

衛研発 第 2728 号
平成 12 年 7 月 26 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

販売名 ゼフィックス錠 100

一般名 ラミブジン

申請者名 日本グラクソ株式会社（現 グラクソ・ウエルカム株式会社）

申請年月日 平成9年12月19日

薬効分類名 625 抗ウイルス剤

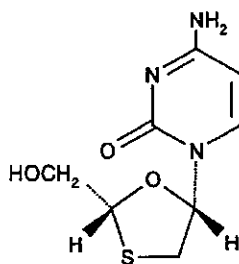
申請区分 1-(1)（新医薬品）

化学構造式

・分子式： $C_8H_{11}N_3O_3S$

・分子量：229.26

・構造式：



化学名

（日本名）（-）-1-[(2*R*,5*S*)-2-ヒドロキシメチル-1,3-オキサチオラン-5-イル] シトシン

（英名）（-）-1-[(2*R*,5*S*)-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl] cytosine

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成12年 7月26日作成

販売名	ゼフィックス錠 100
一般名	ラミブジン
申請者名	日本グラクソ株式会社（現 グラクソ・ウエルカム株式会社）
申請年月日	平成9年12月19日（輸入承認申請）
審査結果	本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第一調査会の審議の結果、承認して差し支えないと判断する。
効能・効果	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 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA、DNA ポリメラーゼあるいはHBe 抗原により、ウイルスの増殖を確認すること。 2. 無症候性キャリア及び他の治療等により肝機能検査値が正常範囲内に保たれている患者は本剤の対象患者とはならないので注意すること。 3. 肝硬変と診断された患者に対する使用経験は少なく、有効性及び安全性は確立していない。特に非代償性肝硬変患者のような肝予備能が低下している患者での使用経験はさらに少ない。
用法・用量	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。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤は通常、投与を終了するまでに長期間を要する薬剤であり、投与中止により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化を起こすことがある（「臨床成績」の項参照）。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しない様に十分指導すること。 2. 投与中に下記の状態に至った場合には本剤の投与終了を検討してもよい。 (1) HBe 抗原陽性の患者では、HBe 抗原からHBe 抗体へのセロコンバージョン（HBe-SC）が持続した場合 (2) HBe 抗原陰性の患者では、HBs 抗原の消失あるいはALT（GPT）の正常化を伴うHBV-DNAの陰性化が6ヶ月以上持続した場合。 しかし、投与終了後に肝機能悪化が見られる場合がある（「臨床

成績」の項参照) ため、いずれの場合であっても、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4カ月間は原則として2週間毎に患者の臨床症状と臨床検査値 (HBV-DNA、ALT (GPT) 及び必要に応じ総ビリルビン) を観察し、その後も観察を続けること。

3. HBe-SC 持続に基づき投与を終了した場合、投与終了後もセロコンバージョンが長期に維持されるかどうかに関しては限られたデータしかない。
4. HIV に重複感染している患者には、ラミブジン製剤 (エピビル®錠、コンビル®錠) を HIV 感染症に対する用法・用量 (通常、他の抗 HIV 薬と併用して、ラミブジンとして1回150mgを1日2回) により投与すること。

平成11年7月19日

審査概要書（その1）

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

- 【販売名】 ゼフィックス錠 100
【一般名】 ラミブジン
【申請年月日】 平成9年12月19日（輸入承認申請）
【申請者】 日本グラクソ株式会社（現：グラクソ・ウエルカム株式会社）
【剤形・含量】 1錠中にラミブジン100mgを含有するうすいだいだい褐色のフィルムコーティング錠
【効能・効果】 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
【用法・用量】 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
【特記事項】 平成9年2月14日に同一有効成分であるエピビル錠（1錠：150mg）が抗エイズ薬として承認されている。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は英国グラクソ・ウエルカム社において開発されたヌクレオシド誘導体の抗ウイルス薬である。本薬は、細胞内酵素により抗ウイルス活性を有する三リン酸体にリン酸化され、①B型肝炎ウイルス（以下：HBV）の持つ逆転写酵素に対して競合的に拮抗すること、②HBV複製中の（-）鎖DNAに基質として取り込まれDNA鎖の伸長を停止させることにより抗HBV作用を示す。しかし、臨床試験成績より、本剤投与終了後にウイルスの再増殖により肝機能が悪化することが確認されており、このことから、本剤の抗ウイルス作用は殺ウイルス的ではなく増殖抑制的であることが推測されている。

審査センターでは、海外で実施された長期投与試験成績も申請資料とさせると共に、臨床試験成績より得られた知見から推察される本剤のリスクとベネフィットについて、海外における耐性ウイルスの発生頻度及び急性増悪の成績についても記載させた。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

ラミブジンの製剤エピビル錠（1錠中にラミブジン150mg含有）は、すでに抗HIV薬（ジドブジンとの併用療法）として平成9年2月14日に輸入承認を受けているが、その承認審査において、エイズ医薬品調査会から「本剤の規格及び試験方法等については、本邦の品質規格のあり方に沿って再整備するべきであり、本薬（ラミブジン）が、B型肝炎治療薬として承認された場合には、その規格との整合性を図ること」との指導事項が出されている。この指導事項の内容を踏まえて、今回の申請においては、原薬（ラミブジン）及び製剤（ゼフィックス錠100）の規格及び試験方法は、ラミブジン標準品も含めて、総じて日本薬局方に準じ

たものに改められている。

原薬に関しては、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質（(+)エナンチオマー体、(±)ジアステレオマー体、カルボキシル体等）、残留溶媒）、水分、強熱残分及び定量法（液体クロマトグラフ法）が、また、製剤に関しては、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）、含量均一性試験、溶出試験及び定量法（液体クロマトグラフ法）が規格及び試験方法に設定された。

本剤の開発中に、原薬の合成法が2回変更されており（時系列順に「合成法A」、「合成法B」、「合成法B'（最終的に確定した製造方法）」とする）、各合成法によって製造された原薬及びその製剤が、非臨床試験、臨床試験等に使用されていたことから、審査センターでは、合成法の違いによる原薬の物理的・化学的性質の異同を明らかにするよう求めたところ、各合成法で製造された原薬の実測値が提出された。それによると、合成法Aと合成法BあるいはB'とでは、合成法の違いに由来して、原薬が含有する類縁物質の種類に若干の相違はみられるものの、合成法Aの場合にのみ含まれる類縁物質の混在量が微量であったこと、合成法Bと合成法B'では類縁物質の種類及び含量に特に差は認められなかったこと、並びにその他の物性データに関しては、合成法の違いによる差は特段みられなかったことから、審査センターでは、医薬品としてみた原薬の品質に、合成法の違いは特に影響を与えておらず、問題はないと判断した。

また、審査センターでは、原薬の①含量（定量法）、②純度試験（重金属）、③純度試験（類縁物質）及び④水分含量、並びに製剤の⑤含量均一性試験及び⑥溶出試験の規格に関して、実測値並びに有効性及び安全性の観点から規格値の設定根拠を詳しく説明し、必要があれば規格値を見直すよう求めた。これに対して、申請者から、①、③及び④に関しては、最近製造された実生産スケールでの製品のデータが追加提出され、これに基づいて規格値設定根拠が再度説明され、また、②、⑤及び⑥に関しては、実測値に基づいて、規格値を再設定するとの回答を得た。審査センターでは、①及び⑥については、規格値設定根拠の説明に若干不十分な点が残るものの（この点については、現在、申請者を指導しているところである）、総合的にみて、①～⑥の全てについて、設定された規格値は妥当と判断した。なお、原薬の純度試験（残留溶媒）の規格値については、特別審査において、実測値に基づいて見直すよう指示が出された結果、適切に改められた。その他、審査センターにおいて申請書及び資料の整備を指示し、適切に修正させた。

ハ. 安定性に関する資料

原薬に関して、二重ポリエチレン袋（密閉）中、暗所、30℃/60%RHの条件で、36箇月間の長期保存試験を実施中であり、現在、12箇月までのデータが提出されている。それによると、原薬は少なくとも12箇月まで経時変化が認められず、安定であった。

製剤に関して、暗所、25℃/60%RHの条件で、PTP包装品の36箇月間の長期保存試験を実施中であり、現在、12箇月までのデータが提出されている。それによると、水分が測定開始時に比較して0.8～1.0%増加した以外に経時変化は認められず、水分の増加が製剤の品質に影響を与えることはなく、少なくとも12箇月まで製剤は安定であると判断されている。

以上の試験結果を踏まえて、原薬及び製剤ともに密閉容器保存、及び、有効期間は暫定的に1年間とされた。

二、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験としては、経口投与で、マウスで1日2回1日間、イヌで1日2回の14日間投与が行われている。マウスでは特記すべき所見は無かったが、イヌで軟便及び軽度の赤血球数、ヘモグロビン、白血球数の減少が認められており、マウスのLD₅₀値は2000mg/kg×2/日以上、イヌで1500mg/kg×2/日以上であった。亜急性及び慢性毒性試験としてはラットの1及び6ヵ月、イヌの3及び12ヵ月の経口投与が行われている。これらの試験でも、急性毒性与同様の血球系の変化及び軽度の肝機能障害を示唆する所見が観察されている。さらにラット6ヵ月投与試験では盲腸のびまん性粘膜過形成・炎症が認められ、これは本薬による慢性的な弱い刺激によるものと考察されている。これら試験の無毒性量はラット1ヵ月投与試験で300mg/kg×2/日、6ヵ月投与試験で425mg/kg×2/日、イヌ3ヵ月投与試験で260mg/kg×2/日、12ヵ月投与試験で45mg/kg×2/日未満であった。以上の試験にて観察された血液障害は大球性の赤血球減少症であると考察されている。また、イヌの3ヵ月投与試験の高用量群で雌3例に死亡が観察された。これについては摂餌量の低下に伴う栄養不良に基づくと考えられている。生殖発生毒性試験は、ラットとウサギを用いて経口投与により行われた。ラット受胎能及び一般生殖試験では出生児の体重増加抑制と自発運動の減少が認められたが、他の観察項目に異常はみられなかった。ラット器官形成期試験では中用量群で複合異常を持った胎児が観察されたが追加試験で異常が見られなかったことから偶発的な現象と考えられた。ウサギ器官形成期試験では着床前又は着床後ごく早期の胚死亡の増加が見られたが、催奇形性作用は認められなかった。ラット周産期・授乳期及び出生児投与試験では出生児の高用量群において精巣及び脾臓重量の減少、赤血球数減少が認められた。変異原性試験では細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性であったが、マウスリンパ腫培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験で陽性の結果が得られた。しかしラット骨髓染色体異常試験、ラット骨髓小核試験、ラット肝不定期DNA合成試験、マウス培養細胞(BALB/3T3)を用いた細胞形質転換試験では、いずれも陰性の結果が得られている。がん原性試験はマウス及びラットで行われている。マウスがん原性試験において組織球形肉腫の増加がみられたが、用量相関性もなく、また背景データの範囲内であり、偶発的なものと考察されている。ラットがん原性試験では子宮内膜腺癌が高用量群で増加したが、背景データを越えているものの、その程度はわずかであり、上皮の増殖性病変の増加が認められていないことから本薬との関連性はないものと考察されている。

審査センターでは、臨床製剤合成法と異なるルートで合成されたラミブジンが被験物質として使用していることからその妥当性について質したところ、その物理的・化学的性質に大きな相違はなく、発現する毒性所見にも合成方法の違いによる相違はみられていないことから毒性学的に同等の作用を有するものと考えられるとの回答が得られ、これを了承した。一般毒性試験における骨髓抑制作用について、作用機序を含めヒトへの安全性について説明を求めた結果、本薬と同様の薬理作用を有するAZTの投与においても観察されており、本薬におけるその作用はAZTと比較して弱く、組織学的変化を伴わず、回復可能なものであり、臨床用量を考慮すると、これらの毒性が発現する可能性は少ないと考えられるとする回答があり、了承した。亜急性及び慢性毒性試験のまとめとして、血液学的影響、肝臓及び腎臓に対する影響について考察させた。また、染色体異常誘発物質と考えられることから、ヒトへの安全

性に関して考察させた。

ホ. 薬理作用に関する資料

ラミブジンの抗HBV作用は、アヒルB型肝炎ウイルス (DHBV) のコア粒子含有逆転写酵素及びDNAを用いたin vitro実験により下記の様に考えられている。即ち、本剤の効果は細胞内に取り込まれた後、ラミブジン5'-三リン酸へと活性化され、ポリメラーゼ分子へのシトシンの取り込みを競合的に阻害することにより、逆転写活性を阻害すると共に、HBV複製中のDNA鎖に取り込まれ、DNAの伸長反応を停止させることに起因するとされている。in vitro試験において、ラミブジンはHBVをトランスフェクトしたヒト初代肝癌細胞 (HepG2細胞) 及びヒト肝芽腫樹立細胞 (HB611細胞) におけるHBV DNA産生を濃度依存的に阻害した。in vivo試験において、慢性HBV感染チンパンジーにラミブジン10mg/kgを1日2回28日間経口投与したとき、投与4日目には、血清中のHBV DNAはドットプロットハイブリダイゼーション法において検出限界以下に低下し、血清中HBeAg濃度の減少も認められた。また、別の慢性HBV感染チンパンジーを用いた試験で、14日間毎に投与量を0.1、0.3、1、3、6 mg/kg 1日2回と増加させて投与を行ったところ、ラミブジンが血清中のHBV DNAを検出限界以下にさせる最小有効投与量は0.3mg/kgを1日2回であると推定された。

ラミブジンはHBV以外にも逆転写酵素を有するHIVに抗ウイルス作用を示すが、逆転写酵素をもたないウイルスに対して阻害作用を示さなかった。

HBVをトランスフェクトしたHepG2細胞及びHB611細胞において細胞の分化・増殖の指標となる[6-³H] dThdの取り込みに対するラミブジンのIC₅₀値は、両細胞とも2900 μMであり、HBV DNA阻害作用のIC₅₀値の約10万倍であり、ヒト骨髓前駆細胞 (赤芽球前駆細胞、顆粒球/マクロファージ前駆細胞、多能性前駆細胞及び間質細胞) に細胞毒性を示すIC₅₀値は100 μM以上であることから骨髓毒性が発現する可能性は低いと考えられる。5'-三リン酸を取り込んだDNAはポリメラーゼαのエキソヌクレアーゼ活性により除去修復を受けることから、ラミブジンが正常細胞におけるDNA複製、DNA修復、ミトコンドリアDNAの複製に影響を及ぼす可能性は低いと考えられると申請者は主張している。

審査センターでは薬理試験における濃度と臨床用量における濃度について説明を求めたところ、ヒトにラミブジンを100mg経口投与した24時間後の血漿濃度 (約10ng/mL) は、ラミブジンのHBV DNA産生に対するIC₅₀値 [0.018 mM (約4.1ng/mL) 及び0.032 mM (約7.3ng/mL)] より高い濃度であることから1日1回100mg投与時に抗HBV作用が期待されるものと推察されたとの回答を得たため、これを了承した。

また、モデルとしてDHBVを設定した理由についてDHBVとHBVが似ていることを示す文献の提示及びモデルの妥当性について説明を求めたところ、以下に述べる理由でHBVに対する治療効果や作用機序を解明するために、DHBVモデルは妥当な感染モデルであると考えられるとの回答、即ち、①HBVもDHBVも肝に親和性のあるDNAウイルスで、分類上ヘパデナウイルス科に分類されていること、②ゲノムのサイズや構造も似ており、一度RNAに転写された後、逆転写酵素によってウイルスDNAが複製される点も共通していること、③HBVの感染実験には高価なチンパンジー以外適当なモデルが存在せず、また、組織培養ができないためHBV以外のヘパデナウイルスが有用な代替ウイルスとして評価されていること、④特にDHBV感染モデルは安全性、簡易性、経済性などを考えれば最適モデルの一つであり、肝病態、抗HBVの作用機

序解明などの目的で広く用いられ、多くの報告がなされている、を得たので、これを了承した。

へ、吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

ラミブジンの吸収、分布、代謝、排泄はラット、イヌ及びヒトを用いて検討された。

ラットにラミブジン2、5及び10mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体の最高血漿中濃度Cmaxは投与量の増加に伴って上昇し、血漿中濃度一時間曲線下面積(AUC)は2～10mg/kgの範囲において線形性が確認された。ラットに³Hラミブジンを1日1回14日間連続経口投与したとき、血漿中放射能は投与3回目以降で定常状態に達した。ラットにおける吸収率は74%であり、生物学的利用率は約80%であった。ラットにおいて³Hラミブジンは胃部からはほとんど吸収されず、小腸全域から吸収され、³Hラミブジンを単回経口投与したとき、食餌による血漿中放射能のCmax及びAUCの減少が認められた。

ラットに³Hラミブジンを単回経口投与したときの主な分布部位は消化管（空腸、回腸、大腸）及び腎臓で、投与後1時間で最高濃度を示した。妊娠ラットに³Hラミブジンを単回経口投与したとき、胎児への移行が認められたが、移行率は投与量の0.02%であった。ラミブジンの血漿蛋白結合率はラット、イヌ及びヒトにおいて7%以下と低く、血球への特異的分配は認められなかった。

ラットではラミブジンは比較的代謝され難く、³Hラミブジンの単回経口投与では投与後24時間までに、尿中に投与量の約68%の未変化体が認められた。一方、イヌではラットとは異なり、³Hラミブジンの単回経口投与では投与後24時間までの尿中に投与量の約31%の未変化体、約33%のトランススルホキシド体、約18%のシトシンが認められた。以上のように、ラミブジンの代謝に種差が認められたが、性差は認められなかった。

ラットに³Hラミブジンを単回経口投与したとき、放射能の約70%が尿中に、約20～30%が糞中に排泄され、その大部分は投与後24時間までに排泄された。また、イヌにラミブジンの³Hラミブジンを単回経口投与したとき、放射能の約90%が尿中に、大部分は投与後24時間までに排泄された。以上のように、ラット及びイヌの排泄は速やかで、主たる排泄経路は尿であり、性差は認められなかった。

健常成人男子に対する50mg、100mg及び300mgの空腹時投与では、各投与量でCmax及びAUCは投与量に比例して増加し、AUCは50～300mgの範囲において線形性が確認された。100mgの空腹時投与では血漿中ラミブジンはTmax 1hrでCmaxに達し、その後T_{1/2}(α)約1時間、T_{1/2}(β)約8時間で消失した。健常成人男子にラミブジン200mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、1、4、7日目のTmax、T_{1/2}及びAUCに有意な変動は認められなかった。また、投与後24時間の血漿中のラミブジン濃度(Cmin)から投与4日目に定常状態に達し、反復投与による蓄積性は示唆されず、薬物動態は反復投与によって変化しないと考えられた。食後投与ではCmaxは25%低下したが、Tmax、T_{1/2}及びAUCは空腹時投与と変わらなかった。したがって吸収過程にわずかな影響はあったものの、AUCには変化が認められなかったことから、食事の影響を考慮する必要はないことが考えられた。日本人と外国人の薬物動態パラメーターに有意な差が認められず、日本人と外国人との薬物動態に差はないものと考えられた。

健常成人男子にラミブジン100mgを空腹時に単回経口投与した結果、投与後24時間までに投与量の約59%が未変化体として尿中に排泄された。食後投与時の尿中排泄率は約52%であ

った。尿中の主要代謝物として投与量の約5%のトランススルホキシド体が排泄された。

高齢者に対しラミブジン単回経口投与したところ、 T_{max} は遅延し、AUCは1.4倍増加し、全身クリアランスと腎クリアランスはそれぞれ0.71及び0.67倍に減少したが、高齢者の反復投与時における血中濃度推移のシミュレーションから高齢者に対して蓄積性はないと考えられた。したがって、腎機能に障害のない高齢者への臨床使用に際しては減量は必ずしも必要ないと判断した。一方腎機能低下成人にラミブジン100あるいは300mgを空腹時単回投与すると、健常成人に比して、 T_{max} は有意に遅延し、 C_{max} 及びAUCは有意に増大した。腎機能の低下に伴い、AUCは増加し、また重度腎機能低下成人では $T_{1/2}$ の有意な延長も認められ、腎機能低下成人への投与に際しては減量が必要であると判断された。

審査センターではラミブジンが他の併用薬物の腎排泄に及ぼす影響について説明を求めた。これに対し、ラミブジンはカチオン型薬物としてみなすことができるので、ラミブジンが併用されたカチオン型薬物の尿細管分泌を阻害することが考えられ、代表的有機カチオンであるテトラエチルアンモニウム(TEA)のラット腎皮質由来腎刷子縁小胞(BBMV)への取り込みに対するラミブジンの影響について検討した。その結果、ラミブジン共存時にもBBMVへのTEAの取り込みに阻害が認められなかったことより、ラミブジンが他のカチオン型薬物の尿細管分泌に対して影響を与える可能性は低いということが推察されるという回答を得たので、これを了承した。

透析患者について添付文書(案)に記載があるので資料中にも整備するように指示したところ、資料中に(3)腎機能低下成人における検討の項を追加する旨の回答が得られ、適切に整備されたので、これを了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

第I相試験は健常成人男子12例を対象に、50mg(空腹時)、100mg(空腹時、食後)、300mg(空腹時)各6例、単回投与試験と、200mg群6例、プラセボ群2例、1日1回食後7日間投与の反復投与試験が行われた。50mg投与では副作用は見られなかったが、100mg空腹時投与で1例、100mg食後投与で1例、300mg投与で4例の副作用が認められた。反復投与試験では実薬群に副作用の発生はみられていない。副作用は眠気、頭痛、全身倦怠感などであった。

国内で行われた第II相試験はHBe抗原陽性B型慢性肝炎患者124例を対象とし、2.5mg、25mg、100mg、200mgの4用量を4週間投与する二重盲検試験で行われた。主要評価項目である血清中HBV-DNA量の減少率 $-\log(\text{投与終了時値}/\text{投与前値})$ は4週後では2.5mg群 0.88 ± 0.96 、25mg群 2.52 ± 0.67 、100mg群 2.82 ± 0.66 、200mg群 2.98 ± 0.73 であり、2.5mgと他の用量間には有意差があり、減少率の差も比較的大きい。25mg、100mg、200mg群間では25mg群と200mg群で優位さが認められているが、25mgと100mg及び100mgと200mgの群間では明確な差は認められていない。血中HBV-DNA量が検出限界(2.5pg/mL)以下に低下した患者の割合は2.5mg群18%、25mg群60%、100mg群70%、200mg群70%であった。概括安全度では「ほぼ安全である」以上の割合はすべての群で90%以上であり、安全性に関しては用量相関性は明らかではなかった。副作用は眠気、頭痛などが多く認められた。

国内で行われた第III相試験はHBV-DNA陽性B型慢性肝炎患者137例を対象とし、プラセボを対照に本剤100mgのHBV-DNA改善度、GPT改善度を主要評価項目とする二重盲検群間比較試験で行われた。試験薬投与期間は32週間であったが期間は2期にわけられ、第I投与期間はプ

ラセボと100mgを1日1回、第Ⅱ投与期間は両群とも100mgが1日1回投与された。第Ⅰ投与期間終了時には血中HBV-DNA量（対数変換値 $\log(\text{pg/mL})$ ）はプラセボ群では投与前 1.5 ± 1.4 が 2.4 ± 1.3 、100mg群では投与前 2.6 ± 1.4 が 0.2 ± 0.4 となった。100mg投与群では第Ⅰ投与期間終了時に血中HBV-DNAが検出限界（ 2.5pg/mL ）未満に低下した患者の割合はプラセボ群8%、100mg群では74%（ITT解析）であった。第Ⅱ投与期間終了時の血中HBV-DNA量（対数変換値 $\log(\text{pg/mL})$ ）はそれぞれ 0.2 ± 0.4 、 0.2 ± 0.5 であった。投与終了8週後には血中HBV-DNA量は増加し100mg群、プラセボ群それぞれ 2.1 ± 1.6 、 2.2 ± 1.6 と投与前値近くまで戻った。GPTの変化も血中HBV-DNA量と同様の推移傾向を示したが、ウイルス量の変化に比べて変化は緩慢であった。第Ⅰ投与期間終了時にはGPTはプラセボ群では投与前 125 ± 88 が 151 ± 129 、100mg群では投与前 137 ± 100 が 39 ± 22 となった。100mg投与群では第Ⅰ期間終了時にGPTの正常化した患者の割合はプラセボ群3%、100mg群では37%（ITT解析）であった。第Ⅱ投与期間終了時のGPTはそれぞれ 37 ± 20 、 27 ± 15 であった。投与終了8週後のGPTはプラセボ群 165 ± 250 、本剤群 126 ± 167 であった。HBe抗原量（対数変換値 $\log(\text{U/mL})$ ）は第Ⅰ投与期間終了時にはプラセボ群では投与前 2.5 ± 1.4 が 2.7 ± 1.3 であったが、100mg群では投与前 2.7 ± 1.2 が 1.9 ± 1.2 となった。100mg投与群では第Ⅰ投与期間終了時HBe抗原量が検出限界以下に低下した患者の割合はプラセボ群6%、100mg群では20%（ITT解析）であった。第Ⅱ投与期間終了時のHBe抗原量（対数変換値 $\log(\text{U/mL})$ ）はそれぞれ 1.9 ± 1.2 、 1.7 ± 1.1 であった。第Ⅰ投与期間の有害事象の発現頻度は100mg投与群は45%、プラセボ群45%で発現率に差を認めていない。臨床検査値異常では14%に好酸球増加が認められている。

長期投与試験はHBV-DNA陽性又はDNA-polymerase陽性B型慢性肝炎患者134例を対象に本剤100mgを1日1回、24から52週間継続投与するオープン試験として行われた。HBV-DNA量（対数変換値 $\log(\text{pg/mL})$ ）は投与開始時 2.7 ± 1.2 であった。投与開始とともに減少したが投与24週以降一部の症例で増加が認められ投与中止8週後では 1.9 ± 1.6 であった。GPTは投与前が 162 ± 105 であったが、投与開始とともに低下し、投与52週まで低いレベルが維持されたが、投与終了8週後には投与前値に戻った。投与開始直前と投与終了時に肝生検が実施された11例における検討ではHAI scoreは投与前 8.9 ± 3.0 、投与後 4.1 ± 2.5 でその差は 4.8 ± 3.1 点（ $p=0.003$ ）減少した。長期投与試験の投与終了後追跡期間中にGPTの増加が65件に認められ、特に10例は入院を必要とする肝機能の悪化があり、うち1例（39歳男性）は投与終了60日目には肝不全状態となり投与終了97日後に死亡している。入院例には総ビリルビンが 10mg/dL を超える高度の黄疸やGPTが500を超えたものが9例（2,000を超えるものが3例）あり、肝炎の劇症化を起こすことが明確になっている。

組織学的検討試験としてHBV-DNA陽性又はDNA-polymerase陽性B型慢性肝炎患者20例を対象とし、5年間長期投与試験の一環として投与前と52週後の肝生検結果が検討されている。HBV-DNA量は投与開始と共に減少したが投与24週以降一部の症例でHBV-DNA量の増加がみられ、GPTも52週以降平均値の上昇が認められている。この悪化はYMDD変異HBV（ラミブジン耐性HBV）の出現によることが明らかになっている（後述）。組織学的にはHAI scoreが投与前 10.9 ± 3.0 が投与52週後 5.2 ± 2.9 と 5.8 ± 3.5 点の有意な減少を示した。

第Ⅲ相比較試験で32週間投与した63例中2例と24週間以上投与した119例中12例の合計14例が投与中止後に肝機能の悪化により入院加療が必要となり、被験者の安全性の確認のため追跡調査が行われた。その結果、①HBV-DNA量は本剤投与中は低下していたが、中止とともに

に増加し、治療前値近くまで悪化した。②GPTは投与終了8～12週後には治療前値より高くなり、その後16～20週後には治療前値に復帰した。③主治医判定は51% (123/242例) の症例に投与終了後急性増悪が認められた。投与中止後に悪化を経験した患者の背景は本剤投与開始時の ①HBV-DNA量が多い、②GPT値が高い、③HBe抗原量が多い患者でその頻度が高く、さらに、本剤投与終了時に④HBe抗原が陰性化していない、⑤セロコンバージョンを起こしていない、及び⑥本剤の投与期間が長い患者で同様の傾向が明らかにされている。なお、HBe抗原陰性/抗体陽性のセロコンバージョンが持続した症例は比較試験プラセボ群に2例(4%、GPT正常化は0例)、比較試験ラミブジン群に5例(9%、GPT正常化は2例)、長期投与試験に10例(10%、GPT正常化は7例)認められたに留まっている。

長期投与試験の患者から本剤耐性HBVの出現が確認され、事後的に遺伝子解析された。耐性化率は長期投与試験のうち36～52週投与例では37% (44/120例)、5年間投与試験(組織学的検討試験症例)では2年目の耐性化率は35% (7/20例)であった。主要な海外臨床試験における1年目の本剤耐性HBV発現率は平均23% (54/236)で、2年目では42% (31/74例)であった。

海外の5臨床試験が申請資料として提出された。米国で行われた治療経験のないHBe抗原陽性B型慢性肝炎患者143例を対象とした本剤100mgの52週間プラセボ対照二重盲検試験は組織学的改善を主要評価項目にして行われた。Knodel HAI Totalスコアが2点以上減少した群の割合は投与終了時で本剤群52% (34/66例)、プラセボ群23% (16/71例)であった。HBe抗原セロコンバージョン率は投与終了後(52週)では本剤群17% (11/66例)、プラセボ群6% (4/71例)と有意差を認めたが、68週時では本剤群17% (11/66例)、プラセボ群9% (6/71例)と有意差は消失した。

香港・シンガポールなどアジアで行われた本剤25mg、100mg、プラセボを対照とした52週間二重盲検比較試験はHBe抗原陽性B型慢性肝炎患者358例を対象とし、組織学的改善を主要評価項目にして行われた。重症群と軽症群にわけて解析されているが、全体ではKnodel 壊死・炎症スコアが1点以上減少した割合はプラセボ群33% (24/72例)、25mg群58% (82/142例)、100mg群64% (92/143例)であった。肝組織(細胞質・核)内のHBe抗原あるいはHBV-DNAの改善も主要評価項目として検討されたが、改善率はプラセボ群56% (40/72例)、25mg群52% (74/142例)、100mg群57% (81/143例)であり、本剤は肝組織内ウイルスマーカーを減少させる作用がないことが示されている。本試験終了時(52週)に25mg群、100mg群はそれぞれプラセボ群と同量継続群の2群に、プラセボ群は100mgを投与する試験デザインの長期投与試験が実施された。投与中にHBV-DNAが5 pg/mL以上、2回検出されると本剤100mgがオープン投与された。その結果、25mgが104週投与された群のHBV-DNA持続陰性化率は25% (24/96例)であったのに対し、52週以降25mgからプラセボに切り替えられた群のHBV-DNA持続陰性化率は7% (2/29例)で、100mgが104週投与された群のHBV-DNA持続陰性化率は52% (47/90例)であったのに対し、52週以降100mgからプラセボに切り替えられた群のHBV-DNA持続陰性化率は5% (2/41例)であった。

インターフェロンでの治療経験のないB型慢性肝炎患者230例を対象とし、本剤、インターフェロンのみ、両者のコンビネーションの3群に分けた試験が欧州を中心として行われた。主要評価項目であるHBe抗原セロコンバージョン率(64週時点)は本剤群(52週間本剤100mg)は19% (15/80例)、インターフェロン群(イントロンA 500万単位/回1週間+1000万単位/回15

週間、週3回)は17%(11/64例)、コンビネーション群(本剤8週間100mgに続いてイントロンA 500万単位/回1週間+1000万単位/回15週間、週3回に加えて本剤100mg)は24%(16/68例)であり、3群間で差は認めていない。またHBV-DNAの推移で判断する限り、本剤投与中断によってHBV-DNAは再出現している症例が多く、インターフェロン併用による有効性の増加は認めにくい。

HBe抗体陽性患者125例を対象とした本剤100mgを用いたプラセボ対照部分盲検試験(52週間投与、76週まで経過観察)は欧州で行われたが、ITT解析対象患者のうち57例が途中で中断しており、また52週までの投与終了時までの試験成績しか提出されておらず、追跡データについては提出されていない。主要評価項目であるGPT正常化を伴うHBV-DNA陰性化率はプラセボ群9%(5/54例)、本剤群65%(35/54例)であった。

面接審査会では本剤耐性HBVの出現と本剤投与中止後1-6ヶ月後に劇症化を含む肝機能の急性増悪が発現していることが問題となった。

本剤は投与期間中は血中HBV-DNAを検出限界以下に抑制するがウイルスを消失させるものでないことは臨床試験から明瞭である。また、36週間を越える投与によって本剤耐性HBVが高率に出現し、それに伴って肝機能も悪化することも明瞭である。ただしHBe抗原陽性患者のセロコンバージョンを促進する可能性と耐性株出現後も本剤投与中は肝機能の悪化が抑制されている可能性があることが示されている。投与終了時の肝生検で組織学的改善が示されているが、単に肝の細胞壊死の減少=GPTの改善を見ているだけの可能性もあり、必ずしも長期的予後の改善を意味しているものとはいえない。また、本剤投与中断によって野生株が急速に増殖し、投与中断後8-12週後に半数を超える症例で肝機能の急性増悪をきたし、劇症化を起こし得ることは明らかである。海外の臨床試験では劇症化を起こした症例は報告されていないが、HIV患者における劇症化を含めた肝炎の悪化による重篤な副作用の報告は10数件認められている。

面接審査会では1)HBV-DNAをサロゲートマーカーとしたときに1日1回25mgと100mg、200mgで有効性に大きな差異が認められない、2)HIV感染症では1日300mgまで使用されているがHBe抗原をサロゲートマーカーとすると1日100mgではHBe抗原の減少はみられていない、投与終了後のリバウンドが認められるなど十分な用量ではない可能性もあることから本剤の至適投与量判断の妥当性が問題になった。200mgまでは有害事象の頻度が変わらないこと、参考資料で提出された海外で行われた用量反応試験などからは100mgの有効率が25mgよりもよい傾向があることから至適投与量を100mgと判断することも妥当と判断した。

本剤は、1)耐性株の出現、2)投与中止後の急性増悪・劇症化の危険があるが、B型慢性肝炎の急性増悪期などではHBV増殖を抑制することにより有効性が期待できること、セロコンバージョンがプラセボに比して有意に期待できることから申請者の警告の文章を以下のように変更することとし、肝炎の急性増悪が重症化につながりやすい対象患者(黄疸のある患者、肝硬変あるいは肝硬変の疑われる患者など)を禁忌とすれば承認することも考慮できると考えた。ただし、本剤の適応症として申請者は「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」を主張するが、B型慢性肝炎の長期予後が本剤により改善されるかどうかは明確ではなくまた肝機能障害の改善もHBV増殖抑制に付随して得られていると考えられることから「HBe抗原陽性B型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」とすることも考慮される。これらの点について調査会で議論が必要と考える。

警告

本剤の長期投与継続により本剤耐性株が高率（本剤36～52週間投与で37%）に出現し、また、国内臨床試験では投与中断後8-12週後に半数を超える症例で肝機能の急性増悪（7.7%の被験者が入院を必要とし、劇症化・死亡例も認められた）をきたした。本剤は耐性株が生じても投与終了が困難となることがあるので患者に対して十分な説明と同意を行った上で使用すること。

（申請者案）

本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝炎の再発もしくは重症化が認められることがあるため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4ヵ月間は原則として2週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、GPT及び必要に応じ総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けること。

特に、免疫応答の強い患者（黄疸の既往のある患者、重度の急性増悪の既往のある患者、等）あるいは非代償性肝疾患の患者（組織学的に進展し、肝予備能が少ない患者を含む）では、投与終了後に肝炎が重症化することがあり、投与終了後の経過観察をより慎重に行う必要がある。このような患者では本剤の投与終了が困難となり、長期にわたる治療が必要になる場合がある。

禁忌

黄疸のある患者

肝硬変あるいは肝硬変の疑われる患者

その他の問題点、国内の安全性評価、海外の急性増悪の安全性評価

効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）とその設定根拠

治療終了の目安について、「用法・用量に関連する使用上の注意」として記載させた。

また、投与終了後の再燃時の対策に関する情報、耐性ウイルスが発現した場合の処置について、「重要な基本的注意」に記載させた。

以上、効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠について、これまでの指摘を踏まえて整備させた。

〔総合評価〕

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第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、一部に不適合（一部試験成績で試験計画からの逸脱等）があったが、審査センターとしては、それらの症例の有効性・安全性における評価上の扱いについて見直した上で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支障はないものと判断した。

2) GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP評価会議の結果、一部試験計画からの逸脱があり、8症例（4例、2例、2例）がGCP不適合となり、その後申請者がGCP不適合となった症例と同様の違反がないか自主的に調査し、5症例（4例、1例）が該当するとされ除外された。審査センターとしてはそれらの症例を除外した上で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支障はないものと判断する。

4. 審査センターとしての総合評価

本剤は、耐性株の出現、投与中止後の急性増悪・劇症化の危険があるが、B型慢性肝炎の急性増悪期などではHBV増殖を抑制することにより有効性が期待できること、セロコンバージョンがプラセボに比して有意に期待できることから、厳重な注意を促し、使用できる患者層を限定すれば、承認することも可と考えた。

ただし、本剤の適応症の記載、適応患者層、リスクベネフィットなどについて調査会で議論が必要と考える。

審査報告（２）

平成12年2月14日

〔販売名〕 ゼフィックス錠100
〔一般名〕 ラミブジン
〔申請年月日〕 平成9年12月19日
〔申請者〕 日本グラクソ株式会社（現：グラクソ・ウエルカム株式会社）

審査内容

本品目は旧新医薬品第一調査会において審議されている。

調査会審議：平成11年7月26日

第1回調査会審議において以下の5点が指示事項とされた。

- 1) 本剤の効能効果及び適応対象とする患者群を、海外データ（特にアジアで実施された試験）も含め解析を行い、再検討すること。特に、本薬に特異的な投与中止後のリバウンド、耐性ウイルスの出現について、これらを起こしにくい患者群を特定できないか再度解析検討すること。
- 2) リバウンドについては、その発生に関与する背景因子を抽出すること（GPT値、急性増悪期か否か、若年者に多い傾向があり免疫能などとの関連、ウイルスのサブタイプ、服薬遵守状況など）。また、リバウンド症例の追跡調査において、セロコンバージョンなどの有無を含めた経緯を可能な範囲で検討すること。さらに本薬再投与症例のその後の臨床経過についても提出すること。
- 3) 耐性ウイルスの発現について、背景因子による層別の成績を示し、関与する因子を検討すること。
- 4) 「用法用量に関する使用上の注意」に記載されている本剤投与中止基準（資料p439）について、その設定根拠を明確に示すこと。
- 5) 本剤は服用開始すると長期にわたり、あるいは生涯服用し続けなければならない薬剤となること、及び本薬の作用がウイルス排除ではなく増殖抑制であることなどから、臨床推奨用量は慎重に設定する必要がある。本薬の臨床推奨用量としている100mgの妥当性について100mg以下の用量の検討も含めて再度申請者の見解を述べること。

調査会審議後の審査センターでの審査内容

平成11年11月以降、調査会指示事項に関して、審査センターは面接審査会において、主に調査会指示事項に対する回答に対して審査を行った。

なお、審査センターは、これらの指示事項回答の過程で、今まで資料等で使用されてい

た「リバウンド」、「耐性ウイルス」という用語について、より科学的な表現への改訂を検討する旨の提案を行った。申請者より「投与終了後の肝機能悪化」、「YMDD 変異ウイルス」に変更するとの回答を得、これを了承した。本回答を含め、資料、添付文書（案）等についても変更されることとなった。

指示事項 1) ～ 3) について

1. 本剤の効能・効果及び適応対象患者

国内で実施された HBV-DNA 又は DNA-polymerase 陽性の B 型慢性肝炎患者 20 例を対象とした組織学的試験から GPT 100 IU/L 未満と 100 IU/L 以上に層別解析した成績ではどちらの群でも HAI score の改善が認められること、また、東南アジアで実施された HBe 抗原陽性 HBV-DNA 5pg/ml 以上の B 型慢性肝炎患者 330 例を対象としたプラセボ対照比較試験（投与期間 52 週）についても肝組織像により肝炎の程度を重症と軽症に層別解析した成績では両方ともプラセボと比較し肝組織像の改善が認められること、さらに B 型慢性肝炎は GPT 値変動の大きい疾患であることから、申請者は本剤の治療対象群を投与前の GPT 値あるいは肝組織像により限定する必要はないとしている。また、後述するように、投与終了後の肝機能悪化及び YMDD 変異ウイルスの出現の有無について背景因子を検討した結果、肝機能悪化を起こしやすい患者群及び YMDD 変異ウイルス発現可能性の高い患者群についても本剤の投与は臨床上的メリットがあり、本剤の治療を続けることの意義は高いと考えられるとし、これらの因子でも投与群を限定する必要はないとしている。以上の成績及び実施された臨床試験での対象患者を考慮して本剤の適応対象患者群を検討した結果、申請時の効能効果「B 型慢性肝炎におけるウイルスマーカー、肝機能及び癌組織像の改善」を「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、肝機能並びに肝組織像の改善」と変更することが申請者より提示された。

審査センターは、本剤による治療開始前のウイルス検査及び肝機能検査が重要であり、ウイルスの増殖あるいは肝機能検査異常が認められない患者は本剤による治療対象外であることをより明確にすることが必要であるとの認識を示した。これを受けて申請者から、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に以下のような具体的内容を追加記載するとの回答がなされ、これを了承した。

<効能・効果に関連する使用上の注意（案）>

1. 本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA、DNA ポリメラーゼあるいは HBe 抗原により、ウイルスの増殖を確認すること。
2. 無症候性キャリア及び他の治療法等により肝機能検査値が正常範囲内に保たれている患者は本剤の対象患者とはならないので注意すること。
3. 肝硬変に対する本剤の有効性、安全性は確立していない。（使用経験が少ない）

2. 投与終了後の肝機能悪化との関連について

国内で実施された HBV-DNA 陽性の B 型慢性肝炎患者 137 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 及び HBV-DNA 又は DNA-polymerase 陽性の B 型慢性肝炎患者 134 例を対象とした長期投与試験 終了後の追跡調査において、本剤投与終了後に GPT 500 IU/L 以上となった症例とそれ以外の症例について背景因子を比較解析した結果、肝機能悪化発現例では以下の①から⑥の特徴が示された：本剤投与開始時に①HBV-DNA 量が多い、②GPT 値が高い、③HBe 抗原量が多い、また、本剤投与終了時に④HBe 抗原が陰性化していない、⑤セロコンバージョンを起こしていない、⑥本剤の投与期間が長い。申請者は、これらの状態は、いずれもウイルス増殖並びに免疫応答による肝細胞破壊が活発である状態を示すものであり、このような患者では本剤を長期にわたり投与することにより、ウイルスの増殖を抑制し組織学的病変の進展を抑制することは臨床上大きなメリットであるとしている。

「若年者に投与終了後の肝機能悪化例が多い傾向にある」ことに関しては、年齢と肝機能悪化の関連性は示されていないとしている（拡張 Mantel 検定、 $p=0.187$ ）。

HBs 抗原血清型サブタイプについては、国内及び欧米における臨床試験でサブタイプに関するデータは収集されてはいない。しかし、サブタイプが異なるとされている日本と欧米で実施された臨床試験結果では抗ウイルス効果が同様なものであったことからサブタイプは本剤の有効性に影響を及ぼさないとしている。なお、サブタイプのデータを収集していないことから投与終了後の肝機能悪化に関する検討はなされていない。

服薬遵守状況については、肝機能悪化例も含めほとんどの症例で 90%以上の服薬状況であり、服薬遵守の良否と投与終了後の肝機能悪化との関連性は低いと考えられるとしている。

本剤投与終了時の肝機能悪化の早期発見並びに対応方法については、臨床試験中の本剤投与後の肝機能検査が2週間毎に実施されていることから、市販後にも投与終了後4カ月は原則として2週間毎の検査が必要であるとしている。肝機能悪化時の対応策については、他に有効な治療法が確立されていない現状では、本剤の再投与が第一であり、再投与が不可能な場合には、通常行われる急性増悪時の対処法（強力ネオミノファーゲンC、インターフェロン製剤等）により対処すべきとの見解が示されている。

審査センターは、これら結果を①投与終了後の肝機能悪化の発現頻度については「臨床成績」に、②投与終了後に肝機能悪化を起こした患者の背景因子については「重要な基本的注意」に、③本剤投与終了後の肝機能悪化の早期発見並びに対応方法について「警告」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載するように指導し、申請者は以下の内容を追記すると回答したので審査センターは了承した。

① 投与終了後の肝機能悪化の発現頻度

臨床成績

2. 投与終了後の肝機能悪化

本剤投与終了後の追跡 24 週間における肝機能の悪化 (GPT 500 IU/L 以上) の発現率は 16 週間投与で 15.0% (9/60)、32 週間投与で 15.9% (10/63)、52 週間投与で 26.9% (32/119) であった。(警告並びに用法・用量に関連する使用上の注意の項参照)

② 投与終了後に肝機能悪化を起こした患者の背景因子

2. 重要な基本的注意

(2) 本剤投与終了後の肝機能悪化は、投与前の①HBV-DNA 量が多い、②GPT 値が高い及び③HBe 抗原量が多い患者でより起こりやすいことが報告されている。従って、このような患者で投与を中止する場合、投与中止後の経過観察をより慎重に行うこと。

③ 本剤投与終了後の肝機能悪化の早期発見並びに対応方法

警告、用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがある(「臨床成績」の項参照)。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも 4 カ月間は原則として 2 週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値 (HBV-DNA、GPT 及び必要に応じ総ビリルビン) を観察し、その後も観察を続けること。

3. YMDD 変異ウイルスの発現について

YMDD 変異ウイルスは本剤の作用点である HBV-DNA polymerase の活性中心に変異部分を持つため、本剤に対する感受性が低下する。また、この変異部分が増殖時に必須の酵素の活性中心であることから野生型ウイルスに比較して増殖能が低下することが認められている。国内臨床試験での YMDD 変異ウイルス発現頻度は 1 年間の長期投与試験において 37% (44/120)、1 年間の組織的検討試験において 20% (4/20) であり、海外での 1 年間投与の 3 試験 (32% (14/44)、16% (21/131)、31% (19/61)) と類似しており、さらに海外における 3 年間投与試験の結果では 53% (27/51) の発現頻度であった。しかし、この YMDD 変異ウイルス出現例 27 例は本剤投与継続中に HBe セロコンバージョンが 6 例に認められ、肝組織像の改善も確認されている。

国内の 52 週投与試験及び海外で実施された 3 年間投与試験における、HBV-DNA 量及び GPT 値の推移を PCR 陰性例、野生型並びに変異型に層別した成績により、YMDD 変異ウイルス発現例では HBV-DNA 量の増加に伴い GPT 値も上昇するものの、投与開始時に比して低い値であったことが示された。また、国内の組織学的検討試験で YMDD 変異ウイルスが発現した症例 (7/20 例) のうち 2 例に、YMDD 変異ウイルス増殖時に GPT 値の急激な上昇が認められたが、GPT 上昇時にインターフェロンを併用した結果、本剤の投与を中止することなく肝機能を改善安定化できたことが示された。また、国内及び海外の YMDD 変異ウイルス発現の有無による予知因子の解析結果から、肝炎が活動性である患者あるいは組織学的に進展した

患者において YMDD 変異ウイルスの発現頻度が高いことが示された。申請者は、これらの YMDD 変異ウイルス発現可能性の高い患者は同時に本剤による治療のメリットが大きい患者であるともいえること、YMDD 変異ウイルスが発現しても必ずしも肝機能の悪化を伴わないこと、肝機能が悪化した場合でもインターフェロン等の既存治療を併用することにより回復した症例があることから、これらの患者群も本剤による治療対象群であるとしている。

審査センターは、国内の 52 週投与試験及び海外で実施された 3 年間投与試験における、HBV-DNA 量及び GPT 値の推移並びにインターフェロン併用例の 2 例について、その後のデータの追加を求めたところ、海外のデータは得られていないが、国内の試験及びインターフェロン併用例については追跡調査データが提出された。その上で、申請者は、YMDD 変異ウイルスに関する記載を使用上の注意の「2. 重要な基本的注意」に以下のように追記すると回答したので審査センターはこれらを了承した。

2. 重要な基本的注意

(4) 本剤投与中に YMDD 変異ウイルス (DNA-ポリメラーゼの活性中心のアミノ酸配列が YMDD から YIDD または YVDD に変異したウイルスで、本剤への感受性が低下するため、抗ウイルス効果は期待できない) が現れた場合、本剤の投与を中止すると、それまで増殖を抑制されていた野生型ウイルスの再出現を招くので、一般的には、野生型ウイルスを抑制するため本剤による治療を継続することが有益である。しかし、一部の症例では投与中に YMDD 変異ウイルスの増殖により肝機能が悪化することがあるので、観察を十分に行い、注意しながら投与を継続すること。本剤の投与を継続しても、YMDD 変異ウイルスにより肝炎の症状が治療前の状態より悪化するなど、治療上の有益性が失われた場合には、投与中止を考慮すること。なお、YMDD 変異ウイルスは増殖能力が弱いことが実験的に示されており、限られたデータしかないが、YMDD 変異ウイルスによる肝機能の悪化が既存療法 (インターフェロン等) の併用により回復又は軽快した事例が報告されている。

4. 投与終了後の肝機能悪化症例の追跡調査における経緯

二重盲検比較試験 及び長期投与試験 の投与終了後 6 ヶ月までの追跡調査において、GPT 最高値が投与終了時の値より 100 以上上昇した場合を投与終了後の肝機能悪化と定義して検討を行った結果が示された。調査対象は 211 例であり、投与終了後 6 ヶ月までに投与終了後の肝機能悪化が認められた症例は 144 例 (68%) であり、その内 12 例に肝機能悪化後のセロコンバージョン (HBe-SC) が認められていた。しかしながら、HBe-SC が起こった 12 例とそれ以外の 132 例で投与前の背景因子、投与終了時の背景因子を検討しているが、結果として HBe-SC を起こしやすい症例の特徴として「本剤投与終了時の HBe-SC 発現と HBe 抗体価の上昇」が示唆されたのみであった。一方、本剤投与による HBe-SC 率は投与期間の延長に伴って上昇している傾向が国内外の臨床試験で認められていること (国内投与 1 年 14%(1/7)、2 年 43%(3/7); 海外投与 1 年 22% (13/58)、2 年 29%

(17/58)、3年 40% (23/58)) から、本剤の使用は、短期投与後のリバウンドを利用して HBe-SC を起こさせるより、長期投与を行い投与中に HBe-SC を起こさせる方が望ましいと申請者は考えている。

審査センターは、この追跡調査の結果は、長期投与により HBe-SC 率が上昇する傾向を主張する申請者の意向も理解するが、約 70%の症例で投与終了後 6 ヶ月間に肝機能の悪化 (GPT 最高値が投与終了時の値より 100 以上上昇) がある事実は臨床上嚴重な観察が必要であると判断しており、警告他で注意喚起を行わせた。

5. 再投与症例のその後の臨床経過

第Ⅲ相比較試験 及び長期投与試験 終了後の肝機能悪化に本剤の再投与が行われた症例は 10 例あり、YMDD 変異ウイルスの出現の有無で分類し再投与の効果について検討している。その 10 例の経過は以下の通りである：①YMDD 変異ウイルスが出現していない 5 例では全例再投与により良好な経過、②治験中に YMDD 変異ウイルスが出現した 3 例中、休薬期間の長かった 2 例で再投与直後に改善し、残り 1 例は休薬期間が短く野生株に置き換わる前に投与開始したため開始直後の DNA ポリメラーゼ減少は見られていない、③再投与開始後に YMDD 変異ウイルスが出現した 2 例では再投与開始後 1 年以上肝機能は良好であったが、YMDD 変異ウイルスが出現後に肝機能の悪化がみられた。

このような結果から、YMDD 変異ウイルスの発現をみた場合においても、本剤の投与を継続し、野生型ウイルスの増殖を抑制することが重要であると申請者は考えている。

審査センターは、この内容を、使用上の注意の 2. 重要な基本的注意に記載させた。

指示事項 4) について

審査センターは、本剤の投与開始後は基本的にセロコンバージョンが認められた例以外はきわめて長期の投与になり本剤の投与中止を判断することが難しい旨を明記すること、及び具体的な投与終了の目安を提示し、「投与終了後の観察を続けること」を具体的表現にすることが必要であるとの見解を示した。その結果、HBe 抗原陽性患者の投与中止基準の設定根拠としては、国内臨床試験で投与終了時にセロコンバージョンが認められた 24 例、海外臨床試験で投与終了時にセロコンバージョンが認められた 42 例の成績が示され、投与終了 6 ヶ月後までに GPT 値の経過が良好 (50 以下で推移) であった例は、投与終了時にセロコンバージョンを起こしている例で有意に高く、また、各症例の投与終了 6 ヶ月後までの GPT 最高値を見ると投与終了時にセロコンバージョンが認められた症例での肝機能悪化の程度が有意に低かったことが示された。

HBe 抗原陰性例の投与中止基準の設定根拠としては、セロコンバージョンが投与終了の目安とならないために HBs 抗原の消失を投与終了の目安とするとともに、国内臨床試験における HBe 抗原陰性例 59 例中について検討し、GPT 値正常化を伴う HBV-DNA 持続陰性化が 6 ヶ月以上認められた患者においては経過良好例が 58% (7/12)、それ以外の患者では 30%

(14/47) であったことが示された。申請者は、これらの設定根拠を「使用上の注意（案）及びその設定根拠」の記載内容に反映する旨の回答を行った。さらに添付文書においては「用法・用量に関する使用上の注意」の欄で、本剤は投与を中止することが難しいこと及び患者への指導に関する記載を最初に行い注意喚起すること、投与終了の目安を「HBe 抗原陽性患者」と「HBe 抗原陰性患者」に分けて設定すること、さらに投与終了後の観察については警告欄と同様の記載を「用量・用法に関する使用上の注意」欄に記載するという以下の変更案が示され、審査センターはこれを了承した。

「用法・用量に関連する使用上の注意」の変更案

1. 本剤は通常、投与を終了するまでに長期間を要する薬剤であり、投与中止により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化を起こすことがある（「臨床成績」の項参照）。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しない様に十分指導すること。
2. 投与中に下記の状態に至った場合には本剤の投与終了を検討してもよい。
 - (1) HBe 抗原陽性の患者では、HBe 抗原から HBe 抗体へのセロコンバージョン（HBe-SC）が持続した場合
 - (2) HBe 抗原陰性の患者では、HBs 抗原の消失あるいは GPT の正常化を伴う HBV-DNA の陰性化が6ヶ月以上持続した場合しかし、投与終了後に肝機能悪化が見られる場合がある（「臨床成績」の項参照）ため、いずれの場合であっても、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4ヶ月間は原則として2週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、GPT 及び必要に応じ総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けること。
3. HBe-SC 持続に基づき投与を終了した場合、投与終了後もセロコンバージョンが長期に維持されるかどうかに関しては限られたデータしかない。

指示事項5) について

国内で実施された用量設定試験では GPT 改善あるいは組織学的改善を指標としていないため、東南アジアで実施された臨床試験の結果が示された。プラセボ群、25mg 群ならびに 100mg 群を比較すると、①52 週投与後の Knodell HAI スコアに基づく組織学的改善は、プラセボ群（1 ポイント上昇）と比較して 25mg 群（2 ポイント減少）及び 100mg 群（3 ポイント減少）では有意な改善が示されたが、25mg 群と 100mg 群の比較では有意差は示されなかった。しかし、25mg 群より 100mg 群の方が作用の強いことが示唆されたとしている。②52 週投与時の HBV-DNA 持続陰性化率（陰性化の後、52 週まで陽性化せず）は、プラセボ群 16%（11/70 例）、25mg 群 39%（52/135 例）、100mg 群 68%（95/140 例）であり、プラセボとの比較では 25mg 群、100mg 群ともに有意差が示されており、25mg 群と 100mg 群の比較においても 100mg 群が 25mg 群より有意に高いことが確認されている（ $P < 0.001$ 、

χ^2 検定)。③GPT 持続正常化率（少なくとも2回連続して正常値を示し、その後2回連続して異常値を示さない）は、プラセボ群 24%（12/50 例）、25mg 群 65%（64/98 例）、100mg 群 72%（68/95 例）であり、統計学的有意差はないものの100mg 群で高い持続陰性化率を示したとしている。④累積セロコンバージョン率の投与 52 週までの結果は、プラセボ群 4%（3/70 例）、25mg 群 13%（17/131 例）、100mg 群 16%（22/131 例）であり、参考として示された104 週までの結果はプラセボ群のデータはなく25mg 群 20%（19/96 例）、100mg 群 23%（21/90 例）であった。52 週までのデータに時間の推移を考慮すると、プラセボ群と25mg 群で差は認められなかった（ $p=0.062$ 、ログランク検定）がプラセボ群と100mg 群には差が認められた（ $p=0.014$ 、ログランク検定）としている。これらを総合的に判断した結果、100mg を臨床推奨用量とするのは妥当であり、国内臨床試験の結果を支持しているとしている。

審査センターは、海外での臨床データも含めた申請者の回答を総合的に判断し、国内用量設定試験で主要評価項目としたHBV-DNA 減少率では25mg と100mg で有意差が認められていないものの、臨床推奨用量を100mg とすることは妥当と判断している。

総合判断

審査センターは、今回提出された回答内容より、効能・効果、対象患者、治療期間が長期間に及ぶこと、投与終了後に肝機能が悪化することがあること、YMDD 変異ウイルスの出現と対応方法などについて適切に修正がなされ、添付文書（案）に反映されていると判断する。また、臨床推奨用量についても、海外データも含めた総合的な検討から100mg の用量は妥当であると判断する。

以上より、今回の改訂内容を以って、本剤を承認できるのではないかと判断している。

審査報告（3）

平成12年 7月 25日作成

1. 審査内容

審査センターは専門協議での議論を踏まえ、以下の点について申請者に照会し検討を行った。

投与終了後の肝機能悪化の予知因子について

本剤の投与中止後の肝機能悪化について、患者群を特定できないか再検討した表トー1-66（本剤投与中止後にALT（GPT）が500を超え悪化した症例の発現頻度）において、本剤投与開始時の①HBV-DNA 量が多い、②ALT(GPT)値が高い、③HBe 抗原量が多い患者でその頻度が高く、さらに、本剤投与終了時に④HBe 抗原が陰性化していない、⑤セロコンバージョンを起こしていない、⑥本剤の投与期間が長い患者で同様の傾向があることが判明した。提出された添付文書（案）の「重要な基本的注意」には、投与前の予知因子のみが記載されており、投与終了時の予後因子については記載がなく、本剤投与終了時の結果については「臨床成績」欄に記載されていたのみであった。審査センターは、本剤投与中止後の肝機能悪化については、医療従事者等に十分情報提供する必要があると考え、投与終了時の予後因子についても「重要な基本的注意」に追加記載させることとした。

YMDD 変異ウイルス出現時の治療法に関する記載について

提出された添付文書（案）においては、YMDD 変異ウイルス出現時の対処法案として、「インターフェロン投与等の既存療法で軽快した事例が報告されている」と記載されている。この記載については、少数例の報告であり、治療法として記載する根拠として十分でないこと、また、欧州、米国のデータシートの記載においても「変異株が長期的に临床上及ぼす影響についてはまだ確立されていない」、「臨床及び研究レベルでモニターすることにより変異ウイルスの出現が疑われた場合の治療法を選択する際の参考となるだろう」との記載に留まっていることから、添付文書上の記載はYMDD 変異ウイルスは増殖能力が弱い旨の記載に留めることが妥当と判断した。

なお、申請者は、臨床試験参加施設の治験責任医師らにより編集された、医師を対象とした説明資料「ラミブジン治療の手引き」を作成しており、その中にYMDD 変異ウイルスについての詳細及び対処方法等の現在までに得られている知見についてケースレポートも含め記載し追加情報の提供を行うと述べている。審査センターはこの変更について適切であると判断した。

肝硬変患者への対応について

少数例ではあるが、海外のデータから、代償性肝硬変及び一部の非代償性肝硬変患者に

対し本剤が有効であることが報告されている。現在、日本における添付文書（案）には肝硬変については「使用経験が少なく肝硬変患者における有効性・安全性は確立していない・・・」旨の記載である。しかし、現在「B型肝炎ウイルス由来の肝硬変」に対する有効な治療法がないことから、本剤が発売された後、慢性肝炎だけでなく肝硬変に対しても使用されることが予想される。申請者から、

との回答が提出されている。審査センターはこれらの回答を妥当と判断した。

市販後の対応について

本剤の市販後、申請者は 3000 例を対象とした使用成績調査と 500 例を対象とした「長期使用に関する特別調査」を実施する予定としており、これらの結果から、本剤の投与終了の目安、YMDD 変異ウイルス発現とその処置等について情報を集積する予定である。また、市販直後より適正使用、安全性情報の提供のため、前出の医師向け説明資料に加え、患者向け説明冊子、医療現場との双方向の情報提供を目的としたホームページの開設を行い、また最新の情報を医師に提供するために医師向けの配布資料を適宜刷新し提供するとしている。さらに、医学的質問や緊急を要する質問にも対応可能とするために臨床試験参加施設の治験責任医師らを中心とした安全性検討委員会を設立し、定期的に市販後の安全性情報の検討などを行う予定であるとしている。

併用薬剤の影響について

インターフェロン α との併用については、マウス 1 カ月反復併用投与毒性試験、海外において行われた併用での臨床薬理試験、および海外で実施された併用における臨床試験について検討され、特に併用時に影響を認められないと報告された。

強力ネオミノファーゲンCとの併用については薬物相互作用について考察がなされた。その結果、強力ネオミノファーゲンCの主成分であるグリチルリチンは本剤と主排泄過程が異なること等から、グリチルリチンが本剤の ADME、体内動態に影響を及ぼす可能性は低いこと、及び本剤がグリチルリチンの ADME、体内動態に影響を及ぼす可能性が低いことが考察された。

また、臨床試験で併用された薬剤についてリストが提出され、市販後に本剤と併用される可能性が高い薬剤（プロヘパール錠 13 例、ウルソデスオキシコール酸 10 例、小柴胡湯 7 例など）について検討が加えられ、安全性を検討するのに十分な症例数とは言えないが、発現しているほとんどの有害事象は原疾患に関連するもの、もしくは偶発の併発症と考え

られるとされた。また、現在までに海外において併用に際し問題視されている薬剤としては ST 合剤のみがあげられており、これについては既に添付文書（案）の相互作用の欄に記載済みである。これらの対応について審査センターは妥当であると判断した。

添付文書（案）の記載について

将来的な情報提供の見地から HIV との複合感染に対する注意喚起について海外のデータシートを参考に記載するよう求めた。また、非代償性肝硬変患者に対する投与については国内においては治験外提供での数例の使用経験しかなく、この症例数で有効性・安全性が確立されたとは言えない状況であることから「肝硬変と診断された患者に対する使用経験は少なく、有効性及び安全性は確立していない。特に、非代償性肝硬変患者のような肝予備能が低下している患者での使用経験はさらに少ない」と記載するとの回答が提出され、審査センターはこれを妥当と判断した。

さらに、既承認である抗 HIV 薬の添付文書に記載されている重大な副作用については、情報提供として本剤の添付文書にも記載させることとした。

安定性

継続中であった安定性試験が終了し、原薬及び製剤の 36 カ月までのデータが提出された。原薬及び製剤は共に 3 年間安定であることが確認されたため、有効期間は設定しないとされた。

ラミブジンの骨髄毒性について

申請者から、平成 12 年 7 月 21 日に、申請時資料における薬理試験での本薬のヒト骨髄前駆細胞に対する障害性について、本薬の多能性前駆細胞 CFU-gemm の IC_{50} の記載ミス（正：10 μ M、誤：>100 μ M）が見つかったとの報告を受けた。正しい数値によると多能性前駆細胞 CFU-gemm に対する本剤の IC_{50} は ddI の 1/10 以下となるが、他の抗ウイルス薬と比較した場合であっても細胞毒性は弱く、また、本薬はそれ以外の骨髄前駆細胞（CFU-gm14d、CFU-gm7d、BFU-e、Stromal Progenitors）に対しては 100 μ M の高濃度においても細胞毒性を示さなかったことから、本薬が骨髄抑制を引き起こす可能性は低いとしている申請者の意見を審査センターは妥当と判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、本剤に対する最終的な審査センターの判断として、臨床現場へ十分な情報を提供し、医師及び患者が本剤の特徴を理解した上で使用する場合には本剤の臨床上的意義があると考えられ、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一特別部会において審議されることが妥当であると判断した。

なお、本剤は新効能・新用量医薬品であり、既承認薬（エビビル錠：HIV 感染症における

他の抗 HIV 薬との併用療法)の再審査期間中の追加効能取得であり、既存効能が希少疾病用医薬品としての効能(再審査期間 10 年)となることから、本剤の再審査期間は 5 年 10 カ月とすることが妥当であると判断する。

平成 12 年 8 月 4 日
医薬安全局審査管理課

審査報告書(2)

販売名 ゼフィックス錠100
一般名 ラミブジン
申請者名 日本グラクソ株式会社（現 グラクソ・ウエルカム株式会社）
申請年月日 平成9年12月19日（輸入承認申請）

本剤は、希少疾病用医薬品である既承認薬（エピビル錠：HIV 感染症における他の抗 HIV 薬との併用療法）とは分量、用法・用量、効能・効果のいずれも異なる製剤であることから、再審査期間は6年が適切であると考ええる。

3. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウに該当する医薬品(平成12年9月22日承認)

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備 考
ラミブジン ゼフィックス錠100	日本グラクソン(株) (現グラクソン・ウエルカム(株))	1錠中、ラミブジンを100mg含有する錠剤 新効能・新用量医薬品 (「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型肝炎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」の効能・効果を有する製剤：従来の製剤であるエピソードの効能・効果は「下記疾患における他の抗HIV薬との併用療法HIV感染症」である。) (抗ウイルス剤：625)	6 年 規制区分 劇薬 指定医薬品 要指示医薬品	今回の再審査の対象は原体(ラミブジン)及び「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型肝炎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」の効能・効果である。

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。