

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（2013年）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

ヘプセラ錠10**Hepsera[®] Tablets 10**

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中アデホビル ピボキシル10mg (アデホビルとして5.45mg) 含有
一般名	和名：アデホビル ピボキシル (JAN) 洋名：adefovir pivoxil (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2004年10月22日 薬価基準収載年月日：2004年12月 8日 発売年月日：2004年12月 8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ http://jp.gsk.com

本IFは2017年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	10
1. 開発の経緯	1	14. その他	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	11
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	11
(1) 和名	3	2. 用法及び用量	13
(2) 洋名	3	3. 臨床成績	15
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	15
2. 一般名	3	(2) 臨床効果	15
(1) 和名（命名法）	3	(3) 臨床薬理試験	18
(2) 洋名（命名法）	3	(4) 探索的試験	18
(3) ステム	3	(5) 検証的試験	19
3. 構造式又は示性式	3	(6) 治療的使用	19
4. 分子式及び分子量	3		
5. 化学名（命名法）	3	VI. 薬効薬理に関する項目	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 薬理学的に関連ある化合物 又は化合物群	20
7. CAS登録番号	4	2. 薬理作用	20
		(1) 作用部位・作用機序	20
III. 有効成分に関する項目	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	20
1. 物理化学的性質	5	(3) 作用発現時間・持続時間	22
(1) 外観・性状	5		
(2) 溶解性	5	VII. 薬物動態に関する項目	23
(3) 吸湿性	5	1. 血中濃度の推移・測定法	23
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(1) 治療上有効な血中濃度	23
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) 最高血中濃度到達時間	23
(6) 分配係数	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	23
(7) その他の主な示性値	5	(4) 中毒域	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(5) 食事・併用薬の影響	26
3. 有効成分の確認試験法	6	(6) 母集団（ポピュレーション）解析 により判明した薬物体内動態変動 要因	27
4. 有効成分の定量法	6	2. 薬物速度論的パラメータ	27
IV. 製剤に関する項目	7	(1) 解析方法	27
1. 剤形	7	(2) 吸収速度定数	27
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(3) バイオアベイラビリティ	27
(2) 製剤の物性	7	(4) 消失速度定数	27
(3) 識別コード	7	(5) クリアランス	27
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定な pH 域等	7	(6) 分布容積	27
2. 製剤の組成	7	(7) 血漿蛋白結合率	27
(1) 有効成分（活性成分）の含量	7	3. 吸収	27
(2) 添加物	7	4. 分布	27
(3) その他	7	(1) 血液－脳関門通過性	27
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(2) 血液－胎盤関門通過性	28
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	(3) 乳汁への移行性	28
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	(4) 髄液への移行性	28
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	(5) その他の組織への移行性	28
7. 溶出性	10	5. 代謝	28
8. 生物学的試験法	10	(1) 代謝部位及び代謝経路	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等） の分子種	28
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28
11. 力価	10		
12. 混入する可能性のある夾雑物	10		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	28	X. 管理的事項に関する項目	48
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	28	1. 規制区分	48
6. 排泄	29	2. 有効期間又は使用期限	48
(1) 排泄部位及び経路	29	3. 貯法・保存条件	48
(2) 排泄率	29	4. 薬剤取扱い上の注意点	48
(3) 排泄速度	29	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	48
7. トランスポーターに関する情報	29	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	48
8. 透析等による除去率	29	(3) 調剤時の留意点について	48
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31	5. 承認条件等	48
1. 警告内容とその理由	31	6. 包装	48
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	31	7. 容器の材質	48
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	31	8. 同一成分・同効薬	48
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	31	9. 国際誕生年月日	49
5. 慎重投与内容とその理由	32	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	49
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	32	11. 薬価基準収載年月日	49
7. 相互作用	34	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	49
(1) 併用禁忌とその理由	34	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	49
(2) 併用注意とその理由	34	14. 再審査期間	49
8. 副作用	37	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	49
(1) 副作用の概要	37	16. 各種コード	49
(2) 重大な副作用と初期症状	37	17. 保険給付上の注意	49
(3) その他の副作用	39	X I. 文献	50
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	40	1. 引用文献	50
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び 手術の有無等背景別の副作用 発現頻度	41	2. その他の参考文献	50
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	41	X II. 参考資料	51
9. 高齢者への投与	41	1. 主な外国での発売状況	51
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	42	2. 海外における臨床支援情報	53
11. 小児等への投与	42	(1) 妊婦に関する海外情報	53
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43	(2) 小児等に関する記載	53
13. 過量投与	43	X III. 備考	55
14. 適用上の注意	43	その他の関連資料	55
15. その他の注意	43		
16. その他	44		
IX. 非臨床試験に関する項目	45		
1. 薬理試験	45		
(1) 薬効薬理試験	45		
(2) 副次的薬理試験	45		
(3) 安全性薬理試験	45		
(4) その他の薬理試験	45		
2. 毒性試験	45		
(1) 単回投与毒性試験	45		
(2) 反復投与毒性試験	46		
(3) 生殖発生毒性試験	47		
(4) その他の特殊毒性	47		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アデホビル ピボキシル (ADV) は、幅広い抗ウイルス活性を示すヌクレオチド (アデニンの誘導体) 系逆転写酵素阻害剤であるアデホビルの経口吸収率を改善するためにピボキシル基を導入したプロドラッグである。

アデホビルは、1986 年に Clercq らにより発見され、ウイルス遺伝子の複製に逆転写酵素 (DNA ポリメラーゼ) を必要とするヘパドナウイルス、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) などのレトロウイルス、ヘルペスウイルスなどに強い抗ウイルス活性を示したが、経口吸収率は低かった。1992 年には Starrett らなどにより経口吸収率を改善するための改良がなされ、本剤が合成された。

その後、米国 Gilead Sciences 社が本剤の開発に関するライセンスを取得し、HIV 感染症治療薬、抗 B 型肝炎ウイルス (HBV) 薬として開発を開始した。HIV 感染症治療薬としては、当初 120mg/日の投与量で開発試験が行われたが、長期投与により近位尿細管障害が生じたため、1 日用量を 60mg に変更し開発が続行された。1999 年に FDA に承認申請が行われたが FDA advisory committee においてリスクを上回るベネフィットがないと判断されたため、同社は HIV 感染症治療薬としての開発を断念した。

一方、HBV に対しては 1994 年より開発が行われ、米国では優先審査 (Priority Review) にて審査がなされ、2002 年 9 月に承認されている。欧州でも 2003 年 3 月に承認されているほか、カナダ、オーストラリアにおいても承認されている。

また、2002 年 4 月に GlaxoSmithKline 社が、その他の地域 (アジア、南米、アフリカなど) における本剤の開発・販売に関するライセンスを Gilead Sciences 社より取得し、以後、B 型肝炎治療薬としての開発を進めている。アジア地域では、2003 年 6 月にシンガポール、同年 7 月には香港で「B 型慢性肝炎」の適応症にて承認されており、国内においても 2004 年 2 月に申請し、優先審査にて同年 10 月に承認された。

さらに、抗ウイルス剤未治療例を対象にアデホビル単独投与の臨床試験が実施され、その有効性及び安全性が確認され、2008 年 9 月にアデホビル単独投与での効能・効果、用法・用量の変更が承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 核酸アナログ製剤新規投与患者の B 型肝炎ウイルスに対して、ラミブジンと同等の抗ウイルス活性を示す。
(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照)
2. ラミブジンに対する感受性の低下した B 型肝炎ウイルス (YMDD 変異ウイルス) に対し、抗ウイルス活性を示す (*in vitro*)。
(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
3. アデホビルの抗ウイルス効果により、B 型慢性肝炎と B 型肝硬変患者の区別なく、ウイルス量 (HBV-DNA) を減少させ、肝機能 (ALT (GPT)) などを改善する。
(「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照)

4. 安全性

ラミブジンとの併用における承認時までの調査症例 36 例中、4 例 (11.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は悪心 1 例 (2.8%)、背部痛 1 例 (2.8%)、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 1 例 (2.8%)、Al-P 増加 1 例 (2.8%) であった (承認時)。承認時までの調査症例 36 例のうち長期 (最長 92 週) に投与された 34 例中、カルニチン減少、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、クレアチニン増加の各 1 例 (2.9%) が報告された。

本剤単独投与における承認時までの調査症例 52 例中、4 例 (7.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は動悸、胃炎、発疹、貧血、鉄欠乏性貧血各 1 例 (1.9%) であった (承認時)。

また、使用成績調査 426 例中、37 例 (8.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは腎機能障害 6 例 (1.4%)、クレアチニン増加 4 例 (0.9%)、肝機能異常 4 例 (0.9%) であった (再審査終了時)。

I. 概要に関する項目

重大な副作用として、腎不全、ファンコニー症候群等の重度の腎機能障害、骨軟化症、骨折、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が報告されている。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 （2）重大な副作用と初期症状」の項参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヘプセラ[®]錠 10

(2) 洋名

Hepsera[®] Tablets10

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アデホビル ピボキシル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

adefovir pivoxil（JAN）

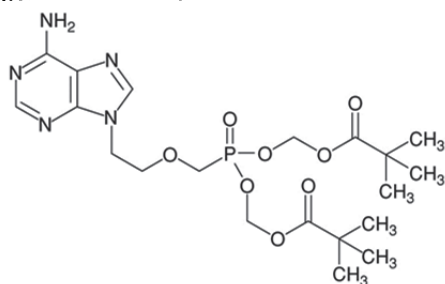
adefovir（INN）

(3) ステム

抗ウイルス薬：-vir

ホスホン酸誘導体：-fovir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₃₂N₅O₈P

分子量：501.47

5. 化学名（命名法）

（和名）：[2-(6-アミノ-9*H*-プリン-9-イル)エトキシメチル] ホスホン酸 ビス(2,2-ジメチルプロパノイルオキシメチル)エステル（IUPAC）

（英名）：Bis(2,2-dimethylpropanoyloxymethyl)[2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)ethoxymethyl] phosphonate（IUPAC）

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

GS-840、GS-0840、Preveron、ADV、PMEA-bis-POM

7. CAS 登録番号

142340-99-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性（室温）

溶媒	溶解濃度 (mg/mL)	溶解性
ジクロロメタン	>1000	極めて溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	>1000	極めて溶けやすい
アセトン	407	溶けやすい
アセトニトリル	376	溶けやすい
酢酸エチル	216	溶けやすい
エタノール	206	溶けやすい
2-プロパノール	145	溶けやすい
酢酸 2-プロピル	62	やや溶けやすい
メタノール	50	やや溶けやすい
ジ- <i>n</i> -ブチルエーテル	0.3	極めて溶けにくい
ヘキサン	<0.01	ほとんど溶けない

各種 pH の水溶液に対する溶解性（室温）

溶媒	溶解濃度 (mg/mL)	溶解性
pH 2.0 (0.1mol/L 塩酸)	19	やや溶けにくい
pH 3.6 (0.01mol/L リン酸緩衝液)	1.0	極めて溶けにくい
pH 7.2 (脱イオン水)	0.4	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

25℃の温度条件下、相対湿度 11、26、31、53、65、75、81 及び 94% で 30 日間保存したとき、相対湿度が 65% 以下では吸湿性を認めず、75% 以上で吸湿した。なお、吸湿による潮解は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：95～102℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.7

(6) 分配係数

室温における 1-オクタノール／リン酸緩衝液（pH 7）との分配係数（log P）は 1.91

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験成績の概略

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験		5℃	PE 袋 ¹⁾ / HDPE ドラム ²⁾ (密栓)	3、6、9、12、18、24、36 ヶ月	性状 水分 含量 類縁物質 粉末 X 線 示差走査熱量測定	含量の低下、類縁物質増加が見られたが、規格内であった。
加速試験		25℃ 60%RH	PE 袋 ¹⁾ / HDPE ドラム ²⁾ (密栓)	1、3、6 ヶ月		含量の低下 (95.7～99.6%/6 ヶ月)、類縁物質増加 (0.5～2.8%/6 ヶ月)、水分の増加が見られたが、規格内であった。
苛酷試験	温度	30℃ 60%RH	PE 袋 ¹⁾ / HDPE ドラム ²⁾ (密栓)	1、3、6 ヶ月		塊状に変化 含量低下 (29.0%/6 ヶ月) 類縁物質増加 (23.1%/6 ヶ月)
	湿度	25℃60%RH、 30℃60%RH	PE 袋 ¹⁾ / HDPE ドラム ²⁾ (開封)	1、3、6 ヶ月		含量低下、類縁物質増加が見られたが、規格内であった。
	光	白色蛍光ランプ	PE 袋 (曝光)	1、3、6 ヶ月 ³⁾		変化なし
	光	昼光色蛍光ランプ	ペトリ皿 (曝光/遮光)	3 週間 ⁴⁾		変化なし

1) PE 袋：ポリエチレン袋＋プラスチックタイ

2) HDPE ドラム：高密度ポリエチレンドラム＋ポリエチレン製蓋

3) 総照度：120 万 lux・h 以上

4) 総照度：120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー：200W・h/m² 以上

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

白色の素錠

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
ヘプセラ錠 10	GS KNU	 (7.0mm)		 (2.9mm)	150mg

(2) 製剤の物性

該当しない

(3) 識別コード

GS KNU

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中にアデホビル ピボキシル 10mg（アデホビルとして 5.45mg）を含有する。

(2) 添加物

部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、タルク及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

ヘプセラ錠 10 の安定性試験成績の概略

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	HDPE ボトル (密栓)	3、6、9、12、 18、24、36 ¹⁾ ヵ月	性状 ²⁾ 含量 類縁物質 溶出試験 硬度 水分	24ヵ月までに含量低下、 類縁物質増加、水分減少 が見られたが、規格 内であった。
中間試験		30℃ 70%RH	HDPE ボトル (密栓)	3、6、9、12、 18、24 ヲ月		含量低下、水分減少が 見られたが、規格内 であった。 類縁物質増加 (mono-POM PMEA 3.71%/24 ヲ月)
加速試験		40℃ 75%RH	HDPE ボトル (密栓)	1、3、6 ヲ月		含量低下、水分増加が 見られたが、規格内 であった。 類縁物質増加 (mono-POM PMEA 3.34%/6 ヲ月)
苛酷試験	湿度	25℃ 60%RH	ペトリ皿	2、4、6 週間		含量低下、類縁物質増 加、水分増加が見られ たが、規格内であった。
	温度 及び 湿度	40℃ 75%RH	ペトリ皿	1、2 週間		含量低下、水分増加が 見られたが、規格内 であった。 類縁物質増加 (mono-POM PMEA 5.11%/2 週)
	光	昼光色蛍光 ランプ	ペトリ皿 (曝光/遮光)	3 週間 ³⁾		変化なし

1) 6 ロット中 2 ロットで実施済み。

2) 苛酷試験 (25℃60%RH 及び 40℃75%RH) では実施せず。

3) 総照度：120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー：200W・h/m² 以上

ヘプセラ錠 10 の分包品及び無包装品の 30℃/70%RH における安定性試験

保存形態	保存期間	性状	含量 (対表示量%)	類縁物質（％）			水分 (%)
				類縁物質	二量体 総量	総量	
保存開始時		白色の素錠	100.1	0.83	0.29	1.5	4.2
セロポリ フィルム	2 週間	白色の素錠	99.1	1.95	0.48	2.9	5.2
	4 週間	白色の素錠	97.1	2.59	0.74	3.8	5.3
	6 週間	白色の素錠	96.9	3.26	0.87	4.6	5.3
	8 週間	白色の素錠	95.2	3.79	0.89	5.2	5.4
PET ポリ フィルム	2 週間	白色の素錠	98.5	1.79	0.73	3.1	5.4
	4 週間	白色の素錠	97.0	2.25	1.62	4.7	5.2
	6 週間	白色の素錠	95.0	2.75	2.57	6.3	5.3
	8 週間	白色の素錠	91.4	3.29	4.14	8.7	5.4
無包装	1 ヶ月	白色の素錠	97.5	2.98	0.32	3.8	5.3

試験方法：

防湿効果が異なる 2 種類のサッシェ（セロポリフィルム：透湿性大、及び PET ポリフィルム：透湿性小）に 1 錠ずつ包装し、医療施設外での保存を想定して、30℃/70%RH の条件下で保存する試験を行った。保存開始後、2 週間毎に、性状、含量、類縁物質及び水分について測定した。

試験結果：

2 種類のサッシェとも 4 週間まで含量、類縁物質、水分は規格値の範囲内であった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

（方法）日局溶出試験法第2法（パドル法）

条件：回転数 50rpm

試験液 0.01mol/L 塩酸試液 600mL

（結果）85%以上（30 分間の溶出率）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 他の治療法等により肝機能検査値が正常範囲内に保たれている患者は本剤の対象患者とはならないので注意すること。
2. 非代償性肝硬変に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない（使用経験が少ない）（「慎重投与」の項参照）。

（解説）

国内の臨床試験では、ラミブジン投与中に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ラミブジンへの感受性が低下している）が増殖し肝機能異常を認めたB型慢性肝炎及びB型肝硬変患者を対象とし、本剤10mg及びラミブジン100mgを併用投与した際の有効性及び安全性を確認した。

一方、B型慢性肝炎患者にラミブジンを長期間投与したデータでは、YMDD変異ウイルスが出現してもALT値が正常であった例が報告されており、YMDD変異ウイルスの出現により、必ずしも肝機能が悪化するわけではない¹⁾。また、他の治療法（強力ネオミノファーゲンシー、インターフェロン、ウルソデオキシコール酸等）により肝機能検査値が正常範囲内に保たれている患者は、本剤の投与対象とはならない。

<本剤投与開始のタイミングについて>

非代償性B型肝硬変患者におけるYMDD変異ウイルスの出現による肝炎の悪化に対しても、本剤とラミブジン併用投与の報告がある²⁾。

しかしながら、一部の患者では、YMDD変異ウイルスの出現により肝炎が重症化し致死的な転帰を辿る場合があるとの報告^{3), 4)}があり、本剤の投与開始が遅かったために救命し得なかった症例が報告されている^{5), 6)}（次頁参照）。

肝予備能の低い患者等にラミブジンが投与されている場合は、HBV-DNAならびに肝機能検査値の変動に注意して、HBV-DNAの上昇がみられ肝機能検査値が異常を示した場合は、本剤の投与開始を考慮すること。

V. 治療に関する項目

<参考：YMDD 変異ウイルスの出現による肝炎の重症化が認められた症例>

No.1⁵⁾

患者		1 日投与量 投与期間	経過及び処置	
性・ 年齢	使用理由 [合併症等]			
女 55 歳	非代償性 B 型 肝硬変	ラミブジン 100mg 4 年以上 (継続) 本剤 10mg 19 日間	1997 年 4 月 2001 年 2 月 21 日 2001 年 6 月 2001 年 7 月 14 日 2001 年 7 月 18 日 2001 年 8 月 5 日	HBe 抗原陽性の患者。 ラミブジン (100mg/日) の投与を開始した。 HBV-DNA は検出限界まで低下し、肝機能検査値の 低下も認められた。 ALT 値は正常範囲内であったが、HBV-DNA が 48,000 コピー/mL (PCR 法) まで上昇した。 ALT 値が正常上限の 5 倍まで増加した。 黄疸、腹水、脳症が発現し入院となった。 HBe 抗原陽性。経過中、患者はラミブジンの服用を 中止することなく、アルコールも摂取しなかった。 敗血症、胃腸出血、腎不全及び肝細胞癌は認めな かった。 ALT：基準範囲上限の 20 倍まで上昇、ビリルビン： 337 μ mol/L、プロトロンビン時間：正常値より 19 秒 延長、HBV-DNA：>40,000,000 コピー/mL であり、 YMDD 変異ウイルス (M550V) を確認した。 ラミブジン継続のまま本剤 (10mg/日) の投与開始。 HBV-DNA は 4,062,000 コピー/mL まで低下したが、 脳症及び肝不全が増悪。 患者は死亡。

No.2⁶⁾

患者		1 日投与量 投与期間	経過及び処置	
性・ 年齢	使用理由 [合併症等]			
男 53 歳	B 型慢性肝炎	ラミブジン 100mg 19 ヶ月間 ↓ 4 ヶ月中断 ↓ 投与再開 (継続) 本剤 10mg 19 日間	2001 年 1 月 11 日 2002 年 8 月 9 日 2002 年 12 月 9 日 2003 年 3 月 2003 年 11 月 27 日 2003 年 12 月 27 日 2004 年 1 月 6 日 2004 年 1 月 7 日 2004 年 1 月 8 日 2004 年 1 月 25 日	HBe 抗原陽性、HBV-DNA 330Meq/mL、ラミブジン (100mg/日) の投与開始。 ラミブジンの投与中断。 AST 及び ALT の上昇を認めたためラミブジンの再 投与開始。 HBV-DNA が増加傾向であった。 AST：48U/L、ALT：82U/L 全身倦怠感が出現。AST：779U/L、ALT：998U/L と さらに上昇。 他院へ入院となり、3 回の血漿交換を行ったが効果 はなく当院に入院となった。 T-Bil：12.1mg/dL、AST：256U/L、ALT：234U/L、 アンモニア：140 μ g/dL、PT：32%、HBV-DNA： 5.9LGE/mL、YIDD：100% ラミブジンは投与継続のままグリチルリチン製剤 及びインターフェロン β (600 万単位/日)、新鮮凍結 血漿投与の治療を開始。 ステロイドパルス療法 (1,000mg/日×3 日間) を実施。 本剤 (10mg/日) の投与開始。肝性脳症 1 度が出現 した。 脳症は 2 度となり、劇症肝不全と診断。血漿交換、 血液濾過透析を開始するも、意識状態は改善せず。 腹部 CT では肝萎縮著明であった。 肝不全で死亡。
(併用薬) グリチルリチン製剤、インターフェロン β (600 万単位/日)、新鮮凍結血漿、ステロイド				

2. 用法及び用量

通常、成人にはアデホビル ピボキシルとして、1回 10mg を1日1回経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤は、投与中止により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しない様に十分指導すること（「警告」の項参照）。

（解説）

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みられることがある（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 1. 警告内容とその理由」の項参照）。

よって、医師からの指示なく薬剤の服用を中止した場合には、肝機能の悪化、肝炎の重症化が起こる危険性があることを患者に説明し、患者の自己判断で本剤の服用を中止しないように十分指導すること。

用法・用量に関連する使用上の注意

2. 本剤の投与開始時期、投与期間、併用薬、他の抗ウイルス剤に対する耐性がみられた患者への使用等については、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。なお、ラミブジン耐性がみられた患者に対し本剤を投与する場合には、ラミブジンと本剤を併用すること。その後、ラミブジンを中止し本剤単独投与にすることは推奨されない（「薬効薬理」の項参照）。

（解説）

本剤の使用方法については、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること、及びラミブジン耐性がみられた患者に対し本剤を投与する場合には、ラミブジンと本剤を併用すること。

用法・用量に関連する使用上の注意

3. 高用量の投与により、腎機能障害が発現する可能性があるため、「用法・用量」で定められた用量を超えないこと。

（解説）

本剤の高用量の投与によって、腎機能障害が発現することが報告されているので、「用法・用量」に定められた用量を超えないよう注意すること（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用 （2）重大な副作用と初期症状」の項参照）。また、腎機能障害患者では本剤投与開始時のクレアチニンクリアランスに依じて、投与間隔の調節を行うこと。

HIV 感染症患者に本剤 60mg 又は 120mg/日を投与した海外の臨床試験では、本剤投与群に認められた近位尿管障害がプラセボ群と比較して有意に高率であったとの報告がなされている（ $p < 0.0001$ 、log rank 検定）^{7), 8)}。また、B 型慢性肝炎患者に本剤 10mg 又は 30mg/日を投与した海外の臨床試験では、10mg 投与群においては、2回連続して血清クレアチニンがベースライン値より 0.5mg/dL 以上上昇した症例は認められなかったものの、30mg 投与群では全例の 8%（ $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）に認められた⁹⁾。

用法・用量に関連する使用上の注意

4. 腎機能障害患者では、血中濃度が増大するため、本剤投与開始時のクレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与間隔の調節が必要である（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。

患者の腎機能に対応する用法・用量の目安（外国人データ） ^{注1)}				
	クレアチニンクリアランス（mL/min）			
	≥50	30～49	10～29	血液透析患者 ^{注2)}
推奨用量	10mg を 1日に1回	10mg を 2日に1回	10mg を 3日に1回	透析後に 10mg を 週に1回

注1) 表中の本剤の推奨用量は単独投与した時の成績に基づくものである。なお、クレアチニンクリアランスが 10mL/min 未満の患者並びに腹膜透析を施行されている患者における推奨用量のデータは得られていない。

注2) 週3～5回の透析を施行したデータに基づくものである。

なお、腎機能障害患者あるいは血液透析患者に対するラミブジンの用法・用量については、ラミブジンの添付文書に記載されている「用法・用量に関連する使用上の注意」を確認すること。

（解説）

本剤の活性代謝物であるアデホビルは、糸球体濾過及び尿細管分泌により尿中に排泄されるので、腎機能障害患者では本剤の排泄が遅延し、血中濃度が上昇するおそれがある。

したがって、本剤を腎機能障害のある患者に投与する場合には、患者の腎機能（クレアチニンクリアランス）に応じ投与間隔を調節すること。

なお、ゼフィックス[®]錠 100 の用法・用量については、ゼフィックス[®]錠 100 の添付文書に記載されている「用法・用量に関連する使用上の注意」を参照する。

＜腎機能障害患者における本剤の薬物動態＞（外国人におけるデータ）

クレアチニンクリアランス 30～49mL/min 又はクレアチニンクリアランス 10～29mL/min の腎機能障害患者に本剤 10mg を単独で単回経口投与した時、腎機能正常者（CL_{cr}>80mL/min）と比べアデホビルの C_{max} 及び AUC_{0-∞}が増加し、t_{1/2}は延長した。クレアチニンクリアランス 50mL/min 未満の患者では、本剤の投与間隔を調整することが推奨される（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

本剤 10mg 単回経口投与後の薬物動態パラメータ

CL _{cr} (mL/min) (被験者数)	>80 (n=7)	50～80 (n=8)	30～49 (n=7)	10～29 (n=10)
C _{max} (ng/mL)	17.8±3.2	22.4±4.0	28.5±8.6	51.6±10.3
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	201±40.8	266±55.7	455±176	1240±629
CL/F (mL/min)	469±99.0	356±85.6	237±118	91.7±51.3
CL _r (mL/min)	231±48.9	148±39.3	83.9±27.5	37.0±18.4

Mean±SD

CL_{cr}：クレアチニンクリアランス

CL/F：全身クリアランス

CL_r：腎クリアランス

＜参考：ゼフィックス錠 100 の「用法・用量に関連する使用上の注意」（一部抜粋）＞

腎機能障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するので、クレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である（添付文書「薬物動態」の項参照）。なお、血液透析患者（4 時間までの透析を 2～3 回/週施行）に対しても、下表のとおりクレアチニンクリアランスに応じ、投与量を調節すること。

患者の腎機能に対応する用法・用量の目安（外国人データ）

	クレアチニンクリアランス (mL/min)				
	≥50	30～49	15～29	5～14	<5
推奨用量	100mg を 1 日に 1 回	初回 100mg、 その後 50mg を 1 日に 1 回	初回 100mg、 その後 25mg を 1 日に 1 回	初回 35mg、 その後 15mg を 1 日に 1 回	初回 35mg、 その後 10mg を 1 日に 1 回

用法・用量に関連する使用上の注意

5. 本剤とラミブジンの併用投与において、投与量の減量が必要な場合、本剤は投与間隔を調整するのに対し、ラミブジンは投与量を調整する必要があるので注意すること（本剤の分割又は粉砕時の安定性に関するデータは得られていない）。

（解説）

本剤を減量投与する場合、ラミブジンは 1 日投与量を減量するのに対し、本剤は投与間隔を延長することにより減量を行うため注意が必要である。なお、本剤の分割又は粉砕時の安定性に関するデータは得られていない。

用法・用量に関連する使用上の注意

6. HIV に重複感染している患者に対し、本剤及びラミブジン（300mg/日）を併用投与した使用経験は限られている^{10), 11)}。

（解説）

HIV に重複感染している患者への本剤及びラミブジン（300mg/日）を併用投与した使用経験は限られている。海外においては、ラミブジン（300mg/日）を含む複数の HIV 感染症治療薬を併用している HIV/HBV 重複感染患者で YMDD 変異ウイルスの増殖が確認された 35 例に対し、本剤 10mg を 1 日 1 回 52 週以上投与し、腎機能の忍容性について検討しているが、本剤に関連する尿細管障害又は腎機能検査値の有意な変動は認められていない（paired *t* 検定）¹⁰⁾。また、この 35 例のうち 22 例が 192 週まで投与されており、この期間における本剤の有効性ならびに忍容性が確認された¹¹⁾。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（2009 年 3 月以前の承認品目）

(2) 臨床効果

1) 単独投与

核酸アナログ製剤未使用の代償性 B 型慢性肝疾患患者に対し、本剤 10mg を投与した国内外 3 試験における血清 HBV-DNA 及び血清 ALT の変化量の推移を以下の表に示した。

V. 治療に関する項目

国内外 3 試験における血清 HBV-DNA の変化量の推移

	試験番号	対象	投与群	血清 HBV-DNA の変化量 (log ₁₀ copies/mL、中央値)			
				ベース ライン	投与 48 週時	投与 144 週時	投与 240 週時
国内	ADF 105220	HBe 抗原 陽性／陰性 (代償性)	本剤 10mg	7.15 (n=50)	-3.65 (n=50)		
			ラミブジン 100mg	7.30 (n=52)	-4.10 (n=50)		
海外	GS-98-437*	HBe 抗原 陽性 (代償性)	本剤 10mg	8.40 (n=171)	-3.44 (n=151)	-3.69 (n=72)	-4.05 (n=41)
	GS-98-438*	HBe 抗原 陰性 (代償性)	本剤 10mg	7.08 (n=70)	-3.52 (n=69)	-3.63 (n=67)	-3.77 (n=45)

* : 5 年間長期投与解析対象

国内外 3 試験における血清 ALT の変化量の推移

	試験番号	対象	投与群	血清 ALT の変化量 (U/L、中央値)			
				ベース ライン	投与 48 週時	投与 144 週時	投与 240 週時
国内	ADF 105220	HBe 抗原 陽性／陰性 (代償性)	本剤 10mg	83.5 (n=50)	-54.5 (n=50)		
			ラミブジン 100mg	128 (n=52)	-97.5 (n=50)		
海外	GS-98-437*	HBe 抗原 陽性 (代償性)	本剤 10mg	95 (n=171)	-43 (n=151)	-49.5 (n=72)	-50 (n=41)
	GS-98-438*	HBe 抗原 陰性 (代償性)	本剤 10mg	98.5 (n=70)	-55 (n=70)	-54 (n=67)	-84 (n=47)

* : 5 年間長期投与解析対象

また、海外 2 試験における肝組織学的改善（1 年目）において、本剤 10mg 投与群でプラセボ投与群と比較して有意な改善がみられており、ウイルス増殖抑制に伴う肝組織像の改善が確認されている（下表参照）。さらに、これらの試験を延長し 5 年間にわたって長期に使用した場合において、持続的な抗ウイルス効果（HBV DNA の減少：ウイルスマーカーの改善）とそれに伴う肝機能（ALT など）の改善及び肝組織像（線維化の改善も含む）の改善が認められた。

海外 2 試験における肝組織像の改善率（48 週投与）

	試験番号	対象	投与群	肝組織像の改善	
				改善率*	p 値**
海外	GS-98-437	HBe 抗原 陽性 (代償性)	本剤 10mg	53% (89/168)	p<0.001
			プラセボ	25% (41/161)	
	GS-98-438	HBe 抗原 陰性 (代償性)	本剤 10mg	64% (77/121)	p<0.001
			プラセボ	33% (19/57)	

* 「改善」：Knodel HAI の線維化スコアが悪化することなく、壊死・炎症スコアが 2 点以上減少した場合

** : Cochran-Mantel-Haenszel 検定

2) YMDD 変異ウイルスに対するラミブジンとの併用投与

ラミブジンが奏効しない YMDD 変異ウイルスを有する代償性 B 型慢性肝疾患患者に対し、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した国内外 3 試験における血清 HBV-DNA 及び血清 ALT の変化量の推移を以下の表に示した。

国内外 3 試験における血清 HBV-DNA の変化量の推移

	試験番号	対象	投与群	血清 HBV-DNA の変化量 (log ₁₀ copies/mL、中央値)			
				ベース ライン	投与 16 週時	投与 48 週時	投与 84 週時
国内	ADF 30002 ADF 30003	HBe 抗原 陽性／陰性 (代償性)	本剤 10mg＋ ラミブジン 100mg	7.80 (n=36)	-3.75 (n=36)	-4.40 (n=34)	-4.70 (n=34)
海外	GS-00-461	HBe 抗原 陽性 (代償性)	プラセボ＋ ラミブジン 100mg	8.20 (n=19)	-0.00 (n=17)	-0.00 (n=18)	
			プラセボ＋ 本剤 10mg	8.42 (n=19)	-2.86 (n=19)	-4.04 (n=18)	
			本剤 10mg＋ ラミブジン 100mg	7.94 (n=20)	-2.87 (n=20)	-3.59 (n=20)	

国内外 3 試験における血清 ALT の変化量の推移

	試験番号	対象	投与群	血清 ALT の変化量 (U/L、中央値)			
				ベース ライン	投与 16 週時	投与 48 週時	投与 84 週時
国内	ADF 30002 ADF 30003	HBe 抗原 陽性／陰性 (代償性)	本剤 10mg＋ ラミブジン 100mg	108 (n=36)	-68.5 (n=36)	-73.5 (n=34)	-75.5 (n=34)
海外	GS-00-461	HBe 抗原 陽性 (代償性)	プラセボ＋ ラミブジン 100mg	70 (n=19)	-3 (n=17)	0 (n=18)	
			プラセボ＋ 本剤 10mg	101 (n=19)	-18 (n=19)	-51 (n=18)	
			本剤 10mg＋ ラミブジン 100mg	73.5 (n=20)	-15 (n=20)	-25 (n=20)	

また、ラミブジンが奏効しない YMDD 変異ウイルスを有する代償性及び非代償性 B 型慢性肝疾患患者を対象とし、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した海外 NUC20904 試験における血清 HBV-DNA 及び血清 ALT の実測値の推移を以下の表に示した。

V. 治療に関する項目

代償性及び非代償性 B 型慢性肝疾患患者を対象とした海外 NUC20904 試験における

血清 HBV-DNA 及び血清 ALT の実測値の推移

	試験番号	対象	投与群	血清 HBV-DNA (実測値：log ₁₀ copies/mL、 中央値)			血清 ALT (×基準範囲上限、 中央値)		
				ベース ライン	投与 16 週時	投与 48 週時	ベース ライン	投与 16 週時	投与 48 週時
海外	NUC20904	HBe 抗原 陽性 (代償性)	プラセボ＋ ラミブジン 100mg	8.61 (n=48)	8.71 (n=45)	8.52 (n=44)	2.71 (n=48)	1.92 (n=46)	1.95 (n=45)
			本剤 10mg＋ ラミブジン 100mg	8.95 (n=46)	5.28 (n=43)	4.53 (n=41)	2.20 (n=46)	1.88 (n=41)	1.09 (n=41)
		HBe 抗原 陽性／陰性 (非代償性)	本剤 10mg＋ ラミブジン 100mg	8.61 (n=39)	5.04 (n=38)	3.66 (n=37)	1.86 (n=40)	1.21 (n=38)	0.77 (n=38)

(3) 臨床薬理試験

(外国人における成績)

HBe 抗原陽性の代償性 B 型慢性肝疾患患者 20 例を対象に本剤 125mg 又はプラセボを 4 週間投与した結果、良好な忍容性が確認された。また、本試験の追跡期間（治験薬の投与なし）終了後、引き続き 15 例に本剤 60mg 又は 120mg を 24 週間投与した結果、2 用量ともに良好な抗ウイルス効果が認められ、消化管障害は認められず、安全性においても問題ないと考えられた^{12), 13)}。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、1 回 10mg 1 日 1 回である。

12) Gilson RJC, et al. : J Viral Hepat. 1999 ; 6 : 387.

13) Gilson RJC, et al. : Hepatology. 1998 ; 28 (4pt2) : 491A.

(4) 探索的試験

用量反応探索試験

(外国人における成績)

HBe 抗原陽性の代償性 B 型慢性肝疾患患者 53 例を対象に本剤 5、30 又は 60mg を 12 週間投与する無作為プラセボ対照比較試験を実施。また、HBe 抗原陰性例 10 例に対しては 30mg を 12 週間投与する無作為プラセボ対照比較試験を実施した。その結果、本剤 30mg 以上の用量で強い抗ウイルス効果が認められ、腎への影響も認められなかったが、5mg は抗ウイルス効果が不十分であることが確認された¹⁴⁾。以上、有効性の観点からは本剤の臨床用量は 30mg が必要と推測されたが、本剤は長期間の投与が必要とされるため、安全性の観点からさらに低用量の検討が重要と考えられ、用量反応曲線モデルを作成し低用量の効果を推定した。その結果、10mg の抗ウイルス効果は最大の効果の 90% 以上であり、良好な成績が得られた 30mg に近いものと推定されたことから、長期投与の安全性を考慮し、30mg よりも好ましい忍容性が期待される 10mg を臨床至適用量と判断した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、1 回 10mg 1 日 1 回である。

14) Heathcote EJ, et al. : Hepatology. 1998 ; 28 (4pt2) : 317A.

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

(外国人における成績)

HBe 抗原陽性代償性 B 型慢性肝疾患患者 515 例を対象に本剤 10mg 又は 30mg を、HBe 抗原陰性例 185 例に対しては 10mg を 48 週間投与する無作為プラセボ対照比較試験を実施した^{9), 15)}。その結果、30mg 群において軽度の腎機能障害が発現したことから代償性 B 型慢性肝疾患に対する本剤の臨床至適用量は 1 日 10mg と判断した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、1 回 10mg 1 日 1 回である。

9) Marcellin P, et al. : N Engl J Med. 2003 ; 348 (9) : 808.

15) Hadziyannis SJ, et al. : N Engl J Med. 2003 ; 348 (9) : 800.

2) 比較試験

(外国人における成績)

海外において YMDD 変異ウイルスが出現した HBe 抗原陽性の代償性 B 型慢性肝疾患患者 59 例を対象に、本剤 10mg 単独投与群又はラミブジン 100mg との併用投与群及びラミブジン単独投与群による 48 週間の二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤 10mg 単独投与群及びラミブジンとの併用投与群は、ラミブジン単独投与群と比較して有意な抗ウイルス効果及び良好な忍容性が認められた (Cochran-Mantel-Haenszel 検定)¹⁶⁾。

また、YMDD 変異ウイルスが出現した HBe 抗原陽性の代償性 B 型慢性肝疾患患者 95 例 (A 群) 及び HBe 抗原陽性又は陰性の非代償性 B 型慢性肝疾患患者 40 例 (B 群) を対象に、A 群ではラミブジン 100mg を継続投与しながら本剤 10mg を 48 週間追加投与するプラセボ対照比較試験を、B 群ではラミブジン 100mg を継続投与しながら本剤 10mg を 48 週間追加投与する非盲検非対照試験を実施した。その結果、両群とも良好な抗ウイルス効果及び忍容性を示した²⁾。

16) Peters MG, et al. : Gastroenterology. 2004 ; 126 (1) : 91.

2) Perrillo R, et al. : Gastroenterology. 2004 ; 126 (1) : 81.

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

使用成績調査 426 例中、37 例 (8.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは腎機能障害 6 例 (1.4%)、クレアチニン増加 4 例 (0.9%)、肝機能異常 4 例 (0.9%) であった (再審査終了時)。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ゼフィックス® (ラミブジン)、バラクルード® (エンテカビル水和物)、テノゼット® (テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アデホビルは細胞内でアデホビル二リン酸にリン酸化され¹⁷⁾、HBV-DNA ポリメラーゼを選択的に阻害することにより (K_i 値 $0.1\mu\text{mol/L}$) HBV-DNA の複製を阻害する^{18), 19)}。また、基質として DNA に取り込まれ、DNA 鎖を遮断することにより HBV-DNA の複製を阻害する²⁰⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 抗ウイルス活性

HBV 遺伝子をトランスフェクトしたヒト肝癌細胞由来の株化細胞 (HepG2 細胞) において、アデホビルは HBV の複製を抑制し、その IC_{50} 値は $0.22\sim 0.79\mu\text{mol/L}$ であった。

アヒル B 型肝炎ウイルス (DHBV) 感染アヒル肝細胞において、アデホビルは DHBV-DNA 量を減少させ、その IC_{50} 値は $0.14\mu\text{mol/L}$ であった。また、 $1\mu\text{mol/L}$ 以上で、肝細胞内の閉環 2 本鎖 DNA (以下、CCC DNA) 量を低下させた。

DHBV 感染アヒル肝細胞におけるアデホビルの抗ウイルス活性は、ラミブジンと併用 (9 日間培養) することで相乗的あるいは相加的に増大した²¹⁾。

DHBV 感染アヒル肝細胞におけるラミブジンとの抗ウイルス作用の併用効果

薬 物		抗ウイルス活性 ^{#)} (IC_{50} 値、 $\mu\text{mol/L}$)	用量反応曲線の 相関関係 (γ^2)	Combination index (Loewe additivity model ^{#1)})	IC_{50} 値の濃度で 予想される%inhibition (Bliss independence model ^{#2)})	併用 効果
単独	アデホビル	0.12 ± 0.01	1.0	—	—	—
	ラミブジン	0.20 ± 0.02	0.97	—	—	—
併用 (アデホビル : ラミブジン)	4 : 1	0.06 ± 0.01	0.97	$0.46\pm 0.15^{\text{a})}$	$21\pm 6.9^{\text{c})}$	相乗的
	1 : 1	0.13 ± 0.01	0.98	0.87 ± 0.29	32 ± 10.5	相加的
	1 : 4	0.12 ± 0.01	0.99	$0.68\pm 0.22^{\text{b})}$	$17\pm 5.6^{\text{c})}$	相乗的
	1 : 9	0.13 ± 0.01	0.98	$0.69\pm 0.23^{\text{b})}$	$20\pm 6.6^{\text{c})}$	相乗的

Mean $\pm$ SD (n=3)

#) 併用の場合は両薬物の総濃度

a)、b) 統計学的有意水準それぞれ $p<0.05$ 及び $p<0.1$ で 1.00 より小さい。

c) 統計学的有意水準 $p<0.05$ で 50% より小さい。

#1) Combination index (CI) = $\text{da}/\text{Da} + \text{db}/\text{Db}$ の数値が 1 に近い値であれば相加的、統計学的に有意差をもって 1 以下であれば相乗的と判定される (da、db : 併用効果を示す時のそれぞれの薬物濃度、Da、Db : 各薬物単独で同じ効果を示すのに必要なそれぞれの濃度)。

#2) $\text{CI} = \text{da}/\text{Da} + \text{db}/\text{Db} = 1$ (相加的併用効果) と仮定し、併用時の 50% 阻害を示す各薬物濃度 da、db をこの式に代入する。この式が成り立ち、かつそれぞれが同じ %inhibition を示す Da、Db の濃度を各薬物の濃度反応曲線から求める。この時の %inhibition が 50% に近い値であれば相加的、統計学的に有意差をもって 50% 以下であれば相乗的と判定する。

2) YMDD 変異ウイルス、B 型肝炎免疫グロブリンエスケープ変異ウイルスに対する抗ウイルス活性 (*in vitro*)

- a) ラミブジン低感受性の YMDD 変異 (L528M、M552I、M552V 及び L528M/M552V) をもつ HBV-DNA ポリメラーゼに対して、アデホビルニリン酸は野生型とほぼ同じ K_i 値 (野生型の 0.79~2.2 倍) で阻害活性を示し、野生株及び YMDD 変異株に対して、ほぼ同じ濃度で抗ウイルス活性を示した²²⁾。

YMDD 変異をもつ HBV-DNA ポリメラーゼに対する阻害活性

HBV-DNA ポリメラーゼ	アデホビルニリン酸		ラミブジン三リン酸	
	K_i 値 ($\mu\text{mol/L}$) (Mean $\pm$ SD、n=3)	K_i 比 ^{a)}	K_i 値 ($\mu\text{mol/L}$) (Mean $\pm$ SD、n=3)	K_i 比 ^{a)}
野生型	0.10 $\pm$ 0.01	1	0.25 $\pm$ 0.03	1
M552I	0.13 $\pm$ 0.03	1.3	2.0 $\pm$ 0.1	8.0
M552V	0.22 $\pm$ 0.02	2.2	4.9 $\pm$ 0.4	19.6
L528M/M552V	0.079 $\pm$ 0.018	0.79	6.3 $\pm$ 2.4	25.2
L528M	0.23 $\pm$ 0.04	2.3	0.64 $\pm$ 0.04	2.6

a) 変異型 K_i 値/野生型 K_i 値

- b) B 型肝炎免疫グロブリンエスケープ変異 (T476N、W501Q) に対して、アデホビルは野生型 HBV と同程度の抗ウイルス活性を示した。

3) *in vivo* 抗ウイルス活性

HBV-DNA 発現トランスジェニックマウスにアデホビル ピボキシル (ADV) を 10 日間経口投与した時、0.10mg/kg/日以上で血清中 HBV-DNA 量を、1.0mg/kg/日以上で肝臓中 HBV-DNA 量をそれぞれ低下させた²³⁾。

DHBV 感染アヒルにアデホビル 15mg/kg/日を 3 週間腹腔内投与した時、血清中 DHBV-DNA 量及び肝臓中 CCC DNA 量を低下させた。また、ウッドチャック肝炎ウイルス (WHV) 感染ウッドチャックに ADV を 5 あるいは 15mg/kg/日を 12 週間経口投与した時、投与 2~12 週間後まで継続して、血清中 WHV-DNA 量を低下させた。

4) 薬剤耐性

アデホビルに対して耐性を示す 2 種の変異 HBV (rtN236T、rtA181V) の出現が臨床において確認されている^{24), 25)}。 *In vitro* において、rtN236T 及び rtA181V 変異 HBV のアデホビルに対する感受性は、それぞれ 4~14 倍及び 2.5~4.2 倍低下しており、また、ラミブジンに対する感受性は、それぞれ 2~3 倍及び 1~14 倍低下していた。

5) 薬剤耐性の出現頻度 (外国人における成績)

a) アデホビル単独投与の場合：

国内臨床試験における薬剤耐性の出現頻度は、52 週時点で 0%であった。

海外における複数の臨床試験を統合解析したところ、薬剤耐性の出現頻度は、48 週、96 週、144 週及び 192 週時点でそれぞれ 0%、2%、7%及び 15%と推定された²⁶⁾。

なお、HBe 抗原陰性患者における出現頻度は、投与 96 週、144 週、192 週及び 240 週時点でそれぞれ 3%、11%、18%及び 29%であり、HBe 抗原陽性患者においては、投与 135 週、189 週及び 235 週時点でそれぞれ 3%、17%及び 20%であった。

また、HIV に重複感染している患者に対し、ラミブジンとアデホビルを併用投与した結果、投与開始から 48 週及び 96 週時点において、アデホビルに対して耐性を示す HIV や HBV の変異は確認されていない^{27), 28)}。

その他、48 週時点で血清 HBV-DNA 量が少ない患者（1000 copies/mL 以下）では、血清 HBV-DNA 量が多い患者（1000 copies/mL 以上）に比べて、長期投与時（4～5 年）のアデホビルに耐性を示す HBV の出現頻度は有意に低かったとの報告がある。

b) ラミブジンに耐性を示す HBV が認められた患者に対し、アデホビルとラミブジンを併用した場合：

肝移植患者を対象とした臨床試験において、投与 48 週時点ではアデホビルに耐性を示す HBV は認められなかった。

また、3 年までの投与において、アデホビルに耐性を示す HBV は認められなかったが、ラミブジン投与を中止した 4 例で、アデホビル単独投与中に rtN236T 変異 HBV が認められ、全例に血清 HBV-DNA の増加がみられた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

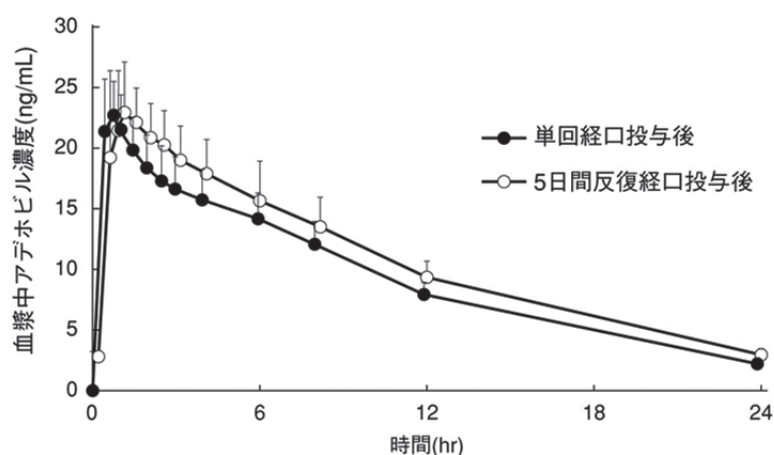
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回及び反復投与試験（本剤単独投与）

健康成人男性 12 例に本剤 10mg を空腹時単回投与及び 5 日間反復投与（1 日 1 回、最終日は空腹時）した場合、その活性代謝物であるアデホビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。アデホビルは、それぞれ投与後 0.75 及び 1 時間（中央値）で最高血漿中濃度（約 23～25ng/mL）に達し、投与後 24 時間には定量下限（1ng/mL）近く（約 2～3ng/mL）まで減少した。平均消失半減期は約 7～8 時間であった。



健康成人男性に本剤 10mg を単回及び 5 日間反復経口投与した時の
血漿中アデホビル濃度推移 (Mean±SD, n=12)

健康成人男性に本剤 10mg を単回及び 5 日間反復経口投与した時の
アデホビルの薬物動態パラメータ (n=12)

	単回経口投与	5 日間反復経口投与
C_{max} (ng/mL)	22.9±3.3	24.5±3.8
t_{max} (hr)	0.75 (0.50–1.00)	1.00 (0.50–3.00)
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	239.4±35.7	284.3±36.8
AUC_{0-24} (ng · hr/mL)	215.5±30.4	249.3±32.9
$t_{1/2}$ (hr)	6.89±1.21	7.73±0.73
fe : 尿中排泄率 (%)	60.8±12.3 ^{b)}	59.5±12.4 ^{a), c)}
CL_r (L/hr)	14.1±2.3	12.9±2.5 ^{a)}
Ro (反復 AUC_{0-24} /単回 AUC_{0-24})	1.16±0.11	
Rs (反復 AUC_{0-24} /単回 $AUC_{0-\infty}$)	1.05±0.12	

t_{max} 以外のパラメータ : Mean±SD

t_{max} : 中央値 (範囲)

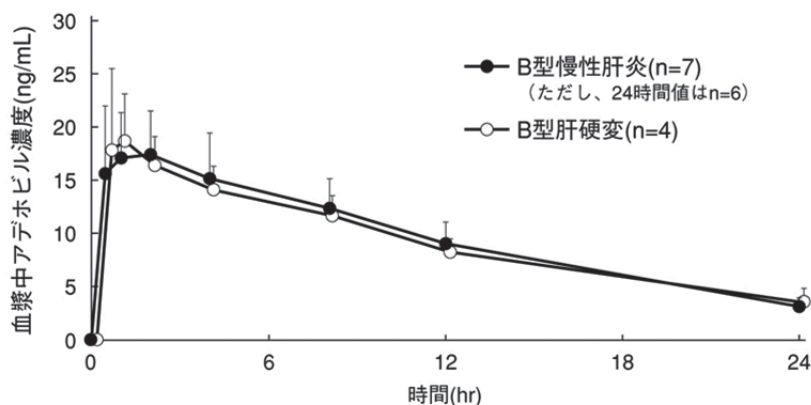
a) n=11、 b) 投与後 48 時間までの尿中排泄率 (fe_{0-48})、

c) 投与後 24 時間までの尿中排泄率 (fe_{0-24})

2) 単回投与試験（ラミブジン併用投与）

ラミブジン 100mg を投与中の日本の B 型慢性肝疾患患者（B 型慢性肝炎患者及び B 型肝硬変患者）に、本剤 10mg を初回経口投与した時の血漿中アデホビル濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤 10mg は経口投与後速やかに吸収され、投与後約 1 時間で $C_{\max}$ に達し、投与後 24 時間で血漿中よりほぼ消失した。平均消失半減期は約 8 時間であった。B 型慢性肝炎患者と B 型肝硬変患者の薬物動態は同様であった。

また、日本の B 型慢性肝疾患患者に本剤 10mg を初回投与した時（ラミブジン併用下）の血漿中アデホビルの薬物動態は、健康成人に本剤 10mg を単独で単回投与した時と同様であった。



B 型慢性肝疾患患者に本剤 10mg を単回経口投与（ラミブジン 100mg 併用）した時の血漿中アデホビル濃度推移（Mean±SD）

B 型慢性肝疾患患者に本剤 10mg を単回経口投与（ラミブジン 100mg 併用）した時のアデホビルの薬物動態パラメータ（n=11）

$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	AUC_{0-24} (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
20.1±3.3	1.00 (0.50-2.00)	272.8±51.3 ^{a)}	231.5±33.7 ^{a)}	8.23±2.05 ^{a)}

$t_{\max}$ 以外のパラメータ：Mean±SD

$t_{\max}$ ：中央値（範囲）

a) n=10（24 時間値が外れ値であった 1 例については算出せず）

3) 反復投与試験（ラミブジン併用投与）

多剤併用投与時の薬物動態

（外国人における成績）

本剤 10mg 及びラミブジン 100mg を 1 日 1 回 7 日間併用投与し、第 7 日におけるアデホビルの薬物動態パラメータを検討したところ、本剤 10mg 単独単回投与時の薬物動態パラメータと差がみられなかった。

本剤 10mg 単独投与時とラミブジン 100mg 併用時の定常状態（第 7 日）におけるアデホビルの薬物動態パラメータ

	本剤単独 (n=17)	本剤＋ラミブジン (n=17)	幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)
$C_{\max}$ (ng/mL)	21.1	21.1	99.7% (91.4-108.8%)
AUC_{0-24} (ng · hr/mL)	197.6	196.1	99.2% (92.5-106.5%)
$t_{\max}$ (hr)	1.00	0.80	—
$t_{1/2}$ (hr)	7.17	7.24	—

$C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} ：幾何最小二乗平均値

$t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ ：中央値

同様に、本剤 10mg 及びラミブジン 100mg を 1 日 1 回 7 日間併用投与し、第 7 日におけるラミブジンの薬物動態パラメータを検討したところ、ラミブジン 100mg 単独単回投与時の薬物動態パラメータと差がみられなかった。

ラミブジン 100mg 単独投与時と本剤 10mg 併用時の定常状態（第 7 日）における
ラミブジンの薬物動態パラメータ

	ラミブジン単独 (n=18)	ラミブジン+本剤 (n=18)	幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)
$C_{\max}$ (ng/mL)	999	997	99.8% (89.5-111.3%)
AUC_{0-24} (ng・hr/mL)	4500	4499	100.0% (95.6-104.6%)
$t_{\max}$ (hr)	1.0	1.0	—
$t_{1/2}$ (hr)	9.7	9.4	—

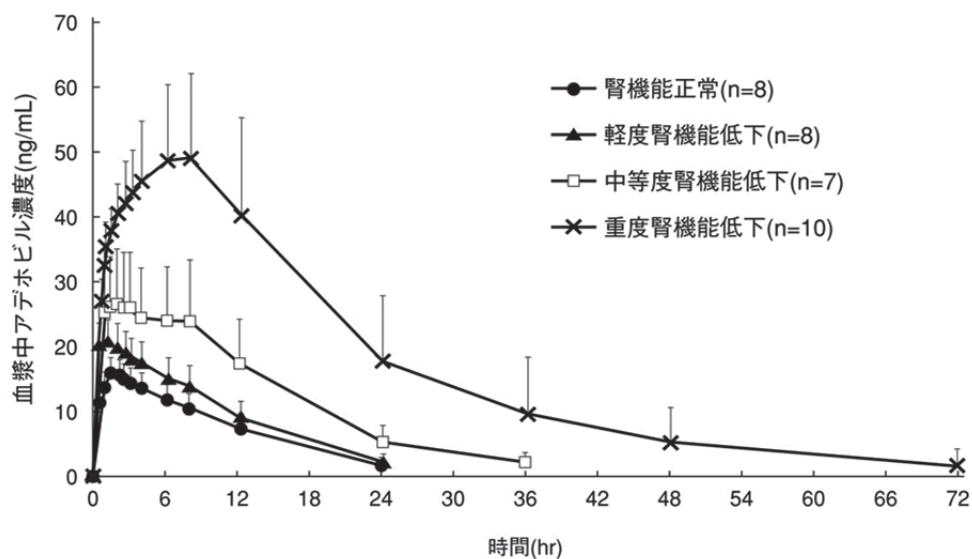
$C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} : 幾何最小二乗平均値

$t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$: 中央値

4) 腎機能低下者における薬物動態

(外国人における成績)

腎機能の正常な成人及び腎機能が低下した成人に本剤 10mg を空腹時に単回経口投与した時、軽度の腎機能低下者 (CL_{cr} : 50~80mL/min) では腎機能正常者に比べ、アデホビルのクリアランス (CL/F 及び CL_r) がいずれも約 30%減少し、曝露量 ($AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{\max}$) が約 30%増加したが、腎機能正常者と大きな差はなかった。中等度及び重度の腎機能低下者 ($CL_{cr} < 50mL/min$) では、腎機能正常者に比べ、アデホビルのクリアランスが約 60~80%減少し、曝露量が約 1.6~5.7 倍増加した。



腎機能正常者及び腎機能低下者に本剤 10mg を単回経口投与した時の
血漿中アデホビル濃度推移 (Mean±SD)

VII. 薬物動態に関する項目

腎機能正常者及び腎機能低下者に本剤 10mg を単回経口投与した時の
アデホビルの薬物動態パラメータ

CL _{cr} (mL/min) (被験者数)	> 80 (n=7)	50~80 (n=8)	30~49 (n=7)	10~29 (n=10)
C _{max} (ng/mL)	17.8±3.2	22.4±4.0	28.5±8.6	51.6±10.3
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	201±40.8	266±55.7	455±176	1240±629
CL/F (mL/min)	469±99.0	356±85.6	237±118	91.7±51.3
CL _r (mL/min)	231±48.9	148±39.3	83.9±27.5	37.0±18.4

CL_{cr}: クレアチニンクリアランス

Mean±SD

CL/F: 全身クリアランス

CL_r: 腎クリアランス

(4) 中毒域

該当資料なし

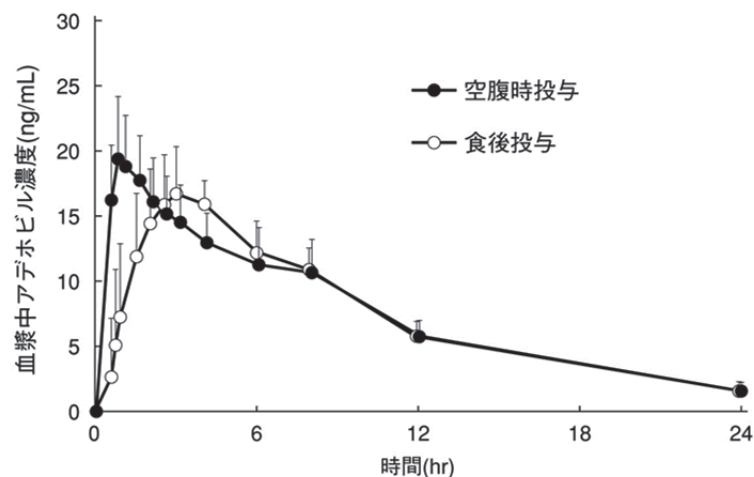
(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

(外国人における成績)

健康成人男女 18 例に本剤 10mg を空腹時及び食後に単回投与し血漿中アデホビル濃度及び薬物動態パラメータを検討した。

AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} の幾何最小二乗平均値の空腹時に対する食後の比 (90%信頼区間) は、それぞれ 98.8% (87.3~111.7%) 及び 95.7% (86.2~106.2%) であり、いずれも生物学的同等性の基準である 80~125% の範囲内であった。食後投与により t_{max} の中央値は約 2 時間遅延 (空腹時で 0.76 時間、食後で 3 時間) したが、これは食事に伴う胃内排出の遅れに起因すると推察された。



本剤 10mg を空腹時及び食後に単回経口投与した時の
血漿中アデホビル濃度推移 (Mean±SD, n=18)

本剤 10mg を空腹時及び食後に単回経口投与した時の
アデホビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ ^{a)}	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比 (%) (90%信頼区間)
	空腹時	食後	
AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	172.7	170.6	98.8% (87.3-111.7%)
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	192.4	184.1	95.7% (86.2-106.2%)
C _{max} (ng/mL)	20.4	17.8	87.4% (79.7-95.8%)
t _{max} (hr) ^{b)}	0.76	3.00	—

a) n=17 (AUC_{0-∞} に対する外挿部分の割合が 30% を超えた 1 例を要約統計量算出から除外した)

b) t_{max} のみ中央値

2) 併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

（外国人における成績）

欧米の B 型慢性肝疾患患者に本剤 10mg を単回経口投与した時の AUC 及び HIV 感染症患者にアデホビル 1mg/kg を静脈内投与した時の AUC より、本剤経口投与時のバイオアベイラビリティはアデホビルとして 58.6%であった。

注）本剤の承認されている用法・用量は、1 回 10mg 1 日 1 回である。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

本剤 10mg 単回投与時のクリアランスは 14.1L/hr であった。

(6) 分布容積

1.0 及び 3.0mg/kg/日を静脈内投与した場合の定常状態の分布容積は、それぞれ 392±75 及び 352±9mL/kg である。

注）本剤は錠剤であり、承認されている用法・用量は、1 回 10mg 1 日 1 回である。

(7) 血漿蛋白結合率

In vitro における血漿又は血清蛋白結合率は、アデホビル 0.1～25µg/mL の範囲で 4%以下である。

3. 吸収

吸収部位：小腸

経口吸収率：58.6%

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

＜参考＞

ラットに ¹⁴C-アデホビル ピボキシル (ADV) 18mg/kg を単回投与したところ、投与 6 時間後には放射能は広く組織に分布した。放射能の組織内移行は、肝臓、腸及び腎臓で高く、脳では低いことが示された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

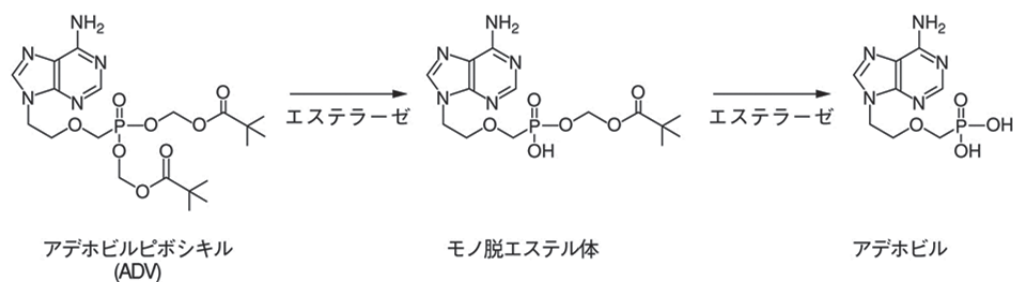
<参考>

雌雄ラットに ^{14}C -ADV 18mg/kg を単回経口投与した時の投与 6 時間後の組織内放射能分布を検討した。放射能は広く組織に分布し、大部分は消化管にみられ、十二指腸で最も高く脳では低かった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ADV は小腸のエステラーゼにより、リン酸エステル結合が開裂し、モノ脱エステル体を経て、速やかにアデホビルに代謝される。



本剤の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果はほとんど受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ADV はアデホビルのプロドラッグであり、小腸で代謝を受けてアデホビルとなる。アデホビルはさらに細胞内でリン酸化されてアデホビル二リン酸となり抗ウイルス作用を示す。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に腎臓より尿中に排泄される。

(2) 排泄率

健康成人に本剤 10mg を単独で反復経口投与した時、投与後 24 時間までのアデホビルの尿中排泄率（投与量に対する％）は約 60％であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

本剤の活性代謝物であるアデホビルは、糸球体濾過及び近位尿細管に存在するトランスポーターを介した尿細管分泌により、尿中に排泄されることが考えられている。アデホビルの尿細管分泌に関わるトランスポーターの十分な情報は得られていないが、*in vitro* 試験の結果より、アデホビルは有機アニオントランスポーター1（Organic Anion Transporter 1 : OAT1）の基質であることが報告されている。ヒト OAT1（hOAT1）の cRNA を注入した卵母細胞において、hOAT1 に対するアデホビルの親和性定数（ K_m 値）を算出した。各アデホビル濃度（0.002～1mM）における取り込み量を二重逆数プロットで解析し、直線回帰分析により推定した K_m 値は 30 μ M であった²⁹⁾。

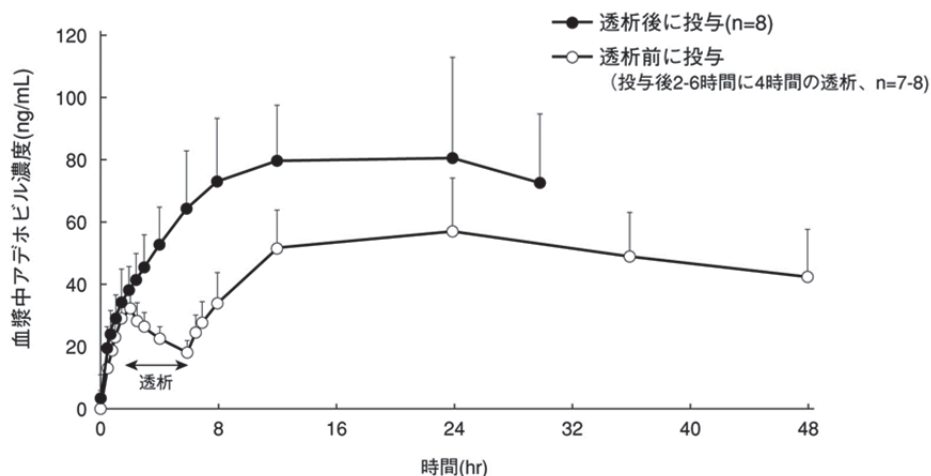
8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

血液透析を要する末期腎機能低下患者に対して、血液透析前に本剤 10mg を経口投与し、投与後 2～6 時間に 4 時間の透析を行った。また別途血液透析後に本剤 10mg 経口投与を行い、透析の影響を検討した。体重補正した血液透析クリアランスは 104mL/hr/kg（中央値）であり、63％（中央値）の除去効率（投与量の約 36％相当）であった。血液透析終了後、血漿中アデホビル濃度は上昇して定常状態に達した。



血液透析を要する末期の腎機能低下者に本剤 10mg を単回経口投与した時の
血漿中アデホビル濃度推移 (Mean±SD)

VII. 薬物動態に関する項目

血液透析を要する末期の腎機能低下者に本剤 10mg を単回経口投与した時の
アデホビル薬物動態パラメータ (n=8)

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	CL _{dialysis} (mL/min)	CL _{dialysis} ^{a)} (mL/hr/kg)
透析前に投与 (投与後 2-6 時間に透析)	59.9 (44.2-87.1)	24.0 (2.0-36.0)	2166 ^{b)} (1564-3112)	133.8 (103.5-153.8)	104.1 (78.1-163.5)
透析完了後に投与	81.9 (54.4-149.8)	18.0 (8.0-30.0)	2052 ^{c)} (1413-3355)	—	—

C_{max} 及び AUC：幾何平均値（範囲）、その他の薬物動態パラメータ：中央値（範囲）

a) 体重補正した血液透析クリアランス、 b) AUC₀₋₄₈、 c) AUC₀₋₃₀

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。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ヵ月間は原則として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。

（解説）

本剤を投与終了した後にB型肝炎ウイルス（HBV）の再増殖を伴って肝炎の悪化がみられる可能性があるため、本注意を設定した。

海外の臨床試験では、本剤10mg/日を単独で1年間投与し、その後プラセボに切り替えた症例において基準範囲上限の10倍を超えるALT（GPT）上昇が認められた。これらALT（GPT）値の最悪値は、多くの症例で投与終了4～12週後に発現した¹⁷⁾。

したがって、本剤投与終了後少なくとも4ヵ月間は原則として2週間ごとに患者の臨床症状を観察のうえ、臨床検査値（HBV-DNA、ALT（GPT）及び必要に応じ総ビリルビン）の測定を行う必要があり、その後も患者の観察を継続すること。

特に、黄疸や重度の急性増悪の既往のある患者等、免疫応答の強い患者あるいは肝予備能が不十分な非代償性の患者では、投与終了後に肝炎が重症化した場合に重大な転帰を辿ることがあるため、投与終了後の経過観察をより慎重に行う必要がある。

なお、同様の注意は、ラミブジン（ゼフィックス®錠100）の「使用上の注意」にも記載されている。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与によりさらに重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- （1）腎機能障害のある患者〔本剤はアデホビルとして主に腎排泄されるため、高い血中濃度が持続し、腎機能障害が増悪する可能性があるため、投与間隔の調節が必要である（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。〕

（解説）

本剤（アデホビル ピボキシル）はアデホビルのプロドラッグであり、経口投与後、小腸あるいは血中に存在するエステラーゼにより、速やかにアデホビルとピバリン酸に分解される。アデホビルは、さらなる代謝をうけずに糸球体濾過及び尿細管分泌により、尿中に排泄されるので、腎機能障害患者に本剤を投与する場合、アデホビルの排泄の遅延によって高い血中濃度が持続し、腎機能障害が増悪する可能性がある。したがって、本剤を腎機能障害のある患者へ投与する場合には、投与開始時の腎機能（クレアチニンクリアランス）に応じ投与間隔を調節すること（「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。また、本剤の投与中は、血清クレアチニン及び血清リンの変動を定期的に観察すること（「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- （2）非代償性肝硬変患者〔使用経験が少ない。なお、本剤単独投与の使用経験はない。（「臨床成績」の項参照）〕

（解説）

本邦では、非代償性肝硬変患者を除外して臨床試験を実施した。

したがって、非代償性肝硬変患者に本剤を投与する際には、投与初期に肝機能検査値の測定を行い、必要に応じて他の治療も併用することを考慮する（「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）。また、非代償性肝硬変患者は、腎機能が低下している可能性が考えられるので、患者の腎機能（クレアチニンクリアランス）に応じ、投与間隔を調節すること（「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

特に、肝予備能が少ない非代償性肝硬変患者では、本剤の投与終了後に肝炎が重症化することがあるので、これらの患者で投与を終了する場合はその後の経過観察をより慎重に行うこと（「1. 警告内容とその理由」の項参照）。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- （1）本剤をラミブジンと併用投与する場合は、ラミブジンの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用注意、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。

（解説）

本剤をラミブジンと併用投与する場合は、ラミブジン（ゼフィックス錠[®]100、エピビル[®]錠 150、300）の【使用上の注意】の記載を確認すること。

重要な基本的注意

- (2) 本剤の投与中は血清クレアチニン等の腎機能検査値の測定を行うなど、腎機能障害の発現に注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」及び「薬物動態」の項参照）。

（解説）

「重大な副作用」に記載のとおり、本剤の副作用として腎機能障害が発現することが知られており、本剤投与中の患者では、腎機能障害の有無によらず腎機能障害があらわれることがある。そのため、血清クレアチニン等の腎機能検査値の測定は、腎機能障害の有無にかかわらず行うこと。

重要な基本的注意

- (3) ファンコニー症候群を含む腎尿細管障害による低リン血症から骨軟化症があらわれ、骨折することがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、血清リン、アルカリフォスファターゼ等を測定し、それらの変動を定期的に観察すること。また、低リン血症があらわれた場合には、リンを補充するなど、適切な処置を行うこと。リンを補充する際は併せて活性型ビタミン D の投与も考慮すること（「副作用」の項参照）。

（解説）

本剤投与により、ファンコニー症候群を含む腎尿細管障害による低リン血症から骨軟化症が発現し、骨折に至った症例が報告されていることから、本剤の投与開始前及び投与中は、骨軟化症の指標となる血清リン、アルカリフォスファターゼ等の測定を通常の腎機能検査値の測定に加えて定期的実施し、変動を観察すること。血清リン値が低下した場合には、リンの補充と併せて活性型ビタミン D の投与も考慮すること（「8. 副作用 （2） 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

重要な基本的注意

- (4) 本剤による B 型慢性肝疾患の治療は、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 型慢性肝疾患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こと。

（解説）

B 型肝炎の治療における核酸誘導体の抗ウイルス薬の一般的注意として、ゼフィックス[®]錠 100 にも同様の記載がある。

本剤の投与終了後に肝機能が悪化する可能性があるため、投与終了後も経過観察を続ける必要がある。投与終了後 4 ヶ月は少なくとも 2 週ごとに患者の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（「1. 警告内容とその理由」の項参照）。

重要な基本的注意

- (5) 重度の肝疾患患者や B 型肝硬変患者においては、投与初期に肝機能検査値の測定を行う等十分注意すること。

（解説）

本剤投与により肝機能が改善するまでには数週間の期間を要するため、肝予備能が低下した重度の肝疾患患者や B 型肝硬変患者では、投与開始直後に病態の進展により致死的な転帰を辿る場合がある。

したがって、投与初期には肝機能検査値の測定を行い、必要に応じて他の治療も併用することを考慮すること。

重要な基本的注意

(6) 本剤の HIV に対する有効性は示されていないため、HIV に重複感染している患者に本剤を投与開始するにあたっては、抗 HIV 薬の治療により HIV RNA がコントロールされていることを確認すること。また、抗 HIV 薬による治療を開始していない HIV 重複感染患者において、抗 HIV 薬を投与せずに B 型肝炎に対し本剤を投与した場合、HIV の変異があらわれる可能性がある。

(解説)

海外において、本剤を HIV 感染症治療薬として至適用量 60mg/日で開発したが、安全性の問題を理由に開発を断念した。B 型肝炎治療薬としての本剤の承認用量である 10mg/日では HIV に対する有効性は確認されていないため、他の HIV 感染症治療薬により HIV RNA がコントロールされていることを確認すること。また、HIV 感染症に対する治療を開始していない患者に対し、B 型肝炎の治療目的で本剤の投与を開始した場合、HIV 感染症治療薬の交叉耐性を示す HIV の出現により、HIV 感染症治療薬の選択の幅を狭めてしまう危険性も予想されるので注意を要する。

重要な基本的注意

(7) 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。

(解説)

本剤による治療により HBV の増殖が抑制され、HBV-DNA が検出限界以下に達した後も、ごく微量の HBV-DNA が残存する可能性がある。また、体内から HBV が完全に排除されたという報告はない。よって、本剤の投与中又は投与終了後においても、他者へ HBV を感染させる可能性があるため、その旨を患者に十分説明すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イブプロフェン	高用量のイブプロフェン（800mg×3 回/日）との併用においてアデホビルの最高血漿中濃度（C _{max} ）が 33%増加し、血中濃度—時間曲線下面積（AUC）が 23%増加したとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。	腎クリアランスには影響がなく、アデホビルの吸収率の増加によるものと考えられる。

(解説)

健康成人を対象とした海外の臨床試験において、本剤 10mg/日とイブプロフェン 800mg×3 回/日（本邦における 1 日最大用量の 4 倍）を併用投与した際に、アデホビルの C_{max} 及び AUC が各々 33% 及び 23% 増加したとの報告がある³⁰⁾。

アデホビルの C_{max} あるいは AUC が増加した機序は不明であるが、消失半減期及び腎クリアランスには変化が認められなかったため、生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）が増加したことによるものと考えられている。

なお、本剤は、イブプロフェンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
尿細管分泌（ヒト有機アニオントランスポーター1（hOAT1））により排泄される薬剤	アデホビルあるいは併用薬の血中濃度が上昇する可能性がある。	hOAT1 を介した排泄が競合するためと考えられる。

（解説）

本剤の活性代謝物であるアデホビルは、糸球体濾過及び近位尿細管に存在するトランスポーターを介した尿細管分泌により、尿中に排泄され则认为られている。アデホビルの尿細管分泌に関わるトランスポーターの十分な情報は得られていないが、*in vitro* 試験の結果より、アデホビルは有機アニオントランスポーター1（Organic Anion Transporter 1 : OAT1）の基質であることが報告されている²⁹⁾。したがって、ヒト OAT1（hOAT1）による尿細管分泌においてアデホビルと競合する薬剤を併用する場合には、アデホビルあるいは併用薬の血中濃度が上昇する可能性がある。

現在のところ、hOAT1 が薬剤の腎排泄にどの程度寄与しているか十分な情報は得られていないが、hOAT1 により輸送される薬物、及び hOAT1 による輸送を阻害する可能性のある薬物として次頁のような薬剤が報告されている³¹⁾。

なお、現時点では、本剤と hOAT1 を介して排泄される薬物との併用において、hOAT1 における競合が示唆される臨床薬理試験の報告はない。

<参考>

ヒト有機アニオントランスポーター（hOAT）³¹⁾ としては、近位尿細管基底側に hOAT1、hOAT2、hOAT3 が、管腔側に hOAT4 が存在する。各 hOAT は、輸送様式や基質選択性に違いがあることが知られている。薬物の尿細管分泌経路として基底側に存在する hOAT のうち、薬物輸送において hOAT3 に次いで hOAT1 の重要度が高いと考えられ、管腔側に存在する hOAT4 は、両方向性の薬物輸送を介在し、薬物の尿中排泄及び再吸収に関与していることが示唆されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考：ヒト OAT（hOAT）により輸送される薬物、あるいは hOAT による輸送を阻害する可能性のある薬物³¹⁾>

薬物	OAT1	OAT2	OAT3	OAT4	薬物	OAT1	OAT2	OAT3	OAT4
非ステロイド性抗炎症薬					カルバペネム系抗生物質				
アセトアミノフェン	○	×	×	○	に含まれる有機アニオン				
アスピリン	○	×	○	×	輸送阻害薬				
ジクロフェナク	○	○	○	○	ベタミブロン	○	×	○	○
イブプロフェン	◎	○	◎	○	シラスタチン	○	×	○	×
インドメタシン	◎	○	◎	○	H ₂ 受容体拮抗薬				
ケトプロフェン	◎	○	◎	◎	シメチジン	◎	×	○	×
メフェナム酸	○	○	○	○	テトラサイクリン系抗生物質				
ナプロキセン	○	○	○	○	テトラサイクリン	◎	◎	◎	◎
フェナセチン	○	○	○	○	プロスタグランジン				
ピロキシカム	○	○	○	○	PGE ₂	◎	◎	◎	◎
サリチル酸	◎	◎	◎	◎	PGF _{2α}	◎	◎	◎	◎
スリンダク	○	○	○	○	抗ウイルス薬				
HMG-CoA 還元酵素阻害薬					アシクロビル	◎	×	×	×
フルバスタチン	○		○		アデホビル	◎			
プラバスタチン	○	○	◎	○	ジドブジン	◎	◎	◎	◎
シンバスタチン	○		○		cidofovir	◎			
セファロsporin系抗生物質					ガンシクロビル	◎	×	×	×
セファドロキシル	×	×	×	×	尿酸排泄促進薬				
cefamandole	○	○	○	○	プロベネシド	○	○	○	○
セファゾリン	○	○	○	○	抗腫瘍剤				
セフォペラゾン	○	○	○	○	メトトレキサート	◎	×	◎	◎
セフォタキシム	○	○	○	×	毒物				
セフトリアキソン	○	○	○	○	aflatoxin B1	◎	◎	◎	◎
cephaloridine	○	○	○	○	aristolochic acids	○	×	○	○
cephalothin	○	○	○	○	indoxyl sulfate	◎	×	◎	◎
利尿薬					ochratoxin A	◎	×	◎	◎
chlorothiazide	○	○	○	○					
cyclothiazide	○	○	○	×					
ヒドロクロロチアジド	○	○	○	×					
トリクロルメチアジド	○	○	○	○					
bumetanide	◎	○	◎	◎					
ethacrynic acid	○	○	○	○					
フロセミド	◎	○	◎	○					
アセタゾラミド	○	×	○	○					
methazolamide	○	×	○	×					

◎：輸送活性あり

○：相互作用*あり（hOAT による輸送を阻害する可能性あり）

×

*相互作用とは、ヒト OAT 発現系において薬物がヒト OAT による標準基質の取り込みを抑制することを意味する。

また、相互作用に関し、本剤の添付文書に以下のとおり記載している。

【薬物動態】

3. 代謝・排泄

アデホビルは本剤 10mg をラミブジン 100mg と共に単回経口投与した時の $C_{\max}$ （約 20ng/mL）より 4000 倍以上高い濃度で、ヒトのチトクローム P450 の分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）の活性を阻害しなかった。

6. 相互作用（外国人データ）

本剤 10mg をスルファメトキサゾール／トリメトプリム（ST 合剤）、アセトアミノフェン又はイブプロフェンと併用投与した時、本剤はいずれの薬物の薬物動態にも影響を及ぼさなかった。また、高用量のイブプロフェン（800mg 1 日 3 回投与）は、アデホビルの $C_{\max}$ 及び AUC をそれぞれ 33% 及び 23% 増加させたが、ST 合剤及びアセトアミノフェンは、アデホビルの薬物動態に影響を及ぼさなかった。なお、*in vitro* の代謝試験結果及びアデホビルの排泄経路より、本剤が他の薬剤と CYP 分子種を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は少ないと考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

ラミブジンとの併用における承認時までの調査症例 36 例中、4 例（11.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は悪心 1 例（2.8%）、背部痛 1 例（2.8%）、 β -N アセチル D グルコサミナーゼ増加 1 例（2.8%）、Al-P 増加 1 例（2.8%）であった（承認時）。承認時までの調査症例 36 例のうち長期（最長 92 週）に投与された 34 例中、カルニチン減少、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、クレアチニン増加の各 1 例（2.9%）が報告された。

本剤単独投与における承認時までの調査症例 52 例中、4 例（7.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は動悸、胃炎、発疹、貧血、鉄欠乏性貧血各 1 例（1.9%）であった（承認時）。

また、使用成績調査 426 例中、37 例（8.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは腎機能障害 6 例（1.4%）、クレアチニン増加 4 例（0.9%）、肝機能異常 4 例（0.9%）であった（再審査終了時）。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) 腎不全（頻度不明^{注1)}）、ファンコニー症候群（0.2%）等の重度の腎機能障害：腎機能障害、腎不全、腎尿細管障害、ファンコニー症候群があらわれることがあるため、腎機能検査を行う等観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。海外の臨床試験において、本剤 10mg/日を投与した肝移植前後の患者で腎機能低下が認められた。これらの症例の多くは、シクロスポリン及びタクロリムスの投与、腎機能低下、高血圧、糖尿病及び移植を含む腎機能障害の危険因子を有していた。なお、これら肝移植前後の患者の 4%（467 例中 19 例）が、腎臓に関連する有害事象のために本剤の投与を中止した。

注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

（解説）

本剤の活性代謝物であるアデホビルは、近位尿細管上皮細胞に存在するトランスポーター（ヒト有機アニオントランスポーター1:hOAT1）によって尿細管細胞内に取り込まれ、細胞内濃度が高くなることにより、尿細管障害を発現させると考えられている。したがって、本剤の投与中には腎機能障害や腎不全があらわれる可能性があるため、腎機能検査を行う等観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

ラミブジン投与中に HBV-DNA の再増殖及び肝炎再燃を認めた肝移植待機患者（n=226）又は肝移植施行患者（n=241）を対象とした海外の臨床試験では、467 例中 83 例（18%）において、血清クレアチニン値がベースラインから 2 回連続して 0.5mg/dL 以上上昇した。これら 83 例は、①タクロリムスやシクロスポリン又はその他腎毒性を有する薬剤の併用、②腎機能低下（クレアチニンクリアランス<50mL/min）の合併、③高血圧、糖尿病の既往、④移植、など腎機能障害を引き起こす危険因子を有していた。なお、467 例中 19 例（4%）が腎臓に関連する有害事象のために本剤の投与を中止した。

＜参考：本剤の高用量投与における血清クレアチニン増加及び血清リン低下の発現時期＞

HIV 感染症患者を対象に本剤 60mg/日又は 120mg/日を投与した 2 試験（下表 A、B）及び B 型慢性肝疾患患者を対象に 30mg/日を投与した試験（下表 C）において、血清クレアチニン増加（ベースライン値より 0.5mg/dL 以上の上昇）及び血清リン減少（2.0mg/dL 未満の減少）が発現するまでの時期を Kaplan-Meier 法により推定したところ、血清クレアチニン増加あるいは血清リン減少の発現時期はいずれの用量においても 20 週以降であることが示された。

血清クレアチニン増加及び血清リン減少の発現時期
（Kaplan-Meier 法による推定）

試験番号	投与量（mg）	症例数	発現するまでの時間（週）					
			血清クレアチニン増加 ¹⁾			血清リン減少 ²⁾		
			Q1	中央値	Q3	Q1	中央値	Q3
A	120	403	25	32	39	27	31	36
B	120	104	20	28	29	28	28	29
B	60	108	27	28	32	28	28	28
C	30	173	28	36	41	28	28	32

1) ベースライン値から 0.5mg/dL 以上増加した症例

2) 2.0mg/dL 未満に減少した症例

Q1：検査値異常が 25%の症例で認められた時間

Q3：検査値異常が 75%の症例で認められた時間

重大な副作用

2) 骨軟化症（0.2%）、骨折（頻度不明^{注1)}）：長期投与により、ファンコニー症候群を含む腎尿細管障害による低リン血症から、骨痛、関節痛、筋力低下を伴う骨軟化症があらわれ、骨折することがある。本剤を長期投与する場合は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

（解説）

骨痛、関節痛、筋力低下を伴う骨軟化症から骨折に至った症例の報告があるので、特に、本剤を長期投与する場合は、血清クレアチニン、血清リン、アルカリフォスファターゼ等の測定を定期的に行い、これらの変動に留意すること。血清リン値が低下し、リン補充等の適切な処置にも関わらず、血清リン値の低下が持続し、骨痛、関節痛、筋力低下等の症状が認められる場合には、本剤を中止する等も考慮すること（「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）。

重大な副作用

3) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明^{注1)}）：乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

（解説）

ヌクレオシドアナログ薬剤の薬理作用である DNA ポリメラーゼの阻害作用により、ミトコンドリアに局在する DNA ポリメラーゼ γ が阻害され、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が発現する可能性があることが一般に知られている。

本剤投与中にこれら事象によると思われる症状（全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸、アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が発現した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<参考：ヌクレオシドとヌクレオチド³²⁾>

ヌクレオシドは五炭糖と塩基が結合したもので、これに 1 個以上のリン酸がエステル結合したものがヌクレオチドである。

(3) その他の副作用

その他の副作用			
	1～2%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
皮膚		発疹、そう痒症	
腎臓	腎機能障害	クレアチニン増加	
消化器		悪心、腹痛、下痢	鼓腸、消化不良
精神神経系		頭痛	
その他		無力症、血中リン減少	ミオパチー

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

本剤の投与終了により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り、代償性 B 型慢性肝疾患患者を対象とした海外での臨床試験における投与終了後の観察期間中の主な有害事象として、肝機能検査値異常（ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇等）が報告されている。なお、これらは単剤投与に基づく結果である。

（解説）

① その他の副作用

国内外で集積された副作用において、注意喚起が必要な副作用を記載している。

② 投与終了後の肝機能の悪化

海外の臨床試験では、本剤 10mg/日を単独で 1 年間投与し、その後プラセボに切り替えた症例において、基準範囲上限の 10 倍を超える ALT（GPT）上昇が認められた。

また、他の海外臨床試験において、試験期間 48 週後に本剤ならびにラミブジンの投与を終了した症例において、ALT（GPT）値が 700U/L 以上に増加したとの報告がある¹⁶⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ラミブジンとの併用における承認時迄及び使用成績調査で認められた副作用

時期	ラミブジンとの併用における承認時迄の状況	使用成績調査の累計*
調査施設数	15	98
調査症例数	36	426
副作用等の発現症例数	6	37
副作用等の発現件数	6	60
副作用等の発現症例率	16.67%	8.69%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）	
胃腸障害	1 (2.78)	4 (0.94)
上腹部痛	0 (0.00)	1 (0.23)
腹水	0 (0.00)	1 (0.23)
下痢	0 (0.00)	1 (0.23)
悪心	1 (2.78)	0 (0.00)
胃不快感	0 (0.00)	0 (0.00)
腹部不快感	0 (0.00)	1 (0.23)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	3 (0.70)
倦怠感	0 (0.00)	2 (0.47)
発熱	0 (0.00)	1 (0.23)
肝胆道系障害	0 (0.00)	6 (1.41)
肝機能異常	0 (0.00)	4 (0.94)
肝障害	0 (0.00)	2 (0.47)
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	5 (1.17)
B型肝炎	0 (0.00)	2 (0.47)
鼻咽頭炎	0 (0.00)	2 (0.47)
敗血症性ショック	0 (0.00)	1 (0.23)
臨床検査	4 (11.11)	11 (2.58)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	2 (0.47)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	2 (0.47)
尿中β ₂ ミクログロブリン増加	1 (2.78)	0 (0.00)
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	1 (2.78)	0 (0.00)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.00)	1 (0.23)
血中クレアチニン増加	1 (2.78)	4 (0.94)
カルニチン減少	1 (2.78)	0 (0.00)
血小板数減少	0 (0.00)	1 (0.23)
血中リン減少	0 (0.00)	1 (0.23)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.00)	1 (0.23)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.78)	1 (0.23)
代謝および栄養障害	0 (0.00)	2 (0.47)
糖尿病	0 (0.00)	1 (0.23)
食欲減退	0 (0.00)	1 (0.23)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.78)	3 (0.70)
関節痛	0 (0.00)	1 (0.23)
背部痛	1 (2.78)	1 (0.23)
筋力低下	0 (0.00)	1 (0.23)
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）	0 (0.00)	3 (0.70)
肝臓血管腫	0 (0.00)	1 (0.23)
肝の悪性新生物	0 (0.00)	2 (0.47)
精神障害	0 (0.00)	1 (0.23)
心身症	0 (0.00)	1 (0.23)
神経系障害	0 (0.00)	3 (0.70)
体位性めまい	0 (0.00)	1 (0.23)
頭痛	0 (0.00)	1 (0.23)
片麻痺	0 (0.00)	1 (0.23)
感覚鈍麻	0 (0.00)	2 (0.47)
意識消失	0 (0.00)	1 (0.23)
腎および尿路障害	0 (0.00)	7 (1.64)
尿管結石	0 (0.00)	1 (0.23)
腎症	0 (0.00)	1 (0.23)
腎機能障害	0 (0.00)	6 (1.41)
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	1 (0.23)
前立腺炎	0 (0.00)	1 (0.23)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	4 (0.94)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.23)

そう痒症	0 (0.00)	1 (0.23)
乾癬	0 (0.00)	1 (0.23)
脂漏性皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.23)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.00)	1 (0.23)
ファンコニー症候群	0 (0.00)	1 (0.23)

担当医師が「薬剤との関連性は否定できる」と判断されなかった全ての有害事象を副作用として集計している。

%：発現例数/症例数

*MedDRA/J version 15.1 にて集計

ラミブジンが奏効しないYMDD変異ウイルスを有する代償性あるいは非代償性B型慢性肝疾患患者に対し、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した国内外 4 試験において発現した主な副作用を以下の表に示した。

国内外 4 試験において発現した副作用

	試験番号	対象	投与群	例数	副作用
国内	ADF 30002 ADF 30003	HBe 抗原 陽性/陰性 (代償性)	本剤 10mg＋ ラミブジン 100mg	36 ^{注)}	投与開始～投与 16 週時：悪心、背部痛、NAG 増加、Al-P 増加 各 1 例 投与 16 週～治験終了時（最長 92 週）：カルニチン減少、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加 各 1 例
海外	GS-00-461	HBe 抗原 陽性 (代償性)	プラセボ＋ ラミブジン 100mg	19	頭痛 3 例 無力症、腹痛、下痢 各 2 例
			プラセボ＋ 本剤 10mg	19	無力症 4 例 腹痛、頭痛、悪心 各 2 例
			本剤 10mg＋ ラミブジン 100mg	20	無力症、腹痛 各 4 例 下痢、悪心、浮動性めまい 各 2 例
	NUC20904	HBe 抗原 陽性 (代償性)	プラセボ＋ ラミブジン 100mg	48	頭痛 4 例 倦怠感・疲労 3 例 錯感覚、尿検査異常、慢性関節リウマチ 各 2 例
			本剤 10mg＋ ラミブジン 100mg	44	倦怠感・疲労 4 例 悪心・嘔吐、カルシウム代謝異常・リン代謝障害 各 2 例
		HBe 抗原 陽性/陰性 (非代償性)	本剤 10mg＋ ラミブジン 100mg	40	下痢、カルシウム代謝異常・リン代謝障害 各 3 例 頭痛 2 例

注) 投与 16 週～治験終了時（最長 92 週）のデータは 34 例。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者に対する安全性及び有効性は確立していない。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

（解説）

高齢者に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。

また、本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では一般に腎機能が低下していることが多いため、本剤の排泄が抑制され、高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）においてアデホビルの静脈内投与時に、早期吸収胚数の増加及び催奇形性が認められた。〕

（解説）

本剤の活性代謝物であるアデホビルをラットの妊娠 6～15 日（妊娠 0 日：交尾確認日）に 20mg/kg/日を静脈内投与した場合、早期吸収胚数の増加及び、奇形（全身浮腫、臍ヘルニア、曲尾等）及び変異（過剰肋骨）の発現頻度の増加がみられている。

したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- （2）妊娠可能な婦人に対しては避妊するよう指導すること。〔ヒト胎児の発育における本剤の安全性は確認されていない。〕

（解説）

動物実験（ラット）では、本剤の活性成分であるアデホビルの静脈内投与時に胚・胎児発生に影響を及ぼすことが報告されている。

また、ヒト胎児の発育における本剤の安全性は確認されていないので、妊娠可能な婦人に対しては避妊するように指導すること。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- （3）授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

（解説）

アデホビルの乳汁中への移行は確認されていないので、授乳中の婦人には本剤の投与中は授乳を避けるよう指導すること。

11. 小児等への投与

小児等への投与

- 18 歳未満の患者に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

（解説）

18 歳未満の患者に対する安全性は確立していないため、本注意を設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

徴候・症状：推奨用量の25～50倍量（250mg/日、500mg/日）をHIV感染症患者に対して14日間投与したところ、軽微から中等度の胃腸症状が認められた³³⁾。

処置：患者の状態を十分観察し、必要に応じ対症療法を実施すること。なお、本剤は血液透析により除去することができ、血液透析クリアランス（体重補正值の中央値）は104mL/hr/kgである。腹膜透析によるアデホビル除去については、検討されていない。

（解説）

推奨用量の25～50倍量（250mg/日、500mg/日）をHIV感染症患者に対して14日間投与した試験において、軽微から中等度の軟便、嘔気、嘔吐、食欲不振、腹部不快感等が報告されている³³⁾。

本剤を誤って高用量投与した際には、患者の状態を十分観察し、必要に応じ対症療法を実施すること。血液透析を要する末期腎機能低下者8例において、本剤は4時間の血液透析により除去効率63%（中央値）で、本剤投与量の約36%相当が除去されることが確認されており、透析クリアランスは104mL/hr/kg（中央値）であった。なお、腹膜透析による除去については検討されていない。

14. 適用上の注意

適用上の注意

本剤は吸湿性があるため専用の容器にて保存し、常時乾燥剤を入れておくこと。

（解説）

本剤は、乾燥剤とともにボトルで包装されているので、ボトルを専用の容器として保存し、常時乾燥剤を入れておくこと。

15. その他の注意

その他の注意

- (1) アデホビル ピボキシル及びアデホビルはそれぞれマウスのリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒトの培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において陽性を示した。アデホビル ピボキシルのマウス及びラットを用いたがん原性試験において発がん性は認められなかった。

（解説）

アデホビルの細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性であったが、ヒトの培養リンパ球を用いた染色体異常試験では陽性を示した。また、アデホビル ピボキシルのマウスのリンパ腫細胞を用いた染色体異常試験では、突然変異体の発現頻度の上昇がみられたことから、アデホビル ピボキシルは *in vitro* において染色体異常誘発能を有すると考えられた。しかし、マウスを用いた骨髄小核試験においては、染色体異常は陰性を示した。アデホビル ピボキシルをマウス及びラットに2年間経口投与したがん原性試験において、本剤に関連する腫瘍の発生は認められなかったことから、がん原性を有しないと考えられた¹⁷⁾。

その他の注意

- (2) アデホビル ピボキシルのラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験において、尿細管上皮の細胞及び核の大型化、単細胞壊死、変性/再生を特徴とする尿細管性腎症がみられた。

（解説）

アデホビル ピボキシルのラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験において、尿細管上皮の細胞及び核の大型化、単細胞壊死、変性/再生を特徴とする尿細管性腎症がみられた。これらの所見はいずれも休薬により回復傾向がみられた。

その他の注意

- (3) 血中の遊離型カルニチンは、本剤の代謝物であるピバリン酸と抱合体を形成し腎排泄されるため、カルニチン欠乏症の患者では血中カルニチン濃度が低下する可能性がある。

（解説）

アデホビル ピボキシルは、経口投与後、小腸あるいは血中に存在するエステラーゼにより速やかにアデホビルとピバリン酸に加水分解される。ピバリン酸は血中でカルニチンと抱合体を形成し、ピバロイルカルニチンとして尿中に排泄されるので、血中カルニチン濃度が低下する可能性が考えられる。カルニチン欠乏症の患者では血中カルニチン濃度の低下に注意すること。

＜参考：カルニチン欠乏症について³⁴⁾>

ミオパシー性カルニチン欠乏症では通常、小児期に発症する全身性筋力低下がみられる。臨床像は筋ジストロフィ及び多発性筋炎に類似している。本症は進行性無痛性の近位筋の筋力低下を示し、高度の心筋症がみられる。血清 CK 値は中等度～高度（>10 倍）の上昇を示す。筋生検では脂肪の著明な集積がみられる。血清カルニチンは正常である。

全身性カルニチン欠乏症は通常、乳児期及び幼児早期に発症し、進行性の筋力低下や、悪心・嘔吐・錯乱・昏睡・早期死亡などをきたす肝性脳症を起こす。カルニチン値は、筋、肝臓、腎臓、心臓で減少するが、血清カルニチン低値は、特にミオパシー性のものとの鑑別に有用である。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理作用として中枢神経系、心血管系、呼吸系、胃腸管系及び腎／泌尿器系に及ぼす影響をアデホビル ピボキシル（ADV）の単回投与により検討した結果、ADV 30mg/kg 以上の経口投与により、尿量及び電解質（Na⁺、K⁺、又は Cl⁻）排泄量の低値ならびに胃内容物排泄の遅延がみられた。しかし、臨床用量（体重 50kg として 0.2mg/kg/日）の 50 倍に相当する 10mg/kg においては影響が認められなかったことから、ADV の臨床使用において危惧すべき副作用が生じる可能性は低いと考えられた。

安全性薬理試験一覧

試験の種類	試験方法／観察項目	動物種／系統	投与方法 (媒体／投与容量)	投与量 (mg/kg)	例数／群	特記所見
中枢神経系	症状・行動観察 (Irwin 法)	CD-1 マウス	経口 (50mmol/L クエン酸溶液、 20mL/kg)	0、10、30、 100	♂6	なし
心血管・ 呼吸系	血圧、心拍数、左室収縮期 圧・dp/dt max、心電図、大 腿動脈血流量・血管抵抗	ビーグル犬	十二指腸内 (50mmol/L クエン酸溶液、 3mL/kg)	0、4、12	♀3 [#]	なし
	呼吸数、分時換気量、1 回 換気					
腎／泌尿器系	尿量、Na ⁺ ・K ⁺ ・Cl ⁻ 排泄 量、尿 pH	SD ラット	経口 (50mmol/L クエン酸溶液、 20mL/kg)	0、10、30、 100	♂8	100mg/kg：尿量及 び Na ⁺ ・K ⁺ ・Cl ⁻ 排 泄量の低値 30mg/kg：尿量及 び K ⁺ 排泄量の低 値
胃腸管系	胃重量、炭末輸送能	SD ラット	経口 (50mmol/L クエン酸溶液、 20mL/kg)	0、10、30、 100	♂8	≥30mg/kg：胃重 量の高値（胃内容 物排泄の遅延）

#：同一動物に 2 時間間隔で投与

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット及びサルともに最高用量である 225mg/kg（臨床用量〔体重 50kg として 0.2mg/kg/日〕の 1,125 倍）の経口投与においても ADV に関連した死亡は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

ラット（10mg/kg/日以上）及びサル（5mg/kg/日以上）において、尿細管上皮細胞及びその核の大型化、変性、単細胞壊死、尿細管拡張、尿糖などが認められた。さらに、サルにおいて、8mg/kg/日以上において、胃腸管上皮の過形成・変性・炎症がみられ、軟・粘液・液状便及び嘔吐もみられた。5mg/kg/日以上において、肝酵素（ALT、AST）の上昇及びCK-MM（骨格筋に特異的なクレアチンキナーゼのアイソザイム）の上昇がみられたが、剖検及び病理学的検査において肝臓及び骨格筋に異常は認められなかった。そのほか、サルにおいて、ADVの代謝物であるピバリン酸がカルニチン抱合を受けて腎排泄されることによると考えられるカルニチンの低下がみられたが、カルニチン欠乏症を示唆する変化は認められなかった。上記所見は、いずれも休薬により回復性を示した。

ADVをラット及びサルにそれぞれ37及び25mg/kg/日まで経口投与した時の曝露量（AUC又はC_{max}）は、概して投与量の増加に応じて増加し、明らかな性差は認められなかった。また、反復投与によるアデホビルの蓄積は認められなかった。

長期反復投与時の無毒性量は、ラットでは2mg/kg/日（26週間）、サルでは1mg/kg/日（52週間）と判断された。この時の曝露量（AUCとして）はヒトのそれぞれ1.4及び0.9倍に相当した。さらに、高用量の10及び5mg/kg/日をそれぞれラット及びサルに投与した時にみられた変化は、いずれも軽度で可逆的であった。この時の曝露量はそれぞれ7.3及び4.7倍に相当した。

腎臓に対する無毒性量及び最小毒性量

動物種	ラット		
投与期間	4週間	13週間	26週間
投与量（mg/kg/日）	4、12、37	0.4、2、10	0.4、2、10
無毒性量（mg/kg/日）	4	2	2
最小毒性量（mg/kg/日）	12	10	10
尿細管性腎症 ¹⁾	♂5/5（±） ²⁾	♂10/10（±） ♀8/9（±）	♂14/14（±1、+13） ♀14/15（±）
動物種	サル		
投与期間	4週間	13週間	52週間
投与量（mg/kg/日）	8、25、75	1、5、25	0.2、1、5
無毒性量（mg/kg/日）	<8	1	1
最小毒性量（mg/kg/日）	8	5	5
尿細管性腎症 ¹⁾	♂1/4（±） ²⁾	♂3/4（±） ♀2/4（±）	♂3/5（±） ♀4/5（±）

1) 最小毒性量において観察された所見（尿細管上皮の細胞及びその核の大型化を主体とした組織学的変化）

2) 発現数/検査数、（±）軽微、（+）軽度、（++）中等度、（+++）高度

(3) 生殖発生毒性試験

雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雌雄受胎能及び初期胚発生に対する影響は 30mg/kg/日（ヒト AUC 比；20.6 倍、37mg/kg/日より推定）まで認められなかった。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、ラットの 35mg/kg/日（24.0 倍、37mg/kg/日より推定）で母動物の体重増加抑制に関連すると考えられる胎児体重及び頭臀長の低値がみられたが、ラット、ウサギともに催奇形性は認められなかった。胚・胎児に対する無毒性量は、ラットで 10mg/kg/日（7.3 倍）、ウサギで 20mg/kg/日（43.2 倍）であった。なお、アデホビルの静脈内投与により、ラットでは 20mg/kg/日（82.1 倍、10mg/kg/日の AUC より推定）で催奇形性（全身浮腫、眼球突出、臍ヘルニア、曲尾など）及び早期吸収胚数の高値傾向がみられたが、10mg/kg/日（41.1 倍）では認められなかった。

ラットの出生前及び出生後の発生ならびに母体機能に関する試験では、40mg/kg/日（32.2 倍、37mg/kg/日より推定）で母動物に妊娠期間を通じて体重及び摂餌量の低値がみられ、F₁ 出生児では体重増加抑制及び 4 日生存率の低下がみられたが、身体的発育分化・行動発達及び生殖能に対する影響はみられず、F₂ 出生児においても異常は認められなかった。母動物及び F₁ 出生児に対する無毒性量は 10mg/kg/日（7.3 倍）であった。

(4) その他の特殊毒性

1) がん原性

マウス及びラットの 2 年間経口投与において、ADV に関連した腫瘍の発生は認められなかった。

2) 遺伝毒性試験

アデホビルの復帰突然変異試験は陰性であったが、染色体異常試験では陽性を示した。また、ADV のマウスリンフォーマ TK 試験において染色体異常に起因する突然変異体の発現頻度に上昇がみられたことから、ADV は染色体異常誘発性を有するものと考えられた。しかしながら、マウス骨髄小核試験では ADV の 2000mg/kg においても染色体異常誘発作用はみられなかった。

3) 不純物の毒性

原薬又は製剤に含まれる不純物（有機不純物及び残留溶媒）の安全性について、ADV の強制劣化品もしくは不純物を添加した原薬を用いた 2 週間経口投与試験における無毒性量、又は規格値から推定される臨床最大投与量を上回る不純物が投与された臨床試験においてそれに起因すると考えられる重篤な有害事象が認められなかった不純物投与量を基に検討した結果、不純物の安全係数は不純物 2（Methyl-POM PMEA）を除き 20 倍以上の値を示し、不純物 2 についても臨床試験成績を基に評価した安全係数は 1.8 倍であった。

遺伝毒性に関しては、有機不純物はいずれもアデニン誘導体で ADV と類似しており、ADV と同様に *in vitro* における染色体異常誘発能を有すると推察されたが、ADV の遺伝毒性を増強する可能性は極めて低いと考えられ、以上より規格値内において不純物に起因する毒性が発現する可能性が低いと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ヘプセラ錠 10 劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：アデホビル ピボキシル 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2 年（包装に使用期限を表示）

3. 貯法・保存条件

乾燥剤を同封した気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取扱い上の留意点について
該当しない
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）
患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
- (3) 調剤時の留意点について
該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ヘプセラ錠 10：30 錠（瓶）

7. 容器の材質

高密度ポリエチレン製容器（高密度ポリエチレン製ボトル＋アルミニウムラミネートフィルム＋ポリプロピレン製キャップ）、シリカゲル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし
同 効 薬：ラミブジン、エンテカビル水和物、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

9. 国際誕生年月日

2002 年 9 月 20 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2004 年 10 月 22 日

承認番号：21600AMY00132000

11. 薬価基準収載年月日

2004 年 12 月 8 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2008 年 9 月 24 日 本剤単独投与での効能・効果、用法・用量の変更

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2015 年 12 月 24 日

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。

14. 再審査期間

2012 年 10 月 21 日終了

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販 売 名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ヘプセラ錠 10	116571501	6250026F1020	620002414

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Kumada H : Intervirology. 2003 ; 46 : 377.
- 2) Perrillo R, et al. : Gastroenterology. 2004 ; 126 (1) : 81.
- 3) Yuan MF, et al. : J Hepatol. 2003 ; 39 : 850.
- 4) Lok ASF, et al. : Gastroenterology. 2003 ; 125 (6) : 1714.
- 5) Thabut D, et al. : Gut. 2003 ; 52 (4) : 614.
- 6) 室久俊光ほか : 肝臓. 2004 ; 45 (7) : 378.
- 7) ADHOC International Steering Committee : HIV Medicine. 2002 ; 3 (4) : 229.
- 8) Fisher EJ, et al. : AIDS. 2001 ; 15 : 1695.
- 9) Marcellin P, et al. : N Engl J Med. 2003 ; 348 (9) : 808.
- 10) Hannon H, et al. : Nephrol Dial Transplant. 2004 ; 19 : 386.
- 11) Benhamou Y, et al. : Gastroenterology. 2004 ; 126 (4, Suppl. 2) : A660.
- 12) Gilson RJC, et al. : J Viral Hepat. 1999 ; 6 : 387.
- 13) Gilson RJC, et al. : Hepatology. 1998 ; 28 (4pt2) : 491A.
- 14) Heathcote EJ, et al. : Hepatology. 1998 ; 28 (4pt2) : 317A.
- 15) Hadziyannis SJ, et al. : N Engl J Med. 2003 ; 348 (9) : 800.
- 16) Peters MG, et al. : Gastroenterology. 2004 ; 126 (1) : 91.
- 17) Robbins BL, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1995 ; 39 : 2304.
- 18) Xiong X, et al. : Hepatology. 1998 ; 28 : 1669.
- 19) Cherrington JM, et al. : Antiviral Chemistry & Chemotherapy. 1995 ; 6 : 217.
- 20) Balzarini J, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1991 ; 88 : 1499.
- 21) Colledge D, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000 ; 44 : 551.
- 22) Das K, et al. : Journal of Virology. 2001 ; 75 (10) : 4771.
- 23) Julander JG, et al. : Antiviral Res. 2002 ; 55 : 27.
- 24) Qi X, et al. : J Hepatol. 2004 ; 40 (Suppl. 1) : 20.
- 25) Angus P, et al. : Gastroenterology. 2003 ; 125 : 292.
- 26) Locarnini S, et al. : J Hepatol. 2005 ; 42 (Suppl. 2) : 17.
- 27) Benhamou Y, et al. : Hepatology. 2003 ; 38 (Suppl. 1) : 714A.
- 28) Thibault V, et al. : Hepatology. 2005 ; 42 (Suppl. 1) : 581A.
- 29) Cihlar T, et al. : Mol Pharmacol. 1999 ; 56 : 570.
- 30) Kearney B, et al. : J Hepatol. 2002 ; 36 (Suppl. 1) : 100.
- 31) 武田理夫. 特集／トランスポーター4. 有機アニオントランスポーター (OAT). 臨床薬理. 2004 ; 35 (2) : 67.
- 32) 南山堂医学大辞典18版
- 33) P. Bardich-Crovo, et al. : J Infect Dis. 1997 ; 176 (2) : 406.
- 34) ハリソン内科学 (15版), メディカル・サイエンス・インターナショナル

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における承認された効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【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

【用法・用量】

通常、成人にはアデホビル ピボキシルとして、1回10mgを1日1回経口投与する。

主要国における承認申請等の状況

国名	販売名	会社名	承認年月日	含量	効能・効果	用法・用量
米国	Hepsera™	Gilead Sciences	2002年9月	10mg（錠剤）	慢性B型肝炎 ^{注）}	10mg×1回/日
欧州		Gilead Sciences	2003年3月			
シンガポール		GlaxoSmithKline	2003年6月			
香港		GlaxoSmithKline	2003年7月			
カナダ		Gilead Sciences	2003年8月			
オーストラリア		Gilead Sciences	2003年9月			

注）米国及び欧州における添付文書中の効能・効果は以下のとおりである。

国名	米国
販売名	HEPSERA (adefovir dipivoxil)
承認年月日 ¹	2002年9月20日
剤形・含量	錠剤：10mg（アデホビル ジピボキシル）
効能・効果	ヘプセラは、B型肝炎ウイルスの増殖が確認され、血清中アミノトランスフェラーゼ（ALT又はAST）の持続的な上昇、あるいは組織学的に進行中の疾患が確認された、12歳以上のB型慢性肝炎の治療に適応される。 この適応症は、代償性肝機能を伴うHBe抗原陽性及びHBe抗原陰性の成人B型慢性肝炎患者、及び代償性又は非代償性肝機能を伴うラミブジン耐性B型肝炎ウイルスの臨床的兆候がある成人患者における組織学的、ウイルス学的、生化学的、血清学的効果に基づいている。 12歳以上18歳未満においては、適応症は代償性肝機能を伴うHBe抗原陽性のB型慢性肝炎患者におけるウイルス学的、生化学的効果に基づいている。
用法・用量 ²	B型慢性肝疾患の治療：ヘプセラ10mg錠を食事に関係なく1日1回経口投与する。最適な治療期間は不明である。 ヘプセラは12歳未満の患者への投与は推奨されていない。

1. B型慢性肝疾患適応の承認年月日

（2012年11月）

2. B型慢性肝疾患に関する効能・効果、用法・用量

X II. 参考資料

国 名	欧州
販 売 名	Hepsera 10mg tablets
承認年月日 ¹	2003 年 3 月 6 日
剤形・含量	錠剤：10mg（アデホビル ジピボキシル）
効能・効果	ヘプセラ 10mg 錠は、以下の成人の B 型慢性肝疾患の治療に用いる。 ・代償性肝疾患（活発なウイルス増殖、持続的な血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇、活動性の炎症と線維症の組織学的所見を伴う）。ヘプセラの使用は、耐性獲得の genetic barrier が高い他の抗ウイルス剤の使用が不可能又は不適切な場合にのみ考慮される。 ・非代償性肝疾患（ヘプセラと交叉耐性を有さない第二選択薬との併用）
用法・用量 ²	成人 ヘプセラの推奨用量は 10mg（1 錠）を 1 日 1 回、食事に関係なく経口投与する。 より高用量の投与はなされるべきではない。 最適な投与期間は不明である。治療反応と肝細胞癌や非代償性肝硬変などの長期投与結果との関係性は不明である。 非代償性肝疾患患者において、アデホビルへの耐性発現を減らし、速やかなウイルス増殖抑制を達成するため、アデホビルと交叉耐性を有さない第二選択薬との併用療法に使用されるべきである。 B 型肝炎ウイルスの生化学的、ウイルス学的、血清学的マーカーを 6 ヶ月ごとに検査すること。 投与中止については以下のように考えられる。 －HBe 抗原陽性で肝硬変を有しない患者の場合、HBe セロコンバージョン[HBe 抗原消失、HBV-DNA 陰性化、抗 HBe 抗体検出]が確認されてから少なくとも 6～12 ヶ月間、又は HBs セロコンバージョンが認められるもしくは治療効果が認められなくなるまで投与すること。投与中止後は、遅発性ウイルス学的再発が生じた場合に発見できるように、血清 ALT 及び HBV-DNA 量を定期的に追跡すること。 －HBe 抗原陰性で肝硬変を有しない患者の場合、少なくとも HBs セロコンバージョンが認められる又は治療効果が認められなくなるまで投与すること。2 年を超えて長期間投与した場合は定期的に再評価を行い、選択した治療を継続することが患者にとって依然として適切であることを確認することが推奨される。 非代償性肝疾患あるいは肝硬変の患者においては、治療の中断は推奨されない。

1. B 型慢性肝疾患適応の承認年月日

(2015 年 8 月)

2. B 型慢性肝疾患に関する効能・効果、用法・用量

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

(FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA 及びオーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）においてアデホビルの静脈内投与時に、早期吸収胚数の増加及び催奇形性が認められた。〕
- (2) 妊娠可能な婦人に対しては避妊するよう指導すること。〔ヒト胎児の発育における本剤の安全性は確認されていない。〕
- (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2012 年 11 月米国添付文書)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2016 年 12 月 TGA* database)

*Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

FDA Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

18 歳未満の患者に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2012 年 11 月)	Pediatric Use Pediatric patients 2 to less than 12 years: Patients 2 to less than 12 years of age were also evaluated in Study 518. The efficacy of adefovir dipivoxil was not significantly different from placebo in patients less than 12 years of age. HEPSERA is not recommended for use in children below 12 years of age.

X II. 参考資料

出典	記載内容
英国の SPC (2015 年 8 月)	Paediatric population Because of insufficient data on safety and efficacy, Hepsera should not be used in children under the age of 18 years.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

[資料請求・問い合わせ先]

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1

TEL : 0120-561-007 (9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

<http://jp.gsk.com>