

再審査報告書

平成 23 年 4 月 11 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ストックリン錠 600mg ② ストックリン錠 200mg
有効成分名	エファビレンツ
申請者名	MSD 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、成人にはエファビレンツとして 600mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
承認年月日	① 平成 20 年 4 月 3 日 ② 平成 21 年 3 月 12 日
再 審 査 期 間	① ストックリンカプセル 200 の残余期間： (平成 20 年 4 月 3 日から平成 21 年 9 月 9 日まで) ② ストックリンカプセル 200 の残余期間： (平成 21 年 3 月 12 日から平成 21 年 9 月 9 日まで)
備 考	平成 11 年 9 月 10 日に承認された「ストックリンカプセル 200」(再審査期間 10 年) は、平成 23 年 4 月 1 日に承認整理された。 平成 22 年 8 月 27 日、本品目は、萬有製薬株式会社からシェリング・プラウ株式会社に承継された。平成 22 年 10 月 1 日、シェリング・プラウ株式会社は MSD 株式会社に名称変更された。

1. 製造販売後調査全般について

承認条件¹に基づき、ストックリンカプセル 200、同錠 600mg 及び同錠 200mg (以下「本剤」という。)の使用実態下における安全性、有効性を検討することを目的として、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。)の承認を有する会社共通の調査票を用いた共同使用成績調査として、平成 11 年 9 月 10 日から中央登録の全例調査方式で実施された。平成 12 年 4 月 1 日からは、特定の施設 (国内 30 施設) での全例を対象とした調査に変更して、平成 20 年 3 月 31 日まで実施され、国内 54 施設より 1,703 例が収集された。

また、妊産婦における安全性等の適正使用情報の収集を目的とした特定使用成績調査が、平成 11 年 9 月 14 日から平成 21 年 9 月 9 日までの期間の HRD 共同調査としてレトロスペクティブに実施され、1 例が収集された。

承認条件¹に基づき、製造販売後臨床試験として、健康成人男子における単回経口投与時の体内動態、安全性を検討することを目的としたオープン試験が平成 11 年 6 月 22 日から平成 11 年 7 月 27 日まで実施され、投与量別 (200mg、400mg、600mg) に 3 群各群 6 例の計 18 例が試験に組み入れられた。本試験は、承認前から開始されていたが、承認後も引き続き検討されたため、製造販売後臨床試験として取り扱われた。

¹承認条件：

- 1) 国内における薬物動態試験については、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。
- 2) 臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的 (6 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。
- 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、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、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. 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 1,703 例全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 54.3%（924/1,703 例）であり、海外第Ⅲ相無作為化オープン試験²及び海外第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験³のそれぞれの副作用発現率 82.8%（250/302 例）及び 77.2%（71/92 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類による主な副作用及び副作用発現率は、代謝及び栄養障害 17.7%（302/1,703 例）、皮膚及び皮下組織障害 14.9%（253/1,703 例）、神経系障害 13.6%（232/1,703 例）、臨床検査 13.3%（226/1,703 例）、肝胆道系障害 9.5%（162/1,703 例）、精神障害 9.5%（161/1,703 例）であった。発現した主な副作用は、高脂血症 174 件、発疹（薬疹 55 件を含む）170 件、浮動性めまい 154 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）増加 85 件、肝機能異常 86 件、不眠症 63 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来区分、原疾患（HIV 感染症、その他）、投与前重症度別（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）CDC 分類（A、B、C）、合併症の有無、血友病の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、アレルギーの有無、抗 HIV 薬以外の併用薬剤の有無、1 日平均投与量、実投与日数、総投与量が検討された。その結果、合併症、血友病の有無、腎機能障害、肝機能障害及びアレルギーの各有無、1 日平均投与量、実投与日数、総投与量で副作用発現率に有意差が認められた。腎機能障害、肝機能障害の各有無別の安全性については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で、血友病の有無の安全性については、「2-4 特定の副作用発現症例」の項で詳述する。その他の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。

合併症については、「有」症例の副作用発現率 57.4%（683/1,189 例）が「無」症例の 46.9%（241/514 例）より高かった。合併症の有無別で有意差が認められた要因は不明であるが、副作用発現群の C 型肝炎合併率 22.1%（151/683 例）及び血友病 A 合併率 13.2%（90/683 例）が、副作用を発現しなかった群の C 型肝炎合併率 16.0%（81/506 例）及び血友病 A 合併率 9.3%（47/506 例）と比較して有意に高かったことが影響したと考えられた。

アレルギーについては、「有」症例の副作用発現率 66.6%（243/365 例）が「無」症例の 49.9%（574/1,150 例）より高かった（不明 188 例を除く）。アレルギー「有」症例において認められた主な副作用は、不眠症 7.7%（28/365 例）、浮動性めまい 17.0%（62/365 例）、薬疹 6.9%（25/365 例）、発疹 11.8%（43/365 例）で、「無」の不眠症 2.4%（28/1,150 例）、浮動性めまい 6.1%（70/1,150 例）、薬疹 2.5%（29/1,150 例）、発疹 5.0%（57/1,150 例）と比較して副作用発現率が高かったが、これらの事象は既に使用上の注意に記載されていることから現時点での対応は不要と考えられた。

1 日平均投与量については、「600mg 未満」群の副作用発現率 83.3%（30/36 例）がそれ以上の群 [「600mg」群の 53.8%（883/1,641 例）、「600mg 超」群の 33.3%（7/21 例）] より高かった（不明 5 例を除く）。実投与日数については、「90 日未満」の副作用発現率 69.4%（127/183 例）がそれ以上の群 [「90 日以上 180 日未満」の 29.6%（32/108 例）、「180 日以上 270 日未満」の 47.3%（35/74

² 治療歴のない HIV 感染患者を対象に実施された。併用薬は、本剤（600mg、1 日 1 回）+ジドブシン（300mg、12 時間毎）+ラミブジン（150mg、12 時間毎）又は本剤（600mg、1 日 1 回）+インジナビル（1,000mg、8 時間毎）とされた（DMP266-006 試験）。

³ マクロレオシド系逆転写酵素阻害剤治療歴がありプロテアーゼ阻害剤及び非マクロレオシド系逆転写酵素阻害剤の治療歴がない HIV 感染患者を対象に実施された（DMP266-020 試験）。

例)、「270日以上360日未満」の42.4% (25/59例)、「360日以上」の55.3% (704/1,274例)より高かった(不明5例を除く)。総投与量については、「54g未満」の副作用発現率69.2% (128/185例)がそれ以上の群[「54g以上108g未満」の29.5% (31/105例)、「108g以上162g未満」の46.8% (36/77例)、「162g以上」の54.6% (724/1,326例)]より高かった(不明10例を除く)。実投与日数については最も短い群「90日未満」、総投与量については最も少ない群「54g未満」の副作用発現率が高かった要因として、副作用発現による投与中止が考えられた。

以上のことから、本剤の安全性に関して、現時点で新たな対応が必要となる問題は認められなかった。

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、安全性について現時点で新たな対応が必要となる問題はないと判断した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「5.副作用及び感染症」の項にて検討する。

2-2 有効性

安全性解析対象症例とされた全例1,703例が、有効性解析についても対象症例とされた。有効性については、抗HIV治療歴の有無別に、CD4陽性Tリンパ球数(以下「CD4リンパ球数」という)及び血漿HIV-RNA量(以下「ウイルス量」という)の推移が検討された(表1、表2)。CD4リンパ球数については、本剤投与開始時では、治療経験のない群に比較して、治療経験のある群は高い傾向が認められたが、その後両群とも増加し、維持された。ウイルス量については、本剤投与開始時では、治療経験のない群に比較して、治療経験のある群は低い傾向が認められたが、その後両群とも減少し、維持された。

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		0カ月	3カ月	6カ月	12カ月	24カ月	36カ月	48カ月	54カ月	60カ月	72カ月	84カ月	96カ月
無	症例数	602	442	375	311	254	195	141	126	101	72	27	7
	Mean	171	256.4	287.2	333.2	393.6	430.7	480.3	495.4	525.8	561.7	620.8	1017.1
	S.D.	125.2	145.8	153	170.1	192.8	193.5	195.5	205.4	201.4	244.6	285.8	389.7
有	症例数	521	353	300	273	230	189	142	116	106	68	38	16
	Mean	327.7	374.1	375.7	409.2	460.3	486.9	490.2	489.7	512.4	562	619.6	684.2
	S.D.	239.3	229	242.6	220.6	238.3	243.8	256.8	249.3	263.7	243.7	298.5	332

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

治療経験		0カ月	3カ月	6カ月	12カ月	24カ月	36カ月	48カ月	54カ月	60カ月	72カ月	84カ月	96カ月
無	症例数	597	439	372	307	252	194	141	126	102	73	27	7
	Mean	4.5	2.7	2.6	2.6	2.6	2.7	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	S.D.	1.0	0.4	0.2	0.3	0.2	0.4	0	0.1	0	0	0.2	0
有	症例数	516	349	296	267	229	190	142	116	105	68	38	16
	Mean	3.3	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.8	2.7	2.7	2.8
	S.D.	1.0	0.5	0.4	0.5	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	0.7

ウイルス量の検出限界は400 copies/mL⁴

CDC分類においては、本剤投与前後の情報のある15歳以上65歳未満の成人症例814例のうち、より重症度の高いカテゴリーに変更となった症例は18例(2.2%)であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子については、原疾患(HIV感染症、その他)を除いて安全性の背景別要因と同じ項目で検討が行われ、いずれの背景因子においてもCD4リンパ球数及びウイルス量に異なる傾向は認められなかった。

⁴ Log400≒2.6

以上のことから、有効性に関して、現時点で新たな対応が必要となる問題は認められなかったと申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要となる問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、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）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することにより、安全性及び有効性が検討された。なお、妊産婦並びに出生児への本剤の影響については特定使用成績調査が実施され検討されている（「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）。

小児（15歳未満）について、安全性解析対象症例として1例が収集された。本剤投与開始時の体重27kgの7歳男児に対し、720日間投与が行われ、1日平均投与量は464mg、最大投与量は600mgであった。副作用として肝機能障害、そう痒症が認められた。当該副作用は非重篤であり転帰はいずれも未回復であったが、投与は継続された。有効性解析対象症例として1例が収集された。当該症例では、CD4リンパ球数、ウイルス量及びCDC分類等の有効性に関する情報がなく、有効性に関する判断はできなかった。

高齢者（65歳以上）について、安全性解析対象症例として46例が収集された。高齢者における副作用発現率は39.1%（18/46例）であり、成人（15歳以上65歳未満）の54.7%（905/1,656例）と比較して高くなかった（小児1例を除く）。有効性解析対象症例として46例が収集された。CD4リンパ球数は増加、ウイルス量は減少し、その後もその傾向は維持された。高齢者と成人は同様の推移を示した。

腎機能障害を有する患者について安全性解析対象症例として48例が収集された。腎機能障害「有」症例の副作用発現率70.8%（34/48例）が、「無」症例の副作用発現率53.8%（890/1,655例）より有意に高かった。腎機能障害「有」の症例に発現した主な副作用及び副作用発現率は、浮動性めまい12.5%（6/48例）及び感覚鈍麻6.3%（3/48例）、肝機能異常10.4%（5/48例）、高トリグリセリド血症8.3%（4/48例）であり、「無」の浮動性めまい8.9%（148/1,655例）及び感覚鈍麻1.9%（32/1,655例）、肝機能異常4.9%（81/1,655例）、高トリグリセリド血症2.8%（46/1,655例）と比較して副作用発現率が高かった。しかし、腎機能障害「有」症例に発現した重篤な副作用は、脳出血、急性心筋梗塞、高乳酸血症、肺炎、敗血症が各1例〔2.9%（1/34例）〕で、「無」症例では薬疹1.3%（12/890例）等であり、腎機能障害の有無別で重篤な副作用の発現傾向に偏りは認められず、転帰についても偏りは認められなかった。腎機能障害「有」症例では、肝機能障害合併率が52.9%（18/34例）、血友病合併率が26.5%（9/34例）で、「無」症例では、肝機能障害合併率が29.0%（258/890例）、血友病合併率が12.4%（110/890例）であり、理由は不明であるものの、他の機能障害の合併率に偏りが認められた。有効性解析対象症例として48例が収集された。CD4リンパ球数は増加、ウイルス量は減少し、その後もその傾向は維持された。腎機能障害の有無別による推移の違いは認められなかった。

肝機能障害を有する患者について、安全性解析対象症例として447例が収集された。肝機能障害「有」症例の副作用発現率は61.7%（276/447例）であり、「無」症例の51.6%（648/1,256例）と比較して高かった。肝機能障害「有」症例で発現した主な副作用及び副作用発現率は、肝機能

異常 9.6% (43/447 例)、発疹 8.5% (38/447 例)、 γ -GTP 増加 6.5% (29/447 例) で、「無」の肝機能異常 3.4% (43/1,256 例)、発疹 6.1% (77/1,256 例)、 γ -GTP 増加 4.5% (56/1,256 例) より副作用発現率が高かった。しかしながら、肝機能障害「有」症例に発現した重篤な副作用は、発疹 1.8% (5/276 例) 等で、「無」症例では発疹 1.5% (10/648 例) 等であり、肝機能障害の有無別で重篤な副作用の発現傾向に偏りは認められず、転帰についても偏りは認められなかった。有効性解析対象症例として、447 例が収集された。CD4 リンパ球数は増加、ウイルス量は減少し、肝機能障害の有無別による推移に違いは認められなかった。

また、360 日以上長期に本剤を投与された患者における安全性について検討した。安全性解析対象症例 1,703 例の平均投与期間は 1,130 日であったが、360 日以降の副作用発現率を使用期間毎に検討した結果、「360 日以上 1,080 日未満」の群の副作用発現率 21.6% (275/1,274 例) が、それ以外の群 [「1,080 日以上 2,160 日未満」の 14.4% (119/825 例)、「2,160 日以上 3,240 日未満」の 6.8% (17/252 例)] より高かった⁵。「360 日以上 1,080 日未満」群の主な副作用は、高脂血症、肝機能異常、 γ -GTP 増加等で、いずれもそれ以外の群と比較して副作用発現率が高かった。申請者は、投与が継続されていること、使用上の注意において、既に総コレステロール上昇、血清トリグリセライド上昇、肝炎、 γ -GTP 上昇として注意喚起が行われていることから、現時点で更なる対応は必要ないと考えると説明した。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」の項に記載した。

以上のことから、特別な背景を有する患者に関して、現時点で新たな対応が必要となる問題は認められなかったと申請者は説明した。

機構は、特別な背景を有する患者に関して、現時点で新たな対応が必要となる問題は認められないと判断した。

2-4 特定の副作用⁶発現症例

(1) 血友病患者において見られる特徴的な副作用と出血性素因

血友病を有する症例 178 例の内訳は、血友病 A が 137 例、血友病 B が 41 例であった。血友病「有」症例の副作用発現率 66.9% (119/178 例) は「無」症例の 52.8% (805/1,525 例) より有意に高かった。血友病「有」症例に発現した主な副作用及び副作用発現率は、浮動性めまい 11.2% (20/178 例) 及び発疹 9.0% (16/178 例)、肝機能異常 8.4% (15/178 例)、後天性リポジストロフィー 5.1% (9/178 例) であり、「無」の浮動性めまい 8.8% (134/1,525 例) 及び発疹 6.5% (99/1,525 例)、肝機能異常 4.7% (71/1,525 例)、後天性リポジストロフィー 0.7% (10/1,525 例) と比較して副作用発現率が高かった。

出血に関連する副作用については、血友病「有」症例では、小脳出血、胃腸出血各 1 例等 11 例 (重篤 8 例) に対し「無」症例では臨床検査に分類される 7 例を含む 9 例 (重篤 2 例) であった。血友病「有」症例で発現した副作用がすべて 1 件の発現であるため特徴的な傾向を特定するには至らなかった。プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間等の出血性素因について本剤投与前後値が検討された症例は収集されなかった。

⁵ 360 日未満の使用期間毎の副作用発現率は、「90 日未満」34.4% (584/1,698 例)、「90 日以上 180 日未満」7.1% (108/1,515 例)、「180 日以上 270 日未満」6.3% (88/1,407 例)、「270 日以上 360 日未満」5.7% (76/1,333 例) であった。

⁶ 承認時の指導事項として検討を指示された項目

(2) 発疹に関連する副作用発現症例

発疹に関連した副作用（発疹 115 例、薬疹 55 例、全身性皮疹 7 例、湿疹 3 例、中毒性皮疹 2 例）の発現率は 10.7%（182/1,703 例、182 件）であった。多くは非重篤な副作用（重篤 27 例、非重篤 155 例）で、転帰は、回復 109 例、軽快 70 例、未回復 3 例であった。投与日数別の副作用発現率は、1 週間以内 8.2%（15/182 例）、1 週間以上 2 週間未満 70.9%（129/182 例）、2 週間以上 1 カ月未満 12.1%（22/182 例）、1 カ月以上 6.0%（11/182 例）であり、多くの副作用が 1 カ月以内に発現していた（不明 5 例を除く）。投与 1 カ月以上経過した後に発現した副作用 11 例のうち、1 例で投与が中止されたが、残る 10 例では投与が継続され、すべての副作用は回復又は軽快していた。発疹に関する副作用は、使用上の注意における「重要な基本的注意」及び「副作用」の項において既に注意喚起しており、現時点で追記すべき問題はないと考えたと申請者は考察した。

(3) 精神神経系症状に関連する副作用発現症例

精神神経系症状に関連する副作用は、器官別大分類のうち精神障害及び神経系障害に分類される副作用とされた。発現率は 19.7%（335/1,703 例、463 件）であり、主な副作用は、浮動性めまい 154 件、不眠症 63 件、感覚鈍麻 35 件等であった。投与日数別の発現率は、1 週間以内 48.4%（224/463 件）、1 週間以上 2 週間未満 4.8%（22/463 件）、2 週間以上 1 カ月未満 4.5%（21/463 件）、1 カ月以上 36.9%（171/463 件）であり、約半数の副作用は投与開始後 1 週間までに発現していたが、36.9%の副作用は 1 カ月以上経過してから発現していた（不明 25 件を除く）。多くの副作用は非重篤であり（重篤 30 件、非重篤 433 件）、回復又は軽快していた〔回復 170 件、軽快 232 件、未回復 47 件、後遺症 2 件（脳梗塞 2 件）、死亡 4 件（うつ病 1 件、自殺既遂 3 件）〕。

精神神経系症状に関連する副作用の発現率に影響を及ぼす背景因子として、抗 HIV 薬以外の併用薬剤の有無と総投与量を除いて、安全性において検討された背景因子と同じ項目について検討された。その結果、血友病、肝機能障害、アレルギーの各有無別において発現率に有意差が認められた。

血友病については、「有」症例の精神神経系症状に関連する副作用発現率 28.7%（51/178 例）が「無」症例の 18.6%（284/1,525 例）より高かった。肝機能障害については、「有」症例の精神神経系症状に関連する副作用発現率 23.7%（106/447 例）が「無」症例の 18.2%（229/1,256 例）より高く、アレルギーについては、「有」症例 29.0%（106/365 例）が「無」症例 16.1%（185/1,150 例）より高かった。精神神経系症状に関連する副作用発現症例において、血友病「有」症例は全例で肝機能障害を有していた。アレルギーについては、アレルギーの有無別での血友病合併率及び肝機能合併率に差異は認められなかったが、発現した副作用の多くは浮動性めまい、不眠症、悪夢であり、これらの副作用は使用上の注意に記載されている事象であることから更なる対応は不要であると考えたと申請者は考察した。

以上のことから、特定の副作用発現症例に関して、現時点で新たな対応が必要となる問題は認められなかったと申請者は考察した。

機構は、申請者の説明を了承するものの、今後新たな知見が得られれば速やかに臨床現場に提供していく必要があると考える。

3. 特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）の概要

調査対象症例 1 例であり、副作用は認められなかった。本症例は、平成 14 年 7 月 29 日に本剤

の投与を開始し、妊娠判明後も1日投与量600mgでの治療が継続されていたが、妊娠診断の8日後に人工妊娠中絶手術が施行された。人工妊娠中絶手術が行われた理由に関する情報は収集されなかった。

機構は、本調査における妊産婦症例は1例のみであり、本剤の妊産婦に対する安全性の評価は困難であると考え、当該症例をもって新たな対応をとる必要はないと判断した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

4-1 薬物動態及び安全性

日本人健康成人男子に本剤200mg、400mg及び600mg（各群6例）を絶食下で単回投与した時の未変化体の平均血漿中濃度を測定し、濃度推移、薬物体内動態パラメータが検討された。総投与症例数18例が薬物動態及び安全性の解析対象とされた。

いずれの用量においても投与後2.5～3.5時間（中央値）で C_{max} （最高血漿中濃度）に達し、その後、終末相では56.4～58.3時間の $t_{1/2}$ （生物学的半減期）で緩徐に消失した。 $t_{1/2}$ は用量に依存せずほぼ一定であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ （血漿中濃度－時間曲線下面積）は投与量に比例して増大した。本試験（600mg投与群）及び海外臨床試験（600mg投与群）の薬物動態パラメータは、 $AUC_{0-\infty}$ （ $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ ） 316.9 ± 69.8 及び 359.0 ± 118.6 （以下、同順）、 C_{max} （ μM ） 6.8 ± 2.3 及び 7.5 ± 2.8 、 T_{max} （最高血漿中濃度到達時間）（hr） 2.5 （2.0-4.0）⁷及び 4.0 （2.0-5.0）、 $t_{1/2}$ （hr） 57.1 ± 19.8 及び 75.8 ± 29.6 であり、同様の傾向が示された。単回投与後24時間までの尿中排泄量は、すべての採取時点で定量限界以下であり、尿中排泄率は0.01%以下と低かった。

安全性について、本試験で発現した有害事象、副作用の発現率はそれぞれ33.3%（6/18例）、27.8%（5/18例）であり、海外臨床試験の副作用発現率[100mg群：20.0%（2/10例）、400mg群：10.0%（1/10例）、1,200mg群：10.0%（1/10例）、1,600mg群：20.0%（2/10例）]と同程度であった。本試験の副作用はいずれも600mg投与群で認められ、発現した副作用は、鎮静2例、鎮静及び傾眠1例、倦怠感及び頭痛1例、傾眠1例であった。投与中止例、重篤な有害事象発現例、死亡例、臨床的検査値異常は認められなかった。海外の臨床試験では精神神経系の症状が本剤の特徴的な薬剤関連性の副作用として報告されており、本試験においても同様の症状が認められた。

機構は、日本人における薬物動態及び安全性は海外で行われた試験結果と同様の傾向を示しているとする申請者の説明を了承した。

5. 副作用及び感染症

(1) 重篤な副作用

再審査期間中に収集された重篤な副作用は、218例344件（使用成績調査171例250件、自発報告47例94件）であり、転帰は回復145件、回復したが後遺症あり3件、軽快109件、未回復46件、死亡24件、不明17件であった。このうち、使用上の注意から予測できる（既知）副作用は111例152件であり、使用上の注意から予測できない（未知）副作用は144例192件であった。主な既知重篤の副作用は、発疹18件、薬疹14件、発熱10件、免疫再構築症候群9件、肝機能異常8件、うつ病7件、急性膵炎6件等であった。一方、主な未知重篤の副作用は急性腎不全（腎

⁷ 中央値（範囲）

機能障害 4 件、腎機能障害 2 件を含む) 及び乳酸アシドーシス (高乳酸血症 4 件を含む) 各 9 件、糖尿病 (1 型糖尿病、耐糖能障害各 1 件を含む) 8 件、汎血球減少症及び肝硬変各 5 件であった。

転帰が死亡であった症例は 20 例 24 件 (自殺既遂 4 件、死亡 3 件、胃腸出血、肝硬変、肝不全及び劇症肝炎各 2 件、インフルエンザ、うつ病、リンパ腫、急性心筋梗塞、呼吸不全、進行性多巣性白質脳症、多臓器不全、播種性結核及び汎血球減少症各 1 件) であった。転帰死亡の副作用について申請者は以下のように説明した。

自殺既遂の 4 件中 1 件については、本剤投与後の発現であるものの、詳細情報が不明であり本剤との因果関係を評価することは特定することが困難であった。2 件については、躁うつ病、うつ病の合併が確認されており合併症による影響が大きいと考えられた。他の 1 件⁸については、本剤投与中の出来事であるものの、本剤投与前より抑うつ状態を合併して自殺未遂をおこしていることから、本剤とは無関係な合併症の自然経過による自殺企図の可能性も考えられ、精神科での診断や既往例、合併症についての情報が不足していることから原因の特定は困難であると考えられる。

死亡の 3 件については、死亡時の状況など詳細が不明のため要因等の検討は行えなかった。

胃腸出血 2 件については、患者背景や本剤服用前後の臨床経過などから判断し、合併症の肝硬変、血友病の影響が大きいと考えられた。

肝硬変、肝不全及び劇症肝炎各 2 件の計 6 件のうち、4 件で C 型肝炎、1 件で B 型肝炎を合併していた。また、他の 1 件 (劇症肝炎) については本剤投与開始時点で肝機能障害に関連する合併症は指摘されていなかったものの、担当医師は本剤投与開始時にわずかな肝機能異常を指摘しており、患者が既に何らかの要因を有していた可能性も否定できないものと考えられたが、情報が不足しており原因を特定することは困難と考えられる。

その他の死亡例 (インフルエンザ、うつ病、リンパ腫、急性心筋梗塞、呼吸不全、進行性多巣性白質脳症、多臓器不全、播種性結核及び汎血球減少症) については、各 1 件であったことから本剤との因果関係の評価が困難と考えた。

また、重篤な副作用について、申請者は以下のとおり説明した。

躁うつ病、うつ病を合併した自殺既遂について本剤の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項において「重度の急性うつ病 (自殺願望及び自殺企図を含む)」を記載して注意を喚起している。B 型、C 型肝炎合併症における重篤な肝障害について、再審査期間中に重篤な肝障害発現が国内症例 6 例 (肝不全及び肝硬変各 2 例、肝機能障害及び B 型肝炎増悪各 1 例) に認められ、うち肝不全 2 例、肝硬変 1 例では転帰が死亡であったこと、また、海外でも 34 例集積されたことから、B 型、C 型肝炎感染の既往のある患者あるいはその疑いのある患者を「慎重投与」の項に明記して注意すべきと考え、平成 16 年 1 月に使用上の注意の改訂を行った。その他の未知重篤の副作用についてはいずれも副作用の発現に合併症の影響、併用薬による影響が考えられることから現時点での対応は不要と考える。

機構は、申請者の説明を概ね了承できると考えるが、胃腸出血及び B 型、C 型肝炎を合併していない肝障害についても本剤との因果関係を、完全に否定できないと考えることから、今後とも安全性情報の収集を継続して行い、検討を行うことが必要であるとする。

⁸ 本症例の使用成績調査票の記載事象名は「死亡 (自殺)」と記載されていることから、本項目においては、「自殺既遂」1 件として集計した。

(2) 未知の副作用

再審査期間中に収集された未知の副作用は 759 例 984 件（重篤を含む）であった。主な未知の副作用は、高脂血症 203 件、高トリグリセリド血症 59 件、感覚鈍麻 38 件、血中アルカリホスファターゼ増加 30 件、血中尿酸増加 29 件、高尿酸血症及び糖尿病各 25 件、高乳酸血症 21 件、血中乳酸脱水素酵素増加 20 件、白血球減少 15 件、腹部膨満 13 件、高血圧 12 件、帯状疱疹及び血小板数減少各 11 件及び気分変化 10 件等であった。申請者は以下のように説明した。

高脂血症、高トリグリセリド血症、白血球減少については、使用上の注意の「その他の副作用」の項において総コレステロール上昇、血清トリグリセライド上昇、好中球減少など類似の事象を記載して注意喚起している。また、感覚鈍麻の報告副作用名は「しびれ」、「足のしびれ」、「手のしびれ」等であるが、使用上の注意の「その他の副作用」の項において末梢神経障害を記載して注意喚起している。血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、高尿酸血症、糖尿病、高乳酸血症、血中乳酸脱水素酵素増加、腹部膨満、高血圧、帯状疱疹及び血小板数減少については、原疾患や併用薬による影響が考えられることから現時点の対応は不要とした。血中乳酸脱水素酵素増加、腹部膨満、高血圧及び気分変化については、すべて非重篤な副作用であった。その他の副作用については、少数の発現であること、原因の特定には情報が不足していることから現時点で新たな対応は不要と判断した。今後も情報の収集に努め、検討を行っていく。

機構は、申請者の見解を了承した。

また機構は、再審査期間終了後の本剤の副作用発現状況について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

再審査期間終了以降平成 23 年 1 月 13 日までに機構に報告された重篤な副作用はエイズ脳症、中毒性表皮壊死融解症、自殺企図、肝障害の 4 件であった。申請者はいずれの事象も本剤との因果関係が明確ではないことから現時点で新たな対応は必要ないと判断した。同じく未知の副作用は 11 件報告され、上記重篤な副作用であるエイズ脳症、中毒性表皮壊死融解症、自殺企図の 3 件以外は非重篤な副作用であった。申請者は未知の副作用 11 件についてはすべて 1 件の発現であるため新たな対応は必要ないと説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了日から平成 23 年 1 月 13 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。

6. 相互作用

再審査期間中に収集された副作用のうち、相互作用に関する報告は 4 例であり、ロピナビル・リトナビル 2 例、カルバマゼピン及びワルファリンカリウム各 1 例であった。これらの報告について、申請者は以下のように説明した。

本剤とロピナビル・リトナビル併用投与において、本剤の血中濃度上昇により、重篤な不眠症、精神障害及び自殺念慮が発現した症例が 1 例、非重篤な集中力障害、倦怠感及び気分変動が発現した症例が 1 例収集された。これらの副作用は本剤中止により軽快又は回復していた。本剤は主にチトクローム P450 3A4（CYP3A4）を介して代謝される。リトナビルは CYP3A4 と強い親和性を示し、CYP3A4 で代謝される本剤を競合的に阻害することから CYP3A4 を代謝経路のひとつとする本剤の血中濃度が上昇した可能性が考えられる。本剤の使用上の注意の相互作用の項には併

用注意としてリトナビルを記載している。

本剤とカルバマゼピン併用投与において、カルバマゼピンの血中濃度低下が重篤なてんかん大発作を誘発した症例が1例収集された。副作用は本剤中止により回復した。なお、本剤の使用上の注意の「相互作用」の「併用注意」の項としてカルバマゼピンを記載している。

本剤とワルファリンカリウム併用投与において、非重篤なプロトロンビン時間異常が発現した症例が1例収集されたが、有害事象発現後の処置及び転帰の情報は収集されなかった。

以上より、現時点で新たな対応が必要な問題はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間終了以降平成23年1月13日までに、相互作用による情報はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

平成21年4月時点において、エファビレンツは109カ国で承認されている。再審査期間中に、米国において以下に示すNo.1～3の措置報告が厚生労働省又は機構に報告された。

表3. 措置報告一覧

No.	内容の概要	報告年月
1	ポリコナゾール及びアタザナビルとの併用に関する「Safety Labeling Changes」の発出	平成16年10月
2	「Important change in Sustiva (efavirenz) package insert」の発出(妊娠カテゴリーの変更)	平成17年6月
3	ペプリジル、ピモジド、ポリコナゾールとの併用に関する添付文書の改訂	平成19年2月
4	肝臓の有害事象に関する添付文書の改訂	平成22年4月

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。

措置報告No.1については、報告を踏まえ、平成17年5月に「相互作用」の「併用注意」の項にアタザナビルに関する記載を追記した。また、平成17年6月にポリコナゾールの販売が開始されたため平成17年9月、「禁忌」の項及び「併用禁忌」の項にポリコナゾールに関する記載を追記した。措置報告No.2については平成18年8月に本剤とこれらの事象との因果関係は明らかではないが、安全性を重視し「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載内容を「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい」と変更した。さらに、平成21年1月9日に、「重要な基本的注意」の項に記載されていた本剤投与中の妊娠に関する内容を、本剤の消失半減期が長いことから、胎児への安全性を考慮して「投与中止後12週間を経過していない女性は、適切な避妊方法を用いて妊娠を避ける」と変更した。措置報告No.3については、根拠不足にて、特段の対応は不要であると判断した。

また、再審査期間終了日から平成23年1月13日までに措置報告No.4が報告された。申請者は当該措置報告を踏まえ、平成23年3月に「重要な基本的注意」の項の記載内容を「重篤な肝障害が報告されているため、本剤を投与する際には、肝酵素のモニタリングが推奨される。特に、B型、C型肝炎感染の既往のある患者あるいはその疑いのある患者、及び肝毒性が知られている薬剤の投与を受けている患者では、重篤な肝障害発現のリスクが増加する。」と変更した。

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は必要ないと判断した。

8. 研究報告

再審査期間中に、以下に示す本剤の安全性に関する研究報告 12 報 (No.1~12) 及び有効性に関する研究報告 3 報 (No.13~15) が厚生労働省又は機構に報告された。

表 4. 研究報告一覧

No.	内容の概要
1	精神神経系の副作用の副作用発現率が海外と比べて高い傾向にあった。発現群と非発現群の血中濃度に有意差が認められた。(桑原健 他, 第10回日本病院薬学会, 10: 7-8, 2000)
2	長期投与での CD4 数、HIV-RNA 量、副作用について検討した。(源河いくみ 他, 第49回日本感染症学会東日本地方会総会合同学会, 第47回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 10: 6-7, 2000)
3	雌マウスに2年間投与したところ、肝腺腫、肝癌、肺腺腫の発現率に有意な上昇が認められた。雄マウス、ラットでは認められず、ヒトに対する有意なリスクとは考えられなかった。(社内資料)
4	精神神経系の副作用の副作用発現率が海外と比べて高い傾向にあった。発現群と非発現群の血中濃度に有意差が認められた。(吉野宗宏 他, 第15回日本エイズ学会, 11.29-12.1, 2001)
5	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤投与に関連した乳房肥大を特徴とするリポジストロフィー6症例 (Marcie, P. et al, <i>AIDS</i> , 15 (1) : 126-129, 2001)
6	精神神経系の副作用の副作用発現率が海外と比べて高い傾向にあった。発現群と非発現群の血中濃度に有意差が認められた。(吉野宗宏 他, 第15回日本エイズ学会 年会, 11.29-12.1, 2001, 菜原健 他, 第16回日本エイズ学会学術集会・総会: 11.28-30, 2002)
7	比較試験(プロテアーゼ阻害剤を含む治療群 vs 本剤治療群)における本剤治療群の QOL 上昇 (Fumaz, C.R. et al., 29: 244-253, 2002)
8	向精神薬と抗レトロウイルス薬との相互作用 (Robinson, M.J. et al., <i>PSYCHIATR. CLIN. NORTH AM</i> , 25 (1) : 149-175, 2002)
9	HIV 感染症の男性の女性化乳房と抗レトロウイルス治療の影響と関連 (Paech, V. et al., <i>AIDS</i> , 16 (8) : 1193-1195, 2002)
10	本剤とネビラピンの有効性と安全性について比較してところ、両群間に有意差は認められなかった。(Nurez, M. et al., <i>HIV Clinical Trials</i> , 3 (3) : 186-194, 2002)
11	HAART 療法を受けたすべての患者でミトコンドリア障害が発現していた。(Vittecoq, D. et al., <i>JAIDS</i> , 31 (3) : 299-308, 2002)
12	本剤はネビラピンより代謝異常を起こす傾向が認められた。(Manfredi, R. et al., <i>JACQUIRED IMMUNE DEFIC. SYNDR</i> , 38 (2) : 23, 2005)
13	本剤とフェニトインの相互作用並びに本剤の血中濃度低下 (藤純一郎 他, 第14回日本エイズ学会学術集会, 11.28-30, 2000)
14	本剤とネビラピンの併用投与で本剤の血中濃度が低下した。(Veldkamp, A.I. et al., <i>Journal of Infectious Diseases (United States)</i> , 184 (1) : 37-42, 2001)
15	シンバスタチン、セイヨウオトギリソウとの併用による血中濃度低下 (Pau, A.K. et al., <i>THE PRN NOTE BOOK™</i> , 7 (1) : 4-9, MARCH 2002)

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。

研究報告 No.1、2、4、6、7 については、ふらつき、不眠、倦怠感、異夢、熱感、集中力低下、不安等の精神神経系の副作用と発疹又は皮疹に関する報告であったが、めまい、不眠、集中力障害、疲労、異夢、不安等及び発疹については使用上の注意の「副作用」の項に記載して注意喚起している。研究報告 No.5、9、10、12 については乳房肥大を特徴とするリポジストロフィー1 報を含む女性化乳房に関する報告であったが、使用上の注意の「副作用」の項で女性化乳房、体脂肪の再分布／蓄積については注意喚起している。研究報告 No.2、9、10、12 については、高トリグリセリド、高コレステロール、高血糖などの代謝・栄養系の副作用に関する報告であったが、本剤投与による総コレステロール上昇、血清トリグリセライド上昇、血糖値上昇については使用上の注意の「副作用」の項に記載して注意喚起している。研究報告 No.2、9、10 については、ト

ランスアミナーゼ上昇、下痢、消化管障害、嘔吐、発熱、多発性神経障害、末梢感覚異常、腎石症、頭痛、LDH 上昇、膵炎に関する報告であったが、トランスアミナーゼ上昇、下痢、嘔吐、発熱、末梢感覚異常、頭痛及び膵炎については使用上の注意の「副作用」の項に記載して注意喚起している。研究報告 No.3 の動物実験の発癌性については、ヒトに対する有意なリスクとは考えられなかった。研究報告 No.11 のミトコンドリア障害については、併用薬の核酸系逆転写酵素阻害剤による可能性が高いと考えられた。研究報告 No.8 の向精神薬との相互作用については、様々な向精神薬との組合せで、向精神薬の血中濃度上昇による過度の鎮静及び呼吸抑制の発現、心毒性（QT 延長）、毒性発現の可能性、向精神薬の血清濃度低下による禁断症状、効果減弱の可能性などが述べられているが、十分な根拠データがあるミダゾラム及びトリアゾラムとの併用による過度の鎮静及呼吸抑制発現に関しては、「相互作用」の項に「併用禁忌」として注意喚起している。また、その他の向精神薬との相互作用については、本剤の代謝酵素の誘導又は阻害作用による推察ではあるが、使用上の注意の「相互作用」の項の冒頭に、本剤は CYP3A4 酵素誘導剤であることを記載して CYP3A4 の基質である他の化合物との併用について注意喚起している。研究報告 No.13 のフェニトインとの併用については、研究報告が 1 例のみの結果によるものであり、その後も追加情報が集積されていないことから対応は不要と考える。研究報告 No.12、14 のネビラピンとの併用については、現在、推奨されている抗 HIV 療法では、本剤をキードラッグとする場合には、核酸系逆転写酵素阻害剤との併用が標準化されているため本剤と同系列の非核酸系逆転写酵素阻害剤であるネビラピンが併用される可能性は低いことから対応は不要と考える。研究報告 No.15 のシンバスタチン及びセイヨウオトギリソウとの併用については、使用上の注意の「併用注意」の項に記載して注意喚起している。

以上のことから、申請者は現時点ではさらなる対応は不要と考える。

機構は、本剤に対する HIV の感受性及び耐性ウィルスの出現に関する情報について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本剤の承認にあたっての指導事項として、HIV の本剤に対する耐性についての検討があるが、本調査で収集した症例において薬剤耐性に関する情報はなかった。また、文献・学会情報を情報源とした重篤な免疫再構築症候群及びニューモシスティス肺炎とともに発現した重篤度不明の薬剤耐性に関する情報を 1 件入手し、機構に医薬品副作用・感染症報告を行ったが、担当医は感染時既に耐性株であった可能性を指摘していた。本剤をはじめとする抗 HIV 薬についての耐性（検査）に関する情報としては、厚生労働科学研究「薬剤耐性 HIV 発生動向のための検査方法確立に関する研究」班が行った平成 15 年 1 月から平成 16 年 12 月の間に HIV 感染症と診断された 575 例の薬剤耐性遺伝子変異保有率に関する調査があるが、この調査結果では、非核酸系逆転写酵素阻害剤に関連する薬剤耐性遺伝子変異の出現率は、約 1.4%であったとされている (Gatanaga,H.et al., *Antiviral Research*,75 (1) :75-82,2007)。

以上、収集した情報から本剤の耐性に関して特段の対応を必要とする問題は認められない。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告に関して、現時点で新たな対応が必要な情報は認められていないと判断した。

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) 国内における薬物動態試験については、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。
- 2) 臨床試験については、プロトコールを遵守し、定期的（6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。
- 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、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、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。

これら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)、2) への対応については、「4. 製造販売後臨床試験」の項参照。製造販売後臨床試験については、治験実施計画書、GCPに関する省令（平成9年3月27日）を遵守して実施し、平成12年1月に厚生労働大臣に提出された。また、添付文書の「薬物動態」の項へ結果を記載した。承認条件3) への対応については、本剤をはじめとする抗HIV薬についてHRD共同調査を実施し、当該情報を収集した。収集した情報については「1.製造販売後全般について」～「7. 研究報告」の項参照。承認条件4) への対応については、HRD共同調査において当該情報を収集し、検討を行い、安全性定期報告にて報告した。検討結果については「1.製造販売後全般について」～「7. 研究報告」の項参照。承認条件5) への対応については、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項に、本剤の国内臨床試験は実施されていないため添付文書の記載内容は海外臨床試験のデータに基づき記載している旨の記載を行い、本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に対する説明を担当医師に依頼した。

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、カテゴリー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。