

## 審査報告（1）

平成 16 年 2 月 6 日

### 1. 申請品目

[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）
[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
[申請時効能・効果]	HIV-1感染症
[申請時用法・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。

### 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

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。

#### 1) 用法・用量について

- ・ 食事の影響に関するデータは海外で実施されたものであり、日本人の食事よりも高カロリーであること、低カロリー食においては、食事の影響はほとんど受けないとされているものの、本剤の体内動態の変動因子は主に吸収過程と考えられ、食事による影響を受ける。また、空腹時よりも食後服用時の方が個体差も小さいことから、本剤の投与時期については、食後とすべきであるとの意見が専門委員より述べられた。また、別の専門委員より、現在、臨床的に使用されている抗 HIV 薬の中には、食前投与のものもあり、食前投与の薬剤を服用している患者においては、本剤の投与時期を食後投与に限定することは、アドヒアランスの低下に繋がるのではないかとの意見が述べられた。

本剤を高脂肪食摂取後に服用すると吸収率が增大することは明らかである。しかし、①臨床試験において食事と服用時間の関係については規定されていなかったが、有効性・安全性が確認されていること、②既存の抗 HIV 薬については、食前や食間投与とされているものもあり、本剤を食後投与に限定した場合、アドヒアランスの低下が危惧されることから、審査センターは、用法・用量において投与時期を食後と限定すべきではないと判断した。ただし、高脂肪食摂取時には本剤の吸収が増大する旨を、添付文書において情報提供することとした。

- ・ 申請者は、肝機能の低下による本剤の薬物動態への影響は認められていないとしているが、提出された資料において見受けられている影響は無視し得るものではなく、肝機能障害のある患者における薬物動態の検討が必要であるとの意見が専門委員より述べられた。

#### 2) 有効性について

- これまでの抗 HIV 薬の有効性評価には、CD4 cell count、HIV-RNA copy 数などが有効性評価の指標として用いられていたが、本剤の臨床試験においては経時的变化を考慮した DAVG (the time-weighted average change from baseline in  $\log_{10}$  HIV-1 RNA levels) が有効性評価のエンドポイントとして用いられていることの妥当性について、審査センターは専門委員に意見を求めた。

DAVG という指標は新しいものではあるが、薬剤の抗ウイルス効果を検討するためには有用な指標であろうとの意見が述べられた。

- 本剤は軽症では明らかな有効性が認められているものの、中等症以上では、その有効性に疑問が持たれるのではないかとの意見が専門委員より出された。

HIV-1 RNA copy 数の多い患者において、有効率の値としては低い値が得られているものの、症例数が非常に少ないこと、今回実施された臨床試験においては、併用薬が規定されておらず、併用薬の影響が否定できないこと、HIV 感染症において軽症、中等症、重症の定義は明確でないことなどの理由から、審査センターは提出されているデータのみを以って、重症度別の有効率を判断することは出来ないと考える。

### 3) 市販後について

- HIV 治療は併用療法が基本であり、市販後においては、多剤と併用されることから、市販後に併用療法における安全性・有効性の検討が必要であるとの意見が専門委員より出された。

また、規格、安定性について以下の変更がなされた。

- 原薬、標準品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り、定量において有効成分の確認が行われることから、削除することとなった。
- 原薬及び標準品の規格及び試験方法に設定されていたフマル酸の量については、含量規格において、フマル酸テノフォビル ジソプロキシルとしてフマル酸も含めて設定されていることから、本項目を削除することとなった。
- 原薬の定量法、製剤の含量均一性試験、溶出試験及び定量法において、感度係数を用いた含量計算が行われていたが、通常の標準溶液との比較による方法に変更された。
- 原薬の純度試験(3)類縁物質、製剤の純度試験及び標準品の定量法における「検出の確認」については、日局に準じた表記に改められた。また、標準品の定量法において、システム再現性が改められた。
- 標準品の確認試験に設定されている IR 法については、波数規定とされた。
- 標準品の含量規格については、HPLC の面積百分率法により「 $\geq$  %以上」と改められた。
- 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)は不純物とみなすべきであることから、脱揮発性物質換算を行わない規格とするよう、承認後も引き続き検討することとされた。
- 追加提出された、市販製剤ロットの長期保存試験 24 カ月の成績から「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号審査管理課長通知)に従い、回帰直線を用いて求めた 36 カ月の推定値、及び米国申請時処方製剤(市販製剤に比べ、  
が 少なく、 が 多い)の 36 カ月の成績から、本剤は、室温、気密容器で有効期間を 3 年とすることは妥当であると判断した。

### 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、有効性について更なる検討をする必要があると判断するものの、特徴的な副作用が認められていないこと、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、下記の承認条件、指導事項を付帯した上で、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年とすることが適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又は特定生物由来製品に該当しないと判断する。

#### [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。

平成 16 年 2 月 24 日  
医薬食品局審査管理課

審査報告書 (2)

[販売名] ビリアード錠 300mg  
[一般名] フマル酸テノホビル ジソプロキシル  
(申請時：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

[審査結果]

名称調査会の結果、本剤の一般名を「フマル酸テノホビル ジソプロキシル」と変更することとされた。