

## 審査報告(2)

平成 17 年 8 月 9 日作成

### 1. 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

### 2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は、審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1)臨床に関する資料について

##### (1)効能・効果について

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・効果とすべきとする機構の判断は、専門協議において支持された。これに基づき申請者は以下のように効能・効果を改めると回答したことから、機構は回答を了承した。

##### 【効能・効果】(変更前)

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

##### 【効能・効果】(変更後)

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)用量について

B 型肝炎硬変に係る用法・用量については、本疾患が B 型慢性肝炎からの連続病態であり、B 型慢性肝炎と同一用量において有害事象の発現状況に特に問題となる差が認められなかったことから、B 型慢性肝炎と同様の用法・用量で差し支えないとする機構の判断は、専門協議において支持された。

##### (3)非代償性肝硬変患者の取扱いについて

非代償性 B 型肝炎硬変患者を対象とした臨床試験は事実上困難なことから実施されておらず、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性について判断するために十分な知見は得られていない。しかしながら、現在、非代償性肝硬変に対する有効な治療法はなく、本薬の作用

機序から当該疾患においても HBV-DNA 量の低減が期待できることから、非代償性 B 型肝炎患者への有効性及び安全性については確認されていない旨を添付文書に記載して注意喚起することとし、適用の範囲からは除外しないとするのが妥当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

#### (4)本薬の投与継続の必要性和投与中止の可否について

B 型肝炎患者においても、B 型肝炎患者と同様に投与の中止による肝炎の再燃で病態が悪化し、重篤な状態に陥るおそれがあることから、原則的に投与を中止するべきではないと考える。その一方、全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も得られていないことから、現時点では添付文書において B 型肝炎と同様の注意喚起を行うことが適当であるとする機構の判断は専門協議において支持された。

#### (5)市販後の調査等について

肝硬変の病態においては肝予備能の改善を確認することが臨床的に重要であるにもかかわらず、臨床試験においては十分な症例数が確保できなかったために血清アルブミン値の改善が検証されていない。また、疾患の重篤性及び臨床試験の実施可能性に鑑み、非代償性 B 型肝炎を適用から除外しないこととしたが、非代償性 B 型肝炎に関する知見は極めて限られている。以上を踏まえ、市販後に特別調査を実施して、肝硬変患者における血清アルブミン値の改善を含む肝予備能の改善並びに非代償性 B 型肝炎に対する有効性及び安全性を確認すべきであるとする機構の判断は専門協議において支持された。

さらに、小児、妊婦、産婦、授乳婦、高齢者に対する有効性及び安全性について、また、B 型肝炎における中止基準（投与中止後の安全性）について、現時点では得られている情報が少ないことから、市販後に重点項目の一つとしてデータを収集する必要があるとする機構の判断は専門協議において支持された。

機構は、以上を踏まえ、市販後に本薬の B 型肝炎に対する上記の調査を行うよう申請者に求め、申請者が実施する旨回答したことから、これを了承した。

### 3 . 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は新効能医薬品であるが、既承認の効能（B型肝炎）と作用機序が同じであることから、再審査期間は残余期間（平成18年9月21日まで）とすることが適当であると判断する。

#### 【効能・効果】

- 1) 本剤単独投与の場合：

B 型慢性肝炎: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 型肝炎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。)