

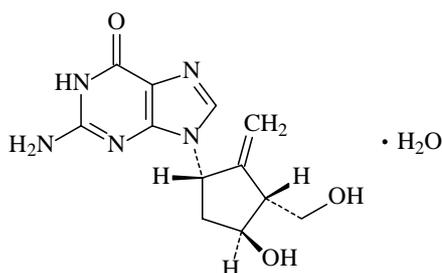
審査報告書

平成 18 年 5 月 16 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] バラクルード錠 0.5mg
[一般名] エンテカビル水和物
[申請者名] ブリストル製薬有限公司
[申請年月日] 平成 17 年 8 月 31 日
[剤型・含量] 1 錠中にエンテカビルとして 0.5mg (エンテカビル水和物として 0.53mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量: 295.29

化学名:

(日本名) 9-[(1*S*, 3*R*, 4*S*)-4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メチレンシクロペンチル]グアニナー水和物

(英名) 9-[(1*S*, 3*R*, 4*S*)-4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylenecyclopentyl] guanine monohydrate

- [特記事項] 優先審査 (平成■■年■■月■■日付)
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 5 月 16 日作成

- [販 売 名] バラクルード錠 0.5mg
- [一 般 名] エンテカビル水和物
- [申 請 者] ブリストル製薬有限会社
- [申請年月日] 平成 17 年 8 月 31 日
- [審査結果]
- ・ 提出された資料より、本剤の有効性・安全性は確認出来たと判断した。
 - ・ 非代償性肝硬変患者における有効性・安全性については、海外において実施中の臨床試験の中間報告において、大きな問題は検出されていないものの、最終報告が提出された段階で添付文書の変更等、適切な対応が必要である。
 - ・ 本剤は長期に亘り使用される可能性があるものの、現在得られている試験成績は 2 年間までのものであることから、2 年を超える成績については得られていない旨を適切に情報提供した上で、今後引き続き長期投与に関する情報を収集していく必要があると考える。
 - ・ 他の抗 HBV 剤からの切り替えや併用時における情報、耐性獲得に関する情報など、審査の過程において必要と判断された情報については、製造販売後に情報収集し、適切に評価した上で情報提供していく必要がある。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・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] B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制
- [用法・用量] 本剤は、空腹時（食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前）に経口投与する。
- 通常、成人にはエンテカビルとして 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、ラミブジン不応（ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルス血症が認められる又はラミブジン耐性変異ウイルスを有するなど）患者には、エンテカビルとして 1mg を 1 日 1 回経口投与することが推奨される。

審査報告(1)

平成 18 年 4 月 25 日

・申請品目

[販 売 名]	バラクルード錠 0.5mg
[一 般 名]	エンテカビル水和物
[申 請 者]	プリストル製薬有限公司
[申請年月日]	平成 17 年 8 月 31 日
[剤型・含量]	1 錠中にエンテカビルとして 0.5mg (エンテカビル水和物として 0.53mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	B 型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型慢性肝炎におけるウイルスマーカー、肝機能及び肝組織像の改善
[申請時用法・用量]	本剤は、空腹時(食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前)に経口投与する。 通常、成人にはエンテカビルとして 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、ラミブジン不応(ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルス血症が認められる又はラミブジン耐性変異ウイルスを有するなど)患者には、エンテカビルとして 1mg を 1 日 1 回経口投与することが推奨される。
[特記事項]	優先審査(平成●●年●●月●●日付)

・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)における審査の概略

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

エンテカビル(以下、ETV)は、米国プリストル・マイヤーズ スクイブ社において抗ウイルス薬として創製されたグアノシンヌクレオシド類縁体であり、ヒト B 型肝炎ウイルス(HBV) DNA ポリメラーゼに対して他の核酸誘導体と比較して強力かつより選択的な阻害作用を有し、B 型慢性肝炎患者を含むウイルス感染症に対する治療薬としての開発が進められている。

海外においては、20●●年から B 型慢性肝炎患者を対象としたラミブジンを対照とする 4 つの二重盲検比較臨床試験がアジア及びヨーロッパ地域を中心に実施され、これらの試験成績に基づいて、20●●年●●月に米国及び EU において本剤の承認申請が行われた。なお、米国においては、優先審査により 2005 年 3 月に B 型慢性肝炎患者を効能・効果として承認されている。EU については、2006 年 4 月現在、審査中である。

本剤は、2006 年 4 月 21 日現在、21 カ国で B 型慢性肝炎に関する適応で承認されている。

本邦においては、プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社(現 プリストル・マイヤーズ株式会社)により健康成人を対象とした第 Ⅰ 相単回投与試験、プリストル製薬株式会社(現 プリストル・マイヤーズ株式会社)により第 Ⅰ 相反復投与試験及び B 型慢性肝炎患者を対象とした 2 つの第 Ⅱ 相臨床試験が実施され、また、プリストル・マイヤーズ株式会社により海外試験成績を外挿するための B 型慢性肝炎患者を対象としたブリッジング試験が実施された。今般、これらの国内外の臨床試験成績に基づいて B 型慢性肝炎に関する効能・効果について承認申請がなされた。

なお、現在、本邦では B 型慢性肝炎に対する治療薬として、インターフェロン(IFN)製剤、

ラミブジン及びアデホビルピボキシル（以下、アデホビル）が承認されているが、本剤はラミブジン不応例に対してもその効果が期待でき、アデホビルとの間に交叉耐性が認められないことが確認されている。これらの特徴から、既存の薬剤では効果が期待できない症例に対しても効果が期待できる可能性があると判断され、優先審査品目に指定されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

< 提出された資料の概略 >

(1) 製剤設計について

本剤は ETV0.5mg（エンテカビル水和物として 0.53mg）を含有するフィルムコート錠である。本剤の製剤開発は米国で実施され、同一サイズのカプセルに幅広い含量の薬剤を充填することができること、プラセボ製剤で求められる盲検化が容易であることから、カプセル剤の開発から進められ、第 Ⅲ 相臨床試験並びに第 Ⅳ 相臨床試験（本邦では 047 試験）においてはカプセル剤（CAP）を用いて実施されている。その後、患者の嗜好及び製造に従事する作業者への無用な曝露を防ぐ為に安全性を考慮したフィルムコート錠の開発が進められ、以降の臨床試験（本邦では 052 試験及び 053 試験）ではフィルムコート錠が用いられている。なお、フィルムコート錠 0.5mg 錠と CAP 製剤 0.5mg カプセルの生物学的同等性は確認されており（薬物動態は「4. () 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略」の項、参照）国内での市販用製剤としては、フィルムコート錠が選択されている。

(2) 原薬

ETV の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）、質量スペクトル、単結晶 X 線構造解析、異性体により確認されている。

物理的・化学的性質として、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、融点、pH（水溶液）、解離定数、分配係数、旋光度及び結晶多形について検討がなされている。ETV は白色～微黄白色の結晶性の粉末で、N,N-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、メタノール、エタノール（99.5）、2-プロパノール及び水に溶けにくい。吸湿性はなく、熱質量分析及び示差走査熱量分析により、175℃ 付近で 1 分子の結晶水の離脱と考えられる質量の減少が認められ、明確な融点は見出されていない。ETV の mg/mL 水溶液の pH は 7.9、解離定数（pKa）は、pKa1 2.75 と pKa2 9.59 であり、ETV は n-オクタノールにほとんど分配しない。ETV の 1% 溶液（メタノール/N,N-ジメチルホルムアミド混液（1:1））の比旋光度は ° であり、これまでに結晶溶媒を含まない結晶形が 1 種類、有機溶媒（エタノール又は 2-プロパノール）が配位した 2 種類の結晶形の存在が確認されているものの、実生産での製造方法、及び非臨床試験及び臨床試験で用いた ETV の製造方法、いずれにおいても、水 1 分子を結晶水として持つエンテカビル水和物（以下、原薬）のみが得られ、他の結晶形は認められていない。

原薬の規格及び試験方法として、構造式、分子式、含量規格、性状（外観、溶解性）、確認試験（IR）、旋光度、純度試験（類縁物質）、水分及び定量法（液体クロマトグラフ法（HPLC 法））が設定されている。

原薬の安定性については、下記の試験が実施された。

長期保存試験

- ・ 25 /60%RH/ポリエチレン袋二重 + ファイバードラム/暗所/104 週
- ・ 30 /60%RH/ポリエチレン袋二重 + ファイバードラム/暗所/52 週

加速試験

- ・ 40 /75%RH/ポリエチレン袋二重 + ファイバードラム/暗所/26 週

苛酷試験

- ・ 熱に対する試験 (■ /ポリエチレン袋二重 + ファイバードラム/暗所/13 週)
- ・ 熱に対する試験 (■ /ポリエチレン袋二重/暗所/10 日間)
- ・ 湿度に対する試験 (■ /■%RH/ポリエチレン袋二重/暗所/10 日間)
- ・ 湿度に対する試験 (■ /■%RH/ポリエチレン袋二重/暗所/26 週)
- ・ 光に対する試験 (シャーレに入れプラスチックフィルムで覆う。対照は更にアルミで覆う/総照度として 120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・hr/m² の 0.5 倍、1 倍及び 2 倍の光量の光に曝す/206 時間)

苛酷試験の結果、原薬は光及び湿度に対し安定であり、熱(■、気密)に対しては試験開始時より水分の減少(■%)が認められたものの、その他の試験項目ではほとんど変化は認められなかった。熱(■、開放)に対しては熱分析におけるサーモグラム及び粉末 X 線回折で変化が認められ、水分の減少(試験開始時から 10 日目で約■%)も認められた。長期保存試験及び加速試験の結果、いずれの条件でもほとんど変化が認められなかった。以上より、原薬を二重にしたポリエチレン袋に入れ、プラスチックタイで縛り、内面が金属塗装されたファイバードラムに入れて室温保存する場合、リテスト期間は 2 年とされている。

なお、原薬の長期保存試験は 208 週まで継続中である。

(3) 製剤

製剤の規格及び試験方法として、含量規格、性状(外観) 確認試験(HPLC) 純度試験(類縁物質) 含量均一性、溶出性及び定量法(HPLC 法)が設定されている。

製剤の安定性については、下記の試験が実施された。

- ・ PVC・PVDC (市販用包装形態): 片面二層フィルム(ポリ塩化ビニル + ポリ塩化ビニリデン) 片面アルミニウム箔
- ・ AL・AL: 両面アルミニウム箔(安定性対照の為の包装形態)

長期保存試験

- ・ 25 /60%RH/PVC・PVDC 包装/暗所/104 週
- ・ 25 /60%RH/AL・AL 包装/暗所/104 週
- ・ 30 /70%RH/PVC・PVDC 包装/暗所/104 週
- ・ 30 /70%RH/AL・AL 包装/暗所/104 週
- ・ 5 /PVC・PVDC 包装/暗所/104 週
- ・ 5 /AL・AL 包装/暗所/104 週

加速試験

- ・ 40 /75%RH/PVC・PVDC 包装/暗所/26 週

苛酷試験

- ・ 熱に対する試験 (■ /PVC・PVDC 包装/暗所/13 週)
- ・ 熱に対する試験 (■ /AL・AL 包装/暗所/13 週)
- ・ 温湿度に対する試験 (■ / ■ %RH/シャーレ (開放) /暗所/13 週)
- ・ 湿度に対する試験 (■ / ■ %RH/シャーレ (開放) /暗所/52 週)
- ・ 光に対する試験 (25 /シャーレ (開放) /4 日 = 120 万 lx・hr + 200W・hr/m²、8 日 = 240 万 lx・hr + 400W・hr/m²/8 日)
- ・ 凍結/温湿度繰り返しに対する試験 (■ で ■ 時間、 ■ ■ %RH で ■ 時間の ■ 時間サイクル/ PVC・PVDC 包装/2 週)

製剤バルクの安定性

- ・ 30 /60%RH/ポリエチレン袋/暗所/26 週

苛酷試験の結果、光に対しては類縁物質のわずかな増加 (試験開始時より最大 ■ %、以下、括弧内の数値は試験開始時からの絶対変化量を示す) 硬度の低下 (約 ■ SCU) が認められたものの、その他の試験項目についてはほとんど影響は認められなかった。湿度に対しては、水分の増加 (約 ■ %) 硬度の低下 (約 ■ SCU) 含量の低下 (約 ■ %) が認められた。温湿度の条件下では、水分の増加 (約 ■ %) 硬度の低下 (約 ■ SCU) 類縁物質の増加 (最大 ■ %) 含量の低下 (約 ■ %) が認められた。熱に対しては、水分の変動 (約 ■ %の増減) 類縁物質の増加 (PVC・PVDC 包装で最大 ■ %、AL・AL 包装品で最大 ■ %) が認められたものの、その他の試験項目に関してほとんど影響は認められなかった。凍結/温湿度の繰り返しの条件下ではほとんど変化が認められなかった。製剤バルクの安定性については、水分の増加 (約 ■ %) 硬度の低下 (■ SCU) が認められたものの、その他の試験項目についてはほとんど影響は認められなかった。

長期保存試験 (25 /60%RH) の結果、PVC・PVDC 包装品では水分の増加 (約 ■ %) 硬度の低下 (約 ■ SCU) 類縁物質の増加 (最大 ■ %) 及び含量の低下 (■ %) が認められたものの、本剤の有効性・安全性に影響を及ぼす変化は認められなかった。一方 AL・AL 包装品ではほとんど変化は認められなかった。

長期保存試験 (30 /70%RH) の結果、PVC・PVDC 包装品では水分の増加 (約 ■ %) 類縁物質の増加 (最大 ■ %) 及び含量の低下 (■ %) が認められたものの、製剤の有効性・安全性に影響を及ぼす変化は認められなかった。一方 AL・AL 包装品ではほとんど変化は認められなかった。

長期保存試験 (5) の結果、PVC・PVDC 包装品では水分の増加 (約 ■ %) 硬度の低下 (約 ■ SCU) 及び類縁物質の増加 (最大 ■ %) が認められたものの、製剤の有効性・安全性に影響を及ぼす変化は認められなかった。一方 AL・AL 包装品ではほとんど変化は認められなかった。

加速試験の結果、PVC・PVDC 包装では水分の増加 (最大 ■ %) 類縁物質の増加 (最大 ■ %) 及び含量の低下 (最大 ■ %) が認められたものの、製剤の有効性・安全性に影響を及ぼす変化は認められなかった。一方、AL・AL 包装品ではほとんど変化は認められなかった。

以上より、本剤を PVC・PVDC 包装し室温保存した場合、有効期間は 2 年とされている。なお、長期保存試験（25℃/60%RH、30℃/70%RH、5 年）は 156 週まで継続中である。

（4）標準物質

標準物質の規格及び試験方法として、構造式、分子式、含量規格、性状（外観）確認試験（IR、¹H-NMR）、旋光度、純度試験（類縁物質）、水分及び定量法（マスバランス法）が設定されている。

< 機構における審査の概略 >

市販用包装形態である PVC/PVDC 包装において、25℃/60%RH 保存と 30℃/70%RH 保存との間で、類縁物質の増加量が大きく異なった理由として、申請者は湿度の軽微な影響を受けたためと推察している点について、機構は、製剤の品質確保の観点から、類縁物質の増加を抑えることが可能となる、より安定な包装形態（両面アルミニウム箔等）を選択すべきではないかと申請者に尋ねた。

申請者は以下の通り、回答した。

日本は ICH ガイドラインの気候区域 に属することより、製剤の規格は 25℃/60%RH での長期保存試験の結果を考慮して設定した。PVC/PVDC 包装した製剤はわずかな含量の低下及びそれに伴うわずかな類縁物質の増加を示したのみであり、許容できる安定性を示した。25℃/60%RH で 24 ヶ月保存した時、含量の低下は最大で 0.5% であり、類縁物質総量の増加は最大で 0.5% であった。水分は、試験開始後の初期の段階で約 0.5% 増加したが、2 週～3 週で平衡に達し、それ以後は増加しなかった。また、硬度の低下もわずかであった。これらの経時的変化は ICH ガイドライン Q1A-2R（平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603001 号）に示されている「明確な品質の変化」に相当する変化ではなかったことから、製剤の品質保証上は許容できると考えられた。また、医薬品を供給する際に、一部を抜き取って行う品質試験に加え、出荷前に目視及び検査機による全品検査を行い、異物の混入がないことを確認することは重要である。ブリスター包装品の場合、両面アルミニウム箔等の材質の包材を選択すると、この全品検査が不可能であることから、安定性に問題があり樹脂製のフィルムでは品質保証できない場合を除き、目視が可能なフィルムを使用した包材が選択されるのが一般的である。製剤は樹脂製のフィルムでは品質保証できないものには該当しないことから、市販用の包装形態として PVC/PVDC 包装を選択した。

機構は、PVC/PVDC 包装品では水分の増加が認められるものの、製剤の有効性・安全性に影響を及ぼす変化ではないことから、申請者の見解は許容できると判断した。

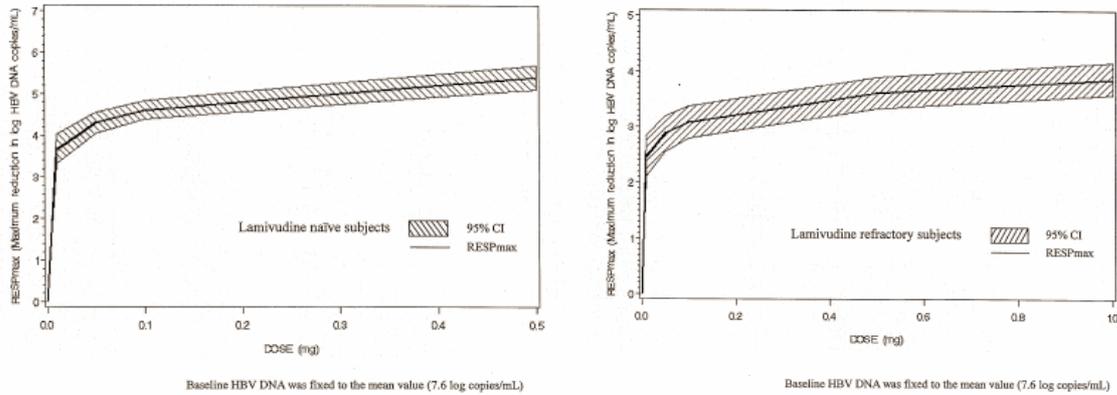
機構は、製剤の含量規格の下限値（0.5%）について、有効性の点から投与量不足が懸念されるケースはないか、という点について申請者に説明を求めた。

申請者は以下の通り、回答した。

規格下限を 0.5% としたときの有効性は、国内第 Ⅲ 相試験（申請資料 2.7.2 臨床薬理の概略 3.2.2.2）で得られた結果により担保される。投与量と HBV DNA 量の最大減少（RESP_{max}）の関係を以下に示す。ヌクレオシド未治療 HBV 感染患者における推奨投与量である 0.5mg 投与及びラミブジン不応 HBV 感染患者における推奨投与量である 1mg 投与では、臨床用量付近に

おける投与量に対する $RESP_{max}$ の変化は小さく、 \blacksquare %程度の含量低下は有効性にほとんど影響はないものと考えられた。

エンテカビルの投与量と $RESP_{max}$ との関係（国内成績）



機構は上記のエンテカビルの投与量と $RESP_{max}$ との関係（国内成績）を示す図から判断すると、ラミブジン不応 HBV 感染患者に対して推奨する 1mg 投与と通常の 0.5mg 投与では $RESP_{max}$ に大きな差がないようにも見受けられるが、海外成績についても同様に、エンテカビルの投与量と $RESP_{max}$ との関係を示した上で、再度、投与量と有効性の関係について申請者に説明を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

国内臨床第 II 相試験及び海外臨床試験から得られた、100.0%、 \blacksquare %及び \blacksquare %の含量の製剤を投与したときの $RESP_{max}$ の理論値を以下の表に示す。

対象患者	含量	$RESP_{max}$ (log ₁₀ copies/mL)			
		国内試験成績	差*	海外試験成績	差*
ヌクレオシド未治療患者 (0.5mg)	100.0%	5.33	--	5.50	--
	\blacksquare %	5.29	0.75%	5.40	1.82%
	\blacksquare %	4.98	6.57%	4.76	13.45%
ラミブジン不応患者 (2×0.5mg)	100.0%	3.83	--	4.70	--
	\blacksquare %	3.80	0.78%	4.61	1.91%
	\blacksquare %	3.58	6.53%	4.07	13.40%

*: 含量 100.0%の製剤との差

上記表中で示した通り、表示量より 8.5%低い含量の製剤では $RESP_{max}$ に対して非常に小さい影響しかないことは対照的に、表示量より \blacksquare %低い含量（すなわち、ヌクレオシド未治療患者に対する \blacksquare mg 投与、ラミブジン不応患者に対する \blacksquare mg 投与に相当）の場合は、含量 100.0%の製剤との差は国内試験成績で約 \blacksquare %、海外試験成績で約 \blacksquare %と、 $RESP_{max}$ に対して顕著な影響が示された。ベースラインの背景因子である HBV DNA 量が異なるために、国内試験成績と海外試験成績の $RESP_{max}$ の大小を比較するには限界があるものの、表示量より \blacksquare %低い含量の場合は、ヌクレオシド未治療患者、ラミブジン不応患者を問わず、また、国内成績、海外成績も問わず、一貫して $RESP_{max}$ の減少がみられた。したがって、推奨用量を、ヌクレオシド未治療患者に対して 0.5mg、ラミブジン不応患者に対しては 1mg と設定したことは、ポピ

ュレーション PK/PD 解析の結果からも妥当であると考えられた。

機構は上記の回答に関して、エンテカビルの投与量と $RESP_{max}$ との関係を示した図では 95% 信頼区間幅が大きいことから、投与量（含量）の多少のバラツキは $RESP_{max}$ に大きな影響がないと考えられる一方、実際の臨床試験成績から、ラミブジン不応患者に対して本剤 0.5mg 投与よりも 1mg 投与の方が抗ウイルス効果が高いことが示されていることから、上記の申請者の回答は了承できると判断した（「4. 臨床に関する資料」の項、参照）。

3. 非臨床に関する資料

各非臨床試験にはエンテカビル水和物が使用されているが、本項においては、エンテカビル量として記載する。

() 薬理試験成績の概略

< 提出された資料の概略 >

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro*

ヒト肝癌細胞 HepG2 に HBV DNA を導入した HepG2.2.15 細胞を用い、各被験薬の抗 HBV 活性について、ドットプロットハイブリダイゼーション法又はサザンブロット法により検討された。被験薬存在下で HepG2.2.15 細胞を 9 日間培養し、培養液中に分泌された HBV DNA 量、細胞内 HBV コア粒子内一本鎖 DNA 量及びコア粒子内弛緩環状 DNA 量を 50% 阻害する薬剤濃度 (IC_{50}) を算出した結果、ETV は各々 3.75、3 及び 0.015nmol/L、ラミブジンは各々 116、140 及び 3nmol/L であった。HepG2.2.15 細胞を被験薬存在下で培養した後、薬剤非存在下で培養を継続すると、減少した細胞内 HBV コア粒子内 DNA 量低下は回復し、ETV 及びラミブジンの抗ウイルス効果はともに可逆的であった。なお、24 時間培養の条件において、HepG2.2.15 細胞のうちチミジン取り込み量を指標として 50% の細胞に毒性が認められる薬剤の濃度 (CC_{50}) は、ETV では 30 μ mol/L、またヒト肝細胞 Huh7 に対する ETV 及びラミブジンの CC_{50} は各々 114 及び 1800 μ mol/L 以上であった。

ミトコンドリア DNA 合成に関する試験では、ETV 存在下で HepG2 細胞を 4 日間培養した結果、100 μ mol/L 以上ではかなりの細胞毒性が認められたが、顕著な細胞毒性が認められない 100 μ mol/L 未満の濃度では、ドットプロット法でミトコンドリア DNA 合成への影響は殆ど認められなかった。

ETV の耐性ウイルスに対する活性は公表論文 (Antimicrob Agents Chemother 46, 2525-2532, 2002) より、ETV がラミブジン耐性変異株に対する強力な阻害活性を有すると説明されている。

単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) 感染 WI-38 細胞、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染 WI-38 細胞、ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 感染初代ヒト正常線維芽細胞を用い、プラーク形成を指標とし、また A 型インフルエンザウイルス感染 MDBK 細胞を用い、ウイルスによる細胞変成の程度を指標とし、加えてヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) 感染 MT-4 細胞を用い、逆転写酵素法により、それぞれのウイルスに対する ETV の活性が検討された。HSV-1、VZV、HCMV 及び HIV-1 に対する本薬の IC_{50} は各々 30、47、15 及び 0.89 μ mol/L であった。抗インフルエンザウイルス活性は細胞毒性発現のため算出不能であった。なお、HSV-1 感染 WI-38 細胞、VZV 感染 WI-38 細胞、HCMV 感染初代ヒト正常線維芽細胞、HIV-1 感染 MT-4 細胞及び

A 型インフルエンザウイルス感染 MDBK 細胞に対する ETV の CC₅₀ は、各々120、120 以上、45、3.6 及び 75 μ mol/L であった。

2) *in vivo*

ウッドチャック肝炎ウイルス (WHV) 陽性ウッドチャックに ETV0.02、0.1 及び 0.5mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与し、血中 WHV DNA はドットプロットハイブリダイゼーション法により、またウイルス粒子ポリメラーゼ活性は dATP の DNA 取り込みを指標として測定された。また、ETV0.02 及び 0.1mg/kg 又はラミブジン 5mg/kg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与し、血中 WHV DNA が測定された。4 週間反復投与試験では、いずれの ETV 投与群においても血中 WHV DNA 量の低下が認められ、特に 0.1mg/kg 群では検出限界未満となったが、投与終了後には WHV DNA 量はほぼ投与前値に回復した。また、各群の血清中ウイルス粒子内のポリメラーゼ活性は投与 1 週目までに投与前値の約 1/100 に低下したが、投与終了後には投与前値へ回復傾向が認められている。12 週間反復投与試験では、投与開始 6 週後から投与終了時までの間に WHV DNA が検出限界未満であった個体は ETV0.02mg/kg 群 4/6 匹、ETV0.1mg/kg 群 7/7 匹、ラミブジン群 0/5 例であった。ETV0.1mg/kg 群では投与終了後も WHV DNA の抑制は数週間継続したが、投与終了 12 週後には血中 WHV DNA 量が検出限界未満の個体はいなかった。なお、WHV 陽性ウッドチャックに ETV5mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与した予備試験においては、投与 2 週目で白血球増加 (4/4 例) 及び急性腸炎による死亡 (2/4 例) が認められている。

WHV 陽性ウッドチャックに ETV0.5mg/kg を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与し、その後は同用量を週 1 回 136 週間経口投与し、ETV の長期投与について検討された。血中 WHV DNA 量は投与開始 5 週目より 19 匹全例がドットプロットハイブリダイゼーション法の検出限界未満となった。1 日 1 回 8 週間反復投与後に投与を中止した個体 6 匹では、投与中止 8 週後に WHV DNA が検出限界未満の個体はなく、WHV DNA のリバウンドが認められた。

1 日 1 回 8 週間反復投与後も週 1 回投与を継続した 13 匹のうち、週 1 回投与開始後 24 週まで、血中 WHV DNA が検出限界未満に維持された個体は 11 匹であった。週 1 回投与継続中に 1 匹は 48 週間までに肝細胞癌により死亡した。

投与継続中に死亡した 1 匹を除いて、週 1 回投与開始後 48 週間時点で肝生検がなされた結果、11/12 匹で WHV コア抗原は検出されず、PCR 法では肝細胞の WHV DNA 量の低下とともに WHV 完全閉環二本鎖 DNA の減少も認められた。

週 1 回 48 週間投与後に投与を中止した 6 匹のうち、3 匹は観察期間中に肝細胞癌で死亡 (1 匹は血中 HBV DNA は検出限界未満、2 匹は投与中止後 17 週以内に血中 HBV DNA は治療開始前のレベルに上昇) 1 匹は動脈と静脈の吻合が認められたため安楽死 (肝細胞癌の徴候なし) 2 匹は血中 HBV DNA は検出限界未満を維持し、最終観察期間終了時の剖検においても肝細胞癌の徴候は認められなかった。

週 1 回 48 週間投与終了後も週 1 回投与を継続した 6 匹のうち 2 匹は投与中に肝細胞癌で死亡した (2 匹とも血中 HBV DNA は検出限界未満を維持) 136 週間投与を終了した 4 匹のうち 3 匹は血中 WHV DNA 抑制が 12 週間の観察期間中に認められたが、1 匹は投与中止 12 週後に WHV DNA のリバウンドが認められた。これら 4 匹の剖検時には肝細胞癌の兆候は観察されなかった。

週 1 回投与開始から 136 週時点で生存した 6 匹（週 1 回投与を 48 週間まで継続した個体 2 匹、週 1 回投与を 136 週間まで継続した個体 4 匹）の肝生検の結果、血中 WHV DNA にリバンドが認められた 1 匹で肝細胞中の WHV コア抗原が陽性であったが、他の 5 例では WHV コア抗原は検出されなかった。また、PCR 法により肝細胞の WHV DNA 及び WHV 完全閉環二本鎖 DNA の減少が認められた。

3) 作用機序

アヒル B 型肝炎ウイルス (DHBV) プレゲノムを含むスーパーコイル型 pSP65-D プラスミドを用いた不連続プライミング活性、昆虫細胞に HBV コア及びポリメラーゼ蛋白を導入した組換え HBV ヌクレオカプシドを用いた第 1 鎖 DNA 合成反応を担う逆転写酵素活性、また WHV 陽性ウッドチャックの WHV 粒子を用い第 2 鎖 DNA 依存性 DNA ポリメラーゼ活性に及ぼす ETV トリリン酸の影響がそれぞれ検討された。DHBV プライミング反応、HBV 内因性逆転写及び WHV 内因性ポリメラーゼに対する ETV トリリン酸の IC₅₀ 補正值（各試験で用いたデオキシグアノシントリリン酸濃度で補正）は各々 0.3、0.32 及び 0.18、ラミブジントリリン酸の IC₅₀ 補正值（各試験で用いたデオキシチミジントリリン酸濃度で補正）は 500 以上、4.70 以上及び 7.44 であった。

HBV あるいは WHV ポリメラーゼに対し、2'-deoxyguanosine 5'-triphosphate (dGTP) のミカエリス定数 Km が 8.4~20nmol/L の範囲では、ETV トリリン酸の阻害係数 Ki は 1.02~2.6nmol/L であった。このときの Ki/Km 値は 0.058~0.14 であり、ウイルスポリメラーゼの ETV トリリン酸への親和性は dGTP よりも高いと考察されている。HBV ポリメラーゼに対する速度論的解析により、ETV は HBV ポリメラーゼの基質である dGTP に対して競合的阻害作用を示した。

バキュロウイルスで発現させた HBV ヌクレオカプシドを用いて得られた DNA 合成反応生成物についてポリアクリルアミドシーケンシングゲルにより分析され、ETV はそのシーケンスにおいて 2'-deoxyguanosine (dG) が通常取り込まれる位置よりも 2~3 塩基下流の位置で伸長停止を引き起こした。

HeLa 細胞 DNA ポリメラーゼ α 、酵母 DNA ポリメラーゼ δ 及び ϵ 、大腸菌 DNA ポリメラーゼ β 及び *Drosophila melanogaster* DNA ポリメラーゼ γ を用い、ETV トリリン酸の DNA への基質としての取り込みがポリアクリルアミドゲル電気泳動により検討された。ETV トリリン酸は DNA ポリメラーゼ α 、 β 、 δ 及び ϵ によりオリゴヌクレオチドプライマーに取り込まれたものの、dGTP とは異なり DNA を伸長させず、またミトコンドリアの DNA ポリメラーゼ γ には全く取り込まれなかった。

Lineweaver-Burk plot 又は Eadie-Scatchard plot により、DNA ポリメラーゼ α 、 β 、 γ 、 δ 及び ϵ と基質の反応における Km 及び V_{max} を算出し、細胞 DNA ポリメラーゼによる DNA への取込み活性 (V_{max}/Km) が検討された。その結果、DNA ポリメラーゼ α 、 β 、 γ 、 δ 及び ϵ による dGTP の V_{max}/Km は各々 6.5、44、5500、11.7 及び 5.5、ETV は各々 0.25、2.3、0.001、1.0 及び 0.3 であった。ETV を末端に持つプライマーを用いた DNA の 3 塩基伸長における Km は、dGTP を末端に持つプライマーの場合より 10 倍大きかった。

DNA ポリメラーゼ α 、 β 、 δ 及び ϵ では、Ki/Km 比が 1 より大きいことから、ETV トリリン酸量が天然塩基である dGTP と等量であっても、細胞ポリメラーゼは ETV トリリン酸よりも dGTP

を選択的に取り込むと考察されている。更に、複製の進行に関与する DNA ポリメラーゼ δ 及び ϵ は、その校正活性(3'-5'エキソヌクレアーゼ活性)により DNA に取り込まれた ETV を dGTP と同様に DNA 鎖末端から切除した。

DNA ポリメラーゼ	dGTP	ETV		Ki/Km
	Km ($\mu\text{mol/L}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	Ki ($\mu\text{mol/L}$)	
α	12.4	33	31	2.5
β	2.0	60	40	20
γ	0.12	>300	>160	>1300
δ	0.81	40	18	22
ϵ	8.2	45	40	4.9

4) 細胞内リン酸化

HepG2 及び HepG2.2.15 細胞を ETV 存在下で培養し、細胞内における ETV のリン酸化が検討された。HepG2 及び HepG2.2.15 細胞内には未変化体、一リン酸体、二リン酸体、三リン酸体が認められ、アルカリホスファターゼ処理によりリン酸体は消失した。いずれの細胞においても、ETV は細胞内に取り込まれた後に、細胞性キナーゼにより一、二及び三リン酸エステルへとリン酸化されると考察されている。細胞内における ETV 三リン酸の濃度は細胞外の培養液中の ETV 濃度及び培養時間にそれぞれ依存し、培養液中の ETV が 1 及び 0.2nmol/L の場合にも、各々培養 2 日目及び 3 日目より細胞内に ETV 三リン酸が検出された。HepG2 及び HepG2.2.15 細胞内からの ETV 三リン酸の消失半減期は約 14~15 時間であった。

ETV 存在下で培養した HepG2 及び HepG2.2.15 細胞の DNA では、チミジン取り込みの 0.2~0.6%相当量の ETV が認められた。また、ETV 存在下で培養した HepG2 細胞の DNA サイズを解析した結果、120 ヌクレオチド未満の DNA の割合は 43%であった。ETV 又はラミブジン存在下で 72 時間培養した HepG2 細胞における三リン酸体濃度は、ラミブジンより ETV が高値であった。

薬 剤	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	濃度 (pmol/10 ⁶ 個細胞)			
		ヌクレオシド	ヌクレオシド 一リン酸	ヌクレオシド 二リン酸	ヌクレオシド 三リン酸
ETV	5	2.9	0.16	0.69	7.22
ラミブジン	5	12.7	-	21.4	4.48
ETV	25	16.7	1.11	4.75	17.9
ラミブジン	25	9.7	3.91	29.2	10.3

ETV の DNA への取り込みは HepG2、初代ヒト正常線維芽細胞 (HFF)、Huh7 及び HeLa 細胞においても認められ、ETV4nmol/L 存在下で 48 時間培養した後の HepG2 及び HFF 細胞における細胞内の ETV 三リン酸は各々 57 及び 27fmol/10⁶個細胞であった。また、ETV 存在下で 24 時間培養後の DNA の ETV の取り込み量は濃度依存性が認められた。

細胞	濃度 (nmol/L)	DNA 中 ETV 濃度 (fmol/μg DNA)	
HepG2	0.8	-	0.2
	4	1.0 (n=6)	1.1
	30	6.4 (n=5)	5
	150	-	16
HFF	4	0.2 (n=2)	
	30	1.3 (n=2)	

ETV と組換え細胞性デオキシシトシンキナーゼ及びミトコンドリアのデオキシグアノシンキナーゼをインキュベートし、リン酸化反応の速度論的解析が行われた結果、デオキシシトシンキナーゼ及びデオキシグアノシンキナーゼに対する K_m 値は各々 38 及び 570 μ mol/L、 V_{max} 値は各々 5300 及び 81000pmol/min/mg であった。なお、骨肉腫細胞の野生株及びチミジンキナーゼ欠損株では、いずれの細胞株においても ETV のリン酸化様式は質的に同等であったことから、ETV のリン酸化反応にチミジンキナーゼは関与しないと考察されている。

ラット 型肺胞細胞由来 RLE-6TN 及び L2 細胞、マウス 型肺胞細胞由来 MLE-12 及び LA-4 細胞及びヒト 型肺胞細胞由来 WI-26 細胞と ETV をインキュベートした際の細胞内における ETV リン酸化体の産生が検討された結果、RLE-6TN 細胞、MLE-12 細胞及び WI-26 細胞における細胞内 ETV 三リン酸濃度の種差は 3 倍以内であった。また、RLE-6TN 細胞、L2 細胞、MLE-12 細胞及び LA-4 細胞における細胞内 ETV 三リン酸濃度の細胞間での差異は 5 倍を超えるものはなかった。

(2) 安全性薬理試験

1) 一般行動・症状、中枢神経系

雄性ラットに ETV0.5、2 及び 8mg/kg を単回経口投与した際の一般症状及び行動 (functional observation battery) 、自発運動量及び直腸温について検討された結果、いずれの項目も ETV の影響は認められなかった (GLP 試験)。

マウスに ETV2、4 及び 8mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の自発運動量について検討された結果、ETV の影響は認められなかった (非 GLP 試験)。また、マウスに ETV2、4 及び 8mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、協調運動能をロッドクライミング法により検討された結果、4 及び 8mg/kg 群において投与初日に協調運動スコアの上昇 (スコア 0 : 異常なし) が認められたが、投与 3 日目及び 7 日目はいずれの投与群でも ETV の影響は認められなかった (非 GLP 試験)。

2) 呼吸・循環器系

覚醒下の雄性イヌに ETV0.1、0.3 及び 1mg/kg を単回経口投与した際の大動脈圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) 、心拍数及び第 II 誘導心電図 (PQ 間隔、QRS 波幅、QT 間隔、QTc) がテレメトリー法により検討された結果、いずれの項目も ETV の影響は認められなかった (GLP 試験)。また、麻酔下のイヌに ETV0.5、1 及び 2mg/kg を胃内投与した際の血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) 、心拍数、第 I 誘導心電図 (P 波幅、PR 間隔、QRS 波幅、T 波高、QT 間隔) 及び呼吸数について検討された結果、いずれの項目も影響は認められなかった (非 GLP 試験)。

雄性ラットに ETV0.5、2 及び 8mg/kg を単回経口投与した際の呼吸数、1 回換気量及び分時換気量が全身プレチスモグラフ法により検討された結果、いずれの項目も ETV の影響は認められなかった (GLP 試験)。

hERG を発現させたヒト胎児腎由来 HEK293 細胞を用い、ETV3、10 及び 30 μ mol/L (0.8、2.8 及び 8 μ g/mL) 存在下での遅延整流 K チャネル電流 (I_{kr}) がパッチクランプ法により検討された結果、ETV の平均阻害率は最大 0.4%であった (GLP 試験)。

イヌ単離心筋細胞を用い、ETV30 μ mol/L 存在下で保持電位を -50mV から 10mV に脱分極させた時の内向き電流 (L 型カルシウム電流) がホールセルパッチクランプ法により検討された結果、ETV の平均阻害率は 2.7%であった (非 GLP 試験)。

イヌ及びウサギ摘出左心室プルキンエ線維を用い、ETV3、10 及び 30 μ mol/L (0.8、2.8 及び 8 μ g/mL) 存在下での活動電位パラメータ (静止膜電位、最大立ち上がり速度、オーバーシュート、50 及び 90%再分極時の活動電位持続時間) が微小電極法により検討された結果、いずれの項目も ETV の影響は認められなかった (非 GLP 試験)。

3) その他

マウスに ETV2、4 及び 8mg/kg を単回経口投与した際の小腸炭末輸送能が検討された結果、小腸全長に対する平均炭末移動率は対照群 56.2%、ETV2mg/kg 群 68.5%、4mg/kg 群 58.7%、8mg/kg 群 48.7%であった。申請者は ETV2mg/kg 群で認められた消化管輸送能の亢進は薬理作用によるものではなく、個体差によるものと考察している (非 GLP 試験)。

ETV10 μ mol/L (2.8 μ g/mL) のリガンド結合阻害能の検討結果については、検討された 28 種類のリガンドのうちテノシクリジン結合 (フェンシクリジンの同族体) に対して ETV は 44% の阻害が認められたが、それ以外のリガンド結合に対して殆ど阻害は認められなかった。また、ETV10 μ mol/L (2.8 μ g/mL) は検討した 5 つの酵素に対して殆ど阻害は認められず、プロテインキナーゼ C α 及び C β に対する阻害率は ETV100 μ mol/L (28 μ g/mL) でも 20%未満であった (非 GLP 試験)。

(3) 薬力学的薬物相互作用

HBV ゲノムを導入したヒト肝癌由来 HepG2 細胞を被験薬存在下で 5 日間培養し、培養後の上清中 HBV DNA 量をドットプロットハイブリダイゼーション法により測定し、ETV と各薬剤の相互作用が検討された。アバカビル (ABV)、ジドブジン (AZT)、ジダノシン (ddI)、サニルブジン (d4T) の存在下において、ETV の抗ウイルス活性は著しい影響は認められなかった。ETV7.5 及び 15nmol/L とラミブジン又はテノホビルを併用した場合、ラミブジン及びテノホビルの HBV DNA 量に対する IC₅₀ (各々 777 及び 169nmol/L) 以下の濃度においては、ETV との併用によりラミブジン及びテノホビルにより低下した HBV DNA 量はさらに減少した。

ETV IC ₅₀ (nmol/L)							
ETV 単独	14.4	ETV 単独	13.8	ETV 単独	12.0	ETV 単独	17.9
+ ABV 3 μ g/mL	12.5	+ AZT 2 μ g/mL	17.3	+ ddI 1.2 μ g/mL	11.1	+ d4T 0.7 μ g/mL	17.9
+ ABV 15 μ g/mL	7.4	+ AZT 10 μ g/mL	15.4	+ ddI 6 μ g/mL	12.7	+ d4T 3.5 μ g/mL	19.0

3 種類の HIV-1 ウイルス感染 MT-2 細胞を被験薬存在下で 5 日間培養し、HIV-1 ウイルス量

を逆転写酵素アッセイ法により測定し、ETV と各薬剤の相互作用について検討された。アバカビル、ジドブジン、ジダノシン、サニルブジン、ラミブジン及びテノホビルの抗 HIV-1 活性に対して ETV の影響は認められなかった。

< 機構における審査の概略 >

(1) 耐性獲得の頻度について

機構は、HBV の ETV に対する耐性獲得の頻度について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

HBV DNA 導入細胞を用いた細胞培養系では、培養液中に複製された HBV は新規の細胞に吸着及び感染できないため、このような試験系において耐性ウイルスを選別し、HBV の薬剤に対する耐性発現を検討することは不可能である。

WHV 陽性ウッドチャックを用いた検討では、ETV0.5mg/kg を 1 日 1 回 8 週間経口投与、及びその後週 1 回 34 ヶ月間経口投与した場合、投与中止後にウイルス量のリバウンドは観察されず、また ETV 投与終了後の WHV DNA ポリメラーゼの遺伝子解析の結果ではアミノ酸変異は認められなかった (J Infect Dis 184: 1236-1245, 2001)。ラミブジン 200mg/kg を反復投与した場合、及び 40mg/kg を 12 週間投与後に 200mg/kg を反復投与した場合、投与 6~12 ヶ月でウイルス量のリバウンドが観察され、WHV DNA ポリメラーゼにラミブジン耐性の 3 種類の変異 (A566T 変異、L565M 及び A566V 変異、L565M、A566S 及び S570N 変異) が検出されている。ラミブジン投与開始 12 ヶ月後に WHV DNA 量のリバウンドが起こったウッドチャックでは、投与開始 5 ヶ月後の血清において既に A566T 変異が検出されており、ラミブジンによる耐性変異は投与開始 5 ヶ月後に発現することが示されている (Antimicrob Agents Chemother 43: 1947-1954, 1999)。

機構は、ウッドチャックを用いた薬理試験では ETV に対する耐性 WBV は見出されていないものの、臨床使用において ETV は長期投与される可能性があることから、ETV に対する耐性 HBV の発現について今後も情報収集し、必要があれば適切に医療現場に情報提供していく必要があると考える。また、ETV1 日 1 回 8 週間投与後の週 1 回 136 週間投与を終了した 4 匹のウッドチャックのうち 1 匹は投与中止 12 週後に WHV DNA 量のリバウンドが認められており、臨床使用においても投与終了後の HBV 増殖について継続して経過観察する必要があると機構は考える。

() 薬物動態試験成績の概略

< 提出された資料の概略 >

(1) 吸収 (Study 99013、MAP003、97039、910064656、MAP010、MAP015、97029)

標識体

雌雄ラットに絶食下で ^{14}C ラベルした ETV10mg/kg を静脈内又は経口投与した際の薬物動態について検討された結果、 C_{\max} は 1124ng/mL、 AUC_{0-t} は 3110ng·h/mL、 $T_{1/2}$ は 2.2 時間、バイオアベイラビリティ (BA) は雄 96.1%、雌 62.4%であった。

雄性サルに絶食下で ^{14}C ラベルした ETV4mg/kg 単回経口投与した際の ETV の C_{\max} は 124ng/mL、 $T_{1/2}$ は 27.4 時間、 AUC_{0-} は 1013 ng·h/mL、BA は 16.1%であった。

非標識体

マウスに非絶食下で ETV0.01 ~ 1mg/kg を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与した際の ETV の薬物動態が検討された。血中 ETV 濃度は投与後 0.5 ~ 4 時間に最高値を示し、投与 7 日目の C_{max} は 0.01mg/kg/日では雄 3.8ng/mL、雌 9.9ng/mL、1mg/kg/日では雄 109.3ng/mL、雌 231.0ng/mL であった。AUC_{0-t} は 0.01mg/kg/日では雄 37.7ng·h/mL、雌 34.4ng·h/mL、1mg/kg/日では雄 138.4ng·h/mL、雌 251.3ng·h/mL であった。 C_{max} 及び AUC 値は投与量の増加比より低い増加を示した。曝露量の性差については、0.01 ~ 0.5mg/kg 投与では認められなかったものの、1mg/kg 投与時の雄の AUC (138.4 ng·h/mL) は雌 (251.3 ng·h/mL) より低かった。

ETV0.6 ~ 15mg/kg を 6 カ月間反復経口投与したラットでは、投与 176 日目の C_{max} は 0.6mg/kg/日では雄 90.2ng/mL、雌 61.5ng/mL、15mg/kg/日では雄 1141ng/mL、雌 984ng/mL であった。AUC_{0-t} は 0.6mg/kg/日では雄 408ng·h/mL、雌 257ng·h/mL、1mg/kg/日では雄 6318ng·h/mL、雌 4504ng·h/mL であった。雌雄ともに曝露量は投与量に依存して増加し、かつ雄の曝露量は雌より高かった。雄の曝露量が雌より高い理由として、雌では主要な硫酸抱合体 (M2) の産生が多いことによると推察されている。

雄イヌに絶食下で ETV10 及び 25mg/kg 経口投与、あるいは 5 及び 10mg/kg 静脈投与した際に算出された BA は 91% であった。2mg/kg 経口単回投与時の C_{max} は 1575 ng/mL、 $T_{1/2}$ は 22.7 時間、AUC₀₋ は 4365 ng·h/mL であった。

雌ウッドチャックに ETV0.5mg/kg を単回経口投与した際の投与 72 時間後までの血漿中濃度が測定された。血中 ETV は投与後 1 ~ 2 時間で C_{max} 17.09ng/mL に達し、 $T_{1/2}$ は 4.27 時間、AUC₀₋ は 73.97ng·h/mL であった。

妊娠ウサギに絶食下で ETV4 及び 16mg/kg を 1 日 1 回 1 週間 (妊娠 6 ~ 12 日) 反復経口投与した際の薬物動態が検討された結果、妊娠 12 日目の C_{max} は 4mg/kg/日では 1698ng/mL、16mg/kg/日では 7267ng/mL であった。AUC₀₋₂₄ は 4mg/kg/日では 5639ng·h/mL、16mg/kg/日では 23448ng·h/mL であった。 C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は投与量に比例して増加し、 T_{max} は投与後 0.5 時間以内であった。

雄アヒルに非絶食下で ETV0.5mg/kg を単回経口投与した際の投与後 24 時間までの血漿中濃度が測定された結果、投与後 0.5 時間以内に C_{max} は (平均値、以下同様) 198mg/mL に達し、AUC₀₋ は 225 ng·h/mL、 $T_{1/2}$ は 8.73 時間であった。

(2) 分布

1) 組織内分布 (Study NAPR1235、6108-304)

雌雄マウスに絶食下で、¹⁴C ラベルした ETV10mg/kg (60 μ Ci/kg) を単回経口投与した際の組織内分布が検討された。放射活性は ETV の排出経路である消化管 (小腸、胃) 及び腎臓で高く、大腸では投与 4 時間後にその他の組織では投与 30 分後に最高レベルに達し、投与 24 時間後までに、脳については最高レベルの 30% (雌) 及び 35% (雄)、その他の各組織については最高レベルの 12% 以下まで低下した。なお、ETV の標的臓器である肝臓では、投与 30 分後に最高レベル (雄 3787ng·eq/g、雌 2920ng·eq/g) に達し、投与 24 時間後には最高レベルの 10% 未満まで低下した。

雌雄ラットに絶食下で、¹⁴C ラベルした ETV10mg/kg (60 μ Ci/kg) 単回経口投与時の組織内分布が検討された。また、雌雄ラットに ¹⁴C ラベルした ETV10mg/kg (140 μ Ci/kg) を単回投

与した際の全身オートラジオグラフィーが検討された。放射能は各種組織及び臓器に広く分布し、消化管、消化管内容物、臓器摘出後の屍体及び ETV の標的臓器である肝臓で高かった（投与後 1 時間目では雄 19300ng・eq/g、雌 20800ng・eq/g、4 時間目では雄 5320ng・eq/g、雌 3270ng・eq/g）。大腸では投与 4 時間後にその他の組織においては投与 1 時間後に最高レベルに達した後、脳及び精巣以外は投与 24 時間後までに各組織の最高レベルの 10%以下まで低下した。脳と精巣については、投与 24 時間後に各々最高レベルの 53%、20%まで低下した。なお、組織分布に性差は認められなかった。

2) 血清蛋白並びに血球への結合 (Study MAP004)

In vitro にて ETV 50~5000ng/mL を血清へ添加した際の血清蛋白結合が限外濾過法により検討された結果、ラット、イヌ、サル及びヒト血清に対する平均血清蛋白結合率は各々 6.2~8.8%、11.0~13.8%、20.3~28.1%、12.0~15.2%及び 11.9~13.9%であり、薬剤濃度に依存せずほぼ一定であった。ヒト血清での蛋白結合率は約 13%であることから、ETV を蛋白結合率の高い薬剤と併用した場合でも、薬物相互作用が生じる可能性は殆どないと考えられている。

In vitro で ETV 50~5000ng/mL を全血に添加した際の赤血球に分布した放射能が検討された結果、ラット、イヌ、サル及びヒト血液における赤血球への放射活性の分布は、46.0~51.2%、0~3.17%、48.0~51.2%及び 47.5~56.5%であり、濃度に依存せずほぼ一定であった。イヌにおける血球移行率が他の動物種より低い、理由は不明であるとされている。

3) 胎盤移行及び乳汁移行 (Study CD031)

妊娠 18 日並びに授乳期（分娩後 7 日目）の雌ラットに ¹⁴C ラベルした ETV10mg/kg（100~140 μ Ci/kg）を単回経口投与した際の放射能の胎盤通過及び乳汁排泄を組織内分布試験と全身オートラジオグラフィーにて検討された。妊娠ラットでは、放射活性は母動物及び胎児の組織に広く認められた。授乳期ラットでは、乳汁に放射活性が認められ、投与後 1 時間で最高レベル（550ng eq/g）に達し、AUC は平均 3070ng eq・h/g であった。母動物の血漿中放射活性は投与 1 時間で最高レベル（3390ng eq/g）に達し、 $T_{1/2}$ は 22.2 時間、AUC は平均 11600ng eq・h/g であった。授乳期ラットの乳汁と血漿の放射活性比（平均値）は、投与後 1、4、8、12、24 及び 48 時間で各々 0.166、0.368、0.761、0.639、0.933 及び 1.34 であった。

これらの試験結果から、ラットにおいては、本薬は胎盤を通過し、母動物組織よりも低濃度ではあるが胎児組織に分布すること、また本薬とその代謝物は乳汁中に分泌されることが示された。

4) 脳脊髄液への分布 (Study 97039、97047、97049)

雌雄ラットに非絶食下で、1%Avicel®/0.25%Methocel®に懸濁した ETV0.6、3、15mg/kg が 6 ヶ月間投与された際の 27 週目の ETV 濃度の脳脊髄液/血漿比（平均値）は、0.6mg/kg 群では雄 0.43、雌 0.39、3mg/kg 群では雄 0.23、雌 0.57、15 mg/kg 群では雄 0.20、雌 0.31 であった。

雌雄イヌに絶食下で、ETV0.1、15 mg/kg（カプセル剤）が 3 ヶ月間投与された際の 89 又は 90 日目の本薬濃度の脳脊髄液/血漿比（平均値±標準偏差）は、0.1mg/kg 群では雄 0.057±0.019、雌 0.035±0.006、15mg/kg 群では雄 0.034±0.012、雌 0.034±0.004 であった。

雌雄サルに 1%Avicel®/0.25%Methocel®に懸濁しした ETV0.4、4、40 mg/kg が 1 年間投与された際の 369 日又は 370 日目の本薬濃度の脳脊髄液/血漿比(平均値±標準偏差)は、0.4mg/kg 群では雄 8.43±5.31、雌 0.10±0.05、4mg/kg 群では雄 0.09±0.1、雌 0.05±0.03、40mg/kg 群では雄 0.06±0.03、雌 0.04±0.02 であった。

(3) 代謝

1) *In vitro* (Study 910073839、DDBS035)

¹⁴C ラベルした ETV を肝細胞・組織由来試料には 1µg/mL、肺組織由来試料には 7µg/mL 添加し 37 で培養した際の ETV の代謝が検討された。マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム及び肝 S9 分画(37、30 及び 60 分間)では、ETV は 97%以上残存した。イヌ及びサルの肝細胞(37、120 分間)では ETV は 97%以上残存した。イヌ、サル、ヒトの肝切片(37°C、240 分間)では ETV は 92%以上残存した。ラットの肝細胞及び肝切片との培養ではグルクロン酸抱合体 M1 が代謝物として検出された。ラット肝細胞との培養(37°C、120 分間)では、未変化体及び M1 の割合はそれぞれ総放射能の 78%及び 21%であり、肝切片との培養(37°C、240 分間)では未変化体及び M1 の割合は 76%及び 24%であった。

また、マウスの肺ミクロソーム、マウス及びラットの肺 S9 分画又は肺ホモジネートとの 60 分間の培養では、ETV は 91.0~97.6%残存した。

2) *In vivo* (Study DDBS033、DDBS034、MAP007、MAP023)

雌雄ラット、雄イヌ、雄サル及び健康男性を対象として ETV の代謝が検討された。ラット、イヌ及びサルにおいては ¹⁴C ラベルした ETV を単回経口及び静脈内投与とされ、ヒトでは ¹⁴C ラベルした ETV が 1mg 単回経口投与とされた。その結果、ラット及びサルでは 2 種類の硫酸抱合体(M2、M3)及び 3 種のグルクロン酸抱合体(M1、M4 及び M5)の計 5 種類の代謝物が尿中に検出され、イヌの尿中にはグルクロン酸抱合体(M1、M4 及び M5)のみが検出された。ヒトの尿中には M1、M2、M4 及び M5 が検出された。

雄マウスに ¹⁴C ラベルした ETV 20mg/kg が単回経口投与された時、投与 24 時間後までに回収された総放射活性のうち 92%は尿中に、8%は糞中に回収された。それぞれの試料中の放射活性に占める未変化体の割合は、投与 2 時間後までの血漿中に 92%、投与 24 時間後までの尿中に 95%、投与 24 時間後までの糞中に 71%であった。

雌雄ラットに ¹⁴C ラベル ETV10mg/kg を単回経口または静脈内投与した際の投与 24 時間後まで放射活性が測定された。肝臓の放射活性の 90.9~92.6%、肺の放射活性の 93.2~98.1%が未変化体由来であった。

雌雄ラットに絶食下で、¹⁴C ラベル ETV10mg/kg 単回経口または静脈内投与された時、投与 24 時間後までに尿中に回収された放射能の 94.6%が未変化体であった。尿中代謝物としては M1、M2 及び M3 が検出された。尿中代謝物に占める M2 の割合に雌雄差(雄 1%未満、雌 25%)を認めたと、他の代謝物(M1、M3)の割合は同様であった。

ETV 15mg/kg 投与後の雌雄ラットの血漿中および尿中の放射活性の割合 (%)

	血漿(投与後 2 時間まで)		尿(投与後 6 時間まで)	
	雄	雌	雄	雌
M1	6	4	3	2
M2	検出せず	30	< 1	25
M3	検出せず	3	< 1	2
M4	6	3	1	1
M5	1	< 1	1	< 1
未変化体	85	60	93	70
その他	2	-	1	-

3) Cytochrome P450 (CYP) の阻害及び誘導作用の検討 (Study 930004689、XT033016)

ETV がヒトの CYP 活性に及ぼす影響について、ヒトリンパ芽球細胞由来のマイクロソームにおける検討が実施された。ETV 濃度 83µg/mL (300µmol/L) では、CYP1A2 は 44.36%、CYP2B6 は 29.22% 阻害され、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 活性阻害は認められなかった。ETV 2.8µg/mL (10µmol/L) をヒト肝細胞に添加して CYP 誘導作用が検討された結果、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5 の酵素活性及び CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A4 の酵素蛋白量に影響は認められなかった。

(4) 排泄

1) トランスポーターとの相互作用の検討および考察 (Study P-GP)

P-gp を発現しているヒト大腸癌由来細胞株 Caco-2 における検討の結果、ETV は基底膜側及び粘膜側においてヒト P-gp の基質ではないことが示唆された。

2) 尿中排泄及び糞便中排泄の評価 (Study MAP003、MAP013、910059456、MAP010)

各種動物を用いて、¹⁴C ラベル ETV 10mg/kg を単回経口及び静脈内投与した際の尿中および糞中の放射活性、並びに腎クリアランスが検討された。各々の結果は下表の通りであった。

ラット、イヌ、サル及びヒトに [¹⁴C]- ETV を単回投与した時の放射能の尿・糞便中排泄率および腎クリアランス

種	投与量 / 投与経路	性別	放射能排泄率 (%) ^a			腎クリアランス (mL/min)
			尿	糞便	合計	
ラット	10 mg/kg 経口	雄(n=4) 雌(n=4)	62.5	32.5	95.0	25.1
	10 mg/kg 静脈内	雄(n=4) 雌(n=4)	71.9	18.1	90.0	22.8
イヌ	2 mg/kg 経口	雄(n=3)	67.7	2.7	70.4	3.82
	1 mg/kg 静脈内	雄(n=3)	83.7	1.4	85.1	3.09
サル	4 mg/kg 経口	雄(n=3)	12.8	77.9	90.7	10.5
	2 mg/kg 静脈内	雄(n=3)	76.7	5.5	82.2	6.63
ヒト	1 mg 経口	男性(n=6)	75.6	6.3	81.9	376

a: ラット、イヌ及びサルについては投与後 168 時間、ヒトについては投与後 336 時間までの尿及び糞便中の平均累積排泄率を示す。なお、ラットの放射能排泄率は雌雄平均値(n=8)を示す。

なお、非臨床においては薬物動態的薬物相互作用は検討されていない。

< 機構における審査の概略 >

(1) ETV の生物学的利用率の種差について

機構は、ETV の薬物動態は複数の動物種で検討されているが、BA は他の動物種に比べてサルで著しく低値であり、半減期や性差の有無に関しても種差があると考え（「3. () 毒性試験成績の概略」の項、参照）。サルにおける ETV の BA が他の動物種に比して低い理由を考察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。サルに ^{14}C ラベルした ETV2mg/kg を静脈内投与した時、放射能の尿中及び糞便中回収率はそれぞれ 76.7%及び 5.5%であった。一方、サルに ^{14}C ラベルした ETV4mg/kg を経口投与した場合には、尿中及び糞便中回収率はそれぞれ 12.8%及び 77.9%であった。静脈内投与時に比べ経口投与時における糞便中の放射能回収率が著しく高く、またその 95%が未変化体であったことから、サルで ETV の生物学的利用率が低い原因は吸収が低いためであると考えられた。生物学的利用率に種差があり、特にサルにおいて生物学的利用率が低い化合物は ETV の他にも報告されている。その原因として低吸収率、または肝による初回通過効果の影響が推定されている。ETV の場合は尿中に主に未変化体として排泄されるため、初回通過効果の関与はほとんどないと考えられる。また、サルで生物学的利用率が低下する化合物の中には、ETV と同様にプリン誘導体である levovirin があるが、この化合物に関しても低吸収率が生物学的利用率が低い原因と考えられている。一方、levovirin の鏡像異性体であるリバビリンではこのような種差は認められず、サルにおいても良好な生物学的利用率を示すことが明らかにされている。鏡像異性体間でこのような生物学的利用率に差が認められる理由の一つとしては、リバビリンの吸収には消化管トランスポーターが関与するのに対し、levovirin は受動拡散で吸収されることが考えられる。ETV において認められたサルにおける吸収の低下にもこのような薬物動態学的性質が関与している可能性が考えられる。

(2) トランスポーターについて

機構は、ETV の腎臓における排泄に関連するトランスポーターに関する最近の知見について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ETV はヌクレオシド類に特異的なトランスポーター群により輸送される可能性が高いと考えるが、ETV の尿細管分泌に寄与する腎のトランスポーターは同定されていない。腎のトランスポーターとして、有機アニオントランスポーター (OAT)、有機カチオントランスポーター (OCT) あるいは ABC トランスポーター (MRP、P-gp)、ペプチドトランスポーター並びにヌクレオシドトランスポーター (CNT、ENT) といった多くのトランスポーターの存在が知られている。これらのトランスポーターのうち、P-gp は ETV のトランスポーターではないことが *in vitro* 試験により示されている。また、ETV は生理的な pH 付近では荷電していないため、OAT や OCT の基質となる可能性は低い。腎での薬物相互作用の大部分にはこれらの輸送蛋白が関与していると報告されているが、ETV に関しては OAT、OCT あるいは P-gp を介した薬物間相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。したがって、プロベネシド、シメチジンあるいはキニジンといった OAT、OCT あるいは P-gp 阻害剤との薬物間相互作用試験は実施していない。

今回、慢性 B 型肝炎患者、あるいは HBV と HIV に複合感染している患者に対する治療として併用される可能性のあるラミブジン、アデホビル及びテノホビルと ETV との相互作用を臨床試験において検討した結果、本薬との薬物相互作用は認められなかった。これら 3 種類のヌクレオシドあるいはヌクレオチド類縁体は主に未変化体として尿中に排泄され、その排泄には尿

細管分泌が寄与している（各薬剤の海外添付文書に記載）。ラミブジンは OCT により盛んに分泌され、アデホビル及びテノホビルは生理的条件下でアニオン性であり、ヒト腎有機アニオントランスポーター（hOAT1）により効率的に輸送される（Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acid. 2001; 20(4-7): 641-648）。また、アデホビル及びテノホビルは P-gp の基質であることが示されている。ETV とこれら 3 種類の薬剤との間に相互作用を認めなかったことから、ヌクレオシド及びヌクレオチド類縁体の輸送に関わるトランスポーターには基質特異性の異なる複数の輸送システムが関与している可能性が考えられる。

機構は、ETV との薬物間相互作用を有する薬物は現時点では見出されていないものの、検討されていないヌクレオシド及びヌクレオチド類縁体との相互作用の可能性は否定できないと考える。ETV の排泄機構については、トランスポーターの同定も含め、今後継続して詳細な検討を行うことが望ましいと考える。

以上の検討の結果、機構は、非臨床薬物動態に関して、ETV の吸収に種差や性差が認められているものの、臨床使用においては特段の問題は無いと判断した。

（ ）毒性試験成績の概略

< 提出された資料の概略 >

（1）単回投与毒性試験

単回経口投与毒性はマウス、ラット、イヌを用いて検討された。

マウス（1 群あたり 5 匹）では、ETV40、200、1000、5000mg/kg が投与された。1000 及び 5000mg/kg 群では呼吸困難等が観察された。投与後 6 日目までに 1000mg/kg 群で雄 1 例、5000mg/kg 群で雄 4 例及び雌全例が死亡した。また、これらの群では観察期間終了時の剖検により、1000mg/kg 群の雄 3 例及び 5000mg/kg 群の雄 1 例に中等度の精上皮変性、1000mg/kg 群の雄 3 例及び雌 2 例、5000mg/kg 群の雄 1 例で脾臓に軽度ないし中等度のリンパ系細胞枯渇が認められた。概略の致死量は 1000mg/kg と推定された。

ラット（1 群あたり 5 匹）では、ETV40、200、1000、5000mg/kg が投与された。1000mg/kg 群の 1 例及び 5000mg/kg 群の全例が投与後 3～7 日で死亡した。死亡例では小腸の赤色化、空回腸の軽度ないし重度出血及び壊死が認められた。概略の致死量は 1000mg/kg と推定された。

非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施されなかったが、イヌの 2 週間経口投与毒性試験の成績から、イヌに単回投与した場合の影響を評価することは可能と判断されている。1、10、100mg/kg が 2 週間経口投与されたが、過剰な毒性発現のため投与量 100mg/kg 群を 6 日目より 50mg/kg に減量した。10mg/kg 群では白血球数及び血小板数の軽度減少、精巣重量減少、精上皮変性が認められた。100/50mg/kg 群では 5 日目に雌雄各 1 例が死亡し、6 及び 10 日目に雌各 1 例を切迫屠殺した。生存動物では、白血球数等の減少、精巣重量減少、骨髓球等の枯渇、尿細管腎症、精上皮変性等が認められた。概略の致死量は 100mg/kg と推定された。

（2）反復投与毒性試験

反復経口投与毒性はマウス、ラット、イヌ（ビーグル）、サルを用いて検討された。

マウス 3 ヶ月間投与試験は、がん原性試験の用量設定試験として実施された。ETV10、40、80、120mg/kg/日が投与された。全投薬群で投与 6 又は 7 週目から薬剤に関連した死亡例が見

られ、死亡例について、血小板数増加、ASTの上昇等、雄で精巣重量の減少等が認められた。40mg/kg/日以上群に卵巣重量の減少等が認められた。10mg/kg/日群で、肺のマクロファージの集合、骨格筋ミオパチー、精上皮変性の発現頻度の上昇等がみられた。無毒性量は10mg/kg/日未満と推定された。

マウス6ヵ月間投与試験()は、がん原性試験の用量設定試験として実施された。ETV0.2、1、5mg/kg/日が経口投与された。全投与群で炎症性単核細胞浸潤等を特徴とする軽微ないし中等度の肝細胞変性が認められた。1及び5mg/kg/日群では肺に軽微ないし軽度のマクロファージの集合、大腿部骨格筋のミオパチーが認められた。さらに5mg/kg/日群では雄で精巣重量減少等、雌雄で軽微ないし中等度の白血球数の減少、ASTの上昇等が認められた。全投与量で毒性が認められたため、無毒性量は0.2mg/kg/日未満と推定された。

マウス6ヵ月間投与試験()は、がん原性試験に用いる最高投与量を求めるため、10及び20mg/kg/日が投与された。各群でそれぞれ雌雄各1例ずつが死亡し、20mg/kg/日群の雄1例は瀕死状態のため切迫屠殺された。さらに全群に軽微ないし軽度の精上皮変性を伴う精巣、前立腺及び精嚢重量の減少、慢性腎症、肝細胞の軽微ないし中等度の小葉中心性変性及び肥大、細気管支肺胞過形成(10mg/kg/日群のみ)、肺腺腫及び軽微ないし中等度の肺胞組織球症(マクロファージの集合)、骨格筋で軽微ないし軽度のミオパチー等が認められた。肺の過形成巣と腺腫の免疫組織化学的検査の結果、細気管支肺胞過形成はⅡ型肺胞細胞に由来する変化であることが示唆された。

ラットでは、トキシコキネティクスにおいて、全身曝露量に顕著な性差が認められた。2週間投与試験の2、200mg/kg/日群、6ヵ月間投与試験()の0.02mg/kg/日群を除き、雄の曝露量が雌より高く、薬物動態試験の結果から雌では主要な硫酸抱合体(M2)の産生が多いことによるものと推察されている。

ラット2週間投与試験(1群あたり10匹)では、ETV2、20、200mg/kg/日が投与された。200mg/kg/日群では、投与13~16日目に雄4例と雌2例が死亡し、雄の死亡例でリンパ球数等の減少が認められた。20、200mg/kg/日群の雄で血色素量の増加等、20mg/kg/日群の雌1例で骨髓細胞枯渇、200mg/kg/日群では投与終了時剖検にて、雌雄で胸腺、雌で子宮、雄で前立腺等重量の減少等が認められた。無毒性量は2mg/kg/日と推定された。

ラット2週間投与・回復試験では、2週間投与で観察されたETVに起因する病理学的所見の回復性について検討するため、ETV150mg/kg/日が投与された。1ヵ月間の休薬で回復が認められ、2ヵ月間休薬後には病理学的変化はすべて回復したことから、発現した毒性変化は可逆的とされている。

ラット6ヵ月間投与試験()では、ETV0.6、3、15mg/kg/日が投与された。全投与群の雄で肝細胞ミトコンドリア肥大等、雌雄で肝細胞の軽微ないし軽度の肝小葉中心性変性及び軽微ないし軽度の骨格筋ミオパチーが認められた。3、15mg/kg/日群で血清尿素窒素及びコレステロールの軽微ないし軽度増加、ASTの中等度上昇、15mg/kg/日群の雄で、軽微ないし軽度のALT上昇及び精巣の重量・サイズ減少等が認められた。無毒性量は0.6mg/kg/日未満と推定された。

ラット6ヵ月間投与試験()では、ETV0.02、0.08、0.3mg/kg/日が投与された。全投与群で投与量の増加に伴い肝細胞の軽微な小葉中心性変性の発現頻度が上昇した。()試験では0.6mg/kg/日以上群で骨格筋ミオパチーが見られたが、今回の試験では骨格筋の病理組織学的

変化は認められなかった。無毒性量は 0.02mg/kg/日未満と推定された。

イヌ 2 週間投与試験（1 群あたり 3 匹）では、ETV1、10、100mg/kg/日が投与された。過剰な毒性が発現したため、投与量 100mg/kg/日を 6 日目から 50mg/kg/日に減量した。トキシコキネティクスの検討において、全身曝露量に明らかな性差は認められなかった。10mg/kg/日群で白血球数等の軽度減少が認められた。100/50mg/kg/日群で 5 日目に雌雄各 1 例が死亡し、6 及び 10 日目に瀕死状態の雌各 1 例が切迫屠殺された。10、100/50mg/kg/日群で精巣重量の減少、10mg/kg/日群で軽微ないし軽度の精上皮変性、100/50mg/kg/日群で骨髓細胞枯渇、精上皮変性等が認められた。無毒性量は 1mg/kg/日と推定された。

イヌ 3 カ月間投与試験（1 群あたり 3 匹）では、ETV0.3、3、30mg/kg/日が投与された。過剰な毒性が発現したため、投与量 30mg/kg/日を 29 日目から 15mg/kg/日に減量した。トキシコキネティクスの検討において、全身曝露量に明らかな性差は認められなかった。高投与量群の 3 例は全身状態悪化のため約 1 カ月間投与後に切迫屠殺された。全投薬群で精巣・前立腺重量の減少及び亜急性中枢神経炎が認められた。中枢神経系の変化については、0.3mg/kg/日群では 6 例中 1 例に軽微な炎症が見られたのみであったが、高投与量群の生存動物 3 例では脳（神経網及び脈絡叢）あるいは脊髄に軽微ないし中等度の炎症が認められた。3mg/kg/日以上群では卵巣重量の減少、精上皮変性等が認められた。切迫屠殺された動物では、白血球数等の重度減少、ALP の重度上昇、骨髓細胞枯渇等が認められた。骨髓細胞枯渇は生存例にも認められた。高投与量群の生存例では、赤血球パラメータ等の軽微ないし中等度減少等が認められた。無毒性量は 0.3mg/kg/日未満と推定された。

イヌ 3 カ月間投与追加試験では、3 カ月間投与で見られた毒性変化の回復性を検討し無毒性量を推定するため、ETV0.1、15mg/kg/日が投与された。3 カ月間投与終了時に 15mg/kg/日群では 3 カ月間投与試験と同様の所見が認められたが、精巣を除き休薬期間終了時には完全に回復した。なお、精巣の変化についても休薬期間終了時に回復傾向が認められた。無毒性量は 0.1mg/kg/日と推定された。

サル 1 年間投与試験では、ETV0.4、4、40mg/kg/日が投与された。トキシコキネティクスの検討において、全身曝露量に性差は認められなかった。40mg/kg/日群の雄ザルで血清尿素窒素とカリウムの軽微な上昇が認められたが、いずれの投薬群でも肉眼及び病理組織学的変化は観察されず、無毒性量は 40 mg/kg/日と推定された。

（3）遺伝毒性試験

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、初代培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、シリアンハムスター胚細胞を用いた *in vitro* 細胞形質転換試験、ラットにおける経口投与 DNA 修復試験、ラットにおける経口投与小核試験が実施された。初代培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、ETV は染色体異常誘発性を有することが示された。それ以外の試験結果は陰性と考えられた。

（4）がん原性試験

がん原性試験は、マウス、ラットを用いて経口投与により検討された。マウスでは、ETV0.004、0.04、0.4、4mg/kg/日が最長 2 年間投与された。雄では、0.04mg/kg/日以上群で肺腺腫、4mg/kg/日群で肺癌及び肝癌の発生率上昇が認められた。雌では、4mg/kg/日群で肺腺腫及び肺癌、卵巣

及び子宮の血管腫瘍、良性唾液腺腫瘍の発生率上昇が認められた。なお、唾液腺腫瘍は 58 例中 2 例と低頻度であった。非腫瘍性の所見として、0.4、4mg/kg/日群で肺胞上皮の限局性過形成等、4mg/kg/日群では細気管支上皮の限局性過形成等が認められた。

ラットでは、雄に ETV0.003、0.02、0.2、1.4mg/kg/日、雌に ETV 0.01、0.06、0.4、2.6mg/kg/日、最長 2 年間投与された。雄では、1.4mg/kg/日群で神経膠腫及び腎腫瘍の発生率が上昇した。これらの腫瘍発生数は 60 例中 4 例以下であり、いずれも低頻度であった。雌では、0.4 及び 2.6mg/kg/日群で良性皮膚線維腫、2.6 mg/kg/日で神経膠腫、肝腺腫・癌、ジンバル腺癌及び子宮血管肉腫の発生率が上昇した。肝腺腫以外の腫瘍の発生数は 59 又は 60 例中 3 例以下であり、いずれも低頻度であった。非腫瘍性変化として、0.2、1.4mg/kg/日群の雄、0.4、2.6mg/kg/日群の雌で肝細胞の好酸性細胞巢等、1.4mg/kg/日群の雄、2.6mg/kg/日群の雌で限局性肝細胞空胞化、0.2、1.4mg/kg/日群の雄で膵臓腺房細胞の限局性過形成、1.4mg/kg/日群の雄で精上皮変性等の発現頻度が上昇した。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験はラット、ウサギを用いて経口投与により検討された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験について、雌投与試験では、ETV0.3、3、30mg/kg/日が投与された。いずれの投与量でも ETV の影響は認められなかった。母動物 (F₀ 雌) の一般毒性学的無毒性量及び生殖に関する無毒性量、並びに初期胚 (F₁) の発生に関する無毒性量は 30mg/kg/日と推定された。雄投与試験では、ETV0.1、1、10mg/kg/日が投与された。10mg/kg/日群では体重減少及び増加抑制が認められた。それ以外は、ETV の影響は認められなかった。親動物 (F₀ 雄) の一般毒性学的無毒性量は 1mg/kg/日、親動物 (F₀) の生殖に関する無毒性量及び初期胚 (F₁) の発生に関する無毒性量は 10mg/kg/日と推定された。

ラット胚・胎児発生への影響に関する試験では、ETV2、20、200mg/kg/日が投与された (1 群あたり 22 匹)。20、200mg/kg/日群では母動物の体重減少及び体重増加抑制が認められた。200mg/kg/日群で摂餌量の減少が見られ、排糞量の減少あるいは無便を呈する母動物が増加し、母動物 1 例が死亡した。20、200mg/kg/日群で生存胎児数の減少を伴う胚・胎児死亡 (吸収胚) 数が増加した。200mg/kg/日群で胎児体重が低下し、曲尾、二分椎弓等が認められた。母動物 (F₀) の一般毒性学的無毒性量及び生殖に関する無毒性量、並びに胚・胎児 (F₁) の発生に関する無毒性量は 2mg/kg/日と推定された。

ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験では、ETV1、4、16mg/kg/日が投与された。16mg/kg/日群では胚・胎児死亡 (吸収胚) 数の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められ、母動物では全受胎産物の約半数が吸収胚であった。16mg/kg/日群の胎児で舌骨の骨化遅延等が認められた。母動物 (F₀) の一般毒性学的無毒性量は 16mg/kg/日、母動物 (F₀) の生殖に関する無毒性量及び胚・胎児 (F₁) の発生に関する無毒性量は 4mg/kg/日と推定された。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、ETV0.3、3、30mg/kg/日が投与された。30mg/kg/日群の母動物では妊娠期間中に一過性で軽度の体重増加量の減少が認められた。母動物 (F₀) の一般毒性学的無毒性量は 3mg/kg/日、母動物 (F₀) の生殖に関する無毒性量及び出生児 (F₁) の発生に関する無毒性量は 30mg/kg/日と推定された。

(6) その他の毒性試験

ラットに ETV (最高投与量 10mg/kg/日) を経口投与し、T 細胞依存性抗体応答について検討された結果、液性免疫応答に対する ETV の影響は認められなかった。また、ラットのインフルエンザウイルスを用いる宿主抵抗性モデルでも、最高投与量 10mg/kg/日で肺からのウイルスクリアランスに ETV の影響は認められなかった。これらの結果から、ETV は臨床使用量では生体の免疫系に影響を及ぼさないことが示唆されたと考察されている。

< 機構における審査の概略 >

機構は、イヌ 3 ヶ月間投与試験でみられた中枢神経炎について、その発現機序及びヒトで認められた頭痛との関連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。

イヌ 3 ヶ月間投与試験でみられた中枢神経系の変化は顕微鏡検査でのみ観察されたものであり、中枢神経系の炎症がみられたイヌでは中枢神経系の毒性を示す徴候は認められなかった。また、イヌで中枢神経系の炎症がみられた曝露量よりも高い曝露量で最長 2 年間投与されたマウス、ラットあるいはサルでは、中枢神経系の炎症は認められなかったことから、イヌでみられた中枢神経系の炎症はイヌに特有の所見と考えられた。その発現機序に関して、イヌの中枢神経系の炎症に関する文献を精査した結果、発現機序は不明であるが、ビーグル犬に発症する Beagle pain syndrome (脳髄膜特発性多発性動脈炎) において、本所見と同様の中枢神経系の炎症が発生している。一方、頭痛については、その発現機序を推定することは困難と考えられるが、中枢神経系血管炎を示唆する有害事象は認められず、持続性の中枢神経系の炎症反応に起因する症状とは考えられないことから、イヌの中枢神経系の炎症と ETV を服用したヒトの頭痛との関連性はほとんどないと考えられた。

機構は、単回及び反復投与試験にて、精巣毒性がマウス、ラット、イヌにおいて認められたこと及びイヌ反復投与にて卵巣重量の減少がみられたことから、生殖器への影響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。

マウスにおける単回投与毒性試験の精巣標本を精査・再評価した結果、高曝露量では精子細胞を含むすべての生殖細胞に変性がみられたが、低曝露量では精原細胞のみ変化が認められた。ETV はグアノシン類縁体に属するが、グアノシン類縁体では精巣のように細胞分裂が持続的かつ頻繁な組織において、直接的な DNA 合成阻害作用を示すことが報告されていることから、ETV によるこれらの変化は当該機序によるものと考えられた。また、他の抗ウイルス性ヌクレオシド類縁体も、動物で精巣に対する有害作用が認められている。したがって、ETV がヒトの精原細胞に何らかの影響を及ぼす可能性も考えられ、ヒトにおいても精子数の減少が観察されるかもしれないが、臨床用量におけるヒトの曝露量は動物の曝露量と比べて低いことから、ETV がヒトの精子産生に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。類薬のファミシクロビルの場合も ETV の曝露量よりも極めて低い用量で動物において精巣に変化が認められたが、ヒトには影響がみられないことが報告されている。また、雄ラットの経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で、ETV を 10mg/kg/日投与しても、精子の形態、運動能あるいは精子数、精巣、前立腺/精嚢及び精巣上体の雄性生殖器重量には影響を及ぼさなかった。投与量 10mg/kg/日におけるラットの曝露量は、ヒトに 1mg を投与した場合の曝露量の 90 倍以上に相当する。また、サルに 40mg/kg/日まで 1 年間経口投与しても精巣毒性は認められなかった。40mg/kg/日投与した場合の平均曝露量は、ヒトに 1mg 投与した場合の曝露量の 167 倍であっ

た。以上から、ETV を投与されたヒトでの精巣毒性に対するリスクはほとんどないものと考えられる。

また、イヌの 3 ヶ月間投与試験にて、3mg/kg/日以上で卵巣重量の減少がみられたが、追加試験では 15mg/kg/日で卵巣重量の減少は認められなかった。また、マウスの 3 ヶ月間投与試験では、明らかな毒性がみられ、投与初期の死亡が認められた 40mg/kg/日以上で卵巣重量の減少が認められた。マウス及びイヌの卵巣には病理組織学的変化は認められなかった。以上のことから、マウスにおける卵巣重量の減少は全身毒性に伴う二次的变化と考えられ、イヌ 3 ヶ月投与試験で卵巣重量の減少が認められた投与量での曝露量よりも高い曝露量で実施した 3 ヶ月間投与追加検討試験で本所見が認められなかったことから、イヌにおける卵巣重量の減少は卵巣周期に起因した所見と考えられた。したがって、ヒトで卵巣は ETV の標的器官ではないと考えられた。

機構は、がん原性試験でみられた肺及び肝腫瘍について、ヒトでの安全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。

ETV0.04、0.4 及び 4mg/kg/日群の雄マウスで肺腺腫の発生率が上昇したことについて、追加試験成績から、ETV がマクロファージを肺に集積させ、マクロファージより分泌された肝細胞増殖因子等、多数の増殖因子が II 型肺胞細胞の DNA 合成を刺激し、当該細胞が持続的に増殖することにより、マウスの肺腫瘍が発生するものと考えられた。ETV がイニシエーターに分類される物質のように、直接的な DNA 損傷に基づく作用機序でマウスに肺腫瘍を発生することを示す試験成績は得られていない。この点に関して、マウスの肺は腫瘍が自然発生しやすい部位と報告されており、マウスの自然発生及び化学物質誘発性肺腫瘍に対する感受性は大きな系統差があることが報告されている。がん原性試験に用いた CD-1 マウスは、肺腫瘍の自然発生率が比較的高い系統であることから、遺伝的に肺腫瘍が発生しやすい系統のマウスにおいて、ETV 投与に起因する持続的な細胞増殖が腫瘍発生率を上昇させ、腫瘍の発現時期を早めたと考える。さらに、追加試験により得られた成績から、ETV のマウス単球に対する CCR2 に依拠した走化性により、肺胞マクロファージの集積が誘起されると考えられた。ETV はヒトの単球に走化性を示さず、マウス以外の動物種（ラット、イヌ、サル）では、マクロファージの集積、II 型肺胞細胞の増殖及び肺腫瘍の発生が認められなかったため、本所見はマウスに特異的と考えられ、ヒトで類似の変化や肺腫瘍が発生するリスクは低いと考えられた。

また、肝腫瘍について、ETV4mg/kg/日で雄マウスの肝腫瘍発生率を上昇させ、2.6 mg/kg/日で雌ラットの肝腫瘍発生率を上昇させたことに関し、発がん機序に関する追加試験を実施した結果、ETV のリン酸化がヌクレオシド及びヌクレオチドの合成及び代謝に拮抗し、この拮抗作用が dNTP プールを攪乱させ、その結果、正確な DNA 複製及び修復が行われず、腫瘍発生率が上昇すると考えられた。また、マウス及びラットにおいて、肝臓内エンテカビル三リン酸濃度を測定した結果、肝細胞中のエンテカビル三リン酸濃度が閾値に達すると、dNTP の恒常性が攪乱され、そのことにより正確な DNA 複製及び修復が傷害されることにより、腫瘍発生率が上昇することが示された。これらの所見により、高濃度の ETV が腫瘍を発生させるために十分な dNTP プールの変化を誘起し、このような変化が起こる前に超えなければならない閾値が存在すると考えられた。ラット及びマウスで当該閾値用量に到達するためには、ヒト臨床用量 1mg の曝露量に対し、ラットでは少なくとも 24 倍、マウスでは約 40 倍の曝露量が必要で

ある。したがって、ラット、マウスにおける dNTP プールの変化が、ヒトで起こる可能性は低いと考えられた。

機構は、マウス及びラット反復投与でみられた骨格筋ミオパチーのヒトへの安全性について申請者に説明を求めた。申請者は以下の回答をした。

マウス 6 ヶ月間投与試験の投与量 1 mg/kg/日以上で軽微ないし中等度の骨格筋ミオパチーが認められ、ラット 6 ヶ月間投与試験の投与量 0.6mg/kg/日以上では軽微ないし重度のミオパチーが認められた。具体的所見として、ミオパチーは大腿部、横隔膜及び食道の筋層に認められ、病理組織学的には各筋線維の変性及び再生像を特徴としており、様々な筋線維で核が細胞の中心に存在する所見が認められた。ヌクレオシド類縁体に起因するミオパチーには、DNA ポリメラーゼ γ の阻害により、ミトコンドリア DNA の複製が障害され、ミトコンドリア異常によりミオパチーが発現する機序及びミトコンドリア DNA に取り込まれ、酸化的リン酸化反応が障害され、ミトコンドリア異常によりミオパチーが発現する機序の 2 種類の発現機序が報告されているが、ETV はミトコンドリアの DNA ポリメラーゼ γ を阻害せず、また、ミトコンドリア DNA に取り込まれなかったことから、いずれも当てはまらなないと考えられた。がん原性試験では、骨格筋に影響が認められず、イヌ及びサル反復投与試験では、ミオパチーは認められなかったこと及びヒトの 1 日 1 mg 投与時の曝露量と比べてマウスで約 90 倍、ラットで約 270 倍の曝露量まで、ミオパチーの程度は主に軽微ないし軽度であったことから、比較的少数の筋線維のみが影響を受けていると考えられたこと等から、ETV がヒトの骨格筋に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

機構は、骨髄や精巣等の細胞分裂の速い組織、中枢神経系、骨格筋、肺、肝臓への ETV による影響がみられていることから、臨床使用するにあたっては、これらの結果から想定される副作用の発現に注意する必要があると考える（「4. 臨床に関する資料（ ）有効性及び安全性試験成績に関する資料 <機構における審査の概略>（8）製造販売後の検討事項について」の項、参照）。

4. 臨床に関する資料

各臨床試験にはエンテカビル水和物が使用されているが、本項においては、エンテカビル量として記載する。以下、ETV 錠剤を本剤とし、ETV カプセル剤を ETV-CAP と記載する。

（ ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略

<提出された試験成績の概略>

本剤の安全性、忍容性及び薬物動態については、国内では健康成人を対象とした Study AI463-021、Study AI463-029 の 2 試験により、海外では 17 試験により検討されている。母集団薬物動態解析では、海外の 3 つの第 相試験（Study AI463-004、AI463-005、AI463-014）のデータを用いた報告書 Study AI463-017、国内の 2 つの第 相試験（Study AI463-052、AI463-053）のデータを用いた報告書 Study CP-ente-02 が提出された。

（1）国内第 相試験

1) 健康成人における単回経口投与試験（Study AI463-021 <20 年 月 ~ 20 年 月>）

健康成人男子 40 例において、ETV-CAP0.05、0.1、0.5、1.0、2.5mg を単回経口投与時、 T_{max} は概ね 1 時間以内であった。 C_{max} と AUC は 0.5~1mg の範囲では投与量の増加比以上の増加を示した。

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	腎クリアランス (mL/min)
0.05	0.29 (31.9%)	0.75 (0.5, 1.0)	0.56 (53.8%)	19.82±21.28	349.56 (21.1%)
0.1	0.55 (27.1%)	0.63 (0.5, 1.5)	1.81 (21.9%)	53.31±27.25	534.58 (21.6%)
0.5	3.53 (21.5%)	0.75 (0.5, 1.0)	11.36 (10.1%)	39.08±5.06	505.59 (11.8%)
1	9.87 (26.6%)	0.75 (0.75, 1.0)	27.01 (23.3%)	38.24±7.39	357.22 (66.4%)
2.5	27.29 (13.3%)	1 (0.75, 2.0)	69.84 (9.8%)	32.05±6.98	441.06 (12.5%)

数値は、 T_{max} は中央値(最小値、最大値)、 $T_{1/2}$ は平均値±標準偏差、その他のパラメータは平均値(変動係数%)

2) 健康成人における反復経口投与試験 (Study AI463-029 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

健康成人男子 25 例において、ETV-CAP0.1、0.5、1mg が 1 日 1 回、14 日間反復経口投与された。血漿中薬物濃度のトラフ値の推移から、定常状態には 6~10 日で到達していると推測された。投与 14 日目の C_{max} と AUC は概ね投与量比にほぼ比例して増加した。

投与 14 日目の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	腎クリアランス (mL/min)
0.1	0.95 (29.8%)	0.75 (0.50, 0.75)	2.98 (4.7%)	91.54±27.37	396.45 (9.3%)
0.5	6.43 (34.8%)	0.63 (0.50, 1.00)	17.78 (7.4%)	96.60±20.26	372.05 (17.1%)
1.0	11.64 (19.7%)	0.75 (0.50, 1.50)	35.42 (8.1%)	83.34±19.02	366.35 (8.8%)

数値は、 T_{max} は中央値(最小値、最大値)、 $T_{1/2}$ は平均値±標準偏差、その他のパラメータは平均値(変動係数%)

(2) 海外第 相試験

1) 健康成人における ETV 単回経口投与時の無作為化二重盲検用量漸増プラセボ対照試験(米国、Study AI463-001 < 19 年 月 ~ 19 年 月 >)

米国健康成人 48 例において、用量漸増法を用いて ETV-CAP の単回経口投与時の安全性及び薬物動態が検討された。ETV-CAP 1~40mg を経口単回投与した際の T_{max} は概ね 1 時間以内であった。 C_{max} 及び AUC₀₋ は投与量比より大きな比で増加した。

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	腎クリアランス (mL/min)
1	5.4±1.7	0.75(0.75, 1.50)	20.4±5.9	36.7±13.6	496.0±11.09
2.5	18.8±3.9	0.75(0.75, 1.00)	59.9±13.5	43.8±20.7	438.6±177.7
5.0	42.7±9.9	0.75(0.50, 1.00)	136.9±26.8	78.7±19.4	426.8±174.8
10	106.1±26.8	0.75(0.75, 1.00)	304.1±66.6	65.0±15.0	368.0±63.7
20	182.6±43.4	0.88(0.75, 1.00)	575.1±144.4	58.9±15.9	439.4±111.5
40	455.6±74.6	1.0 (0.75, 1.50)	1523.6±242.6	77.6±8.0	333.8±60.9

数値は、 T_{max} 以外のパラメータは平均値±標準偏差、 T_{max} は中央値(最小値、最大値)

2) 健康成人におけるマスバランス試験 (米国、Study AI463-031 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

健康成人男性 6 例において、 ^{14}C ラベルした ETV1mg (約 100 μCi) を単回経口投与時の未変化体、代謝物及び総放射能の薬物動態パラメータが検討された。AUC₀₋₈ の幾何平均値は ETV15.77 ng·h/mL、総放射能 20.83ng eq·h/mL であった。投与 1 及び 2 時間後においては、血漿中放射能の 70~79% が未変化体であり、20~29% が代謝物 (M1、M4、M5) であった。336 時間累積尿中及び糞中から回収した総放射能は投与量の約 82% (尿中 75.6%、糞中 6.3%) であった。投与 336 時間累積尿中放射能のうち主な放射能は 87% が未変化体、10% が代謝物 (M1、M5) であった。投与 336 時間累積糞中放射能のうち主な放射能は 66% が未変化体、15% が代謝物 (M2) であった。

3) 健康成人における ETV 反復経口投与時の無作為化二重盲検用量漸増プラセボ対照試験 (米国、Study AI463-033 < 20■■年■■月 ~ 20■■年■■月 >)

米国健康成人男性 24 例において、ETV-CAP0.1、0.5、1mg を 1 日 1 回 14 日間、経口反復投与した際の薬物動態パラメータが検討された。血漿中薬物濃度のトラフ値の推移から、投与 10 日目には定常状態には到達していると推測されている。投与 14 日目の C_{max} と AUC は投与量比にほぼ比例して増加した。

投与 14 日目の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	腎クリアランス (mL/min)
0.1	0.60 (29%)	1.00 (0.50, 1.50)	2.51 (21%)	127.69 ± 91.44	426.66 ± 149.26
0.5	4.23 (9%)	1.00 (0.50, 1.00)	14.78 (17%)	129.90 ± 17.28	360.03 ± 64.03
1.0	8.24 (16%)	0.75 (0.50, 1.50)	26.38 (15%)	148.89 ± 39.50	471.36 ± 138.14

4) 健康成人における反復経口投与試験 (米国、Study AI463-002 < 19■■年■■月 ~ 19■■年■■月 >)

米国健康成人男性 31 例において、ETV-CAP2.5、5、10、20mg を 1 日 1 回 14 日間、経口反復投与時、T_{max} は概ね 1 時間以内であり、血漿中濃度のトラフ値の推移から、5 日目には定常状態に達したものと考えられた。投与 14 日目の C_{max} と AUC は投与量比にほぼ比例して増加した。

投与 14 日目の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	腎クリアランス (mL/min)
2.5	22.8±5.7	0.75 (0.75, 1.00)	71.6±10.3	115.7±37.2	387±97
5.0	46.2±6.4	0.88 (0.50, 1.50)	145.8±28.4	91.3±57.9	403±92
10	99.9±13.7	0.75 (0.75, 1.50)	304.3±35.6	127.5±41.8	396±43
20	179.8±34.8	1.00 (0.50, 1.50)	545.6±57.9	142.5±55.5	430±103

5) 健康成人における ETV の反復投与試験 (中国、Study AI463-018 < 20■■年■■月 ~ 20■■年■■月 >)

中国人健康成人男性 15 例において、本剤 0.1 及び 0.5mg を反復経口投与した際の薬物動態が検討された。投与 12 日目の C_{max} は各々 0.883±0.208、6.359±1.426 ng/mL (平均値 ± 標準偏差、以下同じ) AUC は 3.269±0.379826ng·h/mL、17.422±2.826ng·h/mL であり、未変化体

のピーク濃度及びトラフ濃度推移から、投与 8~9 日目には血漿中未変化体濃度は定常状態に達していると考えられている。

6) 食事の影響試験 (米国、Study AI463-016 < 20■■年■■月 ~ 20■■年■■月 >)

米国健康成人 42 例において、クロスオーバー試験により、薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された。本剤 0.5mg 錠を軽食摂取後ならびに高脂肪食摂取後に投与した時、 C_{max} は空腹時に比べ各々 44%、46% 低下し、AUC は空腹時に比べ各々 20%、18% 減少した。

7) 本剤と ETV-CAP の生物学的同等性試験 (米国、Study AI463-034 < 20■■年■■月 ~ 20■■年■■月 >)

健康成人 40 例を対象に、本剤と ETV-CAP の生物学的同等性を検討する目的で、クロスオーバー試験が実施された。ETV-CAP 0.5mg あるいは本剤 0.5mg を空腹時に経口投与した結果、 C_{max} 及び AUC とともに、幾何平均値比の 90% 信頼区間は予め設定された生物学的同等性の基準 (0.80 ~ 1.25) を満たしたことから (C_{max} については 1.0186、AUC については 1.0177)、本剤 0.5mg は ETV-CAP 0.5mg と生物学的に同等であると考察されている。

8) 薬物動態に対する年齢及び性別の影響 (米国、Study AI463-042 < 20■■年■■月 ~ 20■■年■■月 >)

米国健康成人 (男女とも 18-40 歳、男性 13 例、女性 14 例)、高齢男性 (65 歳以上、男女 12 例) を対象に、本剤 1mg 投与時の薬物動態が検討された。非高齢者と高齢者に関しては、 C_{max} 差は認められなかったが、 AUC_{0-} の幾何平均値は非高齢者より高齢者群で 29.3% 高かった。しかしながら、クレアチニンクリアランス (CL_{Cr}) 及び体重により C_{max} 補正した場合、年齢の影響は殆ど認められなかった。性別に関しては C_{max} 、 AUC_{0-} の幾何平均値に影響は認められなかった。

9) 薬物動態に対する肝機能障害の影響 (米国、Study AI463-032 < 20■■年■■月 ~ 20■■年■■月 >)

肝機能障害 (Child-Pugh 分類で Grade B または C) と健康成人 (各 16 例) を対象として、肝機能障害のある被験者と対照群である健康成人に単回経口投与時の薬物動態を比較する目的で、無作為化非盲検試験が実施された。本剤 1mg の薬物動態の差異について検討したところ、中等度から重度の肝障害を有する患者と健康成人との薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。

10) 薬物動態に対する腎機能障害の影響 (米国、Study AI463-011 < 20■■年■■月 ~ 20■■年■■月 >)

様々な腎機能障害を有する被験者 (血液透析または持続携行式腹膜透析 (CAPD) を受けている腎障害患者を含む) 34 例を対象に、腎障害患者と健康成人における本剤 1mg の薬物動態の差異について検討したところ、 T_{max} の中央値は健康成人と同様であったが、 $T_{1/2}$ の平均値は腎障害が重篤になるに従い上昇し、CLR 及び尿中排泄率の平均値は低下した。

(3) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

1) 国内 (Study CP-ente-02)

慢性 B 型肝炎患者を対象とした国内第 相試験 2 試験 (Study AI463-052、AI463-053) より得られたデータ (計 142 例) を用いて PPK 解析が実施された。PPK 解析には NONMEM を使用し、共変量の影響が評価された。対象集団の ETV の薬物動態は海外試験の PPK 解析同様、2-コンパートメントモデルにより適切に表現され、ETV のクリアランスは CL_{cr} に依存していた。年齢、性別又は体重等の他の共変量は個体間変動の有意な要因ではなかったとされている。

2) 海外 (Study AI463-017)

慢性 B 型肝炎患者を対象とした Study AI463-004、AI463-005、AI463-014 の海外第 相試験 3 試験より得られたデータ (モデル構築用のデータセット 177 例、バリデーション用のデータセット 45 例、計 222 例) を用いて PPK 解析が実施された。PPK 解析には NONMEM 非線形混合効果モデルを使用し、共変量の影響が評価された。対象集団の ETV の薬物動態は 2-コンパートメントモデルにより適切に表現され、最終モデルにおいて、ETV のクリアランスは CL_{cr} に依存していた。 CL_{cr} をモデルに加えると、年齢、性別又は体重等の他の共変量は個体間変動の要因ではなくなり、また、クリアランスには民族差の影響は認められなかった。

(4) 薬物動態的薬物相互作用の検討 (Study AI463-010、AI463-058、AI463-063、AI463-066)

In vitro、*in vivo* 試験より、ETV は CYP、P-gp の基質ではないと考えられ、CYP に対する阻害作用あるいは誘導作用も有さず、ETV は核酸あるいは核酸類縁体と同様、ヌクレオシドトランスポーターで輸送される可能性が高いと考えられている。また核酸類縁体は慢性 B 型肝炎患者や HBV と HIV との重複感染患者において併用される可能性があるため、ETV とラミブジン、アデホビル、テノホビルの 3 種の薬剤との薬物相互作用について検討された。

1) 本剤とラミブジンの薬物相互作用試験 (非盲検無作為化 3 期 3 処置クロスオーバー試験、Study AI463-010 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

健康成人を対象として、本剤 1mg 単回経口投与 (処置 A)、ラミブジン 150mg 単回経口投与 (処置 B)、本剤 1mg + ラミブジン 150mg の併用経口投与 (処置 C) の 3 期 3 処置クロスオーバー試験が実施された。各処置期間の間は最低 7 日間の休薬期間が設けられた。処置 A と処置 C、処置 B と処置 C の C_{max} 、AUC の幾何平均値比は次表の通りであり、本剤との併用によりラミブジンの曝露量は 23% 減少した。

薬物動態パラメータ	幾何平均値		比	幾何平均値比 点推定値 (90%信頼区間)
	処置 A	処置 C		
C_{max} (ng/mL)	7.5	7.1	C/A	0.947 (0.835, 1.075)
AUC _(0-t) (ng h/mL)	19.4	19.1	C/A	0.984 (0.934, 1.037)

処置 A : 本剤 1 mg 単独投与、処置 C : 本剤 1 mg + ラミブジン 150 mg 併用投与

薬物動態パラメータ	幾何平均値		比	幾何平均値比 点推定値 (90%信頼区間)
	処置 B	処置 C		
C _{max} (ng/mL)	1438	1146	C/B	0.797 (0.688, 0.923)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	5667	4363	C/B	0.770 (0.705, 0.840)

処置 B：ラミブジン 150 mg 単独投与、処置 C：本剤 1 mg+ラミブジン 150 mg 併用投与

2) ラミブジンとの薬物相互作用試験 (Study AI463-058 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

健康成人にラミブジン 1 回 150mg、1 日 2 回、4 日間 (1 日目~4 日目) 投与後、本剤 1mg を 1 日 1 回 10 日間 (5 日目~14 日目)、ラミブジン 1 回 150mg、1 日 2 回及び本剤 1 日 1 回 10 日間 (15 日目~24 日目) 経口投与した際の各薬剤の薬物動態が検討された。本剤単独投与とラミブジン併用投与の ETV の AUC、C_{max}、C_{min} の幾何平均値比と、ラミブジン単独投与と本剤併用投与のラミブジンの AUC、C_{max}、C_{min} の幾何平均値比は次表の通りであり、本剤とラミブジンを併用投与した際の薬物相互作用は認められなかった。

ETV の AUC、C_{max}、C_{min} 及び各パラメータの幾何平均値比

薬物動態パラメータ (0~12 時間)	幾何平均値		測定日	幾何平均値比 点推定値 (90% 信頼区間)
	本剤単独投与 (14 日目)	ラミブジン併用 (24 日目)		
AUC (ng·h/mL)	26.86	28.66	24 日目/14 日目	1.067 (1.026, 1.109)
C _{max} (ng/mL)	10.05	9.84	24 日目/14 日目	0.979 (0.902, 1.063)
C _{min} (ng/mL)	0.42	0.48	24 日目/14 日目	1.134 (1.078, 1.193)

14 日目：本剤 1 mg 1 日 1 回投与、24 日目：ラミブジン 150 mg 1 日 2 回投与及び本剤 1 mg 1 日 1 回投与

ラミブジンの AUC、C_{max}、C_{min} 及び各パラメータの幾何平均値比

薬物動態パラメータ (0~12 時間)	幾何平均値		測定日	幾何平均値比 点推定値 (90%信頼区間)
	ラミブジン単独投与 (4 日目)	本剤併用 (24 日目)		
AUC (ng·h/mL)	6389.39	6558.58	24 日目 / 4 日目	1.027 (0.985, 1.069)
C _{max} (ng/mL)	1689.90	1701.99	24 日目 / 4 日目	1.007 (0.928, 1.093)
C _{min} (ng/mL)	99.28	113.35	24 日目 / 4 日目	1.142 (1.093, 1.192)

4 日目：ラミブジン 150 mg 1 日 2 回投与、24 日目：ラミブジン 150 mg 1 日 2 回投与及び本剤 1 mg 1 日 1 回投与

3) アデホビルとの薬物相互作用試験 (Study AI463-063 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

健康成人にアデホビル 1 回 10mg、1 日 1 回投与を 4 日間(1 日目~4 日目)投与後、本剤 1mg を 1 日 1 回、10 日間 (5 日目~14 日目) 経口投与、アデホビル 10mg 及び本剤 1mg、1 日 1 回投与を 10 日間 (15 日目~24 日目) 経口投与した際の各薬剤の薬物動態が検討された。本剤単独投与とアデホビル併用投与の ETV の AUC、C_{max}、C_{min} の幾何平均値比と、アデホビル単独投与と本剤併用投与のアデホビルの AUC、C_{max}、C_{min} の幾何平均値比は次表の通りであり、本剤とアデホビンを併用投与した際の薬物相互作用は認められなかった。

ETV の AUC、C_{max}、C_{min} 及び各パラメータの幾何平均値比

薬物動態パラメータ	幾何平均値		測定日	幾何平均値比 点推定値 (90%信頼区 間)
	本剤単独投与 (14 日目)	アデホビル 併用投与 (24 日目)		
AUC (ng·h/mL)	30.52	31.39	24 日目 / 14 日目	1.029 (1.005, 1.053)
C _{max} (ng/mL)	10.76	11.48	24 日目 / 14 日目	1.067 (0.998, 1.141)
C _{min} ^a (ng/mL)	0.47	0.51	24 日目 / 14 日目	1.077 (1.019, 1.139)

a : 試験日の 24 時間後

14 日目 : 本剤 1 mg、24 日目 : アデホビル 10 mg 及び本剤 1 mg

アデホビルの AUC、C_{max}、C_{min} 及び各パラメータの幾何平均値比

薬物動態パラメータ	幾何平均値		測定日	幾何平均値比 点推定値 (90%信頼区 間)
	アデホビル 単独投与 (4 日目)	本剤 併用投与 (24 日目)		
AUC (ng·h/mL)	236.71	228.74	24 日目 / 4 日目	0.966 (0.897, 1.041)
C _{max} (ng/mL)	25.65	21.95	24 日目 / 4 日目	0.856 (0.803, 0.912)
C _{min} ^a (ng/mL)	2.13	2.23	24 日目 / 4 日目	1.047 (0.916, 1.197)

a : 試験日の 24 時間後

4 日目 : アデホビル 10 mg、24 日目 : アデホビル 10 mg 及び本剤 1 mg

4) テノホビルとの薬物相互作用試験 (Study AI463-066 < 20■■年■■月 ~ 20■■年■■月 >)

健康成人にテノホビル 1 回 300mg を 1 日 1 回 5 日間 (1~5 日目)、本剤 1 mg を 1 日 1 回 10 日間 (6~15 日目) 経口投与後、本剤 1mg 及びテノホビル 300mg の 1 日 1 回 10 日間 (16~25 日目) を経口投与した際の各薬剤の薬物動態が検討された。本剤単独投与時とテノホビル併用投与時の ETV の AUC、C_{max}、C_{min} の幾何平均値比と、テノホビル単独投与時と本剤併用投与時のテノホビルの AUC、C_{max}、C_{min} の幾何平均値比は次表の通りであり、本剤とテノホビルを併用投与した際の薬物相互作用は認められなかったとされている。

本剤の AUC、C_{max}、C_{min} 及び各パラメータの幾何平均値比

薬物動態パラメータ	幾何平均値		測定日	幾何平均値比 点推定値 (90%信頼区 間)
	本剤単独投与 (15 日目)	テノホビル 併用投与 (25 日目)		
AUC (ng·h/mL)	27.02	30.45	25 日目 / 15 日目	1.127 (1.106, 1.149)
C _{max} (ng/mL)	9.69	9.55	25 日目 / 15 日目	0.985 (0.905, 1.073)
C _{min} ^a (ng/mL)	0.45	0.48	25 日目 / 15 日目	1.071 (1.014, 1.132)

a : 治験薬投与 24 時間後

15 日目 : 本剤 1 mg 1 日 1 回単独投与、25 日目 : 本剤 1 mg 及びテノホビル 300 mg 1 日 1 回併用投与

テノホピルの AUC、C_{max}、C_{min} 及び各パラメータの幾何平均値比

薬物動態パラメータ	幾何平均値		測定日	幾何平均値比 点推定値 (90%信頼区間)
	テノホビル 単独投与 (5日目)	本剤併用投与 (25日目)		
AUC (ng·h/mL)	2728.18	2863.49	25日目/5日目	1.050 (1.000, 1.102)
C _{max} (ng/mL)	390.60	393.66	25日目/5日目	1.008 (0.934, 1.087)
C _{min} ^a (ng/mL)	56.78	59.00	25日目/5日目	1.039 (0.980, 1.102)

a : 治験薬投与 24 時間後

5 日目 : テノホビル 300 mg 1 日 1 回単独投与、25 日目 : テノホビル 300 mg 及び本剤 1 mg 1 日 1 回併用投与

なお、AI463-066 試験では、ETV の CYP3A4 誘導作用を尿中コルチゾール代謝物 6β-OHC とコルチゾールとの比率(6β-OHC/コルチゾール)により評価した結果、投与前日の値 (7.608) に対して、投与 5 日目は 7.058、投与 10 日目は 7.976、投与 15 日目は 7.553 であり、本薬およびテノホビルともに CYP3A4 の誘導作用はないと考えられている。

以上の 4 試験の結果から、ETV と核酸類縁体 3 剤との間には薬物相互作用は認められなかったとされている。

(5) 民族差に関する申請者の検討

慢性 B 型肝炎患者を対象にした国内外の PPK 解析結果から得られた本剤 0.1mg、0.5mg、1mg 投与時の定常状態の AUC を比較すると、国内症例の AUC の分布範囲は海外 AUC の分布範囲に完全に含まれたが、国内の AUC の中央値は海外の中央値の 81~99%であった。そこで、CL_rの影響を補正したみかけの全身クリアランスの比(日本人/外国人)の平均値 ± 標準誤差は 0.962 ± 0.0408、[0.882 ~ 1.042](平均値 ± 標準誤差、[90%信頼区間])であったことから、両集団の曝露量の僅かな差については腎機能の影響で説明できると考えられ、海外試験と国内試験における曝露量は類似していると考察されている。

国内外 PPK 解析およびシミュレーションに基づき算出した AUC_{ss} (ng·h/mL)

	0.5mg	1mg
国内試験	19.56 ± 4.14 (範囲 : 13.45 ~ 34.71)	38.34 ± 6.55 (範囲 : 26.99 ~ 51.76)
海外試験	21.3 ± 9.03 (範囲 : 11.04 ~ 59.4)	53.9 ± 28.8 (範囲 : 23.18 ~ 150)

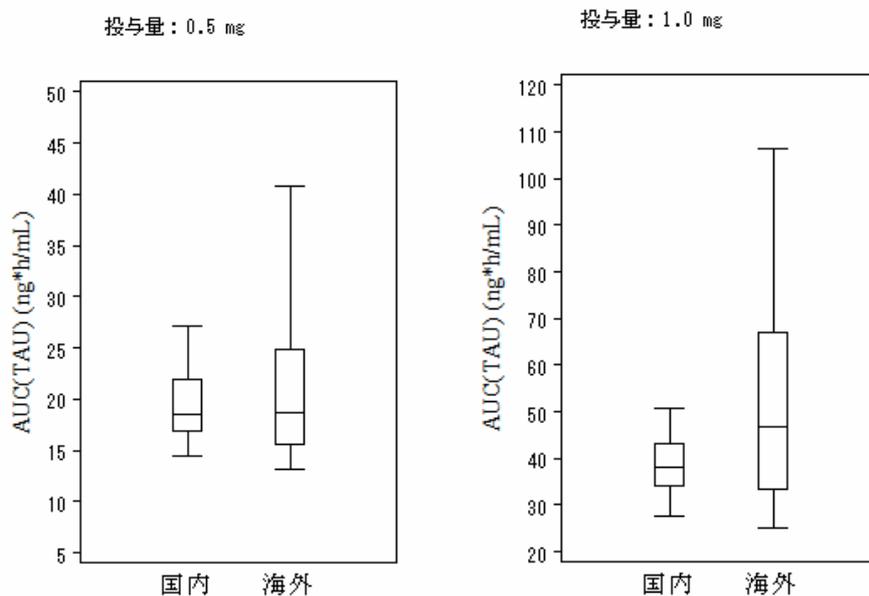
< 機構における審査の概略 >

(1) 日本人と外国人の薬物動態について

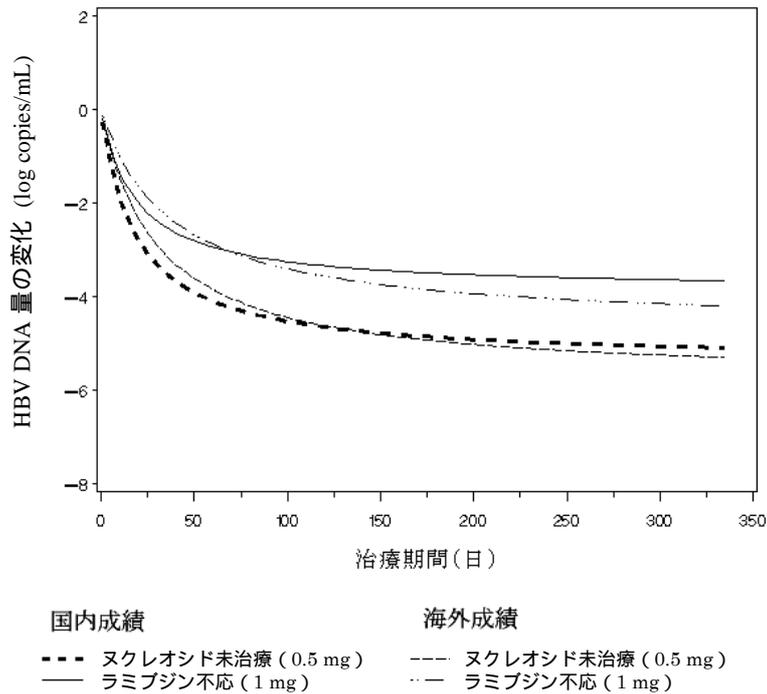
国内第 相反復投与試験 (AI463-029) 及び海外第 相反復投与試験 (AI463-033) の類似性について、機構は以下のように考える。本剤 0.1~1mg を 1 日 1 回反復投与した際の、定常状態にある投与 14 日目の薬物動態は、国内外ともにほぼ線形を示している考えられる。国内外の被験者における曝露量については、臨床用量である 0.5mg 並びに 1mg 投与群における投与 14 日目の C_{max} は日本人の方が各々 1.5 倍、1.4 倍、AUC は各々 1.2 倍、1.3 倍高値であったものの、海外被験者の体重の平均値は国内被験者の約 1.4 倍 (国内試験 0.5mg 投与群 57.5kg、1mg 投与群 57.2kg、海外試験 79.0kg) であることを考慮すると、低体重者の割合が欧米人より高い日本人集団では、欧米人と同一投与量を投与した時の曝露量は高くなる可能性があると考えられる。

慢性 B 型肝炎患者については、国内外とも共通のモデルを使用した PPK 解析が行われている。定常状態における AUC を比較した箱ひげ図（下図参照）では、国内症例の AUC の分布範囲は海外の分布範囲内ではあるが、海外の方が 0.5mg、1mg 投与群ともに分布範囲が広く、平均値並びに中央値が高い。C_{max} については、0.5mg 投与群では国内 3.60 ± 0.46 ng/mL、海外 4.17 ± 1.9 ng/mL、1mg では国内 7.26 ± 0.64 ng/mL、海外 9.70 ± 3.3 ng/mL と海外の方が高い傾向にある。C_{min} についても、0.5mg 投与群では国内 0.382 ± 0.123ng/mL、海外 0.53 ± 0.32 ng/mL、1mg 投与群では国内 0.653 ± 0.212 ng/mL、海外 3.50 ± 2.11 ng/mL と海外の方が高い傾向にある。国内及び海外の PPK 解析における被験者背景について、平均年齢は国内 44 歳、海外 38.8 歳、平均体重は国内 66.5kg、海外 69.8kg、理想体重から算出した CL_{cr}(ICL_{cr}) の平均値は国内 102.3mL/min、海外 91.8mL/min であり、申請者が考察するように国内症例の腎機能の平均値が海外症例に比べて高いことが国内と海外の PPK 解析の比較結果に影響していると機構は考える。

健康被験者を対象とした第 Ⅲ 相試験（国内試験 AI463-029、海外試験 AI463-033）においては、国内外で差異のある背景因子として体重が挙げられ、慢性 B 型肝炎患者を対象とした PPK 解析（国内 Study CP-ente-02、海外 Study AI463-017）においては、国内外で差異のある背景因子として ICL_{cr} が挙げられる。各々の試験並びに解析結果において背景因子を揃えれば、国内外の被験者の曝露量の差は減少することから、民族的要因の影響は小さいものと機構は判断した。



PD については、投与量と、本剤の有効性を直接的に評価する指標である HBV DNA 変化量の関係の民族差が検討されている（下図）。ヌクレオシド未治療例（0.5mg1 日 1 回）、ラミブジン不応例（1mg1 日 1 回）ともに、国内症例と海外症例とで類似した HBV DNA 量の推移を示し、抗ウイルス効果について民族差は小さいものと判断した。



(2) 腎機能障害患者における用量調節について

機構は、腎機能障害患者におけるヌクレオシド未治療例とラミブジン不応例、各々の場合の AUC_{ss} の目標値並びに設定根拠について説明するよう求めた。

申請者は次のように回答した。腎障害患者における用法・用量を設定する際に用いた AUC_{ss} の目標値は、解析当時までに実施した臨床試験の腎機能が正常な被験者の薬物動態成績を基に設定した。腎機能が正常な被験者 23 例の曝露量から目標とする曝露量の範囲を設定した。ETV 0.5mg を投与した 12 例の 14 日における AUC_{ss} の幾何平均値は $16.2 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、1mg を投与した 11 例の AUC_{ss} の幾何平均値は $31.2 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。これらの幾何平均値を目標値とし、曝露量範囲の上限はこれら幾何平均値の 2 倍に設定した。すなわち、ヌクレオシド未治療例及びラミブジン不応例について、上限をそれぞれ $32.4 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $62.4 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ とした。曝露量範囲の下限は、AI463-011 試験成績を用いた PPK 解析から得られた、腎機能が正常な被験者のシミュレーションによる AUC_{ss} の下限を基に、ヌクレオシド未治療例に対しては $9 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、ラミブジン不応例に対しては $18 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ に設定した。この目標値については、海外第

相試験の PK/PD 解析から得られた薬物動態成績、並びに海外第 相試験成績から得られた推定曝露量により妥当性を検討した。海外第 相試験における ETV の曝露量は用量が 0.5mg の場合 $11 \sim 59 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、用量が 1mg の場合 $23 \sim 150 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ の範囲であった。海外第 相試験における曝露量の範囲は PPK モデルよりヌクレオシド未治療例(用量 0.5mg)では $13 \sim 35 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、ラミブジン不応例 (用量 1mg) では $27 \sim 55 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ と推定された。これらの曝露量範囲は、設定した AUC_{ss} の目標値と類似していた。

機構は、腎機能障害を有する患者における本薬の用量調整方法について、用量ではなく投与間隔で調節することとした根拠及び目標となる AUC_{ss} の上限を超えた場合の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は次のように回答した。国内では0.5mg錠のみを市販する予定であるため、投与間隔による調整を推奨している。投与量を1mgとして投与間隔を調整した際の1日あたりの平均AUC_{ss}を腎障害の程度毎にシミュレーションを行い比較したところ（CL_{cr}：>80mL/min、50~80mL/min、30~50mL/min、<30mL/min）すべての腎機能障害群で投与間隔を調整したAUC_{ss}は腎機能正常群を基準としたAUC_{ss}の目標範囲の下限を超えており、腎機能正常患者と同程度の有効性が期待できると考えられた。また、PPK解析により推定されたB型慢性肝炎患者のAUC_{ss}と有害事象（頭痛、中枢神経系あるいは消化器系）の重症度との間に相関は観察されなかった。以上のように、腎機能障害患者の用法・用量については、投与間隔を調整することで腎機能正常患者と同様の有効性が得られると考えられた。また、安全性に関しても、シミュレーションから予測されたAUC_{ss}の範囲は、臨床効果と安全性を評価した第Ⅲ相臨床試験のPPK解析から得られたAUC_{ss}の範囲内にあり、さらに、有害事象の重度と曝露量との間に相関は認められていないことから、推奨する投与間隔の調整により予測される濃度範囲の曝露により安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

機構は、以下の通り考える。本薬の曝露量は腎クリアランスに加え、体重にも影響されることを考慮すれば、腎機能障害を有し、且つ低体重である患者においては、シミュレーションにより算出されたAUC_{ss}よりも高い曝露を受けることが予想される。よって、有効性については腎機能正常者に比し低下する可能性はないと考えられるものの、安全性の問題が懸念される。したがって、用法・用量のうち投与間隔を調節する点については問題ないとするものの、腎機能障害を有する患者（特に低体重患者）においては、副作用発現に留意する必要があると考える。

（3）薬物相互作用について

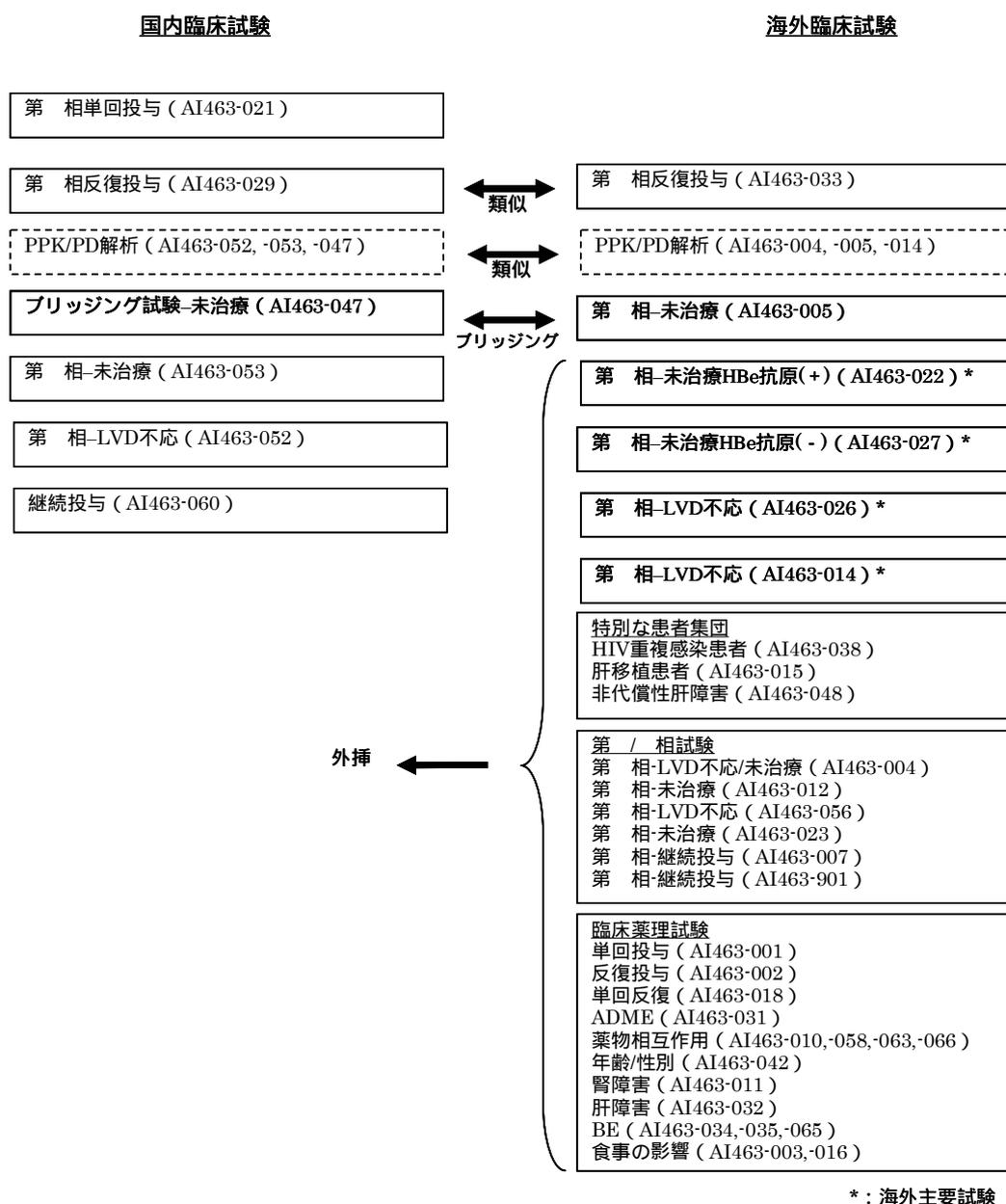
申請者が検討した範囲においては、本剤はCYPおよびP-gpの基質ではなく、またCYPに対する誘導作用および阻害作用はないことが示されている。したがって、これらの酵素やトランスポーターレベルにおける相互作用の影響は少ないものと考えられる。しかしながら、本剤のクリアランスから、本剤に対するトランスポーターの存在が示唆されており（「3. 非臨床に関する資料（ ）薬物動態試験成績の概略」の項、参照）本剤に類似した物理化学的性質を有する核酸誘導體との相互作用が懸念される。申請者は本剤をラミブジン、アデホビルおよびテノホビルと併用した際の薬物相互作用が検討された結果では、AUCの幾何平均値比が90%信頼区間で0.80~1.25以内であれば相互作用はないとする基準が設定されていた。薬物相互作用を検討した臨床試験4試験のうち、この基準を満たさなかった試験結果としては、AI463-010試験における本剤併用時のラミブジンのAUCがある（単独投与時と比較して23%減少）。しかしながら、本試験は単回投与試験であり、本剤とラミブジンの反復投与時の相互作用を検討したAI063-058試験では本剤併用時のラミブジンのAUCは単独投与時に比べて0.3%減少にとどまったことから、本剤とラミブジンの相互作用は問題とはならないものとする。

（ ）有効性及び安全性試験成績に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請はブリッジングコンセプトに基づくものであり、申請者は、海外の臨床試験成績の外挿可能性について

- 本邦と海外で、B型慢性肝炎の定義、基本的な病態、診断基準、治療法等に相違はみられなかったこと
- 国内ブリッジング試験 (Study AI463-047) とブリッジング対象試験 (Study AI463-005) における PCR 法による \log_{10} HBV DNA 量について、両試験の用量反応性は類似していたこと
- 本邦と海外での薬物動態試験 (国内: AI463-029, AI463-052, 053, 047, 海外: AI463-033, AI463-004, 005, 014) において、薬物動態は日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられたこと
- ETV の安全性プロファイルは日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられたことなどから、本剤の外国臨床データを日本人に外挿することは妥当と考えることを説明した。機構は、海外試験成績の外挿可能性も含め、本剤の有効性及び安全性について検討した。



* : 海外主要試験

(1) 国内臨床試験

1) 第 相臨床試験

単回投与試験 (5.3.3.1-4: StudyAI463-021 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

健康成人男性 (目標症例数 40 例) を対象に、ETV-CAP 0.05 ~ 2.5mg の単回経口投与時の薬物動態と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。用法・用量は、ETV-CAP (0.05、0.1、0.5、1、2.5mg) 若しくはプラセボを朝食時に単回経口投与とされ、安全性が確認された後に次ステップの用量が投与された (薬物動態は「4. () 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略」の項、参照)。

総投与症例数 40 例全例が安全性解析対象であり、プラセボ群を除く 30 例が薬物動態解析対象であった。なお、中止例、治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、ETV-CAP 群では 46.7% (14/30 例) 17 件、プラセボ群では 20% (2/10 例) 2 件で認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象 (以下、副作用) は、0.05mg 群で 3/6 例 (頭痛、好酸球数増加及びアミラーゼ増加)、0.1mg 群で 2/6 例 (体温上昇・傾眠、体温上昇)、0.5mg 群で 1/6 例 (頭痛)、1mg 群で 3/6 例 (総ビリルビン増加)、2.5mg 群で 2/6 例 (単球数増加、好酸球数増加、各 1 例)、プラセボ群で 1/10 例 (傾眠) であったがいずれも程度はグレード 1 であった。

バイタルサイン、心理作業検査及び心電図においては、副作用とされた 0.1mg 群の体温上昇 (2 例) 以外に、臨床上問題となる変化は認められなかった。

反復投与試験 (5.3.3.1-5: StudyAI463-029 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

健康成人男性 (目標症例数 24 例) を対象に、ETV-CAP 0.1、0.5、1mg の反復経口投与時の安全性と薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。用法・用量は、ETV-CAP (0.1、0.5、1mg) 若しくはプラセボを 1 日 1 回、朝食時に 14 日間反復経口投与とされ、安全性が確認された後に次ステップの用量が投与された (薬物動態は「4. () 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略」の項、参照)。

総投与症例数 25 例全例が安全性解析対象であり、プラセボ群を除く 19 例が薬物動態解析対象であった。なお、中止例は 2 例 (有害事象のため 1 例 [0.1mg 群]、患者からの申し出 1 例 [1mg 群]) に認められた。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、ETV-CAP 群では 36.8% (7/19 例) 14 件、プラセボ群では 50% (3/6 例) 6 件で認められたが、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。なお、重要な有害事象として 0.1mg 群の 1 例で副作用として第一度房室ブロックが認められ、8 日目の投与開始前に投与中止とされた。

副作用は 0.1mg 群 1/6 例 (第一度房室ブロック)、0.5mg 群 1/6 例 (味覚障害)、1mg 群 1/7 例 (単球数増加・AST (GOT) 増加・ALT (GPT) 増加・LDH 増加・ γ -GTP 増加) が認められた。

バイタルサイン、心理作業検査及び心電図においては、副作用とされた 0.1mg 群の第一度房室ブロック以外に、臨床上問題となる変化は認められなかった。

2) 第 相臨床試験

B 型慢性肝炎患者を対象としたラミブジン比較試験 (5.3.5.1-1: Study AI463-047 <20■■

年■月～20■年■月>)(ブリッジング試験)

抗ウイルス薬未治療の B 型慢性肝炎患者 (HBe 抗原の有無は問わない) を対象 (目標症例数 120 例) に、ETV-CAP の用量反応性、抗ウイルス作用及び安全性を検討し、更に海外で実施された Study AI463-005 の成績との類似性を確認するため、無作為化二重盲検比較試験が国内 42 施設で実施された。用法・用量は ETV-CAP 0.01、0.1、0.5mg 又はラミブジン 100mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与とされた。なお、HBe 抗原の有無、施設を因子とした動的割付け法が行われた。

総投与例数 137 例 (0.01mg 群 35 例、0.1mg 群 34 例、0.5mg 群 34 例、ラミブジン 100mg 群 34 例) 全例が安全性評価対象とされ、医師の判断 (有害事象)、プロトコル不遵守の 3 例を除く 134 例 (0.01mg 群 35 例、0.1mg 群 34 例、0.5mg 群 32 例、ラミブジン 100mg 群 33 例) が有効性評価対象とされた。

主要評価項目である 22 週目の PCR 法による \log_{10} HBV DNA 量 [\log_{10} copies/mL] の群間差 \pm SE (投与前の \log_{10} HBV DNA 及び HBe 抗原の有無を共変量とした共分散分析モデルで推定) と多重性を調整した (Bonferroni 型) 95% 信頼区間 (以下、95% CI.) は、0.1mg 群と 0.01mg 群で -1.61 ± 0.24 、[- 2.20, - 1.02] 0.5mg 群と 0.01mg 群で -1.95 ± 0.24 、[- 2.53, - 1.37] 0.5mg 群と 0.1mg 群で -0.23 ± 0.19 、[- 0.69, 0.23] であり、0.01mg 群に対する 0.1mg 群及び 0.5mg 群の優越性が確認されたが (共に $p < 0.0001$ 、共分散分析、Bonferroni 型の調整済み) 0.5mg 群と 0.1mg 群との間に統計学的有意差は認められなかった ($p = 0.227$)。

一方、22 週目の \log_{10} HBV DNA 変化量の平均値の対数変換した ETV-CAP 投与量に対する回帰直線の傾きの推定値が -1.24 と、統計学的に有意であることから ($p < 0.0001$ 、t 検定) \log_{10} HBV DNA 量の減少と投与量との間に用量反応性が示された。

副次的評価項目である 22 週目の PCR 法による平均 \log_{10} HBV DNA 量 [\log_{10} copies/mL] の 0.1mg 群及び 0.5mg とラミブジン群との群間差 \pm SE (投与前の \log_{10} HBV DNA 及び HBe 抗原の有無を共変量とした共分散分析モデルで推定) と 95% CI. は、それぞれ -0.39 ± 0.22 、[- 0.83, 0.05]、 -0.62 ± 0.22 、[- 1.06, - 0.18] であった。

治療期間における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、ETV-CAP 各用量 (0.01、0.1 及び 0.5mg) 群及びラミブジン 100mg 群で、各々 97.1% (34/35 例)、97.1% (33/34 例)、91.2% (31/34 例) 及び 100.0% (34/34 例) に認められ、死亡例は追跡期間も含め認められず、重篤な有害事象は 0.1mg 群で 1 例 (ALT 増加) 0.5mg 群 2 例 (大腸癌、ALT 増加) ラミブジン群 1 例 (ALT 増加・AST 増加) の計 4 例で認められ、適切な処置又は経過観察によりいずれも回復した。また、有害事象による中止例が 2 例 (0.5mg 群 1 例 [肝硬変]、ラミブジン群 1 例 [ALT 増加・悪心・倦怠感]) に認められ、転帰不明の肝硬変以外はすべて回復した。

副作用は、ETV-CAP 各用量 (0.01、0.1 及び 0.5mg) 群及びラミブジン 100mg 群で、各々 80.0% (28/35 例)、70.6% (24/34 例)、61.8% (21/34 例) 及び 76.5% (26/34 例) に認められ、主な事象は以下の通りであり、各群間に大きな違いは認められなかった。

	0.01mg群 N=35	0.1mg群 N=34	0.5mg群 N=34	ラミブジン群 N=34
副作用	80.0 % (28/35例)	70.6 % (24/34例)	61.8% (21/34例)	76.5 % (26/34例)
頭痛	17.1 % (6例)	20.6 % (7例)	0 % (0例)	14.7 % (5例)
アミラーゼ増加	8.6 % (3例)	11.8 % (4例)	2.9 % (1例)	5.9 % (2例)
白血球数減少	11.4 % (4例)	8.8 % (3例)	8.8 % (3例)	8.8 % (3例)
血中乳酸増加	17.1 % (6例)	23.5 % (8例)	14.7 % (5例)	23.5 % (8例)
尿潜血陽性	5.7 % (2例)	2.9 % (1例)	11.8 % (4例)	0 % (0例)

ラミブジン既治療例を対象とした二重盲検並行群間比較試験 (5.3.5.1-2: Study AI463-052 < 20■■年■■月 ~ 20■■年■■月 >)

ラミブジンによる治療において十分な抗ウイルス効果が得られない B 型慢性肝炎患者を対象 (目標症例数 80 例) に、本剤 52 週間投与時の安全性、抗ウイルス作用及び薬物動態を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 16 施設で実施された。用法・用量は本剤 0.5mg あるいは 1mg を 1 日 1 回、52 週間経口投与とされた。52 週目の評価終了後又は治験中止後は、非対照試験 (Study AI4630-060) へ移行するか、観察期を経て投与を終了し、他の治療法を開始することとされ、52 週目の評価で Complete Response (以下 CR、48 週目に PCR 法による HBV DNA 量が検出限界未満で、HBe 抗原が陰性であり、かつ ALT が正常化した場合) に達した症例は可能であれば、無治療で 24 週間観察することとされた。

総投与例数 84 例 (本剤 0.5mg 群 41 例、1mg 群 43 例) 全例が安全性評価対象とされ、同意撤回 2 例 (各群 1 例) を除く 82 例 (0.5mg 群 40 例、1mg 群 42 例) が有効性評価対象とされた。

主要評価項目である 48 週目の PCR 法による \log_{10} HBV DNA 量が 2 以上減少又は検出限界 (400 copies/mL) 未満になった症例の割合は、0.5mg 群 90.0% (36/40 例、95% CI [76.3, 97.2])、1mg 群 92.9% (39/42 例、95% CI [80.5, 98.5]) であり、両投与群共に真の有効率は事前に設定した閾値有効率 (45%) を上回っていた。また、層別因子としてベースライン時の HBe 抗原の有無を用いた Mantel-Haenszel 法により推定した 1mg 群の 0.5mg 群に対するオッズ比は、1.47 (95% CI [0.32, 6.82]) であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった ($p=0.613$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

副次的評価項目である 48 週目における PCR 法による HBV DNA 量が検出限界 (400 copies/mL 未満) になった症例は 0.5mg 群 32.5% (13/40 例)、1mg 群 33.3% (14/42 例)、セロコンバージョンした症例は 0.5mg 群 17.2% (5/29 例)、1mg 群 15.2% (5/33 例)、ALT が正常化した症例は 0.5mg 群 86.5% (32/37 例)、1mg 群 78.4% (29/37 例)、CR に達した症例は 0.5mg 群 15.0% (6/40 例)、1mg 群 14.3% (6/42 例) であった。なお、CR 例で 24 週間の無治療期間に移行した症例がなかったため、投与終了後の効果の持続性については評価されていない。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は全例に認められたが、死亡例は認められず、重篤な有害事象は、0.5mg 群 1 例 (胆嚢炎)、1mg 群 2 例 (結腸ポリープ、半月板障害及び ALT 増加 [各 1 例]) に認められたが、いずれも治験薬の投与を中断又は中止をすることなく回復した。また、有害事象のため本剤の投与を中止した症例は認められなかった。

副作用は、0.5mg 群 87.8% (36/41 例)、1mg 群 81.4% (35/43 例) に認められ、主な事象は、悪心 [0.5mg 群 12.2% (5/41 例)、1mg 群 0%]、倦怠感 [0.5mg 群 14.6% (6/41 例)、1mg 群 14.0% (6/43 例)]、鼻咽頭炎 [0.5mg 群 14.6% (6/41 例)、1mg 群 11.6% (5/43 例)]、頭痛 [0.5mg 群

19.5% (8/41 例)、1mg 群 20.9% (9/43 例)、アミラーゼ増加〔0.5mg 群 9.8% (4/41 例)、1mg 群 14.0% (6/43 例)、リパーゼ増加〔0.5mg 群 19.5% (8/41 例)、1mg 群 18.6% (8/43 例)、白血球数減少〔0.5mg 群 24.4% (10/41 例)、1mg 群 7.0% (3/43 例)、AST 増加〔0.5mg 群 12.2% (5/41 例)、1mg 群 7.0% (3/43 例)、血中ビリルビン増加〔0.5mg 群 9.8% (4/41 例)、1mg 群 11.6% (5/43 例)、血中ブドウ糖増加〔0.5mg 群 12.2% (5/41 例)、1mg 群 7.0% (3/43 例)、血中乳酸増加〔0.5mg 群 9.8% (4/41 例)、1mg 群 25.6% (11/43 例)、BUN 増加〔0.5mg 群 7.3% (3/41 例)、1mg 群 11.6% (5/43 例)、尿潜血陽性〔0.5mg 群 12.2% (5/41 例)、1mg 群 2.3% (1/43 例)〕であった。

B 型慢性肝炎患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験 (5.3.5.1-3: Study AI463-053 <20■年■月~20■年■月>)

抗ウイルス薬未治療の患者 (HBe 抗原の有無は問わない) を対象 (目標症例数 60 例) に、本剤 52 週間投与時の安全性、抗ウイルス作用及び薬物動態を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 14 施設で実施された。用法・用量は本剤 0.1mg、0.5mg を 1 日 1 回、52 週間経口投与とされた。52 週目の評価終了後又は治験中止後は、非対照試験 (Study AI463-060) へ移行するか、観察期を経て投与を終了し、他の治療法を開始することとされ、52 週目の評価で Complete Response (Study AI463-052 と同じ基準) に達した症例は可能であれば無治療で 24 週間観察することとされた。

総投与例数 66 例 (0.1mg 群 32 例、0.5mg 群 34 例) 全例が安全性及び有効性評価対象とされた。

主要評価項目である 48 週目の PCR 法による \log_{10} HBV DNA 量が 2 以上減少又は検出限界 (400 copies/mL) 未満になった症例の割合は、0.1mg 群 100% (32/32 例)、95% CI [89.1, 100.0]、0.5mg 群 100% (34/34 例)、95% CI. [89.7, 100.0] であり、両投与群共に事前に設定した閾値有効率 (60%) を上回っていた。

副次的評価項目である 48 週目における PCR 法による HBV DNA 量が検出限界 (400 copies/mL 未満) になった症例は 0.1mg 群 81.3% (26/32 例)、0.5mg 群 67.6% (23/34 例)、セロコンバージョンした症例は 0.1mg 群 30.8% (8/26 例)、0.5mg 群 29.6% (8/27 例)、ALT が正常化した症例は 0.1mg 群 96.4% (27/28 例)、0.5mg 群 93.8% (30/32 例)、CR に達した症例は 0.1mg 群 37.5% (12/32 例)、0.5mg 群 38.2% (13/34 例) であった。なお、CR 例で 24 週間の無治療期間に移行した症例が認められなかったため、投与終了後の効果の持続性については評価されていない。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は全例に認められたが、死亡例は認められず、重篤な有害事象は、0.1mg 群 3 例 (感染性小腸結腸炎、後天性脊椎すべり症、ALT 増加、各 1 例)、0.5mg 群 3 例 (出血性十二指腸潰瘍、靭帯損傷、椎間板突出、各 1 例) に認められ、出血性十二指腸潰瘍発現例において治験薬の投与を一時中断した以外は治験薬の投与を中断ないし中止をすることなしに改善した。

副作用は、0.1mg 群 71.9% (23/32 例)、0.5mg 群 76.5% (26/34 例) に認められ、主な事象は、頭痛〔0.1mg 群 15.6% (5/32 例)、0.5mg 群 23.5% (8/34 例)、アミラーゼ増加〔0.1mg 群 12.5% (4/32 例)、0.5mg 群 14.7% (5/34 例)、リパーゼ増加〔0.1mg 群 9.4% (3/32 例)、0.5mg 群 20.6% (7/34 例)、白血球数減少〔0.1mg 群 15.6% (5/32 例)、0.5mg 群 0%〕、血中乳酸増加

{ 0.1mg 群 25.0% (8/32 例)、0.5mg 群 29.4% (10/34 例) } であった。

(2) 海外臨床試験 < 海外主要試験 >

1) 第 相臨床試験

B 型慢性肝炎患者を対象としたラミブジン比較試験 (5.3.5.1-4: Study AI463-005 < 19 年 月 ~ 20 年 月 > 公表論文 : European Association for the Study of Liver 2001) (ブリッジング対象試験)

抗ウイルス薬未治療の B 型慢性肝炎患者 (HBe 抗原の有無は問わない) を対象 (目標症例数 180 例) に、ETV-CAP の抗ウイルス作用と安全性をラミブジンと比較するため、無作為化二重盲検群間比較試験がオーストラリア等の海外 15 カ国 39 施設で実施された。用法・用量は ETV-CAP 0.01、0.1、0.5mg 又はラミブジン 100mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与とされた。二重盲検投与期間 (投与期間 : 24 週間) 終了後は、非盲検で無治療あるいはラミブジンが投与され 36 週まで観察するとされた。

総投与例数 177 例 (0.01mg 群 54 例、0.1mg 群 36 例、0.5mg 群 46 例、ラミブジン群 41 例) 全例が安全性評価対象とされ、22 週目時点で治験薬投与を受けていた 169 例 (0.01mg 群 52 例、0.1mg 群 34 例、0.5mg 群 43 例、ラミブジン群 40 例) が有効性評価対象とされた。

主要評価項目である 22 週目の PCR 法による \log_{10} HBV DNA 量 [\log_{10} copies/mL] の ETV-CAP (0.01、0.1、0.5mg) とラミブジン群との差 (投与前の HBV DNA 量及び HBe 抗原の有無で調整) と多重性を調整した (Hochberg の方法) 95% 信頼区間は、それぞれ 0.98、[0.53, 1.42]、- 0.97、[- 1.42, - 0.51]、- 1.28、[- 1.69, - 0.86] であり、0.1mg 及び 0.5mg 群はラミブジン群に対する優越性が示された。

二重盲検投与期間における有害事象 (自覚症状) は、0.01mg 群 70% (38/54 例)、0.1mg 群 69% (25/36 例)、0.5mg 群 65% (30/46 例)、ラミブジン群 73% (30/41 例) に認められたが、死亡例は認められず、重篤な有害事象は 6 例 (0.01mg 群 3 例、0.5mg 群 1 例、ラミブジン群 2 例) で認められ、0.5mg 群の 1 例は投与開始前の肝生検時に肺出血を生じたもので、本薬は投与されなかった。また、ラミブジン群の 1 例では投与開始前より肝炎のフレアが認められ、1 日目の肝機能検査結果が得られた時点で入院、投与中止となった。上記以外の 4 例ではいずれも二重盲検投与期間に、0.01mg 群 3 例 (外傷による背部痛及び浮腫、甲状腺の新生物 (腺腫様甲状腺腫)、胆道痛 (胆石による胆道仙痛)、各 1 例)、ラミブジン群 1 例 (咽頭炎 (扁桃炎)) が認められた。主な有害事象は頭痛であり、ETV-CAP 群で 20 ~ 33%、ラミブジン群で 20% であった。次いで腹痛 (17 ~ 31%)、疲労 (11 ~ 17%)、鼻炎 (11 ~ 22%) 及び発熱 (4 ~ 15%) が多く認められた。神経系障害に分類される有害事象 (浮動性めまい、不眠症、傾眠など) の発現率は、ラミブジン群よりも ETV-CAP 群、特に 0.5mg 群で高い傾向が見られたが、明らかな差ではなかった。投与終了後の観察期間における有害事象 (自覚症状) は、0.01mg 群 31% (17/54 例)、0.1 mg 群 36% (13/36 例)、0.5mg 群 48% (22/46 例)、ラミブジン群で 49% (20/41 例) に認められ、有害事象の種類及び程度は二重盲検投与期間と類似していた。

二重盲検投与期間における有害事象 (臨床検査値) は、0.01mg 群 6% (3/54 例)、0.1 mg 群 6% (2/36 例)、0.5mg 群 2% (1/46 例)、ラミブジン群 5% (2/41 例)、観察期間における有害事象 (臨床検査値) は、0.01mg 群 9% (5/54 例)、0.1 mg 群 3% (1/36 例)、0.5mg 群 4% (2/46 例) に認められ、ラミブジン群では認められなかった。重篤な有害事象 (臨床検査値) は 0.01mg

群 2 例 (高ビリルビン血症、ALT 増加、各 1 例) 0.1mg 群 1 例 (ALT 増加及び AST 増加) が認められ、高ビリルビン血症は二重盲検投与期間に発現し、治験薬の投与が中止されたが、その他の事象は投与終了後観察期間に認められた。

ラミブジン投与中にウイルス血症を発現した B 型慢性肝炎患者を対象としたラミブジン比較試験 (5.3.5.1-11, 12: Study AI463-014 <20■■年■■月~20■■年■■月> 公表論文:

Hepatology 2001; 34: 340A, Abs673, Hepatology 2002: 300A, Abs550, J Hepatol 2003; 38(2): 32-3, Abs93, J Hepatol 2003; 38(2)166-7, Abs574, J Hepatol 2003; 38(2): 170, Abs 585)

ラミブジン投与中にウイルス血症を発現した B 型慢性肝炎患者を対象 (目標症例数 180 例) に、ETV-CAP の抗ウイルス作用と安全性をラミブジンと比較するため、無作為化二重盲検群間比較試験が米国など海外 41 施設で実施された。用法・用量は ETV-CAP 0.1mg、0.5mg、1mg 又はラミブジン 100mg を 1 日 1 回、52 週間 (最長 76 週間) 経口投与とされた。なお、24 週目に Virologic Response (bDNA 法で測定した血清 HBV DNA 量が投与開始前と比較して 1 log₁₀ 以上減少) に達した症例は 52 週まで盲検下で投与継続とされ、48 週目に Complete Response (CR: bDNA 法による DNA が 0.7MEq/mL 未満、HBe 抗原が陰性、ALT が正常の全てを満たす場合) に達した場合は、無治療で最長 24 週間観察し、Partial Response (PR: bDNA 法による DNA が 0.7MEq/mL 未満であるが、HBe 抗原が陽性、ALT が異常の少なくとも一方を満たす場合) であった場合は、更に最長 24 週間 (計 76 週間) 盲検下で投与を継続するか、本試験の非盲検投与期間へ組み入れるまで非盲検下に投与を継続することされた。

総投与例数 181 例 (0.1mg 群 47 例、0.5mg 群 47 例、1mg 群 42 例、ラミブジン群 45 例) 全例が安全性及び有効性評価対象とされた。

主要評価項目である 24 週目の bDNA 法による HBV DNA 量が検出限界 (0.7MEq/mL 又は 2.5pg/mL) 未満になった症例は、0.1mg 群 19% (9/47 例) 0.5mg 群 51% (24/47 例) 1mg 群 79% (33/42 例) ラミブジン群 13% (6/45 例) であり、0.5 及び 1mg 群のラミブジンに対する優越性が示された (それぞれ p=0.0001、p<0.0001、多重性を考慮した²検定)。

二重盲検投与期間における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、0.1mg 群 74% (35/47 例) 0.5mg 群 72% (34/47 例) 1mg 群 86% (42/86 例) ラミブジン群 84% (38/45 例) に認められ、死亡例は 3 例 (0.1mg 群 2 例、0.5mg 群 1 例) 認められ、0.1mg 群の 1 例は 366 日目に二重盲検投与期間を終了し、以後は市販のラミブジン製剤を投与されていたが、ウイルス増殖を伴う肝炎の増悪により非代償性肝障害を生じ、治験薬投与終了から約 6 ヶ月後の 551 日目に肝不全のため、死亡した。0.1mg 群の他の 1 例は投与開始 233 日目に急性虫垂炎を発症して入院し、治験薬の投与を中止したが、急性呼吸不全症候群及び敗血症性ショックを併発して、243 日目に死亡した。0.5mg 群の 1 例は 110 日間にわたっての投与を受けたが、肝細胞癌と診断されて投与中止となり、191 日目に死亡した。重篤な有害事象は、0.1mg 群 1 例、0.5mg 群 2 例、1mg 群 5 例、ラミブジン群 3 例に発現したが、群間に明らかな違いは認められなかった。また、0.5mg 群で肝細胞癌が 2 例認められたのを除き、いずれの群においても特定の事象が 2 例以上発現することはなかった。

1mg 群で 10% 以上に発現した有害事象は、頭痛、疲労、発熱、気管支炎 not otherwise specified (NOS) 及び上気道感染 NOS であり、ラミブジン群では頭痛、疲労、上気道感染 NOS、上腹部痛及び鼻咽頭炎であった。グレード 3 以上と判定された有害事象は、0.1mg 群 23% (11/47

例) 0.5 mg 群 21% (10/47 例)、1mg 群 26% (22/86 例)、ラミブジン群 20% (9/45 例) で、主な有害事象はリパーゼ増加、ALT 増加及び AST 増加であった。

無治療観察期間における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、0.1mg 群 5/15 例、0.5 mg 群 9/20 例、1mg 群 8/19 例、ラミブジン群 5/13 例であり、主な事象は AST 増加及び ALT 増加であった。死亡例以外の重篤な有害事象は、0.1mg 群 1 例 (肝性脳症及び精神状態変化)、ラミブジン群 2 例 (腹水・肝不全・細菌性腹膜炎、ウイルス感染、各 1 例) であった。

2) 第 相臨床試験

HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎患者を対象とした二重盲検比較臨床試験 (5.3.5.1-13, 14: Study AI463-022 <20 年 月 ~ 継続中>)

抗ウイルス薬未治療で HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎患者を対象 (目標症例数 630 例) に、本剤とラミブジンの有効性及び安全性を比較するため、無作為化二重盲検群間比較試験が米国の海外 137 施設で実施された。用法・用量は、本剤 0.5mg、ラミブジン 100mg を 1 日 1 回、52 週間経口投与することとされた。なお、48 週目に Complete Response (CR: bDNA 法による DNA が 0.7MEq/mL 未満かつ HBe 抗原が陰性化) に達した症例は、無治療で最長 24 週間観察し、Partial Response (PR: bDNA 法による DNA が 0.7MEq/mL 未満であるが、HBe 抗原が陽性のまま) であった症例は、96 週目又は CR に達するまで盲検下で投与を継続し、CR に達した場合は無治療で 24 週間観察することとされた。

総投与例数 709 例 (本剤群 354 例、ラミブジン群 355 例) 全例が安全性及び有効性評価対象とされ、このうち 628 例 (本剤群、ラミブジン群各 314 例) が組織学的評価対象、48 週目に CR に達した 141 例 (本剤群 74 例、ラミブジン群 67 例) が効果の持続性の評価対象、無治療期間の評価対象は 263 例 (本剤群 134 例、ラミブジン群 129 例)、投与終了後観察期間の評価対象は 267 例 (本剤群 135 例、ラミブジン群 132 例) とされた。

主要評価項目である 48 週目における肝組織学的改善率 (Knodell 壊死炎症スコアが 2 ポイント以上減少かつ Kondell 線維化スコアが 1 ポイント以上上昇しない症例の割合) は、不完全例 (中止例及び標本不良例) を無効例とした場合、本剤群 72% (226/314 例)、ラミブジン群 62% (195/314 例)、群間差とその 95% CI は、9.9%、[2.6%, 17.2%] であり、信頼区間の下限値が 0 を上回ったことから、本剤群のラミブジンに対する優越性が示された。

副次的評価項目である 48 週目の PCR 法による HBV DNA 量が 400copies/mL 未満になった症例は、本剤群 69% (246/354 例)、ラミブジン群 38% (135/355 例)、群間差 31.5%、95% CI [24.5, 38.4] であり、セロコンバージョンした症例は、本剤群 21% (74/354 例)、ラミブジン群 18% (64/355 例)、群間差 2.9%、95% CI [- 2.9, 8.7]、ALT が正常化した症例は、本剤群 78% (277/354 例)、ラミブジン群 70% (249/355 例)、群間差 8.1%、95% CI [1.7, 14.5]、CR に達した症例は、本剤群 21% (74/354 例)、ラミブジン群 19% (67/355 例)、群間差 2.0%、95% CI [- 3.8, 7.9] であった。48 週目に CR が認められた症例において、無治療で 24 週間観察したときの CR の持続していた症例は、本剤群 82% (61/74 例)、ラミブジン群 73% (49/67 例) であった。2003 年 12 月 10 日のデータ締切日まで (最長 2 年間の経過) に無作為に抽出した 194 例から得られた HBV 分離株について耐性の原因となる遺伝子の変異は認められなかった。

治療期間における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 86% (306/354 例)、ラミブ

ジン群 84% (297/355 例) に認められ、死亡例はラミブジン群 4 例 (突然の呼吸困難、悪性新生物、肝不全、死因が特定できなかった死亡、各 1 例) に認められ、重篤な有害事象は、本剤群 8% (27/354 例)、ラミブジン群 8% (30/355 例) に認められ、2 例以上で認められた事象は腹痛 (本剤群 2 例)、腹膜出血 (本剤群 2 例)、発熱 (ラミブジン群 2 例)、B 型肝炎 (ラミブジン群 2 例)、ALT 増加 (ラミブジン群 5 例) 及び肝酵素上昇 (ラミブジン群 2 例) であった。いずれかの群で 10%以上発現した有害事象は頭痛、上気道感染、鼻咽頭炎、咳嗽、発熱、上腹部痛、疲労、下痢、ALT 増加であり、いずれも両群の発現割合に大きな違いは認められなかった。グレード 3 以上と判定された有害事象は、本剤群 14% (50/354 例)、ラミブジン群 17% (60/355 例) に認められ、いずれかの群で発現率が 1%を上回ったグレード 3 以上の有害事象は、ALT 増加 (本剤群 3%、ラミブジン群 6%)、AST 増加 (本剤群 1%未満、ラミブジン群 2%) 及びリパーゼ増加 (本剤群 2%、ラミブジン群 1%) であった。

無治療観察期間における有害事象発現は、本剤群 43% (57/134 例)、ラミブジン群 53% (68/129 例) に認められ、頭痛の発現率には差が認められなかったが、5%以上の頻度で発現したその他の有害事象の発現率は、本剤群の方がラミブジン群よりも低かった。グレード 3 以上と判定された有害事象の発現率は本剤群 6% (8/134 例)、ラミブジン群 13% (17/134 例) で、いずれかの群で 5%以上に認められたグレード 3 又は 4 の事象は ALT 増加 (本剤群 < 1%、ラミブジン群 8%) のみであった。重篤な有害事象発現率は本剤群で 2% (3/134 例)、ラミブジン群で 3% (4/129 例) といずれも低かった。2 例以上で認められた重篤な有害事象は、ALT 増加 (ラミブジン群 2 例) のみであった。

ラミブジンによる治療効果が不十分な B 型肝炎患者を対象としたラミブジン比較試験 (5.3.5.1-15, 16: Study AI463-026 <20██年██月~継続中>)

ラミブジンによる治療効果が不十分な B 型慢性肝炎患者を対象 (目標症例数 270 例) に、本剤とラミブジンの有効性及び安全性を比較するため、無作為化二重盲検群間比較試験が米国等の海外 84 施設で実施された。用法・用量は、本剤 1mg、ラミブジン 100mg を 1 日 1 回、52 週間経口投与することとされた。なお、48 週目に Complete Response (CR: bDNA 法による DNA が 0.7MEq/mL 未満かつ HBe 抗原が陰性) に達した症例は、無治療で最長 24 週間観察し、Partial Response (PR: bDNA 法による DNA が 0.7MEq/mL 未満であるが、HBe 抗原が陽性と判定) であった症例は、96 週目又は CR に達するまで盲検下で投与を継続し、CR に達した場合は無治療で 24 週間観察することとされた。

総投与例数 286 例 (本剤群 141 例、ラミブジン群 145 例) 全例が安全性及び有効性評価対象とされ、このうち 240 例 (本剤群 124 例、ラミブジン群 116 例) が組織学的評価対象、また、48 週目に CR に達した 14 例 (本剤群 13 例、ラミブジン群 1 例) が効果の持続性の評価対象、無治療期間の評価対象は 55 例 (本剤群 37 例、ラミブジン群 18 例)、投与終了後観察期間の評価対象は 62 例 (本剤群 41 例、ラミブジン群 21 例) とされた。

主要評価項目は、48 週目の肝組織学的改善率及び複合評価項目の 2 つが設定され、不完全例 (中止例及び標本不良例) を無効例とした場合の 48 週目における肝組織学的改善率 (Knodell 壊死炎症スコアが 2 ポイント以上減少かつ Kondell 線維化スコアが 1 ポイント以上上昇しない症例の割合) は、本剤群 55% (68/124 例)、ラミブジン群 28% (32/116 例)、群間差とその 97.5% CI は、27.3%、[13.6, 40.9] であり、信頼区間の下限値が 0 を上回ったことから、本剤群のラミブジンに対す

る優越性が示された。また、48週目の複合評価項目（bDNA法によるHBV DNA量が0.7MEq/mL未満にかつALTが正常化（ $<1.25 \times \text{ULN}$ ）した症例の割合）は、本剤群55%（77/141例）、ラミブジン群4%（6/145例）、群間差とその97.5% CIは、50.5%、[40.4, 60.6]であり、信頼区間の下限値が0を上回ったことから、本剤群のラミブジンに対する優越性が示された。

副次的評価項目である48週目のPCR法によるHBV DNA量が400 copies/mL未満となった症例は、本剤群21%（29/141例）、ラミブジン群1%（2/145例）、群間差19.2%、95% CI [12.3, 26.1]であり、セロコンバージョンした症例は、本剤群8%（11/141例）、ラミブジン群3%（4/145例）、群間差5.0%、95% CI [-0.1, 10.2] ALTが正常化した症例は、本剤群75%（106/141例）、ラミブジン群23%（34/145例）、群間差51.7%、95% CI [41.8, 61.6] CRに達した症例は、本剤群9%（13/141例）、ラミブジン群0.7%（1/145例）、群間差8.5%、95% CI [3.6, 13.5]であった。CR例の無治療で24週間観察したときのCRの持続していた症例は、本剤群38%（5/13例）、ラミブジン群100%（1/1例）であった。

治験薬投与前後に遺伝子解析を実施した本剤群140例中11例において、投与後に既知の本剤耐性変異（rtT184、rtS202、rtM250）が認められた。48週目までにウイルス再増殖が確認されたのはそのうち1例で、データ締切日（20██年██月██日）までに、更に2例でウイルス再増殖が見られた。

治療期間における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群85%（120/141例）、ラミブジン群81%（117/145例）に認められ、死亡例は3例であり、本剤群1例では、スクリーニング時に活性リンパ球が55%認められており、110日目に脾臓リンパ腫と診断され、脾臓摘出術及び化学療法が施行された。その後、リンパ腫に伴う中枢神経系合併症のため607日目に入院し、680日目に胃腸出血のため死亡した。ラミブジン群2例（敗血症性ショック、肝不全、各1例）であった。重篤な有害事象は、本剤群10%（14/141例）、ラミブジン群8%（11/145例）に認められたが、大きな違いはなく、いずれの群においても特定の事象が2例以上で認められることはなかった。治験薬との因果関係が疑われる重篤な有害事象は、本剤群で1例（消化不良、悪心及び嘔吐）、ラミブジン群で2例（B型肝炎の急性増悪1例、肝のフレア1例）のみに認められた。いずれかの群で10%以上の割合で発現した有害事象は上気道感染、頭痛、疲労、咳嗽、悪心、鼻咽頭炎、上腹部痛及びALT増加であり、ALT増加の発現率はラミブジン群（11%）の方が本剤群（4%）よりも高かったが、その他の事象の発現割合には明らかな違いは認められなかった。グレード3以上と判定された有害事象は、本剤群17%（34/141例）、ラミブジン群16%（23/145例）に認められ、いずれかの群で発現割合が1%以上であったグレード3又は4の有害事象は、ALT増加（本剤群1%、ラミブジン群6%）、AST増加（本剤群<1%、ラミブジン群2%）及び高血糖（本剤群2%、ラミブジン群0%）であった。

無治療観察期間における有害事象発現率は、本剤群49%（18/37例）、ラミブジン群50%（9/18例）であり、いずれかの群で3例以上認められた有害事象は、上気道感染（本剤群3例）のみであった。グレード3以上の有害事象は、本剤群3%（1/37例）、ラミブジン群22%（4/18例）であった。重篤な有害事象は、本剤群8%（3/37例）、ラミブジン群6%（1/18例）で、治験薬との因果関係が疑われるものはなかった。投与終了後観察期間に重篤な有害事象を発現した症例は、本剤群で10%（4/41例）、ラミブジン群で5%（1/21例）であった。

HBe抗原陰性のB型慢性肝炎患者を対象とした二重盲検比較臨床試験 5.3.5.1-17, 18: Study

AI463-027 <20■■年■■月～継続中>)

抗ウイルス薬未治療で HBe 抗原陰性かつ HBe 抗体陽性の B 型慢性肝炎患者を対象 (目標症例数 630 例) に、本剤とラミブジンを比較するため、無作為化二重盲検群間比較試験が米国など海外 146 施設で実施された。用法・用量は本剤 0.5mg、ラミブジン 100mg を 1 日 1 回、52 週間経口投与することとされた。なお、48 週目に Composite Response (CR : bDNA 法による DNA が 0.7MEq/mL 未満かつ ALT が正常値上限の 1.25 倍未満) に達した症例は、無治療で最長 24 週間観察し、効果の持続性を検討することとされ、Virologic-only Response (PR : bDNA 法による DNA が 0.7MEq/mL 未満かつ ALT が正常値上限の 1.25 倍以上) であった症例は、96 週目又は CR に達するまで盲検下で投与を継続し、CR に達した場合は無治療で 24 週間観察することとされた。

総投与例数 638 例 (本剤群 325 例、ラミブジン群 313 例) 全例が安全性及び有効性評価対象とされ、このうち 583 例 (本剤群 296 例、ラミブジン群 287 例) が組織学的評価対象であった。投与期間が 65 週以下であった 479 例 (本剤群 259 例、ラミブジン群 220 例) が効果の持続性の評価対象、無治療期間の評価対象は 560 例 (本剤群 297 例、ラミブジン群 263 例)、投与終了後観察期間の評価対象は 562 例 (本剤群 299 例、ラミブジン群 263 例) とされた。

主要評価項目である 48 週目における肝組織学的改善率 (Knodell 壊死炎症スコアが 2 ポイント以上減少かつ Kondell 線維化スコアが 1 ポイント以上上昇しない症例の割合) は、本剤群 70% (208/296 例)、ラミブジン群 61% (174/287 例)、群間差とその 95% CI は 9.6%、[2.0, 17.3] であり、信頼区間の下限値が 0 を上回ったことから、本剤群のラミブジンに対する優越性が示された。

副次的評価項目である 48 週目の PCR 法による HBV DNA 量が 400 copies/mL 未満になった症例は、本剤群 91% (297/325 例)、ラミブジン群 73% (230/313 例)、群間差 17.9%、95% CI [12.1, 23.7]、ALT が正常化した症例は、本剤群 86% (278/325 例)、ラミブジン群 81.3% (255/313 例)、群間差 4.1%、95% CI [- 1.7, 9.8]、CR に達した症例は、本剤群 85% (275/325 例)、ラミブジン群 78% (245/313 例)、群間差 6.3%、95% CI [0.3, 12.4] であった。48 週目に CR が認められた症例において、無治療で 24 週間観察したときの CR の持続していた症例は、本剤群 48% (124/259 例)、ラミブジン群 35% (78/220 例) であった。本剤群 325 例において、ウイルス再増殖が認められた症例は認められなかったが、ラミブジン群では 8/313 例でウイルスの再増殖を認め、うち HBV 分離株の遺伝子を解析した 7 例全例でラミブジン耐性変異が認められた。本剤群から 48 週目に無作為に抽出した 210 例から得られた HBV 分離株について耐性の原因となる遺伝子の変異は認められなかった。

治療期間における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 76% (246/325 例)、ラミブジン群 79% (248/313 例) で認められ、死亡例は本剤群にのみ 2 例 (1 例は肝硬変の既往がある 53 歳の女性で、291 日目にグレード 4 の肝細胞癌と診断され、314 日目に死亡した。死因は肝細胞癌による末期肝疾患であった。他の 1 例は糖尿病及び肝腫大の既往がある 61 歳の白人男性で、肺炎、肝硬変及び腹水のため 49 日目に入院し、54 日目に死亡した。死因は多臓器不全 (糖尿病代償不全、急性肝機能不全、急性心不全、急性腎機能不全) であった。重篤な有害事象は、本剤群 6% (21/325 例)、ラミブジン群 8% (24/313 例) で認められたが、大きな違いはなく、いずれの群においても特定の事象が 3 例以上で認められることはなかった。いずれかの群で 10% 以上発現した有害事象は、頭痛及び上気道感染で、いずれも両群の発現率に大きな違いは認められなかった。グレード 3 以上と判定された有害事象は、本剤群が 8% (25/314 例)、ラミブジン群が 12% (38/313 例) に認められた。いずれかの群で発現率が 1% 以上であったグ

レード 3 又は 4 の有害事象は、リパーゼ増加（本剤群 2%、ラミブジン群 2%）及び ALT 増加（本剤群 1%未満、ラミブジン群 3%）のみであった。

無治療観察期間における有害事象発現率は本剤群が 50%（149/297 例）、ラミブジン群が 54%（142/263 例）で、大きな違いは認められなかった。ALT 増加（本剤群 7%、ラミブジン群 14%）、AST 増加（本剤群 3%、ラミブジン群 6%）及び疲労（本剤群 1%、ラミブジン群 5%）の発現率は、本剤群の方がラミブジン群よりも低かった。グレード以上の有害事象を発現した症例は、本剤群（6%）の方がラミブジン群（10%）よりも少なかった。重篤な有害事象発現率は本剤群で 5%（15/297 例）、ラミブジン群で 7%（18/263 例）であった。

< 機構における審査の概略 >

機構は主として以下の検討を行った。

(1) 海外データの外挿性の妥当性について

機構は、海外データを日本の医療環境に外挿することの妥当性について、以下の点を検討した。

1) 病態の定義及び有効性の判定について

機構は、海外では肝硬変を含む B 型慢性肝炎を代償性と非代償性に分類し、国内では、B 型肝慢性肝炎には肝硬変を含めない等、病態の進展区分に若干の違いを認めるものの、HBV による感染症であるという観点からは、基本的な病態及び治療において国内外で違いはなく、抗ウイルス薬の有効性の判定は国内外ともに HBV DNA 量の低下で評価され、ウイルス増殖の抑制により肝機能及び肝組織像の改善が得られるものとする。

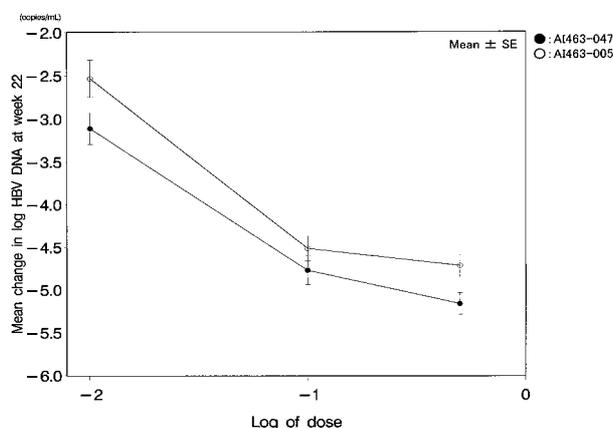
2) 薬物動態について

薬物動態については、「3. () 薬物動態試験成績の概略」の項、及び「4. () 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略」の項、参照。

3) 用量反応性について

申請者は、国内ブリッジング試験（Study AI463-047）及び海外で実施されたブリッジング対象試験（Study AI463-005）における用量反応性について検討するために、ブリッジング対象試験（Study AI463-005）のうち、国内ブリッジング試験（Study AI463-047）の対象集団と類似した対象集団として、投与前の ALT 値が基準値上限の 1.25 倍以上のサブグループを類似性比較のデータセットとし、両試験における 0.01mg 群と 0.1mg 群及び 0.01mg 群と 0.5mg 群を比較した。その結果、22 週目における HBV DNA 量 [log₁₀copies/mL] の差は、Study AI463-047 がそれぞれ - 1.61 及び - 1.95、Study AI463-005 ではそれぞれ - 2.05 及び - 2.16 であり、いずれの試験においても 0.1 及び 0.5mg 群の 0.01mg 群に対する優越性が示されたことから、用量反応性（0.01 mg 群 < 0.1 mg 群 ≤ 0.5 mg 群）が認められ、また 0.1 mg 群及び 0.5mg 群とラミブジン群を比較したところ、群間差と 95%信頼区間は、Study AI463-047 でそれぞれ - 0.39、[- 0.83, 0.05] 及び - 0.62 [- 1.06, - 0.18]、Study AI463-005 ではそれぞれ - 0.78 [- 1.41, - 0.15] 及び - 0.77 [- 1.29, - 0.26] であり、いずれの試験においても 0.1mg 群及び 0.5mg 群のラミブジン群に対する非劣性が示され、さらに 0.5mg 群のラミブジン群に対する優越性が示された。したがって、ブリッジング試験（Study AI463-047）実施前に設定した両試験間（対象集団）での類似性を判断するための基準、すなわち、ETV-CAP の 3 用量間（0.01mg 群、0.1mg 群及び 0.5mg 群）に用量反応性（0.01 mg 群 < 0.1 mg 群 ≤ 0.5 mg 群）

が認められること、 ETV-CAP0.1 mg 群及び 0.5 mg 群共にラミブジン 100 mg 群に対する非劣性が検証されること、を満たし、さらに、22 週目の \log_{10} HBV DNA 変化量に関する用量及び曲線は両試験の各投与期間の比が 1.1 ~ 1.2 で一定しており、平行していることが示され、その傾きはいずれも有意 ($p < 0.0001$, t 検定) であったことから、主要な評価指標の成績において、両試験の成績には類似性が認められると考えた。



22 週目における \log_{10} HBV DNA の投与前からの変化量に関する用量反応曲線 (Study AI463-047, 005)

機構は、申請者の考察は妥当であると判断し、また、両試験の用量反応曲線を図示したグラフについて視覚的に考察し、両試験の用量反応曲線は類似していると考え、ETV の国内外における用量反応性について類似していると考えて問題ないと判断する。

4) 有効性における HBV genotype の違いが与える影響について

機構は、日本と海外の HBV genotype の違いが、本剤の治療効果に影響を及ぼす可能性について見解を述べるよう申請者に求めたところ、申請者は以下の通り述べた。

HBV 分離株の遺伝子型は明確な地理的分布を示しており、genotype B 及び C は一般にアジアに多いのに対し、genotype A 及び D は欧米に多いことが明らかになっている (Intervirology 46: 329-338, 2003)。臨床試験における各種 HBV 遺伝子型の頻度と分布に関する解析及び HBV 遺伝子型別の有効性について国内の 3 つの臨床第 相臨床試験 (Study AI463-047, 052, 053) 並びに海外の 3 つの国際共同第 相臨床試験 (Study AI463-022, 026, 027) で検討した。以下の表に示すように各試験における genotype 別の有効性評価項目において、国内外共に genotype の違いによる差は認めなかった。

ETV 投与後の PCR 法による \log_{10} HBV DNA 量が 2 以上減少又は
検出限界未満になった割合—HBV 遺伝子型別—

HBV 遺伝子型	AI463-047 ETV 0.5 mg	AI463-053 ETV 0.5 mg	AI463-052 ETV 1 mg
A	1/1 (100.0%)	—	—
B	1/1 (100.0%)	—	0/1 (0.0%)
C	30/30 (100.0%)	33/33 (100.0%)	39/41 (95.1%)
その他*	—	1/1 (100.0%)	—

*遺伝子型 A, B, C, D, E, F, AB, DE 以外
ETV: エンテカビル

Study AI463-022 における有効性評価項目 –HBV 遺伝子型別–

Week 48 Efficacy Endpoints	HBV Genotype			
	A	B	C	D
Histologic Improvement*				
ETV 0.5 mg	60/85 (71%)	46/61 (75%)	72/102 (71%)	22/31 (71%)
LVD 100 mg	52/91 (57%)	43/66 (65%)	59/86 (69%)	20/37 (54%)
Mean HBV DNA change from baseline by PCR (log10 copies/mL)				
ETV 0.5 mg	- 7.11	- 7.04	- 6.98	- 6.70
LVD 100 mg	- 5.13	- 6.35	- 5.53	- 4.61
HBV DNA < 400 c/mL by PCR				
ETV 0.5 mg	62/94 (66%)	45/68 (66%)	87/111 (78%)	23/37 (62%)
LVD 100 mg	39/100 (39%)	27/77 (35%)	44/90 (49%)	12/49 (24%)
HBV DNA < 0.7 MEq/mL by bDNA				
ETV 0.5 mg	79/94 (84%)	66/68 (97%)	106/111 (95%)	33/37 (89%)
LVD 100 mg	59/100 (59%)	52/77 (68%)	72/90 (80%)	22/49 (45%)
ALT < 1.25 x ULN				
ETV 0.5 mg	72/94 (77%)	53/68 (78%)	90/111 (81%)	31/37 (84%)
LVD 100 mg	63/100 (63%)	56/77 (73%)	74/90 (82%)	33/49 (67%)
HBeAg Seroconversion				
ETV 0.5 mg	22/94 (23%)	6/68 (9%)	22/111 (20%)	10/37 (27%)
LVD 100 mg	20/100 (20%)	15/77 (19%)	18/90 (20%)	5/49 (10%)
HBV DNA < 0.7 MEq/mL and ALT < 1.25 x ULN				
ETV 0.5 mg	63/94 (67%)	52/68 (76%)	88/111 (79%)	29/37 (78%)
LVD 100 mg	49/100 (49%)	45/77 (58%)	67/90 (74%)	18/49 (37%)

*適切な治療前サンプルがあり、Knodell 壊死炎症性スコアが投与前値から 2 以上改善したものを評価対象
ETV: エンテカビル、LVD: ラミブジン

Study AI463-027 における有効性評価項目 –HBV 遺伝子型別–

Week 48 Efficacy Endpoints	HBV Genotype			
	A	B	C	D
Histologic Improvement*				
ETV 0.5 mg	17/25 (68%)	24/44 (55%)	42/54 (78%)	100/144 (69%)
LVD 100 mg	15/29 (52%)	34/55 (62%)	34/49 (69%)	71/124 (57%)
Mean HBV DNA change from baseline by PCR (log10 copies/mL)				
ETV 0.5 mg	- 4.11	- 5.26	- 5.40	- 5.42
LVD 100 mg	- 4.28	- 4.46	- 4.97	- 4.82
HBV DNA < 400 c/mL by PCR				
ETV 0.5 mg	30/33 (91%)	41/46 (89%)	55/57 (96%)	142/157 (90%)
LVD 100 mg	23/33 (70%)	46/60 (77%)	42/51 (82%)	92/135 (68%)
HBV DNA < 0.7 MEq/mL by bDNA				
ETV 0.5 mg	31/33 (94%)	43/46 (93%)	55/57 (96%)	149/157 (95%)
LVD 100 mg	29/33 (88%)	52/60 (87%)	47/51 (92%)	122/135 (90%)
ALT < 1.25 x ULN				
ETV 0.5 mg	28/33 (85%)	38/46 (83%)	48/57 (84%)	136/157 (87%)
LVD 100 mg	27/33 (82%)	44/60 (73%)	43/51 (84%)	112/135 (83%)
HBV DNA < 0.7 MEq/mL and ALT < 1.25 x ULN				
ETV 0.5 mg	28/33 (85%)	38/46 (83%)	47/57 (82%)	133/157 (85%)
LVD 100 mg	27/33 (82%)	41/60 (68%)	42/51 (82%)	107/135 (79%)

*適切な治療前サンプルがあり、Knodell 壊死炎症性スコアが投与前値から 2 以上改善したものを評価対象
ETV: エンテカビル、LVD: ラミブジン

Study AI463-026 における有効性評価項目—HBV 遺伝子型別—

Week 48 Efficacy Endpoints	HBV Genotype			
	A	B	C	D
Histologic Improvement*				
ETV 1.0 mg	18/33 (55%)	14/21 (67%)	14/26 (54%)	17/35 (49%)
LVD 100 mg	7/28 (25%)	6/16 (38%)	2/26 (8%)	16/37 (43%)
Mean HBV DNA change from baseline by PCR (log10 copies/mL)				
ETV 1.0 mg	- 5.74	- 6.37	- 4.63	- 4.56
LVD 100 mg	- 0.14	- 0.37	- 0.42	- 0.73
HBV DNA < 400 c/mL by PCR				
ETV 1.0 mg	12/37 (32%)	7/23 (30%)	5/27 (19%)	4/45 (9%)
LVD 100 mg	0/32 (0%)	1/17 (6%)	0/28 (0%)	1/56 (2%)
HBV DNA < 0.7 MEq/mL by bDNA				
ETV 1.0 mg	27/37 (73%)	15/23 (65%)	21/27 (78%)	23/45 (51%)
LVD 100 mg	0/32 (0%)	1/17 (6%)	1/28 (4%)	6/56 (11%)
ALT < 1.25 x ULN				
ETV 1.0 mg	27/37 (73%)	16/23 (70%)	22/27 (81%)	36/45 (80%)
LVD 100 mg	7/32 (22%)	4/17 (24%)	5/28 (18%)	17/56 (30%)
HBeAg Seroconversion				
ETV 1.0 mg	5/37 (14%)	3/23 (13%)	1/27 (4%)	1/45 (2%)
LVD 100 mg	0/32 (0%)	2/17 (12%)	2/28 (7%)	0/56 (0%)
HBV DNA < 0.7 MEq/mL and ALT < 1.25 x ULN				
ETV 1.0 mg	22/37 (59%)	12/23 (52%)	18/27 (67%)	20/45 (44%)
LVD 100 mg	0/32 (0%)	1/17 (6%)	1/28 (4%)	4/56 (7%)

*適切な治療前サンプルがあり、Knodell 壊死炎症性スコアが投与前値から 2 以上改善したものを評価対象

ETV: エンテカビル、LVD: ラミブジン

また、中国で実施された第 1 相臨床試験 (Study AI463-047) では genotype B と C が最も多かったが、HBV DNA 量の減少等の有効性評価項目について genotype B と C の間で差は認めなかった。

HBV の遺伝子型決定は日常診療以外の研究レベルでなされており、現時点では HBV 遺伝子型が患者の治療法の選択の一助となり得るかどうかは明確とはなっていない。一方、これまでに HBV の遺伝子型が HBV 感染の臨床経過に影響を及ぼす可能性について次のような報告がなされている。genotype B に比べ、genotype C ではより重症の肝疾患に移行する可能性がある。また、genotype C の感染患者は自然経過によりセロコンバージョンする割合が genotype B の感染患者に比べ著明に低く、またその時期も遅い (Intervirology 2001;44:43-47)。しかしながら、HBV の遺伝子型と薬剤による治療効果との関係については、既存の核酸誘導体の報告ではいずれの薬剤も各種 HBV 遺伝子型における治療効果は同等であり、遺伝子型による明らかな相違を示したものは無い (Gastroenterology 2003;125:107-116、J Viral Hepatitis 2005;12:111-124)。ETV に関して、HBV 遺伝子型の違いが ETV の抗ウイルス効果に影響を及ぼす可能性はないと考える。

機構は、国内及び中国では genotype B 及び C がほとんどであり、欧米では genotype A 及び D が多いものの、ETV についても genotype の違いにより HBV DNA の抑制効果及び肝組織像の改善効果等の有効性に差異を認めてないことから、海外 相臨床試験の結果を国内に外挿することに問題はないと判断し、申請者の回答を了承した。

5) 安全性について

機構は、国内・海外の安全性データについて、日本人と欧米人における相違の有無について考察するよう、またブリッジング試験とブリッジング対象試験における安全性データの類似性に関して申請者の見解を述べるよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

国内臨床試験（Study AI463-047、052、053）において発現した主な有害事象は頭痛、上腹部痛、倦怠感、鼻咽頭炎、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加、血中乳酸増加等であった。海外主要4試験（Study AI463-022、027、026、014）において発現した主な有害事象は頭痛、鼻咽頭炎、上気道感染、咳嗽等であった。海外臨床試験と比較すると、臨床検査値に関わる有害事象の発現が国内臨床試験において多く認められており、この原因は、国内臨床試験では臨床検査値異常変動判定の評価を統一するため、異常変動の判定基準を作成したのに対し、海外臨床試験では主に治験薬の投与中止・延期を必要としたもの、処置を要したものの、臨床症状を伴う場合について臨床検査値に関わる有害事象と判定したためと考える。その他の有害事象については日本と海外における臨床試験において同様の事象の発現がみられることにより、日本人と欧米人との間で相違はないものとする。また、発現頻度は国内臨床試験においてやや高い傾向があったが、大きな違いではなく、種類と同様に相違はみられないものと考えた。

国内のブリッジング試験（AI463-047）と海外のブリッジング対象試験（AI463-005）のALT値が基準値上限の1.25倍以上の部分集団について安全性の類似の検討を行った。自覚症状に関わる有害事象では、国内ブリッジング試験が海外ブリッジング対象試験に比し各投与群においてやや高い発現頻度を示したが、投与群間の頻度の違いは両試験で類似した傾向を示した。各群に共通して10%以上発現した有害事象は国内ブリッジング試験では、鼻咽頭炎であり、海外ブリッジング対象試験では上腹部痛及び頭痛であった。それ以外にいずれかの群で10%以上発現した事象は国内ブリッジング試験では下痢及び頭痛で、海外ブリッジング対象試験では下痢、悪心、疲労、発熱、鼻咽頭炎、上気道感染、関節痛、背部痛、頸部痛、浮動性めまい、不眠症及びその他の有害事象であった。臨床検査値については、両試験とも、治療期間中に肝機能検査値においてALT値及びAST値の異常を示した症例が多く、国内ブリッジング試験では各群でALT値異常が88.6～100%、AST値異常が65.7～85.3%、海外ブリッジング対象試験では各群でALT値異常が93.8～100%、AST値異常が64.5～87.0%であった。その他、白血球数及び好中球数については異常値を示した症例が海外に比して国内で多かった以外は、各項目において試験間で大きな差異はなかった。以上の結果から国内ブリッジング試験と海外ブリッジング対象試験で得られたETVの安全性プロファイルに関して両試験間に大きな相違はないと考える。

機構は、有害事象の評価方法が国内外の臨床試験で異なることから、安全性については精密な比較は困難なものの、国内外で特に問題となるような安全性の違いはないと判断し、申請者の回答を了承した。

以上の検討を踏まえて、機構は、海外成績を基に本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

(2) 臨床的位置づけについて

機構は、現在の本邦におけるB型肝炎の治療法を踏まえた上で、本剤の臨床的位置づけについて、本剤の投与対象、既承認の抗ウイルス薬の中での位置づけ、IFN等の抗ウイルス薬以外の他

の薬剤も含めた薬物療法におけるインターフェロンなど他の療法も含めたなかでの位置づけについて申請者に見解を示すよう求めたところ、以下の回答を得た。

国内で実施されたブリッジング試験を含む 3 つの臨床第 相臨床試験及び海外での 3 つの臨床第 相臨床試験は、すべて単独投与で実施され、現在 B 型慢性肝炎の治療に広く使用されているラミブジンに優る有効性と同等の安全性が示されたことより、本剤はヌクレオシド未治療例並びにラミブジン不応例に対して、HBe 抗原の有無に関わらず、単独投与で使用できるものと考えている。一方、アデホビル耐性患者を対象とした臨床試験はこれまで実施されていないが、*in vitro* の系でアデホビル耐性遺伝子変異を有する HBV (rtN236T 変異株) が ETV に対して野生株と同様の感受性を有することが示されている。更に、ラミブジン耐性遺伝子変異にアデホビル耐性遺伝子変異 (rtL180M + rtM204V + rtN236T) が追加されても、ETV に対する感受性はラミブジン耐性遺伝子変異 (rtL180M + rtM180M) のみの場合と変わらず、アデホビル不応患者も本剤の対象となると考える。また、HepG2.2.15 細胞を用いた非臨床試験において、ETV の抗ウイルス作用を他のヌクレオシド又はヌクレオシドアナログ (ラミブジン、アデホビル、エムトリシタピン、telbivudine) と比較した場合、*in vitro* のアッセイで最も強い抗ウイルス作用を示し、更に ETV に対する耐性遺伝子の発現は、これまでラミブジン耐性 HBV 変異株を有する患者において確認されたのみであり、稀であることから、本剤は B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス薬剤の中で第一選択薬として位置づけられると考える。一方、抗ウイルス薬以外の治療に関して、IFN は広範囲な有害事象の発現が知られており、また注射剤のため治療が限定されているのが現状で、更に、IFN は ALT が低い患者には効果が弱く、また、肝硬変の患者への投与は非常に危険であることが知られている。ステロイド離脱療法は、対象患者の選択とその治療に細心の注意が必要とされ、多くの医療機関で使用されるに至っていない。本剤は IFN に対して効果を示さなかった患者に対しても安全かつ有効であることが示されており、HBV 感染疾患である B 型慢性肝炎において根本的な治療法といえる。以上より、本剤は B 型慢性肝炎の治療に対して、単独投与による第一選択薬として位置づけられるものと考えている。

機構は更に、ラミブジン不応例に対する二次療法として、本剤単独投与と、ラミブジンにアデホビルを上乗せする併用療法の使い分けについて申請者の見解を述べるよう求めたところ、以下の回答を得た。

In vitro 細胞培養において HBV DNA ポリメラーゼの ETV に対する感受性を検討したところ、ラミブジン耐性アミノ酸変異 (rtL180M 及び rtM204V/I) の存在によって、その感受性が 1/8 以下に減少した。しかし、本剤投与患者の血漿中濃度に相当する濃度の ETV が細胞外に存在すれば細胞内のエンテカビル三リン酸の濃度はラミブジン耐性 HBV DNA ポリメラーゼに対しても抗ウイルス活性を示すために必要とされる濃度を上回ることが示された。以上の知見に基づき、本剤 1mg を選択し臨床第 相臨床試験 AI463-026 試験を実施した。その結果、本剤群の治療前の HBV DNA 量の中央値は 9.32 log₁₀ copies/mL であったのに対し、48 週時における HBV DNA の平均変化量は - 5.14 log₁₀ copies/mL であった。一方、代償期にあるラミブジン不応例の慢性 B 型肝炎を対象としたアデホビルとラミブジンを併用した試験成績は 2 報が報告されており、GS-00-461 試験では 20 例にラミブジン + アデホビルが投与されて、治療前の HBV DNA の中央値は 8.42 log₁₀ copies/mL であったのに対し、48 週時における HBV DNA の平均変化量は - 3.46 log₁₀ copies/mL であった (Gastroenterology 2004;126:91-101)。もう 1 つの試験では、46 例にラミブジン + アデホビルが投与されており、治療前の HBV DNA の中央値は 8.95 log₁₀ copies/mL であ

ったのに対し、52週時におけるHBV DNAの変化量の中央値は $-4.73 \log_{10}$ copies/mLであった（Gastroenterology 2004;126:81-90）。現在まで、ラミブジン不応患者を対象として、ラミブジン+アデホビル併用投与と本剤単独投与を比較した臨床試験は実施されていないが、報告されている文献を比較・検討した結果、ラミブジン不応患者に対する本剤単独投与の有効性は、ラミブジン+アデホビル併用投与と少なくとも同等であるということが示唆された。また、アデホビルは投与の際に腎機能障害への注意が必要であること、さらに、ラミブジン不応患者で本剤治療が無効となった患者から得られたHBV分離株は、*in vitro*においてアデホビルに対する感受性を有していたことが報告されていることから、ラミブジン不応患者に対しては、ラミブジン+アデホビル併用投与に先立ち、エンテカビルを第一選択として使用することの妥当性が支持されるものと考えられる。

機構は更に、他剤と併用される可能性、他剤から本剤への切り替え方法、本剤投与を中止した後の治療法について見解を述べるよう申請者に求めたところ、以下の回答を得た。

他の薬剤とエンテカビルの併用による有効性と安全性に関する検討は現在実施されていない。当初海外のStudy AI463-901では、先行する第Ⅰ相臨床試験に組み入れられ、改善が認められないか部分改善（PR）又治療中止後リバウンドを発現した患者に対して、ラミブジンとの併用で本剤を継続投与する非盲検試験として実施された。しかし、既にラミブジン耐性変異を有し、更に二次的なETVの変異を生じることでETVの表現型耐性を発現することが示されたため、当該臨床試験は本剤単独投与に変更して継続されている。ラミブジンに継続的に曝露されることで、ラミブジン耐性遺伝子変異の出現・維持に有利な選択圧がかかり、結果的にETV耐性遺伝子変異の出現リスクが高くなるため、ラミブジンと本剤の併用は原則推奨できない。

ラミブジンから本剤の切り替えに関して、国内第Ⅱ相臨床試験 Study AI463-052 及び海外第Ⅱ相臨床試験 Study AI463-026 において、併用期間を設けずラミブジンから本剤に直接切り替えた場合にHBV DNA上昇を伴うALTフレアは認められなかったことより、併用期間を設けずに本剤に切り替えを行っても臨床的に問題ないものと考えられる。

本剤の投与が中止された後の治療方針に関しては、これまでの臨床試験では、本剤の治療中止は同意撤回等による場合が多く、その後の治療方針も医師の裁量に任されており、その選択理由に関しても情報が無い。したがって、投与中止後の治療方針に関して実際の臨床経験に基づき示すことは困難であり、現時点では本剤の投与中止の理由により治療選択肢は個々の患者で検討すべきであると考えられる。しかし、アデホビルは*in vitro*の実験ではETVと交差耐性を示さないことから、ETV耐性が認められた場合は、アデホビルはその選択肢の一つになりうるものと考えられる。

機構は、国内ではB型慢性肝炎に対する抗ウイルス薬剤の第一選択薬としてラミブジンによる治療が行われており、ラミブジン不応の患者に対してはラミブジンにアデホビルを上乗せする療法が行われているが、ETVの臨床試験成績から抗ウイルス薬未治療例に対してはETVが第一選択となるという申請者の説明を了解した。また、機構はラミブジン不応例に対して本剤単独投与に切り替えるのかアデホビルを上乗せするべきなのかは現時点で直接比較したデータが存在しないものの、本剤の単独投与も選択肢の一つになると考えるが、本剤はラミブジンと交差耐性を認めていることから、ラミブジンと交差耐性のないアデホビルの併用療法と比較し長期的に耐性株が増加する可能性はないか今後も情報収集し、臨床現場に適切に情報提供する必要があると機構は考える。一方、アデホビル耐性例における有効性について臨床試験は得られていないものの、

in vitro の成績で交差耐性を認めていないことよりラミブジン不応かつアデホビル不応例に関しても本剤の有効性は期待できると考える申請者の回答は妥当と判断したが、臨床試験において確認されたものではなく、ラミブジン及びアデホビル不応例に対する本剤の有効性について市販後に情報収集していく必要があると考える。

また、耐性株の問題から本剤を単独で使用し他剤と併用すべきではないことは十分注意喚起していくことが必要と考えるが、他剤からの切り替えに際し ALT フレアの出現が起こらないかという点について今後も注意深く情報を収集していくことが重要であると考え（「(8) 製造販売後の検討事項について」の項、参照）。更に、本剤の投与を、副作用あるいは耐性株の問題で中止し他剤への切り替えを必要とする患者は、臨床試験からはその頻度は少なく、その治療方針を示すことは困難ではあることは理解するが、本剤の長期にわたる使用により耐性株の出現も今後増加していく可能性も考えられることから、ETV 耐性株の発現状況と本剤中止後の治療、安全性について情報収集していく必要があると考える。

(3) 効能・効果について

国内では、一般に慢性肝炎と肝硬変を区別しており、国内 相臨床試験においても対象である慢性 B 型肝炎の中には肝硬変患者は含まれていない。一方海外では、代償性肝硬変患者は慢性 B 型肝炎患者の一部と見なされ、提出された海外臨床試験においても対象に含まれている。このことを踏まえ、機構は、代償性肝硬変患者における本剤の有効性について B 型慢性肝炎との間に差異はないのか申請者に説明するよう求めたところ、以下の回答を得た。

代償性肝硬変を有する慢性 B 型肝炎患者における本剤の効果を解析するため、海外第 相臨床試験の試験開始時の肝生検で Knodell 線維化スコアが 4 を呈した患者を選択して部分解析を行った。その結果、代償性肝硬変を有する慢性 B 型肝炎患者においても同様の ETV の抗ウイルス作用が確認された。

AI463022 試験（ヌクレオシド未治療 HBe 抗原陽性患者）：評価項目

48 週評価項目	症例全体		肝硬変群	
	ETV N=354	LVD N=355	ETV N=25	LVD N=27
肝組織学的改善*	72%	62%	76%	67%
HBV DNA < 300 c/mL by PCR	67%	36%	96%	59%
ALT ≤ 1.0 x 正常上限	68%	60%	60%	52%
HBeAg セロコンバージョン	21%	18%	32%	30%

*ベースラインで評価可能なサンプルが得られ、Knodell 壊死炎症スコアで 2 以上改善が認められた患者

AI463027 試験（ヌクレオシド未治療 HBe 抗原陰性患者）：評価項目

48 週評価項目	症例全体		肝硬変群	
	ETV N=325	LVD N=313	ETV N=19	LVD N=28
肝組織学的改善*	70%	61%	74%	54%
HBV DNA < 300 c/mL by PCR	90%	72%	95%	57%
ALT ≤ 1.0 x 正常上限	78%	71%	79%	57%

*ベースラインで評価可能なサンプルが得られ、Knodell 壊死炎症スコアで 2 以上改善が認められた患者

AI463026 試験 (ラミブジン不応患者): 評価項目

48 週評価項目	症例全体		肝硬変群	
	ETV N=141	LVD N=145	ETV N=14	LVD N=9
肝組織学的改善*	55%	28%	50%	22%
HBV DNA < 300 c/mL by PCR	19%	1%	21%	0
ALT ≤ 1.0 x 正常上限	61%	15%	50%	11%
HBeAg セロコンバージョン	8%	3%	0	0

*ベースラインで評価可能なサンプルが得られ、Knodell 壊死炎症スコアで 2 以上改善が認められた患者

機構は、更に非代償性肝硬変患者に対する本剤の有効性について申請者の見解について説明を求めたところ、申請者は以下の通り、回答した。

B 型慢性肝炎の非代償性肝硬変を有する患者に対する本剤の治療効果は、進行中の臨床試験 (AI463-048) で現在評価している。中間解析では、投与を受けた症例 80 例 (本剤群 45 例、アデホビル群 35 例) のデータが報告されており、うち 65 例が少なくとも 24 週間の治療を受けていた。投与群間の背景に偏りがあるものの、主要評価項目である投与 24 週目における PCR 法による HBV DNA 量の投与前からの平均変化量は、本剤群が - 4.20 log₁₀ copies/mL、アデホビル群が - 3.13 log₁₀ copies/mL であった。中間解析の時点で入手できたデータに基づくと、本剤投与により、非代償性肝硬変を有する B 型慢性肝炎患者では HBV DNA 量が急速かつ著明に減少するものと考えられる。

機構は、海外第 相臨床試験において代償性肝硬変患者では全症例全体と比較し、ウイルスマーカー、肝機能及び肝組織像の改善について同様の効果が示されていることから、代償性肝硬変患者を本剤の投与対象に含めることは可能であると考え。一方、非代償性肝硬変患者では、海外臨床試験による中間成績しかなく、慢性肝炎患者を対象とした第 相臨床試験で主要評価項目である肝組織像の改善は有効性評価項目となっていない。また非代償性肝硬変患者では長期的な有効性の評価指標として Child-Pugh スコア等で示される肝予備能等も重要であり、現段階で非代償性肝硬変患者での本剤の肝機能及び肝組織像に関する有効性が十分示されたとは言いがたいと考える。しかしながら、慢性肝炎から代償性及び非代償性肝硬変までは連続病態であり、本剤の作用機序を鑑みても HBV の増殖抑制効果は同様に期待できると考える。また、より重篤な病態である非代償性肝硬変患者を本剤の効能・効果から除外することは患者の生命予後を直接左右しかねず、国内にて臨床試験を行うことも困難と考える。したがって、非代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験の成績がまとまり次第早期に報告すること、国内においては製造販売後に非代償性肝硬変患者への本剤の有効性及び安全性を調査すること、それらの結果が得られるまでは非代償性肝硬変患者における本剤の情報は限られていることを情報提供することを前提として、非代償性肝硬変を含む肝硬変患者を本剤の投与対象として差し支えないものと判断する。この点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

(4) 用法・用量の妥当性について

1) ヌクレオシド未治療例について

国内ブリッジング試験 (StudyAI463-047) 及び海外ブリッジング対象試験 (StudyAI463-005) において、主要評価項目である PCR 法で測定した血清 HBV DNA 量に用量反応性が認められ

ている。一方、安全性については、国内臨床試験（ラミブジン不応例 StudyAI463-05）、海外臨床試験 StudyAI463-014、004 において、エンテカビル 0.5 mg 群と 1 mg 群で差が認められないことから、機構は、ヌクレオシド未治療例に対して 1mg について検討する必要があるか見解を述べるよう申請者に求めたところ、以下の回答を得た。

有効性に関しては、用量設定試験である海外第 相臨床試験 Study AI463-005 の HBV DNA 減少量の結果を受け、ヌクレオシド未治療患者に対する第 相臨床試験では、本剤の用量を 0.5 mg と設定した。Study AI463-022 と Study AI463-027 の二つの第 相臨床試験で、本剤 0.5 mg は他のヌクレオシド治療薬に対して優越性を示した。これらの 48 週に及ぶ第 相臨床試験においては、慢性 B 型肝炎に対するこれまでの治療より優れた HBV DNA 減少という結果が得られ、本剤 0.5mg により治療されたヌクレオシド未治療の患者からは ETV 耐性は現在までみつかっていない。これらの第 相臨床試験のデータより本剤 0.5 mg の用量は高い有効性を示し、かつ考えられる安全性に関するリスクを最小限にするという点において好ましいバランスを保持しているものと考えられる。したがって、ヌクレオシド未治療患者に対して、本剤 0.5 mg は、必要な有効性と安全性を満たしており、本剤 0.5 mg を上まわる用量を検討する必要があると考える。

機構は、ヌクレオシド未治療例に対して、海外第 相臨床試験の結果からラミブジンと比較し、優れた HBV DNA 減少効果が得られていることから 0.5mg で有効性は十分であるとの申請者の主張については一定の理解はする。しかし、仮にヌクレオシド未治療例に対して本剤の HBV DNA の減少効果が不十分であった場合、安全性に問題がなければ 1mg に増量する方法も考えられることから、ETV の HBV DNA 複製の抑制の観点から 0.5mg 以上の用量について検討する必要はないか申請者に見解を述べるよう求めたところ、以下のような回答を得た。

本剤を 1 日 1 回 0.5mg 投与して効果が認められなかったヌクレオシド未治療例患者に対して、エンテカビルを 0.5mg から 1mg に増量することによって臨床上のベネフィットは増大すると考えられるものの、この仮説を裏付けるデータは現在得られていない。海外のヌクレシド未治療例を対象とした第 相臨床試験（AI463-022、AI463-027 試験）において、投与 48 週目に Non-responder（HBV DNA 量が bDNA 法で 0.7MEq 以上）と判定された本剤投与群の症例は少数であり、AI463-022 試験の 354 例中 19 例（5%）及び AI463-027 試験の 325 例中 3 例（1% 未満）であった。しかしながら、これらの症例の多くでは、本剤 0.5mg の 1 日 1 回 48 週間投与により HBV DNA の減少が認められている。すなわち、投与 48 週後に non-responder と判定された 22 例のヌクレオシド未治療例における PCR 法における HBV DNA 量の投与前からの変化量は平均で $-4.71 \log_{10} \text{copies/mL}$ であり、また、non-responder と判定された 22 例中 18 例の症例では、48 週目の PCR 法による HBV DNA 量が $2 \log_{10} \text{copies/mL}$ 以上減少していた。国内で実施したヌクレオシド未治療例を対象とした AI463-053 試験においては、HBV DNA 量は PCR 法で測定したが、本剤 0.1mg 又は 0.5mg を投与された全ての症例において 48 週目の HBV DNA 量が $5.8 \log_{10} \text{copies/mL}$ （bDNA 法による測定限界の 0.7MEq/mL に相当）となっていた。さらに、AI463-047 試験においても、既に 22 週目に本剤 0.5mg の全例で bDNA 法による HBV DNA 量が 0.7MEq/mL 未満となっていた。抗ウイルス療法の目標は HBV DNA 複製の抑制であり、これが肝疾患進行や肝細胞癌の発生を抑制する上で重要と考えられているが、抗ウイルス療法の効果を定義する上で、HBV DNA 量を最低どのくらい低下させる必要があるかという点について明確なコンセンサスは得られていない。

機構は、忍容性があるのであれば、高用量を以って確実に治療を行うのが感染症治療においては一般的であり、本剤においても安全性を維持した上で最大限の効果、最小限の耐性菌出現となる用法・用量を引き続き探索することが重要であると考え。0.5mg で効果不十分な症例等、1mg まで増量を検討する余地は残されていると考えるものの、現時点では、臨床試験において明らかに用量不足と考えられる症例はほとんどないこと、ヌクレオシド未治療例に対して1mg の有効性を検討した成績がないこと、0.5mg でもラミブジンと比較し有効性において優っていることから0.5mg を常用量として承認することは差し支えないと考える。

2) ラミブジン不応例について

海外臨床試験 (Study AI463-014) の結果、血清 HBV DNA 量が bDNA 法で 0.7MEq/mL 未満になった症例の割合は、本剤 1mg 群 (79%) が 0.5mg 群 (51%) を有意に上回ったことから、ラミブジン不応例の用量は 1mg/日とされたが、国内臨床試験 (Study AI463-052) では PCR 法による HBV DNA 量 2 log₁₀ 以上減少するか検出限界未満になった症例の割合は、本剤 1mg 群 (93%) が 0.5mg 群 (90%) で、用量による差が認められていない。機構は、国内臨床試験で 0.5mg と 1mg の間で差が認められなかった原因を考察し、1mg を超える用量で有効性が増す可能性について見解を述べるよう申請者に求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

ラミブジン不応患者に対する本剤 1 mg の用量設定は、第 相用量設定試験 (Study AI463-014) に基づきなされた。第 Ⅰ 相臨床試験では、HBV DNA 量減少効果が 48 週にわたって慢性 B 型肝炎のこれまでの治療による効果より勝っていることが示された。

国内では、ラミブジン不応患者に対する第 Ⅰ 相試験 AI-463-052 が行われた。この試験における主要評価項目は、48 週時に開始時と比較して 2 log₁₀ 以上 PCR 法による HBVDNA 量が減少するかまたは検出限界 (400 copies/mL) 未満となった症例の割合とする評価項目であった。この評価項目で、本剤 0.5mg 群で 90%、本剤 1mg 群で 93% の高い割合で主要評価項目が達成され、両群間で差が認められなかった。しかし、この 2 群の 24 週と 48 週における HBV DNA 量の分布では、24 週時点で、HBV DNA レベルにおいて 10,000 copies/mL 未満である患者の割合は、本剤 0.5mg 群では 27.5%、本剤 1mg 群では 47.5% である。48 週では、HBV DNA 量が 10,000 copies/mL 未満である患者の割合は、本剤 0.5mg 群では 42.5%、本剤 1mg 群では 59.5% である。すなわち、本剤 1mg 群と本剤 0.5mg 群の差が保たれたまま HBV DNA 量の時間分布が時間経過にしたがって低い方へ移動していることから、本剤 1mg がより有効であることが一貫していると考えられ、本剤 1mg の用量をラミブジン不応患者に対して設定したことは妥当であったと考えられる。以上を踏まえ、国内臨床試験で既に本剤 1mg 群で 93% の評価項目を達成していることを鑑み、ラミブジン不応患者でより高用量の試験を行う必要は現時点ではないと思われる。

機構は、1mg を超える用量では使用経験がないことから安全性に懸念があること、AI463-052 試験では投与中及び投与終了後の HBV DNA 量を 10,000 copies/mL 未満である患者の割合で評価した場合 1mg 群が勝っていること、並びに高い割合で主要評価項目についての有効率が達成されていることから、1mg を超える用量での検討が必要ないとする申請者の解答を妥当と判断し、回答を了承した。

3) 非代償性肝硬変患者について

非代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験 (AI463-048) では、本剤の用量を 1mg と設定とされていることからその設定根拠について見解を述べるよう申請者に求めたところ、以下の回答を得た。

AI463-048 試験では、非代償性肝硬変の B 型慢性肝炎患者の大部分にはラミブジン治療歴があり、治療効果が十分でないという予測に基づいて本剤の投与量を 1mg に設定した。最新の間接報告によると 80 例に治験薬 (本剤 1mg、アデホビル 10mg) が投与され、抗ウイルス効果及び良好な安全性が示された。しかし、本試験においてはラミブジン耐性変異株でない患者は 80 例中 37 例の 46% (本剤群で 42%、アデホビル群で 51%) 含まれていた。一方、代償性肝硬変患者における有効性及び安全性は、海外の第 Ⅲ 相臨床試験 (AI463-02、026、027) で示されているように B 型慢性肝炎患者全体と同じ成績であり病態による差はないものとする (「(3) 効能・効果について」及び「(7) 安全性について」の項、参照)。したがって、非代償性を伴う場合であっても、通常は 0.5mg を 1 日 1 回、ラミブジン不応患者には 1mg を 1 日 1 回経口投与することで問題ないとする。なお、腎機能障害を合併している場合であっても、添付文書 (案) の用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載したとおり、投与間隔を調整することで対応可能とする。

機構は、ラミブジンの耐性ウイルス株の発生率が高率であり、国内外ともに B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス薬として最初に承認された薬剤であることから、連続病態である非代償性肝硬変患者においてラミブジン不応例が多いことは予測できるが、非代償性肝硬変患者は比較的高齢者が多く、また腎機能障害を合併している症例も少なくないことから、未治療の患者に投与初期から本剤 1mg を投与することは安全性上の懸念もあると考える。ETV の薬理作用からも、一般の B 型慢性肝炎と同様、0.5mg を通常量とし、ラミブジン不応例に対しては 1mg を経口投与するとすることが妥当と判断し、申請者の回答を了承した。

(5) 長期投与について

1) 48 週以降の有効性について

機構は、本剤を 48 週目移行も持続投与した場合の有効性について回答するよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

ヌクレオシド未治療 HBe 抗原陽性患者に関し行われた海外第 Ⅲ 相臨床試験 (AI463-022) では、243 名の本剤で治療された患者が、48 週時点で HBV DNA が 0.7 MEq/mL 未満だが HBe 抗原陽性の Partial Response のみを満たし、2 年目の投与へ移行した。HBV DNA が 0.7 MEq/mL 未満の Partial Response は 2 年目末に 97% (235/243 例) の患者で保たれていた。Partial Response のみを満たし、2 年目の投与へ移行した症例は、その 64% (156/243 例) が 1 年目の最終観察の時点で PCR 法による HBV DNA が検出限界未満 (300 copies/mL 未満) であったが、2 年目末には 81% (197/243 例) が検出限界未満となった。HBV DNA が検出限界未満となった割合が増加したことは、2 年目投与を続行する利点といえる。同様に 2 年目投与から得られる利益として、ALT 正常化もあげられる。ALT が正常上限の 1 倍以下となった ALT 正常化の症例の割合は、1 年目の最終観察で 66% (161/243 例)、2 年目の最終観察で 79%

(193/243例)であった。

ラミブジン不応 HBe 抗原陽性患者に関し行われた海外第 相臨床試験 (AI463-026) では、77名のエンテカビルで治療された患者が、48週時点で HBV DNA が 0.7 MEq/mL 未満だが HBe 抗原陽性の Partial Response のみを満たし、2年目の投与へ移行した。HBV DNA が 0.7 MEq/mL 以下の Partial Response は 2年目の最終観察に 86% (66/77例) の患者で保たれていた。Partial Response のみを満たし、2年目の投与へ移行した症例は、その 21% (16/77例) が 1年目の最終観察の時点で PCR 法による HBV DNA が検出限界未満 (300 copies/mL 未満) であったが、2年目の最終観察には 40% (31/77例) が検出限界未満となった。HBV DNA が検出限界未満となった割合が増加したことは、2年目投与を続行する利点といえる。同様に 2年目投与から得られる利益として、ALT 正常化もあげられる。ALT が正常上限の 1 倍以下となった ALT 正常化の症例の割合は、1年目の最終観察で 65% (50/77例)、2年目の最終観察で 81% (62/77例) であった。

ヌクレオシド未治療 HBe 抗原陰性患者に関し行われた海外第 相臨床試験 (AI463-027) では、26名のエンテカビルで治療された患者が、48週時点で HBV DNA が 0.7 MEq/mL 未満だが ALT が正常上限の 1.25 倍以上の Partial Response のみを満たし、2年目の投与へ移行した。HBV DNA が 0.7 MEq/mL 未満の Partial Response は 2年目の最終観察で 100% (26/26例) の患者で保たれていた。Partial Response のみを満たし、2年目の投与へ移行した症例は、その 100% (26/26例) が 1年目の最終観察の時点で PCR 法による HBV DNA が検出限界未満 (300 copies/mL 未満) であったが、2年目の最終観察では 96% (25/26例) が検出限界未満となった。ALT が正常上限の 1 倍以下となった ALT 正常化の症例の割合が 1年目の最終観察で 0% (0/26例)、2年目の最終観察で 27% (7/26例) と増加したことは、2年目投与を続行する利点といえる。

本邦における AI463-047、AI4630-052、AI4630-053 試験に参加した患者は、その後ほとんどが引き続き継続投与試験 AI463-060 に移行している。継続投与試験は現在続行中であり、試験終了後データがとりまとめられた時点で報告することを考えている。

機構は、48週以上の継続投与で本剤による有効性は概ね保たれ、むしろ継続投与することにより HBV DNA 及び ALT 値をより低値に維持できる患者も多いとする申請者の回答を了承した。

2) 投与終了について

機構は本剤の投与終了基準に関して、HBe 抗原陽性患者及び HBe 抗原陰性患者、各々について見解を述べるよう申請者に求めたところ、以下の回答を得た。

HBV DNA 量の肝硬変と肝細胞癌への直接的な相関性を示した研究成果 (JAMA. 2006; 295: 65-73.) が報告されており、さらに肝硬変進行の指標となる個々の評価項目に対しても同様に HBV DNA 量との相関性がみられる (N Eng J Med 2004; 351: 1521-1531)。したがって、HBV DNA 量を抑えることが治療目標となることから、どのような治療レスポンスが得られれば、投与終了と考えてよいかを考える場合、HBV の持続的複製の抑制が得られるかどうかが重要となる。

HBe 抗原陽性患者ではこの投与終了の目安が比較的明確である。日本肝臓学会編の慢性肝炎

治療ガイド、米国肝臓学会議 (American Association for the Study of Liver Disease:AASLD) 及びアジア太平洋肝臓学会 (APASL: Asian Pacific Association for the Study of Liver) のガイドラインすべて HBe 抗原セロコンバージョンを達成してから少なくとも 6 ヶ月治療を継続することを推奨している。これら国内外のガイドラインでも、HBV DNA の複製を抑えること、つまり HBV DNA を検出限界未満に低下させることが治療の目標であり、あくまでもセロコンバージョンはその目標へと向かう過程のなかで患者の免疫状態を押し量る手段として捉えるべきだということが強調されている。

HBe 抗原陰性患者では、治療期間に関しあまり明確には記載されていない。一般的には、「ヌクレオシド類縁体は、1 年間の投与では不十分であり、その臨床的利益のためには、年余の投与が必要となる。」との記載がある (J Hepatol 2005; 42: 158-162)。

こうした背景を鑑み、本剤の治療期間に関し、他のヌクレオシド、またはヌクレオチドによる治療と同じく、HBe 抗原陽性・陰性によらず至適治療期間は定まっていなかったと考えている。第 相臨床試験は、52 週時点で治療継続をすべきかどうかはあらかじめ規定されていた判断基準に則って行われた。この規定は、もちろんその計画作成時の一般的臨床的中止基準を反映していたが、さらに治療中止後に十分な観察ができるだけの症例数を確保し、そして本剤中止後の反応性持続に関し十分な情報が得られるという観点から定められた。これら試験が計画され 5 年が経過し、B 型慢性肝炎の長期的臨床マネージメント手法はより進歩してきていると考えている。

以上のことから、HBe 抗原陽性患者に関して、本剤による継続投与は、HBe 抗原セロコンバージョン及び HBV DNA 検出限界未満が達成されてから少なくとも 6 ヶ月間は行うよう推奨する。

一方、HBe 抗原陰性患者に関し本剤とラミブジンを比較した AI463-027 試験では、HBV DNA が bDNA 法で 0.7MEq/mL 未満かつ ALT が正常上限 1.25 倍未満であれば、治療を中止し 6 ヶ月間観察することと規定がなされた。AI463-027 試験は、数年前に計画されたが、現在ではガイドラインも変遷し、さらに肝炎の専門家の中では HBe 抗原陰性患者のマネージメントは非常に多くの問題点をはらむとの認識が出てきている。この試験では、投与中止後 6 ヶ月観察の後、治療効果を保ち続けていた患者は本剤では 48%、ラミブジンでは 35%であった。本剤の HBe 抗原陰性患者における使用期間に関してもすべての抗 HBV 療法薬で一般に考えられているように、その期間不明ながらも長期的な使用が HBV 複製を抑えるために必要であろうと考えている。

本剤の投与を中止する場合には、アジア太平洋肝臓病学会 (APASL) の勧告で推奨されているように、ALT と HBV マーカーの両方をモニタリングしながら、再発の有無を評価し、適応があれば抗 HBV 療法を早期に再開する必要があると考えている。したがって、添付文書 (案) においては、「警告欄」に「B 型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後、少なくとも数ヶ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。」を記載し、注意喚起した。

機構は、肝硬変への進展及び肝癌の発現に関し、疫学上 HBV DNA 量に相関が認められることから、HBV DNA を長期に抑制することが B 型慢性肝炎の長期予後を改善するであろうと期待され、HBe 抗原陰性例に関しては第 相臨床試験における再燃率も非常に高いことから現時点で投与終了時期を決定することは困難であるとする申請者の回答は理解する。一方、本剤投

与を中止しても HBV DNA の陰性化が維持できるのであれば、本剤の投与は不必要と考えられ投与中止も考慮されるべきではないかとも考える。AI463-022 試験においては、治療中止後 6 ヶ月観察の後、CR を維持していた患者は本剤群で 75% < 投与後 24 週までに CR が得られ CR 後 6 ヶ月以上投与を受けた群 : 87% (27/31 例) 投与後 24 週以降 48 週目までに CR が得られ CR 後の投与が 6 ヶ月未満の群 : 79% (34/43 例) >、ラミブジン群で 73% < 投与後 24 週までに CR が得られ CR 後 6 ヶ月以上投与を受けた群 : 78% (28/36 例) 投与後 24 週以降 48 週目までに CR が得られ CR 後の投与が 6 ヶ月未満の群 : 68% (21/31 例) > と比較的高率であり、本剤群で再燃し再度継続試験 (AI463-901) に組み入れられた 22 例は、いずれも再投与により HBV DNA の低下が得られていることから、投与中止の考慮も可能ではないかとも考える。しかしながら、CR を維持できない患者も少なくないことから、本剤の投与中止後は、ラミブジンと同様、厳重な経過観察が必要であることを注意喚起すべきであると考えられる。

(6) 耐性株について

本剤治療 96 週目までのデータにおいて、ヌクレオシド未治療の患者では、ETV 耐性の発現は観察されていない。一方、本剤で治療されたラミブジン不応性患者では、48 週目までに 12 例 (6.6%) の患者で ETV 遺伝子耐性によるウイルス学的リバウンドが認められている。機構はラミブジン不応例においてのみ ETV 耐性に関わる変異が認められた理由と、これらの症例について HBV DNA の再増殖及び肝炎の再燃が認められる可能性について申請者に回答するよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

B型肝炎ウイルスは、rtL180M 及び rtM204I/V のラミブジン耐性変異に加え、rtT184、rtS202、rtM250 の HBV の逆転写酵素コーディング領域における主要エンテカビル耐性変異が加わることによって、初めてエンテカビル耐性を獲得する。ラミブジン耐性変異は、そのほとんどの例が以前にラミブジン治療を受けた患者で認められており、今回のエンテカビルの海外第 Ⅲ 相あるいは第 Ⅲ 相の治験におけるラミブジン不応患者の 85% 以上でラミブジン耐性変異がみついている。つまり、ラミブジン不応患者は、ETV 耐性変異のための必要条件のひとつを既に満たしている集団と考えられる。その結果、ETV 耐性の出現は、ラミブジン耐性変異を有さないヌクレオシド未治療患者では全くみられないのに比較して、ラミブジン不応患者では ETV 耐性が出現したと思われる。

主要エンテカビル耐性変異が出現した 12 例の患者のうち、2 例はウイルス学的リバウンド (PCR 法で最低値より HBV DNA が 1 log₁₀ 以上の上昇を認めることと定義) を 48 週までに呈した。48 週以降では、2 年目で 5 例がウイルス学的リバウンド (HBV DNA の再増殖) を示したが、2 年目までに ALT フレア (ALT がベースラインの 2 倍かつ基準値上限の 10 倍超える ALT 上昇) を呈した患者はいなかった。また、他の抗 HBV 療法を開始した患者はいなかった。

機構は更に、エンテカビル耐性株についての定期的な検査の必要性、及び、耐性株出現時の他剤への治療の変更等につて申請者に見解を述べるよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

アジア太平洋肝臓病学会は現在、抗ウイルス療法期間中には少なくとも 3 ヶ月ごと ALT、HBe 抗原、HBV DNA 量を観察するように勧告している。HBV DNA 量の定期的な観察はウイルス学的効果の評価やウイルス学的リバウンドの検出のため行われる。ウイルス学的リバウンドは、臨床試験において薬剤耐性発現の指標として用いられてきたが、ウイルス学的リバウンドは服薬コ

ンプライアンス不良によってももたらされる。ウイルス学的リバウンドが確認され薬剤耐性が疑われる患者について、薬剤による遺伝子変異の確認のためダイレクトシーケンス法を用いて主要なエンテカビル耐性アミノ酸変異及びラミブジン耐性アミノ酸変異の存在の検出する必要があるが、日常診療において利用できるものには至っていない。日常診療時には、耐性発現について、定期的に ALT や HBV DNA 量を測定し肝機能やウイルス増殖の状態を観察することである程度耐性発現を予測することは可能であり、これらを定期的に観察することが必要であると考えている。添付文書（案）においては、[使用上の注意] の項目に 2、重要な基本的注意事項として「(3) 本剤の投与中は定期的に肝機能検査を行うなど十分に注意すること。」と記載し、注意を喚起した。耐性発現後の抗ウイルス療法の投与継続については議論の的になっている。耐性発現後に治療を継続した患者と治療を中止した患者の転帰を比較する対照試験は実施されていない。ETV 耐性 HBV に対して抗ウイルス活性を示す代替の抗ウイルス薬（アデホビルなど）の使用が可能な場合に、ETV 耐性変異ウイルスが出現した患者に本剤の継続投与により経過観察することは、ETV 交差耐性のない薬剤使用の次善の策と考える。

機構は、耐性株の出現自体が即刻、ウイルス学的リバウンドや ALT フレアを引き起こしているわけではなく、耐性株の出現は日常診療では測定不能であることから、耐性株の出現について定期的に検査するまではないが、その出現は本剤の治療効果の減弱につながることを考えられることより、臨床現場では ALT 値、HBV DNA 量を定期的に測定し、本剤の効果が不十分になった際には、他剤への変更を考慮する必要があると考える。また、耐性株の出現頻度については、特にラミブジン不応例では注意深い観察が必要である。これらについては製造販売後に情報収集していく必要があると考える（「(8) 製造販売後の検討事項について」の項、参照）。

(7) 安全性について

機構は、代償性肝硬変患者及び非代償性肝硬変患者について本剤の安全性を慢性肝炎患者と比較し差異がないか申請者の見解を述べるよう求めたところ、以下の回答を得た。

本剤投与群における代償性肝硬変患者の安全性を確認するため、海外で実施された第 Ⅲ 相臨床試験（AI463-022、026、027）の投与患者のうち、ベースラインの肝生検において肝硬変が確認された部分集団を対象に解析を実施した。肝硬変なしの患者は 709 例、肝硬変ありの患者は 58 例特定された。ベースライン時の肝硬変の有無別に、ALT フレア、肝に関わる重篤な有害事象、グレード 3~4 の肝機能異常、アミラーゼ異常及びリパーゼ異常の解析を実施したが、これらのパラメータに臨床的に重要な差が観察されなかった。また、ベースライン時に肝硬変が確認された本剤投与患者 6 例（6%）に重篤な有害事象が報告されたが、海外臨床試験において未治療例全体に対する発現率 7%（47/679 例）及びヌクレオシド不応例全体に対する発現率 10%（19/183 例）と比べてほぼ同様の発現率であった。また、本剤群肝硬変患者とラミブジン群肝硬変患者の安全性はほぼ同等であった。以上のことから、代償性肝硬変を有する慢性 B 型肝炎患者における本剤の安全性プロファイルは、肝硬変がない慢性 B 型肝炎患者と同様であると考えられる。なお、非代償性肝硬変の慢性 B 型肝炎患者に対する臨床試験 AI463-048 は現在進行中であり、まだ結果が得られていない。

機構は、以下の通り考える。非代償性肝硬変患者に対する安全性データは海外臨床試験でもま

だ結果が得られていないこと、国内では代償性を含む肝硬変患者を対象とした試験がないことから、国内における肝硬変患者に対する安全性は不明である。しかしながら、海外臨床試験において、代償性肝硬変患者と慢性肝炎患者の間では、安全性について大きな相違は認められておらず、また、対照薬であるラミブジンとの比較においても安全性について差異は認められていないことから、非代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験成績の報告、製造販売後調査における安全性情報の収集を条件に非代償性肝硬変患者を本剤の投与対象としても差し支えないと考えているが、この点については、専門協議における議論も踏まえて、検討したい。

(8) 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の用量は海外と国内で同一であるが、同用量投与時の日本人における曝露量は欧米人よりも多くなることが示されていることから、安全性に対し若干の懸念を抱いている。また、B 型慢性肝炎に対する最終的な治療目標は肝障害の進行及び肝癌の発現などに関する死亡率の減少と考えるが、げっ歯類を用いたがん原性試験において、ETV は腫瘍発生率を増加させることが報告されている。これらを踏まえ、今後どのように安全性の評価及び長期成績を評価する予定であるのか申請者に見解を述べるよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

本邦における製造販売後調査計画において、「使用成績調査」として目標症例数 3000 例について 1 年間の調査を行い安全性の評価を行う。更に「長期使用に関する特定使用成績調査」として、使用成績調査からの投与継続例、及び現在実施中の継続投与試験 (AI463-060) の 253 例 (20 年 月 日現在) のうち承認販売以降も調査可能な症例を、本調査に組入れて目標症例数 1,000 例について観察することを計画している。本調査において、使用成績調査または継続投与試験 (AI463-060) から引き続き、最長 6 年間の投与期間における、悪性新生物の発現に関する情報が得られる予定である。一方、海外において、全世界的に B 型慢性肝炎患者 12,500 例を対象として、肝障害の進行、死亡率、肝癌を含む悪性新生物の発現率の調査 (Study AI463-080) が計画されており、本邦においてもこの試験に参加することを検討している。この試験では、ヌクレオシド類縁体未治療例又は治療経験例を対象として、本剤または他のヌクレオシド類縁体治療群のいずれかに 1:1 でランダム化され合計 12,500 例について、5~8 年間観察する予定である。

機構は、これらの製造販売後調査に加え、他剤から本剤への切り替え時における ALT フレア発現の有無、長期投与による ETV 耐性の発現率、肝硬変患者における有効性及び安全性の情報収集を実施する必要があると考えている。また、毒性試験において認められている骨髄や精巣等の細胞分裂の速い組織、中枢神経系、骨格筋、肺、肝臓への影響等についても留意する必要があると考える。これらの具体的な調査方法等については、専門協議においても議論をしたい。

・機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1 . 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、申請資料の見直し及び訂正を行ったことにより、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2 . GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

・総合評価

機構は、提出された資料に基づき、上記のような審査を行った結果、本剤の B 型慢性肝炎治療における有効性・安全性は確認できたものと判断する。肝硬変を有する患者を本剤の投与対象とするか否か、効能・効果名の記載方法等については、専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考える。

審査報告(2)

平成 18 年 5 月 16 日

・申請品目

[販 売 名]	バラクルード錠 0.5mg
[一 般 名]	エンテカビル水和物
[申 請 者 名]	ブリストル製薬株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 8 月 31 日

・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、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概略を下記に記す。

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

本剤は、国内外の試験で、ヌクレオシド未治療例に対し、ラミブジンと比較して優れた HBV DNA 抑制効果並びに組織学的改善効果を示していることから、ヌクレオシド未治療例に対して第一選択薬として使用され、ラミブジン不応例に対しては、本邦において標準的であるラミブジンにアデホビルを上乗せする療法と比較した成績はないものの、優れた HBV DNA 抑制効果並びに組織学的改善効果を示していることから、選択肢の一つとして使用されるものと考えするという機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 効能・効果について

非代償性肝硬変患者への適応について

海外では非代償性肝硬変患者に対する試験(AI463-048)が進行中であるものの、本剤は中間解析の HBV DNA 抑制効果においてアデホビル群を上回る可能性が示唆されていること、B 型慢性肝炎から代償性肝硬変及び非代償性肝硬変までは連続した病態であり、本剤の作用機序に鑑みても HBV DNA 抑制効果は同様に期待できると考えられること、より重篤である非代償性肝硬変患者を本剤の効能・効果から除外することは患者の生命予後を左右しかねず、また、国内にて臨床試験を行うことも困難と考えられることから、非代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験の最終結果が得られ次第、その成績を速やかに提出すること、かつ、製造販売後に非代償性肝硬変患者への有効性及び安全性を調査することを条件として、今回の承認審査時に、非代償性肝硬変患者を本剤の投与対象に含めるとする機構の判断について専門委員に意見を求めたところ、非代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性が確立していない旨を添付文書に注意喚起することを前提に、非代償性肝硬変について敢えて効能・効果から除外する必要はないとの意見を得た。

また、機構は代償性肝硬変及び非代償性肝硬変患者への本剤投与に関しては、添付文書にこれまでに得られている情報(臨床試験成績等)を試験成績の項等に適切に記載し、慎重投与の項において、非代償性肝硬変患者を追記するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の【臨床成績】の項に、「2. B 型肝硬変」の項を新たに作成し、代償性肝

硬変患者に対する海外臨床試験 (AI463-022、AI463-026、及び AI463-027) の成績及び非代償性肝硬変に対する海外臨床試験 (AI463-048) の中間報告を記載する旨を回答した。また、【使用上の注意】の慎重投与の項に、以下の通り追記すると回答した。

非代償性肝硬変患者 [国内における使用経験がない。海外において非代償性肝硬変患者に対する試験が進行中である。]

機構は申請者の回答を了承した。

添付文書への記載について

申請効能・効果は「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」であるが、肝硬変患者への適応を認めた場合、非代償性肝硬変では組織像の改善や、Child-Pughスコアで示される肝予備能等の重要な指標の改善効果は現在のところ示されていないこと、また、本剤は感染症治療薬(抗ウイルス剤)であることより「B型慢性肝炎(肝硬変を含む)におけるB型慢性肝炎ウイルスの増殖抑制」とすることについて専門委員の意見を求めた。

専門委員からは、以下のような意見が述べられた。HBVの増殖抑制と臨床効果が一致しないケースも存在すること、既承認のラミブジンでは臨床試験で有効性が示された項目がそれぞれ記載されていること、肝機能改善及び肝組織像改善は臨床的に重要であり本剤の海外臨床試験においてそれが検証されていることから、「肝機能の改善」、「肝組織像の改善」等についても本剤の効能・効果に記載すべきである。しかしながら、本剤の薬理作用はHBVの増殖抑制であり、その結果としてALTの改善や肝組織像の改善が得られること、国内臨床試験においては肝組織像の改善は検証されておらず今後長期にわたり更に検討すべき課題であることから、現時点においては効能・効果の有効性については「B型肝炎ウイルスの増殖抑制」のみを記載することが妥当である。

また、同時に、専門委員から、次のような意見も述べられた。既承認のラミブジンは効能・効果としてB型慢性肝炎とB型肝硬変についてそれぞれ記載されていることから、本剤の効能・効果を海外と同様に「B型慢性肝炎」とした場合、本剤の投与対象に「肝硬変」は含まれていないと理解される可能性がある。よって、本剤の投与対象には「肝硬変」も含まれていることを明確にするために、「B型慢性肝炎(肝硬変を含む)」、「B型慢性肝炎(F0~F4まで)」、「B型慢性肝疾患」等の記載が候補として考えられる。また、肝炎を生じていない無症候性キャリアは本剤の投与対象から除外することも明確化することが重要である。しかしながら、「無症候性キャリア」については明確な定義がなされていないため、類薬同様「B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された」等の言葉を付すべきである。

機構は、上記の意見を踏まえ、効能・効果の記載は、医療従事者に伝えるべき内容を可能な限り簡潔に記載すべきであるが、医療現場の混乱を招かないためには、日常、肝炎診療に当たっている専門委員の意見に基づき、現時点では既承認の類薬にあるように「B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能異常が確認された」と付記せざるを得ないと判断した。なお、「B型慢性肝炎(肝硬変を含む)」の部分については、専門委員からの提案通り「B型慢性肝疾患」とすることが妥当である。なお、今後登場する新たな抗HBV薬も見込まれており、B型慢性肝疾患の

治療指針の整備が期待され、これに伴って既存類薬を含め抗 HBV 薬の効能・効果の記載をより簡潔で適切な表現に記載整備する必要があると機構は考える。

機構は、以上のような検討の結果、効能・効果を以下の通り変更するよう申請者に求めた。

【効能・効果】

B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制

申請者は、効能・効果の記載を上記の通りとすることを了承した。

(3) 用法・用量について

本剤ヌクレオシド未治療例に対する用量は 0.5mg、ラミブジン不応例に対する用量は 1.0mg と設定されているが、0.5mg と 1.0mg とに明らかな忍容性の差異を認めていないことから、ヌクレオシド未治療例に対しても 1.0mg まで増量する検討の余地は残っていると考えられるものの、臨床試験において明らかに用量不足と考えられる症例はほとんどないこと、0.5mg でもラミブジンと比較し有効性において優れていることから、0.5mg を常用量とすることが妥当とする機構の判断は専門委員に支持された。

(4) 国内外における genotype の差異について

海外においては genotype A 及び D が多く、国内においては genotype C が多いなど国内外で genotype 別の患者の割合が大きく異なるものの、海外主要試験並びに中国での試験において genotype の違いによる有効性の差異を認めておらず、海外の有効性に関するデータを国内に外挿することは特に問題はないとする機構の判断は専門委員に支持された。なお、genotype C は一般的に予後不良と言われているとの専門委員からの指摘もあり、今後も国内にて有効性及び安全性情報を収集していくことが重要と考える。

(5) 耐性株の問題について

本薬に対する耐性株は、ラミブジン耐性を有する患者のみに出現していることから、ラミブジンと本薬とは併用すべきでないこと、今後、本薬が長期投与されることにより、本剤単独投与も含めて耐性株の出現が増加することも予測されるため、耐性株の発現について製造販売後に情報収集していく必要があるとする機構の判断は専門委員に支持された。

(6) 製造販売後の検討課題について

本剤の製造販売後の情報収集について 他剤から本剤に切り替えの際に急性再燃が発現した症例の有無、長期投与による ETV 耐性の発生率、肝硬変患者における有効性及び安全性の情報収集について重要とする機構の判断は専門委員により支持された。専門委員からは特に非代償性肝硬変患者は区別して肝予備能についても情報収集すべきであるとの意見が出された。更に、インターフェロン製剤との併用における本剤の有効性・安全性、genotype の違いによる有効性・安全性の差異の有無、投与中止時期の判定方法の探索、投与量の違いによる ETV 耐性株の発生率についても調査する必要があるとされた。

機構は、これらの検討事項について製造販売後に調査するよう申請者に求めたところ、適切な調査を実施し、得られた結果を医療現場に情報提供するとの回答を受けたため、これを了承した。

・ 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

(1) GCP 実地調査結果に対する機構の判断について

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD : 5.3.5.1-1 [Study AI463-047], 5.3.5.1-2 [Study AI463-052], 5.3.5.1-3 [Study AI463-053]) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、Study AI463-047 及び Study AI463-052 の 31 症例の内、13 症例は当該治験の契約を締結していない分院で実施されていた。また、当該医療機関の長は、治験期間中に治験依頼者より通知された重篤な副作用等の報告 (全 14 回) を受理したものの、このうち 9 回は、当該治験を継続する適否について、治験依頼者及び治験責任医師に通知していなかった。その他、Study AI463-052 の症例番号 052-04 * の被験者は、治験実施計画書に規定された重篤な有害事象 (臨床検査値異常) が発現したにもかかわらず、治験責任医師による報告が遅れたため、治験依頼者への報告書の提出が大きく遅れた。機構は、提出された資料に基づき有効性・安全性の評価を行うことについて支障はないものと判断した。

・ 総合評価

機構は、以上の審査の結果、本剤を下記の効能・効果、用法・用量にて承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は 6 年、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品または特定生物由来製品には該当しないと判断する。

[効能・効果] B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制

[用法・用量] 本剤は、空腹時 (食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前) に経口投与する。
通常、成人にはエンテカビルとして 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、ラミブジン不応 (ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルス血症が認められる又はラミブジン耐性変異ウイルスを有するなど) 患者には、エンテカビルとして 1mg を 1 日 1 回経口投与することが推奨される。

・ 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) の下記の点について、申請者の訂正並びに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正 (記載ミス) によっても、審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

審査報告 (1) 該当箇所	現行	訂正後
2. (3) 製剤、5~7 行目	・ PVC・PVDC (市販後包装形態) : 片側... ・ AL・AL : 両面アルミニウム箔 (安定...)	・ PVC・PVDC プリスター包装 (市販後包装形態) : 片側... ・ AL・AL プリスター包装 : 両面アルミニウム箔 (安定...)
3. () (1) 1) <i>in vitro</i> 、14	...ドットプロット法で...	...ドットプロットハイブリダイゼ

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
行目		ーション法で...
3.() (1) 2) <i>in vivo</i> 、11 ~15行目	...ラミブジン群 0/5 例であった...投 与 2 週目で白血球増加 (4/4 例) 及 び急性腸炎による死亡 (2/4 例) が 認められている。...	...ラミブジン群 0/5 匹であった。... 投与 2 週目で白血球増加 (4/4 匹) 及び急性腸炎による死亡 (2/4 匹) が認められている。...
3.() (1) 2) <i>in vivo</i> 、39 行目	...他の 5 例では...	...他の 5 匹では...
3.< 機構における審査の概略 > (1) 耐性獲得の頻度につ いて、7行目	...投与中止後にウイルス量のリバ ウンドは...	...投与期間中にウイルス量のリバ ウンドは...
3.< 機構における審査の概略 > (1) 17行目	...ETV に対する耐性 <u>WBV</u> は見出 されていないものの、...	ETV に対する耐性 <u>WHV</u> は見出さ れていないものの、...
3.() (1) 吸収 非標識体、 26行目	...198mg/mL に達し、...	...198ng/mL に達し、...
3.() (2) 4) 脳脊髄液への 分布、8~9行目	...0.4mg/kg 群では雄 8.43 ± 5.31 、0.4mg/kg 群では雄 8.48 ± 5.31 、 ...
3.() (1) 単回投与毒性試験、 16行目	...精巣重量減少、 <u>骨髓球等の枯渇</u> 、精巣重量減少、 <u>骨髓細胞枯渇</u> 、...
4.() (2) 3) 表、投与 14 日目の薬物動態パラメータ	AUC _{0-t} 2.51 (21%) 14.78 (17%) 26.38 (15%)	AUC _{0-t} 2.51 (21%) 14.78 (17%) 26.38 (12%)
4.() (2) 5) 健康成人にお ける ETV の反復投与試験、1 行目~3行目	中国人健康成人男性 15 例において、 ...AUC は 3.269 ± 0.379826 ng· h/mL、...	中国人健康成人男性 16 例 (0.1mg 投与群 8 例、0.5mg 投与群 8 例) において、...AUC は 3.269 ± 0.379 ng·h/mL、...
4.() < 機構における審査の 概略 > (1) 14行目	...海外 4.17 ± 1.9 ng/mL...	...海外 4.17 ± 1.1 ng/mL...
4.() (1) 1) 単回投与試 験、12行目	...1mg 群で 3/6 例 (総ビリルビン増 加)1mg 群で 1/6 例 (総ビリルビン増 加) ...
4.() (1) 2) ラミブジン 既治療例を対象とした二重盲 検並行群間比較試験、5~6 行 目	...中止後は、非対照試験 (Study AI463-060) へ移行するか、 <u>観察期 を経て投与を終了し、他の治療法を 開始する</u>中止後は、非対照試験 (Study AI463-060) へ移行するか、 <u>他の治 療法を開始し、観察期を経て終了す る</u> ...
4.() (1) 2) 、27行目	...0.5mg 群 1 例 (胆嚢炎) 1mg 群 2 例 (結腸ポリープ、...	...0.5mg 群 1 例 (胆嚢炎) 1mg 群 3 例 (結腸ポリープ、...
4.() (1) 2) 、34行目	...リパーゼ増加 [0.5mg 群 19.5% (8/41 例) 1mg 群 18.6% (8/43 例)]、 <u>白血球数減少</u>リパーゼ増加 [0.5mg 群 19.5% (8/41 例) 1mg 群 18.6% (8/43 例)]、 <u>好酸球数増加 [0.5mg 群 12.2% (5/41 例) 1mg 群 2.3% (1/43 例)]</u> 、 白血球数減少...
4.() (1) 2) B 型慢性肝 炎患者を対象とした二重盲検 並行群間比較試験、5行目	...移行するか、 <u>観察期を経て投与を 終了し、他の治療法を開始すること とされ</u> 、...	...移行するか、 <u>他の治療法を開始 し、観察期を経て終了することとさ れ</u> 、...
4.() (1) 2) 、27行目	...頭痛 [0.1mg 群 15.6% (5/32 例) 0.5mg 群 23.5% (8/34 例)]、 <u>アミラ ーゼ増加 [0.1mg 群...</u>	...頭痛 [0.1mg 群 15.6% (5/32 例) 0.5mg 群 23.5% (8/34 例)]、 <u>血中アル カリホスファターゼ増加 [0.1mg 群 12.5% (4/32 例) 0.5mg 群 2.9% (1/34 例)]</u> 、アミラーゼ増加 [0.1mg 群...
4.() (2) 1) ラミブジン 投与中にウイルス血症を発現 した B 型慢性肝炎患者を対象 としたラミブジン比較試験、 10行目	...本試験の非盲検投与期間へ組み 入れるまで非盲検下...	...本試験の非盲検投与期間へ組み 入れるまで盲検下...
4.() (2) 1) 、19行目	...1mg 群 86% (42/86 例) ラミブ	...1mg 群 86% (36/42 例) ラミブ

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
	ジン群 84% (38/45 例) ...	ジン群 84% (38/45 例) ...
4.() (2) 1) 、33 行目	...1mg 群 26% (22/86 例) ラミブジン群 20% (9/45 例)1mg 群 26% (11/42 例) ラミブジン群 20% (9/45 例) ...
4.() <機構における審査の概略> (1) 3) 用量反応性について、18~19 行目	...さらに 22 週目の \log_{10} HBV DNA 変化量に関する用量及び曲線は両試験の各投与期間の比が 1.1~1.2 で一定しており、...	...さらに各投与群における 22 週目の \log_{10} HBV DNA 変化量の試験間の比が 1.1~1.2 で一定しており、...
4.() <機構における審査の概略> (1) 4) 有効性における HBV genotype の違いが与える影響について、下から 18 行目	また、中国で実施された第 / 相臨床試験 (Study AI463-047) ...	また、中国で実施された第 / 相臨床試験 (Study AI463-056) ...
4.() <機構における審査の概略> (1) 4) 下から 12 行目	...genotype C ではより重症の肝疾患に移行する可能性がある	...genotype C ではより重症の肝疾患に移行する可能性がある (Interoenterlogy 2001;44:43-47)。
4.() <機構における審査の概略> (1) 4) 下から 10 行目	... またその時期も遅い (Interoenterlogy 2001;44:43-47)。	...またその時期も遅い (J Med Virol 2004;72:363-369)。
4.() <機構における審査の概略> (1) 5) 安全性について、10 行目	...主に治験薬の投与中止・延期を必要としたもの、...	...主に治験薬の投与中止・中断を必要としたもの、
4.() <機構における審査の概略> (2) 臨床的位置づけについて、13 行目	... 耐性遺伝子変異 (rtL180M + rtM180M) のみの場合...	... 耐性遺伝子変異 (rtL180M + rtM204V) のみの場合...
4.() <機構における審査の概略> (2) 43 行目	...HBV DNA の変化量の中央値は - 4.73 \log_{10} copies/mL で...	...HBV DNA の変化量の中央値は - 4.6 \log_{10} copies/mL で...
4.() <機構における審査の概略> (4) 1) ヌクレオシド未治療例について、3 行目	...国内臨床試験 (ラミブジン不応例 Study AI463-05) ...	国内臨床試験 (ラミブジン不応例 Study AI463-052) ...
4.() <機構における審査の概略> (4) 2) ラミブジン不応例について、19~20 行目	...HBV DNA 量の時間分布が時間経過にしたがって低い方へ移動していることから、...	...HBV DNA 量の分布が時間経過にしたがって低い方へ移行していることから、...
4.() <機構における審査の概略> (4) 3) 非代償性肝硬変患者について、9 行目	... 海外の第 相臨床試験 (AI463-02、026、027) で...	... 海外の第 相臨床試験 (AI463-022、026、027) で...
4.() <機構における審査の概略> (6) 耐性株について、30 行目	...エンテカビル耐性アミノ酸変異及びラミブジン耐性アミノ酸変異の存在の検出する必要が...	...エンテカビル耐性アミノ酸変異及びラミブジン耐性アミノ酸変異の存在の有無を検出する必要が...