

審査報告書

平成 16 年 11 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] レクシヴァ錠 700

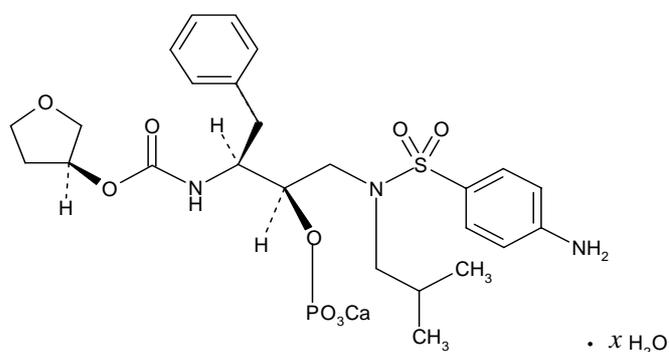
[一 般 名] ホスアンブレナビルカルシウム水和物

[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 16 年 10 月 15 日 (製造承認申請)

[申請区分] 1-(1) 新有効成分医薬品

[化学構造式]



分子式：C₂₅H₃₄CaN₃O₉PS • x H₂O

分子量：623.67 (水分子は除く)

[化 学 名] 日本名：(1*S*,2*R*)-3-[[[4-アミノフェニル]スルホニル] (2-メチルプロピル)アミノ]-1-ベンジル-2-(ホスホナトオキシ)プロピルカルバミン酸 (3*S*)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル ーカルシウム塩水和物

英 名 : Monocalcium (3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl(1*S*,2*R*)-3-[[4-aminophenyl) sulfonyl]-(2-methylpropyl)amino}-1-benzyl-2-(phosphonatooxy)-propylcarbamate hydrate

- [特 記 事 項]
- ・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。
 - ・希少疾病用医薬品（指定日：平成 16 年 10 月 13 日）

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 16 年 11 月 10 日作成

[販 売 名] レクシヴァ錠 700

[一 般 名] ホスアンプレナビルカルシウム水和物

[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 16 年 10 月 15 日 (製造承認申請)

[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) 既存のアンプレナビル製剤においては、1 日 16 カプセル服用により達成されていた暴露量が本剤においては 1 日 4 カプセルの服用で得られ、アドヒアランスの向上が期待できると推察される。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目は申請された用法・用量を下記の通り変更し、下記の承認条件を付帯した上で承認して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、成人には以下の用法・用量に従い経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

1. 抗 HIV 薬の治療経験がない患者

- ・ ホスアンプレナビルとして 1 回 700mg とリトナビル 1 回 100mg をそれぞれ 1 日 2 回併用投与
- ・ ホスアンプレナビルとして 1 回 1400mg とリトナビル 1 回 200mg をそれぞれ 1 日 1 回併用投与
- ・ ホスアンプレナビルとして 1 回 1400mg を 1 日 2 回投与

2. HIV プロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者

- ・ ホスアンプレナビルとして 1 回 700mg とリトナビル 1 回 100mg をそれぞれ 1 日 2 回併用投与

[承認条件]

1. 本剤については、現在、国内外において臨床試験を実施中であることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

事前評価レポート（その1）

平成 16 年 9 月 3 日

- [予定の販売名] レクシヴァ錠 700
- [事前評価依頼者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [一般名] ホスアンプレナビルカルシウム水和物
- [剤型・含量] 1 錠中にホスアンプレナビル 700mg を含有するフィルムコート錠である。
- [予定の効能・効果] HIV 感染症
- [予定の用法・用量] 通常、成人には以下の用法・用量に従い経口投与する。
- ・ ホスアンプレナビルカルシウムとして 1 回 1400mg とリトナビル 1 回 200mg をそれぞれ 1 日 1 回併用投与。
 - ・ ホスアンプレナビルカルシウムとして 1 回 700mg とリトナビル 1 回 100mg をそれぞれ 1 日 2 回併用投与。
- 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 16 年 4 月 23 日（書面）
- [特記事項] 希少疾病用医薬品申請準備中。
- 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。
欧州での承認年月日：平成 16 年 7 月 12 日
今回の事前評価は、欧州での申請資料によるものである。

1. 医薬品医療機器総合機構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

HIV 感染症の治療において推奨される多剤併用療法 HAART (highly active anti-retroviral therapy) は、長期間にわたって血中ウイルス量を検出限界以下に押さえ続けることが重要である。ところが、HAART は服薬する薬剤の数も多く服薬方法が複雑なためアドヒアランスを維持することが難しいのが現状である。

ホスアンプレナビルカルシウムは、HIV プロテアーゼ阻害剤 (PI) であるアンプレナビル (APV) のリン酸エステル誘導体のプロドラッグとして米国グラクソ・スミスクライン社 (GSK) により開発された。APV は他の PI とは耐性プロファイルが異なり HAART における重要な選択肢の一つとされているが、1 日の服薬カプセル数が 16 カプセルと多く、アドヒアランスの向上のために改良が望まれている薬剤の一つであった。GSK はこの問題を解決すべく検討を重ね、その結果、APV をリン酸エステル化し、かつリトナビルを併用することにより、1 日の服用カプセル数を 4 カプセルに減少させても APV 製剤 1 日 16 カ

プセル服用時と同等の暴露量が得られるに至った。

本剤は、米国においては平成 15 年 10 月 20 日に、また、欧州においては平成 16 年 7 月 12 日に HIV-1 感染症の治療薬として承認されている。さらにアルゼンチン、オーストラリア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

- ・ レクシヴァ錠 700 は 1 錠中にホスアンプレナビルカルシウム水和物 853.2mg (ホスアンプレナビルとして 700mg) を含有するフィルムコート錠である。 として、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン 、ステアリン酸マグネシウム、 として、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、三二酸化鉄を含有する。
- ・ 原薬であるホスアンプレナビルカルシウム水和物の化学構造は、元素分析、核磁気共鳴スペクトル (NMR (^1H 、 ^{13}C 、))、質量スペクトル (MS)、赤外吸収スペクトル (IR)、単結晶 X 線解析、化学量論により支持されている。
- ・ 物理的・化学的性質として、性状、解離定数、pH、分配係数、融点、溶解性、吸湿性、粒子径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、カルシウム)、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、残留溶媒 (ガスクロマトグラフ法)、水分、粒子径及び定量法 (HPLC) が規定されている。
- ・ 標準品の規格及び試験方法として、純度、性状、確認試験 (IR、 ^1H -NMR、カルシウム)、類縁物質、水分、残留溶媒が規定されている。
- ・ 製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (IR)、溶出試験及び定量法 (HPLC) が規定されている。
- ・ 原薬の含量規格に関して、脱残留溶媒物換算を行っているが、残留溶媒物是不純物であることから、脱残留溶媒物換算を行わないよう、医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は事前評価依頼者に指示したところ、脱残留溶媒物換算を行わないこととされた。
- ・ 機構は、システム適合性の検出の確認を含め、日局に則っていないものについては、適切に改めるよう、事前評価依頼者に指示したところ、日局の記載に合うよう変更された。

- ・ 機構は、標準物質の規格に確認試験を設定するとともに、その他、規格設定すべき項目はないか、再度検討するよう事前評価依頼者に指示したところ、確認試験として、IR 法及びカルシウム塩の炎色反応が設定された。機構はこれ以外にも、確認試験として NMR 法も設定する必要があるか、事前評価依頼者に照会したところ、適切に設定がなされた。
- ・ 機構は、本剤の溶解性が中性～アルカリ側で低下することから、低胃酸症や無胃酸症の患者に注意すべき点がないかという点について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

本剤を低胃酸症あるいは無胃酸症の HIV 感染症患者に投与した際の有効性、安全性及び薬物動態に関する試験成績は現在のところ得られていない。しかしながら、健康成人を対象として、原薬 1400mg を H₂ 受容体拮抗剤(ラニチジン 300mg)あるいは制酸剤(水酸化マグネシウム 1800mg/水酸化アルミニウム 3600mg)と単回併用投与した時の薬物動態パラメータについて検討を行った結果、APV の C_{max} 及び AUC_{inf} には低下が認められたものの、C_{12h} には影響は認められなかった。したがって、本剤は中性～アルカリ側では溶解性は低下するものの、低胃酸症あるいは無胃酸症の患者に対する特別な注意喚起は必要ないものとする。(ADME の項参照)

八．安定性に関する資料

- ・ 包装規格(単位)は 60 錠/120mL HDPE ボトル。
- ・ 提出された安定性試験成績より、原薬のリテスト期間を室温保存で 36 カ月とすることは妥当であると判断した。
- ・ 提出された安定性試験成績から、製剤は、市販形態において室温保存する時、有効期間を 3 年とすることは妥当であると判断した。なお、長期保存試験は継続中である。

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(ラット及びマウス)、反復投与毒性試験(ラット及びイヌ)、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験が提出されており、がん原性試験は実施中である。
- ・ 単回投与毒性試験の結果、2000mg/kg/日群までの投与で死亡はみられず概略の致死量は、2000mg/kg/日以上と考えられる。

- ・ ラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験において、ラットでの AST、ALT 及び gamma-glutamyltransferase の上昇が投与期間（雄で 149 mg/kg/日以上及び雌で 478 mg/kg/日以上）及び回復期間終了時ともにみられた。また、肝重量の上昇が 149mg/kg/日以上）の投与群でみられ、肝細胞肥大が 149 mg/kg/日以上）の投与群で、多核肝細胞、肝細胞空胞化、肝細胞・クッパー細胞色素沈着、肝細胞単細胞壊死が雄の 149mg/kg/日以上、雌の 478mg/kg/日）の投与群でみられた。無毒性量は雌で 149mg/kg/日（最低用量）と考えられたが、雄での無毒性量は確認されなかった。
- ・ 機構は、ラット反復投与毒性試験で認められた血液学的変化について、その機序、及び回復期後も完全に回復しなかった理由について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

本剤の投与により認められたヘモグロビン及びヘマトクリットの低下は、MCV、MCH 及び MCHC の低値を伴うものであるが、2240 mg/kg/日群（最高投与量）においても対照群に比べて最大 8%程度の減少で、用量依存性がなく、臨床的に意義があるとされる貧血の判断基準（10%）以内の変化であった。加えて、赤血球形態異常、赤血球数の低値及び髄外造血の増加はみられず、病理組織学的検査において骨髄に対する影響も観察されていないことから、その発現機序については不明である。

これらの変化は雄では休薬により回復したが、雌では、休薬期間終了時においてその程度は軽減したものの、完全には回復しなかった。このように雌では回復傾向がみられたが、完全な回復が観察されなかった理由については不明である。
- ・ 機構は、ラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験において、AST、ALT 及び glutamate dehydrogenase の上昇が投与期間及び回復期間終了時ともにみられ、投与期間中に比べて回復期間終了時では高値を示した理由について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

休薬により肝臓に対する影響は回復傾向を示しているにもかかわらず、肝酵素上昇が認められた原因は不明である。
- ・ 機構は、上記試験に関してイヌでは同様の変化が起こらない理由について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

イヌでは誘導を受ける肝代謝酵素の分子種がラットと異なり、誘導の程度も弱いものであった。ラットでは、肝酵素誘導を示唆する肝細胞肥大がみられているが、イヌでは肝細胞色素沈着のほか組織学的変化はみられず、ラットのように肝酵素誘導を覗わせる肝細胞肥大は観察されなかった。従って、イヌでラットと同様の変化が起こらない理由としては、動物種間における肝臓の反応性が異なっていることが関係しているものと

考えられる。

- ・ イヌ9ヵ月間反復投与毒性試験において、雌雄ともに75mg/kg/日群（最低用量）以上の投与群で、嘔吐、摂餌量の低下傾向、ALP高値及び肝細胞色素沈着が認め、また、ALT高値が雌の337mg/kg/日群でみられた。雌雄ともに無毒性量は確認されなかった。
- ・ 遺伝毒性試験については、微生物を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、マウス小核試験により検討された結果、いずれにおいても陰性だった。
- ・ 生殖発生毒性試験は、ラットを用いたSeg. 試験、ラット及びウサギを用いたSeg. 試験及びラットを用いたSeg. 試験が行われた。
- ・ ラットを用いた Seg. 試験において、主な所見として、親動物では体重及び摂餌量の減少並びに相対肝重量の増加が820mg/kg/日以上以上の投与群でみられた。雌では黄体数、着床数及び子宮重量の減少が2240mg/kg/日群でみられた。無毒性量は親動物では一般毒性が300mg/kg/日、生殖能が雄で2240mg/kg/日、雌で820mg/kg/日、胎児で2240mg/kg/日と判断された。
- ・ ラットの Seg. 試験において、主な所見として、母動物では軟便、液状便が2240mg/kg/日投与群でみられ、体重及び摂餌量の減少が300mg/kg/日群（最低用量）以上の投与群でみられた。無毒性量は母動物の一般毒性は確認できなかった。生殖能及び胚・胎児はともに2240mg/kg/日と判断された。
- ・ ウサギのSeg. 試験において、主な所見として、母動物では死亡及び流産が672.8でみられた。また、体重及び摂餌量の減少が224.3mg/kg/日以上以上の投与群でみられた。無毒性量はF₀動物では一般毒性が74.8mg/kg/日、生殖能が224.3mg/kg/日、胚・胎児が672.8mg/kg/日と判断された。
- ・ ラットの Seg. 試験において、主な所見として、F₀動物では体重及び摂餌量の減少が820mg/kg/日以上、F₁生存率は2240mg/kg/日群で、発育遅延としての体重減少が300mg/kg/日以上で、驚愕反射の低下が300mg/kg/日以上で、眼瞼開裂の遅延が820mg/kg/日以上で、陰茎亀頭包皮分離及び膣開口の遅延が2240mg/kg/日群でみられた。また、交尾所要時間及び妊娠期間延長並びに着床数減少が2240mg/kg/日群でみられた。無毒性量はF₀動物で一般毒性が300mg/kg/日、生殖能が2240mg/kg/日、F₁動物で確認できず、F₂では2240mg/kg/日と判断された。
- ・ 局所刺激性試験においてウサギの結膜及びウサギの皮膚に軽度の刺激がみられたが、モ

ルモットでは刺激性は認められなかった。

- ・ 機構は、本剤と APV の毒性比較について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

ラット及びイヌでは肝臓への影響（肝酵素上昇、肝細胞肥大など）が、イヌでは胃腸管への影響（嘔吐、摂餌量低下）がみられるが、主たる標的臓器は肝臓と判断され、これらの所見は APV でも同様に認められる。また、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する検討では、母動物に対する毒性（体重・摂餌量の低下）が観察された 1498mg/kg/日（機構注：1498mg/kg/日は APV 換算用量であり、本薬 2240mg/kg/日に相当）群を中心に F1 出生児の生存率の低値及び発育遅延がみられたが、これらの所見は APV750mg/kg/日でも認められている。無毒性量は、本薬においては、低用量（本薬 300mg/kg/日、APV 換算用量 201mg/kg/日）で発育遅延が認められたため推定されていないが、APV では 190mg/kg/日と推定されている。以上、本薬と APV において、発育遅延など次世代に対する影響に若干の相違が認められたが、いずれも発育遅延に起因するものであり、それ以外は、反復投与毒性を含め本薬のみに観察される毒性所見は認められていない。また、がん原性試験は終了していないが遺伝毒性試験においては両者ともに陰性を示している。これらのことから、本剤と APV の毒性はほぼ類似していると考える。

- ・ 以上から、提出された資料において、毒性の観点から安全性上の大きな問題は示唆されないが、次世代に及ぼす影響などについては、得られている情報を適切に情報提供していく必要があると考える。

ホ．薬理作用に関する資料

- ・ 本剤は、HIV プロテアーゼへ結合する際、重要となる APV の水酸基部分がリン酸エステル化されたプロドラッグである。そのため、in vitro の評価においては本剤の直接的な HIV プロテアーゼ阻害効果や抗ウイルス活性は認められなかった。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

- ・ Caco-2 細胞を用いた小腸吸収モデル実験において、本剤を添加した相と反対の相中には 99%の APV が検出され、リン酸エステル体はほとんど認められなかった。そのため、本剤は小腸もしくは小腸近傍で分解され、APV のみが有意に吸収することが示された。
- ・ 機構は、薬物動態の面から本剤の用法・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ところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

APV の有効性と $C_{\tau,ss}$ との関連性が示唆され、一方、本剤と RTV を併用投与した時の有効性及び安全性に対する RTV の寄与は小さいと考えられたことから、本剤の用法・用量は、主に血漿中 APV 濃度に基づいて設定した。

HIV 感染症患者 (PI 治療未経験者) を対象とした APV の臨床試験 (PROA1002 試験) において、 $C_{\tau,ss}$ とウイルス減少量との間に相関が認められ、この時の EC_{90} 値は $0.23\mu\text{g/mL}$ と算出された。APV 1200mg を 1 日 2 回投与した時の $C_{\tau,ss}$ が $0.28\mu\text{g/mL}$ であったことから、PI 治療未経験者に対する APV の投与方法として、APV 1200mg の 1 日 2 回投与が選択された。HIV 感染症患者 (PI 治療未経験者) に APV 1200mg あるいは本薬 1395mg (1 日 2 回) を反復投与した時の薬物動態パラメータはほぼ同様であり、本薬 1395mg を 1 日 2 回投与した時の $C_{\tau,ss}$ は $0.35\mu\text{g/mL}$ であった。また、APV 600mg と RTV 100mg (1 日 2 回)、APV 1200mg と RTV 200mg (1 日 1 回) あるいは APV 1200mg (1 日 2 回) の反復投与では、いずれも APV の EC_{90} 値あるいは PI 治療未経験者の HIV に対する APV の IC_{50} 値 ($0.146\mu\text{g/mL}$) を超える血漿中 APV 濃度が得られたが、APV 単独投与時と比較して RTV 併用投与時の $C_{\tau,ss}$ は約 6 倍高値を示した (APV20001 試験)。さらに、HIV 感染症患者 (PI 治療未経験者) に本剤 1400mg と RTV 200mg (1 日 1 回) を併用投与した時の $C_{\tau,ss}$ においても、APV の EC_{90} 値あるいは PI 治療未経験者の HIV に対する APV の IC_{50} 値を超える血漿中 APV 濃度が確認された (APV30002 試験)。なお、HIV 感染症患者 (PI 治療未経験者) を対象とした本剤 1400mg (1 日 2 回) の単独投与 (APV30001 試験) あるいは本剤 1400mg と RTV 200mg (1 日 1 回) の併用投与 (APV30002 試験) において、APV30001 試験では APV 耐性変異が検出されたものの、APV30002 試験では PI 耐性変異は認められなかったことから、PI 治療未経験者に対する長期投与では、投与期間中の血漿中 APV 濃度をより高く維持することができる RTV 併用投与の適切性が示唆されている。

PI 治療経験者における本剤の用法・用量の設定では、PI 治療経験者の HIV に対する APV の IC_{50} 値 ($0.90\mu\text{g/mL}$) を超える血漿中 APV 濃度を得ることが考慮された。健康成人における薬物動態成績からも、本剤 700mg (APV の約 600mg に相当) と RTV 100mg (1 日 2 回) あるいは本剤 1400mg (APV の約 1200mg に相当) と RTV 200mg (1 日 1 回) の併用反復投与により、PI 治療経験者の HIV に対する APV の IC_{50} 値を超える血漿中 APV 濃度が得られることが示唆された (APV10009 及び APV10010 試験)。さらに、HIV 感染症患者 (PI 治療経験者) に本剤 700mg と RTV 100mg (1 日 2 回) 及び本剤 1400mg と RTV 200mg (1 日 2 回) を併用投与した時の $C_{\tau,ss}$ においても、PI 治療経験者の HIV に対する APV の IC_{50} 値を超える血漿中 APV 濃度が確認された。なお、HIV 感染症患者 (PI 治療経験者) を対象とした本剤 700mg と RTV 100mg (1 日 2 回) 及び本剤 1400mg と RTV 200mg (1 日 2 回) の併用投与 (APV30003 試験) では、APV 耐性の出現に対する RTV 併用の影響は明確になっていない。

以上のことより、APV の EC_{90} 値あるいは HIV に対する APV の IC_{50} 値を超える血漿中

APV 濃度が得られ、さらに PI 治療未経験者では耐性発現を低く抑えることが可能と思われる、本剤 700mg と RTV 100mg の 1 日 2 回投与及び本剤 1400mg と RTV 200mg の 1 日 1 回投与を本剤の用法・用量として設定した。しかし、既治療の HIV 感染患者を対象とした臨床試験 (APV30003 試験) において、本剤 1400mg と RTV 200mg の 1 日 1 回投与群は、本剤 700mg と RTV 100mg の 1 日 2 回投与群と比較して、ウイルス学的効果が比較的 low、ウイルス学的な治療失敗に至った患者の割合も多かったことから、PI 投与経験のある患者に対しては本剤及び RTV の 1 日 1 回併用投与は推奨しないことを用法・用量に関連する使用上の注意に規定している。なお、RTV の投与量については、健康成人に APV 450mg と RTV 300mg あるいは 100mg (1 日 2 回) を 7 日間反復投与した時の血漿中 APV 濃度が同程度の上昇を示したことから、本剤と RTV の 1 日 2 回併用投与では、RTV 100mg (1 日投与量として 200mg) を併用量として設定した。

- ・ 機構は、本剤を投与した全例から、アジア系人種の投与例があれば、その詳細 (薬物動態、有効性及び安全性) について報告し、外国人との差異について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

健康成人を対象とした薬物動態試験では 425 例中 7 例、HIV 感染症患者を対象とした臨床試験では 245 例中 4 例が、アジア人 (極東、インド、東南アジア、太平洋諸島にルーツを持つ者) 被験者に対する投与例であった。さらに、これらのアジア人被験者のうち、健康成人 2 例及び HIV 感染症患者 3 例が、本剤と RTV との併用投与例 (国内で申請予定の用法) であった。アジア人健康成人被験者に本薬 1395mg と RTV 200mg (1 日 1 回) あるいは本薬 1395mg と RTV 300mg と EFV 600mg (1 日 1 回) を 14 日間併用反復経口投与した時の定常状態における APV の薬物動態パラメータを、母集団の薬物動態パラメータと比較したところ (APV10009 試験) いずれの試験においても、本剤と RTV を併用反復経口投与した時の定常状態における薬物動態パラメータに関して、アジア人被験者と母集団との間に顕著な差は認めなかった。

被験者 (例数)	AUC _{τ, ss} (µg·hr/mL)	C _{max, ss} (µg/mL)	C _{τ, ss} (µg/mL)	t _{max, ss} (hr)
本剤 1395mg 1 日 1 回 + RTV 200mg 1 日 1 回				
全体 (22*)	69.4 (59.7-80.8)	7.24 (6.32-8.28)	1.45 (1.16-1.81)	2.1 (0.8-5.0)
アジア人 (1)	61.1	5.65	1.11	2.5
本剤 1395mg 1 日 1 回 + RTV 300mg 1 日 1 回 + EFV 600mg 1 日 1 回				
全体 (11**)	70.1 (52.7-93.2)	7.78 (6.22-9.75)	1.46 (0.94-2.26)	1.5 (0.8-5.0)

アジア人 (1)	81.6	7.44	1.75	2.6
----------	------	------	------	-----

t_{max} は中央値 (範囲)、その他は幾何平均値 (95%信頼区間)

白人 16 例、黒人 4 例、ラテンアメリカ人 1 例、アジア人 1 例 (計 22 例)、 ** アジア人 1 例を含む 11 例

被験者 (例数)	AUC _{τ, ss} (μg・hr/mL)	C _{max, ss} (μg/mL)	C _{τ, ss} (μg/mL)	t _{max, ss} (hr)
本剤 700mg 1 日 2 回 + RTV 100mg 1 日 2 回				
全体 (10*)	31.2 (24.6-39.6)	4.61 (3.57-5.96)	2.10 (1.64-2.67)	3.00 (0.75-5.00)
アジア人 (1)	32.7	4.70	2.24	5.00
本剤 700mg 1 日 2 回 + RTV 100mg 1 日 2 回 + LPV 400mg/RTV 100mg 1 日 2 回				
全体 (10*)	11.3 (8.1-15.7)	1.88 (1.24-2.84)	0.72 (0.52-1.01)	3.50 (1.50-5.00)
アジア人 (1)	22.1	2.66	1.57	4.00

t_{max} は中央値 (範囲)、その他は幾何平均値 (95%信頼区間)

* 白人 5 例、黒人 1 例、ラテンアメリカ人 3 例、アジア人 1 例 (計 10 例)

アジア人 HIV 感染症患者に本剤 1400mg と RTV 200mg (1 日 1 回) を ABC 300mg 及び 3TC 150mg (1 日 2 回) と共に併用投与した時の定常状態における血漿中 APV 濃度を、母集団の血漿中濃度成績と比較した (APV30002 試験)。また、アジア人 HIV 感染症患者に本剤 700mg と RTV 100mg (1 日 2 回) あるいは本剤 1400mg と RTV 200mg (1 日 1 回) を任意の逆転写酵素阻害剤 2 剤と共に併用投与した時の定常状態における血漿中 APV 濃度 (トラフ濃度) を、母集団の血漿中濃度成績と共に以下に示した (APV30003 試験)。いずれの試験においても、本剤と RTV を併用投与した時の定常状態における血漿中 APV 濃度に関して、アジア人被験者と母集団との間に顕著な差は認めなかった。

採血時期		本剤 1400mg + RTV 200mg 1 日 1 回 [#] (例数)	
		全体 (38*)	アジア人 (1)
第 4 週	0 hr (C _{τ, ss})	1.890 ± 1.081 (32)	1.032
	2 hr	6.766 ± 2.958 (10)	9.972
	4 hr	6.642 ± 3.874 (10)	5.640
第 8 週	0 hr (C _{τ, ss})	1.205 ± 1.083 (30)	0.985
第 12 週	0 hr (C _{τ, ss})	1.249 ± 0.676 (29)	0.836
平均	0 hr (C _{τ, ss})	1.520 ± 0.704 (38)	0.951

* 白人 12 例、黒人 19 例、ラテンアメリカ人 6 例、アジア人 1 例 (計 38 例)

平均値 ± 標準偏差 (μg/mL)

[#] ABC 300mg + 3TC 150mg 1 日 2 回との併用投与

採血時期	本剤 1400mg + RTV 200mg 1日1回 [#] (例数)		本剤 700mg + RTV 100mg 1日2回 [#] (例数)	
	全体 (70*)	アジア人 (1)	全体 (84**)	アジア人 (1)
第4週	1.518 ± 0.9 (37)	1.690	1.844 ± 0.9 (66)	1.470
第8週	1.897 ± 2.1 (39)	1.080	1.817 ± 1.1 (69)	3.840 [†]
第12週	1.421 ± 1.0 (47)	0.220	2.025 ± 1.3 (61)	2.350
第48週	1.314 ± 1.0 (44)	NR	1.897 ± 1.1 (48)	NR
平均	1.566 ± 1.1 (70)	0.997	1.944 ± 1.0 (84)	1.910

* 白人 53 例、黒人 10 例、ラテンアメリカ人 6 例、アジア人 1 例 (計 70 例) 平均値±標準偏差 (μg/mL)

** 白人 61 例、黒人 14 例、ラテンアメリカ人 8 例、アジア人 1 例 (計 84 例)

逆転写酵素阻害剤 2 剤との併用投与、NR: データなし

† トラフ濃度の採用基準に抵触したため集計解析より除外

アジア人被験者 (健康成人及び HIV 感染症患者) に本剤を単独投与した時の薬物動態成績と、それぞれの母集団の成績との比較では、アジア人被験者に本薬 (APV の約 1200mg に相当する用量) を単独投与した時の薬物動態パラメータには大きな個体間変動が認められたものの、人種の違いに起因すると考えられる明らかな差は認めなかった。

抗 HIV 薬の治療経験がないアジア人 HIV 感染症患者 (5 例) に本剤 1400mg と RTV 200mg の 1 日 1 回を ABC 300mg 及び 3TC 150mg の 1 日 2 回と共に併用投与した時の、48 週後における血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満であった患者の比率、AAUCMB 値 (Average Area Under the Curve Minus Baseline)、CD4 陽性リンパ球数の増加量を、母集団の結果と以下に示した。

被験者 (例数)	血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満の患者 の比率% (例数)	AAUCMB 値 (log ₁₀ copies/mL) 平均値 (例数)	CD4 陽性リンパ球数 増加量 (cells/mm ³) 中央値 (例数)
全体 (322)	69 (221/322)	-2.52 (317)	203 (225)
アジア人 (5)	60 (3/5)	-3.00 (4)	96 (3)

48 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満であった患者の比率及び AAUCMB 値のいずれにおいても、アジア人被験者と母集団との間に大きな差は認めなかった。一方、CD4 陽性リンパ球数の増加量は、母集団に比べアジア人被験者で少ない傾向が見られた。これは、アジア人被験者 3 例中 2 例が母集団の CD4 陽性リンパ球数のベースライン値 (中央値) より低く、また、試験薬投与開始前の CDC 分類において、B と分類された被験者が 2 名、C と分類された被験者が 1 名と、アジア人被験者が重度の HIV 感染患者であったことが影響したと考えられる。アジア人患者において、試験薬との関連性が

考えられた中等度以上の有害事象として嘔吐や下痢等が 2 例に発現しており、2 例に共通して発現した有害事象は、悪心と不眠症であり程度は中等度であった。また、1 例に重篤と判断された薬物過敏症が発現したが、ABC によるものであり、その他、特に問題となるような有害事象は発現していない。

抗 HIV 薬の治療経験のあるアジア人 HIV 感染症患者に本剤 1400mg と RTV 200mg の 1 日 1 回 (1 例)、または本剤 700mg と RTV 100mg の 1 日 2 回 (1 例) を、逆転写酵素阻害剤 2 剤と併用投与した時の、48 週後における血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満であった被験者の比率、AAUCMB 値、CD4 陽性リンパ球数の増加量を、母集団の結果と併せて以下に示す。

APV30003 試験の本剤/RTV 1 日 1 回投与群における有効性の結果

被験者 (例数)	血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満の患者 の比率% (例数)	AAUCMB 値 (log ₁₀ copies/mL) 平均値 (例数)	CD4 陽性リンパ球数 増加量 (cells/mm ³) 中央値 (例数)
全体 (105)	50 (52/105)	-1.49 (104)	61 (81)
アジア人 (1)	0	-1.48 (1)	110 (1)

APV30003 試験の本剤/RTV 1 日 2 回投与群における有効性の結果

被験者 (例数)	血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満の患者 の比率% (例数)	AAUCMB 値 (log ₁₀ copies/mL) 平均値 (例数)	CD4 陽性リンパ球数 増加量 (cells/mm ³) 中央値 (例数)
全体 (107)	58 (62/107)	-1.53 (105)	81 (79)
アジア人 (1)	100 (1/1)	-1.10 (1)	106 (1)

48 週後の本剤の有効性において、各投与群のアジア人被験者とその母集団との間に大きな差は認めなかった。また、各投与群のアジア人被験者において、試験薬と関連性が考えられる中等度以上の有害事象は、発現していない

抗 HIV 薬の治療経験のないアジア人 HIV 感染症患者 (1 例) に本剤 700mg 1 日 2 回を ABC 300mg および 3TC 150mg の 1 日 2 回と共に併用投与した時の、48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満であった患者の比率、AAUCMB 値、CD4 陽性リンパ球数の増加量を、母集団の結果と併せて以下に示した。

APV30002 試験における有効性の結果

被験者	血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満の被験 者の比率% (例数)	AAUCMB 値 (log ₁₀ copies/mL) 平均値 (n)	CD4 陽性リンパ球数 増加量 (cells/mm ³) 中央値 (n)
全体	66 (109/166)	-2.41 (163)	201 (115)
アジア人	100 (1/1)	-3.08 (1)	190 (1)

48 週後の本剤の有効性において、アジア人被験者と母集団との間に大きな差は認めなかった。また、アジア人患者において、試験薬との関連性が考えられる中等度以上の有害事象は、発現していない。

- ・ 機構は、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に見解を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

本剤は APV のプロドラッグであり、非臨床試験において、本剤は経口投与後、消化管上皮において ALP によりほぼ完全に APV に変換されることが示されている。日本人及び外国人健康成人に APV 1200mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) に顕著な差は認められず、APV のヒトにおける薬物動態に国内外で大きな差はないものと考えられた。さらに、APV の薬物血中濃度測定の実施された試験データをすべて統合した解析結果からも、体内動態に明確な人種差は認められなかった。

日本人健康成人に APV 1200mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	AUC _{0-48hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (~ 8hr) (hr)	MRT _{0-48hr} (hr)
7.09±3.13	1.58±0.38	22.86±9.88	1.04±0.17	3.37±0.31

平均値±標準偏差、6 例

外国人健康成人に APV 1200mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

試験番号	投与条件	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (~ 24hr) (hr)
PROA1005	空腹時 (12 例)	6.99±1.68	1.21±0.38	21.98±4.83	8.73±6.26
PROA1010	空腹時 (37 例)	9.72±2.75	1.05±0.63	28.05±10.1	6.44±2.68
	食後 (38 例)	6.18±2.92	1.51±0.68	22.06±11.6	5.84±2.59

平均値±標準偏差

本剤と RTV を併用投与した時、RTV の CYP3A4 阻害作用により APV の代謝が阻害さ

れ、血漿中 APV 濃度が上昇する。外国人健康成人に APV 450mg (1日2回)、APV 450mg と RTV 300mg (1日2回) あるいは APV 450mg と RTV 100mg (1日2回) を7日間併用投与した時の APV の薬物動態パラメータを以下に示した。RTV 300mg あるいは 100mg を APV 450mg と併用投与した時の血漿中 APV 濃度は同程度の血漿中 APV 濃度上昇を示したことから、APV の1日2回投与では、RTV 100mg の併用投与により最大の血漿中 APV 濃度上昇 (CYP3A4 阻害作用) が得られることが示唆された。

外国人健康成人に APV と RTV を併用投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	PRO10017		PRO10022	
	APV 450mg (9例)	APV 450mg + RTV 300mg (17例)	APV 450mg (8例)	APV 450mg + RTV 100mg (15例)
AUC _{τ, ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	7.74 (5.91-10.15)	23.49 (19.32-28.57)	8.70 (5.73-14.21)	35.42 (30.46-44.42)
C _{max, ss} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	4.15 (3.19-5.40)	4.89 (4.02-5.94)	3.63 (2.36-6.10)	6.83 (5.79-8.97)
C _{τ, ss} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.11 (0.07-0.19)	1.32 (1.05-1.67)	0.19 (0.10-0.42)	2.01 (1.70-2.61)

幾何平均値 (95%信頼区間)

本剤の海外臨床試験 (薬物動態試験を含む) では、アジア人被験者の組み入れは非常に少数であり、アジア系人種に本剤と RTV を併用投与した時の薬物動態に関する十分な検討は行われていない。しかし、海外臨床薬理試験 (APV10009 及び APV10012 試験) において本剤と RTV の併用投与を受けたアジア人健康成人被験者各1例の薬物動態パラメータ、及び海外臨床試験 (APV30002 及び APV30003 試験) において本剤と RTV の併用投与を受けたアジア人 HIV 感染症患者3例の血漿中 APV 濃度は、母集団のそれらと顕著な差を示さなかった。

以上より、日本人あるいは外国人に本剤と RTV を併用投与した時の薬物動態に顕著な差はないと推察されたことから、日本人における薬物動態を申請前に検討する必要はないと考えた。しかし、現時点において本剤の日本人における使用経験が無いことを踏まえ、海外で得られている知見を基に、現在、市販後に国内で実施する臨床試験計画を検討中である。

- ・ 機構は、本剤の薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子 (体格差、年齢、性別、食事、腎機能、肝機能、疾患及び薬物相互作用等) について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

HIV 感染症患者を対象とした臨床試験において、被験者背景と薬物動態パラメータとの関連性について検討した結果、性別、年齢、体重、基礎因子(血漿中 HIV-1 RNA 濃度、CD4 陽性細胞数、B/C 型肝炎)と薬物動態パラメータ ($AUC_{\tau,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ あるいは $C_{\tau,ss}$) との間に有意な相関は認められなかった (APV20001 及び APV30003 試験)。一方、薬物動態パラメータとの間に関連性 (有意差) が認められた因子として、人種、CDC 分類 (APV30003 試験) あるいは血漿中 AAG 濃度 (APV20001 及び APV30003 試験) が認められた。黒人被験者の $C_{\tau,ss}$ は、黒人以外の被験者よりもわずかに高値を示した。しかし、この差は顕著なものではなく、本剤と RTV の 1 日 1 回投与では両人種間に差を認めたものの、1 日 2 回投与では差は認められなかった。さらに、本試験 (APV30003 試験) における 24 週後の解析結果では人種に関して有意差は認められておらず、本剤の 1 日 2 回投与 (APV20001 試験) においても薬物動態パラメータに対する人種の影響は認めなかった。したがって、人種は本剤の薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子ではないと考えられた。

CDC 分類において B あるいは C に分類された被験者の $C_{\tau,ss}$ は、A に分類された被験者よりも高値を示した (A : 1.33 μ g/mL、B : 1.75 μ g/mL、C : 1.74 μ g/mL)。また、血漿中 AAG 濃度と血漿中 APV 濃度との関連性が示唆された。したがって、CDC 分類あるいは血漿中 AAG 濃度が、本剤の薬物動態パラメータに影響を及ぼす可能性のある因子であると考えられた。

APV30003 試験 (48 週後の解析結果) において、軽度の肝機能障害と $C_{\tau,ss}$ との関連性について検討した結果、有意な相関は認めなかった。しかし、肝機能障害患者と正常患者 (いずれも HIV 感染症患者) に APV 600mg を単回経口投与した時、中等度及び重度の肝機能障害患者の AUC_{inf} は正常患者と比較して顕著な上昇を示し、 AUC_{inf} と Child-Pugh による肝疾患の重症度分類のスコアとの間に線形性が認められたことから (PROB1008)、肝機能は本剤の薬物動態パラメータに影響を及ぼす可能性のある因子であると考えられた。

腎機能障害患者における検討は行われていないが、腎排泄は APV の主要な排泄経路ではないことから、腎機能障害による APV の薬物動態パラメータに対する顕著な影響はないものとする。

健康成人に本剤 1400mg (錠剤) を単回経口投与した時の薬物動態は食事による影響を受けなかった。さらに、本剤 700mg と RTV 100mg (1 日 2 回) を空腹時 (APV10010 及び APV10013 試験) あるいは食後 (APV10011 及び APV10012 試験) に 14 日間併用反復投与した時の定常状態における薬物動態パラメータにも類似性が認められた。したがって、食事は本剤の薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子ではないと考えられた。

薬物相互作用に関して、本剤 1400mg を制酸剤 (水酸化マグネシウム 1800mg/水酸化アルミニウム 3600mg) あるいは H_2 受容体拮抗剤 (ラニチジン 300mg) と単回併用投与した時、APV の C_{12h} には顕著な影響は認められなかったものの、 AUC_{inf} 及び C_{max} には

低下が認められたことから、制酸剤及び H₂ 受容体拮抗剤は本剤の薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子であると考えられた。APV 1200mg(1日2回)を CYP3A4 の誘導剤(リファンピシン 600mg)(1日1回)と4日間反復併用投与した時、APV の AUC_{τ,ss}、C_{max,ss} 及び C_{τ,ss} には顕著な低下が認められたことから、CPY3A4 の誘導剤は本剤の薬物動態パラメータに影響を及ぼす可能性のある因子であると考えられた。

- ・ 機構は、非臨床試験において、本薬のカルシウム塩 (GW433908G)、フリー体 (GW433908X) 及びナトリウム塩 (GW433908A) を用いた検討が行われているが、各物質において薬物動態に違いはないのか、これらの物質で検討が行われた理由を含めて事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

絶食下のイヌにそれぞれを単回経口投与した時の血漿中 APV の薬物動態パラメータについて、3物質投与後の APV の t_{max} 及び t_{1/2} に明らかな差はみられなかったことから、これらの物質の吸収速度及び消失速度に違いはないものとする。一方、GW433908G 投与時の APV の曝露量は GW433908X あるいは GW433908A 投与時に比べて低値であった。その理由として、GW433908G は中性付近では溶解度が低下することから、絶食下のイヌでは胃酸分泌の低下により、胃内 pH が高くなっているため、溶解度が低下していると考えられた。また、イヌに塩酸を前投与後に GW433908G を投与した時の APV の曝露量は、GW433908X 及び GW433908A 投与時と同程度であった。なお、絶食下のヒトに GW433908A 及び GW433908G をそれぞれ単回経口投与した時の APV の曝露量は、GW433908G の C_{max} が 27% 低下した以外は、APV を単回投与した時と同程度であった。以上のことから、これら3種の塩あるいは遊離酸を経口投与した時の APV の薬物動態に大きな違いはないと考える。

本剤は当初、ナトリウム塩で開発を予定していたため、開発初期の非臨床試験では GW433908A を使用した。その後、GW433908A は吸湿性が高く、不安定であることが判明し、安定な塩としてカルシウム塩 (GW433908G) を選択し、主要な非臨床試験を GW433908G で実施した。なお、上記のイヌ単回投与試験を除き、GW433908X 投与による非臨床試験は実施していない。

イヌに APV、GW433908G、GW433908X 及び GW433908A を
単回経口投与した時の APV の薬物動態パラメータ

投与薬物	AUC _{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	相対的 BA ^{#1} (%)
APV	26.2 ± 5.61	7.23 ± 1.14	1 ~ 2	3.4 ± 1.5	-
GW433908X	16.8 ± 4.22	3.28 ± 1.30	1 ~ 6	3.0 ± 1.0	64.2 ± 9.50
GW433908A	20.3 ± 3.52	7.68 ± 2.13	2 ~ 3	1.9 ± 0.8	82.2 ± 34.9
GW433908G	6.94 ± 7.35	1.43 ± 1.54	1 ~ 4	3.6 ± 1.4	24.1 ± 24.2
GW433908G + 塩酸 ^{#2}	15.8 ± 5.06	4.48 ± 1.14	2 ~ 4	1.4 ± 0.3	59.4 ± 7.82

平均値 ± 標準偏差、n=3

#1：APV の AUC に対する割合

#2：GW433908G の投与 15 ~ 30 分前に 0.05mol/L 塩酸約 100mL を経口投与

- 機構は、GW433908G、GW433908X 及び GW433908A のバイオアベイラビリティーの違いが、得られている各種非臨床試験の結果に影響しないかについて事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

薬物動態試験、薬効薬理試験については製剤で使用する GW433908G で実施し、安全性薬理試験についてはより高いバイオアベイラビリティーを示す GW433908A で実施した。ラットではいずれの投与量においても中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響は認められなかった。イヌでは 150 (112) mg/kg 以上で流涎及び嘔吐が、550 (410) mg/kg 以上で水様便が認められたが、心血管系に対する影響は認められなかった。これらにより、塩の違いによる一般症状の差異は認められず、GW433908X、GW433908A 及び GW433908G の相対的 BA が異なっても、本薬の非臨床試験結果に影響を及ぼさないことと考える。

- 機構は、APV は P-glycoprotein (Pgp) の基質であり、また誘導作用も有することから、Pgp に係る薬物相互作用の懸念はないかについて説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

APV は Pgp の基質であり、誘導作用を有しており、さらに APV は CYP3A の基質でもあり、CYP3A 活性の誘導及び阻害作用も有している。Huang らは雄ラットに本薬 450mg/kg/日 (APV 換算) を 14 日間反復経口投与した時の血漿中 APV の曝露量、小腸及び肝臓での Pgp ならびに CYP3A の発現量を検討している。投与 14 日目の APV の AUC は投与 1 日目に比べて 51% 減少し、Pgp の発現量は小腸で約 1.6 倍、肝臓で約 2.2 倍に、CYP3A の発現量は肝臓で約 2.5 倍になった。さらに、Mdr1 特異抗体による検討の結果、誘導された Pgp は小腸では薬物輸送に關与する Mdr1 Pgp、肝臓ではリン脂質輸送に關与する Mdr2 Pgp あるいは胆汁酸輸送に關与する BSEP であると推定された。また、

健康成人にリファンピシン 600mg/日を 10 日間反復経口投与後に Pgp の特異的な基質であるジゴキシンを 1mg 単回経口投与した時のジゴキシンの AUC は 30%低下し、十二指腸における Pgp 発現量は 3.5 倍になった。以上のことから、APV は Pgp 及び CYP3A を誘導し、その程度は CYP3A の方が顕著であったことから、Pgp 及び CYP3A の基質においては CYP3A の誘導が重要であると考えられる。また、Pgp の強力な誘導薬であるリファンピシンによるジゴキシンの AUC の低下は 30%であったことから、より弱い誘導作用を示す APV では Pgp の基質薬物に対する影響はさらに小さいものであると推察する。したがって、APV は Pgp に係る薬物相互作用の懸念はあるものの、他の PI と同様に CYP3A に係る薬物相互作用の方が重要であると考え、添付文書では注意喚起が行われている。なお、他の PI である IDV、LPV、NFV 及び RTV でも APV と同様に Pgp の誘導が確認されている。

- ・ 機構は、本薬の蛋白結合について、血漿中 AAG 濃度と血漿中 APV 濃度及び蛋白結合率との関連について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

健康成人における血漿中 AAG 濃度は 0.55 ~ 1.40mg/mL であることが報告されている。また、本剤 1400mg と RTV の 200mg を反復併用投与した時の定常状態における血漿中 APV 濃度は 1 ~ 8 µg/mL でした。In vitro での APV 1.0 ~ 10.0µg/mL での血漿蛋白結合率及び AAG に対する結合率を以下に示す（平衡透析法）。APV の血漿蛋白結合率は 1.0 µg/mL で 96%、10.0 µg/mL で 91%と APV 濃度の増加に伴い低下した。また、APV 濃度が 1.0 µg/mL の時の AAG に対する結合率は 0.5mg/mL で 90%、1.5mg/mL では 98%であり、AAG 濃度の増加に伴い増加した。さらに、0.5 及び 1.5mg/mL の AAG 濃度での結合率は、いずれも APV 濃度の増加に伴い低下した。これらのことから、APV の主な結合蛋白は AAG であり、AAG に対する APV の結合率には AAG 濃度と正の相関が、APV 濃度と負の相関が示唆される。なお、APV の血漿蛋白結合が APV の代謝物あるいは RTV 存在下で低下することから、in vivo での蛋白結合率は、in vitro の結果よりも低いことが推察される。

ヒト血漿蛋白及び AAG に対する APV の結合率 (%)

APV 濃度 (µg/mL)	ヒト血漿	AAG	
		0.5mg/mL	1.5 mg/mL
1.0	96	90	98
3.0	95	86	97
10.0	91	61	92

- 機構は、本剤の反復投与において、血漿中 APV 濃度が減少し、定常状態に達するまでに時間を要することに関し、その要因について考察すること。また、血漿中濃度及び AUC の減少率、クリアランス及び半減期の変動、個体差の有無について説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

HIV 感染症患者に本薬 1395mg、1860mg、あるいは APV 1200mg (1日2回) を 28 日間投与した際、投与第 1 日に対する第 28 日の AUC の変化には類似性が認められ、第 28 日の $AUC_{\tau,ss}$ は第 1 日の AUC_{inf} と比較してそれぞれ 27% 及び 23% の低下を示した。また、本薬 1860mg (1日2回) の投与では、第 28 日の $AUC_{\tau,ss}$ は第 1 日の AUC_{inf} と比較して 45% の低下を示した。なお、第 28 日の $AUC_{\tau,ss}$ は、すべての投与群で同様の値を示した。本剤を反復投与した時の AUC は投与量にかかわらず一定であったことから、本剤の反復投与によりクリアランスの上昇あるいは吸収の飽和が生じた可能性が示唆された。

HIV 感染症患者に GW433908 あるいは APV を反復経口投与した時の AUC*

投与方法	第 1 日 [例数]	第 28 日 [例数]
GW433908 1395mg 1 日 2 回	22.8 (18.7-27.8) [15]	16.5 (13.8-19.6) [22]
GW433908 1860mg 1 日 2 回	42.3 (34.1-52.5) [18]	17.0 (14.9-19.5) [31]
APV 1200mg 1 日 2 回	24.6 (18.9-32.0) [16]	16.2 (14.3-18.3) [53]

* 第 1 日 : AUC_{inf} 、第 28 日 : $AUC_{\tau,ss}$

幾何平均値 (95% 信頼区間)

HIV 感染症患者に GW433908 あるいは APV を反復経口投与した時の AUC の比較

投与方法	例数	幾何最小二乗平均値の比* (90% 信頼区間)
GW433908 1395mg 1 日 2 回	15	0.73 (0.61-0.87)
GW433908 1860mg 1 日 2 回	18	0.55 (0.47-0.66)
APV 1200mg 1 日 2 回	16	0.77 (0.65-0.91)

* $AUC_{\tau,ss}$ (第 28 日) / AUC_{inf} (第 1 日)

また、動物試験において、ラットに本薬 (APV として 450mg/kg/日) を 14 日間反復経口投与した時、投与第 1 日と比較して、第 14 日の C_{max} 及び AUC にはそれぞれ 33% 及び 51% の低下、腸管の P_{gp} 及び肝の CYP3A 濃度にはそれぞれ 59% 及び 151% の上昇が認められたことより、本薬の反復投与により腸管の P_{gp} 及び肝の CYP3A が誘導され、結果として薬剤の暴露量が減少する可能性が示唆されている。以上のことより、本剤を反復経口投与した時に血漿中 APV 濃度が減少する原因は、本剤の反復投与により、 P_{gp} 及び CYP3A4 の誘導等による本剤のクリアランスの上昇、あるいは吸収の飽和等が生じたことであると推察する。

健康成人に本剤 700mg と RTV 100mg (1日2回) を 14 日間併用反復投与した時の投与第 1 日及び第 14 日の薬物動態パラメータにおいて、本試験では、投与第 14 日に十分

な時間の採血を行わなかったため、定常状態時の消失半減期は算出できなかったが、投与第1日と比較して、第14日のAUCでは32%の低下、 C_{max} 、 C （投与12時間後の血漿中APV濃度）及びCL/Fではそれぞれ15%、36%及び48%の上昇が認められた。即ち、本剤とRTVの併用反復投与により、CL/Fの上昇及びそれに伴うAUCの減少が示唆されたが、 $C_{\tau,ss}$ には顕著な低下は生じないものと考えられた。

健康成人に本剤とRTVを併用反復投与した時の薬物動態パラメータ

投与日	例数	AUC* (hr・ $\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C^{**} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CL/F (mL/min)	$t_{1/2}$ (hr)
本薬 700mg + RTV 100mg 1日2回						
第1日	14	41.19 (31.60-53.69)	4.14 (3.49-4.92)	1.128 (0.922-1.380)	242.8 (186.3-316.5)	10.74 (8.29-13.91)
第14日	14	27.82 (24.34-31.79)	4.75 (4.07-5.55)	1.533 (1.336-1.759)	360.1 (312.2-415.2)	-

t_{max} は中央値（範囲）、その他は幾何平均値（95%信頼区間）

* 第1日： AUC_{inf} 、第14日： $AUC_{\tau,ss}$ 、** 第1日： C_{12h} 、第14日： $C_{\tau,ss}$

- ・ 機構は、併用注意とされる抗HIV治療薬について、本併用療法に加え更なる併用を行う場合、事前評価依頼者が推奨する各薬剤の投与量について説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

併用注意とされる抗HIV治療薬（EFVあるいはLPV/RTV）を本剤及びRTVと併用反復投与した時のAPVの薬物動態パラメータの変化率、LPVの薬物動態パラメータの変化率を以下に示した。本剤1400mgとRTV200mgとEFV600mg（1日1回）を併用投与した時、APVのAUCは13%、 C_{τ} は36%低下しましたが、RTV100mgの増量により血漿中APV濃度は維持された。また、本剤700mgとRTV100mg（1日2回）とEFV600mg（1日1回）を併用投与した時、APVの薬物動態パラメータに顕著な変化は認められなかった。本剤700mgとRTV100mgとLPV/RTV400mg/100mg（1日2回）を併用投与した時、APVの C_{max} 、AUC、 C_{τ} はそれぞれ58%、63%、65%低下し、LPVの C_{max} 、AUC、 C_{τ} はそれぞれ30%、37%、52%上昇した。

健康成人に本剤及び RTV と EFV あるいは LPV/RTV を併用投与した時の APV
の薬物動態パラメータの変化

併用薬剤	併用薬剤の用量 (mg)	GW433098 の 用量 (mg)	例数	APV の薬物動態パラメータ の変化率 (%) *		
				C _{max}	AUC	C _t
抗ウイルス化学療法剤 (非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤)						
EFV	600 QD, 2 週間	1400 + RTV 200 QD, 2 週間	16		13	36
EFV + RTV	600 + 100 QD, 2 週間	1400 + RTV 200 QD, 2 週間	16	18	11	
EFV	600 QD, 2 週間	700 + RTV 100 BID, 2 週間	16			17
抗ウイルス化学療法剤 (HIV プロテアーゼ阻害剤)						
LPV/RTV	400 / 100 BID, 2 週間	700 + RTV 100 BID, 2 週間	18	58	63	65

* 本剤と RTV を併用投与した時の APV の薬物動態パラメータに対する変化
(: 上昇、 : 低下、 : 変化なし (変化率が 10% 未満))

健康成人に本剤及び RTV と LPV/RTV を併用投与した時の LPV の
薬物動態パラメータの変化

併用薬剤	併用薬剤の用量 (mg)	GW433098 の 用量 (mg)	例数	LPV の薬物動態パラメータ の変化率 (%) *		
				C _{max}	AUC	C _t
抗ウイルス化学療法剤 (HIV プロテアーゼ阻害剤)						
LPV/RTV	400 / 100 BID, 2 週間	700 + RTV 100 BID, 2 週間	18	30	37	52

* LPV/RTV を投与した時の LPV の薬物動態パラメータに対する変化 (: 上昇)

併用注意とされる抗 HIV 治療薬 (DLV、IDV、SQV あるいは NFV) を本剤及び RTV と併用反復投与した時の薬物動態成績は現在のところ得られていないが、参考として、これらの HIV 治療薬を APV と併用反復投与した時の APV 及び併用薬剤の薬物動態パラメータの変化について考察したところ、APV 600mg と DLV 600mg (1 日 2 回) を併用した時、APV の C_{max}、AUC、C_t はそれぞれ 40%、130%、125% 上昇し、DLV の C_{max}、AUC、C_t はそれぞれ 47%、61%、88% 低下した。APV 750 又は 800mg と IDV 800mg (1 日 3 回) を併用した時、APV の C_{max}、AUC、C_t はそれぞれ 18%、33%、25% 上昇し、IDV の C_{max}、

AUC、 C_{τ} はそれぞれ 22%、38%、27%低下した。APV 750 又は 800mg と SQV 800mg (1 日 3 回)を併用した時、APV の C_{\max} 、AUC、 C_{τ} はそれぞれ 37%、32%、14%低下し、SQV の C_{\max} は 21%上昇、AUC、 C_{τ} はそれぞれ 19%、48%低下した。APV 750 又は 800mg と NFV 750mg (1 日 3 回)を併用した時、APV の C_{\max} は 14%低下、 C_{τ} は 189%上昇し、NFV の C_{\max} 、AUC、 C_{τ} はそれぞれ 12%、15%、14%上昇した。

現在のところ、併用注意とした抗 HIV 治療薬を本剤及び RTV と併用投与した時の推奨用量に関する検討は行われていないため、これらの薬剤の推奨用量は確立できていない。しかし、現在までに得られている薬物相互作用試験において、本剤及び RTV と抗 HIV 治療薬 (EFV、DLV、IDV、SQV、NFV 及び LPV/RTV) との併用投与により、APV あるいは併用薬剤の薬物動態パラメータの変化が示唆されていることから、これらの抗 HIV 治療薬に関しましては、併用注意として注意喚起することとした。なお、NVP との薬物相互作用試験は現在実施中であるが、NVP による CYP3A4 の誘導により血漿中 APV 濃度が低下する可能性が考えられたことから、NVP についても併用注意として注意喚起することとした。

- ・ 機構は、本剤と制酸剤との併用において、APV の C_{\max} 及び AUC が低下しているが、RTV 併用時には薬物相互作用に留意する必要性について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

本剤 1400mg を単回経口投与した時と比較して、水酸化マグネシウム 1800mg/水酸化アルミニウム 3600mg あるいはラニチジン 300mg を単回併用投与した時の C_{\max} 及び AUC_{inf} には低下が認められたが、 C_{12h} には顕著な影響は認められなかった。

HIV 感染症患者を対象とした臨床試験において、 H_2 受容体拮抗剤あるいはプロトンポンプ阻害剤の併用投与が認められた患者における臨床効果について、投与 24 週あるいは 48 週において有効性が認められた患者の割合は、 H_2 受容体拮抗剤あるいはプロトンポンプ阻害剤の併用が認められた患者と認められなかった患者との間で同様であった。

現在のところ、本剤及び RTV と制酸剤を併用投与した時の薬物相互作用に関する検討は行われていないが、RTV 併用投与時の APV の薬物動態におきましても、本剤と制酸剤を併用投与した時と類似した影響を受けるものと推察する。健康成人に本剤と制酸剤あるいは H_2 受容体拮抗剤を単回併用投与した時、 C_{\max} 及び AUC_{inf} には低下が認められたものの、 C_{12h} には顕著な影響は認められなかった。本剤の有効性及び安全性と関連する重要な薬物動態パラメータは $C_{\tau,ss}$ であると考えられ、したがって、これらの薬物動態パラメータの変化は、臨床効果に影響を与えるものではないと推察される。

また、HIV 感染症患者を対象とした臨床試験では、 H_2 受容体拮抗剤あるいはプロトンポンプ阻害剤の併用投与が認められた症例において、これらの薬剤の併用による臨床効果への影響は認められなかった。以上のことより、本剤及び RTV と制酸剤との併用投与において、本剤の有効性あるいは安全性に顕著な影響が生じる可能性は低いものと考え

る。

- ・ 機構は、各臨床試験において使用された製剤（Tablet Variant A、B、C）を示し、各製剤の同等性について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

各臨床試験（薬物動態試験を含む）において使用された錠剤（Tablet Variant A、B、C）の一覧、及び Tablet Variant A、B 及び C の概略を以下に示す。開始当初は非コート錠が使用されたが、その後フィルムコート錠（Variant A）が製造され、さらにその後原薬及び製剤の製造スケールの増大、ならびに原薬の 工程の導入によりそれぞれ Variant B と Variant C が製造され、臨床試験において使用された。なお、国内における申請予定製剤は Variant C である。

各臨床試験において使用された錠剤の一覧

試験番号	錠剤の種類（Tablet Variant）
薬物動態試験	
APV10002	非コート錠（ - ）
APV10004	非コート錠（ - ）
APV10006	フィルムコート錠（A）
APV10007	フィルムコート錠（B）
APV10008	フィルムコート錠（A）
APV10009	フィルムコート錠（A）
APV10010	フィルムコート錠（A）
APV10011	フィルムコート錠（B）
APV10012	フィルムコート錠（B）
APV10013	フィルムコート錠（B）
APV10015	フィルムコート錠（A, B, C）
APV10016	フィルムコート錠（C）
APV10022	フィルムコート錠（A）
APV10029	フィルムコート錠（A, C）
臨床試験	
APV20001	非コート錠（ - ）
APV30001	フィルムコート錠（A, B）
APV30002	フィルムコート錠（A, B, C）
APV30003	フィルムコート錠（A, B, C）

Tablet Variant A、 B 及び C の概略

Variant	原薬の 製造スケール	製剤の 製造スケール	備考
A	kg ()	mg 錠： - kg mg 錠： kg	mg 錠 (錠) と mg 錠 (錠) は生物学的に同等 (APV10006)
B	kg ()	- kg	-
C	kg ()	kg	-

健康成人に GW433908 1400mg (Variant A 及び C) と RTV 200mg (1日1回) を 14 日間併用反復投与した時の定常状態における APV の薬物動態パラメータ、及び両製剤の薬物動態パラメータの統計解析結果を以下に示す (APV10029 試験)。健康成人に Variant A 及び C を用いて GW433908 と RTV を併用反復投与した時、両製剤の $C_{max,ss}$ 、 $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{\tau,ss}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90% 信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準範囲である 0.80 ~ 1.25 を満たしていたことから、Variant A と C は生物学的に同等であることが確認された。

健康成人に GW433908 と RTV を併用投与した時の薬物動態パラメータ

投与方法	例数	$AUC_{\tau,ss}$ (hr· μ g/mL)	$C_{max,ss}$ (μ g/mL)	$C_{\tau,ss}$ (μ g/mL)	$t_{max,ss}$ * (hr)
GW433908 (Variant A) 1400mg + RTV 200mg QD	70	64.95 (61.53-68.56)	7.162 (6.784-7.561)	1.247 (1.146-1.357)	2.000 (0.75-5.00)
GW433908 (Variant C) 1400mg + RTV 200mg QD	70	65.05 (61.13-69.22)	7.302 (6.856-7.777)	1.229 (1.117-1.351)	2.025 (0.75-5.00)

* t_{max} は中央値 (範囲)、その他は幾何平均値 (95% 信頼区間)

薬物動態パラメータの統計解析結果

薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値 (70 例)		比 (90% 信頼区間)
	Variant A	Variant C	Variant C/A
$AUC_{\tau,ss}$ (hr· μ g/mL)	65.38	64.50	0.987 (0.957-1.017)
$C_{max,ss}$ (μ g/mL)	7.21	7.24	1.004 (0.966-1.044)
$C_{\tau,ss}$ (μ g/mL)	1.26	1.21	0.962 (0.916-1.010)

また、健康成人に本剤 700mg (Variant A あるいは B) と RTV 100mg (1日2回) を 14 日間併用反復投与した時の定常状態における APV の薬物動態パラメータを以下に示す。

健康成人に Variant A あるいは Variant B を用いて本剤と RTV を併用反復投与した時の両製剤の薬物動態パラメータに顕著な差は認めなかった。

健康成人に本剤 700mg と RTV 100mg (1日2回) を 14 日間
反復併用投与した時の薬物動態パラメータ

Variant	試験番号	例数	$C_{max, ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{max, ss}$ (hr)	$C_{\tau, ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{\tau, ss}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
A	APV10010	24	6.08 (5.38-6.86)	1.50 (0.75-5.00)	2.12 (1.77-2.54)	39.56 (34.54-45.31)
	APV10022	15	4.92 (4.19-5.77)	1.50 (0.75-4.00)	1.77 (1.48-2.13)	33.22 (27.95-39.49)
B	APV10011	13	5.72 (5.13-6.39)	2.00 (1.00-5.00)	2.35 (2.02-2.74)	36.50 (31.99-41.65)
	APV10012	10	4.61 (3.57-5.96)	3.00 (0.75-5.00)	2.10 (1.64-2.67)	31.22 (24.61-39.60)
	APV10013	14	4.75 (4.07-5.55)	1.50 (1.00-3.00)	1.53 (1.34-1.76)	27.82 (24.34-31.79)

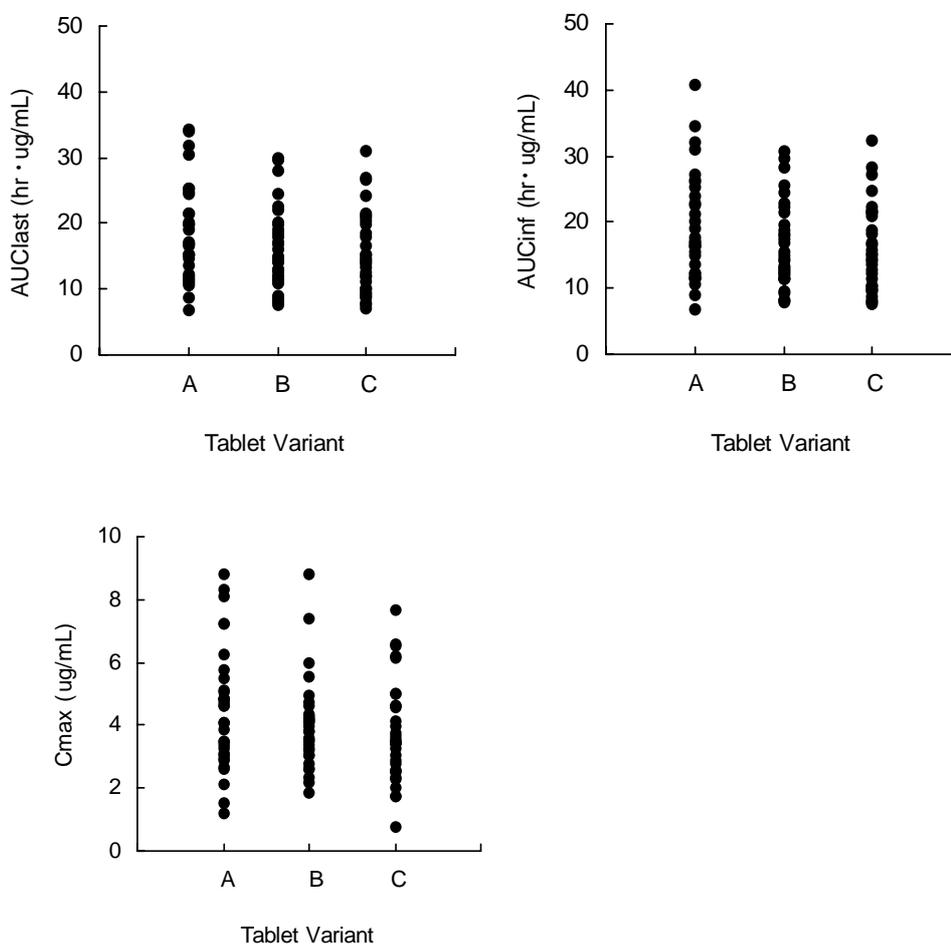
$t_{max, ss}$ は中央値 (範囲)、その他は幾何平均値 (95%信頼区間)

健康成人を対象とした単回経口投与による生物学的同等性試験 (APV10015 試験) では、Variant B 及び C と Variant A との生物学的同等性は認められなかった。しかし、国内において申請予定の本剤の用法・用量では RTV との併用投与を規定していること、本剤は抗 HIV 治療薬であることから反復投与を目的とした医薬品であること、及び本剤を反復投与することにより血漿中 APV 濃度の低下が認められていることから、各製剤の生物学的同等性を評価する際には RTV 併用投与時の定常状態における薬物動態パラメータの検討が重要であると考えます。したがって、上述したように、RTV 併用投与時の Variant A と C の生物学的同等性が証明され、さらに Variant A あるいは B を使用した時の薬物動態パラメータの類似性も確認されたことから、これらの製剤は同等であると考えます。

- ・機構は、生物学的同等性試験 (APV10015 試験) において Variant A、Variant B、Variant C 間に生物学的同等性が認められないことに対して事前評価依頼者の見解を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

いずれの Variant においても、生物学的同等性の基準範囲 (幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間 : 0.80 ~ 1.25) からの逸脱はわずかであり、各薬物動態パラメータの分布には類似していた。したがって、各 Variant の生物学的同等性は証明されなかったものの、本試験において認められた薬物動態パラメータの差は、本剤の臨床効果あるいは安全性

に顕著な影響を及ぼすものではないと考える。



健康成人被験者に GW433908 700mg (Variant A、 B 及び C) を単回経口投与した時の薬物動態パラメータの分布

- ・ 機構は、軽度または中等度の肝障害患者へ使用する際、減量を考慮する必要性はないか、説明を求めた。(臨床の項 参照)
- ・ 機構は、併用注意とされている塩酸ペプリジルについては、生命に危険を及ぼす不整脈が起こる可能性があるならば、併用禁忌とすべきではないかという点について、事前評価依頼者に見解を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

塩酸ペプリジルはチトクローム P450 により代謝されるが、具体的な CYP アイソザイムについては明確となっていない。しかしながら、本剤と塩酸ペプリジルを併用した場合に CYP3A4 による代謝が競合する可能性、及び代謝が競合した場合に発現が危惧される有害事象の重篤性を考慮し、「併用禁忌」に変更する。

- ・ 以上の回答を機構は概ね了承し、本薬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、日本人における薬物動態試験については承認後速やかに実施することが必要であると考える。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

1) 本剤の臨床的位置づけについて

- ・ 機構は、HAART における本剤の位置づけについて、既治療例と未治療例にわけた上で、他の PI との比較検討を行うよう事前評価依頼者に指示したところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

国内において承認・発売されている PI 製剤のほとんどは 1 日の服用ピル数が多く、また服用方法においても、ほとんどの製剤が食事の時間や水分摂取量に関する制限を必要としている。近年、HIV 治療においてアドヒアランスの長期維持が重要な問題であることが認識されており、これら既存の PI 製剤については大きな課題となっている。これに対し、本剤と低用量 RTV とを合わせた 1 日の服用ピル数は 2 錠 + 2 カプセルであり、共に食事の時間や水分摂取量の制限を受けずに服用することが可能である。また、低用量 RTV の併用は、活性体である APV の半減期を延長させるため、治療経験のない患者に対しては 1 日 1 回投与も可能であるため、投与方法の自由度を増加させることができる。本剤は APV のプロドラッグであるが、APV については他の PI と耐性プロファイルが異なるため、将来の他の治療選択肢を制限しないという利点を有している。

未治療例における本剤の位置づけについて、海外で実施された抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象とした臨床試験（APV30002 試験）の結果から示すと、ABC300mg/3TC150mg 1 日 2 回との併用による本剤 1400mg/RTV200mg 1 日 1 回、あるいは NFV1250mg 1 日 2 回を 48 週間投与した場合、本剤 1400mg/RTV200mg 1 日 1 回投与群の有効性は NFV1250mg 1 日 2 回投与群に対して非劣性であった。特にウイルス学的な治療失敗とみなされた患者の割合では、NFV 投与群に比べ、本剤/RTV 投与群が低い値を示した。一方、安全性に関しては、本剤/RTV 投与群は大多数の症例で良好な忍容性を示しており、本剤/RTV 投与群に比べ NFV 投与群で下痢の発現頻度が高かったことを除き、両投与群間の副作用発現頻度に差は認められなかった。薬剤耐性に関しては、本剤/RTV 投与群において APV 耐性変異 HIV は分離されなかった。また、NRTI 耐性 HIV の発現率では、NFV 投与群に比較して本剤/RTV 投与群が有意に低い値を示した。さらに、本剤/RTV 投与群においては、他の PI に対する交叉耐性も示されなかった。これらより、本剤/RTV による治療がウイルス学的に奏効しなかった場合でも、将来、他の PI を含む治療に対する感受性や反応性に影響を及ぼさないものと考えられる。従って、未治療の HIV 感染症患者に対して推奨されると考えられる。

次に、既治療例における本剤の位置づけについて、海外で実施された過去の PI を含

む治療でウイルス学的な効果が不十分であった患者を対象とした臨床試験（APV30003試験）の結果から示すと、2種類のNRTIとの併用による本剤1400mg/RTV200mg 1日1回投与、本剤700mg/RTV100mg 1日2回投与、あるいはLPV400mg/RTV100mg 1日2回を48週間投与した場合、48週後のHIV-1 RNA量が検出限界未満（400copies/mL）の患者の割合は、LPV/RTV投与群（61%）に対して、本剤/RTV 1日2回投与群（58%）は同様なウイルス学的効果が認められたが、本剤/RTV 1日1回投与群（50%）においてはウイルス学的効果が低い傾向が認められた。また、48週後のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満の患者の割合についても、LPV/RTV投与群（50%）に対して、本剤/RTV 1日2回投与群（46%）は同様なウイルス学的効果が認められたが、本剤/RTV 1日1回投与群（37%）においてはウイルス学的効果が低い傾向が認められた。さらに、ウイルス学的治療失敗に至った患者の割合は、LPV/RTV投与群（27%）と本剤/RTV 1日2回投与群（29%）ではほぼ同じ割合であったが、本剤/RTV 1日1回投与群（41%）においては多い傾向が認められた。この結果、既治療のHIV感染患者において、本剤/RTV 1日1回投与群はウイルス学的効果が認められなかったものではないが、LPV/RTV投与群及び本剤/RTV 1日2回投与群に対し、比較的ウイルス学的効果が低く、ウイルス学的治療失敗に至った患者の割合も多いことから、ウイルス学的治療失敗経験があるようなリスクの高い患者においては、本剤/RTV 1日1回投与を推奨できるものとは考えていない。安全性については、本剤/RTV 1日1回投与群及び1日2回投与群の大多数の症例で良好な忍容性を示しており、副作用発現頻度は、本剤/RTV 1日2回投与群及びLPV/RTV投与群に比べて本剤/RTV 1日1回投与群で低かった。また、頻度が高かった中等度以上の副作用（下痢、悪心、嘔吐）では本剤/RTV投与群に比べLPV/RTV投与群においてより多く発現する傾向がみられた。薬剤耐性に関しては、本剤/RTV 1日1回投与群においてプロテアーゼに対する変異数とウイルス学的な反応性に関連性はみられなかった。また、APV耐性変異株（2.5倍以上6倍以下の感受性の低下）を有する患者において、投与48週目の血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mL未満であった患者の割合でみると、1日1回投与群が50%（6/12例）、1日2回投与群が25%（3/12例）であったことから、1日1回投与群で変異がみられた患者のウイルス学的効果が一概に弱かったとはいえず、また、両投与群において主要なプロテアーゼの変異の発現は類似していたことから、1日1回投与群でウイルス学的効果が低い要因としてはその他の可能性も考えられた。

- ・ 機構は、既治療例に対して、本剤1日1回投与が推奨されないことに関する注意喚起の必要性及び情報提供の方策について事前評価依頼者に見解を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

既治療例に対する本剤/RTV 1日1回投与群と1日2回投与群において有効性に若干の違いが認められたことから、「既治療例への本剤及びリトナビル1日1回投与」に対する注意喚起及び情報提供を行うことは必要と判断している。従って、現行の添付文書の「用

法・用量に関連する使用上の注意」には、既治療例に対する本剤/RTV 1日1回投与は推奨されない旨記載し、注意喚起を行うとともに、「臨床成績」の項には、その根拠データとして、既治療例に対する本剤/RTV 1日1回投与の際のウイルス学的失敗例が41%であったこと等の試験成績を記載し、情報提供を行う予定である。なお、市販後においては、現行の添付文書案の記載をもとに「使用上の注意解説書」等を用いて情報提供を行う。

- ・ 機構は、APV30002 試験におけるアドヒアランスを示すデータがあれば提示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。

英語圏の試験実施施設では、Patient medication adherence questionnaire (PMAQ) と呼ばれる調査表を使用し、患者の自己申告をもとに、投与開始1週、12週、24週、48週及び中止時における、来院日前の3日間及び週末のアドヒアランスを評価している。その際、試験薬の飲み忘れが全くなかった患者を、「服薬完全遵守例」と判定した。「服薬完全遵守例」の割合は、両投与群で全観察期において76-80%の範囲であったが、24週目以降では、NFV投与群に比べて本剤/RTV投与群の方が、一貫して高い傾向が見られた。

2) 用量設定について

- ・ 機構は、本剤の用量設定及びRTVの用量設定の妥当性について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

本剤の用量設定の根拠について

本剤はAPVのプロドラッグであり、主に消化管上皮において速やかにAPVと無機リン酸に加水分解される。APVの有効性と最も相関する薬物動態パラメータは $C_{t,ss}$ であると考えられており(ADMEの項参照)、本剤とRTVを併用投与した場合、RTVのCYP3A4阻害作用によりAPVの $C_{t,ss}$ が上昇する。一方、本剤との併用で使用されるRTVの用量は、国内におけるRTVの承認用量の6分の1であることから、本剤とRTVを併用投与した時の有効性及び安全性に対するRTV自体の寄与は小さいものと考えられる。このように本剤におけるRTVの併用は、APVの $C_{t,ss}$ 上昇のみを目的としたものであるため、本剤の用法・用量は、主に血漿中APV濃度に基づいて設定された。健康成人における薬物動態成績から、PI治療経験者に対しては本剤700mg(APVの約600mgに相当)とRTV100mgの1日2回投与、あるいは本剤1400mg(APVの約1200mgに相当)とRTV200mgの1日1回の反復投与により、APVの IC_{50} 値(0.90 μ g/mL)を超える血漿中APV濃度が得られることが示唆され(APV10009及びAPV10010試験)、PIの治療経験がないHIV感染症患者に対してはAPV600mgとRTV100mgの1日2回投与、あるいはAPV1200mgとRTV200mgの1日1回の反復投与により、PI治療未経験者に対するAPVの IC_{50} 値(0.146 μ g/mL)及びPI治療経験者に対するAPVの IC_{50} 値(0.90 μ g/mL)を超える血漿中APV濃度が得られることが示唆された(APV20001試験)。さらに、HIV感染症患者を対

象とした臨床試験成績（APV20001）において、ABC 300mg 及び 3TC 150mg 1 日 2 回との併用時の安全性プロファイルが、本剤/RTV と APV/RTV で類似しており、有効性に関しても同様に血漿中 HIV-1 RNA 量が約 2-log_{10} 低下していたことから、その後の第 3 相臨床試験（APV30001、APV30002、APV30003）における用法・用量は、本剤 700mg 1 日 2 回あるいは 1400mg 1 日 1 回が妥当であるとして設定された。

RTV の用量設定の根拠について

本剤と RTV を併用投与した時、RTV の CYP3A4 阻害作用により APV の代謝が阻害され、血漿中 APV 濃度が上昇する。健康成人に APV 450mg（1 日 2 回）、APV 450mg と RTV 300mg（1 日 2 回）あるいは APV 450mg と RTV 100mg（1 日 2 回）を 7 日間反復投与した時の APV の薬物動態の検討から、RTV 300mg あるいは 100mg を APV 450mg と併用投与した時の血漿中 APV は同程度の濃度上昇を示した。一方、RTV 300mg あるいは RTV 100mg を APV 100mg（1 日 2 回）と 7 日間併用投与した時の有害事象発現頻度は、RTV 300mg 群 78%（14/18 例）及び RTV 100mg 群 38%（6/16 例）であり、APV 450mg と RTV 100mg の併用投与では、RTV 300mg の併用投与と比較してより良好な忍容性が認められた。以上より、本剤と RTV の 1 日 2 回併用投与では、RTV 100mg（1 日投与量として 200mg）が併用量として設定された。

3) 効能・効果について

- ・ 機構は、本剤の効能・効果が HIV 感染症とされていることについて、本剤の有効性が確認されているサブクラスを示した上で、HIV-1 感染症に変更する必要性について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

HIV には 1 型と 2 型の 2 つのサブクラスが報告されているが、日本を含めて世界的に感染が拡大しているのは HIV-1 であり、通常 HIV 感染症とは HIV-1 感染症を示している。両者は形態的にも遺伝子的にも類似しており、その感染経路も、性的接触、母子感染、血液を介した感染など同様であることが知られているが、HIV-2 の病原性は比較的弱く、エイズへの発症率も 10 分の 1 程度と報告されている。また、HIV-2 の患者の分布は西アフリカに限局しており、国内での患者は殆どいないと推定されている。PI は HIV-2 に対しても抗ウイルス効果を有していることが知られており、本剤の活性代謝成分であるアンブレナビルも gap 及び gap-pol ポリ蛋白質の開列に関与する HIV-1 及び HIV-2 プロテアーゼを特異的に阻害する。従って、本剤は強力な抗 HIV-2 効果を有していると考えられるが、これまでのところ、HIV-2 感染症患者を対象とした有効性と安全性は確認されていない。また、本剤はアンブレナビル（APV）のプロドラッグであるが、プロローゼの効能・効果は「HIV-1 感染症」となっており、欧州の添付文書案における効能・効果も「HIV-1 感染症」となっている。従って、本剤の申請効能・効果を「HIV-1 感染症」に変更することとする。

4) 有効性の評価について

- ・ 機構は、APV30002 試験と APV30003 試験において、有効性主要評価項目が異なることの臨床的意義について述べるように事前評価依頼者に求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

これらの 2 試験 (APV30002 試験、APV30003 試験) の有効性主要評価項目については、それぞれ既に承認されている抗 HIV 薬の先例に基づいて設定された。また、両試験が開始された後になって、ヨーロッパと米国ではそれぞれ規制当局によって現在のガイダンスが発行されたが、この評価方法はそれらにも沿っているものとする。抗 HIV 治療の経験がない患者を対象とした APV30002 試験では、血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満である患者の割合が主要評価項目として選択された。この項目は、適当な評価基準としてこれまで長い間使用されており、LPV と ATZ など、その他の既承認 PI の臨床試験でも用いられている。なお、米国 FDA のガイダンス (6 項) では、「実現可能な場合には、血漿中 HIV RNA 量が検出限界未満の患者の割合を主要評価項目とするべきである」と記載されている。このように、APV30002 試験で選択された主要評価項目は、抗 HIV 治療がない患者に対して過去と現在の両方の基準に沿ったものであると考える。一方、PI の治療経験のある患者を対象とした APV30003 試験では、血漿中 HIV RNA 量の AAUCMB が主要評価項目となっている。現在のヨーロッパのガイダンスにおいては、血漿中 HIV ウイルス量が検出限界未満 (現在では 50 copies/mL 未満) である患者の割合は評価項目に適していると考察されている。しかし、このガイダンスは試験が計画された時には発行されていなかったため、副次的評価項目として選択された。ヨーロッパ CPMP ガイダンス (5.3.2 項) の中で、「現在の治療に失敗した患者に対するその他の治療の選択肢として、適切にコントロールされた患者の割合が主要評価項目になるかも知れないが、例えば 48 週といった期間平均値の差も受け入れ可能な代替案となるであろう」と記載されている。また、同様の米国 FDA ガイダンス (6 項) においても、最大限にウイルスの抑制ができない患者を対象とする試験では、HIV RNA 量が検出限界未満となる患者の割合が多くないと予想されるので、検出限界未満以外の HIV RNA 量の反応、即ちベースラインからの期間平均の変化量を含む HIV RNA 量の平均変化量が有用であろうと記載されている。APV30003 試験では、抗 HIV 治療に失敗した患者の抗 HIV 作用を評価することが試験の目的であったため、登録された患者の多くは最適な反応は得られないであろうと予想することは理にかなっていたと考えられる。なお、このベースラインからの HIV-1 RNA 量における期間平均変化量 (DAVG または AAUCMB) は、ATZ や TDF においても、その承認の根拠資料である治療経験を有する患者を対象とした試験 (それぞれ AI424-043 試験、902 及び 907 試験) においても主要評価項目として使用されている。

5) 薬剤耐性について

- ・ 機構は、これまで承認された類薬の耐性化率が市販後に上昇していることを踏まえ、その理由について考察の上、市販後に予測される本剤の耐性化率について事前評価依頼者に見解を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

抗 HIV 薬の市販前の臨床試験における耐性化率が市販後より低いと考えられる理由として、以下のことが考えられる。

臨床分離ウイルスの耐性検査（薬剤感受性試験及び HIV 遺伝子解析）の結果を適切に判断し、耐性化を抑えるための最適な治療に生かすことのできる大規模施設が参加していること。

市販後に比べて患者サポートの頻度が高いため、耐性発現を抑えるために重要である服薬アドヒアランスを維持させることが可能なこと。

治験登録時の耐性検査や頻繁なモニタリングにより、治療が奏効しなかった場合には速やかに治療計画を変更して併用薬を変更することで、無効な薬剤に HIV が曝露される期間を減少させ耐性の発現を抑えることが可能なこと。

これらのことから、市販前の臨床試験においては、新規抗 HIV 薬に対する耐性発現を低く抑えることが可能であると考えられる。一方、市販後においては、臨床試験において新規抗 HIV 薬に対して有効性が確認された患者群とは異なる患者も治療対象となる。これらの患者の中には、前治療薬による耐性 HIV が新規抗 HIV 薬と併用可能な薬剤に対してもある程度の耐性を示すため、最適な治療が施されない場合が考えられる。その結果、新規抗 HIV 薬に対する耐性化を十分抑えられない可能性が考えられる。以上のことから、これまでに承認された類薬の耐性化率が市販後に上昇する（臨床試験より高い）ものと推察する。しかしながら、PI 治療経験患者を対象とした第 Ⅲ 相臨床試験（APV30003 試験）に限っては、以下のような試験実施上の制限により、耐性発現抑制という観点から最適な条件での併用治療を実施できなかった患者が存在した可能性があり、一般的な抗 HIV 薬の臨床試験よりも耐性化率が高い可能性がある。

患者は無作為に各投与群に振り分けられており、PI を選択する場合に有用な情報となるプロテアーゼの遺伝子型は考慮されていない。これに対して、市販後においてはこのような遺伝子情報により、患者に対して最良の PI を選択して適切な治療を施すことが可能であり、耐性発現を抑えることができる。

基礎治療（NRTI、2 剤）に対して感受性を有する患者が組み入れられたものの、基礎治療に使用されたテノフォビル（TDF）は、本治験当時市場に出たばかりであり、感受性の推定基準が十分に確立されていなかったため、現在の基準では TDF 耐性と判断される患者に TDF が投与された可能性がある。

APV30003 試験においては、本剤/RTV の抗ウイルス効果を正確に評価するために、抗ウイルス効果を高める可能性のある NNRTI の併用治療は禁止とされた。一方、市販後においては、本剤/RTV と NNRTI を併用することで、より高い治療効果が期待され耐性の発現は抑えられると考えられる。

したがって、本試験における本剤/RTV の耐性化率は、市販後に予想される耐性化率と大きく乖離しないものと推察される。

抗 HIV 薬未治療患者を対象とした第 Ⅲ 相臨床試験 (APV30002 試験) において、本剤 /RTV (+ABC/3TC) 投与群ではプロテアーゼの変異は治療最終時まで全く検出されず、NRTI 耐性の発現率に関しても NFV (+ABC/3TC) 投与群に比べて低く抑えられた。このことから、市販後においても本剤/RTV は抗 HIV 薬未治療患者における PI 及び NRTI 耐性の発現を強く抑制する可能性が示唆され、抗 HIV 薬未治療患者の市販後における耐性化率は、APV30002 試験と同様に低いものと推察される。

- ・ 機構は、併用された低用量 RTV が耐性獲得に及ぼす影響について事前評価依頼者に考察するよう求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

本剤を低用量の RTV と併用すると、RTV により肝代謝酵素 CYP3A4 が阻害され APV の代謝が遅延するため APV の血漿中濃度は増加し、特に、耐性変異の発現に関して重要なパラメータであると考えられている血漿中トラフ濃度は増加した。即ち、本剤 1400mg BID を単独投与した時の APV の血漿中トラフ値は 0.35 µg/mL であり、市販の APV 1200mg BID 投与における血漿中 C_{min} 値 0.28 µg/mL とほぼ同じ濃度であるのに対して、本剤 1400mg QD/RTV 200mg QD の投与では 1.35 ~ 1.37 µg/mL、本剤 700mg BID/RTV100mg BID の投与では 1.69 µg/mL であり、本剤の単独投与時に比べて、約 4 倍以上に増加した。このように、本剤を RTV と併用することにより本剤を単独投与した時に比べて、投与期間中の APV の血漿中濃度をより高濃度に保つことが可能になり、本剤のみの投与に比べて、耐性の発現をより低く抑えることができると考えられる。次に、RTV 耐性が生じる可能性について次のように考察する。本剤と併用される RTV の用量は 100mg BID 及び 200mg QD であり、そのときの RTV の血漿中トラフ濃度はそれぞれ 0.15 及び 0.04 µg /mL であることが示されている。一方、RTV を 300 ~ 600mg BID で反復投与すると、血漿中トラフ濃度は用量に応じて増加し、1.23 ~ 3.03 µg /mL となること、ならびに 300mg 及び 400mg を BID で投与しても抗 HIV 効果は 4 週間程度しか持続せず、長期間効果を持続させるためには 600mg を BID で投与する必要があることが報告されている。本剤を低用量 RTV (100mg BID 及び 200mg QD) と併用した際の RTV の血漿中トラフ濃度は、抗 HIV 効果が不十分であった 300mg BID 投与時の 1/8 以下であることから、本剤と併用される RTV は抗 HIV 効果を示さないと推察される。したがって、本剤と併用される低用量の RTV の投与によって RTV に対する耐性変異が出現する可能性は低く、高濃度の APV 共存下ではその可能性はほとんどないものと考えられる。

6) 安全性について

- ・ 機構は、本剤の安全性について、市販後の情報も含めて APV との比較検討を行うよう事前評価依頼者に指示したところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

本剤と APV を直接比較した臨床試験は実施されていないため、患者背景、用法・用量などの試験デザインが類似している臨床試験(本剤/RTV：APV30003 試験、APV/RTV：PRO30017 試験 Sub-Study A)の成績から安全性を比較検討した。なお、有害事象は、それぞれの臨床試験の実施時期が異なるため、APV30003 試験では「MedDRA」で、PRO30017 試験では「MIDAS」で読み替えられた。

臨床試験のデザイン及び患者背景について、対象患者は両試験ともに PI の治療経験を有する患者であったが、用法・用量は APV30003 試験が RTV 併用下で 1 日 1 回又は 1 日 2 回であったのに対して、PRO30017 試験は RTV 併用下で 1 日 2 回のみであった。また、試験期間は APV30003 試験の 48 週間に対して PRO30017 試験は 16 週間であった。しかし、APV30003 試験では 24 週目に中間解析が行われていたため、その時点での安全性のデータを比較に用いた。従って、本剤/RTV と APV/RTV の安全性の比較は、本剤/RTV 1 日 2 回投与群における 24 週間の成績と、APV/RTV 1 日 2 回投与群における 16 週間の成績を用いた。各投与群における患者背景はほぼ同様であったが、CDC 分類では本剤/RTV 投与群において CDC 分類 A 又は B とされた患者の比率がやや高く、軽度の HIV 感染患者の割合が高い傾向が認められた。

試験期間中に発現した有害事象のうち、担当医師によって試験薬との関連性が考えられる中等度以上の有害事象について、全体での発現頻度は APV/RTV 投与群 (25%、20/80 例) に比べて本剤/RTV 投与群 (35%、37/107 例) で高い傾向が見られた。その原因の一つとしては、試験薬の投与期間の差が影響していると考えられた。個別の有害事象で発現頻度が 4% 以上に認められたものは、本剤/RTV 投与群では下痢 (10%、11/107 例)、APV/RTV 投与群では高トリグリセリド血症 (8%、6/80 例) と疲労 (5%、4/80 例) であった。また、中等度以上の肝機能値異常 (APV30003 試験：肝機能検査値異常、PRO30017 試験 Sub-Study A：ALT 増加、AST 増加) は APV/RTV 投与群 (5%、4/80 例) でのみ認められた。試験薬との関連性が考えられる重篤な有害事象としては、APV/RTV 投与群において発疹及び下痢がそれぞれ 2 例 (3%) に発現したが、本剤/RTV 投与群では認められなかった。試験中止の原因となった有害事象については、各投与群間で大きな差が認められず (本剤/RTV 投与群：3 例 (3%)、APV/RTV 投与群：5 例 (6%))、両投与群に共通したものはなかった。また、各投与群で 1% 以上の発現頻度のあるものは認められなかった。それぞれ該当する試験期間中の死亡は、ART/RTV 投与群では認められず、本剤/RTV 投与群で 1 例認められたが、試験薬との因果関係は否定されている。

以上のように、本剤/RTV と APV/RTV の安全性プロファイルについて、試験デザインが類似した両薬剤の臨床試験成績を比較検討致した結果、一部の項目において若干の違いはみられたものの、試験期間の差 (16~24 週) を考慮すると、全体として特に問題となるような違いはないと考えられた。また、本剤/RTV とその他の抗 HIV 薬 (NFV 又は LPV/RTV) を比較した 48 週間の臨床試験においても、その安全性プロファイルは同等であり、本剤/RTV 特有の有害事象は認められず、本剤の忍容性上問題となるようなもの

はないと考えられた。従って、本剤/RTV は、APV/RTV を含む他の PI と同様に忍容性が高い薬剤であると考えられた。

本剤は 2003 年 10 月 20 日に米国で初めて承認され、現在米国でのみ販売されている。従って、本剤の市販後データは非常に限られており、2004 年 3 月 31 日までに英国 GlaxoSmithKline 社が入手している有害事象の自発報告は 16 例のみであることから、市販後データによる、APV と本剤の安全性プロファイルの比較は困難と考える。

- ・ 機構は、本剤/RTV o.d. と b.i.d. の安全性について、プロファイル、発現時期、持続期間に異なることはないかについて事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

本剤/RTV 1 日 1 回投与と本剤/RTV 1 日 2 回投与の安全性については、APV30003 試験でのみ直接比較検討されている。本試験で発現した有害事象は、1 日 1 回投与群が 99 例 (93%)、1 日 2 回投与群が 95 例 (90%) と、両投与群ともにほぼ同じ発現頻度であった。また、担当医師により試験薬との関連性があると考えられた有害事象についても、1 日 1 回投与群が 54 例 (51%)、1 日 2 回投与群が 58 例 (55%) と、ほぼ同じ発現頻度であった。担当医師により試験薬との関連性があると考えられた主な有害事象 (4% 以上) について、各投与群間で下痢、悪心、腹痛、そう痒症、発疹、疲労の発現頻度には大きな違いはみられなかったが、嘔吐、鼓腸、軟便、頭痛、口の錯感覚、高トリグリセリド血症については違いが認められた。嘔吐は、1 日 1 回投与群に 11 例 (10%)、1 日 2 回投与群に 7 例 (7%) 発現していた。グレード 1 の嘔吐において、1 日 1 回投与群で多い傾向が認められたが、それ以外のグレードにおいては、大きな違いは認められなかった。また、嘔吐が発現するまでの期間は、1 日 2 回投与群で若干早い傾向が認められたが、持続期間に大きな違いは認められなかった。以上のことから、嘔吐に関しては、1 日 1 回投与群と 1 日 2 回投与群で大きな差はないと考えられる。鼓腸は、1 日 2 回投与群にのみ 4 例 (4%) 発現していたが、大部分のものが軽度であり、本剤の投与に影響を与えるものではなかった。軟便は、1 日 2 回投与群にのみ 6 例 (6%) 発現していた。このうち、2 例 (グレード 2 : 2 例) において鼓腸を併発しており、原因の一つとして併発した鼓腸による影響が考えられた。鼓腸を合併していない 4 例の程度は、評価不能であった 1 例を除いて全てグレード 1 と軽度であり、本剤の投与に影響を与えるものではなかった。頭痛は、1 日 1 回投与群に 3 例 (3%)、1 日 2 回投与群に 11 例 (10%) 発現していた。各投与群の発現頻度を比べると、1 日 2 回投与群で多く発現しており、持続期間については 1 日 1 回投与群で長い傾向が見られた。頭痛の発現頻度を比較すると、各グレードにおいても 1 日 2 回投与群で多い傾向が認められた。また、頭痛が発現するまでの期間に大きな違いは認められなかったが、持続期間は 1 日 1 回投与群で長い傾向が認められた。なお、頭痛については、重度のものは発現しておらず、本剤の投与に影響を与えるものではなかった。口の錯感覚は、1 日 1 回投与群にのみ 6 例 (6%) 発現していたが、全て

グレード1と軽度なものであり、本剤の投与に影響を与えるものではなかった。高トリグリセリド血症は、1日2回投与群にのみ4例(4%)発現していた。これらは全てグレード2以上で、本剤を一時中断する原因となったものが1例(1%)あったが、全例非重篤と判定されており、1日1回投与群と1日2回投与群で大きな差はないと考えられた。重篤な有害事象については、各投与群間で発現頻度に差が認められたものの(1日1回投与群:15%、1日2回投与群:8%)、各投与群間で2%以上の発現頻度の差が認められる有害事象はなかった。なお、死亡は1日2回投与群で1例認められたが、試験薬との因果関係は否定されている。

以上より、1日1回投与群と1日2回投与群において発現した有害事象は、忍容性上特に問題となるものはなく、安全性プロファイルに特に大きな違いが認められる有害事象はなかった。また、重篤な有害事象や本剤の投与に影響を与える有害事象等、重症度が高いものについても、両投与群間に大きな違いは認められなかった。従って、1日1回投与と1日2回投与のいずれの場合でも本剤の全般的な忍容性は高く、投与回数の違いにより安全性プロファイルが大きく変わることはないと考えられる。

- ・ 機構は、リトナビルとの併用により、本剤の安全性プロファイルがどのようにかわるのかについて事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

APV30001試験(本剤1400mg1日2回)とAPV30002試験(本剤1400mg/RTV200mg1日1回)は試験の対象患者及び併用薬が同じであり、両試験のNFV投与群の安全性プロファイルに関して大きな差は認められなかった。これらのことより、APV30001試験とAPV30002試験における本剤1日2回投与群と本剤/RTV1日1回投与群の安全性プロファイルの差は、本剤の投与量又はRTVの併用による影響を反映していると推測され、特に本剤/RTV1日1回投与群に多く認められた有害事象については、RTVの併用による影響を反映していると推測される。両試験において、各投与群の試験薬(本剤、RTV、ABC、3TC)との関連性が考えられる有害事象の発現頻度は、本剤1日2回投与群(以下、RTV非併用群)が101例(61%)、本剤/RTV1日1回投与群(以下、RTV併用群)が234例(73%)であり、RTV併用群においてより頻度が高い傾向が見られた。試験薬との関連性が考えられる主な有害事象(4%以上)のうち、悪心、腹痛、鼓腸、そう痒症、頭痛、発熱、薬物過敏症、食欲減退、不眠症については、RTV非併用群とRTV併用群で発現頻度に大きな違いは認められなかったが、RTV非併用群に比べてRTV併用群において、下痢や嘔吐等の消化器に関連する有害事象の発現頻度が若干高い傾向が認められ、その原因としてはRTVの影響が考えられた。しかし、それらの有害事象の多くは忍容性を損なうものではなく、重篤な有害事象や本剤の投与に影響を与える有害事象については、両投与群間に大きな違いはなかった。従って、RTV非併用群及びRTV併用群のいずれにおいても全般的な忍容性は高いと考えられる。

- ・ 機構は、軽度または中等度の肝障害患者へ本剤を使用する際、減量を考慮する必要はないかという点について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下のとおり回答した。

APV は主に CYP3A4 により代謝され、1%未満が APV として尿中に排泄される。APV600mg 単回投与にて肝機能障害患者と肝機能が正常な患者(いずれも HIV 感染症患者)の薬物動態を比較した結果、中等度及び重度の肝機能障害患者の AUC_{inf} は、肝機能が正常な患者と比較して 2.5~4.5 倍を示し、 AUC_{inf} と Child-Pugh による肝疾患の重症度分類のスコアとの間に線形性が認められた。一方、肝機能障害患者に対し本剤を投与した試験は実施されていないが、本剤は経口投与後、主に消化管上皮において速やかに APV と無機リン酸に加水分解されるため、本剤を肝機能障害患者に投与した場合の薬物動態については上記 APV による試験結果を参考にすることができると考える。しかしながら、肝機能障害患者に対し APV と RTV を併用した試験又は本剤と RTV を併用した試験は実施されていないため、RTV 併用時の用量調節の目安等を明示することはできない。従って、現行の添付文書案においては、肝障害患者に対しては注意して投与する必要があることから、肝障害患者を「慎重投与」に設定し、特に、重度の肝障害患者に対しては、安全性を考慮し「禁忌」に設定した。なお、現在海外において、軽度及び中等度の肝障害患者に対する本剤及びリトナビル併用反復投与試験の実施を計画している。

- ・ 以上の回答を機構は概ね了承した。

審査報告(1)

平成 16 年 11 月 10 日

1. 申請品目

[販売名]	レクシヴァ錠 700
[一般名]	ホスアンプレナビルカルシウム水和物
[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 16 年 10 月 15 日(輸入承認申請)
[剤型・含量]	1 錠中にホスアンプレナビル 700mg を含有するフィルムコート錠である。
[申請時効能・効果]	HIV 感染症
[申請時用法・用量]	通常、成人には、以下の用法・用量に従い、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。 ・ホスアンプレナビルとして 1 回 1400mg とリトナビル 1 回 200mg をそれぞれ 1 日 1 回併用投与 ・ホスアンプレナビルとして 1 回 700mg とリトナビル 1 回 100mg をそれぞれ 1 日 2 回併用投与 なお、抗 HIV 薬の治療経験がない患者に対し、リトナビルと併用せずに本剤を投与する場合には、他の抗 HIV 薬と併用して、ホスアンプレナビルとして 1 回 1400mg を 1 日 2 回経口投与すること。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)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

本邦において申請された用法・用量は、上記 2 通りのみであり、米国において承認されている本剤 1400mg 1 日 1 回(リトナビル併用無し)の用法・用量の必要性について、機構は、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員より、以下の意見が述べられた。

リトナビルについては、個人差はあるものの少量でも強い嘔気を催し、服薬が困難となる患者もあることから、米国のように本剤単独で投与する投与方法についても選択肢の一つとして残すべきである。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、本剤単独の投与方法についても申請するよう申請者に求めた。

申請者はこれを了承した。

2) 効能・効果について

今回申請された効能・効果は「HIV 感染症」であるが、HIV-2 感染症について有効性が確認されているのは、*in vitro* 試験においてのみであり、臨床試験において有効性が確認されているのは HIV-1 感染症のみであることから、本邦における効能・効果を HIV-1 感染症と変更する必要がないかについて、機構は専門委員に意見を求めた。

専門委員は、本邦においては現状では、HIV-2 感染患者はほとんど見受けられないものの、本剤の HIV-2 感染症に対する有効性が否定されているわけではないことから、HIV-2 感染症に対する有効性は *in vitro* 試験においてのみ確認されていることを情報提供した上で、効能・効果としては、現行どおり「HIV 感染症」とすべきであるとの意見が述べられた。

機構は、この意見を受け、本剤の効能・効果については、現行どおり「HIV 感染症」とすることとした。

3) 日本人における薬物動態試験について

申請者は機構の照会を受け、日本人における本剤の薬物動態試験を計画した（事前評価レポート へ項参照）。計画された試験は、健康成人を対象とした本剤とリトナビル単回併用投与により、本剤の薬物動態を検討する試験である。

この試験について、機構は以下のように考える。

本来は、単回投与のみならず、反復投与における検討も行うべきではあるが、本剤には発疹の副作用があり、海外において実施された健康成人を対象とした試験においても発疹発現により脱落した症例が報告されていること、HIV 感染患者においては多数の併用薬があり、薬物動態の検討が困難であること、海外で実施された臨床試験に登録されたアジア人種の薬物動態から、アジア系人種において他の人種と薬物動態が異なる可能性は示唆されていないことなどの理由から、HIV 感染患者ではなく健康成人を対象とし、かつ、反復投与ではなく単回投与という条件下の試験のみで日本人における本剤の薬物動態を検討することはやむを得ないと考えられる。

機構は、上記の考え方について、専門委員に意見を求めた。

専門委員は、機構の考えは妥当であると述べた。

4) 規格について

ホスアンプレナビルカルシウム水和物の水和物の数を X としている理由について、機構は申請者に尋ねた。申請者は以下の通り回答した。

本品は結晶水として水分子を含むが、 n 個の水分子のうち m 分子は水素結合に加え、カルシウムイオンとの配位結合を有している。したがって、水素結合のみを有する $n-m$ 分子は配位結合を有している m 分子よりも結合力が弱い。さらに、カルシウムイオンから最も離れている

分子は他の分子と比較して容易に遊離するものと予測されたことから、水分子の数を X と記載した。

機構は以上の回答を了承した。

また、機構は、標準品の水分規格値が原薬と同じ設定であり、かつ原薬の安定性試験結果を見ると水分値の変動が認められることから、標準品を使用するたびに、当該標準品の水分値を測定する必要はないか申請者に尋ねた。申請者は以下のとおり回答した。

標準品の管理は原薬と異なり、密封容器であるバイアルに少量ずつ小分けし、～ で保管していることから、経時的な水分の変動はないと考える。したがって、標準品の水分規格値についても、原薬より厳しく設定する。

機構は以上の回答を了承した。

なお、原薬の規格及び試験方法に設定されていた粒子径については、もともと Oral Suspension 用の原薬のみに適用するものであり、錠剤の製造に使用する原薬に関しては、粒子径をコントロールする必要がないため、削除したい旨、申請者より申し出があり、機構はこれを了承した。

3. 承認審査資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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、機構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

機構は、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、日本人における薬物動態及び安全性・有効性については市販後において検討が必要であると判断する。なお、用法・用量については、下記のとおり記載を整備し、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と判断した。本剤は希少疾病用医薬品に指定されており、新有効成分医薬品であることから、再審査期間は 10 年とし、原体・製剤とも劇薬に指定することが適当であると判断する。

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。

<用法・用量> 通常、成人には以下の用法・用量に従い経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

1. 抗 HIV 薬の治療経験がない患者

- ・ ホスアンプレナビルとして 1 回 700mg とリトナビル 1 回 100mg をそ

- それぞれ 1 日 2 回併用投与
- ・ ホスアンプレナビルとして 1 回 1400mg とリトナビル 1 回 200mg をそれぞれ 1 日 1 回併用投与
 - ・ ホスアンプレナビルとして 1 回 1400mg を 1 日 2 回投与
2. HIV プロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者
- ・ ホスアンプレナビルとして 1 回 700mg とリトナビル 1 回 100mg をそれぞれ 1 日 2 回併用投与

[承認条件]

1. 本剤については、現在、国内外において臨床試験を実施中であることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

5. 事前評価レポート（その 1）の訂正

事前評価レポート（その 1） 該当箇所	現行	訂正後
イ項 3～4 行目	...以下に <u>押さ</u> え続けることが重要で...	...以下に <u>抑</u> え続けることが重要で...
イ項 7～8 行目	... <u>米国</u> グラクソ・スミスクライン（GSK）により開発された...	...グラクソ・スミスクライン（GSK）により開発された...
口項 15～17 行目	...純度試験（類縁物質（HPLC））、 残留溶媒（ガスクロマトグラフ法）、 水分、粒子径及び定量法（HPLC）...	...純度試験（類縁物質（HPLC））、 残留溶媒（ガスクロマトグラフ法）、 水分、粒子径及び定量法（HPLC）...

事前評価レポート(その1) 該当箇所	現行	訂正後
口項 20 行目	...類縁物質、水分、残留溶媒が規定されている。	...類縁物質 (HPLC)、水分、残留溶媒 (ガスクロマトグラフ法) が規定されている。
口項 42 行目	...対象として、 <u>原薬</u> 1400mg を...	...対象として、 <u>ホスアンプレナビル</u> 1400mg を...
二項 7 行目	...2000mg/kg/日以上と考えられる。	...2000mg/kg/日以上と考えられる (いずれもアンプレナビル換算量)。
二項 14 行目	...雌の 478mg/kg/日の投与群でみられた。	...雌の 478mg/kg/日以上の投与群でみられた。
二項 67 ~ 68 行目	...死亡及び流産が 672.8 でみられた。	...死亡及び流産が 672.8mg/kg/日でみられた。
二項 81 行目	...刺激性は認められなかった。	...刺激性 (皮膚感作性) は認められなかった。
へ項 66 行目	...比較したところ (APV10009 試験) いずれの試験において...	...比較した (APV10009 試験) 。
へ項 153 行目	...認められなかった。さらに、本試験...	...認められなかった(48 週後の解析結果)。さらに、本試験...
へ項 262 行目	...本薬 1395mg、1860mg、あるいは APV 1200mg (1 日 2 回)本薬 1395mg <u>及び</u> APV 1200mg (1 日 2 回) ...
へ項 271 ~ 272 行目	...AUC <u>には</u> それぞれ 33% 及び 51% の低下、腸管の Pgp 及び肝の CYP3A 濃度には...	...AUC はそれぞれ 33% 及び 51% 低下した。 <u>また、APV450mg/kg/日を 7 日間反復投与した際、腸管の Pgp 及び肝の CYP3A 濃度は...</u>
へ項 291 行目	...C _t は 36% 低下しましたが、...	...C _t は 36% 低下したが、...
へ項 300 行目	...薬物動態パラメータの変化について <u>考察</u> したところ、...	...薬物動態パラメータの変化について <u>検討</u> したところ、...

事前評価レポート(その1) 該当箇所	現行	訂正後
へ項 315 行目	...抗 HIV 治療薬に <u>関しましては</u> 、抗 HIV 治療薬に <u>関しては</u> 、 ...
へ項 331 行目	...薬物動態にお <u>きまして</u> も、薬物動態にお <u>いて</u> も、 ...
へ項 378 ~ 379 行目	...各薬物動態パラメータの分布に は類似していた。	...各薬物動態パラメータの分布は 類似していた。
へ項 表 legend	健康成人被験者に <u>GW433908</u> 700mg (Variant A、 B 及び C) を 単回経口投与した時の薬物動態パ ラメータの分布	健康成人被験者に <u>本剤</u> 700mg (Variant A、 B 及び C) を単回経 口投与した時の薬物動態パラメー タの分布
ト項 91 行目	...APV の有効性と最も相関する薬 物動態パラメータ...	...APV の有効性と関連性のある薬 物動態パラメータ...
ト項 118 行目	...RTV 100mg を APV <u>100mg</u> (1 日 2 回) と...	...RTV 100mg を APV <u>450mg</u> (1 日 2 回) と...
ト項 141 ~ 142 行目	...「HIV-1 感染症」に変更すること とする。(現状記載なし)	...「HIV-1 感染症」に変更するこ ととする。その後、申請者より、 本剤と併用を必須とするリトナビル に関して本邦で承認された適応 範囲に整合性を図る必要があるこ とを理由に、HIV-1 感染症のみなら ず HIV-2 も含め「HIV 感染症」と したいとの申し出があった。 機構は、本件については、専門委 員の意見を踏まえ、検討したいと 考える。
ト項 271 ~ 272 行目	...本剤/RTV 投与群では下痢(10%、 11/107 例)、 APV/RTV 投与群では 高トリグリセリド血症 (8%、 6/80 例) と疲労 (5%、 4/80 例) であっ た。	...本剤/RTV 投与群では下痢(10%、 11/107 例) <u>及び高トリグリセリド</u> <u>血症 (4%、 4/107 例)</u> 、 <u>APV/RTV</u> 投与群では下痢 (5%、 4/80 例)、 高トリグリセリド血症 (8%、 6/80 例) 及び疲労 (5%、 4/80 例) であ った。
ト項 280 行目	... 試験期間中での死亡は、 <u>ART/RTV</u> 投与群では...	... 試験期間中での死亡は、 <u>APV/RTV</u> 投与群では...