジドブジン 1.5-4.2%であり、本剤を含むNRTI併用による血清中アミラーゼ異常変動の頻度についても他のNRTIとほぼ同様であると考えられた。

(6) 薬剤耐性について

- ・ 審査センターは、2003年7月31日付けで「NRTI3剤併用療法(テノフォビル/ラミブジン/ジダノシン、テノフォビル/ラミブジン/アバカビル)は薬剤耐性の出現が極めて早く、ウイルス減少も確認できないため未治療・既治療とも推奨できない」との注意喚起がなされたことについて、見解を述べるとともに添付文書への反映についても検討するよう事前評価依頼者に求めたところ、以下の回答を得た。

グラクソ・スミスクライン社が行った未治療症例345例を対象とした臨床試験(ESS30009)において、投与を8週以上受けた194例の中間解析を実施したところ、ウイルス学的無反応例(8週以内にウイルス量が $2\log_{10}$ 減少しない、又は翌来院時に最低値より $1\log_{10}$ ウイルス量が増加する)が、テノフォビル+ラミブジン+アバカビル併用群で50/102例(49%)に認められ、対照としたエファビレンツ+ラミブジン+アバカビル併用群の5/92例(5.4%)に比べて高頻度であった。患者から分離したHIV逆転写阻害酵素の遺伝子型解析では、テノフォビルを含む併用群の無反応例の13/36例(36%)にK65Rを伴わないM184V/Iの耐性変異が、23/36例(64%)にM184V及びK65Rの耐性変異が認められた。また、Farthingによる未治療例19例を対象としたパイロット試験において、テノフォビル+ラミブジン+アバカビルを併用したところ、投与8週後のウイルス学的無反応(8週以内にウイルス量が $2\log_{10}$ 減少しない)が11/19例(58%)に認められた。無反応例の耐性変異については、9/11例(82%)にM184Vが、4/11例(36%)にM184V及びK65Rが認められた。グラクソ・スミスクライン社はこれらの結果を受けて、2003年7月にImportant Drug Warningを出し、テノフォビル+ラミブジン+アバカビル3剤併用にはウイルス学的無反応が高頻度に認められることから、未治療例及び既治療例に対して新たな治療法を考慮する際にはテノフォビル+ラミブジン+アバカビル3剤併用を避けるよう注意喚起を行った。

テノフォビル+ラミブジン+ジダノシン併用療法については、Jemsekによる未治療例24例を対象としたパイロット試験において、投与12週後のウイルス学的無反応例(12週以内にウイルス量が $2\log_{10}$ 減少しない)が21/22例(95%)に認められた。無反応例の耐性変異については、20/20例(100%)にM184I/Vが、10/20例(50%)にM184I/V及びK65Rが認められ

た。ギリアド・サイエンシズ社はこの結果を受けて、2003年10月に Important Drug Warning を出し、テノフォビル+ラミブジン+ジダノシン 3 剤併用にはウイルス学的無反応が高頻度に認められることから、未治療例及び既治療例に対して新たな治療法を考慮する際にはテノフォビル+ラミブジン+ジダノシン 3 剤併用を避けるよう注意喚起を行った。なお、テノフォビル+ラミブジン+アバカビル 3 剤併用については2003年10月に WHO からの注意勧告が出されている。現在、ギリアド・サイエンシズ社はこれらの報告に記載された未治療例における NRTI3 剤併用療法による早期のウイルス学的無反応例及び抗 HIV 薬耐性変異の高発現については、本剤を含まない他の NRTI3 剤併用療法 (a. アバカビル/ラミブジン/ジドブジン、b. ラミブジン/サニルブジン/ジダノシン、c. アバカビル/ラミブジン/サニルブジン、d. アバカビル/サニルブジン/ジダノシン : b-d はウイルス学的無反応例のみ、耐性変異は不明) についても同様の結果が報告されているとし、現在の標準療法 (NRTI2 剤と非核酸系逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤の併用) より治療効果が劣る点は、NRTI3 剤併用療法に共通する問題点であると考えている。これらの見解に基づき事前評価依頼者は、全てのヌクレオシド/ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の添付文書に NRTI3 剤併用療法に関する使用上の注意を記載することを検討した結果、国内添付文書の【使用上の注意】「2. 重要な基本的注意」の (5)として以下のように追記することとした。

「核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 3 剤のみを用いる一部の治療は、NRTI2 剤に非核酸系逆転写酵素阻害薬または HIV-1 プロテアーゼ阻害薬を併用する 3 剤併用療法と比べて、概して効果が低いことが報告されている。また、抗ウイルス薬の使用経験がない患者に対し、本剤とジダノシン、ラミブジン又は本剤とラミブジン、アバカビルの 3 剤併用 1 日 1 回投与により、初期のウイルス学的応答の欠如が高頻度に認められたとの報告があるので、抗ウイルス薬の使用経験がない患者及び既治療患者に対して本剤を使用する場合には、これらの組み合わせのみによる治療は避けること。」