

再審査報告書

平成 23 年 11 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

販売名 [*]	ザイアジェン錠 300mg
有効成分名 ^{**}	アバカビル硫酸塩
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、成人には他の抗 HIV 薬と併用して、アバカビルとして 1 日量 600mg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜減量する。
承認年月日	平成 11 年 9 月 10 日
再審査期間	10 年
備考	<p>[*]「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 日付医薬発第 955 号）に基づき、販売名が「ザイアジェン錠」から「ザイアジェン錠 300mg」に変更された（平成 18 年 11 月 24 日）。</p> <p>^{**}日本薬局方の改正における医薬品の命名法の変更（平成 18 年 3 月 31 日薬厚生労働省告示第 285 号）に基づき、「硫酸アバカビル」から「アバカビル硫酸塩」に変更された（平成 21 年 12 月 1 日）。</p> <p>^{***}平成 22 年 9 月 1 日：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へ承継。</p> <p>^{****}承認事項一部変更申請がなされ「用法及び用量」の 1 回 300mg、1 日 2 回投与に 1 回 600mg 1 日 1 回投与を追加変更された（平成 16 年 12 月 24 日）。</p>

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、ザイアジェン錠 300mg（以下、「本剤」という。）について、(1) 未知の副作用（特に重要な副作用について）、(2) 医薬品の使用実態下における副作用の発症状況の把握、(3) 安全性、有効性等の影響を与えると考えられる要因、(4) 重点調査項目として 1) 過敏症発現状況、2) 肝機能障害を有する患者における副作用発現状況、3) 本剤が小児に使用された場合の投与状況、副作用発現状況を把握することを目的に、HIV 感染症治療薬（HIV Related Drugs、以下、「HRD」という。）開発会社共通の調査票を用いた中央登録方法で、本剤が投与された全症例を対象とし実施された。平成 11 年 9 月から平成 20 年 3 月までに登録を終了し、その結果、国内 25 施設から 646 例が収集された。

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検出又は確認を行うとともに、出生児への影響の有無を確認することを目的に実施された。調査対象症例は、共同使用成績調査の追跡調査（共同調査 3 年次；平成 11 年 9 月から）では妊産婦に対し本剤を投与された全症例、HRD 共同特定使用成績調査（共同調査 4 年次から平成 21 年 9 月）では妊産婦に使用され出産、流産、中絶等の経過を観察できた症例とされ、妊産婦安全性解析対象症例として 3 例、出生児追跡調査対象例として 2 例が収集された。

なお、承認条件^{*****} 2、3 に係る報告書については、平成 20 年 11 月 14 日付、結果通知が発出されている。

^{*****}承認条件

本剤の初回承認時に5つの承認条件が付されたが、その後、平成16年12月24日に「用法及び用量」の項の変更(1回300mg 1日2回投与に1回600mg投与を追加)の承認時に承認条件の文章の記載整備が行われ、4つにまとめられた。

平成16年12月24日承認の医薬品製造承認事項一部変更時

1. 本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう、医師に要請すること。
2. 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。
3. 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。
4. 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

安全性については、収集された646例から、計3例(重複症例3例)を除外した643例が安全性解析対象症例とされた。そのうち、副作用は306例736件で、副作用発現症例率(以下、「副作用発現率」という。)は47.6%(306/643例)であった。

器官別大分類の主な副作用及び副作用発現率は、代謝及び栄養障害19.0%(122/643例)、臨床検査18.2%(117/643例)、胃腸障害11.8%(76/643例)、皮膚及び皮下組織障害8.4%(54/643例)、神経系障害7.5%(48/643例)、肝胆道障害7.0%(45/643例)であった。副作用別では、高脂血症78件、悪心40件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(以下、「 γ -GTP」という。)増加36件、血中トリグリセリド増加34件、肝機能異常及び発疹各26件、血中尿酸増加25件であった。

安全性に影響を及ぼす要因として、患者背景別に副作用発現率の層別解析が行われた。各種要因別(性別、妊娠の有無(女性のみ)、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、CDC分類、併用治療の有無、総投与日数、総投与量)について検討された。その結果、アレルギーの有無、血友病の有無、抗HIV薬併用薬剤数及びCDC分類において有意差が認められた。これら有意差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

アレルギーの有無:アレルギー「有」の副作用発現率は55.3%(115/208例)であり、「無」42.5%(152/358例)に比して有意に高かった(「不明」77例あり)。アレルギー有無において、副作用の種類や重篤性、発現傾向に特有な傾向は認められなかった。

合併症(血友病):合併症として血友病「有」の副作用発現率は60.8%(62/102例)であり、「無」45.1%(244/541例)と比較して、血友病「有」において、有意に高かった。血友病の有無において、副作用の種類や重篤性、発現傾向に特有な傾向は認められなかった。

抗HIV薬併用薬剤数:抗HIV薬併用薬剤数別の副作用発現率は、「1剤」群28.2%(11/39例)、「2剤」群46.3%(155/335例)、「3剤」群47.3%(78/165例)、「4剤以上」群59.6%(62/104例)であり有意差がみられた。抗HIV薬併用薬剤数において、副作用の種類に特有な傾向はなかった。

CDC分類:投与前重症度CDC分類別の副作用発現率は、「A」群45.2%(94/208例)、「B」群74.4%(29/39例)、「C」群47.7%(61/128例)であり有意差がみられたが(「不明」268例あり)。

重症度が高くなるに従い副作用発現率が上昇する傾向はみられなかった。

申請者は、副作用発現率について、本剤は承認時まで国内臨床試験を実施していないため比較はできないが、製造販売後臨床試験の副作用発現率 87.5% (14/16 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別の有害事象については、 γ -GTP 増加を除き、いずれの副作用も既に「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を行っている。安全性に影響を及ぼす要因としてアレルギーの有無、合併症（血友病）の有無、抗 HIV 薬併用薬剤数、CDC 分類において副作用発現率に有意差が認められたが、いずれも副作用の種類や重篤性、発現傾向に特有な傾向はみられなかったことから、特別な対応の必要はないと説明した。

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

本調査の安全性の重点調査項目として、指導事項¹に従い過敏症発現状況、肝機能障害を有する患者における副作用発現状況が設定された。

過敏症発現状況：表 1 に示す A を満たす症例又は B を 2 項目以上満たす症例で、なおかつ除外基準に当てはまらない症例が過敏症とされた。

表 1 過敏症判断基準

A	過敏症/アナフィラキシー症状/アレルギー反応/薬剤アレルギー
B	<ul style="list-style-type: none">・発疹・発熱・消化器症状（悪心・嘔吐・下痢・腹痛）・全身症状（昏睡・疲労・倦怠感・筋痛・胸部 X 線像異常（主に浸潤影を呈し、限局する場合もある））
除外基準	<ul style="list-style-type: none">・過敏症様症状が出ているが、他の原因が強く考えられる場合・再投与されたが再発していない症例・アバカビル投与中に症状が消失した症例・アバカビルによる過敏症が疑われるが基準 B を満たしていない症例

本調査における過敏症は 15 例 29 件みられ、発現症例率は 2.3% (15/643 例) であった。内容は、発熱 6 件、発疹 5 件、筋肉痛 3 件、薬疹及び薬物過敏症各 2 件、悪心、下痢、血便排泄、腹痛、嘔吐、過敏症、結膜充血、上気道の炎症、食欲不振、多形紅斑及び頭痛各 1 件であった。このうち重篤な症例は 4 例 7 件（発熱及び発疹 1 例、多形紅斑 1 例、発熱、筋肉痛及び腹痛各 1 例、薬疹 1 例）であった。発現した過敏症の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。

肝機能障害を有する患者における副作用発現状況：本調査において肝機能障害「有」の副作用発現率は 50.2% (119/237 例、356 件) で、「無」46.1% (187/406 例、380 件) と比較してやや高値を示したものの有意差は認められなかった。肝機能障害「有」では重篤な肝疾患が 10 例 10 件（肝機能異常 4 件、肝障害及び肝硬変各 2 件、肝不全及び B 型肝炎各 1 件）報告されたものの、肝機能障害「無」と比べ特有な傾向はなかった。また、肝機能障害「有」のみで複数件数報告された重篤な副作用に痙攣が 3 件あったが、同一症例での発現であり、本症例は本剤投与前に発症して

¹ 指導事項 4) 過敏症については、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、本剤との因果関係を含めた検討を行うこと。

指導事項 7) 肝機能が低下している患者における本剤の適正投与については、今後検討を加えること。また、海外で行われている肝機能低下時の薬物動態については、結果がまとまり次第、報告の上、必要に応じ、その結果を添付文書に適切に反映させること。

いる脳動脈奇形（AVM）による破裂との関連性があるとされる症例であった。

重点調査項目に関する調査結果について、申請者は以下のように説明した。

過敏症については添付文書の警告欄にて、本剤投与後には十分な経過観察を行い過敏症が疑われたときには投与を中止すること、及び過敏症発現後には再投与しないことを明記し、注意喚起を行っている。さらに、患者に対して過敏症に関する説明を行い、過敏症を注意するカードを常に携帯すること、過敏症を発現した後は再度服用しないことを患者に十分指導するよう、同じく警告欄にて注意喚起している。本剤投与により発現した過敏症に対しては適切な処置が行われており、現時点において新たな対応は不要である（海外の対応については、「6. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）。

肝機能障害を有する患者の副作用発現率は肝機能障害を有さない患者に比べやや高値を示したものの有意差は認められず、副作用の種類、重篤性に関しても、重篤な副作用にて数例の肝疾患の悪化がみられた以外には肝機能障害「有」と「無」を比べて特異な傾向はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、過敏症発現状況、肝機能障害を有する患者における副作用発現状況について、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。

2-3 有効性

有効性の評価は HIV-RNA コピー数 (\log_{10} コピー数/mL) 及び CD4 陽性 T リンパ球数 (以下、「CD4 リンパ球数」という。) (mm^3) の検査値の推移を観察し、HIV-RNA コピー数の減少及び CD4 リンパ球数の増加が指標とされた。安全性解析対象症例 643 例から「本剤投与前後の血漿中 HIV-RNA コピー数及び CD4 リンパ球数のいずれも記載がない」106 例を除く 537 例が有効性解析対象症例とされた。投与期間が 60 日以上で、HIV-RNA コピー数は、投与前に比べ本剤投与 3 ヶ月後に著しい減少がみられ、その後も維持されていた (表 2)。CD4 リンパ球数は本剤投与後に増加傾向が示された (表 3)。

表 2 血漿中 HIV-RNA コピー数 (\log_{10} コピー数/mL) (n=389) (抜粋)

	本剤投与後月数									
	0 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月	
症例数	389	279	230	203	192	151	90	64	39	
平均値	3.3	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.8	2.7	
標準偏差	1.0	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.3	0.6	0.4	

表 3 CD4 リンパ球数 (mm^3) (n=388) (抜粋)

	本剤投与後月数									
	0 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月	
症例数	388	276	231	204	194	150	92	62	38	
平均値	339.1	388.2	407.4	409.2	438.3	456.4	480.1	459.7	479.8	
標準偏差	251.0	230.5	227.2	242.5	248.4	228.0	238.6	260.0	235.0	

機構は、HIV-RNA コピー数及び CD4 リンパ球数において改善していることを確認し、有効性が示されているとする申請者の説明を了承した。

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。なお、本調査において小児症例は収集されず、また妊産婦については別途特定使用成績調査が実施され、妊婦の安全性が検討されている（「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）：高齢者への投与例は34例であり、副作用発現率は高齢者で50.0%（17/34例、38件）、非高齢者47.5%（289/609例、698件）と比較して有意差は認められなかった。主な副作用は、高脂血症4件、末梢性ニューロパチー、 γ -GTP増加、血中トリグリセリド増加及び白血球数減少各2件等であり、これらのうち重篤な副作用は5例5件（末梢性ニューロパチー、間質性肺疾患、急性胆嚢炎、感覚鈍麻、薬疹各1例）であった。また、高齢者でみられた17例38件の副作用の転帰は、死亡1例1件、未回復9例10件、その他14例27件はいずれも回復または軽快であった。また、有効性解析対象症例は25例であり、HIV-RNAコピー数は本剤投与開始3ヵ月後に著しい減少がみられ、その後も維持され非高齢者と同様の傾向であった。CD4リンパ球数も年齢にかかわらず本剤投与後に増加傾向を示した。

妊産婦：妊産婦への使用例は1例収集された、副作用は2件（熱感、発熱）みられ、いずれの事象も非重篤で転帰は軽快であった。なお、本剤投与前後のHIV-RNAコピー数、CD4リンパ球数を測定していないため有効性に関する検討は行っていない。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者への投与例は30症例であり、副作用発現率は43.3%（13/30例、39件）であり、腎機能障害を有しない患者の47.8%（293/613例、697件）と比較して有意差は認められなかった。主な副作用は、血中尿酸増加、腎機能障害及び高脂血症各3件、感覚鈍麻、頭痛及び末梢性ニューロパチー各2件等であり、これらのうち、重篤な副作用は4例8件であった。また、腎機能障害を有する症例にみられた13例39件の副作用の転帰は、未回復6例14件、不明1例1件であり、その他13例24件についてはいずれも回復または軽快であった。また、有効性解析対象例は22例とされた。腎機能障害の有無にかかわらず、HIV-RNAコピー数は本剤投与開始3ヵ月後に著しい減少がみられ、その後も維持されていた。CD4リンパ球数は本剤投与開始後27ヵ月までは増加傾向を示した。30ヵ月以降にCD4リンパ球数の増減がみられた。

肝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については「2-2 重点調査項目肝機能障害を有する患者における副作用発現状況」で触れたとおりである。また、有効性については、肝機能障害の有無に関わらず、HIV-RNAコピー数は本剤投与開始3ヵ月後に著しい減少がみられ、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。

以上を踏まえ、申請者は、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における、本剤の安全性及び有効性に重大な臨床問題となる所見は認められなかったことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別に背景を有する患者に対する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. 特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）の概要

3-1 妊婦の安全性

妊産婦安全性解析対象症例 3 例における副作用発現頻度は 3 例中 1 例であり、妊娠経過中及び出産時に発現した副作用は非重篤な高脂血症の 1 件であった。この症例は、合併症である高脂血症が本剤投与開始後に悪化したものであるが、調査担当医師は、本剤を含めた抗 HIV 薬との関連性が否定できない、原疾患である HIV 感染症との関連性を不明と判断した。なお、本剤の投与中止から約 4 ヶ月後の時点で、転帰は未回復のままであった。なお、安全性解析対象症例（妊産婦）3 例の妊娠経過中及び出産時において、重篤な有害事象は報告されなかった。

3-2 出産状況

出産状況については妊産婦安全性解析対象症例 3 例の全例で確認され、その内訳は出産 2 例、人工中絶 1 例であった。出産 2 例は、いずれも帝王切開による出産であり、出産時の在胎週数は 37 週であった。また、出生状況はいずれも正常新生児、男児であり、体重は 2,181g、2,634g であった。人工中絶 1 例は、妊娠 7 週に人工中絶が実施されたが、その理由や原因等は確認できず不明であった。

3-3 出生児の状況

本調査では、母親に投与された本剤の出生児への影響を確認するために、生後 1 年間の追跡調査が実施された。

出生児 2 例のうち、1 例は、母親に投与された本剤と関連性が「不明」とされた副作用が認められ、乳児無呼吸発作、発熱、発疹及び貧血各 1 件であった。いずれも非重篤な事象であり、乳児無呼吸発作は発現から 11 日後、発熱及び発疹は 3 日後、貧血は約 2 ヶ月後に回復した。なお、本症例の母親に対しては、出産（帝王切開）前日まで、本剤を含め複数の抗 HIV 薬等が投与されていた。調査担当医師は、母親に投与されたこれら薬剤と本症例で認められた事象との関連性を「不明」、出生後に本症例に対して投与された抗 HIV 薬との関連性を「関連あり（貧血）」もしくは「不明」と判断した。

なお、出生児 2 例において重篤な有害事象は報告されなかった。

3-4 出生後の経過

副作用が発現した 1 例は、生後約 14 ヶ月まで HIV-RNA コピー数は、「検出限界 (400 copies/mL) 未満」、CDC 分類は「P-0」が維持されていた。もう 1 例は、生後 15 ヶ月まで HIV-RNA コピー数は、「検出限界以下」、CDC 分類は「P-0」が維持されていた。

以上について、申請者は以下のように説明した。

追跡調査可能であった出生児 2 例において、生後の観察期間中 HIV 感染を疑われた症例はなく、本調査において本剤の安全性に新たな問題点及び疑問点は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。解析対象症例が 3 例と少ないことから、今後も情報収集が必要と考える。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省及び機構へ報告された副作用は、141 例 275 件（使用成績調査で 116 例 231 件、製造販売後臨床試験で 4 例 9 件、他は文献情報を含む自発報告 21 例 35 件）であった。

これらの事象について申請者は、以下のように説明した。

副作用症例のうち重篤と判断された副作用は 83 例 135 件であり、このうち再審査申請時の「使用上の注意」に記載のある（既知）の副作用は 27 例 48 件であり、過敏症、腹痛、肝機能異常、肝障害、筋肉痛、四肢痛、薬疹、多形紅斑、発疹等のアバカビル過敏症関連事象、免疫再構築症候群、B型肝炎、カポジ肉腫等の免疫再構築関連事象、上記関連事象以外として急性膵炎、再発性膵炎、高アマラーゼ血症、乳酸アシドーシス、高脂血症、倦怠感、発熱、食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、頭痛、血糖上昇のみで他に尿糖等の臨床症状を認めない耐糖能障害、アバカビル過敏症の症状又は兆候と認められなかったその他の薬疹や発疹であった。これらのうち急性膵炎、再発性膵炎、高アマラーゼ血症については、「膵炎」として平成 12 年 12 月に、「乳酸アシドーシス」は平成 16 年 7 月にそれぞれ重大な副作用の項に追記され、アバカビル過敏症の症状又は兆候と認められなかったその他の薬疹や発疹についても「発疹」として平成 16 年 7 月に、高脂血症や血糖上昇のみで他に尿糖等の臨床症状を認めない耐糖能障害については「体脂肪の再分布／蓄積（胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加）」として平成 17 年 5 月に「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に追記した。また、B 型肝炎やカポジ肉腫の「免疫再構築症候群」関連事象についても平成 17 年 5 月に「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。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。」と追記した。なお、既知で重篤な副作用発現症例のうち、転帰が死亡とされた副作用発現症例はなかった。現時点において、既に記載している事象の発現頻度が増加する傾向あるいは記載している内容を超えるような重篤な症例の報告は認められず、「使用上の注意」等の改訂は必要ないと考ええる。

重篤な副作用のうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない（未知）副作用で、4 件以上の事象はアバカビル過敏症の症状又は兆候と認められなかった肝機能異常或いは白血球数減少各 5 件であった。これら事象について申請者は次のように説明した。肝機能異常については、本剤投与前から発現している症例や合併症の B 型肝炎あるいは C 型肝炎の影響あるいは併用薬（抗 HIV 薬）との関連が疑われる症例であった。また、白血球数減少については、本剤投与前から発現している症例や原疾患である AIDS の影響あるいは併用薬（抗 HIV 薬）との関連が考えられる症例であったため、「使用上の注意」の改訂は必要ないものと考ええる。

症例報告された重篤・非重篤の未知副作用症例 106 例 184 件を含め、再審査期間中に収集した再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 227 例 492 件であった。収集例数が多かった副作用は γ -GTP 増加 39 件、肝機能異常 26 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 15 件、血中尿酸増加 27 件、高尿酸血症 5 件、末梢性ニューロパチー 9 件、感覚鈍麻 13 件等であった。これらの事象について申請者は次のように説明した。本剤との関連性が明確である症例はなく、その他の事象についても集積例数が少なく現時点で「使用上の注意」の改訂は必要ないものと考ええる。

再審査期間終了後、から平成 23 年 7 月 31 日までに機構に報告された重篤な副作用および未知の副作用はそれぞれ 5 件および 15 件であった。その内訳は重篤な副作用が、狭心症、肝障害、肝機

能検査値異常、腹水、腎機能障害各 1 件であった。また、未知の副作用は、血中尿酸増加、尿管結石各 2 例、腎機能障害、血中クレアチニン増加、狭心症、汎血球減少症、血小板数減少、浮腫、尿中ブドウ糖陽性、腹水、神経学的症状、肝障害、肝機能検査値異常各 1 件であった。いずれも転帰死亡例はなかった。申請者は、現時点において使用上の注意の変更は必要ないと考えると説明した。

なお、再審査期間中および再審査期間終了後から平成 23 年 7 月 31 日までに感染症症例の報告はなかった。

機構は、安全性について承認時に注意すべきと判断された過敏症及び血友病患者に関して、特に問題となる副作用の報告はなく、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。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 22 年 12 月 31 日データロックの Periodic Safety Update Report (PSUR) では日本を含め世界 129 カ国で承認、88 カ国で販売されている。再審査期間中に、本邦においては緊急安全性措置、回収、出荷停止等の措置はなかった。なお、海外では、13 件の措置報告があった。

これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

- 1) 欧州・米国（平成 12 年 1 月（報告年月、以下同じ））：全世界から英国 Glaxo Welcome 社に集積報告された安全性情報より、ザイアジェン投与後に過敏症を発現した患者の約 20% に呼吸器症状（呼吸困難、咽頭炎、又は初期症状としての咳を含む）が認められることが明らかとなった。また、当初急性の呼吸器疾患（肺炎、気管支炎、インフルエンザ様症候群）と診断され、後にアバカビルによる過敏症を発現していたことが判明した症例には死亡例も含まれており、この中には過敏症の診断が遅れたために本剤を継続投与又は再投与され、さらに重篤な過敏症や死亡に至った症例もあった。英国 Glaxo Welcome 社は、この情報を直ちに処方医へ情報提供することとし、医療関係者向けの注意文書 Dear Dr. Letter を作成し、各国の Operation company へ伝達するように通知した。また、企業中核安全性情報（以下、「CCSI」という。）、患者向けの過敏症に関する注意カード（Alert Card）の文面も改訂した。これに対して欧州では Summary of Product Characteristics (SPC)、Alert Card 及び添付文書の改訂、Dear Dr. Letter を配布することとなった。EMEA は平成 12 年 1 月 24 日、Dear Dr. Letter と同様の内容を website に公表した。米国では、FDA が同様に Dear Dr. Letter（添付文書の改訂を含む）を公表した。国内においては、「警告」及び「使用上の注意」を改訂した。
- 2) 米国・カナダ（平成 12 年 8 月）：アバカビルの使用に際し、致死的な過敏症が発現するおそれがあることについては、過敏症を発現した患者にアバカビルを再投与する場合は重度の過敏症となるリスクが高く、死に至る場合がある旨、既に注意喚起している。しかし、過去にアバカビルによる過敏症を発現したことの無い患者にアバカビルを再投与した場合にも、重度及び致死的な過敏症が数時間以内に発現した症例が報告されたため、Dear Health Care Provider Letter を配布することとなった。本情報に基づき、添付文書の Boxed Warning、Warnings、Adverse Reactions、Precautions の項及び Information for Patients、Patient Medication Guide を改訂した。なお、カナダでも米国と同様の Dear Health Care Provider Letter が配布された（平成 12 年 7 月 28

- 日)。国内においては、納入全施設に対し米国と同様の医療関係者向けの注意文書を配布し、注意喚起を行った。製造販売後臨床試験の担当医師にも同様に注意文書を配布した。また、「使用上の注意」を改訂した。
- 3) 欧州（平成 12 年 8 月）：ザイアジェン投与の中止前に過敏症の主要な症状である皮疹、発熱、胃腸症状、呼吸器及び全身症状（嗜眠・倦怠感等）のうち 1 つの症状のみ発現していた患者において本剤の再投与後に過敏症（短時間で発現、生命を脅かす程度を含む）が発現した症状があり、また、ごく症例数ではあるが、過去の過敏症の徴候が患者においても再投与後に過敏症が発現した症例が最近報告されたため、欧州各国において Dear Health Care Provider Letter を配布することとなった。本内容は EMEA の website でも公表され、患者に対して本剤の服用を中止した理由がどの程度のものであっても再服用する前には担当医に連絡を取ることを指導するように記載されている。また、本情報を踏まえて CCSI が改訂された。国内においては、本剤の納入全施設に対し同様の医療関係者向けの注意文書を配布し、注意喚起を行った。製造販売後臨床試験の担当医師にも同様に注意文書を配布した。また、「使用上の注意」を改訂した。
 - 4) 米国（平成 14 年 5 月）：コンビビル錠と表示された瓶に本剤が入っているものがあったため、Dear Health Care Provider Letter が発信された。また、コンビビル錠の回収が行われた。米国 Glaxo Smith Kline（GSK）社は、患者、薬剤師、医師に対し、コンビビル錠と表示された瓶に本剤が入っている疑いがあるため、注意するように Dear Health Care Provider Letter を配信した。また、米国にて、コンビビル錠の回収（Class 1）を行った。国内においては、本剤及びコンビビル錠ともに錠剤バルクで輸入し、国内で小分けしていることから、本邦の製品に影響を及ぼすものではないため、対応は不要と判断した。
 - 5) 欧州・米国（平成 15 年 8 月）：抗ウイルス薬の使用経験がない HIV 患者を対象にラミブシン（3TC）+アバカビル（ABC）に efavirenz（EFV）もしくは tenofovir（TDF）を併用したときの有効性及び安全性について比較した試験（多施設無作為オープン試験）において、3TC+ABC+TDF 3 剤併用 1 日 1 回投与群で、初期のウイルス学的応答の欠如は高頻度に認められた。この結果を受け、GSK 社は全ての治療医師に Dear Health Care Provider Letter にて本情報を伝達し、本試験における TDF+3TC+ABC の併用投与を終了した。TDF は本邦では承認、販売されていないが、国内においては、本レジメンを使用する可能性のある医療機関には情報提供を行った。
 - 6) カナダ（平成 15 年 10 月）：番号 5) の続報。ラミブジン+ABC+TDF の 3 剤併用 1 日 1 回投与群における初期のウイルス学的応答の欠如に関する Dear Health Care Provider Letter が Health Canada のホームページに公開された。国内における対応については、欧州、米国における措置情報と同様の内容の措置がカナダで講じられたものであり、試験結果に対する新たな情報ではなく、本試験結果については、本レジメンを使用する可能性のある医療機関に、既に情報提供済みであったため、対応は不要であると判断した。
 - 7) 米国（平成 15 年 8 月）：米国添付文書が改訂され、重度及び中等度の肝障害患者は禁忌、軽度の肝障害患者は推奨用量が 200mg 1 日 2 回（通常用量は 300mg 1 日 2 回）となった。本改訂は CCSI の変更による改訂であり、国内においては平成 14 年 6 月に対応した。
 - 8) 米国（平成 16 年 8 月）：米国において、600mg 1 日 1 回投与の用法・用量が承認された（これまでは 300mg 1 日 2 回投与）ことに伴い、添付文書の Boxed Warnings を含む項目において過敏症に関する記載を整備し、1 日 1 回投与に関する臨床試験が追記された。国内においては、過

敏症に関しては、既に本邦の添付文書「使用上の注意」に記載し、注意喚起を行っていることから、本邦において特別な措置を講じる必要はないものと考えた。

- 9) 米国（平成 19 年 4 月）：米国において、第三者によると思われるラベルの貼り替えにより、コンビビル錠のラベルが貼付されたボトルに本剤が入っていることが確認されたため、GSK 社は Dear Pharmacy Professional Letter を配信し、注意喚起を行った。国内においては、本件は、第三者によるラベルの貼り替えが疑われるものであり、本邦では本剤及びコンビビル錠ともに錠剤バルクで輸入し、国内で小分けしていることから、本邦の製品に影響を及ぼすものではないため、対応は不要と判断した。
- 10) 欧州（平成 20 年 3 月）：EMA の医薬品委員会である CHMP における対応の結果、アバカビル含有製剤（本剤、エプジコム）の製品情報の Therapeutic indications の項を改訂し、アバカビルによる治療を開始する前に HLA-B*5701 対立遺伝子のスクリーニングの実施を考慮すること、また、HLA-B*5701 対立遺伝子を有する患者にはアバカビルを使用しないことが望ましい、ということを提供するようにとの提言が発表された。その後、ドイツにおいてアバカビル含有製剤の製品情報が改訂され、改訂を知らせるレター及び製品情報の改訂内容がドイツの規制当局である Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) の website に掲載された（平成 20 年 3 月）。国内においては、アバカビルによる過敏症と HLA-B*5701 対立遺伝子の関連について検討された結果については、本邦においても、平成 20 年 5 月に「使用上の注意」を改訂し、「その他の注意」の項に追記している。
- 11) 英国（平成 20 年 5 月）：GSK 社は観察的疫学研究の報告及び自社の臨床試験データの統合解析結果に基づき、CCSI を改訂し、心筋梗塞のリスクに関する注意を Warnings and Predictions の項に追記した。国内においては、心筋梗塞リスクの増加については、現時点では、「使用上の注意」の改訂は不要と判断されている。
- 12) 米国（平成 20 年 7 月）：ザイアジェンの米国添付文書の Boxed Warnings、Warnings and Precautions が改訂され、アバカビル製剤投与前の HLA-B*5701 対立遺伝子のスクリーニングに関する注意及び観察的疫学研究において示唆されたアバカビルによる心筋梗塞リスクの増加に関する注意が追記された。また、FDA の website において、アバカビル製剤の投与を開始あるいは再開する前に、HLA-B*5701 対立遺伝子のスクリーニングの実施を推奨する旨の注意喚起がなされた（平成 20 年 7 月 24 日付）。国内においては、アバカビルによる過敏症と HLA-B*5701 対立遺伝子の関連性について検討された結果については、本邦においても、平成 20 年 5 月に「使用上の注意」を改訂し、「その他の注意」の項に追記している、また、心筋梗塞リスクの増加については、現時点では「使用上の注意」の改訂は不要と判断されている。
- 13) 米国・欧州（平成 21 年 5 月）：アバカビルの投与により心臓発作のリスクが増加したことを示唆する観察研究（The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study (DAD study)）の結果について、FDA MedWatch にて情報提供がなされた。その後、EMA Website において DAD study の報告について情報提供がなされた。平成 20 年 4 月 GSK 社は、DAD study において示されたアバカビルの心筋梗塞リスクについて Dear Healthcare Professional Letter を配布し、情報提供をすることを決定した。平成 21 年 4 月に EMA/CHMP におけるアバカビルによる心筋梗塞リスクの増加に関する検討が終了し、アバカビルと心筋梗塞リスクの増加の関連性は肯定も否定もできず、現在のところ心筋梗塞リスクの増加の可能性を説明し得る生物学的メカニ

ズムは不明であるが、アバカビル製剤を投与する際に、処方医は改善可能なリスク因子については最小限に抑えるようにすること、という見解が CHMP の monthly report に発表された（平成 21 年 4 月 29 日付）。国内においては、海外で配布された Dear Healthcare Professional Letter と同様の内容について、HIV 感染症治療研究会参加施設及びブロック拠点施設を対象に情報提供を行った。また、心筋梗塞リスクの増加については、現時点では「使用上の注意」の改訂は不要と判断した。

再審査期間終了後から平成 23 年 7 月 31 日までに新たな措置情報はなかった。

以上より、機構は、本剤の措置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。

6. 研究報告

再審査期間中に本剤の安全性に関する報告 17 報が厚生労働省又は機構に報告された。報告の概要は以下のとおりであった。なお、有効性の評価に影響を与えられと考えられる研究報告はなかった。

- 1) 平成 12 年 2 月 24 日（提出年月日、以下同じ）：マウス及びラットがん原性試験において、腫瘍及び非腫瘍性病変が認められた。（社内資料（未公表）；2000）
- 2) 平成 12 年 10 月 20 日：マウス及びラットがん原性試験において腫瘍及び非腫瘍性病変が認められた。（社内資料（未公表）；2000）
- 3) 平成 12 年 11 月 29 日：マウス及びラットがん原性試験において腫瘍及び非腫瘍性病変が認められた。（社内資料（未公表）；2000）
- 4) 平成 13 年 2 月 8 日：アバカビルの過敏症の発現頻度は、製造業者が提示している 5% と比較して高かった。（J Pharm Technol 2000; 16, 202-204.）
- 5) 平成 13 年 5 月 16 日：マウス及びラットがん原性試験において腫瘍及び非腫瘍性病変が認められた。（社内資料（未公表）；2001）
- 6) 平成 13 年 11 月 28 日：海外データに比べ、アバカビルの過敏症の発現頻度は高く、早期に発現する傾向が認められた。（医療 2001；[第 56 回国立病院療養所総合医学会（2001 Nov 8-9）]
- 7) 平成 14 年 3 月 18 日：特定の遺伝子型を持つ患者群で過敏症の発現頻度が高かった。（9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002 Feb 27; 2002; Oral Abstract Session 24; Abstract 91）
- 8) 平成 14 年 3 月 18 日：特定の遺伝子型を持つ患者群で過敏症の発現頻度が高かった。（9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002 Feb 27; 2002; Oral Abstract Session 24; Abstract 92）
- 9) 平成 15 年 12 月 1 日：アバカビル過敏症発現率（8.5%）は現行の添付文書に記載している発現率（4%）より高値であった。（Ann Pharmacother 2003; 37(10):1392-1397.）
- 10) 平成 16 年 3 月 9 日：特定の遺伝子群において、アバカビル過敏症と HLA-B 領域の遺伝子マーカーとの関連が示唆された。（11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004 Feb 8-11）
- 11) 平成 16 年 3 月 9 日：HLA-B*5701 及び Hsp-Hom M493T 対立遺伝子は、アバカビル過敏症の発現に関与することが示唆された。（11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections;

2004 Feb 8-11)

- 12)平成 16 年 12 月 16 日：アバカビルによる過敏症の発現率 (18%) が「使用上の注意」の記載 (約 5%) より高かった。(44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy;2004 Oct 30-Nov 2)
- 13)平成 20 年 4 月 10 日：アバカビル投与患者で心筋梗塞発現のリスク上昇が示唆された。(15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008 Feb 3-6. Abstract 957c Lancet 2008; published online April 2. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60423-7)
- 14)平成 20 年 8 月 8 日：アバカビル投与患者で心血管系疾患のリスク上昇が示唆された。(XVII International ADIS Conference; 2008 Aug 3-8)
- 15)平成 20 年 9 月 25 日：アバカビル投与患者で心血管系疾患のリスク上昇が示唆された。(ADIS 2008; 22(14):17-24)
- 16)平成 21 年 3 月 13 日：ホスアンプレナビル、アバカビルにより心筋梗塞のリスクが増大する。(16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009 Feb 8-11)
- 17)平成 21 年 3 月 13 日：アバカビル投与患者で心筋梗塞発現リスクの上昇が示唆された。(16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009 Feb 8-11)

これらの報告により、申請者は以下の対応を講じたと説明した。

マウス及びラットにおけるがん原性試験の結果 (報告番号 1、2、3 及び 5)、包皮腺、陰核腺、肝臓、膀胱、リンパ節皮下組織等に腫瘍の発生が認められたと報告されたことから、本剤の添付文書を平成 12 年 12 月及び平成 14 年 6 月に改訂を行った。HLA-B*5701 対立遺伝子がアバカビル過敏症の発症に関与していることを示唆する報告 (報告番号 7、8、10 及び 11) を受け、アバカビルによる過敏症発現の予測に関する HLA-B*5701 対立遺伝子スクリーニングの有用性をプロスペクティブに検討した大規模臨床試験が実施され、その結果について、平成 20 年 5 月に本剤の添付文書に追記した。アバカビル過敏症の発現頻度が添付文書に記載されている発現頻度より高値を示したという報告 (報告番号 4、6、9 及び 12) については、調査症例数が極少数であること、患者背景は不明であること、アバカビルの因果関係の評価が必ずしも確かなものではないこと及びアバカビル過敏症の定義が不適切であること等より、いずれもアバカビル過敏症の発現頻度が有意に上昇したと結論付けることは困難であると考えられた。今後とも同様の報告の収集状況を見て対処する。アバカビル投与患者で心血管系疾患あるいは心筋梗塞のリスク上昇が示唆されたという報告 (報告番号 13、14、15、16 及び 17) については、現時点での本剤の添付文書への反映は不要と判断された。今後とも同様の報告の収集状況をみて対処する。

再審査期間終了後から平成 23 年 7 月 31 日までに報告された研究報告は、安全性に関する 4 報であった。

- 1) Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: A population-based nationwide cohort study, Obel N., *et al.*, HIV Med. 2010; 11,130-136.
- 2) Association between abacavir exposure and increased risk for cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus, Schafer J.J., *et al.*, Pharmacotherapy. 2010; 30, 1072-1083.
- 3) Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons, Choi A. I., *et al.*, AIDS. 2011; 25, 1289-1298.
- 4) Risks of cerebrovascular events in persons with and without HIV: A Danish nationwide

population-based cohort study, Rasmussen L. D., *et al.*, AIDS. 2011; 25,1637-1646.

これらの報告により、申請者は以下の対応を講じたと説明した。

1) ～3) はアバカビル投与患者で心血管系疾患あるいは心筋梗塞のリスク上昇が示唆されたという報告であるが、本件については平成 20 年 5 月に機構に相談した結果、現時点での本剤の添付文書への反映は不要と判断されており、引き続き、本剤と心疾患リスク上昇について持続的に監視、情報収集に努め、収集した情報を適切に評価して対応が必要と判断した時に対処する。また、4) はアバカビル投与患者で脳血管イベントのリスク上昇が示唆されたという報告であるが、本試験では選択バイアス等が完全に除去されておらず、さらに、他の大規模コホートにおいては HAART と脳卒中リスクの上昇について何らの関連性も示されていないこと、本試験方法に関して検討の余地がある等の理由から、現時点でアバカビルと脳血管イベントリスクとの関係について結論づけることは困難と考えた。今後とも同様の報告の収集状況をみて対処する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。本剤と心疾患リスク上昇については、今後とも情報収集が必要であり、適切な対応が必要であると判断した。

7. 承認条件

本剤の初回承認時に 5 つの承認事項が付されたが、その後平成 16 年 12 月 24 日に「用法・用量」の項の変更（1 回 300mg 1 日 2 回投与に 1 回 600mg 1 日 1 回投与を追記）の承認時に承認条件の記載整備が行われ 4 つにまとめられた。本剤は、現時点において以下の承認条件が記載されている。

承認条件

平成 16 年 12 月 24 日承認の医薬品製造承認事項一部変更時

1. 本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう、医師に要請すること。
2. 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。
3. 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。
4. 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添付資料として提出すること。

申請者は承認条件について以下のように説明した。

承認条件 1 への対応については、過敏症については必ず患者に説明し、理解させた後過敏症を注意するカードを渡し、常に携帯する等を担当医師に要請し実施した。過敏症の兆候又は症状（発熱、皮疹、疲労感及び嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等の胃腸症状を含む）が発現した場合は、直ちに担当医に報告させ、本剤の服用を中止すべきか否かを患者に指示するよう担当医に要請し実施した。また、過敏症の発現後、本剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状発現、生命を脅かす程の血圧低下及び死に至る可能性があるため、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤を二度と服用しないよう十分指導するよう担当医へ要請し、過敏症情報の周知徹底を行った（「5. 副作用及び感染症」の項参照）。承認条件 2 及び 3 への対応については、本剤の日本人 HIV 感染

症患者に対する有効性及び安全性の確認、並びに薬物動態学的特性を検討することを目的とした臨床試験を平成12年3月から平成13年9月まで実施し、平成14年3月29日に試験結果報告書を提出し、平成16年12月に添付文書の薬物動態及び臨床成績の項に追記した。また、承認条件が付された承認時点において計画中であった海外臨床試験を実施した。この結果と共に平成20年1月22日に承認条件2及び3について承認条件解除希望書を提出し、これらの試験に係る報告書については、平成20年11月14日付、結果通知が発出され、平成20年12月4日付けで、承認条件3は添付文書から削除、承認条件2については「2 本剤の使用にあたっては患者に対して本剤に関しては更なる有効性・安全性のデータを引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・コンセントを得よう医師に要請すること。」に変更となった。本剤を投与される患者に対しては、インフォームド・コンセントが徹底されるよう、本剤の全例の使用成績調査に関する実施要綱の中で、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規定している。承認条件4への対応については、再審査期間中においては、原則として全例の使用成績調査を実施し、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータを収集が行われた。実施にあたっては、平成11年9月17日より使用成績調査（HRD 共同使用成績調査）を開始し、全例調査を実施するため医療機関外等を除く全納入施設先に対し、調査依頼が行われた。その後、市販後調査の質を高めると共に、医療機関及び共同調査参加会社の負担軽減と効率的な使用成績調査を実施することを目的に、平成12年4月からはHIV感染症治療の経験豊富な処方医等の所属する31施設の医療機関のみで行うHRD共同調査が開始され、再審査期間満了まで実施された。なお、得られた情報については安全性定期報告にて定期的に報告した（「1. 製造販売後使用調査全般について」の項参照）。

機構は、以上の使用成績調査及び製造販売後臨床試験の成績並びに自発報告を含めた安全性情報等を踏まえ、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