

ラミブジン (Lamivudine)

1. 医薬品名、剤形、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名 (一般名、商品名)	一般名： ラミブジン 商品名： ゼフィックス錠 100
b. 剤形	錠剤
c. 現在市販されている剤形 で対応可能か	<u>はい</u> ・いいえ
d. 対象年齢	
e. 効能・効果、対象疾患	効能・効果 B 型慢性肝炎・B 型肝硬変 成人と同一か否か： <u>はい</u> ・いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： <u>はい</u> ・ <u>いいえ</u> (はいの場合は以下に記載)
f. 年間症例数の予測	不明 ()

2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発企業	グラクソ・スミスクライン株式会社
b. 国内での成人および小児 の開発・承認状況	成人での承認： 有 (2000 年 9 月 22 日承認) 小児での承認： 無 開発状況 (適応追加含む) : B 型肝硬変 (成人) 適応追加申請中
c. 海外での開発企業	グラクソ・スミスクライン株式会社
d. 海外での成人および小児 の開発・承認状況	主な外国での承認/発売状況 (承認・発売年、開発・承認状況)
米国	2001 年 2 月 小児 (2~17 歳) 適応追加申請 2001 年 8 月 適応追加承認
欧州	2001 年 6 月 小児適応追加申請 2002 年 4 月 小児適応は認められなかった。 添付文書に小児に関する情報が追加された
スイス	2001 年 6 月 小児適応追加申請 2004 年 9 月 適応追加承認
イスラエル	2002 年 5 月 小児 (2~17 歳) 適応追加申請 2002 年 10 月 適応追加承認
オーストラリア	2003 年 8 月 希少疾病用医薬品として小児適応追加申請

	2003 年 12 月 承認
ニュージーランド	2001 年 8 月 小児適応追加申請 2002 年 5 月 暫定承認 2003 年 4 月 適応追加承認

3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ゼフィックス錠 100
b. 効能・効果、対象疾患	1) 本剤単独投与の場合： 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 2) アデホビルピボキシルとの併用の場合： 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 型肝炎硬変
c. 用法・用量	1) 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。 2) 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。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌などの記載内容	【警告】 本剤の投与終了後、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。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも 4 ヶ月間は原則として 2 週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値 (HBV-DNA、ALT(GPT)及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こと。特に、免疫応答の強い患者 (黄疸の既往のある患者、重度の急性増悪の既往のある患者、等) あるいは非代償性肝疾患の患者 (組織学的に進展し、肝予備能が少ない患者を含む) では、投与終了後に肝炎が重症化することがあり、投与終了後の経過観察をより慎重に行う必要がある。このような患者では本剤の投与終了が困難となり、長期にわたる治療が必要になる場

合がある。

【禁忌】

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

腎機能障害のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある]。

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤をアデホビルピボキシルと併用する場合は、アデホビルピボキシルの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- (2) 本剤による B 型慢性肝炎及び B 型肝炎硬変の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B 型慢性肝炎及び B 型肝炎硬変の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用する。
- (3) 本剤の投与中は定期的に肝機能検査値の測定を行うなど十分注意すること。
- (4) 投与期間 1 年までの臨床試験成績から、本剤投与終了後の肝機能悪化は、投与前に①HBV-DNA 量が多い、②ALT(GPT)値が高い及び③HBe 抗原量が多い患者、さらに、投与中止時に④HBe 抗原が陰性化していない、⑤セロコンバージョンを起こしていない、⑥投与期間が長い患者でより起こりやすいことが報告されている。従って、この様な患者で投与を中止する場合、投与中止後の経過観察をより慎重に行うこと。
- (5) 本剤の投与終了後に肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められた場合は、本剤による再治療又は既存療法が考えられるが、その有益性に関しては限られたデータしかない。
- (6) 本剤投与中に YMDD 変異ウイルス (DNA ポリメラーゼの活性中心のアミノ酸配列が YMDD から YIDD 又は YVDD に変異したウイルスで、本剤への感受性が低下

	するため、抗ウイルス効果は期待できない) が現れた場合、本剤の投与を中止すると、それまで増殖を抑制されていた野生型ウイルスの再出現を招くので、一般的には、野生型ウイルスを抑制するため本剤による治療を継続することが有益である。しかし、一部の症例では投与中に YMDD 変異ウイルスの増殖により肝機能が悪化することがあるので、観察を十分に行い、注意しながら投与を継続すること。本剤の投与を継続しても、YMDD 変異ウイルスにより肝炎の症状が治療前の状態より悪化するなど、治療上の有益性が失われた場合には、アデホビルピボキシルとの併用あるいは本剤の投与中止を考慮すること。なお、YMDD 変異ウイルスは増殖能力が弱いことが実験的に示されている。 (7) 肝移植患者及び重度の肝疾患を有する患者は、肝予備能が低下しているため、本剤投与終了後に肝炎が再燃した場合や本剤投与中に本剤による治療効果が得られなくなった場合 (YMDD 変異ウイルス出現時)、重度で致命的な代償不全を来すおそれがある。よって、これら患者に対して本剤を投与する場合には、投与中及び投与終了後少なくとも 6 ヶ月間は臨床症状と臨床検査値を観察し、その後も観察を続けること。 (8) 本剤による治療により他者への HBV 感染が避けられることは証明されていない旨を患者に説明すること。
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるか	現在の添付文書における小児に関する記載 【使用上の注意】 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない (国内における使用経験がない)。 【薬物動態】 小児 12 歳未満の小児患者におけるラミブジンの薬物動態は、成人と類似していた。しかしながら、小児患者では成人よりも AUC が低いため、体重補正した全身クリアランスは成人よりも高く、年齢別では、全身クリアランスは 2 歳の患

	者で最も高くなり、2歳から12歳にかけて低下し、成人と同様な値となった。また、3mg/kg/日投与時の定常状態におけるAUCは、成人に100mg/日投与した場合と同様であった。なお、2歳未満の患者における薬物動態に関する十分なデータは得られていない（外国人のデータ）。
--	---

4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数カ国について）

米国	INDICATIONS EPIVIR-HBV is indicated for the treatment of chronic hepatitis B associated with evidence of hepatitis B viral replication and active liver inflammation. This indication is based on 1-year histologic and serologic responses in adult patients with compensated chronic hepatitis B, and more limited information from a study in pediatric patients ages 2 to 17 years. 2004年12月版
欧州	THERAPEUTIC INDICATIONS Zeffix is indicated for the treatment of chronic hepatitis B in adults with: _ compensated liver disease with evidence of active viral replication, persistently elevated serum alanine aminotransferase (ALT) levels and histological evidence of active liver inflammation and / or fibrosis. _ decompensated liver disease. Children: Lamivudine has been administered to children (2 years and above) and adolescents with compensated chronic hepatitis B. However, due to limitations of the data, the administration of lamivudine to this patient population is not currently recommended (see section 5.1). 2004年9月 イギリス版
スイス	INDICATIONS AND USES Proven indications Chronic hepatitis B, histologically confirmed if possible,

where the chronic nature and active viral replication have been confirmed over a minimum period of 6 months (e.g. raised transaminase levels, positive serological tests for HBsAg and HBV DNA).

Dosage and administration

Standard dosage

Adults and juveniles * 16 years:

100 mg lamivudine once daily (corresponding to one tablet or 20 ml of solution for oral administration).

The possibility of discontinuing Zeffix should be considered if HBeAg and/or HBsAg seroconversion (confirmed by 2 consecutive serum tests at least 3 months apart) occurs in immunocompetent patients. Discontinuation of Zeffix should also be considered in the following situations: loss of efficacy measured by a persistent return of serum ALT levels to pre-treatment values and/or a deterioration in liver histology after at least 52 weeks of treatment; in patients who become or wish to become pregnant and in patients with hypersensitivity to lamivudine.

When Zeffix treatment is discontinued, the patients should be monitored regularly for any hepatitis relapse (flare ups) (see "Precautions").

In HBeAg-negative patients (pre-core stop codon mutant) the optimal duration of treatment is not known. Discontinuation of the treatment can be considered after HBsAg seroconversion or loss of efficacy, as described above.

In patients who develop a YMDD HBV variant (based on extrapolation from patients without YMDD HBV variant), discontinuation of the treatment should be considered after HBeAg seroconversion with HBV DNA loss in two consecutive serum samples (at least 3 months apart) or if there is evidence of loss of efficacy, as described above.

	Discontinuation of the treatment is not recommended in patients with decompensated liver disease. There are insufficient data available on the long-term durability of the seroconversion after discontinuation of Zeffix. The pack of the solution for oral administration contains a graduated dosing syringe. Once the bottle has been opened the solution should be used within one month. Zeffix can be taken independently of meals. Children: Lamivudine was administered to children (over 2 years of age) and adolescents with compensated chronic hepatitis B. Due to the limited nature of the data, treatment of this age group cannot be recommended at present (see "Clinical Experience"). 2003 年 11 月版 英訳 (2004 年度最新版はスイス語のみ)
イスラエル	INDICATIONS Zeffix is indicated for the treatment of chronic hepatitis B associated with the evidence of hepatitis B viral [HBV] replication and active liver inflammation in adults and also in children and adolescents aged 2 to 17 years old 2001 年以降英訳版なし 社内 Summary より
オーストラリア	INDICATIONS: Zeffix (lamivudine) is indicated for the treatment of children (2 years and above), adolescent and adult patients with chronic hepatitis B and evidence of hepatitis B virus (HBV) replication. This indication is based on changes in serological and histological markers in clinical studies of up to 2 years duration in adult patients with compensated liver disease and serological data up to 18 months in children and adolescents. Children and adolescents also require

	evidence of active hepatic inflammation. (see Clinical Trials). The safety and efficacy of Zeffix (lamivudine) have not been established in patients with decompensated liver disease in placebo controlled studies. However, Zeffix (lamivudine) has been shown to reduce HBV DNA levels prior to and post liver transplantation. 2004 年 9 月版
ニュージーランド	新しい添付文書データベースになし

5. エビデンスのレベル	
Cochrane Review 評価 (全文は資料として別添)	現時点ではなし。 ただし、レビュー用のプロトコールは存在。 「B 型慢性肝炎の成人および小児に対するラミブジン治療の有益および有害な効果について評価する」
Cochrane Review 採用文献	プロトコールの reference として 46 文献記載。
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌名)、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
今日の治療指針 2004 : 医学書院, 2004 (成人についての記載)	B. ラミブジン (ゼフィックス) DNA・P 阻害活性を有する抗ウイルス薬で、2000 年 11 月より保険適用となった。HBV-DNA 陽性ならば HBe 抗体陽性慢性肝炎にも適用がある。初回治療および IFN 無効例の再治療に有用で、副作用はほとんどない。HBe 抗原陽性慢性肝炎に 12 か月間投与すると、ALT 正常化が 50-70%、HBe 抗原陰性化が 30%、SC が 15-20%に認められ、IFN の 16 週投与と同等の効果がある。ラミブジンは IFN と同様に ALT 高値、HBV-DNA 低値ほど有効である。ラミブジン 52 週間投与の SC 率は治療前 ALT が正常上限 5 倍以上では 64%、2-5 倍では 26%、2 倍未満では 5%である。HBe 抗体陽性慢性肝炎は 12 か月間投与で 65-96%に HBV-DNA の陰性化と ALT 正常化を認める。 ラミブジンの問題点は投与中断後の再燃と薬剤耐性株の出現である。ラミブジン投与を 1 年で中断すると 90%に HBV-DNA の再活性化と肝炎の再燃を認める。投与中断に

	よる再燃はラミブジンの再投与が有用である。薬剤耐性株 (YMDD 変異株) は 24 週投与で 10%、52 週投与で 24%、4 年投与で 66% に出現する。変異株が出現すると HBV-DNA が再陽性化し、肝炎が再燃することがある。変異株が出現しても HBV-DNA は 91%、ALT は 72% が治療前値より低値で、肝不全はまれである。YMDD 変異株による肝炎の増悪時はラミブジン投与を中断せず、慎重に経過を観察する。重症例ではアデフォビル併用が検討されている。ラミブジンの至適投与期間および中止基準は定まっていない。 処方例 ゼフィックス錠 (100mg) 1 錠 分 1 原則として 1 年以上
今日の小児治療指針(第 13 版) :	b. ゼフィックス(ラミブジン) 最近、ゼフィックスが B 型肝炎に対して承認された。1 日 1 回の経口投与で強力な抗ウイルス効果が得られるが、耐性ウイルスの出現や投与中止後の重症肝炎など、使用にあたって十分な注意が必要である。小児例での適応や使用方法については研究段階であり、専門施設での治療が望ましい。重症化が懸念される B 型肝炎はゼフィックス投与の絶対適応である。標準的な投与量は 3mg/kg/日である。
アジアのコンセンサス Liaw YF et al, Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: An update Journal of Gastroenterology and Hepatology 18,239,2003	Recommendation 2.3 Which drugs or strategy? For viraemic patients (both HBeAg positive and HBeAg Negative adult and children) with an ALT level $>5 \times$ ULN, lamivudine is recommended if there is a concern about hepatic decompensation because of its rapidly of action. For HBeAg positive patients with an ALT level between 2 and $5 \times$ ULN, the choice between IFN and lamivudine is less clear and either agent may be used. In making the choice between lamivudine and IFN, patients and their doctors should consider the difference in duration, cost of treatment and profile of adverse effects of each agents.
アメリカのガイドライン Lok A.S.F. et al,	Recommendation for the treatment of chronic hepatitis B

AASLD PRACTICE GUIDELINE Chronic Hepatitis B :Update of Recommendations Hepatology 39(3),857,2004	4. Patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: Children with elevated ALT greater than 2 times normal. These patients should be considered for treatment if ALT levels remain elevated at this levels for longer than 6 months. Both IFN- α and lamivudine are approved treatments for children with chronic hepatitis B. Dose Regimens 12. Lamivudine is administered orally. B. The recommended lamivudine dose for children is 3mg/kg/d with a maximum of 100mg/d.
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容	
著者、雑誌名、ページ、発行 年など	記載内容のサマリー
Jonas MM et al, Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B N Engl J Med 346(22),1706, 2002	B 型慢性肝炎 191 例(2~17 歳)を対象にラミブジンを 3mg/kg/日(最大 100mg/日)52 週間投与し、プラセボ群を対 照に二重盲検比較試験を実施した結果、HBe 抗原および HBV-DNA の陰性化率は、ラミブジン群では 23%、プラセ ボ群では 13%であり、ALT の正常化率はそれぞれ 55%、 12%であった。
5-3. 二重盲検などの対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行 年など	記載内容のサマリー
Jonas MM et al, Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B N Engl J Med 346(22),1706, 2002	B 型慢性肝炎 191 例(2~17 歳)を対象にラミブジンを 3mg/kg/日(最大 100mg/日)52 週間投与し、プラセボ群を対 照に二重盲検比較試験を実施した結果、HBe 抗原および HBV-DNA の陰性化率は、ラミブジン群では 23%、プラセ ボ群では 13%であり、ALT の正常化率はそれぞれ 55%、 12%であった。
5-4. その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合には、どの ような委託研究によって行われたかも必ず記入）	
著者、雑誌名、ページ、発行	記載内容のサマリー

年など	
Ozgenç F et al, Effect of long-term lamivudine in chronic hepatitis B virus-infected children Antiviral therapy 9(5),729, 2004	B 型慢性肝炎患者 99 例に対して IFNα (5MU/m²、週 3 回) とラミブジン(4mg/kg/日)を 6 ヶ月投与し、45 例がその後ラミブジンの単独投与を継続(中央値 33 ヶ月(14-66 ヶ月))し、レトロスペクティブに評価した。 CR(ALT 正常化、HBV-DNA 陰性化、セロコンバージョン)率は 1 年後 15.6%、2 年後 5.6%であった。また HAI スコアはラミブジン投与前 8 が投与後 3.9 に減少した。
Ozgenç F et al, Comparison of antiviral effect of lamivudine with interferon-α 2a versus -α 2b in children with chronic hepatitis B infection. Antiviral therapy 9(1),23, 2004	B 型慢性肝炎患者 63 例を対象にラミブジン(12 ヶ月)+IFNα 2a(6 ヶ月)併用群とラミブジン(12 ヶ月)+IFNα 2b(6 ヶ月)併用群でプロスペクティブに比較検討した結果、反応率(HBV-DNA 陰性化、セロコンバージョン、ALT 正常化)は IFNα 2a 併用群で 44.8%、IFNα 2b 併用群で 47.1%と有意な差は認められなかった。
Hagmann S et al, Response to lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B virus infection. Clinical Infectious Diseases 37(11),1434,2003	B 型慢性肝炎患者 16 例を対象にレトロスペクティブに評価した結果、HBV-DNA が 10⁵copies/mL 以下かつ HBe 抗原が陰性化した症例は 8 例(50%)で、全例 ALT の正常化が認められた。しかも 7 例にはセロコンバージョンが認められた。耐性ウイルスは 2 例(19%)に認められたが、有害事象は認められなかった。
田尻 仁 他 少年期・青年期の B 型慢性肝炎に対するラミブジンの使用経験 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 18,suppl.,56,2004	ラミブジン治療を行った 5 例の紹介。 【症例 1】11 歳時から B 型肝炎が続いており、IFN 治療を 3 回行い、セロコンバージョン(SC)を起こしたが、肝炎は持続していた。24 歳時に前肝硬変状態に至ったためにラミブジンを開始した。投与 8 ヶ月後に変異株が出現したが、セロシオンを併用することにより肝機能は正常化した。また著明な組織所見の改善を認めた。現在(67 ヶ月目)もラミブジン投与を継続している。 【症例 2】幼児期から肝炎が続いており、IFN 治療を 4 回行ったが、HBe 抗原陽性肝炎が続くため、16 歳時にラミブジン投与を開始した。現在 32 ヶ月間投与中であるが、SC を起こし、肝機能も正常化している。 【症例 3】15 歳時に B 型肝炎と判明。IFN を投与したが無

	効であった。ラミブジン投与を 23 歳時に開始した。現在 26 ヶ月間投与中であるが、SC および肝機能正常化を得ている。 【症例 4】18 歳時に HBV キャリアと判明。肝炎が続くため 26 歳時にラミブジン投与を開始した。現在 9 ヶ月間投与中であるが、肝機能は正常化し、血中ウイルス値も低下してきている。 【症例 5】5 歳時に B 型肝炎と判明。8 歳時に IFN を投与したが無効。9 歳時にラミブジン投与を開始したが、頭痛・倦怠感のために 3 ヶ月で中止した。肝炎が続くため、12 歳時にラミブジンを再開した。現在 8 ヶ月間投与中であるが、明らかな副作用もなく、肝機能は正常化し、SC の状態に至っている。
寺澤総介 他 小児期の高 HBV-DNA 量の慢性 B 型肝炎例に対するラミブジンと IFN の併用療法を行った 1 例 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 16 増刊 94,2004	13 歳の男児。平成 12 年 6 月 13 日より咳、鼻汁が続き、近医で血液検査を受ける。AST92IU/L、ALT125IU/L、LDH 618IU/L、T-Bil 0.8mg/dL、D-Bil 0.2mg/dL で肝障害がある。平成 13 年 7 月 11 日に当科を受診する。AST84IU/L、ALT105IU/L、LDH 582IU/L、HBV-DNA5.8LGE/L である。平成 13 年 7 月 24 日よりラミブジン+IFN 併用療法を行う。ラミブジンを 1 ヶ月間投与後、1～2 ヶ月間は HBV-DNA を頻回に足底し、HBV-DNA 量が増加し、ALT 値が上昇(345IU/L)してきた時期(ラミブジン中止後 1 ヶ月 2 週)の時点で natural IFNα を 10 万単位/kg、1 ヶ月間投与した。IFN 投与後 HBe 抗原は陰性化し、HBV-DNA 量は 3.7LGE/mL 以下である。IFN 投与終了後、8 ヶ月で HBe 抗体 100%以上陽性となる。ラミブジンと IFN の投与後と投与 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月の時点では YMDD の変異株は陰性である。
寺澤総介 他 ラミブジンの投与が効果的であった Silent HBV による慢性肝炎の 1 例 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 18(1)18,2004	9 歳の男児。主訴：左膝関節痛、肝障害。家族歴：家系には慢性の肝障害を指摘されたものはいない。現病歴：平成 13 年 10 月 4 日に左膝関節痛があり、歩きにくかったが放置した。10 月 21 日に整形外科にかかる。血液検査で肝障害を指摘。慢性肝炎が考えられ平成 13 年 11 月 5 日に入院になる。入院中の血液検査では血液生化学では T-Bil 0.8 mg/dL、D-Bil 0.2mg/dL、GOT249IU/L、GPT312IU/L、LDH452IU/L、Al-P1056IU/L、γ-GTP56IU/L、TTT7.1MU で肝細胞障害がある。肝生検所見は A1/F1 の組織像である。

	臨床経過では silent HBV による慢性肝炎を考え、ラミブジン 100mg/日を 3ヵ月間使用し、HBV-DNA は消失し、肝機能は正常化した。

6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか

7. どの様な開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	理由

8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰が	誰に	どの様な働きかけをしたか、 それに対する相手の反応、進行状況
東京医科大学小児科 河島尚志	グラクソ・スミスクラ イン株式会社に	現在、小児の適応拡大の意思はない。