

再審査報告書

平成 27 年 10 月 9 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 変更承認年月日 | 1) ラミブジン単独投与 ① B 型慢性肝炎 平成 12 年 9 月 22 日 ② B 型肝硬変 平成 17 年 9 月 16 日 2) <u>アデホビル ピボキシルとの併用投与 平成 16 年 10 月 22 日</u> 3) <u>アデホビル ピボキシルの効能又は効果の変更に伴う本剤の効能又は効果、用法及び用量の記載整備変更 平成 20 年 9 月 24 日</u> |
| 再 審 査 期 間 | 1) ① 6 年 ② ①の残余期間（平成 17 年 9 月 16 日～平成 18 年 9 月 21 日） 2) 8 年 3) 2) の残余期間（平成 20 年 9 月 24 日～平成 24 年 10 月 21 日） |
| 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%」は、平成 18 年 2 月 21 日に承認整理された。 ・1) ラミブジン単独投与に対する再審査結果通知日：平成 23 年 9 月 29 日 ・2) については、平成 19 年 4 月 1 日付け厚生労働省発薬食第 041002 号にて、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。 |

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

使用実態下におけるゼフィックス錠 100（以下、「本剤」）とアデホビル ピボキシル（以下、「アデホビル」）の併用時の安全性及び有効性に関する情報の収集、評価を目的に、平成 17 年 1 月から平成 19 年 6 月までの間に、目標例数を 300 例として、中央登録方式により使用成績調査（以下、「本調査」）が実施され、427 例（アデホビル承認以前から個人輸入によりアデホビルが投与されていた症例を含む）が収集された。なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は行われていない。

2. 安全性

本調査における本剤の安全性については、収集された 427 例から、1 例（初診日以降来院せず）を除いた 426 例が安全性解析対象症例とされた。発現した副作用¹⁾は 22 例 37 件であり、副作用発現症例の安全性解析対象症例全例に占める割合（以下、「副作用発現割合」）は 5.2%（22/426 例）であった。器官別大分類の主な副作用及びその発現割合は、「肝胆道系障害」1.4%（6 例）、「臨床検査」0.9%（4 例）、「感染症および寄生虫症」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「腎および尿路障害」及び「皮膚および皮下組織障害」各 0.7%（各 3 例）であり、これらの主な内訳は、肝機能異常 3 件、耐性病原体、肝の悪性新生物及び腎機能障害各 2 件であった。重篤な副作用は 12 例 17 件であった（5. 副作用及び感染症の項参照）。

安全性に影響を及ぼす可能性のある患者背景因子について検討するため、表 1) のとおり患者背景別の副作用発現状況について部分集団解析が行われた。その結果、「使用理由」及び「アデホビル以外の併用薬剤」の各因子において、副作用発現割合に異なる傾向が認められた。

表 1) 患者背景別副作用発現状況一覧表

| 要因 | | 調査 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 割合 (%) | |
|---------------------|---------------|-----------|--------------|-------------|-----------------|------|
| 安全性解析対象症例 | | 426 | 22 | 37 | 5.2 | |
| 性別 | 男性 | 323 | 18 | 33 | 5.6 | |
| | 女性 | 103 | 4 | 4 | 3.9 | |
| 年齢 | 15 歳以上 65 歳未満 | 389 | 21 | 36 | 5.4 | |
| | 65 歳以上 | 32 | 1 | 1 | 3.1 | |
| | 不明 | 5 | 0 | 0 | 0 | |
| 入院・外来区分 | 入院 | 95 | 5 | 6 | 5.3 | |
| | 外来 | 331 | 17 | 31 | 5.1 | |
| 使用理由 | B 型慢性肝炎 | 273 | 7 | 20 | 2.6 | |
| | B 型肝硬変 | 151 | 15 | 17 | 9.9 | |
| | 肝硬変の 内訳 | 代償性 | 97 | 12 | 12 | 12.4 |
| | | 非代償性 | 51 | 3 | 5 | 5.9 |
| | | 不明 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 2 | 0 | 0 | 0 | | |
| 合併症 | 無 | 286 | 15 | 29 | 5.2 | |
| | 有 | 139 | 7 | 8 | 5.0 | |
| | 不明 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 腎機能障害の合併症 | 無 | 409 | 22 | 37 | 5.4 | |
| | 有 | 16 | 0 | 0 | 0 | |
| | 不明 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 原疾患以外の 肝機能障害の合併症 | 無 | 375 | 18 | 32 | 4.8 | |
| | 有 | 50 | 4 | 5 | 8.0 | |
| | 不明 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| その他の合併症 | 無 | 326 | 19 | 34 | 5.8 | |
| | 有 | 99 | 3 | 3 | 3.0 | |
| | 不明 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 特記すべき体質・ 過敏性素因 | 無 | 408 | 21 | 36 | 5.2 | |
| | 有 | 18 | 1 | 1 | 5.6 | |
| 併用薬剤 | 無 | 0 | 0 | 0 | — | |
| | 有 | 426 | 22 | 37 | 5.2 | |

¹⁾ 本剤又は併用されるアデホビルとの因果関係の判定は調査担当医師の判断に委ねられ、報告された全ての有害事象のうち、本剤又はアデホビルとの関連を、1.「確実」、2.「疑われる」、3.「否定できない」、4.「否定できる」の 4 段階で判定し、4.「否定できる」以外に判定されたものについて、それぞれ「本剤によると疑われた副作用」又は「アデホビルによると疑われた副作用」として集計された。

| 要因 | | 調査 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 割合 (%) |
|-----------------------|-------------|-----------|--------------|-------------|-----------------|
| アデホビル以外の 併用薬剤 | 無 | 122 | 2 | 2 | 1.6 |
| | 有 | 304 | 20 | 35 | 6.6 |
| 本剤の 平均1日投与量 | 100mg未満 | 39 | 3 | 4 | 7.7 |
| | 100mg | 316 | 16 | 29 | 5.1 |
| | 100mg超 | 21 | 0 | 0 | 0 |
| | 不明 | 50 | 3 | 4 | 6.0 |
| 本剤の 総投与期間* (累積) | 6カ月未満 | 376 | 1 | — | 0.3 |
| | 6カ月以上 | 375 | 3 | — | 0.8 |
| | 1年以上 | 372 | 1 | — | 0.3 |
| | 2年以上 | 350 | 2 | — | 0.6 |
| | 3年以上 | 304 | 5 | — | 1.6 |
| | 4年以上 | 224 | 2 | — | 0.9 |
| | 5年以上 | 129 | 2 | — | 1.6 |
| | 総投与日数不明 | 50 | — | — | — |
| | 副作用発現日不明 | — | 6 | — | — |
| 本剤の 総投与量* (累積) | 18,000mg未満 | 376 | 1 | — | 0.3 |
| | 18,000mg以上 | 374 | 3 | — | 0.8 |
| | 36,500mg以上 | 371 | 1 | — | 0.3 |
| | 73,000mg以上 | 344 | 2 | — | 0.6 |
| | 109,500mg以上 | 296 | 5 | — | 1.7 |
| | 146,000mg以上 | 220 | 2 | — | 0.9 |
| | 182,500mg以上 | 125 | 2 | — | 1.6 |
| | 総投与量不明 | 50 | — | — | — |
| | 副作用発現日不明 | — | 6 | — | — |

※：総投与量（総投与期間）における副作用発現症例数は、初発の副作用の発現までの投与量（投与日数）を用いて集計された。

本調査における本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

本調査における本剤の副作用発現割合について、承認時までの臨床試験²⁾と同様にアデホビル併用期間が16週時点までの本剤の副作用発現割合を見ると、本調査においては1.3%（5/395例³⁾）であり、承認時までの臨床試験での本剤の副作用発現割合2.8%（1/36例）を上回ることはなかった。

また、安全性に影響を及ぼす可能性のある因子について、使用理由別の副作用発現割合において、B型肝硬変がB型慢性肝炎よりも高い傾向にあったことについては、B型肝硬変では、B型慢性肝炎に比べ入院や合併症を有する割合が高く、また、発現している副作用として、原疾患の進展に伴うと考えられる事象（肝機能異常、肝の悪性新生物、腹水、黄疸、肝硬変等）が多く報告されていることから、肝機能がより低下した状態の患者に投与されていたことが副作用発現割合に影響した可能性もあると考える。アデホビル以外の併用薬剤有無別の副作用発現割合に異なる傾向が認められた要因については、併用薬剤無の副作用発現例が2例と少ないため、特定できなかったが、併用薬剤有で併用頻度の高い薬効群（消化性潰瘍剤、利胆剤又は肝臓疾患用剤）別の副作用発現状況⁴⁾に留意すべき差は認められなかった。

²⁾ 国内第Ⅲ相試験(ADF30002試験)：YMDD変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められた代償性B型慢性肝炎患者（肝硬変患者を含む）に対し、アデホビル10mgと本剤100mgを16週間併用投与した非盲検非対照試験。

³⁾ 安全性解析対象症例426例中、本調査でアデホビルと本剤の併用期間が不明であった9例を除いた417例のうち、アデホビル併用投与開始16週時点で両剤併用していた症例。

⁴⁾ 副作用は、腎機能障害、肝機能障害、B型肝炎、肝の悪性新生物等であった。

アデホビルの併用投与開始から 1 年以内に本剤とアデホビルの併用投与を中止又は終了した場合には、中止・終了翌日から 6 カ月間の追跡調査を実施することとしていたが、観察期間終了時の本剤投与中止・終了症例 77 例のうち追跡可能であった症例は 9 例であった。9 例全例において、追跡期間中に投薬・処置を必要とした原疾患の悪化が見られた症例は認められず、本剤中止・終了後に認められた有害事象は肝不全 1 件であった。本症例は、肝細胞癌、糖尿病及び肝腎症候群を合併する非代償性肝硬変患者であり、アデホビルを 10mg/日で本剤との併用投与を開始し、9 日目に原疾患悪化に伴い内服困難となり両剤を投与中止し、投与終了翌日に重篤な肝不全を認め、その 15 日後に死亡したという報告であった。調査担当医師は、本剤及びアデホビルの関連は否定している。

耐性出現については、4 例に YMDD 変異株が出現し [出現時期：アデホビル併用投与前 1 例、アデホビル併用投与開始後 3 例 (23 日後、約 2 年後、約 2 年 6 カ月後)]、耐性発現に伴う有害事象としては、黄疸、肝の悪性新生物、肝機能障害及び肝硬変各 1 例が認められた。肝硬変が認められた 1 例では、YMDD 変異株によるブレイクスルー肝炎により肝不全が報告されているが、その他 3 例については、有害事象発現と YMDD 変異株の出現に関する調査担当医師のコメントが得られておらず、有害事象発現と YMDD 変異株の関連を明確にすることは困難であった。なお、YMDD 変異株の出現、これに伴う肝炎の悪化及び出現時の対処方法等について、日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編 B 型肝炎治療ガイドライン (第 2 版、2014 年 6 月) や、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項等において注意喚起されており、本結果をもって更なる対応を要する状況にはないと考える。

以上に基づき、本剤の安全性について、特段問題はないと考える。

医薬品医療機器総合機構 (以下「機構」) は、以上の申請者の説明を了解し、本調査に基づく本剤とアデホビル併用投与時の安全性について、現時点で特段の問題点は認められていないと考える。

3. 有効性

有効性については、調査担当医師がアデホビル併用投与終了又は中止時点で、臨床検査結果、ウイルス学的検査結果及び全身状態を総合的に評価し、アデホビル併用投与開始前と比較して、「改善」、「不変」及び「悪化」のほか、「判定不能」を含む 4 区分にて判定することとされた。有効率は、有効性解析対象症例に対する改善症例の割合とされた。

本調査における本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

有効性解析対象症例は、収集された 427 例から計 33 例 (初診日以降来院せず 1 例、効果判定不能 30 例及び適応外使用 2 例) を除いた 394 例とされた。本調査における有効率は 87.1% (343/394 例) であった。使用理由別の有効率は、B 型慢性肝炎 89.4% (236/264 例)、B 型肝硬変 82.3% (107/130 例) [代償性肝硬変 89.4% (76/85 例)、非代償性肝硬変 66.7% (28/42 例)、その他 (いずれに当たるか不明) 100% (3/3 例)] であった。

また、アデホビル併用投与開始直前及び開始後のアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 値が測定された 388 例 (B 型慢性肝炎 262 例及び B 型肝硬変 126 例) におけるアデホビル併用投与開始後の ALT 値 (中央値) の推移については、表 2) のとおり、併用投与開始直前は B 型慢性肝炎では 95.0 IU/L、B 型肝硬変では 70.5 IU/L と高値を示していたが、投与開始 3 カ月後は、それぞれ 35.0 IU/L、46.0 IU/L と改善が見られ、42 カ月後まで概ね低値が維持された。

表 2) 使用理由別の ALT (中央値) の推移

| | アデホビル併用投与 開始後経過月数 | 投与前 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 |
|---------|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| B 型慢性肝炎 | 測定例数 | 262 | 247 | 237 | 225 | 224 | 207 | 175 | 146 | 113 | 88 | 67 | 32 | 23 | 15 | 6 |
| | 中央値 (IU/L) | 95.0 | 35.0 | 27.0 | 26.0 | 25.0 | 24.0 | 24.0 | 24.0 | 23.0 | 22.5 | 20.0 | 22.0 | 21.0 | 19.0 | 22.5 |
| B 型肝硬変 | 測定例数 | 126 | 109 | 110 | 102 | 105 | 93 | 86 | 70 | 66 | 53 | 39 | 20 | 18 | 6 | 3 |
| | 中央値 (IU/L) | 70.5 | 46.0 | 38.5 | 38.0 | 30.0 | 30.0 | 27.5 | 26.0 | 24.0 | 24.0 | 25.0 | 21.5 | 23.5 | 29.0 | 34.0 |

B 型肝硬変の分類別 (代償性及び非代償性肝硬変) では、表 3) のとおり、併用投与開始直前は代償性肝硬変では 87.5 IU/L、非代償性肝硬変では 50.5 IU/L であったが、投与開始 3 カ月後はそれぞれ 46.5 IU/L、46.0 IU/L と改善が見られ、42 カ月後まで概ね低値が維持された。

表 3) B 型肝硬変分類別の ALT (中央値) の推移

| | アデホビル併用投与 開始後経過月数 | 投与前 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 |
|---------|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 代償性肝硬変 | 測定例数 | 84 | 72 | 74 | 73 | 72 | 63 | 56 | 46 | 42 | 35 | 25 | 12 | 11 | 4 | 1 |
| | 中央値 (IU/L) | 87.5 | 46.5 | 38.5 | 40.0 | 31.5 | 31.0 | 28.0 | 29.0 | 27.5 | 26.0 | 30.0 | 22.5 | 23.0 | 35.5 | 34.0 |
| 非代償性肝硬変 | 測定例数 | 40 | 35 | 34 | 27 | 31 | 28 | 29 | 22 | 23 | 17 | 13 | 7 | 7 | 2 | 2 |
| | 中央値 (IU/L) | 50.5 | 46.0 | 36.0 | 31.0 | 27.0 | 22.5 | 23.0 | 22.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 24.0 | 29.0 | 33.5 |

また、HBV-DNA 量が測定された 338 例 (B 型慢性肝炎 225 例及び B 型肝硬変 113 例) におけるアデホビル併用投与開始後の HBV-DNA 量の中央値の推移については、表 4) のとおり、併用投与開始直前は B 型慢性肝炎、肝硬変ともに $7.1 \log_{10}$ copies/mL であったが、投与開始 3 カ月後はそれぞれ $3.7 \log_{10}$ copies/mL、 $4.4 \log_{10}$ copies/mL と改善が見られ、いずれも 42 カ月後まで概ね検出限界値⁵⁾ 以下であった。

表 4) 使用理由別の HBV-DNA 量 (中央値) の推移

| | アデホビル併用投与 開始後経過月数 | 投与前 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 |
|---------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| B 型慢性肝炎 | 測定例数 | 225 | 192 | 186 | 177 | 177 | 153 | 126 | 111 | 84 | 69 | 50 | 26 | 17 | 8 | 3 |
| | 中央値 (\log_{10} copies/mL) | 7.1 | 3.7 | 3.3 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 |
| B 型肝硬変 | 測定例数 | 113 | 82 | 84 | 78 | 81 | 76 | 59 | 56 | 53 | 45 | 29 | 16 | 13 | 3 | 2 |
| | 中央値 (\log_{10} copies/mL) | 7.1 | 4.4 | 3.7 | 3.6 | 3.0 | 2.7 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 3.2 |

肝硬変の分類別 (代償性及び非代償性肝硬変) では、表 5) のとおり、併用投与開始直前は代償性肝硬変では $7.2 \log_{10}$ copies/mL、非代償性肝硬変では $7.0 \log_{10}$ copies/mL であったが、投与開始 3 カ月後はそれぞれ $4.1 \log_{10}$ copies/mL、 $4.4 \log_{10}$ copies/mL と改善が見られ、いずれも 42 カ月まで概ね検出限界値以下であった。

表 5) B 型肝硬変分類別の HBV-DNA 量 (中央値) の推移

| | アデホビル併用投与 開始後経過月数 | 投与前 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 |
|---------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 代償性肝硬変 | 測定例数 | 77 | 53 | 59 | 56 | 57 | 50 | 39 | 38 | 36 | 31 | 19 | 10 | 8 | 3 | 1 |
| | 中央値 (\log_{10} copies/mL) | 7.2 | 4.1 | 3.7 | 3.0 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 |
| 非代償性肝硬変 | 測定例数 | 34 | 27 | 23 | 20 | 23 | 24 | 19 | 16 | 16 | 13 | 9 | 5 | 5 | - | 1 |
| | 中央値 (\log_{10} copies/mL) | 7.0 | 4.4 | 4.1 | 3.7 | 3.5 | 3.0 | 3.5 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | - | 3.7 |

⁵⁾中央値における 2.6 は検出限界 $2.6 \log_{10}$ copies/mL を示す。

血清アルブミンのベースライン（アデホビル併用投与開始直前の血清アルブミン値）からの変化量（中央値）の推移については、表 6）のとおり、併用投与開始 3 カ月後から改善が見られ、42 カ月後も概ね同様であった。肝硬変の分類別（代償性及び非代償性肝硬変）においても同様であった。

表 6) 使用理由別のアルブミンのベースラインからの変化量（中央値）の推移

| | アデホビル併用投与 開始後経過月数 | 投与前 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 |
|---------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| B 型慢性肝炎 | 測定例数 | 200 | 183 | 174 | 167 | 169 | 152 | 135 | 109 | 85 | 68 | 49 | 23 | 14 | 8 | 3 |
| | 中央値 (g/dL) | - | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.4 |
| B 型肝硬変 | 測定例数 | 116 | 91 | 95 | 83 | 87 | 80 | 72 | 61 | 60 | 49 | 36 | 19 | 17 | 5 | 3 |
| | 中央値 (g/dL) | - | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 0.5 | 0.6 |
| 代償性肝硬変 | 測定例数 | 76 | 58 | 60 | 56 | 56 | 52 | 44 | 40 | 38 | 33 | 22 | 11 | 10 | 3 | 1 |
| | 中央値 (g/dL) | - | 0.1 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.8 | 0.5 | 0.7 | 0.5 | 1.7 |
| 非代償性肝硬変 | 測定例数 | 38 | 32 | 33 | 26 | 30 | 27 | 27 | 20 | 21 | 15 | 13 | 7 | 7 | 2 | 2 |
| | 中央値 (g/dL) | - | 0.0 | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.7 | 0.5 | 0.9 | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 0.3 | 0.5 |

以上に基づき、本剤の有効性について、特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、本調査に基づく本剤とアデホビル併用投与時の有効性について、現時点で有効性を否定する情報は認められていないと考える。

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、腎機能障害を有する患者、非代償性肝硬変患者及び肝移植歴を有する患者）及び長期使用患者については、本調査におい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が行われた。なお、小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

結果について、申請者は以下のとおり説明している。

高齢者（65 歳以上）: 安全性解析対象症例として 32 例が収集され、使用理由別の内訳は、B 型慢性肝炎 16 例及び B 型肝硬変 16 例（代償性肝硬変 8 例、非代償性肝硬変 7 例、及びいずれであるか不明 1 例）であった。副作用については、重篤な肝の悪性新生物 1 例 1 件（転帰未回復）が認められ、副作用発現割合は 3.1%（1/32 例）であった。非高齢者（15 歳以上 65 歳未満）の副作用発現割合は 5.4%（21/389 例）であった。高齢者における有効性解析対象症例として 28 例が収集され、有効率は 96.4%（27/28 例）であった。なお、本調査において、非高齢者では 86.2%（311/361 例）であった。

腎機能障害を有する患者: 安全性解析対象症例として 16 例が収集され、使用理由別の内訳は、B 型慢性肝炎 6 例及び B 型肝硬変 10 例（代償性肝硬変 2 例、及び非代償性肝硬変 8 例）であった。副作用は認められなかった。腎機能障害を有する患者における有効性解析対象症例として 15 例が収集され、有効率は 86.7%（13/15 例）であった。なお、本調査において、腎機能障害を有さない患者では 87.3%（330/378 例）であった。

非代償性肝硬変患者及び肝移植歴を有する患者: 非代償性肝硬変患者の安全性解析対象症例として 51 例が収集され、副作用は 3 例 5 件認められ、副作用発現割合は 5.9%（3/51 例）であった。なお、本調査において、非代償性肝硬変以外の患者での副作用発現割合は 5.1%（19/375 例）であった。非代償性肝硬

変患者に認められた副作用は、耐性病原体 2 件、肝硬変、黄疸及び肝の悪性新生物各 1 件であり、全て重篤であった。転帰は、肝硬変については死亡（5. 副作用及び感染症の項参照）、耐性病原体 2 件については不明、黄疸については回復、肝の悪性新生物についてはラジオ波及びエタノール注入療法による治療により軽快であった。非代償性肝硬変患者における有効性解析対象症例として 42 例が収集され、有効率は 66.7%（28/42 例）であり、代償性肝硬変患者における有効率 89.4%（76/85 例）と比較して低かったものの、アデホビル併用投与開始以降の ALT 値、HBV-DNA 量及び血清アルブミン変化量の推移については、代償性肝硬変患者と概ね同様であった（3. 有効性の項参照）。

また、肝移植歴を有する患者への使用は 14 例であった。肝移植の適応となった疾患は、肝硬変 6 例、肝細胞癌及び肝硬変 4 例、肝細胞癌 2 例、非代償性肝硬変、肝癌及び肝硬変各 1 例であった。副作用は 1 例 2 件認められ、副作用発現割合は 7.1%（1/14 例）であった。なお、本調査において、肝移植歴を有さない患者の副作用発現割合は 5.1%（21/412 例）であった。肝移植歴を有する患者に認められた副作用は、重篤な黄疸（転帰回復）及び耐性病原体各 1 件であった。肝移植歴を有する患者における有効性解析対象症例として 13 例が収集され、有効率は 38.5%（5/13 例）であったものの、アデホビル併用投与開始以降の ALT 値、HBV-DNA 量及び血清アルブミン変化量の推移については、移植歴を有さない患者と概ね同様であった。

長期使用患者：安全性解析対象症例 426 例中、長期（1 年以上）の使用例が 372 例収集された。投与開始 1 年以上経過後初めて副作用が認められた症例は 13 例 25 件であり、副作用発現割合は 3.5%（13/372 例）であった。これらのうち 2 件以上発現した副作用は、肝機能障害、腎機能障害各 2 件であった。重篤な副作用は、腎機能障害 2 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、ALT 増加、意識消失、感覚鈍麻、肝の悪性新生物、肝炎、肝硬変、糖尿病及び片麻痺各 1 件であり、転帰は、肝硬変 1 件については死亡（5. 副作用及び感染症の項参照）、肝の悪性新生物及び腎機能障害各 1 件が未回復以外は軽快又は回復であった。有効性については、投与期間の長期化により、有効率が低下する傾向は認められなかった。

以上に基づき、現時点で、特別な背景を有する患者及び長期使用患者について、特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、本調査に基づく特別な背景を有する患者及び長期投与時の安全性・有効性について、現時点で特段の問題点は認められていないと考える。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告された重篤な副作用は 78 例 119 件（使用成績調査から 12 例 17 件、本剤単独投与の特定使用成績調査においてアデホビルが併用されていた症例から 10 例 13 件、及び自発報告、文献・学会報告等から 56 例 89 件）であり、感染症報告はなかった。

重篤な副作用のうち、再審査申請時の添付文書の使用上の注意に既に記載のある（以下「既知」）副作用は 14 例 19 件であり、その主なものは、肝障害関連事象（肝硬変、肝不全、肝機能異常、肝炎、黄疸、肝障害、B 型肝炎、肝炎ウイルスキャリアー、B 型肝炎 DNA 増加）14 件であった。

また、再審査申請時の添付文書の使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用は 125 例 226 件であった。このうち、重篤な副作用は 66 例 100 件であり、その主なものは、肝の悪性新生物 14 件、ファンコニー症候群 9 件、腎障害関連（腎障害、腎尿細管障害、腎機能障害及び血中クレアチニン増

加) 8 件、骨軟化症 4 件であった。転帰は、肝の悪性新生物 1 件については死亡、ファンコニー症候群 4 件、腎機能障害、骨軟化症各 2 件、肝の悪性新生物、血中クレアチニン増加、腎障害各 1 件については未回復、それ以外は回復、軽快又は不明であった。転帰死亡症例は 3 例 4 件あり、内訳は、上述の肝の悪性新生物、肝硬変、肝不全及び B 型肝炎各 1 件であった。肝の悪性新生物の症例については、原疾患（慢性肝炎）に対する治療が数年継続されており、YMDD 変異株が発現したため、本剤投与開始約 2 年 7 カ月後にアデホビルの併用投与が開始された症例であった。アデホビル投与開始 1 週間後 HBV-DNA の正常化、約 6 カ月半後に ALT 値の正常化が確認されたものの、アデホビル併用投与開始 2 年 2 カ月後に肝細胞癌を認め、その 4 カ月後に死亡となった。報告医師は、原疾患（慢性肝炎）に対する治療を数年継続しており、原疾患の自然経過によるものと判断している。肝硬変の症例については、B 型肝硬変に対して本剤投与開始約 1 年 7 カ月後にアデホビル併用投与が開始された症例であり、その後、状態悪化、肝硬変（非代償性）により死亡となった。報告医師は、耐性株によるブレイクスルー肝炎による肝不全を疑い、原疾患・合併症の自然経過による死亡と判断している。肝不全及び B 型肝炎の症例は同一症例であるが、非代償性 B 型肝硬変に対し本剤投与が開始され、1 年 10 カ月後にアデホビル等が併用投与開始された症例であった。併用投与開始後、肝不全が進行し、死亡となった。報告医師は、原疾患（B 型肝硬変）及び合併症（肝細胞癌）のため肝予備能が低下した状態でブレイクスルーを来したため肝不全となったと報告医師は判断している。

再審査期間終了日から平成 26 年 12 月 31 日までに機構へ報告された重篤な副作用は 36 例 66 件であった。その主なものは、腎障害関連事象（腎機能障害、腎尿管障害、尿管間質性腎炎及び膜性糸球体腎炎）14 件、ファンコニー症候群 10 件、骨軟化症 8 件であった。未知の副作用は 54 例 174 件あり、その主なものは、ファンコニー症候群及び腎機能障害が各 10 件（いずれも重篤）、低リン酸血症 9 件（非重篤）、骨軟化症が 8 件（重篤）であった。転帰死亡症例はなかった。また、感染症報告もなかった。

申請者は、以上の副作用の集積状況について、以下のとおり説明している。

転帰死亡症例については、本剤との関連性が明確な症例は集積されていないことから、現時点では特段の対応は必要ないとする。

未知で重篤な副作用のうち、ファンコニー症候群及び骨軟化症についてはアデホビル⁶⁾ 併用の影響、腎障害関連事象については合併症や併用薬の影響も考えられるが、その他の未知で重篤な副作用を含め、再審査期間中及び再審査終了日から平成 26 年 12 月 31 日までに報告された副作用についても原疾患や合併症の影響、情報不足等の理由により本剤との関連性を明確にすることはできなかった。これらの副作用については、引き続き同様の報告の収集に努め、適切に対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、本剤の安全性について、現時点で特段の問題点は認められていないとする。

6. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了日から平成 26 年 12 月 31 日までに、相互作用に関する報告はなかった。

⁶⁾ アデホビルの添付文書において、アデホビルの副作用として、ファンコニー症候群及び骨軟化症が注意喚起されている。

7. 措置報告

本剤は、平成 27 年 1 月時点で、米国、カナダ等の 112 カ国で承認されている。再審査期間中に、本邦を含め、緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置がとられた国はなかった。また、海外におけるその他の措置報告として 4 件が機構へ報告され、全て安全性に関する報告であった。

これらについて、申請者は以下のとおり説明している。

1 件は、英国における企業中核安全性情報（CCSI）の改訂の情報である。本剤の副作用に横紋筋融解症を追記したという内容であり、国内において添付文書の「重大な副作用」の項に追記し対応している。

2 件目は、同じく英国より、本剤の耐性リスク軽減のための勧告についてであり、国内においては、添付文書の「重要な基本的注意」の項等において関連の注意喚起が既に行われていることから、現時点でそれ以上の対応は不要と判断する。3 件目及び 4 件目は、米国における他社のラミブジン製剤の回収についての報告であり、国内製品への影響はないことは確認済みであり、特段の対応はとらない。再審査期間終了日から平成 26 年 12 月 31 日までに措置報告はなかった。

以上より、特段の対応の必要はないと考える。

機構は、措置報告について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

8. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了日から平成 26 年 12 月 31 日までに、安全性及び有効性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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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。

以上