

## 再審査報告書

平成 30 年 1 月 19 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	バラクルード錠 0.5 mg
有 効 成 分 名	エンテカビル水和物
申 請 者 名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 (ブリストル・マイヤーズ株式会社から再審査申請され、再審査申請後に社名変更された)
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	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 0.5 mg 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 1 mg を 1 日 1 回経口投与することが推奨される。
承認年月日	平成 18 年 7 月 26 日
再 審 査 期 間	8 年*
備 考	* 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について (平成 19 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401001 号)」により、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

### 1. 製造販売後調査全般について

バラクルード錠 0.5mg (以下、「本剤」) の再審査期間中に表 1 に示す使用成績調査及び特定使用成績調査並びに製造販売後臨床試験が実施された。

**表 1 使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の概要**

製造販売後臨床試験 (AI463-060 試験：国内治験の継続試験)	
目 的	承認時まで実施された国内治験終了後も本剤の投与継続が必要とされた患者に対する臨床試験
方 法	多施設共同非盲検非対照試験
目標例数/収集例数 (施設数)	—/282 例 (48 施設)
調査実施期間	平成 15 年 12 月 <sup>a)</sup> から平成 18 年 12 月
使用成績調査	
目 的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式 (平成 18 年 11 月以降、連続調査方式) <sup>b)</sup> 、観察期間：3 年間
目標例数/収集例数 (施設数)	3,000 例/3,286 例 (474 施設)
調査実施期間	平成 18 年 9 月から平成 23 年 9 月
特定使用成績調査 I (エンテカビル耐性遺伝子変異の発現状況の調査)	
目 的	国内治験及び製造販売後臨床試験 (AI463-060 試験) で得られた B 型肝炎ウイルス (以下、HBV) におけるエンテカビル耐性遺伝子変異の発現率及びアミノ酸変異部位についての検討
調査方法	—
目標例数/収集例数 (施設数)	86 例/81 例 (28 施設)
調査実施期間	平成 19 年 2 月から平成 19 年 12 月
特定使用成績調査 II (妊産婦を対象とした調査)	
目 的	使用実態下における妊産婦及びその出生児への本剤投与時の安全性の検討
調査方法	後ろ向き方式
目標例数/収集例数 (施設数)	—/22 例 (妊産婦)、11 例 (出生児)

調査実施期間	平成 21 年 12 月から平成 26 年 3 月
--------	---------------------------

- a) 国内治験の継続であるため治験開始時から調査実施期間とされた。
- b) 患者の選択バイアスをより小さくするために変更された。中央登録方式で症例登録されていた施設の変更前の未登録患者についても追加で症例登録され、症例登録の連続性が担保された。

## 2. 製造販売後臨床試験（AI463-060 試験）の概要

承認時まで実施された B 型慢性肝疾患患者を対象とした国内治験（AI463-047、AI463-052 及び AI463-053 試験、以下、「先行試験」）において本剤が投与された被験者のうち、投与期間終了後も本剤の継続投与が必要とされた患者<sup>1)</sup>に対して、本剤が市販されるまでの期間、本剤を提供することを主目的として、多施設共同非盲検非対照試験が国内 48 施設で実施された。先行試験の被験者のうち 282 例が本試験に組み入れられ、全例に本剤が投与され、安全性及び有効性評価対象症例とされた。先行試験における施行レジメンにより 3 つのコホート [エンテカビル（以下、「ETV」）-ETV 0.5 mg コホート<sup>2)</sup> 167 例、ラミブジン（以下、「LVD」）-ETV 0.5 mg コホート<sup>3)</sup> 33 例及び ETV-ETV 1 mg コホート<sup>4)</sup> 82 例] に分類された。総投与期間の中央値（範囲）は、それぞれ 757（36～984）日、770（175～987）日、756（50～1036）日であった。

安全性について、先行試験を含む試験期間中（投与開始から投与終了後 5 日まで）の各コホートの有害事象（臨床検査値異常変動含む）の発現割合は、ETV-ETV 0.5 mg コホート 99.4%（166/167 例）、LVD-ETV 0.5 mg コホート 100%（33/33 例）及び ETV-ETV 1 mg コホート 100%（82/82 例）であり、このうち治験薬又は製造販売後臨床試験用薬との関連を否定できない事象（以下、「副作用」）は、それぞれ 78.4%（131/167 例）、97.0%（32/33 例）及び 86.6%（71/82 例）であった。

重篤な有害事象は ETV-ETV 0.5 mg コホート 13.7%（22 例）、LVD-ETV 0.5 mg コホート 9.1%（3 例）及び ETV-ETV 1 mg コホート 11.0%（9 例）に認められた。このうち副作用は ETV-ETV 0.5 mg コホート 3 例（脳梗塞、基底細胞癌、流産各 1 例）、LVD-ETV 0.5 mg コホート 2 例 [メニエール病、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加各 1 例] 及び ETV-ETV 1 mg コホート 2 例 [ALT 増加 2 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加 1 例（重複含む）] であり、転帰は脳梗塞 1 例（未回復）を除き回復であった。中止に至った有害事象は、ETV-ETV 0.5 mg コホート 3.0%（5 例）、LVD-ETV 0.5 mg コホート 3.0%（1 例）、ETV-ETV 1 mg コホート 9.8%（8 例）に認められた。このうち副作用は、ETV-ETV 0.5 mg コホート 1 例（基底細胞癌）、LVD-ETV 0.5 mg コホート 1 例

<sup>1)</sup> 先行試験において規定された投与期間終了後（AI463-047 試験は 24 週間、AI463-052 及び AI463-053 試験は 52 週間）、治験責任（分担）医師が、本剤を継続投与する AI463-060 試験への参加の可否を選択可能とされた。なお、AI463-052、AI463-053 試験において Complete Response（試験開始前に HBe 抗原陽性患者：HBV DNA が検出下限以下、ALT 値が正常化かつセロコンバージョン、試験開始前に HBe 抗原陰性患者：HBV DNA が検出下限以下、ALT 値が正常化かつ抗原が陰性）に達した患者は、投与終了後の 24 週間の無治療観察期間中に HBV が再度検出された場合に対象とされた。

<sup>2)</sup> 抗ウイルス薬未治療患者を対象とした AI463-047 又は AI463-053 試験の ETV 群から、AI463-060 試験（ETV 0.5 mg 投与）に移行した集団。

<sup>3)</sup> 抗ウイルス薬未治療患者を対象とした AI463-047 試験の LVD 群から、AI463-060 試験（ETV 0.5 mg 投与）に移行した集団。

<sup>4)</sup> LVD 既治療患者を対象とした AI463-052 試験の ETV 群から、AI463-060 試験（ETV 1.0 mg 投与）に移行した集団。

(大うつ病) 及び ETV-ETV 1 mg コホート 4 例 [ALT 増加 3 例、AST 増加 2 例、B 型肝炎 1 例 (重複含む)] であり、転帰はいずれも回復であった。死亡は、追跡調査期間も含め、認められなかった。

有効性について、主要評価項目である HBV DNA 量の推移は表 2 のとおりであった。

表 2 HBV DNA 量 (log<sub>10</sub> copies/mL) の推移 (平均値)

		経過週数 (週)							
		ベースライン*	12	24	48	72	96	120	144
ETV-ETV 0.5 mg	例数	167	166	162	154	150	144	58	1
	HBV DNA 量	3.41	2.93	2.85	2.76	2.72	2.74	2.67	2.60
LVD-ETV 0.5 mg	例数	33	33	33	31	30	30	12	2
	HBV DNA 量	3.52	2.77	2.80	2.70	2.67	2.69	2.60	2.60
ETV-ETV 1 mg	例数	82	81	80	75	68	65	28	3
	HBV DNA 量	3.99	3.80	3.85	3.73	3.67	3.64	3.89	2.60

\*: 先行試験開始前

副次評価項目の結果は、表 3 のとおりであった。

表 3 副次評価項目

評価項目	評価時点	ETV-ETV 0.5 mg	LVD-ETV 0.5 mg	ETV-ETV 1 mg
HBV DNA 陰性化 <sup>a)</sup>	ベースライン	49.1% (82/167 例)	21.2% (7/33 例)	32.9% (27/82 例)
	96 週	88.2% (127/144 例)	90.0% (27/30 例)	55.4% (36/65 例)
HBe 抗原陰性化 <sup>b)</sup>	96 週	28.2% (29/103 例)	17.4% (4/23 例)	21.4% (9/42 例)
セロコンバージョン <sup>c)</sup>	96 週	15.5% (16/103 例)	17.4% (4/23 例)	7.1% (3/42 例)
ALT 正常化 <sup>d)</sup>	96 週	78.9% (15/19 例)	66.7% (4/6 例)	50.0% (4/8 例)
Complete Response <sup>e)</sup>	ベースライン	19.3% (32/166 例)	9.1% (3/33 例)	14.6% (12/82 例)
	96 週	35.4% (51/144 例)	27.6% (8/29 例)	24.6% (16/65 例)
肝組織学的改善 <sup>f)</sup>	96 週	97.2% (35/36 例)	—	88.0% (22/25 例)

- a) HBV DNA 量が検出下限未満 [400 copies/mL 未満 (PCR 法)] 。
- b) ベースライン時 HBe 抗原陽性例のうち、投与期間中 HBe 抗原の陰性化が確認された症例。
- c) ベースライン時 HBe 抗原陽性例のうち、投与期間中 HBe 抗原陰性かつ HBe 抗体陽性になった症例。
- d) ALT 値が正常化 (基準値上限の 1.25 倍未満) 。
- e) ベースライン時に HBe 抗原陽性患者: HBV DNA が検出下限以下、ALT 値が正常化かつセロコンバージョン、ベースライン時に HBe 抗原陰性患者: HBV DNA が検出下限以下、ALT 値が正常化かつ抗原が陰性。
- f) 先行試験の投与前と比較して、壊死炎症反応スコアが改善 (Knodell HAI スコアが 2 ポイント以上減少) 及び線維化の悪化 (Knodell fibrosis スコアが 1 ポイント以上上昇) がないことと定義された。なお、AI463-047 試験では、肝生検が実施されていないことから、ETV-ETV 0.5 mg コホートの一部及び LVD-ETV 0.5mg コホートでは、肝組織学的改善の評価は行われていない。

以上の結果を踏まえ、申請者は以下のとおり説明している。

本剤の安全性について、承認時までには得られた安全性情報と比較して、新規性や重篤性等の観点からは新たな対応が必要と考えられる問題点は認められなかった。有効性について、本剤投与中の抗ウイルス作用の持続が確認できた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、製造販売後臨床試験の結果から、本剤の安全性及び有効性に大きな問題点は認められていないと判断した。

### 3. 使用成績調査の概要

使用成績調査の結果について、申請者は以下のように説明している。

### 3-1.安全性

収集された 3,286 例 [製造販売後臨床試験 (AI463-060 試験) からの継続症例 (以下、「治験症例」) 185 例を含む] から 115 例 [連続処方を認めない 103 例、本剤治療歴あり 5 例、登録期間外登録、重複登録及び治験症例のうち治験中投与中止各 2 例、本剤未投与、治験症例のうち市販品未投与各 1 例 (重複含む)] を除く 3,171 例 (市販後に新たに投与が開始された症例 (以下、「新規症例」3,009 例、治験症例 162 例) が安全性解析対象症例とされた。副作用は 10.4% (329/3,171 例、527 件) に認められた。主な器官別大分類別の副作用は、胃腸障害 2.8% (89 例)、臨床検査 2.7% (87 例)、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) 1.5% (48 例)、神経系障害 1.3% (41 例) であり、主な副作用 (基本語) は、ALT 増加 37 件、肝細胞癌 28 件、高血圧 21 件、頭痛 20 件、下痢 15 件、不眠症 14 件、悪心及び倦怠感各 13 件、AST 増加 12 件、便秘及び発疹各 10 件であった。重篤な副作用は 87 例 111 件認められ、主な事象は肝細胞癌 27 件、ALT 増加 21 件であった。死亡例は 13 例 17 件 (肝細胞癌、突然死各 2 件、小細胞肺癌、心不全、好中球数減少、血小板数減少、貪食細胞性組織球症、多臓器不全、子宮肉腫、遠隔転移を伴う肺癌、急性骨髄性白血病、結腸癌、食道静脈瘤出血、肝不全、腹水各 1 件) であった。安全性解析対象除外症例における副作用は 8 例 16 件認められ、乳癌 1 件は重篤であったが切除術後、軽快であった。その他の副作用は非重篤であった。

副作用発現割合について、直接比較は困難であるが、承認時までの臨床試験<sup>5)</sup>の副作用発現割合 77.6% (118/152 例) を上回らなかった。発現した主な副作用のうち、肝細胞癌、高血圧及び不眠症は添付文書の使用上の注意から予測できない (以下、「未知」) 副作用であり、肝細胞癌は、重篤であったが原疾患や合併症である肝細胞癌や肝硬変の影響等も考えられ、本剤との明確な因果関係を示す症例は認められなかった (「3-3.重点調査項目、④」参照)。高血圧は全て非重篤、不眠症も 1 件以外は全て非重篤であり、いずれも合併症等の影響が考えられた。死亡例については、原疾患の進行、合併症の影響等が考えられ死因と副作用との明確な関連性を評価することは困難であった。

安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討するため、患者背景因子別<sup>6)</sup>に副作用発現割合について部分集団解析が行われた。その結果、副作用発現割合について異なる傾向が認められた因子は、表 4 のとおりであったが、副作用発現割合が高かった因子において認められた副作用の種類や重篤性等はその補集団と明確な違いは認められず、新たな対応が必要と考えられる事項は認められなかった。

<sup>5)</sup> AI463-047 試験 (45/68 例)、AI463-053 試験 (49/66 例)、AI463-052 試験 (71/84 例)。

<sup>6)</sup> 性、年齢、使用理由、発症日から投与開始までの期間、感染経路、genotype、既往歴、肝移植の既往、アレルギー歴、医薬品副作用歴、飲酒歴、合併症、腎機能障害、肝細胞癌既往・合併、肝硬変、肝硬変重症度 (代償性・非代償性)、肝硬変重症度 (Child-Pugh 分類)、ヌクレオシド誘導体治療歴、ヌクレオシド誘導体治療終了時 HBV-DNA 量、LVD 治療歴、LVD 治療期間、アデホビルピボキシル治療歴、インターフェロン治療歴、投与開始時の変異 (rtM204I/V 変異、rtL180M 変異、rtT180M 変異、rtM204I/V 変異、rtT184 変異、rtS202 変異、rtM205 変異、rtL80I 変異、rtV207I 変異、rtV173L 変異、rtA181S 変異、LVD 耐性変異、ETV 耐性変異)、投与開始時耐性変異の検出、投与開始時 HBe 抗原、投与開始時 HBV-DNA 量、投与開始時 ALT 値、投与開始時 1 日投与量、投与開始時 1 日投与頻度、使用期間、総投与量、インターフェロン併用、LVD 併用、アデホビルピボキシル併用、その他の併用薬、併用療法。

表 4 患者背景別の副作用発現状況

患者背景因子		症例数	副作用発現症例数	副作用発現割合 (%)
安全性解析対象症例		3,171	329	10.4
性別	男	2,188	208	9.5
	女	983	121	12.3
年齢	35 歳未満	309	25	8.1
	35 歳以上 45 歳未満	691	48	7.0
	45 歳以上 55 歳未満	762	75	9.8
	55 歳以上 65 歳未満	925	122	13.2
	65 歳以上 75 歳未満	377	40	10.6
	75 歳以上	106	19	18.0
	不明・未記載	1	0	0
感染経路	垂直感染	1,089	95	8.7
	その他	579	75	13.0
	不明・未記載	1,503	159	10.6
既往歴	有	825	120	14.6
	無	2,276	198	8.7
	不明・未記載	70	11	15.7
アレルギー歴	有	162	25	15.4
	無	2,902	283	9.8
	不明・未記載	107	21	19.6
医薬品副作用歴	有	89	15	16.9
	無	2,946	292	9.9
	不明・未記載	136	22	16.2
合併症	有	1,542	215	13.9
	無	1,628	114	7.0
	不明・未記載	1	0	0
腎機能障害	有	90	17	18.9
	無	3,081	312	10.1
アデホビルピボキシル治療歴	有	134	23	17.2
	無	3,018	304	10.1
	不明・未記載	19	2	10.5
投与開始時 rtM204I/V 変異	検出	113	16	14.2
	検出せず	224	10	4.5
	不明・未検	2,834	303	10.7
投与開始時 rtL180M 変異	検出	31	6	19.4
	検出せず	65	2	3.1
	不明・未検	3,075	321	10.4
投与開始時 rtL180M 又は rtM204I/V 変異	検出	114	17	14.9
	検出せず	58	2	3.5
	不明・未検	2,999	310	10.3
投与開始時エンテカビル耐性変異	検出	13	3	23.1
	検出せず	32	0	0
	不明・未検	3,126	326	10.4
投与開始時 HBV DNA 量 (log <sub>10</sub> copies/mL)	300 未満	25	1	4.0
	300 以上 10 <sup>4</sup> 未満	676	57	8.4
	10 <sup>4</sup> 以上 10 <sup>5</sup> 未満	223	23	10.3
	10 <sup>5</sup> 以上 10 <sup>6</sup> 未満	351	39	11.1
	10 <sup>6</sup> 以上 10 <sup>7</sup> 未満	546	62	11.4
	10 <sup>7</sup> 以上	1,010	116	11.5
	不明・未記載	340	31	9.1
投与開始時 ALT 値 (国際単位/L)	31 未満	734	62	8.5
	31 以上 300 以下	1,905	225	11.8
	300 超	362	28	7.7
	不明・未記載	170	14	8.2
投与開始時 1 日投与頻度	1 日 1 回	3,139	322	10.3
	2 日 1 回	13	5	38.5
	その他 <sup>a)</sup>	16	2	12.5
	不明・未記載	3	0	0
アデホビルピボキシル併用	有	47	12	25.5

患者背景因子		症例数	副作用発現症例数	副作用発現割合 (%)
	無	3,091	310	10.0
	不明・未記載	33	7	21.2
	有	1,583	255	16.1
その他の併用薬	無	1,189	50	4.2
	不明・未記載	399	24	6.0
	有	404	84	20.8
併用療法	無	2,744	238	8.7
	不明・未記載	23	7	30.4
	有	404	84	20.8

a) 3日1回4例、3日2回1例、7日1回6例、7日3回5例。

### 3-2.有効性

安全性解析対象症例 3,171 例から 114 例（急性 B 型肝炎 36 例、劇症 B 型肝炎 6 例、*de novo* B 型肝炎予防 64 例、その他 5 例、B 型慢性肝疾患 2 例、有効性指標の欠測 1 例）を除く 3,057 例（新規症例 2,895 例、治験症例 162 例）が有効性解析対象症例とされた。

HBV DNA 量の推移は表 5 のとおりであった。

表 5 HBV DNA 量 ( $\log_{10}$  copies/mL) の推移 (平均値)

		経過月数 (月)						
		投与前	3	6	12	24	36	48
新規症例	例数	2,575	2,383	2,057	1,789	1,350	1,203	2
	HBV DNA 量	5.67	3.23	2.88	2.60	2.29	2.19	2.00
治験症例	例数	162	18	73	73	73	69	125
	HBV DNA 量	6.95	2.82	3.59	2.77	2.63	2.61	2.82

また、その他の有効性評価は表 6 のとおりであり、患者背景の違い等から直接比較することは困難であると考え、国内治験と大きな差異は認められず特段の問題はなかった。なお、Complete Response<sup>7)</sup> は、HBe 抗原陽性患者 18.4% (216/1,175 例)、HBe 抗原陰性患者 18.0% (252/1,398 例) であり、国内治験から継続された製造販売後臨床試験（結果は、「4. 製造販売後臨床試験 (AI463-060 試験) の概要」参照）と大きな差異は認められず、特段の問題は認められなかった。

表 6 有効性評価項目

評価項目	使用成績調査 <sup>a)</sup>	AI463-047 試験 <sup>b)</sup>	AI463-053 試験 <sup>c)</sup>	AI463-052 試験 <sup>d)</sup>
HBV DNA 陰性化 <sup>e)</sup>	73.2% (1,924/2,627 例)	100% (32/32 例)	67.6% (23/34 例)	33.3% (14/42 例)
ALT 正常化 <sup>f)</sup>	82.4% (1,776/2,155 例)	80.0% (24/30 例)	93.8% (30/32 例)	78.4% (29/37 例)
セロコンバージョン <sup>g)</sup>	25.5% (300/1,175 例)	3.6% (1/28 例)	29.6% (8/27 例)	15.2% (5/33 例)

a) 観察期間中、b) 本剤 0.5mg、1日1回投与 22 週時、c) 本剤 0.5mg、1日1回投与 48 週時、d) 本剤 1.0mg、1日1回投与 48 週時。

e) HBV DNA 量が検出下限 [ $2.1 \log_{10}$  (リアルタイム-PCR 法)、 $2.6 \log_{10}$  (PCR 法)、 $3.7 \log_{10}$  (TMA 法)] 未満。

f) 投与開始時の ALT 値が施設基準値上限を超え (施設基準なしの場合は ALT 値 31 国際単位/L 以上)、投与期間中に施設基準値上限未満となった場合。

g) ベースライン時 HBe 抗原陽性例のうち、投与期間中に HBe 抗原陰性かつ HBe 抗体陽性になった症例。

### 3-3.重点調査項目

本調査において重点調査項目は 8 項目設定され、検討結果は以下のとおりであった。

<sup>7)</sup> ベースライン時に HBe 抗原陽性患者：HBV DNA が検出下限以下、ALT 値が正常化かつセロコンバージョン、ベースライン時に HBe 抗原陰性患者：HBV DNA が検出下限以下、ALT 値が正常化かつ抗原が陰性。

### 3-3-1. ALT 上昇又は肝臓関連事象<sup>8)</sup> の発生状況

抗 HBV 薬には肝炎急性増悪のリスクがあり、その際、肝の予備能を著しく低下させるとの報告があるため設定された。

ALT フレア<sup>9)</sup> は 78 例 86 件収集された。これらの転帰は、死亡 6 件、未回復 7 件、回復・軽快 64 件、不明 9 件であった。死亡例について、4 件は肝細胞癌の合併又は既往の影響、1 件は膵臓癌の進行、1 件は肝硬変の進行に伴うものと調査担当医師により判断されている。なお、回復又は軽快であった症例は、HBV の排除に伴う一過性の ALT フレアと調査担当医師により判断され、ALT フレア発現以降も本剤投与は継続された。

また、ALT フレア以外の肝臓関連事象は 178 例 239 件認められ、このうち重篤例は 118 件（肝不全 16 件、肝硬変 15 件、AST 増加 13 件、腹水 10 件、食道静脈瘤 9 件、食道静脈瘤出血 8 件、肝障害 6 件等）であった。副作用は 42 例 48 件認められ、このうち重篤例は 14 件（AST 増加 5 件、肝障害 3 件、腹水、食道静脈瘤出血、食道静脈瘤、肝不全、肝機能異常、HBVDNA 増加各 1 件）であった。このうち死亡は 3 例（肝不全、腹水、食道静脈瘤出血各 1 件）認められ、食道静脈瘤出血は、情報不足のため評価困難であったが、肝不全及び腹水は、本剤が病態の悪化に影響した可能性は否定できないものの、原疾患及び合併症である肝疾患の病勢進行が影響していると考えられる症例であった。

以上より、ALT 上昇又は肝臓関連事象について、死亡例が認められたが、原疾患や合併症の影響が考えられること、投与終了後の肝障害関連の副作用の発現及び定期的な肝機能検査について、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」の項及び「重要な基本的注意」の項において既に注意喚起を行っていることから現時点で特段の対応は必要ないとする。

### 3-3-2. 本剤使用開始状況別<sup>10)</sup> の安全性・有効性評価（他の抗 HBV 薬から本剤への切替え時の急性再燃に関する検討も含む）

本剤使用開始状況（未治療、他の抗 HBV 薬からの追加又は切替え）別の本剤の安全性・有効性への影響を検討するために設定された。

安全性について、本剤投与開始 3 カ月間を目安として検討したところ、前治療の有無別の副作用発現割合は、有 6.2%（173/2,810 例）及び無 3.9%（39/1,013 例）と前治療有の部分集団における副作用発現割合が高かったが、副作用の種類に大きな違いは認められなかった。また、前治療として LVD 及びアデホビルピボキシル（以下、「ADV」）を使用しており、本剤を追加又は他剤から切替えた場合の副作用発現割合は、本剤を追加した 11 例では副作用は認められず、LVD からの切替え例では 5.1%（46/910 例）、ADV からの切替え例では 6.0%（8/133 例）であった。なお、切替え後の副作用の種類、重篤性において対応が必要と考え

<sup>8)</sup> SMQ (Standardised MedDRA Queries) の「肝障害」及びそのサブグループに含まれる基本語別副作用を集計。

<sup>9)</sup> ALT 上昇を調査担当医師が重篤と判定、又は本剤投与後に ALT が基準値上限の 10 倍を超え、かつ投与前値の 2 倍を超えた場合。

<sup>10)</sup> 新規症例について、前治療薬として投与された主な薬剤は LVD 910 例（30.2%）、ADV 133 例（4.4%）、その他のヌクレオシド誘導体 13 例（0.4%）、インターフェロン 430 例（14.3%）、その他の薬剤（ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤等）1,337 例（44.4%）であった。

られる事項は認められなかった。切替え後の急性再燃については、本剤投与開始3カ月以内にALTフレアを認めた症例は33例34件であり、このうちヌクレオシド誘導体前治療有は5件（すべてLVD）、転帰は回復又は軽快であった。

有効性について、前治療別のHBV DNA陰性化率は、LVD治療（有59.1%、無76.3%）、ADV治療（有34.1%、無74.7%）、インターフェロン治療（有72.5%、無73.4%）であり、前治療有は無と比較して低かったが、前治療が長期間施行された症例では変異株が存在している可能性や、B型慢性肝疾患の病態が悪化している可能性があるためと考えられた。

### 3-3-3. 長期投与及び投与量の違いによるETV遺伝子変異の状況

長期投与によりETV耐性株が出現する可能性があるため設定された。ETV耐性は、主要なLVD耐性変異であるrtM204I/V又はrtL180M変異に、rtT184、rtS202又はrtM250のいずれかのアミノ酸変異が加わって出現することが知られている（Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3498-507）。

新規症例及び治験症例<sup>11)</sup>の耐性変異状況については、表7のとおりであり、ETV耐性変異<sup>12)</sup>は18例<sup>13)</sup>に認められ、投与開始時1日投与量は、14例で0.5mg、4例で1mgであった。

表7 耐性変異状況

		投与開始時	1年目	2年目	3年目	4年目	5年目
新規 症例	rtM204I/V変異	89/292	9/43	7/22	2/11	1/1	0/0
	rtL180M変異	11/51	1/5	2/4	2/6	0/0	0/0
	rtT184L変異	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
	rtS202G変異	0/0	0/0	3/3	0/0	0/0	0/0
	rtM250変異	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	LDV耐性変異	91/91	9/9	7/7	3/3	1/1	0/0
	ETV耐性変異	0/0	0/0	3/3	1/1	0/0	0/0
治験 症例	rtM204I/V変異	24/45	2/12	6/15	14/23	2/6	6/9
	rtL180M変異	20/45	0/7	4/13	11/20	1/2	1/1
	rtT184L変異	6/45	0/0	2/2	4/4	0/0	0/0
	rtS202G変異	8/45	0/0	2/2	4/4	2/2	0/0
	rtM250変異	1/45	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1
	LDV耐性変異	24/24	2/2	6/6	14/14	2/2	6/6
	ETV耐性変異	13/45	0/0	3/3	8/8	2/2	1/1

検出例/検査実施例

なお、耐性株（変異株）が出現する場合、それに先立ちHBV DNA量の増加（ウイルス学的ブレイクスルー）が認められ、次いでALTフレアが発現することが知られているが、HBV再活性化割合<sup>14)</sup>は4.0%（96/2,374例）、ALTフレア発現割合は2.8%（66/2,374例）であった。

<sup>11)</sup> 治験症例では治験時からの投与期間を累積して耐性変異の発生状況を集計している。

<sup>12)</sup> 耐性アミノ酸変異（rtM204I/V±rtL180M）が既に存在することに加え、ポリメラーゼrtT184、rtS202又はrtM250アミノ酸残基に追加変異が発現した場合、ETV耐性変異と定義。

<sup>13)</sup> 投与開始時に13例で認められたETV耐性変異（rtT184L変異+rtS202G変異+rtM250V/L変異：1例、rtT184L変異：5例、rtS202G変異：7例）。投与開始時以降、新たに5例で認められたETV耐性変異（rtT184L変異：1例、rtS202G変異：3例、rtM250V/L変異：1例）。

<sup>14)</sup> HBV再活性化割合＝HBV再活性化例/ HBV DNA陰性例。

以上より、日常診療では耐性株の感受性検査の実施は限られているため、今回の調査結果から ETV 耐性株の発現状況について結論することは困難であるが、HBV 再活性化割合及び ALT フレア発現割合からは、ETV 耐性株の発現割合は高いものではないと推定された。

### 3-3-4. 長期投与における悪性新生物の発生状況

マウス及びラットの2年間がん原性試験において、雄マウス 0.04 mg/kg/日以上、雌マウス 4 mg/kg/日の投与量で肺腺腫の発生割合上昇が観察されたこと、及び雌雄マウスの最高用量（4 mg/kg/日）群で肺癌の発生割合上昇が観察されたことから設定された。なお、本剤投与開始後の悪性新生物の発生状況は、肝細胞癌、固形癌及び造血器悪性腫瘍に分けて検討することとし、肝細胞癌には「肝細胞癌」、「肝癌」、「肝新生物」、「肝内胆管癌」を含めて集計した。

肝細胞癌の発現割合は 0.9% (28/3,171 例) であり、肝硬変の影響等も考えられる症例が多く、本剤との明確な因果関係を示す症例はなかった。また、死亡は2例であったが、死因と本剤との直接的な関連は調査担当医師により否定されている。固形癌の発現割合は 0.3% (10/3,171 例) であり、内訳は結腸癌 3 件、肺の悪性新生物 2 件、結腸新生物、小細胞肺癌、前立腺癌、子宮肉腫、胃癌、遠隔転移を伴う肺癌各 1 件（重複含む）であった。造血器悪性腫瘍の発現割合は 0.2% (6/3,171 例) であり、内訳はリンパ腫、急性骨髄性白血病各 2 件、白血病、急性骨髄性白血病各 1 件であった。癌腫について、肝細胞癌以外に特徴的なものは認められなかった。

### 3-3-5. インターフェロン併用における安全性・有効性評価

承認時、国内治験はインターフェロン未使用患者を対象として本剤単独投与について検討されたが、日常診療では併用されることも想定されるため設定された。

安全性について、副作用発現割合は、インターフェロン併用有 17.3% (14/81 例) 及び併用無 10.2% (313/3,079 例) であった。併用有において発現した副作用は、ALT 増加 4 件、高血圧、悪心、AST 増加各 2 件等であり、重篤な副作用は ALT 増加 2 件、肝細胞癌及び AST 増加各 1 件であった。肝細胞癌の症例については転帰死亡であったが死因と副作用との関連は否定されている。有効性について、表 8 のとおりであり、HBV DNA 陰性化率はインターフェロン併用有で併用無と比べて低かったが、ALT 正常化率、セロコンバージョン率は併用無を下回ることはなかった。

表 8 インターフェロン併用有無別の HBV DNA 陰性化、ALT 正常化、セロコンバージョン

インターフェロン併用	HBV DNA 陰性化	ALT 正常化	セロコンバージョン
有	64.6% (42/65 例)	86.0% (49/57 例)	27.3% (15/55 例)
無	73.6% (1,878/2,553 例)	82.3% (1,721/2,091 例)	16.4% (282/1,721 例)

HBV DNA 陰性例：投与開始時に HBV DNA が陰性化していた症例又は投与期間中に HBV DNA が陰性化した症例。  
HBV 再活性化例：HBV DNA の陰性化後に、最低値から  $1 \log_{10}/\text{mL}$  以上の増加を認めた症例。なお、その後の本剤投与により HBV DNA が陰性化していた場合は、除外した。

### 3-3-6. genotype の違いによる安全性・有効性評価

genotype の違いによる本剤の安全性・有効性の差異の有無を評価するため設定された。

genotype が特定された症例は 684 例であり、genotype 別の副作用発現割合は、A 型 6.7% (2/30 例)、B 型 15.1% (11/73 例)、C 型 12.1% (70/578 例)、D 型 0% (0/1 例)、F 型 100% (1/1 例)、G 型 0% (0/1 例) であり、E 型及び H 型は特定されなかった。なお、収集例数の最も多かった C 型において認められた主な器官別大分類の副作用は胃腸障害 3.1% (18/578 例)、臨床検査 2.8% (16/578 例)、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) 2.1% (12/578 例) であった。有効性について、表 9 のとおりであり、D、E、F、G、H 型の収集例数は 0 又は 1 例のため検討されなかった。

表 9 genotype 別の HBV DNA 陰性化、ALT 正常化、セロコンバージョン

Genotype	HBV DNA 陰性化	ALT 正常化	セロコンバージョン
A 型	84.6% (22/26 例)	91.7% (22/24 例)	40.9% (9/22 例)
B 型	67.2% (39/58 例)	78.6% (33/42 例)	18.2% (4/22 例)
C 型	77.8% (379/487 例)	87.5% (357/408 例)	22.7% (82/362 例)

以上より、genotype 別の安全性・有効性については例数の偏りが大きいことからそれぞれの差異を比較することは困難であった旨を申請者は説明している。

### 3-3-7. 肝硬変患者における本剤の安全性・有効性評価

承認時までの国内治験では肝硬変患者は除外されており、また、海外では非代償性肝硬変患者に対する試験が進行中であり、非代償性肝硬変患者における本剤の安全性・有効性は十分確認されていないため設定された<sup>15)</sup>。

安全性について、副作用発現割合は、肝硬変有無別ではそれぞれ 11.7% (93/794 例) 及び 9.9% (226/2,377 例) であり、代償性・非代償性肝硬変患者別ではそれぞれ 11.8% (68/578 例) 及び 14.2% (19/134 例)、Child-Pugh 分類別では、分類 A 11.3% (55/485 例)、分類 B 10.3% (15/145 例)、分類 C 11.1% (8/72 例) であった。肝硬変有無別の肝細胞癌の発現割合はそれぞれ 1.9% (15/794 例) 及び 0.6% (13/2,377 例) と肝硬変有で高かった。

有効性について、表 10 のとおりであった。

表 10 肝硬変有無別及び Child-Pugh 分類別の HBV DNA 陰性化、ALT 正常化、セロコンバージョン

		HBV DNA 陰性化	ALT 正常化	セロコンバージョン
肝硬変無		74.0% (1,457/1,970 例)	84.0% (1,385/1,648 例)	18.0% (245/1,363 例)
肝硬変有		71.1% (467/657 例)	77.1% (391/507 例)	12.6% (53/421 例)
非代償性		62.3% (71/114 例)	73.9% (65/88 例)	9.5% (7/74 例)
代償性		73.3% (351/479 例)	77.8% (284/365 例)	12.4% (38/306 例)
Child-Pugh 分類	A	73.8% (287/389 例)	77.5% (237/306 例)	12.0% (28/234 例)
	B	66.7% (88/132 例)	76.5% (75/98 例)	17.9% (15/84 例)
	C	61.8% (42/68 例)	76.8% (43/56 例)	7.5% (3/40 例)

<sup>15)</sup> 使用上の注意「慎重投与」の項において、「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)」の記載がある。海外臨床試験 (AI463-048 試験) は平成 25 年 11 月に試験を終了、第 3 回安全性定期報告において試験終了について報告済みである。

以上より、肝硬変患者における本剤の安全性について、肝硬変有無別及び代償性・非代償性別の副作用発現割合に大きな差は認められておらず、肝硬変患者で非肝硬変患者よりも肝細胞癌の発現割合が高かったものの、一般的に肝硬変に進展した場合に肝発癌リスクが高まることは知られており、原疾患の進行した症例により発現率の違いに影響を与えている可能性が考えられた。有効性については、肝硬変患者で非肝硬変患者よりも有効性が低く、また、Child-Pugh 分類 C の患者で有効性が低い傾向にあったが、原疾患の進行、病態、疾患の重症度の影響である可能性が考えられた。なお、現行添付文書の「慎重投与」の項において、非代償性肝硬変患者への投与については「使用経験がない」との記載があるが、今回の調査において一定の情報が得られたことから、「使用経験が少ない」と記載変更することを検討している。

### 3-3-8. 投与中止時期の判定方法の検討

本剤投与により長期間 HBV の沈静化<sup>16)</sup> が認められている症例で、本剤中断後の HBV 再活性化について検討するために設定された。使用成績調査では 3 年以内に本剤投与を中止した症例に対して、投与終了後最長 1 年間の経過観察を実施した。

投与中止理由が肝炎沈静化であった症例のうち、中止後に HBV DNA 検査結果が入手できた 64 例において、投与中止後の HBV 再活性化割合は 39.1% (25/64 例)、ALT フレア発現割合は 3.1% (2/64 例) であった。

以上より、HBV が沈静化していても、本剤投与を中止すると HBV 再活性化が認められることが考えられたが、投与中止に関連した肝炎の悪化等については、添付文書の「警告」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項にて既に注意喚起しており、今回の結果からは、特段の追加の対応の必要はないと考える。

以上より、重点調査項目について、追加の対応が必要な問題点はなかったと考える。

### 3-4. 特別な背景を有する患者

今回の調査から収集された特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦及び腎機能障害者）における、安全性及び有効性について、申請者は以下のとおり説明している。なお、妊産婦は、別途、特定使用成績調査が実施されていること（「3-2. 特定使用成績調査②（妊産婦等）」の項、参照）、また肝機能障害者は本剤の主な投与対象が肝機能障害を有すること、及び長期使用は使用成績調査の観察期間は 3 年間であることから、本項では記載しない。

**小児（15 歳未満）：**安全性解析対象及び有効性解析対象として 1 例が収集され、副作用は認められなかった。本剤投与期間中、HBV DNA は検出下限（400 copies/mL）未満であった。

<sup>16)</sup> 肝炎沈静化の判定基準は調査計画では定めておらず、医師の判断により調査票の本剤投与中止理由欄で「肝炎沈静化のため」が選択された症例。

**高齢者（65歳以上）**：安全性解析対象症例として483例が収集された。副作用発現割合は12.2%（59例、128件）であり、主な副作用は、肝細胞癌及びALT増加各8件、高血圧5件、悪心、AST増加、ALP増加各4件等であった。非高齢者（65歳未満）の副作用発現割合は10.0%（270/2,687例）であり、高齢者と非高齢者の副作用発現状況を比較し、留意すべき事象は認められなかった。有効性は表11のとおりであり、高齢者と非高齢者で臨床的に意味のある差は認められなかった。

**腎機能障害者**：安全性解析対象症例として90例が収集された。副作用発現割合は18.9%（17例35件）であり、主な副作用は、腎障害3件、腎不全2件等であった。腎機能正常者の副作用発現割合は10.1%（312/3,081例）であり、腎機能障害者と腎機能正常者の副作用発現状況を比較し、留意すべき事象は認められなかった。有効性は表11のとおりであり、腎機能障害者と腎機能正常者で臨床的に意味のある差は認められなかった。

表11 患者背景別のHBV DNA陰性化、ALT正常化、セロコンバージョン

		HBV DNA 陰性化	ALT 正常化	セロコンバージョン
年齢	65歳未満	74.2% (1,668/2,248 例)	83.3% (1,551/1,863 例)	17.3% (268/1,547 例)
	65歳以上	67.5% (255/378 例)	77.1% (225/292 例)	12.7% (30/236 例)
腎機能障害	有	77.9% (53/68 例)	89.1% (49/55 例)	18.9% (10/53 例)
	無	73.1% (1,871/2,559 例)	82.4% (1,727/2,100 例)	16.6% (288/1,731 例)

以上より、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害者）について、特段問題となる事項は認められていない。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査の結果から、本剤の安全性及び有効性について、現時点で追加の対応が必要となるような事項は認められていないと判断した。耐性株の出現について現時点では直ちに対応が必要な状況ではないと考えるが、その出現は本剤の治療効果の減弱につながることから今後も引き続き注意深い監視が必要と考える。また、「慎重投与」の項における非代償性肝硬変患者については、疾患の重篤性から引き続き慎重に投与することを注意喚起する必要があるが、本調査において一定の情報が得られたことから申請者の提案どおり変更することは差し支えないと考える。

#### 4. 特定使用成績調査の概要

##### 4-1. 特定使用成績調査 I（ETV 耐性遺伝子変異の発現状況の調査）

先行試験及び製造販売後臨床試験（AI463-060 試験）で得られた血液検体を用い、ETV 耐性遺伝子の発現状況及び変異部位について検討された。AI463-060 試験と同様に3つのコホート（ETV-ETV 0.5 mg コホート、LVD-ETV 0.5 mg コホート及びETV-ETV 1 mg コホート）に分けられ〔2. 製造販売後臨床試験（AI463-060 試験）の概要〕参照〕、投与開始前を除くHBV DNA 測定ポイント（投与開始より2年目及び3年目の時点、並びに3年以内の投与中

止又は終了例はHBV DNA 最終測定日)<sup>17)</sup>にHBV DNA が検出<sup>18)</sup>された86例のうち、同意取得が得られた81例(ETV-ETV 0.5 mg コホート29例、LVD-ETV 0.5 mg コホート3例、ETV-ETV 1 mg コホート49例)において評価された。

ETV 耐性変異について、ETV-ETV 0.5 mg コホートでは5/164例<sup>19)</sup>(3年目)に認められ、ETV 耐性変異の3年間累積発現率<sup>20)</sup>は3.3%であり、LVD-ETV 0.5 mg コホートでは0/32例であった。ETV-ETV 1 mg コホートでは31/81例(2年目21例、3年目10例)に認められ、ETV 耐性変異の3年間累積発現率は35.9%であった。なお、投与開始時から推奨用量の1 mg が投与された症例では、13/41例に認められ、3年間累積発現率は30.4%であった。

ETV 耐性変異箇所について、抗ウイルス薬未治療患者(ETV-ETV 0.5 mg コホート)5例では、LVD 耐性変異(rtM204 及び rtL180 アミノ酸残基の置換)に加え、ETV 耐性変異(rtT184 又は rtS202 アミノ酸残基の置換)が同時に発現し、LVD 既治療患者(ETV-ETV 1 mg コホート)31例では、ETV 投与開始前より LVD 耐性遺伝子変異(rtM204 又は rtM204+rtL180 アミノ酸残基の置換)を有し、投与開始1年以降に ETV 耐性変異(rtT184 及び/又は rtS202 アミノ酸の置換)が発現した。また、1例に ETV 耐性変異として知られる rt250 変異が確認された。

本調査における ETV-ETV 1 mg コホートでの耐性変異の3年間累積発現率は35.9%であったが、LVD 既治療患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(AI463-026 試験)では ETV 耐性発現率は2年間で40%程度と推定されており、海外成績と大きな違いがないこと、添付文書の「重要な基本的注意」の項で本剤の投与中は定期的に肝機能検査を行うなど十分注意する旨注意喚起を行っており、また、「薬剤耐性」の項で本調査において確認された ETV 耐性発現率について情報提供を行っていることから、現時点では特段の対応は不要と考え、今後も関連情報を収集し、必要に応じて適切に対応する旨を申請者は説明している。

機構は、申請者の説明を了承するものの、耐性の情報については、今後も留意し必要に応じて適切に対応することが必要と考える。

#### 4-2. 特定使用成績調査Ⅱ(妊産婦を対象とした調査)

妊産婦22例、出生児11例が収集され、安全性について検討された。妊産婦には副作用は認められず、出生児では副作用は2例6件(早産、低体重、湿疹、左停留精巣、右陰嚢水腫及び膀胱尿管逆流症各1件)認められた。そのうち、早産及び低体重は本剤との因果関係あ

<sup>17)</sup> 測定時点の2年目とは、AI463-047 試験からの移行例は AI463-060 試験の72週目で通算96週目、AI463-053 試験、AI463-052 試験からの移行例は AI463-060 試験の48週目で通算100週目。3年目とは、AI463-047 試験からの移行例は AI463-060 試験の96週目で通算120週目、AI463-053 試験、AI463-052 試験からからの移行例は AI463-060 試験の96週目で通算148週目とされた。

<sup>18)</sup> PCR 法による測定下限である 2.6 log<sub>10</sub> copies/mL 以上。

<sup>19)</sup> 先行試験での ETV 投与量別の内訳は、ETV 0.01mg : 2例、ETV 0.1mg : 2例、ETV 0.5mg : 1例であった。

<sup>20)</sup> Kaplan-Meier 法により推定された ETV 耐性変異の3年間累積発現率。

りとされたが、その後の経過は良好であった。他の4件については本剤との因果関係は不明とされた。

以上より、特定使用成績調査Ⅱ（妊産婦等）における妊産婦、出生児の安全性について大きな問題点は認められていない。なお、製造販売後臨床試験において副作用として流産が認められているが、極めて妊娠初期の流産であったことから明確な因果関係を判断することは困難であった。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 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225例315件<sup>21)</sup>（外国症例を除く）〔使用成績調査102例130件、特定使用成績調査（妊産婦等）2例5件、製造販売後臨床試験1例1件、自発報告121例181件〕であり、感染症報告はなかった。再審査申請時点において未知の副作用は524例735件であり、このうち未知重篤副作用は154例198件であった。主な未知重篤副作用は、肝細胞癌31件、HBVDNA増加8件、血小板数減少5件であった。死亡例は17例19件であり、2件以上報告があったものは、肝細胞癌3件、突然死2件であった。

また、再審査期間終了以降平成29年8月時点で機構へ報告した重篤な副作用は、75例106件であり、このうち未知重篤な副作用は60例82件（腎機能障害6件、肝癌4件、脳出血及び肺炎3件等）、死亡は6件（肝不全、クリプトコッカス性髄膜炎、肺炎、間質性肺疾患、肝機能異常、死亡各1件）であった。

申請者は、以下のとおり説明している。

再審査申請時点において未知の副作用のうち肝細胞癌が認められた症例は、いずれも肝細胞癌発症のリスクの高い背景を有する症例<sup>22)</sup>であり、転帰が死亡の3件についても直接的死因には疾患進行の影響が大きいと考えられる症例<sup>23)</sup>であったため、本剤の投与が病態に影響した可能性は否定できないが、本剤との因果関係が明確であると判断することは困難であった。また、肝細胞癌以外の未知の副作用及び転帰死亡症例等についても、原疾患や併用薬の影響、情報不足等の理由から本剤との関連性を明確にすることは困難であった。

再審査期間終了以降平成29年8月時点までに収集した未知重篤な副作用のうち転帰死亡は6件に認められたが、死亡と副作用との関連については原疾患、合併症、併用薬の影響又は情報不足のため評価困難であった。その他の未知の副作用については、本剤との因果関係が明確であると判断することは困難であった。

<sup>21)</sup> 主な副作用は、ALT増加39件、肝細胞癌31件、肝機能障害12件、AST増加10件等。

<sup>22)</sup> 患者背景の内訳：肝細胞癌の既往又は合併8件、肝硬変患者20件、本剤投与1年以内に発症13件（重複含む）。

<sup>23)</sup> 患者背景の内訳：肝細胞癌の既往を有する症例、肝細胞癌を合併していた症例、代償性肝硬変を合併する症例各1件。

再審査期間終了後の対応であるが、肝機能障害については、国内において本剤投与中に AST 増加、ALT 増加が認められた症例が複数集積され、本剤との因果関係を否定できない症例の集積があったことから、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」の項へ追記し、注意喚起を行った（平成 28 年 2 月）。

現時点で添付文書の改訂等の新たな対応は不要と考えるが、関連情報の収集に努め、適宜対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 6. 薬物相互作用

再審査期間中に、薬物相互作用により副作用が発現したと疑われた報告は 2 件であり、申請者は以下のとおり説明している。

1 件目は、本剤投与中に抜歯時に抗生剤を併用したところ抗生剤の効果が不十分であったという報告であったが、投与された抗生剤も不明であり情報不足のため評価困難であった。

2 件目は、本剤とメトトレキサートとの併用によりメトトレキサートの排出遅延が示唆されたという報告であったが、本剤以外にメトトレキサートとの相互作用が報告されているオメプラゾールも併用されており本剤との併用によるものか評価困難であった。

なお、再審査期間終了以降平成 29 年 8 月時点で、相互作用による副作用の報告はなかった。

以上より、本剤の相互作用について、現時点で添付文書の改訂等の新たな対応は不要と考えるが、今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 措置報告

本剤は、平成 29 年 3 月末時点において本邦を含め米国、イタリア、英国、ドイツ等海外 74 カ国で承認及び販売されている。再審査期間中に、緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置はなかったが、海外における措置報告として機構に 3 件報告されており、申請者は以下のとおり説明している。

1 件目は、国内未承認の液剤の回収に関するもので特段の対応はとっていない。

2 件目は、米国において、抗 HIV 薬未治療の HIV/HBV 重複感染患者において本剤投与中に耐性 HIV 変異ウイルスを示した症例報告について医師向けレターが発出されたとの報告であり、3 件目は、2 件目の内容について米国の添付文書が改訂されたという報告であった。国内においては、米国における措置を契機に、平成 19 年 8 月に添付文書の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に「抗 HIV 療法を受けていない HIV/HBV の重複感染患者の B 型肝炎に対して本剤を投与した場合、薬剤耐性が出現する可能性があるため、抗 HIV 療法を

併用していない HIV/HBV 重複感染患者には本剤の投与を避けることが望ましい。」旨を追記し注意喚起を行った。

なお、再審査期間終了以降平成 29 年 8 月時点で、措置報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 8. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関して機構に報告された研究報告は 1 件であり、申請者は、以下のとおり説明している。なお、有効性に関する報告はなかった。

慢性 B 型肝炎の重症急性増悪患者における 48 週時点での死亡率を比較したところ、LVD 投与例 4% (5/117 例) であるのに対し ETV 投与例 19% (7/36 例) と ETV 投与例において死亡率が高かったという報告であった。症例の割付けはランダム化されておらず、LVD 投与例 117 例に対して ETV 投与例 36 例と例数も少なく一様な比較は困難と考えられたことから、新たな対応は不要と判断した。なお、死亡例の発現に関して、添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」の項に類薬記載として乳酸アシドーシス、肝腫大による死亡例がある旨を記載していたが、乳酸アシドーシスについては、再審査期間中に海外において本剤による報告も認められたことを踏まえ、国内において更なる注意喚起のため、平成 23 年 1 月に添付文書の使用上の注意「重大な副作用」の項に追記している。

なお、再審査期間終了以降平成 29 年 8 月時点で、研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 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