

再審査報告書

平成 25 年 3 月 1 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① カレトラ配合内用液 ② カレトラ配合錠
有 効 成 分 名	ロピナビル・リトナビル
申 請 者 名	アボット ジャパン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	HIV 感染症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①通常、成人にはロピナビル・リトナビルとして1回 400mg・100mg (5mL) を1日2回食後に経口投与する。 通常、小児には、体重 7kg 以上 15kg 未満で 1kg あたり 12mg・3mg、15kg 以上 40kg 以下で 1kg あたり 10mg・2.5mg を1日2回食後に経口投与する。最大投与量は 400mg・100mg (5mL) 1日2回投与とする。 ②通常、成人にはロピナビル・リトナビルとして1回 400mg・100mg (2錠) を1日2回、又は1回 800mg・200mg (4錠) を1日1回経口投与する。 なお、体重 40kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして1回 400mg・100mg (2錠) を1日2回投与できる。 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。
承 認 年 月 日 承認事項一部 変 更 年 月 日	① 平成 12 年 12 月 12 日、平成 21 年 2 月 18 日 ② 平成 18 年 9 月 1 日、平成 21 年 2 月 18 日、平成 22 年 12 月 8 日
再審査期間	10 年
備 考	・平成 12 年 12 月 12 日に「カレトラ・ソフトカプセル」、「カレトラ・リキッド」が承認された。 ・平成 18 年 9 月 1 日に「カレトラ錠」が承認された。「カレトラ錠」の再審査期間は「カレトラ・ソフトカプセル」の残余期間（平成 18 年 9 月 1 日～平成 22 年 12 月 11 日）とされた。「カレトラ・ソフトカプセル」は平成 19 年 11 月 13 日付で承認整理された。 ・平成 21 年 2 月 18 日に「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）に基づき、販売名が「カレトラ・リキッド」から「カレトラ配合内用液」に、「カレトラ錠」から「カレトラ配合錠」にそれぞれ変更された。「カレトラ配合内用液」及び「カレトラ配合錠」の再審査期間は「カレトラ・リキッド」、「カレトラ錠」の残余期間とされた。（いずれも平成 21 年 2 月 18 日～平成 22 年 12 月 11 日）。旧販売名のものは平成 22 年 7 月 14 日付で承認整理された。 ・平成 22 年 12 月 8 日にカレトラ配合錠の用法・用量の追加（1日1回投与）が承認された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、承認条件*及び指導事項**に基づき、カレトラ・ソフトカプセル¹、カレトラ配合内用液（カレトラ・リキッドを含む）、カレトラ配合錠（カレトラ錠を含む）（以下、「本剤」）の未知の副作用、使用実態下における副作用等の発現状況、安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因の把握をするとともに、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無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」）の承認を有する会社による共同使用成績調査（HRD共同調査）に参加して、平成 12 年 12 月 12 日から平成 22 年 12 月 11 日までの期間に実施された。その結果、国内 30 施設より 1184 例²の調査票が収集された。また、妊産婦及びその児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 12 年 12 月 12 日から平成 22 年 12 月 11 日までの期間にHRD 共同調査に参加して実施され、国内 5 施設より 24 例³の妊産婦症例が収集された。製造販売後臨床試験については、承認条件 1 に基づき、日本人健康成人男性 18 名を対象に、カレトラ・ソフトカプセル及びカレトラ・リキッドを非絶食下で 400 mg /100mg 単回投与した時のロピナビル/リトナビルの薬物動態及び安全性の検討を目的とした非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が、国内 1 施設で実施された（実施期間：平成 13 年 8 月～平成 13 年 10 月）。

*承認条件：

- 1) 国内における薬物動態試験については、プロトコールを遵守し、定期的に進捗状況を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、及び解析結果を提出すること。
- 2) 本剤に配合されているリトナビルは CYP3A4 との親和性が高く、他の医薬品と併用した場合、併用薬の体内動態に多大な影響を与える可能性が大きい。このため、医療機関に対し、本剤に他の医薬品を併用する場合には、併用薬の血中濃度測定を実施する等慎重を期す必要があることを含め、併用薬に関する情報が適切に提供され、注意喚起されるよう、可能な限り措置を行うこと。
- 3) 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、本剤は他の医薬品との併用には厳重な注意が必要であり、治療には併用されている医薬品の把握が不可欠であること等、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。
- 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、可能な限り重点調査施設の全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 5) 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。併用薬剤の副作用と思われるものについても注意深く情報収集を行い、医療機関に適切に情報を提供すること。
- 6) 本剤の HIV 以外のレトロウイルスに対する作用、HIV 及び他のレトロウイルスの本薬に対する耐性の獲得、及び本剤と他の抗 HIV 薬との併用による耐性ウイルスの発現について情報収集を行い、適宜結果を報告すること。

¹ カレトラ・ソフトカプセルは平成 19 年 11 月 13 日に承認整理されているが、本使用成績調査においては、カレトラ・ソフトカプセルを含む本剤使用時の安全性及び有効性の情報が収集され提出された。カレトラ・ソフトカプセルとカレトラ配合錠については、日本人における薬物動態試験において同等性が確認されていることから、本再審査に当たり、カレトラ・ソフトカプセルを含めた成績に基づき検討することは適切と判断された。

² 1184 症例の内訳（ソフトカプセル 900 症例、配合内用液 16 症例、配合錠 743 症例：重複集計あり）

³ 24 症例の内訳（ソフトカプセル 16 例、配合錠 16 例：重複集計あり）

と。

- 7) 本剤の規格及び試験方法等については、本邦の品質規格のあり方に沿って所要の再調整を行い、可及的速やかに承認事項一部変更承認申請を行うこと。

****指導事項：**

- 1) 本剤と他の医薬品との併用には厳重な注意が必要である。併用薬を把握しつつ治療を行うためには、患者に十分な認識を持ってもらうことが必要不可欠であり、患者への情報提供及び注意喚起について万全を期すこと。
- 2) 本剤と他の HIV プロテアーゼ阻害剤との併用療法の可能性については、併用による相互作用を十分に注意しつつ、継続して検討すること。
- 3) 本剤投与後の有害事象や他の医薬品との相互作用に関して、新たな知見が得られた場合には、添付文書の改訂をするか否かに関わらず、医療機関に対して適切な情報提供を行うこと。
- 4) 本剤の体内動態に関する情報は、本剤の有効性を確保し副作用を防止するため必要な情報であるので、可能な限り収集し、国内の被験者における薬物動態については、結果がまとまり次第報告すること。ただし、国内の臨床試験において十分な検討ができなかった場合には、市販後も継続して調査すること。
- 5) 審査の過程で引き続き検討することとしている事項については、承認後であっても引き続き調査を実施し、調査結果が承認後に得られたとしても速やかに審査センターに報告すること。
- 6) 海外で行われている臨床試験については、結果がまとまり次第、報告の上、必要に応じ、その結果を添付文書に的確に反映させること。
- 7) 血友病患者においてみられる特徴的な副作用の有無について十分に検討すること。特に出血性素因に関する検査については、何例かの血友病患者の症例について、本剤の服用前後の変動の有無を経時的に検討すること。
- 8) 悪心・嘔吐、頭痛といった発現頻度の高い副作用については、国内の臨床試験及び市販後調査において情報収集に努め、本剤との因果関係を含めた検討を行うこと。
- 9) 本薬の臨床効果を評価するにあたっては、CD4 リンパ球数と HIV RNA 量の増減を指標とする他、HIV 感染症における臨床症状の進展を追跡することが重要であり、米国疾病管理センター（CDC）の分類に従って層別し、疾病の進行状況についても十分に解析すること。
- 10) 本剤が、HIV 感染の防止、あるいは HIV 感染者の発症防止に効果のある薬剤か否かについても今後の検討が必要な分野と考えられるので、この点についても検討を加えること。

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 1184 例すべてが安全性解析対象とされたが、1 例で HRD 調査 4 年次⁴に厚生省エイズ治療薬研究班による臨床研究班の輸入薬を使用していたため除外し、5 年次から 11 年次の調査票が集計対象とされた。除外された調査票において、副作用の報告はなかった。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 54.8%（649/1184 例）であった。なお、本剤は承認時に国内臨床試験は実施されていない。器官別大分類別における主な副作用発現率は、代謝および栄養障害 27.4%（324 例）、胃腸障害 17.3%（205 例）、臨床検査 17.0%（201 例）、肝胆道系障害 5.9%（70 例）、皮膚および皮下組織障害 5.2%（62 例）等であった。主な副作用は、高脂血症 211 件、下痢 130 件、血中トリグリセリド増加 99 件、悪心 72 件、高トリグリセリド血症 67 件、

⁴本剤が HRD 調査に参加した期間は HRD 調査 4 年次（平成 12 年 12 月 12 日～平成 13 年 3 月 31 日）～12 年次

γ GTP増加 41 件、肝機能異常 35 件等であった。これらの副作用については既に使用上の注意に記載され注意喚起が図られている。

安全性に影響を及ぼす因子として、性別、妊娠の有無、年齢、入院・外来区分、HIV 感染症治療歴の有無、人種（日本人、その他）、既往歴の有無、アレルギーの有無、合併症の有無、腎障害の合併の有無、肝障害（肝炎あり）の合併の有無、血友病の有無・種類（A、B）・血友病「有」症例における C 型肝炎の合併の有無、一日平均投与量、使用期間、併用薬の有無、併用療法の有無、投与前重症度米国疾病予防管理センター（CDC）分類について検討された。その結果、性別、人種、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、使用期間及び併用療法の有無において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因子について申請者は以下のように説明した。

性別について、男性及び女性の副作用発現率は、それぞれ 56.0%（604/1078 例）及び 42.5%（45/106 例）であり、男性で高かった。また高尿酸血症が男性のみに発現していたが、その理由は不明であった。高尿酸血症はすべて非重篤であり、既に使用上の注意の「その他の副作用」の項にて「血中尿酸上昇」と関連記載が注意喚起されていることから、現時点で新たな対応は不要と考えた。

人種について、日本人及びその他の人種における副作用発現率は、それぞれ 55.9%（604/1081 例）及び 43.7%（45/103 例）であり、日本人で高かった。日本人で副作用発現率の高かった理由として、日本人及びその他の人種におけるそれぞれ男女別の副作用発現率をみると、日本人男性で 56.4%（574/1018 例）、日本人女性で 47.6%(30/63 例)、その他人種男性で 50.0%（30/60 例）、その他人種女性で 34.9%(15/43 例)であり男女別での人種差はないものの、日本人男性は 1018 人、女性 63 人、その他の人種では男性 60 人、女性 43 人であり、日本人では副作用発現率の高かった男性の割合が多くそのことも影響したのではないかと考えられたが明確な理由は不明であった。日本人で多く発現した副作用は下痢、悪心であったが、ほとんどが非重篤であり、これらの副作用は既に使用上の注意の「その他の副作用」の項にて「下痢、嘔気」と関連記載が注意喚起されていることから現時点で新たな対応は不要と考えた。

併用療法の有無について、併用療法「有」及び併用療法「無」の副作用発現率は、それぞれ 69.1%（85/123 例）及び 53.2%（564/1061 例）であり、併用療法「有」で高かった。併用療法「有」で高かった理由として、副作用に対する処置内容が併用療法として記載された結果、併用療法「有」で副作用発現率が高くなったと考えられたが、併用療法から副作用に対する処置内容を除いて再集計すると併用療法「有」の副作用発現率は 48.0%(59/123 例)、併用療法「無」の 53.2%(564/1061 例)となり併用療法の有無別で副作用発現率に差は認められなかった。また処置を必要とされた副作用の多くは糖尿病や高脂血症等、使用上の注意にて既に注意喚起されている副作用であった。併用療法の有無別で発現した副作用プロファイルに大きな差異は認められなかった。

その他、副作用発現率に有意差が認められた因子についても検討したが、特段の問題は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤の安全性に関し、新たな対応が必要となるような問題は認められなかったと考えると説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

有効性の評価については、CD4陽性Tリンパ球数(以下、「CD4リンパ球数」)及び血漿中HIV-RNA量(以下、「ウイルス量」)の検査値の推移を観察し、CD4リンパ球数の増加及びウイルス量の減少が指標とされた(表1)。なお、抗HIV療法では、抗HIV薬の治療経験の有無が治療反応性に影響を与えることが考えられるため、抗HIV薬の使用経験の有無別で集計された。

安全性解析対象症例からCD4リンパ球数及びウイルス量のいずれも記載がない症例⁵を除いた症例を有効性解析対象とすることとされていたが、除外症例は認められなかったことから、安全性解析対象症例の1184例すべてが有効性解析対象とされた。

表1 CD4リンパ球数(cells/mm³)及びウイルス量(Log₁₀ copies/mL)の推移

項目	治療 経験	使用期間(月)												
		-	0	3	6	9	12	24	36	48	60	72	84	96
CD4 リンパ球数	無	評価例数	416	315	288	223	201	146	106	69	40	25	3	-
		平均値	125.0	257.2	275.9	311.1	329.9	419.4	455.6	475.2	535.1	577.1	602.0	-
		標準偏差	123.5	170.8	175.4	175.1	178.6	201.1	202.4	209.6	248.0	241.9	156.1	-
	有	評価例数	419	282	251	238	232	189	149	99	72	41	16	3
		平均値	290.6	342.9	366.5	385.0	410.1	437.0	481.0	526.6	493.5	565.7	600.3	493.7
		標準偏差	224.9	230.9	227.5	224.3	215.1	224.7	256.1	296.4	229.1	289.4	231.3	414.8
ウイルス量 注1)	無	評価例数	416	315	288	224	203	145	107	70	39	25	3	-
		平均値	4.9	2.7	2.7	2.6	2.7	2.7	2.6	2.6	2.7	2.7	2.6	-
		標準偏差	0.8	0.4	0.3	0.3	0.4	0.3	0.1	0.1	0.3	0.3	0.0	-
	有	評価例数	417	279	252	238	229	189	146	99	71	40	16	3
		平均値	3.5	2.8	2.8	2.8	2.8	2.7	2.7	2.7	2.8	2.6	2.8	2.6
		標準偏差	1.1	0.5	0.6	0.5	0.6	0.5	0.4	0.4	0.5	0.3	0.6	0.0

注1) ウイルス量の検出限界は400 copies/mL

これらの結果について、申請者は以下のように説明した。

抗HIV薬治療経験の有無別の有効性について、本剤投与開始時(0ヵ月)のCD4リンパ球数及びウイルス量に違いはあるものの、治療経験の有無によらず、CD4リンパ球数は本剤投与後に上昇し、ウイルス量は本剤投与3ヵ月後に減少し、ウイルス量の増加は維持抑制されたことが認められた。

有効性に影響を及ぼす因子として、性別、妊娠の有無、年齢、入院・外来区分、HIV感染症治療歴の有無、人種(日本人、その他)、合併症の有無、腎障害の合併の有無、肝障害の合併の有無、一日平均投与量、投与前重症度CDC分類について、投与開始12ヵ月後のウイルス量が測定されたものでウイルス量が400 copies/mL未満の症例の割合(以下、投与開始12ヵ月後のウイルス量が400 copies/mL未満の症例の割合)により検討された。その結果、HIV感染症治療歴有無、一日平均投与量において投与開始12ヵ月後のウイルス量が400 copies/mL未満の症例の割合に有意差が認められた。これら有意差が認められた因子について、申請者は以下のように説明した。

HIV感染症治療歴有無別での投与開始12ヵ月後のウイルス量が400 copies/mL未満の症例の割

⁵投与前後の検査値は以下の範囲で抽出された。0ヶ月(本剤投与開始日を0日として±30日以内)、3ヶ月後(90日±30日以内)、6ヶ月後(180日±30日以内)、9ヶ月後(270日±30日以内)、以下同様に3ヶ月毎に±30日以内。なお、本剤の投与期間60日未満の症例は投与3ヶ月後の検査値が集計されないため除外された。

合については、HIV 感染症治療歴「有」で 82.5% (259/314 例)、HIV 感染症治療歴「無」で 92.2% (282/306 例) であり、HIV 感染症治療歴「有」で低かったが、その理由として、治療歴「有」では本剤投与前の HIV 感染症治療が失敗し、本剤に切り替えられた症例が含まれており HIV 感染症のコントロールが困難な症例が含まれていたことも考えられたが明確な理由については不明であった。また一日平均投与量については、投与開始 12 ヶ月後のウイルス量が 400 copies/mL 未満の症例の割合が 1000mg 未満で 66.7% (4/6 例)、1000mg 超で 75.4% (43/57 例)、1000mg で 88.7% (494/557 例) であり、1000mg 未満の 6 例については例数が少数であり結論を導くことは困難であったが、ほとんどの患者は 1000mg 以上の投与が実施され、CD4 リンパ球数、ウイルス量の推移も良好でありほぼ一定の有効性が示されていたことから、特段の問題はないと判断した。

以上より、現時点で本剤の有効性に関し、新たな対応が必要となるような問題は認められなかったと考えると説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、有効性について、患者背景等により様々な影響を受けることは否めないが、本剤の投与期間中、有効性の指標とされた CD4 リンパ球数、ウイルス量の推移に問題は認められていなかったことから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。

2-3 重点調査項目

本剤の承認時には国内臨床試験は行われておらず、本調査において、本剤使用後に発現する有害事象が重点調査項目として設定されていた。これについて、申請者は以下のように説明した。

多く報告された有害事象は、高脂血症、下痢、悪心、高トリグリセリド血症等いずれも本剤の副作用として既に使用上の注意にて注意喚起されている事象であった。他の有害事象についても HIV 感染症に関連する疾患及び抗 HIV 薬等の副作用として知られている事象であり、本剤との因果関係が明確であると考えられる事象は認められなかった。

また、重点調査項目ではないが、初回承認時より指導事項とされた項目の対応について、申請者は以下のように説明した。

本剤と他の抗 HIV プロテアーゼ阻害剤（以下、「PI」）との併用は、安全性解析対象 1184 例中 20 例（1.7%）で併用されていたが、発現した副作用は高脂血症や下痢、悪心等でありその重篤性及び転帰等他の抗 HIV 薬との併用の場合と比べて特段対応が必要となる問題は認められなかった。

血友病患者における特徴的な副作用の有無について、血友病合併有無別の出血事象の発現状況は、それぞれ血友病合併ありで 6.8% (8/117 例、8 件)、血友病合併なしで 0.1% (1/1067 例、1 件) であった。血有合併あり患者における出血事象の内訳は出血性素因 5 件、硬膜下血腫 2 件、腹腔内血腫 1 件、このうち重篤な副作用は硬膜下血腫 2 件と腹腔内血腫 1 件であったが、転帰は回復または軽快であった。血友病合併なし患者における出血事象の内訳は脳出血 1 件（重篤、軽快）であった。また、血友病合併あり患者において出血性素因検査値の記載が認められた 8 例の本剤投与前後の検査値変化や出血関連の有害事象の発現状況について、出血性素因検査値の変化は正常値を逸脱するものもあったが、8 例中 7 例には出血関連の有害事象はなく、1 例に硬膜下血腫が発現したが、本剤投与終了 3 ヶ月後に発現しており、本剤との因果関係については関連性はなしと判断した。他に血友病患者に特徴的と考えられる副作用の発現は認められなかった。以上より、

血友病患者における出血事象も含めた副作用について新たな対応が必要となる問題は認められなかったと判断した。

本剤の HIV 感染防止効果、あるいは HIV 感染者の発症防止効果については、使用成績調査において針刺し事故等の HIV 感染予防に使用された報告はなく検討できなかった。

海外で行われていた臨床試験結果(863 試験等)については、平成 13 年 9 月 7 日に医薬品医療機器審査センター（以下、「審査センター」）へ提出され使用上の注意等へ反映し情報提供が図られている。他の指導事項については、承認条件と重複する内容であったと考え、併せて対応した。

以上より、本剤の安全性に関し、新たな対応が必要となるような問題は認められなかったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者〔小児（14 歳以下）、妊産婦、高齢者（65 歳以上）、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（366 日以上）〕については、使用成績調査として収集された症例より該当症例が抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。なお、妊産婦の安全性等については、別途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〕。これらの結果について、申請者は以下のように説明した。

小児（14 歳以下）：安全性及び有効性解析対象症例として 4 例が収集された。小児における副作用発現率は 75.0%（3/4 例）であった。発現した副作用は 3 例 3 件（好中球減少症 2 件、肝障害 1 件）であり、いずれも非重篤であった。有効性については、投与開始 12 ヶ月後のウイルス量が測定された 1 例において、ウイルス量は 400copies/mL未満 であった。CD4 リンパ球数及びウイルス量の推移については、1 例を除き本剤投与 3 ヶ月後までには、CD4 リンパ球数の上昇傾向並びにウイルス量の減少傾向が認められ、投与期間中維持されていた。また、1 例については、他の抗 HIV 薬 1 剤で治療が開始され、レジメン変更⁶は 3 回行われ、2 回目と 4 回目に本剤が使用されたが、各レジメンに変更後、CD4 リンパ球数の上昇傾向並びにウイルス量の減少傾向が認められたが、その後徐々にウイルス量の増加が認められた。

高齢者（65 歳以上）：安全性及び有効性解析対象症例として 25 例が収集された。高齢者における副作用発現率は高齢者が 60.0%（15/25 例）であり、成人（15 歳以上 64 歳以下）54.6%（631/1155 例）とほぼ同様であった。高齢者に発現した主な副作用（2 件以上）は、高脂血症 4 件、下痢、 γ GTP 増加が各 3 件、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、食欲減退、感覚鈍麻、血中アミラーゼ増加、白血球数減少及び血中アルカリホスファターゼ増加各 2 件であった。重篤な副作用は 8 件であり、汎血球減少症、感覚鈍麻、徐脈、左室不全、心筋梗塞、肺水腫、急性胆嚢炎及び腎機能障害各 1 件であった。転帰については感覚鈍麻 1 例が未回復、左室不全・心筋梗塞・肺水腫 1 例が死亡以外は軽快回復であった。感覚鈍麻については本剤投与開始前からの発現であり原疾患や前治療薬による可能性が考えられ、左室不全・心筋梗塞・肺水腫の死亡例については合併

⁶各治療レジメンは、以下のとおり。

① EFV1 剤、② EFV+本剤+3TC、③ EFV+TDF+3TC、④ TDF+d4T+本剤

症に狭心症、心筋梗塞等があり原疾患、合併症の関連も疑われた。高齢者に特徴的に発現したと考えられる副作用は認められなかった。また、有効性については、投与開始 12 ヶ月後のウイルス量が 400 copies/mL 未満の症例の割合は、91.7%(11/12 例)であり、成人（15 歳以上 64 歳以下）で 87.2%（529/607 例）とほぼ同様であった。CD4 リンパ球数及びウイルス量の推移については、高齢者においても投与 3 ヶ月後には改善及び減少し、投与期間中維持されていた。

妊産婦：安全性及び有効性解析対象症例として 20 例が収集された。妊娠の有無別の副作用発現率は、妊娠「有」が 35.0%（7/20 例）、妊娠「無」が 44.2%（38/86 例）であった。発現した副作用は、ヘモグロビン減少、高コレステロール血症、肝機能異常、徐脈、浮動性めまい、悪心、高脂血症、脂肪組織萎縮症、下痢及び発疹各 1 件であり、いずれも非重篤であった。妊産婦に特徴的に発現したと考えられる副作用は認められなかった。また、有効性については、投与開始 12 ヶ月後のウイルス量が 400 copies/mL 未満の症例の割合は、妊娠「有」で 100.0%（8/8 例）、妊娠「無」で 79.5%（31/39 例）であった。CD4 リンパ球数及びウイルス量の推移については、妊娠の有無にかかわらず投与後には改善及び減少が認められた。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 32 例が収集された。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、腎機能障害「有」で 59.4%（19/32 例）、腎機能障害「無」で 54.7%（630/1152 例）であった。腎機能障害を有する患者に発現した主な副作用（2 件以上）は、高脂血症 4 件、高尿酸血症及び血中トリグリセリド増加各 3 件、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、下痢及び悪心各 2 件であった。重篤な副作用は 4 件で、脱水、高乳酸血症、低カリウム血症及び栄養障害の各 1 件であり、転帰はいずれも軽快であった。腎機能障害を有する患者で特徴的に発現したと考えられる副作用は認められなかった。また、有効性については、投与開始 12 ヶ月後のウイルス量が 400 copies/mL 未満の症例の割合は、腎機能障害の有無別で比較すると、腎機能障害「有」で 94.1%（16/17 例）、腎機能障害「無」で 87.1%（525/603 例）であった。CD4 リンパ球数及びウイルス量の推移については、腎機能障害の有無にかかわらず投与 3 ヶ月後には改善及び減少し、投与期間中維持されていた。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 326 例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、肝機能障害「有」で 58.6%（191/326 例）、肝機能障害「無」で 53.4%（458/858 例）であった。肝機能障害を有する患者に発現した主な副作用（10 件以上）は、高脂血症 49 件、下痢 28 件、血中トリグリセリド増加 25 件、悪心 21 件、肝機能異常 18 件、γ GTP 増加 16 件、高トリグリセリド血症 15 件、肝障害 13 件及び高尿酸血症 10 件であり、肝機能障害を有さない患者の副作用とほぼ同様であった。肝機能障害を有する患者で特徴的に発現したと考えられる副作用は認められなかった。また重篤性や転帰についても特に問題となる事象はなかった。なお、出血性関連の副作用が肝機能障害を有する患者において出血性素因 5 件、硬膜下出血 2 件、腹腔内血腫 1 件と報告されていたが、これらはすべて C 型肝炎と血友病を併発した症例であり合併症によるものと考えられた。肝機能障害を有する患者においては C 型肝炎と血友病を併発している症例が 35.0%(114/326 例)であった。

また、有効性については、投与開始 12 ヶ月後のウイルス量が 400 copies/mL 未満の症例の割合は、肝機能障害「有」で 86.5%（154/178 例）、肝機能障害「無」で 87.6%（387/442 例）であった。CD4 リンパ球数及びウイルス量の推移は、肝機能障害の有無にかかわらず投与 3 ヶ月後には改善及び減少し、投与期間中維持されていた。

長期使用患者：本剤は、承認時に国内臨床試験は行われておらず、海外臨床試験における投与期間は48週であったことから、本調査では366日以上投与された患者を長期使用患者とし、長期使用患者における安全性及び有効性を検討した。安全性解析対象症例1184例中、長期使用（366日以上投与）症例は849例であった。なお、全症例の使用期間は平均961.2日、最大2996日（8.2年）であった。副作用発現率は「366日以上投与」で58.9%（500/849例）、「366日未満投与」で44.4%（148/333例）であったが、長期使用された患者では最大約8年後までに発現した副作用を集計しているため、1年未満と比較して副作用発現件数が多くなり、副作用発現率が高くなった可能性も考えられたが明確な理由は不明であった。長期使用患者に発現した主な副作用（10件以上）は高脂血症52件、血中トリグリセリド増加34件、 γ GTP増加18件、下痢17件、高トリグリセリド血症15件、高尿酸血症13件、肝機能異常及び血中アルカリホスフェラーゼ増加各10件であり、重篤性や転帰について特に問題となる事象はなく、長期使用患者に特徴的に発現したと考えられる副作用は認められなかった。

有効性については、CD4リンパ球数及びウイルス量の推移は、治療経験の有無にかかわらず改善し、長期投与期間中維持されていた（2-2「有効性」の項を参照）。

以上より、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期使用患者の安全性、有効性について、新たな対応が必要となるような問題は認められなかったと考えたと説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、小児や妊産婦の検討症例数は少なく、明確な結論を得ることは困難と考えるものの、提示された結果については、大きな問題は認められておらず小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期使用患者の安全性及び有効性について、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た。

3. 特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）の概要

3-1 安全性

24例の妊産婦及び21例の出生児の調査票が収集された。在胎週数は34～38週であり全例で帝王切開が行われた。妊産婦については9例11件の副作用（貧血及び悪心各2件、高コレステロール血症、高脂血症、下痢、発疹、稽留流産、早産及び分娩開始切迫各1件）が認められた。このうち重篤な副作用は3例3件であり、稽留流産、早産及び分娩開始切迫各1件であった。いずれも帝王切開等のため入院したものであった。それ以外の副作用は既に使用上の注意に記載されている事象であった。転帰については未回復の2件（高コレステロール血症及び高脂血症各1件）以外は回復又は軽快であった。

また、出生児については低出生体重児1例を除く20例が正常新生児であった。副作用は6例14件（貧血5件、好中球減少症、低血糖症、心肺停止、無呼吸、新生児呼吸窮迫症候群、新生児一過性頻呼吸、発疹、妊娠週に比して小さい児及び発熱各1件）に認められた。母子感染はなかった。重篤な副作用は2例3件に認められ、心肺停止、新生児呼吸窮迫症候群及び妊娠週に比して小さい児各1件であった。転帰については心肺停止の死亡、新生児呼吸窮迫症候群の不明以外は回復又は軽快であった。2例の重篤な副作用が報告された出生児及びその他の出生児に認めら

れた副作用について、申請者は以下のように説明した。

重篤な副作用について、1 例目は、母親の早産により出生した低体重出生児が出産から 5 ヶ月後に心肺停止となったもので、出生から 5 ヶ月時の発現であることから、本剤との因果関係は否定された。2 例目は、妊娠 36 6/7 週に帝王切開で出生（出生時体重：2534g）しており、新生児呼吸窮迫症候群のため出生後 8 日間、人工呼吸器での治療を受けた症例である。報告医は「未熟児で肺が未発達なため呼吸窮迫症候群は有害事象とは考えない。低出生体重児であるが、早期の帝王切開のためであり、有害事象とは考えない」と評価したが、申請者は本事象を有害事象として扱うこととした。本剤投与と事象発症の時間的関連から因果関係は否定できないものの、母親が妊娠期間中に服用した併用薬との関連も疑われた。その他の出生児に認められた副作用については、本剤との関連性の高い症例の集積はなかったことから今後も注意して情報収集することとした。

安全性に影響を及ぼす因子（母親）について、人種（日本人、その他）、既往歴の有無、アレルギーの有無、合併症の有無について検討されたが、いずれの因子についても特に問題となる要因は認められなかった。

以上より、申請者は、妊産婦及び出生児の安全性について、新たな対応が必要となるような問題は認められなかったと考えると説明した。

3-2 有効性

有効性解析対象症例は、安全性解析対象 24 例のうち、出産時に CD4 リンパ球数及びウイルス量の検査値のない 5 例を除いた 19 例について検討された。その結果、出産時の CD4 リンパ球数が 200 cells/mm³以上の割合は 83.3%（15/18 例）であり、出産時のウイルス量が 400 copies/mL未満の割合は 84.2%（16/19 例）、50 copies/mL以下の割合は 57.9%（11/19 例）であった（いずれも、検出限界未満、定性陰性の例数を含む）。また、有効性に影響を及ぼす因子（母親）として、人種（日本人、その他）既往歴の有無、アレルギーの有無、合併症の有無について検討されたが、いずれも特に問題となる要因は認められなかった。

以上より、申請者は、妊産婦における有効性について、新たな対応が必要となるような問題は認められなかったと考えると説明した。

3-3 特別な背景を有する患者

腎機能障害を有する患者：妊産婦で腎機能障害を有する症例は集積されなかった。

肝機能障害を有する患者：妊産婦で肝機能障害を有する症例は 2 例認められたが、いずれも副作用の発現は認められなかった。母子感染も認められていない。有効性について、1 例は検査値が得られておらず評価不能であった。もう 1 例は投与前の検査値は得られていないが、投与中から観察終了までウイルス量が 400 copies/mL未満、CD4 リンパ球数は 409～479 cells/mm³であり良好に推移していた。

以上より、申請者は、腎機能障害を有する妊産婦については該当症例がなく検討が不可能であったが、肝機能障害を有する妊産婦で新たな対応が必要となるような問題は認められなかったと考えると説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、妊産婦及び出生児の症例数は少ないものの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。

4. 製造販売後臨床試験の概要

承認時に、日本人での薬物動態に関する情報が得られていなかったことから、日本人健康成人男性 18 例を対象に、カレトラ・ソフトカプセル及びカレトラ・リキッドを非絶食下で 400 mg /100mg 単回投与した時のロピナビル/リトナビルの薬物動態及び安全性評価の検討を目的とした非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が、国内 1 施設で実施された（実施期間：平成 13 年 8 月～10 月）。用法・用量は、カレトラ・ソフトカプセル 3 カプセル（400/100mg）とカレトラ・リキッド 5mL（400/100 mg）を空腹時に単回経口投与とされた。血漿中ロピナビル及びリトナビルの薬物動態パラメータは表 3、4 のとおりであった。

安全性については、いずれの製剤についても本剤との関連性があると判断される有害事象は認められなかった。

申請者は、日本人におけるロピナビル及びリトナビルの薬物動態について、カプセル剤及び液剤のロピナビル及びリトナビルの各 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ はほぼ同様であったと考えると説明した。

表 3 血漿中ロピナビル濃度

薬物動態パラメータ	カレトラ・ソフトカプセル	カレトラ・リキッド	液剤/カプセル剤の比の点推定値 [90%信頼区間]
$C_{\max}$ (ng/mL)	6032.15±1747.32	6124.71±1719.28	1.01 [0.90, 1.14]
AUC_{last} (ng·hr/mL)	73359.83±24661.08	68584.56±20681.04	0.93 [0.83, 1.06]
MRT_{last} (hr)	11.80±2.34	9.88±1.10	—
$t_{1/2}$ (hr)	2.86±0.81	2.83±0.60	—

18 例、平均値±標準偏差

表 4 血漿中リトナビル濃度

薬物動態パラメータ	カレトラ・ソフトカプセル	カレトラ・リキッド	液剤/カプセル剤の比の点推定値 [90%信頼区間]
$C_{\max}$ (ng/mL)	465.48±219.59	536.28±264.72	1.17 [0.91, 1.50]
AUC_{last} (ng·hr/mL)	3515.90±1592.16	3344.43±1332.76	0.97 [0.83, 1.13]
MRT_{last} (hr)	9.29±2.19	7.60±1.28	—
$t_{1/2}$ (hr)	4.10±0.55	3.92±0.77	—

18 例、平均値±標準偏差

また、承認時の海外臨床試験との類似性についても検討され、その結果は以下に示すものであった（表 5）。申請者は、海外臨床試験成績との比較では、ロピナビル及びリトナビルの、 $C_{\max}$ 及び AUC について、ほぼ同様であったことから、日本人と外国人の薬物動態は類似していることが確認されたと考えると説明した。

表 5 国内臨床試験及び海外臨床試験における血漿中ロピナビル及びリトナビルの薬物動態パラメータ

測定薬物	剤形	パラメータ	数		平均値±標準偏差		本試験と海外臨床試験との比 (95%信頼区間)
			本試験	海外	本試験	海外	
ロピナビル	カプセル剤	T _{max} (hour)	18	53	7.56±2.87	6.11±2.00	1.20 [1.00, 1.44]
		C _{max} (ng/mL)	18	53	6032.15±1747.32	6208.49±2432.56	1.00 [0.83, 1.17]
		AUC _{tau} (ng/hr/mL)	18	53	73359.83±24661.08	71752.83±27536.37	1.05 [0.78, 1.18]
		AUC _{0-inf} (ng/hr/mL)	18	53	73844.52±24997.63	72001.89±27583.81	1.05 [0.85, 1.29]
		T _{1/2} (hour)	18	53	2.86±0.81	2.47±0.51	1.13 [1.00, 1.28]
ロピナビル	液剤	T _{max} (hour)	18	52	4.83±2.01	5.08±2.16	0.96 [0.80, 1.15]
		C _{max} (ng/mL)	18	52	6124.71±1719.28	5836.35±2073.78	1.09 [0.87, 1.35]
		AUC _{tau} (ng/hr/mL)	18	52	68584.57±20681.04	66773.65±29926.11	1.10 [0.84, 1.44]
		AUC _{0-inf} (ng/hr/mL)	18	52	68882.86±20640.67	66988.46±29965.77	1.10 [0.84, 1.44]
		T _{1/2} (hour)	18	52	2.83±0.60	2.50±0.48	1.13 [1.01, 1.25]
リトナビル	カプセル剤	T _{max} (hour)	18	53	6.33±2.59	5.70±1.80	1.08 [0.91, 1.28]
		C _{max} (ng/mL)	18	53	465.48±219.59	521.89±303.59	0.91 [0.68, 1.20]
		AUC _{tau} (ng/hr/mL)	18	53	3515.91±1592.16	3713.40±1677.24	0.94 [0.74, 1.21]
		AUC _{0-inf} (ng/hr/mL)	18	53	3633.33±1591.74	3846.23±1678.29	0.94 [0.74, 1.20]
		T _{1/2} (hour)	18	53	4.10±0.55	4.58±0.93	0.91 [0.82, 1.00]
リトナビル	液剤	T _{max} (hour)	18	52	4.61±1.58	4.98±2.12	0.95 [0.80, 1.12]
		C _{max} (ng/mL)	18	52	536.28±264.72	519.81±333.31	1.15 [0.80, 1.65]
		AUC _{tau} (ng/hr/mL)	18	52	3344.44±1332.76	3557.50±2089.39	0.99 [0.75, 1.38]
		AUC _{0-inf} (ng/hr/mL)	18	52	3471.80±1345.57	3676.35±2078.09	0.99 [0.76, 1.34]
		T _{1/2} (hour)	18	52	3.92±0.77	4.53±1.17	0.88 [0.771, 1.00]

平均値 ± 標準偏差

機構は、リトナビルのC_{max}の比(液剤/カプセル剤)の点推定値と90%信頼区間は1.17[0.91, 1.50]であったことから、臨床的に問題となることはないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

有効性について、承認申請時に示したロピナビルのHIV野生株に対するEC₅₀は64ng/mLであり、本試験において、投与後12時間後の平均ロピナビル濃度(C₁₂)は、カプセル剤及び液剤では、日本人でそれぞれ3898.16及び3244.89ng/mL、外国人でそれぞれ3595.04及び3010.00ng/mLとほぼ同様であり、本剤は1日2回の投与であることを考慮すると、投与12時間後においてもEC₅₀

を十分上回る血漿中ロピナビル濃度が維持されている。さらに、本剤におけるリトナビルは ロピナビルのエンハンサーとして血漿中ロピナビル濃度を維持し、かつ有効性が期待できない必要最低量で配合されている。今回得られたリトナビルのC_{max}は日本人で 465.48～536.28 ng /mL、外国人で 519.81～521.89 ng /mLと同様の値を示しており、リトナビルのEC₅₀である 750 ng /mLより低い値が示されている。さらに、安全性について本試験では有害事象は認められなかった。以上より、リトナビルが日本人で高値を示したことが臨床的に問題となることはないと回答した。

機構は、申請者の説明を了承し、提出された試験結果に基づき評価を行った結果、日本人におけるPKプロファイルにおいて本剤の液剤とソフトカプセル剤に明確な差はないこと、日本人と外国人のC_{max}及びAUC_{0-last}の比較において、いずれのパラメータについてもその分布は類似しており、本剤を日本人及び外国人に単回投与した時のロピナビル/リトナビルの薬物動態に大きな差はないことを確認した。

5. 抗ウイルス作用及び薬剤耐性に関する情報

本剤の承認条件として、「本剤の HIV 以外のレトロウイルスに対する作用、HIV 及び他のレトロウイルスの本薬に対する耐性の獲得、及び本剤と他の抗 HIV 薬との併用による耐性ウイルスの発現について情報収集を行い、適宜結果を報告すること。」が付与されたため、製造販売後調査において、使用成績調査、副作用・感染症自発報告及び文献情報等から情報収集が行われた。その結果、2 件の報告がありこれらについて申請者は以下のように説明した。

報告した 2 件は CCDS からの情報（平成 19 年 8 月、平成 21 年 12 月）であり、抗レトロウイルス療法経験患者を対象に、本剤を含む併用療法を開始時の抗ウイルス作用減少と遺伝子型との関連について、本剤の複数の臨床試験における PI 耐性変異数と併用療法におけるウイルス学的反応との関係を示したものであった。（表 6、7）。なお HIV プロテアーゼにアミノ酸置換（L10F/I/R/V、K20M/N/R、L24I、L33F、M36I、I47V、G48V、I54L/T/V、V82A/C/F/S/T、I84V）が 3 以上存在すると本剤のウイルス学的反応に影響を及ぼすことがわかっている。

その他、現時点で本剤の HIV 以外のレトロウイルスに対する作用、HIV 及び他のレトロウイルスの本薬に対する耐性の獲得、及び本剤と他の抗 HIV 薬との併用による耐性ウイルスの発現について特段問題となることは認められていないと判断している。また、これらの CCDS からの情報は既に使用上の注意等にて情報提供がされている。

表 6 耐性変異数とウイルス学的反応の関係（888 試験、765 試験、957 試験）

PI耐性変異数 ¹⁾ (試験開始時)	ウイルス学的反応（HIV RNA <400copies/mL）が認められた割合（48週時）		
	888試験 (1種類のPI治療経験者 ²⁾ 、 NNRTI ³⁾ 未経験者) 130例	765試験 (1種類のPI治療経験者 ³⁾ 、 NNRTI未経験者) 56例	957試験 (複数のPI治療経験者 ⁴⁾ 、 NNRTI未経験者) 50例
0～2	76/103 (74%)	34/45 (76%)	19/20 (95%)
3～5	13/26 (50%)	8/11 (73%)	18/26 (69%)
6 以上	0/1 (0%)	N/A	1/4 (25%)

1) 本分析で検討した置換には、L10F/I/R/V、K20M/N/R、L24I、L33F、M36I、I47V、G48V、I54L/T/V、V82A/C/F/S/T、I84Vが含まれる。

2) IDV（インジナビル）43%、NFV（ネフィナビル）42%、RTV（リトナビル）10%、SQV（サキナビル）15%

3) IDV41%、NFV38%、RTV4%、SQV16%

4) IDV86%、NFV54%、RTV80%、SQV70%

5) NNRTI（非核酸系逆転写酵素阻害剤）

表7 耐性変異数とウイルス学的反応の関係（802 試験）

PI耐性変異数 ¹⁾ (試験開始時)	ウイルス学的反応（HIV RNA <50copies/mL）が認められた割合（48週時）	
	治療経験者 ²⁾ 本剤 QD + NRTIs 268例	治療経験者 ³⁾ 本剤 b.i.d. +NRTIs 264例
0～2	167/255（65%）	154/250（62%）
3～5	4/13（31%）	8/14（57%）
6 以上	N/A	N/A

1) 本分析で検討した置換には、L10F/I/R/V、K20M/N/R、L24I、L33F、M36I、I47V、G48V、I54L/T/V、V82A/C/F/S/T、I84Vが含まれる。

2) NNRTI投与経験者88%、PI投与経験者47%（NFV24%、IDV19%、ATV（アタナビル）13%）

3) NNRTI 投与経験者 81%、PI 投与経験者 45%（NFV20%、IDV17%、ATV13%）

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 副作用及び感染症

再審査期間中（平成12年12月12日～平成22年12月11日）に厚生労働省・機構に報告された副作用・感染症報告は134例210件（使用成績調査91例143件、特定使用成績調査（母親：3例3件、出生児：2例3件）、自発報告（文献・学会報告等を含む）38例61件）であった。重篤な副作用は125例198件報告され、主な副作用（3件以上）は、免疫再構築症候群15件、貧血、汎血球減少症、糖尿病、悪心、嘔吐、肝機能異常、黄疸、肝障害、急性腎不全、状態悪化及び血小板数減少各4件、高乳酸血症、急性胆嚢炎、急性膵炎、肝不全及び腎機能障害各3件であった。転帰は「回復」43件、「軽快」87件、「後遺症」8件、「死亡」23件、「不明」6件、「未回復」31件であった。このうち、未知重篤な副作用は53例75件であり、主な未知重篤な副作用（3件以上）は汎血球減少症4件、肝不全3件であった。未知重篤な副作用の転帰は「回復」12件、軽快25件、「後遺症」1件、「死亡」23件、「不明」3件、「未回復」11件であった。

申請者は、未知重篤な副作用及び転帰死亡例について、以下のように説明した。

未知重篤な副作用について、汎血球減少症4件中3件では本剤投与前にも汎血球減少症が発現しており本剤との因果関係が明確でないこと、併用されていた他の抗HIV薬やST合剤との関連も疑われることから使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。肝不全については、C型肝炎を合併しており原疾患や併用されていた他の抗HIV薬の関連も疑われることから本剤との因果関係は明確ではないと考え、使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。その他の未知重篤な副作用については、本剤との因果関係が明確ではないこと、集積件数が少ないことから、使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断し今後も関連情報の収集に努めることとした。また、転帰が「死亡」と報告された23件の副作用は、汎血球減少症、免疫再構築症候群、肝硬変、肝不全及び血小板数減少各2件、インフルエンザ、中枢神経系リンパ腫、肺の悪性新生物、乳酸アシドーシス、心肺停止（母体使用）、左室不全、心筋梗塞、肺高血圧症（母体使用）、肺水腫、腹水、急性膵炎、劇症肝炎及び死亡各1件であるが、このうち使用上の注意に既に記載済みであるが致命的な転帰をたどることが予測できない副作用として報告されたものは、免疫再構築症候群、血小板数減少、インフルエンザ、乳酸アシドーシス、心筋梗塞、肺水腫及び急性膵炎であった。その他の報告された副作用については、いずれも原疾患や合併症等薬剤以外の要因も考えられ本剤との因果関係が明確でない症例であったことから使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断し今後

も関連情報の収集に努めることとした。

再審査期間中に集積された未知副作用は 120 例 164 件（重篤 53 例 75 件、非重篤 70 例 89 件、3 例重複）であり、主な未知副作用（3 件以上）は、帯状疱疹及び貧血（母体使用）各 5 件、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、汎血球減少症、胆石症及び尿中蛋白陽性各 4 件、カポジ肉腫、甲状腺機能亢進症、低カリウム血症、不整脈、逆流性食道炎、肝不全、顔のやせ、状態悪化、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加及び尿沈渣異常各 3 件であった。これら未知の副作用について申請者は、いずれも原疾患や合併症及び併用薬の影響が考えられること、集積件数が少ないことから現段階で対応する必要はないと考えるが、今後の集積状況を踏まえて対応することを説明した。

機構は、再審査期間終了日以降の副作用・感染症の発現状況並びに新たな対応の要否について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

再審査期間終了日から平成 24 年 10 月 31 日までの期間に機構に報告された重篤な副作用は 19 例 25 件であった。このうち未知重篤な副作用は 9 例 12 件（横紋筋融解症 2 件、C 型肝炎、大動脈血栓症、腸骨動脈血栓症、動脈硬化症、頻呼吸、心不全、急性腎不全、早産、免疫再構築症候群及び貧血（母体使用）各 1 件）であり、転帰は、「回復」2 件、「軽快」4 件、「死亡」3 件、「不明」1 件、「未回復」2 件であった。転帰が「死亡」と報告された副作用は 3 件（免疫再構築症候群、心不全及び動脈硬化症各 1 件）であった。いずれも原疾患や合併症、併用薬の影響が考えられたことや集積件数が少ないことから現段階で対応は不要と判断し今後も関連情報の収集に努めることとした。なお、再審査期間中及び再審査期間終了日から平成 24 年 10 月 31 日までに病原体の混入が疑われた感染症の報告はなかった。

機構は、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。

7. 相互作用

再審査期間中に、相互作用による副作用として、厚生労働省・機構に報告されたものは、7 件であった。（ワルファリン 3 件、タクロリムス、シクロスポリン、カルバマゼピン及びバルプロ酸ナトリウム各 1 件）なお、バルプロ酸ナトリウム以外の薬剤については、既に使用上の注意の「相互作用」の項に記載済みである。バルプロ酸ナトリウムとの併用症例について、申請者は以下のように説明した。

報告を行った 1 件は、本剤、ラミブジン、テノホビルによる治療中にサイトメガロウイルス脳炎による痙攣が認められ、バルプロ酸ナトリウムを投与したが血中濃度低下により十分な効果が得られず、本剤をホスアンプレナビルに変更したところ軽快したという内容のものであった。本剤投与中止により軽快していることから、本剤のバルプロ酸代謝酵素誘導作用等により血中濃度を低下させた可能性は否定できないこと、本剤の CCDS の相互作用の項に「バルプロ酸ナトリウム」が追記されたことから使用上の注意の「相互作用」の項の「併用注意」にバルプロ酸ナトリウムを追記した。なお、再審査期間終了日から平成 24 年 10 月 31 日までに報告すべき相互作用に関する報告はなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、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。

8. 重大な措置、海外からの情報

平成 22 年 12 月時点で本剤は、米国、プエルトリコ、ブラジル、ペルー等 120 カ国以上において承認されている。

再審査期間中に、1 件の措置報告が厚生労働省・機構に報告された。申請者は、以下のように説明した。

カレトラ配合内用液に関して、フランスにて小児 HIV 感染患者（妊娠 30 週に HIV 感染状態で出生）がカレトラ配合内用液の偶発的過量投与により至適用量の約 10 倍にあたる 6.5mL を投与され、9 日後の生後 44 日に心原性ショックで死亡した。この症例報告を受けた EMEA より、Abbott 社へ小児の適切な用法・用量に関して特別の注意を払うよう EU 各国で「Dear Health Care Professional Letter」（DHCPL）を配布し、注意喚起を行う指示が出された。国内では、平成 19 年 7 月 20 日に情報を入手し、平成 19 年 7 月 24 日に FAX による第一報報告を行った。（第一報報告日：平成 19 年 7 月 25 日、追加報告日：平成 19 年 8 月 9 日、平成 19 年 8 月 27 日。）国内では小児での死亡例の報告はなく、過量投与の報告もされていなかったが、カレトラ配合内用液の全納入先医療機関及び卸売販売業者に対して適正使用に関する情報伝達を実施した。

その他には、国内で緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は講じられなかった。なお、適正使用に関する情報伝達後（伝達期間：平成 19 年 8 月 20 日～平成 19 年 9 月 18 日）から平成 24 年 10 月 31 日までの期間に使用成績調査、特定使用成績調査、自発報告（文献・学会報告等を含む）において、本剤の小児（14 歳以下）の副作用発現症例として 3 例（使用成績調査 2 例、自発報告 1 例）入手されたが、いずれも錠剤使用例であり、本剤液剤による過量投与の報告はなかった。

また、再審査期間終了日から平成 24 年 10 月 31 日までに 5 件の措置報告が機構へ報告された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

1 件目はカレトラ配合内用液の出生直後の新生児への使用が重度の障害又は死亡につながる可能性があるため、新たな警告として、「出生 14 日未満の新生児（早産児、正期産児にかかわらず）への安全かつ有効な投与量は確立していない」の表示が追記された報告であり、2 件目はシンバスタチンとの併用禁忌、3 件目は lovastatin（国内未承認）との併用禁忌について、4、5 件目は boceprevir（国内未承認）との併用注意についての報告であった。

1 件目については、国内では既に使用上の注意の「小児等への投与」の項に「6 ヶ月以下の乳児に対する安全性は確立していない」旨を記載し、注意喚起していることから、新たな対応は不要と判断した。2、3 件目について、本措置は米国における大規模臨床試験においてシンバスタチン高用量投与（1 日 80mg）で筋障害のリスクが高くなった調査結果に基づきなされているが、国内の 1 日最大量は 20mg であり、国内において本剤とシンバスタチンとの併用による重篤な筋障害の報告はないこと、使用上の注意の「相互作用」の項の「併用注意」にて既に注意喚起を行っていることから現段階では新たな対応は不要と判断した。また lovastatin は国内未承認であることから、新たな対応は不要と判断した。4、5 件目は、boceprevir とリトナビル・ブースト HIV プロテアーゼ阻害剤との薬物相互作用に関する情報であるが、boceprevir は国内未承認のため、使用上の

注意の改訂等の対応は不要と判断し、今後も関連情報の収集に努めることとした。なお、国内での緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は講じられていない。

機構は、申請者の説明を了承し、措置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. 研究報告

再審査期間中に、安全性に関する 5 件の研究報告が厚生労働省・機構に報告された。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。なお、有効性に関する報告はなかった。

1 件目は、本剤を含む抗 HIV 薬と echinacea（ハーブの一種）との併用は避けるべきとの報告であったが、併用を避けるべきという理由や根拠データ、引用文献等の記載がないため、評価不能であった。国内における対応としては、関連記載として既に使用上の注意の「相互作用」の項の「併用注意」にて同じくハーブの一種である St John's Wort（セイヨウオトギリソウ）について CYP3A4 の誘導作用がある旨注意喚起されている。現段階では使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断し、関連情報の収集に努めることとした。

2、3 件目は本剤の QT 延長作用の可能性を調べる目的で、非臨床、臨床試験が行われた報告であった。結果はいずれの報告も、本剤による重大な QT 延長発現の可能性はないと考えられ、また、PR 間隔については、やや延長効果が示唆されたが、临床上に重要な変化とは考えられないものであった。国内における対応としては、臨床上ただちに重大な副作用が発生する可能性を示す報告ではないが、心臓系への作用としては重要な内容であると考えられることから、平成 20 年 1 月改訂の CCDS の「警告及び使用上の注意」に「PR 間隔延長」が記載されたことを受けて、平成 22 年 7 月に使用上の注意の「慎重投与」の項に「器質的心疾患及び心伝導障害（房室ブロック等）のある患者、PR 間隔を延長させる薬剤（ベラパミル塩酸塩、アタザナビル硫酸塩等）を使用中の患者〔本剤は軽度の無症候性 PR 間隔の延長が認められている（「薬物動態」の項参照）〕」を追記した。

4、5 件目は、本剤も含めた特定の抗レトロウイルス剤曝露による心筋梗塞の危険性を調べる目的で行われたコホート及びネステッド・ケース・コントロール研究の報告であり、結果は、検討した抗レトロウイルス剤の中では、本剤、インジナビル、ジダノシン及びアバカビルに心筋梗塞リスク増加との関連性が認められたという内容や心筋梗塞リスクはロピナビル及びアンプレナビル/ホスアンプレナビルの累積曝露によって増加するという内容のものであった。国内における対応としては、「心筋梗塞」に関して、本剤の重篤な副作用として心筋梗塞が国内でも発現しており、いずれも多剤服用中の発現であり原疾患や合併症等その他の要因の関与も考えられるが、因果関係は完全には否定できないことから平成 22 年 7 月に使用上の注意の「副作用」の項に「心筋梗塞」を追記した。

また、再審査期間終了日から平成 24 年 10 月 31 日までに 1 件の研究報告が機構へ報告された。これについて、申請者は以下のように説明した。

本報告は出生前及び出生後の本剤の曝露と副腎機能障害との関連性を調べることを目的としたレトロスペクティブ調査の報告であったが、結果は、母親の HIV-1 感染により本剤の子宮内曝露や出生後に本剤投与された新生児では、ジドブジン療法と比較して一過性の副腎機能障害との関

連性が認められたという内容であった。国内における対応としては、既に使用上の注意の「小児等への投与」の項にて「6 ヶ月以下の乳児に対する安全性は確立していない」と記載し注意喚起していることから、現段階で使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断し、関連情報の収集に努めることとした。

機構は、申請者の説明を了承し、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。

10. 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。

*承認条件：

- 1) 国内における薬物動態試験については、プロトコールを遵守し、定期的に進捗状況を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、及び解析結果を提出すること。
- 2) 本剤に配合されているリトナビルは CYP3A4 との親和性が高く、他の医薬品と併用した場合、併用薬の体内動態に多大な影響を与える可能性が大きい。このため、医療機関に対し、本剤に他の医薬品を併用する場合には、併用薬の血中濃度測定を実施する等慎重を期す必要があることを含め、併用薬に関する情報が適切に提供され、注意喚起されるよう、可能な限り措置を行うこと。
- 3) 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、本剤は他の医薬品との併用には厳重な注意が必要であり、治療には併用されている医薬品の把握が不可欠であること等、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。
- 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、可能な限り重点調査施設の全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 5) 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。併用薬剤の副作用と思われるものについても注意深く情報収集を行い、医療機関に適切に情報を提供すること。
- 6) 本剤の HIV 以外のレトロウイルスに対する作用、HIV 及び他のレトロウイルスの本薬に対する耐性の獲得、及び本剤と他の抗 HIV 薬との併用による耐性ウイルスの発現について情報収集を行い、適宜結果を報告すること。
- 7) 本剤の規格及び試験方法等については、本邦の品質規格のあり方に沿って所要の再調整を行い、可及的速やかに承認事項一部変更承認申請を行うこと。

これらの対応について、申請者は以下のように説明した。

承認条件 1) への対応については、平成 15 年 8 月 8 日に審査センターへ製造販売後臨床試験報告書を提出済みである。詳細については 4. 「製造販売後臨床試験の概要」の項参照。

承認条件 2) への対応については、使用上の注意に記載し、日常の情報提供活動においても医療関係者に対して、必要な情報提供を行った。事例としては、患者への説明用に「指導せん（このお薬を服用する患者さんへ）」、「服薬カード」を医療機関に配布し、患者に提供されるよう配

慮した。また、HRD 共同調査の全体の集計結果については、年次報告書にまとめて調査実施医療機関に提供した。さらに、HRD 共同調査のホームページでは、年次報告書の掲載のほか、HRD 共同調査で収集された副作用を検索できるようにして、広く情報提供に努めた。

承認条件 3) への対応については、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に「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、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。（以下省略）」と記載した。また、本製品納入の際にはインフォームド・コンセントの必要性等を十分説明した。

承認条件 4) への対応については、製造販売後における使用成績調査を、HIV 感染症治療薬の承認を有する会社と共同で調査（HRD 共同調査）を実施した。

承認条件 5) への対応について、日常の医薬情報提供活動において、医療関係者に対して必要な適正使用情報を提供するとともに、安全性定期報告にて定期的に報告した。

承認条件 6) への対応については、使用成績調査、副作用・感染症自発報告及び文献情報等から情報収集を実施し、安全性定期報告により報告した。その他、本剤の HIV 以外のレトロウイルスに対する作用、HIV 及び他のレトロウイルスの本薬に対する耐性の獲得、及び本剤と他の抗 HIV 薬との併用による耐性ウイルスの発現については、報告すべき事項はなかった。（5.「抗ウイルス作用及び薬剤耐性に関する情報」の項参照。）

承認条件 7) への対応については、「カレトラ・ソフトカプセル」及び「カレトラ・リキッド」について、それぞれ平成 14 年 2 月 15 日及び平成 16 年 4 月 16 日に承認事項一部変更承認申請を行い、平成 15 年 4 月 18 日及び平成 18 年 3 月 10 日に承認された。原薬及び標準品における総類縁物質の規格値の変更、リトナビル原薬の類縁物質総量の規格について平成 16 年 9 月 21 日に承認事項一部変更承認申請を行い平成 18 年 4 月 14 日に承認された。また、規格に関連する事項としてカレトラ・リキッドの規格に「微生物限度試験」を設定し、日局 13 の試験法に基づき試験を実施し平成 13 年 6 月 8 日に承認事項一部変更承認申請を行い平成 14 年 10 月 3 日に承認された。

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。

以上