

## 再審査報告書

平成 29 年 12 月 19 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	レイアタツカプセル 150 mg、同カプセル 200 mg
有 効 成 分 名	アタザナビル硫酸塩
申 請 者 名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社（ブリストル・マイヤーズ株式会社から再審査申請され、再審査申請後に社名変更された）
承 認 の 効 能 ・ 効 果	HIV-1 感染症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には以下の用法・用量に従い食事中又は食直後に経口投与する。 投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。 1. 抗 HIV 薬による治療経験のない患者 ・アタザナビルとして 300 mg とリトナビルとして 100 mg をそれぞれ 1 日 1 回併用投与 ・アタザナビルとして 400 mg を 1 日 1 回投与 2. 抗 HIV 薬による治療経験のある患者 ・アタザナビルとして 300 mg とリトナビルとして 100 mg をそれぞれ 1 日 1 回併用投与
承 認 年 月 日	①平成 15 年 12 月 18 日 ②平成 23 年 2 月 7 日（用法及び用量の一部変更承認）
再 審 査 期 間	① 10 年 ② ①の残余期間（平成 23 年 2 月 7 日から平成 25 年 12 月 17 日まで）

### 1. 製造販売後調査全般について

レイアタツカプセル 150 mg、同カプセル 200 mg（以下、「本剤」）の使用成績調査は、下記の承認条件 3 及び 4 に基づき、本剤の使用実態下における患者背景、臨床効果、副作用の発現状況等を把握することを目的とした「HRD 共同調査」<sup>1)</sup>に参加し、平成 16 年 1 月から平成 24 年 3 月までの期間に、国内 31 施設において登録された 1,404 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」<sup>2)</sup>に参加し、7 例の症例が収集された。

製造販売後臨床試験として、以下の承認条件 1 に基づき、日本人健康成人男性を対象に、本剤 400 mg/日の 6 日間反復投与時の薬物動態を検討した試験（AI424117 試験）が平成 16 年 7 月から国内 1 施設において実施された。

<sup>1)</sup> HIV 感染症治療薬及び HIV 関連疾患治療薬の製造販売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

<sup>2)</sup> 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ろ向き調査

[承認条件]

1. 国内における薬物動態試験については、試験終了後、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、定期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。
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。
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、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。

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1. 安全性

収集された 1,404 例全例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現割合は 50.6% (710/1,404 例、1,362 件) であった。主な器官別大分類別の副作用は、「肝胆道系障害」20.9% (294 例)、「臨床検査」20.7% (291 例)、「代謝および栄養障害」13.5% (189 例)、「胃腸障害」6.8% (96 例)、「皮膚および皮下組織障害」4.0% (56 例)、「腎および尿路障害」3.7% (52 例) であった。主な副作用は、高ビリルビン血症 234 件、血中ビリルビン増加 228 件、高脂血症 75 件、高トリグリセリド血症 61 件、肝機能異常 42 件であった。また、重篤な副作用は 75 例 113 件あり、このうち転帰死亡は 19 件であった（「4. 副作用及び感染症報告」の項参照）。

安全性に影響を及ぼす可能性のある因子を検討するため、性、人種、感染経路、1日平均投与量、HIV 感染症治療歴の有無、併用薬の有無、リトナビル併用の有無、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、併用療法の有無、投与前重症度 CDC 分類<sup>3)</sup>の副作用発現割合について部分集団解析が行われた。その結果、副作用発現割合が異なる傾向が認められた因子は、性 [男性：51.4% (664/1,291 例)、女性：40.7% (46/113 例)]、リトナビル併用 [有：51.6% (663/1,285 例)、無：39.8% (47/118 例) 及び不明・未記載：0/1 例]、アレルギー歴 [有：61.4% (216/352 例)、無：46.2% (406/869 例) 及び不明・未記載：48.1% (88/183 例)]、合併症 [有：53.4% (532/997 例)、無：43.7% (178/407 例)]、血友病 [有：62.0% (62/100 例)、無：49.7% (648/1,304 例)]、併用療法 [有：65.1% (82/126 例)、無：49.1% (628/1,278 例)] であった。

<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 感染症病期は A～C の 3 段階に分類される。

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高ビリルビン血症及び血中ビリルビン増加は承認申請時まで実施された海外臨床試験においても主な副作用として認められており、現行添付文書の「その他の副作用」の項で既に注意喚起している。その他の副作用についても特段問題となる事象は認められなかった。また、副作用発現割合に異なる傾向が認められた因子について、発現割合が高かった集団において認められた副作用の種類について、特に対応が必要と考えられる事項は認められなかった。

以上より、本調査における本剤の安全性について、新たな問題点は認められなかったことから、現時点で添付文書の改訂等の対応は不要と考える。

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、使用成績調査に基づく本剤の安全性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

## 2-2. 有効性

安全性解析対象症例 1,404 例のうち、有効性の指標である本剤投与前後の CD4 陽性リンパ球数が測定された 790 例（未治療 412 例、既治療 378 例）及び投与前後の HIV RNA 量が測定された 788 例（未治療 410 例、既治療 378 例）が、それぞれ有効性解析対象とされた。各解析対象における CD4 陽性リンパ球数 (/mm<sup>3</sup>) 及び HIV RNA 量 (log copies/mL)<sup>4)</sup> の推移は表 1 及び表 2 のとおりであった。

表 1 治療経験有無別の CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm<sup>3</sup>) の推移

	本剤の投与期間											
	開始時	3カ月	6カ月	12カ月	24カ月	36カ月	48カ月	60カ月	72カ月	84カ月	99カ月	
例数	412	313	266	242	201	157	101	51	21	12	1	
未治療	180.1± 102.7	316.9± 132.1	338.1± 139.5	390.0± 163.1	441.9± 180.0	458.7± 174.8	490.7± 154.2	515.1± 192.5	560.2± 256.4	590.8± 202.6	462.0	
例数	378	254	239	225	181	140	94	60	34	15	1	
既治療	413.7± 277.3	444.9± 257.9	456.3± 253.5	488.4± 267.8	513.0± 243.1	540.1± 254.9	602.8± 261.6	555.8± 254.7	624.4± 266.3	742.6± 305.1	771.0	

平均値±標準偏差

表 2 治療経験有無別の HIV RNA 量 (log copies/mL) の推移

	本剤の投与期間											
	開始時	3カ月	6カ月	12カ月	24カ月	36カ月	48カ月	60カ月	72カ月	84カ月	99カ月	
例数	410	313	264	240	201	157	100	51	21	12	1	
未治療	4.7± 0.6	2.6± 0.2	2.6± 0.1	2.6± 0.1	2.6± 0.2	2.6± 0.1	2.6± 0.1	2.6± 0.0	2.6± 0.0	2.6± 0.0	2.6	
例数	378	254	239	226	183	141	97	62	35	15	1	
既治療	3.1± 0.9	2.7± 0.4	2.7± 0.5	2.7± 0.4	2.7± 0.5	2.6± 0.2	2.6± 0.3	2.7± 0.3	2.6± 0.0	2.6± 0.0	2.6	

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。

<sup>4)</sup> HIV RNA 量の測定は、本剤の発売開始当初、検出下限 2.6 又は 1.7 Log copies/mL のアンプリコア法が用いられたが、平成 19 年 12 月以降、検出限界が 1.6 又は 1.3 Log copies/mL の TaqMan 法が国内導入された。このため、HIV RNA 量は、平成 20 年 4 月より、検出限界を 1.6 Log copies/mL と読み替え、それ以降、TaqMan 法の検出限界が 1.3 Log copies/mL となった時点で、施設ごとの検出法変更日をもって 1.3 Log copies/mL と読み替えて集計された。

有効性の指標である CD4 陽性リンパ球数及び HIV RNA 量の推移は、治療歴にかかわらず、CD4 陽性リンパ球数は本剤投与後に増加傾向を示し、HIV RNA 量は本剤投与後に速やかに減少し、その後も維持されていた。また、いずれの投与前 CDC 分類<sup>3)</sup>においても、治療歴にかかわらず、CD4 陽性リンパ球数は本剤投与後から長期間にわたり増加傾向を示し、HIV RNA 量は本剤投与後に速やかに減少し、その後も維持されていた。以上より、本剤の有効性に関し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を了承し、使用成績調査に基づく本剤の有効性について、現時点で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

本調査から収集された特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者、長期投与）における、安全性及び有効性について、申請者は以下のとおり説明している。なお、小児については収集されず、妊産婦については別途特定使用成績調査が実施されている（「3. 特定使用成績調査の概要」の項参照）。

**高齢者（65 歳以上）**：安全性解析対象症例は 50 例であった。副作用発現割合は 48.0%（24/50 例、47 件）であり、主な副作用は、血中ビリルビン増加 6 件、高ビリルビン血症 3 件、貧血 3 件であった。非高齢者（15 歳以上 65 歳未満）の副作用発現割合は 50.7%（686/1,354 例）であり、高齢者の副作用発現状況に留意すべき事象は認められなかった。

有効性について、HIV RNA 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。CD4 陽性リンパ球数は本剤投与後 3 カ月以降で増加し、その後も概ね減少することなく推移した。

**腎機能障害者**：安全性解析対象症例は 42 例 53 件であった。副作用発現割合は 52.4%（22/42 例）であり、主な副作用は、高ビリルビン血症 6 件、血中ビリルビン増加 6 件であった。正常腎機能者の副作用発現割合は 50.5%（688/1,362 例）であり、腎機能障害者において留意すべき事象は認められなかった。

有効性について、HIV RNA 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。CD4 陽性リンパ球数は本剤投与後 6 カ月以降で増加し、その後も概ね減少することなく推移した。

**肝機能障害者**：安全性解析対象症例は 324 例 425 件であった。副作用発現割合は 58.6%（190/324 例）であり、主な副作用は、血中ビリルビン増加 61 件、高ビリルビン血症 60 件、高脂血症 16 件であった。正常肝機能者の副作用発現割合は 48.2%（520/1,080 例）であり、肝機能障害者において留意すべき事象は認められなかった。

有効性について、HIV RNA 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。CD4 陽性リンパ球数は本剤投与後 6 カ月以降で増加し、

その後も概ね減少することなく推移した。

**長期投与（1年以上）**：安全性解析対象症例は1,166例であった。副作用発現割合は53.0%（618/1,166例）、主な副作用は、高ビリルビン血症、血中ビリルビン増加、高トリグリセリド血症、高脂血症等であった。重篤な副作用の発現割合は、4.3%（50/1,166例）であり、内訳は血中ビリルビン増加、下痢等であった。1年未満の使用例における副作用発現割合は40.2%（563/1,402例）であり、長期投与に伴い留意すべき事象は認められなかった。

有効性について、HIV RNA量は本剤投与開始後3カ月以降で減少が認められ、その後も概ね増加することなく推移した。CD4陽性リンパ球数は本剤投与後3カ月以降で増加し、その後も概ね減少することなく推移した。

以上より、高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者、長期投与での安全性及び有効性について、特段の懸念点は認められなかったことから、現時点で追加の対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査に基づき特別な背景を有する患者について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

## 2-4. 重点調査項目

重点調査項目として高ビリルビン血症及び黄疸等、高血糖関連事象、出血関連事象の副作用の発現状況について検討された。また、重点調査項目ではないが、伝導障害についても製造販売後に調査することが計画されていた。結果について、申請者は以下のとおり説明している。

### 2-4-1. 高ビリルビン血症、黄疸等の発現状況

本剤のUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ（UGT）の阻害作用により高ビリルビン血症が発現することが初回承認時に確認されていることから<sup>5)</sup>、重点調査項目とされた。

本調査において高ビリルビン血症、黄疸等の副作用は33.7%（473/1,404例、481件）であり、内訳は、高ビリルビン血症234件、血中ビリルビン増加228件、黄疸16件、血中非抱合ビリルビン増加3件であった。リトナビル併用例においてこれら副作用の発現割合が高かった〔併用35.3%（454/1,285例、462件）、非併用16.1%（19/118例、19件）〕。重篤な副作用は黄疸2件、血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症各1件であり、転帰は軽快・未回復であり、死亡は認められなかった。なお、重篤な副作用が認められた4件はいずれも肝障害又はC型慢性肝炎を合併している症例であった。

高ビリルビン血症、黄疸等の副作用を認めた大部分の症例（468/473例）において本剤投与は継続されており、医療現場において、これらの症例では本剤のベネフィットがリスクを上回ると判断された結果と考える。また、リトナビル併用例において高ビリルビン血症及び黄疸等の発現割合が高かったことについては、本剤のUGT阻害作用に加え、リトナビルに

<sup>5)</sup> 本剤は海外臨床試験結果に基づき承認されている。

よる CYP3A 阻害作用による影響も考えられた。なお、無症候性の高ビリルビン血症及び総ビリルビン上昇については、現行添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載して注意喚起しており、リトナビルとの併用についても相互作用の「併用注意」の項で注意喚起していることから、現時点で追加の対応は不要と考える。

#### 2-4-2. 高血糖関連事象の発現状況

他の HIV プロテアーゼ阻害薬において糖尿病の発症や悪化及び高血糖、糖尿病性ケトアシドーシスが報告されていることから、重点調査項目とされた。

本調査において高血糖に関連する副作用は 2.4% (33/1,404 例、36 件) であり、内訳は、糖尿病 23 件、耐糖能障害 4 件、尿中ブドウ糖陽性及び血中ブドウ糖増加各 3 件、高血糖、代謝障害及び糖尿病網膜症各 1 件であった。重篤な副作用は 5 件 [糖尿病 (2 型糖尿病を含む) 3 件、血中ブドウ糖増加及び尿中ブドウ糖陽性各 1 件 (重複含む)] であり、転帰はいずれも未回復であり、死亡例は血中ブドウ糖増加及び尿中ブドウ糖陽性が認められた 1 例であったが、合併症 (胃癌等) の影響も考えられた。

高血糖に関連する副作用を認めた大部分の症例 (32/33 例) において本剤投与は継続されており、医療現場において、これらの症例では本剤のベネフィットがリスクを上回ると判断された結果と考える。なお、血糖関連の副作用の発現については現行添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起しており、現時点で追加の対応は不要と考える。

#### 2-4-3. 出血関連事象の発現状況

他の HIV プロテアーゼ阻害薬において、血友病を伴う患者における突発性の出血性関節症等の出血関連事象の増加が報告されていることから、重点調査項目とされた。

本調査における出血関連の副作用は 0.4% (6/1,404 例、6 件) であり、内訳は、血尿 2 件、筋肉内出血、くも膜下出血、メレナ及び腹腔内出血各 1 件であった。重篤な副作用は、くも膜下出血、腹腔内出血、メレナ、筋肉内出血各 1 件であった。転帰は回復・未回復であり、くも膜下出血、腹腔内出血については死亡であった。死亡と本剤との関係について否定はできないが、合併症である血友病や併用薬の影響も考えられる報告であった。また、突発性の出血性関節症に関連する事象として、血友病性関節症が 3 件報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

血尿については、同時期に尿路結石又は尿管結石を発現していることから、これら事象の影響が考えられた。その他の出血関連の副作用については、血友病及び C 型慢性肝炎を合併していること、HIV の感染経路が血液製剤であることが共通していた。患者の年齢も考慮すると、血友病に加え長期に亘る肝炎の合併のために凝固因子等が十分に産生されず、出血について特に高リスクな患者であったと推察された。なお、出血関連事象については添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起しており、現時点で追加の対応は不要と考える。

#### 2-4-4. その他の事象（伝導障害）

本調査において伝導障害に関連する副作用は 0.14%（2/1,404 例、2 件）であり、内訳は、第一度房室ブロック、完全房室ブロック各 1 件であった。重篤な副作用は認められず、転帰は回復であった。

伝導障害については、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項で注意喚起しており、現時点で追加の対応は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承し、重点調査項目及び伝導障害に関して、現時点で追加の対応は不要と考える。

### 3. 特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）の概要

#### 3-1. 安全性

安全性解析対象症例として、妊産婦 7 例が収集された（帝王切開による出産 5 例、人工中絶 2 例）。妊産婦において、副作用は 3 例 4 件（血中ビリルビン増加 2 件、高脂血症及び高血糖各 1 件）認められ、いずれも非重篤であった。また、出生時の情報は、帝王切開により出産された 5 例が収集され、全て正常新生児であった。出生児において出生翌日に嘔吐が 1 例 1 件に認められたが転帰は回復であった。本剤は母にのみ投与されていたが、出産当日まで投与されていたことから、出生児において認められた嘔吐と本剤との因果関係は否定できないと報告医師により判断された。

以上より、妊産婦及び出生児について、臨床上問題となる特徴的な所見は認められておらず、特段の問題はないと考える旨、申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査に基づく妊産婦の安全性について、現時点で特段の問題は認められていないことを確認した。妊産婦については、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項において注意喚起されているが、調査において得られている情報は限られていることから、今後も引き続き関連情報を収集するとともに、妊産婦への本剤の投与は引き続き注意喚起する必要があると考える。

#### 3-2. 有効性

有効性について、妊産婦において CD4 陽性リンパ球数及び HIV RNA 量の情報が得られた症例は 2 例であった。最終月経日の前後 1 カ月の間から出産後に初めて実施した検査結果より、いずれの症例も CD4 陽性リンパ球数に大きな増減はなく、HIV RNA 量は検出下限以下であった。また、出生児 5 例については、観察期間中に CD4 陽性リンパ球数が測定された症例は認められなかったが、HIV RNA 量は 5 例とも検出下限以下であり、母子感染は認められなかった。

以上より、妊産婦の有効性について特段の問題はないと考える旨、申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査で得られた情報は限定的であるが、現時点で妊産婦に対する有効性を否定する情報は得られていないと考える。

#### 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重篤な副作用は 105 例 162 件（使用成績調査：78 例 118 件、文献及び学会報告を含む自発報告：27 例 44 件）であり、感染症に係る報告はなかった。転帰は、死亡 23 件、未回復 33 件、後遺症 3 件、回復 40 件、軽快 53 件、不明 10 件であった。未知の副作用は 47 例 60 件であり、1 例 1 件を除き、全て重篤であった。内訳は血小板数減少 4 件、狭心症、脳梗塞、尿細管間質性腎炎各 3 件、不安定狭心症、ブドウ膜炎、死亡、肝硬変、血中アルカリホスファターゼ増加、リンパ腫各 2 件であり、その他の事象は各 1 件の報告であった。

また、再審査期間終了以降平成 29 年 7 月時点において、機構へ報告した重篤な副作用は、6 例 7 件であり、転帰は、未回復 3 件、回復 1 件、不明 3 件であった。未知重篤な副作用は心筋虚血 1 例 1 件であった。

再審査期間中及び再審査期間終了以降平成 29 年 7 月時点までに収集した未知の副作用について、申請者は以下のとおり説明している。

未知重篤な副作用のうち転帰死亡は 11 例 13 件（血小板数減少及び死亡各 2 件、リンパ腫、心肺停止、腰椎骨折、尿中ブドウ糖陽性、代謝性アシドーシス、骨転移、自殺既遂、間質性肺疾患及び大動脈瘤破裂各 1 件）に認められたが死亡と副作用との関連については情報不足のため評価困難又は原疾患や合併症の影響も考えられる症例であった。その他の未知の副作用について、本剤との明確な因果関係を示す症例は少ないことから、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た。

#### 5. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了以降平成 29 年 7 月時点までに、薬物相互作用による副作用発現が疑われた報告はなかった。

#### 6. 措置報告

本剤は平成 29 年 7 月時点で、米国、欧州を含む世界 52 カ国以上で承認されている。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、海外における措置報告 8 件が機構に報告されており、申請者は以下のとおり説明している。

1 件目は、英国において、本剤/リトナビルとオメプラゾール併用時に本剤血中濃度が低下したため、オメプラゾール等プロトンポンプ阻害剤と併用すべきではないとのドクターレターが発出された報告であった。本邦では、既に添付文書の「禁忌」及び「相互作用・併用



禁忌」の項で注意喚起を行っているため、対応不要とした。

2 件目は、米国において、誤った有効期限のラベルが貼付されたため、回収となった報告であった。回収対象の 100 mg カプセルは、国内で製造販売承認されていないため、対応不要とした。

3 件目は、アルゼンチンにおいて、本剤のラベルを貼付した容器に他製品が混入していたとの情報があったため回収となった報告であった。回収は該当国のみであり、国内での流通はなかったため、対応不要とした。

4 件目は、米国において、米国医薬品適正製造基準に合致しないため、製品回収となった報告であった。他社製品の回収情報であり、国内で製造販売承認されていないため、対応不要とした。

5 件目は、ポルトガルにおいて、他製品のリーフレットが混入したため、回収となった報告であった。回収対象の 300 mg カプセルは、国内で製造販売承認されていないため、対応不要とした。

6 件目は、英国において、欧州製品概要 (SmPC) が改訂され、“Special warnings and precautions for use” の項にスティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑、中毒性皮疹、好酸球数増加と全身症状を伴う薬疹 (DRESS 症候群) が追加、“Undesirable effects” の項に “Special warnings and precautions for use” の追記とともに、“uncommon” な副作用として、多形紅斑、中毒性皮疹、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (DRESS 症候群)、“rare” な副作用として、スティーブンス・ジョンソン症候群が追加された報告であった。スティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑、中毒性皮疹については、本邦では、既に添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起を行っており、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (DRESS 症候群) については、国内での報告がないことから、新たな対応は不要とした。

7 件目は、米国において、本剤の米国添付文書 (USPI) が改訂され、“WARNINGS AND PRECAUTIONS” の項に、自己免疫疾患について免疫再構築の段階での発現が報告されている旨等が追記され、また「併用注意」の項にテラプレビルとの相互作用について追記されたとの報告であった。本邦の添付文書では、免疫再構築症候群について、「重要な基本的注意」の項に「免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患 (甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等) が発現するとの報告がある。」旨を追記した (平成 25 年 1 月)。

8 件目は、米国において、企業中核データシート (CCDS) が改訂され、“WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE” の項に胆石症が追加、“UNDESIRABLE EFFECTS” の項に間質性腎炎、血管浮腫が追加、“interaction with other medicinal products and other forms of interaction” の項に抗てんかん剤 (カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ラモトリギン) との相互作用が追加となった報告であった。本邦では、胆石症及び血管浮腫については、添付文書にて既に注意喚起を行っている。尿細管間質性腎炎については、「重大な副作用」の項に追記した (平成 26 年 1 月)。

再審査期間終了以降平成 29 年 7 月時点で海外における措置報告は機構に 2 件報告されて

おり、申請者は以下のとおり説明している。

1 件目は、米国において、本剤の添付文書が改訂され、クエチアピン使用者は、本剤を避けて他剤を使用することを原則とし、本剤を使用する際には、クエチアピンの投与量を 1/6 に減量し、副作用の発現状況を注視するよう記載された報告であった。本邦では、添付文書の「相互作用」の冒頭にチトクローム P450 及び UDP-グルクロニルトランスフェラーゼの阻害作用を有することが既に注意喚起されている。

2 件目は、米国において、企業中核データシート（CCDS）が改訂され、“Product specific warnings and precautions” 及び「Postmarketing experience」の項に慢性腎臓病が追記となった報告であったが、添付文書にて注意喚起していない腎障害関連の国内報告のうち、本剤との明確な因果関係を示す症例は少ないことから、現時点で追加の対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 研究報告

再審査期間中に本剤の有効性に関する 1 件の研究報告が機構に報告されており、申請者は以下のとおり説明している。

報告内容は、本剤及びジダノシンを含む抗レトロウイルス剤併用療法は標準的抗レトロウイルス剤併用療法より有効性が劣っていることが示唆されたというものであった。本試験では、1 日 2 回の標準的抗レトロウイルス剤併用療法と 1 日 1 回の併用療法が同等であるかを検証することを目的とし、併用薬の組合せ、投与回数の異なるレジメンを比較したうえで劣性であるとされており、個々の薬剤が比較されているものではないことから、本報告を以て本剤の有効性が否定されたと断定することは困難と考える。

なお、再審査期間終了以降平成 29 年 7 月時点で新たに機構に報告した研究報告はない。機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 8. 承認条件

本剤は、初回承認時に以下の承認条件が付された。

1. 国内における薬物動態試験については、試験終了後、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、定期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。
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。
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、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。

また、以下の指導事項が付されている。

- ・ 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。なお、市販後調査における薬物動態に関する情報は、有害事象が発生した際の情報と有害事象が発生していない際の情報と比較対照して検討することが重要であるので、双方の情報を収集するよう十分留意すること。
- ・ 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。
- ・ 黄疸、高ビリルビン血症、伝導障害などの副作用については、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、本剤との因果関係及び対処方法を含めた検討を行うこと。
- ・ 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、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。
- ・ HIV の本薬に対する耐性の獲得及び他剤耐性 HIV の本薬に対する耐性について、今後とも検討を継続すること。
- ・ 肝機能が低下している患者における本薬の適正投与については、今後とも検討を加えること。
- ・ 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。
- ・ 本剤の小児用量について、別途、早急に検討すること。
- ・ 低胃酸症、無酸症における本剤の有効性に関する情報収集に可能な限り努めること。

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、日本人健康成人男子における本剤 400mg/日反復投時の薬物動態を検討する試験 (AI424117 試験) を実施し、平成 21 年 10 月に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において当該試験成績等が報告され、承認条件が満たされたことが了承された。

承認条件 2 については、平成 18 年 1 月に厚生労働省医薬食品局審査管理課に海外で実施中及び計画中の試験について状況を報告した。米国承認申請資料を機構へ提出し、本剤とリトナビルを併用する場合の用法・用量の承認事項一部変更承認申請を行い、平成 23 年 2 月

7日付けで承認された。また、小児 HIV 患者を対象とした海外臨床成績（AI424020 試験）を機構に提出し、添付文書の「薬物動態」及び「臨床成績」の項に小児の成績を追記した（平成 26 年 1 月）。

承認条件 3 については、市販開始から再審査期間中、HRD 共同調査により可能な限り重点調査施設での全症例を対象に使用成績調査等を実施し、調査の結果を本再審査申請の添付資料として提出した。

承認条件 4 については、HRD 共同調査から得られた結果を安全性定期報告にて報告した。

承認条件 5 については、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「患者に対する説明」の項を設け、本剤の使用に際して患者又はそれに代わる適切な者に説明を行う旨を記載し注意喚起すると共に、患者向けの薬の手引書「レイアタツツの内服をはじめの方へ」の小冊子を配布し、十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得ていただくよう医師に要請している。

また、指導事項への対応について、申請者は以下のとおり説明している。

再審査期間中に収集された安全性や薬物相互作用等の情報に基づき、使用上の注意を改訂するとともに、詳細な情報を医療機関に提供した。

安全性及び有効性については、使用成績調査により情報収集を行い、特段の問題は認められなかった。使用成績調査、文献、学会報告等において、薬剤耐性に関連した情報は収集されなかった。

肝機能が低下している患者への投与について、軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）の患者に対しては、本剤の使用に関して特段の問題は認められなかった。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の患者は収集されなかった。

本剤の使用理由として予防的投与であった患者は収集されなかった。

米国で平成 20 年 3 月に小児に対する適応症が承認され、さらに平成 23 年 10 月に小児の用法・用量の変更が承認されたことを受け、平成 24 年 6 月に機構に小児の海外臨床試験（AI424020 試験）の成績を提出し、添付文書の「薬物動態」及び「臨床成績」の項に海外の小児の臨床試験の成績を追記する改訂を行った（平成 26 年 1 月）。

合併症に「低胃酸症」、「無酸症」を有する症例は収集されなかった。

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 2 については、各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、適宜対応が図られたものと判断し、承認条件を満たしたものと考える。承認条件 3、4、及び 5 についても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る。また、各指導事項についても、提出された資料

及び申請者の説明より、特段の問題はないと考えるが、今後も新たな知見が得られた場合には、適切に対応する必要がある。

#### **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