

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 19 年 4 月 26 日

医薬品名	テルビブジン（米国での販売名：Tyzeka）
概要	抗ウイルス剤（経口剤）
対象疾病	B 型慢性肝炎
外国承認状況	米国（慢性 B 型肝炎（ウイルス増殖を伴い、血清アミノトランスフェラーゼの持続的上昇又は組織学的に活動状態にある場合））
<p>[対象疾病について]</p> <p>B 型慢性肝炎は、小児期には肝炎を発症しない無症候性キャリアとして経過し、思春期になると免疫能が発達し免疫寛容状態が解除されるため肝炎が発症するが、多く（約 80%）は経過観察にて 30 歳までに臨床的治癒状態（HBe 抗原が陰性（セロコンバージョン：SC）、ウイルス増殖低下、ALT 正常）となる。一方、思春期より肝炎の増悪を繰り返し急速に肝硬変へ進展する症例や SC 後にもウイルスの急激な増殖により高度の急性増悪を来すこともあり、このような症例が治療の対象となる。治療目標は、HBV を排除するか、ウイルス増殖を抑制し ALT を正常に保つことであり、それにより、肝硬変や肝臓への進展を阻止し生命予後を改善する。</p> <p>本邦では、B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス薬として、2000 年 9 月に核酸アナログ製剤であるラミブジンが承認された。ラミブジンはウイルス増殖を効果的に抑制し忍容性に優れているが、耐性株の出現による breakthrough hepatitis が問題である。一般に、YMDD 変異株はラミブジン投与後 5-6 ヶ月以降より出現し、治療期間に伴い出現率は増加し年率 10-15% で出現する。この YMDD 変異株による breakthrough hepatitis に対して有効であるアデフォビルが 2004 年 10 月に承認され、救済処置の薬剤として使用されている（海外においてアデフォビルは単独投与可能であるが本邦においてはラミブジンとの併用のみの承認）。さらに第 3 の核酸アナログ製剤として、2006 年 7 月にエンテカビルが承認された。エンテカビルは、ラミブジンの 1500 倍もの強力な抗ウイルス効果を示す薬剤であり、臨床試験において、未治療例では 2 年間の治療中に耐性株の出現を認めないが、ラミブジン治療例のうち YMDD 変異株を有する場合は高率（2 年で 10% 程度）にエンテカビル耐性を示すことが報告されている（Hepatology 42:573A,2005）。</p> <p>今回の報告時点では、未治療例に対する治療におけるエンテカビルの耐性株出現は認められていないが、恐らく今後出現すると考えられる。薬剤耐性を起こさないためには、HIV と同様な多剤併用療法が必要となることから、新たな薬剤の登場が待たれる。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>HBe 抗原陽性あるいは陰性の B 型慢性肝炎患者に対し、本剤 600mg またはラミブジン 100mg を 52 週投与した Phase III 試験(007 GLOBE Study)において、HBe 抗原陽性患者における HBV-DNA 低下量(本剤群：-6.45log10copies/ml、ラミブジン群：-5.54log10copies/ml、以下同様)、HBV-DNA 陰性化率(60%、40%)、ALT 正常化率(77%、75%)、HBe セロコンバージョン率(23%、22%)、HBe 抗原低下率(26%、23%)および肝線維化改善率(41%、46%)は両剤で同程度であった。また、HBe 抗原陰性患者における HBV-DNA 低下量(-5.23log10copies/ml、-4.40log10copies/ml)、HBV-DNA 陰性化率(88%、71%)、ALT 正常化率(74%、79%)および肝線維化改善率(48%、44%)も両剤において差異を認めていない。本剤群に</p>	

おける耐性株の出現頻度は1年間で5%程度であり、ラミブジン耐性と同部位(M204I)に出現する。

以上の結果から、本剤はラミブジンと同等の有効性が示され、また耐性株の頻度は年間5%とラミブジンの10-15%より低い結果であり、本剤はB型慢性肝炎患者に対し有用であると考ええる。

〔検討結果〕

現在、本邦ではB型慢性肝炎患者の未治療例に対しエンテカビルが第一選択薬として、また、ラミブジン耐性例に対しては、アデフォビルが第一選択薬として使用されている。本剤は、ラミブジンより有用性に優れていると考えられるが、エンテカビルあるいはアデフォビルとは直接的な比較がなされていないため判断することはできない。

現在3種類の核酸アナログ製剤が使用可能な状況下では急務とは言いがたいが、今後、B型慢性肝炎の治療には、薬剤耐性ウイルスの出現を防止するため、作用機序や耐性プロファイルの異なる薬剤を組み合わせる抗ウイルス効果を最大限に発揮する多剤併用療法が必要であると考えることから、第4の治療薬として医療上の必要性はあると考える。本剤について、国内での治験が開始されることが望まれる。