

再審査報告書

平成 23 年 1 月 26 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ビラミューン錠 200
有 効 成 分 名	ネビラピン
申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	HIV-1 感染症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはネビラピンとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回、14 日間経口投与する。その後、維持量として 1 日 400 mg を 2 回に分割して経口投与する。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。
承 認 年 月 日	平成 10 年 11 月 27 日
再 審 査 期 間	10 年

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査として、承認条件*に基づき、ビラミューン錠 200（以下「本剤」という。）の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集することを目的に、HIV 感染症治療薬及び HIV 関連疾患治療薬（HIV Related Drugs、以下「HRD」という。）開発会社共通の調査票を用いた調査が、可能な限り本剤が投与された全症例を対象として実施された。その後、平成 12 年 4 月からは、厚生労働省とも協議し、本調査の質を維持するとともに、効率的な調査を実施するために、従来の全例調査を HIV 感染症治療薬の使用経験が多い医師が在籍し、かつ HIV 感染症患者数が多い特定の施設における全例調査に変更し、平成 19 年 3 月末日までに登録を終了した症例を調査対象として実施された。その結果、国内 36 施設から 224 例の症例が収集された。

特定使用成績調査として、本剤の妊産婦、出産及び出生児への影響の有無を確認することを目的に、HRD 開発会社共通の調査票を用いて、本剤が投与され調査協力が得られた妊産婦全症例を対象とした調査が実施され、妊産婦安全性解析対象症例として 10 例（2 回妊娠・出産した妊産婦 1 例を 2 例として集計）、出生児追跡調査対象症例として 9 例（同一妊産婦から出生した 2 児を含む、追跡調査不能例 1 例を除く）の症例が収集された。

製造販売後臨床試験として、承認用法・用量における本剤の HIV-1 感染症に対する有効性及び安全性を確認すること並びに定常状態における最低血漿中薬物濃度（以下「トラフ濃度」という。）を測定し、米国の臨床試験成績との類似性について確認することを目的とした多施設共同オープンラベル試験が目標症例数を 30 例として平成 11 年 4 月から平成 13 年 3 月までの期間に実施され、31 例の症例が組入れられた。

*承認条件：

1. 本剤を使用する場合は、皮疹に留意して、皮疹等の副作用が発生した場合には必ず副作用報告を行うよう、また、治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等について患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得よう医師に対して要請すること。
2. 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すること。
3. 臨床試験については、プロトコールを遵守し、定期的（3 カ月に 1 回程度を目的）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。
4. 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。
5. 市販後、本薬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。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 224 例から、本剤未投与症例 2 例、製造販売後臨床試験との重複症例 4 例の計 6 例を除外した 218 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 58.7 %（128/218 例、280 件）であり、国内の承認時までの試験（第Ⅱ相試験）の 87.5 %（14/16 例）と比べて高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、皮膚及び皮下組織障害 22.5 %（49 例）、臨床検査 16.5 %（36 例）、代謝及び栄養障害 14.2 %（31 例）、肝胆道系障害 11.0 %（24 例）、胃腸障害 9.2 %（20 例）で、発現した主な副作用は、発疹 28 件、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）増加 24 件、肝機能異常 17 件、高脂血症 14 件であった。なお、安全性解析対象除外例（製造販売後臨床試験との重複症例）4 例いずれの症例においても副作用（計 15 件）が認められた。発現した副作用は発熱 4 件、発疹 3 件等で、うち重篤な副作用は発疹 2 件、発熱及び肝炎各 1 件の計 4 件であり、これら 4 件の重篤な副作用の転帰はいずれも回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢（14 歳以下、15 歳以上～64 歳以下、65 歳以上）、人種（日本人、その他）、原疾患（HIV 感染症、その他）、罹病期間、1 日最大投与量、使用期間（累積）、抗 HIV 薬以外の併用薬の有無、既往歴の有無、アレルギーの有無、合併症の有無、血友病の有無及び種類（A、B）、腎障害の有無及び肝障害の有無が検討された。その結果、年齢及び罹病期間における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現率は、「15 歳以上～64 歳以下（成人）」57.3 %（121/211 例）及び「65 歳以上（高齢者）」100 %（7/7 例）であり、成人と比較して高齢者で高かった。高齢者において発現した 20 件の副作用は、高コレステロール血症 3 件、血小板減少症 2 件、その他は各 1 件で、高齢者においてのみ発現した副作用は、高コレステロール血症 3 件、脳出血、味覚異常、口内炎及び脂肪肥大症各 1 件であり、うち重篤な副作用は脳出血であった。脳出血を発現した症例は、70 歳代の高血圧を合併している男性患者で、本剤投与を継続しながら症状が回復していること及び高血圧を合併し、50 年に渡る喫煙歴を有していることから、本剤との関連性は低いと考えられる。また、高コレステロール血症は 3 件報告されているものの、1 件については本剤投与前より発現していること、他の 2 件についても本剤以外の要因として併用薬の関与が考えられることから、本剤との因果関係を強く疑う症例はないと考えられる。以上、高齢者に特有な副作用の発現傾向はないと考えられること、副作用発現率に有意差が認められた要因として症例数の偏りの影響も考えられること、また高齢者への投与に関しては、使用上の注意の「高齢者への投与」の項にて注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考えた。

罹病期間別の副作用発現率は、罹病期間「1 年以下」100 %（1/1 例）、「1 年超～2 年以下」33.3 %（1/3 例）、「2 年超～5 年以下」83.3 %（5/6 例）、「5 年超～10 年以下」80.0 %（12/15 例）、「10 年以上」10.0 %（1/10 例）及び「不明・未記載」59.0 %（108/183 例）であり有意差が認められたが、副作用発現例 128 例中 108 例（84.4 %）の罹病期間が不明あるいは未記載であり、詳細な検討は困難であった。

2-1-1 重点調査項目

本調査の安全性の重点調査項目として、皮疹（発疹）等の皮膚障害、筋肉痛、肝機能異常、傾眠、嘔気（悪心・嘔吐）及びうつ病の副作用情報並びに出血性素因に関する検査項目が設定された。

皮疹（発疹）等の皮膚障害：皮膚障害として40例が報告され、男女別の皮膚障害の発現率は、男性16.2%（29/179例）、女性28.2%（11/39例）であった。皮膚障害の発現時期については、本剤投与開始80日目に重篤な発疹が発現した1例を除き、いずれも本剤投与開始42日以内に発現していた。皮膚障害の内訳は、発疹28例、薬疹6例、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）2例等で、うち重篤な副作用は、発疹6例、SJS2例、皮膚潰瘍及び薬疹各1例の計10例であった。これら40例の転帰については、31例が本剤の投与中止後に回復又は軽快しており、残り9例は本剤の投与継続中に回復又は軽快していた。申請者は、重篤な発疹等については、承認時より「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載していたが、企業中核データシート（CCDS）の改訂に伴い、平成12年11月に〔警告〕欄にも追記し、さらにその後のCCDSの改訂に伴い、平成16年1月に〔警告〕欄及び「重大な副作用」の項に「過敏性症候群」を追記し注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考えたと説明した。なお、女性の患者で発疹の発現率が高いことについては、「重要な基本的注意」の項に追記されている（平成16年1月）。

筋肉痛：筋肉痛の発現症例は報告されなかった。

肝機能異常：肝機能異常として48例が報告され、男女別の肝機能異常の発現率は、男性24.0%（43/179例）、女性12.8%（5/39例）であった。肝機能異常の内訳は、 γ -GTP増加24例、肝機能異常17例、肝障害7例等（重複あり）で、うち重篤な副作用は1例（肝機能検査異常、転帰：未回復）のみであった。申請者は、肝機能障害については、CCDSの改訂に伴い、平成12年11月に〔警告〕欄の記載を改め、さらにその後のCCDSの改訂に伴い、平成16年1月に、「重篤な肝機能障害のある患者」を禁忌として追記するとともに、「重要な基本的注意」の項の記載を変更し、また、「重大な副作用」の項に「劇症肝炎」を追記し注意喚起を行っており、新たな対応の必要はないと考えたと説明した。なお、「重要な基本的注意」の項に、女性の患者では発疹に伴う肝機能障害の発現率が高い旨が注意喚起されているが、本調査においては男性と比較して女性で発現率が高くなる傾向は認められなかった。

傾眠：傾眠については1例が報告された。申請者は、当該事象は本剤投与開始前より発現しており、重篤度は非重篤であり、転帰は回復であったこと、「その他の副作用」の項に記載し注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考えたと説明した。

嘔気（悪心・嘔吐）：悪心・嘔吐については6例が報告された。申請者は、6例のうち1例が重篤であったが、いずれの症例も本剤の投与継続あるいは投与中止により回復又は軽快していること、「その他の副作用」の項に記載して注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考えたと説明した。

うつ病：うつ病については2例が報告された（1例重篤）。転帰はいずれの症例も未回復であった。うつ病について申請者は、本剤との因果関係を否定することはできないが、いずれの症例も多剤を併用していること、原疾患等の要因も考えられること、また「重大な副作用」の項に記載し注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考えたと説明した。

出血性素因に関する検査項目：検査項目として、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロ

ンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン及びフィブリン分解産物 (FDP) が検討された。出血性素因の検査データが収集された症例は 11 例で、うち 2 例は本剤投与前のデータがなく、他の 2 例は 1 ポイントのみの測定であり、結果として複数ポイントの測定データがある症例は 7 例であった。この 7 例のうち血友病を合併している症例は 2 例であった。血友病合併例における出血性素因の発現状況について申請者は、血友病合併例の 1 例では出血性素因が副作用として報告されたが、本剤の投与を受けた 500 日以上の間を通じて APTT が 34.6 秒～97.2 秒の範囲で変動していたことから合併症である血友病の影響が考えられること、他の 1 例では出血性素因に関する検査項目に大きな変動がみられなかったこと、以上より、血友病合併例において、出血性素因に関連する検査データが複数ポイントある症例は 2 例と少ないが、今回得られた情報からは血友病合併例において特異的に発現する副作用等は検出されなかったと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 218 例から、CD4 陽性 T リンパ球数（以下「CD4 リンパ球数」という。）及び HIV-RNA コピー数（以下「ウイルス量」という。）の検査が一度も実施されていない 1 例を除いた 217 例が解析対象とされ、抗 HIV 治療歴の有無毎に CD4 リンパ球数、ウイルス量の推移が検討された。

CD4 リンパ球数は、治療経験がない患者では投与開始後上昇がみられており、治療経験がある患者においては投与開始後 9 ヶ月以降上昇していた（表 1）。一方、ウイルス量は、治療経験がない患者では、投与開始後低下しており、その後ほぼ一定していた。また、治療経験がある患者ではほぼ一定の値で推移し、上昇する傾向は認められなかった（表 2）。

表 1. 治療経験有無別の CD4 リンパ球数 (cells/mm³) の推移 (一部抜粋)

治療経験の有無		0 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月	72 ヶ月	84 ヶ月	96 ヶ月
無	n	24	20	12	10	13	10	12	11	8	3	1
	Mean	207.6	301.0	255.4	333.0	514.9	612.2	580.1	644.3	601.8	701.0	532.0
	S.D.	137.5	163.4	144.9	168.1	189.9	291.8	148.5	156.5	195.5	125.3	-
有	n	90	66	43	44	29	26	19	14	10	11	1
	Mean	354.0	364.3	370.9	433.5	506.9	481.8	531.1	534.4	576.9	539.4	306.0
	S.D.	247.7	248.6	229.0	206.1	228.6	157.9	277.2	200.9	313.2	221.2	-

表 2. 治療経験有無別のウイルス量^{注1)} (log copies/mL) の推移 (一部抜粋)

治療経験の有無		0 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月	72 ヶ月	84 ヶ月	96 ヶ月
無	n	23	19	12	10	13	10	12	11	8	3	1
	Mean	4.4	2.9	2.9	2.7	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	S.D.	0.8	0.8	0.5	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
有	n	89	66	43	44	29	26	19	13	10	11	1
	Mean	3.1	3.0	3.0	2.7	2.7	2.7	2.8	2.7	2.6	2.6	4.0
	S.D.	0.7	0.7	0.7	0.3	0.2	0.3	0.4	0.3	0.0	0.2	-

注1) ウイルス量の検出限界は 400 copies/mL

本調査と承認時までの調査結果との比較については、本調査が使用実態下の調査であり、併用薬剤数の制限を行っていないこと、観察期間も設けていないこと、CD4 リンパ球数及びウイルス量の測定時期も定めていなかったことなどから、単純に比較することは困難と考えられたため検討は行われていない。

有効性に影響を与えると考えられる要因を検討するため、CD4 リンパ球数とウイルス量の推移について、性別、年齢別（15歳以上～65歳未満、65歳以上）及び合併症の有無別に検討された。申請者は、いずれの要因別においても、CD4 リンパ球数及びウイルス量の推移は、全体の推移と同様であり特に問題はないと考えられたと説明した。

機構は、本調査において本剤の有効性を否定するような成績は得られておらず、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断し、以上の申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において小児症例は収集されず、また、妊産婦については別途特定使用成績調査が実施され、妊婦の安全性等が検討されている（「3. 特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）の概要」の項参照）。

高齢者（65歳以上）：高齢者への投与例は7例であり、最高年齢は80歳であった。高齢者7例全例に副作用がみられており、副作用発現率は成人（15歳以上～65歳未満）の57.3%（121/211例）と比較して高かった（高齢者の安全性については、「2-1 安全性」の項参照）。また、高齢者の有効性について申請者は、有効性解析対象症例は3例のみであり検討は困難であるが、CD4 リンパ球数は本剤投与3ヶ月後に上昇し、その後開始時と同程度まで低下したが、21ヶ月以降は増加しており、またウイルス量は、本剤投与開始3ヶ月後より低下し、その後維持されていたことから、特に問題はないと考えると説明した。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者への投与例は5例であり、副作用発現率は40.0%（2/5例）で、腎機能障害を有しない患者の59.2%（126/213例）との間に有意差はなかった。腎機能障害「有」症例で発現した副作用は、1例は腎障害、慢性腎不全（いずれも重篤）で、他の1例は呼吸困難、後天性リポジストロフィー、疼痛（いずれも非重篤）であり、副作用の転帰はいずれも未回復であった。申請者は、呼吸困難、後天性リポジストロフィー及び疼痛は既知の副作用であること、腎障害及び慢性腎不全を認めた症例は、本剤投与前より腎不全及び慢性腎不全を有しており、本剤投与中は腎機能の増悪傾向は認められていないことから本剤との因果関係は否定的と考えられ、腎障害又はその既往歴のある患者は「慎重投与」の項に記載し注意喚起していることから新たな対応は不要と考えるが、引き続き情報の収集に努めると説明した。また、有効性について申請者は、有効性解析対象症例は2例のみであり検討は困難であるが、CD4 リンパ球数は増加しており、ウイルス量は低値を維持していることから、特に問題はないと考えると説明した。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者への投与例は71例であり、副作用発現率は56.3%（40/71例）で、肝機能障害を有しない患者の59.9%（88/147例）との間に有意差はなかつ

た。肝機能障害「有」症例に発現した主な副作用は、発疹 10 件、 γ -GTP 増加 6 件、肝機能異常 5 件、高脂血症、後天性リポジストロフィー及び発熱各 4 件で、肝機能障害「無」症例と同様な傾向であった。肝機能障害「有」症例で発現した 85 件の副作用のうち重篤なものは肝機能検査異常の 1 件のみで、転帰は回復であった。なお、重篤な肝機能障害のある患者は禁忌、肝機能障害又はその既往歴のある患者は慎重投与として記載され注意喚起されている。有効性解析対象症例は 40 例であり、CD4 リンパ球数は肝機能障害「無」症例と同様に投与開始後上昇しており、ウイルス量は投与開始後から低下し、12 ヶ月以降は肝機能障害「無」症例と同様にウイルス量の低下が維持されていた。

長期使用患者：本調査において、本剤の使用期間が 181 日以上の方が長期使用患者と定義された。長期使用患者は 137 例で、副作用発現率は 56.2 % (77/137 例) であり、投与期間 180 日以下の症例 (短期使用患者) の 63.0 % (51/81 例) との間に有意差は認められなかった。長期使用患者で 181 日以降に発現した主な副作用は、 γ -GTP 増加 10 件、高脂血症 9 件、血中トリグリセリド増加 6 件、肝障害 5 件及び下痢 4 件であり、長期使用患者に特有な副作用が多く発現する傾向は認められなかった。なお、長期使用患者における有効性については、「2-2 有効性」の項参照。

機構は、症例数は少ないものの、特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者) について、本調査の情報からは安全性及び有効性において特段の問題はないと考えられることから、以上の申請者の説明を了承した。

3. 特定使用成績調査 (妊産婦に対する調査) の概要

3-1 妊婦の安全性

妊産婦安全性解析対象症例 10 例における副作用発現率は 20.0 % (2/10 例、4 件) であり、発現した副作用は、貧血、発疹、早産及び γ -GTP 増加各 1 件であった。いずれの副作用も非重篤であり、転帰は未回復 1 件 (γ -GTP 増加) を除いていずれも回復であった。

3-2 出産状況

妊婦 10 例ともに出産し、流産、死産、中絶はなかった。出産時の妊娠週は 22 週~36 週が 4 例、37 週~41 週が 6 例で、出産形態は、帝王切開 7 例、自然分娩 3 例であり、母親における分娩時及び出産後の異常は報告されなかった。なお、帝王切開の予定であった自然分娩症例の 1 例において早産が報告された。当該症例は、帝王切開予定日より 19 日前に、体重 2,142 g の児を出産したが、その後出生児の体重増加は順調で、出生約 2 週間後に退院となっている。

3-3 出生児の状況

出生児 10 例ともに、先天異常等はなく正常新生児であった。また、出生児 10 例から担当医師の異動により追跡調査が不能であった 1 例を除いた出生児追跡調査対象症例 9 例において、本剤の使用の有無は、「有」が 3 例、「無」が 6 例で、本剤以外の抗 HIV 薬の使用の有無は 9 例いずれも「有」であった。出生児 9 例において 2 例 3 件の副作用 (貧血 2 件、てんかん 1 件) が認められ、本剤が投与されていない 1 例において貧血 (非重篤) が、本剤を投与された 1 例において貧血 (非重篤) 及びてんかん (重篤) が報告された。

後者について申請者は、当該症例は母親に対して出産前日及び当日に本剤が投与され、また、新生児に対して出生2日後に本剤5 mgが1日投与され、生後約1ヶ月後に貧血が、生後半年経過後にてんかん疑いの症状が発現した症例であるが、母親には出産直前に複数の抗HIV薬が投与されており、本新生児も同様に出生後複数の抗HIV薬が投与されていたことから、今回報告された事象と本剤との関連性を完全には否定できないものの、各症状は本剤投与後約1ヶ月後及び半年経過後に発現していることから本剤との因果関係は不明と考えると説明した。なお、貧血及びてんかんの転帰は、それぞれ回復及び軽快であった。

また、出生児追跡調査対象症例9例の垂直感染については、追跡期間中（追跡期間：1年6例、6ヶ月、3ヶ月及び1ヶ月各1例）において全ての症例でウイルス量は検出限界以下であり、HIV感染は認められなかった。

申請者は、以上、本剤が投与された妊婦及びその出生児において特段の問題は認められなかったこと、妊産婦への投与については、現行の添付文書の使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載し注意喚起していること、また、小児への投与については、感染予防を目的とした出産時の単回投与例が3例報告されたが、小児HIV感染症例への本剤投与例は報告されなかったことから、妊産婦及び小児への投与については使用上の注意の改訂等の新たな対応は必要ないと考えると説明し、機構はこれを了承した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

被験者の主要な組入れ基準は、年齢16歳以上のHIV-1感染症患者、ウイルス量が 1×10^3 copies/mL以上、CD4リンパ球数が500 cells/mm³以下とされ、本剤の投与方法は、導入期として本剤1錠を1日1回朝食後に2週間経口投与、3週目からは1日2回朝夕食後にそれぞれ本剤1錠を経口投与とし、抗HIV薬（核酸系逆転写酵素阻害薬、HIVプロテアーゼ阻害薬）2剤以上と併用することとされた。

治療期間は24週間とされ、主要評価項目として、1) ウイルス量、2) CD4リンパ球数及び3) トラフ濃度が、また、副次的評価項目として、1) 体重 2) Karnofsky Performance Status（以下「KPS」という。）、3) CD8陽性Tリンパ球数（以下「CD8リンパ球数」という。）及びCD4/CD8比、4) 臨床評価（①ウイルス量改善度、②CD4リンパ球数改善度、③総合臨床評価）、5) 有害事象、副作用、臨床検査値が設定された。なお、臨床評価については、表3に示す基準に基づいて評価された。

表 3. 臨床評価の評価基準

1) ウイルス量及びCD4 リンパ球数の改善度：投与終了時（又は中止・脱落時）に投与開始日と比較してウイルス量及びCD4 リンパ球数の改善度が下に示す基準を参考に担当医師により評価され、「改善」以上の症例比率が改善率とされた。なお、ウイルス量の検出限界は 400 copies/mL とされた。

項目	「著明改善」	「改善」	「不変」	「悪化」	「著明悪化」
ウイルス量 (log copies/mL)	4 週間以上持続する 2 以上の減少	4 週間以上持続する 2 未満～1 以上の減少	4 週間以上持続する ±1 未満の減少	4 週間以上持続する 2 未満～1 以上の増加	4 週間以上持続する 2 以上の増加
CD4 リンパ球数 (cells/mm ³)	4 週間以上持続する 50 かつ 50 % 以上の増加	4 週間以上持続する 25～49 かつ 25～49 % 増加	4 週間以上持続する ± 24 % 以内の変動	4 週間以上持続する 25～49 % の減少	4 週間以上持続する 50 % 以上の減少

2) 総合臨床評価：投与終了時（又は中止・脱落時）にウイルス量改善度とCD4 リンパ球数改善度及び自覚症状・他覚症状、体重、KPS等の推移から総合的に判断し、「著明改善、改善、不変、悪化、著明悪化」の5段階で担当医師により評価され、「改善」以上の症例比率が改善率とされた。

本試験に組入れられた 31 例全例が安全性解析対象症例とされ、31 例から用量違反症例及び測定値欠落症例各 1 例の計 2 例を除いた 29 例が Full Analysis Set (FAS)、FAS 29 例から試験分担医師以外の医師が観た症例 2 例を除いた 27 例が Per Protocol Set (PPS) とされた。トラフ濃度解析対象症例は FAS 29 例から本剤服薬後に採血及び測定された 2 例を除いた 27 例とされた。なお、トラフ濃度を除く主要評価項目及び副次的評価項目ともに主たる解析対象は FAS とされた。なお、PPS による解析結果についても、FAS における結果と明確な相違は認められなかった。

FAS 29 例における主要な患者背景は、性別は男性 27 例、女性 2 例、年齢（平均 ± 標準偏差、以下同様）は 38.4 ± 12.5 歳、体重は 60.0 ± 7.8 kg、抗 HIV 薬治療経験の有無は「有」7 例、「無」22 例で、本試験における抗 HIV 薬の併用状況については表 4 のとおりであった。また、本試験に組入れられた 31 例のうち、中止・脱落例は 13 例であり、中止・脱落理由の内訳は、有害事象の発現 11 例、有害事象による同意撤回及び効果不十分各 1 例であった。中止・脱落例において発現した有害事象は、発疹（皮疹、そう痒症を含む）12 件、発熱（発熱増悪を含む）11 件等であり、いずれの有害事象も転帰は軽快であった。

表 4. FAS における抗 HIV 薬の併用状況

併用薬	例数
ラミブジン+ジドブジン	6
ラミブジン+ジドブジン+サニルブジン	1
ラミブジン+サニルブジン	18
ジドブジン+インジナビル	1
ジドブジン+ジダノシン	1
ネルフィナビル+サニルブジン+ジダノシン	1
サニルブジン+ジダノシン	1

4-1 有効性

1) ウイルス量（主要評価項目）：ウイルス量の推移について表 5 に示す。投与 2 週後から投与 24 週後の全ての測定時点でウイルス量は減少し、投与前と比較し、全ての測定時点で有意に減少した。また、ウイルス量が検出限界以下となった症例比率は、投与 2 週後に 48.3 % (14/29 例) で投与期間とともに増加し、24 週後にはその時点で投与されている 18 例全ての症例で検出限界以

下となった。

表 5. FAS におけるウイルス量 (log copies /mL) の推移

	0 週	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後	20 週後	24 週後
n	28	29	24	20	20	19	18	18
Mean	4.3	2.8	2.7	2.6	2.7	2.7	2.6	2.6
S.D.	0.7	0.4	0.2	0.1	0.4	0.4	0.0	0.0

ウイルス量の検出限界は 400 copies/mL
0 週の例数が 2 週後より 1 例少ないのはデータの欠側による

2) **CD4 リンパ球数 (主要評価項目)** : CD4 リンパ球数の推移について表 6 に示す。投与 2 週後から投与 24 週後までの全ての測定時点で CD4 リンパ球数の上昇を認め、投与 8 週後以降では投与前と比較して有意に上昇した。

表 6. FAS における CD4 リンパ球数 (cells /mm³) の推移

	0 週	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後	20 週後	24 週後
n	28	28	24	20	20	18	18	18
Mean	228.4	244.9	255.1	301.6	300.8	321.0	354.8	352.8
S.D.	147.6	133.6	113.1	157.6	173.8	185.7	200.7	208.1

3) **その他の有効性に関する評価項目 (副次的評価項目)** :

- ① 体重の平均値は測定期間を通じて上昇傾向が認められ、投与 20 及び 24 週後については、投与前と比較して統計学的に有意であった (投与 24 週後の平均変化量は+ 2.3 kg)。
- ② KPS の平均値は、投与 2 及び 4 週後までは投与前と比較して有意な減少がみられたが、その後に減少傾向は止まり、投与 24 週後まで平均値の変動はほとんど認められず、軽い臨床症状があるが正常の活動可能な範囲であった。
- ③ CD8 リンパ球数については、投与 2 及び 4 週後までは減少傾向が認められたが、投与 8 週後以降、CD8 リンパ球数には著明な変動は認められなかった。
- ④ CD4/CD8 比については、CD4 リンパ球数の増加に伴い全観察期間で投与前と比較して有意な増加が認められた。
- ⑤ 臨床評価については、ウイルス量の改善率は 95.0 % (19/20 例、1 例 : 「不変」)、CD4 リンパ球数の改善率は 80.0 % (16/20 例、4 例 : 「不変」) 及び総合臨床評価の改善率は 95.0 % (19/20 例、1 例「悪化」) であった。なお、総合臨床評価が「悪化」とされた症例は、投与 12 週後以降、本剤の効果が認められないため投与中止となった症例であった。

4-2 安全性 (副次的評価項目)

1) **有害事象** : 安全性解析対象症例 31 例において、有害事象 (臨床検査値異常を除く) は 30 例に認められ、有害事象発現症例率は 96.7 % (30/31 例、218 件) で、発現した主な有害事象は、発熱 20 件、下痢 13 件、嘔気 11 件、咽頭痛及び頭痛各 10 件、そう痒感及び発疹各 9 件であった。重篤な有害事象は 10 例に 20 件認められ、重篤な有害事象の内訳は、発熱 5 件、皮疹 4 件、肝機能障害及び発疹各 2 件、両側頸部リンパ節腫大、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、肝炎及び頭痛各 1 件

であり、両側頸部リンパ節腫大を除いた 19 件の事象は、いずれも本剤との因果関係が否定できない事象とされた。これら 20 件の重篤な有害事象の転帰は、肝炎（未回復）以外はいずれも回復又は軽快であった。

また、本剤の主な副作用である発疹（発疹、皮疹、そう痒性皮疹、痒疹を含む）は 31 例中 13 例（41.9 %）に認められ、発現時期については、13 例中 11 例が本剤投与 4 週後までの期間に発現していた。

なお、本臨床試験において死亡症例はなかった。

2) 副作用：本臨床試験における副作用発現率は 67.7 %（21/31 例、93 件）で、発現した器官別大分類別の主な副作用及び副作用発現率は、皮膚及び皮下組織障害並びに全身障害及び投与局所様態各 48.4 %（15 例）、胃腸障害 38.7 %（12 例）で、発現した主な副作用は、発熱 12 件、発疹 11 件、そう痒症 7 件、下痢及び肝機能異常各 6 件であった。

3) 臨床検査値異常：安全性解析対象症例 31 例において、臨床検査結果が得られたものは 30 例であり、臨床検査値異常変動は 26 例（86.7 %）に 152 件認められ、本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動と判定されたものは 22 例（73.3 %）112 件に認められた。本剤との因果関係が否定できない異常変動が認められた主な臨床検査項目は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）に関する事象 12 件、 γ -GTP に関する事象 11 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）に関する事象及び血中乳酸脱水素酵素（LDH）に関する事象各 10 件であり、肝機能に関連する事象が多かった。また、検査値の平均値が本剤投与前に基準値内であったものが投与後に基準値外に変動した項目は、平均赤血球容積（96.4 → 107.8 μ L）、AST（26.6 → 76.7 IU/L）、ALT（24.6 → 93.5 IU/L）、LDH（361.6 → 473.3 IU/L）、アルカリホスファターゼ（ALP、146.5 → 227.1 IU/L）、 γ -GTP（21.9 → 143.1 IU/L）であり、多くの肝機能に関する臨床検査値について、本剤投与前後で有意な増加が認められた。

4.3 トラフ濃度（主要評価項目）：トラフ濃度については、投与 2 週 ± 3 日後、4 週（-3 日、+2 日）後、8 ± 2 週後、24 ± 2 週後に、また、可能であれば投与 12 ± 2 週後、16 ± 2 週後、20 ± 2 週後にも採血することによって行われた。各測定時期におけるトラフ濃度については表 7 に、米国で報告されているトラフ濃度については表 8 に示す。

表 7. 各測定時期におけるトラフ濃度（ng/mL）

	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後	20 週後	24 週後
n	25	19 ^{注2)}	18	17	14	13	13
Mean	3059.7	5222.3	5390.2	5418.2	4590.1	4810.4	4902.2
S.D.	1460.3	1872.4	3352.7	2677.8	1631.0	1742.6	1816.3

注2) 1 例は 200 mg/日投与

表 8. 米国で報告されているトラフ濃度（ μ g/mL）^{注3)}

	2 週後		4 週後	8 週後	12 週後	16 週後	20 週後	24 週後
プロトコル No.	744	834	1056	744	834	1056	1031	1037
n	6	6	18	10	13	4	156	43
Mean	2.17	2.48	3.0	4.36	4.47	4.9	4.6	4.3
S.D.	0.53	0.86	0.8	0.84	1.79	1.2	2.0	1.7

注3) いずれも社内資料

本臨床試験で測定されたトラフ濃度と、米国で報告されているトラフ濃度を比較すると、導入時期（200 mg/日）及び400 mg/日投与時ともに、本臨床試験におけるトラフ濃度は米国で報告されているトラフ濃度に比べて、いずれの測定時期においてもやや高かった。

機構は、日本人における本剤のトラフ濃度が米国における報告と比較して高かったことから、本臨床試験における有害事象（特に皮膚障害）発現と本剤の血中濃度との関連性の有無について申請者に尋ねた。申請者は以下のように説明した。

本剤治療開始後90日以内に本剤の血中濃度が5.3 µg/mL以上の場合は、発疹発現の危険性が高くなるとの報告があることから（Monique M R de Maat, et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 59: 457-462, 2003）、本剤の血中濃度5.0 µg/mLをカットオフ値として検討した。本臨床試験の被験者のうち、本剤の血中濃度の測定結果が得られたのは29例であり、29例中本剤の血中濃度が5.0 µg/mL未満で推移した被験者12例のうち10例（83.3%）に有害事象が発現し、皮膚障害を認めたのは7例（58.3%）であった。一方、本剤投与期間中に、本剤の血中濃度が5.0 µg/mL以上を示したことがある被験者17例のうち12例（70.6%）に有害事象が発現し、皮膚障害を認めたのは8例（47.1%）であった。なお、皮膚障害を認めた8例のうち2例は、皮膚障害発現直近の血中濃度は、それぞれ2.4 µg/mL及び2.8 µg/mLであった。これらの結果より、本臨床試験における被験者は少ないものの、本臨床試験の結果からは、本剤の血中濃度と皮膚障害発現との間に関連性を見出すことはできなかった。

機構は、以上の本臨床試験の結果より、本剤投与による発疹や肝機能関連の副作用の発現には今後も十分に留意する必要があると考えられるものの、これらの副作用については、既に〔警告〕欄への記載等の措置がとられており、新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。また有効性については、本剤の有効性を否定するような結果は得られていないと判断した。またトラフ濃度については、米国の成績と比べてその値はやや高値であるものの大きな差異はなく、本臨床試験の結果からは本剤の血中濃度と有害事象（特に皮膚障害）発現との関連性は明確ではなかったことから、現時点において新たな対応の必要はないと判断した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に集積された既知・重篤な副作用は、36例56件（使用成績調査で18例24件、製造販売後臨床試験で9例18件、副作用・感染症自発報告で9例14件）であった。主な副作用は、発疹12件、発熱9件、肝機能異常6件、SJS3件であった。これら56件の既知・重篤な副作用の転帰は、死亡1件（劇症肝炎）、未回復4件（肝機能異常、肝炎、腎機能障害及び薬疹各1件）以外はいずれも回復又は軽快であった。転帰死亡症例（劇症肝炎）及び既知・重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

劇症肝炎発現例は、B型慢性肝炎を合併する40歳代女性において、ラミブジンから本剤及びロピナビル・リトナビルに切替えた2ヶ月後に劇症肝炎を発現し死亡した症例である。ラミブジンの〔警告〕欄には、「B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。」との記載があり、本症例は、ラミブジン

を中止したことにより、合併していた B 型慢性肝炎が劇症化した可能性も考えられる。しかしながら、B 型肝炎ウイルスの検査データが得られていないため、当該副作用がラミブジンの投与中止により誘発されたものか、あるいは本剤及び併用薬による薬剤性の劇症肝炎であったかについて判断することは困難であり、劇症肝炎と本剤との因果関係については不明である。なお、本剤の〔警告〕欄には、「重篤で致死的な肝機能障害が発現することがある」旨の記載をし、また、「重大な副作用」の項にも「肝炎（劇症肝炎を含む）」を記載し注意喚起している。また、その他報告された既知・重篤な副作用についても、使用上の注意に記載し注意喚起していること、発現頻度に大きな変化はないことから、使用上の注意の改訂等新たな安全対策措置はとらず、今後も引き続き情報の収集に努めることとする。

再審査期間中に集積された未知の副作用は 80 例 107 件（使用成績調査で 68 例 92 件、特定使用成績調査で 1 例 1 件、製造販売後臨床試験で 7 例 7 件、副作用・感染症自発報告で 4 例 7 件）で、うち重篤な副作用は 19 例 22 件（使用成績調査で 18 例 20 件、副作用・感染症自発報告で 1 例 2 件）であった。発現した主な未知の副作用は、高脂血症 19 件、高コレステロール血症 8 件（血中コレステロール増加 5 件を含む）、糖尿病 8 件（耐糖能障害 2 件及び高血糖 1 件を含む）、血中尿酸増加 7 件（高尿酸血症 3 件を含む）、白血球数減少 5 件（白血球減少症 3 件を含む）、高血圧 5 件（血圧上昇 1 件を含む）であった。なお、転帰死亡症例はなかった。

未知の副作用について申請者は、これら未知の副作用については、患者背景や併用薬の影響等が考えられ、本剤との関連性を強く示唆する症例がない又は少ないため、使用上の注意の改訂等の新たな安全確保措置は不要と判断し、今後も引き続き情報の収集に努めると説明した。

さらに申請者は、再審査期間満了日以降における副作用発現状況について以下のように説明した。

再審査期間満了日から平成 22 年 8 月 31 日までに、機構に報告した重篤な副作用は 2 例 6 件（腹膜炎、肝炎、口内炎、下痢、出血及び頭蓋内出血各 1 件）、集積した未知の副作用（重篤を含む）は 8 例 9 件（高脂血症 3 件、LDH 増加 2 件、腹膜炎、出血、頭蓋内出血及び高血圧各 1 件）であり、頭蓋内出血の症例は転帰死亡であった。当該症例は HIV 感染のため 9 年以上前から本剤を服用している 50 歳代男性の症例で、合併症として血友病及び高血圧を有しており、頭蓋内出血と本剤との因果関係を完全には否定できないものの、合併症に起因する可能性が強いと考えられる。その他の副作用についても、患者背景や併用薬の影響等、本剤以外の要因が考えられる事象であり、本剤との因果関係を強く示唆する事象はないことから、現時点で使用上の注意の改訂等新たな安全確保措置はとらず、今後も引き続き情報の収集に努めることとする。

なお、再審査期間中及び再審査期間満了日から平成 22 年 8 月 31 日までに、本剤投与によると疑われる感染症の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 相互作用

再審査期間中に入手された情報において、本剤との相互作用が疑われた副作用発現症例は 1 例 2 件（顆粒球減少症及び血小板減少症各 1 件）であった。当該症例について申請者は以下のよう

に説明した。

本症例は、本剤投与開始の約3年前からジドブジン及びジダノシンが投与されており、本剤投与開始から3週間後に白血球数の減少が、その3日後に血小板数の減少が認められた症例である。本剤及びジドブジン、ジダノシンの投与中止後に症状が回復していることから、これら3剤の相互作用が関与した副作用であった可能性は否定できないと考える。しかし、ジドブジン投与により重篤な血液障害が発現することが知られており、また一般的に、本剤を含む非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤は Cytochrome P450（以下「P450」という。）の代謝を受けるのに対し、ジドブジン、ジダノシンを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤は P450 の影響を受けないとされている。さらに、副作用発現前後の本剤の血中薬物濃度は測定されておらず、相互作用による発現なのかを判断できる根拠は不足していると考えられる。従って、本症例が薬物相互作用を示唆している可能性は否定できないものの、それを証明するものではないと考え、使用上の注意等の新たな安全性確保措置は必要ないとする。また、本症例については、第5回安全性定期報告においても報告した。

なお、再審査期間満了日から平成22年8月31日までに、相互作用に関する情報の集積はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 重大な措置、海外からの情報

平成22年5月7日時点において、本剤は108ヶ国において販売されており、ネビラピン 50 mg/5 mL 経口懸濁液（本邦未発売）が86ヶ国で販売されている。再審査期間中に、本邦において緊急安全性情報（ドクターレター）の配布、回収、出荷停止等の重大な措置はとられなかったが、海外における措置が13件報告され（表9）、その多くが致死的な肝臓及び皮膚関連の副作用に関するものであった。これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

表9. 措置報告一覧

No.	国名	内容の概要	報告年月
1	EU 諸国	皮膚及び肝臓の致死的な副作用についてのドクターレターの配布	平成11年4月
2	米国	本剤と Methadone の相互作用についてのドクターレターの配布	平成11年11月
3	ニュージーランド	本剤と Methadone の相互作用についてのドクターレターの配布	平成11年12月
4	EU 諸国	重症で致死性の肝臓及び皮膚の反応についてのドクターレターの配布	平成12年4月
5	EU 諸国	肝、過敏症事象の詳細な解析結果に基づく製品概要（SPC）の改訂	平成12年6月
6	ドイツ	肝、過敏症事象の詳細な解析結果に基づく CCDS の改訂	平成12年7月
7	各国	措置報告 No.4 及び 5 を踏まえ、各国で行われた重症で致死性の肝臓及び皮膚反応に関するドクターレターの配布	平成12年9月
8	米国	措置報告 No.4 及び 6 を踏まえ、米国における添付文書の改訂	平成12年11月
9	米国	米国における添付文書の改訂（「Hypersensitivity reaction」等の追記）	平成15年11月
10	米国	肝毒性発現の危険性に関するドクターレターの配布及び添付文書改訂	平成16年2月
11	カナダ	肝毒性発現の危険性に関するドクターレターの配布及び添付文書改訂	平成16年3月
12	米国	添付文書の改訂（肝毒性に関する注意喚起）	平成17年1月
13	米国	添付文書の改訂（「BOXED WARNING」を含む記載内容の変更）	平成20年8月

致死的な肝臓及び皮膚関連の副作用に関する措置報告について、本邦では本剤販売時に既に添付文書に〔警告〕欄を設けて、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）及びSJSを含めた重篤で致死的な皮膚症状並びに劇症肝炎を含めた重篤な肝機能障害の発現について記載し警告しており、本邦では既に対応済みである。なお、その後のCCDSの改訂に合わせて、〔警告〕欄の記載を「重篤で致死的な肝機能障害・・・（下線部追記）」と変更し、更なる注意喚起を行った（平成11年12月）。また、平成12年のCCDSの改訂（措置報告No.6）を踏まえ、「重要な基本的注意」の項に記載されていた発疹発現について、特に注意が必要な時期を6週から8週へ延長し、重篤な発疹発現についても、4週から6週に延長するとともに、〔警告〕欄に追記した。肝機能障害については、海外で肝不全が報告されていることから「肝不全などの」を〔警告〕欄に、「肝不全」を「重大な副作用」の項に追記し、従来から本剤投与開始後6ヶ月間は少なくとも1ヶ月に1回実施することと記載していた肝機能検査について、「定期的かつ必要に応じて」を追記し注意喚起を行った（平成12年11月）。さらに、措置報告No.9を踏まえ、〔警告〕欄及び「重大な副作用」の項に「過敏症候群」を追記、発疹発現について特に注意が必要な時期を8週から18週へ延長し、〔禁忌〕の項に「重篤な肝機能障害のある患者」を追記、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に、CD4値の高い患者における肝機能障害の発現率が高いこと、発疹の発現に伴って肝機能障害が発現する可能性、女性の患者で発疹や発疹に伴う肝機能障害の発現率が高いこと等を追記した（平成16年1月）。措置報告No.13の内容（「横紋筋融解症発現例において本剤による皮膚あるいは肝障害を発現した症例が認められた」）については、本邦においては当局との協議の結果、新たな対応の必要はないとの結論に至った。一方、本剤とMethadoneとの相互作用に関する措置報告No.2及びNo.3については、本邦では本剤発売時に「相互作用」の項に「他のCYP3A酵素で代謝を受ける薬剤」は併用注意として注意喚起していること、また、Methadoneは本邦において未発売であることから新たな対応は不要と判断した。

なお、再審査期間中及び再審査期間満了日から平成22年8月31日までに、新たな措置報告の情報の集積はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された研究報告は表10に示す10件であり、いずれも安全性に関する報告であった。これらの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

表 10. 研究報告一覧

No.	内容の概要
1	Methadone 投与患者における本剤の追加投与が Methadone の血中濃度を低下させ、禁断症状の出現をもたらす。(Otero M J, et al, <i>AIDS</i> , 13(8):1004-1005,1999、Altice F L, et al, <i>AIDS</i> , 13(8):957-962,1999)
2	ラット、マウスを用いたがん原性試験において、本剤投与により肝腫瘍の発現頻度が増加した。(社内資料、2000)
3	南アフリカで行われた抗 HIV 薬エムトリシタビンの本剤が併用された臨床試験において、5 人の被験者が死亡した。(Reuters, 2000、Pharma marketletter, 2000)
4	本剤あるいはデラビルジンで皮膚反応が発現した患者に対して、もう一方の薬剤に処方変更して再治療を行った場合の皮膚反応の再発率は、同じ薬剤の再投与時の再発率と同程度であった。(Gangar M, et al, <i>Ann. Pharmacother.</i> , :347-348,839-842, 2000)
5	①本剤による重篤な過敏症の発現後、エファビレンツに切替える際にステロイドを併用することで、抗レトロウイルス療法を安全に続けることができる。(Podzamczar D, et al, <i>AIDS</i> , 14(3): 331-332, 2000) ②エファビレンツは過去に本剤による過敏反応を起こした患者に安全に投与できる。(Soriano V, et al, <i>AIDS</i> , 14(11): 1672-1673, 2000)
6	HIV 曝露後の予防のための本剤投与に関連する重篤な副作用 (US CDC, <i>Morbidity and mortality weekly report</i> , 2001)
7	本剤による重症発疹の発生率は女性の方が男性に比べて高い。(Bersoff-Matcha S J, et al, <i>Clin. Infect. Dis.</i> , 32(1): 124-129, 2001)
8	本剤とスタブジン併用群は、本剤とジドブジン併用群に比べ、肝酵素上昇発現率が 1.7 倍高い。(Ferdinand W N M Wit, et al, <i>J Infect Dis</i> , 186(1): 23-31, 2002)
9	本剤治療開始前 12 ヶ月以内に抗レトロウイルス薬での治療歴のある場合や、治療開始後 90 日以内に本剤の血漿中濃度が 5.3 mg/L 以上の場合は、発疹の発現の危険性が高くなる。(Monique M R de Maat, et al, <i>Eur J Clin Pharmacol</i> , 59: 457-462, 2003)
10	授乳中の抗 HIV 薬による強力な併用療法 (HAART 療法) を受けている母親において、本剤投与 4 時間後の血中濃度が通常予想される血中濃度と比較して 60 % 増加し、また、その乳児における本剤の血中濃度は、IC50 の 40 倍であった。(Shapiro R L, et al, <i>J Infect Dis</i> , 192(5): 720-727, 2005)

研究報告 No.1 については、「相互作用」の項に、CYP3A で代謝を受ける薬剤は併用注意として記載していること、また、Methadone は本邦未発売であることから新たな対応は不要と考える。研究報告 No.2 を踏まえ、「その他の注意」の項に当該報告内容を追記した(平成 12 年 11 月)。研究報告 No.3 については、当該臨床試験の詳細が不明であり、また、複数薬剤を併用していることから、本剤と死亡との関連性については不明である。研究報告 No.4 は、最初に本剤あるいはデラビルジンにより発疹が発現した患者において、同じ薬剤の再投与を受けた患者 8 例中 6 例(75.0%)に、もう一方の薬剤に変更した患者 10 例中 7 例(70.0%)に発疹が再発したという内容であったが、本報告においては症例数が少なく、統計学的な根拠は弱いと考えられる。なお、本剤投与による皮膚障害の発現については〔警告〕欄等に記載し注意喚起している。研究報告 No.5 についても症例数が少なく、「本剤とエファビレンツの交差毒性は低い」と結論付けるには不十分であり、本剤とエファビレンツの交差毒性の程度については不明であると考ええる。研究報告 No.6 の内容は、米国 FDA が 1997 年 3 月から 2000 年 9 月までに HIV 曝露後の感染予防 (PEP) のために本剤投与に関連する 22 例の重篤な副作用報告を受けたというもので、22 例の重篤な副作用の内訳は、肝障害 12 件、皮膚障害 14 件及び横紋筋融解症 1 件であったが、本剤の PEP の適応については、米国をはじめ世界で承認されていない。ただし、本邦においても本報告については医療機関への情報提供が必要と判断し、本文献とともに本剤を HIV 曝露後の予防に使用しないよう情報伝達を行った(平成 15 年 3 月)。なお、再審査申請時点において本邦における針刺し事故等の医療事故に対する PEP 使用症例の報告は入手していない。研究報告 No.7 について、皮膚反応における性別格差は本剤に限らず各種薬剤についても認められており、本報告のみで性別格差の有無を結論付

けることは困難であるとする。しかし、その後の CCDS の改訂に伴い、「重要な基本的注意」の項に「女性の患者では、本剤による発疹や発疹に伴う肝機能障害の発現率が高い」旨の記載を行ない注意喚起した（平成 16 年 1 月）。研究報告 No.8 は、本剤投与患者における肝酵素上昇の発現率は、スタブジン併用群で 4.8 %（5/104 例）、ジドブジン併用群で 2.9 %（2/69 例）であったとの内容であるが、統計学的に証明するためには当該文献の症例数が少ないデータでは根拠が弱いと考えられ、新たな対応は不要とする。研究報告 9 については、当該文献の被験者は複数の抗レトロウイルス薬を併用しているが、これらの併用薬の詳細や影響も不明であり、本剤の血漿中濃度と発疹発現を単純に結びつけることはできないとする。なお、本剤投与による皮膚障害の発現については、〔警告〕欄等に記載して注意喚起している。研究報告 No.10 については、本試験の対象となった母親の患者背景が不明であり、本剤の代謝・排泄に影響を及ぼすと考えられる疾患の有無についての情報も得られていないため、本剤の血中濃度上昇の原因は不明とする。なお、本剤の授乳婦への投与については、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載し注意喚起している。

以上の安全性に関する研究報告については、既に必要に応じて、使用上の注意への記載又は追記、医療機関への情報提供等の安全確保措置を講じていることから、更なる対応は必要ないと考える。なお、再審査期間満了日から平成 22 年 8 月 31 日までに、機構に報告すべき新たな研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の研究報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

9. 承認条件

本剤は、承認時において以下の承認条件が付されている。

1. 本剤を使用する場合は、皮疹に留意して、皮疹等の副作用が発生した場合には必ず副作用報告を行うよう、また、治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等について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。
2. 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すること。
3. 臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的（3カ月に1回程度を目途）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。
4. 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。
5. 市販後、本薬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。

承認条件 2 への対応については、「5. 副作用及び感染症」の項、承認条件 4 及び 5 への対応については、「1. 製造販売後調査全般について」～「8. 研究報告」の項参照。その他の承認条件への対応について、申請者は以下のように説明した。

承認条件 1 への対応について、医師に対しては、「ピラミューン錠 200 ご使用に際してのお願い」、「ピラミューン錠 200・市販後調査へのご協力のおお願い」、「使用上の注意の解説」及び「皮膚疾患の管理方法」を配布することにより、皮疹に留意して、皮疹等の副作用が発生した場合には必ず副作用報告を行うよう依頼するとともに、患者もしくは代替者からインフォームド・コンセン

トを取得するよう要請した。また、患者に対しては、「患者へのピラミューン錠 200 の使用にあたっての説明事項」に副作用として発疹が発現することを記載することで、患者に情報提供を行うように依頼した。承認条件 3 への対応について、臨床試験の試験成績に関しては、安全性定期報告時には臨床試験結果に関する経過報告を添付して提出し、また、安全性定期報告時以外においては、3 ヶ月毎に経過報告を提出した。なお、最終報告は、平成 14 年 9 月 20 日付第 6 回安全性定期報告に添付して提出した。

機構は、以上の申請者の説明並びに今回実施された調査内容等を踏まえ、全ての承認条件を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上