

再審査報告書

平成 24 年 2 月 6 日  
医薬品医療機器総合機構

販売名 <sup>*</sup>	エプジコム配合錠
有効成分名 <sup>**</sup>	ラミブジン・アバカビル硫酸塩
申請者名 <sup>***</sup>	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(ラミブジンとして300mg及びアバカビルとして600mg)を1日1回経口投与する。
承認年月日	平成16年12月24日
再審査期間	6年
備考	<p><sup>*</sup>「医療用配合剤及びヘパリン製剤（注射剤）の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて」に係る通知（平成20年9月22日付薬食審査発第0922001号・薬食安発第0922001号）に基づき、販売名が「エプジコム錠」から「エプジコム配合錠」に変更された（平成21年2月9日）。</p> <p><sup>**</sup>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><sup>***</sup>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>

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<sup>\*\*\*\*</sup>に基づき、エプジコム配合錠（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17年1月から平成21年3月までに登録を終了し、その結果、国内21施設から624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。妊婦に対する本調査については、HRD 共同調査として調査対象症例を使用成績調査症例に限定せず実施された。調査対象症例は、本剤が投与された妊産婦全症例で出産、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1例、出生児追跡調査対象例として1例が収集された。

なお、承認条件<sup>\*\*\*\*</sup>2、3に係る報告書については、平成20年12月4日付、結果通知が発出されている。

<sup>\*\*\*\*</sup>承認条件

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、我が国において薬物動態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。
- 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。
  - 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 624 例が安全性解析対象症例とされた。そのうち、副作用は 202 例 325 件で、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 32.4%（202/624 例）であった。

器官別大分類別の主な副作用及び副作用発現率は、代謝および栄養障害 13.9%（87/624 例）、臨床検査 10.4%（65/624 例）、胃腸障害 4.3%（27/624 例）、皮膚および皮下組織障害 4.0%（25/624 例）、肝胆道障害 3.7%（23/624 例）、精神障害、神経系障害各 1.3%（8/624 例）等であった。副作用の種類別では、高脂血症 59 件、高トリグリセリド血症 21 件、血中ビリルビン増加 19 件、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 $\gamma$ -GTP」という。）増加、血中トリグリセリド増加及び発疹各 14 件、高尿酸血症、高ビリルビン血症、血中尿酸増加各 8 件、肝機能異常、肝障害及び悪心各 7 件、薬疹、高血圧、糖尿病及び下痢各 5 件等であった。

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、アレルギー歴の有無、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、HIV 感染症治療歴の有無、アレルギー歴の有無、合併症の有無、抗 HIV 薬併用薬剤数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。

HIV 感染症治療歴の有無：「無」の副作用発現率は 39.0%（83/213 例）であり、「有」29.0%（119/411 例）に比して有意に高かった。「無」の皮膚および皮下組織障害の副作用発現率が 9.4%（20/213 例）と「有」1.2%（5/411 例）に比べて高く、発疹に関しては「有」が 0.2%（1/411 例）対して「無」は 6.1%（13/213 例）と高かった。考えられる要因として、本剤はアバカビル過敏症の発現が知られていることから、「有」では予め他の抗 HIV 薬で発疹等の発現のない患者に投与された可能性が考えられた。また、抗 HIV 薬に共通して認められる高血圧症、高トリグリセリド血症、血中トリグリセリド増加の代謝および栄養障害の割合も高かった。これについては、「有」では既に投与された他の抗 HIV 薬によりこれらの代謝および栄養障害が既に発現していて、本剤投与時に合併症になっていた可能性も考えられた。

アレルギー歴の有無：「有」の副作用発現率は 43.8%（92/210 例）であり、「無」24.8%（80/322 例）に比して有意に高かった（「不明」92 例あり）。アレルギー患者において特徴的な発疹以外には、「無」と比較して特有な重篤な副作用はみられなかった。アレルギー歴の有無において、副作用の種類や発現頻度、重篤性について特有の傾向はみられなかった。

合併症の有無：「有」の副作用発現率は 35.0%（163/466 例）であり、「無」24.7%（39/158 例）に比して有意に高かった。「有」、「無」ともに主な器官別大分類別では代謝および栄養障害、臨床検査に属する事象であり、主な副作用の種類は高脂血症であり、副作用の種類や発現頻度、重篤

性について臨床的に意味のある傾向はみられなかった。

抗 HIV 薬併用薬剤数：本調査では本剤の単剤での使用例はなかった。抗 HIV 薬併用薬剤数別の副作用発現率は、1 剤 27.5% (78/284 例)、2 剤 33.8% (89/263 例)、3 剤 43.5% (27/62 例)、4 剤以上 53.3% (8/15 例) であり有意差がみられた。抗 HIV 薬の併用薬剤数の増加に伴い副作用発現率も増加しており、多剤併用による影響が考えられた。4 剤以上で発現した主な副作用は高脂血症、発疹、 $\gamma$ -GTP 増加、血中トリグリセリド増加及び血小板数減少各 2 件であり、副作用の種類に特有の傾向はなかった。

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

本調査の安全性の重点調査項目として、過敏症発現状況、肝機能障害を有する患者、小児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	・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	・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 4 例 6 件みられ、発現率は 0.6% (4/624 例) であった。

内容は、発疹 2 件、薬疹、発熱、嘔吐及び倦怠感各 1 件であった。過敏症を発現した 4 例 6 件の副作用はいずれも非重篤で、転帰は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 36.8% (60/163 例、112 件) で、「無」30.8% (142/461 例、213 件) と比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」での主な副作用は高脂血症 13 件、高トリグリセリド血症 6 件、肝障害及び高ビリルビン血症各 5 件、血中トリグリセリド増加、血中ビリルビン増加及び発疹各 4 件であった。このうち、重篤な副作用は 6 例 12 件にみられ、肝障害 2 件、腹水、発熱、黄疸、劇症肝炎、呼吸困難、心不全、脳梗塞、浮動性めまい、腎機能障害、白血球数減少各 1 件であった。これらの転帰は、未回復 2 例 2 件、その他 4 例 10 件はいずれも回復または軽快であった。肝機能障害「無」での主な副作用は高脂血症 46 件、高トリグリセリド血症及び血中ビリルビン増加各 15 件、 $\gamma$ -GTP 増加 13 件、血中トリグリセリド増加及び発疹各 10 件であった。このうち重篤な副作用は 13 例 18 件にみられ、急性膵炎及び薬疹各 2 件、うつ病、肝機能異常、結節性紅斑、血小板数減少、甲状腺機能亢進症、骨壊死、骨粗鬆症、脊椎圧迫骨折、帯状疱疹、胆石症、転移性胃癌、発熱、汎血球減少症、免疫再構築症候群各 1 件であった。これらの転帰は、死亡 1 例 1 件、未回復 3 例 5 件、その他 10 例 12 件はいずれも回復または軽快であ

った（重複例あり）。死亡例の詳細は、4. 副作用及び感染症の項参照。

小児に使用された場合の副作用発現状況：小児（15歳未満）に2例使用されたが、副作用の発現はなかった。

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と考えた。

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「無」に比べ副作用の種類や重篤性について特有な傾向はみられなかった。

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。) ( $/\text{mm}^3$ ) 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 624 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」18 例を除く 606 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、投与前および投与後の HIV-RNA コピー数の記録があった 425 例の投与後 3 ヶ月ごとの HIV-RNA コピー数、及び CD4 リンパ球数の記録のあった 426 例の投与後 3 ヶ月ごとの CD4 リンパ球数が示された。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=425) (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
症例数	425	301	300	247	230	132	72	16
平均値	3.4	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
標準偏差	1.1	0.2	0.3	0.3	0.1	0.2	0.3	0.0

表 3 CD4 リンパ球数 ( $/\text{mm}^3$ ) (n=426) (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
症例数	426	302	300	248	232	132	72	16
平均値	322.1	377.2	392.4	411.1	433.3	481.8	495.5	553.6
標準偏差	220.1	206.4	200.3	212.6	207.6	200.9	203.2	23.6.9

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（小児、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、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）。

これらについて申請者は以下のように説明した。

小児（15歳未満）：小児への使用例は2例（10歳、14歳）収集された。これらの症例において副作用は認められなかった。有効性については、投与前後のCD4陽性リンパ球数とHIV-RNAコピー数の推移で評価し、いずれの症例もCD4陽性リンパ球数及びHIV-RNAコピー数のデータがないことから、有効性の評価はできなかった。

高齢者（65歳以上）：高齢者への投与例は23例であり、副作用発現率は高齢者で17.4%（4/23例、5件）、非高齢者33.1%（198/599例、318件）に比べて低値を示した。報告された副作用は、急性膵炎、高脂血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症及び腎機能障害各1件であり、これらのうち重篤な副作用は急性膵炎1例1件であった。また、高齢者でみられた4例5件の副作用の転帰は、未回復2例2件（急性膵炎及び高トリグリセリド血症）、その他2例3件については、いずれも回復または軽快であった。有効性については、HIV-RNAコピー数が本剤投与開始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。

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38症例であり、副作用発現率は42.1%（16/38例、26件）であり、腎機能障害を有しない患者の31.7%（186/586例、299件）と比べて高値を示したが、有意差は認められなかった。報告された副作用は、高脂血症4件、 $\gamma$ -GTP増加、血中トリグリセリド増加、高トリグリセリド血症、高血圧、高尿酸血症及び腎機能障害各2件等であり、これらのうち重篤な副作用は2例3件（急性膵炎、胆石症及び腎機能障害各1件）であった。また、腎機能障害を有する患者にみられた16例26件の転帰は、「未回復」13例18件（高脂血症4件、血中トリグリセリド増加、高トリグリセリド血症、 $\gamma$ -GTP増加、高血圧各2件、肝機能異常、逆流性食道炎、高ビリルビン血症、振戦、腎機能障害、正色素性正球性貧血各1件）であり、その他5例8件についてはいずれも回復または軽快であった。有効性については、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、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、特別は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 1 例における副作用発現頻度は 1 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貧血の悪化、嘔吐の悪化の 2 件であった。調査担当医師は、これらについて、本剤を含む抗 HIV 薬と原疾患 HIV 感染症の関連性を否定できない、妊娠との関連性ありと判断した。

#### 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 1 例で確認され、帝王切開による出産であり、出産時の在胎週数は 36 週であった。出産状況は正常新生児、男児であり、体重は 3,218g 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 1 例において、報告された有害事象は貧血、HFD（heavy for date：在胎期間に比べ体重の重い児）、TTN（新生児一過性多呼吸）および急性上気道炎各 1 件であった。調査担当医師は貧血と TNN については母親に投与された本剤との関連性を否定できないと判断した。また、HFD と急性上気道炎については本剤との関連性を関連なしと判断した。急性上気道炎以外は非重篤な事象であり、いずれも「軽快」または「回復」であった。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。出生児 1 例において急性上気道炎以外の重篤な有害事象は報告されなかった。

#### 3-4 出生後の経過

出生児 1 例は、生後約 1 ヶ月の検査で HIV-RNA コピー数は定性陰性、CDC 分類は生後 6 ヶ月まで 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 1 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 1 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重篤な副作用は、39 例 60 件（使用成績調査で 19 例 30 件、他は文献情報を含む自発報告）であった。また、再審査期間中及び再審査終了後平成 23 年 12 月 31 日までに報告された感染症はなかった。

報告された重篤な副作用について申請者は、以下のように説明した。

報告した重篤な副作用症例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 25 例 37 件であり、その内訳は、発熱 4 件、肝障害、薬疹および発疹各 3 件、急性腭炎および肝機能異常各 2 件、赤芽球病、好中球減少症、汎血球減少症、血小板減少症、心不全、悪心、倦怠感、高ビリルビン血症、免疫再構築症候群、带状疱疹、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、血小板数減少、白血球数減少、血中アルカリフォスファターゼ増加、浮動性めまい、うつ病、咳嗽、呼吸困難、結節性紅斑、中毒性表皮壊死融解症各 1 件であった。これら重篤な既知の副作用の転帰は、不明 1 件、未回復 4 件、その他 32 件はいずれも回復または軽快であった。報告した既知で重篤な副作用に関して、症状の重症度及び発現の頻度ともに現行の使用上の注意から予測できない事象は集積されていないことから、現時点において使用上の注意の記載内容の改訂は必要ないと判断した。

報告した重篤な副作用のうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用は 14 例 23 件であり、その内訳は、汎血球減少症、心筋梗塞、心臓内血栓、甲状腺機能亢進症、腹水、十二指腸狭窄、全身性浮腫、胆石症、劇症肝炎、黄疸、免疫再構築症候群、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折、ビタミン B12 欠乏、骨壊死、骨粗鬆症、転移性胃癌、脳梗塞、亜急性骨髄連合変性症、痙攣性対麻痺、脊髄障害、慢性腎不全、腎機能障害であった。転帰が「死亡」の事象は汎血球減少症及び免疫再構築症候群各 1 件であり、詳細は、以下のとおりである。汎血球減少症：コンビビルを AIDS に対して投与開始し、約 1 ヶ月後、AIDS、バリキサ或いはコンビビルによると思われる骨髄抑制を認めた。また、骨髄抑制による汎血球減少を認めた。HIV 脳症発症時、すでに CRP は陽性化していたが、CRP 増悪を認めた。敗血症も合併。骨髄抑制発現 8 日後、エプジコムを投与開始。エプジコム投与開始 18 日後、血小板数の低下も認め経過観察。エプジコム投与開始約 2 ヶ月後、骨髄抑制は回復。補液にて栄養管理してきたが、十分な摂取は不能となる。IVH を開始。遷延する意識障害に対して客観データは得られないまま症状より、トキソプラズマ脳炎疑いと判断し治療開始。頸部硬直、髄膜刺激症状を認めるようになり「髄膜脳炎」と診断された。高熱を伴う CRP の上昇から敗血症と診断され、さらに循環不全を引き起こした。MRSA も検出されたが、原因菌を特定できないままバンコマイシン、タゴシッドも使用した。治療は軽快回復しないまま対処療法として継続。乏尿、血圧の低下より、「敗血症による循環不全」と診断。その後、意識レベルの低下及び呼吸停止状態となり、気管内挿管施行して人工呼吸器管理となった（意識消失、急性呼吸不全、呼吸停止）。MRSA 敗血症、DIC を発現し、更に 1.5 ヶ月後、治療に反応せず、中心静脈栄養のまま摂食障害は続き、人工呼吸器管理のまま、全身状態悪化し死亡した。剖検は未実施。エプジコム投与前発現であり、バリキサ或いはコンビビルによると思われる骨髄抑制から生じた汎血球減少の可能性が高いと思われる。免疫再構築症候群：入院時より HIV 脳症が疑われた患者で、HAART 療法開始 6 日後、免疫再構築症候群と思われるカリニ肺炎を発現。HAART 療法を中止。バクタで治療したが改善なく、死亡。同時に併用された抗 HIV 薬の可能性も否定できない。

現行の「使用上の注意」の重要な基本的注意の項に免疫再構築症候群、重大な副作用の項に汎血球減少症を記載し、注意喚起を行っているが、転帰が死亡であり、その程度が記載内容と一致しないことから「使用上の注意」から予測できない副作用と判断された。転帰が未回復の事象が 8 件あったが、その他の転帰は回復あるいは軽快であった。

未知・重篤な副作用については集積症例数が少なく、本剤との関連性を明確にすることは困難と考えられた。以上のことから、現時点においては「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置を講

じる必要はないものとする。今後とも同様の副作用の発現に留意する所存である。

非重篤・未知の副作用は、46例55件であり、収集例数が多かった副作用は糖尿病、耐糖能障害、尿中ブドウ糖陽性を含む糖尿病関連事象の6件、高血圧6件、腎機能障害、腎結石症等を含む腎機能障害関連事象5件等であったが、これらの事象について検討した結果、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」の改訂は必要ないとする。

再審査期間終了後から平成23年12月31日までに機構に報告した重篤な副作用は6例9件であった。その内訳は急性膵炎、糖尿病、播種性結核、肺感染、早産、未熟分娩、新生児貧血、新生児頻呼吸、バセドウ病各1件であり、このうち糖尿病、早産、未熟分娩、新生児頻呼吸、バセドウ病は未知の副作用であった。これらの転帰は、未回復3件、不明2件を除き、その他は回復または軽快であった。また、非重篤・未知の副作用は、2例3件であった。その内訳は、糖尿病、感覚鈍磨、末梢性浮腫各1件であった。これらの転帰は、未回復1件、軽快2件であった。

これらについて申請者は以下のように説明した。

再審査期間終了後にみられた重篤な副作用および未知・非重篤の副作用に関する集積状況はそれぞれ9件及び3件であった。重篤な副作用のうち、複数例報告された副作用はなく、特に重大な転帰に至る傾向はみられなかった。また、未知の副作用に関して、複数例報告された事象は、糖尿病の2件であった。2件ともに本剤との関連性を明確に評価できる症例ではなく、現時点において使用上の注意の変更は必要ないものとする。なお、転帰不明の1例2件を除き死亡症例はなかった。

機構は、安全性について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日現在、世界81カ国で承認され、60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、4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（平成20年3月（報告年月、以下同じ））：EMEA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（ザイアジェン、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、ということを経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。



- 2) 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計解析結果に基づき企業中核安全性情報（以下、「CCSI」という。）を改訂し、心筋梗塞のリスクに関する注意を Warnings and Precautions の項に追記した。本邦においては、心筋梗塞リスクの増加については、機構に相談した結果、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。
- 3) 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）。本邦においては、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基づき、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。
- 4) 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、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 12 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 6 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ると考えられる研究報告はなかった。

- 1) 平成 20 年 4 月 10 日（提出年月日、以下同じ）：アバカビル投与患者で心筋梗塞発現リスク上昇が示唆された。
- 2) 平成 20 年 8 月 8 日：アバカビル投与患者で心血管系疾患リスク上昇が示唆された。

- 3) 平成 20 年 9 月 25 日：アバカビル投与患者で心血管系疾患リスク上昇が示唆された。
- 4) 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。
- 5) 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上昇が示唆された。
- 6) 平成 22 年 3 月 1 日：アバカビル使用と心筋梗塞リスクの増加の間に関連性が認められた。

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。

これら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った。心筋梗塞リスクに関しては、抗 HIV 薬の短期及び長期の有害事象を評価することを目的とした大規模観察研究の結果を受け、本剤の CCSI に既に記載を追加されたおり、本邦の「使用上の注意」改訂案についても、平成 20 年 5 月から、機構に相談していたが、平成 20 年 10 月、国内においてアバカビルに関する心筋梗塞の副作用報告がないこと、GlaxoSmithKline 社自社の臨床試験データの統合解析結果及びレトロスペクティブなコホート研究においてアバカビルによる心筋梗塞リスクの増加は認められていないこと及び米国添付文書においても、アバカビルと心筋梗塞リスクの関連性は不明であると記載されていることより、本邦の「使用上の注意」に記載しても、アバカビルと心筋梗塞リスクとの関連は不明であるとの記載となり、添付文書の注意喚起としては適切でないため、現時点での「使用上の注意」への反映は不要と判断されている。今後とも同様の情報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 12 月 31 日までに新たに安全性に関する研究報告 2 報が報告された。これらについて申請者は以下のように説明した。

- 1) Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons, AIDS 25(10) 1289-1298 2011
- 2) Risks of cerebrovascular events in persons with and without HIV:,AIDS 25 (13) 1637-46 2011

コホートスタディの結果、アバカビル投与による心血管イベントリスクあるいは脳血管イベントリスクの増大が認められたとする文献であるが、アバカビル投与に伴う心血管イベントリスクの増大に関しては認められないとの報告もあった。また、脳血管イベントリスクについても現時点でアバカビル投与との関連を結論付けることは困難と考えられることから、いずれの事象に関しても現時点では新たな対応は不要と考え、情報の収集に努める。

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 4 つの承認事項が付されている。

### 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、我が国において薬物動態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。
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、本剤の製造販売後臨床試験－HIV 感染症患者を対象とした薬物動態試験－を平成 18 年 7 月～平成 18 年 12 月まで実施された。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が実施された。これらの結果は平成 20 年 12 月 4 日付けの事務連絡で承認条件 3 については、添付文書から削除、承認条件 2 については、「本剤の使用にあたっては、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。」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項の中で、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、本剤の使用成績調査は HRD 共同調査にて、症例登録は承認後 5 年目の年度（平成 22 年 3 月 31 日）までとし、安全性情報の収集については、継続して再審査期間満了（平成 22 年 12 月 23 日）まで調査を実施した。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を行った。

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。ただし、承認条件 1 については、引き続き実施する必要があると考える。

## 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（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