

再審査報告書

平成 23 年 5 月 26 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	コンビビル配合錠
有 効 成 分 名	ジドブジン及びラミブジン
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1回1錠（ジドブジンとして 300 mg 及びラミブジンとして 150 mg）を1日2回経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 11 年 6 月 11 日
再 審 査 期 間	ラミブジン（エピビル錠 150）の残余期間（平成 11 年 6 月 11 日～平成 19 年 2 月 13 日）
備 考	*「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」に係る通知（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）に基づき、「コンビビル錠」から「コンビビル配合錠」に変更された（平成 21 年 6 月 10 日）。 **「コンビビル配合錠」は、グラクソ・スミスクライン株式会社からヴィーブヘルスケア株式会社に承継された（平成 22 年 9 月 1 日）。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査として、承認条件***に基づき、コンビビル配合錠（以下「本剤」という。）の未知の副作用（特に重要な副作用）、使用実態下における副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因等を把握することを目的に、HIV 感染症治療薬及び HIV 関連疾患治療薬（HIV Related Drugs、以下「HRD」という。）の承認を有する会社共通の調査票を用いた調査が、本剤が投与された全症例を対象とし、本剤の販売開始日（平成 11 年 6 月 23 日）から実施された。その後、調査の質を維持しながら、より効率的な調査を実施するために、平成 12 年 4 月からは、HIV 感染症治療の経験豊富な医師が在籍し、かつ HIV 感染症患者数が多い 30 施設に限定して調査を実施する方法に変更され、再審査期間満了日（平成 19 年 2 月 13 日）まで実施された。その結果、国内 33 施設から 557 例の症例が収集された。なお、指導事項****2) に基づきプロピオン酸系の非ステロイド系抗炎症薬（以下「NSAIDs」という。）併用時の相互作用が重点調査項目とされた。また指導事項****1) に基づき、製剤の含量規格及び含量均一性試験に係る医薬品製造承認事項一部変更承認申請が行われ、平成 16 年 8 月 23 日に承認されている。

特定使用成績調査として、本剤の妊産婦に対する安全性等の適正使用情報の収集及び出生児への影響の有無を確認することを目的とした調査が、HRD の承認を有する会社共通の調査票を用いて、本剤が投与され調査協力が得られた症例を対象とし、本剤の販売開始日（平成 11 年 6 月 23 日）から再審査期間満了日（平成 19 年 2 月 13 日）までの間に実施され、5 施設より妊産婦 6 例、出生児 7 例（二卵性双生児 1 組を含む）の症例が収集された。

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) 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。
- 2) 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。
- 3) 治療にあたっては、本剤は市販後調査において薬剤に関するデータを収集することとされていること等患者に

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。

****指導事項：

- 1) 製剤の含量規格、及び含量均一性試験については本邦の品質規格のあり方に沿って再整備を行うこと。
- 2) プロピオン酸系の非ステロイド系抗炎症薬併用時の副作用については、市販後も十分にモニタリングすること。

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 557 例の全ての症例が解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 50.1 % (279/557 例、504 件) であった。本剤を用いた日本人における臨床試験成績は得られていないが、国内で実施された HIV 感染症患者を対象としたジドブジン製剤（1 回 100 mg、1 日 4 回）及びラミブジン製剤（1 回 150 mg、1 日 2 回）の併用投与を行った多施設共同オープン試験（以下「承認時までの試験」という。）における副作用発現率 71.4 % (30/42 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器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、胃腸障害 17.8 % (99 例)、代謝及び栄養障害 12.6 % (70 例)、血液及びリンパ系障害 9.7 % (54 例)、臨床検査 9.0 % (50 例) で、発現した主な副作用は、悪心 59 件、貧血 50 件、下痢 36 件、高脂血症 35 件、発疹 20 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、使用理由（HIV 感染症、その他）、性別、妊娠の有無（女性のみ）、年齢、入院・外来区分、人種（日本人、その他）、HIV 感染症治療歴の有無、罹病期間、アレルギーの有無、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、1 日平均投与量、併用薬剤の有無、併用薬剤数（抗 HIV 薬）、プロピオン酸系 NSAIDs 併用の有無、米国疾病管理センター（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）分類（カテゴリー A、B、C、不明）、併用療法の有無、総投与日数及び総投与量の計 21 項目について検討された。その結果、HIV 感染症治療歴の有無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。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

HIV 感染症治療歴有無別の副作用発現率は、それぞれ 41.5 % (114/275 例) 及び 58.5 % (165/282 例) であり、HIV 感染症治療歴「無」症例で高かった。HIV 感染症治療歴「無」症例において発現した主な副作用は、悪心 51 件、貧血 34 件、下痢 21 件等で、HIV 感染症治療歴「有」症例と類似しており、HIV 感染症治療歴の有無による副作用に特別な傾向はみられなかった。なお、有意差が認められた明確な要因は不明であるが、HIV 感染症治療歴「有」症例では、既にいくつかの抗 HIV 薬の使用により、その患者に適した薬剤の選択が行われていると考えられ、このことが副作用発現率に影響している可能性が推察された。

併用療法有無別の副作用発現率は、それぞれ 81.3 % (13/16 例) 及び 49.2 % (265/539 例) であり、併用療法「有」症例で高かった（不明 2 例を除く）。併用療法「有」症例で副作用が発現した 13 例の併用療法は、食事療法 6 例、食事療法／運動療法 5 例、樹状細胞療法及び前立腺癌ホルモン療法各 1 例で、主に糖尿病に関連した併用療法であり、また発現した主な副作用は、糖尿病 5 件、下痢 4 件、血中トリグリセリド増加 3 件、貧血、高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加、肝機能異常及び悪心各 2 件で、糖尿病関連の副作用が多かった。併用療法「有」症例が少ないため、有意差が認められた要因を明確にすることは困難であるが、併用療法「有」症例では糖尿病関連の副作用が多かったこと以外に特別な傾向はみられなかった。

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。

2-2 重点調査項目：プロピオン酸系 NSAIDs 併用時の安全性

血友病患者において、プロピオン酸系 NSAIDs であるイブプロフェンと本剤の有効成分であるジドブジンを併用投与した場合、出血傾向が増強することが海外で報告されていることから（Ragni M V, et al, *Am J Hematol*, 40: 176-182, 1992、Ragni M V, et al, *The Lancet*, 1: 1454-1455, 1988）、本剤との併用は禁忌となっている。そこで使用成績調査において、本剤とプロピオン酸系 NSAIDs が併用された症例における副作用発現状況について検討された。

安全性解析対象症例 557 例のうち、プロピオン酸系 NSAIDs との併用例は 8 例収集された。併用禁忌であるイブプロフェンとの併用例はなく、いずれの症例もロキソプロフェンナトリウムの併用で、血友病を合併している症例はなかった。

副作用は 6 例 14 件（貧血 2 件、下痢、血中乳酸脱水素酵素増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、悪心、帯状疱疹、好酸球性膿疱性毛包炎、感覚鈍麻、肝障害、赤血球数減少、白血球数減少及び高脂血症各 1 件）であったが、調査担当医師から相互作用として報告された副作用はなかった。また、重篤な副作用は感覚鈍麻 1 件で、当該副作用を含む 14 件の副作用の転帰は、未回復の 1 例 2 件（感覚鈍麻及び白血球数減少各 1 件）以外は、いずれも回復又は軽快であった。

以上より、申請者は、プロピオン酸系 NSAIDs と本剤の併用において、現時点で新たな対応の必要性はないと考えたと説明した。

機構は、申請者の説明を了承するものの、本剤の適正使用徹底のために、今後も申請者による医療現場への適切な情報提供の継続が重要であると考えたとともに、申請者には、本剤とプロピオン酸系 NSAIDs との相互作用についての情報に十分に留意する必要があると考える。

2-3 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 557 例から判定不能症例 44 例（投与前後ともに HIV-RNA コピー数、CD4 陽性 T リンパ球数の記載なし）を除いた 513 例が解析対象とされた。有効性評価基準は設定されておらず、HIV-RNA コピー数（以下「ウイルス量」という。）、CD4 陽性 T リンパ球数（以下「CD4 リンパ球数」という。）の検査値の推移が観察され、ウイルス量の減少と CD4 リンパ球数の増加が有効性の指標とされた。

有効性解析対象症例 513 例において、投与期間が 60 日以上で、本剤投与前及び投与後のウイルス量及び CD4 リンパ球数の記載があった 366 例（以下「有効性（検査値推移）解析対象症例」という。）における本剤投与後 3 ヶ月毎のウイルス量及び CD4 リンパ球数の推移が検討された（表 1）。

表 1. ウイルス量（log copies/mL）、CD4 リンパ球数（cells/mm³）の推移（一部抜粋）

		0 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月	72 ヶ月
ウイルス量 注 1)	n	366	261	223	182	143	106	57	35	16
	mean	3.9	2.7	2.7	2.7	2.6	2.6	2.7	2.6	2.6
	S.D.	1.2	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2	0.4	0	0
CD4	n	366	259	223	181	142	105	57	36	16
	mean	284.8	347.7	370.4	430.3	464.8	545.4	539.5	677.5	671.3
	S.D.	231.8	220.1	219.9	243.5	233.2	262.8	305.4	276.5	248.2

注 1) ウイルス量の検出限界は 400 copies/mL

その結果、ウイルス量は本剤投与開始3ヶ月後に著しい減少を認め、その後も維持されており、また、CD4リンパ球数は本剤投与後に増加傾向を示した。

有効性に影響を及ぼす要因について、患者背景別（性別、年齢、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、血友病の有無及びHIV感染症治療歴の有無）にウイルス量及びCD4リンパ球数の推移が検討された。なお、本検討の対象症例は、有効性（検査値推移）解析対象症例（366例）とされた。

その結果、性別、合併症の有無、肝機能障害の有無、血友病の有無及びHIV感染症治療歴の有無にかかわらずウイルス量は本剤投与開始3ヶ月後に著しい減少を認め、CD4リンパ球数は本剤投与後に増加傾向を示した。年齢については、高齢者の症例が2例と少なく、また、腎機能障害を有する患者については1例のみであり、有効性を検討することは困難であった。

以上より機構は、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（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）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。本調査において小児症例は収集されなかった。なお、妊産婦及び出生児の安全性については、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）

高齢者（65歳以上）：6例収集され、うち5例に10件の副作用が認められ、副作用発現率は83.3%（5/6例）であり、成人の49.6%（273/551例）と比べて有意差はないものの高かった。なお、高齢者の症例数が少ないため、この要因を詳細に検討することは困難であった。高齢者に認められた10件の副作用は、貧血2件、带状疱疹、肺結核、高脂血症、高血圧、感覚鈍麻、肝障害、赤血球数減少及び白血球数減少各1件で、重篤な副作用は感覚鈍麻1件のみで、転帰は未回復4件（高脂血症、高血圧、感覚鈍麻及び白血球数減少各1件）以外は、いずれも回復又は軽快であった。また、有効性（検査値推移）解析対象症例が2例のみであることからウイルス量及びCD4リンパ球数の推移を評価することは困難であった。

妊産婦：4例収集され、いずれの症例にも副作用が認められた。発現した4件の副作用は、高コレステロール血症、悪心、下痢及び肝酵素上昇各1件で、いずれも非重篤であり、転帰は高コレステロール血症及び肝酵素上昇は未回復、悪心及び下痢は回復又は軽快であった。また、これら妊産婦の追跡調査は、特定使用成績調査で実施されている（「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）。なお、有効性（検査値推移）解析対象症例はなかった。

腎機能障害を有する患者：4例収集され、うち2例に副作用として非重篤な末梢性浮腫及び悪心各1件が認められた。末梢性浮腫発現例は40歳代男性で、本剤投与開始約1週間後に下肢浮腫が発現し、本剤及び併用薬であるエファビレンツの投与を本事象発現14日後に中止し、その後当該事象は回復した。悪心発現例は30歳代男性で、本剤投与開始2日目に嘔気、嘔吐が出現し、薬物療法等により軽快した。また、有効性（検査値推移）解析対象症例は1例のみであるため、ウイルス量及びCD4リンパ球数の推移を評価することは困難であった。

肝機能障害を有する患者：116例収集され、うち62例に122件の副作用が認められ、副作用発現率は53.4%（62/116例）であり、肝機能障害を有しない患者の49.2%（217/441例）との間に有意差はなかった。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、肝機能異常及び貧血

各 11 件、高脂血症及び悪心各 7 件、後天性リポジストロフィー 6 件であり、肝機能異常が多く発現する傾向が認められた以外は、肝機能障害を有しない患者と同様であった。122 件の副作用のうち重篤な副作用は 15 件（糖尿病及び貧血各 3 件、肝機能異常 2 件、他は各 1 件ずつ）で、転帰は未回復の 5 件（糖尿病 2 件、肝機能異常、感覚鈍麻及び血小板数減少各 1 件）以外の 10 件は、いずれも回復又は軽快であった。なお、肝機能障害のある患者については、使用上の注意の「慎重投与」の項に「ジドブジンの高い血中濃度が維持するおそれがある」と記載され注意喚起されている。また、有効性（検査値推移）解析対象症例 81 例において、肝機能障害の有無にかかわらず、ウイルス量は本剤投与開始 3 ヶ月後に著しい減少を認め、その後も維持されており、CD4 リンパ球数は本剤投与後に増加傾向を示した。

申請者は、以上より特別な背景を有する患者（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）の安全性及び肝機能障害を有する患者の有効性について、現時点で特段の問題はないと考えると説明した。

機構は、肝機能障害を有する患者以外の症例については症例数が少なく評価は困難であるものの、特別な背景を有する患者において、現時点で新たに対応すべき特段の問題はないと判断した。

2-5 他剤（抗 HIV 薬）との併用における本剤の安全性及び有効性

安全性解析対象症例 557 例のうち、併用薬剤の有無不明の 1 例（当該症例は抗 HIV 薬の併用なし）を除いて、いずれの症例も他の薬剤を併用しており、抗 HIV 薬の併用については、抗 HIV 薬の併用薬剤数は、「併用なし」5 例、「1 剤」421 例、「2 剤」85 例、「3 剤」31 例及び「4 剤以上」15 例であった。併用薬剤数（抗 HIV 薬）別の副作用発現率は、「併用なし」40.0 %（2/5 例）、「1 剤」50.1 %（211/421 例）、「2 剤」42.4 %（36/85 例）、「3 剤」64.5 %（20/31 例）及び「4 剤以上」66.7 %（10/15 例）であり、副作用発現率に有意差は認められなかった。主な組合せは、「本剤 + エファビレンツ」279 例、「本剤 + ロピナビル・リトナビル配合剤」175 例であり、副作用発現率は、それぞれ 43.7 %（122/279 例）及び 42.9 %（75/175 例）であった。発現した器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、「本剤 + エファビレンツ」の組合せ症例では、悪心等の胃腸障害 12.5 %（35 例）、浮動性めまい等の神経系障害 12.2 %（34 例）、発疹等の皮膚及び皮下組織障害 10.8 %（30 例）で、「本剤 + ロピナビル・リトナビル配合剤」の組合せ症例では、下痢、悪心等の胃腸障害 21.1 %（37 例）、高脂血症等の代謝及び栄養障害 14.9 %（26 例）であり、本剤及び併用薬で発現することが既に知られている副作用であった。

また、これら主な 2 組の組合せ症例いずれにおいても、ウイルス量は本剤投与開始 3 ヶ月後に著しい減少を認め、その後も維持されており、また、CD4 リンパ球数は本剤投与後に増加傾向を示した。

以上より申請者は、本剤と他の抗 HIV 薬との併用における安全性及び有効性については特段の問題は認められず、新たな対応は不要と考えると説明した。さらに申請者は、これらの情報については、承認条件***2) に基づき、安全性定期報告にて定期的に規制当局に報告したことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）の概要

妊産婦については、妊娠から出産までの経過について、また出生児については、可能な限り生

後 1 年間の追跡調査が実施された。使用成績調査及び自発報告より各 3 例の計 6 例の妊産婦情報が入手され、再審査期間満了日までに調査票が収集された症例は、妊産婦 6 例、出生児 7 例（二卵性双生児 1 組を含む）で、全例が安全性解析対象症例とされた。

3-1 妊産婦の安全性

妊産婦の安全性解析対象症例 6 例のうち 3 例に 3 件の副作用が認められた。発現した副作用は、高コレステロール血症、悪心及び肝酵素上昇各 1 件で、いずれも既知・非重篤な副作用であった。

高コレステロール血症を発現した症例（30 歳代）は、妊娠後期に本剤とロピナビル・リトナビル配合錠の投与が開始され、投与開始 1 ヶ月後に高コレステロール血症が発現した。本症例はその後転院したため追跡調査ができず、転帰は未回復とされた。また、悪心を発現した症例（20 歳代）は、妊娠後期に本剤とロピナビル・リトナビル配合錠の投与が開始され悪心が発現し、悪心発現後も本剤及びロピナビル・リトナビル配合錠の投与は継続され、悪心発現約 2 ヶ月後に軽快した。さらに、肝酵素上昇を発現した症例（20 歳代）は、本剤投与開始 1 ヶ月前からロイシンアミノペプチダーゼ及び γ -グルタミルトランスフェラーゼの検査値上昇が認められている症例で、妊娠中期から本剤とネルフィナビルメシル酸塩の投与が開始され、本剤及びネルフィナビルメシル酸塩投与開始後、43 日目に肝酵素検査値の増悪（肝酵素上昇）が認められた。本症例はその後來院しなかったため追跡調査ができず、転帰は未回復とされた。

3-2 出産状況及び出生児の安全性

妊産婦 6 例ともに、妊娠 34 週以降に帝王切開にて出産した。出生児の体重は 2,500 g 未満が 4 例、2,500 g 以上が 3 例で、1 例に先天異常が認められた。当該症例は、妊娠後期（妊娠 34 週）の母親に、本剤とネルフィナビルメシル酸塩の投与が開始され、妊娠 38 週に帝王切開にて 2,220 g の男児を出産したが、男児には多指と副耳が認められた。なお、担当医師は「母親が本剤とネルフィナビルメシル酸塩の服用を開始したのが妊娠 34 週であるため、これらの事象と薬剤との関連はないと判断する。」とコメントしている。また、出生児 7 例のうち 4 例に 5 件の副作用が認められ、発現した副作用は、貧血 3 件、好中球減少及び妊娠週に比して小さい児各 1 件で、うち貧血 1 件が重篤であったが、これらの事象はいずれも回復又は軽快した。

3-3 出生児の経過

出生児の安全性解析対象症例 7 例のうち、出生後に 1 年間経過観察された症例が 3 例、出生後の経過観察期間が 1 年未満の症例が 4 例であった。1 年間経過観察された 3 例のうち、出生 1 年後にウイルス量と CDC 分類の情報が得られている 2 例では、ウイルス量は検出限界以下、CDC 分類は P-0 であり、HIV 感染は疑われなかった。残りの 1 例は出生 6 ヶ月後にウイルス量と CD4 リンパ球数が測定されており、ウイルス量は検出限界以下、CD4 リンパ球数は正常範囲内であり、HIV 感染は疑われなかった。また、観察期間が 1 年未満の 4 例のうち、出生後のウイルス量、CD4 リンパ球数、CDC 分類の情報が得られている 2 例については、出生後 1 ヶ月時点で、いずれも HIV 感染は疑われなかった。以上、出生児の経過において、知り得た情報の限りでは母子感染が疑われる症例はなかった（詳細情報不明の 2 例を除く）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の妊産婦への投与に関して、現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。

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重篤な副作用は、使用成績調査で43例54件、特定使用成績調査で1例1件、自発報告で5例6件の計49例61件であり、転帰死亡症例はなかった。主な副作用は、貧血21件、糖尿病及び白血球数減少各4件、汎血球減少症及び肝機能異常各3件で、未知・重篤な副作用は、肝機能異常及び糖尿病（重篤な糖尿病4件のうち、血中ブドウ糖上昇のみの1件は既知として取扱われている）各3件、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎2件等であった。

また、再審査期間中に集積された未知の副作用（重篤を含む）は、使用成績調査で42例50件、特定使用成績調査で1例1件、自発報告で8例8件の計51例59件であり、転帰死亡症例はなかった。集積された副作用は、糖尿病5件、肝機能異常、带状疱疹及び血中ビリルビン増加各3件等で、その他は2件以下の集積であった。

これらの未知の副作用（重篤を含む）に関して申請者は、これらの症例は本剤との関連性の評価を行うための情報が不足していること、原疾患による患者の病態要因との関連、併用薬又は合併症との関連性が考えられることから、使用上の注意を改訂する必要はないと考えると説明した。

機構は、再審査期間満了日以降の副作用発現状況並びに新たな対応の要否について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように説明した。

再審査期間満了後から平成23年4月30日時点までにおいて、機構に報告した重篤な副作用は、貧血及び骨髄機能不全各3件、汎血球減少症、血小板減少症、免疫再構築症候群、くる病、間質性肺疾患及び肺高血圧症各1件の計12件で、集積した未知の副作用（重篤を含む）は、汎血球減少症、乗物酔い、胃腸障害、くる病、神経系障害、間質性肺疾患及び肺高血圧症各1件の計7件であった。これら未知の副作用は、再審査期間中には発現がなく、現時点においていずれも集積件数が少なく新たな対応は不要と考える。また、転帰死亡3例4件（汎血球減少症、間質性肺疾患、肺高血圧症・くる病）については、いずれの症例についても死亡に至った副作用と本剤との関連性は完全には否定できないものの、併用されていた他の抗HIV薬や原疾患の影響等も考えられることから、現時点で新たな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、現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。

なお、再審査期間中及び再審査期間満了後から平成23年4月30日時点までに感染症発現症例の報告はなかった。

5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用の文献報告並びに相互作用によると思われる副作用発現症例の報告はなかった。

なお、再審査期間満了後から平成23年4月30日時点までに相互作用に関する研究報告が1件報告された（Chinello P, et al, *Journal of Infection*, 54(6): 597-602, 2007）。本研究報告は、エファビレンツもしくはネルフィナビルにジドブジンを併用した際に、QTc 間隔延長の発現リスクが増大する可能性が示唆されたとの内容であった。

本研究報告について申請者は、本研究報告においては、24時間心電図検査の結果が用いられておらず、また、QTc 間隔のベースラインとベースラインからの変動値が示されていないこと、さらに対象症例数が少数であり（エファビレンツ投与例78例、ネルフィナビル投与例26例）、かつ本剤の併用症例数が不明であること等から、本剤がQTc 間隔延長の発現率上昇に関与すると断定

することは困難であり、現時点では特に対応は不要と考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、今後も同様な情報に留意する必要があると考える。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 21 年 11 月 30 日時点で、世界 137 の国と地域で承認・販売されている。本邦において、再審査期間中に緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置は講じられなかったが、再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された海外における措置報告が 1 件あった(平成 14 年 5 月報告)。

本措置報告は、米国において、本剤と表示された瓶にアバカビル硫酸塩錠が入っているものがあり、米国グラクソ・スミスクライン（GSK）社が、Dear Health Care Provider Letter を発信し、製品の回収を行ったという内容であり、第三者によるラベルの張り替えが疑われた。本邦では本剤及びアバカビル硫酸塩錠ともに包装前の錠剤バルクで輸入され、本邦において小分け・包装がされており、特に問題はないと考えられることから、特段の措置は講じられなかった。

また、再審査期間満了後から平成 23 年 4 月 30 日時点までにおいて、1 件の措置報告が報告された（平成 19 年 4 月報告）。当該措置報告は、米国の薬局 1 施設において、本剤のラベルが貼付されたボトルにアバカビル硫酸塩錠が入っていることが確認され、米国 GSK 社が、Dear Pharmacy Professional Letter を発信したという内容である（第三者によるラベル貼り替えの疑い）。本件について申請者は、平成 23 年 4 月 30 日時点において、米国 GSK 社と FDA が詳細を調査中であるが、米国の他の都市や州において同様な報告はされておらず、また本邦では、本剤及びアバカビル硫酸塩錠ともに包装前の錠剤バルクで輸入され、本邦において小分け・包装がされていることから、特に問題はないと考えると説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で直ちに対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告は 9 件で、いずれも安全性に関する報告であった（表 2）。これらについて申請者は以下のように説明した。

表 2. 研究報告一覧

No.	研究報告の概要
1	HIV 母子感染予防のため出生前からジドブジン及びラミブジンに曝露した新生児及び乳児に発現する持続的なミトコンドリア機能不全 (Blanche S, et al, <i>The Lancet</i> , 354: 1084-1089, 1999)
2	HIV 患者におけるヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に関連したリポジストロフィーの発現 (Carr A, et al, <i>AIDS</i> , 14(3): F25-F32, 2000)
3	胎児マウスへの経胎盤曝露及び新生児マウスへの投与と多臓器発癌性 (Diwan BA, et al, <i>Toxicology and Applied Pharmacology</i> , 161(1): 82-99, 1999)
4	HIV-1 トランスジェニックマウスへのジドブジン投与により発現したミトコンドリア機能障害・心機能障害 (Lewis W, et al, <i>Laboratory Investigation</i> , 80(2): 187-197, 2000)
5	胎盤を通じてジドブジンに曝露したサル胎児に発現したミトコンドリアミオパシー (Gerschenson M, et al, <i>AIDS Research and Human Retroviruses</i> , 16(7): 635-644, 2000)
6	妊娠中にジドブジンの投与を受けた HIV 感染女性からの出生児における先天異常の発現率の増加 (Newschaffer CJ, et al, <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i> , 24: 249-256, 2000)
7	抗レトロウイルス療法による免疫学的又はウイルス学的改善によって骨壊死が発現する (Monier P, et al, <i>CID</i> , 31: 1488-1492, 2000)

8	HIV 母子感染予防の目的で、周産期にジドブジン又はラミブジンに曝露した新生児及び乳児は、ミトコンドリア機能障害の発現リスクが高い (Barret B, et al, <i>AIDS</i> : 1769-1785, 2003)
9	子宮内で抗レトロウイルス薬に曝露された新生児及び乳児に先天異常の発現を認めた (Santis MD, et al, <i>JAMA</i> , 291(3): 305, 2004)

HIV 母子感染予防の目的で、ジドブジン及びラミブジンを投与された妊婦から出生した新生児及び乳児にミトコンドリア機能障害が発現するという報告が 2 件あった (No.1、8)。薬剤と新生児及び乳児のミトコンドリア機能障害との関連性は明確ではないものの、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（以下「NRTI」という。）を HIV 感染症患者に投与する際の重要な安全性情報であると考え、平成 16 年 7 月に、使用上の注意の「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項に「ミトコンドリア障害」について記載し注意喚起を行った。また、HIV 感染患者において、NRTI によるリポジストロフィーが発現する可能性を示唆する報告が 1 件あった (No.2)。抗 HIV 薬を服用中の患者において体脂肪再分布／蓄積が報告されていることから、厚生労働省より、本邦で販売されている全ての抗 HIV 薬に対し「重要な基本的注意」の項への追記が指示され、平成 17 年 5 月に「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に「体脂肪の再分布／蓄積」について記載し注意喚起を行った。その他の研究報告については、いずれも他の要因の関与又は情報不足などの理由から、今後、同様な報告の収集状況を踏まえて対応することとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間満了後から平成 23 年 4 月 30 日時点までに機構に報告された研究報告は 1 件であった（「5. 相互作用」の項参照）。

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。

【承認条件】

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 治療にあたっては、本剤は市販後調査において薬剤に関するデータを収集することとされてい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。

承認条件 1) 及び 2) への対応については、「1. 製造販売後調査全般について」～「7. 研究報告」の項参照。

承認条件 3) への対応について申請者は、本剤を投与する患者に対しては、インフォームド・コンセントが徹底されるよう、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」に記載するとともに、その内容について、患者本人又はそれに代わる適切な者に十分に説明し同意を得た後に使用するよう規定したことを説明した。

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