

## 審査報告書

平成 17 年 8 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[ 販 売 名 ]	ゼフィックス錠 100
[ 一 般 名 ]	ラミブジン
[ 申 請 者 ]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[ 申請年月日 ]	平成 16 年 6 月 29 日
[ 剤型・含量 ]	1 錠中ラミブジン 100mg 含有する錠剤
[ 申請区分 ]	1-(4) 新効能医薬品
[ 特記事項 ]	優先審査品目
[ 審査担当部 ]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 17 年 8 月 9 日

[ 販 売 名 ]           ゼフィックス錠 100  
[ 一 般 名 ]           ラミブジン  
[ 申 請 者 ]           グラクソ・スミスクライン株式会社  
[ 申請年月日 ]       平成 16 年 6 月 29 日  
[ 特 記 事 項 ]       優先審査品目

### [ 審 査 結 果 ]

提出された資料から、B 型肝炎硬変に対する本薬の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、B 型肝炎ウイルス (HBV) -DNA 量の変化量を主要評価項目とした国内第 Ⅲ 相試験において、本薬 100mg 群のプラセボ群に対する有意差が確認された。一方、当該臨床試験において試験の途中で目標症例数等が変更され、血清アルブミン値の変化量が主要評価項目から削除されていることから、肝機能の改善効果については提出された資料では評価できないと判断した。しかしながら、本申請は B 型肝炎硬変という重篤性の高い疾患を対象としており臨床試験のやり直しが著しく困難であると考えられること、さらに、B 型肝炎硬変は B 型肝炎慢性肝炎からの一連の病態であることが臨床的に広く知られており、本疾患の主たる病因である HBV の抑制効果が確認されたこと、さらには副次評価項目とした肝炎マーカー (トランスアミナーゼ値) の改善が確認されていることを踏まえ、本疾患に対して本剤を投与することの臨床的意義は評価できるものと判断した。

安全性については、B 型肝炎慢性肝炎患者を対象とした臨床試験の成績と大きな差が認められず、また、52 週の長期投与試験においても、特に問題となる有害事象は認められなかった。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

### 【効能・効果】

#### 1) 本剤単独投与の場合：

B 型肝炎慢性肝炎:B 型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型肝炎慢性肝炎におけるウイルスマーカー、肝機能及び肝組織像の改善

B 型肝炎硬変:B 型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型肝炎硬変におけるウイルスマーカーの改善

#### 2) アデホビルピボキシルとの併用の場合：

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 型肝硬変におけるウイルスマーカー及び肝機能の改善

(注：今回下線部追加変更。アデホビルピボキシルとの併用は、アデホビルピボキシルの承認(平成 16 年 10 月 22 日)に伴い、追加された。)

**【用法・用量】**

1) 本剤単独投与の場合：

通常、成人にはラミブジンとして 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与する。

2) アデホビルピボキシルとの併用の場合：

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

(注：アデホビルピボキシルとの併用は、アデホビルピボキシルの承認(平成 16 年 10 月 22 日)に伴い、追加された。)

## 審査報告(1)

平成 17 年 7 月 22 日作成

### . 申請品目

[販売名]	ゼフィックス錠 100
[一般名]	ラミブジン
[申請年月日]	平成 16 年 6 月 29 日
[申請者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請時の効能・効果]	<u>B 型慢性肝炎</u> :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 <u>B 型肝硬変</u> :B 型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型肝硬変におけるウイルスマーカー及び肝機能の改善 (今回下線部追加変更)
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはラミブジンとして 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与する。
[特記事項]	優先審査品目

### . 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構(以下、機構)における審査の概要

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

B 型肝炎硬変は、B 型肝炎ウイルス(以下、HBV)を原因とする疾病で、肝実質細胞の破壊と再生、肝結合組織の造生を繰り返し、その結果、広範な線維化が進行し、肝小葉構造と血管系が破壊され再生結節が形成され、臨床的に肝細胞障害による肝機能の低下、門脈圧の亢進、門脈-大循環系短絡形成等を引き起こす疾患である。

ラミブジン(以下、本薬)は、ヌクレオシド誘導体であり、1995年にヒト免疫不全ウイルス(以下、HIV)の逆転写酵素阻害薬としてカナダバイオケム社において見出され、1996年より英国グラクソ社(現:英国グラクソ・スミスクライン社)に導入され、抗 HIV 治療薬として開発が着手された。欧州、米国について本邦においても 1997 年 2 月に抗 HIV 治療薬として承認され、現在、エピビル錠 150 及び同 300 として販売されている。

HBV は DNA ウイルスであるが、その増殖過程に HIV と同様な逆転写の過程を有することから、本薬が HBV 増殖抑制効果を発揮することが非臨床試験により確認され、B 型慢性肝炎に対する新しい作用機序を有する抗ウイルス薬として開発が進められ、2000 年に本邦で「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」の効能で承認を取得している。今般、「B 型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型肝炎硬変におけるウイルスマーカー及び肝機能の改善」の効能追加のための

承認事項一部変更承認申請が提出されたものである。

海外において、B 型肝炎硬変は B 型肝炎慢性から病態が進展した一連の疾患と捉えられており、「B 型肝炎硬変」及び「B 型肝炎慢性」の両方を含む「Chronic Hepatitis B」の適用で、2005 年 7 月現在、欧州、米国を始めとする 90 カ国以上で承認されている。

なお、本品目は優先審査品目に指定されている。

## 2. 品質に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

### 1)薬理試験成績の概要

今回、B 型肝炎慢性と一連の疾患として捉えられるとして新たな資料は提出されていない。

### 2)薬物動態試験成績の概要

今回、B 型肝炎慢性と一連の疾患として捉えられるとして新たな資料は提出されていない。

### 3)毒性試験成績の概要

今回、新たな資料は提出されていない。

## 4. 臨床に関する資料

### 1)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

今回、B 型肝炎慢性と一連の疾患として捉えられるとして新たな資料は提出されていない。

### 2)有効性及び安全性試験成績の概要

#### < 提出された臨床試験結果の概略 >

本申請にあたり、国内臨床試験として、第 Ⅰ 相試験 1 試験 (714LC-01) 及び長期投与試験 1 試験 (714LC-02) が評価資料として提出された。

#### (1) 第 Ⅰ 相試験 (714LC-01 試験 < 200 年 月 ~ 200 年 月 > )

代償性 B 型肝炎硬変患者を対象に、本薬の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が国内 12 施設で実施された。用法・用量は、本薬 100mg あるいはプラセボを 24 週間、1 日 1 回の経口投与とされ、投与終了後 24 週間の追跡調査を実施するとされた。ただし、投与終了後長期投与試験 (714LC-02 試験) に移行した症例は追跡調査対象外とされており、実際には 35 登録症例全症例が長期投与試験に移行したことから、追跡調査が実施された症例はなかった。

本試験においては、TMA (Transcription Mediated Amplification) 法による HBV-DNA 量が 3.7 LGE/mL 以上が HBV ウイルス陽性、ALT の 40IU/L を超えるものが肝機能の異常と定義さ

れた。また、肝硬変の診断は、下記のいずれかによるものとされた。

腹腔鏡

肝生検

画像検査を含めた臨床的総合診断

(血小板数 12 万/ $\mu$ L 以下かつヒアルロン酸 100ng/mL 以上かつ超音波、CT、MRI などの画像検査で肝表面の凹凸、肝実質のエコーパターン変化及び門脈圧亢進所見が確認される)

目標症例数は 40 例と設定されていたが、症例集積状況が芳しくなかったため、改善効果を検証できる最少の症例数として試験実施中に 26 例に変更された。適合性基準を満たした登録症例 35 例(本薬群 15 例、プラセボ群 20 例)のうち、盲検性が保持されていないと判断された 6 例(医療機関において HBV-DNA 量を測定)を除く 29 例(本薬群 13 例、プラセボ群 16 例)が SP (Safety Population)解析対象集団及び FAS(Full Analysis Set)解析対象集団とされ、さらに治験実施計画書逸脱 4 例を除いた 25 例(本薬群 12 例、プラセボ群 13 例)が PPS(Per Protocol Set)解析対象集団とされた。なお、本試験では、上述のように試験実施中に症例数が変更されたほか、血清アルブミン値に係る選択基準、血清アルブミン値測定機関、主要評価項目等が変更されている。詳細については、本報告 4.2) < 機構における審査の概略 > (1)の項を参照のこと。

有効性について、主要評価項目である FAS における血清 HBV-DNA 量の投与 24 週時のベースライン値からの変化量(LGE/mL、以下、変化量)は、平均値で本薬群-2.6 (95%信頼区間; [-3.01, -2.10])、プラセボ群-0.2 [-0.89, 0.47]であり、本薬群はプラセボ群に比し有意に減少していた( $p=0.0001$ 、Wilcoxon の順位和検定)。

副次評価項目として、ウイルスマーカー、肝機能マーカー及び Child-Pugh スコアが検討された。投与 24 週時の血清 HBV-DNA 陰性化率(3.7 LGE/mL 未満)は、本薬群 69.2%(9/13 例)、プラセボ群 0%(0/16 例)であった。血清アルブミン値の変化量<平均値[g/dL]  $\pm$  SD、[95%信頼区間];本薬群  $0.2 \pm 0.28$ 、[0.06, 0.40]、プラセボ群  $0.0 \pm 0.32$ 、[-0.20, 0.15]>、ALT の変化量<中央値[IU/L]、(25%点、75%点);本薬群-25.0、(-42.0, -8.0)、プラセボ群 1.5、(-11.5, 61.5)>、AST の変化量<中央値[IU/L]、(25%点、75%点);本薬群-13.0、(-31.0, -12.0)、プラセボ群 4.0、(-5.0, 30.5)>については、両群間に有意な差が認められた(それぞれ  $p=0.0293$ 、 $p=0.0097$ 、 $p=0.0031$ 、Wilcoxon の順位和検定)。その他の肝機能マーカー(総ビリルビン、プロトロンビン時間、総コレステロール、血小板数)、Child-Pugh スコアについては、両群において投与期間中に変動は認められなかった。

安全性について、有害事象は本薬群では 92.3%(12/13 例)37 件、プラセボ群では 81.3%(13/16 例)59 件認められた。2 例以上発現した有害事象は、本薬群では、鼻咽頭炎 4 例、腹水、腹痛 NOS、倦怠感、リパーゼ増加、咽喉頭疼痛及び頭痛各 2 例、プラセボ群では、鼻咽頭炎 7 例、ALT 増加及び AST 増加各 4 例、関節痛 3 例、胃炎 NOS、 $\gamma$ -GTP 増加、血中ビリルビン増加及び咳嗽各 2 例であった。

両群ともに重度の事象は認められず、中等度の事象はプラセボ群に発現した AST 増加、ALT

増加、 $\gamma$ -GTP 増加及び脊椎症であった。また、死亡、重篤な有害事象は認められなかった。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 例であり(本薬群:腹水 2 例、プラセボ群:ALT 増加 1 例)、いずれも本試験から 714LC-02 試験へ移行して、非盲検下で本薬 100mg の投与が継続された。

いずれの有害事象も 714LC-02 試験へ移行後消失または回復し、担当医師より治験薬との因果関係はなしと判定された。なお、SP 解析対象から除外された 6 例(本薬群 2 例、プラセボ群 4 例)においては、本薬群 1 例(鼻咽頭炎)、プラセボ群 2 例(痰・糖尿病 NOS、腹痛 NOS・鼻咽頭炎・AFP 増加・白血球増加)に有害事象が認められたが、いずれも担当医師により治験薬との因果関係なしとされた。

その他、臨床検査値について本薬とプラセボ群において著明な変動は認められなかった。

## (2) 長期継続投与試験(714LC-02 試験 < 200 年 月 ~ 継続中 > )

714LC-01 試験に参加した症例を対象に、長期投与時の安全性及び有効性の集計を目的として、オープン(非対照非盲検)試験が国内 12 施設で実施された。用法・用量は、本薬 100 mg の 1 日 1 回経口投与、投与期間は追加効能の承認時まで、又は 4 年間(208 週)とされた。なお、申請時には本試験 24 週(714LC-01 試験から通算 48 週)までの中間成績が提出され、本報告書作成までに 52 週(714LC-01 試験から通算 76 週)までの中間成績が提出された。

本試験には、714LC-01 試験から全 35 例が移行し、安全性解析対象集団及び FAS 解析対象集団とされた。また、35 例のうち 15 例が本薬を継続(以下、本薬 本薬群)、20 例がプラセボから本薬に切り替えられた(以下、プラセボ 本薬群)。

有効性について、主要評価項目である血清 HBV-DNA 量の 714LC-01 試験のベースライン値からの変化量(平均値、LGE/mL)は、本薬 本薬群で本試験開始時(以下、L-0 週時。通算投与 24 週時)、-2.5(95%信頼区間[-2.96, -2.00])、本試験 24 週時(以下、L-24 週時。通算 48 週時)-2.1(95%信頼区間[-2.79, -1.42])、本試験 52 週時(以下、L-52 週時。通算 76 週時)-2.4(95%信頼区間[-3.10, -1.64])であり、プラセボ 本薬群で L-0 週時-0.4(95%信頼区間[-0.94, 0.23])、L-24 週時-2.8(95%信頼区間[-3.26, -2.41])、L-52 週時-2.5(95%信頼区間[-3.03, -1.95])であった。なお、副次評価項目については表 1 のとおりであった。

安全性について、有害事象は(714LC-01 試験 + 714LC-02 試験)全投与期間(L-52 週まで)で、本薬 本薬群には 100%(15/15 例)119 件、プラセボ 本薬群には 95.0%(19/20 例)150 件認められた。3 例以上発現した有害事象は、本薬 本薬群で、鼻咽頭炎 11 例、耐性病原体(YMDD 変異ウイルス出現)6 例、AST 増加、ALT 増加、腹痛 NOS、咽喉頭疼痛、そう痒症及び頭痛各 3 例であり、また、プラセボ 本薬群では、鼻咽頭炎 14 例、発熱 6 例、AST 増加、ALT 増加及び関節痛各 5 例、背部痛 4 例、リパーゼ増加、アンモニア増加、血中ビリルビン増加、そう痒症及び肝の悪性新生物 NOS 各 3 例であった。重度の有害事象として、本薬 本薬群で尿潜血陽性、プラセボ 本薬群で肝の悪性新生物 NOS でそれぞれ各 1 例報告されたが、いずれも因果関係は否定された。その他の有害事象はいずれも軽度あるいは中等度であった。

表 1. L-24 週/L-52 週(中止時)における各パラメータの推移

	本薬 本薬群		プラセボ 本薬群	
	L-24	L-52	L-24	L-52
ALT* (IU/L)	-35.5 (-63.0, -10.0)	-39.5 (-54.0, -31.0)	-13.0 (-46.5, -1.5)	-24.0 (-47.0, -12.0)
AST* (IU/L)	-29.5 (-51.0, -16.0)	-27.5 (-62.0, -19.0)	-9.0 (-34.5, 2.0)	-10.0 (-35.0, -3.0)
ALB # (g/dL)	0.3 [0.15, 0.42]	0.2 [0.03, 0.42]	0.1 [-0.02, 0.29]	0.2 [0.01, 0.31]
総ビリルビン# (mg/dL)	0.02 [-0.155, 0.185]	-0.06 [-0.349, 0.237]	0.01 [-0.168, 0.193]	-0.06 [-0.210, 0.098]
プロトロンビン時間# (s)	-0.3 [-0.87, 0.22]	-0.6 [-1.35, 0.09]	-0.3 [-0.67, 0.04]	-0.5 [-0.83, -0.20]
総コレステロール# (mg/dL)	3.0 [-11.29, 17.29]	6.8 [-10.95, 24.55]	8.3 [0.22, 16.38]	2.2 [-8.89, 13.31]
血小板数# ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	1.1 [-0.14, 2.40]	1.0 [-0.73, 2.73]	0.2 [-0.47, 0.91]	0.2 [-0.67, 1.05]
HBe 抗原* (cut off ratio)	-91.9 (-129.2, -36.4)	-127.8 (-150.0, -56.2)	-28.1 (-68.7, -10.8)	-69.7 (-172.3, -10.6)
HBV DNA 陰性化率	64.3% 9/14 例	90.0% 9/10 例	70.0% 14/20 例	68.4% 13/19 例
Child-Pugh スコア	5.3 $\pm$ 0.61	5.1 $\pm$ 0.32	5.1 $\pm$ 0.22	5.1 $\pm$ 0.32

\*: 中央値、(25%点、75%点) #: 平均値、[95%信頼区間] 無印: 平均値  $\pm$  SD

本試験において、新たに 3 例以上発現した有害事象は、本薬 本薬群で、耐性病原体 (YMDD 変異ウイルス出現)6 例、AST 増加及び ALT 増加各 3 例、プラセボ 本薬群で、背部痛 4 例、アンモニア増加及び肝の悪性新生物 NOS 各 3 例であった。

副作用は(714LC-01 試験 + 714LC-02 試験)全投与期間(L-52 週まで)で、本薬 本薬群で 46.7%(7/15 例) 14 件(耐性病原体 6 例、AST 増加、ALT 増加各 3 例、 $\gamma$ -GTP、血中アミラーゼ増加各 1 例)、プラセボ 本薬群で 20.0%(4/20 例)6 件(耐性病原体 2 例、AST 増加、ALT 増加、傾眠、糖尿病 NOS 各 1 例)発現した。いずれの事象も軽度あるいは中等度であった。なお、プラセボ 本薬群における傾眠 1 例を除き、すべての副作用が本試験移行後に発現した。

重篤な有害事象については、本試験移行後に 8 例 11 件認められ、本薬 本薬群 4 例 6 件(肝細胞癌(再発含む)4 件、大腸ポリープ及び横紋筋融解症各 1 件)、プラセボ 本薬群 4 例 5 件(肝細胞癌(再発含む)4 件、肺炎 1 件)であった。なお、重篤な有害事象については、L-52 週のカットオフ以降、L-52 週中間報告を提出する直前(200 年 月 日)までの成績である。

全投与期間(L-52 週又は中止時)における YMDD 変異ウイルスの出現率は、本薬 本薬群で 46.7%(7/15 例)、プラセボ 本薬群で 30.0%(6/20 例)であった。なお、L-52 週までに本薬 本薬群 5 例、プラセボ 本薬群 1 例において、本薬に抵抗性を示す YMDD 変異ウイルスの出現により肝機能の悪化が認められ、本試験が中止された。また、L-52 週を過ぎてから 200 年 月 までに、YMDD 変異ウイルスが出現したことにより本試験が中止された症例は、上記以外に 3 例(本薬

本薬群 1 例、プラセボ 本薬群 2 例)であった。

#### <機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

##### (1) 第 相試験におけるプロトコールの変更の概要とその妥当性について

機構は、714LC-01 試験において、試験実施中に数回にわたり患者選択基準、血清アルブミン値測定施設、HBV 持続感染確認基準、目標症例数及び主要評価項目等の変更が行われたことから、変更に至った経緯及びその妥当性の判断について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

##### 患者選択基準の変更(血清アルブミン値上限基準の緩和:3.5 3.7g/dL 撤廃)

治験実施計画書立案時に医学専門家と検討した結果、肝硬変における肝機能の改善を評価するためには血清アルブミン値を主要評価項目とするのが適当であると考え、選択基準に「血清アルブミン値 3.5g/dL 以下」を、極度に肝予備能が低下した患者が含まれた場合の安全性を考慮して除外基準に「血清アルブミン値 3.0g/dL 未満」を設定した。この血清アルブミン値が 3.0~3.5g/dL に限定された患者を対象に目標症例数を設定し、試験を開始したが、目標症例数が確保できないとの理由から選択基準上限を 3.7g/dL に変更した。変更の際には、海外臨床試験成績(NUCB3009、NUCB3010、NUCA3010、NUCAB3011)の結果から、基準値を引き上げた場合の必要症例数、血清アルブミン値の変化量に対する影響を検討し、血清アルブミン値の選択基準上限を 3.7g/dL に変更しても 3.5g/dL の場合とほぼ同程度の変化量が得られ、「血清アルブミン値の低下が認められる肝硬変患者」という点においても変化なく、本薬の肝機能改善作用を確認する基準として用いることに問題はないと考えた。

その後、症例数が確保できないとの理由から最終的には血清アルブミン値に関する選択基準上限を撤廃した(参照)。

##### 目標症例数の変更(40 26 例)

試験計画時には、安全性評価も加味して収集可能と考えた最大の目標症例数を 40 例と設定したが、症例集積状況が芳しくなかったため、経時的に(1) 血清アルブミン値緩和 3.5 3.7g/dL(上記参照)、(2) 血清アルブミン値測定施設変更(中央 各施設)、(3)HBV 持続感染確認基準の緩和(HBs 抗原陽性 HBV-DNA 陽性)を行った。このうち、血清アルブミン値測定施設変更(中央 各施設)により組み入れが改善されると考えたが、714LC-01 試験開始から 年が経過した 200 年 月までに治験薬が投与された症例(本登録患者)は 11 例であり、40 例を 714LC-01 試験に組み入れることは不可能と判断し、目標症例数を 26 例に変更した。

714LC-01 試験を開始するにあたり、海外の B 型肝硬変患者における HBV-DNA 量又は血清アルブミン値の推移に基づいて、本薬 100mg のプラセボに対する優越性を検証するために必要な症例数を検討した結果、HBV-DNA 量を用いる場合は 26 例(各群 13 例)、血清アルブミン値の変化量を用いる場合も、上限 3.7g/dL の場合には検出力 90%で 26 例(各群 13 例)となることを確認していたため、目標症例数を 40 例から 26 例に変更しても十分な検出力があると判断した。安全

性に関しては評価母数が減ることになるが、国内外の論文報告等で補うことにより本疾患における安全性を確認できるものと考えた。

#### 主要評価項目の変更(HBV-DNA 変化量 & 血清アルブミン変化量 HBV-DNA 変化量)

本試験における有効性の主要評価項目は、試験開始当時、HBV-DNA 変化量及び血清アルブミン変化量としていたが、血清アルブミン変化量を評価するための選択基準が症例組み入れの足枷となり、上記の通り変更を行ったものの本試験開始後■年■ヵ月を経過した時点で 15 例の組み入れに留まっていた。このため、選択基準から血清アルブミン値の上限を削除し、これに伴って血清アルブミン値の変化量を主要評価項目から副次評価項目へ変更した。

アルブミンは 100%肝臓で合成されるタンパク質であり、血清アルブミン値の低下は直接肝予備能の低下を表すことから肝硬変の進展度を表す良い指標である。本薬による肝機能改善の一連の流れは、ウイルス増殖抑制 肝臓炎症マーカー (ALT) の改善 肝組織像の改善ということが、過去に B 型慢性肝炎を対象とした本邦での臨床試験成績で証明されている。

本試験では血清アルブミン値の上限を削除したことにより、比較的軽症の B 型肝硬変患者も対象に含まれることになった。血清アルブミン値の改善は肝機能改善の流れの後半部分に該当することから、比較的軽症の患者では 24 週間の投与期間では本薬とプラセボとの間に血清アルブミン値に基づいた肝機能改善効果の差が認められない可能性があった。しかし、本試験に引き続き実施する長期投与試験 (714LC-02 試験) においても本薬を継続投与するため、肝機能改善の流れの後半部分について確認することができ、さらに ALT 及び AST などの肝臓炎症マーカーも同様に評価して総合的に本薬の肝機能改善効果を検討することで、血清アルブミン値の変化量を副次評価項目に変更しても問題ないと判断した。

また、本薬は抗ウイルス薬であることから、HBV の増殖抑制作用により直接効果を検証することができると考え、ウイルスマーカー (HBV-DNA) の改善効果のみを主要評価項目とした。

機構は、臨床試験においてプロトコールの変更を数次にわたり行い、中でも主要評価項目及び目標症例数という重大な変更を行った場合、一般的には試験の目的とそれに対して得られた結果の評価が困難になるため、開発計画そのものを再考し試験を再実施する必要があると考える。特に、血清アルブミン値については、対象疾患が慢性肝炎ではなく肝硬変であることを踏まえて、B 型慢性肝炎の試験で用いた ALT 及び AST など肝臓炎症マーカーよりも肝予備能の指標としてより適しているとの判断により主要評価項目に設定された経緯があることから、血清アルブミン変化量を主要評価項目から削除した時点で、肝硬変における本薬の有効性を計画通りには主張できなくなったと考えるべきである。

また、主要評価項目として残った HBV-DNA 量についても、結果的に有意な改善がみられたものの、試験開始後に主要評価項目や症例数の変更を行なっている時点で、検証試験としては不適當なものになってしまったと考えられる。

したがって、本申請における主要な評価資料である 714LC-01 試験で試験計画当初の目的が果たされたとは考え難く、申請時効能・効果である「B 型肝炎ウイルスの増殖に伴う肝機能の異常

が確認された B 型肝炎硬変におけるウイルスマーカー及び肝機能の改善」として B 型肝炎硬変に対する本薬の有用性が確認されたと判断することは必ずしも妥当ではないと考える。

## (2) 慢性肝炎及び肝硬変における「肝機能」について

本薬の B 型肝炎慢性肝炎に係る効能・効果における「肝機能」の改善は、臨床試験において ALT の改善を以って立証されたものである。一方、本申請において B 型肝炎硬変に係る効能・効果においても「肝機能」という言葉が使用されているが、病態によって最もよく肝臓の状態を示す指標が変化することを考慮すると、「肝硬変における肝機能」と「慢性肝炎における肝機能」は異なることを意味する可能性があると考え、B 型肝炎慢性肝炎の効能・効果における「肝機能」と本申請における申請時効能・効果である B 型肝炎硬変の「肝機能」との関連について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。臨床現場における診療・検査では、慣習的に血中トランスアミラーゼ (AST、ALT) を肝機能としているが、これは、肝細胞破壊に伴って血中に放出されるこれらの酵素群が肝臓の炎症の指標となるという意味で、肝機能を表していると一般的に考えられている。

肝臓は代謝、排泄、解毒、造血・凝固能、循環調節などの多くの機能を有しているために、病態の進展によって個々の機能を捉える指標は変化するが、これらの変化を包括的かつ適切・簡便にとらえる指標がないため、肝臓内部の異常を早期にかつ鋭敏に反映する指標として、B 型肝炎慢性肝炎においては ALT や AST などの抑制を以って「肝機能の改善」と表現している。病態が進展した場合にはこれらに加えて、真の意味での肝機能を示す血清アルブミン値など他の指標についての変化も臨床検査値上捕捉可能になってくる。

機構は、一般論としての肝機能の意味については回答を了承するが、「肝機能」が肝臓の炎症マーカーである ALT 及び AST の意味で一般的に用いられることが少なくないという実態はあるものの、申請者が 714LC-01 試験開始当時、肝硬変の病態変化を観察する指標として、ALT 及び AST ではなく肝予備能である血清アルブミン値を「肝機能」の指標にすることが適当であるとして主要評価項目に設定した経緯を考慮すると、本申請において申請者が申請時効能・効果として用いた「肝機能の改善」は、血清アルブミン値の改善を以って評価されると解釈するのが自然であると考えられる。

## (3) 効能・効果について

機構は、714LC-01 試験において、試験の途中で主要評価項目から「血清アルブミン値の変化量」が削除され、血清アルブミン値の改善は結果的に主要評価項目として検証されていないにもかかわらず、申請時効能・効果としてウイルスマーカーの改善に加えて「肝機能の改善」としたことの妥当性について、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。714LC-01 試験において、患者数の確保が困難となったことから、血清アルブミン値が 3.7g/dL より高値(基準範囲内)の患者もエントリーできるようにするために、

血清アルブミン変化量を副次評価項目に変更した。しかし、本試験の対象患者は、714LC-02 試験に移行することが予測され、両試験の通算において、ALT、AST、血清アルブミン値、血小板数あるいはビリルビン等の改善傾向を示すことができれば、副次評価項目であっても、肝硬変のような進行性の致死的な慢性疾患に対する「肝機能の改善」を効能・効果として主張できると考えた。

714LC-01 試験は B 型肝硬変患者を対象としたため、倫理的観点から肝生検による組織学的評価は実施しなかったが、主要評価項目である HBV の増殖抑制作用が検証されており、自然経過では容易に改善することのない血清アルブミン値についてもプラセボに対して有意な上昇が認められ、かつ、予測どおりに 714LC-02 試験でもその改善傾向の持続が認められている。また、他の副次評価項目である ALT 及び AST は、714LC-01 試験において有意な改善が示され、714LC-02 試験においても持続したことから、B 型慢性肝炎と同様に疾患の原因であるウイルスの増殖を抑制することによりまず炎症が鎮静化し、その後に種々の肝機能が改善することが示されたと考え、「肝機能改善」を効能・効果に含めるべきと考えた。

機構は、血清アルブミン変化量の評価については、主要評価項目ではないことに加え、血清アルブミン測定値は、医療機関内でのばらつきは小さいものの、各施設の間で乖離が認められること及び試験前血清アルブミン値の上限基準を撤廃したために血清アルブミン値の改善を検証するための試験デザインとしては不適切となってしまうことから、714LC-01 試験及び 714LC-02 試験の結果を以って肝機能の改善を主張するに足る根拠は得られていないと判断する。

申請者は HBV-DNA 量について検証されたと主張しているが、714LC-01 試験は数度にわたってプロトコールが変更されていることから、これをもって主要評価項目である HBV-DNA 量の改善が検証されたとまではいえないと考える。

さらに、本疾患に対する治療の真のエンドポイントは肝予備能の改善及び肝癌の発症抑制であると考えられることから、本薬投与によって HBV-DNA 量の減少を示したことだけをもって B 型肝硬変に対する有用性を認めることは必ずしも妥当ではないと考える。

しかし、本申請の対象疾患が B 型肝硬変という重篤性の高い疾患であり臨床試験のやり直しが著しく困難であると考えられ、さらに、B 型肝硬変においては、HBV による肝臓の慢性的炎症 (ALT 及び AST の上昇) 及びこの結果として肝の線維化が進行し肝予備能が低下するといった、B 型慢性肝炎からの一連の病態であることが臨床的に広く知られている。

機構は、本疾患の主たる病因であり主要評価目とされている HBV-DNA 量をはじめ、副次評価項目である ALT 及び AST の改善が確認されていることも踏まえ、本薬は本疾患に対して臨床的に意義があると評価することには合理性があると判断する。なお、本疾患については、慢性肝炎患者を対象とした試験と異なり、肝組織生検等が施行されていないことから肝組織像の改善は確認されていない。

以上より、機構は、結果的に有意な改善が見られた項目の中で最も本薬の作用機序を反映していると考えられる HBV-DNA 量の改善をもって本薬の効能・効果を「B 型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型肝硬変におけるウイルスマーカーの改善」とすることが妥当であ

ると考えるが、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断したい。

#### (4) 用量設定の妥当性について

機構は、用法・用量について、本効能の開発にあたり用量設定試験を実施せず、714LC-01 試験を本薬群 1 用量のみで実施した妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。B 型慢性肝炎患者と B 型肝炎硬変患者の感染ウイルスは同一であり、HBV-DNA 合成阻害を作用機序とした抗ウイルス化学療法剤である本薬に対する感受性に差があるとは考えられていない。また、本薬は肝臓で代謝を受ける薬剤ではないため、B 型慢性肝炎の病態が進展している B 型肝炎硬変患者に本薬を投与した際の有効性及び安全性が、B 型慢性肝炎患者に投与した場合と変わるものではないと考えられる。以上の検討により「1 回 100mg、1 日 1 回」の 1 用量とした。

機構は、B 型慢性肝炎と B 型肝炎硬変における本薬の作用機序に差がないとする回答は理解できる。また、B 型慢性肝炎から B 型肝炎硬変への病態進行は連続的なものであり、安全性において特に重大な問題がなければ、B 型肝炎硬変について B 型慢性肝炎と同様の投与量を使用することを否定するまでの根拠はないと判断し、回答を了承した。しかし、病態の違いによりリスク・ベネフィットの観点から至適用量が異なる可能性も否定できないと考えられることから、B 型慢性肝炎と B 型肝炎硬変における安全性を比較考慮する必要があると考える ((5)安全性の評価について参照)。

#### (5) 安全性の評価について

##### B 型慢性肝炎との比較について

本薬を B 型慢性肝炎患者に投与した時の安全性と B 型肝炎硬変患者に投与したときの安全性を比較検討するため、B 型肝炎硬変患者を対象とした国内臨床試験 (714LC-01 試験、714LC-02 試験 (L-52 週までのデータ)) 成績と B 型慢性肝炎患者を対象とした過去の国内臨床試験 (CH-LB02 試験、CH-LB03 試験) 成績を比較し、その類似性及び相違点について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。プラセボ対照検証試験である CH-LB02 試験 (試験期間 16 週間) と 714LC-01 試験 (試験期間 24 週間)、長期投与試験である CH-LB03 試験 (試験期間 52 週間) と 714LC-02 試験 (714LC-01 試験から積算投与期間 52 週間) の有害事象についてそれぞれ比較した。

##### < プラセボ対照試験の比較 >

714LC-01 試験における有害事象発現率は本薬群で 92.3% (12 / 13 例)、プラセボ群で 81.3% (13 / 16 例) であった。3 例以上発現した有害事象は、本薬群では鼻咽頭炎 4 例 5 件、プラセボ群では鼻咽頭炎 7 例 11 件、AST 増加及び ALT 増加各 4 例 4 件、関節痛 3 例 3 件であった。

一方、CH-LB02 試験における有害事象発現率は、本薬群で 44.6% (29 / 65 例) プラセボ群で 45.5% (30 / 66 例) であった。これらのうち 3 例以上発現した有害事象は、本薬群では、頭痛 8 例 8

件、鼻咽頭炎、倦怠感及び傾眠各 3 例 3 件であり、プラセボ群では、頭痛 9 例 9 件、鼻咽頭炎 8 例 9 件、傾眠 7 例 7 件であった。

有害事象の重症度の別で比較すると、重度の有害事象は、CH-LB02 試験において本薬群に 1 件抑うつ症状が認められたが、714LC-01 試験では重度の事象はなく、中等度の事象も、CH-LB02 試験では本薬群 6.2%、プラセボ群 4.5%に認められたが、714LC-01 試験ではプラセボ群に発現した臨床検査値異常以外ではプラセボ群の脊椎症が 1 例 1 件認められたのみであった。

全体の有害事象発現率では B 型肝硬変患者で高い傾向が認められたが、この原因としては投与期間が CH-LB02 試験(16 週間)に比べて 714LC-01 試験(24 週間)では長いこと、試験実施時期により(CH-LB03 試験は 19■■-19■■年に、714LC-01 試験は 200■■-200■■年(長期 52 週目)に実施)試験実施体制の整備状況が異なっていたことなどが影響していると考えられた。各試験における本薬群とプラセボ群との有害事象発現率はほぼ同程度であり、認められた有害事象は良く類似していることから、基本的に B 型慢性肝炎と B 型肝硬変において同様の安全性プロファイルであることを示しているものとする。

#### <長期投与試験(52 週投与)の比較>

714LC-02 試験における有害事象発現率は、97.1%(34 /35 例)であった。3 例以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎 22 例 40 件、発熱 7 例 8 件、耐性病原体 6 例 6 件、肝の悪性新生物 NOS 5 例 5 件、腹痛 NOS 及びそう痒症各 4 例 5 件、アンモニア増加、リパーゼ増加、咳嗽及び背部痛各 4 例 4 件、湿疹、頭痛及び高血圧 NOS 各 3 例 3 件であった。

一方、CH-LB03 試験における有害事象発現率は、65.4%(85 /130 例)であった。3 例以上発現した有害事象は、頭痛 24 例 26 件、鼻咽頭炎 19 例 24 件、傾眠 15 例 16 件、発疹 NOS 7 例 8 件、倦怠感 7 例 7 件、浮動性めまい 4 例 5 件、背部痛 4 例 4 件、発熱、異常感、咽喉頭疼痛及び上気道の炎症及び喘息 NOS 各 3 例 3 件であった。

長期投与試験では両試験ともに中等度、重度の有害事象発現率が上昇し、CH-LB03 試験では中等度 12.3%及び重度 3.8%、714LC-02 試験では中等度 40.0%及び重度 5.7%であった。714LC-02 試験で中等度の有害事象発現率が高い傾向にあるが、これは CH-LB03 試験では耐性病原体とそれに伴う臨床検査値異常が集計に入っていないことが一つの要因と考えられる。714LC-02 試験で認められた重度の事象は肝の悪性新生物 NOS 1 件と尿潜血陽性 1 件であるが、どちらも本薬との因果関係は否定されている。中等度の事象についても、因果関係が否定されなかったものは耐性病原体とそれに伴う臨床検査値異常、白血球数増加及び糖尿病 NOS のみで、重症度別の比較において肝硬変患者において特に問題となる有害事象はないと考える。

発現時期別の比較では、714LC-01 試験と 714LC-02 試験において本薬が 52 週間投与された期間で前半(0-24 週)と比較して後半(25-52 週)の発現率が 10%以上上昇した有害事象は、器官別に分類すると感染症および寄生虫症(前半 42.9%、後半 54.3%)のみであり、その他の分類では前半、後半で大きな差はなかった。この感染症および寄生虫症における前半と後半の差は鼻咽頭炎と耐性病原体に起因するものであるが、本薬長期投与時の YMDD 変異ウイルス出現の影響

が大きいと考える。また、耐性病原体が集計されていない CH-LB03 試験では、いずれの器官別の分類においても前半と後半で 10%以上の発現率の上昇はなく、714LC-02 試験の結果と同様、耐性病原体の出現を除き投与期間の延長が本薬の安全性プロファイルに影響するものではないことを示していると考ええる。

したがって、長期投与における有害事象を重症度別、発現時期別に比較しても、B 型肝炎と B 型慢性肝炎の患者において安全性プロファイルに差はないものと考ええる。

機構は、B 型肝炎患者と B 型肝炎患者を対象としたプラセボ対照試験及び長期投与試験(52 週投与)の有害事象の比較において、耐性病原体(YMDD 変異ウイルス)を除いて病態が進行した B 型肝炎患者に特異的に認められる有害事象はなかったことから回答を了承した。

714LC-01 試験開始から L-52 週中間報告書を提出する直前(200█年█月█日)までの成績において、重篤な有害事象とされた 8 例 11 件(本薬 本薬群 4 例 6 件<肝細胞癌 3 例 4 件、横紋筋融解症 1 例 1 件、大腸ポリープ 1 例 1 件>、プラセボ 本薬群 4 例 5 件<肝細胞癌 3 例 4 件、肺炎 1 例 1 件>)は、いずれも本薬との因果関係は否定されている。

機構は、重篤な有害事象について、B 型肝炎に係る国内臨床試験結果との比較を行うよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。プラセボ対照試験の比較では、714LC-01 試験において重篤な有害事象は認められず、CH-LB02 試験において、本薬群では 3.1%(2 /65 例)4 件(振戦、倦怠感、頭痛及び腹痛 NOS 各 1 件)の重篤な有害事象が認められ、プラセボ群では 4.5%(3 /66 例)3 件の肝機能の増悪が認められた。

長期投与試験(52 週投与)の比較では、714LC-02 試験においては肝の悪性新生物 NOS が 14.3%(5/35 例)5 件認められ、重篤な有害事象とされ、CH-LB03 試験においては 3.8%(5 /130 例)8 件(肝の悪性新生物 NOS、尿路結石、椎間板ヘルニア、末梢神経麻痺、腹水、倦怠感、食欲不振及び悪心各 1 件)の重篤な有害事象が認められた。

機構は、B 型肝炎患者と B 型肝炎患者を対象としたプラセボ対照試験及び長期投与試験(52 週投与)の重篤な有害事象の比較において、B 型肝炎患者より B 型肝炎患者に特に問題となる有害事象はなかったこと、B 型肝炎患者に多く認められた重篤な有害事象である肝の悪性新生物についてはいずれも本薬との因果関係は否定されていることから、B 型肝炎に本薬を適用した場合、B 型肝炎患者に比べて特に重篤な有害事象が発生している傾向は認められないと考え、回答を了承した。

#### YMDD 変異ウイルスについて

B 型肝炎における YMDD 変異ウイルスの発現率は B 型肝炎と同程度であるとされている((7)YMDD 変異ウイルスの発現率についての項参照)が、長期投与時に YMDD 変異ウイルスの出現に

伴い肝機能の悪化が認められた症例があることから、機構は、肝予備能が低下している B 型肝硬変においては早期の対応が必要と考え、YMDD 変異ウイルスの出現を定期的に検査する必要性がないか申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の服薬が問題なく行われている状況において HBV の増殖が認められた場合には、YMDD 変異ウイルスが出現したものと考えられる。本薬を用いた本病態のコントロールには、服薬状況及び HBV-DNA 量の変化などを慎重に観察することが重要であるため、市販後の YMDD 変異ウイルス検査は、医師が YMDD 変異ウイルス出現の有無を確認したい場合にのみ実施することで問題ないとする。

機構は、本薬による治療中に YMDD 変異ウイルスの発現が確認された場合の処置について、どのように考えているのか、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。YMDD 変異ウイルスの発現の確認法に関しては、ウイルス量 (HBV-DNA 量) 及び ALT を測定することにより、YMDD 変異ウイルスの確定診断をせずとも YMDD 変異ウイルスの発現をタイムリーに捉えることができると考えている。YMDD 変異ウイルスの発現に伴い ALT 及び AST の上昇が認められた場合、肝予備能の低下した B 型肝硬変患者においてインターフェロンは慎重投与とされていること、また、強力ネオミノファーゲン C 等の肝底護剤は抗ウイルス効果を示さない対症療法であることから、アデホビルピボキシルの併用投与が第一選択と考えている。一方、YMDD 変異ウイルスが増殖しても、生体の排除機構が働かず ALT 及び AST 等の上昇がみられない場合は、アデホビルピボキシルの適応外となり、対応としては経過観察となる。

機構は、回答を概ね了承するが、B 型肝硬変患者では B 型慢性肝炎患者よりも病態が進展していることから、YMDD 変異ウイルス発現及びそれに伴う肝炎の再燃を見逃すことがないよう、ウイルス量 (HBV-DNA 量) 並びに ALT 及び AST の定期的な測定が重要と考える。

#### **小児、妊婦、産婦、授乳婦、高齢者に対する安全性について**

機構は、特殊集団 (小児、妊婦、産婦、授乳婦、高齢者等) に対する本薬投与時の安全性について、B 型慢性肝炎に対する効能取得後の情報を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本邦での使用成績調査において、2004 年 7 月末時点で安全性解析対象症例 1,102 例が収集されているが、小児への使用例は収集されておらず、高齢者 (65 歳以上) への使用は 80 例、長期使用に関する特別調査では 233 例中 13 例が高齢者の使用症例であった。したがって、本邦において本薬が小児に投与される可能性は極めて低く、また、高齢者については、B 型劇症肝炎に対し本薬を漸増のうえ最大用量 300mg/日 が投与されていた 1 例を除くと、いずれも承認された用法・用量 (1 回 100mg/日) が投与されていた。これら症例のうち、本薬との関連性が疑われた有害事象の発現が 3 例 (肝機能異常、YMDD 変異ウイルスによる B 型慢性肝炎の急性増悪、肺炎) に報告されているが、いずれも投与継続にて軽快している。また、

B 型肝炎に対する使用症例として 8 例収集されているが、本薬との関連性が疑われる有害事象は認められていない。

以上のように、現時点においては、高齢者に対する本薬の安全性に大きな問題はないものと考えている。

また、2005 年 2 月末までに妊婦に対する投与症例として 7 例収集されており、このうち 2 例に有害事象(自然流産 1 例、妊娠中毒及び児頭骨盤不均衡 1 例)が認められているが、本薬との因果関係は否定されている。

機構は、現時点では得られる情報が少ないことから、B 型肝炎と同じレベルの注意喚起を添付文書に記載するとしている申請者の見解は理解できる。しかし、肝臓の状態の違いにより、特に上記のような特殊集団に対しては慢性肝炎における特殊集団以上にリスクが高くなる可能性も否定できないことから、市販後に重点項目の 1 つとして安全性データを収集する必要があると考える。

#### (6) 本薬の投与継続の必要性と投与中止の可否について

機構は、本薬の投与期間及び投与終了時期について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の投与期間及び投与終了時期についてのデータは得ていないが、既承認の適応症である「B 型肝炎」と同様であると考え。したがって、既承認時の添付文書に記載した「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」は、B 型肝炎硬変に対しても投与終了等の目安になると考える。

##### 用法・用量に関連する使用上の注意

2. 投与中に下記の状態に至った場合には本薬の投与終了を検討してもよい。

- (1) HBe 抗原陽性の患者では、HBe 抗原から HBe 抗体へのセロコンバージョン(HBe-SC)が持続した場合
- (2) HBe 抗原陰性の患者では、HBs 抗原の消失あるいは ALT(GPT)の正常化を伴う HBV-DNA の陰性化が 6 ヶ月以上持続した場合

しかし、投与終了後に肝機能悪化が見られる場合がある(「臨床成績」の項参照)ため、いずれの場合であっても、本薬の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも 4 ヶ月間は原則として 2 週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値(HBV-DNA、ALT(GPT)及び必要に応じ総ビリルビン)を観察し、その後も観察を続けること

##### 重要な基本的注意

- (3) 投与期間 1 年までの臨床試験成績から、本薬投与終了後の肝機能悪化は、投与前に HBV-DNA 量が多い、ALT (GPT)値が高い及び HBe 抗原量が多い患者、さらに、投与中止時に HBe 抗原が陰性化していない、セロコンバージョンを起こしていない、投与期間が長い患者でより起こりやすいことが報告されている。従って、このような患者で投与を中止する場合、投与中止後の経過観察をより慎重に行うこと。

上記「投与終了の目安」に到達せずに本薬の投与を中止した場合は、B 型肝炎硬変患者においても B 型肝炎慢性患者と同様に再びウイルスが増殖し、HBV-DNA 量及び関連抗原量が増加するものと考えられる。その結果、宿主の排除機構が再活性化され、肝臓の炎症が再燃して ALT、AST などの増加がみられ、大部分の患者において病態が悪化する可能性があると考え。B 型肝炎硬変患者は B 型肝炎慢性患者と比べて肝予備能が低いいため、急性増悪により致死状況に至る場合も報告されており(岩永洋他 肝臓 2000;41:660-4)、本薬の投与中止時には B 型肝炎慢性

患者よりも経過観察をより慎重に行う必要があると推察される。

一方、「投与終了の目安」に到達して中止する場合には、到達せずに中止した場合より投与終了後の悪化が発現する率は低いと考えられるが、一部の患者では再燃する場合もあると考えられる。そのため、添付文書(案)のとおり、「投与終了後少なくとも4ヵ月間は原則として2週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値(HBV-DNA、ALT(GPT)及び必要に応じ総ビリルビン)を観察し、その後も観察を続けること。」が重要であるとする。

機構は、B型肝硬変に対する効能・効果の承認後においては、国内臨床試験に組み込まれた対象よりもさらに肝予備能の低下したB型肝硬変患者に本薬が使用される可能性があることを考慮すれば、投与中止による肝炎の再燃から病態の悪化により重篤に陥るおそれがあり、原則的に投与を中止するべきではないと考えるが、すべての症例において投与中止を禁止することが適当であるとするだけの十分な知見がないことから、投与を中止する場合には、より一層の注意を要する旨の注意喚起が必要であるとする。本薬の投与継続の必要性及び中止の可否については専門協議の結果を踏まえ最終的に判断したい。

#### (7) YMDD 変異ウイルスの発現率について

臨床試験に限らず、YMDD 変異ウイルスの発現頻度にB型慢性肝炎患者とB型肝硬変患者との間に差があるかどうかについて、海外の使用経験も考慮に入れて検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。アジア・太平洋地域のB型肝硬変患者を対象としたNUCB4006試験の本薬投与群におけるYMDD 変異ウイルスの発現率は、投与12ヵ月で19.3%(n=430)、投与36ヵ月で55.9%(n=236)であった。これらの発現率は、本邦のB型慢性肝炎患者において報告されているYMDD 変異ウイルスの発現率とほぼ同程度である(表2)。

表2 ラミブジン投与後におけるYMDD 変異ウイルス出現率

試験名・著者	対象患者		症例数	投与 12ヵ月	投与 24ヵ月	投与 36ヵ月	投与 48ヵ月	投与 60ヵ月
NUCB4006 試験	アジア人	B型肝硬変	430	19.3%	39.7%	55.9%	-	-
熊田博光 <sup>1)</sup>	日本人	B型慢性肝炎	218	19.7%	32.2%	43.8%	-	62.5%

1)第22回犬山シンポジウム。アークメディア;2001.p.95-9.

一方、ラミブジンの投与を受けているB型慢性肝炎患者並びにB型肝硬変患者におけるYMDD 変異ウイルスの発現率に関する2つの報告(Okanoue T. et al. Intervirology 2003;46:394-9、Wang L. et al. Chin J Hepatol.2004;12(10)585-8.)においては、どちらもB型肝硬変患者におけるYMDD 変異ウイルスの発現率がB型慢性肝炎患者における発現率よりも高い割合となっている(表3)。

表3 ラミブジンの投与を受けている B 型慢性肝炎患者並びに B 型肝炎硬変患者における YMDD 変異ウイルス出現率の比較

著者	対象患者	症例数	投与 6 ヶ月	投与 12 ヶ月	投与 24 ヶ月	投与 36 ヶ月	投与 48 ヶ月	
Okanoue T. et al.	日本人	B 型慢性肝炎	37	19%	27%	-	-	-
		B 型肝炎硬変	18	46%	83%	-	-	-
Wang L et al.	中国人	B 型慢性肝炎	249	-	8.84%	20.91 %	26.92 %	26.92 %
		B 型肝炎硬変	64	-	17.19 %	32.40 %	39.56 %	58.79 %

また、B 型慢性肝炎患者を対象にアジア地域で実施した NUCB3018 試験における YMDD 変異ウイルスの発現率は投与 5 年で 69% (40/58 例)であった (J Gastroenterol Hepatol. 2001;16(Suppl.1);A60:Abstract 187)。

一方、本邦において、本薬の B 型慢性肝炎に対する承認取得時以降の使用成績調査において 2004 年 7 月 31 日までに収集された B 型急性肝炎治療例などを除く 634 例 (B 型慢性肝炎 579 例、肝硬変 55 例)のうち、YMDD 変異ウイルスが認められたのは B 型慢性肝炎使用例で 9.5% (55/579 例)、肝硬変使用例で 3.6% (2/55 例)であった。また、長期使用に関する特別調査において 2004 年 7 月 31 日までに収集された B 型急性肝炎治療例などを除く安全性解析対象症例 230 例 (B 型慢性肝炎 217 例、B 型肝炎硬変 13 例)のうち、YMDD 変異ウイルスが認められたのは B 型慢性肝炎使用例で 12.0% (26/217 例)、肝硬変使用例で 23.1% (3/13 例)であった。

以上のとおり、使用成績調査及び特別調査では、B 型慢性肝炎及び B 型肝炎硬変患者における YMDD 変異ウイルスの発現頻度に大きな差は認められなかった。また、国内外の報告並びに海外の臨床試験から、YMDD 変異ウイルスの発現率は、B 型肝炎硬変患者と B 型慢性肝炎患者においてほぼ同程度であると考えられる。

機構は、回答を了承した。

#### (8) 非代償性 B 型肝炎硬変患者について

機構は、非代償性 B 型肝炎硬変患者に係る国内臨床試験がないにもかかわらず、非代償性 B 型肝炎硬変患者についても適用の範囲に含めるとすることの科学的妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。代償性 B 型肝炎硬変患者での試験が終了した時点において、非代償性 B 型肝炎硬変患者を対象とした臨床試験の実施について検討したが、疾患自体があまりにも重篤であり、かつ対象患者数も極めて少ないと考えられることから、今後も臨床試験を実施することは難しいと考えている。

なお、714LC-01 試験期間中に腹水が発生し、「非代償性」に進展した症例が 2 例 (ともに本薬群)認められており、このうちの 1 例は、投与開始時の血清アルブミン値が 3.1g/dL と低値であり、投与 12 週目に腹水が発現し、肝不全によると考えられる「非代償性 B 型肝炎硬変の臨床症状」を呈した。その後 714LC-02 試験に移行し、本薬 100mg の投与を継続した結果、HBV-DNA 量、ALT、AST 及び血清アルブミン値の改善が認められると共に、腹水も消失した。他の 1 例は、投与開始

時の血清アルブミン値が 4.0g/dL と正常範囲内であり、肝不全に伴う腹水であったか否かは不明であるものの、血清アルブミン低値以外の要因による腹水であると考えられ、714LC-02 試験に移行して本薬 100mg の投与を継続した結果、腹水が消失し、その他の肝機能マーカーの改善も認められている。

また、非代償性 B 型肝硬変患者に本薬を投与した国内外の臨床報告 (Yao F.Y. et al. *Hepatology*\* 2001;34:411-6 他)において、B 型慢性肝炎患者と同様に非代償性 B 型肝硬変患者においても本薬投与により HBV-DNA 量が減少し、引き続き肝の炎症が鎮静化し、結果として従来の治療法では根本的な改善が望めなかった Child-Pugh スコアの改善が認められ、生存率も改善したと報告されている。ただし、重症度が一定のラインを超えている場合には肝不全状態から脱することができない可能性もあるが、適切な時期に本薬の投与を開始することにより、非代償性の B 型肝硬変に対しても有用であることが報告されている。更に、B 型肝疾患の治療に関し、アメリカ肝臓学会、アジア太平洋肝臓学会等のガイドラインにおいて、非代償性肝疾患に対してはラミブジンが第一選択薬として推奨されている。

以上の国内外の成績及び海外ガイドラインなどから、「非代償性肝硬変患者」の国内臨床試験における経験は極めて少ないものの、その有効性・安全性を主張することは妥当であると考え。特に、肝移植が一般的ではない本邦においては、非代償性 B 型肝硬変患者に対する治療法として肝補助療法以外には存在しない状況に鑑み、これらの患者に本薬の使用が可能となることは医療上極めて重要であると考え。

機構は、非代償性 B 型肝硬変患者は病態が重篤であり、代償性の患者における有効性及び安全性から推測することはできないと考える。また、非代償性 B 型肝硬変患者について国内臨床試験が実施されておらず、使用経験も少ないことから非代償性 B 型肝硬変患者について本邦における本薬の有効性及び安全性は示されていないと考える。しかし、非代償性 B 型肝硬変患者に関して現在有効な代替治療がないこと及び海外の試験において HBV-DNA 量の減少及び肝予備能の増加が認められていることを踏まえ、安全性に関する注意事項として、効能・効果に関連する注意事項で注意喚起を行ったうえで適用の範囲に含めることは可能であると考え。ただし、市販後の調査によって、重点的に非代償性 B 型肝硬変患者に対する安全性及び有効性のデータを集積し、医療現場に情報提供していく必要があると考える。なお、非代償性 B 型肝硬変患者への適用の可否については専門協で最終的に判断したい。

## ・機構による承認審査資料適合性調査結果

### 1. 適合性書面調査結果

薬事法の規定に基づき書面による調査が実施された。その結果、モニタリング報告書の記載及び治験説明文書ならびに同意書における治験薬の情報提供に一部不適切な点が認められたが、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼさずと思われる事項はなかったことから、機構は、

本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

## 2. GCP 実地調査結果

提出された資料(添付資料 5.3.5.1.1、5.3.5.2.1)に対して GCP 実地調査が行われた。その結果、因果関係が否定できない未知で重篤な有害事象情報を海外から入手していながら、治験責任医師及び医療機関の長への伝達まで 1 ヶ月以上を要した事例など、安全管理上の問題が認められた。また、モニターが直接症例内容を閲覧しているにもかかわらず、除外基準に抵触する薬剤が使用されていた症例の確認が数ヶ月遅れた事例などの問題が指摘された。しかしながら、機構は、いずれも GCP 不適合に該当する違反事例にまでは当らず、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

### ・総合評価

以上の審査の結果、機構は、本申請にあたって国内で実施された臨床試験の症例数は 35 例であり、国内における有効性及び安全性の情報は限られていると考える。しかし、肝硬変の患者は肝不全あるいは発癌の危険性が高いため、他に有効な治療法が限られている現状ではそれらの患者に対して有効な治療薬を提供する必要に迫られていること、B 型肝硬変は B 型慢性肝炎からの連続病態であり、疾患の原因である HBV は同一であることを考慮すると、少数ではあるが臨床試験に組み込まれた症例の多くで十分な抗ウイルス効果が認められていることから、副次評価項目ながら肝炎の沈静化も認められていることも踏まえて臨床的意義はあると判断し、効能・効果を「ウイルスマーカーの改善」として承認することは可能であると考え。

安全性については、B 型肝硬変に対する長期投与時の成績は十分とはいえないため、今後も十分な経過観察と情報集積が必要であると判断している。

なお、非代償性 B 型肝硬変についての知見はさらに限られたものしか得られていないが、代償性 B 型肝硬変に比べ一層重篤な病態であり、他に奏効する治療法がないことを考慮すると、本薬の作用機序及び代償性 B 型肝硬変の臨床成績から非代償性 B 型肝硬変患者への効果が期待されることから、市販後に特別調査を実施し、有効性及び安全性を確認することとし、本薬の投与対象範囲に含めることが可能と考えている。