

再審査報告書

平成 27 年 10 月 9 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ヘプセラ錠 10
有 効 成 分 名	アデホビル ピボキシル
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認の効能・効果	B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制
承認の用法・用量	通常、成人にはアデホビル ピボキシルとして、1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	1) ラミブジンとの併用投与 平成 16 年 10 月 22 日 2) アデホビル ピボキシル単独投与 平成 20 年 9 月 24 日
再 審 査 期 間	1) 8 年 2) 1) の残余期間（平成 20 年 9 月 24 日～平成 24 年 10 月 21 日）

1. 製造販売後調査全般について

使用実態下におけるヘプセラ錠 10（以下、「本剤」）とラミブジンの併用時の安全性及び有効性等に関する情報の収集、評価を目的に、平成 17 年 1 月から平成 19 年 6 月までの間に、目標例数を 300 例として、中央登録方式により使用成績調査（以下、「本調査」）が実施され、427 例（本剤承認以前から個人輸入により本剤が投与されていた症例を含む）が収集された。なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は行われていない。

2. 安全性

本調査における本剤の安全性については、収集された 427 例から、1 例（初診日以降来院せず）を除いた 426 例が安全性解析対象症例とされた。発現した副作用¹⁾は 37 例 61 件であり、副作用発現症例の安全性解析対象症例全例に占める割合（以下、「副作用発現割合」）は 8.7%（37/426 例）であった。器官別大分類の主な副作用及びその発現割合は、「臨床検査」2.6%（11 例）、「腎および尿路障害」1.6%（7 例）、「肝胆道系障害」1.4%（6 例）、「感染症および寄生虫症」1.2%（5 例）であり、これらの主な内訳は、腎機能障害 6 件、肝機能異常及び血中クレアチニン増加各 4 件、B 型肝炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、感覚鈍麻、肝の悪性新生物、肝障害、倦怠感及び鼻咽頭炎各 2 件であった。重篤な副作用は 19 例 26 件であった（5. 副作用及び感染症の項参照）。

安全性に影響を及ぼす可能性のある患者背景因子について検討するため、表 1) のとおり患者背景別の副作用発現状況について部分集団解析が行われた。その結果、「使用理由」及び「ラミブジン以外の併用薬剤」の各因子において、副作用発現割合に異なる傾向が認められた。

¹⁾ 本剤又は併用されるラミブジンとの因果関係の判定は調査担当医師の判断に委ねられ、報告された全ての有害事象のうち、本剤又はラミブジンとの関連を 1.「確実」、2.「疑われる」、3.「否定できない」、4.「否定できる」の 4 段階で判定し、4.「否定できる」以外に判定されたものについて、それぞれ「本剤によると疑われた副作用」又は「ラミブジンによると疑われた副作用」として集計された。

表 1) 患者背景別副作用発現状況一覧表

要因		調査 症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 割合 (%)	
安全性解析対象症例		426	37	61	8.7	
性別	男性	323	30	49	9.3	
	女性	103	7	12	6.8	
年齢	15 歳以上 65 歳未満	389	32	54	8.2	
	65 歳以上	32	5	7	15.6	
	不明	5	0	0	0	
入院・外来区分	入院	95	9	12	9.5	
	外来	331	28	49	8.5	
使用理由	B 型慢性肝炎	273	14	34	5.1	
	B 型肝硬変	151	23	27	15.2	
	肝硬変の 内訳	代償性	97	18	20	18.6
		非代償性	51	4	4	7.8
		不明	3	1	3	33.3
その他	2	0	0	0		
合併症	無	286	20	35	7.0	
	有	139	17	26	12.2	
	不明	1	0	0	0	
腎機能障害の合併症	無	409	36	60	8.8	
	有	16	1	1	6.3	
	不明	1	0	0	0	
原疾患以外の 肝機能障害の合併症	無	375	31	54	8.3	
	有	50	6	7	12.0	
	不明	1	0	0	0	
その他の合併症	無	326	25	41	7.7	
	有	99	12	20	12.1	
	不明	1	0	0	0	
特記すべき体質・ 過敏性素因	無	408	35	59	8.6	
	有	18	2	2	11.1	
併用薬剤	無	0	0	0	—	
	有	426	37	61	8.7	
ラミブジン以外の 併用薬剤	無	122	3	4	2.5	
	有	304	34	57	11.2	
本剤の 平均 1 日投与量	10mg 未満	1	1	1	100	
	10mg	414	35	58	8.5	
	10mg 超	1	0	0	0	
	不明	10	1	2	10.0	
本剤の 総投与期間* (累積)	6 カ月未満	416	16	—	3.9	
	6 カ月以上	388	7	—	1.8	
	1 年以上	363	5	—	1.4	
	2 年以上	194	4	—	2.1	
	3 年以上	42	1	—	2.4	
	総投与日数不明	10	—	—	—	
	副作用発現日不明	—	4	—	—	
本剤の 総投与量* (累積)	1,800mg 未満	416	16	—	3.9	
	1,800mg 以上	388	7	—	1.8	
	3,650mg 以上	363	5	—	1.4	

要因	調査 症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 割合 (%)
7,300mg 以上	193	4	—	2.1
10,950mg 以上	42	1	—	2.4
総投与量不明	10	—	—	—
副作用発現日不明	—	4	—	—

※：総投与量（総投与期間）における副作用発現症例数は、初発の副作用の発現までの投与量（投与日数）を用いて集計された。

本調査におけ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。

本調査における本剤の副作用発現割合について、承認時までの臨床試験²⁾と同様に本剤投与開始 16 週時点までの本剤の副作用発現割合を見ると、本調査においては 3.5%（14/395 例³⁾）であり、承認時までの臨床試験での本剤の副作用発現割合 11.1%（4/36 例）を上回ることにはなかった。

また、安全性に影響を及ぼす可能性のある因子について、使用理由別の副作用発現割合において、B 型肝炎が B 型慢性肝炎よりも高い傾向にあったことについては、B 型肝炎では、B 型慢性肝炎に比べ入院や合併症を有する割合が高く、また、発現している副作用として、原疾患の進展に伴うと考えられる事象（肝機能異常、肝の悪性新生物、腹水等）が多く報告されていることから、肝機能がより低下した状態の患者に投与されていたことが副作用発現割合に影響した可能性もあると考える。ラミブジン以外の併用薬剤有無別の副作用発現割合に異なる傾向が認められた要因については、併用薬剤無の副作用発現症例が 3 例と少ないため、特定できなかったが、併用薬剤有で併用頻度の高い薬効群（消化性潰瘍剤、利胆剤又は肝臓疾患用剤）別の副作用発現状況⁴⁾に留意すべき差は認められなかった。

本剤の投与開始から 1 年以内に本剤とラミブジンの併用投与を中止又は終了した場合には、中止・終了翌日から 6 カ月間の追跡調査を実施することとしていたが、観察期間終了時の本剤投与中止・終了症例 77 例のうち追跡可能であった症例は 9 例であった。9 例全例において、追跡期間中に投薬・処置を必要とした原疾患の悪化が見られた症例は認められず、本剤中止・終了後に認められた有害事象は肝不全 1 件であった。本症例は、肝細胞癌、糖尿病及び肝腎症候群を合併する非代償性肝硬変患者であり、本剤 10mg/日でラミブジンとの併用投与を開始し、9 日目に原疾患悪化に伴い内服困難となり両剤を投与中止し、投与終了翌日に重篤な肝不全を認め、その 15 日後に死亡したという報告であった。調査担当医師は、本剤及びラミブジンの関連は否定している。

耐性出現については、1 例に本剤に耐性を示すウイルスの出現が疑われる B 型肝炎（肝炎増悪）が報告されている。肝細胞癌を合併している女性の B 型慢性肝炎患者に対してラミブジンを投与開始し、約 1 年後に YMDD 変異株の出現を認めたため、本剤の投与を開始した。その 2 年 2 カ月後に HBV-DNA 量及びトランスアミナーゼの上昇傾向を認め、本剤に耐性を示すウイルスの関与が疑われる B 型肝炎（肝炎増悪）が発現したが、その後、本剤及びラミブジン投与を中止することなく、治療により肝炎増悪は軽快した。

以上に基づき、本剤の安全性について、特段問題はないと考える。

²⁾ 国内第Ⅲ相試験(ADF30002 試験)：YMDD 変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められた代償性 B 型慢性肝炎患者（肝硬変患者を含む）に対し、本剤 10mg とラミブジン 100mg を 16 週間併用投与した非盲検非対象試験。

³⁾ 安全性解析対象症例 426 例中、本調査でラミブジンと本剤の併用期間が不明であった 9 例を除いた 417 例のうち、本剤投与開始 16 週時点で両剤併用されていた症例。

⁴⁾ 副作用は腎機能障害、肝機能障害等であった。

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解し、本調査に基づく本剤の安全性について、現時点で特段の問題点は認められていないと考える。

3. 有効性

有効性については、調査担当医師が本剤投与終了又は中止時点で、臨床検査結果、ウイルス学的検査結果及び全身状態を総合的に評価し、本剤投与開始前と比較して、「改善」、「不変」及び「悪化」のほか、「判定不能」を含む4区分にて判定することとされた。有効率は、有効性解析対象症例に対する改善症例の割合とされた。

本調査における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。

有効性解析対象症例は、収集された427例から計33例（初診日以降来院せず1例、効果判定不能30例及び適応外使用2例）を除いた394例とされた。本調査における有効率は87.1%（343/394例）であった。使用理由別の有効率は、B型慢性肝炎89.4%（236/264例）、B型肝炎硬変82.3%（107/130例）〔代償性肝硬変89.4%（76/85例）、非代償性肝硬変66.7%（28/42例）、その他（いずれに該当するか不明）100%（3/3例）〕であった。

また、本剤投与開始直前及び開始後のALT値が測定された388例（B型慢性肝炎262例及びB型肝炎硬変126例）における本剤投与開始後のALT値（中央値）の推移については、表2）のとおり、投与開始直前はB型慢性肝炎では95.0 IU/L、B型肝炎硬変では70.5 IU/Lと高値を示していたが、投与開始3カ月後は、それぞれ35.0 IU/L、46.0 IU/Lと改善が見られ、42カ月後まで概ね低値が維持された。

表2) 使用理由別のALT（中央値）の推移

	本剤投与開始後 経過月数	投与前	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
B型慢性肝炎	測定例数	262	247	237	225	224	207	175	146	113	88	67	32	23	15	6
	中央値（IU/L）	95.0	35.0	27.0	26.0	25.0	24.0	24.0	24.0	23.0	22.5	20.0	22.0	21.0	19.0	22.5
B型肝炎硬変	測定例数	126	109	110	102	105	93	86	70	66	53	39	20	18	6	3
	中央値（IU/L）	70.5	46.0	38.5	38.0	30.0	30.0	27.5	26.0	24.0	24.0	25.0	21.5	23.5	29.0	34.0

B型肝炎硬変の分類別（代償性及び非代償性肝硬変）では、表3）のとおり、投与開始直前は代償性肝硬変では87.5 IU/L、非代償性肝硬変では50.5 IU/Lであったが、投与開始3カ月後はそれぞれ46.5 IU/L、46.0 IU/Lと改善が見られ、42カ月後まで概ね低値が維持された。

表3) B型肝炎硬変分類別のALT（中央値）の推移

	本剤投与開始後 経過月数	投与前	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
代償性肝硬変	測定例数	84	72	74	73	72	63	56	46	42	35	25	12	11	4	1
	中央値（IU/L）	87.5	46.5	38.5	40.0	31.5	31.0	28.0	29.0	27.5	26.0	30.0	22.5	23.0	35.5	34.0
非代償性肝硬変	測定例数	40	35	34	27	31	28	29	22	23	17	13	7	7	2	2
	中央値（IU/L）	50.5	46.0	36.0	31.0	27.0	22.5	23.0	22.0	20.0	20.0	20.0	20.0	24.0	29.0	33.5

また、HBV-DNA量が測定された338例（B型慢性肝炎225例及びB型肝炎硬変113例）における本剤投与開始後のHBV-DNA量（中央値）の推移については、表4）のとおり、投与開始直前はB型慢性肝

炎、肝硬変ともに $7.1 \log_{10} \text{copies/mL}$ であったが、投与開始 3 カ月後はそれぞれ $3.7 \log_{10} \text{copies/mL}$ 、 $4.4 \log_{10} \text{copies/mL}$ と改善が見られ、いずれも 42 カ月後まで概ね検出限界値⁵⁾ 以下であった。

表 4) 使用理由別の HBV-DNA 量 (中央値) の推移

	本剤投与開始後 経過月数	投与前	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
B 型慢性肝炎	測定例数	225	192	186	177	177	153	126	111	84	69	50	26	17	8	3
	中央値 ($\log_{10} \text{copies/mL}$)	7.1	3.7	3.3	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
B 型肝硬変	測定例数	113	82	84	78	81	76	59	56	53	45	29	16	13	3	2
	中央値 ($\log_{10} \text{copies/mL}$)	7.1	4.4	3.7	3.6	3.0	2.7	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6

肝硬変の分類別 (代償性及び非代償性肝硬変) では、表 5) のとおり、投与開始直前は代償性肝硬変では $7.2 \log_{10} \text{copies/mL}$ 、非代償性肝硬変では $7.0 \log_{10} \text{copies/mL}$ であったが、投与開始 3 カ月後はそれぞれ $4.1 \log_{10} \text{copies/mL}$ 、 $4.4 \log_{10} \text{copies/mL}$ と改善が見られ、いずれも 42 カ月後まで概ね検出限界値以下であった。

表 5) B 型肝硬変分類別の HBV-DNA 量 (中央値) の推移

	本剤投与開始後 経過月数	投与前	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
代償性肝硬変	測定例数	77	53	59	56	57	50	39	38	36	31	19	10	8	3	1
	中央値 ($\log_{10} \text{copies/mL}$)	7.2	4.1	3.7	3.0	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
非代償性肝硬変	測定例数	34	27	23	20	23	24	19	16	16	13	9	5	5	-	1
	中央値 ($\log_{10} \text{copies/mL}$)	7.0	4.4	4.1	3.7	3.5	3.0	3.5	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	-	3.7

血清アルブミンのベースライン (本剤投与開始直前の血清アルブミン値) からの変化量 (中央値) の推移については、表 6) のとおり、投与開始 3 カ月後から改善が見られ、42 カ月後も概ね同様であった。肝硬変の分類別 (代償性及び非代償性肝硬変) においても同様であった。

表 6) 使用理由別のアルブミンのベースラインからの変化量 (中央値) の推移

	本剤投与開始後 経過月数	投与前	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
B 型慢性肝炎	測定例数	200	183	174	167	169	152	135	109	85	68	49	23	14	8	3
	中央値 (g/dL)	-	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.5	0.5	0.4
B 型肝硬変	測定例数	116	91	95	83	87	80	72	61	60	49	36	19	17	5	3
	中央値 (g/dL)	-	0.1	0.2	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.8	0.8	0.5	0.6
代償性肝硬変	測定例数	76	58	60	56	56	52	44	40	38	33	22	11	10	3	1
	中央値 (g/dL)	-	0.1	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4	0.5	0.5	0.6	0.8	0.5	0.7	0.5	1.7
非代償性肝硬変	測定例数	38	32	33	26	30	27	27	20	21	15	13	7	7	2	2
	中央値 (g/dL)	-	0.0	0.2	0.4	0.4	0.5	0.5	0.7	0.5	0.9	0.7	0.8	0.8	0.3	0.5

以上に基づき、本剤の有効性について、特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、本調査に基づく本剤の有効性について、現時点で有効性を否定する情報は認められていないと考える。

4. 特別な背景を有する患者

⁵⁾ 中央値における 2.6 は検出限界 $2.6 \log_{10} \text{copies/mL}$ を示す。

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、非代償性肝硬変患者及び肝移植歴を有する患者）及び長期使用患者については、本調査におい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、小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

結果について、申請者は以下のとおり説明している。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として32例が収集され、使用理由別の内訳は、B型慢性肝炎16例及びB型肝硬変16例（代償性肝硬変8例、非代償性肝硬変7例、及びいずれに該当するか不明1例）であった。副作用は5例7件認められ、副作用発現割合は15.6%（5/32例）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8.2%（32/389例）であった。なお、高齢者に認められた副作用は、肝の悪性新生物、血中クレアチニン増加、腎機能障害、肝障害、筋力低下、血中リン減少及びファンコニー症候群各1件であった。血中クレアチニン増加以外は重篤であったが、転帰は、肝の悪性新生物及び腎機能障害が未回復であった以外は、回復又は軽快であり、高齢者に特徴的と考えられる副作用発現状況は認められなかった。高齢者における有効性解析対象症例として28例が収集され、有効率は96.4%（27/28例）であった。なお、本調査において、非高齢者では86.2%（311/361例）であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として16例が収集され、使用理由別の内訳は、B型慢性肝炎6例及びB型肝硬変10例（代償性肝硬変2例、及び非代償性肝硬変8例）であった。副作用については、重篤な腎機能障害1件（転帰未回復）が認められ、副作用発現割合は6.3%（1/16例）であった。腎機能障害を有さない患者の副作用発現割合は8.8%（36/409例）であった。腎機能障害を有する患者における有効性解析対象症例として15例が収集され、有効率は86.7%（13/15例）であった。なお、本調査において、腎機能障害を有さない患者では87.3%（330/378例）であった。

非代償性肝硬変患者及び肝移植歴を有する患者：非代償性肝硬変患者の安全性解析対象症例として51例が収集され、副作用は4例4件認められ、副作用発現割合は7.8%（4/51例）であった。なお、本調査において、非代償性肝硬変以外の患者での副作用発現割合は8.8%（33/375例）であった。非代償性肝硬変患者に認められた副作用は、腎機能障害2件、血中クレアチニン増加及び肝の悪性新生物各1件であり、全て重篤であった。転帰は、腎機能障害及び血中クレアチニン増加各1件が未回復であり、それ以外はいずれも軽快であった。非代償性肝硬変患者における有効性解析対象症例として42例が収集され、有効率は66.7%（28/42例）であり、代償性肝硬変患者における有効率89.4%（76/85例）と比較して低かったものの、本剤投与開始以降のALT値、HBV-DNA量及び血清アルブミン変化量の推移については、代償性肝硬変患者と概ね同様であった（3. 有効性の項参照）。

また、肝移植歴を有する患者への使用は14例であった。肝移植の適応となった疾患は、肝硬変6例、肝細胞癌及び肝硬変4例、肝細胞癌2例、非代償性肝硬変、肝癌及び肝硬変各1例であった。副作用は認められなかった。肝移植歴を有する患者における有効性解析対象症例として13例が収集され、有効率は38.5%（5/13例）であったものの、本剤投与開始以降のALT値、HBV-DNA量及び血清アルブミン変化量の推移については、移植歴を有さない患者と概ね同様であった。

長期使用患者：安全性解析対象症例426例中、長期（1年以上）の使用例が363例収集された。投与開始1年以上経過後初めて副作用が認められた症例は11例18件であり、副作用発現割合は3.0%（11/363例）であった。これらのうち2件以上発現した副作用は、B型肝炎、肝機能障害及び腎機能障害各2件

であった。重篤な副作用は、腎機能障害及び B 型肝炎各 2 件であり、転帰は、腎機能障害 2 件は未回復、B 型肝炎 2 件は軽快であった。有効性については、投与期間の長期化により、有効率が低下する傾向は認められなかった。

以上に基づき、現時点で、特別な背景を有する患者及び長期使用患者について、特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、本調査に基づく特別な背景を有する患者及び長期投与時の安全性・有効性について、現時点で特段の問題点は認められていないと考える。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告された重篤な副作用は 123 例 202 件（使用成績調査から 19 例 26 件、ラミブジン単独投与の特定使用成績調査において本剤が併用されていた症例から 2 例 3 件、及び自発報告、文献・学会報告等から 102 例 173 件）であり、感染症報告はなかった。

重篤な副作用のうち、再審査申請時の添付文書の使用上の注意に既に記載のある（以下「既知」）副作用は 59 例 78 件であり、その主なものは、ファンコニー症候群 36 件、腎障害関連事象（腎障害、腎不全、急性腎不全、腎尿細管障害、腎機能障害及び血中クレアチニン増加）23 件、骨軟化症 11 件であった。ファンコニー症候群及び骨軟化症については、血清クレアチニン、血中リン等の腎機能検査値の測定が実施されていない症例も含まれていた。このため、平成 24 年 3 月に医療従事者に対して「適正使用情報」が配布、同年 7 月には添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項にファンコニー症候群及び骨軟化症に関する記載、及びこれらに関連した検査の実施に関する記載が追記された。

また、再審査申請時の添付文書の使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用は 169 例 356 件であった。このうち、重篤な副作用は 85 例 124 件であり、その主なものは、肝障害関連事象（肝機能異常、肝炎、肝障害、B 型肝炎、肝炎ウイルスキャリアー、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、血中アルカリホスファターゼ増加、B 型肝炎 DNA 増加）20 件、肝の悪性新生物 14 件、アミノ酸尿及び血小板数減少各 5 件であり、転帰は、肝の悪性新生物 1 件については死亡、肝の悪性新生物、肝機能異常、肝障害及び血小板数減少各 1 件については未回復、アミノ酸尿 5 件及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 件については不明、それ以外は回復又は軽快であった。転帰死亡症例である肝の悪性新生物については、原疾患（慢性肝炎）に対する治療が数年間継続されており、YMDD 変異株が発現したため、ラミブジン投与開始約 2 年 7 カ月後、本剤の投与が開始された症例であった。本剤投与開始 1 週間後 HBV-DNA の正常化、約 6 カ月半後に ALT 値の正常化が確認されたものの、本剤投与開始 2 年 2 カ月後に肝細胞癌を認め、その 4 カ月後に死亡となった。報告医師は、原疾患（慢性肝炎）に対する治療を数年間継続しており、原疾患の自然経過によるものと判断している。転帰死亡症例は上記の肝の悪性新生物のみであった。

再審査期間終了日から平成 26 年 12 月 31 日までに機構へ報告された重篤な副作用は 147 例 356 件であった。その主なものは、腎障害関連事象（腎機能障害、腎尿細管障害、尿細管間質性腎炎、腎不全及び腎尿細管性アシドーシス）94 件、ファンコニー症候群 80 件であった。未知の副作用は 100 例 391 件あり、その主なものは、血中アルカリホスファターゼ増加 27 件（非重篤）、背部痛 25 件（1 件重篤）、四肢痛 15 件（1 件重篤）、アミノ酸尿 14 件（14 件重篤）、低尿酸血症 14 件（非重篤）であった。転帰死亡症例はなかった。また、感染症報告もなかった。

申請者は、以上の副作用の集積状況について、以下のとおり説明している。

転帰死亡症例については、本剤との関連性が明確な症例は集積されていないことから、現時点では特段の対応は必要ないと考える。未知で重篤な副作用について、報告数の多かったアミノ酸尿は、ほとんどがファンコニー症候群を合併しており、その影響が考えられる。その他の未知で重篤な副作用を含め再審査期間中及び再審査終了日から平成 26 年 12 月 31 日までに報告された副作用についても原疾患や合併症の影響、情報不足等の理由により本剤との関連性を明確にすることはできなかったが、引き続き同様の報告の収集に努め、適切に対応する。

機構は、本剤投与により、ファンコニー症候群、血中リン減少及び骨軟化症が発現することがあり、血清クレアチニン、血中リン等の腎機能検査値の測定を行う必要性について、平成 24 年 3 月の「適正使用情報」の配布及び同年 7 月の添付文書改訂を行い注意喚起していたところであるが、これらの措置以降も、骨折に至った症例が報告されていることから、更なる安全対策の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明している。

平成 24 年 7 月の添付文書改訂後も本剤投与後の骨折の報告があり、本剤販売以降、平成 27 年 3 月 31 日までに、骨折が発現したとして報告された症例は、累計 59 例（「骨折」として機構へ報告された症例 49 例⁶⁾を含む）となった。ただし、これらの症例の中には、定期的に検査が実施されていたとは言い難い症例も多く存在していた。こうした状況を踏まえ、更なる骨折防止策として本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載した検査実施の徹底及び検査所見に基づいたリン補充等を行う必要が考えられた。このため、平成 27 年 7 月に、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項の骨軟化症に関する記載中に、骨折に関する記載及び血清リン、アルカリフォスファターゼ等の具体的な検査時期等を追記し、さらに、骨折の防止等に関する「適正使用情報」の作成及び配布を行った。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、本剤の安全性について、骨折に関する防止策について引き続き注視する必要はあるものの、現時点で特段の問題点は認められていないと考える。

6. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了日から平成 26 年 12 月 31 日までに、相互作用に関する報告はなかった。

7. 措置報告

本剤は平成 27 年 1 月時点において、米国、カナダ等の 85 カ国で承認されている。再審査期間中に、本邦を含め、緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置がとられた国はなかった。また、海外におけるその他の措置報告として 1 件が機構へ報告されており、安全性に関する報告であった。これについて、申請者は以下のとおり説明している。

本報告は、米国における、他社のアデホビル製剤の回収についての報告であったが、国内製品への影響はないことは確認済みであり、特段の対応はとらない。なお、再審査期間終了日から平成 26 年 12 月 31 日までに措置報告はなかった。

⁶⁾ 残り 10 例のうち、8 例は「骨折」関連の記載があるもの、2 例は「ゼフィックス錠 100」の副作用報告に併用被疑薬として本剤の記載があるもの。

以上より、特段の対応の必要はないと考える。

機構は、措置報告について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

8. 研究報告

再審査期間中に安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。また、再審査期間終了日から平成 26 年 12 月 31 日までに安全性に関する研究報告が 2 件、機構へ報告された。

これらについて申請者は以下のとおり説明している。

これらの報告は、本剤長期投与により腎機能障害及び低リン酸血症が認められた患者の背景因子について検討した結果、腎機能障害発現に影響を与える可能性があると考えられた因子は、高齢者、肝硬変症例、投与開始時の推算糸球体ろ過量(eGFR)低下及び血清リン値低下であったという報告であったが、これらに関しては、既に添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等にて腎機能障害の発現、骨軟化症の発現、血清クレアチニン及び血清リン値測定等について記載し、注意喚起されていることから特段の対応の必要はないと考える。

機構は、研究報告について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

9. 承認条件等

承認条件については、本剤の初回承認時（平成 16 年 10 月 22 日承認）に「ラミブジン投与中のウイルス増殖による肝機能の悪化例に対する国内市販後調査及び海外情報から、本剤又はラミブジン投与中止後の安全性を確認し、ラミブジンとの併用療法とラミブジンを中止し本薬単独投与としたときの有効性及び安全性を比較検討する試験の実施を考慮すること」との承認条件が付与された。同条件については、本剤単独投与の承認時（平成 20 年 9 月 24 日承認）の審査において、承認条件付帯後に新たに得られた情報に基づいて、検討は不要と判断され、同条件を確認できたと判断されている。

また、本剤単独投与の承認時には、以下の指示事項が付与されている。

[指示事項]

以下の情報を収集し、新たな知見が得られた場合には適切に臨床現場に情報提供すること。

- ・ 本剤耐性ウイルスに対する治療、切り換え時期
- ・ 非代償性肝硬変患者における有効性及び安全性
- ・ 52 週を超える本剤単独の長期投与の有効性及び安全性
- ・ 本剤投与終了後の悪化症例への本剤再投与や他剤への切り換えを行った場合の有効性及び安全性
- ・ ETV 耐性株出現患者に対する本剤の有効性及び安全性
- ・ 核酸アナログ抗ウイルス剤未治療例に対する本剤単独治療での本剤への耐性株出現に関する情報

これらの指示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。

本剤の単独投与が行われることは極めて少数であると考えたことから、調査を別途計画せず、学会発表、文献等から継続的に情報収集した。その結果、4報⁷⁾の報告がなされたが、いずれも数例の使用経験に関する報告に留まっており、本剤単独投与に関する新たな知見は収集されなかった。

機構は、指示事項について、新たな知見は得られておらず現時点で特段の問題は認められていないことは確認できたが、今後も本剤単独投与に関する情報も含め本剤の安全性等については、通常的安全監視体制下で引き続き情報収集に努め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（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

⁷⁾ 非代償性肝硬変患者における有効性及び安全性について及び核酸アナログ抗ウイルス剤未治療例に対する本剤単独治療での本剤への耐性株出現に関する情報についてはなかった。