

貯法：室温保存
有効期間：2年抗ウイルス化学療法剤
アデホビル ピボキシル錠**ヘプセラ錠10**
Hepsera Tablets 10

規制区分：

劇薬、
処方箋医薬品^{注)}注) 注意—医師等の処方箋
により使用すること

承認番号	21600AMY00132
販売開始	2004年12月

1. 警告

本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがある。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4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。[8.3、8.5、9.3.2参照]

2. 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

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ヘプセラ錠10
有効成分	1錠中 アデホビル ピボキシル10mg（アデホビルとして5.45mg）
添加剤	部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、タルク、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	ヘプセラ錠10
剤形・性状	白色の素錠
識別コード	GS KNU
表 (直径)	 7.0mm
裏	
側面 (厚さ)	 2.9mm
質量	150mg

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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。
- 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。[9.3.2、17.1.6参照]
- 本剤の投与開始時期、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、国内外のガイドライン、最新の情報等を参考にすること。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 本剤の投与期間、併用薬等については、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。[7.4、18.3.2参照]
- 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、6.用法及び用量で定められた用量を超えないこと。[8.1、11.1.1参照]

- 腎機能障害患者では、血中濃度が增大するため、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。[9.2、16.6.1参照]

患者の腎機能に対応する用法及び用量の目安（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) 上記の本剤の推奨用量は単独投与したとき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。

- 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。[7.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 本剤の投与中は血清クレアチニン等の腎機能検査値の測定を行うなど、腎機能障害の発現に注意すること。[7.2、9.2、11.1.1、11.1.2、16.6.1参照]
- ファンコニー症候群を含む腎尿細管障害による低リン血症から骨軟化症があらわれ、骨折することがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、血清リン、アルカリフォスファターゼ等を測定し、それらの変動を定期的に観察すること。[11.1.1、11.1.2参照]
- 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。[1.、8.5、9.3.2参照]
- 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。
- 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。[1.、8.3、9.3.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 HIV重複感染患者**

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。本剤のHIVに対する有効性は示されていない。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。

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)}。

9.2 腎機能障害患者

投与間隔を調節すること。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。[7.3、8.1、11.1.1、11.1.2、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者**9.3.1 重度の肝疾患患者、B型肝炎変患者**

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。

9.3.2 免疫応答の強い患者あるいは非代償性肝疾患の患者

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、投与終了後の経過観察をより慎重に行う必要がある。投与終了後に肝炎が重症化することがある。また、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。非代償性肝硬変患者を対象とした本剤単独投与の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[1.、5.2、8.3、8.5、17.1.6参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対して本剤投与中及び本剤投与後一定期間は避妊するよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。[16.5、16.6.1参照]

10. 相互作用

アデホビルは*in vitro*でhOAT1の基質である³⁾。

10.2 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uproフェン [16.7.2参照]	高用量のイブupro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（Cmax）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。	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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全（頻度不明）、ファンコニー症候群（頻度不明）等の重度の腎機能障害

腎機能障害、腎不全、腎尿管障害、ファンコニー症候群があらわれることがあるため、腎機能検査を行う等観察を十分に行い、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。[7.2、8.1、8.2、9.2、11.1.2参照]

11.1.2 骨軟化症（頻度不明）、骨折（頻度不明）

長期投与により、ファンコニー症候群を含む腎尿管障害による低リン血症から、骨痛、関節痛、筋力低下を伴う骨軟化症があらわれ、骨折することがある。低リン血症があらわれた場合には、リンを補充するなど、適切な処置を行うこと。リンを補充する際は併せて活性型ビタミンDの投与も考慮すること。[8.1、8.2、9.2、11.1.1参照]

11.1.3 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1~2%未満	頻度不明
皮膚	発疹	そう痒症
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、消化不良
精神神経系		頭痛
その他		無力症、血中リン減少、ミオパチー

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型慢性肝炎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上昇、AST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。

13. 過量投与

13.1 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⁴⁾。

13.2 処置

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

血中の遊離型カルニチンは、本剤の代謝物であるピボキシル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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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管管性腎症がみられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 B型慢性肝炎患者（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B型慢性肝炎患者に、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Cmax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、B型慢性肝炎患者に本剤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。

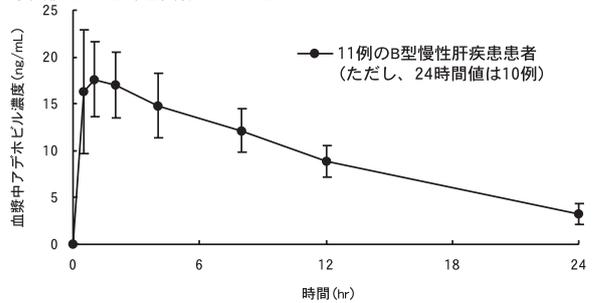


図-1 本剤10mgを空腹時に初回投与した時（ラミブジン100mg併用時）の血漿中アデホビル濃度（Mean±SD）

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型慢性肝炎患者（11例）
Cmax (ng/mL)	20.1±3.3
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	272.8±51.3
tmax (hr)	1.0 (0.5-2.0)
t _{1/2} (hr)	8.23±2.05

tmax以外のパラメータ：Mean±SD、tmax：中央値（範囲）、AUC_{0-∞}及びt_{1/2}：10例

16.1.2 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^(註)の投与量範囲で線形であった（外国人データ）。本剤10mg1日1回5日間の反復投与によりアデホビルの薬物動態は変化しなかった。

（注）本剤の承認用量は1回10mgである。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に本剤10mgを単回投与した時のアデホビルの薬物動態は、食事の有無に影響されなかった（外国人データ）。

16.2.2 生物学的利用率

B型慢性肝炎患者に本剤10mgを単回投与した時の生物学的利用率（アデホビル換算）は、59%と推定された（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 組織移行

ラットにアデホビル ピボキシルを経口投与した結果、アデホビルはほとんどの組織に分布し、特に、腎臓、肝臓、腸の濃度が高かった。

16.3.2 蛋白結合率

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

16.3.3 分布容積

HIV感染症患者に1.0及び3.0mg/kg/日を静脈内投与した場合の定常状態の分布容積は、それぞれ392±75及び352±9mL/kgである（外国人データ）。

16.4 代謝

アデホビルは本剤10mgをラミブジン100mgと共にB型慢性肝炎患者に単回経口投与した時のCmax（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。

16.5 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、糸球体ろ過及び尿管分泌により、アデホビルとして腎より排泄される。健康成人に本剤10mgの5日間反復経口投与後24時間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。[9.8参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

クレアチニンクリアランス30~49mL/min又はクレアチニンクリアランス10~29mL/minの腎機能障害患者に本剤10mgを単独で単回経口投与した時の薬物動態は、アデホビルのCmax及びAUC_{0-∞}が増加し、t_{1/2}は延長した(外国人データ)。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。[7.3、8.1、9.2、9.8参照]

表-2 本剤10mg単回経口投与後の薬物動態パラメータ

CLcr (mL/min) (被験者数)	>80 (7例)	50~80 (8例)	30~49 (7例)	10~29 (10例)
Cmax (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
CLr (mL/min)	231±48.9	148±39.3	83.9±27.5	37.0±18.4

CLcr: クレアチニンクリアランス
CL/F: 全身クリアランス
CLr: 腎クリアランス
Mean±SD

16.6.2 肝機能障害患者

中等度及び重度の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った(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ラミブジン

表-3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、本剤及びラミブジンの薬物動態は変化しなかった(外国人データ)。

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 (17例)		ラミブジン (18例)	
	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
Cmax (ng/mL)	21.1	21.1	999	997
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	198	196	4500	4500
tmax (hr)	1.00	0.80	1.0	1.0
t _{1/2} (hr)	7.17	7.24	9.7	9.4

Cmax及びAUC_{0-∞}: 幾何最小二乗平均
tmax及びt_{1/2}: 中央値

16.7.2 イブuproフェン

本剤10mgをイブuproフェンと併用投与した時、本剤はイブuproフェンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、高用量のイブuproフェン(800mg1日3回投与)は、アデホビルのCmax及びAUCをそれぞれ33%及び23%増加させた(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 その他の薬剤

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)又はアセトアミノ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、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(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(ADF105220試験)

核酸アナログ製剤未使用の代償性B型慢性肝疾患患者を対象とした第Ⅲ相、多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検(投与期間のみ)、並行群間比較試験で、本剤10mg又はラミブジン100mgを投与した。血清HBV-DNA及び血清ALTの変化量の推移を表-1に示した。

表-1 ADF105220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		ADF105220	
対象		HBe抗原陽性/陰性(代償性)	
投与群		本剤10mg	ラミブジン100mg
血清HBV-DNAの変化量(log ₁₀ copies/mL, 中央値)	ベースライン	7.15 (50例)	7.30 (52例)
	投与48週時	-3.65 (50例)	-4.10 (50例)
血清ALTの変化量(U/L, 中央値)	ベースライン	83.5 (50例)	128 (52例)
	投与48週時	-54.5 (50例)	-97.5 (50例)

投与開始~投与52週時に発現した副作用は、本剤10mg群(52例)で動悸、胃炎、発疹、貧血及び鉄欠乏性貧血 各1例であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(GS-98-437試験)

核酸アナログ製剤未使用の代償性B型慢性肝疾患患者を対象とした第Ⅲ相、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験(投与96週まで)及びオープンラベル非比較対照試験(投与97週以降)で、本剤10mg投与群の血清HBV-DNA及び血清ALTの変化量の推移を表-2に示した。

表-2 GS-98-437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		GS-98-437 ^(注)	
対象		HBe抗原陽性(代償性)	
投与群		本剤10mg	
血清HBV-DNAの変化量(log ₁₀ copies/mL, 中央値)	ベースライン	8.40 (171例)	
	投与48週時	-3.44 (151例)	
	投与144週時	-3.69 (72例)	
	投与240週時	-4.05 (41例)	
血清ALTの変化量(U/L, 中央値)	ベースライン	95 (171例)	
	投与48週時	-43 (151例)	
	投与144週時	-49.5 (72例)	
	投与240週時	-50 (41例)	

注) 5年間長期投与解析対象

また、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学的改善が確認されている(表-3参照)。さらに、本試験を延長し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。

表-3 GS-98-437試験における肝組織像の改善率(48週投与)

試験番号		GS-98-437	
対象		HBe抗原陽性(代償性)	
投与群		本剤10mg	プラセボ
肝組織像の改善	改善率 ^(注1)	53% (89/168)	25% (41/161)
	p値 ^(注2)	p<0.001	

注1) 「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

注2) Cochran-Mantel-Haenszel検定

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(GS-98-438試験)

核酸アナログ製剤未使用の代償性B型慢性肝疾患患者を対象とした第Ⅲ相、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験(投与96週まで)及びオープンラベル非比較対照試験(投与97週以降)で、本剤10mg投与群の血清HBV-DNA及び血清ALTの変化量の推移を表-4に示した。

表-4 GS-98-438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		GS-98-438 ^(注)	
対象		HBe抗原陽性(代償性)	
投与群		本剤10mg	
血清HBV-DNAの変化量(log ₁₀ copies/mL, 中央値)	ベースライン	7.08 (70例)	
	投与48週時	-3.52 (69例)	
	投与144週時	-3.63 (67例)	
	投与240週時	-3.77 (45例)	
血清ALTの変化量(U/L, 中央値)	ベースライン	98.5 (70例)	
	投与48週時	-55 (70例)	
	投与144週時	-54 (67例)	
	投与240週時	-84 (47例)	

注) 5年間長期投与解析対象

また、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(表-5参照)。さらに、本試験を延長し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。

表-5 GS-98-438試験における肝組織像の改善率(48週投与)

試験番号		GS-98-438	
対象		HBe抗原陽性(代償性)	
投与群		本剤10mg	プラセボ
肝組織像の改善	改善率 ^(注1)	64% (77/121)	33% (19/57)
	p値 ^(注2)	p<0.001	

注1) 「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

注2) Cochran-Mantel-Haenszel検定

17.1.4 国内第Ⅲ相試験[ADF30002試験及びADF30003試験(ADF30002試験の継続試験)]

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型慢性肝疾患患者を対象とした第Ⅲ相、多施設共同、非盲検非対照試験で、本剤10mg及びラミブジン100mgを併用投与した。血清HBV-DNA及び血清ALTの変化量の推移を表-6に示した。

表-6 ADF30002及びADF30003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		ADF30002/ADF30003	
対象		HBe抗原陽性/陰性(代償性)	
投与群		本剤10mg+ラミブジン100mg	
血清HBV-DNAの変化量(log ₁₀ copies/mL, 中央値)	ベースライン	7.80 (36例)	
	投与16週時	-3.75 (36例)	
	投与48週時	-4.40 (34例)	
	投与84週時	-4.70 (34例)	
血清ALTの変化量(U/L, 中央値)	ベースライン	108 (36例)	
	投与16週時	-68.5 (36例)	
	投与48週時	-73.5 (34例)	
	投与84週時	-75.5 (34例)	

本剤10mg+ラミブジン100mg群で発現した副作用は、投与開始~投与16週時(36例)で悪心、背部痛、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ(NAG)増加及びAl-P増加 各1例、投与16週~治験終了時(最長92週)(34例)でカルニチン減少、尿中β₂ミクログロブリン増加及び血中クレアチニン増加 各1例であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験(GS-00-461試験)

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型慢性肝疾患患者を対象とした第Ⅲ相、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験で、本剤10mg及びラミブジン100mgを単独又は併用投与した。血清HBV-DNA及び血清ALTの変化量の推移を表-7に示した。

表-7 GS-00-461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		GS-00-461			
対象		HBe抗原陽性(代償性)			
投与群		プラセボ+ ラミブジン 100mg	プラセボ+ 本剤10mg	本剤10mg+ ラミブジン 100mg	
血清HBV-DNAの変 化量 (log ₁₀ copies/ mL、中央値)	ベースライン	8.20 (19例)	8.42 (19例)	7.94 (20例)	
	投与16週時	-0.00 (17例)	-2.86 (19例)	-2.87 (20例)	
	投与48週時	-0.00 (18例)	-4.04 (18例)	-3.59 (20例)	
血清ALTの変化量 (U/L、中央値)	ベースライン	70 (19例)	101 (19例)	73.5 (20例)	
	投与16週時	-3 (17例)	-18 (19例)	-15 (20例)	
	投与48週時	0 (18例)	-51 (18例)	-25 (20例)	

発現した副作用は、プラセボ+本剤10mg (19例) で無力症4例、腹痛、頭痛及び悪心 各2例、本剤10mg+ラミブジン100mg群で無力症及び腹痛 各4例、下痢、悪心及び浮動性めまい 各2例であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験 (NUC20904試験)

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型肝炎患者を対象とした第Ⅱ相、多施設共同試験で、代償性患者についてはプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験として、非代償性患者については非盲検非対照試験として、本剤10mg及びラミブジン100mgを単独又は併用投与した。血清HBV-DNA及び血清ALTの実測値の推移を表-8に示した。

表-8 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		NUC20904			
対象		HBe抗原陽性 (代償性)		HBe抗原 陽性/陰性 (非代償性)	
投与群		プラセボ+ ラミブジン 100mg	本剤10mg+ ラミブジン 100mg	本剤10mg+ ラミブジン 100mg	
血清HBV-DNA (実測値: log ₁₀ copies/mL、中央値)	ベースライン	8.61 (48例)	8.95 (46例)	8.61 (39例)	
	投与16週時	8.71 (45例)	5.28 (43例)	5.04 (38例)	
	投与48週時	8.52 (44例)	4.53 (41例)	3.66 (37例)	
血清ALT (×基準範囲上限、 中央値)	ベースライン	2.71 (48例)	2.20 (46例)	1.86 (40例)	
	投与16週時	1.92 (46例)	1.88 (41例)	1.21 (38例)	
	投与48週時	1.95 (45例)	1.09 (41例)	0.77 (38例)	

発現した副作用は、本剤10mg+ラミブジン100mg群 [44例、HBe抗原陽性(代償性)] で倦怠感・疲労4例、悪心・嘔吐及びカルシウム代謝異常・リン代謝障害 各2例、本剤10mg+ラミブジン100mg群 [40例、HBe抗原陽性/陰性(非代償性)] で下痢及びカルシウム代謝異常・リン代謝障害 各3例、頭痛2例であった。[5.2、9.3.2参照]

18. 薬効薬理

18.1 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⁵⁾、HBV-DNAポリメラーゼを選択的に阻害することにより (Ki値0.1μmol/L) HBV-DNAの複製を阻害する^{6),7)}。また、基質としてDNAに取り込まれ、DNA鎖の伸長を停止させることによりHBV-DNAの複製を阻害する⁸⁾。

18.2 抗ウイルス活性

18.2.1 In vitro試験

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。また、ラミブジンに対する感受性が低下したラミブジン耐性変異 (rtL180M、rtM204I、rtM204V、rtL180M+rtM204V) HBV及びHBs抗原エスケープ変異HBVのRT領域に認められる変異 (rtT128N及びrtW153Q) を導入したHBV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⁹⁾。

18.2.2 In vivo試験

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¹⁰⁾。

18.3 薬剤耐性

臨床においてアデホビルに耐性を示す2種の変異 (rtN236T及びrtA181V) HBVの出現が報告されている^{11),12)}。

18.3.1 In vitro試験

rtN236T及びrtA181V変異HBVに対するアデホビルのIC₅₀は、野生型のそれぞれ4~14倍及び2.5~4.2倍であった。これらの変異型HBVに対するラミブジンのIC₅₀は、野生型のそれぞれ2~3倍及び1~14倍であった。

18.3.2 臨床試験成績

(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¹³⁾。

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^{14),15)}。

その他、48週時点で血清HBV DNA量が少ない患者 (1000copies/mL以下) では、血清HBV DNA量が多い患者 (1000copies/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。[7.1参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

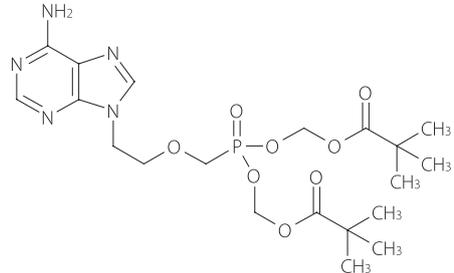
一般的名称: アデホビル ピボキシル

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

分子式: C₂₀H₃₂N₅O₈P

分子量: 501.47

化学構造式:



性状: 白色~黄白色の結晶性の粉末

融点: 95~102℃

分配係数 (logP): 1.91 (1-オクタノール/リン酸緩衝液 (pH7))

20. 取扱い上の注意

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。

22. 包装

30錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) Benhamou Y, et al. : Gastroenterology. 2004; 126 (4, suppl. 2): A660
- 2) Hannon H, et al. : Nephrol Dial Transplant. 2004; 19: 386-390
- 3) Cihlar T, et al. : Mol Pharmacol. 1999; 56: 570-580
- 4) P. Bardich-Crovo, et al. : J Infect Dis. 1997; 176: 406-413
- 5) Robbins BL, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39: 2304-2308
- 6) Xiong X, et al. : Hepatology. 1998; 28: 1669-1673
- 7) Cherrington JM, et al. : Antiviral Chemistry & Chemotherapy. 1995; 6: 217-221
- 8) Balzarini J, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1991; 88: 1499-1503
- 9) Colledge D, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 551-560
- 10) Julander JG, et al. : Antiviral Res. 2002; 55: 27-40
- 11) Qi X, et al. : J Hepatol. 2004; 40 (Suppl. 1): 20-21
- 12) Angus P, et al. : Gastroenterology. 2003; 125: 292-297
- 13) Locarnini S, et al. : J Hepatol. 2005; 42 (Suppl. 2): 17
- 14) Benhamou Y, et al. : Hepatology. 2003; 38 (Suppl 1): 714A
- 15) Thibault V, et al. : Hepatology. 2005; 42 (Suppl 1): 581A

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

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

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

http://jp.gsk.com