

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

日本標準商品分類番号
87625

抗ウイルス化学療法剤
ヘプセラ錠 10
Hepsera Tablets 10
アデホビルピボキシル錠

規制区分：

貯 法：乾燥剤を同封した気密容器、室温保存

使用期限：包装に表示

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2002 年 9 月

【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 ヶ月間は原則として 2 週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、ALT(GPT)及び必要に応じ総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けること。

特に、免疫応答の強い患者（黄疸の既往のある患者、重度の急性増悪の既往のある患者、等）あるいは非代償性肝疾患の患者（組織学的に進展し、肝予備能が少ない患者を含む）では、投与終了後に肝炎が重症化することがあり、投与終了後の経過観察をより慎重に行う必要がある。このような患者では本剤の投与終了が困難となり、長期にわたる治療が必要になる場合がある。

【禁忌】（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

【組成・性状】

1. 組成

本剤は 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。
 添加物として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、タルク及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

2. 性状

本剤は白色の素錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	重量
ヘプセラ錠 10	GS KNU	 (7.0mm)		 (2.91mm)	150mg

【効能・効果】

ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された、以下の疾患におけるラミブジンとの併用によるウイルスマーカー及び肝機能の改善
B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 本剤は、ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の悪化が確認された患者のみに投与すること。
2. 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。
3. 本剤を単独投与したときの国内における有効性及び安全性は確立していない。

【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 回経口投与し、ラミブジン 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与にて併用する。

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）。
2. 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。
3. 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	20～49	10～19	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。

4. 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。

5. 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)}。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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）〕
- (2) 非代償性肝硬変患者〔国内における使用経験がない〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はラミブジンと併用投与するため、本剤を用いる際には、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。
- (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）。
- (3) 本剤による B 型慢性肝炎及び B 型肝炎硬変の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B 型慢性肝炎及び B 型肝炎硬変の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用する。
- (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。
- (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。

- (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。
- (7) ラミブジンとの併用における長期投与時（52 週を超える投与）の有効性及び安全性は確立していない。

3. 相互作用

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。
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。

4. 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 グルコサミニダーゼ増加 1 例（2.8%）、Al-P 増加 1 例（2.8%）であった（申請時）。

(1) 重大な副作用

- 腎機能障害**：腎機能障害、腎不全（頻度不明^{注1）, 2)}）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血清クレアチニンの変動が 324 例中 41 例（13%）に認められた。これら症例の多くは、シクロスポリン及びタクロリムスの投与を含む腎機能障害の危険因子を有しており、また、投与前より腎機能の低下又は多くの疾患を有していた肝移植前の非代償性肝疾患患者も含まれていた。なお、これら肝移植前後の患者の 1%（324 例中 3 例）が、腎臓に関連する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。

- 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)}）（ヌクレオシドアナログ併用療法を行っている HIV 感染症患者においてこれらの事象が報告されている。また、非代償性肝疾患を伴う B 型肝炎患者においてもこれらの事象が認められる場合がある）。

(2) その他の副作用

	3%未満	頻度不明 ^{注1)}
腎臓		腎機能障害 ^{注2)} 、クレアチニン増加 ^{注3)}
消化器	悪心	腹痛 ^{注2)} 、鼓腸 ^{注2)} 、下痢 ^{注2)} 、消化不良 ^{注2)}
精神神経系		頭痛 ^{注2)}
その他		無力症 ^{注2)}

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

注3) 海外での頻度：10%以上

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。

5. 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。

6. 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^{注1)}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。

7. 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）。

8. 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³⁾。

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。

9. 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。

10. 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。
- (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。
- (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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 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）（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。

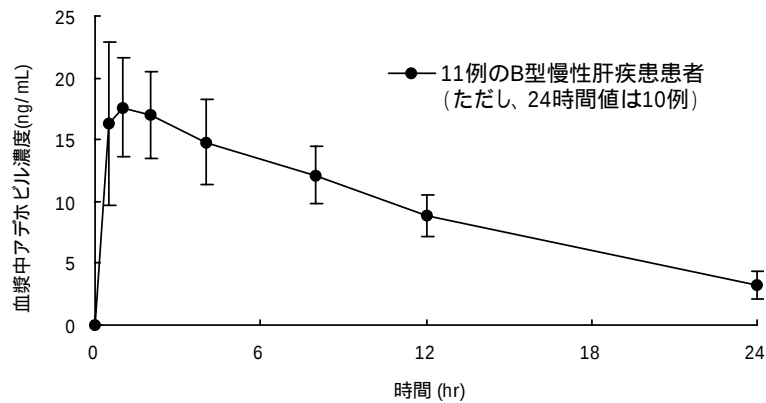


図-1 本剤 10mg を空腹時に初回投与した時（ラミブジン 100mg 併用時）の血漿中アデホビル濃度（Mean±SD）

表-1 本剤 10mg を空腹時に初回投与した時（ラミブジン 100mg 併用時）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	B 型慢性肝疾患患者（n=11）
C_{max} (ng/mL)	20.1±3.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	272.8±51.3
t_{max} (hr)	1.0 (0.5-2.0)
$t_{1/2}$ (hr)	8.23±2.05

t_{max} 以外のパラメータ：Mean±SD、 t_{max} ：中央値（範囲）、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ ：n=10

(2) 健康成人（本剤単独投与時）

アデホビルの薬物動態は、本剤 5～60mg の投与量範囲で線形であった。また、本剤 10mg 投与時の薬物動態は、食事の有無に影響されなかった（外国人データ）。

アデホビルの薬物動態は反復投与によって変化しなかった（日本人データ）。

2. 代謝・排泄

本剤は経口投与後、エステラーゼにより速やかにアデホビルに代謝され、糸球体ろ過及び尿細管分泌により、アデホビルとして腎より排泄される。日本人の健康成人に本剤 10mg を単独で反復経口投与した時、投与後 24 時間までの尿中アデホビル排泄率（投与量に対する%）は、約 60%であった。

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。

3. 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）

クレアチニンクリアランス 30～49 mL/min 又はクレアチニンクリアランス 10～29 mL/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、アデホビルの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ 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）。

表-2 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
$AUC_{0-\infty}$ (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

4. 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）

肝機能障害患者に本剤 10mg を単独で単回経口投与した時の薬物動態は、肝機能が正常な成人と同様であり、肝機能障害患者において、用法・用量を変更する必要はないと考えられた。

5. 相互作用（外国人データ）

以下の表のとおり、健康成人に本剤 10mg とラミブジン 100mg の 1 日 1 回 7 日間併用投与により、両薬の薬物動態は変化しなかった。

表-3 本剤 10mg 及びラミブジン 100mg の単独あるいは併用投与時の薬物動態パラメータ

	アデホビル (n=17)		ラミブジン (n=18)	
	本剤単独	本剤+ラミブジン 併用	ラミブジン単独	ラミブジン+本剤 併用
$C_{\max}$ (ng/mL)	21.1	21.1	999	997
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	198	196	4500	4500
$t_{\max}$ (hr)	1.00	0.80	1.0	1.0
$t_{1/2}$ (hr)	7.17	7.24	9.7	9.4

$C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ ：幾何最小二乗平均

$t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ ：中央値

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。

6. 薬物動態に関するその他のデータ

生物学的利用率（アデホビル換算）：59%（外国人データ）

血漿又は血清蛋白結合率：4%以下（in vitro）

【臨床成績】

1. 有効性

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 2 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。

表-4 国内外 2 試験における血清 HBV-DNA 及び血清 ALT の変化量の推移

	試験番号	対象	投与群	例数	血清 HBV-DNA の変化量 ($\log_{10}$ copies/mL、中央値 [範囲])			血清 ALT の変化量 (U/L、中央値 [範囲])		
					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
国内	ADF30002	HBe 抗原 陽性 / 陰性 (代償性)	本剤 10mg+ ラミブジン 100mg	36	7.80 (6.4 ~ 9.0)	-3.75 (-6.3 ~ -2.0)		111 (48 ~ 977)	-68.5 (-950 ~ +56)	
海外	GS-00-461	HBe 抗原 陽性 (代償性)	プラセボ+ ラミブジン 100mg	19	8.20 (6.08 ~ 8.82)	-0.00 (-0.51 ~ +0.51)	-0.00 (-2.35 ~ +0.96)	70 (39 ~ 201)	-3 (-98 ~ +191)	0 (-59 ~ +74)
			プラセボ+ 本剤 10mg	19	8.42 (7.30 ~ 9.21)	-2.86 (-5.33 ~ -1.93)	-4.04 (-6.17 ~ -1.63)	101 (47 ~ 503)	-18 (-471 ~ +101)	-51 (-481 ~ +51)
			本剤 10mg+ ラミブジン 100mg	20	7.94 (5.89 ~ 8.88)	-2.87 (-4.34 ~ -1.89)	-3.59 (-5.34 ~ -0.35)	73.5 (42 ~ 368)	-15 (-300 ~ +19)	-25 (-348 ~ +34)

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。

表-5 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	例数	血清 HBV-DNA (実測値 : $\log_{10}$ copies/mL、 中央値 [範囲])			血清 ALT (× 基準範囲上限、中央値 [範囲])		
					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	48	8.61 (4.2 ~ 10.1)	8.71 (4.0 ~ 10.3)	8.52 (4.1 ~ 10.0)	2.71 (1.1 ~ 40.1)	1.92 (0.5 ~ 15.9)	1.95 (0.6 ~ 20.3)
			本剤 10mg+ ラミブジン 100mg	46	8.95 (6.6 ~ 10.1)	5.28 (2.3 ~ 7.1)	4.53 (2.3 ~ 6.4)	2.20 (1.0 ~ 18.9)	1.88 (0.5 ~ 17.8)	1.09 (0.4 ~ 4.7)
		HBe 抗原 陽性 / 陰性 (非代償性)	本剤 10mg+ ラミブジン 100mg	40	8.61 (5.4 ~ 10.1)	5.04 (2.3 ~ 7.1)	3.66 (2.3 ~ 6.6)	1.86 (0.6 ~ 16.6)	1.21 (0.3 ~ 4.5)	0.77 (0.4 ~ 2.4)

2. 安全性

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 3 試験において発現した主な副作用を以下の表に示した。

表-6 国内外 3 試験において発現した主な副作用

	試験番号	対象	投与群	例数	副作用
国内	ADF30002	HBe 抗原陽性 / 陰性 (代償性)	本剤 10mg+ ラミブジン 100mg	36	悪心、背部痛、NAG 増加、Al-P 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

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス活性

HBV-DNA をトランスフェクトした HepG2 細胞をアデホビル存在下で 1 週間培養した時、細胞内 HBV 複製は抑制された⁴⁾。また、ラミブジンに対する感受性が低下した YMDD 変異 HBV (L528M, M552I, M552V, L528M/M552V)⁵⁾ 及び B 型肝炎免疫グロブリンエスケーパー変異 (T476N, W501Q)⁶⁾ 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。HBV-DNA を発現するトランスジェニックマウスにアデホビルピボキシルを 10 日間経口投与した時、血清中及び肝臓中の HBV-DNA 濃度は低下した⁷⁾。HBV と近縁のアヒル B 型肝炎ウイルス (DHBV) 感染肝細胞をアデホビル及びラミブジンの共存在下で 9 日間培養した時、細胞内の DHBV ウイルス濃度は相乗的に低下した⁸⁾。

2. 作用機序

アデホビルは細胞内でアデホビルニリン酸にリン酸化され⁹⁾、HBV-DNA ポリメラーゼを選択的に阻害することにより (Ki 値 0.1 $\mu\text{mol/L}$) HBV-DNA の複製を阻害する¹⁰⁾、¹¹⁾。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¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

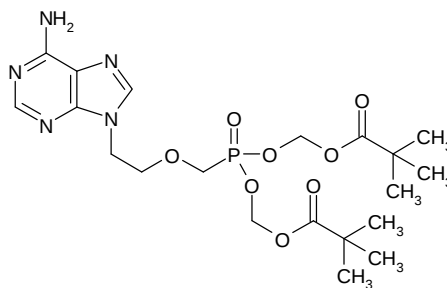
一般名：アデホビルピボキシル

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

分子式： $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_8\text{P}$

分子量：501.47

構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末

融点：98～102

分配係数(log P)：1.91 (オクタノール/リン酸緩衝液(pH7))

【取扱い上の注意】

本剤は、吸湿性があるため乾燥剤入りの包装としている。

【承認条件】

ラミブジン投与中のウイルス増殖による肝機能の悪化例に対する国内市販後調査及び海外情報から、本剤又はラミブジン投与中止後の安全性を確認し、ラミブジンとの併用療法とラミブジンを中止し本薬単独療法としたときの有効性及び安全性を比較検討する試験の実施を考慮すること。

【包装】

ヘブセラ錠 10：30 錠（瓶）

【主要文献】

- 1) Benhamou, Y., et al.: Digestive Disease Week 2004 (DDW 2004), 2004 May 15-20, New Orleans, LA.
- 2) Hannon, H., et al.: Nephrol Dial Transplant., 19, 386-390(2004)
- 3) P.Bardich-Crovo., et al.: Journal of Infectious Disease, 176, 406-413 (1997)
- 4) 社内資料
- 5) Chin, R., et al.: Agents Chemother., 45(9), 2495-2501(2001)
- 6) 社内資料
- 7) Julander, J. G., et al.: Antiviral Res., 55, 27-40(2002)
- 8) Colledge, D., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 44(3), 551-560(2000)
- 9) Robbins, B. L., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 39(10), 2304-2308 (1995)
- 10) Xiong, X., et al.: Hepatology, 28(6), 1669-1673(1998)
- 11) Cherrington, J. M., et al.: Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 6(4), 217-221(1995)
- 12) Balzarini, J., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88(4), 1499-1503(1991)

【資料請求先】

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

カスタマー・ケア・センター

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

FAX：0120-561-047（24時間受付）

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された、以下の疾患におけるラミブジンとの併用によるウイルスマーカー及び肝機能の改善

B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変

1.8.2.2. 設定根拠

1.8.2.2.1. ラミブジンによる B 型慢性肝疾患治療の問題点

2000 年 11 月に発売されたラミブジン（販売名：ゼフィックス[®]錠 100）は、初めての B 型肝炎ウイルス（以下、HBV）に対する抗ウイルス化学療法剤であり、DNA 合成を直接阻害することで、既存薬ではみられない画期的な有効性を発揮し、B 型慢性肝炎の治療に大きな革新をもたらした。しかしながら、その長期投与中にラミブジンに抵抗性を示す YMDD 変異ウイルスの出現が明らかにされ、本邦における出現率は投与後 5 年でラミブジン服薬患者の約 2/3 に達すると報告されており¹⁾、ラミブジン治療の問題点となっている。

現在のところ、YMDD 変異ウイルス出現例に対し本邦において推奨されている治療は、ラミブジンを継続投与することとされている。これは、YMDD 変異ウイルスの増殖能が野生株ほど高くなく、むしろラミブジンの投与を中止することにより、それまで増殖が抑制されていた野生株が再増殖し、肝炎の急激な再燃（肝機能悪化）をきたすおそれがあるためである。また、ラミブジン使用ガイドライン検討委員会が作成した「ラミブジン使用の手引き」²⁾では、YMDD 変異ウイルスの増殖により肝機能が悪化した場合に、ラミブジンを継続投与するとともにインターフェロン（IFN）又は強力ネオミノファーゲン C（SNMC）などを併用投与することを推奨しており、多くの場合、これらの既存療法の併用により再燃した肝炎をコントロールすることに成功している。また、このような患者の一部においては、一過性の増悪の後に seroconversion（SC）^{注 1)}に至るあるいは肝機能が改善する症例も報告されている³⁾。したがって、本変異ウイルスの出現が必ずしもコントロール不能な肝炎の再燃につながるわけではなく、現在のラミブジン単独又は既存薬を用いた併用治療により、B 型慢性肝炎の病態をコントロールできる症例も少なくない。

本邦において現在問題となっているのは、「YMDD 変異ウイルスが発現した後に肝炎が再燃し、それが慢性化した又は重度の悪化をみた患者層」である。これらの患者層はラミブジンを 5 年以上服薬した患者の約 1/3 を占め、ALT が 100～200IU/L を超える状態が持続し、時に 500～1000IU/L にまで達する急性増悪を認める症例も存在すると報告されている¹⁾。このような症例においては、病態の急激な悪化により代償性から非代償性に進展する、あるいは元々肝予備能が低下している肝硬変患者においては、肝不全に至り死亡する症例も報告されている⁴⁾。

したがって、これらの患者層に対する治療法の確立が急務であり、YMDD 変異ウイルスに効果を示す新しい治療薬が臨床の場において待望されている。

注 1) seroconversion（SC）：HBe 抗原陽性・HBe 抗体陰性（e 抗原過剰）から HBe 抗原陰性・HBe 抗体陽性（e 抗体過剰）に変わることを、e-seroconversion（以下、e-SC）と呼ばれている。e-SC が起これば肝炎の活動は鎮静化するとされている。

1.8.2.2.2. 本剤の特徴と海外における臨床試験成績

本剤は、ラミブジンと類似した核酸誘導体の逆転写酵素阻害剤であるが、本剤の核酸塩基はアデニンであり、非環状構造の側鎖を持つヌクレオチド誘導体である。一方、ラミブジンの核酸塩基はシトシンであり、環状構造の側鎖を持つヌクレオシド誘導体である。この構造の違いにより、アデホビルは、HBV 野生株のみならず、ラミブジンに抵抗性を示す YMDD 変異ウイルスの DNA ポリメラーゼに対する基質としての親和性を失わず、抗ウイルス活性を示すとされている⁵⁾。そのため、本剤は HBV の野生株、HBe 抗原を産生しない pre-C 変異株のみならず、YMDD 変異ウイルスに対しても同等の抗ウイルス効果を有し、既に欧米において市販されている。

海外における本剤の臨床試験としては、HBe 抗原陽性例（野生株）及び陰性例（pre-C 変異株例）の代償性 B 型慢性肝疾患を対象としたプラセボ対照比較試験（GS-98-437 及び GS-98-438 試験）、YMDD 変異ウイルスを有する代償性 B 型慢性肝疾患を対象としたプラセボ対照比較試験（GS-00-461 及び NUC20904 試験 [A 群]）、YMDD 変異ウイルスを有する非代償性 B 型慢性肝疾患を対象とした非盲検非対照試験（NUC20904 試験 [B 群]）ならびに YMDD 変異ウイルスを有する肝移植施行例 / 待機例を対象とした非盲検非対照試験（GS-98-435 試験）が実施され、各種 HBV 株及び各種病態に対し本剤単独又はラミブジンとの併用投与により、血清 HBV-DNA 量の減少（ウイルスマーカーの改善）及び ALT の低下（肝機能の改善）が認められ、GS-98-437 及び GS-98-438 試験においては、肝組織の壊死・炎症及び線維化の改善も認められている。

なお、海外における効能・効果は、上述した成績に基づき、「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）の持続的な上昇又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」となっている（米国の添付文書には、「この効能・効果は、代償性肝機能を伴う HBe 抗原陽性 / 陰性の成人 B 型慢性肝炎患者及び代償性 / 非代償性の肝機能を伴うラミブジンに抵抗性を示す 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、生化学的及び血清学的効果に基づいている。」との記載も付け加えられている。）

1.8.2.2.3. 本邦における開発計画及び臨床試験成績ならびに効能・効果の設定根拠

本邦では前述したように、B 型慢性肝疾患の中でも YMDD 変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められる症例への対策が重要であり急がれることから、「ラミブジン投与により YMDD 変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められた B 型慢性肝炎（B 型肝硬変を含む）」に対象を限定して開発することとした。また、本剤は構造的な特徴から変異ウイルスの出現頻度が低いと考えられ、これまでの海外の臨床試験成績から変異ウイルスの出現も認められていないが、汎用された場合、本剤に抵抗性を示す変異ウイルスが出現する可能性も否定できず、出現した場合の対応策が危惧される。しかし、HBV と同様に逆転写酵素を有する HIV の治療においては、変異ウイルスの出現を抑制するために多剤併用療法が効果を上げており、HBV 治療においてもラミブジンを併用することにより変異ウイルスの出現を抑制できる可能性があること、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した場合の薬物動態は、両薬剤を

単独投与した際の薬物動態と類似していること、現在、ラミブジン使用ガイドライン検討委員会が作成した「ラミブジン使用の手引き」²⁾においては、ラミブジンの投与を中止することにより、それまで増殖が抑制されていた野生株が再増殖し、肝炎の急激な再燃（肝機能悪化）をきたすおそれがあるため、「ラミブジン治療を継続して他の治療法を併用すること」が推奨されているが、海外で YMDD 変異ウイルスを対象として実施したすべての臨床試験（GS-00-461 及び NUC20904 試験など）では、ラミブジンを継続して本剤を併用するという用法・用量で実施しており、その結果から、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与による YMDD 変異ウイルスに対する抗ウイルス効果及び本治療法の忍容性が良好であったことを勘案し、用法・用量は、海外の臨床至適用量である本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与とした。

以上のことから、本邦において YMDD 変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められた B 型慢性肝炎患者（B 型肝硬変患者を含む）を対象に、本剤 10mg とラミブジン 100mg を 16 週間併用投与する ADF30002 試験を実施した。その結果、血清 HBV-DNA 量の減少（ウイルスマーカーの改善）及び ALT の低下（肝機能の改善）が確認され、GS-00-461 試験で得られた有効性と同程度もしくはそれ以上の成績が得られた。また、本剤の有効性を B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変の病態に層別して解析した結果、いずれの病態においても上述したウイルスマーカー及び肝機能の改善が同程度に認められ、安全性においても違いはみられず、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与時の有効性は、病態の違いにより影響を受けないと考えられた。また、本試験においては、倫理的な観点から、重篤な病態にある「非代償性 B 型慢性肝疾患患者」を対象から除外したが、海外臨床試験において当該患者に対する有効性・安全性が確認されていること及び本邦の臨床試験以外の使用において、「YMDD 変異ウイルスを有する非代償性 B 型慢性肝疾患患者」に対し本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用療法が奏効したとの複数の報告^{6,7)}があることから、日本人においても同様の抗ウイルス効果及び肝機能改善効果が期待できると考えた。

以上のことから、本剤の効能・効果を以下とした。

ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された、以下の疾患におけるラミブジンとの併用によるウイルスマーカー及び肝機能の改善

B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変

1) 熊田 博光. B 型慢性肝炎に対するラミブジン投与例の YMDD mutant の出現と消失について. B 型肝炎の新しい展開 第 22 回犬山シンポジウム. アークメディア;2001.p.95-9

2) ラミブジン使用ガイドライン検討委員会, B 型慢性肝炎に対するラミブジン「使用の手引き」2002 年 6 月改訂;13

3) Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. Hepatology 1999;30:567-72

4) 岩永 洋, 加治屋 勇二, 大久保 和昭, 宮副 誠司, 浜崎 圭輔, 中尾 一彦 他. ラミブジン抵抗性 B 型肝炎ウイルスの出現後に劇症化した B 型慢性肝炎の 1 例. 肝臓 2000;41:660-4

-
- ⁵⁾ Das K, Xiong X, Yang H, Westland CE, Gibbs CS, Sarafianos SG, et al. Molecular modeling and biochemical characterization reveal the mechanism of hepatitis B virus polymerase resistance to lamivudine(3TC) and emtricitabine(FTC). J Virol 2001;75:4771-9
- ⁶⁾ 福富 康宰, 片瀬 香子, 永濱 裕康, 田中 基彦, 藤山 重俊. ラミブジン投与中 YMDD 変異株出現に伴い重症化した breakthrough hepatitis に対し adefovir dipivoxil が奏効した B 型慢性肝炎の 1 例. 肝臓 2003;44:371
- ⁷⁾ 南部 修二, 寺崎 禎一, 梶浦 新也. ラミブジン(LMV)治療中に breakthrough をおこし adefovir dipivoxil(adefovir)投与により肝機能の改善を得た B 型肝炎硬変の 1 例. 肝臓 2003;44 suppl.3:A614

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. 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回経口投与し、ラミブジン 1回 100mg を 1日 1回経口投与にて併用する。

1.8.3.2. 設定根拠

1.8.3.2.1. 1日投与回数の設定根拠

海外における本剤の 1日投与回数は、本剤の活性代謝物であるアデホビルニリン酸の細胞内半減期に基づいて決定された。すなわち、Tリンパ球由来の MT-4 細胞を用いた *in vitro* 試験において、アデホビルニリン酸の細胞内半減期が 16～18 時間と長い¹⁰⁾ことから、本剤の 1日投与回数を「1回」と設定した。

海外においては、臨床的にも本剤 5～125mg の用量を 1日 1回投与することにより、B 型慢性肝疾患に対する良好な抗ウイルス効果が認められた。

また、最近の報告では、肝細胞由来の Hep-G2 細胞でのアデホビルニリン酸の細胞内半減期を検討した結果、40 時間と更に長いことが確認された（2.7.2.2.1.3 参照）。

更に、海外で実施した薬物動態試験の成績から、本剤投与後のアデホビルの薬物動態に人種差がないことが示唆されており、日本人においても海外と同様、1日 1回投与で本剤の良好な有効性を確保できると考えたため、本邦における臨床試験（ADF30002 試験）において、本剤の 1日投与回数を「1回」として実施した結果、その有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の投与回数を「1日 1回」と設定した。

1.8.3.2.2. 用量の設定根拠

1.8.3.2.2.1. 海外における用量設定

海外における B 型慢性肝疾患に対する本剤の臨床至適用量の探索は、HBe 抗原陽性例（野生株）を対象とした GS-96-412 及び GS-98-437 試験において検討した。

GS-96-412 試験は、代償性 B 型慢性肝疾患を対象として本剤を 12 週間投与するプラセボ対照第 Ⅲ 相比較試験であり、本剤 5、30 及び 60mg の 3 用量を用いて臨床至適用量を探索した。その結果、本剤の投与により血清 HBV-DNA 量が投与後 1 週より急速に減少し、投与 12 週時におけるベースライン値からの変化量（中央値 [log₁₀ copies/mL : Roche Amplicor PCR 法]）は、プラセボ群が - 0.02、5mg 群が - 1.82、30mg 群が - 3.78、60mg 群が - 3.34 と用量に相関した血清 HBV-DNA 量の減少が確認された（ $p < 0.001$: Kruskal-Wallis 検定）ものの、本剤 5mg の抗ウイルス効果は 30 又は 60mg より弱く、明らかに用量不足であると考えられた。5mg 群における投与 12 週までの血清 HBV-DNA 量の推移を個々の症例毎に検討した結果、投与 4 週以降はその減少傾向が頭打ちとなっていることから、更に継続して長期投与してもそれ以上の減少は得られないと推察された。また、60mg 投与による更なる有益性は認められなかった（なお、その後、本試験の長期投与時に、本剤 30mg を 32 週以上投与することにより軽度の腎機能障害が発現している。）。

一方、本成績から用量反応曲線モデルを作成し、本剤 10mg の抗ウイルス効果を推定した結果、最大効果の 90%以上であったことから、GS-98-437 試験において 10mg を低用量群として設定し、再度、臨床至適用量を検討した。

GS-98-437 試験は、代償性 B 型慢性肝疾患を対象として本剤を 48 週間投与するプラセボ対照第 Ⅲ 相 / 第 Ⅲ 相比較試験であり、本剤 10 及び 30mg を用いて臨床至適用量を探索すると共に有効性及び安全性を検証した。その結果、投与 48 週時の肝組織像の改善率（主要評価項目）は、10mg 群が 53%、30mg 群が 59%であり、両群共にプラセボ群（25%）と比較して有意に改善した（各々 $p < 0.001$: Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。血清 HBV-DNA 量は 2 用量群ともに投与開始以降減少し、投与 48 週時におけるベースライン値からの変化量（中央値 [$\log_{10}$ copies/mL] ）は、10mg 群が - 3.52、30mg 群が - 4.76 であり、両群共にプラセボ群（ - 0.55 ）と比較して有意に減少した（各々 $p < 0.001$: Wilcoxon 順位和検定）。更に、投与 48 週時における ALT 正常化率（基準範囲上限以下）は、10mg 群が 48%、30mg 群が 55%であり、両群共にプラセボ群（16%）と比較して有意に高かった（各々 $p < 0.001$: Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。一方、安全性においては、有害事象及び臨床検査値異常の発現率に 10mg 群とプラセボ群で差はなく良好であったが、GS-96-412 試験の長期投与時と同様に、30mg 群では 20 週以上投与した後に軽度の腎機能障害（可逆的）が発現した。

以上のように、本剤 10mg 投与はプラセボと比較して有意なウイルスマーカー、肝機能及び肝組織像の改善が示され、腎機能への影響を含め安全性に特に問題がないことが確認されたことから、HBe 抗原陽性の代償性 B 型慢性肝疾患に対する本剤の臨床至適用量を「1 日 10mg」と判断した。

1.8.3.2.2.2. 各種変異ウイルス又は病態の進展度と用法・用量の関係

上述の HBe 抗原陽性例（野生株）に加え、HBe 抗原陰性例（pre-C 変異株）及びラミブジンに抵抗性を示す YMDD 変異ウイルス発現例（YMDD 変異株）に対する本剤 10mg の有効性及び安全性についても検証した。

GS-98-438 試験は、pre-C 変異株を有する代償性 B 型慢性肝疾患を対象として本剤 10mg を 48 週間投与するプラセボ対照第 Ⅲ 相比較試験であった。投与 48 週時における肝組織像の改善率（主要評価項目）はプラセボ群が 33%、10mg 群が 64%（ $p < 0.001$: Cochran-Mantel-Haenszel 検定）、血清 HBV-DNA 量のベースライン値からの変化量（中央値 [$\log_{10}$ copies/mL] ）はプラセボ群が - 1.35、10mg 群が - 3.91（ $p < 0.001$: Wilcoxon 順位和検定）、及び ALT 正常化率はプラセボ群が 29%、10mg 群が 72%（ $p < 0.001$: Cochran-Mantel-Haenszel 検定）であり、肝組織像、ウイルスマーカー及び肝機能マーカーのいずれにおいても、プラセボと比較して有意な改善が認められた。また、安全性においても、プラセボ群と同様のプロファイルを示し、HBe 抗原陰性例（pre-C 変異株）に対し本剤 10mg を投与した際の良好な忍容性が確認された。

一方、非臨床試験（*in vitro*）成績において、HBV の野生株及び YMDD 変異株の間でアデホビルに対する感受性はほとんど差がないことが確認されていることから、YMDD 変異株を有する代償性 B 型慢性肝疾患を対象として、本剤 10mg 単独投与（以下、ADV 群）、ラミブジン 100mg 単独投与（以下、LAM 群）及び本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与

(以下、ADV + LAM 群) による (いずれも 48 週間投与) 第 Ⅲ 相比較試験 (GS-00-461 試験) を実施した。その結果、投与 48 週時における血清 HBV-DNA 量のベースライン値からの変化量 (中央値 [log₁₀ copies/mL]) は、ADV 群が - 4.04、ADV + LAM 群が - 3.59 であり、両群ともに LAM 群 (±0.00) と比較して有意な減少が認められ (各々 p<0.001 : Wilcoxon 順位和検定)、ALT 正常化率においても、ADV 群 47% (9/19 例、p=0.004 : Cochran-Mantel-Haenszel 検定)、ADV + LAM 群 53% (10/19 例、p=0.001 : Cochran-Mantel-Haenszel 検定) であり両群ともに LAM 群 (5%) と比較して有意な差が認められた。安全性においては、LAM 群と同様、ADV 群及び ADV + LAM 群において特に問題となる事象が発現することはなく、YMDD 変異ウイルスに対する本剤 10mg 単独及びラミブジン 100mg との併用における有効性及び安全性が確認された。また、プラセボ対照比較による NUC20904 試験 (A 群) においても、GS-00-461 試験成績と同様、本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用における有効性及び安全性が確認された。

一方、NUC20904 試験では、YMDD 変異株を有する非代償性 B 型慢性肝疾患を対象として、本剤 10mg とラミブジン 100mg を非盲検下で併用投与することにより検討した (B 群)。その結果、血清 HBV-DNA 量 (中央値 [log₁₀ copies/mL]) はベースライン値 (8.61) と比較して投与 52 週時点において 3.23 にまで減少し、種々肝機能検査値が改善した。また、両剤の併用投与による安全性は良好なものであったことから、重篤な病態である非代償性 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与時の有効性及び安全性が確認された。

更に、YMDD 変異ウイルスを有する肝移植施行例及び待機例を対象として、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与した GS-98-435 試験の報告¹¹⁾ では、投与 48 週時における血清 HBV-DNA 量のベースライン値からの変化量 (中央値 [log₁₀ copies/mL]) は、肝移植施行例及び待機例でそれぞれ - 4.3 及び - 4.1 であった。また、ALT、アルブミン、ビリルビン及びプロトロンビン時間の改善も認められ、それぞれの正常化率は肝移植施行例で 49%、76%、75% 及び 20%、肝移植待機例で 76%、81%、50% 及び 83% であり、Child-Pugh スコアにおいても、それぞれの群において 90% 以上の患者で安定化又は改善が認められた。

以上の結果から、YMDD 変異ウイルスにより肝炎が再燃した肝移植前後の患者に対し、本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与することにより、ウイルス学的、生化学的及び臨床的パラメーターを有意に改善し、本併用療法が有用であることが示唆された。

なお、米国で実施した薬物動態試験 (GS-00-475 試験) において、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与は、両剤の薬物動態に影響しないことが確認されている。

以上、海外において、本剤 10mg 単独又はラミブジン 100mg との併用投与は、各種 HBV 株 (野生株、pre-C 変異株、YMDD 変異株) 及び疾患の重症度 (慢性肝炎 / 肝硬変、代償性 / 非代償性又は肝移植施行 / 待機) にかかわらず、B 型慢性肝疾患に対し良好な有効性 (ウイルスマーカー、肝機能マーカー及び肝組織像の改善) 及び安全性を示すことが確認された。

1.8.3.2.2.3. 本邦における開発計画及び臨床試験成績と用法・用量の設定根拠

本邦においては、現在の医療状況、海外臨床試験成績を考慮し、「本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用投与する」という用法・用量を選択し、YMDD 変異ウイルスを有する代償性 B 型慢性肝炎患者（B 型肝炎硬変患者を含む）を対象として非盲検下で投与する ADF30002 試験を実施した。本邦における開発着手段階で「初回治験相談」を行い、医薬品機構からの助言に基づき、ADF30002 試験において、日本人における用量設定の根拠を得るために複数の用量を設定することの可否を検討した。しかし、以下の 1～3 の理由により、本剤 10mg、1 用量の臨床試験を実施することで、日本人における至適用量を評価することが可能であると判断した。

1. 本剤の薬物動態

本剤は民族的要因の影響を受けにくい薬物動態特性を有しており（2.7.2.3.5 参照）、実際に得られた海外の薬物動態成績から、人種（白人、黒人及びアジア人）及び背景因子（体重、性別及び年齢）による明らかな差は認められないことが示されている。

また、欧米及び中国で、健康成人を対象に本剤 5～60mg を単回投与した結果、用量と曝露量の間に線形性が示されており（2.7.2.3.6 参照）、本剤 10mg を単回投与した成績がこれらの民族間で類似していることが確認されている。

以上のことから、日本人における本剤 10mg 投与後の薬物動態が欧米人及び中国人と同様であることが確認できれば、日本人の薬物動態も線形であり、そのほかの用量の薬物動態の予測が可能であると考えられた。

2. 本剤 5mg では用量不足と考えられたこと

上述したとおり、GS-96-412 試験で実施した本剤 5mg の抗ウイルス効果は 12 週間投与において、対数的減少率が 2.0 ($\log_{10}$) にも満たず（中央値 = -1.82 [$\log_{10}$ copies/mL]）、投与 12 週目までの個々の症例における血清 HBV-DNA 量の推移を検討した結果、投与 4 週以降は減少傾向が頭打ちとなり、より長期に投与してもそれ以上の減少は得られないと推察された。また、対数的減少率が 1.0 ($\log_{10}$) にも満たなかった症例が 8 例中 3 例（38%）に認められた（2.7.3.2.1 参照）。

3. 本剤 30mg 以上では腎機能障害の発現が危惧されたこと

GS-98-437 試験における 30mg 群において、血中クレアチニン増加（ベースライン値から 0.5mg/dL 以上の増加）が 21%に認められたが、10mg 群では一過性の増加が 1%の症例に認められたに過ぎず、2 回連続した検査では認められなかった。また、30mg 以上の投与により腎機能障害が認められた症例における本剤の薬物動態は検討されていないため、腎機能障害の発現と曝露量との関連性は明確ではないが、中国の健康成人（12 例）に本剤 10 及び 30mg を単回投与した際の曝露量の分布（個体間変動）は、10mg では $C_{\max}$ = 9.5～28.5ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ = 125～360ng・hr/mL、30mg では $C_{\max}$ = 42.6～120ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ = 308～1268ng・hr/mL であった。本剤投与後の腎機能障害発現に関わる閾値は不明確であるものの、両投与量間の曝露量の分布は、ほとんど重複しなかった。したがっ

て、本剤 10mg を投与することにより腎機能障害が発現する可能性は低いと考えられ、本剤の薬物動態特性から、日本人においても外国人と同様に線形性を有し、「本剤 30mg の長期投与では腎機能障害が発現するが、10mg の長期投与では問題は生じない」と予測された。

以上のような考えに基づき、本邦での臨床試験は十分な有効性と安全性が期待できる「10mg」の 1 用量で実施した。その結果、投与 16 週時における血清 HBV-DNA 量のベースライン値からの変化量（中央値 [log₁₀ copies/mL]）は - 3.75、ALT の変化量（中央値 [U/L]）は - 68.5、ALT 正常化率は 72%と著明な改善が認められ、前述した GS-00-461 試験成績と同程度もしくはそれ以上の良好な有効性が認められた。なお、本邦においては、YMDD 変異ウイルスを有する B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変の両病態の患者を対象としたが、本剤の有効性は、いずれの病態に対しても同程度であった。

また、本剤と同じ腎排泄型のラミブジンとの併用であること及び海外臨床試験において、本剤 30mg 以上の長期投与により腎機能障害の発現が認められたことから、日本人患者での腎への影響を慎重に観察したが、多くのアジア人を含む海外試験成績と同様、本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与による腎機能障害の発現又は日本人患者特有の有害事象及び副作用は認められず、本用法・用量の良好な忍容性が確認された。なお、その後、引き続き実施している長期投与試験（ADF30003 試験）において、投与 24 週時までの全例の安全性データを確認したが、腎機能障害が示唆される傾向は認められていない。

更に、本試験において、本用法・用量におけるアデホビルの薬物動態を検討したが、B 型慢性肝疾患の病態の進展（B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変）にかかわらず同様の動態を示し、日本人の健康成人及び患者における薬物動態が、海外の健康成人及び患者とそれぞれ類似していることが確認された。

また、本邦においては倫理的観点から、重篤な病態である「非代償性 B 型慢性肝疾患患者」を対象とすることは不適切と考えられたため、ADF30002 試験には当該患者は組み入れられていない。しかし、肝の予備能が極めて低下している当該患者にとって、B 型肝炎ウイルスの増殖に伴う肝機能の悪化は時に致命的となる。一方で、海外臨床試験においては、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 を併用投与した際の有効性が確認されており、また、本邦での臨床試験以外の使用において、YMDD 変異ウイルスによる非代償性 B 型慢性肝疾患患者に対し、本剤 10mg とラミブジン 100mg との併用療法が奏効したとの複数の報告もあることから^{12, 13)}、日本人においても同様の抗ウイルス効果及び肝機能改善効果が期待できるものと考えられた。

これらのことから、日本人における複数の用量の検討に基づくものではないが、海外における用量設定試験成績を参考とし、本邦においても本剤 10mg とラミブジン 100mg の併用投与により十分な抗ウイルス効果及び肝機能改善効果が得られ、安全性にも特に問題がなかったことから、本邦における本剤の用法・用量は、ラミブジンに抵抗性を示す YMDD 変異ウイルスが出現しかつ肝機能異常が認められる B 型慢性肝炎（B 型肝硬変を含む）に対し、本

剤「10mg、1日1回」とし、既に継続投与されている「ラミブジン 100mg、1日1回と併用投与すること」とした。

なお、海外臨床試験（GS-98-438 及び GS-98-435 試験）において、本剤に抵抗性を示す rtN236T 変異ウイルスの出現が確認された^{14,15)}。しかし、この rtN236T 変異ウイルスは、ラミブジンに対して感受性を有しており、ラミブジンが臨床的に奏効することが確認されたことから、本邦で実施した ADF30002 試験の用法・用量である「本剤 10mg とラミブジン 100mg を併用する」ことにより、rtN236T 変異ウイルスの出現を抑制する可能性が示唆され、本用法・用量の妥当性が支持されるものと考えられた。

-
- ¹⁰⁾ Balazarini J, Hao Z, Herdewijn P, Johns DG, Clercq ED. Intracellular metabolism and mechanism of anti-retrovirus action of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine, a potent anti-human immunodeficiency virus compound. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88,1499-503
- ¹¹⁾ Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-27
- ¹²⁾ 福富 康幸, 片瀬 香子, 永濱 裕康, 田中 基彦, 藤山 重俊. ラミブジン投与中 YMDD 変異株出現に伴い重症化した breakthrough hepatitis に対し adefovir dipivoxil が奏効した B 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 2003;44:371
- ¹³⁾ 南部 修二, 寺崎 禎一, 梶浦 新也. ラミブジン(LMV)治療中に breakthrough をおこし adefovir dipivoxil(adefovir)投与により肝機能の改善を得た B 型肝硬変の 1 例. *肝臓* 2003;44 suppl.3:A614
- ¹⁴⁾ Westland CE, Villeneuve JP, Terrault NA, Zoulim F, Brosgart CL, Wulfsohn M, et al. Resistance surveillance of liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus(HBV) after 96 weeks of adefovir dipivoxil treatment. *Hepatology* 2003;38 suppl.1:160A
- ¹⁵⁾ Yang H, Westland CE, Delaney WE, Angus PW, Locarnini SA, Kitis G, et al. Complete genotypic and phenotypic analysis of HBV mutations identified in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients receiving 96 weeks of adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2003;38 suppl.1:705A

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。	海外の臨床試験（単剤投与）において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ていることから、主治医が投与終了後の観察検査を定期的に行うことを規定した。また、特に投与終了後に肝機能が悪化する可能性が高い患者において、肝炎が重症化し、投与終了が困難となる可能性があるため、設定した。
【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	医薬品の一般的注意事項として記載した。
効能・効果に関連する使用上の注意 1.本剤は、ラミブジン投与中にB型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の悪化が確認された患者のみに投与すること。 2.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。 3.本剤を単独投与したときの国内における有効性及び安全性は確立していない。	1.2.本剤の投与対象患者を明確にするため基準を設定した。 3.国内において実施した臨床試験は本剤とラミブジンを併用投与した試験であり、本剤単独投与による国内臨床試験は実施していないため、設定した。
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）。	1.投与終了後に肝炎の悪化がみられることがあるため、記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠													
2.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。 3.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ー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）。	2.海外にて、高用量（推奨用量 10mg の 3 ～ 12 倍）の投与により腎機能障害の発現が認められているため、記載した。 3.本剤を腎機能低下患者に投与した薬物動態試験から得られたデータのシミュレーションに基づき投与間隔を記載した。													
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）}														
<table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">クレアチニークリアランス（mL/min）</th><th rowspan="2">血液透析患者^{注2）}</th></tr><tr><th>≥50</th><th>20～49</th><th>10～19</th></tr><tr><td>推奨用量</td><td>10mg を 1日に1回</td><td>10mg を 2日に1回</td><td>10mg を 3日に1回</td><td>透析後に 10mg を 週に1回</td></tr></table>			クレアチニークリアランス（mL/min）			血液透析患者 ^{注2）}	≥50	20～49	10～19	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
	クレアチニークリアランス（mL/min）			血液透析患者 ^{注2）}										
	≥50	20～49	10～19											
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、クレアチニークリアランスが 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。 4.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。 5.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。		本剤は、ラミブジンと併用されることから参照先を明記した。 4.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ため、設定した。 5.HIV/HBV 重複感染患者に対し、本剤とラミブジン（300mg/日）を併用投与した使用経験が限られているため、設定した。												

使用上の注意（案）	設定根拠
【使用上の注意】 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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）〕 (2)非代償性肝硬変患者〔国内における使用経験がない〕	(1)腎排泄型の薬剤であるため、腎機能障害患者では排泄遅延により高い血中濃度が持続し腎機能障害が増悪する可能性が考えられるため記載した。 (2)国内における使用経験がないため、安全性を考慮し、設定した。
2.重要な基本的注意 (1)本剤はラミブジンと併用投与するため、本剤を用いる際には、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。 (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）。	(1)本剤は、ラミブジンと併用されることから参照先を明記した。 (2)本剤の副作用として知られている腎機能障害に対する注意喚起を、コア安全性情報（CSI）を参考として記載した。なお、測定項目としては、血清クレアチニン及び血清リンが適当であることが海外の臨床試験において確認されたため記載した（2.5.5.6.1.参照）。

使用上の注意（案）	設定根拠
(3)本剤による B 型慢性肝炎及び B 型肝炎硬変の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じた適切な処置が必要なため、B 型慢性肝炎及び B 型肝炎硬変の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用する。 (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。 (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。 (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。 (7)ラミブジンとの併用における長期投与時（52 週を超える投与）の有効性及び安全性は確立していない。	(3)投与中のみならず、投与終了後も十分な経過観察を要するため、B 型慢性肝炎の治療に関して十分な知識と経験をもつ医師のもとで使用するべきと考え、記載した。 (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必要があることから記載した。 (5)本剤の HIV に対する有効性は示されていないため記載した。また、HIV/HBV 重複感染患者に対する本剤の単独投与に関する注意を CSI を参考とし記載した。 (6)本剤の作用機序では HBV 感染を阻止することはできないため、記載した。 (7)本剤とラミブジンを 52 週を超えて併用投与した試験レポートは得られていないため、設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）			本剤の薬物動態にイブプロフェンが影響を及ぼすことが確認されているため、記載した。 本剤と同じトランスポーターを介して排泄される薬剤を併用することにより、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考えられることから記載した。
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。	
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。	
4.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グルコサミニダーゼ増加1例（2.8%）、Al-P増加1例（2.8%）であった（申請時）。			国内臨床試験に基づいて記載した。

使用上の注意（案）			設定根拠															
(1)重大な副作用 1)腎機能障害：腎機能障害、腎不全（頻度不明^{注1）}、^{2）}）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血清クレアチニンの変動が 324 例中 41 例（13%）に認められた。これら症例の多くは、シクロスポリン及びタクロリムスの投与を含む腎機能障害の危険因子を有しており、また、投与前より腎機能の低下又は多くの疾患を有していた肝移植前の非代償性肝疾患患者も含まれていた。なお、これら肝移植前後の患者の 1%（324 例中 3 例）が、腎臓に関連する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。 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）}）（ヌクレオシドアナログ併用療法を行っている HIV 感染症患者においてこれらの事象が報告されている。また、非代償性肝疾患を伴う B 型肝炎患者においてもこれらの事象が認められる場合がある。）。			1)本剤の投与によって発現するおそれのある腎不全について CSI ならびに海外の臨床試験結果を参考とし記載した。 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）が発現するおそれがあることから CSI を参考とし記載した。															
(2)その他の副作用 <table><tr><td></td><td>3%未満</td><td>頻度不明^{注1）}</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>腎機能障害^{注2）}、クレアチニン増加^{注3）}</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心</td><td>腹痛^{注2）}、鼓腸^{注2）}、下痢^{注2）}、消化不良^{注2）}</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛^{注2）}</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>無力症^{注2）}</td></tr></table>				3%未満	頻度不明 ^{注1）}	腎臓		腎機能障害 ^{注2）} 、クレアチニン増加 ^{注3）}	消化器	悪心	腹痛 ^{注2）} 、鼓腸 ^{注2）} 、下痢 ^{注2）} 、消化不良 ^{注2）}	精神神経系		頭痛 ^{注2）}	その他		無力症 ^{注2）}	本邦で実施した臨床試験成績及び海外の臨床成績に基づき記載した。
	3%未満	頻度不明 ^{注1）}																
腎臓		腎機能障害 ^{注2）} 、クレアチニン増加 ^{注3）}																
消化器	悪心	腹痛 ^{注2）} 、鼓腸 ^{注2）} 、下痢 ^{注2）} 、消化不良 ^{注2）}																
精神神経系		頭痛 ^{注2）}																
その他		無力症 ^{注2）}																

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

注 3）海外での頻度：10%以上

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	海外の臨床試験（単剤投与）において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たため、記載した。
5.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。	高齢者に対する安全性及び有効性は確立していないこと、また、高齢者一般の注意を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
6.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。	(1)動物実験（ラット）においてアデホビル 20mg/kg/日静脈内投与時（本剤の臨床用量におけるヒト AUC の約 82 倍）に、早期吸収胚数の増加及び催奇形性（全身浮腫、臍ヘルニア、曲尾等）が認められたことを考慮し記載した。 (2)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ことを考慮し、CSI を参考とし記載した。 (3)ヒト乳汁中に移行するデータは得られていないが、安全性を考慮して記載した。
7.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）。	18 歳未満の患者においては使用経験がなく、安全性が確立されていないため設定した。 （平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号に基づく記載。）

使用上の注意（案）	設定根拠
8.過量投与 微候・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。	過量投与時に認められた症状と処置方法を、CSI を参考とし記載した。
9.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。	本剤は吸湿性があるため、設定した。
10.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。 (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。	(1)in vitro 染色体異常試験において陽性を示したことから安全性を考慮して記載した。また、本剤の投与期間が長期に及ぶ可能性を考慮し、発がん性に関する情報を記載した。 (2)ラット、サルの反復経口投与毒性試験において、腎臓への影響が確認されていることから記載した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
(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。	(3)カルニチン欠乏症患者では、血中の遊離型カルニチンが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、血中カルニチン濃度が低下する可能性があるため記載した。