

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（1998年9月）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品

ヘプセラ錠[®]10

Hepsera[®] Tablets

剤形	素錠
規格・含量	1錠中アデホビルピボキシル10mg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・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	輸入承認年月日：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・輸入・発売・ 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
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
 - (1) 和 名…………… 3
 - (2) 洋 名…………… 3
2. 一般名…………… 3
 - (1) 和 名(命名法)…………… 3
 - (2) 洋 名(命名法)…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名(命名法)…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 4
2. 物理化学的性状…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 5
 - (7) その他の主な示性値…………… 5
3. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
4. 有効成分の確認試験法…………… 5
5. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形…………… 6
 - (1) 剤形の区別及び性状…………… 6
 - (2) 識別コード…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 6
3. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
4. 溶出試験…………… 7
5. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
6. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
7. 容器の材質…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
 - (1) 効能又は効果…………… 8
 - (2) 効能又は効果に関連する
使用上の注意…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
 - (1) 用法及び用量…………… 8
 - (2) 用法及び用量に関連する
使用上の注意…………… 8
3. 臨床成績…………… 9
 - (1) 臨床効果…………… 9
 - (2) 臨床薬理試験…………… 12
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験…………… 12
 - (4) 検証的試験…………… 13
 - (5) 治療的使用…………… 13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物
又は化合物群…………… 14
2. 薬理作用…………… 14
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 14
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法…………… 17
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 17
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 17
 - (3) 通常用量での血中濃度…………… 17
 - (4) 中毒症状を発現する血中濃度…………… 21
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 21
 - (1) 吸収速度定数…………… 21
 - (2) バイオアベイラビリティ…………… 21
 - (3) 消失速度定数…………… 22
 - (4) クリアランス…………… 22
 - (5) 分布容積…………… 22
 - (6) 血漿蛋白結合率…………… 22
3. 吸 収…………… 22
4. 分 布…………… 22
 - (1) 血液-脳関門通過性…………… 22
 - (2) 胎児への移行性…………… 22
 - (3) 乳汁中への移行性…………… 22
 - (4) 髄液への移行性…………… 22
 - (5) その他の組織への移行性…………… 22

5. 代謝	23
(1) 代謝部位及び代謝経路	23
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23
6. 排泄	23
(1) 排泄部位	23
(2) 排泄率	23
(3) 排泄速度	23
7. 透析等による除去率	23
(1) 腹膜透析	23
(2) 血液透析	23
(3) 直接血液灌流	24

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	25
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由	26
4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由	28
5. 慎重投与内容とその理由	30
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	31
7. 相互作用	34
(1) 併用禁忌とその理由	34
(2) 併用注意とその理由	34
8. 副作用	37
(1) 副作用の概要	37
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床 検査値異常一覧	40
(3) 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
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	41
9. 高齢者への投与	42
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	42
11. 小児等への投与	42

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
13. 過量投与	43
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に 留意すべき必須事項等)	43
15. その他の注意	43

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	45
2. 毒性	45
(1) 単回投与毒性試験	45
(2) 反復投与毒性試験	45
(3) 生殖発生毒性試験	46
(4) その他の特殊毒性	47

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	48
2. 貯法・保存条件	48
3. 薬剤取扱い上の注意点	48
4. 承認条件	48
5. 包装	48
6. 同一成分・同効薬	48
7. 国際誕生年月日	48
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	48
9. 薬価基準収載日	48
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加 等の年月日及びその内容	48
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	48
12. 再審査期間	48
13. 長期投与の可否	49
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	49
15. 保険給付上の注意	49

XI. 文献

1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	50

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	51
------------	----

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. 製品の特徴及び有用性

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。
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*)。
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。

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。

I. 概要に関する項目

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369例中、27例（7.3％）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものはクレアチニン増加4例（1.1％）、腎機能障害3例（0.8％）であった（第5回安全性定期報告時）。

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[®] Tablets

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

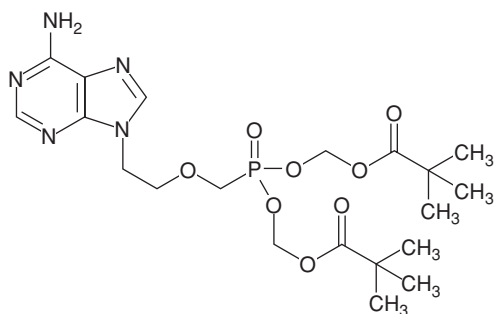
アデホビルピボキシル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

adefovir pivoxil (JAN)

adefovir (INN)

3. 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

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

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. 有効成分の規制区分

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品

2. 物理化学的性状

(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および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（pH7）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。

3. 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カ月	性状 水分 含量 類縁物質 粉末X線 示差走査熱量測定	含量わずかに低下 類縁物質総量わずかに増加	
加速試験	25℃ 60%RH	PE袋 ¹⁾ / HDPEドラム ²⁾ (密栓)	1、3、6カ月		含量低下 類縁物質増加	
苛酷試験	温度	30℃ 60%RH	PE袋 ¹⁾ / HDPEドラム ²⁾ (密栓)		1、3、6カ月	塊状に変化 含量低下 類縁物質増加
	湿度	25℃60%RH、 30℃60%RH	PE袋 ¹⁾ / HDPEドラム ²⁾ (開封)		1、3、6カ月	含量低下 類縁物質増加
	光	白色蛍光 ランプ	PE袋 (曝光)		1、3、6カ月 ³⁾	変化なし
	光	昼光色蛍光 ランプ	ベトリ皿 (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

4. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル法

5. 有効成分の定量法




液体クロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

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) 識別コード

GS KNU

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

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、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

3. 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⁾ カ月	性状 ²⁾ 含量 類縁物質 溶出試験 硬度 水分	含量低下 (最大4.2%/24カ月) 類縁物質増加 水分わずかに減少
		30℃ 70%RH	HDPEボトル (密栓)	3、6、9、12、 18、24カ月		含量低下 (最大6.1%/24カ月) 類縁物質増加 水分わずかに減少
		40℃ 75%RH	HDPEボトル (密栓)	1、3、6カ月		含量低下 (最大7.3%/6カ月) 類縁物質増加 水分わずかに増加
苛酷試験	湿度	25℃ 60%RH	ペトリ皿	2、4、6週間		含量低下 (2.1%/6週) 類縁物質増加 水分増加
	温度 及び 湿度	40℃ 75%RH	ペトリ皿	1、2週間		含量低下 (6.6%/2週) 類縁物質増加 水分増加
	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および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の分包品および無包装品の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カ月	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種類のサッシュェ（セロポリフィルム：透湿性大、および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、類縁物質および水分について測定した。

試験結果：

2種類のサッシュェとも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。

4. 溶出試験

(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)

5. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

6. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(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。

(2) 効能又は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）。

2. 用法及び用量

(1) 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。

(2) 用法及び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）。
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）。
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。
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。腎機能障害患者に対し本剤を投与する場合には、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（「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。

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、本剤は投与量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（本剤の分割又は粉碎時の安定性に関するデータは得られていない）。
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^{1) 2)}。

3. 臨床成績

(1) 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。

国内外3試験における血清HBV-DNA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

V. 治療に関する項目

国内外3試験における血清ALT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」：Knodell 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

②YMDD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および血清ALTの変化量は以下のとおりである。

国内外3試験における血清HBV-DNA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)	

V. 治療に関する項目

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および非代償性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。

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および血清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)

(2) 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またはプラセボを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または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^{3) 4)}。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、1回10mg 1日1回、ラミブジン100mg 1日1回と併用である。

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

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

(3) 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または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⁵⁾。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、ラミブジン100mg 1日1回と併用である。

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

(4) 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または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^{6) 7)}。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、ラミブジン100mg 1日1回と併用である。

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

7) 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単独投与群またはラミブジン100mgとの併用投与群およ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単独投与群およ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および良好な忍容性が認められた⁸⁾。

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）およびHBe抗原陽性または陰性の非代償性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および忍容性を示した⁹⁾。

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

9) 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。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験

該当しない。

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当物質なし。

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¹⁰⁾、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^{11) 12)}。また、基質としてDNAに取り込まれ、DAN鎖を遮断することによりHBV-DNAの複製を阻害する¹³⁾。

(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、ラミブジンと併用することで相乗的あるいは相加的に増大した¹⁴⁾。

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	$0.46 \pm 0.15^a)$	$21 \pm 6.9^c)$	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	$0.68 \pm 0.22^b)$	$17 \pm 5.6^c)$	相乗的
	1 : 9	0.13 ± 0.01	0.98	$0.69 \pm 0.23^b)$	$20 \pm 6.6^c)$	相乗的

平均値 \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 $p < 0.05$ および $p < 0.1$ 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) = $da/Da + db/Db$ 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) $CI = da/Da + db/Db = 1$ （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変異ウイルスに対する抗ウイルス活性 (*in vitro*)

ラミブジン低感受性のYMDD変異（M552I、M552VおよびL528M/M552V）をもつHBV DNAポリメラーゼに対して、アデホビル二リン酸は野生型とほぼ同じ K_i 値（野生型の $0.79 \sim 2.2$ 倍）で阻害活性を示し、野生株および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。

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	アデホビル二リン酸		ラミブジン三リン酸	
	K _i 値 (μmol/L) (平均値±SD, n=3)	K _i 比 ^{a)}	K _i 値 (μmol/L) (平均値±SD, n=3)	K _i 比 ^{a)}
野生型	0.10±0.01	1	0.25±0.03	1
M552I	0.13±0.03	1.3	2.0±0.1	8.0
M552V	0.22±0.02	2.2	4.9±0.4	19.6
L528M/M552V	0.079±0.018	0.79	6.3±2.4	25.2
L528M	0.23±0.04	2.3	0.64±0.04	2.6

a) 変異型K_i値/野生型K_i値

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¹⁵⁾。

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量および肝臓中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^{16) 17)}。 *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)

(1) 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¹⁸⁾。

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^{19) 20)}。

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。

(2) 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

VI. 薬効薬理に関する項目

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。

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。

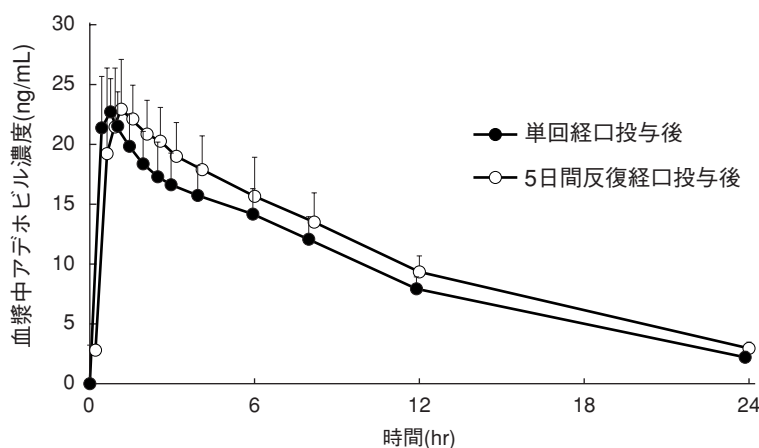
(2) 最高血中濃度到達時間

次項を参照。

(3) 通常用量での血中濃度

1) 健康成人における薬物動態

健康成人男性12例に本剤10mgを空腹時単回投与および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およ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および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を単回および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（平均値±標準偏差、n=12）

健康成人男性に本剤10mgを単回および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-∞} (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-∞})	1.05±0.12	

t_{max}以外のパラメータ：平均値±標準偏差

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（fe₀₋₄₈）、

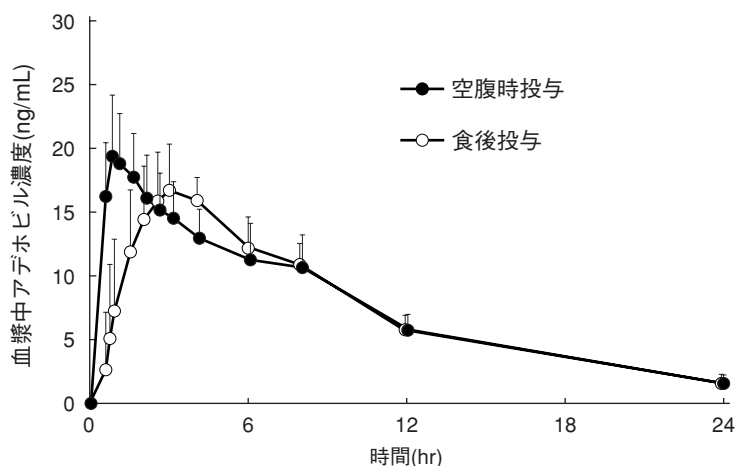
c) 投与後24時間までの尿中排泄率（fe₀₋₂₄）

VII. 薬物動態に関する項目

2) 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を空腹時および食後に単回投与し血漿中アデホビル濃度および薬物動態パラメータを検討した。

AUC_{0-t}および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%）および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 を空腹時およ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（平均値±標準偏差、n=18）

本剤10mgを空腹時およ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)

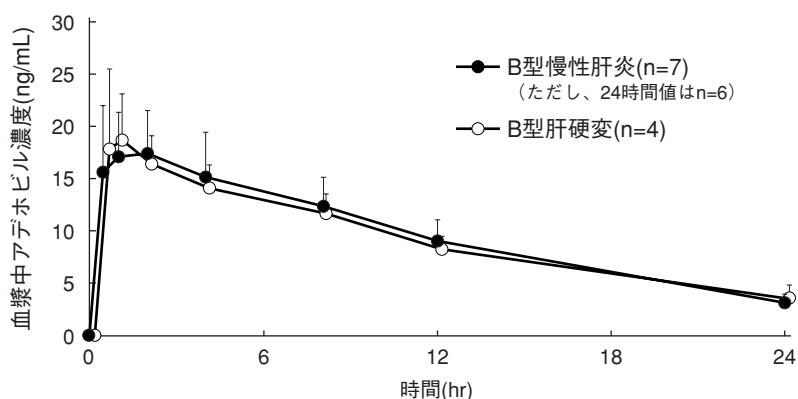
b) t_{max}のみ中央値

3) B型慢性肝疾患患者（B型慢性肝炎患者及びB型肝炎硬変患者）

(ラミブジン併用時)

ラミブジン100mgを投与中の日本のB型慢性肝疾患患者に、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型肝炎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（平均値±標準偏差）

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-∞} (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：平均値±標準偏差

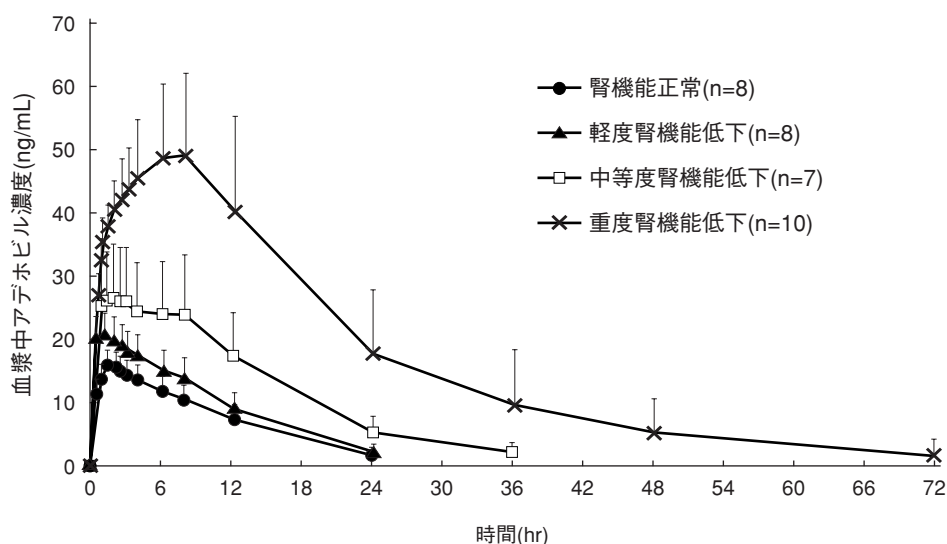
t_{max}：中央値（範囲）

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）

VII. 薬物動態に関する項目

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および腎機能が低下した成人に本剤10mgを空腹時に単回投与した時、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 および CL_r ）がいずれも約30%減少し、曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ および 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。中等度およ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。



腎機能正常者およ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（平均値±標準偏差）

腎機能正常者およ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

腎機能の程度 (CL_{cr} : mL/min)	例数	CL_{cr} (mL/min)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	CL_r (mL/min)	f_e (%) ^{a)}
腎機能正常 ^{b)} (>80)	7	100.6 (83.1-149.9)	17.5 (13.3-21.8)	1.0 (0.5-3.0)	197 (145-264)	7.01 (5.44-8.94)	454 (344-626)	211 (172-316)	49.4 (35.6-70.6)
軽度腎機能低下 (50-80)	8	63.5 (46.3-95.6)	22.1 (15.8-28.2)	1.0 (0.5-2.0)	261 (174-340)	7.16 (5.95-8.67)	324 (267-523)	149 (94.7-205)	43.7 (27.9-50.5)
中等度腎機能低下 (30-49)	7	41.4 (23.5-52.0)	27.3 (15.9-38.5)	1.5 (0.5-3.0)	420 (214-691)	7.44 (5.68-11.9)	195 (131-425)	85.9 (49.5-119)	38.6 (27.7-42.7)
重度腎機能低下 (<30)	10	16.9 (10.1-29.7)	50.7 (34.7-72.8)	8.0 (0.5-12.0)	1115 (420-2762)	14.7 (6.59-22.8)	70.0 (32.9-216)	34.8 (11.6-75.8)	35.4 (31.9-66.2)

C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ ：幾何平均値（範囲）、そのほかのパラメータ：中央値（範囲）

a) 投与後96時間までの尿中排泄率（アデホビル投与量に対する%）

b) $AUC_{0-\infty}$ 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。

5) 多剤併用投与時の薬物動態 (外国人における成績)

本剤10mgおよびラミブジン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}およびAUC₀₋₂₄:幾何最小二乗平均値

t_{max}およびt_{1/2}:中央値

同様に、本剤10mgおよびラミブジン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}およびAUC₀₋₂₄:幾何最小二乗平均値

t_{max}およびt_{1/2}:中央値

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし。

(2) バイオアベイラビリティ

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および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。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) 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。

(5) 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 ± 9 mL/kgである。

(6) 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0.1～25 μ g/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 ^{14}C -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、消化管および腎臓で高く、脳では低いことが示された。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし。

(3) 乳汁中への移行性

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

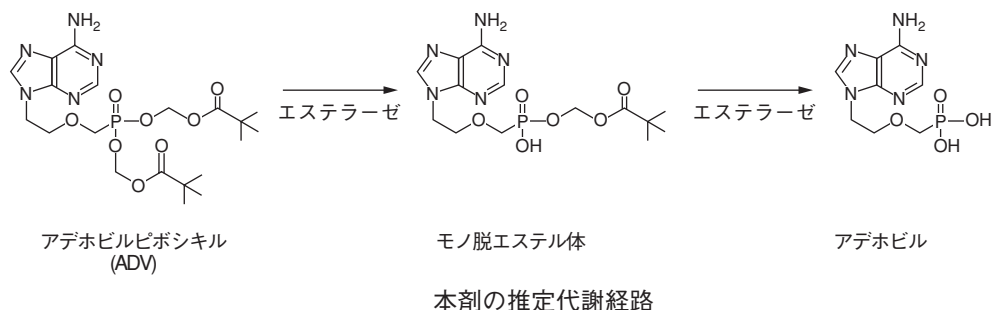
〈参考〉

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、アデホビルに代謝される。



(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

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を経口投与した時のアデホビルの尿中排泄率は約60%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

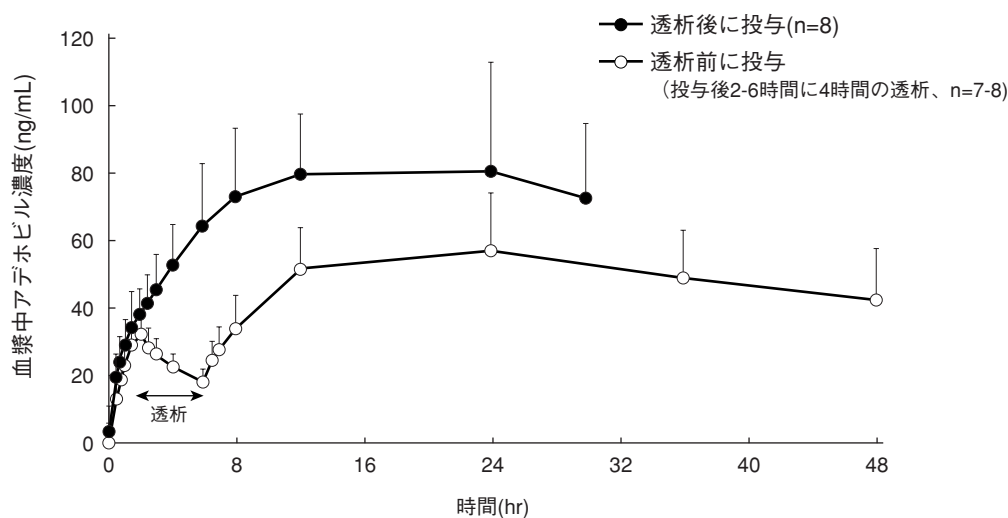
該当資料なし。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

中央値)の除去効率(投与量の約36%相当)であった。血液透析終了後は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(平均値±標準偏差)

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の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} およびAUC:幾何平均値(範囲)、そのほか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) AUC_{0-48} 、 c) AUC_{0-30}

(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カ月間は原則として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。この様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¹⁰⁾。

したがって、本剤投与終了後少なくとも4カ月間は原則として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）および必要に応じ総ビリルビン）の測定を行う必要がある、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

【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・効果に関連する使用上の注意とその理由

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または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型慢性肝炎およびB型肝硬変患者を対象とし、本剤10mgおよびラミブジン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²¹⁾。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⁹⁾。

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命的な転帰を辿る場合があるとの報告^{22) 23)}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^{24) 25)}(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。

〈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.1²⁴⁾

患者		1日投与量 投与期間	経過および処置	
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	<p>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。</p> <p>2001年2月21日 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。</p> <p>2001年6月 ALT値が正常上限の5倍まで増加した。</p> <p>2001年7月14日 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、腎不全および肝細胞癌は認めなかった。</p> <p>2001年7月18日 ALT：基準範囲上限の20倍まで上昇、ビリルビン：337μmol/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、脳症および肝不全が増悪。</p> <p>2001年8月5日 患者は死亡。</p>

No.2²⁵⁾

患者		1日投与量 投与期間	経過および処置	
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ヵ月間 ↓ 4ヵ月中断 ↓ 投与再開 (継続) 本剤 10mg 19日間	2001年1月11日	<p>HBe抗原陽性、HBV-DNA 330Meq/mL、ラミブジン(100mg/日)の投与開始。</p> <p>2002年8月9日 ラミブジンの投与中断。</p> <p>2002年12月9日 ASTおよびALTの上昇を認めたためラミブジンの再投与開始。</p> <p>2003年3月 HBV-DNAが増加傾向であった。</p> <p>2003年11月27日 AST：48U/L、ALT：82U/L</p> <p>2003年12月27日 全身倦怠感が出現。AST：779U/L、ALT：998U/Lとさらに上昇。</p> <p>2004年1月6日 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：140μg/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およ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。</p> <p>2004年1月7日 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。</p> <p>2004年1月8日 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。</p> <p>2004年1月25日 肝不全で死亡。</p>
(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				

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

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（「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。

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、およ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。

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（「8. 副作用(1) 副作用の概要1) 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応じて、投与間隔の調節を行うこと。

HIV感染症患者に本剤60mgまたは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細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^{26) 27)}。また、B型慢性肝炎患者に本剤10mgまたは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%（ $P < 0.001$ ）に認められた⁶⁾。

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。腎機能障害患者に対し本剤を投与する場合には、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（「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、糸球体濾過およ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。また、これら腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合には、血清クレアチニンおよ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）。

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また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}および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。

本剤10mg単回経口投与後の薬物動態パラメータ

CL _{cr} (mL/min)	>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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈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

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(本剤の分割又は粉碎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、本剤の分割または粉碎時の安定性に関するデータは得られていない。

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。

〈解説〉

HIVに重複感染している患者への本剤およびラミブジン(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または腎機能検査値の有意な変動は認められていない²⁾。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¹⁾。

5. 慎重投与内容とその理由

(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およ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（「4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照）。また、本剤の投与中は、血清クレアチニンおよ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）。

(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（「4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」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

(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。

(2) 本剤の投与中は腎機能検査値の測定を行う等腎機能障害の発現に注意すること。特に、腎機能障害のある患者又はその既往歴のある患者においては、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（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」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いるので、本剤の投与中は腎機能検査値の測定を行う等、腎機能障害の発現に注意すること。

特に、腎機能障害を合併している患者またはその既往歴のある患者においては、本剤に関連した腎機能障害の特異的な指標であると考えられている血清クレアチニンおよび血清リン^{注)}を定期的に観察し、腎機能障害の発現に十分注意すること。

参考として、本剤投与中に血清クレアチニン上昇がみられ、減量して本剤の投与を継続した症例を次頁に示す²⁸⁾。

注) 血清クレアチニンおよび血清リンを測定する理由

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

HIV感染症患者を対象とし、本剤を高用量投与した臨床試験において、本剤に起因する腎機能障害が認められた症例の血清炭酸塩、尿糖、尿蛋白、血清クレアチニンおよび血清リンの変動を検討した結果、用量依存的に変動するのは血清クレアチニンおよび血清リンであったため、これら2つの検査項目が、本剤に関連した腎機能障害の特異的な指標であると考えられた。

(参考：本剤投与中にクレアチニン上昇が認められ、本剤を減量して投与を継続した症例²⁸⁾)

No.1

患者		1日投与量 観察期間	経過及び処置	
性・ 年齢	使用理由 [合併症等]			
男 60歳	B型慢性肝炎 [肝移植後]	ラミブジン 100mg 4年4か月 本剤 10mg 10か月間 ↓ 5mg 4か月間	1995年7月 1995年10月 1996年6月 1997年8月 1998年8月 1998年9月 1999年7月 1999年11月	HBe抗原およびHBV-DNA陽性。 ラミブジン(100mg/日)の投与を開始した。 HBV-DNAは陰性化した。臨床症状は悪化した。 肝移植を施行した。免疫抑制剤としてプレドニゾロン及びタクロリムスを投与した。 HBV-DNAの再増殖が認められ、HBV-DNAポリメラーゼの552及び528番目に変異が認められた(M552V、L528M)が、ラミブジンの投与は継続した。 肝生検の所見：グレード2、ステージ1 肝生検の所見：グレード4、ステージ3 ラミブジンは継続して本剤(10mg/日)の投与を開始。クレアチニン：1.2mg/dL、血清リン：2.5mg/dL HBV-DNAは5 log ₁₀ コピー/mL減少した。 血清クレアチニン増加が認められたため(検査値不明)、本剤を減量*(5mg/日)したところHBV-DNAが1 log ₁₀ コピー/mL増加した。肝生検の所見は、グレード1、ステージ1であった。 クレアチニン：1.9mg/dL、血清リン：3.4mg/dL
(併用薬) プレドニゾロン、タクロリムス				

* 本剤の分割または粉碎時の安定性に関するデータは得られていない。

No.2

患者		1日投与量 観察期間	経過及び処置	
性・ 年齢	使用理由 [合併症等]			
女 41歳	B型肝炎硬変 [肝移植後]	ラミブジン 100mg 4年7か月 本剤 10mg 4か月間 ↓ 5mg 8か月間	1995年4月 1995年5月 1996年1月 (肝移植8か月後) 1997年4月 1997年6月 1998年11月 1998年12月 1999年3月 1999年8月 1999年11月	HBe抗原およびHBV-DNA陽性。 ラミブジン(100mg/日)の投与を開始した。 HBV-DNAは陰性化し、肝移植を実施。ラミブジンの投与は継続し、免疫抑制剤としてシクロスポリン及び低用量のプレドニゾロンを投与した。 M552Iの変異ウイルスが検出された。 Famciclovirを76日間投与したが、さらにL528Mの変異ウイルスが検出された。肝生検により肝小葉肝炎が確認された。ウイルス抑制が認められず、臨床症状が悪化したため、Famciclovirおよびプレドニゾロンの投与を中止した。 腹水を認めた。 肝生検により肝硬変と診断した。 ラミブジンは継続して、本剤(10mg/日)の投与を開始。クレアチニン：1.6mg/dL、血清リン：4mg/dL HBV-DNAは2 log ₁₀ コピー/mLまで減少した。 血清クレアチニンが投与開始時から1.3mg/dL増加したため、本剤を減量*(5mg/日)した。 臨床症状が悪化し、再度、肝移植となった。 HBV-DNAは抑制されていたが、臨床症状の改善が認められないため、肝移植片の免疫学的染色を行ったが、HBVの表面抗原は10%未満であった。 肝移植後も本剤(5mg/日)およびラミブジンの投与は継続し、高用量(1,000U/L以上)の抗HBs HB免疫グロブリンを投与した。 タクロリムスによる中等度の腎不全が認められたが、本剤およびラミブジンの投与は継続した。再移植後はHBV-DNAは検出限界以下に保たれた。 クレアチニン：1.7mg/dL、血清リン：3.4mg/dL
(併用薬) プレドニゾロン、Famciclovir、シクロスポリン、タクロリムス				

* 本剤の分割または粉碎時の安定性に関するデータは得られていない。

- (3) 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カ月は少なくとも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）。

- (4) 重度の肝疾患患者やB型肝炎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型肝炎硬変患者では、投与開始直後に病態の進展により致命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。

- (5) 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。

(6) 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、本剤の投与中また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}およびAUCが各々33%および23%増加したとの報告がある²⁹⁾。

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、消失半減期およ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、糸球体濾過およ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、尿中に排泄されると考えられている。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³⁰⁾。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、hOATにより輸送される薬物、およびhOAT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、薬物の尿中排泄およ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					カルバベネム系抗生物質				
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	○	○	○	○	ベタミプロン	○	×	○	○
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*なし (2mMで阻害作用を示さない場合とした。hOATによる輸送を阻害する可能性なし)

*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通り記載している。

【薬物動態】

2. 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

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369例中、27例(7.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものはクレアチニン増加4例(1.1%)、腎機能障害3例(0.8%)であった(第5回安全性定期報告時)。

1) 重大な副作用と初期症状

1) 腎不全又は重度の腎機能障害：腎機能障害、腎不全(頻度不明^{注1)}、²⁾、腎尿細管障害、ファンコニー症候群(頻度不明^{注1)})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。また、他の海外臨床試験において、本剤の承認用量(10mg/日)の3~12倍の用量を20週以上投与した患者で、血清クレアチニン増加、血清リン低下が報告されている。

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。

注2) 海外での頻度：1%~10%未満

〈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の再増殖および肝炎再燃を認めた肝移植待機患者(n=226)または肝移植施行患者(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またはその他腎毒性を有する薬剤の併用、②腎機能低下(クレアチニークリアランス<50mL/min)の合併、③高血圧、糖尿病の既往、④移植、など腎機能障

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

また、本剤を承認用量の3～12倍の用量を投与した海外の臨床試験において、血清クレアチニン増加、血清リン減少が認められた時期は、いずれの用量においても20週以降であったことが報告されている。

〈参考：本剤の高用量投与における血清クレアチニン増加およ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/日または120mg/日を投与した2試験(下表A、B)および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)および血清リン減少(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およ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

2) 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)：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(頻度不明^{注1)})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、乳酸アシドーシスおよ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。

2) その他の副作用

	1～2%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
腎 臓	クレアチニン増加	腎機能障害	
消 化 器		悪心、腹痛、下痢	鼓腸 ^{注2)} 、消化不良 ^{注2)}
精 神 神 経 系		頭痛	
そ の 他		無力症	血中リン減少 ^{注2)} 、ミオパシー、骨軟化症

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。

注2) 海外での頻度：1%～10%未満

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

米国ならびに英国の添付文書の記載を参考として、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⁸⁾。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 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およ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* (発売～2007年9月)
調査施設数	15	87
調査症例数	36	369
副作用等の発現症例数	6	27
副作用等の発現件数	6	48
副作用等の発現症例率	16.67	7.32
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 (1.08)
上腹部痛	0 (0.00)	1 (0.27)
腹水	0 (0.00)	1 (0.27)
下痢	0 (0.00)	1 (0.27)
悪心	1 (2.78)	0 (0.00)
胃不快感	0 (0.00)	1 (0.27)
全身障害および投与局所様態	0 (0.00)	3 (0.81)
倦怠感	0 (0.00)	2 (0.54)
発熱	0 (0.00)	1 (0.27)
肝胆道系障害	0 (0.00)	4 (1.08)
肝機能異常	0 (0.00)	2 (0.54)
肝障害	0 (0.00)	2 (0.54)
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	4 (1.08)
B型肝炎	0 (0.00)	1 (0.27)
鼻咽頭炎	0 (0.00)	2 (0.54)
敗血症性ショック	0 (0.00)	1 (0.27)
臨床検査	4 (11.11)	10 (2.71)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	2 (0.54)
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 (0.54)
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 (0.27)
血中クレアチニン増加	1 (2.78)	4 (1.08)
カルニチン減少	1 (2.78)	0 (0.00)
血小板数減少	0 (0.00)	1 (0.27)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.00)	1 (0.27)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.78)	1 (0.27)
代謝および栄養障害	0 (0.00)	1 (0.27)
食欲減退	0 (0.00)	1 (0.27)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.78)	2 (0.54)
関節痛	0 (0.00)	1 (0.27)
背部痛	1 (2.78)	1 (0.27)
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)	2 (0.54)
肝臓血管腫	0 (0.00)	1 (0.27)
肝の悪性新生物	0 (0.00)	1 (0.27)
神経系障害	0 (0.00)	3 (0.81)
体位性めまい	0 (0.00)	1 (0.27)
頭痛	0 (0.00)	1 (0.27)
片麻痺	0 (0.00)	1 (0.27)
感覚鈍麻	0 (0.00)	2 (0.54)
意識消失	0 (0.00)	1 (0.27)
腎および尿路障害	0 (0.00)	4 (1.08)
尿管結石	0 (0.00)	1 (0.27)
腎症	0 (0.00)	1 (0.27)
腎機能障害	0 (0.00)	3 (0.81)
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	1 (0.27)
前立腺炎	0 (0.00)	1 (0.27)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	4 (1.08)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.27)
そう痒症	0 (0.00)	1 (0.27)
乾癬	0 (0.00)	1 (0.27)
脂漏性皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.27)

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

* 第5回安全性定期報告時

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型慢性肝炎患者に対し、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。

- (3) 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。
- (4) 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」の項参照。

9. 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およ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

(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および、奇形(全身浮腫、臍ヘルニア、曲尾等)および変異(過剰肋骨)の発現頻度の増加がみられている。

したがって、妊婦また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。

(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指導すること。

(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

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

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。

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. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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

(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およびラットに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、がん原性を有さないと考えられた¹⁰⁾。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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およびサルを用いた反復経口投与毒性試験において、尿細管上皮の細胞および核の大型化、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。

(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およ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、乳児期およ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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

中枢神経系、心血管系、呼吸系、胃腸管系および腎／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、尿量および電解質（Na⁺、K⁺、または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回換気量					
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：尿量および Na ⁺ ・K ⁺ ・Cl ⁻ 排泄量 の低値 30mg/kg：尿量および 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

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

ラットおよ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）およびサル（5mg/kg/日以上）において、尿細管上皮細胞およびその核の大型化、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・液状便および嘔吐もみられた。5mg/kg/日以上において、肝酵素（ALT、AST）の上昇および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、剖検および病理学的検査において肝臓およ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。

IX. 非臨床試験に関する項目

ADVをラットおよびサルにそれぞれ37および25mg/kg/日まで経口投与した時の曝露量（AUCまたは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および0.9倍に相当した。さらに、高用量の10および5mg/kg/日をそれぞれラットおよ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および4.7倍に相当した。

腎臓に対する無毒性量および最小毒性量

動物種	ラット		
	4週間	13週間	26週間
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		
	4週間	13週間	52週間
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（尿細管上皮の細胞およ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および着床までの初期胚発生に関する試験では、雌雄受胎能およ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。ラットおよびウサギの胚・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およ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）およ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。

ラットの出生前およ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および摂餌量の低値がみられ、F₁出生児では体重増加抑制および4日生存率の低下がみられたが、身体的発育分化・行動発達およ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。母動物および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

マウスおよびラットの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

原薬または製剤に含まれる不純物（有機不純物および残留溶媒）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、また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. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 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）

2. 貯法・保存条件

乾燥剤を同封した気密容器、室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

1. 注意－医師等の処方せん、指示により使用すること。
2. 本剤は劇薬、指定医薬品である。

4. 承認条件

該当しない。

5. 包装

30錠（瓶）

6. 同一成分・同効薬

なし。

7. 国際誕生年月日

2002年9月20日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日：2004年10月22日

承認番号：21600AMY00132000

9. 薬価基準収載日

2004年12月8日

10. 効能・効果追加、用法・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

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

12. 再審査期間

2012年10月21日まで

13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

6250026F1020

15. 保険給付上の注意

該当しない。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Benhamou Y, et al. Gastroenterology 2004; 126(4,Suppl.2): A660.
- 2) Hannon H, et al. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 386.
- 3) Gilson RJC, et al. J Viral Hepat 1999; 6: 387.
- 4) Gilson RJC, et al. Hepatology 1998; 28(4pt2): 491A.
- 5) Heathcote EJ, et al. Hepatology 1998; 28(4pt2): 317A.
- 6) Marcellin P, et al. N Engl J Med 2003; 348(9): 808.
- 7) Hadziyannis SJ, et al. N Engl J Med 2003; 348(9): 800.
- 8) Peters MG, et al. Gastroenterology 2004; 126(1): 91.
- 9) Perrillo R, et al. Gastroenterology 2004; 126(1): 81.
- 10) Robbins BI, et al. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2304.
- 11) Xiong X, et al. Hepatology 1998; 28: 1669.
- 12) Cherrington J M, et al. Antiviral Chemistry & Chemotherapy 1995; 6: 217.
- 13) Balrazini J, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 1499.
- 14) Colledge D, et al. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 551.
- 15) Julander JG, et al. Antiviral Res 2002; 55: 27.
- 16) Qi X, et al. J Hepatol 2004; 40(Suppl.1): 20.
- 17) Angus P, et al. Gastroenterology 2003; 125: 292.
- 18) Locarnini S, et al. J Hepatol 2005; 42(Suppl.2): 17.
- 19) Benhamou Y, et al. Hepatology 2003; 38(Suppl.1): 714A.
- 20) Thibault V, et al. Hepatology 2005; 42(Suppl.1): 581A.
- 21) Kumada H, Intervirology 2003; 46: 377.
- 22) Yuan MF, et al. J Hepatol 2003; 39: 850.
- 23) Lok ASF, et al. Gastroenterology 2003; 125(6): 1714.
- 24) Thabut D, et al. Gut 2003; 52(4): 614.
- 25) 室久俊光ほか. 肝臓 2004; 45(7): 378.
- 26) ADHOC International Steering Committee., HIV Medicine 2002; 3(4): 229.
- 27) Fisher EJ, et al. AIDS 2001; 15: 1695.
- 28) Perrillo R, et al. Hepatology 2000; 32(1): 129.
- 29) Kearney B, et al. J Hepatol 2002; 36(Suppl.1): 100.
- 30) Cihlar T, et al. Mol Pharmacol 1999; 56: 570.
- 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) Bardich-Crovo P, 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

なし。

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

国名	販売名	会社名	承認年月日	含量	用法・用量	効能・効果
米国	Hepsera™	Gilead Sciences	2002年9月	10mg（錠剤）	10mg×1回/日	慢性B型肝炎
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			

米国および欧州における添付文書中の効能・効果は以下のとおり。

- ・ 米国 HEPSERA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またはAST）の持続的な上昇、または組織学的に進行中の疾患が確認された成人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抗原陽性およびHBe抗原陰性の成人B型慢性肝炎患者、および代償性また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。
- ・ 欧州 下記の疾患を併発したB型慢性肝炎の成人の治療
 - ・ 代償性肝疾患（活発なウイルス増殖、持続的なALTの上昇、活発な肝臓の炎症と線維症の組織学的所見などを伴う）
 - ・ 非代償性肝疾患



[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

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>