

再審査報告書

平成 28 年 8 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	ツルバダ配合錠
有 効 成 分 名	エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩
申 請 者 名	日本たばこ産業株式会社
承認の効能・効果	HIV-1感染症
承認の用法・用量	通常、成人には1回1錠（エムトリシタビンとして200 mg及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として300 mgを含有）を1日1回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	平成 17 年 3 月 23 日（販売名「ツルバダ錠」として承認取得）
再 審 査 期 間	10 年
備 考	*平成 16 年 6 月 2 日付け厚生労働省薬発第 0602009 号「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づき「ツルバダ錠」の販売名が「ツルバダ配合錠」に変更された（平成 20 年 12 月 15 日）。

1. 製造販売調査全般について

使用成績調査（以下、「本調査」）は、以下の承認条件 3.に基づき、ツルバダ配合錠（以下、「本剤」）の使用実態下における副作用の発現状況、添付文書から予測できない（以下、「未知」）副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与える要因の把握等を目的として、「HRD 共同調査」（HIV 感染症治療薬及び HIV 関連疾患治療薬の承認を有する企業により、HIV 感染症治療薬の処方数の多い医療機関において、対象薬剤を投与された全症例を対象に実施される共同調査）に参加し、平成 17 年 4 月 1 日から平成 25 年 3 月 31 日までの期間に実施された。その結果、国内 33 施設において登録された 2,645 例の症例が収集された。

特定使用成績調査としては、妊産婦及びその児における安全性等の適正使用情報の収集を目的とする「HRD 共同調査 妊産婦に対する特定使用成績調査」¹⁾に参加し実施され、6 例の妊産婦症例が収集された。

製造販売後臨床試験は、以下の承認条件 2.に基づき、本剤を単回経口投与時のエムトリシタビン（以下、「FTC」）及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩（以下、「TDF」）の薬物動態の検討を目的として、日本人健康成人男性を対象に、平成 17 年 8 月から同年 9 月までの期間に国内 1 施設において実施された。

[承認条件]

1. 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。
2. 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。
3. 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。）及び薬物相互作用のデータ等）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書添付資料として提出すること。

¹⁾ HRD 共同調査並びに文献情報等から本剤の投与が確認され、出産、流産、中絶等の経過を観察できた症例を対象に、妊産婦及びその児の出産前後の経過を追跡した後向き調査。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

本剤の安全性については、収集された 2,645 例全例が安全性解析対象症例とされた。発現した副作用は 785 例 1,442 件であり、副作用発現症例の安全性解析対象症例全体に占める割合（以下、「副作用発現割合」）は 29.7%（785/2,645 例）であった。本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用及びその発現割合は、「臨床検査」9.9%（262 例）、「代謝および栄養障害」8.6%（228 例）、「肝胆道系障害」5.2%（137 例）、「胃腸障害」4.8%（128 例）、「腎および尿路障害」3.8%（101 例）、「皮膚および皮下組織障害」2.9%（77 例）及び「感染症および寄生虫症」2.0%（52 例）であった。これらの主な内訳は、高トリグリセリド血症 77 件、高脂血症 68 件、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 61 件、下痢 58 件及び腎機能障害 52 件であった。3 件以上集積した重篤な副作用は免疫再構築炎症反応症候群 15 件、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎 5 件、過量投与、骨壊死及び腎機能障害各 4 件、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、骨粗鬆症、死亡、脊椎圧迫骨折及び糖尿病各 3 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、年齢別、人種別、入院・外来区分、HIV 感染治療歴の有無、感染経路、原疾患、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、合併症の有無、血友病の有無、腎障害の有無、肝障害の有無、1 日平均投与量、本剤の使用期間、抗 HIV 薬以外の併用薬の有無、併用療法の有無別及び投与前重症度（CDC 分類別²⁾）と副作用発現割合との関連について部分集団解析が行われた。その結果、以下の各因子の副作用発現割合に異なる傾向が認められた。年齢〔高齢者（65 歳以上）43.1%（31/72 例）、非高齢者（15 歳から 64 歳未満）29.3%（754/2,571 例）〕、HIV 感染治療歴の有無〔有：33.8%（320/948 例）及び無：27.4%（465/1,697 例）〕、既往歴の有無〔有：36.7%（493/1,344 例）及び無：24.0%（263/1,098 例）〕、アレルギー歴の有無〔有：40.2%（234/582 例）及び無：27.5%（467/1,699）〕、合併症の有無〔有：35.6%（640/1,799 例）及び無：17.1%（145/846 例）〕、血友病の有無〔有：38.9%（44/113 例）及び無：29.3%（741/2,532 例）〕、腎障害の有無〔有：44.6%（29/65 例）及び 29.3%（756/2,580 例）〕、肝障害の有無〔40.2%（286/712 例）及び 25.8%（499/1,933 例）〕、本剤の使用期間〔366 日以上：31.7%（675/2,129 例）、366 日未満：21.2%（109/515 例）〕、抗 HIV 薬以外の併用薬の有無〔併用有：42.6%（664/1,559 例）及び併用無：11.1%（121/1,086 例）〕、併用療法の有無別〔併用療法有：54.5%（103/189 例）及び併用療法無：27.8%（682/2,456 例）〕及び本剤投与前重症度（CDC 分類別）〔B：46.6%（81/174 例）、C：35.2%（260/739 例）、A：25.9%（415/1,605 例）〕。

また、本剤と他の抗 HIV 薬との併用投与時の安全性について検討された。その結果、安全性解析対象症例 2,645 例のうち、本剤と 2 日以上併用され、300 例以上で使用されていた併用レジメンにおける副作用発現割合は、「本剤、リトナビル及びダルナビルエタノール付加物」14.0%（96/684 例）、「本剤、リトナビル及びアタザナビル硫酸塩」32.4%（219/675 例）、「本剤及びエファビレンツ」24.0%（148/616 例）、「本剤及びラルテグラビルカリウム」13.7%（83/604 例）、「本剤及びロピナビル・リトナビル」37.9%（130/343 例）であった。これら併用レジメンに発現していた主な器官別大分類別の副作用は「臨床検査」、「代謝および栄養障害」であった。

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。

本剤は、海外臨床試験を基に承認されているため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現割合は、海外臨床試験³⁾における副作用発現割合 32.7%（84/257 例）を上回らなかった。なお、海外臨床試験における器官別大分類別の主な副作用は、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」及び「神経系障害」であり、本調査では、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」及び「肝胆道系障害」であり、両者で一部違いが認められた。人種差及び併用された抗 HIV 薬の違いの影響が考えられたが、その要因は特定できなかった。また、「腎および尿路障害」は、本調査で 3.8%（101/2,645 例）に認められたが、海外臨床試験では認められなかった。これは海外臨床試験において、腎及び尿路障害のリスクを有する患者は除外されていたためと考えられ、海外市販後においては「腎および尿路障害」の副作用が報告されている。

また、安全性に影響を及ぼす背景因子の検討結果については、副作用発現割合に異なる傾向を認めた明確な理由については特定できなかったが、副作用発現割合が高かった因子の副作用発現状況について検討したところ、現時点で早急な対応が必要と考えられる事象はなかった。なお、年齢別、腎障害の有

²⁾ CDC 分類: Centers for Disease Control and Prevention (米国疾病管理予防センター) の HIV 感染症病期分類の A～C の 3 段階で表示される。

³⁾ GS-01-934 試験: 血漿中 HIV RNA 量が 10,000 copies/mL 以上で抗 HIV 薬による治療歴のない患者を対象に FTC200mg、TDF300mg 及びエファビレンツを併用する群と、ジドブジン/ラミブジンとエファビレンツを併用する群の無作為化非盲検比較試験。

無別、肝障害の有無別、本剤の使用期間別の副作用発現状況については「2-3 特別な背景を有する患者」の項、参照。また、本剤と他の抗 HIV 薬との併用投与時の安全性についても、各レジメンの中で特段対応が必要と考えられる副作用の発現は認められず、現時点で新たな注意喚起は不要と判断した。

以上に基づき、本剤の安全性について、特段の問題はないと考える。

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承し、本剤の安全性について、現時点で特段の問題は認められていないと判断した。

2-2. 有効性

有効性については、安全性解析症例 2,645 例から本剤投与期間が 29 日以下の 48 例を除き (2597 例)、HIV-RNA 量 (log copies/mL) が治療開始時を含め 2 点以上測定された 2248 例が HIV-RNA 量の解析対象症例とされた。CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm³) についても同様に治療開始時を含め 2 点以上測定された 2257 例が CD4 陽性リンパ球数の解析対象症例とされた。HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数が記載された症例の結果は、表 1 のとおりであった。有効性の評価として、HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数の推移が指標とされた。

表 1 抗 HIV 薬の治療歴有無別の HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数の推移

本剤投与後月数									
HIV RNA 量 ^{a)} (log copies/mL)									
	0 カ月	12 カ月	24 カ月	36 カ月	48 カ月	60 カ月	72 カ月	84 カ月	96 カ月
例数	1535	1204	1047	759	516	285	149	63	6
治療歴「無」	4.8 ± 0.8	2.6 ± 0.2	2.6 ± 0.2	2.6 ± 0.1	2.6 ± 0.1	2.6 ± 0.2	2.6 ± 0.0	2.6 ± 0.0	2.6 ± 0.0
例数	713	623	570	475	396	291	201	116	21
治療歴「有」	3.0 ± 0.9	2.7 ± 0.3	2.6 ± 0.3	2.6 ± 0.3	2.6 ± 0.2	2.6 ± 0.2	2.6 ± 0.3	2.6 ± 0.2	2.7 ± 0.2
CD4 陽性リンパ球数 (cells/mm ³)									
例数	1540	1207	1052	762	517	286	149	63	6
治療歴「無」	220.7 ± 1023.6	400.2 ± 176.7	456.0 ± 202.8	481.7 ± 189.3	490.0 ± 185.5	505.6 ± 204.7	510.0 ± 202.1	535.7 ± 208.8	484.4 ± 203.0
例数	717	622	570	473	396	291	200	115	21
治療歴「有」	411.2 ± 261.0	481.1 ± 243.2	495.9 ± 230.3	519.2 ± 259.5	535.1 ± 252.4	546.9 ± 268.1	535.7 ± 233.4	573.2 ± 263.3	554.4 ± 262.8

平均値 ± 標準偏差、a) ウイルス量の定量限界は 2.6 log copies/mL (約 400 copies/mL)

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。

抗 HIV 薬の治療歴の有無にかかわらず、HIV RNA 量については本剤投与後から経時的な減少が認められ、その後も維持されていた。また、CD4 陽性リンパ球数は本剤投与後に増加傾向を示していた。

以上に基づき、本剤の有効性について、特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性を否定する情報は認められていないと判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者、妊産婦、長期使用患者及び HIV/HBV 重複感染患者について使用成績調査より抽出され、それぞれの患者における安全性及び有効性について検討が行われた。結果について、申請者は以下のとおり説明している。なお、小児については収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 72 例が収集され、発現した副作用は 31 例 63 件であった。副作用発現割合は、高齢者 (65 歳以上) 43.1% (31/72 例)、非高齢者 (64 歳以下) 29.3% (754/2,571 例) であった。高齢者において認められた主な副作用は、血中クレアチニン増加 6 件、高トリグリセリド血症 4 件、β2 ミクログロブリン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、高コレステロール血症、腎機能障害、腎障害及び尿中 β2 ミクログロブリン増加各 3 件、血中トリグリセリド増加、高アミラーゼ血症、高アルカリホスファターゼ血症、高ビリルビン血症、高血糖、尿中蛋白陽性及び貧血各 2 件であり、高齢者に特徴的と考えられる副作用はなかった。なお、器官別大分類別の「腎および尿路障害」の副作用発現割合は、高齢者 11.1% (8/72 例)、非高齢者 3.6% (93/2,571 例) と高齢者で高い傾向にあったが、高齢者においては、臓器の機能全般が低下しておりこのような結果がでた可

能性も考えられた。なお、添付文書の「高齢者への投与」の項において腎機能低下についても留意するよう既に注意喚起しており、現時点で新たな対応は不要と考える。有効性について、HIV RNA 量は本剤投与開始後 3 カ月以降で減少が認められ、その後も概ね上昇することなく推移した。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 65 例が収集され、腎機能障害有無別の副作用発現割合は、それぞれ 44.6% (29/65 例) 及び 29.3% (756/2,580 例) であった。腎機能障害「有」患者で認められた主な副作用は、腎機能障害 5 件、血中クレアチニン増加 4 件、高尿酸血症、尿中 β_2 ミクログロブリン増加各 3 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、腎障害及び腎尿細管障害各 2 件であり、腎機能障害患者に特徴的と考えられる副作用発現状況はなかった。なお、器官別大分類別の「腎および尿路障害」の副作用発現割合が腎機能障害「有」患者で 15.4% (10/65 例)、腎機能障害「無」患者で 3.5% (91/2,580 例) と腎機能障害「有」患者で高かった。FTC 及びテノホビルは腎排泄されるため、腎機能障害「有」患者で FTC 及びテノホビルの血中濃度が上昇し副作用発現割合が高くなった可能性が考えられた。腎機能障害患者に対する投与及び腎機能障害の副作用発現については、添付文書の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項等において既に注意喚起しており、現時点で新たな対応は不要と考える。有効性について、HIV RNA 量は本剤投与開始後 3 カ月以降で減少が認められ、その後も概ね上昇することなく推移した。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 712 例が収集され、肝機能障害有無別の副作用発現割合は、それぞれ 40.2% (286/712 例) 及び 25.8% (499/1,933 例) であった。肝機能障害「有」患者で認められた主な副作用は、肝機能異常 26 件、高トリグリセリド血症 25 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、高ビリルビン血症、高脂血症及び尿中 β_2 ミクログロブリン増加各 24 件、肝障害 22 件、高アルカリホスファターゼ血症及び腎機能障害各 18 件、血中トリグリセリド増加 17 件であり、肝機能障害患者に特徴的と考えられる副作用発現状況はなかった。有効性について、HIV RNA 量は本剤投与開始後 3 カ月以降で減少が認められ、その後も概ね上昇することなく推移した。

妊産婦：安全性解析対象症例として本調査からは 4 例収集され、副作用は認められなかった。（「3. 特定使用成績調査」の項参照）。

長期使用患者：本剤は、国内承認時に日本人を対象とした臨床試験は実施されておらず、海外臨床試験における投与期間は最長 48 週間であったことから、本調査では 366 日間以上投与された患者が長期使用患者とされた。安全性解析対象症例 2,645 例の平均投与日数は 1,148.3 日 (3.15 年)、最大投与日数は、2,895 日 (8.0 年) であり、長期使用患者は安全性解析対象症例の 80.5% (2129 例) であった。副作用発現割合は、366 日間以上で 31.7% (675/2,129 例)、366 日間未満で 21.2% (109/515 例) であり、366 日以上上の症例に発現した主な副作用は、高トリグリセリド血症 75 件、高脂血症 64 件、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 59 件、下痢、高ビリルビン血症各 49 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能異常各 44 件であり、長期使用患者に特徴的と考えられる副作用発現状況はなかった。有効性について、HIV RNA 量は本剤投与開始後 3 カ月以降で減少が認められ、その後も概ね上昇することなく推移した。

HIV/HBV 重複感染患者：HIV/HBV 重複感染患者については、FTC と TDF を併用した 2 試験 (GS-01-934 試験及び M02-418 試験) において、治験薬投与中止後の B 型慢性肝炎の悪化は報告されていないものの、B 型慢性肝炎患者を対象とした FTC の 5 つの臨床試験のうち 3 つの臨床試験において治験薬投与中止後の B 型慢性肝炎の悪化が認められていた。また、TDF の市販後の使用経験においても B 型慢性肝炎の悪化が報告されていた。このことから、HBV/HIV 重複感染患者で本剤中止後に B 型慢性肝炎の悪化の可能性があると考えられたことから重点調査項目とされた。

安全性解析対象症例として 302 例が収集され、HIV/HBV 重複感染有無別の副作用発現割合は、それぞれ 27.2% (82/302 例) 及び 30.0% (703/2343 例) であった。HIV/HBV 重複感染患者の主な副作用は、肝機能異常、高トリグリセリド血症各 10 件、免疫再構築炎症反応症候群 8 件、肝障害、高アルカリホスファターゼ血症各 7 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、下痢及び尿中 β_2 ミクログロブリン増加各 6 件であり、HIV/HBV 重複感染患者に特徴的と考えられる副作用発現状況はなかった。なお、免疫再構築炎症症候群 5 件から肝炎悪化となったものの、本剤投与継続のまま肝底護剤等の投与などにより転帰は軽快あるいは回復している。免疫再構築炎症症候群については、添付文書の「重要な基本的注意」の項において既に注意喚起している。また、投与中止後の肝炎悪化と考えられる症例は認められなかつ

た。有効性について、HIV RNA 量は本剤投与開始後 3 カ月以降で減少が認められ、その後も概ね上昇することなく推移した。

以上に基づき、特別な背景を有する患者について、早急に対応が必要と考えられる新たな問題はなかったと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査に基づく特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

3. 特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）の概要

3-1. 安全性

安全性解析対象症例として、6 例⁴⁾の妊産婦及び 5 例の出生児の症例が収集された。5 例は帝王切開により出産し、残り 1 例は人工中絶が行われた。妊産婦において、副作用は 1 例 2 件認められた。その内訳は、高脂血症及び高血糖であり、いずれも非重篤であった。

出生児 5 例については、全て正常新生児であったが、2 例の体重は 2,500g 以下であった。アプガースコアは全例が 8 点以上であった。出生 2 カ月後に貧血が 1 例 1 件に認められ、溶性ピロリン酸第二鉄の投与で発現から 4 カ月後に軽快が認められた。この児にはミコナゾール硝酸塩、メナテトレノン、ペラミビル水和物、及びジドブジンが投与されていた。調査担当医師はジドブジンとの関連が最も疑われることから、本剤との関連は不明と判断している。

以上に基づき、妊産婦及び出生児について、臨床上問題となる特徴的な所見は認められなかったと申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査に基づく妊産婦の安全性について、特段の問題は認められていないことを確認した。妊産婦については、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項において注意喚起されているが、調査において収集された症例数は限られていることから、今後も引き続き関連情報を収集するとともに、妊産婦への本剤の投与は留意する必要があると考える。

3-2. 有効性

有効性について、妊産婦において CD4 陽性リンパ球数及び HIV RNA 量が得られた症例は 3 例であったが、いずれの症例も CD4 陽性リンパ球数に大きな増減はなく、HIV RNA 量は検出限界以下であった。また、出生児 5 例についても、観察期間中に CD4 陽性リンパ球数が入手できたのは 1 例であったが、減少することなく、HIV RNA 量は 5 例とも検出限界以下であり、母子感染は認められなかった。

以上に基づき、妊産婦の有効性について特段の問題はないと申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査に基づく妊産婦に対する有効性について、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. 製造販売後臨床試験の概要（日本人での薬物動態試験）

承認時に、日本人での本剤の薬物動態に関する情報が得られていなかったことから、承認条件 2. として日本人における薬物動態の検討が設定され、これに基づき、日本人健康成人男性を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。なお、同試験結果については、平成 18 年 4 月 18 日付けで厚生労働省審査管理課に提出されている。

日本人健康成人男性 6 例に本剤 1 錠を空腹時に単回経口投与した場合、FTC の血漿中濃度は、投与 1.9 時間後に最高値に達し、最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与開始から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{inf} 」）の平均値±標準偏差は、それぞれ $2.3 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$ 及び $10.8 \pm 1.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。FTC の消失は二相性を示し、最終相の半減期は 12.0 時間であった。また、投与 48 時間までの FTC の累積尿中排泄率の平均値±標準偏差は $79.4 \pm 5.9\%$ であり、FTC の腎クリアランス（以下、「 CL_R 」） 253 mL/min はクレアチニンクリアランス（以下、「 CL_{Cr} 」） 130 mL/min の

⁴⁾使用成績調査から妊娠ありは 11 例であったが妊娠期間中に本剤が投与されていた症例は 8 例であり、この 8 例中、医師から協力が得られた症例が 4 例であり特定使用成績調査へ組み入れられた。残り 2 例は自発報告（公表文献、学会発表の情報を含む）から収集された。

約 2.0 倍となった。一方、TDF の活性成分であるテノホビルの血漿中濃度は、投与 1.1 時間後に最高値に達し、 C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値±標準偏差は、それぞれ $0.2 \pm 0.1 \mu\text{g/mL}$ 及び $2.0 \pm 0.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。テノホビルの消失は二相性を示し、最終相の半減期は 16.4 時間であった。また、投与 48 時間までのテノホビルの累積尿中排泄率の平均値±標準偏差は $21.4 \pm 3.3\%$ であり、テノホビルの CL_r (295 mL/min) は CL_{cr} (130 mL/min) の 2.3 倍となった。

安全性について、副作用の発現は認められなかった。

以上の結果を踏まえ、申請者は以下のとおり説明している。

日本人健康成人を対象に本剤を投与した時の FTC 及びテノホビルの薬物動態結果は、各成分の個別製剤を投与した時の FTC 及びテノホビルの薬物動態結果⁵⁾ とほぼ同様であること、また外国人における各成分の薬物動態パラメータの分布⁶⁾ と比較しても大きな差異はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 副作用及び感染症報告

再審査期間中に、機構へ報告された重篤な副作用は 166 例 278 件〔使用成績調査から 89 例 140 件、自発報告（文献、学会報告含む）から 78 例 138 件（重複あり）〕であり、感染症報告はなかった。このうち、未知重篤副作用は 118 例 162 件であり、3 件以上報告されたものは、骨壊死 5 件、B 型肝炎、過量投与、進行性多巣性白質脳症及び糖尿病各 4 件、脊椎圧迫骨折、カポジ肉腫、骨粗鬆症、死亡及び非定型マイコバクテリア感染各 3 件であった。未知重篤副作用の転帰については、回復 39 件、軽快 48 件、回復したが後遺症あり 1 件、死亡 18 件、不明 10 件及び未回復 46 件であった。未知副作用は 455 例 618 件あり、10 件以上のものは、尿中 β_2 ミクログロブリン 72 件、肝障害 44 件、高血圧及び骨粗鬆症各 26 件、糖尿病 23 件、高尿酸血症 19 件、肝酵素上昇 13 件、血中尿酸増加 11 件、B 型肝炎 10 件であった。

転帰死亡例は、12 例 18 件あり、18 件の内訳は、死亡 3 件、免疫再構築炎症反応症候群、進行性多巣性白質脳症及び呼吸不全各 2 件、腹腔内出血、腎機能障害、代謝性アシドーシス、突然死、心筋虚血、JC ウイルス感染、中枢神経系リンパ腫、播種性血管内凝固及び間質性肺疾患各 1 件であった。免疫再構築炎症反応症候群 2 件のうち 1 件は、進行性多巣性白質脳症も副作用として報告されていたが、本剤投与開始前から進行性多巣性白質脳症を合併しており全身状態が不良な状況で本剤を含む抗 HIV 薬による治療を開始したところ、免疫再構築炎症反応症候群及び進行性多巣性白質脳症が悪化し死亡となった。報告医は、死因と免疫再構築炎症反応症候群及び進行性多巣性白質脳症との関連性を否定はできないと判断している。もう 1 件は、ニューモシスチス肺炎治療後に状態悪化となり再入院し本剤を含む抗 HIV 薬による治療を開始したところ、急速に全身状態が悪化し死亡となった。病理解剖の結果、死因は播種性非定型抗酸菌症と判明し、報告医は、抗 HIV 薬による免疫再構築炎症反応症候群の可能性があると判断している。また、腹腔内出血については、本剤を含む抗 HIV 薬による治療開始から約 1 年 5 カ月後に自宅で死亡しているところを発見され、腹腔内出血が死因と判断されたが、患者は原疾患に血友病があり、血友病による重症化も死因に関連していた可能性があると報告医は判断している。腎機能障害については、代謝性アシドーシスも副作用として報告されていたが、本剤投与から 14 カ月後に子宮頸部癌が発症し化学療法等の治療を開始したところ、1 週間後に腎機能障害が発現し本剤投与は中止され、中止後、腎機能障害はやや改善するも回復に至らず、子宮頸部癌の悪化による全身状態の悪化と腎機能低下による代謝性アシドーシスで心室性頻脈となり死亡となっている。報告医は、腎機能障害については本剤と関連あり、代謝性アシドーシスは腎機能低下による発現であり本剤との関連は否定はできないと判断しており、死因と本剤副作用との関連性を否定はできないと判断している。

これらの副作用発現状況について、申請者は以下のとおり説明している。

転帰死亡となった症例について、免疫再構築炎症反応症候群及び腎機能障害については、副作用が死

⁵⁾ 日本人健康成人に FTC 200 mg を空腹時に単回経口投与した場合、FTC の血清中濃度は、投与 1.1 時間後に最高値に達し、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、それぞれ $2.8 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ 及び $11.5 \pm 1.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。FTC の消失は二相性を示し、最終相の半減期は 10.5 ± 0.9 時間であった。投与 48 時間までの累積尿中排泄率は $81.9 \pm 5.1\%$ であり、FTC の CL_r は $242 \pm 23 \text{ mL/min}$ であり、 CL_{cr} ($126 \pm 10 \text{ mL/min}$) の 1.9 倍となった。一方、TDF 300 mg を空腹時に単回経口投与した時のテノホビルの血清濃度は、投与 1.2 ± 0.5 時間後に最高値に達し、定常状態での C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、それぞれ $0.2 \mu\text{g/mL}$ 及び $2.2 \pm 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、最終相の半減期は約 15 時間であった。

⁶⁾ 外国人健康成人 6 例に FTC 200 mg を単回経口投与した場合、FTC の血漿中濃度は、投与 1.2 時間後に最高値に達し、 C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値 (CV%) は、それぞれ $2.1 \mu\text{g/mL}$ (15) 及び $10.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ (6) であった。FTC の最終相の消失半減期は 12.0 時間であった。一方、外国人健康成人 37 例に TDF 300 mg を空腹時に単回経口投与した場合、テノホビルの血清中濃度は、投与 1.0 時間後に最高値に達し、 C_{max} 及び AUC_{0-24} (平均値±標準偏差) は、それぞれ $0.3 \pm 0.1 \mu\text{g/mL}$ 及び $2.3 \pm 0.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。テノホビルの最終相の消失半減期 (中央値) は約 17 時間であった。

亡に至る病態の増悪につながった可能性も否定できないが、これらの事象は既に添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項において注意喚起しており、また死因との関連が明確であると判断されている症例はないことから、現時点では新たな対応は不要と考える。その他、進行性多巣性白質脳症をはじめ、死亡に至った事象については、原病や合併症の影響が考えられるものや死因との関連等の詳細な情報が得られておらず、評価が困難であったことから、今後も関連情報収集に努め、適宜検討し対応する。

未知重篤副作用を含め再審査期間中に収集された副作用について対応の要否を検討した結果、高血圧、骨粗鬆症、糖尿病、高尿酸血症については、本剤との因果関係が否定できない症例の集積があったことから添付文書に追記することとした。なお、骨関連及び腎関連については、現行、添付文書の「重要な基本的注意」の項において注意喚起を行っているところであるが、国内において、骨関連については、骨粗鬆症等の報告があることから、骨代謝マーカーが変動すること等を追記し、腎関連については、腎障害の無い患者においても低リン酸血症や蛋白尿の報告があることから、腎障害リスクのある患者のみならず、本剤投与対象患者に腎機能モニタリングを定期的実施すること等を追記することとした。また、本剤の 1 成分であるエムトリシタビンにおける皮膚変色についての注意喚起を本剤の添付文書の「重要な基本的注意」において行っているが、エムトリシタビン単剤の再審査に基づく添付文書変更を踏まえ、本剤の添付文書についても同様に変更する。

機構は、以上の添付文書の改訂を含めた申請者の説明を了承した。

6. 相互作用

再審査期間中に、本剤との相互作用に関する報告が 2 件収集された。

これらについて、申請者は以下のとおり説明している。

1 件は、本剤とアタザナビルとの併用により、アタザナビルの血清中濃度が低下したという症例報告であった。アタザナビルとの併用については、添付文書の「相互作用」の項において既に注意喚起していることから対応は不要と考える。

もう 1 件は、本剤とジクロフェナクとの併用による本剤の腎毒性の可能性についての報告であった。本邦において、腎毒性を有する薬剤との併用に関しては、添付文書の「重要な基本的注意」の項において既に注意喚起していることから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、相互作用について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断した。

7. 措置報告

本剤については、平成 26 年 5 月時点で、成人の HIV-1 感染症の適応では本邦を含め米国、カナダ、英国、フランスを始め 161 カ国で承認・販売されている。本邦を含め、再審査期間中に、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。海外における措置報告として、2 件機構へ報告されている。

これらについて、申請者は以下のとおり説明している。

1 件は、EU において、本剤使用時の腎機能への留意に関する内容であり、本剤使用前の腎機能モニタリングの推奨、腎機能障害のある患者における投与間隔の調整等の注意喚起が医療従事者へ情報提供されたというものであった。本邦では、関連した内容について、本剤の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項において既に注意喚起していたが、更なる注意喚起を図る目的で啓発文書を作成し、医療従事者へ配布した。

もう 1 件は、米国において HIV 感染予防の適応追加にともない REMS (Risk Evaluation Mitigation Strategies) が作成されたという内容のものであったが、国内においては予防の適応はないことから対応は不要と考えた。

以上に基づき、特段の対応の必要はないと考える。

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特段の問題は認められていないと判断した。

8. 研究報告

再審査期間中に、研究報告はなかった。

9. 承認条件について

本剤は、承認時に以下の承認条件が付された（再掲）。

1. 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。
2. 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。
3. 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。）及び薬物相互作用のデータ等）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書添付資料として提出すること。

これらの承認条件への対応について、申請者は以下のとおり説明している。

承認条件 1.への対応については、本剤納入時に「患者さんへのツルバダ錠の使用にあたっての説明事項」を配布し、本剤は海外臨床試験成績に基づいて承認されていること、現在も科学的なデータを収集中であること等を患者に十分説明し、本剤の治療に当たってはインフォームド・コンセントにより患者への説明と同意を取得することを医療機関及び関係者に要請した。

承認条件 2.への対応については、「日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験」を製造販売後臨床試験として実施し、結果は、平成 18 年 4 月 18 日付けで厚生労働省審査管理課に報告した（「4. 製造販売後臨床試験の概要（日本人での薬物動態試験）」の項参照）。また、終了した海外臨床試験成績についても、平成 17 年 7 月 21 日付けで厚生労働省審査管理課に報告した。

承認条件 3.への対応については、本剤の使用成績調査を HRD 共同調査にて実施し、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）、薬物相互作用のデータ等について検討し、安全性定期報告にて定期的に報告を行った（「2. 使用成績調査の概要」の項参照）。

機構は、以上の申請者の説明について、以下のよう考える。

承認条件 1.及び 3.については、提出された資料及び申請者の説明により、本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな措置を講じる必要のある問題はないと判断し、承認条件を満たしたものと考え。承認条件 2.については、各臨床試験終了に伴い、報告が行われ、本剤投与時の安全性及び有効性について検討され、適宜対応がとられていたと判断し、承認条件を満たしたものと考え。

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