

審査報告書

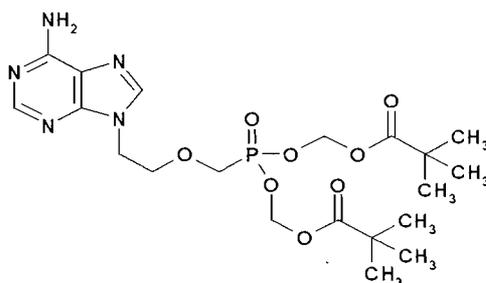
平成 20 年 8 月 7 日

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] ヘプセラ錠 10
[一般名] アデホビル ピボキシル
[申請者名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 25 日
[剤型・含量] 1 錠中にアデホビル ピボキシルを 10mg(アデホビルとして 5.45mg)
 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[化学構造] <アデホビル ピボキシル>



分子式 : $C_{20}H_{32}N_5O_8P$

分子量 : 501.47

化学名 :

(日本名)

[2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)エトキシメチル]ホスホン酸 ビス(2,2-ジメチル
プロパノイルオキシメチル)エステル

(英名)

Bis(2,2-dimethylpropanoyloxymethyl)[2-(6-amino-9H-purin-9-yl)ethoxymethyl]
phosphonate

[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 8 月 7 日作成

[販 売 名]	ヘプセラ錠 10
[一 般 名]	アデホビル ピボキシル
[申 請 者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 2 月 25 日
[審 査 結 果]	<ul style="list-style-type: none">提出された資料より、核酸アナログ抗ウイルス剤未治療例を対象にしたアデホビル ピボキシル（以下、本剤）の有効性及び安全性は確認できたと判断した。本剤単剤の長期投与時の有効性及び安全性情報、並びに耐性ウイルスの発現に関する情報は限られていることから、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には医療機関に適切に情報提供する必要があると考える。

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・用量への承認事項一部変更について承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]	<p>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</p> <p>(ラミブジンとの併用投与に係る記載の削除及び記載整備)</p>
[用法・用量]	<p>通常、成人にはアデホビル ピボキシルとして、1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>(ラミブジンとの併用投与に係る記載の削除及び記載整備)</p>

審査報告 (1)

平成 20 年 7 月 15 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ヘプセラ錠 10
[一 般 名] アデホビル ピボキシル
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 20 年 2 月 25 日
[剤 型 ・ 含 量] 1 錠中にアデホビル ピボキシル 10mg (アデホビルとして 5.45mg) 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、肝機能及び肝組織像の改善
[申請時用法・用量] 通常、成人にはアデホビル ピボキシルとして、1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。
(ラミブジン併用投与に係る記載の削除及び記載整備)

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤は、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害作用を示すアデホビル (以下、ADV) にピボキシル基を導入した抗ウイルス剤である。

本邦においては、ラミブジン (以下、LAM) 投与により LAM に抵抗性を示す YMDD 変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められる患者を対象として、本剤 10mg と LAM 100mg の併用投与による臨床試験が実施され、その有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は以下の効能・効果にて、2004 年 10 月に承認されている。

ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された、以下の疾患におけるラミブジンとの併用によるウイルスマーカー及び肝機能の改善
B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変

今般、核酸アナログ抗ウイルス剤未治療例を対象に本剤単独投与の臨床試験が実施され、その有効性及び安全性が確認されたことから、効能・効果及び用法・用量に係る承認事項一部変更承認申請がなされたものである。

2007 年 11 月現在、本剤は、米国、欧州、シンガポール、香港、カナダ、オーストラリアをはじめ、世界 79 カ国で B 型慢性肝炎の治療薬として承認されている。

2. 品質に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

初回承認時の特別審査試験結果（平成■■年■■月■■日付 衛研特第■■号）において求められていた条件事項及び指導事項への対応がなされた。その他、標準物質の有機揮発性不純物及び純度の規格値の変更、及び記載整備がなされた。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

今回の申請に際し、初回申請時以降に報告された本剤単独投与に関連する文献が参考資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗ウイルス活性

HBV 臨床分離株及びHBV 遺伝子導入株において、各被検薬の抗菌活性が検討された。結果は、以下の通りであり、申請者は、2001年～2007年において臨床分離株の感受性が低下する傾向は認められていないと考察している。

報告	株数	HBV genotype	抗ウイルス活性 (IC ₅₀ μM)			
			ADV	LAM	ETV	LdT
臨床分離株						
Ono SK et al. (<i>J Clin Invest.</i> 2001;107(4):449-455.)	1	D	0.58	0.56	0.0004	-
Yang H et al. (<i>Antiviral Res.</i> 2004;61:27-36.)	9	数タイプ*	0.24	-	-	-
Lada O et al. (<i>Antivir Ther.</i> 2004;9:353-363.)	1	A	0.04-0.07	0.004-0.01	-	-
Villet S et al. (<i>Gastroenterology.</i> 2006;131:1253-1261.)	1	E	10	0.1	0.01	-
Delaney WE IV et al. (<i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2006;50(7):2471-2477.)	2	D 記載なし	0.26, 0.21	0.04, 0.03	-	-
Zhu Y et al. (<i>J Clin Microbiol.</i> 2007;45(10):3335-3341.)	1	記載なし	0.17	0.0173	-	-
HBV 遺伝子導入株						
Delaney WE IV et al. (<i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2001;45(6):1705-1713.)	-	A	0.08	0.01	-	-
Delaney WE IV et al. (<i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2004;48(10):3702-3710.)	-	A	0.215	0.023	0.0013	0.335
Yang H et al. (<i>Antiviral Res.</i> 2004;61:27-36.)	-	A	0.34	-	-	-
Yang H et al. (<i>Antivir Ther.</i> 2005;10:625-633.)	-	A	0.55	0.06	0.001	0.70
Brunelle M-N et al. (<i>Hepatology.</i> 2005;41:1391-1398.)	-	D	15.8	2.48	-	-
Delaney WE IV et al. (<i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2006;50(7):2471-2477.)	-	A	0.8	0.06	-	-
Jacquard A-C et al.	-	D	15	0.5	-	-

(<i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2006;50(3):955-961.)						
Yatsuji H et al. (<i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2006;50:3867-3874.)	-	C	0.37	0.19	0.00019	-
Langley DR et al. (<i>J Virol.</i> 2007;81(8):3992-4001.)	-	D	2.636	1.491	0.0053	8.95
Qi X et al. (<i>Antivir Ther.</i> 2007;12:355-362.)	-	A	1.17	0.11	0.003	3.41

: genotype A 1 例、C 2 例、D 5 例及び G 1 例

ETV : エンテカビル、LdT : Telbivudine

2) ADV 耐性変異株に対する *in vitro* 抗ウイルス活性

ADV 耐性ウイルスに関して、下記の文献報告がなされている。

- 本剤の複数の臨床試験の併合解析の結果、ADV 耐性ウイルスの出現頻度は、投与開始 48 週目、96 週目、144 週目及び 192 週目において、各々 0%、2%、7%及び 15%であった (*J Hepatol.* 2005;42(2):17.)。
- LAM 耐性ウイルスを有する患者に本剤を単独で 48 週間投与した際の ADV 耐性ウイルスの出現頻度は 18% (10/57 例) であるのに対して、核酸アナログ抗ウイルス剤未治療患者に投与した際の出現頻度は 0% (0/38 例) であった (*Hepatology.* 2006;43(6):1385-91)。
- 本剤の投与により出現する ADV 耐性変異は、主に rtN236T¹⁾ 及び rtA181V/T であるが、最近では、さらに rtV84M 及び rtS85A 並びに rtV214A 及び rtQ215S の変異が報告されている (*Curr Mol Med.* 2007;7:185-197.)。また、本剤投与前の 3 例の患者において、ADV 耐性に関連する自然変異 rtI233V を有する HBV が分離されている (*N Engl J Med.* 2006;354:1807-1812.)。

また、rtN236T 及び rtA181V/T 変異を有する臨床分離株及び耐性遺伝子導入株に対する各被験薬に対する抗ウイルス活性が検討された。結果は以下の通りである。

1) HBV の逆転写酵素 (reverse transcriptase (rt)、HBV DNA ポリメラーゼの別名) のアミノ酸変異を rtA₁XA₂ または rtA₁XA₂/A₃/…/A_x という記載方法で表す。これは rt の X 番目のアミノ酸 A₁ が A₂、またはそれぞれある割合で A₂、A₃、…A_x へ変異していることを表す。A₁、A₂…A_x はアミノ酸の 1 文字表記。例えば、rtN236T は rt の 236 番目の N (アスパラギン) の T (トレオニン) への変異を表す。以下に変異名として使用される 1 文字表記のアミノ酸名を示す。A: アラニン、C: システイン、F: フェニルアラニン、G: グリシン、I: イソロイシン、L: ロイシン、M: メチオニン、N: アスパラギン、P: プロリン、Q: グルタミン、S: セリン、T: トレオニン、V: バリン

ADV 耐性株に対する抗ウイルス活性 (IC₅₀ 比)

報告 (症例数)	逆転写酵素 (rt) の アミノ酸変異	IC ₅₀ 比 (変異株 IC ₅₀ /野生株 IC ₅₀)			
		ADV	LAM	ETV	LdT
臨床分離株					
Villeneuve J-P et al. [<i>J Hepatol.</i> 2003;39:1085-1089. (1例)]	N236T	4.4 ^a	1.7	-	-
Delaney WE IV et al. [<i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2006;50(7):2471-2477. (2例)]	N236T	(7.3, 13.8) ^b	(2.3, 3.5) ^b	-	-
Lacombe K et al. [<i>AIDS.</i> 2006;20:2229-2236. (1例)]	A181T	6.3	2.9	-	-
Zhu Y et al. [<i>J Clin Microbiol.</i> 2007;45 (10): 3335-3341. (1例)]	A181V	2.88-2.94	0.73	-	-
In vitro 耐性変異遺伝子導入株					
Brunelle M-N et al. (<i>Hepatology.</i> 2005;41:1391-1398.)	N236T	3.2	1.06	-	-
	(N236T+L180M+M204V) ^d	6.3	>40	-	-
Jacquard A-C et al. (<i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2006;50(3):955-961.)	N236T	2.3	1.6	-	-
	(N236T+L180M+M204V) ^d	>6.7	>200	-	-
Qi X et al. (<i>Antivir Ther.</i> 2007;12:355-362.)	A181V	4.3	15	12	>27
	A181T	1.2	12	8.4	15
	N236T	7.0	13	2.1	3.2
	A181V+N236T	18	35	21	>40
	A181T+N236T	5.2	34	3.0	19

a : 本剤投与前 (baseline) の LAM 耐性変異株 (rtL180M+rtM204V) との IC₅₀ 比

b : 本剤投与前 (baseline) の HBV 株との IC₅₀ 比

c : HBV 及び HIV 重感染患者

d : In vitro で ADV 及び LAM の耐性変異を同時に導入した株であり、臨床での出現報告はない。

3) エンテカビル (以下、ETV) 耐性変異株に対する in vitro 抗ウイルス活性

ETV 耐性変異株に対する各被験薬の抗ウイルス活性が検討された。結果は以下の通りである。

ETV 耐性変異株に対する抗ウイルス活性 (IC₅₀ 比)

報告 (症例数)	逆転写酵素 (rt) のアミノ酸変異	IC ₅₀ 比 (変異株 IC ₅₀ /野生株 IC ₅₀)			
		ADV	LAM	ETV	LdT
Tenney DJ et al. [<i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2004;48(9):3498-3507. (各1例)]	T184G+S202I+L180M ^a +M204V ^a	1.7	>1300	>1100	>69
	I169T+M250V+V173L ^a +L180M ^a +M204V ^a	0.81	>310	>1300	>120
Tenney DJ et al. [<i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2007;51(3):902-911. (16例)]	T184X ^b , S202G, S202S/G, T184G+S202I, I169I/M+T184T/I/M/S+S202S/G 又は I169I/T+T184T/S/F/C (いずれも LAM 耐性変異と共存)	1 ^c (中央値)	-	7 ^c , 64 (中央値)	-
Villet S et al. [<i>J Hepatol.</i> 2007;46:531-538. (1例) ^d]	S202G+L180M ^a +M204V ^a	1.1	>10000	1300	-
	A181G+S202G+L180M ^a +M204V ^a	1 ^e	>10000	770	-
	P177S+S202G+V173L ^a +L180M ^a +M204V ^a	-	>10000	770	-
	I169L+S202G+L180M ^a +M204V ^a	-	>10000	1200	-

a : LAM 耐性変異

b : T184X=T184G, T184L, T184T/A, T184T/S, T184T/S/A, T184T/S/F/C, T184T/I/M/S 又は T184T/L/F/M

c : ETV 投与前 (baseline) の LAM 耐性変異との IC₅₀ 比

d : 3年間の ETV 投与前以降の3種類の血清サンプルから4種類の耐性変異株を検出

e : A181G+S202G+L180M+M204V (36%)、P177S+S202G+V173L+L180M+M204V (14%) 及び S202G+L180M+M204V (50%) の polyclonal mixture での IC₅₀ 比

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料より、HBV に対する ADV の抗ウイルス活性は期待できると考える。ただし、2001年～2007年において臨床分離株の感受性が低下する傾向は認め

られていないと申請者が主張している点については、提出された公表文献における HBV genotype が異なり、HBV genotype 別の ADV の有効性の異同が不明であること、及び ADV の抗ウイルス活性 (IC₅₀ 値) を 10µM とする報告 (Gastroenterology.2006;131:1253-1261.) もあることから、申請者の考察は適切ではないと考える。また、報告数は限られているものの、ETV 耐性株に対する ADV の抗ウイルス活性が認められるとの報告 [3] ETV 耐性変異株に対する *in vitro* 抗ウイルス活性の項、参照] があることから、ADV の ETV 耐性株に対する効果は期待できると考える。なお、ETV 耐性株を含め、HBV に対する ADV の感受性について引き続き情報収集する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学的試験成績の概略

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、国内第Ⅲ相試験 (ADF105220 試験) が評価資料として、海外で施行された 2 試験 (GS-98-437 試験、GS-98-438 試験) が参考資料として提出された。なお、GS-98-437 試験及び GS-98-438 試験については、初回申請時に 2 年目までの中間成績が提出されており、今回の申請に際しては、5 年までの結果が提出されている。

(1) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅲ相試験

① B 型慢性肝疾患患者を対象とした二重盲検比較臨床試験【試験番号: ADF105220、実施期間: 20■年■月～20■年■月、評価資料】

核酸アナログ抗ウイルス剤による治療経験のない代償性 B 型慢性肝疾患患者を対象 (目標症例数: 本剤群 50 例、LAM 群 50 例、計 100 例) に、本剤と LAM の有効性及び安全性を比較することを目的としたランダム化二重盲検比較試験が国内 15 施設において行われた。

用法・用量は、本剤 10mg 1 日 1 回 (QD) 及び LAM 100mg QD、52 週間経口投与することとされた。また、投与終了後に核酸アナログ製剤を投与しない被験者には

24 週間の後観察期間が設けられた。

総投与例数は 105 例（本剤群 52 例、LAM 群 53 例）であり、全例が安全性評価対象（Safety population、以下、SP）とされ、治験薬投与期間における安全性の解析が行われた。治験薬を 1 回のみしか投与されなかった本剤群の 1 例を除く 104 例（本剤群 51 例、LAM 群 53 例）が Full Analysis Set（以下、FAS）、更に投与期間が有効性評価に不十分と判断された各群 1 例ずつを除く 102 例（本剤群 50 例、LAM 群 52 例）が Per Protocol Set（以下、PPS）とされ、有効性の主要な評価対象は PPS とされた。治験薬投与終了後に核酸アナログ製剤による治療を継続せず後観察期間に移行した症例（Follow-up population、以下、FP）は 15 例（本剤群 10 例、LAM 群 5 例）であり、後観察期間においては安全性の解析のみが実施された。

有効性について、主要評価項目は、投与 52 週目における HBV DNA のベースラインからの変化量とされた。本剤群及び LAM 群の HBV DNA のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、各々 $-3.69 \pm 1.17 \log_{10} \text{copies/mL}$ 、 $-3.40 \pm 1.90 \log_{10} \text{copies/mL}$ であり、LAM 群に対する本剤群の非劣性（非劣性マージン：-1.0）が示された（ベースラインの HBV DNA を共変量とした共分散分析、片側 p 値： $p < 0.001$ ）。また、各群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は $-0.33 (-0.94, 0.28) \log_{10} \text{copies/mL}$ であった。

安全性について SP における治験薬投与期間では、有害事象は本剤群で 75.0%（39/52 例）、LAM 群で 88.7%（47/53 例）に報告された。

5 例以上に発現した有害事象は本剤群で鼻咽頭炎 21.2%（11/52 例）、下痢 13.5%（7/52 例）、上気道の炎症 13.5%（7/52 例）、湿疹及び血中クレアチンキナーゼ（CK）増加が各 9.6%（5/52 例）であり、LAM 群で鼻咽頭炎 35.8%（19/53 例）、上気道の炎症 18.9%（10/53 例）、下痢 11.3%（6/53 例）、肝炎の悪化 11.3%（6/53 例）、咽喉頭疼痛及び倦怠感が各 9.4%（5/53 例）であった。また、血中クレアチニン増加は、本剤群では発現せず、LAM 群で 1 例発現した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 7.7%（4/52 例）、LAM 群 20.8%（11/53 例）であった。LAM 群で発現した肝炎の増悪 6 例は、いずれも「治験薬との因果関係あり」とされたが、本剤群では肝炎の増悪の発現は認められなかった。

また、FP における後観察期間に発現した有害事象は、本剤で 70%（7/10 例）、LAM 群で 5/5 例に報告された。2 例以上で報告された有害事象は、本剤群で鼻咽頭炎、疲労及び血中 CK 増加が各 20%（2/10 例）、LAM 群で鼻咽頭炎及び咽頭炎が各 2/5 例であった。本剤群で疲労を発現した 2 例のうち 1 例は、抗ウイルス剤中止による肝炎の悪化によるものと判定されたが、その他の事象は偶発的又は一時的なものと判定された。

本治験中に死亡した症例は認められなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験

① HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者を対象とした二重盲検比較臨床試験【試験番

号：GS-98-437、実施期間：1999年3月～20■年■月、参考資料】

HBe 抗原陽性の代償性 B 型慢性肝疾患患者を対象（目標症例数：プラセボ群 166 例、本剤 10mg 群 166 例、本剤 30mg 群 166 例、計約 500 例）として、本剤 10mg、本剤 30mg 及びプラセボを用いたランダム化二重盲検比較後に、安全性、有効性及び ADV に対する耐性ウイルスの出現を検討する 3 年間のオープンラベル（Open Label、以下、OL）長期安全性及び有効性試験期（Long-term Safety and Efficacy Study Period、以下、LTSES 期）を追加した試験が海外 77 施設において行われた。なお、GS-98-437 試験は、当初は二重盲検投与による 2 年間の試験として計画されたが、試験 2 年目の途中で治験薬割付けの間違いが発見されたため、全患者の盲検を解除し、二重盲検投与期を早期に終了した。試験計画の変更を行い、本剤 10mg 投与をそのまま 4 カ月以上継続する OL 期、次いで 3 年間の LTSES 期が追加された。

用法・用量は、LTSES 期においては、本剤 10mg QD を経口投与することとされた。

試験 1 年目に本剤 10mg の投与を 1 回以上受けた患者（171 例）が「ADV10-Y1 解析集団」とされ、有効性の主な解析対象集団とされた。また、試験 1 年目に本剤 10mg の投与を受け、LTSES 期でも本剤 10mg の投与を 1 回以上受けた患者（65 例）が「LTSES 解析集団」とされ、安全性の主な解析対象集団とされた。なお、Misallocation of dosing 期（以下、MAD 期）（各患者において、間違った治験薬の投与を初めて受けた日から、盲検下での治験薬投与を中止した日まで）又は OL 期の解析においては、当該期にいずれかの治験薬の投与を 1 回以上受けた患者を各々「MAD 解析集団」（444 例）及び「OL 解析集団」（285 例）とされ、一部の安全性の解析が行われた。

安全性について、LTSES 解析集団（全データ：MAD 期、プラセボ投与期又は 7 日間以上の投与中断期を含む）の 97%（63/65 例）の症例に 1 件以上の有害事象が報告された。発現頻度の高かった有害事象は、咽頭炎（33 例、51%）、無力症（24 例、37%）、インフルエンザ、腹痛及び頭痛（各 22 例、34%）、鼻炎（19 例、29%）、感染（18 例、28%）、下痢（16 例、25%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加及び背部痛（各 15 例、23%）、薬効欠如（14 例、22%）、消化不良及び咳嗽（各 13 例、20%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、LTSES 解析集団（全データ）の 65%（42/65 例）において報告された。10%以上の症例で認められたのは、薬効欠如、無力症、ALT 増加（各 12 例、18%）、頭痛（9 例、14%）及び腹痛（7 例、11%）であった。

LTSES 解析集団で死亡した症例は認められなかった。

② HBe 抗原陰性の B 型慢性肝疾患患者を対象とした二重盲検比較臨床試験【試験番号

号：GS-98-438、実施期間：2000年1月～20■年■月、参考資料】

HBe 抗原陰性の代償性 B 型慢性肝疾患患者を対象（目標症例数：プラセボ群 60 例、ADV 10mg 群 120 例、計 180 例）とした本剤のランダム化二重盲検比較試験に、

安全性、有効性及びADV耐性ウイルスの出現を検討する3年間のLTSES期を追加した試験が海外25施設において行われた。

用法・用量は、LTSES期においては、本剤10mg QDを経口投与することとされた。

LTSES期に移行し、本剤10mgの投与を1回以上受けた患者125例が「LTSES解析集団」とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。ADV耐性に関する解析については、48週まではこの期間中に本剤が1回以上投与された被験者全例のデータを対象とし、49週から96週までは同期間中に本剤が1回以上投与されたADV-ADV群の被験者全例のデータを対象とし、PLA-ADV群の被験者は除外された。LTSES期（97週から240週まで）は48週間ごとに分け、各期間中に本剤が1回以上投与された被験者のデータが対象とされた。

ADV耐性ウイルスの年間出現率は最初の48週間は0%であったが、49週から96週では3%、97週から144週では8.3%、145週から192週では7.8%、193週から240週では13%と増加した。生命表解析法において、48、96、144、192及び240週間の本剤投与後にADV耐性ウイルスが出現する累積確率は、各々0%、3%、11%、18%及び29%であった。

安全性について、LTSES解析集団の94%（117/125例）の症例に1件以上の有害事象が報告され、発現頻度はADV-ADV群（試験1年目に本剤10mgの投与を受け、2年目にも本剤10mgの投与を受けた患者）で93%（65/70例）、PLA-ADV群（試験1年目にプラセボの投与を受け、2年目に本剤10mgの投与を受けた患者）で95%（52/55例）とほぼ同程度であった。発現頻度の高かった有害事象は咽頭炎（34例、27%）、腹痛（30例、24%）、頭痛（29例、23%）、インフルエンザ（27例、22%）、無力症及び感染（各20例、16%）、気管支炎、疼痛及び背部痛（各19例、15%）、損傷（15例、12%）、咳嗽（14例、11%）、鼻炎（13例、10%）並びに消化不良（12例、10%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、LTSES解析集団の49%（61/125例）において報告された。5%以上で認められた事象は無力症及び頭痛（各13例、10%）、薬物耐性上昇（11例、9%）、腹痛（10例、8%）及びカルニチン減少（8例、6%）であった。

LTSES解析集団において3例が死亡し、いずれもPLA-ADV群の患者であった。これら3例のうち2例は、肝細胞癌の併発による死亡であった。

<機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 有効性及び安全性について

1) 有効性の評価項目について

国内第Ⅲ相試験（ADF105220試験）の主要評価項目について、申請者は、「核酸アナログ抗ウイルス剤の治療により、①肝内の炎症の鎮静化〔ALT改善等〕、②肝機能の改

善 [アルブミン (Alb) の増加等]、③組織学的進展阻止及び組織学的改善、④肝細胞癌 (以下、HCC) 発症抑制、という一連の臨床効果につながるものが、これまでの LAM 又は本剤の LAM 耐性に対する救済療法等の経験から既に明らかにされている」ことを理由に、「HBV DNA の変化量」と設定した。機構はその設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

①肝内の炎症の鎮静化について

ALT 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、AST) は、肝内の炎症 (肝細胞破壊) によって血中に放出される逸脱酵素であり、炎症の程度を表す指標である。肝細胞内でウイルスが増殖した結果、ウイルス関連抗原が肝細胞表面に提示され、その抗原に対する細胞性免疫 (細胞障害性 T リンパ球による排除機構) によって肝細胞が破壊され、その結果、血中の ALT 及び AST が上昇する。国内第Ⅲ相試験 (ADF105220 試験) においても、血中 HBV DNA の減少に引き続き ALT の改善が両群に認められている。このことは薬剤の種類を問わず、ウイルス増殖を抑制することによって細胞障害性 T リンパ球に破壊される肝細胞数が減少し、結果として、肝内の炎症が鎮静化していることを示しているものと考えられる。

②肝機能の改善について

「肝機能」を表す指標としては、肝のタンパク合成能の指標としての Alb、代謝・解毒能の指標としてのビリルビン、血液凝固能の指標としてのプロトロンビン時間が挙げられる。LAM の適応を肝硬変患者に拡大するために行った 24 週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験 (714LC-01 試験) では、LAM 群では Alb の変化量が +0.2g/dL と、プラセボ群の 0.0g/dL と比較して有意な増加が認められた (Wilcoxon 順位和検定: $p=0.0293$)。また、714LC-01 試験に引き続き実施された 714LC-02 試験においては、プロトロンビン時間等のその他の指標においても同様に、改善又は改善傾向が認められている²。また、米国肝臓学会ガイドライン (AASLD PRACTICE GUIDELINES Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45(2): 507-539) に引用されている ADV の長期成績の最終報告 (*Hepatology*. 2003; 38: 1419-1427) でも、移植前の患者において 90%以上の患者に肝予備能の指標である Child-Turcotte-Pugh スコアの改善が示されている。

③組織学的な炎症細胞浸潤の改善について

本剤の臨床試験や過去に実施した LAM 又は ETV 等の臨床試験において、壊死・炎症細胞浸潤の改善が明確に示されており、これらのデータは米国肝臓学会ガイドラインに引用されている。また、耐性ウイルスが出現しない場合には 1 年以上の核酸アナログ製剤の投与によりウイルス増殖抑制を持続することで、壊死・炎症像ばかりでなく、線維化も改善することが長期投与試験の結果から示されている。

④HCC 発生抑制について

米国肝臓学会ガイドラインにおいて HCC 発生抑制のデータは示されていないが、中等度以上の肝線維化のある (Ishak fibrosis score 4 点以上) B 型慢性肝疾患患者を対

²本試験は試験途中で主要評価項目である Alb 値の改善は副次評価項目に変更されている

象とした LAM のプラセボ対照二重盲検試験 (*N Eng J Med* 2004;351:1521-31) にて、主要評価項目である「病態の悪化」についてだけでなく、「病態の悪化」の項目の一つとして規定された HCC の発生においても LAM 投与により有意に抑制されたことが示されている。また、国内で実施された年齢等をマッチさせた後ろ向きコホート研究 (*Hepatology Research*. 2005;32:173-184) において、LAM 投与群は非投与群と比較して、有意に HCC の発生が低率であったことが報告されている。

機構は、以下の通り考える。HBV 感染による B 型慢性肝炎は、HBV に感染している肝細胞と宿主の免疫反応により肝炎が惹起されるが、ウイルスを排除することが困難なことから慢性炎症が持続する (Sleisenger & Fordtran's GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASE 8th edition. p1653: SAUNDERS ELSEVIER 2006)。本剤、LAM 及び ETV 等の核酸アナログ製剤は、HBV DNA の核酸合成を阻害することによってウイルスの増殖を抑制するものであり、肝細胞表面のウイルス関連抗原の発現量が減少すれば炎症細胞浸潤が減少し免疫反応が鎮静化することで、肝細胞の破壊、肝逸脱酵素 (ALT、AST) の減少に繋がるとの説明は、理論的には受け入れ可能である。すなわち、核酸アナログ製剤は、その種類によらず HBV の増殖を長期間にわたり抑制することにより、炎症細胞の浸潤抑制、肝細胞の破壊、及び肝逸脱酵素の低下をもたらすものと考えられる。

一方、核酸アナログ製剤による HBV 増殖の抑制による肝炎の鎮静化が、肝組織の線維化の進展及び肝機能 (Alb 値) の悪化を抑制することは期待されるが、肝組織の線維化の改善及び肝予備能の改善に繋がるかという点については、肝炎の鎮静化後の肝細胞自身の再生能力に大きく依存するものと考えられる。核酸アナログ製剤による肝組織の線維化の進展抑制及び改善、また肝予備能の改善を示唆する報告も散見されるものの、現時点においてはプラセボ対照試験として十分検証されているものとは言い難い。したがって、本剤を含めた全ての核酸アナログ製剤による長期的な肝機能の改善及び肝線維化の改善効果については、今後も検討課題であるものと考えられる。

また、B 型慢性肝疾患における HCC の発生に関して、HBV DNA 量の HCC への直接的な相関性を示した報告もあり (*JAMA*. 2006;295:65-73)、核酸アナログ製剤による HBV の増殖抑制により、HBV による直接的な肝細胞の DNA 障害や、肝炎の鎮静化による炎症を起点とした肝細胞 DNA 障害が抑制された結果、HCC の発生を抑制できる可能性はある。LAM による HCC 発生抑制効果を示唆する報告はあるものの、真のエンドポイントである、肝予備能の低下による非代償性肝硬変への進展抑制及び HCC の発生抑制については、核酸アナログ製剤による有効性が十分確立しているとは言い難い。また、耐性株の出現による他の核酸アナログ製剤への切り替えも適宜必要となることから、本剤のみで真のエンドポイントについて評価することは必ずしも臨床適切とは言えず、これらの検証のためには、適切な症例を対象に、長期間にわたるランダム化比較試験を行わなければならない。これは、B 型慢性肝疾患に適応のある全核酸アナログ製剤に共通した課題と考える。

以上を踏まえ、機構は、核酸アナログ製剤による HBV の増殖抑制が、炎症細胞の浸潤及び肝細胞の破壊を抑制すること、また肝逸脱酵素の低下を来すことについては、一

一般的に確立されたものと考え、HBV DNA の減少を以て本剤の有効性を検討することは差し支えないものと判断した。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 有効性について

国内第Ⅲ相試験 (ADF105220 試験) では、有効性について、主要評価項目は、投与 52 週目における HBV DNA のベースラインからの変化量とされ、LAM 群に対する本剤群の非劣性 (非劣性マージン: -1.0) が示された (本剤群 $-3.69 \pm 1.17 \log_{10} \text{ copies/mL}$ 、LAM 群 $-3.40 \pm 1.90 \log_{10} \text{ copies/mL}$ 、片側 p 値: $p < 0.001$; ベースラインの HBV DNA を共変量とした共分散分析)。以上から、抗ウイルス剤による治療経験のない代償性 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤の抗ウイルス学的効果については期待できるものと機構は判断した。ただし、前述のように、肝予備能の低下による非代償性肝硬変への進展抑制及び HCC の発生抑制については、本申請において情報が示されていないため、情報が収集され次第、結果の検討を行い、得られた情報を迅速に臨床現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

3) 本剤単独投与における安全性について

機構は、本剤の長期投与に伴う安全性について、臨床試験成績及び海外市販後安全性情報を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

本剤の長期投与時の臨床試験成績 (外国人対象) における安全性は、GS-98-437 及び GS-98-438 試験の 5 年間投与の試験成績を用いて、また、日本人の核酸アナログ抗ウイルス剤未治療患者に対して本剤を単独で投与した際の長期投与時の安全性データは、国内第Ⅲ相試験 (ADF105220 試験) の 1 年間投与の試験成績を用いて考察した。

その結果、国内外で実施した本剤 10mg 単独投与による長期使用 (1~5 年) の臨床試験において、投与期間の延長によると考えられる特異的な有害事象は、本剤を含む核酸アナログ抗ウイルス剤に共通した問題である「薬効欠如」以外には認められず、死亡及び重篤な有害事象及び臨床検査値において、本剤との関連で特に問題となるものはない。また、海外において市販後に報告された副作用情報³のうち、本剤の長期投与での副作用発現症例は 17 例であった。そのうち、本剤の投与開始後 1 年以降に副作用が発現した症例は 13 例であり、これらの副作用の内訳は、血中クレアチニン増加、好中球減少症、脾炎、疲労、下肢骨折、血中尿素増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、低リン酸血症、骨軟化症、関節硬直、筋力低下、筋骨格硬直、悪性新生物、頭痛、片頭痛、平衡障害、協調運動異常、浮動性めまい、感覚鈍麻、会話障害、錯乱状態、うつ病、離脱症

³本剤が米国で初めて承認された 2002 年 9 月 20 日以降、2008 年 4 月 30 日までに海外において収集された本剤の副作用のうち、LAM 非併用例で本剤の投与期間及び投与開始から副作用発現までの期間が判明している副作用症例を Gilcad Science 社の安全性データベースから抽出し、本剤の投与期間が 1 年を超える症例を長期投与例として本剤の安全性について検討した。

候群、腎不全、腎機能障害であり、血中クレアチニン増加を除きいずれの事象も1件のみの報告であった。血中クレアチニン増加は、4例4件（うち重篤3例）報告されており、転帰不明の1例を除き軽快していた。また、長期投与例において死亡等の重篤な転帰に至った症例はなかった。なお、長期投与例のうち本剤投与開始から1年未満に副作用が発現した症例においても血中クレアチニン増加が2例2件（うち重篤1例）報告されていたが、1例は転帰不明、1例は転帰未回復のまま本剤の投与は継続されていた。したがって、海外市販後安全性情報からは、本剤の投与期間が1年を超える長期投与例において副作用発現に特異的な傾向は認められなかった。

以上より、本剤は長期投与において良好な忍容性を有するものとする。

機構は、本剤は既に国内にてLAMとの併用で使用されており、国内の製造販売後調査において特段の安全性上の問題は指摘されていないこと、また海外における本剤単独の長期使用においても安全性に関して大きな問題は認められていないことから、本剤単独の長期使用については特段の問題はないと考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

4) 非代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（ADF105220試験）では非代償性肝硬変患者については対象に含まれていないことから、これらの患者に対する本剤の有効性及び安全性について、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は以下の通り回答した。

国内外いずれにおいても、非代償性肝硬変患者における本剤単独治療の臨床試験は実施していない。本剤の作用機序からは非代償性肝硬変患者に対する本剤単独治療も同様の抗ウイルス効果が得られると考える。しかし、非代償性肝硬変患者は既に肝不全の臨床症状が発現している重篤な患者集団であることから、耐性ウイルスが出現し、それに伴う肝炎の再燃が起こった場合には、重大な転帰に至る可能性が高くなるため、非代償性肝硬変患者においては、米国肝臓学会ガイドラインなどで推奨されているように、耐性ウイルスの出現を最小限にするための工夫が必要となり、本剤の場合には最初から他の核酸アナログ抗ウイルス剤との併用が望ましいものとする。また、安全性については、LAM耐性の非代償性肝硬変患者を含む海外臨床試験では本剤とLAMの併用投与において、非代償性肝硬変患者での臨床使用上の問題は認められていない。ただし、非代償性肝硬変患者では腎機能が低下している可能性があることから、より注意深い腎機能のモニタリングは必要とする。

機構は、非代償性肝硬変患者については、国内外いずれにおいても本剤単独投与の使用経験はなく、米国肝臓学会ガイドラインでも推奨されていないことから、本邦においても本剤単剤の投与対象として推奨できないものとする。しかしながら、本剤とLAMとの併用投与については、米国肝臓学会において推奨されていること、国内製造販売後調査において非代償性肝硬変患者に対する使用が報告されているが特段の問題は認め

られていないことから、非代償性肝硬変患者に対しては、使用上の注意の項にこれらを明記することで、本剤の投与対象として差し支えないと考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

5) 本剤単独投与により耐性ウイルスが出現した場合の対応について

申請者は、ADV 耐性ウイルスについて、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（ADF105220 試験）においては ADV 耐性ウイルス出現に伴う肝炎の再燃は認められなかった。海外で実施した GS-98-437 試験では ADV 耐性ウイルスが出現した 13 例中 11 例に LAM を併用した結果、11 例中 9 例で $1.0 \log_{10}$ copies/mL 以上の HBV DNA の減少が認められた。しかし、残りの 2 例では HBV DNA の減少が得られず、効果が認められなかった。また、LAM を投与しなかった 2 例はウイルス量のリバウンドが認められなかったため、特に治療は行わなかった。GS-98-438 試験では、ADV 耐性ウイルスが出現した 29 例中 11 例に LAM を併用又は LAM 単独投与に切り替えた。これら 11 例中 10 例で HBV DNA が $2.0 \sim 6.2 \log_{10}$ copies/mL の減少が認められた。以上の海外における成績や、米国肝臓学会ガイドラインにて「ADV 耐性 HBV 感染患者の治療について、他の核酸アナログ製剤の治療歴がない患者では LAM もしくは ETV を追加投与するのがよいだろう（Grade III）」とされている⁴ことから、ADV 耐性ウイルスに対しては、LAM の追加投与又は ETV（切り替え又は追加投与）で対応できると考える。

機構は、本剤については、LAM 及び ETV のいずれとも *in vitro* において交差耐性がないか又は非常に小さいこと（*Hepatology* 2007;45:1056-75）を踏まえると、本剤単独投与における ADV 耐性ウイルスの発現に対しては LAM の追加投与又は ETV（切り換え又は追加投与）により病勢の進行をある程度コントロール可能と推測する申請者の見解については理解できる。しかしながら、ADV 耐性ウイルスに対する治療、切り替え時期についての情報は、現時点では十分に収集されているとは言い難いことから、製造販売後において情報収集を行っていくことが重要と考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 臨床的位置付けについて

現在、本邦において B 型慢性肝疾患における治療薬として、LAM、ETV が使用されているが、本剤の単独使用におけるこれらの薬剤との使い分けについて、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

米国肝臓学会ガイドラインでは、HBV DNA が 20,000IU/mL (10^5 copies/mL) を超え、かつ ALT が基準値の 2 倍を超える B 型慢性肝炎患者においては、本剤単独投与がペグインターフェロン アルファ（以下、PEG-IFN- α ）及び ETV と並んで第一選択薬として

⁴ Quality of Evidence on Which a Recommendation is Based, Grade I: Randomized controlled trials, Grade II-1: Controlled trials without randomization, Grade II-2: Cohort or case-control analytic studies, Grade II-3: Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments, Grade III: Opinions of respected authorities, descriptive epidemiology

推奨されている。米国においては B 型慢性肝疾患治療薬として LAM 及び Telbivudine の 2 剤が承認されているが、これら 2 剤は耐性ウイルスの出現頻度が高いことから、第一選択薬としては推奨されていない。本剤、PEG-IFN- α 及び ETV の 3 剤の使い分けについては、直接比較した臨床試験成績が存在しないことから、3 剤並列（肝硬変患者では PEG-IFN- α は除外）の取り扱いとなっている。したがって、高頻度に耐性ウイルスが出現する LAM については海外ガイドライン及び厚生労働省研究班ガイドラインと同様に第一選択薬とはなり得ないが、耐性ウイルスの出現に関する長期のデータが得られていない現在においては、本剤と ETV の使い分けについては言及できない。

機構は、本剤が第一選択薬の一つになるとする申請者の回答に異論はない。ただし、本剤と ETV との使分けについては、両薬剤を直接比較した試験成績がないことから、現時点では明確にすることはできないものの、新たなエビデンスが得られた場合には迅速に臨床現場に情報提供していく必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 効能・効果について

申請者は、今回の申請にあたり、申請効能・効果を「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、肝機能及び肝組織像の改善」としている。

機構は、以下の通り考える。本剤の主たる作用機序は B 型肝炎ウイルス DNA の複製阻害であり、肝機能及び肝組織像の改善は、ウイルス量の減少に伴う二次的な変化であることから、本剤の効能・効果としては「B 型肝炎ウイルスの増殖抑制」とすることが適切であると考え、本剤の効能・効果を適切に改めるよう申請者に求めたところ、「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」と変更するとの回答が得られた。

機構は、上記の申請者の回答を了解した。

(4) 用法・用量について

1) 本剤単独投与の用法・用量について

申請者は、本剤単独投与の用法・用量について、本剤と LAM との併用治療の申請時にも議論したように（へプセラ錠 10 審査報告書 平成 16 年 8 月 10 日）、①本剤の抗ウイルス効果は Genotype や人種による差がなく 5mg では抗ウイルス効果が不十分で用量不足と考えられること、②腎機能への影響も人種差がなく、最も抗ウイルス効果を発揮する本剤 30mg QD では腎機能障害が懸念されること、③既承認国ではいずれにおいても本剤 10mg QD の用量で承認されており、薬物動態に国内外差が認められていないことから、海外における単独治療の用法・用量であり、かつ本邦における LAM との併用治療でもある本剤 10mg QD という用法・用量を採択したと述べている。

機構は、国内第Ⅲ相試験（ADF105220 試験）において、本剤 10mg QD は、開発当時、

国内外で標準的治療の一つとされていた LAM 100mg QD と抗ウイルス効果で非劣性が検証されたことから、本剤の用法・用量として 10mg QD と設定することは妥当と判断した。

2) 投与期間について

機構は、現時点における本剤の投与期間について、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

米国肝臓学会ガイドラインにおいて、核酸アナログ製剤の投与期間は「HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎患者については、HBe 抗原/抗体のセロコンバージョン（以下、SC）が少なくとも 6 カ月以上続くまでは核酸アナログ製剤の投与を継続すべきである（Grade I）」、「HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎患者については、HBs 抗原が消失するまで核酸アナログ製剤の投与を継続すべきである（Grade I）」、「代償性肝硬変患者においては、長期投与を行うべきだが、HBe 抗原陽性の患者では HBe 抗原/抗体の SC が少なくとも 6 カ月以上続いた場合、HBe 抗原陰性の患者では HBs 抗原が消失した場合、核酸アナログ製剤の中止を行ってもよいかもしれない（Grade II-3）」、「非代償性肝硬変患者においては、生涯核酸アナログ製剤の投与が薦められる（Grade II-3）」とある⁵。

以上より、概ね米国肝臓学会ガイドラインの記載通りの対応が適切と考えるが、HBe 抗原陰性患者においては、HBs 抗原の消失についての設定根拠が明確でなく、このエンドポイントに到達する患者が極めて稀である。したがって、HBe 抗原陰性患者については、LAM の本邦での使用成績に基づき、「ALT の正常化を伴う HBV DNA の持続陰性化（6 カ月以上）」を本剤の投与中止の目安として推奨していきたいが、今後のデータの蓄積に基づき、この目安については適宜見直していく必要があると考えている。

機構は、申請者が HBe 抗原陰性患者における本剤の投与中止の目安について、LAM の国内臨床試験成績を踏まえて推奨するとしていることに対して、当該試験の HBe 抗原陰性例 59 例中における ALT の正常化を伴う HBV DNA 持続陰性化が 6 カ月以上認められた患者について、ALT 50IU/L 以下持続率が 58% (7/12 例)、それ以外の患者では 29.8% (14/47 例)であったとされた少数例の検討結果のみに基づき、ALT の正常化を伴う HBV DNA の持続陰性化（6 カ月以上）を投与中止の目安として推奨するには、根拠が脆弱と考える。

以上の機構の判断に対し、申請者は以下の通り回答した。

本剤長期投与の安全性に大きな懸念がないことを考え、肝疾患の改善若しくは進展抑制、又は HCC 発生抑制という長期的観点に立った場合、5 年、10 年又は一生服用を続けなければならないとしても、米国肝臓学会ガイドラインの記載と同様に HBe 抗原陰性患者に対しては「HBs 抗原の消失」まで投与を継続することが適切と考える。しかし、核酸アナログ抗ウイルス剤を一生服用し続けるのではなく、何らかの根拠を以て投与を

⁵ Quality of Evidence on Which a Recommendation is Based, Grade I: Randomized controlled trials, Grade II-1: Controlled trials without randomization, Grade II-2: Cohort or case-control analytic studies, Grade II-3: Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments, Grade III: Opinions of respected authorities, descriptive epidemiology

中止すべきではないかとの意見もあり、この点については第 44 回日本肝臓学会総会（2008 年 6 月 5 日、6 日開催）でも一定の見解は得られていない。従って、申請者が作成している「B 型慢性肝炎・肝硬変に対する経口抗ウイルス剤使用の手引き」では、LAM の国内臨床試験の投与中止症例の結果を踏まえて、「ほとんどの症例で投与終了後に肝炎の悪化がみられる」ということを明記したうえで、「ALT の正常化を伴う HBV DNA の持続陰性化（6 カ月以上）」という目安に基づいて「投与を終了してもよい」と情報提供している。この目安に達した場合には「投与を中止する」よう強く推奨しているものではなく、「投与終了検討時の判断材料」として情報提供することで一定の意味があるものと考えている。LAM と同様に、本剤についてもこれを踏襲することが適切であると考えている。

機構は、本剤投与終了の目安として、LAM の投与経験によるデータを本剤投与終了の判断材料として情報提供を行うことについて理解はできるものの、申請者が説明するように、多くの B 型慢性肝炎患者において本剤の長期投与が必要とされることを踏まえ、本剤単独の長期投与での ADV 耐性ウイルス出現頻度を観察するためにも、国内第Ⅲ相試験（ADF105220 試験）は HBe 抗原の有無を考慮した上で 52 週以後も本剤の継続投与の検討が可能となるようデザインされるべきであったと考える。なお、本試験では、治験薬投与終了後、多くの被験者が治験を終了し、LAM 等の抗ウイルス剤による治療を継続したとされている。しかし、本剤群 51 例中 10 例、LAM 群 53 例中 5 例の被験者では、治験責任（分担）医師の判断により抗ウイルス剤による治療を継続せず後観察期間に移行している。これら被験者のうち、本剤群の 10 例は本剤中止後にいずれも HBV DNA 及び ALT が上昇しており、うち 1 例は肝炎の悪化により ETV が投与され改善している。このように国内では本剤単独投与での 52 週以上の投与経験はないものの、①国内において LAM との併用投与にて約 4 年にわたる投与経験があること、②海外においては 5 年にわたる単剤投与の長期安全性の成績があること、③本薬は人種間による薬物動態に差がなく、HBV の genotype による抗ウイルス効果に差異を認めていないこと、④投与中止後には肝炎の悪化も懸念されることから、これら情報を提供した上で、必要と考えられる症例に対しては、52 週を超える本剤単独の投与を選択することも可能ではないかと考える。ただし、国内第Ⅲ相試験（ADF105220 試験）において治験薬投与終了後（投与開始 52 週以後）に抗ウイルス剤による治療を継続せず後観察期間に移行した被験者において肝炎の悪化が認められていることから、悪化後の本剤再投与や他剤への切り換えなどについても、製造販売後に情報収集を行うことが必要と考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 製造販売後調査等について

本剤の製造販売後調査等について、申請者は、抗ウイルス剤で治療を行うにあたっては、年余にわたる長期間投与を必要とし、その際の ADV 耐性ウイルスの出現時期及び出現率、さらには耐性ウイルス出現に影響を及ぼすリスク因子を検討することは臨床、非常に重要であると考え、これらの情報を収集するためには、長期間にわたる患者の追

跡及び耐性化のリスク因子の効果を評価できる統計解析手法を用いるなど疫学調査を実施する必要があると述べている。また、ADV 耐性に関してこのような疫学的手法を用いた調査を長期間にわたり実施する必要があると考え、本追加効能に対し再審査期間が付与されることを希望すると述べている。

機構は、申請者により提示された調査は、患者に対する総合的な治療効果を指標とした評価を行うものではないことから、「薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について（平成5年8月25日 薬発第725号）」で示された薬剤疫学的手法を用いた調査には該当しないと考え、再検討するよう申請者に指示したところ、申請者は以下の通り回答した。

再審査期間の付与の要望については取り下げることにする。なお、今回申請中の効能・効果は、現行の効能・効果に対して LAM との併用を解除するものであり、本剤の対象疾患及び使用方法が大きく異なるものではなく、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。したがって、製造販売後における本剤の安全性及び有効性の情報は、現在実施中の使用成績調査において十分に収集評価できるものと考えている。また、ETV 耐性変異株出現患者に対する本剤の有効性及び安全性は、文献や学会報告又は本邦における専門医を通じて情報収集し、情報提示に努めることにする。

機構は、LAM との併用の使用成績調査に加えて国内外の本剤単剤の臨床試験成績から、本剤の安全性はある程度類推可能であると考え、LAM との併用療法とは別に核酸アナログ抗ウイルス剤未治療例に対する本剤単独治療について、本剤の耐性株出現に関する情報を含め、52 週を超える長期投与に関する有効性及び安全性の情報等を収集していくことは重要と考える。なお、ETV 耐性株出現患者に対する本剤の有効性及び安全性についても情報収集していくことが重要と考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 承認条件の解除について

本剤については、2004 年 10 月の初回承認時に「ラミブジン投与中のウイルス増殖による肝機能の悪化例に対する国内市販後調査及び海外情報から、本剤又はラミブジン投与中止後の安全性を確認し、ラミブジンとの併用治療とラミブジンを中止し本薬単独療法としたときの有効性及び安全性を比較検討する試験の実施を考慮すること。」との承認条件が付されている。

申請者は、以下の理由により、今般、効能・効果及び用法・用量を変更するための承認事項一部変更承認申請と併せて、上記承認条件の解除を希望している。

初回承認時以降、新たな耐性ウイルスの出現を抑え、長期的なウイルス抑制効果が期待できる抗ウイルス剤の組み合わせや使用方法に係るデータが蓄積されてきた。海外臨床試験 (GS-98-435 試験) において、LAM 耐性ウイルスに対して本剤を使用する際に、LAM を中止し本薬単独療法とした場合、本剤に対する耐性ウイルスの出現頻度が高くなることが確認されたことを受け、2007 年 8 月に本剤の企業中核データシート及び海外の添付

文書が改訂された。また、米国肝臓学会ガイドライン (AASLD PRACTICE GUIDELINES Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45(2): 507-539)、及び本邦のガイドライン (厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野) B 型及び C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究. 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 2007) において、LAM 耐性ウイルスに対しては LAM と本剤を併用することとされている等、薬剤耐性に関する様々なエビデンスが蓄積されてきており、新たな耐性獲得を阻止するという観点から、LAM 耐性が認められた患者に対して LAM を中止し本剤単独投与としたときの有効性及び安全性について検討することは適切でないと考ええる。

機構は、上記の報告等より、耐性を誘導することが示唆されている使用方法を検討することは適切ではないと考えることから、初回申請時に付帯された承認条件を満たすような検討を実施することは適切ではないとする申請者の考えは妥当であると考ええる。よって、当該承認条件については、承認条件付帯後に新たに得られた情報に基づいて、検討は不要と判断し、承認条件を解除することが適切と判断した。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

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、特に問題はなく、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような審査の結果、核酸アナログ抗ウイルス剤未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確認できたと考えることから、既承認の LAM 耐性に対する救済治療としての LAM との併用投与に加えて、核酸アナログ抗ウイルス剤未治療患者に対しても単独投与も認めて差し支えないと判断する。

本剤の既承認の効能・効果は、「ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された、以下の疾患におけるラミブジンとの併用によるウイルスマーカー及び肝機能の改善、B 型慢性肝炎及び B 型肝炎硬変」であるが、今回の申請時には「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 型慢性肝炎における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制、肝機能及び肝組織像の改善」とされている。

本剤の作用部位はウイルスそのものであり、肝機能及び肝組織像の改善はウイルス量の減少に伴う二次的な変化であること、ウイルスマーカーという言葉の意味するものが不明瞭であることから、「ウイルスマーカー及び肝機能の改善」の記載については、「B 型肝炎ウイル

スの増殖抑制」とすることが適切であると機構は考える。よって、本剤の効能・効果としては、下記の通りとすることが適切であると判断した。

【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】 通常、成人にはアデホビル ピボキシルとして、1回10mgを1日1回経口投与する。

また、下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

- ・ 本剤の有効性及び安全性について
- ・ 本剤の臨床的位置づけについて
- ・ 本剤の効能・効果について
- ・ 本剤の用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討内容について

審査報告 (2)

平成 20 年 8 月 7 日

I. 申請品目

[販売名]	ヘプセラ錠 10
[一般名]	アデホビル ピボキシル
[申請者名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 2 月 25 日

II. 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要を以下に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 有効性及び安全性について

(1) 有効性について

国内第Ⅲ相試験（ADF105220 試験）においては、肝組織の組織学的評価は行われておらず、投与 52 週時の HBV DNA のベースラインからの変化量を有効性の主要評価項目として評価された結果、LAM 群に対する本剤群の非劣性が示された。機構は、核酸アナログ製剤による HBV の増殖抑制が炎症細胞の浸潤及び肝細胞の破壊を抑制すること、並びに肝逸脱酵素の低下を来すことについては、確立されたものであるため、HBV DNA の減少を以て本剤の有効性を検討することは差し支えないと考え、抗ウイルス剤未治療の代償性 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤の抗ウイルス学的効果は期待できるものと判断した。

専門委員からは、HBV DNA と肝内の炎症の鎮静化、肝機能の改善、組織学的な炎症細胞浸潤の改善、HCC 発生抑制の各々の関係について不明瞭であるとの意見が出された。一方で、専門委員から、本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの増殖抑制そのものを確認するという目的であれば、HBV DNA が主要評価項目であっても差し支えないとの意見が出され、機構の判断は概ね支持された。また、機構の考え通り、肝予備能の低下による非代償性肝硬変への進展抑制及び HCC の発生抑制については、今後も引き続き情報収集を行い、必要に応じて得られた情報を迅速に臨床現場に提供することを徹底する必要があるとの意見も出された。

機構は、参考資料ではあるものの、海外で実施された GS-98-437 試験及び GS-98-438 試験において、本剤 10mg の投与を受けた被験者の統合データ解析から、本剤投与時の HBV DNA の変化量と肝機能（ALT）の改善効果および肝組織像の改善効果との間に相関する傾向が示されていることを確認している。また、ETV と同様（バラクルード錠

0.5mg 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) に、B 型慢性肝疾患における核酸アナログ抗ウイルス剤の有効性の評価判定基準は国内外ともに HBV DNA 量の低下とされており、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旨の機構見解を説明し、専門委員の同意を得た。なお、非代償性肝硬変への進展抑制及び HCC の発生抑制については、製造販売後に公表論文も含めて情報収集し、適切に臨床現場に情報提供する必要があると、機構は考える。

(2) 非代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性について

米国肝臓学会ガイドラインにおいて、非代償性肝硬変患者に対し、本剤と LAM との併用投与が推奨されていることから、現行通り投与対象として差し支えないものと機構は考える。しかしながら、非代償性肝硬変患者に対する本剤単剤投与は、国内外いずれにおいても使用経験はなく、米国肝臓学会ガイドラインにおいて推奨されていないため、本邦においても本剤単剤の投与対象としては推奨できないとした機構の判断は専門委員から支持された。

2. 臨床的位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置づけについて以下の通り考える。

本剤は B 型慢性肝疾患における第一選択薬の一つになると考える。本剤と ETV との使い分けについては、両薬剤を直接比較した試験成績がないことから、現時点では明確にすることはできないものの、新たなエビデンスが得られた場合には迅速に臨床現場に情報提供していく必要があると考える。以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

3. 効能・効果について

機構は、有効性及び安全性の議論を踏まえ、臨床的位置付けとしては ETV との使い分けが不明ではあるものの、本剤が B 型慢性肝疾患における第一選択薬の一つになると考える。よって、本剤の効能・効果としては、「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」とすることが適切であると判断した。なお、本剤と ETV との使い分けについては、製造販売後に新たなエビデンスが得られた場合には迅速に臨床現場に情報提供していく必要があると考える。

また、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するのに対し、国内では、B 型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ついて国内外で大きな相違はないと考える。非代償性肝硬変患者における安全性に関する情報は極めて限られているものの、非代償性肝硬変患者を対象とした国内での治験の実施は困難であり、かつ非代償性肝硬変患者においても本剤が必要とされるのであれば、一定のウイルス増殖抑制効果はあると推測されることから、安全性に関する十分な注意喚起を行ったうえで、本剤と LAM との併用投与と同様に、本剤単剤投与の対象に含めることは可能であると機構は考える。なお、製造販売後調査等の情報から、日本人非代償性

B 型肝硬変患者に対する本剤と LAM との併用投与について、現時点においては安全性に対する大きな懸念はないことを機構は確認した。したがって、本剤単独投与の非代償性肝硬変に対する有効性及び安全性に関する情報は極めて限られている旨の注意喚起を行った上で、本剤単剤投与の対象とし、製造販売後に新たな情報が得られた場合には、医療機関に適切に情報提供していくことが必要との機構見解は、専門委員に支持された。

機構は、以上を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意に以下の事項を追加するよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

非代償性肝硬変に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

4. 用法・用量について

機構は、①本剤の抗ウイルス効果は、Genotype などのウイルス側の要因の影響を受けないこと、②本剤の体内動態に人種差が認められないこと、また、③本剤高用量投与時に見られる腎障害は、投与量と腎障害発現との間に人種差が認められないことから、海外での臨床推奨用量である 10mg QD を国内第Ⅲ相試験（ADF105220 試験）での用法・用量と設定したことは受け入れ可能と考えた。また、開発当時、国内外で標準的治療の一つとされていた LAM 100mg QD と抗ウイルス効果において非劣性が検証されたことから、本剤の用法・用量として 10mg QD と設定することは妥当と機構は判断した。更に、投与期間については、B 型慢性肝疾患の治療状況等を勘案すると、国内第Ⅲ相試験（ADF105200 試験）で設定された 52 週を超えて本剤の投与が必要とされる事例もあると機構は考える。①国内において LAM との併用にて約 4 年にわたる投与経験があること、②海外においては 5 年にわたる単剤投与の長期安全性の成績があること、③本薬は人種間による薬物動態に差がなく、HBV の genotype による抗ウイルス効果に差異を認めていないこと、④投与中止後には肝炎の悪化が懸念されることから、これらの情報を提供した上で、B 型慢性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が適切と判断する症例に対しては、安全性に十分に注意を払った上で 52 週を超える本剤単独投与が選択されることはやむを得ないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員からは概ね支持された。また、本剤投与終了の目安として、LAM の投与経験によるデータを本剤投与終了の判断材料として当面の情報提供を行うことについて理解はできるものの、製造販売後には、耐性ウイルスの出現や不必要に漫然と投与継続されることを回避するためにも、本剤投与中止の適切な目安についての情報収集を行なう必要があるとの意見も出された。

また、国内第Ⅲ相試験（ADF105200 試験）において治験薬投与終了後（投与開始 52 週以後）に抗ウイルス剤による治療を継続せずに後観察期間に移行した被験者において肝炎の悪化が認められていることから、悪化後に本剤再投与や他剤への切り換えを行った場合の有効性及び安全性についても、引き続き情報収集を行うことが必要との機構の判断についても専門委員により支持された。

機構は、以上のような検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意に以下の事項を追加するよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の投与開始時期、投与期間、併用薬等について、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

5. 製造販売後に引き続き情報を収集すべき事項について

申請者が、申請時に計画していた製造販売後調査については、「長期使用による延命効果、QOLの改善、合併症の予防効果等、患者に対する総合的な治療効果を指標とした評価（薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について 薬発第725号 平成5年8月25日）」には該当しないと考えることから、当該規定に基づき再審査期間を延長する必要はないという機構の判断は、専門委員により支持された。

また、本剤単独投与における ADV 耐性ウイルスの発現に対しては、海外臨床試験成績及び米国肝臓学会ガイドラインを踏まえ、①LAM の追加投与、又は②ETV への切り換え又は追加投与により病勢の進行をある程度コントロール可能であるとの申請者の説明は、本剤が LAM 及び ETV のいずれとも *in vitro* において交差耐性がないか又は非常に小さいこと（*Hepatology* 2007;45:1056-75）を踏まえると理解できる。しかし、本剤耐性ウイルスに対する治療や切り替え時期についての情報は、現時点では十分に収集されているとは言い難いことから、引き続き情報収集を行っていくことが重要であると機構は考える。

上記の機構の判断は、専門委員に支持された。さらに、肝予備能の低下による非代償性肝硬変への進展抑制及び HCC の発生抑制に関する情報等についても引き続き情報収集することが重要であるとの意見が出された。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、申請者に下記の情報を収集し、本剤単剤治療に関する新たなエビデンスが得られた場合には、関連学会とも協力の上、本剤の適正使用に努めるように指示したところ、申請者は以下の事項を含めて検討する旨を回答した。

- 本剤耐性ウイルスに対する治療、切り換え時期
- 非代償性肝硬変患者における有効性及び安全性
- 52週を超える本剤単独の長期投与の有効性及び安全性
- 本剤投与終了後の悪化症例への本剤再投与や他剤への切り換えを行った場合の有効性及び安全性
- ETV 耐性株出現患者に対する本剤の有効性及び安全性
- 核酸アナログ抗ウイルス剤未治療例に対する本剤単独治療での本剤への耐性株出現に関する情報

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. GCP 実地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（CTD：5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2 [ADF105220]）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び治験実施医療機関の長に速やかに通知されていないことが認められたが大きな問題は認められなかったことから、機構は、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、提出された資料より、核酸アナログ抗ウイルス剤未治療例を対象にした本剤単剤投与の有効性及び安全性は確認できたと考える。よって、下記の指示事項を付与した上で、下記の効能・効果、用法・用量への承認事項一部変更について承認して差し支えないと判断した。なお、本剤単剤の長期投与時の有効性及び安全性情報、並びに耐性ウイルスの出現に関する情報は限られていることから、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には医療機関に適切に情報提供する必要があると考える。また、今般、申請された効能・効果及び用法・用量に対する再審査期間は残余期間（平成 24 年 10 月 21 日まで）とすることが適切であると判断した。

【指示事項】

以下の情報を収集し、新たな知見が得られた場合には適切に臨床現場に情報提供すること。

- 本剤耐性ウイルスに対する治療、切り換え時期
- 非代償性肝硬変患者における有効性及び安全性
- 52 週を超える本剤単剤の長期投与の有効性及び安全性
- 本剤投与終了後の悪化症例への本剤再投与や他剤への切り換えを行った場合の有効性及び安全性
- ETV 耐性株出現患者に対する本剤の有効性及び安全性
- 核酸アナログ抗ウイルス剤未治療例に対する本剤単剤治療での本剤への耐性株出現に関する情報

【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

（ラミブジンとの併用投与に係る記載の削除及び記載整備）

【用法・用量】

通常、成人にはアデホビル ピボキシルとして、1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。

（ラミブジンとの併用投与に係る記載の削除及び記載整備）