

# ヘプセラ錠 10

## 第2部 CTDの概要(サマリー)

### 2.5 臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

## 2.5. 臨床に関する概括評価

### 2.5.1. 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1. 薬理学的分類

本剤はアデホビルの経口プロドラッグで、アデノシンーリン酸のヌクレオチド誘導体である。アデホビルはヘパドナウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルスの DNA 合成を阻害することでウイルス増殖抑制を示し、欧米及びカナダでは Gilead Sciences 社が B 型慢性肝疾患に対する抗ウイルス化学療法剤として本剤を開発した。

#### 2.5.1.2. B 型慢性肝疾患の臨床的 / 病態生理学的側面

B 型慢性肝炎は、一般的に長期にわたり、持続的もしくは断続的な肝臓の炎症による肝機能異常を繰り返すことにより増悪する疾患である。世界では約 3 億 5 千万人の持続的な B 型肝炎ウイルスの感染者が存在し<sup>1,2)</sup>、全体の 1/3 の患者において肝臓の線維化が進行し、最終的に肝硬変、肝癌へと進展するリスクがあると推定されている<sup>3,4)</sup>。本邦においては約 100 万人の HBV キャリアがいると推定され、そのうちの 10% が B 型慢性肝炎を発症しているといわれている<sup>5,6)</sup>。本邦では、1985 年よりすべての妊婦の HBs 抗原スクリーニングが始まり、翌 1986 年より、HBV キャリア及び急性肝炎などの新たな発生をなくすことを目的とした、公費負担による B 型肝炎母子感染防止事業が厚生省（現厚生労働省）を中心として開始された。この事業が全国的に実施されるようになってから出生した対象児（1986 年以降出生）の HBV キャリア率は、出生数の 0.05% にまで減少し、低年齢層におけるキャリア化の阻止に成功した。一方、40 歳以上では依然として年齢別人口の 1% 以上が HBV キャリアとして高率で認められ、B 型慢性肝炎が持続する症例がそのうちの約 10% に及ぶ<sup>7)</sup> ことから、これらの症例に対して、肝硬変・肝癌への進展を阻止することが重要な課題となっている。

B 型慢性肝炎治療の基本目標は、HBV を完全に排除するか、もしくは永久にウイルス増殖を抑制することといわれているが、現在は完全排除に至らしめることは不可能といわれている。このため、ウイルス増殖を持続的に抑制してウイルス量を減少させ、ALT を正常化させることにより、肝炎を鎮静化させ、肝組織における壊死-炎症及び線維化の改善あるいは進展阻止が治療の第一目的となる。この治療の結果、短期的には肝不全への進行を予防することが可能となり、長期的には肝機能を正常化させ、肝硬変、肝癌への進展を遅延あるいは阻止し、最終的には長期生存をはかることができる可能性があると考えられている<sup>8)</sup>。

### 2.5.1.3. B型慢性肝疾患の治療に対する現状と問題点

B型慢性肝炎の薬物治療としては、今までに種々の治療法が試みられてきたが、大別すると以下の3群に分けられる。

1. 抗炎症作用・肝細胞膜安定化作用を有する薬剤による血清トランスアミナーゼ値の低下  
 強力ネオミノファーゲンシー（以下、SNMC）及びウルソデオキシコール酸などの肝保護剤は、重篤な副作用もなく抗炎症作用・膜安定化作用により、肝炎の鎮静化に有用であることから、本邦においては40年以上もの間使用されている。しかし、肝炎の急性増悪期の肝機能鎮静化を主な目的として使用されており、抗ウイルス効果を有していないため、B型慢性肝炎の治療の基本目標を達成することは不可能であることが予想される。

2. 患者自身の免疫賦活を利用したウイルスの排除

ステロイド離脱療法は、ALT値が上昇傾向にある時期にステロイドの投与を開始し、投与中止後の免疫賦活のリバウンドにより seroconversion（以下、SC）<sup>注1)</sup>を誘導することを期待する治療法である。しかし、トランスアミナーゼのリバウンドが強すぎる場合には肝炎重症化の危険性がある。そのため、慢性肝炎が進展している症例及び肝硬変例など、肝予備能が低下している症例では、リバウンド時の免疫賦活に耐えられず重症化、劇症化することがあり注意が必要である<sup>9)</sup>。

1994年にはB型慢性肝炎患者に対する免疫調整薬としてプロパゲルマニウムが市販された。しかし、この薬剤も免疫を賦活させウイルスを排除しようとする薬剤であるため、慢性肝炎が急性増悪することがあり、使用される機会も減少してきている。

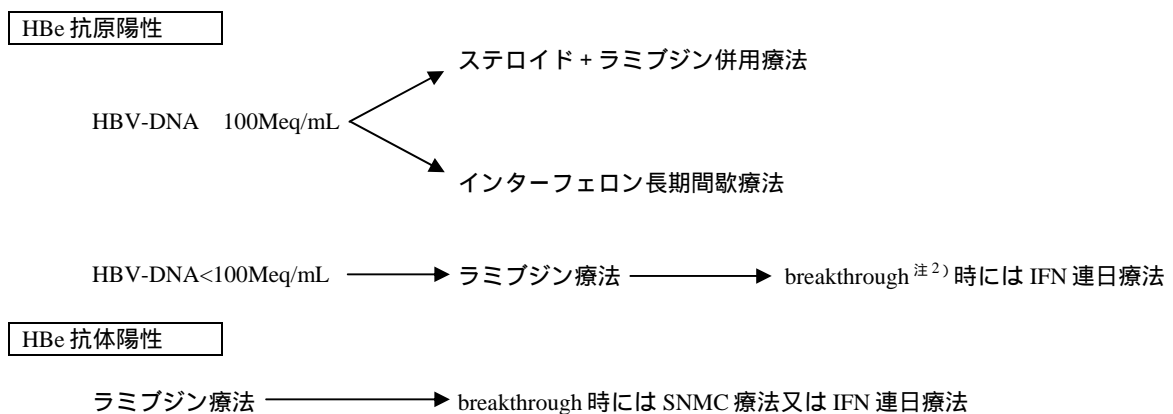
3. 抗ウイルス薬によるウイルスの増殖抑制と排除

1986年に、免疫機構を介して、又は直接の抗ウイルス作用によりHBV-DNAの増殖を抑える治療薬として、インターフェロン（以下、IFN）が日本の市場に供給された。IFNは、細胞内で抗ウイルス作用を有する酵素である2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素（2-5AS）プロテインキナーゼを誘導し、HBV-DNAの複製過程に生成されたRNAを排除することにより、ウイルスのタンパク合成を阻害するとともに、宿主の免疫反応を増強することにより抗ウイルス作用を示すといわれている<sup>10,11)</sup>。IFN治療は保険適応上、以前は投与期間が4週間に制限されており、短期間における投与では有効率は10%前後と低く<sup>12)</sup>、十分な効果が得られないケースがみられたが、2002年4月よりB型慢性肝炎に対しても6ヵ月間の投与が可能となり、長期投与による治療効果が期待される。しかし、IFN治療によるHBe抗原陰性化率は、HBV-DNA量あるいはALT値

注1) Seroconversion (SC) : HBe抗原陽性・HBe抗体陰性 (e抗原過剰) から HBe抗原陰性・HBe抗体陽性 (e抗体過剰) になること。これは、e-seroconversion (以下、e-SC) と呼ばれている。e-SC が起これば肝炎の活動は鎮静化するとされている。

に左右され、ウイルス量が多いあるいは ALT が低値であるほど低率であり、HBV の Genotype により治療効果が異なることが示唆されている<sup>13)</sup>。

以上のように、B 型慢性肝炎に対する根本的治療法であるウイルスの増殖抑制効果を十分に発揮する薬剤がない状況下で、2000 年 11 月、本邦において、「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」の効能・効果にて、ラミブジン（販売名：ゼフィックス<sup>®</sup>錠 100）が輸入承認され、それまで選択肢の少なかった B 型慢性肝炎の治療に革新をもたらした。ラミブジンはヌクレオシド（シトシン）の誘導体であり、その作用機序は、HBV の DNA 合成時における DNA ポリメラーゼ / 逆転写酵素の基質取りこみを競合阻害する他、DNA のシトシン部位に取りこまれることで DNA 鎖の伸長を停止させることにより、HBV 増殖抑制作用を示す<sup>14)</sup>。ラミブジンは経口投与が可能であり、強力な HBV 増殖抑制効果を有し、かつ副作用が少ないことが特徴である。国内第 III 相試験におけるラミブジン投与 16 週時の SC 率は 20% であり、プラセボ群（2.9%）に比べ高率であり<sup>15)</sup>、また、海外試験では、2 年間投与で 27%、3 年で 40%、4 年で 47% と治療期間が長くなるにつれて SC 率が上昇することが報告されている<sup>16, 17, 18)</sup>。このラミブジンについては、その後、B 型慢性肝炎の治療における選択肢の一つとして、2001 年第 22 回犬山シンポジウム及び日本肝臓学会コンセンサスにて、その使用方法が示されている（図 2.5.1-1）。



（注）breakthrough 時の IFN 投与は、AST が 100IU/L 以上、あるいは総ビリルビンが 1.2mg/dL 以上になった場合

引用文献19) を一部改変

図 2.5.1-1 B 型慢性肝炎の治療法選択

しかし、ラミブジンを長期間投与することにより、ラミブジンに抵抗性を示す変異ウイルス（以下、YMDD 変異ウイルス）が出現することが明らかとなった<sup>20)</sup>。YMDD 変異ウイルスは、増殖に重要な役割を果たす DNA ポリメラーゼの活性中心に存在する YMDD モチーフと呼ばれるアミノ酸配列が変異しており、アミノ酸配列の 552 番目に位置するこの YMDD

注2) breakthrough：治療中にみられる肝炎の増悪

モチーフの M (メチオニン) が V (バリン、YVDD) あるいは I (イソロイシン、YIDD) に変異し (最近では rtM204V 又は rtM204I 変異とも言われる)、タンパク質の立体構造を変化させることにより、ラミブジンのウイルス DNA ポリメラーゼに対する結合能が低下し、その効果が減じることが確認されている<sup>21, 22)</sup>。YMDD 変異ウイルスは HBV の野生株に比べて増殖能が低い<sup>23)</sup>、552 番目の変異に加え更にその上流の 528 番目の L (ロイシン) が M (メチオニン) に変異した場合は増殖能が復活するという報告もある<sup>24)</sup>。YMDD 変異ウイルスの出現率はラミブジンの投与期間に応じ経時的に増加し、本邦においては、投与 1 年目に 19.7%、2 年目では 32.2%、3 年目では 43.8%、5 年目では 62.5% の患者で出現すると報告されている<sup>26)</sup>。

ただし、YMDD 変異ウイルスが出現した全例に肝機能の悪化を認めるわけではなく、ラミブジンの投与を継続することにより SC の持続あるいは肝機能の持続正常化例も報告されている<sup>25)</sup>。そのため、一般にラミブジンを継続投与しながら注意深く経過観察を行い、定期的に肝酵素、HBV-DNA の変動を観察し肝炎の増悪を早期に把握することが重要であるといわれている。ラミブジンの投与を中断しない理由としては、それまで抑えられていた野生株が再増殖し、肝炎の再燃・急性増悪が起きることを回避するためである。このため、YMDD 変異ウイルスが出現しても肝機能が正常な場合には野生株の再増殖を抑えるため、そのままラミブジンを継続投与し、ALT 値の上昇など肝炎が再燃した場合においても、ラミブジン投与を継続しながら、IFN 又は SNMC 製剤などの併用療法で対処されている。しかしながら、IFN 療法は、抗ウイルス効果及び免疫賦活作用を有するが、以下の問題点を抱えている。

- 発熱などの副作用が高率に発現し、時に「うつ病」などの重篤な副作用が発現するため、長期的な投与については臨床効果及び副作用の程度を考慮し、慎重に投与しなければならないこと。
- 用法が筋注 ( $\alpha$  型) 又は静注 ( $\beta$  型) であるため、投与方法は簡便でなく、少なくとも 4 週間、長い場合には 6 ヶ月程度の注射剤による治療が必要となること。
- 肝硬変患者への使用には慎重を期する必要があること (適応外)。

長期的には YMDD 変異ウイルス出現例の約 50% で肝炎が再燃することが報告され、一部の患者では、ALT が 500 あるいは 1000IU/L を超える肝機能の急性増悪が認められた症例も報告されている<sup>26)</sup>。このような背景から医療現場においては、YMDD 変異ウイルスに直接作用し、ウイルス増殖の抑制効果を示す新しい治療薬の早急な開発が待たれている。また、これまでに本邦で B 型慢性肝炎の治療薬として認められている核酸誘導体の薬剤はラミブジンしかなく、HIV に対する多剤併用療法のように、他の抗 HBV 薬の併用が可能になれば、変異ウイルスの出現に対し、有力な対処法になるとして期待されている<sup>27, 28, 29)</sup>。

**2.5.1.4. 本剤の特徴**

本剤は、ラミブジンと類似した核酸誘導体の逆転写酵素阻害薬であるが、本剤の核酸塩基はアデニンであり、非環状構造の側鎖を持つヌクレオチド誘導体である。一方、ラミブジンの核酸塩基はシトシンであり、環状構造の側鎖を持つヌクレオチド誘導体である。この構造の違いにより、本剤は、HBV 野生株のみならず、ラミブジンに抵抗性を示す YMDD 変異ウイルスの DNA ポリメラーゼに対する基質としての親和性を失わず、抗ウイルス活性を示すとされている。また、本剤のこの構造的特徴から、本剤に抵抗性を示す変異ウイルスの出現頻度も極めて低いと考えられている<sup>30)</sup>。

### 2.5.1.5. 臨床開発計画

本剤の開発において、B型慢性肝疾患を対象とした臨床試験は、199年3月から海外にて開始し、本邦においては200年2月から開始した。

本邦及び海外で実施された主要な臨床試験の一覧表を表2.5.1-1に示す。

#### 2.5.1.5.1. 海外における臨床開発の経緯

##### ・海外臨床試験

(GS-94-404、GS-96-412、GS-98-435、GS-98-437、GS-98-438、GS-00-461及びNUC20904試験)

5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2, 5.3.5.1.3, 5.3.5.1.4, 5.3.5.1.5, 5.3.5.1.6/ref, 5.3.5.2.2/ref, 5.3.5.2.3/ref

海外においては、当初、本剤をHIV感染症治療薬として開発し、より強力な有効性を期待して本剤の高用量投与による臨床試験を開始した。しかし、1日500mgの用量で2週間投与又は1日250mgの用量で12週間投与することにより消化管障害の発現が多数確認され、その後、血清クレアチニンの増加などの腎機能障害が発現し、リスクを上回るベネフィットが得られなかったことから、HIV感染症治療薬としての開発を断念した。

一方、HBVに対しては、非臨床試験の成績から、低用量で抗ウイルス効果を示す可能性が示唆されたため、まず忍容性を示す最大用量を検討するためにGS-94-404試験(2.7.6.3.1.6参照)を実施した。HBe抗原陽性(野生株)の代償性B型慢性肝疾患患者20例を対象に本剤125mg又はプラセボを4週間投与した結果、良好な忍容性が確認された。また、本試験の追跡期間(治験薬の投与なし)終了後、引き続き15例に本剤60又は120mgを24週間投与した結果、2用量ともに良好な抗ウイルス効果が認められ、消化管障害は認められず、安全性においても特に問題ないと考えられた(なお、GS-94-404試験では、後述する腎への影響は認められていない)。

この結果を踏まえ、代償性B型慢性肝疾患を対象とした初期用量設定試験としてGS-96-412試験(2.7.6.3.1.1参照)を計画した。本試験においては、GS-94-404試験の24週間投与時の成績から本剤60mgを臨床至適用量と推定し、低用量群に30mg、高用量群に120mgを設定し、30mgでの投与4週後の安全性に問題がなければ次用量の検討に移行する試験デザインとした。しかしながら、開始用量である30mg群の中間解析において、プラセボと比較して著明な抗ウイルス効果が認められたため、120mg群の検討は不要と判断し、用量を上げていく試験方法を変更するとともに、当初計画していなかった5mgの用量群を新たに設定した。この結果、本試験は、HBe抗原陽性例(野生株)に対する本剤5、30又は60mgを12週間投与する無作為化、多施設共同、プラセボ対照比較試験として実施した。また、HBe抗原陰性例(pre-C変異株)に対しては、30mgを12週間投与する無作為化、単施設、プラセボ対照比較試験として実施した(なお、12週間の投与期間、24週間の追跡調査[治験薬を投与せず]を終了した後、被験者の希望により本剤30mgを非盲検下で継続供給できるよう計画を変更し、長期/継続投与試験を企図した:2.7.6.3.2.2参照)。その結果、本剤30mg以上の用量で強い抗ウイルス効果が認められたが、5mgはこの効果において用量不足であることが確認された。

表 2.5.1-1 B 型慢性肝疾患を対象とした本剤の臨床試験

試験段階	試験番号	HBV 株	HBe 抗原	病態	試験デザイン	用量 (用法は 1 日 1 回)	投与期間	解析例数	試験期間	試験報告書 添付場所
< 海外 >										
第 相 / 前期第 相	GS-94-404	野生株	陽性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	[ 初期試験 ] 125mg、プラセボ	4 週間	20 例	199 年 3 月 ~ 199 年 6 月	5.3.5.1.6/ref
					非対照 二重盲検	[ 長期試験 ] 60mg、120mg	24 週間	15 例	199 年 4 月 ~ 199 年 9 月	
前期第 相	GS-96-412 [ 初期試験 ]	野生株 pre-C 変異株	陽性 陰性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	5mg、30mg、60mg、プラセボ 30mg、プラセボ	12 週間	53 例 10 例	199 年 3 月 ~ 199 年 9 月	5.3.5.1.1
前期第 相	GS-96-412 [ 長期 / 継続 投与試験 ]	野生株 / pre-C 変異株	不問	代償性	非盲検非対照	30mg ( 10mg に変更 )	期限なし	39 例 <sup>1</sup>	199 年 9 月 ~ 200 年 10 月 <sup>2</sup>	5.3.5.2.2/ref
前期第 相	GS-96-413	野生株	陽性	HBV キャリア	プラセボ対照 二重盲検	30mg、プラセボ	12 週間	15 例	199 年 6 月 ~ 199 年 7 月	5.3.5.1.7/ref
後期第 相 / 第 相	GS-98-437	野生株	陽性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	10mg、30mg、プラセボ	48 ~ 96 週間	511 例	199 年 3 月 ~ 200 年 11 月 <sup>2</sup>	5.3.5.1.2
第 相	GS-98-438	pre-C 変異株	陰性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	10mg、プラセボ	48 ~ 96 週間	184 例	200 年 1 月 ~ 200 年 9 月 <sup>2</sup>	5.3.5.1.3
第 相	GS-98-435	YMDD 変異株	不問	肝移植 施行 / 待機	非盲検非対照	ADV 10mg ( + LAM 100mg ) <sup>3</sup>	期限なし <sup>4</sup>	131 例	199 年 5 月 ~ 200 年 11 月 <sup>2</sup>	5.3.5.2.3/ref
第 相	GS-00-461	YMDD 変異株	陽性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	ADV 10mg + プラセボ プラセボ + LAM 100mg ADV 10mg + LAM 100mg	48 週間	58 例	200 年 11 月 ~ 200 年 8 月	5.3.5.1.4
第 相	NUC20904	YMDD 変異株	陽性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	プラセボ + LAM 100mg ADV 10mg + LAM 100mg	52 週間	94 例	200 年 2 月 ~ 200 年 2 月	5.3.5.1.5
			不問	非代償性	非盲検非対照	ADV 10mg + LAM 100mg	52 週間	40 例		
< 国内 >										
第 相	ADF30002	YMDD 変異株	不問	代償性	非盲検非対照	ADV 10mg + LAM 100mg	16 週間	36 例	200 年 2 月 ~ 200 年 8 月	5.3.5.2.1
第 相	ADF30003 <sup>5</sup>	YMDD 変異株	不問	代償性	非盲検非対照	ADV 10mg + LAM 100mg	32 週間 <sup>6</sup>		200 年 6 月 ~ 実施中	

ADV : アデホビルビボキシル錠、LAM : ラミブジン錠

- GS-96-413 試験から移行した 3 例を含む
- 中間解析データの打ち切り日
- 本剤 10mg を非盲検下で単独投与し、継続してきたラミブジンを併用してもよいとする試験デザインであったが、ほとんどの症例がラミブジンを併用
- 投与期間は、有害事象の発現による投与中止、死亡、追跡データ不足、承認、開発プログラム終了のいずれかの早い日まで。解析例数は肝移植施行例 ( A 群 ) のみ
- ADF30002 試験から移行した症例を対象に現在実施中
- 最長承認まで

以上、有効性の観点からは、本剤の臨床用量は「30mg」が必要と推測されたが、本剤は長期間の投与が必要とされるため、安全性の観点からは、更に低用量の検討が重要であると考えられた。GS-96-412 試験における HBe 抗原陽性例（野生株）の成績から用量反応曲線モデルを作成し低用量の効果を推定した結果、本剤 10mg の抗ウイルス効果は最大の効果の 90%以上であり、良好な成績が得られた 30mg に近いものと推定されたため、長期投与の安全性を考慮すると、30mg よりも好ましい忍容性が期待される 10mg がより適している可能性が示唆された。したがって、次相の試験では、「10mg」も加えた長期投与による 2 つの後期用量設定 / 検証的試験（GS-98-437 及び GS-98-438 試験：2.7.6.3.1.2 及び 2.7.6.3.1.3 参照）を実施した。

GS-98-437 試験は、HBe 抗原陽性例（野生株）の代償性 B 型慢性肝疾患に対し、本剤 10 又は 30mg を投与する無作為化、多施設共同、プラセボ対照比較試験として実施した。また、GS-98-438 試験は、HBe 抗原陰性例（pre-C 変異株）に対し本剤 30mg を投与する計画であったが、試験開始前に先行した GS-96-412 試験（長期 / 継続投与試験：2.7.6.3.2.2 参照）において、本剤 30mg を 20 週以上投与することにより軽度でかつ可逆的な腎機能障害が発現する症例が認められたことから、用量を 10mg のみの投与に変更し無作為化、多施設共同、プラセボ対照比較試験として実施した。その結果、GS-98-437 及び GS-98-438 試験のいずれの成績においても、本剤 10mg の投与によりプラセボと比較して有意な有効性（血清 HBV-DNA 量、ALT 及び肝組織像の改善）が得られ、また良好な忍容性が確認された。しかしながら、GS-98-437 試験の 30mg 群において、前述の GS-96-412 試験の長期投与時と同様、20 週以上投与した際に軽度の腎機能障害（可逆的）が発現した（2.7.4.3 参照）。

以上の有効性及び安全性の結果から、HBe 抗原陽性（野生株）及び陰性（pre-C 変異株）の代償性 B 型慢性肝疾患に対する本剤の臨床至適用量を「1 日 10mg」と判断した。

次に YMDD 変異ウイルスが発現した B 型慢性肝疾患に対する本剤の有効性を検討する GS-00-461 及び NUC20904 試験（2.7.6.3.1.4 及び 2.7.6.3.1.5 参照）を実施した。なお、これらの試験では、*in vitro* 試験において、HBV の野生株及び YMDD 変異株のアデホビルに対する感受性が同程度であったことから（2.6.2.2.3 参照）、GS-98-437 及び GS-98-438 試験の成績より臨床至適用量と考えられた「1 日 10mg」を検討用量として用いた。

GS-00-461 試験は、YMDD 変異ウイルスを有する HBe 抗原陽性の代償性 B 型慢性肝疾患を対象として、本剤 10mg 単独又はラミブジン 100mg との併用投与による無作為化、多施設共同のラミブジン単独投与を対照とした二重盲検比較試験として実施した。その結果、本剤 10mg 単独投与群及びラミブジンとの併用投与群は、ラミブジン単独投与群と比較して有意な抗ウイルス効果を示し、いずれの群においても良好な忍容性が認められた。

NUC20904 試験は、YMDD 変異ウイルスを有する B 型慢性肝疾患を対象とし、投与開始前の肝疾患の重症度から、2 群（A 及び B 群）に分類して実施した。A 群では、HBe 抗原陽性の代償性 B 型慢性肝疾患に対し、ラミブジン 100mg の継続投与に本剤 10mg を併用投与する無作為化、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検比較試験を実施した。一方、B 群では、HBe 抗原陽性又は陰性を問わない非代償性 B 型慢性肝疾患に対し、ラミブジン 100mg の継続投与に本剤 10mg を併用投与する多施設共同、非盲検非対照試験として実施した。その結

果、A群では、本剤 10mg とラミブジンの併用投与群は、ラミブジン単独投与群と比較して有意な抗ウイルス効果を示した。また、B群においては、本剤 10mg とラミブジンを併用投与することにより、A群における同投与群と同様の抗ウイルス効果を示した。なお、いずれの群においても良好な忍容性が認められた。

また、YMDD 変異ウイルスを有する肝移植施行例及び待機例を対象とした GS-98-435 試験 (2.7.6.3.2.3 参照) では、治験責任医師の判断によりラミブジン 100mg の投与を継続しながら本剤 10mg を併用投与できるという用法・用量にて実施し、大部分の患者において両剤が併用された。その結果、肝移植施行例及び待機例の両群において、他の試験と同様の抗ウイルス効果が確認され、また、安全性においても特に問題はみられなかった。これらの肝移植施行例では、98%の患者において腎障害が知られている免疫抑制剤 (シクロスポリン、タクロリムスなど) が併用されたが、元々腎機能が低下していた患者を除き本用法・用量での長期投与 (中央値: 32 週) において、血清クレアチニン及び血清リンの著明な変動 (グレード 3 又は 4) は認められなかった。

以上、海外の試験において、本剤 10mg 単独投与は、HBV 野生株 (HBe 抗原陽性)、pre-C 変異株 (HBe 抗原陰性) 及び YMDD 変異株による種々の代償性 B 型慢性肝疾患に対し有効であることが確認された。また、本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用投与は、YMDD 変異ウイルスによる代償性及び非代償性の B 型慢性肝疾患に対して有効であることが確認されるとともに、腎機能障害を含めた安全性に特に問題がないことが確認された。

・海外臨床薬理試験 (GS-00-472、GS-00-473、GS-00-474、GS-00-475 及び GS-00-476 試験)

5.3.1.1.1, 5.3.3.2.2, 5.3.3.3.1, 5.3.3.3.2, 5.3.3.4.1

海外における本剤の薬物動態は、200 年より B 型慢性肝疾患患者を対象とした臨床薬理試験 (GS-00-472 試験: 2.7.2.2.2.2.2 参照)、特殊な集団として、腎機能の低下した成人及び肝機能の低下した成人 (GS-00-473 及び GS-00-474 試験) を対象とした臨床薬理試験において、本剤 10mg を用いて検討した。その結果、 $CL_{cr}$ : 50mL/min 未満の腎機能低下者においては、大幅な腎排泄の減少及び曝露量の増加が認められたことから、投与間隔を調節することが必要と考えられた (2.7.2.2.2.3.1 参照)。一方、肝機能低下者では、肝機能による薬物動態の変化が認められず、用法・用量の調節は必要ないと考えられた (2.7.2.2.2.3.2 参照)。

また、健康成人を対象に本剤 10mg 投与時の薬物相互作用 (GS-00-475 試験) 及び食事の影響 (GS-00-476 試験) を検討した。その結果、本剤とラミブジン、イブuproフェン、アセトアミノフェンあるいはトリメトプリム/スルファメトキサゾールを併用投与した結果、高用量 (本邦の通常用量の 4 倍以上) のイブuproフェンとの併用により、アデホビルの曝露量が約 22 ~ 33% 増加したが、その他の薬剤は、アデホビルの薬物動態に影響を与えなかった。なお、本剤はいずれの薬剤の薬物動態にも影響を及ぼさなかった (2.7.2.2.2.4 参照)。また、本剤の曝露量は、食事による影響をほとんど受けず、空腹時と食後のいずれも投与可能であると考えられた (2.7.1.2.4 参照)。

なお、その他の用量による薬物動態成績は、欧米の HIV 治療薬としての開発で検討された本剤 60mg 単回投与後の薬物動態、また、中国の健康成人男性における本剤 5、10 及び

30mg 単回投与後の薬物動態（GS-00-488 試験）が得られており、用量線形性が認められている（2.7.2.3.6 参照）。

#### 2.5.1.5.2. 本邦における臨床開発計画

- ・国内臨床薬理試験成績（ADF10001 試験）及び第 相臨床試験成績（ADF30002 試験）  
5.3.3.1.1, 5.3.5.2.1

海外においては、本剤は B 型慢性肝疾患の各種 HBV 株（Genotype、pre-C 変異、core-promoter 変異又は YMDD 変異など）及び疾患の重症度（代償性 / 非代償性）にかかわらず、ほぼ同様の有効性を示すことが確認され、あらゆる病態の B 型慢性肝疾患に対する使用が承認されている。

しかし、本邦においては、以下の理由により「ラミブジン投与により YMDD 変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められた B 型慢性肝炎（B 型肝硬変を含む）」を対象を限定し、かつ用法として「ラミブジンとの併用」により開発を進めることとした。

1. 本剤は構造的特徴から変異ウイルスの出現頻度が低いと考えられ、これまでの海外の臨床試験成績から変異ウイルスの出現も認められていないが、汎用された場合、本剤に抵抗性を示す変異ウイルスが出現する可能性も否定できず、出現した場合の対応策が危惧される。しかし、HBV と同様に逆転写酵素を有する HIV 感染症の治療においては、変異ウイルスの出現を抑制するための多剤併用療法が奏効しており、HBV 感染症の治療においてもラミブジンを併用することにより新たな変異ウイルスの出現を抑制できる可能性があること。
2. 本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した場合の薬物動態は、両薬剤を単独投与した際の薬物動態とほぼ同様であり、相互作用も認められていないこと。
3. 現在、YMDD 変異ウイルス出現時の対応として、ラミブジン使用ガイドライン検討委員会が作成した「ラミブジン使用の手引き」<sup>25)</sup>では、ラミブジンの投与を中止することにより、それまで増殖が抑制されていた野生株が再増殖し、肝炎の急激な再燃（肝機能悪化）をきたすおそれがあるため、「ラミブジン治療を継続して他の治療法を併用すること」が推奨されているが、海外で YMDD 変異ウイルスを対象として実施されたすべての臨床試験（GS-00-461 及び NUC20904 試験など）では、ラミブジンを継続して本剤を併用するという用法・用量で実施されており、その結果、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与による YMDD 変異ウイルスに対する抗ウイルス効果及び忍容性が良好であったことが確認されていること。

この開発方針に添って、本邦で計画した ADF30002 試験（2.7.6.3.2.1 参照）では、YMDD 変異ウイルスを有する代償性 B 型慢性肝炎（B 型肝硬変を含む）を対象に、海外の臨床至用量である本剤 10mg にラミブジン 100mg を併用して 16 週間投与することとした。また、選択・除外基準、評価項目などを可能な限り GS-00-461 試験と類似させ、国内成績が海外成

績と類似していることを示すことができた際には、海外で蓄積されたデータを活用して申請することにより、本邦において対策が急がれる YMDD 変異ウイルスを有する B 型慢性肝疾患患者に本剤を早期に提供できると考えた。

なお、日本人におけるアデホビルの薬物動態を、海外で実施した薬物動態試験成績と比較するため、本邦において健康成人を対象に本剤 10mg 単回及び反復投与する ADF10001 試験（2.7.6.2.1.1 参照）を実施することとした。また、次頁に示したが、ADF30002 試験においても、日本人の B 型慢性肝炎患者（B 型肝硬変患者を含む）におけるアデホビルの薬物動態を入手することとした。

**2.5.1.6. 規制当局によるガイダンス及び助言**

200 年 月 日に実施された医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との初回治験相談において、本邦での本剤の臨床開発計画について種々助言を得、それぞれについての対応を以下に示した（5.4.1.1 参照）。

1. 臨床検査項目：

との助言を受けた。

これに対し、腎の医学専門家と相談し、腎機能障害を鋭敏に検出するため、血清クレアチニンに加えて血中 $\beta_2$ ミクログロブリンを、また、尿細管障害のマーカーとして尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン及び尿中 NAG の 3 検査項目を新たに追加設定し、腎への影響を慎重に観察しながら本邦での試験を実施することとした。

2. 薬物動態：

との助言を得た。

本助言についても全面的に受け入れ、本邦における ADF30002 試験に組み入れられた患者からの薬物動態データ（目標 8 例）を収集し、海外データと比較することとした。

3. 用法・用量：

また、

との助言

を得た。

本件については、本剤が民族的要因の影響を受けにくい薬物動態特性を有しており（2.7.2.3.5 参照）、実際に得られた海外の薬物動態成績から、人種（白人、黒人及びアジア人）及び背景因子（体重、性別及び年齢）による明らかな差が認められず、また、本剤 5～

60mg を単回投与した結果、用量と曝露量の間には線形性が示されており（2.7.2.3.6 参照）、本剤 10mg を単回投与した成績は民族間で類似していることが確認されていることから、本邦では、臨床至適用量である 10mg の薬物動態が海外の成績と類似していることを確認することで十分であると判断した。

また、以下の理由から、本邦における第 Ⅲ 相試験では、本剤 10mg 以外の用量を検討することは難しいと考えられた。

海外で実施した GS-96-412 及び GS-98-437 試験の成績から、本剤の最大の抗ウイルス効果が得られる用量は「30mg」であると示されているが、この用量は長期投与による腎機能障害発現の観点から臨床至適用量として選択できないと判断した。また、本剤 5mg の抗ウイルス効果は、GS-96-412 試験の成績から 30mg 投与と比較し明らかに用量不足であり、ADF30002 試験で対象とした「YMDD 変異株を有する代償性 B 型慢性肝疾患患者」に本用量を投与した場合、十分な病態の改善が得られない可能性が懸念され、本用量群の設定はプラセボ群の設定と同様、問題があると判断した。一方、本剤 10mg は、最大の抗ウイルス効果は得られないものの、それに近い効果を示す用量であることが GS-98-437 試験の成績で示されており、5mg のような問題はないと考えられた。また、海外で示されたこのような有効性（抗ウイルス効果）及び安全性（腎障害を含む）の成績は、HBV 側の要因（各種の変異の有無、genotype など）又は民族的要因（薬物動態、人種などによる内・外因性の要因）の影響を受けないことが示されている（2.7.3.3.3、2.7.4.7 参照）。

これらのことから、日本人における YMDD 変異株に対しても本剤 10mg の用量にて臨床試験を実施することは可能であると判断した。また、ADF30002 試験に先立って実施した日本人に本剤 10mg を投与する薬物動態試験（ADF10001 試験：2.7.6.2.1.1 参照）においても、欧米人及び他のアジア人（中国人、韓国人）と類似した成績が得られ、日本人においても同様の体内動態を示すと考えられたことから、ADF30002 試験では 10mg の 1 用量を検討することとした。

#### 4. HBV の遺伝子型（Genotype）：

との助言を得た。

本助言に対し、ADF30002 試験に組み入れられた患者から genotype データを適切に収集し、遺伝子型の影響を十分検討できる計画とした。

以上の対応を取り、200 年 月 日に治験届を提出した。その後、200 年 月 日に医薬品医療機器審査センターから以下の照会を受けた。

## 5. 安全性：

「安全性の観点からは国内での初めての併用投与であることから、推測による安全性予測に基づくのではなく、入院による投与や検査間隔を短くするなど不測の事態に備えて十分な安全性配慮が不可欠であると同時に、併用投与時の安全性プロファイルを把握できるようにすることが必要であると思われることから再検討されたい。」

当初、試験 4 週目以降においては、海外試験を参考に 4 週間隔での来院により評価する計画であったが、本照会を受け、通算投与 16 週間（継続して実施する ADF30003 試験を含む）までは来院間隔を短くし、「2 週間隔で来院すること」に変更するとともに、すべての来院において予定された全項目の臨床検査を実施し、被験者の安全確保を図ることとした。

## 2.5.1.7. 本邦における非代償性 B 型慢性肝疾患患者

2.5.1.3に記載したように、YMDD 変異ウイルス出現により一部の患者では ALT が 500 あるいは 1000IU/L を超える肝機能の急性増悪が認められた症例も報告されており<sup>26)</sup>、また、元々、非代償性 B 型肝硬変などの肝予備能が低下している患者では、このような増悪が起こった場合の死亡例が報告されている<sup>31)</sup>。そのため、医療現場においては、このような肝予備能の低下した患者ほど YMDD 変異ウイルスに直接作用しウイルス増殖抑制効果を示す新しい治療薬の登場が待たれているのが現状である。

しかし、本邦においては倫理的観点から、このような重篤な病態である「非代償性 B 型慢性肝疾患患者」を臨床試験の対象とすることは不適切と考えられたため、対象患者から除外した。また、現在、本剤の開発と並行して実施しているラミブジンの効能（B 型肝硬変）追加試験においても、非代償性患者は対象から除外している。しかし、

ことを計画し

ている。

本邦では、YMDD 変異ウイルスにより非代償性にまで進展した患者を対象として本剤の臨床試験を実施する計画はないが、今回、海外において実施した多数の非代償性 B 型肝疾患患者のデータを申請資料として提出し、更には国内でも臨床試験以外の使用例が報告され始めていることから、一部学会などで公表されたデータも引用し、今回、非代償性 B 型慢性肝疾患を適応に含めて承認を取得したいと考える。

本邦の ADF30002 試験においては、「非代償性 B 型慢性肝疾患患者」を対象としていなかったが、本申請において適応症に含めて承認を取得したいと考える根拠としては、以下の点が挙げられる。

1. 疾患の原因である HBV 自体は病態の進展によって変化するものではなく、本剤に対する感受性は同様である。

2. 本剤は肝代謝を受ける薬剤ではないため、肝機能の低下は本剤の体内動態に影響を与えない。
3. 代償性 B 型慢性肝疾患においては、国内外の有効性及び安全性データは良好で、かつ類似しており、人種差も認められていない。上記 1.及び 2.を含めて総合的に考えた場合に、非代償性 B 型慢性肝疾患においても同様に人種差はないと考えられる。
4. 海外試験において非代償性 B 型慢性肝疾患患者から得られた本剤の有効性は、血清 HBV-DNA 量又は ALT ばかりでなく、Child-Pugh スコアなどの肝不全に関連する病態マーカーの改善も示されており、安全性においても特に問題は見られていない。更には、本邦においても、まだ数は少ないものの、同様に有用であるとの報告がなされている。
5. このような重篤な病態の患者を対象とした臨床試験の実施は倫理的に問題であり、今後とも本邦での臨床試験の実施は困難であると考えられる。
6. 原疾患により肝腎症候群を呈して腎機能が低下する場合があるが、海外で実施した GS-98-435 試験 (2.7.6.3.2.3 参照) の報告では、慎重なモニタリングと必要に応じて用量調節 (投与間隔調整) することにより、安全性を確保できることが確認されている。

以上のことから、日本人の非代償性 B 型慢性肝疾患患者においても、同様の抗ウイルス効果及び肝機能 (肝不全の病態マーカーを含む) 改善効果が期待でき、かつ安全を確保しながら本剤を使用することが可能と考えられ、本申請において本剤の効能に含めることとした。

#### 2.5.1.8. 治験の倫理的実施

すべての試験は GCP に適合する標準手順書に従い実施された。すべての試験は、治験実施医療機関の治験審査委員会による承認のもとに行われた。インフォームド・コンセントが各被験者から得られ、また試験はヘルシンキ宣言を遵守して実施された。試験の実施に先立ち規制当局の承認が必要な国では、承認を取得した。

- 
- 1) Shiraki K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. J Gastroenterol Hepatol 2000;15 Suppl:E11-5
  - 2) Chang MH. Natural history of hepatitis B virus infection in children. J Gastroenterol Hepatol 2000;15 Suppl:E16-9
  - 3) Yuen MF, Lai CL. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. J Gastroenterol Hepatol 2000;15 Suppl:E20-4
  - 4) Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2000;15 Suppl:E25-30
  - 5) 八橋 弘. 肝炎ウイルス感染率とキャリア人口. 総合臨床 2002;51:1899-903
  - 6) 肝炎対策に関する有識者会議報告書 2001.3.30;厚生労働省報告書

- 7) 谷川 久一, 清澤 研道, 田中 英夫, 津熊 秀明, 各務 伸一, 吉澤 浩司 他. 肝がん白書 2000;日本肝臓学会
- 8) Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. Core Working Party for Asia-Pacific Consensus on Hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:825-41
- 9) 熊田 博光, 池田 健次, 茶山 一彰, 荒瀬 康司, 坪田 昭人, 鈴木 義之 他. .B型慢性肝炎のステロイド離脱療法. B型慢性肝炎 Q&A. 医薬ジャーナル社;2000.p.57-74
- 10) 大里外誉郎 編集. 医科ウイルス学. 南江堂;1992.p.231-3
- 11) 辻 孝夫 編集. ウイルス肝炎 - 病態・治療の最新の考え方 -. 南江堂;1993.p.195-201
- 12) 河崎 恒久, 賀古 真, 中島 猛行, 溝上 雅史, 日野 邦彦, 岩田 滉一郎 他. B型慢性肝炎に対する現行のインターフェロン療法の限界. *肝臓* 1994;35:91-2
- 13) 熊田 博光, 池田 健次, 茶山 一彰, 荒瀬 康司, 坪田 昭人, 鈴木 義之 他. B型慢性肝炎 Q&A. 医薬ジャーナル社;2000.p.36-8
- 14) Severini A, Liu XY, Wilson JS, Tyrrell DL. Mechanism of inhibition of duck hepatitis B virus polymerase by (-)- $\beta$ -L-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1430-5
- 15) 谷川 久一, 市田 文弘, 鈴木 宏, 林 直諒, 小俣 政男, 熊田 博光 他. 本邦における B型慢性肝炎に対する GG714 ( Lamivudine ) の臨床試験 - 国内 3 試験の総括 - *肝胆膵* 2000;40:171-90
- 16) Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. for the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-80
- 17) Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. on behalf of the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates:results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-32
- 18) Chang TT, Lai CL, Liaw YF, Guan R, Lim SG, Lee CM, et al. Incremental increase in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV(CHB) patients treated with lamivudine for four years. *Antiviral Therapy* 2000;5 Suppl.1:44
- 19) 犬山シンポジウム記録刊行会 編集. 総合討論 B型肝炎の新しい展開 第 22 回犬山シンポジウム. アークメディア;2001.p.114-8
- 20) 谷川久一. B型慢性肝炎に対する GG714 ( Lamivudine ) の長期使用経験. *肝胆膵* 2000;41:117-23
- 21) Ling R, Mutimer D, Ahmed M, Boxall EH, Elias E, Dusheiko GM, et al. Selection of mutations in the hepatitis B virus polymerase during therapy of transplant recipients with lamivudine. *Hepatology* 1996;24:711-3
- 22) Tipples GA, Ma MM, Fisher KP, Bain VG, Kneteman NM, Tyrrell DL. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 1996;24:714-7
- 23) Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 1998;27:628-33
- 24) Ono SK, Kato N, Shiratori Y, Kato J, Goto T, Schinazi RF, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest.* 2001;107:449-55

- 
- 25) ラミブジン使用ガイドライン検討委員会, B 型慢性肝炎に対するラミブジン「使用の手引き」  
2002 年 6 月改訂;13
  - 26) 熊田 博光. B 型慢性肝炎に対するラミブジン投与例の YMDD mutant の出現と消失について.  
B 型肝炎の新しい展開 第 22 回犬山シンポジウム. アークメディア;2001.p.95-9
  - 27) Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2001;1:232-41
  - 28) Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl:S125-45
  - 29) Papatheodoridis GV, Dimou E, Papadimitropoulos V. Nucleoside analogues for chronic hepatitis  
B:antiviral efficacy and viral resistance. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1618-28
  - 30) Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir dipivoxil  
therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology*  
2003;125:292-7
  - 31) 岩永 洋, 加治屋 勇二, 大久保 和昭, 宮副 誠司, 浜崎 圭輔, 中尾 一彦 他. ラミブジン抵抗性 B 型  
肝炎ウイルスの出現後に劇症化した B 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 2000;41:660-4

## 2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

### 2.5.2.1. 市販予定製剤と治験用製剤の生物学的同等性

海外の初期の臨床試験では、錠径 mm の大型の錠剤（アデホビルピボキシル（以下、本剤あるいは ADV）の含量 5、30 及び 60mg）を使用した。海外の後期の臨床試験及び本邦の臨床試験では、錠径 mm の小型の錠剤（ADV 含量 5、10 及び 30mg）を使用した。なお、欧米の HIV 感染症治療薬としての臨床試験においては、更に錠径 mm の中型の 60mg 錠が使用されたが、HBV 感染症治療薬としての臨床試験には使用されていない（2.7.1.1.1 参照）。

臨床試験で使用した製剤間の処方変更は、 の配合比（ ~ %）の変更及び錠剤の大きさ（錠径： ~ mm）の変更であるが、処方変更水準は の範囲内であった。これらの治験製剤のうち、錠径 mm の大型の錠剤及び錠径 mm の小型の錠剤については、いずれも pH の試験液で同様の溶出性を示した（2.7.1.2.1 参照）。

なお、治験製剤のうち、海外の初期の臨床試験における大型の 60mg 錠と HIV 感染症治療薬としての臨床試験で用いられた中型の 60mg 錠は、錠径で 倍（それぞれ 及び mm）、 の配合比で %（それぞれ 及び %）異なるが（ ）、ヒトにおいて生物学的同等性が示され、 の配合比及び錠剤の大きさの変更は、アデホビルのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないことが示唆された（2.7.1.2.2 参照）。

海外及び本邦の市販予定製剤（10mg 錠）と上記の海外の後期の臨床試験及び本邦の臨床試験で用いた小型の 10mg 錠は、同一処方で、形状は異なる（それぞれ 及び ）が、規格及び試験方法として採用した溶出試験法（pH ）及び pH の試験液で溶出試験を実施した結果、生物学的に同等であった（2.7.1.2.3 参照）。

これらの成績から、本邦で市販を予定している 10mg 錠と本邦ならびに海外の主な臨床試験で用いられた製剤（大型～小型の 5、10、30 及び 60mg 錠）は、すべて生物学的に同等と判断した。

### 2.5.2.2. ヒトにおける生体試料中濃度の分析法

ヒトにおける本剤経口投与後の薬物動態は、血漿及び尿中のアデホビル濃度により評価した。本邦及び海外で実施された臨床試験における血漿及び尿中のアデホビル濃度の測定法については、表 2.7.1-6 に示した。

### 2.5.2.3. バイオアベイラビリティに関する試験の結果

本剤のバイオアベイラビリティは、欧米の B 型慢性肝疾患患者に本剤 10mg を経口投与した時の AUC 及び HIV 感染症患者にアデホビル 1mg/kg を静脈内投与した時の AUC より算出し、アデホビルとして 58.6%（中央値）と推定された（2.7.1.2.5 参照）。一方、日本の健康成人に本剤 10mg を経口投与した時の尿中アデホビル排泄率が約 60% という成績が得られており（2.7.2.2.1.1 参照）、本剤がアデホビルに加水分解された後、更なる代謝を受けずに

アデホビルとして尿中に排泄されるという代謝・排泄プロファイルから一貫性のある結果が得られていると考えられる。

食事が市販予定製剤の薬物動態に及ぼす影響を欧米の健康成人で検討した結果、食後投与で  $t_{max}$  の延長が認められたものの、曝露量 ( $C_{max}$  及び AUC) にはほとんど差が認められなかった。したがって、本剤は空腹時と食後のいずれの投与も可能であると考えられた (2.7.1.2.4 参照)。

また、pH ~ の試験液で本剤の溶出に対する pH の影響を検討した結果、本剤の溶出は pH による影響をほとんど受けなかったことから (2.7.1.2.1 参照)、胃酸分泌の個体内変動あるいは個体間変動に基づくバイオアベイラビリティの変動は小さいことが推察された。実際に日本の健康成人男性に本剤 10mg を単回経口投与した時の  $C_{max}$  及び AUC<sub>0-24</sub> は、それぞれ  $22.9 \pm 3.3 \text{ ng/mL}$  及び  $215.5 \pm 30.4 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$  (算術平均値  $\pm$  標準偏差) で、変動係数はいずれも約 14% であり、曝露量の個体間変動は概して小さかった (2.7.2.2.1.1 参照)。

### 2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

#### 2.5.3.1. 薬物動態の特徴

アデホビルピボキシル（以下、本剤あるいはADV）は、アデホビルのプロドラッグであり、経口投与後、小腸あるいは血中に存在するエステラーゼにより、モノ脱エステル体を経て、速やかにアデホビルとピバリン酸に加水分解される。アデホビルは更なる代謝を受けずに、腎糸球体ろ過及び尿細管分泌により尿中に排泄される。なお、細胞内に取り込まれたアデホビルはアデホビルーリン酸を経て速やかに活性本体であるアデホビルニリン酸（細胞内半減期 40 時間）に代謝される（2.7.2.2.1.3 参照）。一方、ピバリン酸は血中でカルニチンと抱合体を形成し、ピバロイルカルニチンとして尿中に排泄される<sup>32, 33</sup>）。ヒト血漿あるいは血清蛋白に対するアデホビルの結合率は 4% 以下と低い。本剤 10mg 経口投与後のバイオアベイラビリティはアデホビルとして 58.6% であり、本剤の曝露量は食事によりほとんど影響を受けなかったことから、本剤は空腹時及び食後のいずれの投与も可能であると考えられた（2.7.1.2.4 参照）。

日本の健康成人男性に本剤 10mg を空腹時単回及び 1 日 1 回 5 日間反復経口投与後のアデホビルの薬物動態を検討した結果、 $t_{max}$  はそれぞれ 0.75 及び 1.00 時間（中央値）、 $C_{max}$  は  $22.9 \pm 3.3$  及び  $24.5 \pm 3.8 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-24}$  は  $215.5 \pm 30.4$  及び  $249.3 \pm 32.9 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $t_{1/2}$  は  $6.89 \pm 1.21$  及び  $7.73 \pm 0.73$  時間（算術平均値 ± 標準偏差）であり、単回投与後と反復投与後は同程度の値であった。蓄積性の指標である  $R_0$ （反復  $AUC_{0-24}$ /単回  $AUC_{0-24}$ ）及び  $R_s$ （反復  $AUC_{0-24}$ /単回  $AUC_{0-\infty}$ ）は、それぞれ  $1.16 \pm 0.11$  及び  $1.05 \pm 0.12$  であり、実質的な蓄積性はなく、反復投与により薬物動態は変化しなかった。反復投与中のトラフ濃度推移より、反復投与開始後約 3 日で定常状態に達することが確認された。反復投与後の薬物動態は、単回投与後の成績（ $t_{1/2}$ ：5.2～8.9 時間）からの予測と一致していた。なお、単回及び反復投与後の尿中アデホビル排泄率は約 60% で、腎クリアランスは約 13～14L/hr であった（2.7.2.2.2.1.1 参照）。

また、欧米及び中国の臨床薬理試験成績より、本剤 5～60mg 単回経口投与後のアデホビルの薬物動態には、用量線形性が認められている（2.7.2.3.6 参照）。

#### 2.5.3.2. 特殊な集団における薬物動態の検討

欧米で B 型慢性肝炎以外の要因で進展した肝硬変により、中等度及び重度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア B 及び C）において、本剤 10mg 単回経口投与後の薬物動態を検討した結果、肝機能による薬物動態の変化は認められなかった（2.7.2.2.2.3.2 参照）。また、健康成人と B 型慢性肝疾患患者に本剤 10mg を投与した時の薬物動態を比較した結果、本邦、欧米のいずれの地域の比較においても、健康成人と B 型慢性肝疾患患者のアデホビルの薬物動態は類似していた（2.7.2.3.4 参照）。更に、ラミブジン投与中の日本の B 型慢性肝疾患患者に本剤 10mg を初回投与した時の層別解析の結果、B 型慢性肝炎患者と B 型肝硬変患者の薬物動態も類似していた（2.7.2.2.2.2.1 及び 2.7.2.3.4 参照）。したがって、肝機能の低下した B 型肝硬変患者においても用法・用量の調整は必要ないと考えられた。

一方、腎機能低下者における薬物動態を検討した結果、軽度の腎機能低下者（ $CL_{cr}$ ：50～80mL/min）では、腎機能正常者（ $CL_{cr}$ ：>80mL/min）に比べ、排泄の指標となるクリアラン

ス ( $CL/F$  及び  $CL_r$ ) が約 30% 減少し、曝露量 ( $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$ ) が約 30% 増加したが、用法・用量の調整が必要な変化ではないと判断された。しかしながら、中等度から重度の腎機能低下者 ( $CL_{cr} : <50\text{mL/min}$ ) では、腎機能正常者に比べ、アデホビルのクリアランスが約 60~80% 減少し、曝露量が約 1.6~5.7 倍増加したことから、用法・用量の調整を行う必要があると判断された (2.7.2.2.2.3.1 参照)。そこで、本剤 10mg 単回投与後の成績を用いて、定常状態における薬物動態をシミュレーションし、調整方法を検討した。

なお、 $1/10$  RH で 1 ヶ月間保存した時の低含量製剤 (5mg 錠) の安定性成績から低含量製剤の開発が困難と判断されたため (2.3.P.2.2.1 参照)、腎機能に応じて投与間隔の調整を行う方針で検討した。その結果、 $CL_{cr}$  値に基づき、表 2.5.3-1 に示すように投与間隔の調整を行うことにより、腎機能正常者と同様のトラフ濃度を保ち、過剰な曝露を抑えることができると考えられた (2.7.2.3.2.1 参照)。

表 2.5.3-1 腎機能低下患者における投与間隔調整

5.3.3.3.1 の表 13-1 を一部改変

	クレアチンクリアランス (mL/min)			血液透析患者
	$\geq 50$	20-49	10-19	
推奨用量	10mg	10mg	10mg	10 mg
推奨投与間隔	24 時間 (1 日)	48 時間 (2 日)	72 時間 (3 日)	7 日間 (透析終了後に投与)

血液透析を要する患者については、本剤 10mg を 7 日に 1 回、透析終了後に投与することにより、治療に必要な血中濃度を維持しながら、過剰な曝露を抑えることができると考えられた。ちなみに、4 時間の血液透析により、63% (中央値) の除去効率 (本剤投与量の約 36% 相当) で効率的に血漿中のアデホビルが除去できることが確認されている (2.7.2.2.2.3.1 参照)。

$CL_{cr}$  が 10mL/min 未満で、血液透析を実施しない患者の薬物動態成績は得られていない。

本剤の最も懸念される有害事象は腎機能障害であるが、本事象は本剤 30mg 以上を 20 週以上投与した後に認められている。その発現時期は 30mg 以上の投与においては投与量によらず同様であり (2.7.4.7.5 参照)、臨床至適用量の 6 倍に相当する 60mg を 12 週間投与した試験において良好な忍容性が確認されている (2.7.4.5 参照)。これらのことより、腎機能障害の発現には、 $C_{max}$  のような一時的な曝露量ではなく、長期にわたる曝露が関与していると推察された。

なお、上記の投与間隔で予測される腎機能低下者の AUC ( $AUC_{0-48} : 537\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$  [ $CL_{cr} : 20 \sim 49\text{mL/min}$ ] 及び  $AUC_{0-72} : 1332\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$  [ $CL_{cr} : 10 \sim 19\text{mL/min}$ ]) は、本剤 30mg を 1 日 1

回2及び3日間投与した時のAUC（それぞれ1200<sup>注1)</sup>及び1800ng・hr/mL<sup>注2)</sup>）よりも低値を示す。

更に、上記の投与間隔調整で達すると予測される $C_{max}$ （53.2ng/mL [ $CL_{cr}$ ：10～19mL/min]及び81.9ng/mL [血液透析患者]）は、健康成人に本剤60mgを投与した時の平均 $C_{max}$ （125ng/mL）よりも低値を示す（2.7.2.3.2.1、2.7.2.2.2.3.1及び2.7.1.2.2参照）。

以上のことから、腎機能低下者に上記の投与間隔調整で本剤10mgを投与した時、 $C_{max}$ の上昇によって治療の継続に影響する有害事象が発現する可能性は低いものと考えられた。

上記の投与間隔調整では、腎機能正常者に比べ、 $C_{max}$ は血液透析を行っていない腎機能低下者で約1.6～2.6倍（2.7.2.3.2.1参照）、血液透析を要する腎機能低下者で約4.7倍高値を示し（2.7.2.2.2.3.1参照）、 $t_{1/2}$ も延長するが、投与間隔をあけることにより、アデホビルのAUC及びトラフ濃度を低下させて、反復投与における曝露量を抑えられることから、本調整法は、妥当であると考えられるが、定期的に腎機能の検査を行い、各患者の安全性と病態を確認しながら治療を行うことが必要であると考えられた。

小児については、参考になる薬物動態成績が得られていない。高齢者については、十分な薬物動態成績が得られていないが、アデホビルの薬物動態は、肝機能の影響を受けず、腎機能に依存することが示されていることから、高齢者においても、非高齢の成人と同様、 $CL_{cr}$ 値に応じて、上記のように投与間隔を調整する必要があると考えられる。参考までに、特殊集団等を対象とした臨床薬理試験（3試験）に組み入れられた高齢者の薬物動態を抽出した結果、 $CL_{cr}$ 値が母集団の平均的な値を示した高齢者は、母集団における平均的な薬物動態を示し、 $CL_{cr}$ 値が低めの高齢者は、曝露量が高くなる傾向が示唆された（2.7.2.3.2参照）。

なお、本剤と併用するラミブジンについては、 $CL_{cr}$ 値に基いた用量調整法が推奨されている（1.13.1参照）。本剤とラミブジンの併用投与により、両剤の薬物動態に相互作用が認められなかったことから（2.7.2.2.2.4参照）、併用治療においても、それぞれ、単独投与時の成績に基づいて、 $CL_{cr}$ 値に応じた投与を行うことが妥当であると考えられる。

### 2.5.3.3. 民族的要因

本剤の経口バイオアベイラビリティはアデホビルとして58.6%であり、食事によってアデホビルの曝露量にほとんど影響がない。血漿蛋白結合率は4%以下と低く、反復投与による実質的な蓄積性もない。また、本剤は経口投与後、小腸あるいは血中に存在する基質特異性の低いエステラーゼにより速やかにアデホビルに加水分解された後、更なる代謝を受けることなく尿中に排泄されるため、本剤の薬物動態は人種による影響を受けにくいと考えられる。

また、本剤10mg投与後の薬物動態成績を背景因子別に解析した結果、人種（白人、黒人及びアジア人）及び背景因子（体重、性別及び年齢）による明らかな差も認められなかった（2.7.2.3.3参照）。欧米の健康成人に10及び60mg単回投与した時の成績、ならびに中国の健康成人に5、10及び30mg単回投与した時の成績において、それぞれ、本剤の用量に対す

注1) 200ng・hr/mL×3×2回（欧米のB型慢性肝疾患患者に本剤10mg/日を反復投与した時のAUC<sub>0-24</sub> 200ng・hr/mL（2.7.2.2.2.2.2参照））

注2) 200ng・hr/mL×3×3回

る薬物動態の線形性が認められており（2.7.2.3.6 参照）、上記のような本剤の薬物動態特性及び臨床試験成績において民族差が認められなかったことから、臨床至適用量である 10mg の薬物動態が海外の成績と類似していることを確認することで十分であると判断した。その結果、日本、欧米、中国及び韓国の健康成人に本剤 10mg を単回及び反復経口投与した時の薬物動態成績において、アデホビルの薬物動態は欧米人とアジア人（日本人、中国人及び韓国人）で類似しており、更に B 型慢性肝疾患患者における日本と欧米の薬物動態比較においてもアデホビルの薬物動態は類似していた（2.7.2.3.5 参照）。

#### 2.5.3.4. 薬物相互作用

本剤は、経口投与後、小腸あるいは血中に存在するエステラーゼにより、主に吸収過程で速やかにアデホビルに加水分解され、アデホビルとして糸球体ろ過及び腎臓の近位尿細管のトランスポーターを介した尿細管分泌により尿中に排泄されると考えられている。

現時点において、アデホビルの尿細管分泌にかかわるトランスポーターの十分な情報は得られていないが、*in vitro* 試験の結果、アデホビルは有機アニオントランスポーター（以下、hOAT1）の基質であることが報告されている<sup>34)</sup>。したがって、hOAT1 による尿細管分泌で、アデホビルと競合する薬剤を併用する場合には、本剤の血漿中アデホビル濃度を上昇させる可能性が考えられるため、注意が必要である。なお、hOAT1 を介して尿細管分泌される薬剤であるフマル酸テノホビル ジソプロキシル<sup>35)</sup>と本剤併用時の薬物相互作用を検討した結果、両剤の薬物動態は影響を受けなかった（2.7.2.2.2.4 参照）。したがって、hOAT1 で輸送される薬剤であっても必ずしも相互作用が生じるものではないと考えられた。

アデホビルは 300 $\mu$ mol/L までの濃度でヒト肝チトクローム P450（以下、CYP）活性を阻害しなかった。一方、ADV は、ミダゾラム及びテストステロンを基質とした時の CYP3A4 活性に対する IC<sub>50</sub> 値がそれぞれ 19 及び 83 $\mu$ mol/L であり、K<sub>i</sub> 値はそれぞれ 8.8 及び 45 $\mu$ mol/L であった。しかしながら、ADV は速やかにアデホビルに代謝されるため、臨床用量では、血漿中 ADV 濃度は IC<sub>50</sub> 値及び K<sub>i</sub> 値には達しないと推察される（2.7.2.2.1.4 参照）。

本剤は、YMDD 変異ウイルスを有する肝機能が悪化した B 型慢性肝疾患患者の治療において、ラミブジン 100mg と併用投与することを予定しているが、欧米の健康成人で、本剤 10mg とラミブジン 100mg を 7 日間併用投与した時の両剤の薬物動態は、それぞれの薬剤を単独投与した時と同等であり、薬物相互作用はないことが示されている（2.7.2.2.2.4 参照）。実際に、日本の B 型慢性肝疾患患者に本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した時のアデホビルの薬物動態と日本の健康成人ならびに欧米の B 型慢性肝疾患患者に本剤 10mg を単独投与した時のアデホビルの薬物動態とは類似していた（2.7.2.3.4 参照）。

そのほかに、欧米の健康成人において、併用される可能性の高い薬剤（腎機能障害を引き起こすことが知られるイブプロフェン、肝機能障害を引き起こすことが知られるアセトアミノフェン又は腎排泄型抗菌剤のトリメトプリム/スルファメトキサゾール）をそれぞれ本剤 10mg と併用投与し、定常状態における薬物相互作用を検討した結果、アデホビルはいずれの薬剤の薬物動態にも影響を及ぼさなかった。一方、高用量のイブプロフェン（800mg × 3 回/日投与）は、アデホビルの C<sub>max</sub> 及び AUC をそれぞれ 33 及び 23% 増加させた。イブプロフェンとアデホビルは、いずれも hOAT1 を介して尿細管分泌されることが知られるが<sup>36)</sup>、

$t_{1/2}$  及び  $CL_r$  には変化がなく、尿中排泄率も同様に単独投与時に比べて 22% 増加したことから (2.7.2.2.4 参照)、トランスポーター (排泄過程) における競合ではなく、相対的に吸収率が増加していることが示唆された。この検討におけるイブプロフェンの用量は、本邦の臨床の現場で通常使用される用量 (1 日最大 600mg) より 4 倍以上高く、日本の通常用量での影響は、この試験成績よりも小さいものと推察されるが、通常用量での相互作用が明らかではないため、注意を要すると考えられた。

- 
- <sup>32)</sup> Totsuka K, Shimizu K, Konishi M, Yamamoto S. Metabolism of S-1108, a new oral cephem antibiotic, and metabolic profiles of its metabolites in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:757-61.
- <sup>33)</sup> Nakashima M, Uematsu T, Oguma T, Yoshida T, Mizojiri K, Matsuno S, et al. Phase I clinical studies of S-1108: safety and pharmacokinetics in a multiple-administration study with special emphasis on the influence on carnitine body stores. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:762-8.
- <sup>34)</sup> Cihlar T, Lin DC, Pritchard JB, Fuller MD, Mendel DB, Sweet DH. The antiviral nucleotide analogs cidofovir and adefovir are novel substrates for human and rat renal organic anion transporter 1. *Mol Pharmacol* 1999;56:570-80.
- <sup>35)</sup> Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001;20;4-7:641-8.
- <sup>36)</sup> 武田理夫. 特集/トランスポーター 4. 有機アニオントランスポーター(OAT). *臨床薬理* 2004;35:67-73.

## 2.5.4. 有効性の概括評価

5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2, 5.3.5.1.3, 5.3.5.1.4, 5.3.5.1.5, 5.3.5.1.6/ref, 5.3.5.1.7/ref, 5.3.5.2.1, 5.3.5.2.2/ref, 5.3.5.2.3/ref

### 2.5.4.1. はじめに

海外及び本邦において、種々の B 型慢性肝疾患（B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変）を対象に本剤の臨床試験を実施しており、その試験の一覧を表 2.5.4-1 に示した。

本章においてはこれらの試験から得られた有効性の成績を概括するとともに、以下に示す本邦における開発計画の重要な点の妥当性について考察する。

1. 対象患者を YMDD 変異ウイルス出現例に限定すること。
2. 海外における本剤の臨床至適用量 10mg、1 日 1 回（以下、本文中は省略）を日本人に適応すること。
3. ラミブジン 100mg と併用すること。

### 2.5.4.2. 海外で実施した臨床試験

#### 2.5.4.2.1. YMDD 変異ウイルスが出現していない患者での臨床試験

##### 2.5.4.2.1.1. GS-94-404 試験（第 相 / 前期第 相試験：用量探索試験）

5.3.5.1.6/ref

本試験は、HBe 抗原陽性（野生株）の代償性 B 型慢性肝疾患を対象として本剤又はプラセボ投与に無作為化割付され、本剤の用量を 125 250 500mg の順で増量し各々 4 週間投与する試験デザインとしていたが、HIV 開発プログラムにおいて、本剤の高用量（250 及び 500mg）の投与により消化管障害が発現したため、125mg の用量のみ検討する試験デザインに変更した。また、4 週間投与を終了した後、12 週間追跡調査（治験薬の投与なし）し、その後、本剤 60 又は 120mg の長期投与期間（24 週間）に移行する試験デザインとした（2.7.6.3.1.6 参照）。

なお、本剤の代謝過程において生じるピバリン酸の排泄にカルニチンが利用され、血清中のカルニチン量が減少する可能性があることから、長期投与期間では L-カルニチンを 1 日 500mg 補給することとした。

本剤 125mg を投与することにより、血清 HBV-DNA 量は投与後 1 週から急速に減少し、投与 4 週時におけるベースライン値からの変化量（中央値 [  $\log_{10}$  pg/mL : Digene Hybrid Capture 法 ] ）は - 3.85 であり、プラセボ群（ + 0.01 ）と比較して有意に減少した（  $p=0.003$  ）。なお、追跡期間の 4 週時点では、ほぼベースライン値にまで戻った。

長期投与期間では、本剤 60 又は 120mg の投与により、血清 HBV-DNA 量が投与後 1 週より急速に減少し、投与 24 週時における変化量（中央値 [  $\log_{10}$  mEq/mL : Chiron bDNA prove 法 ] ）は、60mg 群が - 3.85、120mg 群が - 3.04 であり、両群間に有意な減少の差は認められなかった（  $p=0.536$  ）。また、追跡調査 8 週時点では、ほぼ長期投与開始時のベースライン値にまで戻った。

#### 2.5.4 有効性の概括評価

以上の結果から、本剤 60 又は 120mg の投与が HBe 抗原陽性（野生株）の代償性 B 型慢性肝疾患に対し、十分な抗ウイルス効果を有していることが確認された。

表 2.5.4-1 B 型慢性肝疾患を対象とした本剤の臨床試験

試験段階	試験番号	HBV 株	HBe 抗原	病態	試験デザイン	用量 (用法は 1 日 1 回)	投与期間	解析例数	試験期間	試験報告書 添付場所
< 海外 >										
第 相 / 前期第 相	GS-94-404	野生株	陽性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	[ 初期試験 ] 125mg、プラセボ	4 週間	20 例	199 年 3 月 ~ 199 年 6 月	5.3.5.1.6/ref
					非対照 二重盲検	[ 長期試験 ] 60mg、120mg	24 週間	15 例	199 年 4 月 ~ 199 年 9 月	
前期第 相	GS-96-412 [ 初期試験 ]	野生株 pre-C 変異株	陽性 陰性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	5mg、30mg、60mg、プラセボ 30mg、プラセボ	12 週間	53 例 10 例	199 年 3 月 ~ 199 年 9 月	5.3.5.1.1
前期第 相	GS-96-412 [ 長期 / 継続 投与試験 ]	野生株 / pre-C 変異株	不問	代償性	非盲検非対照	30mg ( 10mg に変更 )	期限なし	39 例 <sup>1</sup>	199 年 9 月 ~ 200 年 10 月 <sup>2</sup>	5.3.5.2.2/ref
前期第 相	GS-96-413	野生株	陽性	HBV キャリア	プラセボ対照 二重盲検	30mg、プラセボ	12 週間	15 例	199 年 6 月 ~ 199 年 7 月	5.3.5.1.7/ref
後期第 相 / 第 相	GS-98-437	野生株	陽性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	10mg、30mg、プラセボ	48 ~ 96 週間	511 例	199 年 3 月 ~ 200 年 11 月 <sup>2</sup>	5.3.5.1.2
第 相	GS-98-438	pre-C 変異株	陰性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	10mg、プラセボ	48 ~ 96 週間	184 例	200 年 1 月 ~ 200 年 9 月 <sup>2</sup>	5.3.5.1.3
第 相	GS-98-435	YMDD 変異株	不問	肝移植 施行 / 待機	非盲検非対照	ADV 10mg ( + LAM 100mg ) <sup>3</sup>	期限なし <sup>4</sup>	131 例	199 年 5 月 ~ 200 年 11 月 <sup>2</sup>	5.3.5.2.3/ref
第 相	GS-00-461	YMDD 変異株	陽性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	ADV 10mg + プラセボ プラセボ + LAM 100mg ADV 10mg + LAM 100mg	48 週間	58 例	200 年 11 月 ~ 200 年 8 月	5.3.5.1.4
第 相	NUC20904	YMDD 変異株	陽性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	プラセボ + LAM 100mg ADV 10mg + LAM 100mg	52 週間	94 例	200 年 2 月 ~ 200 年 2 月	5.3.5.1.5
			不問	非代償性	非盲検非対照	ADV 10mg + LAM 100mg	52 週間	40 例		
< 国内 >										
第 相	ADF30002	YMDD 変異株	不問	代償性	非盲検非対照	ADV 10mg + LAM 100mg	16 週間	36 例	200 年 2 月 ~ 200 年 8 月	5.3.5.2.1
第 相	ADF30003 <sup>5</sup>	YMDD 変異株	不問	代償性	非盲検非対照	ADV 10mg + LAM 100mg	32 週間 <sup>6</sup>		200 年 6 月 ~ 実施中	

ADV : アデホビルビボキシル錠、LAM : ラミブジン錠

- GS-96-413 試験から移行した 3 例を含む
- 中間解析データの打ち切り日
- 本剤 10mg を非盲検下で単独投与し、継続してきたラミブジンを併用してもよいとする試験デザインであったが、ほとんどの症例がラミブジンを併用
- 投与期間は、有害事象の発現による投与中止、死亡、追跡データ不足、承認、開発プログラム終了のいずれかの早い日まで。解析例数は肝移植施行例 ( A 群 ) のみ
- ADF30002 試験から移行した症例を対象に現在実施中
- 最長承認まで

## 2.5.4.2.1.2. GS-96-412 試験（前期第 相試験：用量設定試験）

5.3.5.1.1, 5.3.5.2.2/ref

本試験では、HBe 抗原陽性（野生株）及び陰性（pre-C 変異株）の代償性 B 型慢性肝疾患を対象とし、HBe 抗原陽性例では 3 用量（5、30 及び 60mg）によるプラセボ対照、二重盲検比較により臨床至適用量を検討した。また、HBe 抗原陰性例（pre-C 変異株）では本剤 30mg を用いた並行群間、プラセボ対照、二重盲検比較により検討した。投与期間は、両群とも抗ウイルス効果、seroconversion<sup>注1)</sup>（以下、SC）、投与中止及び安全性が適切に評価できると考えられる 12 週間とし、その後 24 週間追跡調査（治験薬の投与なし）した（2.7.6.3.1.1 参照）。

本試験に先立ち実施した GS-96-404 試験の長期投与期間において、本剤を 60 又は 120mg を投与した結果、2 用量ともに強い抗ウイルス効果が認められたことから、本試験開始時点では更に低用量群を設定することとし、本剤 30、60、120mg 及びプラセボ群を設定した。試験開始時に 30mg 群及びプラセボ群に割り付け、投与 4 週後に中間解析し安全性に問題がなければ次用量の検討に進む試験デザインを計画していた。しかし、開始用量である 30mg 群の中間解析により、有意な抗ウイルス効果を確認したため、更に低用量群である 5mg 群を新たに追加した。すなわち、30mg 群について検討した後、5 及び 60mg 群を並行して検討することとし、120mg 群の検討は中止した。なお、本剤の代謝過程において生じるピバリン酸の排泄にカルニチンが利用され、血清中のカルニチン量が減少する可能性があることから、30 及び 60mg 群では L-カルニチンを 1 日 500mg 補給することとした。また、HBe 抗原陰性例（pre-C 変異株）に対する用量は、HBe 抗原陽性例の開始用量と同じ 30mg としたが、先行していた HBe 抗原陽性例での結果において、L-カルニチン 500mg の補給は過剰であったことから 125mg の補給とした。

HBe 抗原陽性例においては、3 用量ともプラセボ群と比較して、投与後 1 週から血清 HBV-DNA 量が有意に減少した。主要評価項目である投与 12 週時における血清 HBV-DNA のベースライン値からの変化量（中央値 [log<sub>10</sub> copies/mL : Roche Amplicor PCR 法]）は、プラセボ群が - 0.02、5mg 群が - 1.82、30mg 群が - 3.78、60mg 群が - 3.34 と用量に関連した血清 HBV-DNA 量の減少が確認された（ $p < 0.001$  : Kruskal-Wallis 検定）ものの、本剤 5mg の抗ウイルス効果は 30 又は 60mg より明らかに弱く、本剤 5mg は用量不足であると考えられた。5mg 群における 12 週目までの血清 HBV-DNA 量の推移を症例毎に検討した結果、4 週目以降は減少傾向が頭打ちとなり、より長期に投与してもそれ以上の減少は得られないと推察された。また、30mg から 60mg への増量では更なる有益性は認められず、HBe 抗原陽性の代償性 B 型慢性肝疾患における本剤の最大効果が得られる最小用量は「30mg」と推察された。

HBe 抗原陰性例（pre-C 変異株）では、投与 12 週時における血清 HBV-DNA の変化量は 30mg 群が - 3.59 であり、プラセボ群（- 0.28）と比較して有意な減少が認められ

注1) Seroconversion (SC) : HBe 抗原陽性・HBe 抗体陰性 (e 抗原過剰) から HBe 抗原陰性・HBe 抗体陽性 (e 抗体過剰) に変わる事。これは、e-seroconversion (以下、e-SC) と呼ばれている。e-SC が起これば肝炎の活動は鎮静化するとされている。

( $p=0.037$  : Wilcoxon 順位和検定)、この場合も、本剤 30mg で有益な効果を発揮すると推察された。

以上、有効性の観点からは、本剤の最大効果が得られる最小用量は「30mg」と推測されたが、本剤は長期間の投与が必要とされるため、安全性の観点からは、低用量の検討が重要であると考えられたため、本試験における HBe 抗原陽性例（野生株）の成績から用量反応曲線モデルを作成し低用量の効果を推定した結果、本剤 10mg の抗ウイルス効果は最大効果の 90% 以上であり、良好な抗ウイルス効果が得られた 30mg に近いものと推定されたため、長期投与の観点から、30mg よりも好ましい忍容性が期待される 10mg の投与がより適している可能性が示唆された。したがって、次相の試験では、「10mg」も加えた長期投与による後期用量設定 / 検証的試験 (GS-98-437 試験) 及び「10mg」の 1 用量での検証的試験 (GS-98-438 試験) を計画した。

一方、本試験は、12 週間の投与期間及び 24 週間の追跡調査を終了した患者が希望すれば引き続き本剤 30mg を非盲検下で使用できるように、長期 / 継続投与試験に参加できる試験デザインに変更した (2.7.6.3.2.2 参照)。しかしながら、GS-98-437 試験を並行して実施している間に、本試験において 32 週間以上投与した症例のうち、血中クレアチニン増加が 39 例中 4 例、血中リン減少が 39 例中 3 例に認められたことから、長期投与時の本剤 30mg の安全性が懸念され、臨床用量として適切でないとは判断された。

#### 2.5.4.2.1.3. GS-96-413 試験 (前期第 相試験 : 用量設定試験)

5.3.5.1.7/ref

本試験は、ALT 正常の HBV キャリアを対象として本剤又はプラセボ投与に無作為化割付され、本剤の用量を 30 60 120mg の順で増量し各々 12 週間投与し、24 週間追跡調査 (治験薬の投与なし) する試験デザインとしていたが、開始用量 30mg において著しい抗ウイルス効果が認められたため、60 及び 120mg の用量の検討を中止した (2.7.6.3.1.7 参照)。

なお、本剤の代謝過程において生じるピバリン酸の排泄にカルニチンが利用され、血清中のカルニチン量が減少する可能性があることから、L-カルニチンを 1 日 500mg 補給することとした。

本剤 30mg を投与することにより投与 12 週時における血清 HBV-DNA の変化量 (中央値 [  $\log_{10}$  copies/mL : Chiron bDNA probe 法 ]) は - 2.83 であり、プラセボ群 ( - 0.03 ) と比較して有意に減少した ( $p=0.028$  : Wilcoxon 順位和検定)。

## 2.5.4.2.1.4. GS-98-437 試験

## (後期第 相試験 / 第 相試験：用量設定試験 / 検証的試験)

5.3.5.1.2

本試験では、HBe 抗原陽性の代償性 B 型慢性肝疾患を対象に、本剤 10 及び 30mg を用いて有効性及びその臨床至適用量を並行群間、プラセボ対照、二重盲検比較により検討した (2.7.6.3.1.2 参照)。

本試験の主要評価項目は、肝組織の改善度 (Knodel 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) とし、更に本剤の更なる有益性を確認するための副次的評価 (血清 HBV-DNA 量の減少、ALT の変化量、HBe 抗原 SC など) も実施した。投与期間は 2 年目に投与を継続した患者における長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、また、プラセボ投与に切り替えられた患者における投与中止の影響を検討するために 96 週間とした。

本試験 1 年目における割付比率は、10mg 群：30mg 群：プラセボ群=1：1：1 とし、試験 2 年目には、10mg 群は 10mg の投与を継続する群又はプラセボ投与へ切り替える群の 2 群 (1：1) に再割付することとし、30mg 群は全例をプラセボ投与へ切り替え、プラセボ群は全例を 10mg 投与へ切り替えることとした。

また、GS-96-412 試験において L-カルニチンの低下が認められたことから、1 年目においては L-カルニチンを 1 日 250mg 又はプラセボを補給することとしたが、試験 2 年目においては、本剤 30mg を投与しないことから、血清カルニチンが基準範囲下限未満に低下した症例に対してのみ、L-カルニチンを 1 日 250mg 補給することとした。

有効性を解析した結果、投与 48 週時における肝組織の改善は、10mg 群 53%、30mg 群 59% で、プラセボ群 (25%) と比較して有意な改善率を示した (各々  $p < 0.001$  : Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。また、投与 48 週時における血清 HBV-DNA の変化量 (中央値 [log<sub>10</sub> copies/mL : Roche Amplicore PCR 法]) は、10mg 群が -3.52、30mg 群が -4.76 であり、プラセボ群 (-0.55) と比較して有意な差が認められた (各々  $p < 0.001$  : Wilcoxon 順位和検定)。また、肝機能マーカーである ALT の投与 48 週時における変化量 (中央値 [U/L]) は、10mg 群が -51、30mg 群が -54 であり、プラセボ群 (-17) と比較して有意な低下が認められた (各々  $p < 0.001$  : Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。更に、投与 48 週時における ALT 正常化率 (基準範囲上限以下) は、10mg 群が 48%、30mg 群が 55% であり、両群共にプラセボ群 (16%) と比較して有意に高かった (各々  $p < 0.001$  : Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。投与 48 週時における HBe 抗原 SC 例は、10mg 群が 20 例 (12%)、30mg 群が 23 例 (14%) であり、プラセボ群 9 例 (6%) と比較して有意な差が認められた (10mg 群 :  $p < 0.05$ 、30mg 群 :  $p = 0.011$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

以上の成績から、HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患に対し本剤 10 又は 30mg を投与した際の有効性は、ほとんど全ての評価項目においてプラセボ投与と比較して有意に優るものであった。しかし、2.7.4.3 に詳述したとおり、本剤 30mg では 20 週以上長期投与した際に軽度でかつ可逆的な腎機能障害が発現することが確認された。それに対し、本剤 10mg の投与では腎機能への影響を含め安全性に特に問題がないことが確認されたことから、HBe 抗原陽性の代償性 B 型慢性肝疾患に対する本剤の臨床至適用量を「10mg」と判断した。

なお、本剤 10mg 投与時の血清カルニチンへの影響については 2.7.4.3.1 に記載したが、本剤 10mg を投与する際に L-カルニチンを定期的に補給したり、また、血清中のカルニチン濃度をモニタリングする必要はないことが示唆された。

#### 2.5.4.2.1.5. GS-98-438 試験（第 相試験：検証的試験）

5.3.5.1.3

本試験では、HBe 抗原陰性（pre-C 変異株）の代償性 B 型慢性肝疾患に対する本剤 10mg の有効性を、並行群間、プラセボ対照、二重盲検比較により検討した（2.7.6.3.1.3 参照）。

なお、GS-98-437 試験の 1 年目 48 週投与において、本剤 10mg 投与では血清カルニチンへの影響が認められないことが確認されたため、本試験では血清カルニチンが基準範囲下限未満に低下した症例に対してのみ、L-カルニチンを補給することとした。投与期間は、GS-98-437 試験と同様に 96 週間とし、全症例が本剤の投与を少なくとも 48 週間受けられるようにし、本剤 10mg の投与を継続した患者における長期投与時の有効性及び安全性を検討すること、更にはプラセボ投与に切り替えられた患者における投与中止の影響を検討することを目的として、試験 2 年目の投与開始時に再割付することとした。

試験 1 年目の有効性を解析した結果、投与 48 週時における肝組織の改善度（Knodel 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と定義）は、10mg 群 64%、プラセボ群 33%（ $p < 0.001$ ；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）、血清 HBV-DNA の変化量（中央値 [log<sub>10</sub> copies/mL；Roche Amplicore PCR 法]）は、10mg 群 - 3.91、プラセボ群 - 1.35（ $p < 0.001$ ；Wilcoxon 順位和検定）、また、ALT 正常化率は各々 72% 及び 29%（ $p < 0.001$ ；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）であり、いずれの評価項目においても、両群間に有意な差が認められた。

試験 2 年目の有効性では、10mg 10mg 群では有意な抗ウイルス効果が維持され、試験 2 年目における ALT のベースライン値が基準範囲上限を超えていた症例は 79 例中 19 例（24%）であったが、48 週投与後において更に 4 例が正常化した。プラセボ 10mg 群では試験 1 年目の 10mg 群と同様の有意な抗ウイルス効果が示され、42 例中 25 例（60%）において ALT が正常化した。一方、10mg プラセボ群の多くの症例では、血清 HBV-DNA 量及び ALT が試験 1 年目のベースライン値にまで戻った。

以上の成績から、HBe 抗原陰性（pre-C 変異株）の B 型慢性肝疾患に対し本剤 10mg を投与することにより、肝組織像、ウイルスマーカー及び肝機能マーカーのいずれにおいても、プラセボと比較して有意な改善が認められた。

なお、2004 年 4 月に開催された欧州肝臓学会議（The European Association for the Study of the Liver：EASL）において、Hadziyannis ら<sup>37)</sup> によって本試験の長期投与時（投与 144 週まで）の成績が報告され、本剤 10mg を 144 週間投与することにより、有意かつ継続した血清 HBV-DNA 量の減少が認められ、血清 HBV-DNA 陰性化率も上昇し、また、ALT の低下と正常化が維持されており、本剤 3 年投与による有効性の持続が認められている。

## 2.5.4.2.2. 海外で実施した検証的試験成績の比較

表 2.5.4-2に GS-98-437 及び GS-98-438 試験の主要な有効性の結果の比較を示した。

HBe 抗原陽性（野生株）及び陰性（pre-C 変異株）の代償性 B 型慢性肝疾患に対し本剤 10mg を投与した際に、血清 HBV-DNA 量において pre-C 変異株がより減少し易い傾向が認められたものの、すべての評価項目の改善度はほぼ類似しており、pre-C 変異の有無は本剤の効果に影響しないことが示された（2.7.3.3.2 参照）。

表 2.5.4-2 GS-98-437 及び GS-98-438 試験における投与 48 週時の有効性成績の比較

5.3.5.1.2 表 14A、20A、21A、22A、23、27、32、F2A、F7AB.1、F12C.2 及び  
5.3.5.1.3 表 14A、20A、21A、22A、27、30、F2A、F7AB.1、F12C.1 のデータから作成

投与 48 週時における 有効性評価	GS-98-437 試験				GS-98-438 試験		
	プラセボ群 (N=167) <sup>1</sup>	10mg 群 (N=171) <sup>1</sup>	30mg 群 (N=173) <sup>1</sup>	p 値 <sup>2</sup>	プラセボ群 (N=61) <sup>3</sup>	10mg 群 (N=123) <sup>3</sup>	p 値
<b>肝組織の改善度</b>							
改善率	25%	53%	59%	<0.001 <0.001	33%	64%	<0.001
<b>Knodel HAI スコアの投与開始時からの変化量（中央値）</b>							
総スコア	0	-3	-4	<0.001 <0.001	1	-4	<0.001
壊死-炎症スコア	0	-2	-3	<0.001 <0.001	0	-3	<0.001
線維化スコア	0	0	0	0.061 0.001	0	0	0.005
<b>投与前後の相対評価：壊死-炎症</b>							
改善	41%	71%	77%	<0.001	42%	80%	<0.001
悪化	34%	13%	10%	<0.001	51%	3%	
<b>投与前後の相対評価：線維化</b>							
改善	24%	41%	54%	<0.001	25%	48%	<0.001
悪化	26%	14%	10%	<0.001	38%	4%	
<b>血清 HBV-DNA 量（copies/mL）</b>							
陰性化率	0%	21%	39%	<0.001 <0.001	0%	51%	<0.001
変化量 （中央値 [log <sub>10</sub> ]）	-0.55	-3.52	-4.76	<0.001 <0.001	-1.35	-3.91	<0.001
<b>ALT</b>							
正常化率	16%	48%	55%	<0.001 <0.001	29%	72%	<0.001
変化量 （中央値 [U/L]）	-17	-51	-54	<0.001 NA	-38	-55	NA
<b>HBe 抗原</b>							
SC 率	6%	12%	14%	<0.05 <0.05	NA	NA	NA
陰性化率	11%	24%	27%	<0.01 <0.001	NA	NA	NA

NA=未測定

- 肝組織の改善度、Knodel HAI の総スコア、壊死-炎症スコア及び線維化スコアについては、プラセボ群 146 例、10mg 群 150 例及び 30mg 群 145 例
- 上段=プラセボ群と 10mg 群の比較、下段=プラセボ群と 30mg 群の比較
- 肝組織の改善度、Knodel HAI の総スコア、壊死-炎症スコア及び線維化スコアについては、プラセボ群 55 例、10mg 群 112 例

B型慢性肝疾患に対し本剤 10mg を 48 週間投与した際の主要な臨床的有効性は、以下のとおりであった。

1. HBe 抗原陽性（野生株）及び陰性（pre-C 変異株）の代償性 B 型慢性肝疾患に対し、本剤 10mg を 48 週間投与することにより、肝組織が有意に改善した（Knodell HAI スコア及び投与前後の相対評価）。
2. 本剤 10mg を投与することにより、血清 HBV-DNA 量を有意に減少させるとともに、ALT を有意に低下させた。更に、HBe 抗原陽性例では、プラセボ投与と比較して、高頻度に HBe 抗原が陰性化し、HBe 抗原 SC 例もみられた。

### 2.5.4.2.3. YMDD 変異ウイルスを有する B 型慢性肝疾患を対象とした試験

#### 2.5.4.2.3.1. GS-00-461 試験 (第 相試験：検証的試験)

5.3.5.1.4

本試験では、YMDD 変異ウイルスを有する代償性 B 型慢性肝疾患に対し、本剤 10mg の単独投与 (ADV 群)、ラミブジン 100mg の単独投与 (LAM 群) 又は本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用投与 (ADV + LAM 群) の 3 群を用いて並行群間、二重盲検比較により検討した (2.7.6.3.1.4 参照)。

本剤の用量は、*in vitro* 試験において、HBV の野生株及び YMDD 変異株のアデホビルに対する感受性が同程度であったことから (2.6.2.2.3 参照)、GS-98-437 及び GS-98-438 試験の成績より臨床至適用量とした「10mg」を用いた。

投与期間は、GS-98-437 及び GS-98-438 試験の成績より、肝組織の改善、血清 HBV-DNA 量の減少及び ALT の低下が有意に認められた 48 週間とした。

有効性を解析した結果、主要評価項目である血清 HBV-DNA 量の  $DAVG_{16}$  (中央値 [  $\log_{10}$  copies/mL : Roche Amplicore PCR 法 ]、投与 16 週間の加重平均値とベースライン値の差) は、ADV 群が - 2.46、ADV + LAM 群が - 2.45 であり、LAM 群 - 0.07 と比較して有意な差が認められた (各々  $p < 0.001$  : Wilcoxon 順位和検定)。また、 $DAVG_{48}$  は、ADV 群 - 3.06、ADV + LAM 群 - 2.93 であり、LAM 群 (+ 0.05) と比較して有意な差が認められた (各々  $p < 0.001$  : Wilcoxon 順位和検定)。投与 48 週時における変化量 (中央値 [  $\log_{10}$  copies/mL ] ) は、ADV 群が - 4.04、ADV + LAM 群 - 3.59 であり、LAM 群 ( $\pm 0.00$ ) と比較して有意な差が認められた (各々  $p < 0.001$  : Wilcoxon 順位和検定)。また、投与 48 週時における ALT 正常化率は、ADV 群 47% (9/19 例、 $p = 0.004$  : Cochran-Mantel-Haenszel 検定)、ADV + LAM 群 53% (10/19 例、 $p = 0.001$  : Cochran-Mantel-Haenszel 検定) であり、LAM 群 5% (1/19 例) と比較して有意な差が認められ、その変化量 (中央値 [ U/L ] ) は、ADV 群が - 51、ADV + LAM 群が - 25、LAM 群が  $\pm 0$  であった。

以上の成績から、YMDD 変異ウイルスを有する代償性 B 型慢性肝疾患に対し本剤 10mg を単独又はラミブジン 100mg と併用投与することにより、臨床的、ウイルス学的及び一部の臨床検査 (肝機能検査) の各評価項目において有意な改善が認められた。

## 2.5.4.2.3.2. NUC20904 試験（第 相試験：探索的試験）

5.3.5.1.5

本試験では、YMDD 変異ウイルスを有する B 型慢性肝疾患に対し。本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際の有効性を検討した（2.7.6.3.1.5 参照）。

投与開始前の肝疾患の重症度により、HBe 抗原陽性（野生株）の代償性 B 型慢性肝疾患を A 群、HBe 抗原陽性（野生株）又は陰性（pre-C 変異株）の非代償性 B 型慢性肝疾患を B 群に分類し、A 群ではラミブジン 100mg を継続投与しながら本剤 10mg を追加投与するプラセボ対照比較試験とし、B 群では対象患者の肝予備能が低いいため病態の危険性を考慮し、ラミブジン 100mg を継続投与しながら本剤 10mg を追加投与する非盲検非対照試験として実施した。

本剤の用量は、GS-98-437 及び GS-98-438 試験の成績より臨床至適用量とした「10mg」を選択し、投与期間は他のラミブジン 100mg との併用投与を含む臨床試験と同様に、血清 HBV-DNA 量の減少及び ALT の低下が有意に認められた 48 週間を超える 52 週間とした。

有効性を解析した結果、投与 48 及び 52 週時における血清 HBV-DNA 量の持続改善率（ $5 \log_{10}$  copies/mL 以下へ減少又はベースライン値からの変化量が  $2 \log_{10}$  copies/mL 以上減少）は、A 群では ADV + LAM 群が 85%（39/46 例）に認められ、プラセボ + LAM 群（11%：5/46 例）に比較して有意な改善を示し（ $p < 0.001$ ； $\chi^2$  検定）、B 群では 92%（36/39 例）に認められた。血清 HBV-DNA 量（中央値 [  $\log_{10}$  copies/mL、Roche COBOS Amplicore PCR 法 ] ）の変動（ベースライン値 投与 52 週時）は、A 群ではプラセボ + LAM 群が 8.61 9.35 と増加したのに対し、ADV + LAM 群では 8.95 4.25 と著しい減少が認められ、B 群でも同様に 8.61 3.23 に減少した。投与 52 週時における血清 HBV-DNA 陰性化率（200copies/mL 未満）は、A 群のプラセボ + LAM 群では認められず、ADV + LAM 群が 20%（9/46 例）であり、B 群では 28%（11/39 例）であった。また、投与 48 及び 52 週時における ALT 持続正常化率は、A 群では ADV + LAM 群が 31%（14/45 例）に認められ、プラセボ + LAM 群 6%（3/48 例）に比較して有意に高く（ $p = 0.002$ ； $\chi^2$  検定）、B 群では 53%（20/38 例）であった。ALT（中央値 [ /ULN ] ）の変動（ベースライン値 投与 52 週時）は、プラセボ + LAM 群が 2.71 1.81、ADV + LAM 群では 2.20 1.03 と減少し、B 群では 1.86 0.85 に減少した。更に、投与 52 週時における HBe 抗原陰性化率は、A 群ではプラセボ + LAM 群が 2%（1/42 例）、ADV + LAM 群が 15%（6/40 例）であり、B 群では 30%（8/27 例）であった。

以上の成績から、臨床的、ウイルス学的及び臨床検査の各評価項目において改善が認められ、YMDD 変異ウイルスを有する代償性及び非代償性の B 型慢性肝疾患に対し、ラミブジン 100mg に本剤 10mg を加えて投与する療法は有用であることが示唆された。

## 2.5.4.2.4. GS-98-435 試験（肝移植施行例 / 待機例）

5.3.5.2.3/ref

本試験では、YMDD 変異ウイルスを有する肝移植施行例（A 群） / 待機例（B 群）をそれぞれの下記亜群（1～3 群）に分けて、本剤 10mg を非盲検下で単独投与し、継続してきたラミブジンを併用してもよいとする試験デザインとした。その結果、ほとんどの症例がラミブジンを併用したことから、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与試験として分類した。なお、本成績は、肝移植施行例（A 群）のみを対象とした中間報告書（2.7.6.3.2.3 参照）に基づいて記載したが、最近公表された肝移植待機例（B 群）を含めた追加データ<sup>38)</sup>についても記載した。

- 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：過去に実施された 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、本剤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 1A 群の基準を満たしていない又は HCV、HDV に重複感染し、重篤又は生命に危険を及ぼす肝移植施行例

本試験には計 131 例（1A 群 79 例、2A 群 10 例、3A 群 42 例）が組み入れられたが、9 例（1A 群 4 例、3A 群 5 例）が投与を中止した。その内訳は、死亡が 6 例（1A 群 2 例、3A 群 4 例）、有害事象の発現によるものが 3 例（1A 群 2 例、3A 群 1 例）であった。

主要評価項目である血清 HBV-DNA 量の  $DAVG_{24}$ （中央値 [  $\log_{10}$  copies/mL : Roche Amplicore PCR 法 ]、投与 24 週間の加重平均値とベースライン値の差、2A 群は対象外）は 1A 及び 3A 群ともに - 2.9、 $DAVG_{48}$  は 1A 群が - 3.2、3A 群が - 3.3 であり、ベースライン値から有意に減少した（いずれの時点においても  $p < 0.001$  : 1 標本 t 検定）。血清 HBV-DNA の変化量（中央値 [  $\log_{10}$  copies/mL ] ）は、投与 24 週時では 1A 群が - 3.5、3A 群が - 3.7、投与 48 週時では 1A 群が - 4.4、3A 群が - 3.9 であり更に減少した（各々  $p < 0.001$  : 1 標本 t 検定）。2A 群においては、試験開始前より本剤が投与されていたことから、ベースライン値（中央値=3.8）からわずかに減少し低値を維持していた（投与 24 及び 48 週時におけるベースライン値からの変化量 = - 0.6）。血清 HBV-DNA 陰性化率（400copies/mL 未満）は、投与 24 週時では 1A 群 9%、3A 群 23% であり、投与 48 週時では 1A 群 25%、3A 群 52% であった。一方、ALT 正常化率は、投与 24 週時では 1A 群が 47%、3A 群が 50% であり、投与 48 週時では 1A 群が 65%、3A 群が 53% であった。ALT（中央値 [ IU/L ] ）は、投与 24 週時では 1A 群が 41.0、3A 群が 57.5 であり、投与 48 週時では 1A 群が 33.5、3A 群が 50.0 であった。更に、血清学的評価では、投与 48 週時における HBe 抗原 SC 例は、1A 群では認められず、3A 群で 7 例中 1 例（14%）であった。また、投与 48 週時における HBs 抗原 SC 例においても、1A 群では認められず、3A 群で 6 例中 1 例（17%）であった。

なお、公表された肝移植待機例（B 群）を含めた追加データ<sup>38)</sup>における有効性解析対象は、A 群 196 例、B 群 128 例であり、投与期間（中央値）はそれぞれ 56.1 及び 18.7 週間であった。

#### 2.5.4 有効性の概括評価

投与 48 週時における血清 HBV-DNA の変化量（中央値 [  $\log_{10}$  copies/mL ] ）は A 群が - 4.3、B 群が - 4.1 であり、陰性化率（400copies/mL 未満）は A 群 34%、B 群 81%であった。ALT、アルブミン、ビリルビン及びプロトロンビン時間の正常化率は、A 群ではそれぞれ 49、76、75 及び 20%、B 群では 76、81、50 及び 83%であった。Child-Pugh スコアは、両群 90% 以上の症例で安定化又は改善が認められた。

以上のように、YMDD 変異ウイルスにより肝炎が再燃した肝移植前後の患者に対し本剤 10mg とラミブジン 100mg を 48 週間併用投与することにより、ウイルス学的、生化学的及び臨床的パラメーターを有意に改善することが確認され、本療法は重症患者においても有益であることが示唆された。

## 2.5.4.2.5. 海外で実施した各試験における抗ウイルス効果の比較

海外で実施した各試験の成績を比較するために、本剤の各用量を投与した際の血清 HBV-DNA の変化量を表 2.5.4-3 に示した。

投与 12 週時における本剤 10mg 単独又はラミブジン 100mg との併用投与における血清 HBV-DNA の変化量（中央値 [  $\log_{10}$  copies/mL ] ）は 2.5 以上の減少、本剤 30mg 単独投与では 3.5 以上の減少であった。また、投与 48 週時においては、両用量ともに更に約 1.0 減少した。一方、本剤 5mg を HBV 野生株に投与した GS-96-412 試験の成績では、表 2.5.4-3 には示していないが、投与 8 週時以降の血清 HBV-DNA 量の減少は頭打ちとなり（投与 8 週時 = -1.89、投与 10 週時 = -1.95、投与 12 週時 = -1.82）、B 型慢性肝疾患の治療に対し明らかに用量不足であると考えられた。

**表 2.5.4-3 海外で実施した各試験における本剤各用量を単独又は本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用して投与した際の血清 HBV-DNA 量（変化量又は実測値）の推移（中央値）**

5.3.5.1.1 表 6B 及び 4B、5.3.5.1.2 表 F7AB.1、5.3.5.1.3 表 F7AB.1、5.3.5.1.4 表 4.3.1.4、5.3.5.1.5 表 14.1.21 及び 14.2.21 ならびに引用文献<sup>38</sup>）のデータから作成

用量	試験番号	HBV 株	対象	症例数	ベースライン	血清 HBV-DNA の変化量 (又は実測値 [ $\log_{10}$ copies/mL ] )		
						12 週時	16 週時	48 週時
5mg	GS-96-412 試験	野生株	代償性	9	8.35	-1.82		
10mg 単独	GS-98-437 試験	野生株	代償性	171	8.40	-2.50		
	GS-98-438 試験	pre-C 変異株	代償性	123	7.10	-3.14	-3.35	-3.91
10mg 併用	GS-00-461 試験	YMDD 変異株	代償性	19	8.42	-2.55	-2.86	-4.04
				20	7.94	-2.71	-2.87	-3.59
	NUC20904 試験 <sup>1</sup>		代償性	46	8.95	(5.43)	(5.28)	(4.53)
			非代償性	40	8.61	(5.26)	(5.04)	(3.66)
	GS-98-435 試験 <sup>2</sup>		肝移植待機	128	7.4			-4.1
			肝移植施行	196	8.2			-4.3
30mg	GS-96-412 試験	野生株	代償性	15	8.53	-3.78		
		pre-C 変異株	代償性	8	6.87	-3.59		
	GS-98-437 試験	野生株	代償性	173	8.34	-3.72	-3.93	-4.76
60mg	GS-96-412 試験	野生株	代償性	15	8.63	-3.34		

1. NUC20904 試験では、血清 HBV-DNA の変化量（中央値）では集計していないため、実測値で記載した。

2. 引用文献<sup>38</sup>）から転載

また、本剤 10mg 投与時の血清 HBV-DNA の変化量を表 2.5.4-4 に示した。

YMDD 変異ウイルスを有する代償性及び非代償性の B 型慢性肝疾患に対し、本剤 10mg を単独又はラミブジン 100mg と併用投与した際の抗ウイルス効果は、野生株に対する場合と類似していた（2.7.3.3.2 参照）。

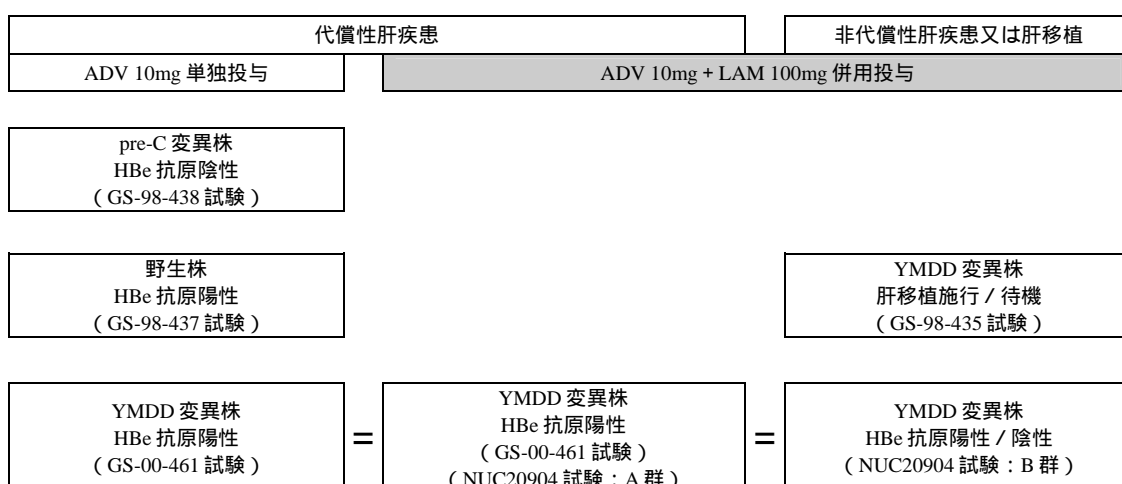
**表 2.5.4-4 海外で実施した各試験において本剤 10mg を単独又はラミブジン 100mg と併用して投与した際の血清 HBV-DNA 量（変化量又は実測値）の推移（中央値）**

5.3.5.1.2 表 F7AB.1、5.3.5.1.3 表 F7AB.1、5.3.5.1.4 表 4.3.1.4、5.3.5.1.5 表 14.1.21、14.2.21 及び引用文献38) のデータから作成

試験番号	対象	単独 / 併用	血清 HBV-DNA の変化量 (又は実測値 [log <sub>10</sub> copies/mL])		
			ベースライン	24 週時	48 週時
HBV 野生株を対象とした主要なプラセボ対照比較試験					
GS-98-437 試験	HBe 抗原陽性 / 代償性	単独	8.40	-2.85	-3.52
GS-98-438 試験	HBe 抗原陰性 / 代償性	単独	7.10	-3.65	-3.91
YMDD 変異ウイルスを有する症例を対象とした試験					
GS-00-461 試験	HBe 抗原陽性 / 代償性	単独	8.42	-3.35 (-2.86 <sup>1</sup> )	-4.04
		併用	7.94	-2.99 (-2.87 <sup>1</sup> )	-3.59
NUC20904 試験 <sup>2</sup>	HBe 抗原陽性 / 代償性	併用	(8.95)	(4.92)	(4.53)
	HBe 抗原陽性及び陰性 / 非代償性	併用	(8.61)	(4.71)	(3.66)
GS-98-435 試験 <sup>3</sup>	肝移植待機	併用	7.4		-4.1
	肝移植施行	併用	8.2		-4.3

- GS-00-461 試験の主要評価は投与 16 週時に実施 (括弧内は 16 週時のデータ)。
- NUC20904 試験では、血清 HBV-DNA の変化量 (中央値) では集計していないため、実測値で記載した。
- 引用文献38) から転載。

以上の海外試験成績から、図 2.5.4-1 に示すとおり、HBe 抗原陽性 (野生株) 又は陰性 (pre-C 変異株) あるいは YMDD 変異の有無にかかわらず、代償性 B 型慢性肝疾患に対し、本剤 10mg を単独又はラミブジン 100mg と併用投与することにより、有益な治療効果を示すことが確認され、かつ YMDD 変異ウイルスを有する非代償性 B 型慢性肝疾患又は肝移植前後の患者に対しても、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与することにより、有益な治療効果が得られることが確認された。



**図 2.5.4-1 海外で実施した各試験成績の関連性**

### 2.5.4.3. 本邦で実施した臨床試験

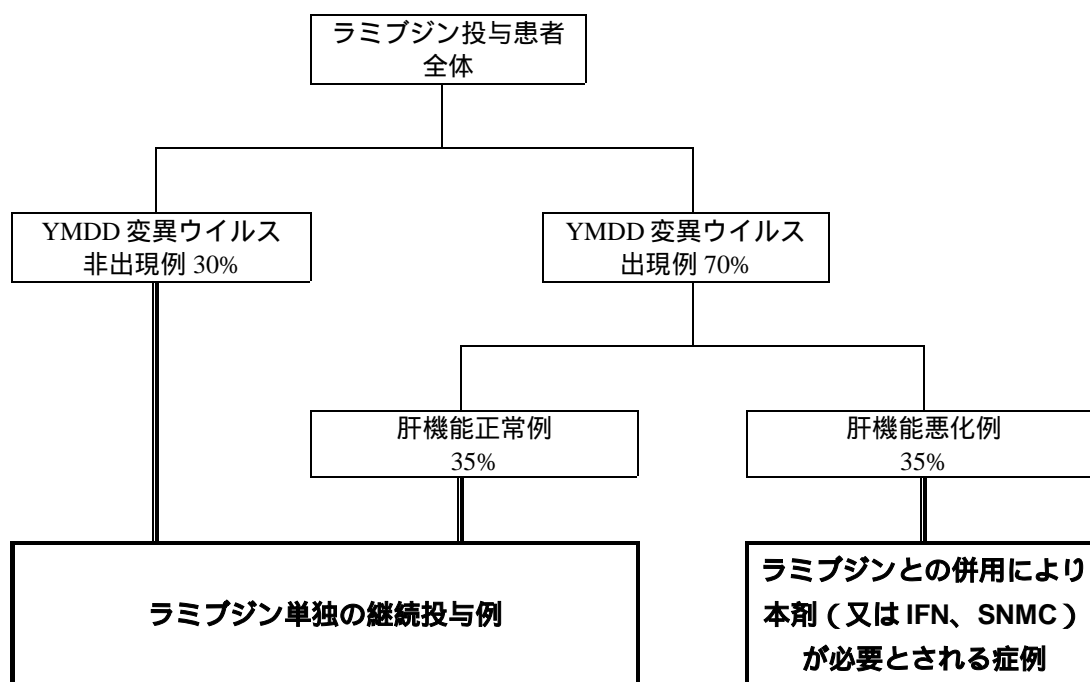
#### 2.5.4.3.1. 本邦における臨床試験計画

5.3.5.1.2, 5.3.5.1.3, 5.3.5.1.4, 5.3.5.1.5

本邦において、本剤の開発計画時点（200年 月現在）では、YMDD変異ウイルスの出現による肝機能悪化例が約800人程度と推定されていたが、ラミブジン錠（販売名：ゼフィックス®錠100）の販売実績から予測（処方箋からの算出）した結果、2004年には約3500人に達すると推定された。

B型慢性肝疾患患者におけるYMDD変異ウイルスの出現率は、海外では投与後1年で14～32%、投与後4年で67%以上<sup>39)</sup>、本邦では、投与1年目に19.7%、2年目では32.2%、3年目では43.8%、5年目では62.5%と報告されている<sup>40)</sup>が、YMDD変異ウイルスが出現しない残りの約1/3の症例では、ラミブジンの単独投与により、良好な臨床経過を辿ることが示されている。また、YMDD変異ウイルスが出現した場合でも、すべての症例が肝炎の再燃を引き起こすわけではなく、現在の本邦における医療状況では、5年間投与においてそれらの約半数（全体の1/3）においては再燃が認められないと報告されている<sup>40)</sup>。したがって、YMDD変異ウイルスによる肝炎再燃例は全体の1/3程度であり、これらの患者においてはYMDD変異ウイルスに対する治療が必要とされる（図2.5.4-2参照）。現時点においては、ラミブジン投与を継続し、インターフェロン（以下、IFN）又は強力ネオミノファーゲンシー（以下、SNMC）などを併用投与することを推奨しており<sup>41)</sup>、これらの治療によりSCの獲得及び肝機能が改善する症例も報告されている。

しかし、これらYMDD変異ウイルス出現例を長期的に追跡調査した結果、ラミブジンを野生株の増殖抑制の目的で継続投与した場合でも、肝炎の再燃により血清HBV-DNA量の増加、ALTの上昇及び肝組織の悪化を来した報告がなされており<sup>39, 42, 43, 44, 45, 46)</sup>、YMDD変異ウイルスが出現し肝炎が再燃した一部の症例では重症化（代償性から非代償性へ進展）が、また、元々肝予備能が低下している非代償性B型慢性肝疾患患者では死に至る場合も報告されている<sup>47)</sup>。本邦においては、これらの患者への対策が重要であり急がれるため、本剤を早急に供給できるような開発計画を立案した。



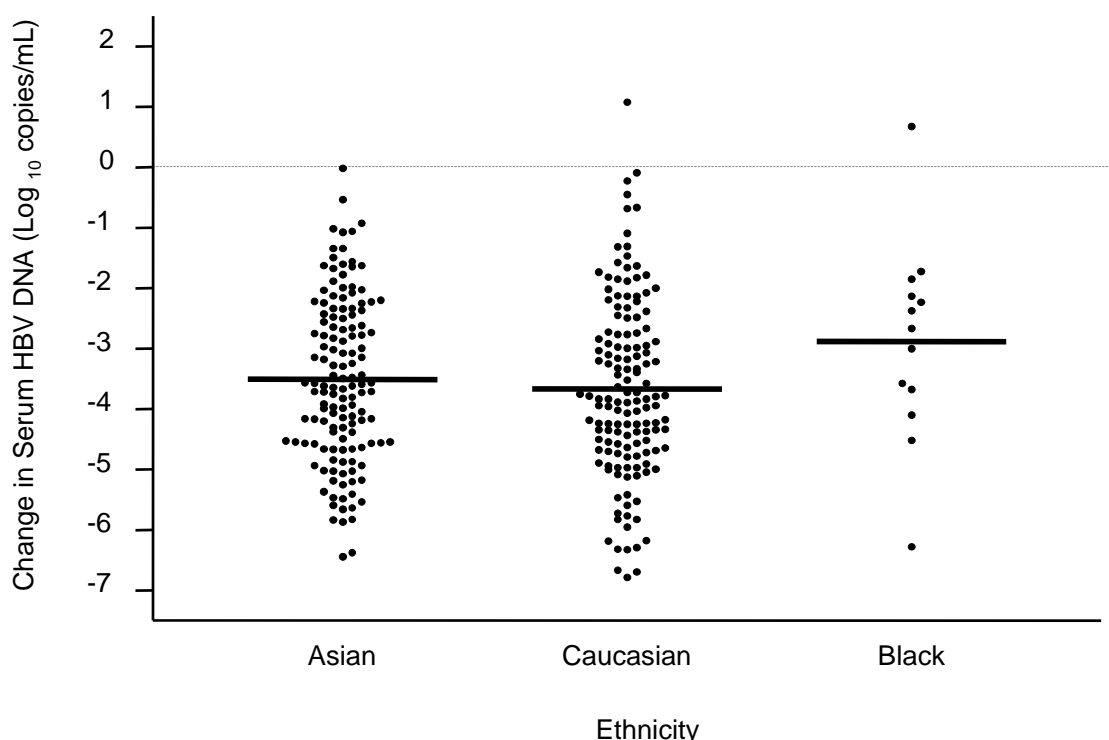
引用文献40) から作成

図 2.5.4-2 本邦におけるラミブジン投与 5 年後における B 型慢性肝疾患例

本邦を含めアジア地域における本剤の開発は GlaxoSmithKline 社が実施しているが、本邦における開発を計画するにあたり、本剤の特徴及び海外で実施した試験成績として、以下の情報が得られていた。

1. 非臨床試験 (*in vitro*) 成績から、アデホビルに対する感受性は野生株及び YMDD 変異株の間でほとんど差がない (2.6.2.2.3 参照)。また、第 Ⅰ相 / 第 Ⅱ相試験である GS-98-437、GS-98-438、GS-98-435 及び GS-00-461 試験の結果から、各種の HBV 株 (野生株、pre-C 変異株及び YMDD 変異株) によるいずれの B 型慢性肝疾患に対しても、本剤 10mg を投与することにより、同程度の治療効果を示す (2.7.3.3.2 参照)。
2. 第 Ⅰ相単回投与試験成績から、本剤 5、10 及び 30mg を投与した際のアデホビルの  $C_{max}$  は、用量に比例して増加し線形性を示す (2.7.2.2.2.1.2 参照)。また、中国及び欧米の健康成人ならびに欧米の B 型慢性肝疾患に対し、本剤 10mg を投与した際の薬物動態パラメータは類似していたことから (2.7.2.3.3 参照)、本剤の薬物動態は民族的要因による影響を受けにくく、人種差はほとんどないと考えられ、日本人においても、外国人と同様の薬物動態の推移を示すと推察された。

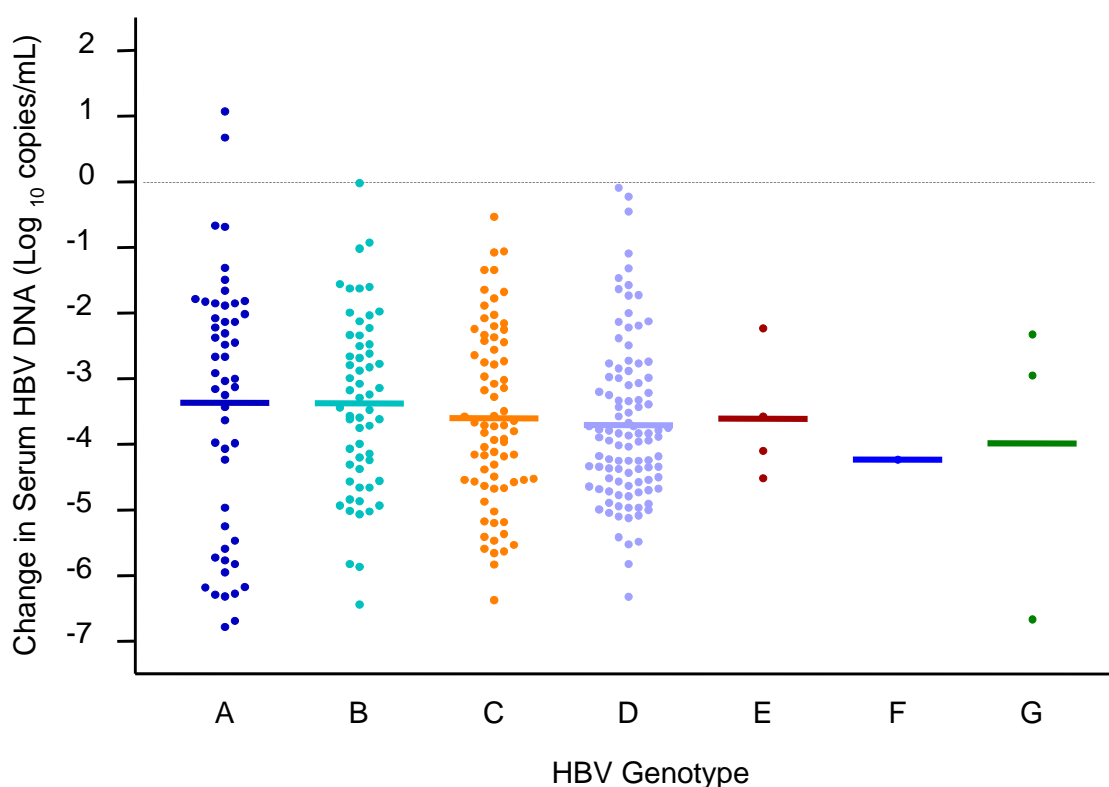
3. 第 相試験である GS-96-412 試験（初期試験：2.7.6.3.1.1 参照）の成績から、B 型慢性肝疾患に対して本剤 5mg は用量不足であると考えられ、30mg の投与により最大の効果を発揮することが示された。また、力学モデルを用いて用量反応曲線を作成した結果、本剤 10mg を投与した際の抗ウイルス効果は、最大効果の 90% 以上であると推定され、30mg の効果に近いものであることが推察された。また、第 相 / 第 相試験である GS-98-437 試験（2.7.6.3.1.2 参照）の成績から、本剤 10mg を投与した際の有効性は、プラセボ投与と比較して有意に優るものであり、30mg の効果と類似していた。一方、安全性の面においては、本剤 30mg を約 20 週以上投与することにより、軽度でかつ可逆的な腎機能障害（血中クレアチニン増加及び血中リン減少）の発現が確認されたが、本剤 10mg においては 48 週間投与した場合でも、その発現は認められなかったことから、長期投与が必要とされると考えられる本剤の臨床至適用量を「10mg」と判断した。更に、GS-98-437 試験の成績を層別して検討した結果、本剤 10mg の有効性は、人種及び HBV の遺伝子型（Genotype）により異なるものではなかった（図 2.5.4-3 及び図 2.5.4-4）。



5.3.5.1.2 表 F7AB.1 の元データから作成

**図 2.5.4-3 本剤 10mg の 48 週投与時における血清 HBV-DNA の  
ベースライン値からの変化量（GS-98-437 試験、人種別）**

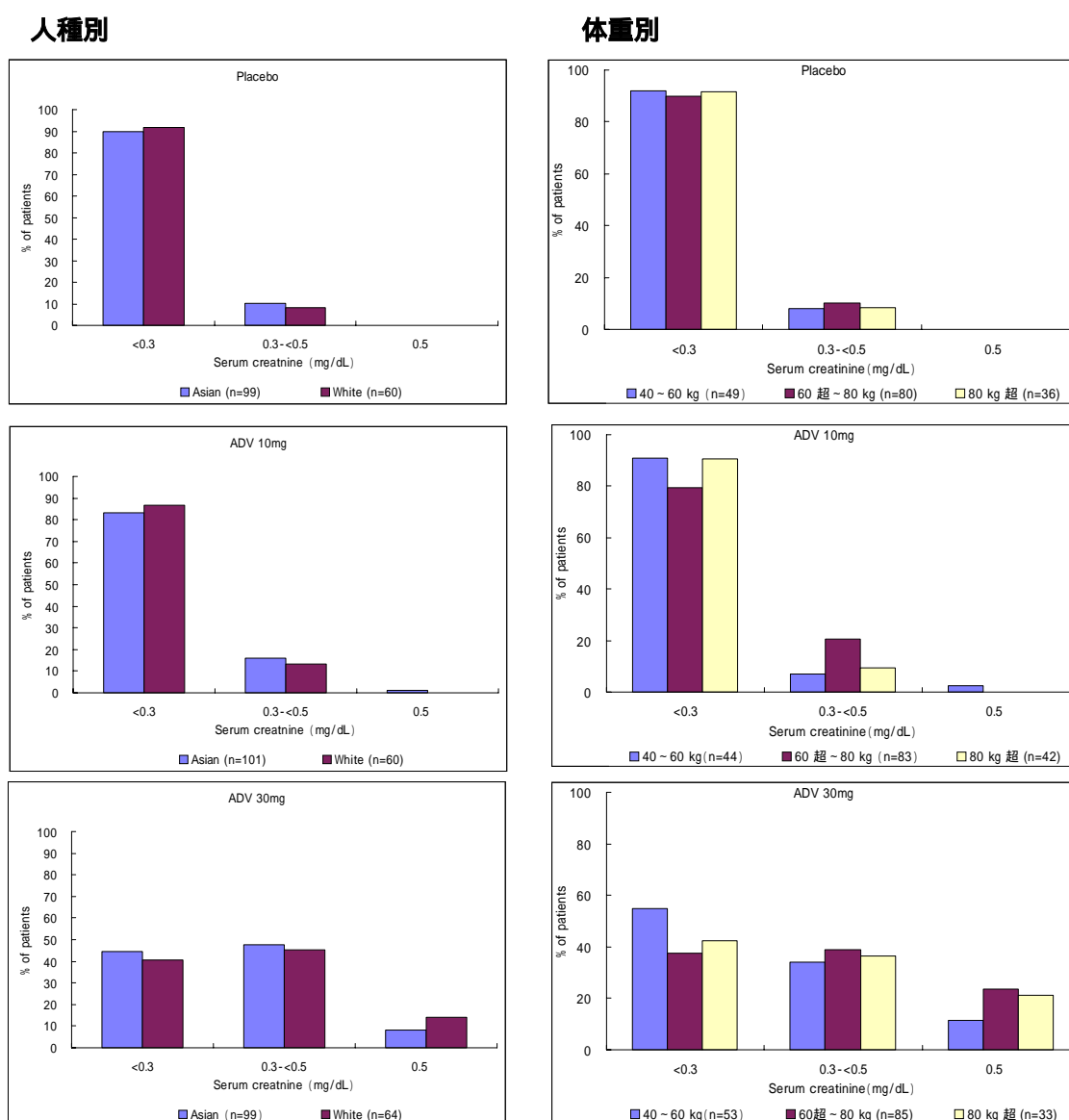
本章は、臨床的「有効性の概括評価」であるが、「本邦での計画」についての記述であるため、用量に影響を及ぼす本剤の腎への影響を検討した結果についても参考として示す。



5.3.5.1.2 表 F7AB.1 の元データから作成

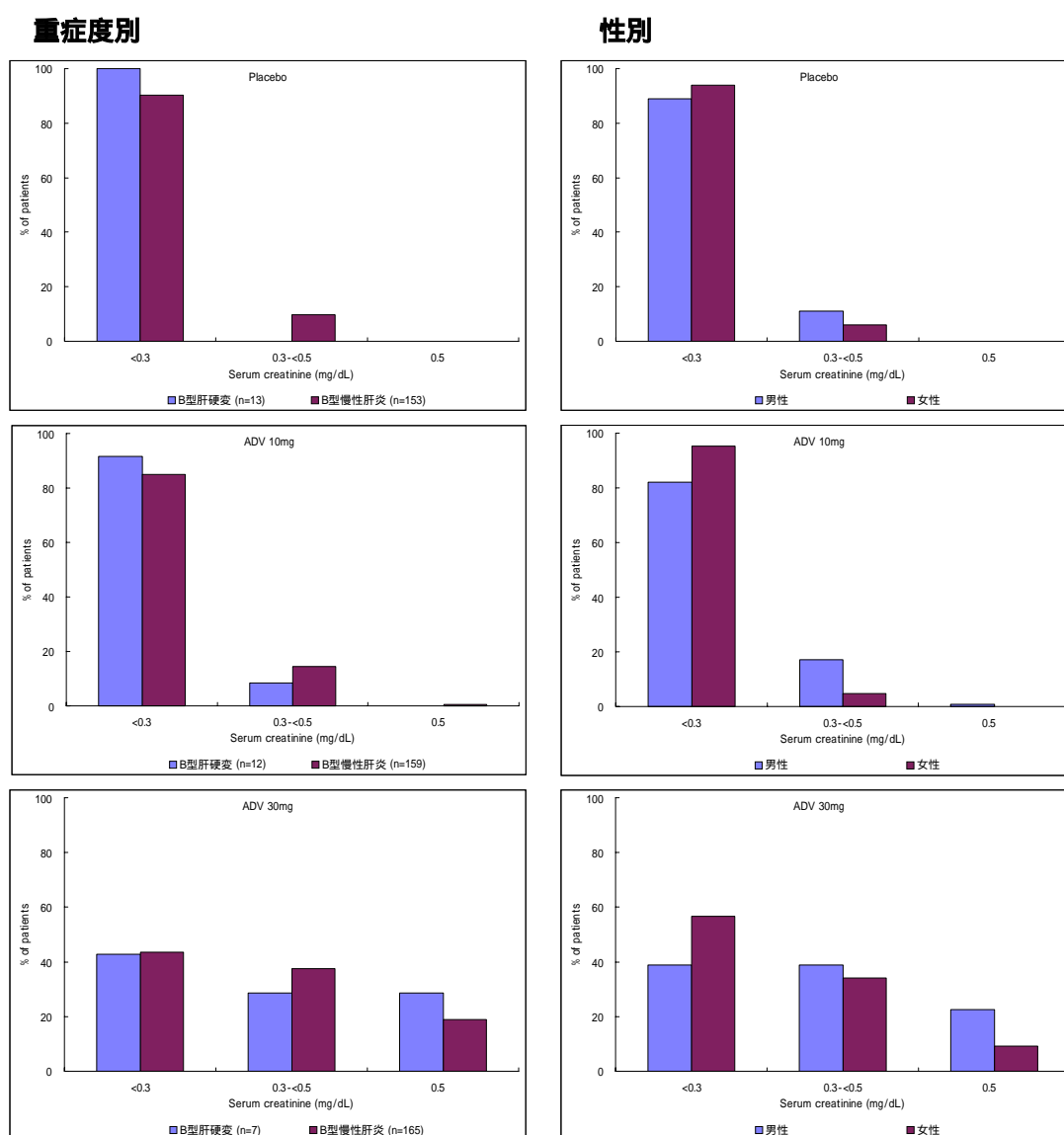
**図 2.5.4-4 本剤 10mg の 48 週投与時における血清 HBV-DNA のベースライン値からの変化量 (GS-98-437 試験、Genotype 別)**

4. 第 相試験である GS-98-437 試験の成績から、本剤 10 及び 30mg 又はプラセボを 48 週間投与した際の腎機能パラメータが変動（血清クレアチニンの上昇 [程度別：0.3 未満、0.3～0.5、0.5 以上] が少なくとも 1 回該当した場合）した症例の割合を、人種、体重、疾患の重症度又は性別で層別した。図 2.5.4-5 及び図 2.5.4-6 に示すとおり、これらの因子と血清クレアチニンが上昇する症例の割合との関連は認められず、日本人においても海外試験で認められた結果と同様、本剤 10mg の単独投与では、腎機能障害が発現する可能性は極めて低いと考えられた。
5. GS-00-461 及び NUC20904 試験（2.7.6.3.1.4 及び 2.7.6.3.1.5 参照）の成績から、本剤は YMDD 変異ウイルスを有する代償性及び非代償性の B 型慢性肝疾患に対しても、野生株による代償性 B 型慢性肝疾患に対して認められた有効性と類似した成績を示した（2.7.3.3.2 参照）。また、本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用投与は、腎排泄型のラミブジンとの併用であることから、本剤 30mg 以上の投与量で認められた腎機能障害の発現が懸念されたが、海外においては本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用による腎機能障害の発現は認められておらず、本邦でもその発現の可能性は低いと推察された。



5.3.5.1.2 表 F12D の元データから作成

図 2.5.4-5 血中クレアチニン増加（ベースライン値から 0.3 又は 0.5mg/dL 以上の増加）の発現状況（人種別、体重別）



5.3.5.1.2 表 F12D の元データから作成

図 2.5.4-6 血中クレアチニン増加（ベースライン値から 0.3 又は 0.5mg/dL 以上の増加）の発現状況（病態別、性別）

これらの情報及び本邦における医療状況を基に、本邦で実施する ADF30002 試験（2.7.6.3.2.1 参照）の内容について、以下のように検討した。

### <対象疾患>

前述した本邦における医療状況を勘案し、YMDD 変異ウイルスの出現により肝炎が再燃した患者への対策が重要であり急がれる状況であったことから、本邦における ADF30002 試験の対象患者は、「YMDD 変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められた患者」に限定した。

また、B 型慢性肝疾患は病態の悪化により、慢性肝炎から肝硬変又は肝癌へと進展し、最終的には肝不全へと辿る一連の病態であるが、GS-98-437 及び GS-98-438 試験の主要評価項目である肝組織の改善においては、病態の重症度（Knodell HAI 総スコア：肝硬変患者を含む）にかかわらず、本剤 10mg を投与することにより、プラセボ投与と比較して有意に改善することが認められ（2.7.3.3.3 参照）、安全性においても重症度による差はなかったことから、ADF30002 試験においては、B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変を区別せず両病態を対象とした。

更に、本剤は GS-98-437 及び GS-98-438 試験の各成績から、HBe 抗原陽性（野生株）及び陰性（pre-C 変異株）のいずれの B 型慢性肝疾患にも効果を発揮することが確認されていることから、HBe 抗原陽性 / 陰性の別についても問わないこととした。

以上のことから、ADF30002 試験の対象疾患は「ラミブジン投与により YMDD 変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められた B 型慢性肝炎（B 型肝硬変を含む）」とした。

### <用法・用量>

本邦における計画段階において、海外成績から以下の情報が得られていた。

- 1) 本剤の薬物動態は民族的要因を受けにくく、人種差はほとんどないと考えられ、日本人においても、外国人と同様の薬物動態の推移を示すと推察されること。
- 2) HBV の野生株及び YMDD 変異株のアデホビルに対する感受性は同程度であること。
- 3) 本剤 10mg の効果は B 型慢性肝疾患の病態（B 型慢性肝炎又は B 型肝硬変）、人種あるいは HBV の遺伝子型（Genotype）にかかわらず同程度であること。
- 4) 本剤 10mg の抗ウイルス効果は、HBe 抗原陰性に対してやや強い傾向が認められるものの、HBe 抗原陽性・陰性の両方で強い抗ウイルス効果が認められたこと。
- 5) 安全性の観点から、本剤 10mg を投与した際の腎への影響はほとんどなく、良好な安全性が確認されていること。

このような背景の中で、本邦での試験における「用量」に関しては、「日本人での用量設定の根拠」を得るために、当初、医薬品機構の助言を受けて複数の用量を設定して実施することを検討した。しかし、以下の理由により、「10mg」の 1 用量で実施せざるを得ないと判断した。

まず、海外で実施した GS-96-412 及び GS-98-437 試験の成績から、本剤の最大の抗ウイルス効果を得る用量は「30mg」であることが示されているが、この用量は長期投与により腎機能障害が発現しており、この腎機能障害の発現に人種差が認められていないことから、本邦でも同様の腎機能障害が発現すると推察され、「30mg」は選択できないと判断した。

また、10mg より低用量である「5mg」の抗ウイルス効果は、GS-96-412 試験の成績から 30mg 投与と比較し明らかに用量不足であることが示されており、また、海外で示された抗ウイルス効果は、HBV 側の要因（各種の変異の有無、genotype など）又は民族的要因（薬物動態、人種などによる内・外因性の要因）の影響を受けないことが示されている（2.7.3.3.3 参照）。そのため、本邦での試験の対象とした「YMDD 変異株を有する代償性 B 型慢性肝疾患患者」に「5mg」を投与した場合、十分な病態の改善が得られない可能性が懸念され、本用量群の設定はプラセボ群の設定と同様、問題があると判断した。

一方、本剤 10mg は、最大の抗ウイルス効果は得られないものの、それに近い効果を示す用量であることが GS-98-437 試験の成績で示されており、5mg のような問題はないと考えられたため、日本人の YMDD 変異株に対しても本剤 10mg の用量を用いて臨床試験を実施することが可能であると判断した。

用法については、本剤が汎用された場合、本剤に抵抗性を示す変異ウイルスの出現が危惧されるが、HBV と同様に逆転写酵素を有する HIV 感染症の治療においては、変異ウイルスの出現を抑制するための多剤併用療法が効果を上げており、HBV 感染症の治療においてもラミブジン併用することにより新たな変異ウイルスの出現を抑制できる可能性があること、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した場合の薬物動態は、両薬剤を単独投与した際の薬物動態とほぼ同様であり、相互作用も認められていないこと（2.7.2.2.2.4 参照）、

現在、YMDD 変異ウイルス出現時の対応として、ラミブジン使用ガイドライン検討委員会が作成した「ラミブジン使用の手引き」<sup>41)</sup>では、ラミブジンの投与を中止することにより、それまで増殖が抑制されていた野生株が再増殖し、肝炎の急激な再燃（肝機能悪化）をきたすおそれがあるため、「ラミブジン治療を継続して他の治療法を併用すること」が推奨されているが、海外で YMDD 変異ウイルスを対象として実施したすべての臨床試験（GS-00-461 及び NUC20904 試験など）では、ラミブジンを継続して本剤を併用するという用法・用量で実施されており、その結果から、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与による YMDD 変異ウイルスに対する抗ウイルス効果及び忍容性が良好であったことから、「ラミブジン 100mg と併用する」用法を選択した。

#### < 対照群の設定 >

「野生株の HBV が対象である場合には、プラセボが割り当てられて病態が増悪したとしても、ラミブジンを投与することにより治療可能であるが、YMDD 変異株が増殖した患者にプラセボが割り当てられ病態が増悪した場合、特に肝硬変患者の場合は救済が難しい。したがって、海外において、本剤の有効性が確認されている現状において、プラセボを対照として設定することは倫理的に難しい」との医学専門家などの見解から、プラセボ対照の設定は断念した。

また、実薬対照については、プラセボ対照の設定と同様、YMDD 変異ウイルスの急激な増殖により肝炎が増悪して致死的な状態に陥った場合、IFN 及び SNMC などの既存の治療法には限界があることから、実薬対照の設定も不可能と考えられた。

更に、本剤 5mg 群の設定は、GS-96-412 試験の成績から用量不足と判断されるため、HBV 野生株のみならず YMDD 変異ウイルスを有する代償性 B 型肝硬変患者に投与した場合、抗ウイルス効果が弱い結果、十分な病態の改善が得られない可能性が懸念されたことから、低用量の設定も難しいと考えられた。

なお、ADF30002 試験の主要評価項目は GS-00-461 試験に合わせ、血清 HBV-DNA の変化量に基づく  $DAVG_{16}$  (血清 HBV-DNA 量における投与 16 週間の加重平均値) としたが、血清 HBV-DNA 量は客観的な指標であり、NUC20904 試験の B 群と同様、非盲検非対照試験でも有効性を検証することは十分可能であると考えた。

以上のことから、ADF30002 試験は対照群を設定しない「非盲検非対照試験」とした。

#### < 投与期間 >

本邦における対象患者を「YMDD 変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められた患者」としたことから、ADF30002 試験では、適格性基準、評価項目などを、同様の患者を対象とした海外の GS-00-461 試験と可能な限り類似させた。GS-00-461 試験の投与期間は 48 週間であるが、主要評価項目は投与 16 週時における血清 HBV-DNA の変化量を基に算出した  $DAVG_{16}$  であった。GS-00-461 試験では、本剤 10mg 単独投与あるいはラミブジン 100mg との併用投与により、投与 16 週における血清 HBV-DNA 量がラミブジン単独投与と比較して有意に減少しており、YMDD 変異ウイルスの増殖を十分抑制していた。国内成績と海外成績との類似性を評価するには、ADF30002 試験の評価時期を GS-00-461 試験と同一にする必要があったため、投与期間を「16 週間」とした。

以上、本邦で計画した ADF30002 試験は、YMDD 変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められた B 型慢性肝炎 (B 型肝硬変を含む) を対象として、海外の臨床至適用量である本剤 10mg とラミブジン 100mg を 16 週間併用投与する非盲検非対照試験とした。また、対象患者、適格性基準、評価項目などを GS-00-461 試験と類似させ、国内成績と海外成績との類似性が検討できるよう計画し、次頁の臨床データパッケージ (図 2.5.4-7) を企画した。

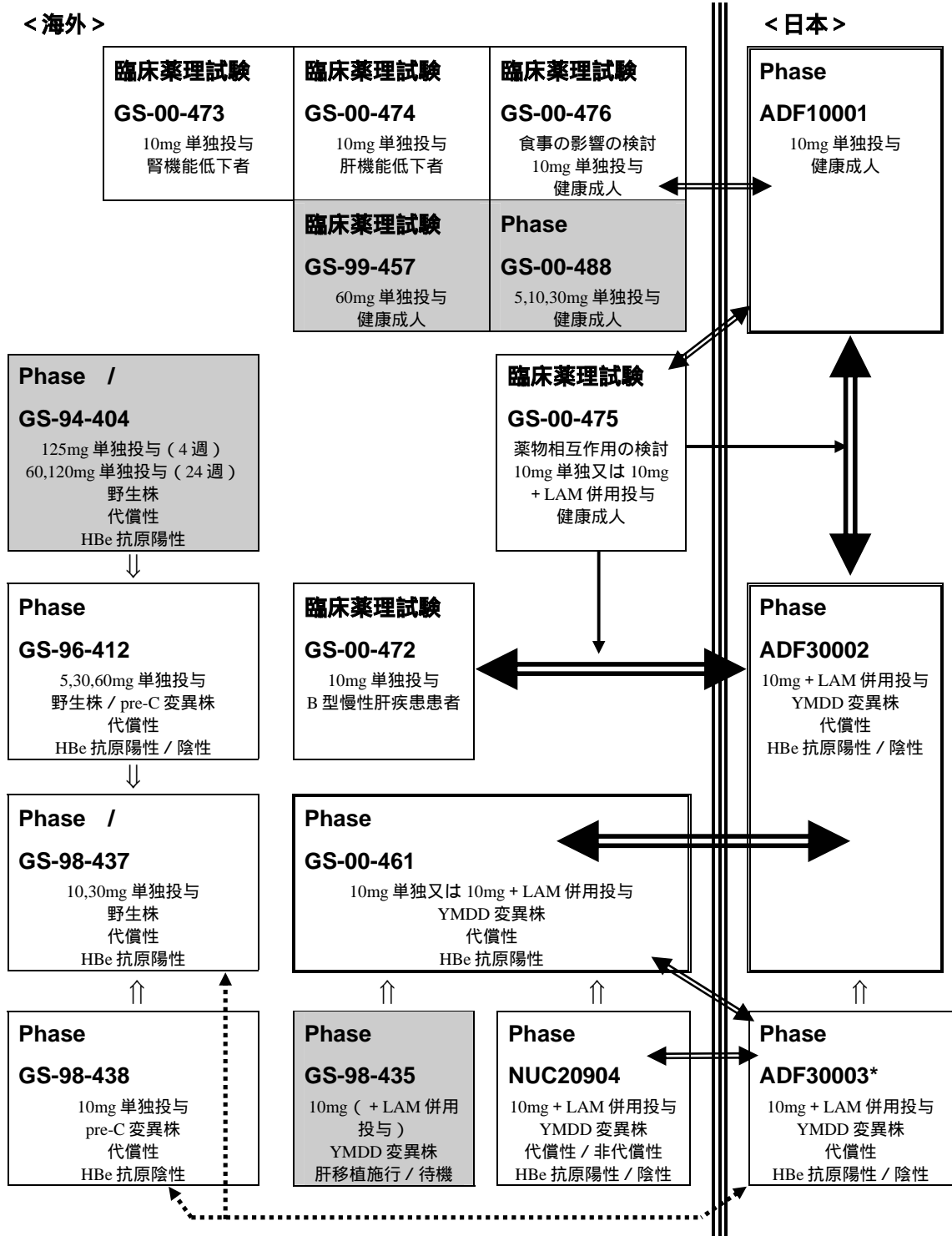


図 2.5.4-7 臨床データパッケージ  
(灰色部分は参考資料、他は評価資料。併用する LAM は 100mg)

**2.5.4.3.2. YMDD 変異ウイルスを有する B 型慢性肝炎患者 (B 型肝硬変患者を含む) を対象とした非盲検非対照試験****ADF30002 試験 (第 相試験 : 検証的試験)**

5.3.5.2.1

前述のように、本試験 (2.7.6.3.2.1 参照) では、YMDD 変異ウイルスが発現し肝機能の異常が認められた代償性 B 型慢性肝炎 (B 型肝硬変を含む) に対し、本剤 10mg とラミブジン 100mg を 16 週間併用投与した際の有効性を非盲検非対照試験により検討した。なお、HBe 抗原陽性 (野生株) 及び陰性 (pre-C 変異株) は問わないこととした。また、本試験の目的は、海外で実施した GS-00-461 試験において 16 週間投与した際の成績と本試験の成績との類似性を確認することであり、適合性基準、評価項目などを可能な限り GS-00-461 試験 (2.7.6.3.1.4 参照) と同一とした。

その結果、主要評価項目である血清 HBV-DNA 量の  $DAVG_{16}$  (平均値  $\pm$  標準偏差 [  $\log_{10}$  copies/mL : Roche Amplicore PCR 法 ] ) は  $-3.02 \pm 0.651$  (95% 信頼区間 =  $-3.231 \sim -2.805$ ) であり、その中央値は  $-2.95$  (  $Q1 \sim Q3 = -3.52 \sim -2.52$  ) であった。本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与を開始して以降、血清 HBV-DNA 量は経時的に減少し、投与 16 週時におけるベースライン値からの変化量 (中央値 [  $\log_{10}$  copies/mL ] ) は  $-3.75$  (  $Q1 \sim Q3 = -4.55 \sim -3.30$  ) であり著明な減少を示した。また、投与 16 週時における ALT 正常化率は 72% (26/36 例) であり、ALT のベースライン値からの変化量 (中央値 [ U/L ] ) は  $-68.5$  であった。

以上の成績から、本邦において YMDD 変異ウイルスが発現し肝機能異常が認められた B 型慢性肝炎 (B 型肝硬変を含む) に対し、本剤 10mg とラミブジン 100mg を 16 週間併用投与することにより、臨床的、ウイルス学的 (血清 HBV-DNA 量) 及び臨床検査の各評価項目 (ALT など) において改善が認められたことから、YMDD 変異ウイルスが認められた肝機能悪化例に対する治療薬として有用であることが示唆された。

## 2.5.4.4. 本邦及び海外で実施した ADF30002 及び GS-00-461 試験の比較

5.3.5.1.4, 5.3.5.2.1

本邦で実施した ADF30002 試験及び海外で実施した GS-00-461 試験にて得られた有効性の成績について比較した結果を表 2.5.4-5 (DAVG<sub>16</sub>) 及び表 2.5.4-6 (血清 HBV-DNA の変化量) に示した (2.7.3.3.2 参照)。

本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与することにより得られた DAVG<sub>16</sub> (中央値 [log<sub>10</sub> copies/mL]) は、ADF30002 試験で -2.95、GS-00-461 試験で -2.45 であり、本邦で実施した ADF30002 試験成績において、本剤の抗ウイルス効果がやや強い傾向が認められた。以下に日本人に対する本剤の抗ウイルス効果がやや強い傾向が認められた理由について考察する。

表 2.5.4-5 DAVG<sub>16</sub> (主要評価項目 [log<sub>10</sub> copies/mL]) の比較  
(ADF30002 及び GS-00-461 試験)

5.3.5.1.4 表 4.1.1.1 及び 5.3.5.2.1 表 14-1 から作成

試験番号	症例数	平均±標準偏差	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	95%信頼区間
GS-00-461 試験	LAM 単独 19	-0.11±0.34	-1.13	-0.26	-0.07	+0.17	+0.33	
	LAM + ADV 20	-2.50±0.54	-3.58	-2.78	-2.45	-2.21	-1.11	
ADF30002 試験	LAM + ADV 36	-3.02±0.651	-4.30	-3.52	-2.95	-2.52	-1.77	-3.231 ~ -2.805

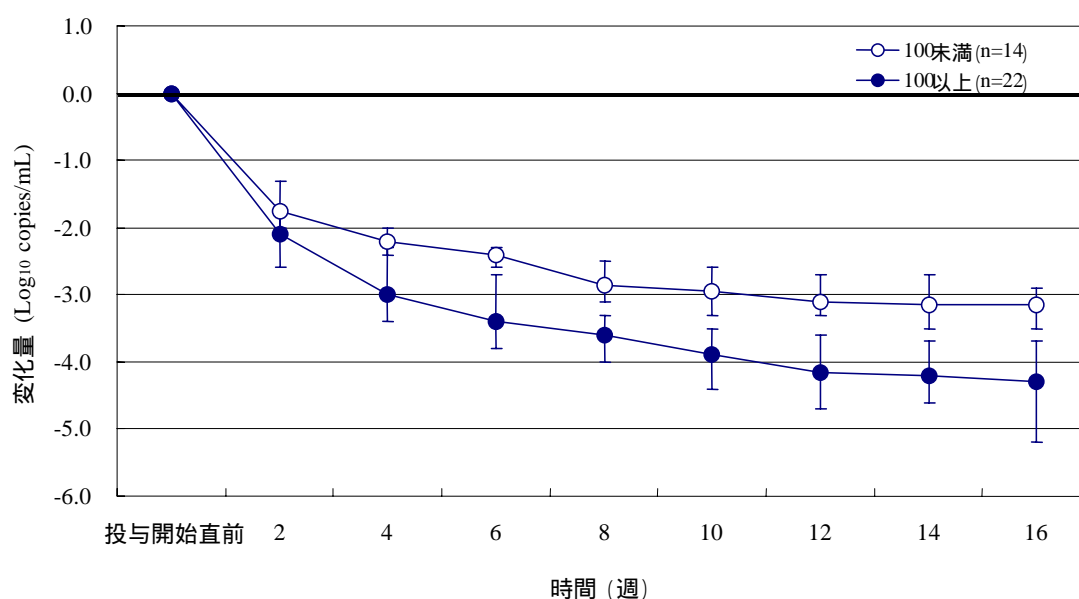
表 2.5.4-6 YMDD 変異ウイルスを有する代償性 B 型慢性肝疾患に対し  
ADV 10mg を投与した際の血清 HBV-DNA の変化量

5.3.5.1.4 表 4.3.1.4 及び 5.3.5.2.1 表 14-9 から作成

試験番号	対象	投与群	血清 HBV-DNA の変化量 (中央値 [log <sub>10</sub> copies/mL])		
			ベース ライン	投与 16 週時	投与 48 週時
GS-00-461 試験	HBe 抗原陽性の 代償性 B 型慢性肝疾患	LAM 単独 100mg	8.20	-0.00	-0.00
		ADV 単独 10mg	8.42	-2.86	-4.04
		ADV 10mg + LAM 100mg	7.94	-2.87	-3.59
ADF30002 試験	HBe 抗原陽性及び陰性の 代償性 B 型慢性肝疾患	ADV 10mg + LAM 100mg	7.80	-3.75	

投与開始前の肝機能状態（ALT）：

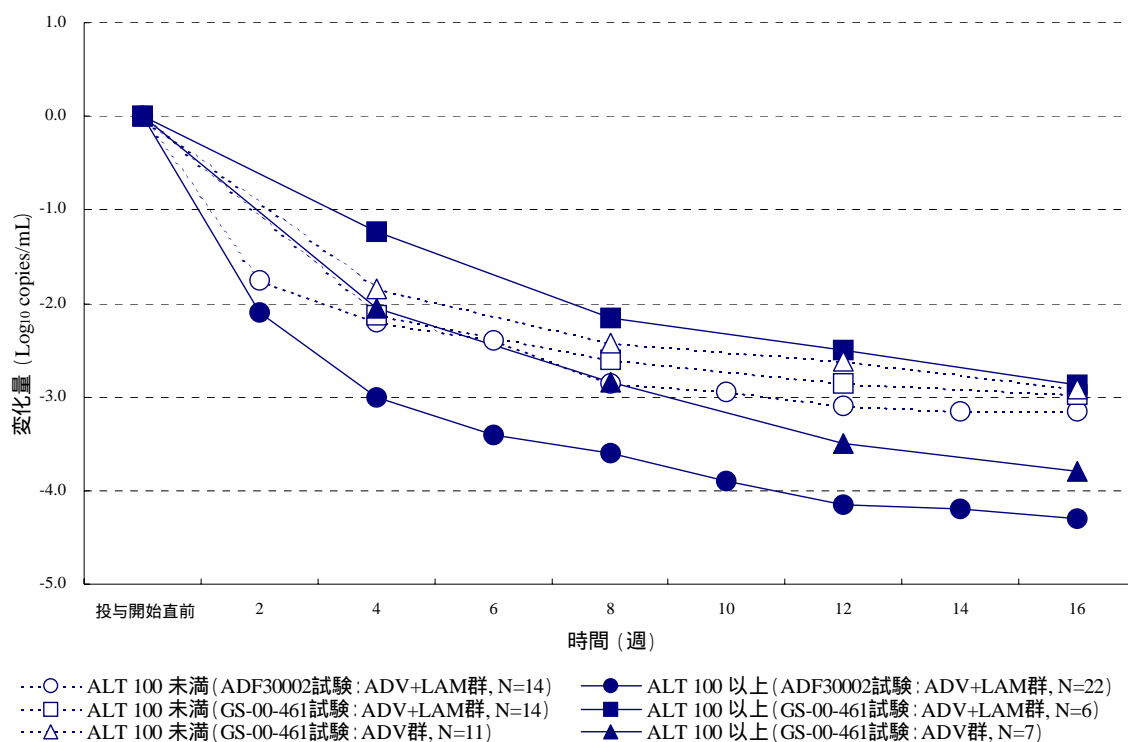
既に承認を取得しているラミブジンの適応症「B型慢性肝炎」の審査過程において、有効性に影響を与える種々背景因子を検討したが、血清HBV-DNA量の減少はラミブジン投与開始前のALTに相関し、ALTが高値であるほど血清HBV-DNA量の減少は著しいという傾向が認められた。ALT高値の状態は、宿主のウイルス排除機構が強く働いているためであり、この排除機構と抗ウイルス薬との相乗的な効果が現れるものと推察される。本剤及びラミブジンは共に逆転写酵素阻害薬であるため、本剤においても同様の傾向が認められる可能性が考えられたが、実際、ADF30002試験におけるALTのベースライン値（中央値[U/L]）は111.0、GS-00-461試験でのADV+LAM群では73.5であり、この可能性は高いものと推察された。このため、ADF30002試験の成績をALTのベースライン値（100以上：22例/100未満：14例）によって層別して血清HBV-DNAの変化量（中央値）を検討した結果、図2.5.4-8に示すように、ALTが100以上の群と100未満の群の変化量（中央値）には、ほぼ1.0（ $\log_{10}$ ）の差が認められた。



5.3.5.2.1 図 14-9 を転載

**図 2.5.4-8 血清 HBV-DNA の変化量の推移：ALT のベースライン値別**  
**（中央値 [ Q1 ~ Q3 ]、ADF30002 試験）**

この差について、GS-00-461 試験の成績を加えて検討したが、ベースラインの ALT が高値であるほど血清 HBV-DNA 量の減少は著しいという傾向は、GS-00-461 試験における本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用群を除く投与群で認められた (図 2.5.4-9)。



5.3.5.1.4 表 4.3.1.4 及び 5.3.5.2.1 表 14-57 の元データから作成

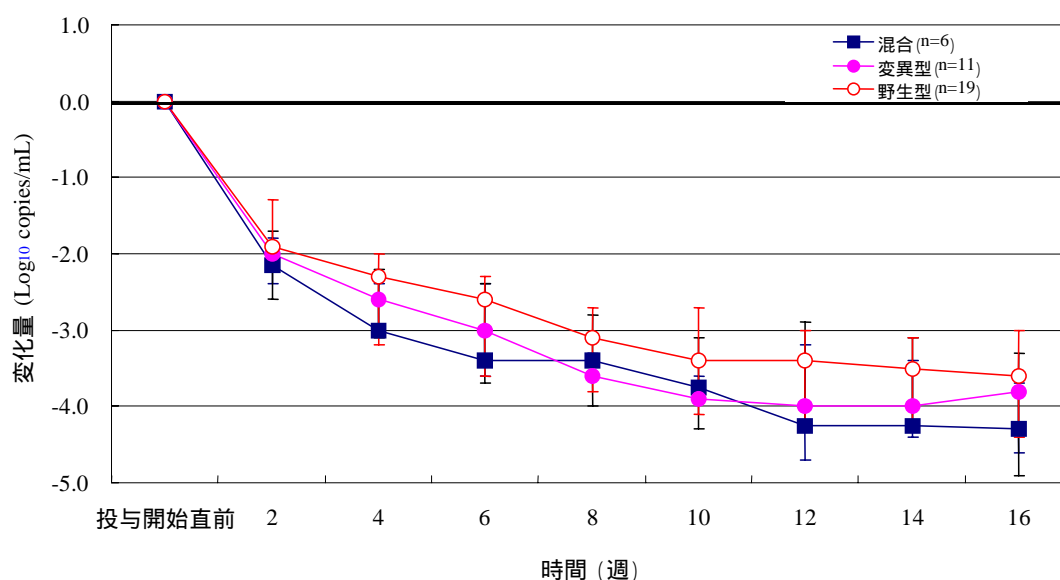
**図 2.5.4-9 血清 HBV-DNA の変化量の推移：ALT のベースライン値別  
(中央値 [ Q1 ~ Q3 ]、ADF30002 及び GS-00-461 試験)**

以上の結果から、ALT のベースライン値が高い程、血清 HBV-DNA 量の減少が著しいという傾向は、GS-00-461 試験における本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与群の成績から確固たるものとはいえなかったが、この群における ALT が 100 以上の症例数が 6 例と少数であったことが原因であると考えられ、GS-00-461 試験の ADV 単独群ではこの傾向が認められており、ALT のベースライン値と血清 HBV-DNA 量は関連している可能性が推察された。

pre-C 変異：

海外で実施した GS-98-437 及び GS-98-438 試験の成績を比較すると、pre-C 変異株（HBe 抗原陰性例）を対象とした GS-98-438 試験における血清 HBV-DNA 量の減少は、HBe 抗原陽性例を対象とした GS-98-437 試験成績より強い傾向が認められた。

GS-00-461 試験では HBe 抗原陽性例のみを対象としているが、ADF30002 試験では pre-C 変異株（HBe 抗原陰性例）も対象に含めており、解析対象 36 例の内訳は、pre-C 変異株 11 例、野生株 19 例及び混合株 6 例であった。ADF30002 試験で得られた投与 16 週時点における血清 HBV-DNA の変化量（中央値 [log<sub>10</sub> copies/mL]）について、pre-C 変異の有無別に層別解析した結果、野生型が - 3.60、変異型が - 3.80、混合型が - 4.30 であり、変異型又は混合型の pre-C 変異を有する株における血清 HBV-DNA 量の減少が若干強い傾向が認められ、この因子も若干影響しているものと考えられた（図 2.5.4-10）。



5.3.5.2.1 図 14-6 を転載

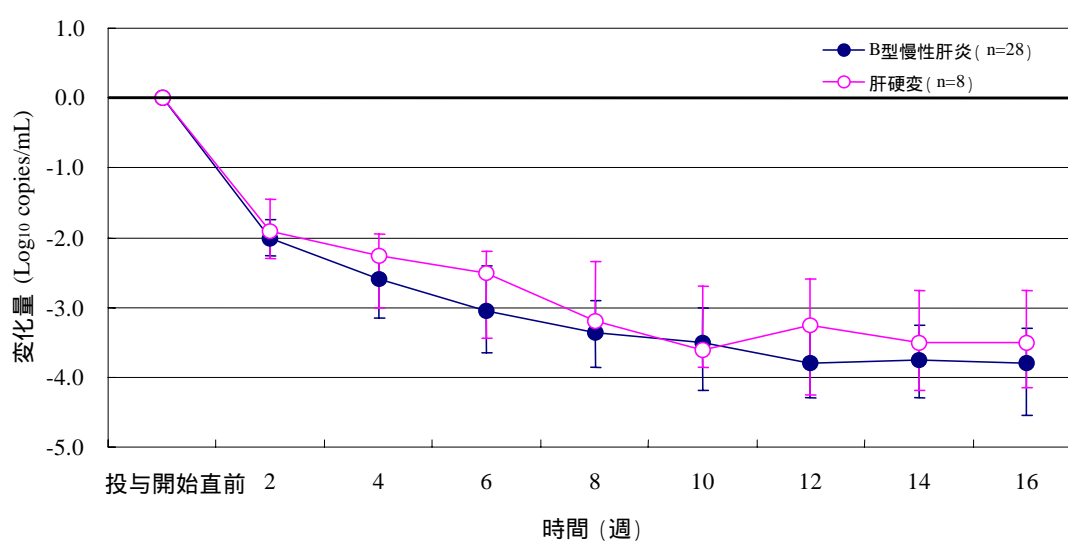
**図 2.5.4-10 血清 HBV-DNA の変化量の推移：pre-C 変異の有無別  
（中央値 [Q1 ~ Q3]、ADF30002 試験）**

以上のように、ADF30002 試験により得られた日本人における本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際の抗ウイルス効果は、海外の GS-00-461 試験の成績と同等もしくはそれ以上のものであり、YMDD 変異ウイルスの増殖を十分に抑制するものであった。

## 2.5.4.5. 本邦で実施した ADF30002 試験成績の診断名別の比較

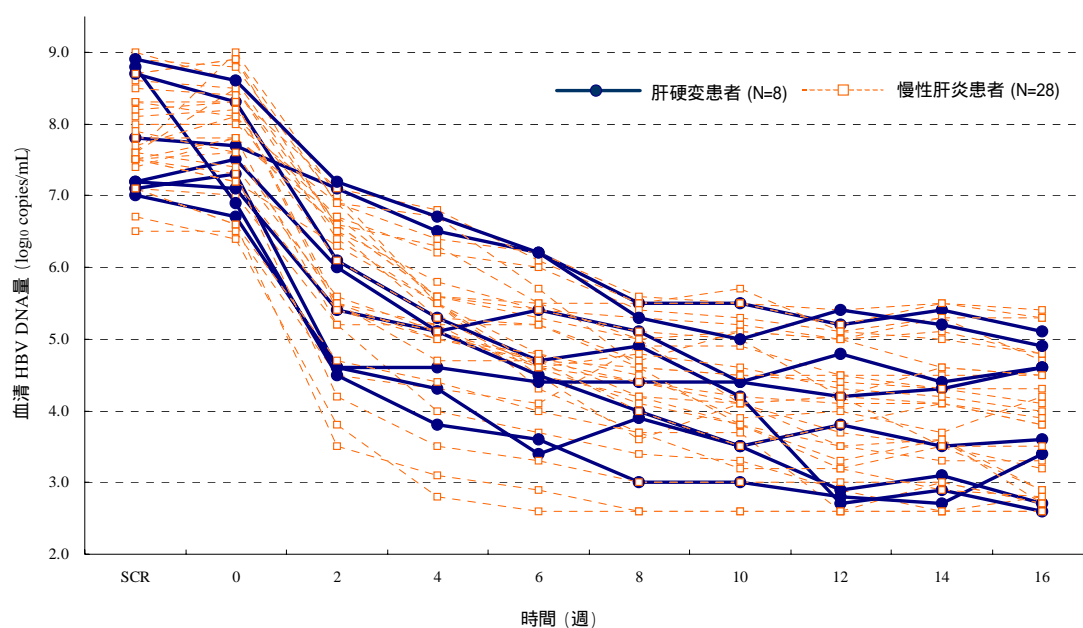
5.3.5.2.1

病態の進行度による本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際の有効性の差を確認するために、B 型慢性肝炎患者及び B 型肝炎硬変患者に層別して投与 16 週時における血清 HBV-DNA のベースライン値からの変化量（中央値 [  $\log_{10}$  copies/mL ] ）を解析した結果、図 2.5.4-11 に示したとおり、B 型慢性肝炎患者が - 3.80、B 型肝炎硬変患者が - 3.50 であり、いずれの病態に対しても同程度の抗ウイルス効果が認められ、本治療法においては、病態の重症度の影響をほとんど受けないと考えられた（2.7.3.3.3 参照）。なお、参考として各症例毎の推移についても図 2.5.4-12 に示した。



5.3.5.2.1 図 14-4 を転載

図 2.5.4-11 血清 HBV-DNA の変化量の推移：診断名別  
（中央値 [ Q1 ~ Q3 ]、ADF30002 試験）



5.3.7.6 臨床検査値一覧表から作成

図 2.5.4-12 個々の症例における血清 HBV-DNA 量の推移：診断名別（ADF30002 試験）

#### 2.5.4.6. GS-00-461 試験における本剤 10mg 単独投与群及びラミブジン 100mg との併用投与群の抗ウイルス効果の比較

5.3.5.1.4

本試験における投与 48 週目までの成績において、本剤 10mg 単独投与群及びラミブジン 100mg との併用投与群の抗ウイルス効果及び臨床効果に明確な差は認められていない。しかし、長期的な観点からは、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与することにより、本剤が奏効しない新たな変異ウイルスの発現を抑制する効果などが期待できると考えられた。

#### 2.5.4.7. 有効性の結論

2.5.4.2.5及び2.5.4.4章で述べたように、国内外の各試験で得られた本剤 10mg を投与した際の有効性は、各種の HBV 株及び B 型慢性肝疾患の種々病態においてほぼ同一と考えられた。

当初、本邦での臨床試験において、日本人における用量設定の根拠を得るために複数の用量群を設定することを検討した。しかし、それまでに得られていた海外臨床試験の成績より、10mg より低い用量（5mg）では用量不足のため十分な抗ウイルス効果が得られない可能性が考えられたこと、また高い用量（30mg）では腎機能障害の発現が危惧されたことから、複数の用量を設定することを断念し、「10mg」の 1 用量で臨床試験を実施した。

また、本邦においては、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用するという用法で実施したが、本邦では YMDD 変異ウイルスが発現してもラミブジン投与を継続し、その他の療法を併用することが推奨されていること、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用による相互作用は認められておらず、安全性は問題ないと考えられること、海外において YMDD 変異ウイルスを有する患者を対象として実施した臨床試験では、全て本剤 10mg とラミブジン 100mg が併用投与されており、この用法・用量では、病態の重症度にかかわらず併用投与時の有効性及び安全性が確認されていること、低頻度ではあるが、本剤に抵抗性を示す変異ウイルスの出現が確認されており、この変異はラミブジンと交叉耐性を示さないことが確認されていること、本剤が奏効しない変異ウイルスの出現は、本剤を単独投与した場合においてのみ報告されており、ラミブジンとの併用投与では最長 3 年間投与を継続しても、本剤が奏効しない変異ウイルスの出現は報告されていないこと、HIV 感染症では多剤併用療法が奏効しており、HBV 感染症においても本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用により、新たな耐性ウイルスの出現を防ぐことができると考えられることの 6 点からこの用法が支持されるものと考えられた。

その結果、本邦での試験成績においても、海外で実施した GS-00-461 試験と類似した成績が得られ、B 型慢性肝疾患の病態（B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変）の違いにより、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与による抗ウイルス効果に差が認められるものではなかった。

また、本邦においては倫理的観点から、重篤な病態である「非代償性 B 型慢性肝疾患患者」を臨床試験の対象とすることは不適切と考えられたため、対象患者から除外した。しかし、肝の予備能が極めて低下している当該患者にとって、HBV 増殖に伴う肝機能の悪化は時に致命的となる。一方で、海外試験において非代償性 B 型慢性肝疾患患者に対し本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際の有効性が確認されていること及び本邦の治験以外の使用において「YMDD 変異ウイルスを有する非代償性 B 型慢性肝疾患患者」に本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用療法が奏効したとの複数の報告もあることから<sup>48, 49)</sup>、日本人においても同様の抗ウイルス効果及び肝機能改善効果が期待できるものと考えられた。

これらのことより、複数の用量の検討に基づくものではないが、海外における用量設定試験成績も勘案した場合に、本邦でも 10mg の投与により十分な抗ウイルス効果及び肝機能改善効果が得られ、安全性にも特に問題なかったことから、日本人における至適用量は海外と同様に「10mg」であると考えられた。

以上のことから、本剤 10mg を投与した際の有効性の結論として、本邦における「効能・効果」を以下のとおりとした。

「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 B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変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」

- 
- 37) Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, et al. Three year study of adefovir dipivoxil (ADV) demonstrates sustained efficacy in presumed precore mutant chronic hepatitis B (CHB) patients in a long term safety and efficacy study (LTSES). 39<sup>th</sup> Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver;2004.46
- 38) Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-27
- 39) Chang TT, Lai CL, Liaw YF, Guan R, Lim SG, Lee CM, et al. Incremental increase in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV (CHB) patients treated with lamivudine for four years. *Antiviral Therapy* 2000;5 Suppl.1:44
- 40) 熊田 博光. B型慢性肝炎に対するラミブジン投与例の YMDD mutant の出現と消失について. B型肝炎の新しい展開 第22回犬山シンポジウム. *アークメディア*;2001.p.95-9
- 41) ラミブジン使用ガイドライン検討委員会, B型慢性肝炎に対するラミブジン「使用の手引き」 2002年6月改訂;13
- 42) Leung NWY, Chang TT, Lai CL, Liaw YF, Lee CM, Guan R, et al. Enhanced HBeAg and ALT responses during long term lamivudine treatment. NIH Workshop on Management of Hepatitis B; 2000.p.Abstract 3.6
- 43) Wright T, Dienstag JL, Lai CL, Gutti M, Gardener SD, Woessner MA, et al. Lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B:serologic and histologic parameters associated with durable responses. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep.17-20; Toronto, Ontario, Canada: American Society for Microbiology 2000.p.272.Presentation 1405
- 44) Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30:567-72
- 45) Dienstag J, Leung N, Schiff E, Heathcote J, Gray F, Woessner M, et al. Long-term lamivudine therapy in hepatitis B:monitoring of serum HBV-DNA and ALT levels in patients with and without YMDD-variant HBV. NIH Workshop on Management of Hepatitis B;2000.p.Abstract 3.10
- 46) Dimou E, Papatheodoridis GV, Laras A, Hadziyannis SJ. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Antiviral Therapy* 2000;5 Suppl 1:44
- 47) 岩永 洋, 加治屋 勇二, 大久保 和昭, 宮副 誠司, 浜崎 圭輔, 中尾 一彦 他. ラミブジン抵抗性 B 型肝炎ウイルスの出現後に劇症化した B 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 2000;41:660-4
- 48) 福富 康宰, 片瀬 香子, 永濱 裕康, 田中 基彦, 藤山 重俊. ラミブジン投与中 YMDD 変異株出現に伴い重症化した breakthrough hepatitis に対し Adefovir dipivoxil が奏効した B 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 2003;44:371
- 49) 南部 修二, 寺崎 禎一, 梶浦 新也. ラミブジン(LMV)治療中に breakthrough をおこし adefovir dipivoxil(adefovir)投与により肝機能の改善を得た B 型肝炎硬変の 1 例. *肝臓* 2003;44 suppl:A614

## 2.5.5. 安全性の概括評価

5.3.5.1.2, 5.3.5.1.3, 5.3.5.1.4, 5.3.5.1.5, 5.3.5.2.1, 5.3.5.2.3/ref

### 2.5.5.1. はじめに

海外及び本邦においては、種々病態の B 型慢性肝疾患を対象に本剤の臨床試験を実施しており、その中でも本剤 10mg を 1 日 1 回（以下、本文中は省略）投与した際の安全性データを入手した主要な試験の一覧を表 2.5.5-1 に示した。また、本剤 10mg 以外の用量を投与した試験の一覧を表 2.5.5-2 に示した。

本剤の安全性については、臨床至適用量とした 10mg を単独投与した 2 試験及び本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した 4 試験（現在実施している ADF30003 試験を除く）に分類して示した。

GS-98-437 及び GS-98-438 試験（2.7.6.3.1.2 及び 2.7.6.3.1.3 参照）の 2 つのプラセボ対照第相比較試験は、それぞれ HBe 抗原陽性（野生株）及び HBe 抗原陰性（pre-C 変異株）の代償性 B 型慢性肝疾患患者を対象としており、選択・除外基準の主な違いは、HBe 抗原の有無のみであることから、両試験の安全性データを併合して本剤 10mg 単独投与の安全性を解析した。

また、GS-00-461 試験（2.7.6.3.1.4 参照）は、本剤 10mg 単独投与群及び本剤 10mg + ラミブジン 100mg 併用投与群が存在するが、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した試験として分類した。

更に、GS-98-435 試験（2.7.6.3.2.3 参照）は、肝移植施行例（A 群）又は肝移植待機例（B 群）に対し本剤 10mg を非盲検下で投与し、治験責任医師の判断により継続してきたラミブジンを併用してもよいとする試験デザインであったが、ほとんどの症例がラミブジンを併用したことから、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した試験として分類した。なお、本試験については、肝移植施行例（A 群）のみを対象に中間解析しているが、肝移植待機例（B 群）を含めた追加の安全性データ<sup>50)</sup>が公表されており、各項の該当部分にこのデータを追記した。

なお、本邦においては、ラミブジン投与により YMDD 変異ウイルスが出現し肝機能が悪化した B 型慢性肝疾患への対策が最優先と考え、臨床試験ではこの患者層を対象として、本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用投与により検討した。これら海外との相違を踏まえ、本効能・効果、用法・用量における日本人での安全性につき考察した。

その他の安全性成績として、B 型慢性肝疾患患者を対象に本剤 10mg 以外の用量（5～125mg）を投与した海外第相/第相臨床試験ならびに本邦及び海外において健康成人を対象とした臨床薬理試験の安全性データについて示した。

表 2.5.5-1 B 型慢性肝疾患を対象として本剤 10mg を単独又はラミブジン 100mg と併用して投与した臨床試験

試験段階	試験番号	HBV 株	HBe 抗原	病態	試験デザイン	用量（用法は 1 日 1 回）	投与期間	解析例数	試験期間	試験報告書添付場所
< ADV 単独投与試験：海外 2 試験 >										
後期第相 / 第相	GS-98-437	野生株	陽性	代償性	プラセボ対照二重盲検	10mg、30mg、プラセボ	48～96 週間	511 例	199 年 3 月～200 年 11 月 <sup>1</sup>	5.3.5.1.2
第相	GS-98-438	pre-C 変異株	陰性	代償性	プラセボ対照二重盲検	10mg、プラセボ	48～96 週間	184 例	200 年 1 月～200 年 9 月 <sup>1</sup>	5.3.5.1.3
< ADV + LAM 併用投与が含まれている試験：海外 3 試験、本邦 2 試験 >										
第相	GS-98-435	YMDD 変異株	不問	肝移植施行 / 待機	非盲検非対照	ADV 10mg ( + LAM 100mg ) <sup>2</sup>	期限なし <sup>3</sup>	131 例	199 年 5 月～200 年 11 月 <sup>1</sup>	5.3.5.2.3/ref
第相	GS-00-461	YMDD 変異株	陽性	代償性	プラセボ対照二重盲検	ADV 10mg + プラセボ プラセボ + LAM 100mg ADV 10mg + LAM 100mg	48 週間	58 例	200 年 11 月～200 年 8 月	5.3.5.1.4
第相	NUC20904	YMDD 変異株	陽性	代償性	プラセボ対照二重盲検	プラセボ + LAM 100mg ADV 10mg + LAM 100mg	52 週間	94 例	200 年 2 月～200 年 2 月	5.3.5.1.5
			不問	非代償性	非盲検非対照	ADV 10mg + LAM 100mg	52 週間	40 例		
第相	ADF30002	YMDD 変異株	不問	代償性	非盲検非対照	ADV 10mg + LAM 100mg	16 週間	36 例	200 年 2 月～200 年 8 月	5.3.5.2.1
第相	ADF30003 <sup>4</sup>	YMDD 変異株	不問	代償性	非盲検非対照	ADV 10mg + LAM 100mg	32 週間 <sup>5</sup>		200 年 6 月～実施中	

ADV：アデホビルピボキシル錠、LAM：ラミブジン錠

1. 中間解析データの打ち切り日
2. 本剤 10mg を非盲検下で単独投与し、継続してきたラミブジンを併用してもよいとする試験デザインであったが、ほとんどの症例がラミブジンを併用
3. 投与期間は、有害事象の発現による投与中止、死亡、追跡データ不足、承認、開発プログラム終了のいずれかの早い日まで。解析例数は肝移植施行例（A 群）のみ
4. ADF30002 試験から移行した症例を対象に現在実施中
5. 最長承認まで

表 2.5.5-2 B 型慢性肝疾患を対象として本剤 10mg 以外を投与した海外臨床試験

試験段階	試験番号	HBV 株	HBe 抗原	病態	試験デザイン	用量（用法は 1 日 1 回）	投与期間	解析例数	試験期間	試験報告書添付場所
第 相 / 前期第 相	GS-94-404	野生株	陽性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	[ 初期試験 ] 125mg、プラセボ	4 週間	20 例	199 年 3 月 ~ 199 年 6 月	5.3.5.1.6/ref
					非対照 二重盲検	[ 長期試験 ] 60mg、120mg	24 週間	15 例	199 年 4 月 ~ 199 年 9 月	
前期第 相	GS-96-412 [ 初期試験 ]	野生株 pre-C 変異株	陽性 陰性	代償性	プラセボ対照 二重盲検	5mg、30mg、60mg、プラセボ 30mg、プラセボ	12 週間	53 例 10 例	199 年 3 月 ~ 199 年 9 月	5.3.5.1.1
前期第 相	GS-96-412 [ 長期 / 継続 投与試験 ]	野生株 / pre-C 変異株	陽性 / 陰性	代償性	非盲検非対照	30mg（ 10mg に変更）	期限なし	39 例 <sup>1</sup>	199 年 9 月 ~ 200 年 10 月 <sup>2</sup>	5.3.5.2.2/ref
前期第 相	GS-96-413	野生株	陽性	HBV キャリア	プラセボ対照 二重盲検	30mg、プラセボ	12 週間	15 例	199 年 6 月 ~ 199 年 7 月	5.3.5.1.7/ref

1. GS-96-413 試験から移行した 3 例を含む
2. 中間解析データの打ち切り日

**2.5.5.2. 安全性に関連する非臨床成績**

ADVの単回及び反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性ならびに不純物の毒性を検討した。

ADVの経口投与により、ラット及びサルにおいて尿細管性腎症が、サルでは更に胃腸管上皮の変性・炎症・過形成、肝酵素（AST・ALT）及びCK-MMの上昇がみられた。いずれの変化も可逆的であった。ラットにADVを経口投与した時に胎児（体重及び頭臀長の低値）あるいは出生児（体重増加抑制及び4日生存率の低値）に対する影響が、アデホビルを静脈内投与した時には早期吸収胚の高値傾向及び催奇形性がみられた。ADVは*in vitro*において染色体異常誘発性を示したが、この作用は*in vivo*では認められず、がん原性は陰性であった。不純物については、規格値内において不純物に起因した毒性が発現する可能性はないものと判断された。観察された諸所見に関して曝露量を中心に包括的な安全性評価を行った結果、臨床用量の10mg/日の投与において、重篤な副作用が生じる可能性は低いと考えられた。ただし、生殖発生に対する影響を考慮して、妊婦又は妊娠している可能性がある婦人ならびに授乳婦に対しては十分注意を払い投与すべきと判断された。また、ADVとラミブジンの併用投与において、特に危惧すべき副作用が生じる可能性は低いと考えられた（2.6.6.9参照）。

### 2.5.5.3. 有害事象

2.7.4.2

国内外において、本剤 10mg 単独又はラミブジン 100mg と併用投与した際に発現した有害事象（2.7.4.2.1.1 参照）を以下に示した。

#### <本剤 10mg 単独投与試験：海外 2 試験>

本剤 10mg を単独投与した際に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の主なものは、無力症、頭痛、腹痛 NOS 及び悪心であった。

#### プラセボ対照比較試験（GS-98-437 及び GS-98-438 試験）の 2 試験の併合データ

有害事象は、2 試験（2.7.6.3.1.2 及び 2.7.6.3.1.3 参照）を併合した安全性解析対象 492 例中 340 例（69%）に発現し、その大部分は軽度又は中等度であった。試験 2 年間（96 週間）に少なくとも 1 回は本剤 10mg が投与された患者（10mg 全体群）において高頻度に発現した有害事象は、頭痛、咽頭炎、無力症、腹痛 NOS 及びインフルエンザ様疾患であったが、投与期間が長期化したことによって有害事象及び臨床検査値異常の発現率が高くなることはなかった。

10mg 群（試験 1 年目）において、治験薬との因果関係が否定できず高頻度（3%以上）に発現した有害事象は、無力症（13%）、頭痛（9%）、腹痛 NOS（9%）、悪心（5%）、鼓腸（4%）、下痢 NOS（3%）及び消化不良（3%）であった。重度（グレード 3 以上）の事象は 17 例（プラセボ群 7 例、10mg 群 10 例）に発現し、10mg 群において 2 例以上に発現した重度の事象は、ALT 増加（プラセボ群 5 例、10mg 群 3 例）、AST 増加及び肝機能検査値異常（ともに、プラセボ群 1 例、10mg 群 2 例）であった。

なお、GS-98-437 試験における用量別の有害事象発現率は、プラセボ群（89%）及び 10mg 群（87%）では類似していたが、30mg 群でやや高値（95%）を示した。プラセボ群及び 10mg 群と比較して 30mg 群でより高頻度（5%以上の差）に発現した有害事象は、咽頭炎（プラセボ群 32%、10mg 群 26%、30mg 群 40%）、食欲不振（プラセボ群 5%、10mg 群 4%、30mg 群 10%）、血中クレアチニン増加（プラセボ群 1%未満、10mg 群 4%、30mg 群 29%）及び血中リン減少（プラセボ群 1%、10mg 群 1%、30mg 群 6%）であった。

#### <本剤 10mg + ラミブジン 100mg 併用投与試験>

##### GS-00-461 試験：海外

本試験の安全性解析対象 58 例（LAM 群：19 例、ADV 群：19 例、ADV + LAM 群 20 例）中、有害事象は 55 例（95%）390 件に発現し、重度（グレード 3 以上）の事象は 10 例（LAM 群：3 例、ADV 群：4 例、ADV + LAM 群 3 例）に発現した。

ADV + LAM 群において 2 例以上に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、無力症（4 例）、腹痛 NOS（4 例）、下痢 NOS（2 例）、悪心（2 例）及び浮動性めまい（2 例）であった。

なお、LAM 群より ADV + LAM 群において高頻度（3 例以上の差）に発現した有害事象は、無力症、悪心及び細菌感染 NOS であった。

治験薬との因果関係が否定されなかった重度（グレード3以上）の有害事象は、LAM群の1例に肝機能検査値異常が発現したのみであった。

#### NUC20904 試験：海外

本試験の安全性解析対象132例（A群：92例、B群：40例）中、A群（対象：YMDD変異ウイルスを有する代償性B型慢性肝疾患）における有害事象は、プラセボ+LAM群83%（40/48例）及びADV+LAM群82%（36/44例）に発現し、両群間で類似していたが、ADV+LAM群において、消化管障害、耳鼻咽喉系障害、非特定機能障害、神経系障害及び下気道系障害がより高頻度に発現する傾向にあった。一方、B群（対象：YMDD変異ウイルスを有する非代償性B型慢性肝疾患）における有害事象は95%（38/40例）に発現し、A群よりも高率であったが、病態が進展し合併症を伴う患者層であったことから予測される事象であった。最も高頻度に発現した有害事象は消化管障害に関連するものであった。

A又はB群のいずれかのADV+LAM群において2例以上に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、悪心・嘔吐NOS（A群2例、B群1例）、下痢NOS（A群1例、B群3例）、倦怠感・疲労（A群4例、B群1例）、頭痛（A群1例、B群2例）及びカルシウム代謝異常・リン代謝障害NOS（A群2例、B群3例）であった。

#### <肝移植施行例/待機例における本剤10mg+ラミブジン100mg併用投与試験>

#### GS-98-435 試験：海外

登録患者をA及びB群（A群：肝移植施行例、B群：肝移植待機例）に分類し、更にそれぞれの亜群（1群：プロトコール適格例、2群：過去に本剤の投与を受けていた症例、3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例）に分けて検討した。A群の安全性解析対象131例において、有害事象は74%（97/131例）に発現し、試験組み入れ時に合併症又はより重篤な病態を呈している3A群においてわずかに高率であった（83%）。

A群において3%以上に発現し治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、無力症（8%）、頭痛（6%）、腹痛NOS（4%）、悪心（4%）、嘔吐NOS（4%）、ALT増加（5%）、AST増加（3%）、肝機能検査値異常（3%）、そう痒症（5%）及び血中クレアチニン増加（5%）であった。発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であったが、重度（グレード3以上）で治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は16例（12%：1A群10例、3A群6例）に発現し、そのうち、各群において2例以上に発現した事象は、1A群では腹痛NOS2例、3A群では肝機能検査値異常2例であった。

なお、公表された肝移植待機例（B群）を含めた追加データ<sup>50)</sup>における安全性解析対象は、A群196例、B群128例であった。高頻度（3%以上）に発現し本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、A群では無力症（8%）、血中クレアチニン増加（6%）、頭痛（4%）、腹痛NOS（4%）、ALT増加（4%）、そう痒症（4%）、下痢NOS（3%）、悪心（3%）、嘔吐NOS（3%）、AST増加（3%）、筋痛（3%）であり中間報告と同様であった。また、B群では、下痢NOSのみが高頻度（3%以上）に発現した有害事象であった。

**<本邦での試験>****ADF30002 試験**

本試験の安全性解析対象 36 例（B 型慢性肝炎 28 例、B 型肝硬変 8 例）のうち、有害事象は 78%（28/36 例）に発現し、いずれの事象も軽度又は中等度であった。

なお、B 型肝硬変患者において発現した主な有害事象は、倦怠感、悪心、便秘、NAG 増加及び AFP 増加（各 2 例）であり、B 型慢性肝炎患者と類似していた。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、悪心、背部痛、NAG 増加、血中 ALP 増加各 1 例であったが、重度（グレード 3 以上）の有害事象の発現は認められなかった。

**2.5.5.4. 死亡を含めた重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象**

海外において、死亡（2.7.4.2.1.2 参照）、重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3 参照）及びその他の重要な有害事象（有害事象による投与中止：2.7.4.2.1.4 参照）が発現した症例について、以下に示した。

なお、GS-00-461、NUC20904 及び ADF30002 試験については最終成績を示し、残りの海外試験は 200 年 12 月 31 日までの安全性データを集計した。

また、GS-98-435 試験においては、公表された肝移植待機例（B 群）を含めた追加データ<sup>50)</sup>を示した。

**<本剤 10mg 単独投与試験：海外 2 試験>****プラセボ対照比較試験（GS-98-437 及び GS-98-438 試験）の 2 試験の併合データ**

2 試験共に試験期間中に死亡例は確認されなかったが、中間解析データ打ち切り日以降 3 例が死亡した。2 例は治験薬との因果関係なしと判定されたが、GS-98-437 試験の 2 年目に非盲検下で 10mg が投与された 1 例（心不全）では、治験薬との因果関係が完全に否定されなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 12 例（5%）、10mg 群 13 例（4%）に発現し、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、プラセボ群 1 例（ALT 増加）及び 10mg 群 2 例（胸痛 1 例、ALT 及び AST 増加 1 例）であった。

中間解析データ打ち切り日以降 200 年 12 月 31 日までに、更に重篤な有害事象が 12 例 15 件（前述した死亡 3 例のうち 2 例を含む）発現したが、前述の心不全により死亡した 1 例を除き治験薬との因果関係なしと判定された。

投与中止を必要とした有害事象は、プラセボ群 1 例（1%未満）、10mg 群 5 例（2%：肝機能検査値異常 2 例、HIV 検査陽性、発疹 NOS 及び体重減少各 1 例）に発現した。

**<本剤 10mg + ラミブジン 100mg 併用投与試験>****GS-00-461 試験：海外**

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、投与期間中（48 週間）に 4 例（LAM 群 1 例 [5%：胆石症 1 例]、ADV 群 3 例 [16%：HIV 検査陽性 2 例、腎臓痛 1 例]、ADV + LAM 群 0 例）に発現し、更

に投与期間（48週）終了後に非盲検下で本剤 10mg を投与した 1 例に大腸炎 NOS が発現した。しかし、いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判定された。

なお、有害事象の発現により治験薬の投与を中止した症例は認められなかった。

#### NUC20904 試験：海外

A 群（対象：YMDD 変異ウイルスを有する代償性 B 型慢性肝疾患）では、死亡例は認められなかった。B 群（対象：YMDD 変異ウイルスを有する非代償性 B 型慢性肝疾患）では、肝不全により 1 例（3%）が死亡したが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。

また、重篤な有害事象は、A 群において 5 例 6 件に、B 群において 7 例 22 件発現したが、いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判定された。

有害事象により治験薬の投与を中止した症例は、A 群ではプラセボ + LAM 群の 1 例（2%）に発現した錯感覚によるものであった。B 群では上述した肝不全により死亡した 1 例（3%）のみであった。

#### <肝移植施行例 / 待機例における本剤 10mg + ラミブジン 100mg 併用投与試験>

##### GS-98-435 試験

A 群（肝移植施行例）では、中間解析データ打ち切り日までに 131 例中 6 例が死亡したが、いずれも原疾患又は術後の合併症のためであり、本剤との因果関係なしと判定された。B 群（肝移植待機例）では 25 例中 3 例が死亡したが、病態が進展した結果であり、こちらも本剤との因果関係なしと判定された。中間解析データ打ち切り日以降 200 年 12 月 31 日までに、本試験に組み入れられた計 338 例中 37 例（A 群 17 例 [1A 群 7 例、3A 群 10 例]、B 群 20 例 [1B 群 2 例、3B 群 18 例]）が死亡した。3B 群の 1 例を除く全例が B 型慢性肝疾患又は他の合併症により病態が進展したことが原因と考えられ、本剤との因果関係なしと判定された。因果関係が否定されなかった 1 例も進展した肝疾患によるものであり、B 型慢性肝疾患の一連の経過であろうと評価されたが、担当医師により本剤との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

重篤な有害事象は、A 群においては 33 例（25%）に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった症例は 8 例（6%：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 及び腹痛 NOS 各 1 件 [重複例を含む]）であった。B 群においては 8 例（32%）に認められたが、いずれも本剤との因果関係なしと判定された。200 年 12 月 31 日までに、更に重篤な有害事象が 67 例 151 件発現し、6 例 8 件（B 型肝炎の再燃、腎生検による腎不全、急性腎不全、高ビリルビン血症、ALT 増加、AST 増加、肝腎症候群及び胆管炎各 1 件 [重複例を含む]）は本剤との因果関係が否定されなかった。

有害事象の発現により本剤 10mg の投与を中止した症例は、A 群では 8 例（6%：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、無呼吸及び血中クレアチニン増加各 1 件 [重複例を含む]）であった。B

群では1例が重篤な有害事象（肝不全及び腎不全による肝腎症候群）の発現により投与を中止したが、本剤との因果関係なしと判定された。

なお、公表された肝移植待機例（B群）を含めた追加データ<sup>50)</sup>では、A及びB群を合わせ計42例（11%）が死亡したが、いずれの症例も非代償性B型慢性肝疾患を有する症例であった。A群では17例（9%）が本試験を中止し、そのうちの13例（7%）が本剤との因果関係なく死亡したことにより中止し、残りの4例（2%）は有害事象（肝酵素上昇、呼吸困難、血中クレアチニン増加及び腹水）の発現により投与を中止した。B群では13例（10%）が本試験を中止し、このうちの7例（5%）は死亡による中止であった。このうちの6例は、本剤との因果関係なしと判定された。本剤との因果関係が否定されなかった1例の死因は、ベースライン時に肝性脳症、食道静脈瘤出血、ALT及び総ビリルビンが高値の状態であった非代償性肝疾患の末期症状が進展した肝腎症候群と診断された。また、有害事象の発現により治験薬の投与を中止した症例は3例（2%：肝腎症候群、急性腎不全及び肝酵素上昇）であった。

A群においては、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象が49例（25%）に認められ、そのうち高頻度（2%以上）に発現した事象は、発熱、腹水、蜂巣炎、感染NOS、肝不全、消化管出血、悪心、嘔吐NOS、肝機能異常、脱水、高カリウム血症、肝性脳症、胸水、肺炎NOS及び腎不全であった。一方、B群においては、高頻度（3%以上）に発現し、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、肝不全、腎不全、敗血症、肝性脳症及び無呼吸であった。

#### <本邦での試験>

##### ADF30002 試験

死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象（有害事象による投与中止）が発現した症例は認められなかった（2.7.6.3.2.1参照）。

以上、本邦及び海外で実施した各試験の安全性データの要約を示したが、本剤10mg単独又はラミブジン100mgとの併用投与による死亡例は、主に原疾患であるB型慢性肝疾患の病態の進展によるものがほとんどであった。

また、重篤な有害事象及び投与中止に至る有害事象の発現は、プラセボ群と比較して本剤10mgの投与により増強されるものではなかった。

##### 2.5.5.5. 妊娠

海外で実施したGS-98-437、GS-98-438及びGS-98-435試験においては、200年1月18日まで、その他の試験においては試験終了時まで妊娠した症例は14例であった（2.7.4.7.4参照）。その内訳は、中絶を選択した10例、自然流産が1例であり、残りの3例中2例はそのまま妊娠状態を続け先天性の異常を認めることなく出産した。残り1例は妊娠12週時までの安全が確認されている。

なお、海外で実施した GS-00-461 及び NUC20904 試験ならびに本邦で実施した ADF30002 試験では、妊娠例は認められなかった。

## 2.5.5.6. 臨床検査

2.7.4.3

## &lt;本剤 10mg 単独投与試験：海外 2 試験&gt;

## プラセボ対照比較試験（GS-98-437 及び GS-98-438 試験）の併合データ

臨床検査値の変動においては、中等度（グレード 2）以上の ALT 及び AST 増加を除き、10mg 群とプラセボ群の間に著明な差は認められなかった。10mg 群では、グレード 2 以上の ALT 及び AST 増加の発現率がプラセボ群より低値であったが、これらは、本剤投与による AST 及び ALT の改善の結果によるものと考えられた。

また、GS-98-437 試験において、用量別の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）及び血中リン減少（1.5mg/dL 未満：グレード 3）の発現率を比較した結果、投与 48 週時までの血中クレアチニン増加の発現率は、プラセボ群が 0%、10mg 群が 1%、30mg 群が 21%、血中リン減少では、プラセボ群が 0%、10mg 群が 1%、30mg 群が 4% であり、30mg 投与時に高頻度で発現した。また、これらの発現時期は用量に関係なく、20 週以上の投与後に発現した（2.7.4.7.5 参照）。

## &lt;本剤 10mg + ラミブジン 100mg 併用投与試験&gt;

## GS-00-461 試験：海外

投与期間中に著しい異常を示した臨床検査項目は、3 群（LAM 群、ADV 群、ADV + LAM 群）ともに認められなかった。

血中リン減少（2.0mg/dL 未満）は 3 例（LAM 群 2 例、ADV + LAM 群 1 例）に発現し、ADV + LAM 群の 1 例では 2 回の連続した測定で確認された。ただし、1.5mg/dL 未満（グレード 3）の基準では ADV + LAM 群 1 例に発現したが、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 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 0.5mg/dL の増加）は ADV 群 1 例に発現したが、2 回の連続した測定で確認されることはなかった。なお、血清クレアチニンがベースライン値から 0.3mg/dL 増加した症例は他に 4 例（ADV 群 4 例）認められた。そのうちの 3 例はすべて投与継続中に改善したが、残りの 1 例は投与 48 週時に 0.3mg/dL の増加が認められ、投与終了後 4 週（52 週時）に回復した。

## NUC20904 試験：海外

A 群（対象：YMDD 変異ウイルスを有する代償性 B 型慢性肝疾患）における重度（グレード 3 又は 4）の異常発現率は、両投与群（プラセボ + LAM 群及び ADV + LAM 群）において類似しており、有意な差は認められなかった（ $p > 0.15$ ）が、グレード 4 の異常発現率は、ADV + LAM 群（9%）よりプラセボ + LAM 群において高率（19%）であった。

B 群（対象：YMDD 変異ウイルスを有する非代償性 B 型慢性肝疾患）においては、グレード 3 の血清アルブミン及び血小板数の変動が多かったが、これらは病態の進行度及び合併症に伴うものと考えられた。

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 群が 3 例（プラセボ + LAM 群：2 例、ADV + LAM 群 1 例）、B 群が 2 例に発現したが、2 回連続した測定で確認されることはなかった。また、血中リン減少（1.5mg/dL 未満：総括報告書においては 1.4mg/dL 以下として記載されている）は B 群において 1 例に発現したが、2 回連続した測定で確認されることはなかった。

#### <肝移植施行例 / 待機例における本剤 10mg + ラミブジン 100mg 併用投与試験>

##### GS-98-435 試験（A 群：肝移植施行例）

投与開始後に高頻度に見られた重度（グレード 3 以上）の臨床検査値異常（基準範囲上限 10 倍以上）は ALT 及び AST 増加（各々 17%）であり、3A 群においてグレード 3 又は 4 の発現頻度が高かった。しかし、ベースラインの Child Pugh スコアが高いこの群においては予測されるものであった。

重度（グレード 3 以上）の血中クレアチニン増加は 4 例（4%）に発現したが、いずれもベースライン時に腎障害（グレード 1：1 例、グレード 3：3 例）を合併していた。これら以外の症例における血清クレアチニンの変動は、多くの場合軽度であり、本剤の投与により腎機能障害が誘発されたと予想するよりも、むしろ来院時の測定値がベースライン値を上下に小さく変動するものであった。また、重度（グレード 3 以上）の血中リン減少（<1.5mg/dL）を発現した症例はなかった。

なお、公表された肝移植待機例（B 群）を含めた追加データ<sup>50)</sup>では、血中クレアチニン増加が 2 回連続した測定で確認された症例は、A 群 196 例中 26 例（肝移植施行例）、B 群 128 例中 15 例（肝移植待機例）であった。これらの症例では、ベースライン時又は血中クレアチニン変動前に、腎に対して影響すると考えられる種々の背景を有していた。

#### <本邦での試験>

##### ADF30002 試験

本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与による 16 週時点での臨床検査値の変動は、肝機能検査項目が改善したことを除いて、いずれの項目においても、ベースライン値と著明な差を認めなかった。

血清クレアチニン及び血清リンにおいては変動はみられなかったが、腎機能障害を鋭敏に検出するため、血清クレアチニンに加えて設定した血中 $\beta_2$ ミクログロブリン、また、尿細管障害のマーカーとして設定した尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン及び尿中 NAG の 3 検査項目のうち、尿中の $\beta_2$ ミクログロブリン及び NAG の異常値が有害事象と評価された症例が 8 例に認められた。しかし、腎機能障害と捉える必要のない変動であったり、又は本剤以外の要因が存在しており、本剤に起因する腎機能障害とは考えられなかった。

なお、海外において本剤の高用量（30～120mg）を長期投与した際に発現した腎機能障害について解析した結果、本剤の腎への影響を評価するために適切な指標であると判断された「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）」及び「血中リン減少（2.0mg/dL 未満）」という基準に該当する変動は、16 週間の試験期間を通じて認められな

かった。すなわち、ベースライン値からの血清クレアチニンの最大変動量は0.21 (0.67  
0.88) mg/dLの増加であり、血清リンの最低値は2.1mg/dLであった(2.7.6.3.2.1 参照)。

### 2.5.5.6.1. 腎機能障害

腎機能障害は、本剤の減量又は投与中止を必要とする可能性のある臨床上重要な事象であり、様々な動物種を対象とした非臨床試験において、その発現が確認されており、HIV 感染症又は B 型慢性肝疾患を対象とした臨床試験においても経験された。

非臨床試験では、本剤をラットに 10mg/kg/日以上（26 週間まで）及びサルに 5mg/kg/日以上（52 週間まで）反復経口投与することにより、尿細管上皮の細胞及び核の大型化、変性、単細胞壊死あるいは尿細管拡張を特徴とした障害の発現が認められている。

一方、海外で実施された臨床試験成績を基に腎機能検査項目の変動を解析した結果、本剤の高用量（30～120mg）投与により徐々に血清クレアチニンが増加し、更に血清リンが低下した。このため、本剤に起因する腎機能障害の鋭敏かつ特異的な指標は、血中クレアチニン増加（血清クレアチニンがベースライン値から 0.5mg/dL 以上の増加）及び血中リン減少（血清リンが 1.5mg/dL 未満）が連続した 2 回の測定で確認されることと考えられ、実際、本剤を 30mg 以上の用量で 20 週以上投与した患者にこれらの異常が認められた。これらの変動は軽度～中等度の可逆的なものであり、本剤の減量又は投与中止により、回復又は軽快することが確認されている。

本剤を HIV 感染症患者を対象に高用量を投与した 2 試験（GS-96-408 及び GS-97-417 試験）<sup>注1)</sup> 及び B 型慢性肝疾患を対象として本剤 10 及び 30mg を投与した試験の安全性解析対象を用いて、血中クレアチニン増加及び血中リン減少が 1 度でも発現する頻度を Kaplan-Meier 法により推定し表 2.5.5-3 に示した。なお、HIV 感染症を対象とした試験においては、上述した血中リン減少の基準が 2.0mg/dL 未満（グレード 2）であったため、B 型慢性肝疾患を対象とした GS-98-437 及び GS-98-438 試験における血中リン減少の基準も 2.0mg/dL 未満に揃えた。

本剤に起因する腎機能障害の発現率は用量に依存したが、発現時期はいずれの用量においても 20 週以降であった（表 2.5.5-4）。また、過去に実施した HIV 感染症を対象とした海外臨床試験成績から、血清炭酸塩、尿糖及び尿蛋白が同時に変動することも確認されたが、これらの指標は本剤に起因する腎機能障害が発現した症例のデータにおいて、用量依存的に発現するものではなかったことから、特異的な指標となるものではないと考えられた。

海外で実施した 2 つのプラセボ対照比較試験（GS-98-437 及び GS-98-438 試験、両試験ともに投与期間は 96 週間）において、試験 1 年目に本剤 10mg が単独投与された 294 例を用いて腎機能障害の発現頻度を Kaplan-Meier 法により推定した結果、本剤の臨床推奨用量である 10mg を 48 週間投与することにより、1 度でも血中クレアチニン増加（ベースライン値から

注1) GS-96-408 試験：

標準的な抗ウイルス療法に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較により本剤 120mg を 24 週間投与した後、非盲検下で本剤 120mg を 24 週間投与する試験（計 48 週間投与）

GS-97-417 試験：

プロテアーゼ阻害薬の未使用患者に対し、逆転写酵素阻害剤の 1 つとネルフィナビル及び / 又はサキナビルの併用療法下において、無作為化、二重盲検比較により本剤 60 及び 120mg を 48 週間投与する試験

0.5mg/dL 以上の増加)が発現する頻度は 1%、血中リン減少 (2.0mg/dL 未満) が 3%であり、高用量を投与した試験に比べて明らかに低いと推定された。また、これらの発現が連続した 2 回の測定で確認されたことはなかった。

以上より、本用量では腎機能障害が発現する可能性は低いことが示唆された。

**表 2.5.5-3 血中クレアチニン増加及び血中リン減少の発現頻度  
(Kaplan-Meier 法による推定)**

引用文献51) 表 17-1 を転載

試験番号	投与量(mg)	症例数	血中クレアチニン増加 <sup>1</sup>	血中リン減少 <sup>2</sup>
GS-96-408 試験	120	403	投与 48 週時で 42%	投与 48 週時で 44%
GS-97-417 試験	120	104	投与 50 週時で 42%	投与 50 週時で 49%
GS-97-417 試験	60	108	投与 50 週時で 34%	投与 50 週時で 26%
GS-98-437 試験	30	173	投与 48 週時で 21%	投与 48 週時で 16%
GS-98-437/GS-98-438 試験(試験 1 年目)	10	294	投与 48 週時で 1%	投与 48 週時で 3%

1. 血清クレアチニンがベースライン値から 0.5mg/dL 以上増加
2. 血清リンが 2.0mg/dL 未満に減少

**表 2.5.5-4 血中クレアチニン増加及び血中リン減少の発現時期  
(Kaplan-Meier 法による推定)**

引用文献51) 表 17-2 を転載

試験番号	投与量(mg)	症例数	発現するまでの時間 (週)					
			血中クレアチニン増加 <sup>1</sup>			血中リン減少 <sup>2</sup>		
			Q1	中央値	Q3	Q1	中央値	Q3
GS-96-408 試験	120	403	25	32	39	27	31	36
GS-97-417 試験	120	104	20	28	29	28	28	29
GS-97-417 試験	60	108	27	28	32	28	28	28
GS-98-437 試験	30	173	28	36	41	28	28	32

1. 血清クレアチニンがベースライン値から 0.5mg/dL 以上増加
2. 血清リンが 2.0mg/dL 未満に減少

なお、2004 年 4 月に開催された欧州肝臓学会議 (The European Association for the Study of the Liver : EASL) において、Hadziyannis ら<sup>52)</sup> によって GS-98-438 試験の 144 週の成績が報告され、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) が認められたものの、1 例は投与期間中に、2 例は本剤の投与中止後に回復しており、本剤 3 年投与による良好な忍容性が認められている。

**<本剤 10mg + ラミブジン 100mg 併用投与時における腎機能障害発現の可能性>**

本邦において実施した ADF30002 試験では、本剤を初めて日本人に対しラミブジンと併用して投与することから腎機能に対する影響が懸念され、年月日に実施された医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との初回治験相談においても、

との助言を受けた。こ

れに対し、腎の医学専門家と相談し、腎機能障害を鋭敏に検出するため、血清クレアチニンに加えて血中 $\beta_2$ ミクログロブリン、また、尿細管障害のマーカーとして尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン及び尿中 NAG の 3 検査項目を追加設定し、腎への影響を慎重に観察しながら本邦での試験を開始した。

その結果、前述した定義に該当する血中クレアチニン増加及び血中リン減少は試験期間（16週間）を通じて認められず、また、経時的な血清クレアチニンの増加傾向及び血清リンの減少傾向はなかった。一方、尿細管障害の高感度マーカーとして設定した項目のうち、担当医師により有害事象と判定された症例が後述の 8 例に認められ、尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン及び尿中 NAG において、特に著明な変動が各 1 例に認められた。

尿中 $\beta_2$ ミクログロブリンが著明に変動した 1 例（症例 No. : 01\*）では、ベースライン値が 182 $\mu\text{g/L}$ であったものが、投与 4 週時に 13,730 $\mu\text{g/L}$ の高値を示し、その後、治験薬の投与を継続しながら自然軽快した（担当医師判定：治験薬との因果関係なし）。本症例は投与 4 週の来院 2 日前から鼻咽頭炎（症例報告書記載：感冒）に罹患しており、解熱鎮痛剤（NSAIDs：ボルタレン [投与期間：25mg/日、2日間]）及び総合感冒薬（ジキナゴールド [1回]）を服用していた。本異常については、鼻咽頭炎による炎症状態により $\beta_2$ ミクログロブリンの産生が亢進し、血中の $\beta_2$ ミクログロブリン濃度が上昇したためにオーバーフロー現象が起こったと考えられ、尿中への排泄も多くなっていると考えられること、

NSAIDs の安全性プロファイルから腎に何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられること、及び 治験薬が腎に何らかの影響を及ぼしているのであれば、投与を継続しながら自然軽快することと相反することから、治験薬の影響と判断するのは難しいと推察された。

また、尿中 NAG が著明に変動した 1 例（症例 No. : 02\*）では、ベースライン値が 17.6U/L と元々高値であったが、投与 2 週時に 59.7U/L の高値を示し、同時に尿中の $\beta_2$ ミクログロブリンも高値を示した。本異常は肝機能検査項目（AST、ビリルビン、AFP）の変動と連動していたが、他の腎機能検査項目（血清クレアチニン、血清リン及び $\beta_2$ ミクログロブリン [血中]）の変動とは乖離していた。また、AST 改善に合わせて本検査値も改善していることから、原疾患の肝機能障害に伴う 2 次的な変動と考えられた（担当医師判定：治験薬との因果関係なし）。

なお、有害事象と判定された残り 6 例の異常においても、腎機能障害と捉える必要のない変動であったり、又は本剤以外の要因が存在していることから、本剤に起因する腎機能障害とは考えられなかった。

\* ; 新薬承認情報提供時におきかえた

一方、海外においては、代償性又は非代償性 B 型慢性肝疾患を対象とした 2 試験（GS-00-461 及び NUC20904 試験）、YMDD 変異ウイルスが出現した肝移植施行例又は肝移植待機例を対象とした 1 試験（GS-98-435 試験：中間報告 - 肝移植施行例のみ）が実施され、重篤例を含む幅広い層の患者に対し、本剤 10mg とラミブジン 100mg を 48 週間併用投与した際の安全性データが得られている。また、前述した GS-98-435 試験の肝移植待機例を含めた追加の安全性データ<sup>50)</sup> が公表されており、更に YMDD 変異ウイルスが出現し HIV が重複感染している B 型慢性肝疾患を対象とした医師主導の 1 試験（GS-00-460i 試験）において、本剤 10mg とラミブジン 300mg（150mg × 2）を 144 週間（約 3 年間）併用投与した 35 例の安全性データ<sup>53)</sup> が得られている。

GS-00-461 試験（20 例）では、1 例に血中リン減少が連続した 2 回の測定で確認されたが、本症例は投与期間中にリン酸補給により正常化した。

NUC20904 試験（代償性 [A 群]：94 例、非代償性 [B 群]：40 例）では、血中クレアチニン増加が 5 例、血中リン減少が 1 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。

一方、GS-98-435 試験（肝移植施行例：196 例、肝移植待機例：128 例）の報告<sup>50)</sup> 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 15 例であった。血中クレアチニン増加が発現した肝移植施行例 26 例では、腎機能に対して影響のある背景（免疫抑制剤 [シクロスポリン又はタクロリムス] の併用：26 例、基礎疾患を有する場合：11 例、腎機能障害 [CL<sub>cr</sub> 50mL/min 未満] を有する場合：8 例、非代償性肝硬変：4 例、合併症を有する場合：13 例、及び腎障害を発現させる薬剤 [免疫抑制剤を除く] の併用：2 例）を有しており（重複例を含む）、これらの因子を有する患者に発現した血中クレアチニン増加と本剤との関連性を明確にすることは難しいと考えられる。また、肝移植待機例において血中クレアチニン増加が発現した 15 例においても、11 例は肝移植施行後に腎毒性を有する薬剤又は免疫抑制剤を併用し、その直後に血中クレアチニン増加が発現していた。その他、3 例は肝炎の劇症化に伴うものであり、残り 1 例は本剤 10mg の投与終了 3 ヶ月後に発現したものであった。

また、医師主導の GS-00-460i 試験成績の最新報告<sup>53)</sup> では、本剤 10mg とラミブジン 300mg（150mg × 2）を 144 週間（約 3 年間）併用投与した 35 例中、血中クレアチニン増加が 2 例に一時的に認められたものの、投与を継続しながら回復し、血中リン減少は認められなかった。

以上の結果から、本邦における B 型慢性肝疾患患者に本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際の腎機能に対する影響を考慮すると、その特異的な指標である血清クレアチニン又は血清リンにおいて悪化傾向が見られないこと、新しく設定した β<sub>2</sub> ミクログロブリン（血中及び尿中）及び NAG（尿中）においても、本剤に起因したと考えられる異常は認められなかったことから、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られた。ただし、本邦において尿中 β<sub>2</sub> ミクログロブリンの著明な増加が認められた 1 例あるいは GS-98-435 試験成績で認められた血中クレアチニン増加例のように、腎障害を発現させる薬剤又はその可能性が考えられる薬剤との併用においては、腎への何らかの影

響を及ぼす可能性は否定されなかった。また、現時点では、本邦において投与 16 週間までの臨床成績の検討に留まっているため、今後集積する長期間投与の成績について慎重な検討が必要と思われる。しかしながら、GS-98-435 試験の肝移植待機例では、本剤とラミブジンの併用を中止した症例はなく、肝移植施行例における中止例も 2% と少数であり、残りの症例は減量又は投与間隔調整により本治療法を継続できた<sup>50)</sup>ことから、定期的な腎機能検査を行うなど患者への注意を払い、腎機能の状態に応じて適切に投与間隔を調整することによりその安全性は確保できるものと考えられた。

### 2.5.5.7. 本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際の本邦及び海外試験における安全性データの比較（疾患の重症度による比較）

本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際の安全性プロファイルが、B 型慢性肝疾患の重症度により違いがあるのか否かについて、本邦で実施した ADF30002 試験成績の中で比較するとともに、本邦で発現した有害事象及び臨床検査値異常について、海外で実施した 2 試験（GS-00-461 及び NUC20904 試験）の発現状況と比較した。また、GS-98-435 試験については、公表されている最新情報<sup>50)</sup>を記載した。

なお、GS-00-461 試験では代償性 B 型慢性肝疾患を対象としたが、併用投与 20 例中 B 型肝硬変例が 1 例のみであったことから、慢性肝炎及び肝硬変の疾患名で分類せずに代償性疾患としてまとめて示した。また、NUC20904 試験では、疾患名のデータを入手していないことから、代償性例（A 群）及び非代償性例（B 群）に分けて示した。

#### 有害事象の比較

本邦で実施した ADF30002 試験における有害事象の発現状況を、海外の 2 試験（GS-00-461 及び NUC20904 試験）における発現状況と比較するために、「ADF30002 試験において発現した全ての有害事象」を表 2.5.5-6 に示した。

なお、国内外の安全性を比較するにあたり、ADF30002 試験において発現した 2 種類の有害事象が、NUC20904 試験の総括報告書では 1 つの事象としてまとめられている場合があることから、NUC20904 試験でまとめられた事象の詳細を確認し、表 2.5.5-5 のように分類した（例：NUC20904 試験における悪心 / 嘔吐 NOS 2 例 悪心 1 例、嘔吐 NOS 1 例に分類）。

表 2.5.5-5 ADF30002 試験において発現した有害事象名に対する  
NUC20904 試験の基本語の記載及び分類方法

ADF30002 試験	NUC20904 試験
鼻咽頭炎	基本語（PT）：鼻咽頭炎・耳の感染症（Ear, Nose & Throat Infections）でまとめた事象のうち、「鼻咽頭炎」に該当する例数を記載。
悪心 嘔吐 NOS	基本語（PT）：悪心・嘔吐 NOS（Nausea & Vomiting）でまとめた事象を、それぞれ悪心、嘔吐 NOS に分類して記載。
血中 CPK 増加	基本語（PT）：酵素異常（Abnormal Enzyme）でまとめた事象のうち、「血中 CPK 増加」に該当する例数を記載。
血中リン減少	基本語（PT）：カルシウム代謝異常・リン代謝障害 NOS（Disorders of Calcium & Phosphate Metabolism）でまとめた事象のうち、「血中リン減少」に該当する例数を記載。
胃不快感	基本語（PT）：消化器不調・消化器痛 NOS（Gastrointestinal Discomfort & Pain）でまとめた事象のうち、「胃不快感」に該当する例数を記載。
背部痛	基本語（PT）：筋骨格痛（Musculoskeletal Pain）でまとめた事象のうち、「背部痛」に該当する例数を記載。
腹部不快感 腹痛 NOS	基本語（PT）：腹部不快感・腹痛 NOS（Abdominal Discomfort & Pain）でまとめた事象を、それぞれ腹部不快感、上腹部痛（腹痛 NOS）に分類して記載。

ADF30002 試験において発現した有害事象発現率は、慢性肝炎例が 79% (22/28 例)、肝硬変例が 75% (6/8 例) であり、ほぼ同程度であったが、発現例数及び発現率がともに高いと考えられる事象は、慢性肝炎例における鼻咽頭炎 (慢性肝炎 11 例 [39%]、肝硬変 1 例 [13%]) 及び下痢 NOS (慢性肝炎 5 例 [18%]、肝硬変 0 例) であった。一方、症例数が少ないため、あまり意味を持たない比較と考えられるが、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。本邦で高頻度に発現した鼻咽頭炎については、いずれの症例も投与を継続しながら回復し、担当医師により治験薬との因果関係が否定されていることから、日本人においてのみ、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際の安全性プロファイルが著しく低下するものではないと考えられた。

一方、慢性肝炎例及び肝硬変例を問わず、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、鼻咽頭炎 (インフルエンザ様疾患)、下痢 NOS、頭痛、倦怠感 (無力症)、悪心、上腹部痛 (腹痛 NOS)、血中リン減少、疼痛 NOS、筋痛、関節痛及び咽喉頭疼痛 (咽頭炎) であったが、これらは本剤 10mg 単独投与試験又は同試験のプラセボ投与時においても認められている事象であることから (2.7.4.2.1.1 参照)、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際に発現する特殊な事象であるとは考えられなかった。逆に、ADF30002 試験において発現した有害事象の中で、GS-00-461 及び NUC20904 試験の ADV + LAM 群において認められていない事象は、耳不快感 2 例、血中ビリルビン増加、接触性皮膚炎、血中 ALP 増加、悪寒、上気道の炎症、耳痛及び節足動物刺傷であったが、耳不快感、悪寒、上気道の炎症及び耳痛は、GS-00-461 試験のプラセボ群又は NUC20904 試験のプラセボ + LAM 群において認められているものであり、その他の事象は、原疾患の悪化に伴うもの、既に海外で実施された他の試験で認められているもの又は起因物質が他にあるものであり、いずれの事象も担当医師により、治験薬との因果関係なしと判定された。

なお、ADF30002 試験における肝硬変例及び NUC20904 試験における非代償性例といった重症患者のみに発現している事象は腹水のみであったが、本事象は重症患者における原疾患に伴う事象であり、疾患の自然変動の 1 つと考えられることから、本剤 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。

表 2.5.5-6 各試験において発現した有害事象 (ADV + LAM 群、疾患名又は重症度別)

5.3.5.1.4 表 5.1.2.1、5.3.5.1.5 表 15.1.2 及び 15.2.2 ならびに 5.3.5.2.1 表 15-5 のデータから作成

地域 試験番号	本邦		海外		
	ADF30002		GS-00-461	NUC20904	
疾患名又は疾患の重症度	慢性肝炎	肝硬変	代償性	代償性	非代償性
症例数	28	8	20	44	40
有害事象発現例数(%)	22(79)	6(75)	18(90)	36(82)	38(95)
鼻咽頭炎 (インフルエンザ様疾患 <sup>1</sup> )	11(39)	1(13)	3(15)	9(20)	5(13)
下痢 NOS	5(18)	0(0)	2(10)	4(9)	9(23)
頭痛	4(14)	1(13)	6(30)	10(23)	5(13)
倦怠感 (無力症 <sup>1</sup> )	3(11)	2(25)	10(50)	10(23)	7(18)
NAG 増加	3(11)	2(25)	NA	NA	NA
尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加	3(11)	1(13)	NA	NA	NA
悪心	1(4)	2(25)	4(20)	5(11)	4(10)
便秘	2(7)	2(25)	0(0)	0(0)	4(10)
AFP 増加	2(7)	2(25)	NA	NA	NA
血中 CPK 増加 <sup>1</sup>	2(7)	1(13)	0(0)	1(2)	0(0)
咳嗽	2(7)	0(0)	0(0)	3(7)	4(10)
発疹 NOS	2(7)	0(0)	0(0)	3(7)	3(8)
耳不快感 (耳鳴 <sup>1</sup> )	2(7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
発熱	1(4)	1(13)	0(0)	4(9)	9(23)
ヒアルロン酸増加	1(4)	1(13)	NA	NA	NA
上腹部痛 (腹痛 NOS <sup>2</sup> )	1(4)	1(13)	6(30)	3(7)	4(10)
血中ビリルビン増加	0(0)	1(13)	0(0)	0(0)	0(0)
血中アマラーゼ増加	0(0)	1(13)	1(5)	0(0)	0(0)
接触性皮膚炎	0(0)	1(13)	0(0)	0(0)	0(0)
血中リン減少 <sup>2</sup>	0(0)	1(13)	1(5)	2(5)	4(10)
腹部膨満 (鼓腸)	0(0)	1(13)	2(10)	0(0)	6(15)
腹水	0(0)	1(13)	0(0)	0(0)	3(8)
便潜血	0(0)	1(13)	0(0)	0(0)	2(5)
AST 増加	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	2(5)
ALT 増加	1(4)	0(0)	1(5)	0(0)	3(8)
γ-GTP 増加	1(4)	0(0)	0(0)	NA	NA
血中 ALP 増加	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
尿中ブドウ糖陽性	1(4)	0(0)	0(0)	NA	NA
胃炎 NOS	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	2(5)
胃不快感 <sup>2</sup>	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
軟便 (便異常 NOS)	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)
腹部不快感 <sup>2</sup>	1(4)	0(0)	0(0)	1(2)	3(8)
嘔吐 NOS	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	3(8)
悪寒 (熱感及び冷感)	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
疼痛 NOS	1(4)	0(0)	4(20)	1(2)	3(8)
滑液包炎 (軟骨障害 NOS)	1(4)	0(0)	0(0)	1(2)	0(0)
関節痛	1(4)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)
筋痛	1(4)	0(0)	1(5)	1(2)	1(3)
背部痛 <sup>2</sup>	1(4)	0(0)	3(15)	5(11)	4(10)
そう痒症	1(4)	0(0)	2(10)	0(0)	2(5)
挫傷	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)
毛髪障害 NOS	1(4)	0(0)	0(0)	1(2)	0(0)
咽喉頭疼痛 (咽頭炎)	1(4)	0(0)	1(5)	5(11)	3(8)
上気道の炎症	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
耳痛 (耳の障害 NOS)	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
節足動物刺傷	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

括弧内の事象名は、海外試験における分類。

NA : 未測定

1. GS-00-461 試験のみの分類
2. 表 2.5.5-5 参照

### 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の比較

本邦で実施した ADF30002 試験における治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現状況を、海外の 2 試験（GS-00-461 及び NUC20904 試験）における発現状況と比較し、以下の条件で抽出した結果を、表 2.5.5-7 に示した。

#### < 抽出条件 >

本邦で実施した ADF30002 試験において発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象を網羅する。

**表 2.5.5-7 各試験において発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象  
(ADV + LAM 群、疾患名又は重症度別)**

5.3.5.1.4 表 5.1.2.2、5.3.5.1.5 表 15.1.23 及び 15.2.23 ならびに 5.3.5.2.1 表 15-7  
のデータから作成

地域 試験番号	本邦		海外		
	ADF30002		GS-00-461	NUC20904	
疾患名又は重症度	慢性肝炎	肝硬変	代償性	代償性	非代償性
症例数	28	8	20	44	40
治験薬との因果関係が 否定されなかった 有害事象発現例数(%)	3(11)	1(13)	10(50)	14(32)	14(35)
ALP 増加	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
悪心、嘔吐 NOS	0(0)	1(13)	2(10)	2(5)	1(3)
NAG 増加	1(4)	0(0)	NA	NA	NA
背部痛	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

NA：未測定

ADF30002 試験において発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象発現率は、慢性肝炎例が 11% (3/28 例)、肝硬変例が 13% (1/8 例) であり、ほぼ同程度であった。

海外で実施した GS-00-461 及び NUC20904 試験と比べても、発現例数及び発現率がともに高いと考えられる事象はなかったことから、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際に発現する特殊な事象であるとは考えられなかった。

なお、肝移植施行例及び待機例を対象とした GS-98-435 試験<sup>50)</sup>において、治験薬との因果関係が否定できず、高頻度 (2%以上) に発現した有害事象を表 2.5.5-8 に示したが、重症患者に発現した事象はいずれも、本剤 10mg 単独投与試験又は同試験のプラセボ投与時において認められているか (2.7.4.2.1.1 参照) あるいは病態の進展に伴うものであり、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際に発現する特殊な事象であるとは考えられなかった。ただし、肝移植施行例においては、血中クレアチニン増加が本剤 10mg 単独投与時 (2.7.4.2.1.1 参照) よりも高率に発現する傾向が認められたが、ベースライン時又は血中クレアチニン変動前に腎機能に対して影響すると考えられる背景 (免疫抑制剤 [シクロスポリン又はタクロリムス] の併用、基礎疾患を有する場合、腎機能障害 [CL<sub>cr</sub> 50mL/min 未満] を有する場合、非代償性肝硬変、合併症を有する場合及び腎障害を発現させる薬剤の併用) を有しており、これらの因子を有する患者に発現した血中クレアチニン増加と

本剤との関連性を明確にすることは難しいと考えられた。また、肝移植待機例における血中クレアチニン増加の発現は低頻度であることから、本剤 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。

**表 2.5.5-8 GS-98-435 試験において高頻度（2%以上）に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（ADV + LAM 群、肝移植施行例又は待機例）**

引用文献50) 表 3 を転載

疾患名又は重症度	肝移植施行	肝移植待機
症例数	196	128
治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象発現例数(%)	70(36)	28(22)
無力症	15(8)	3(2)
腹痛 NOS	8(4)	3(2)
頭痛	8(4)	0(0)
発熱	3(2)	0(0)
下痢 NOS	6(3)	4(3)
悪心	6(3)	2(2)
嘔吐 NOS	6(3)	0(0)
鼓腸	3(2)	1(1)
肝不全	3(2)	0(0)
ALT 増加	7(4)	1(1)
AST 増加	5(3)	1(1)
肝機能異常	4(2)	1(1)
筋痛	5(3)	0(0)
咳嗽	3(2)	1(1)
咽頭炎	4(2)	0(0)
副鼻腔炎 NOS	3(2)	0(0)
そう痒症	7(4)	1(1)
発疹 NOS	3(2)	1(1)
血中クレアチニン増加	11(6)	2(2)
腎不全	4(2)	2(2)

### 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の比較

本邦で実施した ADF30002 試験における死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止を要する有害事象の発現状況を、海外の 2 試験（GS-00-461 及び NUC20904 試験）における発現状況と比較し、表 2.5.5-9 に示した。

**表 2.5.5-9 各試験における死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の発現頻度（ADV + LAM 群、疾患名又は重症度別）**

5.3.5.1.4 表 5.1.1.5 及び 5.1.1.7、5.3.5.1.5 表 15.1.24、15.1.25、15.2.24 及び 15.2.25 ならびに 5.3.5.2.1 のデータから作成

地域 試験番号	本邦		海外		
	ADF30002		GS-00-461	NUC20904	
疾患名又は重症度	慢性肝炎	肝硬変	代償性	代償性	非代償性
症例数	28	8	20	44	40
死亡例数(%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)
重篤な有害事象発現例数(%)	0(0)	0(0)	0(0)	3(7)	7(18)
治験薬の投与中止を要する有害事象発現例数(%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)

ADF30002 試験及び GS-00-461 試験においては、いずれの事象も認められなかった。

一方、NUC20904 試験においては、非代償性の 1 例が肝不全により死亡したが、病態の進展によるものであり、治験薬との因果関係なしと判定された。また、重篤な有害事象が代償性 3 例、非代償性 7 例に発現したが、いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判定された。

なお、肝移植施行例及び待機例を対象とした GS-98-435 試験<sup>50)</sup>においては 42 例（11%）が死亡したが、いずれの症例も非代償性 B 型慢性肝疾患を有する症例であった。本試験の中止は A 群が 17 例（9%）であり、そのうちの 13 例（7%）が本剤との因果関係のない死亡による中止であり、残り 4 例（2%）は有害事象の発現により投与を中止した。また、B 群では 13 例（10%）が本試験を中止し、7 例（5%）が死亡による中止であった。これらのうち、1 例を除く 6 例は本剤との因果関係が否定された。本剤との因果関係が否定されなかった 1 例の死因は、非代償性肝疾患の末期症状が進展した肝腎症候群と診断された。また、3 例（2%）が有害事象の発現により投与を中止した。本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、A 群において 49 例（25%）に認められ、そのうち高頻度（2%以上）に発現した事象は、発熱、腹水、蜂巣炎、感染 NOS、肝不全、消化管出血、悪心、嘔吐 NOS、肝機能異常、脱水、高カリウム血症、肝性脳症、胸水、肺炎 NOS 及び腎不全であった。一方、B 群においては、高頻度（3%以上）に発現し、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、肝不全、腎不全、敗血症、肝性脳症及び無呼吸であった。

以上の結果、代償性例と比べ非代償性例では、重篤な有害事象が高率に発現する傾向が認められたが、その事象の多くは原疾患である非代償性の症状であった。非代償性例では、本疾患の進展により肝腎症候群などが発現し、その影響から腎機能が低下している可能性があり、また、GS-98-435 試験の報告<sup>50)</sup>では、腎機能障害を有する患者又はその危険性がある患者に対しては、注意深くモニタリングするよう考察していることから、本邦における非代償

性例においても、肝病態の進展に伴って腎機能が低下している可能性を考慮し、注意深くモニタリングすることが重要であると考えられた。

### 臨床検査値異常の比較

本邦で実施した ADF30002 試験における臨床検査値異常の発現状況を、海外の 2 試験 (GS-00-461 及び NUC20904 試験) における発現状況と比較し、表 2.5.5-10 に示した。

なお、ADF30002 試験においては、有害事象と判定された臨床検査値異常の発現例数を、GS-00-461 試験においては、グレードが 0-3、又は 1-4 に上昇した臨床検査値異常の発現例数を、更に、NUC20904 試験においては、最大グレード 3 以上の臨床検査値を示した症例数を示した。

**表 2.5.5-10 各試験における臨床検査値異常 (ADV + LAM 群、疾患名又は重症度別)**

5.3.5.1.4 表 5.2.1.4、5.3.5.1.5 表 15.1.43 及び 15.2.43 ならびに 5.3.5.2.1 表 15-5 のデータから作成

地域 試験番号	本邦		海外		
	ADF30002		GS-00-461	NUC20904	
疾患名又は重症度	慢性肝炎	肝硬変	代償性	代償性	非代償性
症例数	28	8	20	44 <sup>1)</sup>	40
臨床検査値異常発現例数(%)	12(43)	4(50)	5(25)	12(28)	23(58)
ヘモグロビン	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)
好中球数	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	2(5)
血小板数	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	11(28)
ALT	1(4)	0(0)	0(0)	4(9)	5(13)
AST	1(4)	0(0)	0(0)	3(7)	4(10)
ALP	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
γ-GTP	1(4)	0(0)	0(0)	NA	NA
AFP	2(7)	2(25)	NA	NA	NA
ヒアルロン酸	1(4)	1(13)	NA	NA	NA
血中ビリルビン	0(0)	1(13)	0(0)	0(0)	1(3)
アルブミン	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	7(18)
血清アマラーゼ	0(0)	1(13)	1(5)	NA	NA
リパーゼ	0(0)	0(0)	2(100) <sup>2)</sup>	2(5)	2(5)
CPK	2(7)	1(13)	0(0)	3(7)	1(3)
血糖	0(0)	0(0)	1(5)	NA	NA
カリウム	0(0)	0(0)	0(0)	3(7)	4(10)
血清リン	0(0)	1(13)	1(5)	0(0)	1(3)
NAG	3(11)	2(25)	NA	NA	NA
尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン	3(11)	1(13)	NA	NA	NA
尿潜血	0(0)	0(0)	1(5)	NA	NA
尿糖	1(4)	0(0)	1(5)	NA	NA

NA：未測定

ADF30002 試験においては、有害事象と判定された臨床検査値異常を、GS-00-461 試験においては、グレードが 0-3、又は 1-4 に上昇した臨床検査値異常の発現例数を、更に、NUC20904 試験においては、最大グレード 3 以上の臨床検査値を示した症例数を表示

1) NUC20904 試験における臨床検査測定例数は 43 例

2) GS-00-461 試験におけるリパーゼ測定例数は 2 例

ADF30002 試験において有害事象と判定された臨床検査値異常発現率は、慢性肝炎例が 43% (12/28 例)、肝硬変例が 50% (4/8 例) であり、ほぼ同程度であったが、GS-00-461 試験と比べ発現例数及び発現率がともに高いと考えられる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、本剤 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。

### 腎機能検査異常の比較

本邦で実施した ADF30002 試験における腎機能検査異常の発現状況を、海外の2試験 (GS-00-461 及び NUC20904 試験) における発現状況と比較し、表 2.5.5-11 に示した。

血清クレアチニン及び血清リンにおける異常の集計は、1 度でも血中クレアチニン増加 (ベースライン値から 0.5mg/dL 以上増加) 及び血中リン減少 (1.5mg/dL 未満) が確認された場合とした。

その他の検査項目は、ADF30002 試験では有害事象と判定された異常発現例数を記載し、GS-00-461 試験では、グレード 3 以上の尿潜血、尿糖発現例数を記載した。

**表 2.5.5-11 各試験における腎機能検査異常 (ADV + LAM 群、疾患名又は重症度別)**

5.3.5.1.4 表 5.2.1.4、5.3.5.1.5 表 15.1.52 及び 15.2.52 ならびに 5.3.5.2.1 表 15-5 のデータから作成

地域 試験番号	本邦		海外		
	ADF30002		GS-00-461	NUC20904	
疾患名又は重症度	慢性肝炎	肝硬変	代償性	代償性	非代償性
症例数	28	8	20	44	40
腎機能検査異常発現例数(%)	7(25)	3(38)	3(15)	1(2)	3(8)
血中クレアチニン増加	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	2(5)
血中リン減少	0(0)	1(13)	1(5)	0(0)	1(3)
NAG 増加	3(11)	2(25)	NA	NA	NA
尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加	3(11)	1(13)	NA	NA	NA
尿潜血	0(0)	0(0)	1(5)	NA	NA
尿糖	1(4)	0(0)	1(5)	NA	NA

NA : 未測定

ADF30002 試験における腎機能検査異常発現率は、慢性肝炎例が 25% (7/28 例)、肝硬変例が 38% (3/8 例) であり、ほぼ同程度であった。発現例数及び発現率がともに高いと考えられる事象は認められず、また、血中クレアチニン増加は認められなかった。なお、肝硬変の1例に血中リン減少 (最低値=2.1mg/mL) が認められたが一過性のものであり、投与継続中に基準範囲内に回復した。更に、NAG 増加及び尿中β<sub>2</sub>ミクログロブリン増加が認められているが、これらの異常は、腎機能障害と捉える必要のない変動であったり、又は本剤以外の要因が存在していることから、本剤に起因する腎機能障害とは考えられなかった。

一方、海外の2試験 (GS-00-461 及び NUC20904 試験) においては、血中クレアチニン増加及び血中リン減少が少数例認められたが、2 回連続した測定で確認されたものはなく、発現例数及び発現率がともに高いと考えられる事象は認められなかった。

また、GS-98-435 試験<sup>50)</sup> においては、血中クレアチニン増加が 2 回連続した測定で確認された症例は、肝移植を施行した 196 例中 26 例、肝移植待機中の 128 例中 15 例であったが、前述したとおりベースライン時又は血中クレアチニン変動前に、腎機能に対して影響すると

考えられる種々の背景を有していたことから、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与による影響ではないと考えられた。なお、本試験においては、ベースライン時に腎機能障害を有する症例又は投与期間中に腎機能障害を引き起こす危険因子を有する症例が組み入れられていたが、 $CL_{cr}$  が 50mL/min 未満の症例に対しては減量又は投与間隔調整を行った結果、腎機能障害により本剤 10mg の投与を中止した症例は肝移植施行例では 2% にすぎず、肝移植待機例では全例で投与が継続された。

以上の結果から、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与により、代償性及び肝移植を必要としない非代償性例では腎機能障害が引き起こされる可能性は低いと考えられた。

また、腎機能が低下 ( $CL_{cr}$  50mL/min 未満) した肝移植施行例及び待機例においては、投与間隔を調整することにより、腎機能障害の発現を抑えながら本治療法の有益性を引き出すことができるものと考えられた。

#### 2.5.5.8. その他の安全性成績

##### < バイタルサイン及び身体的所見 >

本邦及び海外で実施した各試験の成績から、本剤 10mg を単独又はラミブジン 100mg と併用投与した際に、バイタルサイン及び身体的所見に関する著明な変動は認められなかった（2.7.4.5 参照）。

##### < 血清カルニチンの補給の要否 >

海外で実施した過去の HIV 感染症を対象とした試験において、本剤を高用量（60～500mg）投与することにより、血清カルニチン量の用量依存的な減少が認められたが、本剤 10mg ではこの作用は認められなかった。

したがって、本剤 10mg を投与するにあたり、L-カルニチンを定期的に補給したり、血清中の遊離カルニチン濃度をモニタリングする必要はないことが示唆された（2.7.4.3.1 参照）。

##### < 用量が異なる第 相 / 第 相試験の成績 >

#### GS-94-404 試験（第 相 / 第 相試験：125、250、500mg の 3 群によるプラセボ対照、用量検討試験ならびに 60、120mg の長期投与試験）

本試験は、HBe 抗原陽性（野生株）の代償性 B 型慢性肝疾患を対象として本剤又はプラセボ投与に無作為化割付され、本剤の用量を 125 250 500mg の順で増量し各々 4 週間投与した後、12 週間追跡調査（投与なし）する試験デザインとしていたが、HIV 感染症を対象とした開発プログラムにおいて、本剤の高用量（250 及び 500mg）の投与により消化管障害が発現したため、125mg の用量のみ検討する試験デザインに変更した。

本試験の安全性解析対象は 20 例（プラセボ群 5 例、125mg 群 15 例）であり、125mg 群において高頻度に発現した有害事象は、無力症及び咽頭炎各 6 例、悪心 5 例、インフルエンザ様疾患、頭痛、食欲不振及び下痢 NOS 各 4 例であった。また、肝機能検査値異常として、ALT 増加 6 例、AST 増加 4 例が認められた。死亡例又は重篤な有害事象が発現した症例はなかったが、有害事象の発現により投与を中止（中止基準に規定）した症例は、125mg 群 1 例において肝トランスアミナーゼ増加が認められたため試験を中止し、残り 19 例が試験を完了した。

なお、本試験の投与期間 4 週間が終了した後に、期間をあけて実施した長期投与期間（24 週間）において、本剤 60 又は 120mg を投与しているが、高頻度に発現した有害事象は、無力症及び下痢 NOS 各 6 例ならびに咳嗽 5 例であった。

#### GS-96-412 試験（第 相試験：5、30 及び 60mg の 3 群によるプラセボ対照、用量検討試験ならびに 30mg の長期 / 継続投与試験 [ 途中 10mg の用量に変更 ] ）

本試験（2.7.6.3.1.1 及び 2.7.6.3.2.2 参照）は、HBe 抗原陽性（野生株）の代償性 B 型慢性肝疾患を対象として本剤 5、30、60mg 又はプラセボを、また、HBe 抗原陰性（pre-C 変異株）の代償性 B 型慢性肝疾患を対象として本剤 30mg 又はプラセボを各々 12 週間投与（24 週間追跡）する試験であった。また、その後、被験者の希望（GS-96-413 試験から移行した

被験者を含む)により、非盲検下で本剤 30mg を長期間投与できる試験デザインであった(ただし、途中 10mg の用量に変更)。

本試験に組み入れられた症例は 63 例([HBe 抗原陽性 53 例]プラセボ群 14 例、5mg 群 9 例、30mg 群 15 例、60mg 群 15 例、[HBe 抗原陰性 10 例]プラセボ群 2 例、30mg 群 8 例)であり、HBe 抗原陽性例(野生株)において高頻度に発現した有害事象は、ALT 増加(プラセボ群 8 例、5mg 群 7 例、30mg 群 9 例、60mg 群 9 例)及び AST 増加(プラセボ群 8 例、5mg 群 5 例、30mg 群 8 例、60mg 群 8 例)であったが、プラセボ群と本剤の 3 用量群との発現は類似しており、60mg までの用量では、12 週間投与の忍容性は良好であった。また、プラセボ群より本剤投与群において高頻度に発現した有害事象は食欲不振(プラセボ群 0 例、5mg 群 2 例、30mg 群 1 例、60mg 群 3 例)であったが、いずれも軽度又は中等度であった。

一方、HBe 抗原陰性例(pre-C 変異株)を対象として投与した際に高頻度(30mg 群で 4 例以上)に発現した有害事象は、AST 増加(プラセボ群 2 例、30mg 群 7 例)、ALT 増加(プラセボ群 2 例、30mg 群 4 例)及び血中 CPK 増加(プラセボ群 1 例、30mg 群 6 例)であった。30mg 群で発現した重度(グレード 3 以上)の事象は、ALT 増加 2 例、血中アミラーゼ増加 1 例、血中 CPK 増加 1 例及びリパーゼ増加 1 例であったが、残りはすべて軽度又は中等度の事象であった。

死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は HBe 抗原陽性(野生株)の 3 例(プラセボ群 1 例:血中 CPK 増加及び精神発作 1 例、30mg 群 2 例:肝硬変 1 例、精神障害 1 例)に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係なし又はおそらく関係なしと判定された。

本試験の長期/継続投与期間には、GS-96-412 試験の用量検討期間から 36 例及び GS-96-413 試験から 3 例が移行し、計 39 例に本剤 30mg を非盲検下で投与したが、28 例において本剤の用量を 30mg から 10mg に減量した。高頻度(15 例以上)に発現した有害事象は、AST 増加 22 例、血中リン減少 19 例、ALT 増加 17 例、血中 CPK 増加及び咽頭炎各 16 例ならびに腹痛 NOS 15 例であった。血中クレアチニン増加が連続した 2 回の測定で確認された症例は 4 例であったが、これらの変動は可逆的であり、いずれの症例も投与終了後又は治験期間中に 10mg の投与へ減量した後、基準範囲内に回復した。これら 4 例のうち 3 例は、本剤 30mg の投与期間中に発現し、そのうちの 1 例は血中リン減少により本剤の投与を中止した。

一方、血中リン減少は、軽度が 7 例、中等度が 9 例及び重度が 3 例に発現した。重度の 3 例のうち 2 例は減量し、その 2 例は各々 4 及び 8 日以内に回復した。残りの 1 例は 52 週で投与を中止した。

#### **GS-96-413 試験(第 相試験: 30、60 及び 120mg の 3 群によるプラセボ対照、用量検討試験)**

本試験は、ALT 正常で HBe 抗原陽性(野生株)の HBV キャリアを対象として本剤又はプラセボ投与に無作為化割付され、本剤の用量を 30 60 120mg の順で増量し各々 12 週間投与し、24 週間追跡調査(治験薬の投与なし)する試験デザインとしていたが、30mg の用量において十分な抗ウイルス効果が認められたため、60 及び 120mg の用量の検討を中止した。

本試験の安全性解析対象は 15 例(プラセボ群 3 例、30mg 群 12 例)であり、プラセボ群と比較して 30mg 群において、最も高頻度に発現した有害事象は、ALT 増加(プラセボ群 0

例、30mg 群 7 例) であり、1 例は重度 (グレード 3) を示し、担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された。その他の有害事象の重症度は、重度の頭痛が発現した 30mg 群の 1 例を除き、いずれの事象も軽度又は中等度であった。一方、著明な臨床検査値異常は、血中 CPK 増加が発現した 4 例中 2 例 (いずれも 30mg 群) が重度 (グレード 3 以上) の異常であり、グレード 4 の増加を示した 1 例については、治験薬との因果関係があるとの判定により投与が中止された。

#### < 臨床薬理試験 >

2.7.4.5 及び 2.7.4.7.3

#### < 本邦 >

本邦の健康成人男性 18 例 (10mg 群 12 例) を対象として、本剤 10mg 又はプラセボを単回及び 5 日間反復投与した結果、重篤な有害事象は認められなかった。

本試験に組み入れられた 18 例 (プラセボ群 6 例、10mg 群 12 例) 中、プラセボ群 2 例 (33.3% : 下痢 NOS1 例、カルニチン減少 1 例)、及び 10mg 群 2 例 (16.7% : 血中 CPK 増加 1 例、鼻咽頭炎 1 例) に有害事象が発現したが、いずれも軽度であり、無処置で回復した。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象及び治験薬の投与を中止した有害事象は、プラセボ群 1 例に認められたカルニチン減少 1 件のみであり、本剤 10mg の単回及び 5 日間反復経口投与時の良好な安全性・忍容性が示された (ADF10001 試験 : 2.7.6.2.1.1 参照)。

#### < 海外 >

海外 (欧米) の健康成人あるいは特殊な集団を対象に、非盲検下で、薬物動態の評価を主目的とした臨床薬理試験 [ 腎及び肝機能低下者での薬物動態の検討 (GS-00-473 及び GS-00-474 試験 : 2.7.6.2.3.1 及び 2.7.6.2.3.2 参照)、薬物相互作用の検討 (GS-00-475 試験 : 2.7.6.2.4.1 参照)、食事の影響の検討 (GS-00-476 試験 : 2.7.6.1.1.1 参照) ] が実施され、計 164 例の健康成人 (特殊な集団を含む) に本剤 10mg が投与された。

これらの試験において、重篤な有害事象は認められず、本剤の良好な忍容性が確認されている。

上述した臨床薬理試験のほか、中国の健康成人を対象に本剤 5、10 及び 30mg の単回投与試験 (GS-00-488 試験 : 2.7.6.2.1.2 参照)、米国の健康成人を対象に本剤 60mg のバイオアベイラビリティ比較試験 (GS-99-457 試験 : 2.7.6.1.2.1 参照) 及び本剤 10mg とフマル酸テノビル ジソプロキシル 300mg を併用投与した時の薬物相互作用試験 (GS-01-940 試験 : 2.7.6.2.4.2 参照) が実施されているが、重度又は重篤な有害事象の発現はなく、同様に本剤の良好な忍容性が示された (2.7.4.5 及び 2.7.4.7.3 参照)。

一方、欧米の B 型慢性肝疾患患者を対象に本剤 10mg を非盲検下で単回及び反復投与した時の薬物動態の検討を主目的とした臨床薬理試験において、合計 48 週間にわたる継続投与時の安全性を評価した。その結果、重篤な有害事象が 1 例 (11 件) に認められ、死亡 (嚔下性肺臓炎による呼吸停止) に至ったが、担当医師により治験薬との因果関係なしと判定され

た。その他の症例に認められた有害事象は、すべて軽度から中等度であった（GS-00-472 試験：2.7.6.2.2.2 参照）。

#### 2.5.5.9. 用法・用量と安全性の関連

海外で得られていた本剤の安全性の成績から、日本人患者において高用量を検討することは、腎機能障害が発現する可能性があり、倫理的に難しいと考えられたため、本邦において実施した ADF30002 試験では、本剤の臨床至適用量と考えられる 10mg とラミブジン 100mg を併用して 16 週間投与した。

その結果、海外で確認されていた本剤の高用量投与時に発現すると考えられる血清クレアチニン及び血清リンの著明な異常は認められなかった。また、他の血中及び尿中の腎に関連したいずれの検査項目（ $\beta_2$ ミクログロブリン、NAG 又は尿糖、尿蛋白など）においても、本剤に起因すると考えられる異常は認められなかった。高頻度（5 例以上）に発現した有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、NAG 増加、下痢 NOS 及び倦怠感であったが、いずれも軽度又は中等度であった。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、悪心、背部痛、NAG 増加及び血中 ALP 増加が各 1 例に発現し、死亡又は重篤な有害事象の発現は認められなかった。

以下に、海外で実施された臨床試験成績を基に、用法・用量の違いによる安全性の比較について示した。

#### < 用量の違いによる安全性の比較 >

海外で実施された臨床試験成績を基に腎機能検査項目の変動を解析した結果、本剤の高用量（30～120mg）投与により徐々に血清クレアチニンが増加し、更に血清リンが低下した。このため、本剤に起因する腎機能障害の鋭敏かつ特異的な指標は、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）及び血中リン減少（1.5mg/dL 未満）が連続した 2 回の測定で確認されることと考えられ、実際、本剤を 30mg 以上の用量で 20 週以上投与した患者にこれらの異常が認められた。これらの変動は軽度～中等度の可逆的なものであり、本剤の減量又は投与中止により、回復又は軽快することが確認されている。また、この腎機能障害の発現頻度は用量依存的であったが、発現時期は用量に非依存的であった。

一方、本剤の臨床至適用量と考えられる 10mg を単独投与した際の安全性については、代償性 B 型慢性肝疾患患者を対象に 294 例（GS-98-437 試験 171 例、GS-98-438 試験 123 例）、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際の安全性については、代償性又は非代償性（肝移植施行例 / 待機例を除く）の B 型慢性肝疾患患者を対象に 104 例（GS-00-461 試験 20 例、NUC20904 試験 84 例）のデータが得られている。これら 400 例近くの症例（投与期間 [中央値] = 48 週間）においては、血中クレアチニン増加及び血中リン減少を一時的に示す症例が一部に認められたが、2 回連続した測定で確認された症例は認められなかった。

なお、GS-98-437 試験における本剤の用量は 10 及び 30mg を用いたが、10mg 群と比較して 30mg 群で高頻度に発現した有害事象は、咽頭炎、食欲不振、血中クレアチニン増加及び血中リン減少であった（2.5.5.3 参照）。

### <用法の違いによる安全性の比較>

海外の2試験（GS-00-461及びNUC20904試験〔A群〕）では、用法の異なる投与群を設定して実施している。

GS-00-461試験では、ラミブジン 100mg（＋プラセボ）投与に比べ、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際に高頻度（3例以上の差）に発現した有害事象は、無力症、悪心及び細菌感染 NOS であったが、治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象は認められなかった。

NUC20904試験（A群）では、ラミブジン 100mg（＋プラセボ）投与に比べ、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際に、消化管障害、耳鼻咽喉系障害、非特定機能障害、神経系障害及び下気道系障害がより高頻度に発現する傾向にあった。しかし、他の試験ではこのような傾向はみられておらず、また少数例の試験ではあるものの、両群間の全体の有害事象発現率は類似しており、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1及び2.7.4.2.1.3参照）。

#### 2.5.5.10. 長期投与の安全性

海外で実施したGS-00-461、NUC20904及びGS-98-435試験は、投与期間がいずれも48週以上の長期投与であり、本剤 10mg 単独又はラミブジン 100mg 併用投与時の良好な忍容性が確認されている。

また、本邦においては、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際の16週までの安全性をADF30002試験で確認しているが、引き続き実施している長期投与試験（ADF30003試験）においてデータを収集中である。また、海外臨床試験において、本剤 30mg 以上の投与により腎機能障害が確認され始める投与24週目まで（ADF30002試験開始から24週目まで）の臨床検査データを確認したが、血清クレアチニンあるいは血清リンなどにおいて腎機能障害と考えられる変動は認められず、海外臨床試験と同様、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与することにより腎機能障害を惹起する可能性は低いと推察された。

#### 2.5.5.11. 部分集団を用いての安全性評価

プラセボ対照比較試験（GS-98-437及びGS-98-438試験）の2試験の併合データを用いて、有害事象及び腎機能マーカーを含む全ての臨床検査値異常の発現率について、年齢、性別、人種、ALTのベースライン値及び投与開始時のKnodell HAI総スコアで層別解析したが、本剤 10mg 投与時の薬物-内因性要因の相関について、臨床的に重要なものは認められなかった（2.7.4.7.1参照）。

また、NUC20904試験（B群）及びGS-98-435試験（B群：肝移植待機例）において、非代償性肝疾患患者に本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与したが、これら肝疾患が著しく進展した症例においても、発現する有害事象は比較的軽症の代償性B型肝炎患者で確認されている事象あるいは原疾患による非代償性の症状であり、安全性に特に問題はみられなかった。ただし、肝移植待機例においては、肝の病態の進展とともに腎機能が低下している

可能性があり、また、肝移植施行後には免疫抑制剤（シクロスポリン又はタクロリムス）あるいは腎障害を発現させる薬剤を併用することにより、血中クレアチニン増加が発現する可能性があるため、注意深くモニタリングすることが重要であると考えられた。なお、これら肝移植待機例のうち、 $CL_{cr}$ が50mL/min未満の症例に対しては減量又は投与間隔を調整することにより、腎機能への影響を軽減させ、本剤10mgの投与が継続可能であることが確認されている。

#### 2.5.5.12. 薬物相互作用（GS-00-475、GS-01-940、GS-98-437及びGS-98-438試験）

GS-00-475及びGS-01-940試験において、本剤10mgと併用される可能性の高い薬剤（ラミブジン、イブuproフェン、アセトアミノフェン及びトリメトプリム/スルファメトキサゾール）及びHIV治療薬であるフマル酸テノホビルジソプロキシルとの薬物相互作用を検討した結果、イブuproフェン（本邦の通常用量の4倍以上）との併用投与により、アデホビルの $C_{max}$ 及びAUCが各々33及び23%増加したが、そのほかの薬剤は、アデホビルの薬物動態に影響を及ぼさず（2.7.2.2.4参照）、併用投与による有害事象の増加傾向も認められなかった（GS-00-475及びGS-01-940試験：2.7.4.7.3参照）。

また、GS-98-437及びGS-98-438試験において、本剤10mgと通常用量のイブuproフェンを併用投与した際に発現した有害事象は、プラセボとの併用群と類似していた。血清クレアチニン及び血清リンの異常がわずかに認められ、併用投与によるものと考えられたが、高頻度に発現するものではなかった。

なお、GS-98-437及びGS-98-438試験においては、腎障害を誘発する可能性のある薬剤、腎排泄競合薬及び肝細胞障害を誘発する可能性のある薬剤を併用禁止薬と規定していたため、これらの薬剤との併用時のデータは現時点では得られていない。更に、GS-98-435試験<sup>50)</sup>の肝移植施行例においては、血中クレアチニン増加の発現率がGS-98-437及びGS-98-438試験における本剤10mg単独投与時（2.7.4.2.1.1参照）よりも高いものであったが、ベースライン又は血中クレアチニン変動前に腎機能に対し影響すると考えられる背景の1つとして、免疫抑制剤（シクロスポリン又はタクロリムス）あるいは腎障害を発現させる薬剤が併用されている場合があり、これらが血中クレアチニン増加の要因であるかもしれないと報告されている。したがって、重症患者にこれらの薬剤を併用する際には、注意深い腎機能検査値のモニタリングの必要性が示唆された。なお、これら肝移植施行例のうち、 $CL_{cr}$ が50mL/min未満の症例に対しては減量又は投与間隔を調整することにより、本剤10mgを用いた治療の継続が可能であった。

本邦で実施したADF30002試験においては、本剤の日本人における安全性を厳密に評価するために、上述した薬剤の他、造影剤を併用禁止薬として規定した。しかし、腎機能への影響を重視するあまり造影剤の使用を控えることは、逆に肝癌の発生などを見落とすことになりかねないため、全面的に禁止することはできない。したがって、本邦で実施中の長期投与試験（ADF30003試験）では、造影剤の中でも急性腎障害の発現が少ないと報告される非イオン性低浸透圧造影剤<sup>54)</sup>又はMRI用の造影剤<sup>55)</sup>について、予防的措置として、これらの造影剤を使用する前後に生理食塩水などの輸液を行うなど尿量を確保し、腎機能に注意して慎

重に投与することを条件として使用を認めた。今後、本試験の成績からこれらが併用された時の腎への影響を評価できるものと考えられる（2.7.4.7.3 参照）。

以上の結果から、本治療法と併用する薬剤により腎機能へ影響を及ぼす可能性がある場合は、注意深い腎機能検査値のモニタリングの必要性が示唆された。CL<sub>cr</sub>が50mL/min未満の肝移植施行例及び待機例に対して減量又は投与間隔を調整したところ、ほとんどの症例で本治療法の継続が可能であり、この調整により本剤の過剰な暴露を軽減させ、本治療を継続させることができるものと推察された。

### 2.5.5.13. 中止の影響、乱用、過量投与

本剤の投与を中止することにより、血清 HBV-DNA 量が増加し、ALT の著明な増加（再燃）が認められた。通常、ALT の再燃は、投与終了後 12 週以内に発現した。本剤の投与を終了した後は、血清 HBV-DNA 量及び ALT など、B 型慢性肝疾患の病態に対し、注意深いモニタリングが必要であることが示唆された（2.7.4.7.7 参照）。

過量投与については、本剤 500mg を 2 週間又は 250mg を 12 週間投与することにより、軽度又は中等度の「消化管障害」を引き起こすことが報告されている<sup>56)</sup>。また、本剤 30mg 以上の高用量の投与により、20 週を超えて長期投与した後に腎機能障害（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、血中リン減少：2.0mg/dL 未満）の発現が高頻度に認められた。本事象の発現は 30mg 以上の高用量において明らかに用量依存的であるが、その発現時期は用量に非依存的であった。したがって、過量投与時は必要に応じ標準的な胃洗浄などの対症療法を行うとともに、有害事象の発現などに対しこれらの注意深いモニタリングが必要であると考えられた（2.7.4.7.5 参照）。

また、本剤に関し、現在まで乱用の報告はない（2.7.4.7.6 参照）。

### 2.5.5.14. 市販後の安全性成績

5.3.6.1/ref, 5.3.6.2/ref, 5.3.6.3/ref

本剤は、米国、欧州、カナダ、オーストラリアなどにおいては Gilead Sciences 社によって開発が行われ、その他の地域（主にアジアを中心とした地域、南米、アフリカなど）においては英国 GlaxoSmithKline 社が、本剤の開発・販売権に関するライセンス契約を Gilead Sciences 社より取得し開発を進めている。本剤は、2002 年 9 月 20 日に米国において B 型慢性肝炎治療薬として承認された後、2003 年 9 月 20 日現在までに 22 カ国において承認されている。臨床試験で本剤が投与された症例を含め、これまでに全世界で約 1,000 人に投与されたと推定される。

2002 年 9 月 20 日から 2003 年 9 月 20 日を調査期間として、2 つの PSUR（5.3.6.1/ref, 5.3.6.2/ref 参照）が Gilead Sciences 社によって発行されている。なお、当該調査期間において、臨床試験及び治験外提供で約 1,700 例、市販において約 1,800 例の計約 3,500 例に本剤が投与され、臨床試験（GSK 製剤との関連性が否定できない重篤な有害事象）ならびに自発報告より 61 例の有害事象が集積された。

米国での承認以降、2003 年 9 月 20 日までの期間に集積された安全性情報を分析した結果、Gilead Sciences 社にて「嘔吐」をコア安全性情報（CSI）の副作用の項に追記することが決定

された。本件については、英国 GlaxoSmithKline 社においても CSI への反映の検討がなされることとなっている。

なお、上記調査期間以降に、新たに 2003 年 9 月 21 日から 2004 年 3 月 20 日までを調査期間とする PSUR (5.3.6.3/ref 参照) が発行された。この最新の PSUR の調査期間において、安全性確保のための規制上の措置は講じられなかった。また、当該期間に収集された安全性情報を分析した結果、CSI の変更も行われなかった。2003 年 3 月 21 日から 2003 年 9 月 20 日の調査期間に Gilead Sciences 社の CSI に追記された「嘔吐」については、2004 年 7 月現在、英国 GlaxoSmithKline 社の CSI には記載されていない。

このように、本剤が市販されて以降、本剤の安全性プロファイルを大きく変える情報は認められていない。

### 2.5.5.15. 安全性の結論

本邦において実施した ADF30002 試験では、B 型慢性肝疾患患者に対し本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際の安全性を検討したが、本用法・用量で 16 週間投与した際の安全性は良好なものであった。また、より病態が進展した B 型肝硬変患者において発現した有害事象は、B 型慢性肝炎患者でみられたものと同様であり、特にこの患者層でも問題はみられなかった。本試験では非代償性肝疾患の患者を除外したため、これらの重篤な患者層での使用経験はないが、海外試験で非代償性肝疾患の患者における安全性が確認されていることから、日本人においても同様に問題は生じないと考えられた。腎機能への影響については、本剤に起因する腎機能障害の鋭敏かつ特異的な指標として確認されている血清クレアチニン及び血清リンを測定したが、異常と考えられるものは見られなかった。更に、新しく設定した $\beta_2$ ミクログロブリン、NAG においては、一部の症例で異常が認められたが、腎機能障害と捉える必要のない変動であったり、又は本剤以外の要因が存在していることから、本剤に起因する腎機能障害とは考えられなかった。

なお、海外で実施した GS-98-437 及び GS-98-438 試験の併合データから、本剤 10mg 単独投与時に高頻度に発現し、因果関係が否定されなかった主な有害事象は、無力症、頭痛、腹痛 NOS 及び悪心であったが、その大部分は軽度又は中等度であり、これらの事象の発現率はプラセボ群と同程度であった。更に、GS-00-461 試験の成績から、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与群 (ADV + LAM 群 : 20 例) において、ラミブジン 100mg 単独投与 (LAM 群 : 19 例) より高頻度 (3 例以上の差) に発現した有害事象は、無力症 (ADV + LAM 群 : 10 例、LAM 群 : 6 例)、悪心 (ADV + LAM 群 : 4 例、LAM 群 : 1 例) 及び細菌感染 NOS (ADV + LAM 群 : 3 例、LAM 群 : 0 例) であった。本剤 10mg 単独又はラミブジン 100mg 併用投与による死亡例は、NUC20904 試験の B 群において 1 例であり、GS-98-435 試験では 37 例<sup>注2)</sup>であったが、1 例を除くいずれの症例も非代償性 B 型慢性肝疾患を有する症例であり、治験薬との因果関係はなしと判定されている。また、代償性例と比べると非代償性例では重篤な有害事象が発現する可能性が高いと考えられるが、その事象の多くは非代償性肝疾患自体の症状であった。

健康成人を対象として薬物相互作用を確認した臨床薬理試験 (GS-00-475 試験) 及び代償性 B 型慢性肝疾患を対象とした臨床第 Ⅲ 相試験 (GS-98-437 及び GS-98-438 試験) の安全性の成績を精査した結果、臨床的に問題となる薬物相互作用は認められず、临床上重要と考えられる安全性と背景因子 (体重、性別及び年齢など) の関連性についても明らかなものはなかった。なお、肝の病態の進展とともに腎機能が低下している可能性がある肝移植施行例に対し、免疫抑制剤 (シクロスポリン又はタクロリムス) あるいは腎障害を発現させる可能性の高い薬剤を併用する場合には、血中クレアチニン増加の発現率が高いことが報告されている<sup>50)</sup>。したがって、非代償性例では肝腎症候群などの影響から腎機能が低下している可能性があり、注意深くモニタリングすることが重要であると考えられた。なお、これら肝移植施

<sup>注2)</sup> 200 年 12 月 31 日までの死亡例。公表された報告<sup>50)</sup>では 42 例。

行例のうち、 $CL_{cr}$  が 50mL/min 未満の症例に対して減量又は投与間隔調整を行ったところ、腎機能障害による本剤 10mg の投与中止例は極めて少なく、ほとんどの症例で本剤による治療継続が可能であった。

以上の結果から、代償性及び肝移植を必要としない非代償性例では、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与により腎機能障害が引き起こされる可能性は低いと考えられ、また、肝移植施行例においても、投与間隔を調整することにより腎機能障害の発現を避けることができ、本治療法を継続することができるものと考えられた。

なお、各試験において併用禁止薬剤と規定した薬剤、すなわち、腎障害を誘発する可能性のある薬剤、腎排泄競合薬及び肝細胞障害を誘発する可能性のある薬剤（本邦では追加して規定した造影剤も含む）を併用した場合の安全性データは限られているため、使用時には注意が必要であると考えられた。

また、本剤の投与を中止することにより、血清 HBV-DNA 量が増加し、ALT の著明な増加（再燃）が認められた。通常、ALT の再燃は、投与終了後 12 週以内に発現した。本剤の投与を終了した後は、血清 HBV-DNA 量及び ALT など、B 型慢性肝疾患の病態に対し、注意深いモニタリングが必要であることが示唆された。

以上のように、本邦での臨床試験における「本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用投与」という用法・用量は、代償性 / 非代償性あるいは肝移植施行 / 待機の種々病態の B 型慢性肝疾患患者に対し良好な忍容性を示すことが確認され、一部のハイリスク患者及び腎機能障害を発現させる可能性があることが知られている薬剤との併用時においては、慎重なモニタリングを行う、また、投与終了後の再燃に注意することによって、安全に使用することが可能であると考えられた。

- 
- 50) Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-27
- 51) Adefovir dipivoxil: Intergated Summary of Safety. 2002 March 4
- 52) Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, et al. Three year study of adefovir dipivoxil (ADV) demonstrates sustained efficacy in presumed precore mutant chronic hepatitis B (CHB) patients in a long term safety and efficacy study (LTSES). 39<sup>th</sup> Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver;2004.46
- 53) Benhamou Y, Thibault V, Vig P, Valantin MA, Guyon P, Katlama C, et al. Long term treatment with adefovir dipivoxil(ADV) for three years in patients with lamivudine-resistant(lam-R) HBV and HIV co-infection results in significant and sustained clinical improvement. *Hepatology* 2003,38;714A
- 54) 隅崎 達夫, 田島 廣之. 腎不全におけるくすりの使い方 -325. 非イオン性低浸透圧造影剤. 腎と透析 1996;臨時増刊号:897-8
- 55) 荒川 昭彦. 腎疾患における MRI の有用性. 泌尿器外科 2003;16:91-102
- 56) Barditch-Crovo P, Toole J, Hendrix CW, Cundy KC, Ebeling D, Jaffe HS, et al. Anti-human immunodeficiency virus(HIV) activity, safety, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil (9-[2-(bis-pivaloyloxymethyl)phosphonylmethoxyethyl] adenine) in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 1997;176:406-13

## 2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1. 背景

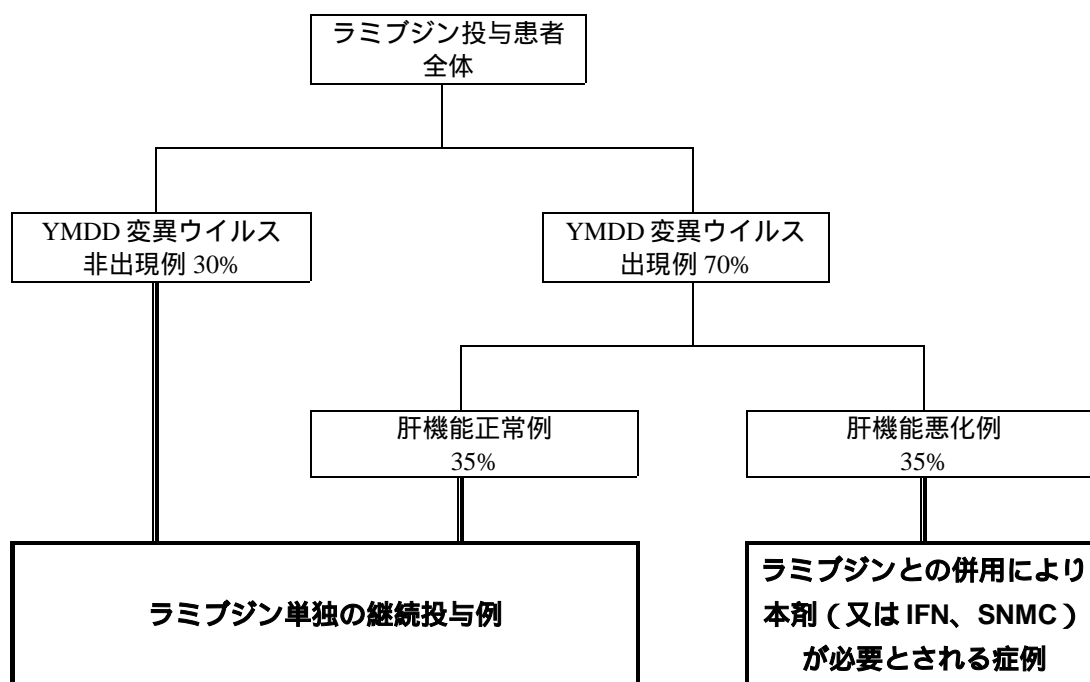
2000年11月に発売されたラミブジン（販売名：ゼフィックス<sup>®</sup>錠100）は初めてのB型肝炎ウイルス（以下、HBV）に対する抗ウイルス化学療法剤であり、DNA合成を直接阻害することで既存薬ではみられない画期的な有効性を発揮し、B型慢性肝炎の治療に大きな革新をもたらした。しかしながら、その長期投与中にラミブジンに抵抗性を示すYMDD変異ウイルスの出現が明らかにされ、海外では投与後1年で14～32%、投与後4年で67%以上<sup>57)</sup>、本邦では、投与1年目に19.7%、2年目では32.2%、3年目では43.8%、5年目では62.5%の患者で出現すると報告されており<sup>58)</sup>、ラミブジン治療の問題点となっている。

現在のところ、YMDD変異ウイルス出現例に対し本邦において推奨されている治療は、ラミブジンを継続投与することとされている<sup>59)</sup>。これは、YMDD変異ウイルスの増殖能が野生株ほど高くはなく、むしろラミブジンの投与を中止することにより、それまで増殖が抑制されていた野生株が再増殖し、肝炎の急激な再燃（肝機能悪化）をきたす恐れがあるためである。また、ラミブジン使用ガイドライン検討委員会が作成した「ラミブジン使用の手引き」<sup>59)</sup>では、YMDD変異ウイルスにより肝機能が悪化した場合に、ラミブジンを継続投与するとともにインターフェロン（以下、IFN）又は強力ネオミノファーゲンシー（以下、SNMC）などを併用投与することを推奨しており、多くの場合、これらの既存療法の併用により再燃した肝炎をコントロールすることに成功している。また、このような患者の一部においては、一過性の増悪の後にseroconversion（以下、SC）<sup>注1)</sup>に至るあるいは肝機能が改善する症例も報告されている<sup>60)</sup>。したがって、本変異ウイルスの出現が必ずしもコントロール不能な肝炎の再燃につながるわけではなく、現在のラミブジン単独又は併用薬剤を用いた治療により、B型慢性肝炎の病態をコントロールできる症例も少なくない（図2.5.6-1）。

本邦において現在問題となっているのは、「YMDD変異ウイルスが発現した後に肝炎が再燃し、それが慢性化した又は重度の悪化をみた患者層」である。これらの患者層はラミブジンを5年以上服薬した患者の約1/3を占め、ALTが100～200IU/Lを超える状態が持続し、時に500～1000IU/Lにまで達する急性増悪を認める症例も存在すると報告されている<sup>58)</sup>。このような症例においては病態の急激な悪化により代償性から非代償性に進展する、又は元々肝予備能が低下している肝硬変患者においては肝不全に至り死亡する症例も報告されている<sup>61)</sup>。

したがって、これらの患者層に対する治療法の確立が重要かつ急務であり、YMDD変異ウイルスに効果を示す新しい治療薬が臨床の場において待望されている。

注1) Seroconversion (SC)：HBe抗原陽性・HBe抗体陰性（e抗原過剰）からHBe抗原陰性・HBe抗体陽性（e抗体過剰）に変わることを、e-seroconversion（以下、e-SC）と呼ばれている。e-SCが起これば肝炎の活動は鎮静化するとされている。



引用文献58) から作成

図 2.5.6-1 本邦におけるラミブジン投与5年後におけるB型慢性肝疾患例

### 2.5.6.2. 有効性

海外においては、HBe抗原陽性の代償性B型肝炎患者に対し、幅広い用量を用いて至適用量を検討した結果、本剤10mg、1日1回(以下省略)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/非代償性の重症度を問わない幅広い層のB型慢性肝疾患に対して、本剤10mg単独又はラミブジン100mgとの併用投与による有効性を幅広く検討した。

本邦においては、B型慢性肝疾患の中でも、YMDD変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められる症例への対策が急がれることから、本邦における臨床試験では、対象患者をこれらの症例に限定することとし、用法・用量は「本剤10mgとラミブジン100mgとの併用投与」とした際の有効性を検討した。初回治験相談において、本邦で実施する試験では日本人の用量設定根拠を得るために、複数の用量(特に10mgより低い用量として5mg)を設定することを勧められたが、海外成績を検討した結果、5mgの抗ウイルス効果は30mg投与と比し明らかに用量不足であり、ひいては病態の改善が得られない症例が発現することが危惧され、また逆に30mgでは海外と同様の腎機能障害の発現が危惧された。本剤は薬物動態に線形性を示し、人種差がないことが確認されていることから、日本人においても外国人と同様の成績が得られると推定され、「10mg」の1用量にて実施した。

### 2.5.6.2.1. 海外における本剤 10mg 単独又はラミブジン 100mg との併用による有効性

5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2, 5.3.5.1.3, 5.3.5.1.4, 5.3.5.1.5, 5.3.5.2.2/ref

代償性 B 型慢性肝疾患を対象として、本剤 10mg を 48 週間投与した際の肝組織の改善率（主要評価項目）は、HBe 抗原陽性例（野生株）では 53%、HBe 抗原陰性例（pre-C 変異株）では 64% であり、プラセボ投与と比較して肝組織を有意に改善し、その改善効果は、年齢、性別、人種、IFN- $\alpha$  前治療、ベースライン値（Knodell HAI の総スコア、血清 HBV-DNA 量及び ALT）に関係なく一定していた。また、投与 48 週時における血清 HBV-DNA 量を有意に改善し、ALT 正常化率及び HBe 抗原 SC 率（GS-98-437 試験のみ）においては、本剤 10mg 投与がプラセボ投与に比較して有意に高率であった（GS-98-437 及び GS-98-438 試験：2.7.6.3.1.2 及び 2.7.6.3.1.3 参照）。更に、2004 年 4 月に開催された欧州肝臓学会議（The European Association for the Study of the Liver：EASL）において、Hadziyannis ら<sup>62)</sup> によって GS-98-438 試験の長期投与時（投与 144 週まで）の成績が報告されたが、本剤 10mg を 144 週間投与することにより、有意かつ継続した血清 HBV-DNA 量の減少が認められ、血清 HBV-DNA 陰性化率も上昇し、また、ALT の低下と正常化が維持されており、本剤 3 年投与による有効性の持続が認められている。

また、YMDD 変異ウイルスを有する代償性 B 型慢性肝疾患を対象として本剤 10mg 単独又はラミブジン 100mg との併用により 16 週間投与することにより、主要評価項目である血清 HBV-DNA 量の  $DAVG_{16}$ （中央値 [log<sub>10</sub> copies/mL]：投与 16 週間の加重平均値とベースライン値の差）は、ADV 群が - 2.46、ADV + LAM 群が - 2.45 であり、両群とも LAM 群（+ 0.05）と比較して有意に減少し、更に、ALT 正常化率においても LAM 群と比較して有意に高かった（GS-00-461 試験：2.7.6.3.1.4 参照）。また、プラセボ対照比較による NUC20904 試験（A 群）においても、GS-00-461 試験成績と同様、本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用投与が有益であることを確認した。更に、YMDD 変異ウイルスを有する非代償性 B 型慢性肝疾患患者を対象として、本剤 10mg とラミブジン 100mg を 52 週間併用投与した際の血清 HBV-DNA 量は、投与開始時より有意に減少し、更に、ALT が有意に正常化した（NUC20904 試験 [B 群]：2.7.6.3.1.5 参照）。

以上より、本剤は単独投与でも、あるいはラミブジン 100mg との併用投与でも、ほぼ同等の有効性を示すことが確認されたが、以下の理由により、長期的観点からはラミブジン 100mg との併用投与が望ましいと考えられた。

1. 本邦では YMDD 変異ウイルスが発現してもラミブジン投与を継続し、その他の療法を併用することが推奨されていること<sup>59)</sup>
2. 本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用において相互作用は認められておらず、安全性は問題ないと考えられること
3. 海外における YMDD 変異ウイルスを有する患者を対象とした臨床試験では、すべて本剤 10mg とラミブジン 100mg が併用投与されており、病態の重症度にかかわらず、この

用法・用量の有効性及び安全性が確認されていること

4. 低頻度ではあるが、本剤に抵抗性を示す変異ウイルスの出現が確認されており、この変異はラミブジンと交叉耐性を示さないことが確認されていること
5. 本剤に抵抗性を示す変異ウイルスの出現は、本剤を単独投与した場合においてのみ報告されており、ラミブジンとの併用投与では最長3年間投与を継続しても変異ウイルスの出現は報告されていないこと<sup>63)</sup>
6. HIV 感染症では多剤併用療法が奏効しており、HBV 感染症においても本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用により、新たな耐性ウイルスの出現を防ぐことができると考えられること

#### 2.5.6.2.2. 用量 - 反応の関係

海外臨床試験成績より、本剤は 5～30mg の用量では抗ウイルス効果において用量依存性を示し、30mg 以上で最大の抗ウイルス効果を発揮すると考えられた。

GS-96-412 試験（初期試験：2.7.6.3.1.1 参照）は、HBe 抗原陽性（野生株）の代償性 B 型慢性肝疾患を対象として、本剤を 12 週間投与するプラセボ対照第 Ⅲ 相比較試験であり、本剤 5、30 及び 60mg の 3 用量を用いて臨床至適用量を探索した結果、主要評価項目である投与 12 週時における血清 HBV-DNA の変化量（中央値 [log<sub>10</sub> copies/mL：Roche Amplicore PCR 法]）は、プラセボ群が - 0.02、5mg 群が - 1.82、30mg 群が - 3.78、60mg 群が - 3.34 と用量に相関した血清 HBV-DNA 量の減少が確認された（p<0.001：Kruskal-Wallis 検定）ものの、5mg 群の抗ウイルス効果は他の用量群より弱かった。また、プラセボ群と同様、いずれの用量群も良好な忍容性が認められた。

この試験結果から、本剤 30mg 以上の用量では最大の抗ウイルス効果に達しており、5mg は用量不足であることが確認され、有効性の観点からは、本剤の最大効果が得られる最小用量は「30mg」と推測された。しかし、本剤は長期間の投与が必要とされるため、安全性の観点からは、低用量の検討が重要であると考えられた。本試験における HBe 抗原陽性例（野生株）の成績から用量反応曲線モデルを作成し低用量の効果を推定した結果、本剤 10mg の抗ウイルス効果は最大効果の 90% 以上であり、良好な抗ウイルス効果が得られた 30mg に近いものであったため、長期投与の観点から、30mg よりも好ましい忍容性が期待される 10mg の投与がより適している可能性が示唆された（2.7.3.4 参照）。したがって、次相の試験では、「10mg」も加えた長期投与による用量設定 / 検証的試験（GS-98-437 試験）及び「10mg」の 1 用量での検証的試験（GS-98-438 試験）を実施した。

しかし、GS-96-412 試験の長期投与期間（2.7.6.3.2.2 参照）に非盲検下で本剤 30mg を継続投与した結果、投与期間が長い一部の症例において血中クレアチニン増加又は血中リン減少が認められ、GS-98-437 試験においても、本剤 30mg を 20 週以上投与した後に軽度でかつ可逆的な腎機能障害が発現したことから、これらの有効性及び安全性の結果を踏まえ、HBe 抗

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

原陽性（野生株）及び陰性（pre-C 変異株）の代償性 B 型慢性肝疾患に対する本剤の臨床至適用量は「10mg」であると判断した。

なお、2.5.6.2.1 に示したとおり、YMDD 変異ウイルスを有する代償性 / 非代償性の B 型慢性肝疾患に対しても、本剤 10mg 単独又はラミブジンとの併用投与により、野生株に対する効果と同様の良好なウイルスマーカー及び肝機能マーカーの改善が認められた。

### 2.5.6.2.3. 本邦における本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用時の有効性

5.3.5.2.1

当初、本邦での臨床試験において、日本人における用量設定の根拠を得るために複数の用量群を設定することを検討したが、2.5.4.3.1 及び 2.5.6.2 で述べた理由により、複数の用量を設定することを断念し、「10mg」の 1 用量にて臨床試験を実施した。

YMDD 変異ウイルスが発現し肝機能の異常が認められた B 型慢性肝炎（B 型肝硬変を含む）を対象として、本剤 10mg とラミブジン 100mg を 16 週間併用投与した結果、血清 HBV-DNA 量の有意な減少及び ALT の正常化が認められた。また、主要評価項目である血清 HBV-DNA 量の  $DAVG_{16}$ （投与 16 週間の加重平均値とベースライン値の差 [  $\log_{10}$  copies/mL ] ）は、平均値  $-3.02 \pm 0.651$ （95% 信頼区間 =  $-2.805 \sim -3.231$ ）で、その中央値は  $-2.95$ （ $Q1 \sim Q3 = -3.52 \sim -2.52$ ）であり、対象疾患、適格性基準、評価項目などを合わせた GS-00-461 試験成績と同程度もしくはそれ以上の有効性を示した（ADF30002 試験：2.7.6.3.2.1 参照）。

### 2.5.6.2.4. 有効性のまとめ

海外においては、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 / 非代償性の重症度を問わず、本剤 10mg 単独又はラミブジン 100mg との併用投与により、ウイルスマーカー、肝機能マーカー及び肝組織像の改善が認められた。

本邦においては、YMDD 変異ウイルスが出現し肝炎が再燃した患者への対策が重要かつ急がれるという現状を考慮し、YMDD 変異ウイルスが出現し肝機能の異常が認められた B 型慢性肝炎（B 型肝硬変を含む）を対象として、本剤 10mg とラミブジン 100mg を 16 週間併用投与する臨床試験を実施した。本邦における用法・用量は、前述した根拠に基づき設定したものであるが、得られた結果では、著しいウイルスマーカー及び肝機能マーカーの改善が認められ、海外で実施した GS-00-461 試験の有効性成績と同程度もしくはそれ以上の成績を示した。また、本邦においては倫理的観点から、重篤な病態である「非代償性 B 型慢性肝疾患患者」を臨床試験の対象とすることは不適切と考えられたため、対象患者から除外した。しかし、肝の予備能が極めて低下している「非代償性 B 型慢性肝疾患患者」にとって、HBV 増殖に伴う肝機能の悪化は時に致命的となる。一方で、海外試験において非代償性 B 型慢性肝疾患患者における本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与による有効性が確認されていること、及び本邦での臨床試験以外の使用において、「YMDD 変異ウイルスによる非代償性 B 型慢性肝疾患患者」に対し、本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用療法が奏効したとの複数の報告<sup>64, 65</sup>もあることから、日本人においても同様の抗ウイルス効果及び肝機能改善効果が期待できるものと考えられた。

**2.5.6.2.5. 本剤に抵抗性を示す変異ウイルスの出現**

欧米において本剤が承認された時点では、本剤 10mg を 48 週間単独投与しても本剤に抵抗性を示す変異ウイルスは認められず、最長 136 週の投与においても、その出現は認められていなかった。

しかし、本邦における ADF30002 試験実施中に、海外における HBe 抗原陰性（pre-C 変異株）の代償性 B 型慢性肝疾患に対し、本剤 10mg 単独で長期投与（96 週間）した 238 例中 4 例（1.7%）において、本剤に抵抗性を示す rtN236T 変異株の出現が確認された<sup>66, 67</sup>。しかし、本変異ウイルスに対してはラミブジンが奏効することが確認されており、更には本剤 10mg とラミブジン 100mg との最長 3 年間の併用投与（対象：HBV と HIV の重複感染患者）により、両剤に対して同時に抵抗性を示す変異ウイルスの出現は確認されていない<sup>63</sup>ことから、両剤の併用投与は本剤に抵抗性を示す新たな変異ウイルスの出現を抑えるために有用であると考えられた（2.7.3.5 参照）。

また、2004 年 4 月に開催された欧州肝臓学会議（The European Association for the Study of the Liver：EASL）において、Hadziyannis ら<sup>62</sup>）によって GS-98-438 試験の 144 週の成績が報告され、本剤に抵抗性を示す変異は rtN236T 及び rtA181V であり、投与 48、96 及び 144 週時の累積発現率は各々 0、3.0 及び 5.9% であることが確認されている。これらの変異ウイルスに対してはラミブジンが奏効することが確認されており、更には本剤 10mg とラミブジン 100mg との最長 3 年間の併用投与（対象：HBe 抗原陰性の代償性 B 型慢性肝疾患患者）により、これらの変異ウイルス及び両薬剤に対して抵抗性を示す変異ウイルスの出現は確認されていない<sup>68</sup>）。

これらのことから、本邦で採用した「本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用」という用法・用量は支持されるものと考えられた。

### 2.5.6.3. 安全性

海外で有効性を検討したすべての試験において、安全性についても検討された。

本邦においては、海外において高用量（30mg 以上）を長期間（20 週以上）投与した際に認められた腎機能障害の発現を含め、日本人における安全性を詳細に検討した。

#### 2.5.6.3.1. 海外における本剤 10mg 単独又はラミブジン 100mg との併用による安全性

5.3.5.1.2, 5.3.5.1.3, 5.3.5.1.4, 5.3.5.1.5, 5.3.5.2.3/ref

代償性 B 型慢性肝疾患を対象として、本剤 10mg 又はプラセボを 48 週間投与（GS-98-437 及び GS-98-438 試験：2.7.6.3.1.2 及び 2.7.6.3.1.3 参照）することにより発現した有害事象及び臨床検査値異常の徴候、発現率及び重症度は、プラセボ投与により中等度（グレード 2）以上の AST 及び ALT 増加が高頻度に発現した以外は、本剤 10mg 投与及びプラセボ投与で類似していた（2.7.4.2.1.1 参照）。本剤 10mg の投与により高頻度に発現し、因果関係が否定できない有害事象は、無力症、頭痛、腹痛 NOS 及び悪心であったが、その発現率はプラセボ投与と同程度であり、これらの事象により本剤 10mg の投与が中止されることはなかった。また、試験 2 年間に少なくとも 1 回本剤 10mg が投与された患者において高頻度に発現した有害事象は、頭痛、咽頭炎、無力症、腹痛 NOS 及びインフルエンザ様疾患であり、投与期間が長期化したことによって有害事象及び臨床検査値異常の発現率が高くなることはなかった。重篤な有害事象及び有害事象による投与中止の発現率は、本剤 10mg 群とプラセボ群で類似していた。なお、試験 2 年間に少なくとも 1 回本剤 10mg を投与した 492 例のうち、有害事象の発現により投与を中止した症例は 5 例（1%）であった（2.7.4.2.1.3 及び 2.7.4.2.1.4 参照）。また、本剤 30mg を 20 週以上投与することにより、用量依存的に軽度～中等度でかつ可逆的な腎機能障害が確認されたが、10mg の用量では、48 週間投与しても血中クレアチニン増加及び血中リン減少の有意な変動は認められず、2 年間継続投与しても本剤に起因したと考えられる腎機能障害の発現はなかった（2.7.4.3 参照）。腎機能に対する本剤の影響については次頁で詳述する（2.5.6.3.3 参照）。

YMDD 変異ウイルスを有する代償性 / 非代償性の B 型慢性肝疾患を対象に本剤 10mg 単独又はラミブジン 100mg と併用投与（GS-00-461 及び NUC20904 試験：2.7.6.3.1.4 及び 2.7.6.3.1.5 参照）した際に発現した有害事象及び臨床検査値異常の徴候及び重症度は、野生株又は pre-C 変異株を有する B 型慢性肝疾患を対象とした試験成績と同様であった。

また、YMDD 変異ウイルスを有する肝移植施行例（GS-98-435 試験 [A 群]、1A 群：プロトコル適格例、2A 群：過去に本剤の投与を受けていた症例、3A 群：腎機能、肝機能及び血液検査が 1A 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例）に本剤 10mg とラミブジン 100mg を 32.8 週間（中央値）、最長 88 週間投与（2.7.4.1.2 参照）したが、有害事象の発現率及びその徴候は、病態の進展に伴って変化することはなく、良好な忍容性を示し本剤の安全性は一定であった。高頻度に発現した有害事象は、無力症、頭痛、腹痛 NOS 及びそう痒症であり、野生株又は pre-C 変異株を有する B 型慢性肝疾患を対象とした試験成績と同様であった。高頻度に発現した重度の臨床検査値異常は ALT 及び AST 増加であり、いずれも投与を中止するものではなかった。連続した 2 回の測定で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 1A 群 15%、3A 群 22% に認められ

たが、いずれも腎機能障害が発現する多様な危険因子を有していた症例に発現したものであった。なお、腎に関連した有害事象により本剤の投与を中止した症例は2%であった。

また、中間解析データ打ち切り日以降、200 年 12 月 31 日までに GS-98-435 試験に組み入れられた症例は 338 例であり、そのうち計 37 例（A 群 17 例 [ 1A 群 7 例、3A 群 10 例 ]、B 群 20 例 [ 1B 群 2 例、3B 群 18 例 ] ）が死亡し、3B 群の 1 例を除く全例が B 型慢性肝疾患又は他の合併症により病態が進展したことが死因と考えられ、本剤との因果関係なしと判定された。残りの 1 例は末期の B 型肝硬変から肝腎症候群に至り、1 ヶ月後、本剤の投与期間中に死亡した。

### 2.5.6.3.2. 本邦における本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用時の安全性

5.3.5.2.1

YMDD 変異ウイルスが出現し肝機能の異常が認められた B 型慢性肝炎（B 型肝硬変を含む）を対象として、本剤 10mg とラミブジン 100mg を 16 週間併用投与（ADF30002 試験：2.7.6.3.2.1 参照）した際に発現した有害事象及び臨床検査値異常の徴候ならびに重症度は、海外で実施した野生株、pre-C 変異株又は YMDD 変異株を有する B 型慢性肝疾患を対象とした各試験成績と同様であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象は、悪心、背部痛、NAG 増加、血中 ALP 増加が各 1 例に認められたが、投与が中止されることはなかった。また、死亡、重篤な有害事象の発現は認められず、B 型肝硬変患者における安全性にも特に問題は認められなかった。

### 2.5.6.3.3. 腎機能障害

腎機能障害は本剤の減量又は投与中止を必要とする可能性のある臨床上重要な事象であり、非臨床試験及び臨床試験において経験された。

海外において実施した臨床試験成績を基に腎機能検査項目の変動を解析した結果、本剤の高用量（30～120mg）投与により血清クレアチニンが増加し、更に血清リンが低下した。このため、本剤に起因する腎機能障害の鋭敏かつ特異的な指標は、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）及び血中リン減少（1.5mg/dL 未満）が連続した 2 回の測定で確認されることと考えられ、実際、本剤を 30mg 以上、20 週以上投与した患者にこれらの異常が認められた。このように、本剤に起因する腎機能障害の発現率は用量に依存していたが、発現時期はいずれの用量においても 20 週以降であった（表 2.5.5-4 参照）。

また、過去に実施した HIV 感染症を対象とした海外臨床試験成績から、血清炭酸塩、尿酸及び尿蛋白が同時に変動することも確認されたが、これらの指標は本剤に起因する腎機能障害が発現した症例のデータにおいて、用量依存的に発現するものではなかったことから、特異的な指標となるものではないと考えられた。

海外で実施した 2 つのプラセボ対照比較試験（GS-98-437 及び GS-98-438 試験、両試験ともに投与期間は 96 週間）において、試験 1 年目に本剤 10mg が単独投与された 294 例を用いて腎機能障害の発現頻度を Kaplan-Meier 法により推定した結果、本剤の臨床至適用量である 10mg を 48 週間投与することにより、1 度でも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）が発現する頻度は 1%、血中リン減少（2.0mg/dL 未満）が 3%であり、

30mg 以上の高用量を投与した試験に比べて明らかに低いと推定された。また、これらの発現は連続した 2 回の測定で確認されることはなかった。

なお、2004 年 4 月に開催された欧州肝臓学会議 (The European Association for the Study of the Liver : EASL) において、Hadziyannis ら<sup>62)</sup> によって GS-98-438 試験の 144 週の成績が報告され、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) が認められたものの、1 例は投与期間中に、2 例は本剤の投与中止後に回復しており、本剤 3 年投与による良好な忍容性が認められている。

以上より、海外において、本剤 10mg では腎機能障害が発現する可能性は低いことが示唆された (2.7.4.3 及び 2.7.4.7.5 参照)。

本邦において実施した ADF30002 試験では、本剤を初めて日本人に対しラミブジンと併用して投与することから腎機能への影響が懸念されたため、腎機能障害を鋭敏に検出する血清クレアチニンに加えて血中 $\beta_2$ ミクログロブリン、また、尿細管障害のマーカーとして尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン及び尿中 NAG の 3 検査項目を追加設定し、腎への影響を慎重に観察した。その結果、16 週までにおいては、血清クレアチニン及び血清リンに経時的な変動傾向は認められなかったが、一部の症例において、尿中の $\beta_2$ ミクログロブリンあるいは NAG の異常変動が認められた。しかし、いずれも腎機能障害と捉える必要のない変動であったり、又は本剤以外の要因が存在しており、本剤に起因する腎機能障害とは考えられなかった。

更に、海外においては、YMDD 変異ウイルスを有する代償性又は非代償性の B 型慢性肝疾患を対象とした 2 試験 (GS-00-461 及び NUC20904 試験)、YMDD 変異ウイルスを有する肝移植施行例及び待機例を対象とした試験 (GS-98-435 試験 : 中間報告 - 肝移植施行例のみ) が実施され、重篤例を含む幅広い層の患者に対し、本剤 10mg とラミブジン 100mg を 48 週間併用投与した際の安全性データが得られている。GS-98-435 試験の肝移植施行例においては、腎機能へ影響が知られている免疫抑制剤が併用されており、これら肝移植施行例において腎機能障害の発現率が高い傾向が認められた以外に特に問題はみられなかった。

以上の結果から、本邦において B 型慢性肝疾患患者に本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際の安全性プロファイルは海外と同様であり、腎機能障害が発現する可能性は低いと考えられた。ただし、腎障害を発現させる薬剤又はその可能性が考えられる薬剤との併用時には、注意深くモニタリングすることが重要であると考えられた。

#### 2.5.6.3.4. 重篤な B 型慢性肝疾患患者に対し本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した際の安全性

本邦において実施した ADF30002 試験では B 型肝硬変患者も対象に含めたが、有害事象発現率は、慢性肝炎例が 79% (22/28 例)、肝硬変例が 75% (6/8 例) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象発現率は、慢性肝炎例が 11% (3/28 例)、肝硬変例が 13% (1/8 例) であり、いずれの発現率も両病態でほぼ同程度であった。この本邦での安全性データを、海外において本剤 10mg とラミブジン 100mg とを併用投与した YMDD 変異ウイルスを有する代償性及び非代償性肝疾患患者を対象とした試験の成績と比較した結果、事象の種類、程度、発現率は類似しており、病態の進展によって本剤の安全性が変わるものではないことが確認された (2.5.5.7 参照)。

また、肝移植施行例及び待機例を対象とした GS-98-435 試験において、治験薬との因果関係が否定できず、高頻度（2%以上）に発現した有害事象は、本剤 10mg 単独投与試験又は同試験のプラセボ群にも認められているか（2.7.4.2.1.1 参照）又は原疾患の進展に伴う事象であり、これら重篤な肝疾患患者に本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与することにより発現する特殊な事象であるとは考えられなかった。

### 2.5.6.3.5. 安全性のまとめ

海外においては、本剤 30mg 以上の用量を 20 週以上投与することにより、用量依存的に軽度～中等度でかつ可逆的な腎機能障害の発現が確認されているが、本剤 10mg の場合には単独投与でもラミブジン 100mg との併用投与でも、長期投与による安全性は特に問題ないことが確認された。

本邦においては、日本人に初めて本剤 10mg を投与し、かつラミブジン 100mg と 16 週間併用投与したが、海外において高用量を投与した際に認められた腎機能障害が発現することもなく、他の有害事象及び臨床検査値異常においても特に問題は認められず、本用法・用量にて日本人に投与した際の安全性に特に問題ないことが確認された。

## 2.5.6.4. 有用性及び危険性の考察

## 有用性

前述したとおり、海外臨床試験においては、YMDD 変異ウイルスを有する種々病態（慢性肝炎／肝硬変、代償性／非代償性、肝移植前／後）の B 型慢性肝疾患患者に対する「本剤 10mg 単独又はラミブジン 100mg との併用投与」の有効性として、ウイルスマーカー、肝機能マーカー及び病態の重症度を示す Child-Pugh スコア、アルブミン又はビリルビンなどの著しい改善効果が示されており、また、安全性にも特に問題なく、この用法・用量における有用性が確認された。

本邦においては、YMDD 変異ウイルスによる B 型慢性肝疾患の再燃への対策が重要かつ急がれるため、YMDD 変異ウイルスが出現し肝機能の異常が認められた B 型慢性肝炎（B 型肝硬変を含む）に対し、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与したが、強い抗ウイルス効果とそれに伴う肝機能マーカーの改善効果が認められ、この成績は海外で実施した GS-00-461 試験成績と同程度もしくはそれ以上の成績であった。

また、本剤 10mg とラミブジン 100mg との 16 週間までの併用投与では、本剤 30mg 以上の投与時に発現した腎機能障害を発現することなく、海外と同様に安全性に特に問題はみられず、同様に本併用療法の有用性が確認された。

## 危険性

## &lt; 腎機能低下者に対する本剤投与時の危険性 &gt;

本剤は、アデホビルに代謝された後、腎系球体ろ過及び尿細管分泌により尿中に排泄されるため、薬物動態は腎機能に依存する。腎機能低下者における薬物動態を検討した結果、 $CL_{cr}$  が 50mL/min 未満の腎機能低下者では、腎機能正常者に比べ、曝露量の増加及び腎排泄量の減少が認められたことから、表 2.5.6-1 に示すように、 $CL_{cr}$  値に基づき投与間隔の調整を行うことにより、腎機能正常者と同様のトラフ濃度を保ち、過剰な曝露を抑えることが必要と考えられた。

表 2.5.6-1 腎機能低下患者における投与間隔調整

5.3.3.3.1 の表 13-1 を一部改変

	クレアチンクリアランス(mL/min)			血液透析患者
	≥50	20-49	10-19	
推奨用量	10mg	10mg	10mg	10mg
推奨投与間隔	24 時間 (1 日)	48 時間 (2 日)	72 時間 (3 日)	7 日間 (透析終了後に投与)

上記の投与間隔調整では、腎機能正常者に比べ、 $C_{max}$  は血液透析を行っていない腎機能低下者で約 1.6～2.6 倍、血液透析を要する腎機能低下者で約 4.7 倍高値を示し、半減期も延長するが、投与間隔をあける本調整法により、アデホビルの AUC 及びトラフ濃度を低下させて、反復投与における曝露量の増加を抑えられると考えられる。

本剤の最も懸念される腎機能障害は 30mg 以上を 20 週以上投与した後に認められている (2.7.4.7.5 参照)。また、予定される臨床至適用量の 6 倍に相当する 60mg を 12 週間投与した試験において良好な忍容性が確認されている (2.7.4.5 参照) ことより、腎機能障害の発現

には、 $C_{max}$  のような一時的な曝露量ではなく、長期にわたる曝露が関与していると推察されるが、定期的に腎機能の検査を行い、各患者の安全性と病態を確認しながら治療を行うことが必要であると考えられた（2.5.3.2 参照）。

#### <併用薬剤>

海外において、本剤 10mg との薬物相互作用について検討した結果、通常用量を超えるイブプロフェン（800mg、1日3回：本邦の通常用量の4倍以上）との併用により、本剤の  $C_{max}$  及び AUC が各々33及び23%増加したが、有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。その他に検討したラミブジン、アセトアミノフェン、トリメトプリム（TMP）/スルファメトキサゾール（SMX）及びフマル酸テノホビルジソプロキシル（TDF）については、併用により各々薬剤の薬物動態への影響はなく、有害事象の発現が増加する傾向もなかった（2.7.2.2.2.4 及び 2.7.4.7.3 参照）。

一方、海外で実施したプラセボ対照比較試験（GS-98-437 及び GS-98-438 試験）においては、腎障害を誘発する可能性のある薬剤、腎排泄競合薬及び肝細胞障害を誘発する可能性のある薬剤を併用禁止薬と規定したため、これらの薬剤と本剤 10mg との併用時の危険性は確認されていない。

また、本邦で実施した ADF30002 試験においては、上述した薬剤に加え、造影剤を併用禁止薬として規定したため、本剤 10mg 及びラミブジン 100mg の併用下で、これらの薬剤を併用した時の危険性は確認されていない。

#### <妊娠及び授乳時の使用>

200 年 1 月 18 日までに、海外で実施した試験において報告された妊娠例は 14 例と少数例であるため、妊娠及び授乳時に本剤を使用した際の安全性は確立していない。なお、妊娠を継続した 2 例においては、先天性の異常もなく出産しているが、残りの 12 例については、中絶、自然流産又は妊娠中である（2.7.4.7.4 参照）。

また、本邦で実施した ADF30002 試験においては、妊娠例は報告されなかった。

#### <過量投与>

海外において、本剤 30mg 以上の高用量を 20 週以上投与した後に腎機能障害が発現し、本事象が用量依存的である一方、発現時期は用量に非依存的であることが確認されている。また、本剤 500mg を 2 週間又は 250mg を 12 週間投与することにより、消化管障害の発現が確認されている（2.7.4.7.5 参照）。

#### <離脱症状及び反跳現象>

海外において本剤を単独投与した試験では、投与終了後又は投与中止後に血清 HBV-DNA 量がベースライン値又はプラセボ投与時にまで戻ることが確認されている。また、ALT が著しく増加した症例が認められている（2.7.4.7.7 参照）。

### <自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害>

本剤 10mg 単独又はラミブジン 100mg と併用投与することにより、有意に傾眠などの有害事象が発現することはなく、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を引き起こすとは考えられなかった（2.7.4.7.8 参照）。

### <変異ウイルスの発現>

海外からの報告では、HBe 抗原陰性（pre-C 変異株）の代償性 B 型慢性肝疾患に対し、本剤 10mg を長期単独投与（96 週間）した症例において、本剤に抵抗性を示す rtN236T 変異ウイルスの発現が確認されている（発現率：1.7%）<sup>66, 67)</sup>。また、2004 年 4 月に開催された欧州肝臓学会議（The European Association for the Study of the Liver：EASL）において、Hadziyannis ら<sup>62)</sup> によって更に 144 週の成績が報告され、本剤に抵抗性を示す変異は rtN236T 及び rtA181V であり、投与 48、96 及び 144 週時の累積発現率は各々 0、3.0 及び 5.9% であることが確認されている。

なお、本変異ウイルスに対してはラミブジンが奏効することが確認されており、更には本剤 10mg とラミブジン 100mg との最長 3 年間の併用投与（35 例）により、両薬剤に対して同時に抵抗性を示す変異ウイルスの出現は、現時点では確認されていない<sup>63)</sup> ことから、両剤の併用投与は本剤が奏効しない新たな変異ウイルスの出現を抑えるために有用であると考えられた（2.7.3.5 参照）。

### 有用性 - 危険性の考察

海外臨床試験において認められた安全性に関する問題は、本剤 30mg 以上の高用量を 20 週以上投与した時に発現する腎機能障害である。現在までの臨床試験において、申請する用法・用量においては、国内外において腎における問題点は見られていないが、市販後においては腎機能へ影響のある薬剤との併用など、臨床試験データからは予期できない事態も考えられる。そのため、本剤使用中は腎機能障害について慎重にモニタリング（血清クレアチニン又は血清リンの測定など）を行うことが重要であり、もし腎機能の低下が認められた場合には、本剤の減量あるいは中止が必要になると考えられる。ただし、GS-98-435 試験の公表された追加データでは、肝移植施行例（A 群：196 例）及び待機例（B 群：128 例）に対し本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与されているにもかかわらず、 $CL_{cr} < 50 \text{ mL/min}$  の症例に対して投与間隔を調整した結果、腎機能障害により本剤 10mg の投与を中止した症例は A 群では 2% にすぎず、B 群では全例が投与を継続したことが報告されている<sup>69)</sup>。したがって、腎機能が低下し  $CL_{cr} < 50 \text{ mL/min}$  未満の患者であっても、投与間隔を調整することにより腎機能障害の発現を抑えながら、本治療法の有益性を引き出すことができるものと推察された。

また、海外において低頻度ではあるが本剤に抵抗性を示す rtN236T 変異ウイルスの出現が明らかとなった。現時点では rtN236T 変異ウイルスに対しラミブジンが奏効することが確認されている<sup>66)</sup>。本邦においては「本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用する」という用法・用量を選択しているため、現況ではこの rtN236T 変異ウイルス自体は問題にならないと考えられ、新たな変異ウイルスの発現を抑制する治療法として支持されるものといえる。しかし、

両剤に同時に抵抗性を示す更なる変異ウイルスの出現も完全に否定することはできないため、ウイルス量のモニタリングも必要と考えられる。

併用薬剤については、各試験の選択/除外基準の縛りから、併用時の危険性を確認できていない薬剤も多い。本剤 10mg 及びラミブジン 100mg の併用下において、尿細管分泌において競合する薬剤との併用に関する情報は得られていない。また、B 型慢性肝疾患の病態管理のために、CT 又は MRI などの画像検査が行われ各種造影剤が使用されているが、造影剤は非乏尿性急性腎不全などの用量依存的な腎障害を引き起こす可能性がある一方、安全性を重視するあまり、その使用を控えることは、逆に肝癌などへの病態の進展を見落とす可能性がある。したがって、造影剤の中でも急性腎障害の発現が少ないと報告される非イオン性低浸透圧造影剤<sup>70)</sup> や MRI 用の造影剤<sup>71)</sup> を使用する、又は予防的措置として、造影剤使用前後に生理食塩水などの輸液を行い、尿量を確保するなど腎機能に注意して慎重に投与することが望ましいと考えられる。いずれにしろ、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用下で、上述した薬剤を併用する場合には、肝機能又は腎機能検査により適宜観察することが望ましいと考えられた。

また、海外においては、本剤の投与終了又は中止により、血清 HBV-DNA 量及び ALT が増加した症例が確認されており、本邦においても、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与を終了した場合には、同様の現象が起こるものと考えられる。現時点で本治療を終了させるタイミングについてのコンセンサスは得られていないが、本邦で実施した ADF30002 試験においては、ゼフィックス<sup>®</sup>錠 100 (一般名：ラミブジン) の添付文書に基づき、以下のとおり投与終了の目安を規定した。

#### 【投与終了の目安】

治療期間中に良好な状態が持続し、かつ以下の項目のいずれかに該当した場合

1. 投与開始時に HBe 抗原が陽性の患者：HBe 抗体へのセロコンバージョンが持続した場合
2. 投与開始時に HBe 抗原が陰性の患者：ALT (GPT) の正常化を伴う HBV-DNA の持続陰性化が 24 週間以上持続した場合

今後、データの蓄積によって本目安の妥当性が見直されるものと考えられるが、ラミブジンの経験では、「投与終了の目安」に到達したとしても、投与終了後に肝機能が再度悪化する症例も経験されているため、本治療を終了する場合には、その後の観察を注意深く続けることが望ましいと考えられた。

- 
- 57) Chang TT, Lai CL, Liaw YF, Guan R, Lim SG, Lee CM, et al. Incremental increase in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV (CHB) patients treated with lamivudine for four years. *Antiviral Therapy* 2000;5 Suppl.1:44
- 58) 熊田 博光. B 型慢性肝炎に対するラミブジン投与例の YMDD mutant の出現と消失について. B 型肝炎の新しい展開 第 22 回犬山シンポジウム. アークメディア;2001.p.95-9
- 59) ラミブジン使用ガイドライン検討委員会, B 型慢性肝炎に対するラミブジン「使用の手引き」 2002 年 6 月改訂;13
- 60) Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30:567-72
- 61) 岩永 洋, 加治屋 勇二, 大久保 和昭, 宮副 誠司, 浜崎 圭輔, 中尾 一彦 他. ラミブジン抵抗性 B 型肝炎ウイルスの出現後に劇症化した B 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 2000;41:660-4
- 62) Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, et al. Three year study of adefovir dipivoxil (ADV) demonstrates sustained efficacy in presumed precore mutant chronic hepatitis B (CHB) patients in a long term safety and efficacy study (LTSES). 39<sup>th</sup> Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver;2004.46
- 63) Benhamou Y, Thibault V, Vig P, Valantin MA, Guyon P, Katlama C, et al. Long term treatment with adefovir dipivoxil(ADV) for three years in patients with lamivudine-resistant(lam-R) HBV and HIV co-infection results in significant and sustained clinical improvement. *Hepatology* 2003;38:714A
- 64) 福富 康宰, 片瀬 香子, 永濱 裕康, 田中 基彦, 藤山 重俊. ラミブジン投与中 YMDD 変異株出現に伴い重症化した breakthrough hepatitis に対し adefovir dipivoxil が奏効した B 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 2003;44:371
- 65) 南部 修二, 寺崎 禎一, 梶浦 新也. ラミブジン(LMV)治療中に breakthrough をおこし adefovir dipivoxil(adefovur)投与により肝機能の改善を得た B 型肝炎硬変の 1 例. *肝臓* 2003;44 suppl:A614
- 66) Westland CE, Villeneuve JP, Terrault NA, Zoulim F, Brosgart CL, Wulfsohn M, et al, Resistance surveillance of liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus(HBV) after 96 weeks of adefovir dipivoxil treatment. *Hepatology* 2003;38 suppl 1:160A
- 67) Yang H, Westland CE, Delaney WE, Angus PW, Locarnini SA, Kitis G, et al, Complete genotypic and phenotypic analysis of HBV mutations identified in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients receiving 96 weeks of adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2003;38 suppl 1:705A
- 68) Qi X, Snow A, Thibault V, Zhu Y, Curtis M, Hadziyannis S, et al. Long-term incidence of adefovir dipivoxil (ADV) resistance in chronic hepatitis B (CHB) patients after 144 weeks of therapy. 39<sup>th</sup> Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver;2004.57
- 69) Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-27
- 70) 隅崎 達夫, 田島 廣之. 腎不全におけるくすりの使い方 -325. 非イオン性低浸透圧造影剤. 腎と透析 1996;臨時増刊号:897-8
- 71) 荒川 昭彦. 腎疾患における MRI の有用性. *泌尿器外科* 2003;16:91-102

## 2.5.7. 参考文献

第 2.5 項で引用した文献等を以下に示した。

- 1) Shiraki K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 Suppl:E11-5
- 2) Chang MH. Natural history of hepatitis B virus infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 Suppl:E16-9
- 3) Yuen MF, Lai CL. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 Suppl:E20-4
- 4) Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 Suppl:E25-30
- 5) 八橋 弘. 肝炎ウイルス感染率とキャリア人口. *総合臨床* 2002;51:1899-903
- 6) 肝炎対策に関する有識者会議報告書 2001.3.30;厚生労働省報告書
- 7) 谷川 久一, 清澤 研道, 田中 英夫, 津熊 秀明, 各務 伸一, 吉澤 浩司 他. 肝がん白書 2000;日本肝臓学会
- 8) Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. Core Working Party for Asia-Pacific Consensus on Hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:825-41
- 9) 熊田 博光, 池田 健次, 茶山 一彰, 荒瀬 康司, 坪田 昭人, 鈴木 義之 他. B 型慢性肝炎のステロイド離脱療法. B 型慢性肝炎 Q&A. 医薬ジャーナル社;2000.p.57-74
- 10) 大里外誉郎 編集. 医科ウイルス学. 南江堂;1992.p.231-3
- 11) 辻 孝夫 編集. ウイルス肝炎 - 病態・治療の最新の考え方 -. 南江堂;1993.p.195-201
- 12) 河崎 恒久, 賀古 真, 中島 猛行, 溝上 雅史, 日野 邦彦, 岩田 滉一郎 他. B 型慢性肝炎に対する現行のインターフェロン療法の限界. *肝臓* 1994;35:91-2
- 13) 熊田 博光, 池田 健次, 茶山 一彰, 荒瀬 康司, 坪田 昭人, 鈴木 義之 他. B 型慢性肝炎 Q&A. 医薬ジャーナル社;2000.p.36-8
- 14) Severini A, Liu XY, Wilson JS, Tyrrell DL. Mechanism of inhibition of duck hepatitis B virus polymerase by (-)- $\beta$ -L-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1430-5
- 15) 谷川 久一, 市田 文弘, 鈴木 宏, 林 直諒, 小俣 政男, 熊田 博光 他. 本邦における B 型慢性肝炎に対する GG714 (Lamivudine) の臨床試験 - 国内 3 試験の総括 -. *肝胆膵* 2000;40:171-90
- 16) Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. for the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-80
- 17) Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. on behalf of the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates:results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-32

- 18) Chang TT, Lai CL, Liaw YF, Guan R, Lim SG, Lee CM, et al. Incremental increase in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV (CHB) patients treated with lamivudine for four years. *Antiviral Therapy* 2000;5 Suppl.1:44
- 19) 犬山シンポジウム記録刊行会 編集. 総合討論 B型肝炎の新しい展開 第22回犬山シンポジウム. *アークメディア*;2001.p.114-8
- 20) 谷川久一. B型肝炎に対する GG714 (Lamivudine) の長期使用経験. *肝胆膵* 2000;41:117-23
- 21) Ling R, Mutimer D, Ahmed M, Boxall EH, Elias E, Dusheiko GM, et al. Selection of mutations in the hepatitis B virus polymerase during therapy of transplant recipients with lamivudine. *Hepatology* 1996;24:711-3
- 22) Tipples GA, Ma MM, Fisher KP, Bain VG, Kneteman NM, Tyrrell DL. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 1996;24:714-7
- 23) Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology*. 1998;27:628-33
- 24) Ono SK, Kato N, Shiratori Y, Kato J, Goto T, Schinazi RF, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest* 2001;107:449-55
- 25) ラミブジン使用ガイドライン検討委員会, B型肝炎に対するラミブジン「使用の手引き」2002年6月改訂;13
- 26) 熊田 博光. B型肝炎に対するラミブジン投与例の YMDD mutant の出現と消失について. B型肝炎の新しい展開 第22回犬山シンポジウム. *アークメディア*;2001.p.95-9
- 27) Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2001;1:232-41
- 28) Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl:S125-45
- 29) Papatheodoridis GV, Dimou E, Papadimitropoulos V. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and viral resistance. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1618-28
- 30) Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292-7
- 31) 岩永 洋, 加治屋 勇二, 大久保 和昭, 宮副 誠司, 浜崎 圭輔, 中尾 一彦 他. ラミブジン抵抗性 B型肝炎ウイルスの出現後に劇症化した B型肝炎の1例. *肝臓* 2000;41:660-4
- 32) Totsuka K, Shimizu K, Konishi M, Yamamoto S. Metabolism of S-1108, a new oral cephem antibiotic, and metabolic profiles of its metabolites in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:757-61
- 33) Nakashima M, Uematsu T, Oguma T, Yoshida T, Mizojiri K, Matsuno S, et al. Phase I clinical studies of S-1108: safety and pharmacokinetics in a multiple-administration study with special emphasis on the influence on carnitine body stores. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:762-8
- 34) Cihlar T, Lin DC, Pritchard JB, Fuller MD, Mendel DB, Sweet DH. The antiviral nucleotide analogs cidofovir and adefovir are novel substrates for human and rat renal organic anion transporter 1. *Mol Pharmacol* 1999;56:570-80

- 35) Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001;20;4-7:641-8
- 36) 武田理夫. 特集/トランスポーター 4.有機アニオントランスポーター(OAT). *臨床薬理* 2004;35:67-73
- 37) Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, et al. Three year study of adefovir dipivoxil (ADV) demonstrates sustained efficacy in presumed precore mutant chronic hepatitis B (CHB) patients in a long term safety and efficacy study (LTSES). 39<sup>th</sup> Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver;2004.46
- 38) Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-27
- 39) 上記 18) と同じ
- 40) 上記 26) と同じ
- 41) 上記 25) と同じ
- 42) Leung NWY, Chang TT, Lai CL, Liaw YF, Lee CM, Guan R, et al. Enhanced HBeAg and ALT responses during long term lamivudine treatment. NIH Workshop on Management of Hepatitis B;2000.p.Abstract 3.6
- 43) Wright T, Dienstag JL, Lai CL, Guti M, Gardener SD, Woessner MA, et al. Lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B:serologic and histologic parameters associated with durable responses. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy;2000 Sep.17-20; Toronto, Ontario, Canada: American Society for Microbiology;2000.p.272 Presentation 1405
- 44) Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30:567-72
- 45) Dienstag J, Leung N, Schiff E, Heathcote J, Gray F, Woessner M, et al. Long-term lamivudine therapy in hepatitis B:monitoring of serum HBV-DNA and ALT levels in patients with and without YMDD-variant HBV. NIH Workshop on Management of Hepatitis B;2000.p.Abstract 3.10
- 46) Dimou E, Papatheodoridis GV, Laras A, Hadziyannis SJ. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Antiviral Therapy* 2000;5 Suppl 1:44
- 47) 上記 31) と同じ
- 48) 福富 康宰, 片瀬 香子, 永濱 裕康, 田中 基彦, 藤山 重俊. ラミブジン投与中 YMDD 変異株出現に伴い重症化した breakthrough hepatitis に対し Adefovir dipivoxil が奏効した B 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 2003;44:371
- 49) 南部 修二, 寺崎 禎一, 梶浦 新也. ラミブジン(LMV)治療中に breakthrough をおこし adefovir dipivoxil(adefovir)投与により肝機能の改善を得た B 型肝硬変の 1 例. *肝臓* 2003;44 suppl:A614
- 50) 上記 38) と同じ
- 51) Adefovir dipivoxil: Intergated Summary of Safety. 2002 March 4
- 52) 上記 37) と同じ
- 53) Benhamou Y, Thibault V, Vig P, Valantin MA, Guyon P, Katlama C, et al. Long term treatment with adefovir dipivoxil(ADV) for three years in patients with lamivudine-resistant(lam-R) HBV

- and HIV co-infection results in significant and sustained clinical improvement. *Hepatology* 2003;38:714A
- 54) 隅崎 達夫, 田島 廣之. 腎不全におけるくすりの使い方 -325. 非イオン性低浸透圧造影剤. 腎と透析 1996;臨時増刊号:897-8
- 55) 荒川 昭彦. 腎疾患における MRI の有用性. 泌尿器外科 2003;16:91-102
- 56) Barditch-Crovo P, Toole J, Hendrix CW, Cundy KC, Ebeling D, Jaffe HS, et al. Anti-human immunodeficiency virus(HIV) activity, safety, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil (9-[2-(bis-pivaloyloxymethyl)phosphonylmethoxyethyl] adenine) in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 1997;176:406-13
- 57) 上記 18) と同じ
- 58) 上記 26) と同じ
- 59) 上記 25) と同じ
- 60) 上記 44) と同じ
- 61) 上記 31) と同じ
- 62) 上記 37) と同じ
- 63) 上記 53) と同じ
- 64) 上記 48) と同じ
- 65) 上記 49) と同じ
- 66) Westland CE, Villeneuve JP, Terrault NA, Zoulim F, Brosgart CL, Wulfsohn M, et al, Resistance surveillance of liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus(HBV) after 96 weeks of adefovir dipivoxil treatment. *Hepatology* 2003;38 suppl.1:160A
- 67) Yang H, Westland CE, Delaney WE, Angus PW, Locarnini SA, Kitis G, et al, Complete genotypic and phenotypic analysis of HBV mutations identified in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients receiving 96 weeks of adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2003;38 suppl.1:705A
- 68) Qi X, Snow A, Thibault V, Zhu Y, Curtis M, Hadziyannis S, et al. Long-term incidence of adefovir dipivoxil (ADV) resistance in chronic hepatitis B (CHB) patients after 144 weeks of therapy. 39<sup>th</sup> Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver;2004.57
- 69) 上記 38) と同じ
- 70) 上記 54) と同じ
- 71) 上記 55) と同じ

以上の文献等の写しは全て、第 5 部第 5.4.2 項に添付した。