

再審査報告書

平成 28 年 4 月 27 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	レクシヴァ錠 700
有効成分名	ホスアンプレナビルカルシウム水和物
申 請 者 名	ヴィーブヘルスケア株式会社
承 認 の 効能・効果	HIV 感染症
承 認 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。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 700 mg とリトナビル 1 回 100 mg 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 1400 mg とリトナビル 1 回 100 mg 又は 200 mg 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 1400 mg を 1 日 2 回併用投与 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 700 mg とリトナビル 1 回 100 mg をそれぞれ 1 日 2 回併用投与
承認年月日	平成 16 年 12 月 24 日
再審査期間	10 年

1. 製造販売調査全般について

使用成績調査（以下、「本調査」）は承認条件 3 に基づき、レクシヴァ錠 700（以下、「本剤」）の使用実態下における副作用の発現状況、未知の副作用及び安全性・有効性に影響を与える要因を把握すること等を目的として、「HRD 共同調査」¹⁾に参加し、平成 17 年 1 月 7 日から平成 25 年 3 月 31 日までの期間に国内 30 施設において登録された 365 例の症例が収集された。また、特定使用成績調査として、妊産婦における安全性及び出生児への影響の把握を目的とする、「HRD 共同調査 妊産婦に対する特定使用成績調査」²⁾に参加し、1 例の症例が収集された。

製造販売後臨床試験は、下記の承認条件 2 に基づき、本剤単独又はリトナビル併用投与時のホスアンプレナビルの薬物動態の検討を目的として、日本人健康成人男性を対象に、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が平成 17 年 5 月 12 日から同年 7 月 8 日までの期間に国内 1 施設で実施された。

〔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

¹⁾ HIV 感染症治療薬及び HIV 関連疾患治療薬の承認を有する企業により、HIV 感染症治療薬の処方数の多い医療機関において、対象薬剤を投与された全症例を対象に実施される共同調査

²⁾ HRD 共同調査において妊産婦であることが確認され、出産、流産、中絶等の経過を観察できた症例を対象に、本剤が使用された妊産婦及びその児の出産前後の経過を追跡した後向き調査

審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

本剤の安全性については、収集された 365 例から未投与例 1 例を除外した 364 例が安全性解析対象症例とされた。発現した副作用は 159 例 276 件であり、副作用発現症例の安全性解析対象症例に占める割合（以下、「副作用発現割合」）は 43.7%（159/364 例）であった。本調査において、5 例以上に発現した器官別大分類別副作用の発現割合は、「代謝および栄養障害」18.7%（68 例）、「胃腸障害」14.6%（53 例）、「皮膚および皮下組織障害」9.6%（35 例）、「臨床検査」7.4%（27 例）、「肝胆道系障害」3.3%（12 例）、「感染症および寄生虫症」1.9%（7 例）、「神経系障害」及び「血管障害」1.7%（6 例）であった。主な副作用は下痢 38 件、高脂血症 31 件、高トリグリセリド血症 25 件、発疹 18 件、悪心 13 件であった。また、重篤な副作用は 26 例 32 件あり、これらの転帰は死亡（肝不全）1 件（「4. 副作用及び感染症報告」の項参照）、未回復 12 件（糖尿病、後天性リポジストロフィー各 2 件、免疫再構築炎症反応症候群、汎血球減少症、肺感染、高ビリルビン血症、慢性肝炎、腎機能障害、2 型糖尿病、播種性結核各 1 件）、回復若しくは軽快 19 件であった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用（以下、「未知の副作用」）は 50 例 74 件であった。主な未知の副作用は血中尿酸増加 8 件、高血圧 6 件、高尿酸血症 5 件であった。未知の副作用の転帰は死亡 1 件（肝不全）、未回復 25 件（高血圧、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中蛋白陽性、血中尿酸増加各 2 件、十二指腸炎、便秘、慢性胃炎、胆石症、慢性肝炎、汎血球減少症、腎障害、不眠症、亜鉛欠乏、高尿酸血症、アレルギー性皮膚炎、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、グリコヘモグロビン増加、血中クレアチニン増加、高比重リポ蛋白減少、尿中 β 2 ミクログロブリン増加、腎機能障害各 1 件）、不明 1 件の計 27 件を除き、軽快又は回復であった。

安全性に影響を及ぼす因子について検討するため、性、年齢、入院・外来区分、人種、HIV 感染症治療歴の有無、罹病期間、アレルギー歴の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、血友病の有無、平均 1 日投与量、抗 HIV 薬併用薬剤数、投与前重症度 CDC 分類³⁾、併用療法の有無、総投与日数（累積）、総投与量（累積）について部分集団解析が行われた。その結果、平均 1 日投与量 [1 錠：100%（1/1 例）、2 錠：39.6%（111/280 例）及び 3 錠以上：56.6%（47/83 例）]、抗 HIV 薬併用薬剤数 [1 剤：50.0%（20/40 例）、2 剤：37.3%（81/217 例）、3 剤：49.2%（31/63 例）及び 4 剤以上：61.4%（27/44 例）]、投与前重症度 CDC 分類 [A：41.5%（80/193 例）、B：63.6%（21/33 例）及び C：39.1%（41/105 例）] 及び併用療法の有無 [なし：41.6%（133/320 例）及びあり：59.1%（26/44 例）] における副作用発現割合に異なる傾向が認められた。

本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

本調査において認められた主な副作用のうち下痢及び悪心は承認申請時までに実施された海外臨床試験において主な副作用として認められており、添付文書の「その他の副作用」の項において既に注意喚起している。また、同様に高脂血症、高トリグリセリド血症、発疹については「その他の副作用」の項において、既に注意喚起を行っている。未知の副作用については、症例が少なく、基礎疾患や併用薬剤に起因するとも考えられ、現時点で「使用上の注意」の改訂等の適正使用に関する新たな措置を講じる必要はないと考える。今後も関連情報を収集し、適切に対応する。

安全性に影響を及ぼす因子について、いずれにおいても、明確な理由は特定できなかったが、副作用発現割合が高かった集団において、症例数が少なかったことが一因であると考えられた。これらの集団においても、発現している副作用の種類や重篤性も踏まえると特段の問題はないと考える。

以上に基づき、本剤の安全性について、特段の問題はないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「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。

³⁾ CDC [Centers for Disease Control and Prevention（米国疾病管理予防センター）] における分類に基づき HIV 感染症病期分類の A～C の 3 段階に分類される。

2-2. 有効性

有効性については、安全性解析症例 364 例から 28 例（本剤投与前後の血漿中 HIV RNA コピー数及び CD4 陽性リンパ球数のいずれも記載なし）を除く 336 例が解析対象とされた。有効性評価は HIV RNA コピー数（Log copies/mL）及び CD4 陽性リンパ球数（/mm³）が指標とされ、本剤の投与期間が 60 日以上で、投与前及び投与後の HIV RNA コピー数又は CD4 陽性リンパ球数が記載された症例の結果は表 1⁴⁾のとおりであった。

表 1 血漿中 HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数

	本剤投与後月数						
	0 カ月	12 カ月	24 カ月	36 カ月	48 カ月	60 カ月	96 カ月
例数	184	104	88	70	44	25	4
HIV RNA 量 (Log copies/mL)	3.7 ± 1.2	2.4 ± 0.7	2.3 ± 0.7	2.2 ± 0.6	2.1 ± 0.7	1.9 ± 0.6	1.9 ± 0.8
例数	185	104	88	71	44	24	4
CD4 陽性リンパ 球数 (/mm ³)	388.8 ± 1,245.3	437.7 ± 208.8	483.4 ± 216.5	514.6 ± 279.8	569.4 ± 225.7	541.5 ± 162.3	664.5 ± 149.9

平均値 ± 標準偏差

本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

HIV RNA 量については本剤投与後から経時的な減少が認められ、その後も維持されていた。また、CD4 陽性リンパ球数は本剤投与後に増加傾向を示していた。

以上に基づき、本剤の有効性に関して新たな問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性を否定する情報は認められていないと判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、妊産婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者）については、本調査から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された。その結果について、申請者は以下のとおり説明している。なお、小児症例は収集されず、妊産婦については別途特定使用成績調査において 1 例が収集されている（「3. 特定使用成績調査の概要」の項参照）。

2-3-1. 高齢者（65 歳以上）

高齢者は 16 例収集され、副作用は 6 例 8 件に認められた。副作用発現割合は 37.5%（6/16 例）であり、非高齢者の副作用発現割合は 44.0%（153/348 例）であった。報告された副作用は味覚異常、薬疹、下痢、高トリグリセリド血症、糖尿病、発疹、腹部膨満、腹部症状各 1 件であり、糖尿病を除いてはいずれも非重篤で、転帰は糖尿病が未回復であった以外はいずれも回復又は軽快であった。有効性については、高齢者は症例数が少なく、30 カ月以降のデータが得られていないものの、HIV RNA コピー数は本剤投与開始後 3 カ月以降で減少が認められ、CD4 陽性リンパ球数は年齢にかかわらず本剤投与後に増加傾向を示した。

2-3-2. 妊産婦

妊産婦は 1 例収集された。本症例は本剤投与中に予定外の妊娠により中絶した症例であり、妊娠から中絶までの期間の経過観察ができなかったことから特定使用成績調査への登録は行われなかったが副作用の発現は認められなかった。

2-3-3. 腎機能障害患者

腎機能障害患者は 19 例収集され、副作用は 8 例 20 件に認められた。副作用は血中トリグリセリド増加 2 件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、狭心症、血中クレアチニン増加、血中尿酸増加、後天性リポジストロフィー、高ビリルビン血症、高血圧、高脂血症、十二指腸炎、胆石症、頭痛、尿管結石、発疹、発熱、汎血球減少症、慢性胃炎、薬疹、肋骨骨折が各 1 件であり、このうち狭心症、汎血球減少症、後天性リポジストロフィー、高ビリルビン血症、肋骨骨折が重篤であった。腎機能障害患者の副作用発現割合は 42.1%（8/19 例）、腎機能障害のない患者の副作用発現割合は 43.8%（151/345 例）であっ

⁴⁾ HIV RNA コピー数の測定は、本剤の発売開始当時、検出限界 2.6 又は 1.7 Log copies/mL のアンプリコア法が用いられていたが、平成 19 年 12 月以降、検出限界が 1.6 又は 1.3 Log copies/mL のタックマン法が導入された。このことから、HIV RNA コピー数は平成 20 年 4 月より、検出限界を 1.6 Log copies/mL として読替え、それ以降、タックマン法の検出限界が 1.3 Log copies/mL となった時点で、施設ごとの検出限界変更日をもって 1.3 Log copies/mL と読替えて集計された。

た。また、腎機能障害患者に見られた副作用の転帰は、未回復 9 件以外はいずれも回復又は軽快であった。有効性については、症例数が少ないため全体的に値にばらつきがみられるものの、腎機能障害患者においても、HIV RNA コピー数は本剤投与開始後 3 カ月以降で減少が認められ、CD4 陽性リンパ球数は腎機能障害の有無にかかわらず本剤投与後に増加傾向を示した。

2-3-4. 肝機能障害患者

肝機能障害患者は 129 例収集され、副作用は 60 例 107 件に認められた。主な副作用は、高脂血症 12 件、下痢 11 件、高トリグリセリド血症 8 件、発疹 7 件、高コレステロール血症、血中尿酸増加各 4 件であった。重篤な副作用は後天性リポジストロフィー 2 件、筋肉内出血、中毒性皮疹、発疹、播種性結核、肺感染、高ビリルビン血症、肋骨骨折、腎機能障害、2 型糖尿病各 1 件であった。肝機能障害患者の副作用発現割合は 46.5% (60/129 例)、肝機能障害のない患者の副作用発現割合は 42.1% (99/235 例) であったが、肝機能障害患者に特有な副作用発現傾向は認められず、肝機能障害患者にみられた副作用の転帰は未回復 39 件以外はいずれも回復又は軽快であった。有効性については、肝機能障害患者においても、HIV RNA コピー数は本剤投与開始後 3 カ月以降で減少が認められ、CD4 陽性リンパ球数は肝機能障害の有無に関わらず本剤投与後に増加傾向を示した。

以上に基づき、特別な背景を有する患者において、早急に対応が必要と考えられる新たな問題はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査に基づく特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

2-4. 重点調査項目

2-4-1. 併用薬剤との相互作用の発現状況

本剤及び併用されるリトナビルはヒト肝シトクロム P450 アイソザイム (CYP3A4) を阻害するため、併用薬剤との相互作用による副作用については、本剤の投与状況、併用薬、本剤及び併用薬剤との因果関係、臨床検査値の変動の有無等が調査された。

本調査の結果、本剤とリトナビル及びクエチアピンの併用により口腔ジスキネジア発症を疑う症例が 1 件報告された。

本剤の薬物相互作用について、申請者は以下のとおり説明している。

本症例はクエチアピンの投与中止により回復した。クエチアピンは本剤及びリトナビルと同様に、CYP3A4 により代謝されるため、クエチアピンの代謝が競合的に阻害され血中濃度が上昇したことが要因であると考えられた。本症例で認められた副作用については、いずれも非重篤であり、転帰は回復であったことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の適正使用に関する新たな措置を講じる必要はないと考え、今後も関連情報を収集し、適切に対応する。

2-4-2. 血友病患者における特徴的な副作用（突発性出血）発現状況

安全性解析対象症例 364 例のうち、24 例が血友病を合併しており、そのうち副作用は 13 例 25 件に認められた。血友病を合併している患者で報告された副作用のうち、出血に関すると考えられたものは「筋肉内出血」1 件であった。本症例は3 ■ 男性で血友病 A、慢性 C 型肝炎及び肝障害を合併しており、本剤、リトナビル及びエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を併用投与したところ、左大腿四頭筋出血が発現した。本症例は担当医師により「血友病患者の出血症状の悪化に薬剤や HIV の血管炎等の関与は否定できない」と評価されている。

申請者は、血友病患者において認められた副作用について以下のとおり説明している。

本調査において認められた出血関連の副作用は 1 件のみであり、HIV の血管炎等の要因も考えられ、本剤との関連を明確にすることは困難である。このため、今後の類似症例の発現状況を踏まえ、必要に応じて対応する。以上に基づき、現時点で検討すべき新たな問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査の重点調査項目である「併用薬剤との相互作用の発現状況、血友病患者における特徴的な副作用（突発性出血）発現状況」について、現時点で特段の問題は

認められていないと考える。

3. 特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）の概要

申請者は以下のとおり説明している。

本調査において収集された妊産婦は1例であった。妊娠経過中に発現した副作用はなかった。本症例は妊娠9週で人工中絶を施行しており、それ以上の情報は収集されなかった。

機構は、本調査においては妊婦の症例が1例収集されたのみであり、産婦、授乳婦及び出生児に対する安全性情報は得られなかったことから、今後も引き続き、妊産婦等への使用については、現行と同様の注意喚起を継続する必要があると考える。

4. 副作用及び感染症報告

再審査期間中に機構に報告された副作用は37例46件（使用成績調査：27例32件、文献及び学会報告を含む自発報告：10例14件）であり、感染症報告はなかった。報告の多かった器官別大分類別副作用は「皮膚および皮下組織障害」8例、「感染症および寄生虫症」6例、「代謝および栄養障害」5例、「肝胆道系障害」4例であり、主な副作用は薬疹及び免疫再構築炎症反応症候群各3件であった。

未知の副作用は17例22件であり、全て重篤であった。内訳は腎機能障害2件、十二指腸潰瘍、クラミジア感染、耳帯状疱疹、肝不全、慢性肝炎、筋肉内出血、骨壊死、汎血球減少症、肋骨骨折、狭心症、心臓内血栓、亜急性脊髄連合変性症、脊髄障害、痙攣性対麻痺、ビタミンB12欠乏、中毒性皮疹、免疫再構築炎症反応症候群、リンパ腫、結腸癌、骨腫各1件であった。転帰は肝不全及び免疫再構築炎症反応症候群が死亡、骨壊死が後遺症、汎血球減少症及び慢性肝炎が未回復で、その他は軽快又は回復であった。転帰が死亡であった症例の詳細は以下のとおりであった。

＜肝不全＞

60歳代男性で、本剤投与開始3年半後に外出中に倒れ、搬送先の病院で肝臓の腫瘍及び出血並びに腹水が認められ、翌日に肝不全により死亡した。本事象発生時に本剤及びラミブジン・アバカビル硫酸塩の配合剤を服用していた。本症例は、C型慢性肝炎を合併しており、肝臓の腫瘍及び出血が認められたことから、C型慢性肝炎との関連も考えられ、本剤との因果関係は不明と判断された。

＜免疫再構築炎症反応症候群＞

60歳代男性で、HIV感染症の診断1年後に体重減少を主訴に入院し、入院時にHIV脳症が疑われた。本剤、リトナビル及びラミブジン・アバカビル硫酸塩配合剤の服用開始1週間後にカリニ肺炎を発症し、抗HIV薬の投与を中止されたが、その2週間後に死亡した。本事象については、併用薬剤との関連も考えられ、本剤との因果関係は不明と判断された。

なお、免疫再構築炎症反応症候群は添付文書の「重要な基本的注意」の項に「本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。」と記載されているが、転帰が死亡であったため未知重篤と判断された。

本剤に関する副作用・感染症報告について、申請者は以下のとおり説明している。

未知重篤の副作用及び死亡例について、本剤との因果関係が明らかな症例は認められていないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の適正使用に関する新たな措置を講じる必要はないと考える。今後も関連情報を収集し、適切に対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で対応が必要となるものは検出されていないと判断した。

5. 措置報告

本剤は平成27年1月現在、米国、EU加盟国を含む世界40カ国以上で承認、販売されている。再審査期間中に、本邦での緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置はとられていないが、海外における5件の措置報告が機構に報告された。

これらについて、申請者は以下のとおり説明している。

1件目は、平成21年に企業中核安全性情報が改訂され、「Warnings and Precautions」の項に脂質上昇に関する注意喚起及び「Adverse reactions」の項に心筋梗塞、高コレステロール血症、高トリグリセリド血

症が追記された。

2 及び 3 件目は、企業中核安全性情報の改訂に伴い、カナダ及び米国にて Dear Healthcare provider letter (DHCP) が配布された。本邦においては、高脂血症及び脂質代謝関連について既に添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項にて注意喚起しており、現時点で特段の対応は不要と判断した。心筋梗塞については、French Hospital Database on HIV でのケースコントロールスタディにより本剤と心筋梗塞のリスク増大の関連が報告されたこと等から平成 22 年 1 月に添付文書の「その他の副作用」の項に追記した。これらの内容については文書にて、医療機関へ伝達した。

4 件目は平成 23 年に企業中核安全性情報が改訂され、alfuzosin との併用に関する記述が「相互作用」の項から「禁忌」の項へと記載変更され、肺動脈高血圧症治療薬としてのシルデナフィルクエン酸塩との併用が「禁忌」に追加された。本邦においては、alfuzosin は未承認であったこと、シルデナフィルクエン酸塩との併用については添付文書の「相互作用」の「併用注意」の項に記載があったこと及び本邦においてシルデナフィルクエン酸塩との併用による副作用の報告及び相互作用試験成績はなかったことから、改訂の根拠は不十分と判断され、「禁忌」の項への追記は行わなかった。

5 件目は平成 26 年に、ホスアンプレナビル経口懸濁液剤の安定性試験においてホスアンプレナビル含有量が規格上限値を超えたことが確認されたため、セルビア当局の指示を受け同製剤 20 パックが回収された。本邦において経口懸濁液剤は未承認であり、開発も実施していないため対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に本剤の安全性に関する報告 4 報が機構に報告された。これらについて、申請者は以下のとおり説明している。

報告 1：薬物相互作用試験において、パロキセチンと本剤及びリトナビルの併用投与時にパロキセチンの血漿中濃度が約 60%減少した。本剤の活性代謝物であるアンプレナビルの血中濃度に変化はなく、本剤の投与量の調節は必要ないものの、パロキセチンの作用が減弱する可能性があることから、平成 18 年 1 月に使用上の注意を改訂し、パロキセチンを「相互作用」の「併用注意」の項に追記した。

報告 2：ホスアンプレナビルカルシウムを反復経口投与したラットがん原性試験において、高用量（2,250 mg/kg/日）で子宮内膜上皮の増殖性病変の発生率の増加が認められた。本剤の活性代謝物であるアンプレナビルを反復経口投与したラットがん原性試験では、子宮内膜上皮の増殖性病変の発生率の増加は認められていないこと、子宮内膜腺癌の発生率は自然発生率の範囲内であったことから、安全性プロファイルに与える影響はほとんどないと判断し、特段の対応は不要と考えた。

報告 3：ホスアンプレナビルカルシウムを反復経口投与したがん原性試験において、雄マウス（250 mg/kg/日以上）で肝細胞腺腫及び肝細胞癌、並びに雌雄ラット（雌：825 mg/kg/日以上、雄：300 mg/kg/日以上）で肝細胞腺腫及び甲状腺濾胞細胞腺腫の増加が認められ、ラットでは対照群に比べ、精巣間細胞過形成（825 mg/kg/日以上）及び子宮内膜腺癌（2,250mg/kg/日）の軽度な増加が認められた。肝細胞腺腫及び肝細胞癌は、本剤の活性代謝物であるアンプレナビルを反復経口投与したがん原性試験においても認められているが、臨床試験や市販後において、これら事象との関連を示唆する有害事象及び副作用は報告されていない。ラットにおいて認められた甲状腺濾胞細胞腺腫は、ホスアンプレナビル及びアンプレナビルのラット反復投与試験において、本所見の発現と関連すると考えられる甲状腺濾胞細胞肥大が認められた。甲状腺濾胞細胞腺腫は、ホスアンプレナビルと薬理作用が同一のプロテアーゼ阻害剤でも報告されており、甲状腺濾胞細胞腺腫は肝薬物代謝酵素誘導と関連し、ラット特異的な所見と考えられること等から、本剤の安全性プロファイルに影響を与えるものではないと考える。しかしながら、当該試験結果に基づき、本剤の企業中核安全性情報が変更されたことを踏まえ、平成 19 年 4 月に使用上の注意のその他の注意の改訂を行った。

報告 4：ホスアンプレナビル、アバカビル硫酸塩により心筋梗塞のリスクが増大することが報告され、添付文書の改訂を行った（「5. 措置報告」の項参照）。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 承認条件

本剤は、承認時に以下の承認条件が付された。

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。

これらの承認条件への対応について、申請者は以下のとおり説明している。

承認条件 1 については、使用成績調査の実施要領で、十分な説明を行い治療に対する同意を得て本剤を使用することを記載し、徹底を図った。

承認条件 2 については、日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験成績（製造販売後臨床試験 APV104501 試験）、海外臨床試験成績（CAL102120 試験）、小児患者を対象とした臨床試験成績（APV20003 及び APV29005）及び肝機能障害患者を対象とした臨床試験（APV10017 試験）の中間報告とともに、平成 20 年 1 月 22 日に承認条件解除希望書を厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出し、平成 20 年 12 月 4 日付けの事務連絡で承認条件は「1. 本剤については、現在、海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。」及び「2. 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は、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。」に変更となった。また、肝機能障害患者を対象とした臨床試験成績（APV10017 試験）に基づき、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に肝機能障害患者への投与量に関する記載を追記した。変更後の承認条件 2 への対応として、再審査期間中に終了した海外臨床試験成績について、平成 27 年 1 月 19 日付けで第 12 回安全性定期報告において報告した。

承認条件 3 については、HRD 共同調査として使用成績調査及び特定使用成績調査を実施し、承認後 8 年目（平成 25 年 3 月 31 日）まで症例登録を行い、再審査期間満了（平成 26 年 12 月 23 日）まで安全性情報の収集を行った（2. 使用成績調査の概要及び 3. 特定使用成績調査の概要の項参照）。

機構は、以上の申請者の説明について、以下のように考える。

承認条件 1 及び 3 については、提出された資料及び申請者の説明により、本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな措置を講じる必要のある問題はないと判断し、承認条件を満たしたものと考ええる。承認条件 2 については、各海外臨床試験終了に伴い、報告が行われ、薬物相互作用も含め本剤投与時の安全性及び有効性について検討され、適宜対応がとられていたと判断し、承認条件を満たしたものと考ええる。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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