

## 再審査報告書

平成 28 年 8 月 8 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	エムトリバカプセル 200 mg
有 効 成 分 名	エムトリシタビン
申 請 者 名	日本たばこ産業株式会社
承認の効能・効果	HIV-1感染症
承認の用法・用量	通常、成人にはエムトリシタビンとして1回200 mgを1日1回経口投与する。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	平成 17 年 3 月 23 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、以下の承認条件 3.に基づき、エムトリバカプセル 200 mg（以下、「本剤」）の使用実態下における副作用の発現状況、添付文書から予測できない（以下、「未知」）副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与える要因の把握等を目的として、「HRD 共同調査」（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）に参加し、平成 17 年 4 月 1 日から平成 25 年 3 月 31 日までの期間に実施された。その結果、国内 12 施設において登録された 46 例の症例が収集された。

特定使用成績調査としては、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する「HRD 共同調査 妊産婦に対する特定使用成績調査」<sup>1)</sup>に参加し実施されたが、妊産婦症例は収集されなかった。

製造販売後臨床試験は、以下の承認条件 2.に基づき、本剤を単回経口投与時のエムトリシタビン（以下、「FTC」）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、平成 17 年 7 月から同年 8 月までの期間に国内 1 施設において実施された。

#### [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 46 例全例が安全性解析対象症例とされた。発現した副作用は 9 例 17 件であり、副作用発現症例の安全性解析対象症例全体に占める割合（以下、「副作用発現割合」）は 19.6%（9/46 例）であった。本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用及びその発現割合は、「胃腸障害」6.5%（3 例）、「血液およびリンパ系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」、「臨床検査」各 4.3%（各 2 例）であった。これらの内訳は、貧血、出血性素因、腹部膨満、下痢、口内炎、発疹、後天性リポジストロフィー、血中ビリルビン増加、好酸球数増加及び単球数増加が各 1 件であった。

<sup>1)</sup> HRD 共同調査並びに文献情報等から本剤の投与が確認され、出産、流産、中絶等の経過を観察できた症例を対象に、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。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、年齢別、人種別、入院・外来区分、HIV 感染治療歴の有無、感染経路、原疾患、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、合併症の有無、血友病の有無、腎障害の有無<sup>2)</sup>、肝障害の有無、1 日平均投与量、本剤の使用期間、抗 HIV 薬以外の併用薬の有無、併用療法の有無別及び投与前重症度（CDC 分類別<sup>3)</sup>）と副作用発現割合との関連について部分集団解析が行われた。その結果、副作用発現割合に異なる傾向を認めた因子はなかった。

また、本剤と他の抗 HIV 薬を併用投与時の安全性について、本剤と 2 日以上併用投与されたレジメンは「本剤、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩及びエファビレンツ」17 例、及び「本剤、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩及びロピナビル・リトナビル」7 例であり、副作用発現割合は、それぞれ 5.9%（1/17 例）及び 14.3%（1/7 例）であった。

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。

本剤は、海外臨床試験を基に承認されているため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現割合は、海外臨床試験<sup>4)</sup>における副作用発現割合 52.2%（303/580 例）を上回っておらず、発現した副作用は各 1 件（いずれも非重篤）であり国内において特段対応が必要な事項は認められなかった。また、本剤と他の抗 HIV 薬を併用投与時の安全性についても各レジメンの中で特段対応が必要と考えられる副作用の発現は認められず、現時点で新たな注意喚起は不要と判断した。

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 46 例から本剤投与期間が 29 日以下の 4 例を除き（42 例）、HIV-RNA 量（log copies/mL）が治療開始時を含め 2 点以上測定された 24 例が HIV-RNA 量の解析対象症例とされた。CD4 陽性リンパ球数（cells/mm<sup>3</sup>）についても同様に治療開始時を含め 2 点以上測定された 23 例が CD4 陽性リンパ球数の解析対象症例とされた。HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数が記載された症例の結果は、表 1 のとおりであった。有効性の評価として、HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数の推移が指標とされた。

表 1 抗 HIV 薬の治療歴の有無別の HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数の推移

本剤投与後月数						
HIV RNA 量 <sup>a)</sup> (log copies/mL)	0 カ月	12 カ月	24 カ月	36 カ月	48 カ月	60 カ月
例数	15	7	4	1	1	1
治療歴「無」	5.2 ± 0.6	2.9 ± 0.7	2.6 ± 0.0	2.6	2.6	2.6
例数	9	8	4	2	1	0
治療歴「有」	3.0 ± 0.7	3.0 ± 1.0	3.4 ± 1.5	2.6 ± 0.0	2.6	—
CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm <sup>3</sup> )						
例数	14	6	4	1	1	1
治療歴「無」	92.6 ± 111.1	372.2 ± 195.7	492.5 ± 147.4	654.5	855.0	862.8
例数	9	8	4	2	1	0
治療歴「有」	348.6 ± 224.8	406.1 ± 205.4	387.2 ± 325.4	671.0 ± 46.0	572.5	—

平均値 ± 標準偏差、a) ウイルス量の定量限界は 2.6 log copies/mL（約 400 copies/mL）

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。

抗 HIV 薬の治療歴の有無にかかわらず、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、本剤の有効性について、特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明に関し、一定の理解はできるものの、36 カ月以降のデータは 1 例のみで

<sup>2)</sup> 腎障害「有」の症例は収集されなかった。

<sup>3)</sup> 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。

<sup>4)</sup> 301A 試験（抗 HIV 薬による治療歴のない HIV 感染症患者を対象にジダノシン及びエファビレンツに本剤、あるいはサニルブジンを併用投与した非盲検比較試験）及び 303 試験（抗 HIV 薬による治療歴のある HIV 感染症患者を対象に継続中の抗 HIV 薬に本剤、あるいはラミブジンを併用した非盲検比較試験）。発現した主な副作用は、下痢、浮動性めまい、悪心、腹痛等であった。

あり、36 ヶ月以上の長期間投与に関して評価できた症例数は少数であることから今後も情報収集し適宜、医療現場へ情報提供することが必要と考える。なお、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する。

### 2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、高齢者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者及び HIV/HBV 重複感染患者について使用成績調査より抽出され、それぞれの患者における安全性及び有効性について検討された。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、妊産婦、腎機能障害を有する患者については収集されなかった。

**高齢者（65 歳以上）:**安全性解析対象症例として 1 例が収集され、1 件の非重篤な肝障害を発現した。有効性解析対象症例が収集されなかったため、有効性については検討できなかった。

**肝機能障害を有する患者:**安全性解析対象症例として 15 例が収集され、肝機能障害有無別の副作用発現割合は、それぞれ 20.0%（3/15 例）及び 19.4%（6/31 例）であった。肝機能障害「有」患者で認められた副作用は、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、肝障害、血中ビリルビン増加及び高脂血症各 1 件であり全て非重篤であった。有効性について、HIVRNA 量は本剤投与開始後 3 カ月以降で減少が認められ、その後も概ね上昇することなく推移した。

**長期使用患者:**本剤は、国内承認時に日本人を対象とした臨床試験は実施されておらず、海外臨床試験における投与期間は最長 48 週間であったことから、本調査では 366 日間以上投与された患者が長期使用患者とされた。安全性解析対象症例 46 例の平均投与日数は 438.6 日、最大投与日数は、2,276 日（約 6.2 年）であり、長期使用患者は安全性解析対象症例の 43.5%（20 例）であった。副作用発現割合は、「366 日間以上」で 15.0%（3/20 例）、「366 日間未満」で 23.1%（6/26 例）であった。366 日以上の症例に発現した副作用は高尿酸血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、肝障害、好酸球数増加及び単球数増加各 1 件であり全て非重篤であった。有効性について、HIVRNA 量は本剤投与開始後 3 カ月以降で減少が認められ、その後も概ね上昇することなく推移した。

**HIV/HBV 重複感染患者:**HIV/HBV 重複感染患者については、B 型慢性肝炎患者を対象とした FTC の 5 つの臨床試験のうち 3 つの臨床試験において治験薬投与中止後の B 型慢性肝炎の悪化が認められている。このことから、HBV/HIV 重複感染患者で本剤中止後に B 型慢性肝炎の悪化の可能性があると考えられたことから重点調査項目とされた。安全性解析対象症例として 2 例が収集され、B 型慢性肝炎の悪化を含め、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例が収集されなかったため、有効性については検討できなかった。

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

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、収集された症例からは現時点で特段の問題は認められていないと考える。

### 3. 製造販売後臨床試験の概要（日本人での薬物動態試験）

承認時に、日本人での本剤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、承認条件 2.として日本人における薬物動態の検討が設定され、これに基づき、日本人健康成人男性を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。なお、同試験結果については、平成 18 年 4 月 18 日付けで厚生労働省審査管理課に提出されている。

日本人健康成人男性 6 例に本剤 1 錠を空腹時に単回経口投与した場合、FTC の血漿中濃度は、投与 1.1 時間後に最高値に達し、最高血漿中濃度（以下、「 $C_{max}$ 」）及び投与開始から投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{inf}$ 」）の平均値±標準偏差は、それぞれ  $2.8 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$  及び  $11.5 \pm 1.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった。FTC の消失は二相性を示し、最終相の半減期は 10.5 時間であった。また、投与 48 時間後までの FTC の累積尿中排泄率の平均値±標準偏差は  $81.9\% \pm 5.1\%$  であり、FTC の腎クリアランスは  $242 \text{ mL/min}$  であり、クレアチニンクリアランス ( $126 \text{ mL/min}$ ) の 1.9 倍であった。

安全性について、副作用の発現は認められなかった。

以上の結果を踏まえ、申請者は以下のとおり説明している。

日本人健康成人を対象とした薬物動態試験については、海外薬物動態試験<sup>5)</sup> 成績との比較より、日本人と外国人の薬物動態に大きな差異はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 副作用及び感染症報告

再審査期間中に、機構へ報告された重篤な副作用は 4 例 11 件（自発報告及び文献からの報告）であり、感染症報告はなかった。内訳は免疫再構築症候群 2 件、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、エイズ関連カポジ肉腫、骨髄機能不全、嘔吐、紫斑、出血性関節症、血尿、倦怠感及び発熱各 1 件であった。転帰については、回復 4 件、軽快 7 件であった。このうち未知重篤副作用は、エイズ関連カポジ肉腫、骨髄機能不全、嘔吐、紫斑、出血性関節症、血尿、倦怠感、発熱各 1 件であり、転帰は回復又は軽快であった。未知副作用は 14 例 22 件であり、倦怠感及び発熱各 2 件以外はそれぞれ 1 件の報告であった。転帰死亡例はなかった。

これらの副作用発現状況について、申請者は以下のとおり説明している。

免疫再構築症候群及びサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎については添付文書の「重要な基本的注意」の項において既に注意喚起していることから現時点では対応は不要と考える。その他、報告された副作用について対応の要否を検討したところ、本剤との因果関係が否定できない症例の集積があった倦怠感及び発熱については、添付文書に追記する。また、添付文書に既に記載のある副作用である「皮膚変色」について、承認審査時の臨床試験<sup>6)</sup> 結果から日本人において皮膚変色の発現の可能性が否定できず、原因等も不明であったが、海外規制当局からの指示により発現機序等が検討中であり、添付文書の「重要な基本的注意」において皮膚変色の発現機序等について検討中である旨、記載していた。当該検討は終了し、発現機序については依然不明であったものの、国内外における皮膚変色の副作用について精査した結果、重篤な症例は認められず、本剤投与継続したまま消失或いは退色した症例もあり臨床的に大きな影響もなかったことから、皮膚変色の発現機序等について検討中である旨の記載を削除することとする。

機構は、以上の添付文書の改訂を含めた申請者の説明を了承した。

#### 5. 相互作用

再審査期間中に、本剤との相互作用に関する報告はなかった。

#### 6. 措置報告

本剤については、平成 26 年 4 月時点で、成人の HIV-1 感染症の適応では本邦を含め、米国、カナダ、英国等 33 カ国で承認・販売されている。本邦を含め、再審査期間中に、緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置はとられておらず、措置報告もなかった。

#### 7. 研究報告

再審査期間中に、研究報告はなかった。

#### 8. 承認条件について

本剤は、承認時に以下の承認条件が付された（再掲）。

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。）

<sup>5)</sup> 外国人健康成人 6 例に FTC 200 mg を単回経口投与した場合、FTC の血漿中濃度は、投与 12 時間後に最高値に達し、 $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の平均値 (CV%) は、それぞれ 2.1 µg/mL (15) 及び 10.4 µg·h/mL (6) であった。FTC の消失半減期は 12 時間であった。

<sup>6)</sup> 本剤承認審査時は外国人データのみ

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.への対応については、本剤納入時に「患者さんへのエムトリバカプセルの使用にあたっての説明事項」を配布し、本剤は海外臨床試験成績に基づいて承認されていること、現在も科学的なデータを収集中であること等を患者に十分説明し、本剤の治療に当たってはインフォームド・コンセントにより患者への説明と同意を取得することを医療機関及び関係者へ要請した。

承認条件 2.への対応については、「日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験」を製造販売後臨床試験として実施し、結果は、平成 18 年 4 月 18 日付けで厚生労働省審査管理課に報告した（「3. 製造販売後臨床試験（日本人における薬物動態試験）」の項参照）。また、終了した海外臨床試験成績についても、平成 17 年 7 月 21 日付けで厚生労働省審査管理課に報告した。

承認条件 3.への対応については、本剤の使用成績調査を HRD 共同調査にて実施し、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）、薬物相互作用のデータ等について検討し、安全性定期報告にて定期的に報告を行った（「2. 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、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