

事象は認められなかった。

## 第Ⅱ/Ⅲ相試験

### ① 本薬単独投与における臨床試験(試験番号 GS-98-437)(評価資料、公表文献 Hepatology 2001 Oct;34 (4, Pt.2):340A. Abstract 674、N Engl J Med 2003;348:808-16.)

HBe 抗原陽性の代償性 B 型慢性肝疾患患者 (目標症例数 500 例) を対象に、199 年 3 月より 200 年 5 月まで、プラセボ対照の多施設共同無作為化二重盲検比較試験が実施された。なお、本試験では、長期投与時の有効性及び安全性の検討、並びにプラセボへの切り替えによる投与中止の影響の検討を目的とし、試験 2 年目に再割付が行われた。

用量は、試験 1 年目 (48 週間) には本薬 10、30mg 又はプラセボ、試験 2 年目 (48 週間) には、1 年目の投与群からの切り替えが行われた (プラセボ群→10mg、10mg 群→10mg 又はプラセボ、30mg→プラセボ)。いずれの期間も 1 日 1 回の経口投与とされた。

試験 1 年目は 515 例 (プラセボ群 170 例、10mg 群 172 例、30mg 群 173 例) が組み入れられ、4 例が未服薬であったため、ITT 及び安全性解析対象は 511 例 (プラセボ群 167 例、10mg 群 171 例、30mg 群 173 例) とされた。試験 2 年目は、1 年目を完了した症例を再割付したが、外部委託機関で管理していた割付けセンターのプログラミングコードの改定ミスにより多くの症例に誤った治験薬が投与され、正確に割り付けられ 48 週投与を完了した症例は 1% (5 例) であったため、試験 2 年目においては、各症例は正確に割り付けられていないことが確認された後、本薬 10mg の非盲検下での投与に切り替えられるか、又は試験中止とされた (注: 試験 2 年目における有効性評価は、誤った投与群に割り付けられた薬剤を最初に投与された時点で打ち切りとされた)。したがって、試験 2 年目については、初回以外に少なくとも 1 回は正確な投与を受けた 435 例 (プラセボ群→10mg 138 例、10mg 群→10mg 85 例、10mg 群→プラセボ 70 例、30mg→プラセボ 142 例) として評価された。

有効性として、主要評価項目である投与 48 週時の肝組織の改善度 (肝生検標本による肝組織改善例 [Knodell HAI の線維化スコアが悪化することなく、壊死・炎症スコアが 2 点以上減少した場合] の割合) は、投与 48 週時の肝生検未実施例又は評価不能例を非改善例としたとき、30mg 群 59.4% (98/165 例)、10mg 群 53.0% (89/168 例)、プラセボ群 25.5% (41/161 例) であり、30mg 群及び 10mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した (共に  $p < 0.001$ : Cochran Mantel-Haenszel 検定 (層別因子で調整していないため  $\chi^2$  検定と同一である)、以下同)。また、肝生検未実施例又は評価不能例を解析除外例とした場合、肝組織の改善度は 30mg 群 67.6% (98/145 例)、10mg 群 59.3% (89/150 例)、プラセボ群 28.1% (41/146 例) であり、30mg 群、10mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した (共に  $p < 0.001$ )。

安全性について、試験 1 年目における有害事象発現率は、プラセボ群 89.2% (149/167 例)、10mg 群 86.5% (148/171 例) 及び 30mg 群 94.8% (164/173 例) であった。10 及び 30mg 群ともにプラセボ群より 5%以上高率で発現した有害事象は、無力症 (プラセボ 19.2%、10mg 群 24.6%、30mg 群 26.0%) 及び下痢 NOS (プラセボ 7.8%、10mg 群 13.5%、30mg 群 14.5%) であったが、いずれも軽度又は中等度であった。また、30mg 群において、10mg 群及びプラセボ群より 5%以上高率で発現した有害事象は、食欲不振 (プラセボ 5.4%、10mg 群 3.5%、30mg 群 10.4%)、血中リン減少 (プラセボ 1.2%、10mg 群 1.2%、30mg 群 6.4%)、咽頭炎 (プラセボ 32.3%、10mg 群 25.7%、30mg 群 40.5%)、血中クレアチニン増加 (プラセボ 0.60%、10mg 群 3.5%、30mg 群 29.5%) で

あった。重篤な有害事象はプラセボ群 8 例 (4.8%) (ウイルス感染症、心筋梗塞、ALT 増加、腎臓結石、毛細血管脆弱性増加、腸閉塞 NOS、ニューロパシーNOS、末梢血管障害 NOS)、10mg 群 9 例 (5.3%) (胸痛 2 例、冠動脈疾患 NOS、血尿、交通事故、ALT 増加、AST 増加、クレアチニン増加、胃腸出血) 及び 30mg 群 8 例 (4.6%) (胆嚢炎、腹痛、直腸障害、ヘルニア、心筋梗塞、出血、失神、後天性ファンコニー症候群) に発現し、担当医師により因果関係が否定できないと判定された事象は、プラセボ群 1 例 (ALT 増加)、10mg 群 2 例 (ALT 増加、AST 増加、胸痛) 及び 30mg 群 3 例 (腹痛 NOS、心筋梗塞、後天性ファンコニー症候群) であった。なお、各群において同一事象が 2 例以上に発現したものは認められなかった。

治験薬の投与中止を必要とした有害事象は、プラセボ群 1 例 (0.60%)、10mg 群 4 例 (2.3%)、30mg 群 5 例 (2.9%) に認められ、担当医師により因果関係が否定できないと判定された事象は、30mg 群の 1 例 (後天性ファンコニー症候群、症例 No.04\*) であった。

試験 2 年目における有害事象発現率は、プラセボ→10mg 群 63.8% (88/138 例)、10mg→10mg 群 60.0% (51/85 例)、10mg→プラセボ群 58.6% (41/70 例) 及び 30mg→プラセボ群 64.1% (91/142 例) であり、高頻度に発現した有害事象は、咽頭炎 (プラセボ→10mg 群 17 例 (12.3%)、10mg→10mg 群 7 例 (8.2%)、10mg→プラセボ群 9 例 (12.9%)、30mg→プラセボ群 17 例 (12.0%))、腹痛 NOS (プラセボ→10mg 群 19 例 (13.8%)、10mg→10mg 群 11 例 (12.9%)、10mg→プラセボ群 5 例 (7.1%)、30mg→プラセボ群 13 例 (9.2%))、頭痛 (プラセボ→10mg 群 18 例 (13.0%)、10mg→10mg 群 6 例 (7.1%)、10mg→プラセボ群 6 例 (8.6%)、30mg→プラセボ群 13 例 (9.2%)) 及び無力症 (プラセボ→10mg 群 11 例 (8.0%)、10mg→10mg 群 7 例 (8.2%)、10mg→プラセボ群 9 例 (12.9%)、30mg→プラセボ群 16 例 (11.3%)) であった。また、ALT 増加はプラセボ→10mg 群 5 例 (3.6%)、10mg→10mg 群 0 例 (0%)、10mg→プラセボ群 6 例 (8.6%)、30mg→プラセボ群 14 例 (9.9%) に認められ、プラセボ投与に切り替えられた 2 群において他の 2 群よりも高頻度に認められた。なお、試験 2 年目に発現した有害事象は、試験 1 年目で発現した有害事象と類似していた。

死亡例は、試験 1、2 年目には認められなかったが、データ打ち切り後に T 細胞非ホジキンリンパ腫による死亡 1 例 (症例 No.05\*) が認められた。本症例については、担当医師により因果関係なしと判定された。

重篤な有害事象は 9 例 12 件 (プラセボ→10mg 群 1 例 3 件、10mg→10mg 群 1 例 1 件、10mg→プラセボ群 3 例 4 件、30mg→プラセボ群 4 例 4 件) に発現し、肝機能検査値異常が発現した 2 例 2 件 (2 例とも 10mg→プラセボ群) については、担当医師により因果関係が否定できないとされ、それ以外のもの (腹痛 NOS 2 件、頭痛、胃腸出血 NOS、直腸出血、発疹 NOS、中耳炎 NOS、尿失禁、錯乱状態及びうつ病各 1 件) については、担当医師により因果関係は否定された。

治験薬の投与中止を必要とした有害事象は、10mg→プラセボ群 1 例 (肝機能検査値異常 1 例) 及び 30mg→プラセボ群 4 例 (肝機能検査値異常 3 例、強皮症 1 例) に認められた。

### 第Ⅲ相試験

#### ① 本薬 10mg 単独における臨床試験 (試験番号 GS-98-438) (評価資料、公表文献 N Engl J Med 2003;348:800-7.)

HBe 抗原陰性 (pre-C 変異株) の代償性 B 型慢性肝疾患患者 (目標症例数 180 例) を対象に、200 年 1 月からプラセボ対照の多施設共同無作為化二重盲検比較試験が実施されており、申請

時には中間解析データベース固定日（200 年 5 月 9 日、臨床検査値については 200 年 9 月 10 日）までの成績が提出された。なお、本試験では、長期投与時の有効性及び安全性の検討、並びにプラセボへの切り替えによる投与中止の影響の検討を目的とし、試験 2 年目に再割付が行われた。

用法・用量は、試験 1 年目（48 週間）には本薬 10 mg またはプラセボを 1 日 1 回、試験 2 年目（48 週間）には 1 年目の投与群からの切り替えが行われ、プラセボ→10mg、10mg 群→10mg、10mg→プラセボを 1 日 1 回とされ、2 年間（96 週）の投与期間（最長、更に 3 年間の長期試験に参加可能）とされた。

試験 1 年目は 185 例（プラセボ群 62 例、10mg 群 123 例）が組み入れられたが、プラセボ群の 1 例が未服薬であったため、ITT 及び安全性解析対象集団は 184 例（プラセボ群 61 例、10mg 群 123 例）とされた。そのうち、10mg 群 3 例（追跡データなし、同意撤回、HIV 陽性）及びプラセボ群 1 例（同意撤回）の 4 例が投与を中止し、1 年目を完了した 180 例に対し試験 2 年目に再割付（プラセボ→10mg 群 60 例、10mg→10mg 群 80 例、10mg→プラセボ群 40 例）が行われた。なお、10mg→10mg 群に割り付けられた 1 例は未服薬（被験者番号 06\*：投与 8 週目にグレード 3 の尿潜血を認めたが投与中に消失。未服薬後はグレード 3 以上の有害事象は認めていない）であり、試験 2 年目の ITT 解析対象集団からは除外された。

有効性について、試験 1 年目の主要評価項目である投与 48 週時の肝組織の改善度（肝生検標本による肝組織改善例 [Knodell HAI の線維化スコアが悪化することなく、壊死・炎症スコアが 2 点以上減少した場合] の割合）は、肝生検未実施例又は評価不能例を非改善例として解析したとき、10mg 群 77/121 例（63.6%）はプラセボ群 19/57 例（33.3%）と比較して統計学的に有意な改善を示した（ $p < 0.001$ ：Cochran Mantel-Haenszel 検定（層別因子で調整していないため  $\chi^2$  検定と同一である）、以下同）、差の 95%信頼区間：[15.4%, 45.2%]）。また、投与 48 週時の肝生検未実施例又は評価不能例を解析除外例とした場合においても、10mg 群 77/112 例（68.8%）はプラセボ群 19/55 例（34.5%）と比較して有意な改善を示した（ $p < 0.001$ 、差の 95%信頼区間：[19.0%, 49.4%]）。

試験 2 年目のベースライン時に血清 HBV-DNA 陽性であった症例を対象とした最終評価時点における血清 HBV-DNA 陰性化率は、プラセボ→10mg 群 38/60 例（63.3%）、10mg→10mg 群 16/36 例（44.4%）、10mg→プラセボ群 1/22 例（4.5%）であった。

安全性について試験 1 年目における有害事象発現率は、10mg 群 76.4%（94/123 例）、プラセボ群 73.8%（45/61 例）であった。10mg 群で 10%以上認められたのは、頭痛（10mg 群、プラセボ群：29 例 23.6%、10 例 16.4%）、腹痛 NOS（18 例 14.6%、3 例 4.9%）、無力症（16 例 13.0%、10 例 16.4%）、インフルエンザ様疾患（13 例 10.6%、13 例 21.3%）、背部痛（12 例 9.8%、4 例 6.6%）、咽頭炎（23 例 18.7%、14 例 23.0%）であった。重篤な有害事象はプラセボ群 4 例（6.6%）（膿瘍 NOS、脳虚血、肝炎 NOS、唾液腺炎 NOS）、10mg 群 4 例（3.3%）（膿瘍 NOS、疼痛、ウイルス感染 NOS、腎臓痛）に認められたが、いずれも担当医師により因果関係なしと判定された。なお、10mg 群の 1 例（症例 No.07\*）に中等度の腎臓痛が発現したが、治験薬の投与を中止することなく、1 日以内に回復した。

治験薬の投与中止を必要とした有害事象は、10mg 群 1 例（HIV 検査陽性）であり、治験薬の投与中断を必要とした有害事象又は臨床検査値異常は、プラセボ群 2 例（3.3%）（唾液腺炎 NOS、AST・ALT 増加）及び 10mg 群 4 例（3.3%）（頭痛・高血圧、脳血管発作、直腸障害 NOS、クレ

アチニン増加)に発現した。そのうち、10mg 群の 1 例では、血清クレアチニンがベースライン値から 0.3mg/dL 増加したため減量された。

試験 2 年目における有害事象発現率は、プラセボ→10mg 群 10.0% (6/60 例)、10mg→10mg 群 7.6% (6/79 例)、10mg→プラセボ群 2.5% (1/40 例)であった。重篤な有害事象として 10mg →10mg 群 1 例に脳血管発作、10mg→プラセボ群 1 例にうつ病が認められたが、いずれも担当医師により因果関係なしと判定された。また、治験薬の投与中止を必要とした有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

なお、試験 1 年目 2 年目を通じて死亡例は認められなかった。

## **[ラミブジンとの併用投与試験]**

### **第Ⅱ相試験**

#### **① 本薬 10mg とラミブジン併用における臨床試験 (試験番号 NUC20904) (評価資料、公表文献 Hepatology 2001; 34 (4, Pt 2): 349A (Abstract 708).)**

YMDD 変異ウイルスを有しラミブジン治療効果が減少した B 型慢性肝疾患患者を対象に、200 年 2 月より 200 年 2 月まで、第Ⅱ相試験が実施された。本試験では以下の異なる患者層を対象とした 2 試験により構成されている。

- ・ A 群：HBe 抗原陽性の代償性 B 型慢性肝疾患患者 (目標症例数 90 例) を対象としたプラセボ対照の多施設共同無作為化二重盲検比較試験
- ・ B 群：HBe 抗原陽性及び陰性の非代償性 B 型慢性肝疾患患者 (目標症例数 40 例) を対象としたオープン (非盲検非対称) 試験

用法・用量は、A 群ではプラセボ+ラミブジン 100 mg (プラセボ+LAM 群) 又は本薬 10 mg +ラミブジン 100 mg (ADV+LAM 群)、B 群では本薬 10 mg+ラミブジン 100 mg を 52 週間 1 日 1 回経口投与する群が設定された。

本試験の症例数は、A 群では 95 例 (プラセボ+LAM 群 49 例、ADV+LAM 群 46 例)、B 群には 40 例が登録された。そのうちスクリーニング試験結果が適合性基準を満たしていなかった A 群の 1 例 (プラセボ+LAM 群) を除く、A 群 94 例 (プラセボ+LAM 群 48 例、ADV+LAM 群 46 例) 及び B 群全 40 例が ITT 解析対象集団とされた。安全性解析対象集団は、試験薬を 1 度も服用しなかった A 群の 2 例 (ADV+LAM 群) を除く、A 群 92 例 (プラセボ+LAM 群 48 例、ADV+LAM 群 44 例) 及び B 群全 40 例とされた。

有効性として、主要評価項目である投与 48 及び 52 週時における血清 HBV-DNA 量の持続改善率 (5 log<sub>10</sub> copies/mL 以下に減少又はベースライン値からの変化量が 2 log<sub>10</sub> copies/mL 以上の減少 : Roche COBAS Amplicor PCR 法) は、A 群では ADV+LAM 群において 84.8% (39/46 例) に認められ、プラセボ+LAM 群 10.9% (5/46 例) と比較して統計学的に有意な改善を示した (p < 0.001 :  $\chi^2$  検定)。B 群では 92.3% (36/39 例) であった。

また、非代償性肝疾患例 (B 群) において、血清アルブミン値がベースラインより 16.2% 増加し (中央値)、血清総ビリルビン値も中央値でベースライン 0.86 から 0.57/ULN に低下した。

安全性については、A 群における有害事象発現率は、プラセボ+LAM 群 83.3% (40/48 例)、ADV+LAM 群 81.8% (36/44 例) であり両群間で類似していたが、ADV+LAM 群では鼻咽頭炎、耳の感染症、倦怠感、疲労、体温調節障害 NOS、頭痛、ウイルス性気道感染 NOS 等の発現頻度がプラセボ+LAM 群より高かった。

一方、B群における有害事象発現率は95.0% (38/40例)であり、高頻度に発現した有害事象は下痢 NOS、体温調節障害 NOS、倦怠感、疲労、筋骨格痛等であった。

重篤な有害事象はA群で5例に6件(憩室炎・右腕骨折、ALT増加、状態悪化、下部消化管出血、慢性リンパ球性白血病の悪化)発現し、いずれの事象も担当医師により因果関係なしと判定された。B群では7例に22件(体重減少・下痢、B型肝炎による肝不全、両下肢蜂巣織炎・静脈瘤出血・細菌感染症・静脈瘤出血(2回目)・新鮮血便・大腸がん再発・血便・胆石症・腹水・胆嚢炎、食道静脈瘤出血、胃炎・腸閉塞、肺炎・不明熱・慢性リンパ球性白血病、左上腕神経症・腹部大動脈瘤・蜂巣織炎)発現したが、いずれの事象も担当医師により因果関係なしと判定された。その他重要な有害事象として、治験薬の投与中止を必要とした有害事象は、A群のプラセボ+LAM群の1例で錯感覚が認められた。

臨床検査値異常の発現率については、A群で重度(グレード3以上)はプラセボ+LAM群35.4% (17/48例)、ADV+LAM群27.3% (12/44例)であり、主な異常は両薬剤群ともALT、AST、CPK、Kであった。また、グレード4の発現率は、ADV+LAM群9.1% (4/44例)と比較して、プラセボ+LAM群18.8% (9/48例)において高率であった。

B群においては、AST及びALTの異常のほか、A群と比較してグレード3の血清アルブミン(A群各1例、B群6例)及び血小板数(プラセボ+LAM群1例、B群10例)の変動が多く認められた。

一方、血中クレアチニン増加(ベースライン値から0.5mg/dLの増加)は、A群3例(プラセボ+LAM群2例、ADV+LAM群1例)、B群2例に発現し、血中リン減少(1.4mg/dL以下)はB群1例に発現したが、いずれの事象も2回連続した測定では確認されなかった。

死亡は、B群で1例(症例No.08\*)認められた。本症例は投与17週時に肝不全により死亡したが、担当医師により、病態の進展に伴うものであり治験薬との因果関係なしと判定された。

### 第Ⅲ相試験

① 本薬10mg単独又はラミブジン併用における臨床試験(試験番号GS-00-461)(評価資料、公表文献 J Hepatology 2002; 36 Suppl 1:6. Abstract 13.、Hepatology 2002 Oct;36 (4, Pt. 2):374A. Abstract 845. J Hepatol 2002 Apr;367 (Suppl 1):7. Abstract 15.)

YMDD変異ウイルスを有する代償性B型慢性肝疾患患者(目標症例数51例)を対象に、200年11月より200年8月まで、プラセボ対照の多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、LAM群(ラミブジン100mg+ADVプラセボ)、ADV群(本薬10mg+LAMプラセボ)及びADV+LAM群(本薬10mg+ラミブジン100mg)について、それぞれ1日1回48週間の経口投与とされた。

本試験には59例(LAM群19例、ADV群20例、ADV+LAM群20例)が割り付けられたが、ADV群の1例が未服薬であったため、58例(LAM群19例、ADV群19例、ADV+LAM群20例)がITT及び安全性解析対象集団とされた。また、中止例2例(LAM群1例、ADV群1例)を除く、56例(LAM群18例、ADV群18例、ADV+LAM群20例)が48週間投与を完了した。

有効性について、主要評価項目であるDAVG<sub>16</sub>は、中央値でADV群及びADV+LAM群についてそれぞれ-2.46及び-2.45 log<sub>10</sub> copies/mLであり、それぞれLAM群の-0.07 log<sub>10</sub> copies/mLと比較して統計学的に有意な差が認められた(共にp<0.001:Wilcoxonの順位和検定)。

また、投与 48 週時における血清 HBV-DNA 量の変化量は、ADV 群及び ADV+LAM 群についてそれぞれ  $-4.04$ 、及び  $-3.59 \log_{10} \text{copies/mL}$  であり、それぞれ LAM 群の  $-0.00 \log_{10} \text{copies/mL}$  と比較して有意な差が認められた（共に  $p < 0.001$  : Wilcoxon の順位和検定）。

安全性について、有害事象は LAM 群 100% (19/19 例)、ADV 群 94.7% (18/19 例)、ADV+LAM 群 90.0% (18/20 例) に認められた。ADV+LAM 群において 3 例以上に認められた有害事象は、無力症 (LAM 群、ADV 群、ADV+LAM 群 ; 6 例、9 例、10 例)、腹痛 NOS (5 例、4 例、6 例)、頭痛 (5 例、5 例、6 例)、疼痛 NOS (4 例、2 例、4 例)、悪心 (1 例、2 例、4 例)、背部痛 (3 例、2 例、3 例)、感染 NOS (1 例、1 例、3 例)、細菌感染 NOS (0 例、0 例、3 例)、インフルエンザ様疾患 (4 例、2 例、3 例) であった。また、重度 (グレード 3 以上) の有害事象は 10 例 (LAM 群 3 例、ADV 群 4 例、ADV+LAM 群 3 例) に無力症、腹痛、HIV 検査陽性、肝機能検査値異常、胆嚢炎、大腸炎、めまいが認められた。重篤な有害事象は 5 例に発現し、投与期間 48 週中に発現した症例は LAM 群 1 例 (胆石症) 及び ADV 群 3 例 (HIV 検査陽性 2 例、腎臓痛 1 例) であった。また、投与期間終了後非盲検下で本薬 10mg を投与した際に 1 例 (大腸炎 NOS) に発現したが、いずれも担当医師により因果関係は否定された。

臨床検査値について、血中リン減少が 3 例 (LAM 群 2 例、ADV+LAM 群 1 例) に認められた。ADV+LAM 群 1 例では 2 回連続した測定で認められたが、 $1.5\text{mg/dL}$  未満 (グレード 3) の基準では、2 回の連続した測定では確認されなかった。なお、血中リン減少を示した全ての症例が回復したが、ADV+LAM 群の 1 例は投与期間中のリン酸補給により正常化した。

血中クレアチニン増加 (ベースライン値から  $0.5\text{mg/dL}$  増加) は ADV 群の 1 例に認められたが、2 回連続した測定で確認されることはなく、本薬の投与終了後の 72 週までの測定値は  $0.8 \sim 0.9\text{mg/dL}$  の範囲内にあった。なお、ベースライン値から  $0.3\text{mg/dL}$  の増加は、ADV 群の 4 例に認められ、その内の 3 例は 48 週間の投与期間中に回復した。残りの 1 例は投与 48 週時点で  $0.3\text{mg/dL}$  以上の増加が確認されたが、投与を終了した 52 週時点で回復した。ADV+LAM 群ではベースライン値から  $0.3\text{mg/dL}$  増加した症例は見られなかった。

なお、死亡例及び有害事象の発現により治験薬の投与を中止した症例はなかった。

### ③ 肝移植施行/待機症例の本薬 10mg とラミブジン併用における臨床試験 (試験番号 GS-98-435) (参考資料、公表文献 *Hepatology* 2001; 34 (4, Pt 2): 446A (Abstract 1098).)

YMDD 変異ウイルスを有する肝移植施行例 (A 群) 及び待機例 (B 群) (目標症例数 合計 200 例) を対象に、多施設共同非盲検試験が 199 年 5 月より実施された。本試験では、A 群をさらに腎機能・肝機能・血液検査及び本薬投与の有無に基づいて

- ・ 1A 群 : 全ての選択基準を満たし、除外基準に抵触しない肝移植施行例。
- ・ 2A 群 : 過去に GS-98-451i 試験 (医師主導による使用経験データを入手する試験) において、本薬が投与された肝移植施行例。
- ・ 3A 群 : 腎機能、肝機能及び血液検査が 1 群の基準を満たしていない又は HCV、HDV に重複感染した重篤な状態の肝移植施行例。

に分けられた。

用法・用量は本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与とされた。また、投与中のラミブジンは継続可能とされており、ほとんどの症例でラミブジン 100mg が併用された。

本試験では 131 例 (1A 群 79 例、2A 群 10 例、3A 群 42 例) が安全性解析対象集団とされたが、

有害事象の発現 3 例（1A 群 2 例、3A 群 1 例）及び死亡 6 例（1A 群 2 例、3A 群 4 例）の 9 例が投与中止となり、中間解析データ打ち切り時点（200 年 2 月 9 日）まで試験を継続していた症例は 122 例（1A 群 75 例、2A 群 10 例、3A 群 37 例）であった。B 群に関しては、中間解析データ打ち切り時点において、少なくとも 1 回の来院データが存在する症例が 6 例のみであった。また、ベースラインと少なくとも 1 回投薬後に HBV-DNA 測定を中央検査室において施行された 110 例（1A 群 68 例、2A 群 9 例、3A 群 33 例）が有効性及び臨床検査値解析対象集団とされた。

有効性として、主要評価項目である DAVG<sub>24</sub> は、中央値で 1A 群、3A 群ともに  $-2.9 \log_{10}$  copies/mL、DAVG<sub>48</sub> は 1A 群及び 3A 群でそれぞれ  $-3.2$  及び  $-3.3 \log_{10}$  copies/mL であり、それぞれベースライン値から有意に減少した（いずれも  $p < 0.001$  : 対応のある t 検定）。また、血清 HBV-DNA 量は投与 24 週時（中央値）では、1A 群及び 3A 群でそれぞれ  $-3.5$  及び  $-3.7 \log_{10}$  copies/mL、投与 48 週時では  $-4.4$  及び  $-3.9 \log_{10}$  copies/mL であり、更に減少していた（いずれも  $p < 0.001$  : 対応のある t 検定）。2A 群では、試験開始前より本薬が投与されていたことから、ベースライン値（中央値  $3.8 \log_{10}$  copies/mL）からわずかに減少し低値を維持していた（投与 24 及び 48 週時  $-0.6 \log_{10}$  copies/mL）。

安全性については、A 群における有害事象発現率は 74.0%（97/131 例）であり、1A 群 69.6%（55/79 例）、2A 群 70.0%（7/10 例）、3A 群 83.3%（35/42 例）であった。高頻度に発現した有害事象は、無力症（1A 群 16.5%（13/79 例）、2A 群 30.0%（3/10 例）、3A 群 14.3%（6/42 例）、頭痛（1A 群 15.2%（12/79 例）、2A 群 0.0%（0/10 例）、3A 群 7.1%（3/42 例）、腹痛 NOS（1A 群 10.1%（8/79 例）、2A 群 30.0%（3/10 例）、3A 群 4.8%（2/42 例）、そう痒症（1A 群 6.3%（5/79 例）、2A 群 10.0%（1/10 例）、3A 群 16.7%（7/42 例））であった。グレード 3（重度）以上の有害事象は 34 例（1A 群 17.7%（14/79 例）、2A 群 20.0%（2/10 例）、3A 群 42.9%（18/42 例））に認められた。2 例以上に認められた事象の内容は、膿瘍、無力症、胃腸出血、肝不全、血小板減少、肝機能検査値異常、腎不全等であった。

重篤な有害事象は、A 群では 33 例（1A 群 14 例、2A 群 2 例、3A 群 17 例）に認められ、主なものは発熱、腹痛 NOS、腹水、蜂巣織炎、感染 NOS、細菌感染、胃腸出血、肝不全、悪心、嘔吐 NOS、高カリウム血症、脱水、肝機能検査値異常、脳症、肺炎、腎不全であった。そのうち 8 例（肝機能検査値異常、血小板減少症、腹水・低アルブミン血症、高カリウム血症、発熱・ALT 増加、血中クレアチニン増加、急性腎不全、脱水・悪心・嘔吐 NOS・腹痛 NOS）は担当医師により因果関係が否定できないと判定された。B 群では 8 例（1B 群 1 例、3B 群 7 例）に認められたが、担当医師により因果関係なしと判定された。

本薬の投与中止を要する有害事象は、A 群では 8 例（1A 群 4 例、3A 群 4 例）に発現し、その内容は、腎不全及び肝不全各 2 件、腹水、無力症、肝移植手術中の心停止、偽リンパ腫、血小板減少症、黄疸 NOS、ALT 増加、無呼吸、血中クレアチニン増加各 1 件であった（重複例を含む）。B 群では肝不全及び腎不全による肝腎症候群が発現した 1 例において投与が中止されたが、担当医師により因果関係なしと判定された。

グレード 3 以上の臨床検査値異常については、ALT 増加、AST 増加（共に 1A 群 14.7%（10/68 例）、2A 群 11.1%（1/9 例）、3A 群 21.2%（7/33 例））に認められた。また、グレード 3 以上の血中クレアチニン増加は、1A 群 2.9%（2/68 例）及び 3A 群 6.1%（2/33 例）に認められたが、いずれの症例もベースライン時に腎機能障害を有する症例であり、血清クレアチニンの著明な変動はなかった。

死亡例は9例であり、A群（肝移植施行例）の死亡6例（1A群2例、3A群4例）の直接の死因は2次性の肝不全及び腎不全を伴う肺炎、壊死性のB型肝炎、肝機能障害末期、手術に伴う合併症、上部胃腸出血 NOS 及び肝不全であり、担当医師により因果関係なしと判定された。B群（肝移植待機例）の死亡3例の直接の死因（肝疾患の進展による肝腎症候群、急性静脈瘤破裂に伴う循環器系障害及び造血性ショック、多臓器不全による敗血症）についても、担当医師により因果関係なしと判定された。

#### <機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

#### 1) 有効性の評価について

##### ① 各試験間における主要評価項目の違いについて

国内及び海外の試験において、試験により異なる主要評価項目を用いて試験結果の評価を行っていることについて、それぞれの臨床的意義の違いを述べるよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬はHBVのDNA合成を阻害する抗ウイルス化学療法剤であることから、直接的な効果として、まず血清HBV-DNA量が低下する。それに引き続き肝炎の原因であるHBV関連抗原が減少し、その結果細胞傷害性Tリンパ球によって破壊される細胞数が減少し肝の炎症マーカーであるALT又はASTなどが減少する。ウイルスの増殖抑制を持続させることにより、肝機能の改善更に肝組織像あるいは肝内血流量などが改善すると推察される。海外での第I/II相試験(GS-94-404及びGS-96-412)では、本薬の抗ウイルス効果を直接評価できる「血清HBV-DNAのベースライン値からの変化量」を主要評価項目として用い、短期的に評価を行った。その後長期投与による第II/III相試験(GS-98-437及びGS-98-438)では、抗ウイルス効果に引き続いて起こる一連の反応のうちの最終段階である「肝組織の改善度」を主要評価項目として用いた。その中間に位置する試験としてYMDD変異株患者対象試験(GS-00-461、GS-98-435、ADF30002)では、経時的な変化量を患者ごとに評価するのに優れた「DAVG(投与期間中の加重平均値とベースライン値の差)」を用い、NUC20904試験では長期投与による薬効の持続期間を評価するため「持続改善率(5 log<sub>10</sub> copies/mL以下への減少又はベースライン値からの変化量が2 log<sub>10</sub> copies/mL以上の減少)」を用いた。国内試験(ADF30002)ではDAVGを主要評価項目として使用し、あわせてALT等の肝機能の指標を副次評価項目として設定した。

以上のように、本薬の有効性の指標には、試験毎に異なる主要評価項目を用いたが、これらは本薬投与により惹起される一連の反応であり、試験の目的、試験の相、投与期間などに応じて使い分けた。

機構は、B型慢性肝疾患の抗ウイルス剤による治療においてDAVGで評価することの妥当性について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

抗ウイルス薬の臨床効果を評価する上でHBV-DNA量を持続的に抑制できるか否かを確認することが重要である。したがって、最終観察時点のウイルス量のみ評価するよりも、治療開始から経時的な変化量の評価に優れたDAVG(time-weighted average change from baseline in log<sub>10</sub>HBV-DNA)を用いた。また、試験を完了できなかった中止例についても中止時点までの評価が可能になる。米国申請時においても特に有効性評価項目の設定についてFDAと議論を行った

記録はない。

なお、DAVG と同様の方法が、HIV における抗ウイルス剤の治療効果の検討に用いられている。

機構は、DAVG が経時的な評価であり 1 時点での評価よりも情報が多いこと、副次評価項目として HBV-DNA の推移及び ALT についても確認していること、治療歴のある HIV 患者に対する臨床評価においては“Guidance for Industry, Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements; Clinical Consideration for Accelerated and Traditional Approval, CDER, FDA, October 2002”に記載されており、ウイルス量の変化量という意味を考慮すると、今回 DAVG を用いたことについては特に問題ないと考える。

さらに機構は、ウイルス量を反映する HBV-DNA の推移及び肝機能を反映する ALT はいずれの試験でも副次評価項目として測定されており、各試験において主要評価項目で示された有効性との間に乖離が認められないことを以下の通り確認し、この回答を了承した。

| 試験番号      | 病態   | 用量                     | 主要評価項目                   |       | HBV-DNA<br>変化量 (中央値) | ALT<br>正常化率 (%) |
|-----------|------|------------------------|--------------------------|-------|----------------------|-----------------|
|           |      |                        |                          |       |                      |                 |
| GS-98-437 | 代償性  | ADV 10mg               | 肝組織の改善度                  | 53.0% | -3.52                | 48.2            |
| GS-98-438 | 代償性  | ADV 10mg               | 肝組織の改善度                  | 63.6% | -3.91                | 72.4            |
| GS-00-461 | 代償性  | ADV 10mg               | DAVG <sub>16</sub> (中央値) | -2.46 | -4.04                | 47.4            |
|           |      | ADV 10mg<br>+LAM 100mg |                          | -2.45 | -3.59                | 52.6            |
| NUC20904  | 代償性  | ADV 10mg<br>+LAM 100mg | HBV-DNA<br>持続改善率         | 84.9% | -4.46                | 40.0            |
|           | 非代償性 |                        |                          | 92.3% | -4.33                | 60.5            |
| ADF30002  | 代償性  | ADV 10mg<br>+LAM 100mg | DAVG <sub>16</sub> (中央値) | -2.95 | -3.75                | 72.2            |

HBV-DNA 変化量、DAVG : log<sub>10</sub> copies/mL

HBV-DNA 変化量及び ALT 正常化率 : 48 週時の血清 HBV-DNA 変化量及び ALT 正常化率

## ② ADF30002 試験において ALT が正常化にいたらなかった症例について

機構は、ADF30002 試験において投与 16 週時に血清 HBV-DNA 量が低下したにも拘らず 36 例中 10 例で ALT の正常化が認められなかったことについて、これらの症例の詳細を説明するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

この 10 例のうち ADF30003 試験への移行後 3 例では ALT の持続陰性化が認められ、5 例については低下傾向にあることが確認されている (うち 1 例は 48 週時で正常化しているが、その後の持続は確認されていない)。2 例については通算投与 48 週時にも低下が認められていない。この 2 例について主治医のコメントによるといずれも明らかな原因は不明であるが、症例番号 09\*は、血清 HBV-DNA がベースラインと比較して低下しているものの 10<sup>5</sup>前後で低下が止まっていること、ADF30002 試験終了時に脂肪肝と診断されていることが原因である可能性があるとしており、症例番号 10\*は、脂肪肝と診断されていることが原因である可能性があるとしている。また、48 週までに ALT 正常化にいたらなかった 6 例はいずれもベースライン ALT が 100 未満の症例であり、生体のウイルス排除機構が強く作動していない場合には、抗ウイルス剤自体の効果が減弱されることを示していると考えられる。

機構は、個々の症例について確認し、回答を妥当と判断した。

## 2) 用法・用量の設定について

### ① 用量設定の妥当性について

国内の患者対象試験（ADF30002 及び ADF30003 試験）において、用法・用量としてはラミブジン 100mg に本薬 10mg を併用する一用量群での有効性及び安全性のみが検討され、本用量が申請用量とされている。申請者は、ADF 30002 試験を本薬 10mg の一用量のみで実施したことの理由を次のように説明している。

海外において HBe 抗原陽性の代償性 B 型肝炎患者に対して至適用量を検討した結果、本薬 10mg 群 1 日 1 回を臨床至適用量として選択し、その後各種 HBV 株（野生株 [HBe 抗原陽性例]、pre-C 変異株 [HBe 抗原陰性例]、YMDD 変異株）及び代償性及び非代償性肝炎患者に対する本薬 10mg 及びラミブジン 100mg の有効性を検討した。本邦においては B 型慢性肝炎の中でも YMDD 変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められる患者への対策が急がれると考えたことから、ADF30002 試験の計画に当たっては対象患者をこれらの症例に限って有効性を確認することを目的とした。海外成績を検討した結果、10mg より低い 5mg の HBV 野生株に対する抗ウイルス効果は 30mg と比較して明らかに用量不足と考えられること（GS-96-412 試験において 12 週時の血清 HBV-DNA のベースライン値からの変化量の中央値は、プラセボ群、5mg 群、30mg 群及び 60mg 群についてそれぞれ  $-0.02$ 、 $-1.82$ 、 $-3.78$ 、及び  $-3.34 \log_{10} \text{copies/mL}$  であった）、30mg では GS-98-437 試験及び GS-96-412 試験の継続長期投与試験において腎機能障害の発現が認められていること、並びに本薬は薬物動態において線形性を示し人種差がないことが確認されていることから、日本人においても 10mg の 1 用量にて試験を実施することとした。

機構は、国内試験は YMDD 変異株が出現した患者を対象とした試験であることから、野生株に対する試験結果から YMDD 変異株に対しても 5mg では用量不足と判断した根拠について尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本薬の抗ウイルス効果は HBV 側の要因（YMDD 変異を含む各種の変異の有無、genotype 等）の影響を受けないこと（3.(1) 1) ④ 変異 HBV に対する活性）、並びに海外の単独投与試験（GS-98-437 及び GS-98-438）について層別の解析を行った結果、本薬による肝組織の改善は性別、年齢、人種、IFN $\alpha$  前治療、Knodell HAI 総スコア、ベースラインの血清 HBV-DNA 量及びベースラインの ALT に関係なく一定であることが確認されていることから、ADF30002 試験の対象患者である「YMDD 変異株を有する代償性 B 型慢性肝炎患者」においても本薬 5mg は抗ウイルス効果を十分に発揮し得ないと判断した。

次に機構は、10mg の日本人に対する安全性について、日本の健康成人における単回及び反復投与時の定常状態における AUC 及び  $C_{\max}$  が中央値及び 75%点で欧米人及び中国人より高いこと（4.(1) 4) 背景因子（体重、性別、年齢、人種）別の検討）、また国内外の有効性の比較において国内 ADF30002 試験では海外に比べ強い抗ウイルス効果（DAVG<sub>16</sub>）が得られたことから、日本人では欧米人と比較して曝露量が高くなるようなことはないか説明するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

日本人の健康成人より得られた AUC 及び  $C_{\max}$  の要約統計量（中央値及び 75%点）は海外の健康成人に比べ同等あるいはわずかに高値を示したものの、海外の健康成人で認められた個体間変動の範囲内であり、日本人と外国人で同程度の曝露量を示していると考えている。同様に、ADF30002 試験における日本人患者の AUC 及び  $C_{\max}$  の要約統計量についても、GS-00-472 試験

における欧米人患者の結果よりもわずかに高値を示したものの、欧米人患者で認められた個体間変動の範囲内であり、民族差はないものとする。AUC 又は  $C_{max}$  が日本の患者の中央値よりも高値を示した海外の患者（14 例中 4 例）における 48 週間投与時の安全性情報を確認したが、重度及び重篤な有害事象は認められず、他の症例と比較して副作用が多いといった傾向も認められず、腎機能障害が懸念されるような血清クレアチニン及び血清リンの変動も認められなかった。

また、日本人での安全性成績について、ADF30002 試験及び ADF30003 試験（本薬 10mg とラミブジン 100mg の併用投与）の通算で 48 週間を経過した時点では、重篤な有害事象は肝細胞癌（因果関係なしと判定）1 例の他は認められていない。血清クレアチニンについては、ベースライン（0.755mg/dL）からの変化量は通算投与 24 週時が +0.030、48 週時が +0.025 であり、ほとんど不変であった。通算投与 48 週時までの最大の変動量は、1 例（症例 No.11\*）に認められた +0.3mg/dL（0.74→1.04mg/dL）であったが、48 週時点では基準範囲内の変動であった。この 1 例と 0.3mg/dL 以上の低下が認められた 1 例以外は全て ±0.3mg/dL 以内の変動であり、海外で本薬 30mg 以上を 20 週以上投与した際に発現した 0.5mg/dL 以上増加した症例は認められていない。血清リンについても、3 例が一時的に基準範囲下限未満（<2.5mg/dL）を示したが、いずれの症例も投与継続中に基準範囲内に回復した。なお、通算投与 48 週時までの最低値は 2.3mg/dL であり、海外で本薬 30mg 以上を 20 週以上投与した際に発現した 1.5mg/dL 未満へ低下した症例は認められなかった。ADF30003 試験において集計から除外された 1 例（症例番号 02\*）についても確認したが、血清クレアチニンにはほとんど変動がなく、血清リンも一時的に基準下限未満となったが、投与継続中に回復していた。

また、DAVG<sub>16</sub> が海外の試験よりも ADF30002 試験で高いことについて、国内では投与開始前の ALT が高い患者が多いこと及び pre-C 変異を有する患者が含まれていたことから海外よりも高い抗ウイルス効果が認められた可能性があると考えている。

ラミブジンにおいて、投与開始前の ALT が高値を示す症例ほどセロコンバージョン率が高く肝機能等もより改善することが報告されており（Liaw YF. J Hepatol 2003; 39 Suppl 1: S111-5. Review）、投与開始前の ALT（宿主ウイルス排除機構）と抗ウイルス薬の相乗効果によりこのような効果が得られると考えられている。また、HBe 抗原陰性例（pre-C 変異株）においても、ウイルスの増殖能が野生株より低下していると考えられ、抗ウイルス薬の効果が強く発現することが認められている。ラミブジンにおけるこれらの知見を踏まえ、GS-98-437 試験（本薬単独、野生株対象）及び NUC20904 試験（ラミブジン併用、YMDD 変異株対象）について投与開始前の ALT で層別したときの血清 HBV-DNA 量及び変化量の推移を比較したところ、GS-98-437 試験では投与前 ALT で層別したときに血清 HBV-DNA 量の推移に差が認められたものの、NUC20904 試験では代償性及び非代償性患者ともに差は認められなかった。また、pre-C 変異の有無について、GS-98-437 試験（野生株対象）及び GS-98-438 試験（pre-C 変異株対象）における 10mg 投与時の血清 HBV-DNA の変化量の推移を比較したところ、pre-C 変異株を対象とした GS-98-438 試験の方が強い抗ウイルス効果を示した（437 及び 438 試験について、血清 HBV-DNA 量の変化量はそれぞれ 12 週時 -2.50 及び -3.14、16 週時 -2.65 及び -3.35、48 週時 -3.52 及び -3.91 log<sub>10</sub> copies/mL）。

したがって、NUC20904 試験の結果は推測と一致しなかったものの、ラミブジンでの知見を踏まえると、ADF30002 試験において抗ウイルス効果が若干強く発現した要因は、患者背景の偏り（投与開始前の ALT 及び pre-C 変異株の有無）が主たる原因であると考えている。

機構は、一般に不十分な用量の抗ウイルス剤を長期に投与した場合に耐性株の発現が危惧されること、また日本人と外国人の薬物動態及び国内外の臨床試験成績の比較から、日本人に本薬 10mg を投与したときの安全性は海外と大きく異なることはないと推測されることから、国内臨床試験において有効性が認められた 10mg を申請用量とすることは妥当と判断した。しかしながら、国内外を通じて本薬とラミブジンとを長期投与した症例は限られていることから、今後も安全性及び耐性ウイルスの発現については調査を実施し情報を集積する必要があると考える。

## ② 腎機能障害患者に対する減量投与について

本薬は主に腎排泄されることから腎機能障害患者では投与量を減ずる必要があり、腎機能障害患者に対する投与方法として、添付文書（案）ではクレアチニンクリアランス（ $CL_{cr}$ ）に応じて本薬を減量（投与間隔の延長： $CL_{cr}$  が 20～49mL/min の場合 2 日に 1 回、10～19mL/min の場合 3 日に 1 回、血液透析患者の場合 7 日に 1 回）して投与するとされている。機構は、設定された投与間隔調整方法の妥当性について、投与間隔調整時の有効性及び安全性を踏まえて説明するよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

本薬で推奨している腎機能低下者での投与間隔調整では、腎機能正常者に比べ、 $C_{max}$  は高値を示すものの、AUC 及びトラフ濃度を腎機能正常者に近づけることにより、反復投与における過剰な暴露が抑えられるように設定している。本薬で用法・用量調整の際に最も考慮すべき重要な有害事象である腎機能障害は、投与開始後 20 週以上といった長期経過後に発現していることから、本薬による腎機能障害は一過性の血中濃度の上昇よりも AUC が影響するものと推察される。

また、肝移植施行及び待機患者を対象とした海外 GS-98-435 試験において、減量を実施した患者は 30 例（48 時間間隔：28 例、72 時間間隔：1 例、7 日間隔：1 例）であり、これらの患者では十分な抗ウイルス効果が得られ、かつ腎機能の更なる悪化もなく 36 カ月投与を継続することが可能であった（Schiff ER, et al. Hepatology 2003; 38: 1419-27）。当該試験の最終成績は Gilead Sciences 社により 200 年末に報告される予定である。

また、現在 Gilead Sciences 社では腎機能障害を有する B 型慢性肝炎患者に対する本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する試験（GS-02-526 試験）を実施しており、当該試験の最終報告書は 200 年 〇〇 月に完成予定とのことである。（注：本試験は米国の規制当局から承認条件とされたもので、200 年 〇〇 月に最終報告書の提出が予定されていたが、組み入れ基準を満たす患者が少なく、組み入れに時間を要したことから試験期間が延長されている。）

機構は、申請者が推奨する投与間隔調整法について、薬物動態面からは理解できるものの、特に重度の腎機能障害患者における有効性及び安全性に関する情報が現在では不十分と考えられることから、海外で実施中の試験成績を入手次第、早急に投与間隔調整実施時の有効性及び安全性について検討する必要があると考える。また現在までのデータに基づいて本投与間隔調整法を実施する場合には、患者の腎機能並びに有効性及び安全性について十分な観察を行いながら投与する必要があると考える。

## ③ 本薬減量時のラミブジンとの用法の違いについて

本薬の腎機能障害患者における減量法として間歇投与が設定されているが、併用されるラミブジン製剤の腎機能障害患者に対する投与方法は投与頻度を変更せずに 1 回投与量を減ずる方法であることから、同じ目的で併用する薬剤であるにも拘わらず減量方法が異なることについて、調

剤及び服薬時の混乱を生じさせ、不適切な調剤や誤投与を招くことが懸念される。2 製剤の投与方法について検討することが必要と考え申請者に尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

ラミブジンは HIV 感染症治療薬としても使用されているが、1 日量を減量する調整法は世界的に採用されており、安全性に関する問題は発生していない。間歇投与を施行した経験がないためその有効性及び安全性については不明であるが、ラミブジンは本薬と比較して活性本体である三リン酸化体の細胞内消失半減期が短く（約 12 時間）、本薬と同様に血中の AUC 及びトラフ濃度を腎機能正常者に近づける間隔調整を行った場合、腎機能正常者と同様な有効性を保てない可能性も否定できないと考えられる。

一方、本薬は温度及び湿度の影響を受けやすく、1 回投与量を調節するために錠剤を粉砕すると品質劣化が助長される可能性がある。

本薬について、現在海外で、腎機能が低下した患者に対し、液剤を用いて 1 日用量を調節した場合の有効性、安全性及び薬物動態を検討する臨床試験（GS-02-526）が進行中であり、本試験の終了後（200 年 に最終報告書完成予定）減量法が見直される可能性がある。なお、上市後、医療機関には、腎機能障害者に対する処方、服薬指導の際は、本薬及びラミブジンの調整法が異なることに十分注意するよう注意喚起を行う予定である。

機構は、現在までの情報では両剤での用量調整法が異なることはやむを得ないものと考えられることからこの回答を了承するが、今後液剤の国内への導入も含め、用量調整については検討を続ける必要があると判断した。

### 3) 安全性の評価について

#### ① 安全性の国内外での比較について

本薬とラミブジンが併用された国内試験（ADF30002 試験）と海外の 2 試験（GS-00-461 及び NUC20904 試験）における安全性を比較した結果は以下の通りである。

#### (i) 有害事象の内容及び頻度について

有害事象の発現率は ADF30002 試験：78%（28/36 例）、GS-00-461 試験：90%（18/20 例）、NUC20904 試験（代償性）：82%（36/44 例）、NUC20904 試験（非代償性）：95%（38/40 例）であった。本邦及び海外の試験において共通して認められた有害事象は、頭痛、倦怠感（無力症）、悪心／嘔吐 NOS、上腹部痛（腹痛 NOS）、血中リン減少（カルシウム代謝異常、リン代謝障害 NOS）であったが、これらは本薬 10mg 単独投与試験又は同試験のプラセボ投与群においても認められている事象であった。一方、海外の各試験成績と比較して、本邦において発現例数及び発現率ともに高い事象は鼻咽頭炎であったが、いずれの症例も投与を継続しながら回復していた。

以上より日本人においてのみ本薬 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際に安全性上特に問題となる点は認められていない。

#### (ii) 死亡及び重篤な有害事象について

ADF30002 及び GS-00-461 試験において、死亡及び重篤な有害事象は認められていない。NUC20904 試験（A 群：代償性）では重篤な有害事象が 5 例（うち、本薬 10mg＋ラミブジン 100mg 群では 3 例）、NUC20904 試験（B 群：非代償性）では死亡が 1 例、重篤な有害事象が 7 例（全例が本薬 10mg＋ラミブジン 100mg 群）に発現した。それぞれの有害事象の内容は、A 群（状態悪化、下部消化管出血、慢性リンパ球性白血病の悪化）、B 群（体重減少・下痢、B 型肝炎による肝不全、両下肢蜂巣織炎・静脈瘤出血・細菌感染症・静脈瘤出血(2 回目)・新鮮血便・大腸がん再

発・血便・胆石症・腹水・胆嚢炎、食道静脈瘤出血、胃炎・腸閉塞、肺炎・不明熱・慢性リンパ球性白血病、左上腕神経症・腹部大動脈瘤・蜂巣織炎）でありいずれも本薬との因果関係は否定された。投与 17 週時に死亡が認められた B 群 1 例（症例 No.08\*）は病態の進展に伴う肝不全による死亡とされ、担当医により治験薬との因果関係は否定された。

### (iii) 臨床検査値異常について

各試験における臨床検査値異常の発現率は、ADF30002 試験 44%（16/36 例）、GS-00-461 試験 25%（5/20 例）、NUC20904 試験（代償性）28%（12/44 例）、NUC20904 試験（非代償性）58%（23/40 例）であった（注：GS-00-461 試験ではグレードが 3 以上悪化した症例、NUC20904 試験はグレード 3 以上の臨床検査値を示した症例とした）。ADF30002 及び GS-00-461 試験の臨床検査値異常の内容はほぼ同様で発現率が高い事象は認められなかった。一方、NUC20904 試験の非代償性例に高頻度に発現している異常検査項目は、血小板数及びアルブミンであったが、本項目は重症患者における原疾患に伴う事象であり、疾患の自然経過の 1 つと考えられることから、本薬 10mg とラミブジン 100mg の併用投与における安全性プロファイルに影響するものではないと考えられた。

以上より、機構は、国内 1 試験及び海外 2 試験において安全性に臨床上問題となる差は認められていないと考えるが、いずれの試験も症例数が少なく十分な比較を行うための情報量としては不足していることから、日本人における安全性について、今後も注意が必要と考える。

## ② 腎機能障害について

申請者は、腎機能障害について以下のように説明している。

本薬単独投与試験において 30mg 以上の高用量を 20 週以上継続投与することにより腎機能障害が発現することが確認されており（GS-98-437 試験で血中リン減少はプラセボ 1.2%、10mg 群 1.2%及び 30mg 群 6.4%に、血中クレアチニン増加はプラセボ 0.60%、10mg 群 3.5%及び 30mg 群 29.5%に認められている）、腎機能障害は本薬で現在確認されている安全性上の最も特徴的な問題である。

本薬 10mg 及びラミブジン 100mg が投与された ADF30002、GS-00-461 及び NUC20904 試験では、有害事象として腎機能障害が報告された例はなかった。ADF30002 試験において血清リン減少が 1 例（肝硬変例）及び尿中  $\beta_2$ ミクログロブリン上昇が 4 例（慢性肝炎 3 例、肝硬変 1 例）、尿中 NAG 上昇が 5 例（慢性肝炎 3 例、肝硬変 2 例）認められているが、検査値の推移及び他の検査値の変動等を考慮したとき、いずれの検査値異常も本薬に起因する腎機能障害を示唆するものではないと担当医により判断されている。

GS-00-461 試験では、血中リン減少（2.0mg/dL 未満 [grade 2]）が 3 例（LAM 群 2 例、ADV+LAM 群 1 例）及び血中クレアチニン増加（ベースライン値から 0.5mg/dL 以上の増加）が 1 例（ADV 群）認められている。ADV+LAM 群で血中リン減少が認められた症例は、投与期間中のリン補給により正常化しており、ADV 群で血中クレアチニン増加が認められた症例は、投与 48 週時に本薬の投与を終了し、投与終了後の 72 週までの測定値は 0.8~0.9mg/dL の範囲内であった。

NUC20904 試験では血中クレアチニン増加が 5 例（代償性のプラセボ+LAM 群 2 例、ADV+LAM 群 1 例並びに非代償性の ADV+LAM 群 2 例）、血中リン減少が 1 例（非代償性例）に発現したが、連続した 2 回の測定で確認されることはなかった。

また、肝移植施行例及び肝移植待機例を対象とした GS-98-435 試験（参考資料）では血中クレアチニン増加が発現した症例は肝移植施行例で 26 例、肝移植待機例では 15 例であったが、これらの症例は、腎機能に対して影響のある免疫抑制剤の使用や腎機能障害の合併等がある症例であったと説明されている。

これらの試験結果より、日本人 B 型慢性肝疾患患者に本薬 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際にも、海外の安全性プロファイルと同様腎機能障害が発現する可能性は低いと考える。

機構は、本薬による腎機能障害の機序は明らかにされていないことから、今後本薬が長期投与された場合の腎機能障害の発現が懸念されることから、国内での投与経験がある 48 週より長期に投与した場合の腎機能への影響について、非臨床の知見や海外市販後の投与経験も踏まえて検討するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

非臨床においてラット（26 週間まで）及びサル（52 週間まで）の反復投与毒性試験において、腎臓に対する最小毒性量で観察された変化は、尿細管上皮細胞の大型化及び核の大型化を主体とした組織学的変化（尿細管性腎症）であり、投与期間の延長に応じて著しく増悪するものではなかった。これらの動物において腎臓に対する影響が認められない最大投与量は無毒性量と最小毒性量の間、すなわちラットで 2~10mg/kg/日（ヒト AUC 比 1.4~7.3 倍）、サルでは 1~5mg/kg/日（0.9~4.7 倍）の範囲に存在すると考えられた。

一方、臨床において海外の本薬単独投与試験（GS-98-438 試験）において、2 年目に 2 回以上連続した血中クレアチニン増加が 5 例（プラセボ→10mg 群 2 例、10mg→10mg 群 3 例）に認められているが、いずれの症例も本薬投与継続中に回復あるいは軽快した。また、同試験において 144 週まで投与された 67 例中 3 例に血中クレアチニン増加（ベースライン値から 0.5mg/dL 以上の増加）が認められたが、1 例は投与期間中に、2 例は本薬の投与中止後に回復した。GS-98-438 試験を含め、現在実施中の全ての臨床試験において、現時点までに腎機能障害の発現頻度の顕著な増加又は重篤度の変化は報告されていない。なお GS-98-438 試験の最終報告書は 200 年に完成予定である。

また、現在海外において本薬は上市後累計約 13,000 人\*（200 年 9 月~200 年 3 月）に投与されており、この期間に報告された腎臓に関連する有害事象は 31 件であった。主な事象は血清クレアチニン上昇、腎機能検値異常、低リン酸血症、腎結石症、中毒性ネフロパシー、蛋白尿、急性腎不全、腎機能不全であった。これらの事象が発現したほとんどの患者は病態の進行した非代償性 B 型慢性肝炎、免疫抑制剤併用あるいは腎機能障害の既往を有しているなど腎機能障害のリスクを有していた症例であった。Gilead Sciences 社はこれらの市販後の安全性情報を精査し、現行のコア安全性情報の改訂は必要ないとしている。以上より、48 週間以上長期投与された場合においても、現時点では、腎機能障害の発生頻度や重篤度が変化するとは考えていないが、今後これらの安全性情報に関しては国内外を問わず注意深く情報収集を行いたいと考えている。

機構は、単独投与における長期投与時の安全性については概ねこの回答を了承する。しかしながら、ラミブジンとの併用投与における長期の安全性に関しては未だ十分な情報は蓄積されていないと考え、今後申請者の回答のように投与患者に対する注意深い観察と国内外での情報集積が必要であると考えます。

### ③ 高齢者における安全性について

65 歳以上の高齢者が組み入れられた NUC20904、GS-00-461 試験から、高齢者における安全

性について考察するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

NUC20904 試験において高齢者（65 歳以上）は A 群（代償性、本薬+ラミブジン群 3 例、プラセボ+ラミブジン群 2 例）、B 群（非代償性、本薬+ラミブジン）が 5 例であり、全 10 例において有害事象が認められた。いずれも軽度または中等度であり、該当する投与群全体の発現率と同程度であった。関連性が否定できない有害事象は倦怠感、消化器不調・下痢 NOS、カルシウム代謝異常・リン代謝障害 NOS であった。プラセボ+ラミブジン群では重篤な事象として憩室炎 NOS 及び上肢の骨折 NOS が認められているが、因果関係は否定されている。これらの事象も含めいずれも事象の程度は軽度または中等度であった。また B 群では有害事象の程度が重度であったのは、損傷、胃炎 NOS、腸閉塞 NOS、肝機能検査値異常の 4 件であり、いずれも因果関係は否定されている。A 及び B 群ともに、事象の多くは原疾患あるいは加齢に伴うと考えられるものであった。グレード 3 以上の臨床検査値の変動においても、原疾患に伴うと考えられる変動を除いては一過性のリパーゼ上昇が認められたのみであり、特に問題となる変動は認められていない。

また、GS-00-461 試験においても 3 例（LAM 群 1 例、ADV+LAM 群 2 例）の高齢者が組み入れられており、3 例ともに有害事象が認められている。ADV+LAM 群において、関連性が否定できない有害事象は、下痢 NOS 及び腹痛 NOS でありいずれも軽度であった。LAM 群において、関連性が否定できない有害事象は、うつ病及び睡眠障害 NOS でありいずれも中等度であった。臨床検査値の変動において肝機能検査値に異常が認められたが、ADV+LAM 群では一過性であり継続中に改善が認められ、LAM 群では原疾患の悪化によるものであった。以上のように、高齢者においては有害事象の発現率は高くなる傾向はあるものの、関連性の否定できない有害事象は高齢者以外でも報告されているものであり、高齢者に特有の事象は認められなかった。

機構は、高齢者では一般に腎機能が低下していることが多いことから、投与中には腎機能及び有害事象の発現に十分な注意が必要と考える。さらに、高齢者に対する投与経験が少ないことから今後十分な情報収集が必要であると考えます。

#### ④ 長期投与時の安全性について

本薬を長期投与したときの安全性について、短期投与時と安全性のプロファイルに差が生じることはないか、説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内 ADF30002 試験及びその後の継続試験である ADF30003 試験において認められた有害事象を比較したところ、ADF30002 試験から ADF30003 試験において 2 例以上増加した事象は尿中  $\beta 2$  ミクログロブリン増加（4→6 例）及び鼻咽頭炎（12→14 例）であったが、いずれも本薬との因果関係は否定されている。また、ADF30003 試験において新しく発現した有害事象は腹痛 NOS、外陰部炎、骨関節炎 NOS、蕁麻疹 NOS、鼻出血、脂肪肝、子宮膣部びらん及び皮膚乳頭腫が各 1 例認められたが、いずれも因果関係は否定されており、本薬に起因する遅発性の事象ではないと考える。

また、本薬単独投与試験である GS-98-437 試験の 2 年目に発現した有害事象の種類は 1 年目と類似しており、2 年目における有害事象の発現頻度は 1 年目に比して若干低いものの本質的な差はないと判断され、投与期間により有害事象の発現率及び発現頻度が変わることはない。また、本薬単独投与試験である GS-98-438 試験で本薬 10mg が投与された全例の血清クレアチニン及び血清リンのベースラインからの変化量の中央値は、96 週時で 0.1mg/dL（n=70）及び -0.2mg/dL（n=69）並びに 144 週時（n=67）で 0.1 mg/dL 及び -0.2mg/dL と、極めて小さく、投与 144

週時まで有意な変動がないことを示していた。

機構は、本薬単独投与時には長期投与時にも安全性プロファイルの変化及び腎機能に変化は認められないとする回答を了承する。しかしながら、ラミブジンとの併用投与における長期の安全性に関しては未だ十分な情報は蓄積されていないと考えられるため、長期投与時の安全性について特別調査等による情報の集積が必要であると考ええる。

#### 4) 本薬の投与継続の必要性と投与中止の可否について

機構は、本薬がウイルスの増殖を抑制するものの排除効果までは期待できないことから、投与開始後は長期にわたり投与されることとなると考えられるため、投与開始後の投与期間及びもし中止が可能であるならば中止基準について説明するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

本薬の投与終了の目安は現時点では不明であり、今後海外での長期使用経験データが蓄積されれば明らかになるものと考えている。一方、本薬の投与中止例について、Changらは欧州肝臓学会で、持続したHBe抗原セロコンバージョンを獲得した66例の投与中止後の推移を追跡した結果、60/66(91%)が肝炎の再燃もなくセロコンバージョンが持続した(中央値55週間、範囲5~125週)ことを報告している(Chang TT, et al. Abstract No. 424, 39th Annual Meeting of the EASL, April 14-18, 2004, Berlin Germany)。したがって、YMDD変異株であっても、HBe抗原陽性例に限っては、ラミブジン治療と同様セロコンバージョンが持続した場合には投与を終了できる可能性があると考えられるが、HBe抗原陰性例についてはまだ新たな情報は得られていない。また、Changらの報告においても約10%の患者ではセロコンバージョンの状態が崩れたとされていることから、投与を中止する場合には、注意深い経過観察が望ましいと考える。

機構は、海外の臨床試験で本薬投与からプラセボへの切り替えが行われた症例があることから、本薬中止後の影響を考察するため、海外GS-98-438試験における2年目の有効性及び安全性を検討した(本薬10mgからプラセボに切り替えられた40例)。プラセボ投与開始後の各時点におけるプラセボ切り替え時(本薬投与終了時)からの血清HBV-DNAの変化量は、4週後、12週後、24週後及び36週後にそれぞれ中央値で2.15、1.76、1.53、及び3.19 log<sub>10</sub> copies/mLであり、血清HBV-DNAはプラセボ投与への切り替え後4週以内に速やかに増加し、その後一定の推移を示した。ALTの各時点におけるプラセボ切り替え時からの変化量は、4週後、12週後、24週後及び36週後にそれぞれ中央値で5.0、35.5、38.0及び32.0U/Lであり、4週以降悪化が認められた。個々の症例についてみると、プラセボへの切り替え後グレード3以上のALT変動が認められた症例は18/40例(初発時期が4週:3例、8週:9例、12週:4例、24週:2例)であった。有害事象については、プラセボへの切り替え後にも特別なものは認められていない。

以上より機構は、GS-98-438試験における本薬の投与終了後の症例の経過においてウイルスの再増殖と肝炎の再燃が引き起こされ、さらに高度なALT上昇が認められた症例も半数近くに上ることから、本薬を投与中止する場合には十分な経過観察が必要である旨を注意喚起する必要があると考える。

#### 5) 効能・効果の設定について

##### ① YMDD変異の検査の必要性について

臨床現場におけるYMDD変異の検出方法の実態について示した上で、ラミブジン投与中にウイルス量が増加した場合、YMDD変異ウイルスを確認する必要があるか申請者に尋ねたところ、

申請者は以下のように回答した。

本邦において臨床の現場で最も汎用されている方法は、PCR-Enzyme Linked Mini-sequence Assay (ELMA) 法による「スマイテスト HBV-DNA 変異判定キット」( ) であると考え、このキットは 200 年 7 月に製造 (輸入) 承認を申請し、現在審査中である。ラミブジン投与中にウイルス量が増加した場合はラミブジン服用率の低下あるいは YMDD 変異ウイルスの出現の 2 通りが考え、ラミブジンの服用が良好な状態でウイルスの再増殖が認められた場合には、YMDD 変異ウイルスの出現以外の原因は考え難い。また、本薬の効果は YMDD 変異、ウイルス genotype、pre-C 変異、core-promoter 変異、その他 HBs 抗原変異などのウイルス側因子の影響を受けず、あらゆる型の HBV に有効であることが示されていることから、現時点では本薬の投与開始にあたり YMDD 変異を確定診断する必要性はないと考える。

機構は、ラミブジンに抵抗性を有する変異株の出現は HBV の polymerase 活性の中心に存在する YMDD モチーフに変異が起こるためとする知見 (J Hepatol 1997; 26:1393-1395, J Hepatol 2000; 33:469-475) から、ラミブジンを服用中にもかかわらずウイルス量が増加した場合、YMDD 変異による可能性が高いとすることは妥当と考える。また本薬は YMDD 変異ウイルス以外の HBV においてもウイルス抑制効果が認められていることから、ラミブジン服用中にウイルス量が増加した場合、本薬を投与する前に必ずしも YMDD 変異ウイルスの確定診断を実施する必要はないものとする。

## ② 代償性肝硬変患者について

ADF30002 試験には B 型慢性肝炎と B 型肝硬変と診断された患者の双方が組み入れられているが、これらの病態で層別したときの投与 16 週時の血清 HBV-DNA 量のベースライン値からの変化量 (中央値) には、差は認められていない (B 型慢性肝炎患者と B 型肝硬変患者についてそれぞれ  $-3.80$  及び  $-3.50 \log_{10} \text{copies/mL}$ )。個々の患者について血清 HBV-DNA 量の推移を確認しても、病態による差は認められなかった。

安全性については、有害事象の発現率は、慢性肝炎例：79% (22/28 例)、肝硬変例：75% (6/8 例) であった。慢性肝炎例に発現した主な有害事象は、鼻咽頭炎 (11 例)、下痢 NOS (5 例)、頭痛 (4 例)、倦怠感、NAG 増加、尿中  $\beta_2$  ミクログロブリン増加 (各 3 例)、便秘、AFP 増加、血中 CPK 増加、咳嗽、発疹 NOS (各 2 例) であり、肝硬変例に発現した主な有害事象は倦怠感、悪心/嘔吐 NOS、便秘、NAG 増加及び AFP 増加 (各 2 例) であった。また、臨床検査値異常の発現率は慢性肝炎例で 43% (12/28 例)、肝硬変例で 50% (4/8 例) であった。肝硬変例で血清リン減少が 1 例に発現しているが、投与期間中に消失していること、他の腎機能マーカーに変動が見られなかったことから、担当医師により因果関係は否定されている。発現例数及び発現率がともに高いと考えられる事象も認められなかった。

機構は、代償性肝硬変患者についても慢性肝炎と有効性及び安全性に特に差が認められていないことを確認した。

## ③ 非代償性 B 型肝硬変患者について

非代償性肝硬変患者を対象とした国内の臨床試験は実施されていないが、本申請において申請者は、以下の海外の臨床試験成績に基づき、非代償性肝硬変の患者も本薬の投与対象に含めている。

海外 NUC20904 試験に非代償性肝硬変患者 40 例が組み入れられ、本薬 10mg 及びラミブジン 100mg が 52 週間投与されている。血清 HBV-DNA 量の持続改善率は 92.3% (36/39 例) であり、ALT の持続正常化率は 52.6% (20/38 例) であった。また、投与 52 週時における HBe 抗原陰性化率は 29.6% (8/27 例)、HBe 抗原 SC 率は 3.7% (1/27 例) 更に HBs 抗原の陰性化及び SC の両方が確認された症例は 2 例であった。さらに肝予備能の指標となる血清アルブミン値はベースラインより 16%増加し、血清総ビリルビン値は 0.86→0.57mg/dL へと減少した。安全性については、有害事象の発現率は 95.0% (38/40 例) であった。NUC20904 試験において代償性肝疾患患者の本薬 10mg 及びラミブジン 100mg 群と比較して非代償性肝疾患患者で発現率の高い有害事象は、下痢 NOS (非代償性 23% (9/40 例)、代償性 9% (4/44 例))、悪心/嘔吐 NOS 15% (6/40 例)、(11% (5/44 例))、便秘 (10% (4/40 例)、0% (0/44 例))、咳嗽、(10% (4/40 例)、7% (3/44 例))、発疹 NOS (15% (6/40 例)、7% (3/44 例))、発熱 (23% (9/40 例)、9% (4/44 例))、腹痛 NOS (15% (6/40 例)、7% (3/44 例))、カルシウム代謝異常、リン代謝障害 NOS (10% (4/40 例)、5% (2/44 例))、腹部膨満 (15% (6/40 例)、0% (0/44 例))、腹水 (8% (3/40 例)、0% (0/44 例)) であった。非代償性肝疾患患者に発現した重篤な有害事象は、体重減少、下痢、B 型肝炎による肝不全、両下肢蜂巣織炎、静脈瘤出血、細菌感染症、新鮮血便、大腸がん再発、血便、胆石症、腹水、胆嚢炎、食道静脈瘤出血、胃炎・腸閉塞、肺炎、不明熱、慢性リンパ球性白血病、左上腕神経症、腹部大動脈瘤、蜂巣織炎でありいずれも本薬との因果関係は否定された。また、腎障害は認められていない。死亡が 1 例 (症例 No.08\*) に認められたが、投与 17 週時の病態の進展に伴う肝不全による死亡であり、担当医により治験薬との因果関係は否定された。

機構は、国内における非代償性肝硬変患者に対する本薬の使用について申請者の見解を示すよう求めた。申請者は以下のように回答した。

非代償性肝硬変患者は国内試験の対象患者からは除外していたため、国内での成績は ADF30002 試験で本薬投与中に肝炎の悪化が見られ非代償性症状を呈した 2 例の成績しかない。しかしながら、臨床試験以外で医師の個人輸入により本薬が投与された非代償性肝硬変患者は 2004 年 5 月末現在 270 例存在することを確認しており、現在当該患者について情報の確認を行っている。

また、米国で改訂された AASLD ガイドライン及び 2004 年 2 月に米国肝臓学者 Keefe らにより別途提唱された「新しい B 型慢性肝炎治療のアルゴリズム」などにおいても、非代償性肝硬変患者への本薬の投与が「ラミブジンと併用することが望ましい」と推奨されていることから、YMDD 変異株により非代償性まで進展した患者には本薬を積極的に併用使用すべきと考える。

機構は、非代償性 B 型肝炎患者は病態が重篤であり、代償性の患者における安全性を外挿して考えることはできないと考えている。しかしながら、非代償性肝硬変患者を対象とした国内での治験の実施が困難であり、かつ非代償性肝硬変患者においても本薬が必要とされるのであれば、海外 NUC20904 試験において HBV-DNA 量の減少及び肝予備能の増加が認められており、一定の治療効果はあるものと推測されることを踏まえ、安全性に関する十分な注意喚起を行ったうえで適用の範囲に含めることも可能ではないかと考える。非代償性肝硬変患者への適用の可否については専門協議を踏まえて判断したい。

#### ④ ラミブジン未治療患者における YMDD 変異ウイルスについて

機構は、ラミブジン治療前に YMDD 変異株が確認された症例がこれまでに報告されているか

申請者に尋ね、存在する場合にはこれらの患者に対する本薬の使用について、申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内においてラミブジン治療前に YMDD 変異株が確認された症例について報告されている (Kobayashi S, et al. J Hepatology 2001; 34: 584-86、Kirishima T, et al. J Hepatology 2002; 37: 259-65、Ohishi W, et al. J Med Virol 2004; 72: 558-65)。Kobayashi らは無症候性キャリア 18 例中 5 例に YMDD 変異株の存在を確認しており、Kirishima らは野生株中に 10 万分の 1 の比で混在する YMDD 株を検出できる方法 (Peptide Nucleic Acid を用いた PCR Clamping 法) により HBe 抗体陽性 18 例中 4 例で YMDD 変異株の混在を確認している。Ohishi らの報告でも同じ検出法によりラミブジン未治療の 61 例中に新たな種々変異を検出し、ラミブジン耐性の典型株である YVDD 変異株も検出されたが、ラミブジン投与により HBV-DNA の複製が抑制されたと報告している。また、森らも  $10^3$ copies/mL 以下の微量として検出される YMDD 変異株に対してラミブジンで治療したところ、HBV-DNA の複製が抑制されたと報告している (森康二郎他、肝臓 2004; 45; suppl 1: A133)。このような背景から、現時点ではラミブジン投与前から YMDD 変異株が存在しているからといってラミブジンの効果が全く期待できないという根拠が示されていないため、最初から本薬で治療する必要はなく、ラミブジンによる治療を開始し、その後 YMDD 変異株による肝炎が再燃した場合に本薬の投与を開始するという治療方法でよいと考える。

機構は、申請者の回答及び本薬について国内でラミブジン未治療の患者に対する有効性及び安全性が確認されていないことから、本申請における本薬の投与対象を、ラミブジンでの治療中に肝炎が再燃した患者に限ることを妥当と判断した。

## 6) B 型慢性肝疾患に対する本薬の位置付けについて

機構は、国内外における B 型慢性肝疾患患者に対する本薬の位置付けについて申請者に尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

米国及び欧州において 2002 年 9 月及び 2003 年 3 月に活動性 B 型慢性肝疾患を効能として本薬が承認されている。本薬の承認に伴い、米国肝臓学会議 (American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)) のガイドラインが改訂され (Hepatology. 2004; 39: 857-61)、本薬はラミブジンあるいはインターフェロン (IFN) と並んで HBe 抗原陽性及び陰性の患者への第一選択薬の一つとして推奨され、HBe 抗原陰性例に対しては、長期投与が必要とされる観点からラミブジンより好ましい治療法と定義されている。また、本薬は代償性肝硬変患者及び肝移植前/後の患者に対しても同様に推奨されている。非代償性肝硬変患者に対しては、本薬の腎障害に対する懸念からラミブジンのセカンドラインという位置付けで推奨されており、また YMDD 変異株出現による肝炎の再燃に対しては HBe 抗原の有無にかかわらず第一選択薬として推奨されている。更に、2004 年 2 月に米国肝臓学者 Keeffe らにより別途「新しい B 型慢性肝炎治療のアルゴリズム」が提唱され (Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 87-106) その中においても、本薬は AASLD ガイドラインと同様な位置づけとされている。YMDD 変異株発現例に対しては、非代償性肝硬変では本薬に対する耐性ウイルス出現時のリスクが高いことからラミブジン投与を継続して本薬を追加投与することが推奨されているが、非代償性肝硬変以外ではラミブジンと併用するか本薬へ切り替えるかに関しては、「患者の肝炎の状況による」とされている。

米国及び欧州の販売元である Gilead Sciences 社に海外での使用実態 (ラミブジン未治療患者への投与と YMDD 変異株出現患者への投与の割合、代償性と非代償性患者の割合、本薬単独投

与とラミブジンとの併用投与の割合) について確認したが、いずれも明らかではなかった。

本邦においては、既に B 型慢性肝炎に対してラミブジンが承認されており、ラミブジンの 5 年間投与では、1/3 の患者においては YMDD 変異株が出現せず、ラミブジン単独で肝炎をコントロールすることができ、残り 2/3 の患者においては YMDD 変異株が出現するが、このうち半数は肝炎の再燃をみないことが報告されている (第 22 回犬山シンポジウム, アークメディア; 2001, p.95-9) ことから、B 型慢性肝炎の第一選択薬としては、長期投与の安全性が確立しているラミブジンが適切と考えている。本薬は、ラミブジン投与中に YMDD 変異株が出現し肝炎が再燃した患者を救済することのみを目的として開発した。同時に、新たな耐性ウイルスの出現を防ぐ効果を期待して、ラミブジンの投与を継続し、本薬を追加投与するという用法・用量を選択した。なお、YMDD 変異株による肝炎の再燃に対して、現在医療現場では強力ネオミノファーゲンシー (SNMC) 及び IFN が使用されているが、SNMC はウイルス量がそれほど多くなく ALT の極端な上昇を伴わない患者に対して一過性の増悪の後に改善が期待できるような場合に選択される。IFN は抗ウイルス効果と宿主の免疫賦活作用を有するが、投与後に一時的に肝炎が悪化することがあり、肝硬変の患者では選択されにくい。IFN は、肝予備能が充分であり肝炎の沈静化が見込まれる患者には第一選択薬の候補となると考えられるが、筋肉注射でありまた高価であることから、時間的、経済的余裕のある患者に選択されると考える。本薬は SNMC 及び IFN が選択される患者以外が治療対象となると考える。

機構は、ラミブジン投与中に YMDD 変異株が出現し肝炎が再燃した患者に対して現在有効な治療法が限られていることを考慮すると、現時点においては患者の救済を目的とした申請者の国内における開発方針は理解できる。しかしながら、AASLD ガイドラインにおいて、本薬が単剤として第一選択薬の一つとされていること、YMDD 変異株発現患者に対して本薬単独と本薬とラミブジンの併用の効果は同じであるとの報告についても記載されていることから、ラミブジン未治療の患者に対する使用及び YMDD 変異株発現患者に対する本薬単独投与について、申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

YMDD 変異株発現例に対するラミブジンからの切り替え単独投与については、切り替え後に一時的に ALT が上昇する可能性があることが報告されているため、いきなり本薬に切り替えることは適切ではないと考える。しかしながら、本薬の追加投与後、一定期間が経過して肝炎が沈静化した後も両薬の併用を継続するか否かについては、今後蓄積されるデータにより検討する予定である。未治療例に対する本薬単独投与については、長期投与の安全性が確立され有効性も示されているラミブジンが第一選択薬と考える。本薬を未治療例に対し第一選択薬とするか否かは今後、海外において本薬を第一選択薬として使用した時のデータが蓄積された上で、ラミブジンより明らかにメリットがあれば開発を考慮したいと考えている。また、未治療例に対する本薬とラミブジンの併用投与については、Sung らの報告 (38<sup>th</sup> European Association for the Study of Liver Diseases (EASL), Geneva, Switzerland:25) では、1 年間投与ではラミブジン単独投与と比較して本薬を最初から追加投与することのメリットはないと報告されていることから開発は考えていない。

機構は、本薬については、まだ短期的な検討結果ではあるがラミブジンに比べて耐性ウイルスが発現しにくいとの報告 (3 年でラミブジン 53% (Clin Infect Dis 2003; 36: 687-96)、本薬 3.9% (Hepatology 2003; 38: 96-103) ) があり有益な点もあると考えるが、腎障害に対する懸念 (Hepatology 1998; 28: 317A、「3」② 腎機能障害について) の項参照) もあることから、今後の

開発に当たって使用実績を見ながら判断するとの申請者の見解は妥当と考える。しかしながら、本申請にあたり本邦ではラミブジンとの併用投与についてしか検討がなされておらず、単独投与に対する併用投与の有効性及び必要性については未だ明らかではなく、海外第Ⅲ相試験（GS-00-461）において本薬単独群と本薬とラミブジン併用群において同様な有効性及び安全性が得られていることを考慮すると、今後検討を進めるべきであると考え。

### Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果

#### 1. 適合性書面調査結果

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果

GCP 実地調査が行われた結果、治験審査委員会の外部委員に学内の委員が指名されていたが、今後は構成を改めると回答され、機構は提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本申請にあたって国内で実施された患者対象臨床試験の症例数は36例であり、国内における有効性及び安全性についての情報は限られていると考える。しかし、ラミブジン投与中にYMDD変異株による肝炎の再燃をきたした症例では急性増悪して死亡に至る可能性もあり、他に有効な治療法が限られている現状ではそれらの患者に対して緊急に有効な治療薬を提供する必要に迫られていること、更には平成13年3月30日付け肝炎対策に関する有識者会議報告書において、C型慢性肝炎及び肝硬変の治療薬の開発には迅速な対応の必要があるとされ、B型肝炎についても念頭において対応すべきとされていることを考慮すると、症例の多くで十分な抗ウイルス効果が認められ、肝炎の沈静化も認められており、海外と同様な有効性が示されたと考えられることから、国内外の成績に基づいて承認することは可能ではないかと考える。また安全性について、本薬を長期に投与したときの腎機能障害をはじめとする有害事象の発現について、ラミブジンとの併用での安全性情報は未だ十分ではないと考えられることから、今後も十分な経過観察と情報集積が必要であると判断している。



## 2. 臨床試験の試験成績に関する資料

### (1)国内長期投与試験（試験番号 ADF30003）（48 週目）

国内長期投与試験（ADF30003）の治療期通算 48 週目までの試験成績が追加提出された（試験方法、治療期 24 週目までの成績等については既述）。

本試験における FAS 及び安全性解析対象集団は、長期投与試験開始時 Cohort1 に登録された全 36 例のうち、Cohort2 に移行した 2 例を除く 34 例とされた。24 週以降 Cohort2 へ移行した B 型肝炎患者の 1 例は、通算投与 28 週目に基礎疾患である高コレステロール血症の治療のために投薬を開始するため、担当医師の判断により移行した。このほか Cohort2 には、別途実施されている B 型肝炎患者を対象としたラミブジンの国内第Ⅲ相試験中に YMDD 変異株が出現した 9 例が組み込まれ、うち本試験へ以降後 24 週間を経過した症例は 4 例であった。

有効性について、主要評価項目である DAVG<sub>48</sub>（血清 HBV-DNA 量の投与 48 週間の加重平均値とベースライン値の差）は  $-3.84 \pm 0.886 \log_{10} \text{ copies/mL}$ （平均値  $\pm$  SD）、95%信頼区間は  $[-4.137, -3.541]$  であり、抗ウイルス効果の持続が確認された。また、血清 HBV-DNA 陰性化率は、投与開始直前及び治療期 16 週目（ADF30002 試験終了時）には 0%（0/34 例）及び 8.8%（3/34 例）であったが、本試験開始後に増加し、通算 48 週目の血清 HBV-DNA 陰性化率は 50.0%（17/34 例）であった。

安全性については、有害事象の発現率は 91.2%（31/34 例）であった。本薬投与後 24～48 週間に 25/34 例（74%）86 件の有害事象が認められたが、いずれも軽度～中等度であり、24～48 週間に初めて認められた中等度の有害事象はインフルエンザ 2 件、後天性脊椎すべり症及び乳腺線維腺腫各 1 件であった。それぞれ流行時期であったこと、既往のある患者であったこと、約 10 年前より自覚されており担当医師は有害事象と考えないとコメントしたことが説明されている。第Ⅲ相試験からの通算 48 週間の試験期間において本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 4 例（12%）4 件（悪心、ALP 増加、NAG 増加及び尿中  $\beta_2$  ミクログロブリン増加各 1 例）であり、継続投与試験への移行後に新たに認められたものは尿中  $\beta_2$  ミクログロブリン増加のみであった。当該症例は 48 週時点において未回復であったが、その後投与継続中に回復が認められていること、その他の腎機能検査項目に異常変動が認められていないことから、本併用療法以外の要因による可能性が高いとされている。

また、通算投与 48 週間における B 型肝炎患者と B 型肝炎患者別の有害事象発現例は、それぞれ 5/6 例及び 26/28 例、副作用発現例はそれぞれ 1/6 例及び 3/28 例であった。

臨床検査値について、長期投与試験開始以降、血中  $\beta_2$  ミクログロブリン、尿中 NAG、AFP について基準範囲上限より高値を示す患者が減少する傾向が認められ、血清クレアチニン及び血清リンは基準範囲外を示した症例数に変化は認められなかったが、BUN は通算 24 週目あたりから基準範囲上限より高値を示す症例が若干増加した（16 週まで 4 例に対し 8 例、最大値 24.2mg/dL）。また、長期投与試験において有害事象と判断された血清クレアチニンの異常変動は認められなかった。

Cohort 1 から Cohort2 へ移行した症例のうち 1 例（症例 02\*）に重篤な有害事象として肝の悪性新生物 NOS が発現した。本症例は約 17 年前に B 型肝炎を発症し、2 年前に肝硬変と診断されてラミブジン 100mg/日の投与を受けていた。第Ⅲ相試験において ALT の回復が認められなかったことから SNMC を投与するため長期投与試験開始時より Cohort2 へ移行し、通算投与 20

週目に腹部造影 CT にて 1cm 大の病変が認められ、その後 angio-CT により肝細胞癌と診断され、経皮的肝動脈化学注入療法及び肝動脈塞栓療法が施行された。中間解析データ集計打ち切りの 48 週時には未回復であったが、その後腹部造影 CT にて肝細胞癌の CR(著効)が確認されている。この間患者は本薬及びラミブジンの投与を継続しており、肝細胞癌について担当医師は、原疾患である B 型肝硬変を基盤としたものであり治験薬との因果関係は否定できるとコメントしている。Cohort2 へ移行した 2 例及び別試験から移行してきた 9 例中 24 週間以上投与が行われた 4 例について、Cohort 1 と比較して問題となる有害事象の発現は認められていない。

## (2) 国内において治験外で投与された患者における有効性及び安全性

国内において、治験外提供及び医師の個人輸入により本薬が投与された症例について、有効性及び安全性に関する調査を実施した結果が申請者より提出された。

治験外提供により投与を開始し、その後個人輸入に切り替えた使用経験として、虎の門病院における YMDD 変異株により肝炎の再燃がみられた 34 例の投与例が報告され、そのうち 2 例で HBV-DNA をはじめとする臨床検査値が存在しなかったため、検査値の集計母数は 32 例とされた。いずれもラミブジンとの併用投与症例であり、ほとんどの症例で投与開始とともに速やかな HBV-DNA の減少が認められた。1 年以上投与しても HBV-DNA の改善が認められなかった症例及び肝移植予定であり投与 320~380 日に HBV-DNA の上昇が認められた症例各 1 例が確認されているが、前者は服薬不遵守、後者はクレアチニン上昇のために本薬を 5mg/日に減量した症例であった。このほか投与間もない時期に血清中 HBV-DNA 量の減少が認められなかった 2 例が報告されている。

安全性について、34 例中死亡が 1 例認められたが、本薬投与開始時のビリルビンが 17.0mg/dL を超える重症肝不全患者であった。本症例では投与開始から 3 週間後に非重篤な腎機能障害（血清クレアチニン 2.4mg/dL）が発現し、投与量を 10mg/3 日に減量することにより軽快したが、1 カ月後に肝不全により死亡した。このほか重篤な有害事象が 3 例に 4 件認められ、1 例は基礎疾患に糖尿病を有する患者で、本薬投与後 6 カ月目に糖尿病性昏睡が報告されている。血小板減少及び敗血症性ショックの 1 例については、入院開始時より徐々に血小板数が減少しており、原疾患による肝機能悪化の可能性があるとされ、敗血症性ショックについては患者の有する血液疾患との関連性もあるとされた。クレアチニン上昇の 1 例は肝移植を予定している非代償性 B 型肝硬変患者（合併症として肝腎症候群、肝硬変に伴う腹水及び慢性胃炎を有する）であり、投与開始 2 カ月目にクレアチニンが上昇し入院している。その他の有害事象は、中等度の前立腺炎及び感冒各 1 例を除き軽度であり、臨床上特に問題となるものは認められなかった。また、血清クレアチニンについては、当該 1 例及び肝不全により死亡した 1 例で急激な悪化が認められたが、その他の症例では大きな変動は認められなかった。

その他の施設における医師の個人輸入による投与経験では、アンケート調査を依頼した症例数は 755 例であり、そのうち同意を取得しアンケートが回収された症例は 285 例であった。有害事象発現例 12 例中 2 例に重篤な有害事象が 4 件報告され、1 例は難治性胸腹水による死亡、もう 1 例は肝不全・特発性細菌性腹膜炎・敗血症による死亡と報告されており、両症例とも本薬との関連性は否定されている。この 2 例以外に、アンケート調査あるいは個人輸入を行った医師からの報告により 15 例の死亡が確認されており、いずれも予測される範囲内の原疾患や合併症の悪化など自然経過によるものとされた。なお 15 例の原疾患は、慢性肝炎 3 例、肝硬変 7 例、肝細胞癌

を伴う肝硬変 5 例であった。このほか、軽度のクレアチニン上昇が 2 例報告されている。

機構は、提出された調査結果は、治験外提供及び医師の個人輸入による使用例であり、資料の信頼性が確保される形で実施された GCP 下の試験ではないこと、あくまでも任意の提供に基づく調査結果でありデータの遡及にも限界があることから、参考情報としての位置づけに留まるものと判断している。安全性について重篤な有害事象として糖尿病性昏睡、血小板減少、敗血症性ショック、クレアチニン上昇、難治性胸腹水、肝不全、特発性細菌性腹膜炎、敗血症が報告されていること、また肝不全等による死亡例も 18 例確認されていることから、国内臨床試験においてこれら重篤な事象は認められていないものの、今後医療現場での使用に際しては発現する可能性も十分考慮するべきであり、注意する必要があると考える。

また、申請者に個人輸入症例が多数に上ったことについてその経緯を確認したところ、本薬の開発当初、ラミブジンに対する耐性ウイルスが既に問題となっていたことから、申請者は「医師の個人輸入に関する情報提供」を 2003 年 2 月より実施しており、この個人輸入使用例は 2004 年 7 月 26 日現在 909 例となっている、と回答した。

### (3) 提出された資料に基づく承認の可否、適用範囲、用量等について

本申請にあたって国内で実施された臨床試験からの情報は少ないが、症例の多くで抗ウイルス効果が認められ、肝炎の沈静化も認められており、海外と同様な有効性が示されたと考えられることから、他に有効な治療法が限られている現状ではそれらの患者に対して緊急に有効な治療薬を提供する必要に迫られていることを考慮し、国内外の成績に基づいて承認することは可能とする機構の判断は、専門委員により支持された。

適用の範囲に、安全性に関して十分な注意喚起を行ったうえで非代償性肝硬変患者を含めることが妥当との機構の判断に対し、専門委員より、安全性について若干の懸念はあるものの有用性が勝ると考えられること、特に非代償性 B 型肝硬変患者は有効な抗ウイルス剤を必要とする状態にあることなどの意見がだされ、機構の判断は専門委員より支持された。

また、用量については、国内臨床試験において有効性が認められた 10mg を承認用量とすることは妥当と考えるが、国内外を通じて本薬とラミブジンを長期投与した症例は限られていることから、今後も安全性及び耐性ウイルスの発現について調査を実施し、情報を集積する必要があるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

このほか、専門委員より、これまでにラミブジン投与中にウイルスの再増殖による肝炎の再燃により不可逆的肝不全にまで至った患者はどの程度存在するか、との質問が出された。申請者の調査によると、ゼフィックス錠の市販後調査において現在までに（2000 年 11 月～2004 年 7 月 16 日）肝炎の再燃が 70 例、うち 8 例が不可逆的肝不全となり、6 例は転帰が死亡、1 例は肺炎による呼吸不全により、他の 1 例は本薬併用により HBV-DNA が減少したにもかかわらず B 型肝硬変の悪化により死亡している。B 型慢性肝疾患の治療目的でラミブジン製剤であるエピビル錠を使用した症例では再燃例は 11 例であり、うち非可逆的な肝不全は 2 例で、1 例は転帰が死亡、1 例は原疾患である肝細胞癌の進行による門脈塞栓を併発し、肝不全により死亡している。

また安全性について、本薬では非臨床試験においてがん原性は認められていないが、B 型肝硬変という素地のある患者に DNA アナログである本薬を長期投与したときに、癌の発現等が懸念される、との意見が出された。機構は、これまでに海外で本薬単独を長期投与したときにも、癌の発現が特に問題となっていないが、市販後調査等を通じて注意する必要があると考える。

#### (4) 腎機能障害患者に対する減量投与について

専門委員より、腎機能障害患者における減量法について、併用するラミブジンと本薬とで用法が異なる点は問題であり、なるべく統一した方法をとることが望まれる、との意見が出された。この意見を踏まえ、機構は申請者に、腎機能障害患者における減量法に関し今後の開発予定を説明するよう求めた。申請者は、米国での液剤の開発状況、国内で予定している錠剤粉碎時の安定性試験の結果、本剤市販後における用量調整が必要な患者数などを考慮し、本邦における液剤の導入を検討していきたいと考えていると回答した。また、腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験（GS-02-526 試験）の結果についても、総括報告書を入手次第、速やかに報告すると述べた。

機構は申請者の回答を了承した。

#### (5) 市販後の適正使用について

専門協議の議論を踏まえ、機構は、治験という管理された状況とは異なり本薬が医療現場で広く使用されることから、投与対象患者を適切に選択するための方策、並びに投与中及び投与後の安全管理について、具体的な説明資料等も含めて説明するよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

既承認薬であるゼフィックス錠 100 において作成した『B 型慢性肝炎に対するラミブジン使用の手引き』に本薬に関する情報を追加して改訂し、ゼフィックス錠 100 と同様に本薬の投与対象患者及び投与中や投与後の諸注意などについても引き続き情報提供する。また、投与患者の選択や投与中及び投与中止後の注意事項については、「使用上の注意」の解説書により情報提供する。患者に対しては、自己判断で服薬を中止すると肝炎の再燃を招く可能性があることを、ゼフィックス錠 100 を参考に情報提供する。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### (6) 市販後調査について

機構は、本併用療法は国内外で未だ使用経験は十分ではないことから、市販後においては十分な調査が必要であると判断しており、特に国内では試験成績がない、若しくはきわめて限られる非代償性肝硬変患者、肝移植患者及び腎機能障害患者に対する安全性、長期投与時の安全性、本薬投与中止後の安全性、本薬投与中止の目安、耐性ウイルスの発現状況等について調査が必要と考え、市販後調査の計画案を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦における治験例数が少ないことから、早期に安全性及び有効性に関する情報を収集し、医療現場に情報提供することが必要と考え、個人輸入使用例を対象にレトロスペクティブな調査を迅速に実施し、有効性及び安全性に関する情報を医療現場に速やかに提供する。そのほか、治療実態下における本薬の有効性・安全性情報を広範に収集することを目的とした観察期間 1 年間の使用成績調査を実施し、長期投与時の安全性及び有効性を確認する。また、登録された症例の中で投与中止症例を確認した場合には、一定期間後に症状再発の有無等を含む有効性・安全性に関するフォローアップ調査を行うことを予定している。非代償性肝硬変患者、肝移植患者及び腎機能障害患者については通常の方法では登録症例数が限られると予想されるため、本調査独自の施策として新たに本調査への登録を啓発する資料を作成し、本薬使用患者数の多い重点施設のみならず広く医薬情報担当者などを通じて積極的な症例登録を依頼

する。このような施策を通じて患者登録を推進し、集積された患者を層別解析することで、上記患者についての有効性及び安全性に関する情報を把握する。

また、本薬とラミブジン併用投与中における本薬又は両薬剤の投与中止の目安に関する検討については、安全な中止基準を検討することは重要と考えるが、海外において本薬の投与中止後ウイルスの再増殖に伴う肝炎の再燃が確認されていることから、投与中止の目安を検討するために一律に期間を定めて投薬中止を行うような試験は倫理的及び实际的に困難であると考え。今後、個人輸入例の調査及び市販後調査における投与中止症例の中止理由、中止後の再燃の有無等を調査することにより、本薬中止の目安に関する情報がかなり得られると考える。これらのデータを踏まえ、海外で今後蓄積される成績、医学専門家の意見も踏まえ、必要な対策を講じたいと考えている。

耐性ウイルスの発現状況については、耐性ウイルスの遺伝子検査の実施が可能な施設が限定され、検査手法自体も一律ではないことから、HBV-DNA や ALT の推移を中心に情報を収集するほか、個々の施設で HBV 変異ウイルスの検出が実施されていた場合には、その情報を収集する。なお、本薬とラミブジンの併用ではこれまで最長 3 年の投与経験で、本薬が奏功しない変異ウイルスの出現は報告されていないが、海外で実施中の長期臨床試験の結果など、医療現場に必要な情報を提供する予定である。

機構は回答を了承し、治験で得られている情報が少ないことから、市販後は市販後調査を通じて速やかに情報を収集し、随時医療現場に情報提供を行うことが必要であると考えている。

#### (7) 併用療法から本薬単独投与への切り替えについて

専門協議において、本申請にあたり本邦ではラミブジンとの併用投与についてしか検討がなされておらず、単独投与に対する併用投与の有効性及び必要性については未だ明らかではないことから、今後検討を進めるべきとする機構の判断は、専門委員より支持された。これを踏まえ、機構は申請者に対し、ラミブジン耐性ウイルスの増殖により肝炎が再燃した患者にラミブジンと本薬を併用した場合と一定期間併用した後ラミブジンを中止した場合の安全性及び有効性について比較試験の実施を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ラミブジン投与中の肝炎再燃例に当初本薬及びラミブジンを併用し肝炎が改善した患者において本薬単独投与に切り替えることについては、「どのような基準(HBV-DNA 量、HBe 抗原/抗体、ALT 等)を満たせば、肝炎の再燃を起こさずに本薬単独投与へ切り替えられるのか」について国内外を通じて予備的情報すら得られておらず、リバウンドを起こした場合には重篤な転帰にいたる危険性もあることから、現時点ではラミブジンの投与を中止して経過を観察する試験の実施は時期尚早と考える。今後、個人輸入使用例におけるラミブジン中止症例の調査及び国内外で今後蓄積される本薬単独投与の症例を調査し、どのような対応が適切かを判断したいと考える。

機構は、現時点までの情報ではラミブジンを投与中止し本薬単独投与に切り替えることの安全性が十分に確認されていないと考えられることから、今後調査結果を踏まえ試験の実施を検討することが必要であると考えており、承認条件として付すこととした。

#### (8) 本薬単独使用について

専門協議において、本薬単独投与の必要性について専門委員より意見が出され、海外では本薬

単独投与での使用も認められていること及び本薬では変異株出現の可能性が高くはないと申請者が主張していることも踏まえ、学会や臨床現場での意見も考慮に入れて、本薬の単独投与開発について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。海外では本剤単独使用が認められ、ラミブジンと比較して変異株出現率も低率であるとされており、本剤単剤投与については今後検討すべき課題と考える。今後蓄積される「海外で本薬を B 型慢性肝炎の第一選択薬として使用した際のデータ」並びに実施予定の「個人輸入による使用経験例の調査」あるいは海外におけるデータの蓄積等を通じてこの使用法のメリット、デメリットを慎重に見極めた上で、将来的に検討していきたいと考える。

機構は回答を了承した。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、提出された申請内容について、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本併用療法を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが適当であると判断した。

なお、ヘプセラ錠 10 はアデホビルピボキシルを新規有効成分として含有する医薬品であり、再審査期間は 6 年が適当であると考え。また、生物由来製品に該当せず、原薬及び製剤ともに劇薬に該当すると判断した。また、ラミブジンについては、アデホビルピボキシルとの併用療法であることから、再審査期間は 6 年が適当であると判断した。

|         |   |
|---------|---|
| 【販売名】   | ヘプセラ錠 10  |
| 【効能・効果】 | ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された、以下の疾患におけるラミブジンとの併用によるウイルスマーカー及び肝機能の改善<br>B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変                              |
| 【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 回経口投与し、ラミブジン 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与にて併用する。   |
| 【承認条件】  | 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療法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。 |

|         |   |
|---------|---|
| 【販売名】   | ゼフィックス錠 100   |
| 【効能・効果】 | <u>1) 本剤単独投与の場合：</u><br>B 型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型慢性肝炎におけるウイルスマーカー、肝機能及び肝組織像の改善<br><u>2) アデホビルピボキシルとの併用の場合：</u><br><u>本剤投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された以下の疾患におけるウイルスマーカー及び肝機能の改善</u> |

B型慢性肝炎及びB型肝硬変

(下線部、追加)

【用法・用量】

1) 本剤単独投与の場合：

通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する。

2) アデホビルピボキシルとの併用の場合：

通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回、アデホビルピボキシルとして1回10mgを1日1回、それぞれ経口投与する。

(下線部、追加)