

ベムリディ錠を使用される先生方へ

ギリアド・サイエンシズ株式会社

薬価基準収載

ベムリディ[®]錠25mg

(テノホビル アラフェナミドフマル酸塩錠)

「市販直後調査」最終報告

収集期間：2017年2月15日～8月14日

謹啓

先生方におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、弊社の新医薬品である「ベムリディ錠 25 mg」は、2017年2月15日の販売開始から、2017年8月14日をもちまして6ヵ月間の「市販直後調査」を終了いたしました。この度、市販直後調査期間中（2017年2月15日～2017年8月14日）の副作用の収集状況をとりとめましたのでご報告いたします。

今後とも引き続き「ベムリディ錠 25 mg」のご使用にあたりましては、「使用上の注意」を十分にご確認いただき、下記のように定義されております重篤な副作用等をご経験された場合には弊社に速やかにご提供くださいますようお願いいたします。

「重篤な副作用」の定義

当該医薬品によるものと疑われる下記の副作用症例

- (1) 死亡
- (2) 障害
- (3) 死亡につながるおそれのある症例
- (4) 障害につながるおそれのある症例
- (5) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
((3) 及び (4) に掲げる事項を除く。)
- (6) (1) から (5) までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常

日常のご診療にご多忙のところ誠に恐縮でございますが、何卒ご協力賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

市販直後調査 実施概要

1.1 推定患者数

本市販直後調査期間中（2017年2月15日～2017年8月14日）、「ベムリディ錠」（以下、本剤）が投与された国内の推定患者数は297人・年となった。推定患者数は、本邦における販売数量に基づき、調査期間中に販売されたボトル数を14倍（1ボトルあたりの錠剤数）することにより錠剤数を算出し、本剤は1日1錠処方のため錠剤数を365.25で除して算出した。

1.2 副作用報告症例の患者背景

6ヵ月間の市販直後調査期間中、43例に副作用が報告された。性別が判明している症例のうち、女性は7例、男性は16例であり、その他の症例は性別不明であった。副作用報告症例のうち年齢が判明している19例の平均年齢は62歳で、中央値は63歳であった（年齢範囲；29～88歳）。

1.3 調査期間中に報告された副作用の概要

本調査期間中（2017年2月15日～2017年8月14日）、43例65件の副作用を収集した（適応外使用等の特殊状況報告は集計から除く）。これら43例のうち、22例は自発報告から、21例は製造販売後臨床試験から得られ、報告者又は弊社により本剤との関連性が否定できないと考えられた。このうち、重篤な副作用は8例（自発報告7例、製造販売後臨床試験1例）に12件認められた。本調査期間中に収集した副作用のうち、最も多く認められたMedDRA器官別大分類（SOC）は、胃腸障害（17件）、神経系障害（9件）、臨床検査（8件）及び一般・全身障害および投与部位の状態（6件）であった。

本調査期間中に収集した副作用及び重篤な副作用のSOC別及び基本語（PT）別の発現状況を、表1に示す。本データは、本調査期間中に収集した情報に基づき集計した。本調査完了日（2017年8月14日）以降に入手した追加情報については本報告書には反映しなかったが、引き続き検討している。なお、追加情報において安全性に関する新たな知見は見出されなかった。

表 1. ベムリディ錠 25 mg 市販直後調査期間（2017 年 2 月 15 日～8 月 14 日）に収集された副作用一覧

器官別大分類	基本語	重篤	合計
血液およびリンパ系障害	貧血	0	1
	血液障害	1	1
血液およびリンパ系障害 合計		1	2
胃腸障害	腹部膨満	0	2
	腹痛	0	2
	上腹部痛	0	2
	便秘	0	2
	下痢	0	2
	鼓腸	0	1
	悪心	1	6
胃腸障害 合計		1	17
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	0	1
	異常感	0	1
	倦怠感	0	3
	発熱	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態 合計		0	6
肝胆道系障害	肝機能異常	0	2
	肝障害	0	1
肝胆道系障害 合計		0	3
感染症および寄生虫症	感染性腸炎	1	1
	ニューモシチス・イロペチイ肺炎	1	1
	肺炎	1	1
	敗血症	1	1
	ウイルス性上気道感染	0	1
感染症および寄生虫症 合計		4	5
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1
	β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	0	1
	血中リン減少	0	3
	骨密度減少	0	1
	グリコヘモグロビン増加	1	1
	体重減少	0	1
臨床検査 合計		1	8

筋骨格系および結合組織障害	骨壊死	1	1
筋骨格系および結合組織障害 合計		1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	肝癌第3期	1	1
	膵癌	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) 合計		2	2
神経系障害	浮動性めまい	0	1
	味覚異常	0	1
	頭痛	0	4
	傾眠	0	2
	視野欠損	0	1
神経系障害 合計		0	9
精神障害	不眠症	0	1
精神障害 合計		0	1
腎および尿路障害	腎機能障害	1	2
腎および尿路障害 合計		1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	0	1
	呼吸不全	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 合計		1	2
皮膚および皮下組織障害	薬疹	0	1
	そう痒症	0	2
	発疹	0	1
皮膚および皮下組織障害 合計		0	3
外科および内科処置	耳鼻咽喉科手術	0	1
外科および内科処置 合計		0	1
血管障害	ほてり	0	1
血管障害 合計		0	1
総件数		12	65

MedDRA/J 20.0J の器官別大分類及び基本語で集計した。

適応外使用等の特殊状況報告は除いた。

2 考察

本市販直後調査期間中に報告された副作用 65 件のうち、重篤な副作用は 12 件（自発報告 11 件、製造販売後臨床試験 1 件）であった。重篤な副作用として 2 件以上確認された PT はなかった。主な副作用は、悪心（6 件）、頭痛（4 件）、倦怠感及び血中リン減少（各 3 件）であった。本調査期間中に収集した死亡症例について、その概要を以下に記載する。

2.1 死亡

重篤な副作用は 3 例に 4 件報告され、これらはいずれも死亡症例であった。死亡に至った重篤な副作用は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、呼吸不全、敗血症及び血液障害であった。表 2 に、重篤な副作用の PT（死亡に至った重篤な副作用については太字）ごとに死亡症例の概要を示す。

すべての死亡症例において、基礎疾患、病歴の交絡要因や副作用以外の死因が認められたか、情報が不十分であり、本剤と死亡に至った重篤な副作用との因果関係評価は困難である。本調査期間中に入手した情報に基づき、現時点では CCDS 及び添付文書の改訂は不要と判断した。

表 2. 死亡に至った重篤な副作用

死亡に至った重篤な副作用 ^a	症例概要
自発報告症例	
血液障害 (1 例 1 件)	<p>本症例は、CHB に対し本剤投与及びエンテカビル投与をしていた 70 代（詳細年齢不明）男性患者。本剤投与後（時期不明）に血液疾患のため死亡したと報告された。</p> <p>致死的事象、病歴に関する追加情報は得られていない。本症例について報告医に更なる詳細情報を依頼している。</p>
敗血症及び感染性腸炎 (1 例各 1 件)	<p>本症例は、88 歳女性、重度の類天疱瘡、廃用症候群の治療のため入院した患者。病歴として B 型肝炎があり、ステロイド投与に伴う B 型肝炎再活性化防止のため、本剤の投与を開始した。併用薬としてアザチオプリン、プレドニゾロン、ランソプラゾール、ビタミン D、クエン酸第一鉄及びサキサグリブチンを服用していた。HBV の前治療は不明である。52 日後に退院したが、その 3 日後に感染性腸炎とメレナのため再入院した。止血剤、抗生物質の投与及び点滴静注（詳細不明）を受けた。点滴静注は患者の意向により中止され、完全非経口高栄養法（TPN：グルコース、電解質、アミノ酸及びマルチビタミン）が開始された。その 6 日後、本剤及びその他すべての薬剤の投与を中止され、ドパミン塩酸塩の投与を開始したが、26 日後（本剤投与 89 日後）に死亡し、死因は敗血症と報告されている。</p>
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び呼吸不全 (1 例各 1 件)	<p>本症例は 85 歳男性、ネフローゼ症候群を合併する患者。慢性 B 型肝炎（CHB）に対し投与されていたテノゼット錠（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩）の代替薬として本剤投与（毎日 25 mg）を開始。併用薬として、本剤投与開始前よりエンテカビルを 2 日に 1 回服用していた。また、ネフローゼ症候群に対してステロイド（製品名不明）治療行われていた。HIV 感染の合併はなし。本剤開始 5 日後にニューモシスチス・イロベチイ肺炎を発症したため、バンコマイシンによる治療を開始した。この時、本剤投与により CHB 及び腎機能の改善を認めていた。その翌日に呼吸状態が悪化し、本剤は簡易懸濁液にして経鼻管投与へと変更された。本剤開始 19 日後に死亡、死亡に至るまでの本剤投与状況は不明。死因はニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び呼吸状態の悪化であると報告されている。ステロイドは併用被疑薬として報告された。</p>

a. 死亡に至った重篤な副作用については太字

2.2 注目すべき重篤な副作用

医薬品リスク管理計画書（RMP）における安全性検討事項に該当する重篤な副作用は骨壊死及び腎機能障害（各 1 例 1 件）であった。表 3 に、PT ごとに概要を示す。

腎機能障害発現症例は、患者病歴と本剤へ切替前の治療が起因ではないかと考えられた。骨壊死発現症例は、本剤投与開始 144 週後に「特発性の両側性大腿骨骨頭の骨壊死」が発現したとの報告（製造販売後臨床試験）のみで、原因やリスク・ファクターは特定されておらず、これまで本剤では骨壊死の報告もない。腎関連及び骨関連の事象については、今後も安全性監視活動を行っていくが、本調査期間中に入手した情報に基づき、現時点では CCDS 及び添付文書の改訂は不要と判断した。

表 3. 安全性検討事項の重篤な副作用

重篤な副作用	症例概要
製造販売後臨床試験	
骨壊死 (1例1件)	<p>本症例は、HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎患者を対象としたテノホビルアラフェナミド (TAF) 25 mg の 1 日 1 回投与とテノホビルジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF) 300 mg の 1 日 1 回投与の安全性及び有効性を比較評価する第 3 相、無作為化、二重盲検試験 (GS-US-320-0110) から報告された。36 歳男性、病歴として髄膜炎を有し、脂肪肝、季節性アレルギー及び過形成性胆嚢症を合併する患者。併用薬としてウルソデオキシコール酸、レバミピド、エバスチン、グリシルリジン酸を服用していた。患者はステロイド使用やアルコール摂取をしておらず、現時点で骨壊死のリスク因子は報告されていない。HBeAg 陽性 CHB の治療のため、患者は 144 週間にわたり TAF 又は TDF による盲検化治療を受けた後、オープン試験期に移行し TAF の投与を開始した。患者は、144 週間の盲検化治療から移行し、オープン盲検化治療期試験で TAF 投与開始 3 日後に、右股関節痛の増強を経験。同日、患者は MRI 及び X 線にて特発性両側性大腿骨頭壊死と診断された。ロキソプロフェンを含む治療がなされた。TAF は事象診断から 82 日後に中止。転帰は未回復と報告された。報告医は、特発性両側性大腿骨頭壊死と被験薬 (TAF 又は TDF) との関連性はなし、本事象発現に係るその他要因は特定されていないが、長期にわたる盲検期間 (144 週間) の後、オープン試験期に投与された TAF との関連性ありと評価した。</p>
自発報告症例	
腎機能障害及び悪心 (1例各1件)	<p>本症例は 71 歳女性、病歴としてファンコニー症候群、高血圧及び悪心あり。テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF) の代替薬として本剤投与を開始。腎機能は従来服用していたラミブジン、アデホビル及び TDF により低下したと報告された。本剤開始前日のクレアチニン値は 1.41、推算糸球体濾過量 (eGFR) は 29。本剤投与日に吐気を発症。本剤投与は中断。その二日後に腎機能障害を発症し入院。クレアチニン値は 1.88、eGFR は 21。ソリタ-T1 号、ポタコール R、ソルデム 3A 及びピタメジンによる静脈注射治療が行われ、事象は回復した。本剤投与を再開し、吐気の再発は認められなかったが、翌日、本剤をエンテカビルに変更し退院。本剤中止前日のクレアチニン値は 1.65、eGFR は 24.4 であり、本剤中止翌日のクレアチニン値は 1.8、eGFR は 22.2 であった。</p>

2.3 その他の重篤な副作用

その他 3 例に発現した 4 件の重篤な副作用は、グリコヘモグロビン増加、肝癌第 3 期、肺炎及び膵癌であった (表 1)。これらの副作用のうち、本調査期間中に 2 件以上確認された事象はなく、入手した情報に基づき緊急に安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

3 要約

本調査期間中に入手した情報を検討したが、報告された副作用は1件ずつと少なく、特筆すべき傾向は認められなかった。本調査で収集した副作用の発現状況は、これまでに知られている本剤の安全性プロファイルと一致しており、添付文書改訂等の安全確保措置は不要であると判断する。今後も引き続き、集積される安全性情報を慎重に評価、検討する。

3.1 調査結果を踏まえた今後の安全対策

本調査完了後も引き続き、自発報告管理手順に従い自発報告及び使用成績調査で入手した副作用等を慎重に評価・検討する。現時点ではさらなる安全性確保措置は不要と判断する。