

再審査報告書

平成 23 年 8 月 4 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ゼフィックス錠 100
有 効 成 分 名	ラミブジン
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認の効能・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
承認の用法・用量	通常、成人にはラミブジンとして 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与する。
承認年月日 承認事項一部変更 年 月 日	<p>1. <u>平成 12 年 9 月 22 日</u>： 「<u>B 型慢性肝炎に対する本剤単独投与</u>」に対する効能・効果及び用法・用量の承認 効能・効果：<u>B 型慢性肝炎：B 型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型慢性肝炎におけるウイルスマーカー、肝機能及び肝組織像の改善</u> 用法・用量：<u>本剤単独投与の場合：通常、成人にはラミブジンとして 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与する。</u></p> <p>2. 平成 16 年 10 月 22 日：「<u>アデホビルピボキシルとの併用</u>」に対する効能・効果及び用法・用量の追加 「本剤投与中に 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」 「アデホビルピボキシルとの併用の場合：通常、成人にはラミブジンとして 1 回 100mg を 1 日 1 回、アデホビルピボキシルとして 1 回 10mg を 1 日 1 回、それぞれ経口投与する。」</p> <p>3. <u>平成 17 年 9 月 16 日</u>： 「<u>B 型肝硬変に対する本剤単独投与</u>」に対する効能・効果の追加 <u>B 型肝硬変：B 型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型肝硬変におけるウイルスマーカーの改善</u></p> <p>4. 平成 20 年 9 月 24 日：アデホビルピボキシルの効能の変更に伴い、アデホビルピボキシルとの併用の場合を削除。アデホビルピボキシルの効能の変更に伴い、効能・効果を記載整備（現行の記載）。</p>
再 審 査 期 間	<p>1. <u>6 年間</u></p> <p>2. 8 年間</p> <p>3. <u>1 の残余期間</u></p> <p>4. 2 の残余期間</p>
備考	平成 13 年 7 月 17 日に承認された細粒剤「ゼフィックス細粒 10%」（再審査期間は 1 の残余期間）は平成 18 年 12 月 21 日に承認整理された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ゼフィックス錠 100（以下、「本剤」という。）について、使用実態下における有効性及び安全性の把握を目的として、目標症例数 3,000 例とし、プロスペクティブ調査は、標準的な観察期間は 16 週とされ、平成 12 年 11 月から平成 17 年 10 月まで連続中央登録方式にて、レトロスペクティブ調査¹は標準的な観察期間は投与開始日から調査票記入日までとされ、再受診患者連続中央登録方式もしくは期間限定全例調査方式にて実施された。プロスペクティブ調査より 868 例、レトロスペクティブ調査より 889 例の、合計 1,757 例が収集された。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）は、本剤の長期使用例での使用実態下における有効性及び安全性の把握を目的として、目標症例数 100 例以上、観察期間はプロスペクティブ調査では 1 年間以上、レトロスペクティブ調査²では投与開始日から調査票記入日までとされ、投与継続症例については 6 カ月ごとに追跡調査が実施され、さらに投与中止又は終了した症例については追跡調査が行われ、プロスペクティブ調査は平成 12 年 11 月から平成 17 年 10 月まで連続中央登録方式にて、レトロスペクティブ調査は再受診患者連続中央登録方式もしくは期間限定全例調査方式にて実施された。プロスペクティブ調査より 263 例及びレトロスペクティブ調査より 108 例の合計 371 例が収集された。

特定使用成績調査（B 型肝炎硬変に関する調査）は、非代償性肝硬変を含む B 型肝炎硬変患者における本剤単独投与時³の有効性（特に血清アルブミンを指標とした肝機能の改善効果）及び安全性を確認し、本剤の投与が中止・終了（他の抗ウイルス剤が併用開始された場合を含む）した症例については中止・終了後の長期の安全性についても検討を行うことを目的とし、目標症例数 300 例、本剤単独投与の継続あるいは中止・終了にかかわらず、本剤単独投与開始日から平成 21 年 12 月までを観察期間とし中央登録方式にて実施され、307 例が収集された。

2. 使用成績調査の概要

2-1 プロスペクティブ調査

2-1-1 安全性

安全性については、収集された 868 例のうち、8 例（内訳：本剤未投与 4 例、契約期間外例、同一症例、再調査不能症例及び初診日以降来院せず各 1 例）を除いた 860 例が解析対象症例とされた。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 1.9%（16/860 例）であり、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの試験⁴における副作用発現率 65.3%（303/464 例）を上回ることはなかった。申請者は、本調査と承認時の副作用発現率に大きな乖離が認められた要因について、承認時までの試験では、臨床検査値の測定が定期的に行われることが必須になっており、異常変動の検出率が高く臨床検査値に関連する事象の発現頻度が高

¹ 目標予定症例数 3,000 例に対する進捗状況が悪かったことより、プロスペクティブ症例に加え、レトロスペクティブ症例も収集対象とし、調査期間も 2 年間延長した。

² より多くの症例を収集し、安全性及び有効性を確認することは有意義であると申請者は考え、プロスペクティブ症例に加え、レトロスペクティブ症例も収集対象とし、調査期間も 2 年間延長した。

³ 単独投与時：HBV（Hepatitis B Virus）に対する他の抗ウイルス剤と併用していない状態。

⁴ 第Ⅱ、Ⅲ相試験（B 型肝炎慢性肝炎、Ⅱ相は既承認用法用量外を含む）、長期投与試験（B 型肝炎慢性肝炎）、組織学的検討試験（B 型肝炎慢性肝炎）、長期投与試験（B 型肝炎硬変）、第Ⅲ相試験（B 型肝炎硬変及び B 型肝炎慢性肝炎、アデホビルビボキシルとの併用）の 6 試験を併合

く、また介入的な観察方法を用いるため、副作用の報告件数が多くなる傾向があり、日常一般的にみられる頭痛〔承認時 14.4% (67/467 例)、本調査 0.1% (1/860 例)〕や原疾患にともなう傾眠〔承認時 7.1% (33/464 例)、本調査 0.1% (1/860 例)〕及び倦怠感〔承認時 4.5% (21/464 例)、本調査 0.2% (2/860 例)〕が高頻度に報告されたためと説明した。安全性解析対象症例に副作用が発現した症例はなかった。

器官別大分類別による主な副作用及び副作用発現率は、肝胆道系障害 0.5% (4/860 例)、全身障害および投与局所様態及び臨床検査各 0.4% (3/860 例)であり、主な副作用は、肝機能異常、倦怠感、発熱各 2 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景要因については、性別、年齢、使用理由、組織診断名（新犬山分類：F）、組織診断名（新犬山分類：A）、合併症、肝疾患既往歴、特記すべき体質・過敏性素因、併用薬剤の各有無別について検討された。その結果、副作用発現率に有意差が認められた要因はなかった。

総投与日数及び総投与量については累積にて検討を行ったところ、副作用発現率及び副作用の種類に特記すべき傾向は認められなかった。

2-1-2 YMDD 変異ウイルス出現状況

安全性解析対象症例 860 例のうち、ラミブジンに抵抗性を示す変異ウイルス（以下、「YMDD 変異ウイルス」という。）の検査が行われた症例は 16 例であり、YMDD 変異ウイルスの出現率は 25.0% (4/16 例)であった。YMDD 変異ウイルスが確認された 4 例における変異ウイルスの出現時期は「1 年以下」75.0% (3/4 例)、「1 年超 2 年以下」25.0% (1/4 例)で、承認時までの組織学的検討試験〔「1 年以下」36.4% (4/11 例)、「1 年超 2 年以下」27.3% (3/11 例)、「2 年超 3 年以下」18.2% (2/11 例)、「3 年超」18.2% (2/11 例)〕と比較して、「1 年以下」の YMDD 変異ウイルス発現率が高かった。YMDD 変異ウイルス発現に関連する副作用として本剤投与開始から約 3 カ月後に肝機能異常が認められた 1 例が収集されたが、非重篤な事象であり軽快していた。

2-1-3 有効性

安全性解析対象症例 860 例から適応外使用症例 96 例、効果判定不能症例 33 例、再調査不能症例 1 例を除く 730 例を有効性解析対象症例とされた。なお、適応外使用症例 96 例の内訳は、肝硬変 76 例、B 型急性肝炎 10 例、B 型無症候性キャリアへの抗癌剤投与および HBV 感染各 2 例、亜急性肝炎、肝不全、急性肝炎、劇症肝炎、輸血後肝炎及び B 型肝炎各 1 例であった。有効性解析対象症例 730 例のうち「有効」と判定された症例は 703 例であり、有効率⁵は 96.30% (703/730 例)であった。

有効性に影響を及ぼす背景要因については、性別、年齢、使用理由、組織診断名（新犬山分類：F）、組織診断名（新犬山分類：A）、合併症、肝疾患既往歴、特記すべき体質・過敏性素因、併用薬剤、平均 1 日投与量、総投与日数（実投与日数）、総投与量について検討された。その結果、有意差が認められた要因はなかった。

⁵ 有効性の評価は、調査担当医師の判断により患者の全身状態を総合的に評価し、「有効」、「無効」、「判定不能」の 2 段階 3 項目で観察期間終了時に判定された。

本調査における HBV-DNA 改善率⁶は、投与開始 6 カ月後で 33.3% (1/3 例)、12 カ月後で 100% (1/1 例) であり、承認時までの長期投与試験における HBV-DNA 改善率 [24 週時 92.9% (105/113 例)、52 週時 78.1% (82/105 例)] と比較して投与開始 6 カ月後において低値を示したが、各時点における HBV-DNA 測定例数は数例と少なく、現時点で新たな対応の必要はないと考えられた。アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 値の測定が実施された 263 例について ALT 中央値 (IU/mL) の推移が検討された結果、本剤投与前には 140IU/mL (263 例) と高値を示していたが、投与開始 6 カ月の時点で 33IU/mL (14 例) へと推移しており、その後は長期にわたり維持されていた。

2-1-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害患者) については、使用成績調査 (プロスペクティブ調査) として収集した症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。なお、小児 (15 歳未満) 及び妊産婦への使用例は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 64 例が収集された。報告された副作用は重篤な肝機能異常 1 件であった。本症例は 70 歳代男性で、本剤投与開始約 1 カ月後に入院を要する肝機能異常が発現した。強力ネオミノファーゲンシーの投与及び本剤の投与継続にて発現から約 1 カ月半後に回復した。申請者は、本剤の投与継続にて回復していることから、本症例で発現した肝機能異常と本剤との関連性は低いと説明した。有効性については、解析対象として 48 例が収集された。高齢者の有効率は 97.9% (47/48 例) であり、非高齢者 96.2% (656/682 例) と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として 23 例収集された。副作用が報告された症例はなかった。有効性については、解析対象として 20 例が収集され、腎機能障害「有」症例における有効率は 95.0% (19/20 例) であり、「無」症例における有効率 96.3% (684/710 例) と比較して有意差は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」という。) は、以上の申請者の説明を了承し、プロスペクティブ調査における安全性及び有効性において現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

2-2 レトロスペクティブ調査

2-2-1 安全性

安全性については、収集された 889 例のうち、9 例 (内訳 : 本剤未投与 4 例、再調査不能症例 3 例、初診日以降来院せず 2 例) を除いた 880 例が解析対象症例とされた。

副作用発現率は 5.7% (50/880 例) であり、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの試験⁷における副作用発現率 65.3% (303/464 例) を上回ることはなかった。

⁶ HBV-DNA 改善度は以下の 5 段階で評価され、「著明改善」、「改善」を改善としてその割合が改善度とされた。(「著明改善」: 陰性化*、「改善」: 陽性で 90% ≤ 減少率、「やや改善」: 陽性で 50% ≤ 減少率 < 90%、「不変」: 陽性で -50% < 減少率 < 50%、「悪化」: 陽性で減少率 ≤ -50%。* 3.7 log₁₀copies/ml 未満を陰性化した。))

⁷ 第Ⅱ,Ⅲ相試験 (B 型慢性肝炎、Ⅱ相は既承認用法用量外を含む)、長期投与試験 (B 型慢性肝炎)、組織学的検討試験 (B 型慢性肝炎)、長期投与試験 (B 型肝炎硬変)、第Ⅲ相試験 (B 型肝炎硬変及び B 型慢性肝炎、アデホビルビボキシルとの併用) の 6 試験を併合

器官別大分類別による主な副作用及び副作用発現率は、感染症及び寄生虫症 3.3% (29/880 例)、臨床検査 1.0% (9/880 例) であり、発現した主な副作用は、B 型肝炎 29 件、ALT 増加 7 件、頭痛 4 件、肝障害 2 件であった。YMDD 変異ウイルス発現に関連する副作用は 32 例 32 件であった。なお、安全性解析除外症例に副作用が発現した症例はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景要因については、使用成績調査（プロスペクティブ調査）の安全性背景別要因と同一の項目について検討された。その結果、併用薬剤において有意差が認められた。申請者は以下のように説明した。

併用薬剤については、「有」症例の副作用発現率 7.8% (46/592 例) が「無」症例の 1.4% (4/287 例) より高かった。「有」症例に発現した主な副作用は、B 型肝炎 4.6% (27/592 例)、ALT 増加 1.2% (7/592 例) 等であり、「無」症例では B 型肝炎 0.7% (2/287 例) 等であり発現傾向の偏りが認められなかった。「有」症例における副作用発現症例 46 例 47 件のうち 31 例 31 件は YMDD 変異株出現に関連する事象 (B 型肝炎 25 例、ALT 増加 6 例) であった。「有」症例の主な併用薬剤は肝臓疾患用剤 [ウルソデオキシコール酸 200 例、グリチルリチン製剤 (主に強力ネオミノファーゲンシー) 153 例等] であったことから、これらは本剤投与前の原疾患重症度が高い患者への治療薬、あるいは本剤投与中の B 型肝炎増悪に対する治療薬であった可能性が考えられ、これが副作用発現率に影響を及ぼした可能性があるとして申請者は考察した。

総投与日数及び総投与量は、各々の増加により副作用発現率が増加する傾向がみられ、総投与日数が 6 カ月以上 (総投与量では 6 カ月間の投与に相当する 18g 以上) の投与例での副作用発現率が高かった。本剤は長期投与において耐性ウイルスが出現することがあり、本調査においても、6 カ月以上の投与例 799 例で報告された副作用 46 例 47 件のうち 31 例 31 件は YMDD 変異ウイルス発現に関連する副作用 (B 型肝炎 25 件、ALT 増加 6 件) であったため、その影響が考えられた。現在では、本剤耐性ウイルスにも有効なアデホビルピボキシル (ADF) が承認され、本剤との併用投与が可能となっていることから、現時点では新たな対策などの必要性はないものと考えられた。

2-2-YMDD 変異ウイルス出現状況

安全性解析対象症例 880 例のうち、YMDD 変異ウイルスの検査が行われた症例は 164 例であり、YMDD 変異ウイルスの出現率は 57.9% (95/164 例) であった。YMDD 変異ウイルスが確認された 95 例における変異ウイルスの出現時期は「1 年以下」31.6% (30/95 例)、「1 年超 2 年以下」40.0% (38/95 例) で、承認時までの組織学的検討試験 [「1 年以下」36.4% (4/11 例)、「1 年超 2 年以下」27.3% (3/11 例)、「2 年超 3 年以下」18.2% (2/11 例)、「3 年超」18.2% (2/11 例)] と比較して同程度であった。重篤な YMDD 変異ウイルス発現に関連する副作用は「1 年以下」5 例、「1 年超 2 年以下」4 例であった。また、YMDD 変異株発現の対症療法に関して追跡調査が行われたが、調査可能であった 32 例はいずれも薬剤による処置がなされていた。処置の内容は ADF12 例、インターフェロン (IFN) 10 例、強力ネオミノファーゲンシー4 例、強力ネオミノファーゲンシー+IFN3 例、ADF+IFN2 例、強力ネオミノファーゲンシー+IFN+ウルソデオキシコール酸 1 例であった。なお、本剤の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項には、YMDD 変異ウイルスにより治療上の有益性が失われた場合には YMDD 変異ウイルスに抗ウイルス効果を示す ADF の併用あるいは本剤の投与中止を考慮する旨が記載され、注意喚起が行われている。

2-2-3 有効性

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 880 例から適応外使用症例 105 例、効果判定不能症例 42 例を除く 733 例とされた。なお、適応外使用症例 105 例の内訳は、肝硬変 74 例、B 型急性肝炎 10 例、B 型肝炎および劇症肝炎各 6 例、重症急性肝炎 3 例、B 型慢性肝炎の急性増悪及び不明各 2 例、肝移植及び肝癌各 1 例であった。有効性解析対象症例 733 例のうち「有効」と判定された症例は 641 例であり、有効率⁵は 87.5% (641/733 例) であった。

有効性に影響を及ぼす背景要因については、使用成績調査（プロスペクティブ調査）の有効性背景別要因と同一の項目について検討された。その結果、性別、特記すべき体質・過敏性素因、併用薬剤において有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

性別については、「男性」の有効率 85.9% (452/526 例) が「女性」91.3% (189/207 例) に比し有意に低かった。本剤は直接的に抗ウイルス作用を示す薬剤であり性差が有効性に影響を及ぼすことは考えられず、いずれも有効率は 85.0% 以上であることから臨床上的重大な問題はないと考えられた。

特記すべき体質・過敏性素因「有」症例の有効率 57.1% (4/7 例) は、「無」症例の 87.7% (637/726 例) に比べ有意に低かった。有効 4 例の過敏性素因は、ヨード過敏、エリスロマイシン又はジアゼパムで皮疹、ソバアレルギー、薬剤アレルギー各 1 例で、無効 3 例の過敏性素因は造影剤過敏症、食物アレルギー、かぜ薬アレルギー各 1 例であった。「有」症例は 7 例と少ないため、有効率が低かった要因を特定するには至らなかった。

併用薬剤については、併用薬剤「有」症例の有効率 84.5% (393/465 例) は、「無」症例の 92.5% (247/267 例) に比べ低かった。併用薬剤「有」症例の主な併用薬剤はウルソデオキシコール酸 153 例、グリチルリチン製剤（主に強力ミノファーゲンシー）120 例等であり、多くが肝臓疾患用剤であったことから、本剤投与前の原疾患重症度が高かったために併用投与された治療薬あるいは B 型肝炎の増悪に対する治療薬であった可能性が考えられ、これが有効率の差に影響を及ぼした可能性が考えられた。

本調査における HBV-DNA 改善率⁶は、投与開始 6 カ月後で 77.2% (61/79 例)、12 カ月後で 69.4% (34/49 例) であり、承認時までの長期投与試験における HBV-DNA 改善率 [24 週時 92.9% (105/113 例)、52 週時 78.1% (82/105 例)] と比較していずれも低値を示した。本剤投与開始 6 カ月後の 77.2% は承認時に比べ有意に低かったものの、本剤投与開始 12 カ月後の改善率 69.4% は有意な差が認められず、現時点で新たな対応の必要はないと考えられた。ALT 値の測定が実施された 717 例について ALT 中央値 (IU/mL) の推移が検討された結果、本剤投与前には 112IU/mL と高値を示していたが、投与開始 6 カ月の時点で 28IU/mL へと推移しており、その後は長期にわたり維持されていた。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

2-2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害患者）については、使用成績調査（レトロスペクティブ調査）として収集した症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。なお、小児（15 歳未満）及び妊産婦への使用例は収集されなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として66例が収集された。報告された副作用は非重篤なB型肝炎1件であった。本症例は70歳代男性で、YMDD変異株出現によるB型慢性肝炎の急性増悪としてB型肝炎が報告された症例であった。ADFの追加投与及び本剤の継続投与にて回復した。また有効性については、解析対象として49例が収集され、高齢者の有効率は93.9%（46/49例）であり、非高齢者における有効率87.0%（595/684例）と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として16例収集された。報告された副作用は非重篤なB型肝炎1件であった。本症例は慢性糸球体腎炎（腎移植実施例）を有する20歳代男性のB型慢性肝炎患者であり、B型肝炎の増悪が認められた症例であった。B型肝炎は本剤投与開始394日後に発現したが、その後も本剤の投与は継続された。有効性解析対象症例13例における有効率は92.3%（12/13例）であり、腎機能障害「無」症例における有効率87.4%（629/720例）に比べ有意差は認められなかった。

以上、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害患者）において、安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、レトロスペクティブ調査における安全性及び有効性において現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要（長期使用に関する調査）

3-1 プロスペクティブ調査

3-1-1 安全性

安全性については、収集された263例のうち、7例（内訳：本剤未投与3例、登録違反症例2例、再調査不能症例及び契約期間外例各1例）を除いた256例が解析対象症例とされた。

副作用発現率は15.2%（39/256例）であり、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの試験における副作用発現率65.3%（303/464例）を上回ることにはなかった。

器官別大分類による主な副作用及び副作用発現率は、肝胆道系障害8.2%（21/256例）がもっとも多く、次いで感染症及び寄生虫症2.3%（6/256例）、胃腸障害1.6%（4/256例）であり、主な副作用は、肝機能異常19件、肝障害6件、B型肝炎4件、肝機能検査異常3件であった。なお、安全性解析除外症例に副作用が発現した症例はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景要因については、使用成績調査の安全性背景別要因と同一の項目について検討された。その結果、合併症及び併用薬剤の各有無において副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

合併症については、「無」症例の副作用発現率18.1%（35/193例）が「有」症例の副作用発現率6.4%（4/63例）に比して有意に高かった。合併症の有無別に副作用の種類、重篤性および転帰などについて検討したところ特記すべき傾向は認められず、合併症「有」群で副作用が認められた症例は4例と少ないため、要因を特定するには至らなかった。

併用薬剤については、「有」症例の副作用発現率18.6%（33/177例）は、「無」群7.6%（6/79例）に比べ有意に高かった。「有」症例では、副作用が認められた33例52件のうち16例24件はYMDD変異ウイルス発現に関連する事象であったのに対し、「無」症例の副作用では、YMDD変異ウイルス発現に関連する事象であった症例はなかった。申請者は、「有」症例の主

な併用薬剤はウルソデオキシコール酸 43 例、ADF29 例、強力ネオミノファーゲンシー25 例等であり、多くが肝臓疾患用剤であったことから、本剤投与開始時に原疾患の重症度が高いために併用されていた、あるいは本剤投与開始後の B 型肝炎の増悪に対する対症療法として使用されたものと思われ、副作用発現率が併用薬剤「無」群に比して高かった背景と考えられたと説明した。

なお、YMDD 変異ウイルス発現状況については、使用成績調査と同様の傾向を示した。

3-1-2 有効性

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 256 例から適応外使用症例 16 例、効果判定不能症例 12 例を除く 228 例とされた。なお、適応外使用症例 16 例の内訳は、肝硬変 12 例、B 型急性肝炎及び不明各 2 例であった。有効性解析対象症例 228 例のうち「有効」と判定された症例は 206 例であり、有効率は 90.4% (206/228 例) であった。有効性に影響を及ぼす背景要因については、使用成績調査の有効性背景別要因と同一の項目について検討された。その結果、組織診断名 (新犬山分類 : F)、総投与日数および総投与量において有意差がみられた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

組織診断名 (新犬山分類 : F) 別の有効率は、「F1」症例 100% (18/18 例)、「F2」症例 71.4% (10/14 例)、「F3」症例 100% (8/8 例) 及び「F4」症例 100% (1/1 例) であり、「F2」症例を除いた区分ではすべて 100%の有効率であった。組織診断名 (新犬山分類 : F) 別の有効率で有意差が認められたものの、「F2」症例を除いてはすべて 100%の有効率であり、「F2」症例において無効とされた症例は 4 例と少ないことから、現時点で臨床上の問題はないものと考えられた。

総投与日数及び総投与量は、おのおの増加により有効率が低下する傾向がみられ、総投与日数が 4 年以上 (総投与量では 4 年間の投与に相当する 146g 以上) の投与例で本剤の有効率が低下していた。本剤は長期投与において耐性ウイルスが出現し、本剤の効果が低下することがあり、その影響によるものと考えられた。

本調査における HBV-DNA 改善率⁶は、投与開始 6 カ月後で 54.8% (23/42 例)、12 カ月後で 69.6% (16/23 例) であり、承認時までの長期投与試験における HBV-DNA 改善率 [24 週時 92.9% (105/113 例)、52 週時 78.1% (82/105 例)] と比較していずれも低値を示し、本剤投与開始 6 カ月後では有意差が認められたが、各時点における HBV-DNA 測定例数は少なく、現時点で新たな対応の必要はないと考えられた。ALT 値の測定が実施された 223 例について ALT 中央値 (IU/mL) の推移が検討された結果、本剤投与前には 113IU/mL と高値を示していたが、投与開始 6 カ月の時点で 27 IU/mL へと推移しており、その後は長期にわたり維持されていた。

3-1-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害患者) については、特定使用成績調査 (長期使用に関する調査、プロスペクティブ調査) として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。なお、小児 (15 歳未満)、妊産婦への使用例は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 14 例収集され、副作用は 2 例 3 件 (肺炎、視覚障害、倦怠感各 1 件) が報告され、当該副作用はいずれも非重篤であった。倦怠感の症例は有害事象発現のため本剤の投与を中止し、10 日後に回復した。肺炎、視覚障害の症例は本剤

を中止することなくいずれの事象も軽快した。また、有効性について、有効率は 90.0% (9/10 例) であり、非高齢者における有効率 91.4% (197/218 例) と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 3 例収集され、副作用は 1 例 3 件（発疹、便秘、黄斑変性各 1 件）報告された。当該副作用はいずれも非重篤な副作用であり、追跡調査への担当医師の協力が得られず、転帰が不明であった黄斑変性を除き、いずれも回復した。また、有効性に関しては、3 例中 2 例が有効症例であった。

以上、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害患者）において、安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、プロスペクティブ調査における安全性及び有効性において現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

3-2 レトロスペクティブ調査

3-2-1 安全性

安全性については、収集された 108 例のうち、3 例（内訳：登録違反症例 3 例）を除いた 105 例が解析対象症例とされた。副作用発現率は 9.5% (10/105 例) であり、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの試験における副作用発現率 65.3% (303/464 例) を上回ることはなかった。

器官別大分類による主な副作用及び副作用発現率は、臨床検査 5.7% (6/105 例)、肝胆道系障害 3.8% (4/105 例) であった。発現した主な副作用は、ALT 増加 6 件、肝障害 3 件、B 型肝炎、肝機能異常各 1 件であった。これら副作用のうち YMDD 変異ウイルス発現に関連する副作用は 6 例 6 件（ALT 増加 5 件、肝障害 1 件）であった。なお、安全性解析除外症例に副作用が発現した症例はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景要因については、使用成績調査の安全性背景要因と同一の項目について検討された結果、有意差が認められた要因はなかった。

なお、YMDD 変異ウイルス発現状況については、使用成績調査と同様の傾向を示した。

3-2-2 有効性

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 105 例から適応外使用症例 5 例、効果判定不能症例 2 例を除く 98 例とした。なお、適応外使用症例 5 例の内訳は肝硬変及び B 型急性肝炎各 2 例、C 型急性肝炎 1 例であった。有効性解析対象症例 98 例のうち「有効」と判定された症例は 91 例であり、有効率⁵は 92.9% (91/98 例) であった。

有効性に影響を及ぼす背景要因については、安全性に影響を及ぼす背景要因については、使用成績調査の有効性背景要因と同一の項目について検討された。その結果、併用薬剤、併用療法において有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のよう

に説明した。
併用薬剤「有」症例の有効率 88.3% (53/60 例) は、「無」症例 100% (38/38 例) に比べ有意に低かった。併用薬剤「有」症例の主な併用薬剤はウルソデオキシコール酸 26 例、強力ネオミノファーゲンシー 20 例及び ADF14 例であり、多くが肝臓疾患用剤であったことから、これらの薬剤は本剤投与前における原疾患の重症度が高い患者に併用投与されていたあるいは B 型肝

炎の増悪に対する治療薬であった可能性が考えられ、これが有効率に影響を及ぼした可能性が考えられた。しかしながら、いずれも有効率は 88.0%以上であり、臨床上的な重大な問題はないものと考えられた。

併用療法「有」症例の有効率 62.5% (5/8 例) は、「無」症例 95.6% (86/90 例) に比べ有意に低かった。「有」症例の併用療法は手術・麻酔 1 例、ラジオ波焼灼療法 3 例、肝動脈化学塞栓療法、肝動脈化学療法、化学療法、放射線療法、ワクチン投与、食道静脈瘤硬化療法及び内視鏡的静脈瘤結紮術各 1 例等で、併用療法「有」症例で無効とされた 3 例で施行された併用療法の内訳はラジオ波焼灼療法 2 例、肝動脈化学療法 1 例であり、特記すべき傾向は認められなく、現時点で臨床上的な問題はないと考えられた。

本調査における HBV-DNA 改善率⁶は、投与開始 6 カ月後で 62.5% (5/8 例)、12 カ月後で 33.3% (1/3 例) であり、承認時までの長期投与試験における HBV-DNA 改善率 [24 週時 92.9% (105/113 例)、52 週時 78.1% (82/105 例)] と比較していずれも低値を示し、本剤投与開始 6 カ月後では有意差が認められたが、各時点における HBV-DNA 測定例数は少なく、現時点で新たな対応の必要はないと考えられた。ALT 値の測定が実施された 96 例について ALT 中央値 (IU/mL) の推移が検討された結果、本剤投与前には 130IU/mL と高値を示していたが、投与開始 6 カ月の時点で 30 IU/mL へと推移しており、その後は長期にわたり維持されていた。

3-2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害患者）については、特定使用成績調査（長期使用に関する調査、レトロスペクティブ調査）として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。なお、小児（15 歳未満）、妊産婦への使用例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：高齢者（65 歳以上）への使用例は 8 例（66～73 歳）収集されが、副作用はみられなかった。有効性解析対象症例 8 例における有効率は 87.5% (7/8 例) であり、成人群における有効率 93.3% (84/90 例) と大きな差はなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者への使用例は 1 例であり、副作用はみられなかった。また本症例は有効例であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、レトロスペクティブ調査における安全性及び有効性において現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

3-3 特定使用成績調査（B 型肝炎に関する調査）

3-3-1 安全性

安全性については、収集された 307 例のうち、1 例（同一症例）を除いた 306 例（代償性肝硬変 240 例、非代償性肝硬変 65 例、不明 1 例）が解析対象症例とされた。副作用発現率は 6.2% (19/306 例) であり、承認時までの試験 31.4% (11/35 例) と比較して高くはなかった。

器官別大分類別の副作用及び副作用発現率は、感染症及び寄生虫症 2.3% (7/306 例)、肝胆道系障害 2.0% (6/306 例)、胃腸障害 1.0% (3/306 例)、臨床検査及び良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）各 0.7% (2/306 例)、眼障害及び血管障害各 0.3% (1/306 例) であった。副作用の種類別では、肝機能異常及び B 型肝炎各 5 件、胃炎及び急性骨髄性白

血病各 2 件等であった。これらの副作用のうち、YMDD 変異株出現によるものは 9 例 12 件であった。

重篤と判断された副作用は 7 例 10 件であり、B 型肝炎 3 件、急性骨髄性白血病及び肝機能異常各 2 件、肝不全、気管支肺アスペルギルス症及び肝の悪性新生物各 1 件であった。これら重篤な副作用の転帰は、死亡 1 例 2 件（B 型肝炎及び肝不全各 1 件）、未回復 2 例 2 件（肝機能異常及び肝の悪性新生物各 1 件）を除き軽快していた。

転帰が「死亡」の 1 例は非代償性 B 型肝炎を基礎疾患とし肝細胞癌を合併している 50 歳代男性の症例で本剤投与 655 日目に YMDD 変異により B 型肝炎再燃し、669 日目に肝不全に進行して死亡した症例であるため本剤との関連性が確実とされた症例であった。

転帰が「未回復」2 例のうち「肝の悪性新生物」の症例は代償性 B 型肝炎を基礎疾患とし、肝細胞癌および食道静脈瘤を合併している 50 歳代女性の症例で本剤投与 1,855 日目に肝細胞癌の再発が認められた。その後未回復のまま海外にて肝移植予定のため以後受診がなかった症例であった。

転帰が「未回復」の他の 1 例である「肝機能異常」の症例は非代償性 B 型肝炎を基礎疾患とし、慢性胃炎、甲状腺機能亢進症、逆流性食道炎を合併している 40 歳代男性の症例で本剤投与 9 カ月後に本剤との関連性は否定された肝細胞癌を発現したがラジオ波熱凝固療法にて治療を行い 2 カ月後に軽快した。本剤投与 420 日後に YMDD 変異株を伴う breakthrough 肝炎が発現し、その 418 日後に肝機能障害が発現し、その後未回復のまま他剤に切り替えた症例であった。

また、重篤な副作用の中で原疾患とは関連のない事象である「急性骨髄性白血病」2 件及び「気管支肺アスペルギルス症」1 件が報告された症例は同一症例であった。本症例は代償性 B 型肝炎を基礎疾患とし、胃潰瘍を合併している 50 歳代男性の症例で本剤投与開始 3 年 3 カ月後に急性骨髄性白血病と診断され、化学療法を実施し、4 カ月後に退院したが、その 1 カ月後に再発した。化学療法を開始した 2 週間後に肺アスペルギルス症が発現したが、その約 5 カ月後の本剤投与継続中に急性骨髄白血病、肺アスペルギルス症は軽快した。申請者は、肺アスペルギルス症は化学療法によくみられる合併症であるため白血病治療との関連性が高いと考える と考察した。

安全性解析対象症例 306 例のうち、非代償性 B 型肝炎は 65 例であった⁸。副作用は 7 例 9 件報告され、副作用発現率は 10.8% (7/65 例) であった。報告された副作用は B 型肝炎 3 件、肝機能異常 2 件、肝不全、びらん性十二指腸炎、高血圧および肝炎各 1 件であり、副作用の転帰は、死亡 1 例 2 件（「肝不全」及び「B 型肝炎」各 1 件）、不明 1 例 1 件、未回復 2 例 3 件、軽快 3 例 3 件であった。このうち、重篤な副作用は 4 例 5 件（「B 型肝炎」及び「肝機能異常」各 2 件、「肝不全」1 件）であった。

申請者は、非代償性 B 型肝炎患者 65 例で報告された副作用の種類、重篤性、転帰には特徴的な傾向がなく、現時点で対応は必要ないと説明した。

安全性に影響を及ぼす背景要因については、使用成績調査の安全性背景要因と同一の項目に入院・外来区分を加え検討された。その結果、「組織診断名（新犬山分類：F）」、「組織診断名（新

⁸承認時、非代償性 B 型肝炎に対する有効性及び安全性を確認する旨の指導事項が付された。

犬山分類：A)」において副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

組織診断名（新犬山分類：F）別では、「F1」、「F4」症例の副作用発現率はそれぞれ3例中1例、51例中4例であり、他の区分（F0：0例、F2：2例中0例、F3：6例中0例、不明：244例中14例）より高かった。F1症例については、症例数が3例と少なく、発現した副作用は1例（尿路感染）であるため要因を検討することは困難であり、F4症例については発現した副作用はB型肝炎2件、肝機能異常及びALT増加1件で、B型肝炎の1例以外は非重篤な事象であり、転帰はいずれも回復もしくは軽快であったことから、原疾患の状態の悪さが要因の一つと考えられる。

組織診断名（新犬山分類：A）別では、「A2」、「A3」症例の副作用発現率はそれぞれ33例中2例、15例中3例であり、他の区分（A0：1例中0例、A1：12例中0例、不明：245例中14例）より高かった。A3症例については発現した副作用はB型肝炎2件、ALT増加1件で、B型肝炎の1例以外は非重篤な事象であり、転帰はいずれも回復もしくは軽快であったことから、原疾患の状態の悪さが要因の一つと考えられる。

3-3-2 本剤投与中止後の安全性⁹

安全性解析対象症例306例のうち、投与期間が不明な9例を除いた297例において、観察期間終了時点で本剤を投与継続した症例は207例（69.7%）であり、投与終了・中止した症例は90例（30.30%）であった。投与中止・終了の理由は、他剤に変更26例、死亡24例、途中から来院せず・転院18例、症状改善9例、効果不十分6例、患者希望2例、その他・不明5例であり他剤に変更26例はすべてエンテカビルへの切り替えであった。

機構は、症状改善により本剤の投与を中止した後の安全性について、現在添付文書に記載されている注意喚起の内容が適切であるか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本調査において症状改善により本剤の投与を中止した9例のうち、本剤投与開始時HBe抗原陽性例は5例、HBe抗原陰性例は3例、HBe抗原未測定は1例だった。

本剤投与開始時HBe抗原陽性例5例では、全例で本剤投与開始後にHBe抗原検査が実施されており、本剤投与期間中にセロコンバージョンが認められた症例は4例だった。また、本剤投与開始時HBe抗原陽性例5例のうち本剤投与終了後のALT値を追跡できたのは4例で、最終検査時点で肝機能の悪化（ALT値>50IU/L）が認められた症例はなかった。

本剤投与開始時HBe抗原陰性例3例のうち、本剤投与開始後にHBs抗原検査が実施されていたのは2例だった。この2例においてHBs抗原の消失が確認された症例はなかったものの、本剤投与終了後のALT値が追跡できた1例では肝機能の悪化が認められなかった。

本剤投与開始時のHBe抗原が未測定であった1例では、本剤投与終了後に肝機能の悪化が認められなかった。また、症状改善により本剤の投与を中止した9例において、本剤投与終了後に有害事象が認められた症例はなかった。

本剤は投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがあるため、本剤を投与終了する場合は、投与終了後少なくとも4カ月間は原則として

⁹ B型肝炎変における中止基準（投与中止後の安全性）について、現時点では得られている情報は少ないことから、市販後に重点項目の一つとしてデータを収集する旨の指導事項が付された。

2 週間ごとの患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、ALT および必要に応じ総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けるよう、本剤の添付文書の「警告」および「用法・用量に関する使用上の注意」の項に記載し、注意喚起を行っている。

以上より、B 型肝硬変における中止基準について現時点で特段の対応は必要ないと考える。

なお、現在の B 型慢性肝炎あるいはウイルス性肝硬変（B 型肝炎）の治療については、IFN の単独投与、エンテカビル投与あるいは sequential 療法（エンテカビル+IFN 連続療法）等の薬物療法が推奨されており、ラミブジンは第一選択薬となっていない¹⁰。ラミブジン投与によるラミブジンに対する耐性の出現に対しては、ラミブジン治療を続けながら ADF 治療の追加を開始するか、あるいはエンテカビル治療への変更が望ましいとされている。

機構は、申請者の説明を了承した。

3-3-3 有効性¹¹

安全性解析対象症例 306 例から単独投与期間 6 カ月未満 66 症例を除く 240 症例が解析対象とされた。

HBV-DNA 量の測定が実施された 198 例について HBV-DNA 中央値（LGE¹²/mL）の推移を検討した結果、投与前には 6.6LGE/mL と高値を示していたが、投与開始 6 カ月の時点で 2.6LGE/mL へと低下しており、その後は長期にわたり維持されていた。非代償性肝硬変患者 38 例においても、投与開始前には 6.3LGE/ml と高値を示していたが、投与開始 6 カ月の時点で 2.6LGE/ml へと低下しており、その後長期にわたり低値が維持されていた。承認時までの試験でのラミブジン投与群の HBV-DNA 陰性化率は 24 週時点で 69.2%（9/13 例）、76 週時点では 60.0%（9/15 例）であり、一方、本調査における HBV-DNA 陰性化率は 24 週（6 カ月）時点で 56.4%（102/181 例）、76 週（18 カ月）時点では 59.6%（99/166 例）であり、24 週時点での陰性化率は承認時までの試験に比べ低かったものの 76 週時点では同様の陰性化率を示した。

ALT 値の測定が実施された 232 例について ALT 中央値（IU/mL）の推移が検討された結果、本剤投与前には 69.0IU/mL と高値を示していたが、投与開始 6 カ月の時点で 29.0IU/mL へと推移しており、その後は長期にわたり維持されていた。非代償性肝硬変患者 47 例においても、投与開始前には 60.0IU/mL と高値を示していたが、投与開始 6 カ月の時点で 29.0IU/mL へと低下しており、その後長期にわたり低値が維持されていた。

血清アルブミン値の測定が実施された 217 例について血清アルブミン値の中央値（g/dL）の推移が検討された結果、本剤投与前には 3.6g/dL であったが、6 カ月後の変化量の中央値は+0.2、18 カ月後では+0.4 と増加し、その後は+0.4 以上を長期にわたり維持されていた。承認時までの試験でのラミブジン投与群の血清アルブミン値（平均値±標準偏差）は 3.7±0.3g/dL、24 週時の変化量は 0.2g/dL となり増加効果は継続し、76 週時点での変化量は 0.2g/dL だった。一方、本調査における血清アルブミン値（平均値±標準偏差）は 3.5±0.7g/dL、24 週（6 カ月）時の変化量は 0.3g/dL、76 週（18 カ月）時点では 0.5 g/dL であり承認時までの試験と比較して有効性が低くなる傾向は認められなかった。非代償性肝硬変患者 46 例の本剤投与開始時の中央値は

¹⁰ 「B 型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドライン」平成 22 年度版

¹¹ 承認時、肝硬変患者における血清アルブミン値の改善を含む肝予備能の改善並びに非代償性 B 型肝炎に対する有効性及び安全性を確認する旨の指導事項が付された。

¹² LGE : log genome equivalent（ログ核酸相当数）: Log₁₀copies

2.7g/dL であり、代償性肝硬変患者 171 例 (3.7g/dL) と比較して低値を示したが、本剤投与 24 カ月後では+0.5、48 カ月後では+1.0 と増加し維持されていた。

以上より、ALT 値、HBV-DNA 値及び血清アルブミン変化量の中央値の推移について検討した結果、臨床上問題となる所見は認められなかった。

3-3-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (高齢者、妊産婦、腎機能障害患者) については、特定使用成績調査 (B 型肝硬変に関する調査) として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。なお、小児 (15 歳未満) への使用例は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 47 例収集され、副作用は 1 例 2 件 (血中ビリルビン増加、肝機能検査異常各 1 件) が認められた。本症例は、60 歳代男性の代償性 B 型肝硬変を原疾患とし肝細胞癌を合併症に有している症例で、本剤投与開始後 280 日目に YMDD 変異による血清ビリルビン増加および肝機能検査値の異常が認められたが、ADF 併用により速やかに回復した。

HBV-DNA の測定が実施された 34 例について、本剤投与後の HBV-DNA 値中央値の推移が検討されたところ、本剤投与開始時には 6.6LGE/mL と高値を示していたが、投与開始 6 カ月の時点で HBV-DNA 値の低下 (2.6LGE/mL) がみられており、その後は長期にわたり維持されていた。非高齢者と比較して推移に違いは認められなかった。ALT の測定が実施された 38 例における本剤投与後の ALT 値中央値 (IU/L) の推移を検討したところ、本剤投与開始時には 68.0IU/L と高値を示していたが、投与開始 6 カ月の時点で ALT 値の低下 (27.0IU/L) がみられており、その後は長期にわたり低値が維持され、非高齢者と比較して推移に違いは認められなかった。血清アルブミンの測定が実施された 35 例における本剤投与前の血清アルブミン値の中央値は 3.5g/dL 本剤投与 6 カ月後の変化量の中央値は+0.3、18 カ月後では+0.5 と増加し、その後は+0.4 以上を長期にわたり維持され、非高齢者による推移との違いは認められなかった。

妊産婦 : 妊産婦への使用例は 1 例であり、副作用は認められなかった。当該症例は本剤投与開始から 5 年 4 カ月後の本剤投与期間中に自然分娩により正常出産し、母子ともに異常は認められず、出産後も本剤投与を継続していた。本症例の ALT 値及び HBV-DNA 値は改善していないが、本症例において原疾患の悪化に伴う有害事象は報告されていない。

腎機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として 14 例が収集され、副作用は認められなかった。有効性については、腎機能障害「有」群 (8 例) の血清アルブミン値 (中央値) を測定したところ、3.7g/dL であり、減少率は-10.5%であった。また、HBV-DNA 量について有無別に比較検討したところ、本剤投与 6 カ月後の腎機能障害「無」群 (165 例) の中央値は 2.6LGE/mL であり、減少率の中央値は 51%であったのに対し、腎機能障害「有」群 (5 例) は 3.7LGE/mL であり、減少率は 47%であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査 (B 型肝硬変に関する調査) における安全性及び有効性において現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

4. 副作用及び感染症

4-1 重篤な副作用

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 162 例 194 件 [使用成績調査

26例32件、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）18例21件、自発報告118例141件]であった。再審査期間中に特定使用成績調査（B型肝硬変に関する調査）において機構に報告された副作用はなかった。

使用上の注意に記載のある（既知）重篤な副作用は61例69件であり、その内訳（3件以上）は、B型肝炎¹³18件、肝機能異常¹³10件、ALT増加¹³9件、血小板数減少¹⁴6件、倦怠感、肝硬変¹³、肝障害¹³、肝不全¹³、横紋筋融解各3件であった。このうち、横紋筋融解については、GlaxoSmithKline社が、これまでに集積した、ゼフィックス錠によると疑われる横紋筋融解、血中クレアチニンホスホキナーゼ（CK）増加、血中ミオグロビン等の横紋筋融解関連事象について検討した結果、企業中核安全性情報（CCSI）の改訂がなされ、副作用の項に横紋筋融解が追記された。国内では、平成18年7月に使用上の注意を改訂し注意喚起を行った。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用は108例125件であった。未知・重篤な副作用のうち、収集件数の多かった事象は肝機能異常13件、肝の悪性新生物9件、糖尿病7件、肝障害5件であった。これらの症例は関連性の評価を行うための情報が不足していること、原疾患による患者の病態要因との関連、併用薬又は合併症との関連性が考えられることから、本剤との関連性を明確にすることは困難であった。よって、使用上の注意を改訂する必要はないと申請者は考察した。

重篤な副作用のうち、転帰が死亡に至った症例24例29件（未知15例18件、既知10例11件、うち1例は重複症例）のうち、2例以上報告された事象の概要を以下に示す。

肝不全を発現して転帰死亡であった症例は5例であった。1例目は、B型肝炎キャリアから発症し、B型肝炎治療目的にて本剤を投与開始した。投与開始10カ月後に全身倦怠感強く、AST/ALT値が急上昇して入院した。急速に肝不全が進行し、高アンモニア血症、高ビリルビン血症、亜急性劇症肝炎のような経過で、血漿交換などの治療も全く効果なく、肝不全にて死亡した。本剤の服用を死亡前日まで続けていたにもかかわらず、肝不全となったのは原疾患の急性増悪が主原因であったと思われたが、肝不全と本剤との影響を否定できるものではないと申請者は考察した。2例目は、B型肝炎・リンパ腫を原疾患にもつ患者に対して、B型肝炎治療目的にて本剤を投与開始した。本剤投与開始から約1カ月後に肝機能検査値の上昇が認められたため本剤を投与中止し改善した。その後、本剤投与中止から約2カ月後に肝機能が悪化し、肝不全が進行したため、メチルプレドニゾロン、ADF等の治療を開始し、肝障害が改善した。肝不全は回復傾向にあったが吐血し、吐血に伴う高アンモニア血症から肝性昏睡にて死亡した。本剤投与中止2カ月後の肝不全に関して、報告医師は本剤投与中止後の肝機能悪化による肝不全急性増悪と考えているが、本剤投与期間が短期間であったことより、本剤投与中止により本剤の効果が消失し、自然経過により元の状態に戻った可能性が高いと申請者は考察した。3例目は、B型肝炎を有する患者で肝硬変悪化に伴う腹水、浮腫にて入院、非代償性肝硬変治療のため投与開始した。投与開始後10日目に急性腎不全が発現、その2日後に肝不全が発現し、意識レベル低下、尿量減少、血圧低下し、死亡した。申請者は、発現した事象は、B型肝炎の自然経過によるものであり、本剤との関連性は低いと説明した。4例目は、原疾患にB型肝炎、肝細胞癌、糖尿病を有する患者であり、ラミブジン（本剤承認発売前のため、同一成分の抗HIV薬を使用）投与開始約8カ月半後に、本剤

¹³ 本剤耐性株出現により、あるいは本剤投与終了後に発現しているため使用上の注意から予測できると評価した副作用

¹⁴ 平成16年6月使用上の注意に記載して注意喚起を行った。

に投与変更した。本剤投与開始約3カ月後、HBV-DNA再増加が認められ、本剤投与開始約4カ月後、YMDD変異が認められた。IFN等により治療するものの肝不全症状増悪し、意識レベル低下、肝性昏睡が認められ、死亡した。申請者は、本症例は、原疾患の自然経過としての悪化、あるいはYMDD変異株の出現による原疾患の悪化により、死亡したものと考察した。5例目は、原疾患にB型肝炎を有する患者であり、本剤投与開始約1年7カ月後に肝不全と診断され、YMDD変異株陽性と判明し、IFN- α 、血漿交換にて治療するものの死亡した。申請者は、YMDD変異株の出現による原疾患の悪化により、死亡したものと考察した。

黄疸2例については、1例目は原疾患に肝硬変、肝臓、合併症として糖尿病を有する患者で、肝硬変、肝臓にて入院加療中であつたが、肝機能低下が著しく本剤の投与を開始した。その後肝機能データは安定したが、肝性脳症などの肝不全症状が出現し、総ビリルビンが2mg/dL以上に上昇し、黄疸の症状が認められた。その後、総ビリルビンが8.2mg/dLと上昇し、乏尿となり死亡した。申請者は、本症例は肝細胞癌を合併した肝硬変を有しており、黄疸発現前より肝性脳症が認められていたことから、本事象は原疾患の自然経過により発現し、原疾患の進行による肝不全により死亡した可能性が高いと考察した。2例目は、原疾患に代償性B型肝炎を有する患者で、本剤投与開始約10カ月後に手足のしびれが発現し、HBV-DNAが急上昇した。本剤投与開始約1年後に肝障害が発現し、本剤を漸減、中止した。本剤中止約4カ月後、黄疸が発現し、死亡した。申請者は、肝障害については、YMDD変異は未測定だが、HBV-DNA量の増加が認められていることから、変異株による原疾患悪化の可能性が考えられ、黄疸については、本剤の投与中止3カ月後からビリルビン値の増悪が認められていることから、原疾患の進行に伴った症状と考えられると考察した。

横紋筋融解2例については、1例目は原疾患にB型肝炎を有する患者で、本剤投与13日目に血圧が低下し、代謝性アシドーシスが発現し、自発呼吸が停止した。報告医は、経過中に発現した心原性ショックは、横紋筋融解、乳酸アシドーシスによる急性腎不全に続発したものと考えられ、また、死因となった急性呼吸不全についても本剤による直接作用ではなく、心原性ショックならびに乳酸アシドーシスに続発した症状と考えられると考察した。申請者は、本症例は肝不全に近い状態の患者に本剤が投与開始されたと考えられ、肝不全は予後不良な臨床像であり、DIC（播種性血管内凝固症候群）、多臓器不全などを合併することが知られていることから本剤との関連性を明確にすることは困難と説明した。2例目は、原疾患にB型肝炎を有する患者で、B型肝炎の治療をしていたが、急性増悪が認められたため、本剤投与を開始した。本剤投与開始後、改善なく、プレドニン等投与し、AST/ALTが改善傾向にあつた。全身倦怠感が認められ、横紋筋融解が疑われた。その後、血圧低下、意識レベル低下、急速に呼吸状態も悪化し、下顎呼吸となり呼吸不全を呈し、心停止（急変時前の採血にてCK:13229と上昇あり）した。申請者は、併用薬による影響も否定できないこと、もともと有していた疾患により全身状態が悪化していたことより、事象と本剤との関連性は確実ではないと考察した。

B型肝炎3例については、1例目は原疾患にB型肝炎を有する患者であり、本剤投与約2カ月後に黄疸が発現し入院し、ADFの投与を開始した。入院の1カ月後に意識障害出現、三相波、肝性脳症を出現し、その後、総ビリルビン値上昇、腎機能低下、尿量低下、胸水上昇で呼吸不全となり、B型肝炎にて死亡した。本症例は、原疾患自体の悪化、あるいはYMDD変異株の出現による原疾患の悪化により死亡したと申請者は考察した。2例目は、原疾患にB型肝炎、悪性リ

ンパ腫を有する患者で、本剤投与開始約 2 年 6 カ月後に悪性リンパ腫再発し入院。入院中より HBV-DNA が漸増した。AST、ALT 値が上昇し、強力ネオミノファーゲンシー等で治療するも、意識レベルは低下し、下血が認められ死亡した。申請者は、本症例は、YMDD 変異株の出現により原疾患が悪化したものとするが、悪性リンパ腫に対して化学療法が行われており、これが影響を与えた可能性も考えられると考察した。3 例目は、原疾患に非代償性肝硬変を有する患者で、本剤投与開始約 4 カ月後に肝機能増悪とともに腹水が出現し、肝性脳症にて入院した。突然、大量吐血し、止血を試みるも死亡した。申請者は、本症例は原疾患の悪化、あるいは YMDD 変異株の出現による原疾患の悪化により、死亡した可能性が考えられると考察した。

肝硬変 2 例のうち、1 例は本剤投与約 1 年後、肝機能増悪が認められ、YMDD 変異ウイルスがみられた。多剤にて治療するが死亡した。申請者は、原疾患の自然経過としての悪化、あるいは YMDD 変異株の出現による原疾患の悪化により、死亡したものと考察した。残り 1 例は、本剤投与開始約 1 年 7 カ月後、状態の悪化および意識レベルの低下が認められ、投与が中止された。投与中止 7 日後、死亡した。申請者は、原疾患の自然経過による死亡と考えられると考察した。

その他、転移性肝癌、汎血球減少症・紫斑、心停止、急性膵炎、劇症肝炎、敗血症、肝の悪性新生物、急性腎不全、ショック、肝機能異常、肝障害各 1 例についてはいずれの症状も原病の進行又は合併症などの本剤以外の要因によって死亡に至った可能性が考えられる症例であった。

転帰死亡の 24 例 29 件は、YMDD 変異株出現による B 型肝炎の増悪あるいは原疾患の自然経過による増悪、併用薬剤の影響が考えられるなど、死亡と本剤の関連性を明確にすることは困難であることから、現時点で新たな対応は必要ないと説明した。

転帰死亡 29 件を除くその他 165 件の転帰は、追跡調査不能により転帰が未回復であった 15 例 17 件又は不明であった 7 例 7 件を除き、いずれも回復又は軽快した。

機構は、申請者の説明を了承するものの今後とも安全性情報の収集を継続して行うことが必要と考える。

4-2 未知の副作用

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用症例のうち未知の副作用は 127 例 148 件であり、その内訳（3 件以上）は、肝機能異常 13 件、肝の悪性新生物 9 件、糖尿病 7 件、肝障害、感覚鈍麻、発熱各 5 件、汎血球減少症、B 型肝炎、黄疸、肝不全各 4 件、腹水、急性膵炎、痙攣、急性腎不全、薬疹、好中球減少症各 3 件であった。死亡例 15 例 18 件以外の未知の副作用 112 例 130 件の転帰は、追跡調査不能のため、未回復であった症例 16 例 17 件（肝の悪性新生物 2 例、汎血球減少症、腹水、急性膵炎、肝不全・黄疸、黄疸、血中ビリルビン増加、糖尿病、不応性貧血、多発ニューロパシー、腎機能障害、B 型肝炎、貧血、腎障害、脱毛症各 1 例）、不明であった 4 例 4 件（潰瘍性大腸炎、肝機能検査値異常、糖尿病、前リンパ性白血病各 1 例）の計 20 例 21 件を除き、いずれも回復または軽快した。申請者は、本剤との関連性が明確である症例は十分に収集されていないことより、使用上の注意の改訂等は必要ないと考察した。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、再審査期間終了以降の本剤の副作用発現状況について申請者に説明を求めた。

申請者は再審査期間終了後から平成 23 年 2 月 28 日までにおける副作用発現状況を以下のように説明した。

本剤の使用理由が B 型慢性肝炎の症例については、機構に報告した重篤な副作用は、45 例 52

件であり、内訳（3件以上）は、肝の悪性新生物6件、血小板数減少5件、ALT増加3件であった。転帰死亡は3例（肝の悪性新生物2例、劇症肝炎1例）であった。転帰死亡の肝の悪性新生物2例は、原病の進行によるものであり、劇症肝炎の1例は、無症候性B型肝炎キャリア患者であり、長期にわたり本剤が投与された症例で、ラミブジン耐性株による肝炎が劇症化し死亡したものと考えられた。未知非重篤の副作用（3件以上）は、腎クレアチニン・クリアランス減少8件、白血球減少、腎機能障害、そう痒症各3件であった。

本剤の使用理由がB型肝炎の症例については、機構に報告した重篤な副作用は23例29件であり、内訳（3件以上）は、肝の悪性新生物8件、B型肝炎5件、ファンコニー症候群3件であった。転帰死亡は1例（B型肝炎・肝不全）であった〔3-3 特定使用成績調査（B型肝炎に関する調査）3-3-1 安全性の項参照〕。未知非重篤の副作用（2件以上）は、胃炎2件、肝機能異常2件であった。

以上より、再審査期間終了後から平成23年2月28日までに本剤をB型肝炎及びB型肝炎に使用した症例において、本剤との関連性が明確である症例は十分に収集されていないことにより、現時点では対応の必要はないと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中に、本剤との相互作用の文献報告ならびに相互作用によると思われる副作用発現症例の報告はなかった。再審査期間終了後以降、平成23年2月28日までに本剤に関する相互作用の報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成18年11月30日時点において、米国、EU、カナダをはじめ、世界90カ国以上で承認されている。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置を講じる必要とする安全性の問題は認められなかった。

再審査期間終了以降平成23年2月28日までに、欧州における措置報告が1報あった（報告日平成22年6月7日）。措置の内容は、「ゼフィックス（ラミブジン）に対する耐性リスクが高くなるため、欧州医薬品委員会（EMA CHMP）はラミブジンの製品情報を、『耐性になりにくい他の抗ウイルス薬が使用できないか適切でないときのみラミブジンの治療を開始すべきである。非代償性肝障害患者においては、ラミブジンに交差耐性のない第二の抗ウイルス剤と併用して使用するべきである。』と改訂し、慢性B型肝炎の治療に対する制限を加えるように勧告した。」というものであった。

申請者は、本邦においては、B型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドライン平成22年度版の核酸アナログ製剤における治療では、代償性肝障害および非代償性肝障害ともにラミブジンは第一選択薬となっておらず、耐性になりにくいエンテカビルが第一選択薬となっていること、ラミブジンおよびエンテカビル耐性ウイルスに対してはラミブジンと交差耐性がないアデホビルを併用することを基本とすると記載されていること、添付文書の重要な基本的注意に耐性ウイルスが発現し

た際の注意事項を記載し、臨床成績には本剤の耐性ウイルスの出現頻度を記載していることから、特段の対応は不要とした。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告した 7 報はすべて安全性に関する報告であった。このうち 5 報は本剤と同一成分を有するエピビル錠（ラミブジン）の適応である HIV（Human Immunodeficiency Virus）感染症に関する報告であり、残り 2 報は HBV に関する報告であった。

表 1. 研究報告一覧

番号	対象疾患	問題点
1	HIV	HIV 母子感染予防のため出生前からジドブジンおよびラミブジンに曝露した新生児および乳児に発現する持続的なミトコンドリア機能不全
2	HIV	HIV 患者におけるヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に関連したリボジストロフィーの発現
3	HIV	抗レトロウイルス療法による免疫学的またはウイルス学的改善によって骨壊死が発現する
4	HBV	ラミブジン投与時の breakthrough にどう対処するか
5	HBV	①ラミブジン投与における e 抗原陽性例と e 抗体陽性例の比較 ②ラミブジン投与時の breakthrough にどう対処するか
6	HIV	HIV 母子感染予防の目的で、周産期にジドブジンまたはラミブジンに曝露した新生児および乳児は、ミトコンドリア機能障害の発現リスクが高い
7	HIV	子宮内で抗レトロウイルス薬に曝露された児に先天異常の発現が認められた

研究報告 7 報のうち、HIV 母子感染予防の目的でジドブジンおよびラミブジンを投与された妊婦から出生した新生児および乳児にミトコンドリア機能障害の発現報告が 2 報（番号 1、6）あった。報告されたミトコンドリア機能障害とラミブジンとの関連性は明確ではないものの、ヌクレオシドアナログを HIV 感染患者に投与する際の重要な安全情報であると考え、平成 16 年 7 月に、ヌクレオシドアナログ（エピビル錠、レトロビルカプセル、コンビビル錠）の「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載し、添付文書を改訂した。2 報は B 型肝炎患者への本剤投与中に発現する breakthrough の対症療法についての自験例をまとめた報告であった（番号 4、5）。ともに、副作用の発生数、発生頻度、発生条件などの発生傾向が著しく変化したことを示すものではなかったが、申請者は今後も、安全性情報の収集・伝達に努力し、同様の事象の発現状況を勘案して対処することとした。

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告した有効性に関する研究報告はなかった。また、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、申請者の見解を了承した。

なお、再審査期間終了後以降、平成 23 年 2 月 28 日までに本剤に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）と判断した。