

再審査報告書

平成 22 年 6 月 3 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL
有 効 成 分 名	ホスカルネットナトリウム水和物
申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1 kg あたり 60 mg を、1 時間以上かけて8 時間ごとに1 日3 回、又は1 回体重1 kg あたり 90 mg を、2 時間以上かけて12 時間ごとに1 日2 回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3 週間以上行う。 2. 維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1 kg あたり 90～120 mg を2 時間以上かけて1 日1 回点滴静注する。 維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。 なお、初期療法、維持療法のいずれの場合も、本剤による腎障害を軽減するため、本剤の治療中には水分補給を十分に行い、利尿を確保すること。
承 認 年 月 日	平成9 年3 月28 日（旧販売名：「点滴静注用ホスカビル」として）
再 審 査 期 間	10 年
備 考	*平成17 年11 月4 日、「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 日付医薬発第935 号）」に基づき、販売名が「点滴静注用ホスカビル」から「点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL」に変更された。

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**に基づき、点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL（以下「本剤」という。）について、以下の事項を把握するとともに、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、本剤の販売日（平成9 年4 月15 日）から再審査期間満了日（平成19 年3 月27 日）まで全例調査方式にて実施された。

- (1) 臨床効果の確認
- (2) 未知の副作用及び相互作用の検出（特に重要な副作用及び相互作用について）
- (3) 使用実態下での副作用の発生頻度
- (4) 安全性に影響を与えられ得る要因
- (5) 有効性に影響を与えられ得る要因
- (6) 腎障害を有する患者に使用した際の安全性
- (7) 電解質に及ぼす影響

本調査は、本剤発売日よりアストラゼネカ株式会社（旧アストラジャパン株式会社）単独により開始されたが、同年6 月に、HIV 感染症治療薬（HIV Related Drugs、以下「HRD」という。）開発会社による共同使用成績調査に変更された。その後、厚生労働省とも協議し、より調査の質を高め、調査担当医師の負担軽減及び効率的な調査を実施するために、平成12 年4 月からは、症例数の多い治療経験豊富な医師が所属する特定の施設（約30 施設）での全例調査方式にて実施され、国内40 施設より74 例が収集された。なお、本調査の平均観察期間（± 標準偏差）は115.4 ± 186.8 日（中央値：38 日）であった。

特定使用成績調査は、本剤の妊産婦に対する安全性等の適正使用情報の検出又は確認を行うと

ともに、新生児への影響の有無を確認する目的で、平成9年6月から再審査期間満了日まで、HRD 開発会社の共同調査としてレトロスペクティブに調査する方法として実施されたが、再審査期間中に本剤が妊産婦に使用された症例はなかった。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

****承認条件：**

1. 実施中の臨床試験、あるいは市販後の使用において、重篤な有害事象が発生した際には速やかに報告を行うこと。
2. 実施中の臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的（3ヶ月に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、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。

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74例から、承認前に本剤が使用されていたが製造販売後に使用されなかった1例を除外した73例が解析対象とされた。本試験における副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は42.5%（31/73例、51件）であり、本邦における承認時までの試験の副作用発現率64.3%（18/28例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

本調査において発現した主な副作用は、白血球数減少4件、血小板数減少及び腎機能障害各3件であり、いずれも既知の副作用であった。副作用51件の重篤度は、重篤31件及び非重篤20件で、転帰は、回復22件、軽快16件、未回復11件、死亡1件及び不明1件であった。転帰死亡の1例（腎不全）の死因は肺移植片対宿主病（以下「GVHD」という。）の悪化による呼吸不全であった。本症例は、急性骨髄性白血病患者で非血縁者間骨髄移植施行後の患者であり、本剤投与前からGVHDを発症しており、死亡と本剤との因果関係は否定されている。また、安全性解析対象症例から除外された1例に有害事象として重篤な肝機能障害及び腎機能障害が認められ、転帰は死亡であったが、担当医は原疾患・合併症による死亡であり、死因を“ヘルペス脳炎、急性GVHD”と判断し、本剤との因果関係を否定している。また、当該症例で認められた肝機能障害及び腎機能障害については、担当医により、いずれの事象も本剤との因果関係は否定されていたが、申請者は、腎機能障害については本剤との因果関係は否定できないと考え、副作用として扱った。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、使用理由（HIV感染症におけるサイトメガロウイルス（以下「CMV」という。）網膜炎、HIV感染症における網膜炎以外のCMV感染症、HIV感染症以外のCMV感染症、その他）、一回平均投与量、一日平均投与量、使用期間（実投与日数）、

投与期間（累積）、併用薬の有無、抗 HIV 薬併用の有無、抗 HIV 薬以外の併用薬の有無、抗 HIV 薬及び HIV 関連疾患治療薬（核酸型逆転写酵素阻害剤、非核酸型逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ガンシクロビル（バルガンシクロビル含む。以下「GCV」という。）、アシクロビル）の種類、併用療法の有無、併用療法の種類、合併症の有無（HIV 感染症を除く）、合併症の種類、腎障害の有無、肝障害の有無、アレルギー歴の有無、CD4 リンパ球数、投与前腎機能（クレアチニン値）、水分補給の有無、水分補給量及び GCV からの切り替えの有無について検討されたが、安全性解析対象症例数が少なかったため、各患者背景別副作用発現率の検定は行われていない。なお、年齢、腎障害の有無、肝障害の有無については、「2-4 特別な背景を有する患者」の項に後述する。これら安全性に影響を及ぼす要因の検討について、申請者は以下のように説明した。

性別については、女性における副作用発現率は 61.5 %（8/13 例）であり、男性の 38.3 %（23/60 例）に比べて高かった。女性では血液及びリンパ系障害に関連する副作用が多かったが、CMV 脳炎、GVHD 等の合併症あるいは併用薬による可能性が考えられ、特に性差に起因するとは考えられなかった。使用理由別において、「HIV 感染症以外の患者における CMV 感染症」症例の副作用発現率は 72.7 %（8/11 例）であり、他の症例に比べて高かったが、発現した副作用はいずれも 1 件ずつであり、特定の副作用が多い傾向は認められなかった。なお、「HIV 感染症以外の患者における CMV 感染症」への本剤の投与は適応外使用である。使用期間（実投与日数）については、投与期間が長くなるに従って副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった（「2-2-3 長期投与例の詳細調査」の項参照）。

併用薬の有無及び種類について、併用薬「有」症例における副作用発現率は 43.5 %（30/69 例）であり、併用薬「無」症例の 25.0 %（1/4 例）に比べて高かった。併用薬の種類別では、コルチコステロイド剤併用症例で 70.6 %（12/17 例）、GCV 併用症例で 63.2 %（12/19 例）と高かった。コルチコステロイド剤併用症例では、電解質異常に関連する副作用、腎及び尿路障害が多かったが、これは調査全例での発現傾向と同様であった。また、これら副作用が認められた 12 例中 6 例は HIV 感染症以外の患者で重篤な合併症を有し（白血病あるいは骨髄移植後 3 例、間質性肺炎 2 例、肝障害 1 例）、3 例は副腎不全を合併しており、全身状態不良の症例が多かったことが副作用発現率に影響したものと考えられた。一方、GCV 併用症例における副作用発現例 12 例中 4 例は、GCV を併用していない時期に副作用が出現しており、これら 4 例を除き GCV 併用時期における副作用発現率を算出すると 42.1 %（8/19 例）であり、調査全体の 42.5 %（31/73 例）と同程度であった。また、GCV 併用時期に発現した 13 件の副作用はいずれも 1 件ずつの発現で、副作用に特定の傾向はみられず、GCV 併用による影響は明確ではないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。併用療法の有無及び種類について、併用療法「有」症例の副作用発現率が 60.0 %（12/20 例）と併用療法「無」症例の 35.8 %（19/53 例）に比べて高かった。主な併用療法は輸血 14 例、放射線療法 3 例、呼吸管理 2 例であり、これらの療法が必要となる重症な患者であったことが副作用発現率に影響したものと考えられた。なお、併用療法「有」症例で発現した副作用は、血小板数減少（血小板減少症含む）4 件、腎不全 2 件等で、特に併用療法との関連が考えられる事象はなかった。

合併症の有無及び種類について、合併症「有」症例における副作用発現率は 44.6 %（29/65 例）で、合併症「無」症例の 25.0 %（2/8 例）に比べて高かった。合併症の種類別では、「GVHD」合併症例の副作用発現率が 80.0 %（4/5 例）、「その他肝障害（A、B 及び C 型肝炎以外の肝障害で単

純ヘルペス肝炎、肝脾腫を含む)」合併症例で 70.0 % (7/10 例) と高かった。「GVHD」合併症例においては、骨髄移植後の全身状態の悪化した症例であることが副作用発現率に影響したものと考えられた。また、「その他肝障害」合併症例において、投与前の肝障害が悪化した症例は 1 例のみであった（肝機能検査値の上昇、転帰回復）。

CD4 リンパ球数について、「50/mm³」未満の症例の副作用発現率が 40.0 % (10/25 例) と他の症例に比べて高く、CD4 リンパ球数が少ない患者ほど免疫力がより低下しており副作用が発現しやすくなると考えられた。なお、CD4 リンパ球数が不明・未記載症例 37 例の副作用発現率は 51.4 % (19/37 例) であった。水分補給の有無及び水分補給量については、水分補給「無」症例の副作用発現率は 30.8 % (4/13 例) で、水分補給「有」症例の 45.0 % (27/60 例) よりも低かった。水分補給「無」症例で発現した副作用は、血小板数減少 2 件、黄疸、スティーブンス・ジョンソン症候群、ヘモグロビン減少及び白血球数減少各 1 件であり、腎障害は認められなかった。また、水分補給「有」症例における平均水分補給量は 1 日あたり「500 mL 以上 1000 mL 未満」の症例が約半数 (27 例) であった。なお、水分補給量と副作用発現率に相関は認められなかった。

以上より、本調査の結果から使用上の注意の改訂等の新たな対応は不要と考える。

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な特段の問題はないと判断した。

また機構は、安全性解析対象症例 73 例のうち半数以上（43 例、予防投与症例 2 例含む：「2-3 有効性」の項参照）が適応外使用症例であったことを踏まえ、適応外の症例に本剤が使用された背景及び申請者がこれまで行ってきた本剤の適正使用に係る情報提供方法、並びに今後の方策について説明するよう申請者に求めた。申請者は以下のように説明した。

本邦において、CMV 網膜炎以外の CMV 感染症に対しても適応症を持つ薬剤は GCV のみであるが、GCV 抵抗性 CMV 感染症や GCV の骨髄機能抑制作用等のため GCV が投与できない症例があり、やむを得ず本剤を使用した症例があったものと考えられる。適正使用に係る情報提供の方法については、本剤新規採用時に医薬情報担当者（以下「MR」という。）は、当該医療機関に対し、添付文書、使用上の注意解説書及び製品情報概要を用いて本剤の適正使用について説明を行っており、また、有害事象の情報収集のために、HRD 協議会作成の本剤専用の副作用調査票を予め医療機関へ提出し、有害事象発現時のための協力を依頼している。今後も引き続き医療機関に対して十分な説明及び情報提供を行い、本剤の適正使用の推進に努める所存である。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、本調査において適応外使用が多く認められた背景には、CMV 網膜炎以外の CMV 感染症に対する本剤の需要が多いことが推察されたことから、今後申請者においては、CMV 感染症の治療実態等について調査するとともに、その調査結果等を踏まえ、CMV 網膜炎以外の CMV 感染症の効能取得の必要性を検討する必要があると考える。

2-2 重点調査項目

本剤の投与により、腎障害及び電解質異常があらわれることが知られていること、並びに本剤の長期投与時の情報がないことから、本調査において、1. 腎障害を有する患者に使用した際の安全性、2. 電解質に及ぼす影響及び 3. 長期投与例の詳細調査の 3 項目が重点調査項目として設定された。

2-2-1 腎障害を有する患者に使用した際の安全性

本調査において、腎障害を有する患者は2例であり、うち1例に副作用として関節痛（非重篤）が認められた。本症例は、20歳代女性で、投与前血清クレアチニン値は1.46 mg/dL（クレアチニンクリアランス：0.90 mL/分/kg）であった。本剤21 mg/kg/回を投与した約3時間後に関節痛が出現し、本剤中止及び塩酸モルヒネ投与により翌日に回復した。他の1例は、40歳代男性で、投与前血清クレアチニン値は1.6 mg/dL（クレアチニンクリアランス：0.82 mL/分/kg）であった。初期療法として本剤60 mg/kg/回×2回/日を15日間投与し、その後維持療法として50 mg/kg/回×1回/日を9日間、80 mg/kg/回×1～3回/週を約4ヶ月間投与されたが、副作用は認められなかった。

2-2-2 電解質に及ぼす影響

本調査において、電解質異常に関連する副作用は5例に6件認められた。これらの副作用は、低カリウム血症2件、電解質失調、高ナトリウム血症、血中カルシウム減少及び血中マグネシウム減少各1件であった。低カリウム血症の1件を除いた5件は重篤な副作用であったが、これら6件の副作用は、いずれも本剤投与中あるいは本剤中止後14日以内に回復又は軽快した。

2-2-3 長期投与例の詳細調査

本調査において、実投与日数180日以上長期投与症例が5例収集された。うち2例に3件の副作用（低カリウム血症、腎不全及び血中クレアチニン増加各1件）が認められたが、いずれの副作用も本剤投与開始から各副作用発現までの日数（実投与日数）は、180日以内であった（各事象発現までの日数は、44日、85日及び14日）。3件の副作用ともに重篤であったが、投与中止後1～12日以内に回復又は軽快した。なお、使用期間（実投与日数）別の副作用発現率は、「21日以下」39.3%（11/28例）、「22日以上56日以下」42.1%（8/19例）、「57日以上84日以下」66.7%（6/9例）、「85日以上179日以下」33.3%（4/12例）及び「180日以上」40.0%（2/5例）であり、長期投与における副作用の増加傾向は認められなかった。

これら重点調査項目について申請者は、症例数は限られているものの安全性上問題となる新たな情報は得られず、特段の対応は不要と考えると説明し、機構はこれを了承した。

2-3 有効性

有効性については、安全性解析対象症例73例から、適応外使用症例41例（HIV感染症におけるCMV網膜炎以外のCMV感染症24例、HIV感染症以外のCMV感染症11例等）、予防投与症例2例の計43例を除いた30例が解析対象とされた。有効性の評価は、治療期ごとに担当医師により、症状の推移に基づき全般改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の5段階6区分で評価され、「不変」又は「悪化」の症例が無効例とされ、その症例比率が無効率とされた。本調査における無効率は、初期療法期17.4%（4/23例）、維持療法期14.3%（2/14例）及び再投与期30.0%（3/10例）であった。なお、解析に際して判定不能例又は評価未記載例は除外されている。一方、本邦における承認時までの試験の有効性の評価は、本剤投与前、治療期中4週後、8週後、継続観察期は8週後あるいは投与終了・中止時に眼底写真の撮影が行われ、眼底所見評価委員会により眼底所見改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の5段階で評価され、「不変」以上を有効例として、その症例比率が有効率とされている。承認時までの試験における有効率は、初期療法期72.7%（8/11眼）及び維持療法期100%（4/4眼）であった。使用

成績調査と承認時までの試験では、有効性評価基準も異なっていることから、有効性を直接比較することは困難と考えるが、使用成績調査における成績は承認時までの試験における成績と大きな差はないと考えられた。

有効性に影響を及ぼす要因として、初期療法期における無効率については、性別、年齢、一回平均投与量、一日平均投与量、使用期間、併用薬の有無及び種類、合併症の有無及び種類、腎障害の有無及び投与前腎機能、肝障害の有無、投与前 CD4 リンパ球数、GCV からの切り替えの有無が、また、維持療法期及び再投与期における無効率については、一回平均投与量、一日平均投与量、使用期間が検討されたが、いずれも無効例が少なかったことから、特に有効性に影響を及ぼす要因は認められなかった。

機構は、有効性解析対象症例数が少なく十分な検討は困難であるとするものの、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。

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、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、長期使用患者）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され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦症例は収集されなかった（「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）：本剤が小児へ投与された症例は 4 例であり、うち 1 例に副作用として重篤な血小板数減少が認められた。本症例は 5 歳女児で、本剤 60.0 mg/kg/回×2～3 回/日を 49 日間使用したところ、本剤投与開始から約 3 ヶ月後に血小板数減少が発現し、抗ウイルス剤の投与中止及びステロイド剤投与により約 3 ヶ月後に回復した。なお、本剤再投与時には副作用は認められず、CMV 脳炎等の原疾患及び併用薬との関連性が疑われた。また、有効性については、いずれの症例も適応外使用症例〔HIV 感染症以外の CMV 感染症 2 例（CMV 網膜炎及び CMV 肺炎 1 例、CMV 血症 1 例）、HIV 感染症における CMV 網膜炎以外の CMV 感染症 1 例（CMV 脳炎及び CMV 脳炎予防）、その他 1 例（間質性肺炎治療）〕であり、有効性の情報は得られなかった。

高齢者（65 歳以上）：本剤が高齢者に投与された症例は 3 例であり、うち 1 例に軽微な血中トリグリセリド増加が認められた。本症例の本剤投与開始から約 2 ヶ月後に死亡に至ったが、担当医師により「ステロイド、免疫抑制剤による免疫不全のため CMV による脳炎、肺炎、腸炎を合併、そこに真菌感染が加わり敗血症、急性呼吸窮迫症候群を生じ死亡した。」とコメントされており、本剤との関連性は否定されている。また、有効性については、いずれの症例も適応外使用症例〔HIV 感染症以外の CMV 感染症 1 例（CMV 脳炎）、HIV 感染症における CMV 網膜炎以外の CMV 感染症 1 例（CMV 肺炎及びウイルス血症）、その他 1 例（急性進行性網膜外層壊死）〕であり、有効性の情報は得られなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者へ投与された症例は 2 例であった（安全性については、「2-2-1 腎障害を有する患者に使用した際の安全性」の項参照）。また、有効性解析対象症例 1 例の有効性評価は、初期療法期及び維持療法期ともに「改善」であった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者へ投与された症例は 20 例であった。うち 12 例に 22 件の副作用が認められ、副作用発現率は 60.0 %（12/20 例）であり、肝機能障害を有しない患者の 35.8 %（19/53 例）に比べて高かった。肝機能障害を有する患者において発現した主な

副作用は、血小板数減少（血小板減少症含む）、白血球数減少（白血球減少症含む）、腎不全及び腎機能障害各 2 件であり、肝機能障害に関連する副作用は、投与前の肝障害が悪化した 1 例のみであった。なお、当該副作用（肝障害）の発現症例については、併用されていた抗 HIV 薬の影響も考えられた。また、有効性解析対象症例は 8 例で、治療期ごとの無効率は、初期療法期 14.3 %（1/7 例）、維持療法期 40.0 %（2/5 例）及び再投与期 50.0 %（2/4 例）であった。申請者は、対象症例数が少ないことから、投与前肝機能による本剤の有効性への影響については不明確であるが、現時点では特段の対応は不要と考えたと説明し、機構はこれを了承した。

長期使用患者:実投与日数 180 日以上 of 長期投与症例は 5 例であった（安全性については、「2-2-3 長期投与例の詳細調査」の項参照）。また、有効性解析対象症例 2 例の有効性については、1 例の初期療法時及び再投与時における有効性評価は「不変」及び「やや改善」で、他の 1 例の初期療法期、維持療法期及び再投与期における有効性評価は、「改善」、「悪化」及び「悪化」であった。

機構は、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、長期使用患者）については、集積された症例数が少なく、また小児及び高齢者についての有効性に関する新たな情報は得られていないものの、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。

3. 特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）の概要

HRD 開発会社の共同調査として、本剤が使用された妊婦症例及びその児について、出生前後の経過をレトロスペクティブに調査することとしていたが、再審査期間中に本剤が妊産婦に使用された症例はなかった。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、使用成績調査で 25 例 38 件、自発報告で 20 例 36 件の計 45 例 74 件であった。このうち、重篤な副作用は 42 例 68 件（既知：34 例 53 件、未知：11 例 15 件）であった。複数件報告された副作用は、既知・重篤は、血小板数減少（血小板減少症含む）6 件、腎機能障害及び発熱各 5 件、白血球数減少（白血球減少症含む）、痙攣、嘔吐及び腎不全各 3 件、低カリウム血症、意識レベルの低下、頭痛及び末梢性ニューロパシー各 2 件で、未知・重篤では、汎血球減少症 3 件及び脳梗塞 2 件であった。これら 74 件の副作用の転帰は、「回復又は軽快」41 件、「未回復」24 件、「回復したが後遺症あり」2 件、「死亡」1 件及び「不明」6 件であった。また、再審査期間中に未知の副作用として集積された副作用（重篤含む）は、使用成績調査で 9 例 14 件、自発報告で 8 例 9 件の計 17 例 23 件であり、複数件集積された副作用は、汎血球減少症 4 件及び脳梗塞 2 件であった。以上の副作用のうち、転帰が死亡であったのは、自発報告から収集されたウイルス性脳症 1 件であった。これらの副作用及び死亡症例について申請者は以下のように説明した。

既知・重篤な副作用については、いずれの事象についても大きな頻度変化もなく、今回の結果から使用上の注意の改訂は不要と考える。また、未知の副作用については、原疾患及び合併症、併用薬剤等の影響が考えられる事象、時間的関連以外には本剤との関連性を示唆するものがない事象、本剤との直接的な関連がない事象等であり、本剤との関連が強く疑われる症例の集積はな

く、使用上の注意の記載を変更する必要はないと判断した。転帰が死亡のウイルス性脳症の症例は、骨髄異形成症候群により骨髄移植を施行後、ウイルス性脳症を発症し、移植後 1 ヶ月半後に本剤の投与が開始され、本剤投与約 4 週後にウイルス性脳症が増悪し死亡に至った症例であるが、骨髄検査でウイルス感染が確認されており、経過及び転帰の主たる原因は易感染性状態という患者側の要因とそれに基づくウイルス感染であり、本剤との関連性は低いと考える。

機構は、再審査期間満了日以降における副作用の発現状況及び新たな対応の要否についての説明を申請者に求めた。申請者は以下のように説明した。

再審査期間満了日（平成 19 年 3 月 27 日）から平成 22 年 3 月 18 日時点までに機構に報告を行った重篤な副作用は 21 例 38 件（既知：17 例 31 件、未知：6 例 7 件）で、転帰は、「回復又は軽快」23 件、「未回復」8 件、「死亡」3 件及び「不明」4 件であった。転帰死亡 2 例 3 件（汎血球減少症、呼吸不全及び腎不全各 1 件）の症例のうち 1 例は、40 歳代の HIV 感染症の男性で、CMV 性脳症に対して本剤投与開始 11 日後、骨髄抑制による汎血球減少症が発現し、その約 4 ヶ月後に全身状態悪化により死亡した症例である。本症例は HIV 感染症の患者であり、また汎血球減少症の発現が知られている抗 HIV 薬が併用されていたことから、原疾患及び併用薬が影響した可能性が高いと考える。他の 1 例は、本剤投与開始約 2 年前に神経芽腫（ステージⅣ）との診断で化学療法が開始されている女児で、CMV 感染症に対して本剤が 8 日間投与され、投与終了 6 日後に腎不全及び呼吸不全が出現し、その約 1 ヶ月後に死亡した症例である。原疾患である転移性神経芽腫の進行や合併症である深在性真菌症及び真菌性腎盂腎炎、並びに多剤併用の影響も考えられ、本剤との関連性を評価することは困難であると考え。また既知・重篤な副作用については、悪心、嘔吐及び電解質失調各 2 件、他は各 1 件の報告であり、発現頻度の変化も認められていない。一方、未知・重篤な副作用については、汎血球減少症 3 件の他、胸部不快感、腎不全、呼吸不全、スティーブンス・ジョンソン症候群各 1 件の報告であった。汎血球減少症 3 例（1 例は前述のとおりの）については、原疾患及び合併症、併用薬等の影響が考えられる症例であり、その他の未知の副作用についても本剤との関連性を示唆する症例はなかった。以上より、現時点において新たな対応は必要ないと考える。

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。

なお、再審査期間中、並びに再審査期間満了日から平成 22 年 3 月 18 日時点までの間に、感染症発現症例は認められなかった。

5. 相互作用

使用成績調査の安全性解析対象症例において、併用薬剤の有無別及び種類別に安全性に影響を及ぼす要因がないか検討されたが、特段の問題は認められなかった（「2-1 安全性」の項参照）。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 21 年 12 月 31 日時点で、21 ヶ国において、①AIDS 患者における CMV 網膜炎、あるいは①AIDS 患者における CMV 網膜炎及び②AIDS 患者における単純ヘルペスウイルス感染症

等の治療薬として、承認、販売されている。再審査期間中、並びに再審査期間満了日から平成 22 年 3 月 18 日時点までの間に、本邦及び海外において、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置に該当する事項はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中、並びに再審査期間満了日から平成 22 年 3 月 18 日時点までの間に、厚生労働省又は機構に報告された本剤の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

8. 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。

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 実施中の臨床試験、あるいは市販後の使用において、重篤な有害事象が発生した際には速やかに報告を行うこと。2. 実施中の臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的（3 ヶ月に 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、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。 |
|---|

承認条件 1. への対応については、「4. 副作用及び感染症」の項を、また承認条件 3. への対応については、「1. 製造販売後調査全般について」及び「2. 使用成績調査の概要」の項参照。

機構は、その他の承認条件に対する対応内容について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、承認条件 2. への対応については、本邦における本剤の CMV 網膜炎に対する第Ⅲ相臨床試験は、平成 7 年 12 月より目標症例数 15 例にて開始し、承認審査段階では平成 9 年 1 月 17 日時点で症例記録用紙を回収できた 6 例について中間報告として報告したが、本臨床試験は承認取得（平成 9 年 3 月）以降も承認条件として継続し、平成 9 年 12 月に 9 例のまとめを報告したことを（平成 10 年 4 月に改訂版を報告）、承認条件 4. への対応については、使用成績調査において併用薬の投与状況を収集し、他剤との併用による本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響について検討したうえで、その結果を再審査申請資料として提出し（「2. 使用成績調査の概要」の項参照）、また承認以降再審査期間終了まで、安全性定期報告において、調査の進捗状況及び各時点における調査結果について定期的に報告したことを説明した。さらに承認条件 5. への対応について申請者は、本剤販売以降、本剤が納入された全ての医療機関に対して使用成績調査の実施を依頼し、その際に、本剤の効果、投与方法、副作用等の他、本剤は現在臨床試験中であること、並びに薬剤に関する科学的データを収集中であることを記載した患者向け説明文書を医療機関に提供し、患者に十分な説明を行うよう要請した。また、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項

にインフォームド・コンセントに関する文言を明記し、医師に対してインフォームド・コンセントを得て本剤を使用するよう要請してきた。なお、平成 12 年 4 月に、調査方法を症例数の多い治療経験豊富な医師が所属する特定の施設（約 30 施設）での全例調査方式に変更した後も、使用成績調査対象施設においては前述の方法を継続し、その他の施設においては、本剤新規採用時に MR が当該医療機関に対し、添付文書、使用上の注意解説書、製品情報概要を用いて本剤の適正使用について説明を行うとともに、インフォームド・コンセントを得て本剤を使用するよう要請してきたことを説明した。

機構は、今後も本剤使用の際に十分なインフォームド・コンセントを行うことは勿論であるが、以上の申請者の説明、並びに今回実施された調査内容を踏まえ、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