

製造販売元 [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
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>



GlaxoSmithKline

生きる喜びを、もっと
Do more, feel better, live longer

日本標準商品分類番号

87625

製品情報概要

Zefix

【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」及び「臨床成績」の項参照）。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4ヵ月間は原則として2週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、ALT（GPT）及び必要に応じ総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けること。

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

【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

抗ウイルス化学療法剤

薬価基準収載

劇薬 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

ゼフィックス錠100

Zefix[®] Tablets ラミブジン錠

※本剤の「効能・効果」、「用法・用量」、「効能・効果及び用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については本文の4～9頁を、「副作用」の詳細については22～28頁をご参照ください。

グラクソ・スミスクライン 株式会社

目次

開発の経緯	2	2. 国内臨床試験(単独投与)終了後の追跡調査で報告された副作用及び臨床検査値異常	27
特徴	3		
Drug Information		薬物動態	
1. 組成・性状	4	1. 吸収	29
2. 効能・効果	4	2. 分布	32
3. 用法・用量	5	3. 代謝・排泄	32
4. 警告・禁忌を含む使用上の注意	6	非臨床試験	
5. 有効成分に関する理化学的知見	9	1. 薬効・薬理	34
臨床成績		2. 毒性	37
1. 第Ⅲ相比較試験		製剤学的事項	39
B型慢性肝炎患者対象	10	取り扱い上の注意	40
代償性B型肝炎硬変患者対象	13	包装	40
2. 長期投与試験	15	関連情報	41
3. 組織学的検討試験	17	主要文献	41
4. 追跡調査試験	19	製造販売業者の名称及び住所	41
5. 変異ウイルス	21		
副作用・臨床検査値異常			
1. 国内で報告された副作用及び臨床検査値異常	22		

開発の経緯

ゼフィックス(一般名:ラミブジン)は、英国グラクソ・スミスクライン社において開発されたヌクレオシド誘導体の抗ウイルス薬です。ラミブジンは1989年にカナダのバイオケム社においてヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症治療薬のスクリーニング中に発見され、当初ラセミ体として合成されました。本薬はHIVの有する逆転写酵素を特異的に阻害することにより抗ウイルス作用を示すことが明らかとなり、1990年より英国グラクソ・スミスクライン社が導入してHIV感染症治療薬として本格的に開発されました。

その後、本薬のHIVに対する作用機序の研究から、DNAウイルスではあるもののその増殖過程にHIVと同様な逆転写過程を有するB型肝炎ウイルス(HBV)においても効果が期待され、1992年より海外にてHBVに対する薬効薬理試験とともにB型慢性肝炎治療薬としての開発が開始されました。本邦においても1993年より臨床試験が開始され、B型慢性肝炎治療薬としての有用性が確認されて2000年9月に承認が得られました。また、2005年9月には、B型肝炎硬変に対する本薬の有効性・安全性が確認され、B型肝炎硬変の効能・効果の追加承認が得られました。世界的には、90ヵ国以上で承認されています(2004年時点)。

特徴

B型慢性肝炎は放置すると、年率2%で肝硬変へ進展し、B型肝硬変から年率3～10%で肝細胞癌へと進展する進行性の慢性肝疾患です¹⁾。

1. ゼフィックスは、B型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認された「B型慢性肝炎」・「B型肝硬変」に対して以下の有効性が認められています。

《B型慢性肝炎》・ウイルスマーカーの改善（10、15頁）

・肝機能の改善（11、15頁） ・肝組織像の改善（17頁）

《B型肝硬変》 ・ウイルスマーカーの改善（13頁）

2. 安全性

〈臨床試験成績〉

B型慢性肝炎を対象とした本剤単独投与における承認時までの調査症例393例中、主な副作用は、頭痛67例（17.0%）、倦怠感24例（6.1%）でした（B型慢性肝炎に対する本剤単独投与承認時）。

B型肝硬変を対象とした本剤単独投与における承認時までの調査症例において、本剤76週投与群15例中7例（46.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その内訳はYMDD変異ウイルス出現6例（40.0%）、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加各3例（20.0%）、 γ -GTP増加、血中アミラーゼ増加各1例（6.7%）でした。また、本剤52週投与群（プラセボを24週間投与後、本剤を52週投与）20例中4例（20.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その内訳はYMDD変異ウイルス出現2例（10.0%）、傾眠、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、糖尿病各1例（5.0%）でした（B型肝硬変に対する本剤単独投与承認時）。

B型慢性肝炎及びB型肝硬変を対象としたアデホビル ピボキシルとの併用における承認時までの調査症例36例中、1例（2.8%）に臨床検査値異常を含む副作用として、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が報告されました（アデホビル ピボキシルとの併用投与承認時）。

なお、アデホビル ピボキシル併用により、本剤による副作用の発現傾向に変化は認められていません。

〈市販後調査〉

使用成績調査1,740例中、66例（3.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。その主なものは、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加等を含む肝機能障害又は肝機能悪化44例（2.5%）でした。これら44例中、YMDD変異ウイルスに起因した肝機能悪化は33例（1.9%）であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は2例（0.11%）でした（再審査申請時）。

長期使用に関する特定使用成績調査361例中、49例（13.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。その主なものは、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加等を含む肝機能障害又は肝機能悪化35例（9.7%）でした。これら35例中、YMDD変異ウイルスに起因した肝機能悪化は22例（6.1%）であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は12例（3.3%）でした（再審査申請時）。

重大な副作用として、血小板減少、横紋筋融解症及びHIV感染症に対するエピビル®錠、コンビビル®錠、エプジコム®錠（1錠中にラミブジン150mg又は300mgを含有）の単独投与又は他の抗HIV薬との併用により①重篤な血液障害：赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少②肺炎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）④横紋筋融解症⑤精神神経系：ニューロパシー、錯乱、痙攣⑥心不全が報告されています。

本剤の「効能・効果」、「用法・用量」、「効能・効果及び用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については4～9頁を、「副作用」の詳細については22～28頁をご参照ください。

Drug Information

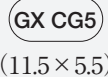


※ 1. 組成・性状

1. 組成

成分・含量	1錠中にラミブジン100mg
添加物	結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

2. 性状

うすいだいだい褐色のフィルムコート錠であり、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 (長径×短径mm)	裏	側面 (厚さmm)	質量
ゼフィックス錠100	GX CG5	 (11.5×5.5)		 (3.6)	230mg

※ 2. 効能・効果

B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA、DNAポリメラーゼあるいはHBe抗原により、ウイルスの増殖を確認すること。
2. 無症候性キャリア及び他の治療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. 本剤にアデホビル ピボキシルを併用する場合には、本剤投与中に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併用投与すること。

※ 3. 用法・用量

通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤は通常、投与を終了するまでに長期間を要する薬剤であり、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（「臨床成績」の項参照）。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）。
- 投与中に下記の状態に至った場合には本剤の投与終了を検討してもよい。
 - HBe抗原陽性の患者では、HBe抗原からHBe抗体へのセロコンバージョン（HBe-SC）が持続した場合
 - HBe抗原陰性の患者では、HBs抗原の消失あるいはALT（GPT）の正常化を伴うHBV-DNAの陰性化が6ヵ月以上持続した場合

しかし、投与終了後に肝機能悪化が見られる場合がある（「臨床成績」の項参照）ため、いずれの場合であっても、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。
- HBe-SC持続に基づき投与を終了した場合、投与終了後もセロコンバージョンが長期に維持されるかどうかに関しては限られたデータしかない。
- HIVに重複感染している患者に投与する場合には、抗HIV薬であるエピビル®錠、コンビビル®錠、エプジコム®錠をHIV感染症に対する用法・用量により投与すること。
- 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（「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

4. 警告・禁忌を含む使用上の注意

【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」及び「臨床成績」の項参照）。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4ヵ月間は原則として2週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、ALT（GPT）及び必要に応じ総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けること。

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

【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

【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〔高い血中濃度が持続するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」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) 本剤をアデホビル ピボキシルと併用する場合は、アデホビル ピボキシルの添付文書に記載されている警告、禁忌、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。
- (3) 本剤の投与中は定期的に肝機能検査値の測定を行うなど十分注意すること。
- (4) 投与期間1年までの臨床試験成績から、本剤投与終了後の肝機能悪化は、投与前に①HBV-DNA量が多い、②ALT（GPT）値が高い及び③HBe抗原量が多い患者、さらに、投与中止時に④HBe抗原が陰性化していない、⑤セロコンバージョンを起こしていない、⑥投与期間が長い患者でより起こりやすいことが報告されている。従って、このような患者で投与を中止する場合、投与中止後の経過観察をより慎重に行うこと。
- (5) 本剤の投与終了後に肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められた場合は、本剤による再治療又は既存療法が考えられるが、その有益性に関しては限られたデータしかない。
- (6) 本剤投与中にYMDD変異ウイルス（DNAポリメラーゼの活性中心のアミノ酸配列がYMDDからYIDD又はYVDDに変異したウイルスで、本剤への感受性が低下するため、抗ウイルス効果は期待できない）が現れた場合、本剤の投与を中止すると、それまで増殖を抑制されていた野生型ウイルスの再出現を招くので、一般的には、野生型ウイルスを抑制するため本剤による治療を継続することが有益である。しかし、一部の症例では投与中にYMDD変異ウイルスの増殖により肝機能が悪化することがあるので、観察を十分に行い、

警告・禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご留意ください。

注意しながら投与を継続すること。本剤の投与を継続しても、YMDD変異ウイルスにより肝炎の症状が治療前の状態より悪化するなど、治療上の有益性が失われた場合には、アデホビル ピボキシルとの併用あるいは本剤の投与中止を考慮すること。なお、YMDD変異ウイルスは増殖能力が弱いことが実験的に示されている。

- (7) 肝移植患者及び重度の肝疾患を有する患者は、肝予備能が低下しているため、本剤投与終了後に肝炎が再燃した場合や本剤投与中に本剤による治療効果が得られなくなった場合（YMDD変異ウイルス出現時）、重度で致命的な代償不全を来すおそれがある。よって、これら患者に対して本剤を投与する場合には、投与中及び投与終了後少なくとも6ヵ月間は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。
- (8) 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。

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
スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	本剤の血中濃度が上昇する。 （「薬物動態」の項参照）	本剤は、腎尿細管分泌を介して排泄されるので、この経路を共有する薬剤と競合するため。 危険因子：腎機能障害

※ 4. 副作用

〈臨床試験成績〉

B型慢性肝炎を対象とした本剤単独投与における承認時までの調査症例393例中、主な副作用は、頭痛67例（17.0%）、倦怠感24例（6.1%）であった（B型慢性肝炎に対する本剤単独投与承認時）。

B型肝炎硬変を対象とした本剤単独投与における承認時までの調査症例において、本剤76週投与群15例中7例（46.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その内訳はYMDD変異ウイルス出現6例（40.0%）、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加各3例（20.0%）、 γ -GTP増加、血中アミラーゼ増加各1例（6.7%）であった。また、本剤52週投与群（プラセボを24週間投与後、本剤を52週投与）20例中4例（20.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その内訳はYMDD変異ウイルス出現2例（10.0%）、傾眠、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、糖尿病各1例（5.0%）であった（B型肝炎硬変に対する本剤単独投与承認時）。

B型慢性肝炎及びB型肝炎硬変を対象としたアデホビル ピボキシルとの併用における承認時までの調査症例36例中、1例（2.8%）に臨床検査値異常を含む副作用として、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が報告された（アデホビル ピボキシルとの併用投与承認時）。

なお、アデホビル ピボキシル併用により、本剤による副作用の発現傾向に変化は認められていない。

〈市販後調査〉

使用成績調査1,740例中、66例（3.8%）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、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加等を含む肝機能障害又は肝機能悪化44例（2.5%）であった。これら44例中、YMDD変異ウイルスに起因した肝機能悪化は33例（1.9%）であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は2例（0.11%）であった（再審査申請時）。

長期使用に関する特定使用成績調査361例中、49例(13.6%)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、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加等を含む肝機能障害又は肝機能悪化35例(9.7%)であった。これら35例中、YMDD変異ウイルスに起因した肝機能悪化は22例(6.1%)であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は12例(3.3%)であった(再審査申請時)。

(1) 重大な副作用

- 1) 血小板減少(0.78%^{注1)}) 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適切な処置を行うこと。
- 2) 横紋筋融解症(頻度不明^{注2)}) があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の症状があらわ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。
- 3) HIV感染症に対するエピビル®錠、コンビビル®錠、エプジコム®錠(1錠中にラミブジン150mg又は300mgを含有)の単独投与又は他の抗HIV薬との併用により、以下のような副作用が報告されている。
 - ①重篤な血液障害：赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少
 - ②膵炎
 - 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)
 - ④横紋筋融解症
 - ⑤精神神経系：ニューロパシー、錯乱、痙攣
 - ⑥心不全

(2) その他の副作用

	1%～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
精神神経系	頭痛		
消化器系		腹痛、下痢、嘔気	嘔吐
筋骨格系	CK(CPK)上昇	筋痛、筋痙攣	
その他	倦怠感	感冒様症状	

注1) 重篤ではない症例を含む。

注2) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

本剤の投与終了により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがあり、B型慢性肝炎患者を対象とした国内臨床試験における投与終了後8週間または6ヵ月間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(「臨床成績」の項参照)。

5. 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のみ投与すること。特に、妊娠3ヵ月以内の婦人には投与しないことが望ましい。[ヒトにおいて胎盤通過性であり、新生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中の濃度と同じであることが報告されている。なお、動物実験(ウサギ)で胎児毒性(早期の胚死亡数の増加)が報告されている。]

警告・禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご留意ください。

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じ(1~8 μ g/mL)であることが報告されている。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。

7. 過量投与

データは限られているが、過量投与による特有の症状の発現はみられていない。過量投与がみられた場合には、患者を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

9. その他の注意

変異原性試験において弱い変異原性を示したとの報告がある。また、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報告がある。[ヒトの培養リンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験では、300 μ g/mL以上において染色体異常頻度の増加がみられ、マウスのリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では2000 μ g/mL以上において変異コロニー頻度の軽度増加がみられた。マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の34倍(マウス)及び200倍(ラット)までの曝露量において、発がん性は認められなかった。]

5. 有効成分に関する理化学的知見

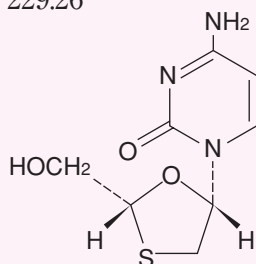
一般名：ラミブジン (Lamivudine)

化学名：(-)-1-[(2*R*,5*S*)-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl] cytosine

分子式：C₈H₁₁N₃O₃S

分子量：229.26

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶解やすく、水にやや溶解やすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約176℃

分配係数：-0.9 (1-オクタノール/水系)

※2008年9月改訂(第8版)(____：改訂箇所)

臨床成績

本剤の「効能・効果」、「用法・用量」、「効能・効果及び用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については4～9頁を、「副作用」の詳細については22～28頁をご参照ください。

1. 第Ⅲ相比較試験

B型慢性肝炎患者対象^{2),3)}

試験概要

対象：B型慢性肝炎患者137例（ゼフィックス群66例、プラセボ群71例）

方法：ゼフィックス群：ゼフィックス100mg錠を1日1回32週間投与。その後追跡期間8週間

プラセボ群：プラセボを16週間投与しゼフィックス錠を1日1回16週間投与。

追跡期間8週間

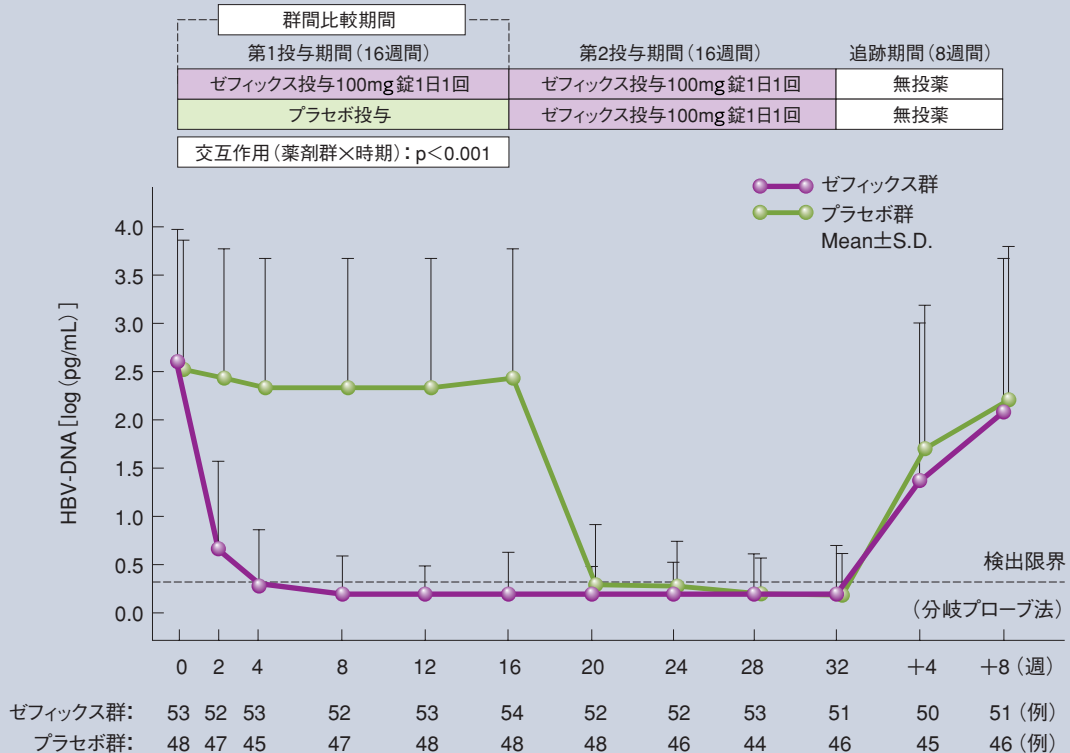
HBV-DNA

第1投与期間においてプラセボ群に変化は認められなかったが、ゼフィックス群はHBV-DNA量が投与開始とともに減少し、薬剤と時期の交互作用がみられた（分散分析： $p < 0.001$ ）。

第2投与期間においてゼフィックス群では引き続き持続的な減少が認められ、プラセボ群ではプラセボからゼフィックスへ切り替え後、第1投与期間のゼフィックス群と同様な減少がみられた。

追跡期間において両群ともにHBV-DNA量の増加がみられ、投与終了8週後にはゼフィックス群では投与前値に比較して1/3程度に、プラセボ群では5/8程度に復した。

HBV-DNA量の推移

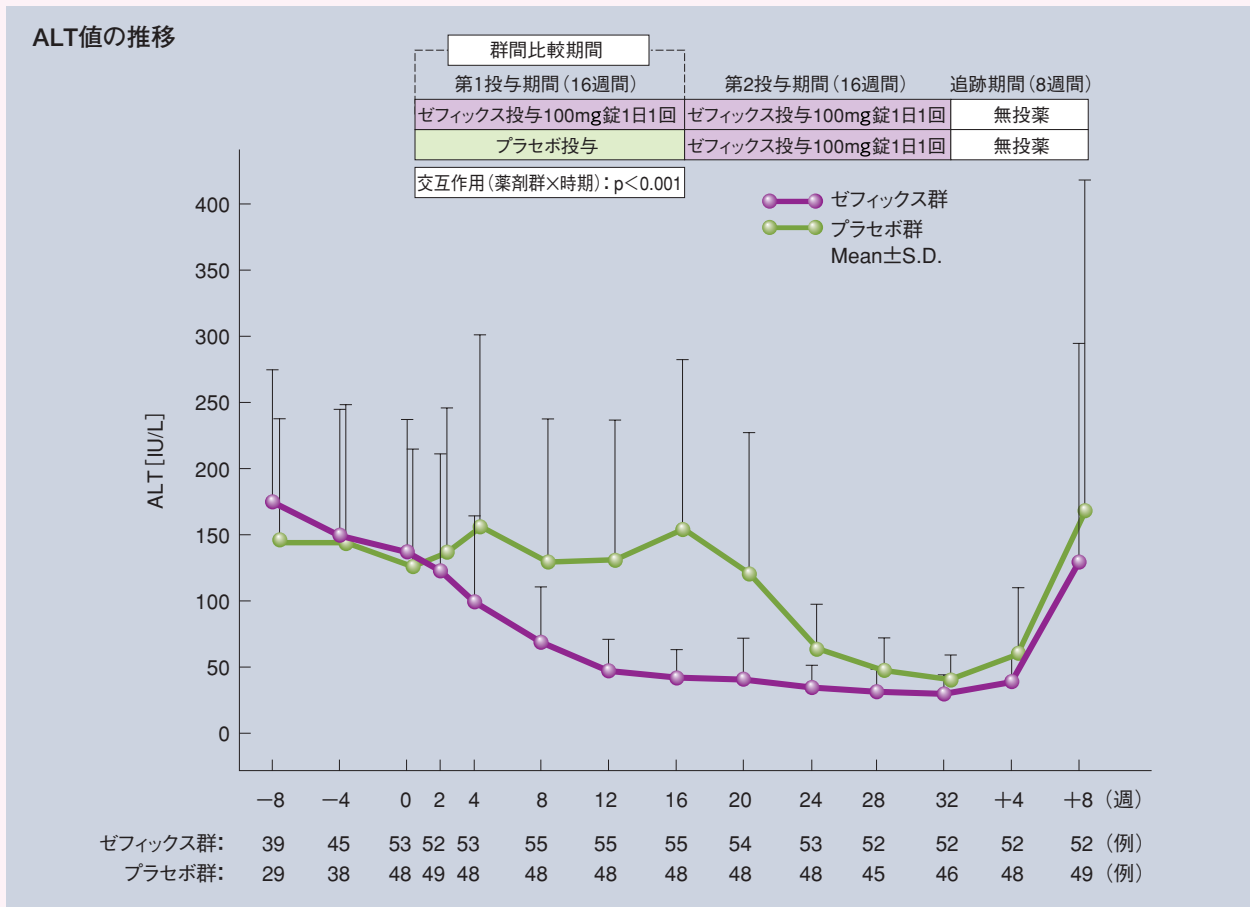


本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがあります。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4ヵ月間は原則として2週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値を観察し、その後も観察を続けてください。

ALT

第1投与期間においてプラセボ群に変化は認められなかったが、ゼフィックス群のALT値は投与開始後低下し、薬剤と時期の交互作用が認められた(分散分析: $p < 0.001$)。

第2投与期間及び追跡期間においてはHBV-DNA量の推移と同様の傾向がみられた。



安全性

ゼフィックス投与群(32週間投与)における副作用発現率は42%(27/65例)51件であり主な副作用は頭痛、頭重感、眠気であった。臨床検査値異常は65%(42/65例)168件であり、主にCK(CPK)上昇、プロトロンビン時間延長、ALT上昇、好酸球増加、リンパ球増加、白血球数減少、血小板数減少、AST上昇であった。

プラセボ投与群のゼフィックス投与期間(第2投与期間、16週間投与)における副作用発現率は24%(15/62例)26件であり主な副作用は頭痛、倦怠感、眠気であった。臨床検査値異常は53%(33/62例)108件であり、主にCK(CPK)上昇、ALT上昇、AST上昇であった。

重篤な副作用としてゼフィックス群で「うつ症状」、「倦怠感・頭痛・腹痛」各1例が報告された。

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ります。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を観察し、その後も観察を続けてください。

本剤の「効能・効果」、「用法・用量」、「効能・効果及び用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については4～9頁を、「副作用」の詳細については22～28頁をご参照ください。

追跡調査期間（ゼフィックス投与終了～投与終了8週間後）における副作用発現率は4%（5/130例）5件であり主な副作用は倦怠感であった。臨床検査値異常は72%（91/127例）285件であり、主にALT上昇、AST上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、血小板数減少、ZTT上昇であった。

ゼフィックス群とプラセボ群の群間比較を行った第1投与期間中の副作用及び臨床検査値異常については下表にまとめた。

なお、詳細については22～28頁の「副作用・臨床検査値異常」にまとめた。

第1投与期間における副作用及び臨床検査値異常*

投与群		ゼフィックス	プラセボ
検討症例数		65	66
副作用発現例数 (%)		22 (33.8)	20 (30.3)
副作用 (症状) 発現件数		36	29
神経系	頭痛	4 (6.2)	3 (4.5)
	頭重感	3 (4.6)	5 (7.6)
	眠気	3 (4.6)	5 (7.6)
	眩暈	2 (3.1)	1 (1.5)
	うつ症状	1 (1.5)	
	ふらつき感	1 (1.5)	
	まぶたの重い感じ	1 (1.5)	
	両手の振戦	1 (1.5)	
	舌尖端の痛み	1 (1.5)	
	肩こり	1 (1.5)	
消化器系	眼精疲労		1 (1.5)
	下痢	1 (1.5)	1 (1.5)
	便秘	1 (1.5)	1 (1.5)
	食欲不振	1 (1.5)	
	腹痛	1 (1.5)	1 (1.5)
	胃のもたれ	1 (1.5)	
	嘔気	1 (1.5)	
	口内炎	1 (1.5)	
	心窩部の不快感	1 (1.5)	
	上腹部痛		1 (1.5)
	胸やけ		1 (1.5)
	胃部不快感		1 (1.5)
	口渇		1 (1.5)
皮膚系	アトピー性皮膚炎増悪	1 (1.5)	
	皮疹 (口周囲)		1 (1.5)
その他	倦怠感	2 (3.1)	2 (3.1)
	疲労感	2 (3.1)	
	体熱感	1 (1.5)	
	右肘部粘液のう腫	1 (1.5)	
	発汗	1 (1.5)	
	咽頭部の違和感	1 (1.5)	
	右アキレス腱痛	1 (1.5)	
	感冒様症状		1 (1.5)
	発熱		1 (1.5)
	関節痛		1 (1.5)
	扁桃腺炎		1 (1.5)

*薬剤 (治験薬) 投与との関連性が否定できない有害事象

投与群		ゼフィックス	プラセボ	
検討症例数		65	66	
異常発現例数 (%)		48 (73.8)	58 (87.9)	
異常発現件数		113	223	
血液学的検査	赤血球数↑	1/65 (1.5)	2/65 (3.1)	
	赤血球数↓	1/65 (1.5)	1/65 (1.5)	
	ヘモグロビン↑	1/65 (1.5)	1/66 (1.5)	
	ヘモグロビン↓	1/65 (1.5)		
	ヘマトクリット↑		2/65 (3.1)	
	白血球数↑	3/65 (4.6)	1/66 (1.5)	
	白血球数↓	4/65 (6.2)	1/66 (1.5)	
	好中球↑		3/58 (5.2)	
	好中球↓	2/58 (3.4)	2/58 (3.4)	
	好塩基球↓		1/58 (1.7)	
	好酸球↑	6/58 (10.3)	3/58 (5.2)	
	好酸球↓		1/58 (1.7)	
	リンパ球↑	5/58 (8.6)	4/58 (6.9)	
	リンパ球↓		2/58 (3.4)	
	単球↑		2/58 (3.4)	
	単球↓		2/58 (3.4)	
	血小板数↑		1/66 (1.5)	
	血小板数↓	6/65 (9.2)	9/66 (13.6)	
	プロトロンビン時間↑	8/49 (16.3)	9/52 (17.3)	
プロトロンビン時間↓		2/52 (3.8)		
血液生化学検査	AST (GOT) ↑	6/65 (9.2)	33/66 (50.0)	
	ALT (GPT) ↑	7/65 (10.8)	35/66 (53.0)	
	LDH ↑	5/65 (7.7)	12/66 (18.2)	
	LDH ↓	2/65 (3.1)		
	γ-GTP ↑	5/65 (7.7)	18/65 (27.7)	
	ALP ↑	2/65 (3.1)	7/66 (10.6)	
	総ビリルビン ↑	3/65 (4.6)	8/66 (12.1)	
	ZTT ↑	6/54 (11.1)	7/54 (13.0)	
	総蛋白 ↑		1/66 (1.5)	
	総蛋白 ↓	1/65 (1.5)	2/66 (3.0)	
	アルブミン ↓		6/66 (9.1)	
	総コレステロール ↑	3/65 (4.6)	5/66 (7.6)	
	総コレステロール ↓		2/66 (3.0)	
	BUN ↑	2/64 (3.1)	2/64 (3.1)	
	BUN ↓		1/64 (1.6)	
	クレアチニン ↑	2/64 (3.1)	1/64 (1.6)	
	クレアチニン ↓	2/64 (3.1)		
	尿酸 ↑	2/63 (3.2)	2/62 (3.2)	
	尿酸 ↓	1/63 (1.6)	1/62 (1.6)	
	CK (CPK) ↑	8/54 (14.8)	11/52 (21.2)	
	アミラーゼ ↑	3/59 (5.1)	2/61 (3.3)	
	リパーゼ ↑	2/38 (5.3)	2/39 (5.1)	
	Na ↓	1/64 (1.6)		
	K ↑	2/64 (3.1)	4/64 (6.3)	
	K ↓	2/64 (3.1)	3/64 (4.7)	
	Cl ↑	1/64 (1.6)	1/64 (1.6)	
	Cl ↓	1/64 (1.6)		
	Ca ↑	1/54 (1.9)	1/50 (2.0)	
	尿検査	蛋白 ↑	3/59 (5.1)	2/58 (3.4)
		糖 ↑	1/59 (1.7)	1/58 (1.7)
		潜血 ↑	1/57 (1.8)	4/58 (6.9)

(社内集計)

代償性B型肝炎患者対象⁴⁾

試験概要

対象：HBVの増殖が確認される代償性B型肝炎患者29例（ゼフィックス群13例、プラセボ群16例）

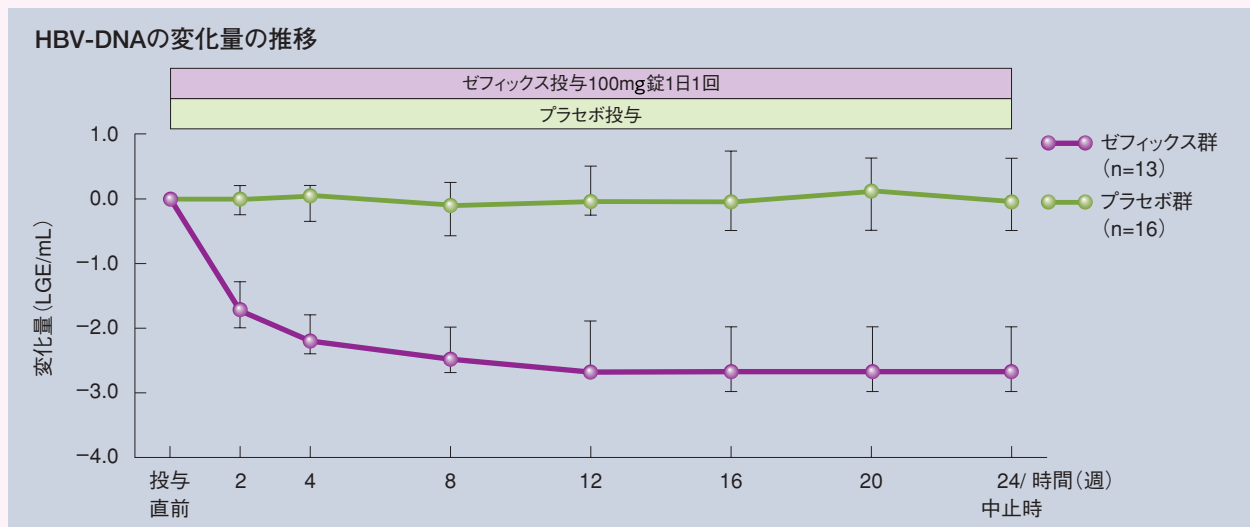
方法：ゼフィックス100mg錠を1日1回、24週間投与し、抗ウイルス効果及び肝機能（ALT）の変化、安全性を評価した。

HBV-DNA

プラセボ群のHBV-DNA量は、ほとんど変化が認められず、投与24週時（又は中止時）におけるベースライン値（平均値 = 6.9）からの変化量（平均値 [LGE/mL]）は -0.2（95%信頼区間 = -0.89 ~ 0.47、中央値 = -0.1）であった。

一方、ゼフィックス群では投与2週目から明らかなHBV-DNA量の減少がみられ、投与24週時（又は中止時）におけるベースライン値（平均値 = 6.7）からの変化量は -2.6（95%信頼区間 = -3.01 ~ -2.10、中央値 = -2.7）であり、プラセボ群に比し有意に減少した（Wilcoxon順位和検定：p = 0.0001）。

また、投与24週時（又は中止時）におけるHBV-DNAの陰性化率（3.7LGE/mL未満）は、ゼフィックス群が69.2%（9/13例）であり、プラセボ群0%（0/16例）に比して高率に陰性化した。



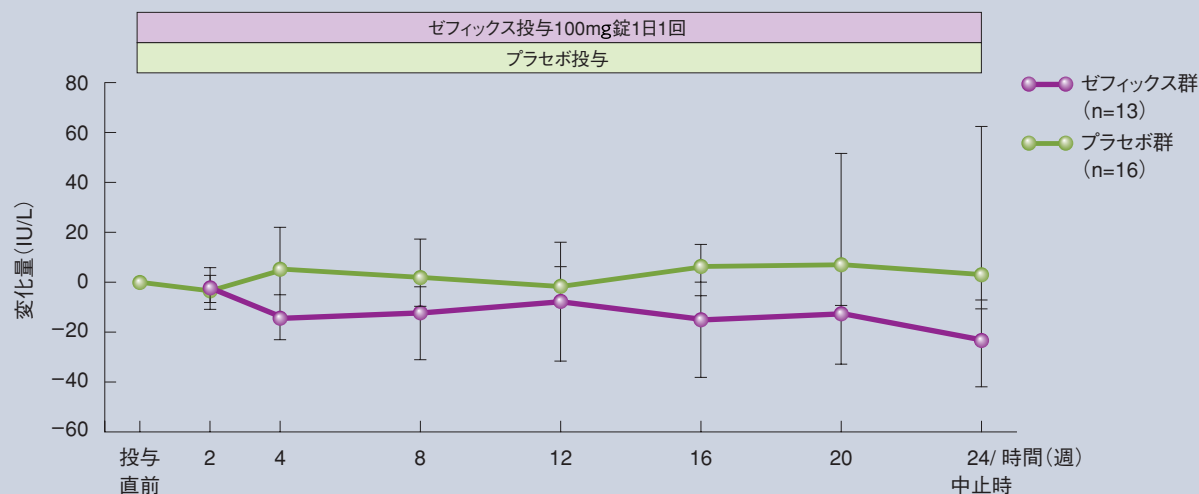
ALT

プラセボ群の投与24週時（又は中止時）におけるALTのベースライン値（中央値 = 59.5）からの変化量（中央値 [IU/L]）は1.5（第1四分位 (Q₁) ~ 第3四分位 (Q₃) = -11.5 ~ 61.5）であった。

一方、ゼフィックス群では、投与開始以降ALTが低下する傾向が認められ、投与24週時（又は中止時）におけるベースライン値（中央値 = 72.0）からの変化量は -25.0（第1四分位 (Q₁) ~ 第3四分位 (Q₃) = -42.0 ~ -8.0）であり、両群間に有意な差が認められた（Wilcoxon順位和検定：p = 0.0097）。また、ALT正常化率はゼフィックス群が46.2%（6/13例）であり、プラセボ群20.0%（3/15例）に比して高率に正常化した。

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ります。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を観察し、その後も観察を続けてください。

ALTの変化量の推移



安全性

有害事象は、プラセボ群16例中13例（81.3%）59件、ゼフィックス群13例中12例（92.3%）37件に発現した。いずれの有害事象も軽度もしくは中等度であり、有害事象の発現は両群間で本質的に差はないと考えられた。

2例以上に発現した有害事象は、ゼフィックス群では、鼻咽頭炎、腹水、腹痛、倦怠感、リパーゼ増加、咽喉頭疼痛及び頭痛であり、プラセボ群では、鼻咽頭炎、AST増加、ALT増加、関節痛、胃炎、 γ -GTP増加、血中ビリルビン増加及び咳嗽であった。また、重度の事象は両群ともに認められなかった。

有害事象一覧(投与期間中：いずれかの群で2例以上)

器官分類	有害事象名	プラセボ群 (n = 16)		ゼフィックス群 (n = 13)	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
合計		59	13 (81.3)	37	12 (92.3)
感染症及び寄生虫症	計	11	7 (43.8)	6	5 (38.5)
	鼻咽頭炎	11	7 (43.8)	5	4 (30.8)
胃腸障害	計	9	5 (31.3)	8	6 (46.2)
	胃炎	2	2 (12.5)	1	1 (7.7)
	腹水			2	2 (15.4)
	腹痛			2	2 (15.4)
全身障害及び投与局所様態	計	5	5 (31.3)	7	4 (30.8)
	倦怠感	1	1 (6.3)	2	2 (15.4)
臨床検査	計	13	6 (37.5)	2	2 (15.4)
	AST増加	4	4 (25.0)		
	ALT増加	4	4 (25.0)		
	リパーゼ増加	1	1 (6.3)	2	2 (15.4)
	γ -GTP増加	2	2 (12.5)		
	血中ビリルビン増加	2	2 (12.5)		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	計	5	3 (18.8)	4	4 (30.8)
	咽喉頭疼痛	1	1 (6.3)	2	2 (15.4)
	咳嗽	2	2 (12.5)	1	1 (7.7)
神経系障害	計	3	3 (18.8)	3	3 (23.1)
	頭痛			2	2 (15.4)
筋骨格系及び結合組織障害	計	4	4 (25.0)	1	1 (7.7)
	関節痛	3	3 (18.8)		

%：発現例数／症例数

本剤の「効能・効果」、「用法・用量」、「効能・効果及び用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については4～9頁を、「副作用」の詳細については22～28頁をご参照ください。

2. 長期投与試験^{3),5)}

試験概要

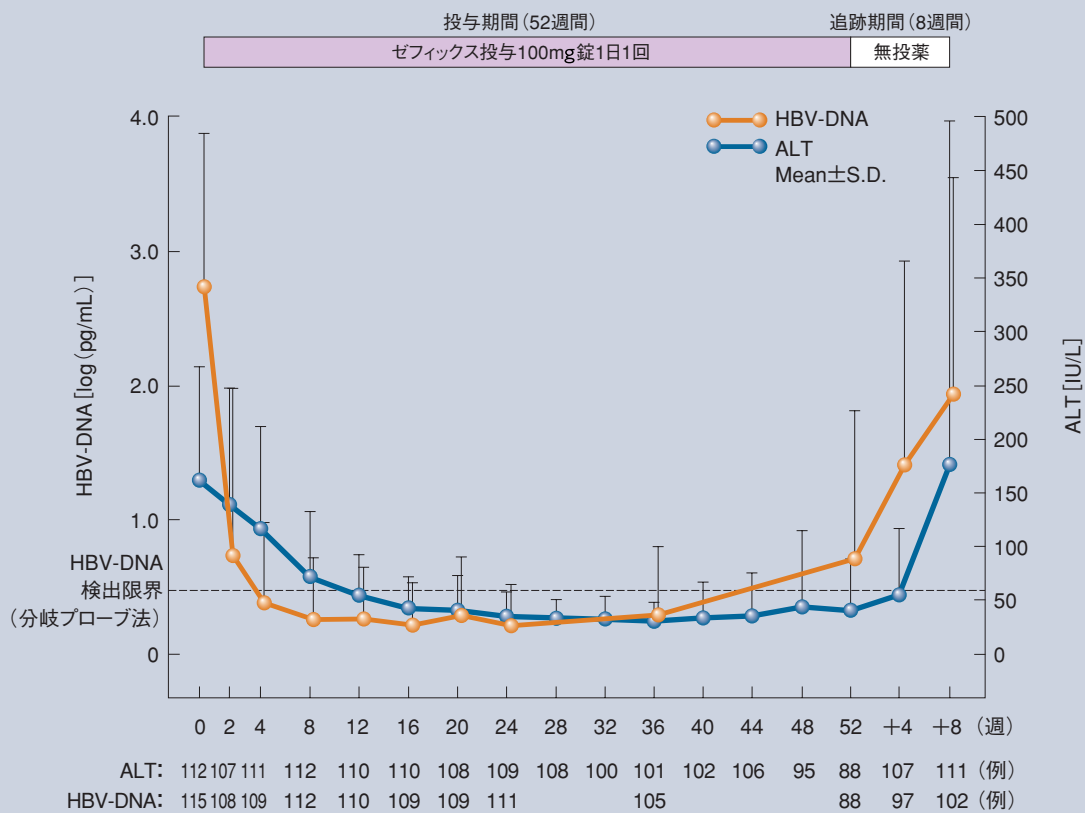
B型慢性肝炎患者134例を対象に、ゼフィックス 100mg錠を1日1回長期投与(24～52週)時の臨床的有効性及び安全性について検討を行った。また投与終了後8週間の経過についてもあわせて観察した。

HBV-DNA及びALT

HBV-DNA量は投与開始とともに減少したが、投与24週以降、一部の症例でHBV-DNA量の増加がみられたことにより、上昇傾向が認められた。投与終了後には徐々に上昇し、投与終了8週後では投与前値の約1/5を示した。

また、ALTは投与開始とともに低下し、投与52週まで低いレベルを維持し、投与終了後には徐々に上昇し、投与終了8週後には投与前のレベルに戻った。

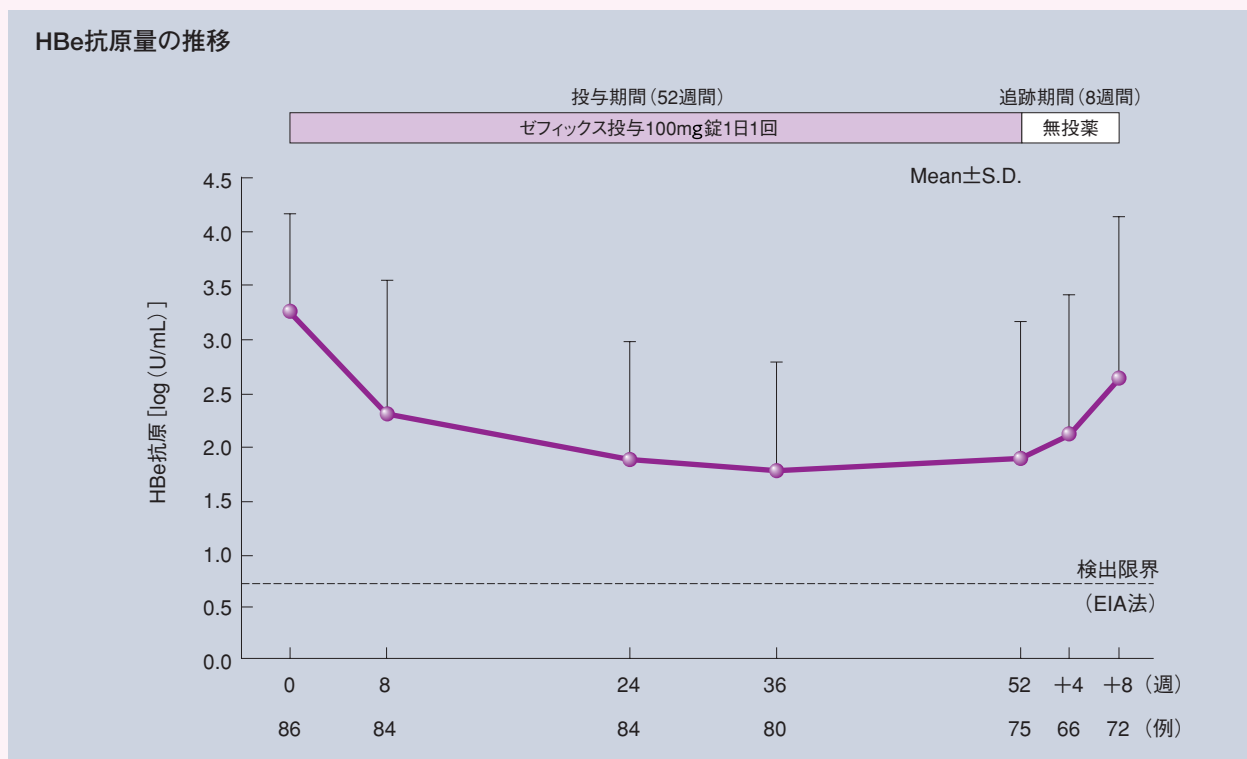
HBV-DNA量及びALT値の推移



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ります。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を観察し、その後も観察を続けてください。

HBe抗原

投与開始とともにHBe抗原量が減少し、投与52週まで低いレベルを維持した。投与終了後には徐々に上昇し、投与終了8週間後にはほぼ投与前のレベルに戻った。



安全性

投与期間中の副作用発現率は48% (62/130例) 107件であり、主な副作用は頭痛、頭重感、眠気、感冒様症状、発疹、倦怠感であった。臨床検査値異常発現率は68% (89/130例) 258件であり、主な臨床検査値異常はCK (CPK) 上昇、ALT 上昇、AST 上昇、好酸球上昇、尿潜血、尿タンパク異常であった。

追跡期間中 (ゼフィックス投与終了～投与終了8週間後) の副作用発現率は8% (11/130例) 20件であり、主な副作用は倦怠感、感冒様症状、腹水、食欲不振であった。臨床検査値異常発現率は62% (78/126例) 288件であり、主な臨床検査値異常は、ALT 上昇、AST 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、ZTT 上昇であった。また、投与終了後にウイルスの再増殖を伴う肝機能の悪化が10例で報告された。

重篤な有害事象として、投与期間中に「腹水」「倦怠感・食欲不振・嘔気」、追跡期間中に「肝腫瘍」「甲状腺癌」が各1例報告された。

なお、詳細については22～28頁の「副作用・臨床検査値異常」にまとめた。

本剤の「効能・効果」、「用法・用量」、「効能・効果及び用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については4～9頁を、「副作用」の詳細については22～28頁をご参照ください。

3. 組織学的検討試験⁶⁾

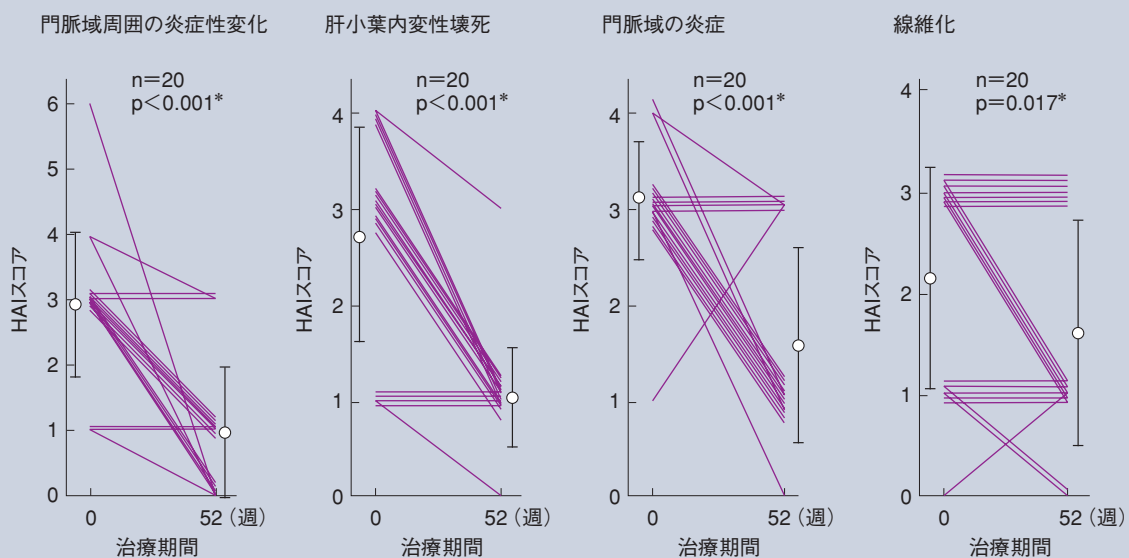
試験概要

B型慢性肝炎患者20例に、ゼフィックス100mg錠を1日1回投与し、長期投与における肝組織像の改善を指標とした有効性及び安全性を検討した。当初、ゼフィックスの投与期間は52週間（1年）、観察期間は8週間と設定されたが、先行していた長期投与試験において、投与終了後にウイルスの再燃による肝機能の増悪を引き起こす可能性が示唆されたため、投与期間を260週間（5年）まで延長し、追跡期間も24週間に延長した。本結果は現在継続中の5年間の長期試験の中間成績（投与52週までに得られた成績）である。

投与前と投与52週後のHAI (Knodell's histology activity index) スコアの比較

投与開始直前と投与52週後におけるHAIスコアを比較したところ、いずれのスコアにおいても有意な減少が認められた。

HAIスコアの項目毎の推移



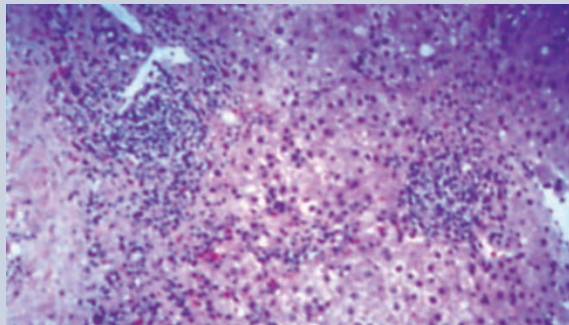
* 1標本Wilcoxon検定

〈参考〉 組織学的評価(HAIスコア)

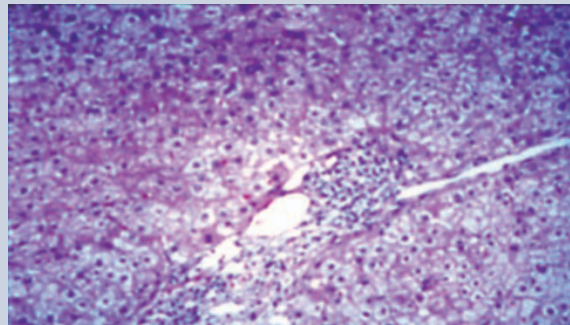
分類	内容及びスコア
I. 門脈域周囲の壊死	A. なし(0) B. 軽度の削り取り壊死(1) C. 中等度の削り取り壊死(3) D. 高度の削り取り壊死(4) E. 中等度の削り取り壊死 + bridging壊死(5) F. 高度の削り取り壊死 + bridging壊死(6) G. 多小葉性壊死(10)
II. 肝小葉内の変性、壊死	A. なし(0) B. 軽度(1) C. 中等度(3) D. 高度(4)
III. 門脈域の炎症	A. なし(0) B. 軽度(1) C. 中等度(3) D. 高度(4)
IV. 線維化	A. なし(0) B. 門脈域の線維性拡大(1) C. bridgingを示す線維化(3) D. 肝硬変(4)

組織像の変化

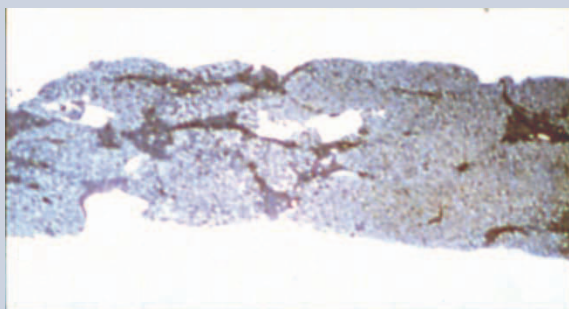
〈門脈域周囲の炎症性変化〉 投与前 (HAIスコア3)



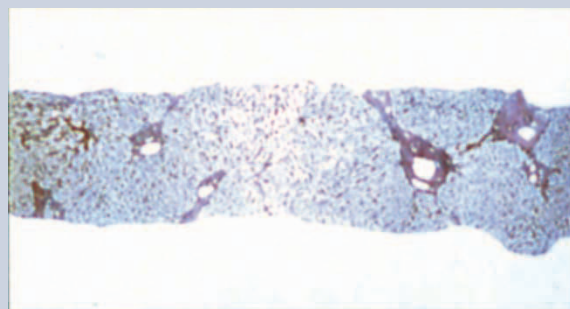
投与後 (HAIスコア0)



〈線維化〉 投与前 (HAIスコア3)



投与後 (HAIスコア1)



安全性

投与期間中の副作用発現率は50% (10/20例) 17件であり、主な副作用は頭痛、不眠であった。臨床検査値異常発現率は55% (11/20例) 22件であり、主な臨床検査値異常はALT上昇、AST上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、尿糖上昇、白血球数増加であった。

重篤な有害事象として、「肺炎」と、YMDD変異ウイルスが原因と考えられる「肝機能悪化」が各1例報告された。

なお、詳細について22～28頁の「副作用・臨床検査値異常」にまとめた。

(社内集計)

* YMDD変異ウイルス：21頁参照

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ります。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を観察し、その後も観察を続けてください。

本剤の「効能・効果」、「用法・用量」、「効能・効果及び用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については4～9頁を、「副作用」の詳細については22～28頁をご参照ください。

4. 追跡調査試験³⁾

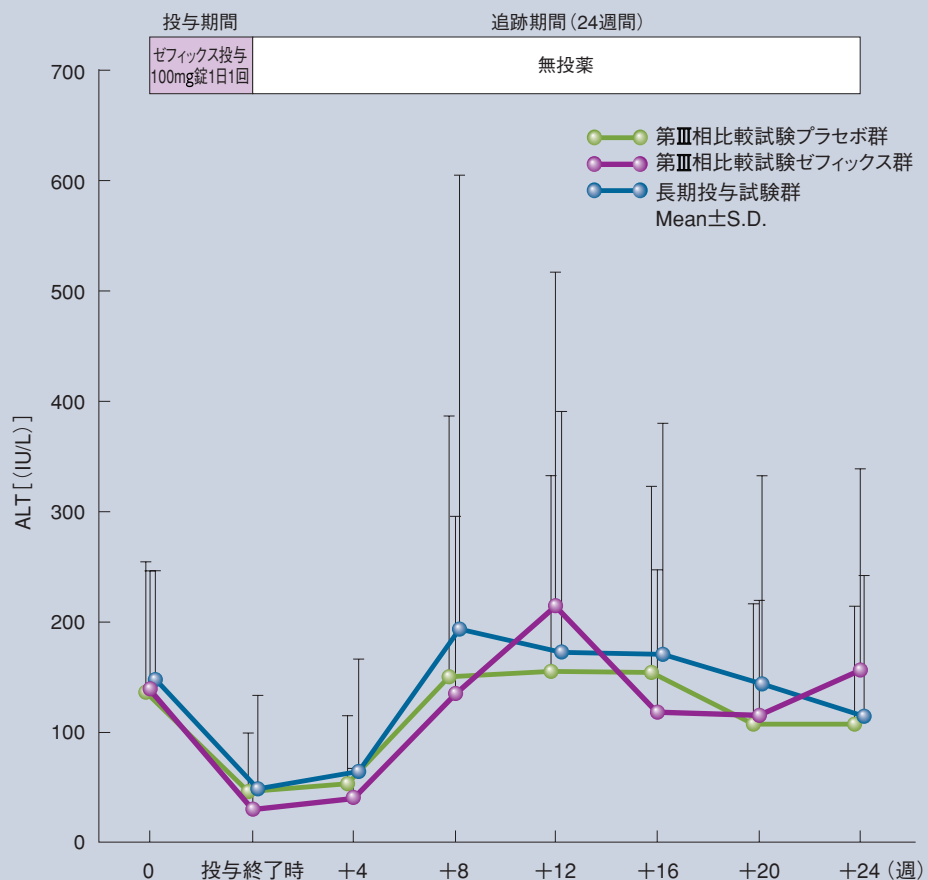
試験概要

B型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相比較試験^{2),3)}及び長期投与試験^{3),5)}の試験終了後の追跡調査(投与終了後8週間)に加え、投与終了後の安全性を確認するため、さらに投与終了後16週間の追跡調査をレトロスペクティブに実施し、全ての投与症例について投与終了後24週間の経過を調査した。

ALTの経時的推移

第Ⅲ相比較試験プラセボ群(プラセボ16週間投与終了後ゼフィックス16週間投与)、ゼフィックス群(32週間投与)及び長期投与試験群(52週間投与)のいずれの投与群においても投与終了後8~12週後には投与前値より高くなったが一過性であり、投与終了後16週目以降にはほぼ投与前値に戻る傾向があった。

ALT値の推移



第Ⅲ相比較試験プラセボ群:	58	60	59	55	51	44	46	44 (例)
第Ⅲ相比較試験ゼフィックス群:	62	63	58	61	55	49	53	48 (例)
長期投与試験群:	115	119	108	107	98	98	100	91 (例)

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ります。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を観察し、その後も観察を続けてください。

投与終了後のALT最高値が500を超えた頻度

本剤単独投与終了後の追跡24週間における肝機能悪化 (ALT500IU/L以上) の発現率は、16週間投与で15.0% (9/60例)、32週間投与で15.9% (10/63例)、52週間投与で26.9% (32/119例) であった。

ALTが500を超える悪化を経験した症例

試験群	500を超えた症例数/対象例数 (%)	検定#
比較試験プラセボ(ゼフィックス16週間投与)	9/60 (15.0)	p=0.044
比較試験ゼフィックス(ゼフィックス32週間投与)	10/63 (15.9)	
長期投与試験(ゼフィックス52週間投与)	32/119 (26.9)	
合計	51/242 (21.1)	

#：拡張Mantel検定

ALT正常値が持続した率

ゼフィックス投与開始後にALT値が正常化し、投与終了24週間までに正常値が持続した(持続正常化した)症例の割合を集計したところ、投与期間の延長に伴いその数値は上昇したが、統計学的傾向は認められなかった。

ALTが正常値で持続した症例

試験群	正常値で持続した症例数/対象例数 (%)	検定#
比較試験プラセボ(ゼフィックス16週間投与)	4/55 (7.3)	p=0.114
比較試験ゼフィックス(ゼフィックス32週間投与)	7/60 (11.7)	
長期投与試験(ゼフィックス52週間投与)	18/114 (15.8)	
合計	29/229 (12.7)	

#：拡張Mantel検定

セロコンバージョン*の持続

投与開始前にセロコンバージョンが認められていなかった症例において、ゼフィックスによる治療開始後にセロコンバージョンが認められ、かつ、その状態が投与終了24週間まで持続した症例の割合を集計したところ、投与期間の延長に伴い持続セロコンバージョン率は上昇したが、統計学的傾向は認められなかった。

セロコンバージョンの推移

試験群	セロコンバージョンが持続した例数/対象例数 (%)	検定#
比較試験プラセボ(ゼフィックス16週間投与)	2/46 (4.3)	p=0.262
比較試験ゼフィックス(ゼフィックス32週間投与)	5/56 (8.9)	
長期投与試験(ゼフィックス52週間投与)	10/98 (10.2)	
合計	17/200 (8.5)	

#：拡張Mantel検定

*セロコンバージョン：HBe抗原からHBe抗体へのセロコンバージョン

本剤の「効能・効果」、「用法・用量」、「効能・効果及び用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については4～9頁を、「副作用」の詳細については22～28頁をご参照ください。

5. 変異ウイルス³⁾

B型慢性肝炎に対する長期投与試験実施中に、ゼフィックスの作用点であるHBV-DNAポリメラーゼの活性中心のアミノ酸*配列がYMDDからYIDD又はYVDDに変異し、ゼフィックスに対する感受性が低下した変異ウイルス(YMDD変異ウイルス)が確認されている。この変異ウイルスの出現はゼフィックスの有効性に大きな影響を与えることが予想されるため、第Ⅲ相比較試験^{2),3)}及び長期投与試験^{3),5)}の投与終了時の血清が残存している症例について、YMDD変異解析を実施した。

*アミノ酸例

Y：チロシン、M：メチオニン、D：アスパラギン酸、
I：イソロイシン、V：バリン

YMDD変異ウイルス出現頻度解析

YMDD変異ウイルスの出現頻度は第Ⅲ相比較試験のプラセボ群(プラセボ16週間投与後、ゼフィックス16週間投与)で0/62例(0%)、ゼフィックス群(ゼフィックス32週間投与)で1/65例(2%)、長期投与試験のうち36～52週間投与で44/119例(37%)であった。

第Ⅲ相比較試験における変異ウイルスの出現状況(1年以内)

試験	投与期間	YMDD変異ウイルス出現率(出現例数/対象例数)
第Ⅲ相比較試験	16週	0% (0 / 62例)
	32週	2% (1 / 65例)
長期投与試験	1年*	37% (44/119例)

* : 36～52週

本剤投与中にYMDD変異ウイルスが現れた場合、本剤の投与を中止すると、それまで増殖を抑えられていた野生型ウイルスの再出現を招くので、一般的には、本剤による治療を継続することが有益です。一部の症例では投与中にYMDD変異ウイルスの増殖により肝機能が悪化することがあるので、観察を十分に行い、注意しながら投与を継続してください。

副作用・臨床検査値異常

1. 国内で報告された副作用及び臨床検査値異常※

	単独投与†			アデホビル ピボキシル併用 (承認時)
	承認時	使用成績調査*	特定使用成績調査*	
調査施設数	55	195	40	16
調査症例数	393	1,740	361	36
副作用等の発現症例数	292	66	49	1
副作用等の発現件数	975	73	72	1
副作用等の発現症例率(%)	74.30	3.79	13.57	2.78

副作用等の種類	単独投与†			アデホビル ピボキシル併用 (承認時)
	承認時	使用成績調査*	特定使用成績調査*	
発現症例(件数)率(%)				
血液およびリンパ系障害	1(0.25)	1(0.06)		
貧血		1(0.06)		
リンパ節症	1(0.25)			
心臓障害	1(0.25)			
不整脈	1(0.25)			
耳および迷路障害	7(1.78)		1(0.28)	
耳鳴	2(0.51)			
回転性めまい	5(1.27)			
頭位性回転性めまい			1(0.28)	
内分泌障害			1(0.28)	
甲状腺機能亢進症			1(0.28)	
眼障害	7(1.78)		2(0.55)	
眼の異常感	1(0.25)			
眼精疲労	1(0.25)			
結膜出血	1(0.25)			
複視	1(0.25)			
眼痛	1(0.25)			
眼瞼下垂	1(0.25)			
黄斑変性			1(0.28)	
視力低下	1(0.25)			
視覚障害			1(0.28)	
胃腸障害	28(7.12)	3(0.17)	4(1.11)	
腹痛	3(0.76)			
下腹部痛	1(0.25)			
上腹部痛	6(1.53)			
腹水	1(0.25)			
便秘	2(0.51)		1(0.28)	
下痢	5(1.27)	1(0.06)	2(0.55)	
消化不良	1(0.25)			
胃腸出血		1(0.06)		
舌痛	1(0.25)			
痔核			1(0.28)	
軟便	3(0.76)			
悪心	4(1.02)	1(0.06)		
口腔内不快感	1(0.25)			
胃不快感	3(0.76)			
口内炎	2(0.51)			
心窩部不快感	1(0.25)	1(0.06)		

※薬剤投与との関連性が否定できない有害事象

(社内集計)

*再審査申請時

† B型肝硬変を対象とした調査症例は含まれていない。

B型肝硬変の副作用・臨床検査値異常については26頁をご参照ください。

副作用等の種類	単独投与 [†]			アデホビル ピボキシル併用 (承認時)
	承認時	使用成績調査*	特定使用成績調査*	
	発現症例(件数)率(%)			
全身障害および投与局所様態	35 (8.91)	4 (0.23)	3 (0.83)	
胸部不快感	1 (0.25)	1 (0.06)	1 (0.28)	
顔面浮腫			1 (0.28)	
疲労	3 (0.76)			
異常感	5 (1.27)			
冷感	2 (0.51)			
熱感	2 (0.51)			
倦怠感	21 (5.34)	2 (0.11)	1 (0.28)	
浮腫	1 (0.25)			
末梢性浮腫	2 (0.51)			
発熱	3 (0.76)	2 (0.11)		
肝胆道系障害		7 (0.40)	25 (6.93)	
肝不全		1 (0.06)		
肝機能異常		1 (0.06)	1 (0.28)	
肝機能異常 ^{注)}		1 (0.06)	19 (5.26)	
黄疸		1 (0.06)	1 (0.28) ^{注)}	
肝障害		2 (0.11)	2 (0.55)	
肝障害 ^{注)}		1 (0.06)	7 (1.94)	
感染症および寄生虫症	12 (3.05)	31 (1.78)	7 (1.94)	
胃腸炎			1 (0.28)	
B型肝炎		2 (0.11)	1 (0.28)	
B型肝炎 ^{注)}		27 (1.55)	4 (1.11)	
単純ヘルペス		1 (0.06)		
帯状疱疹	1 (0.25)			
鼻咽頭炎	10 (2.54)			
肺炎	1 (0.25)		1 (0.28)	
敗血症		1 (0.06)		
代謝および栄養障害	5 (1.27)	1 (0.06)		
食欲不振	2 (0.51)			
痛風	1 (0.25)			
高コレステロール血症		1 (0.06)		
食欲減退	2 (0.51)			
筋骨格系および結合組織障害	14 (3.56)			
関節痛	2 (0.51)			
背部痛	1 (0.25)			
側腹部痛	1 (0.25)			
筋痙攣	2 (0.51)			
筋痛	2 (0.51)			
滑液嚢腫	1 (0.25)			
腱障害	1 (0.25)			
筋骨格硬直	6 (1.53)			
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)		1 (0.06)		
肝の悪性新生物		1 (0.06)		
神経系障害	93 (23.66)	6 (0.34)	3 (0.83)	
手根管症候群			1 (0.28)	
浮動性めまい	7 (1.78)			
体位性めまい	1 (0.25)			
頭痛	69 (17.56)	5 (0.29)	1 (0.28)	
感覚鈍麻	2 (0.51)		1 (0.28)	

副作用等の種類	単独投与†			アデホビル ピボキシル併用 (承認時)
	承認時	使用成績調査*	特定使用成績調査*	
	発現症例(件数)率(%)			
味覚減退	1(0.25)			
記憶障害	1(0.25)			
傾眠	32(8.14)	1(0.06)		
振戦	2(0.51)			
視野欠損	1(0.25)			
精神障害	8(2.04)		2(0.55)	
うつ病			2(0.55)	
初期不眠症	1(0.25)			
不眠症	5(1.27)			
易刺激性	1(0.25)			
抑うつ症状	1(0.25)			
腎及び尿路障害	1(0.25)	1(0.06)	2(0.55)	
排尿困難			1(0.28)	
頻尿	1(0.25)		1(0.28)	
急性腎不全		1(0.06)		
生殖系および乳房障害	2(0.51)			
不規則月経	2(0.51)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(1.27)	1(0.06)	1(0.28)	
咳嗽	1(0.25)			
咽喉頭疼痛	1(0.25)			
咽喉不快感	1(0.25)			
アレルギー性鼻炎		1(0.06)		
くしゃみ	1(0.25)			
上気道の炎症	1(0.25)		1(0.28)	
皮膚および皮下組織障害	17(4.33)	1(0.06)	2(0.55)	
脱毛症	1(0.25)			
アトピー性皮膚炎	1(0.25)			
薬疹		1(0.06)		
湿疹	1(0.25)			
紅斑	1(0.25)			
発疹	6(1.53)			
多汗症	2(0.51)			
そう痒症	3(0.76)		1(0.28)	
発疹	1(0.25)		1(0.28)	
全身性そう痒症	1(0.25)			
色素沈着障害	1(0.25)			
血管障害	3(0.76)		1(0.28)	
高血圧			1(0.28)	
ほてり	3(0.76)			

*再審査申請時

† B型肝硬変を対象とした調査症例は含まれていない。

B型肝硬変の副作用・臨床検査値異常については26頁をご参照ください。

注) 本剤耐性株出現により、あるいは本剤投与終了後に発現しているため、使用上の注意から予測できると評価した。

(社内集計)

副作用等の種類	単独投与†			アデホビル ピボキシル併用 (承認時)
	承認時	使用成績調査*	特定使用成績調査*	
	発現症例 (件数) 率 (%)			
臨床検査	240 (61.07)	12 (0.69)	9 (2.49)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	71 (18.07)	2 (0.11)		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 ^{注)}		6 (0.34)	6 (1.66)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	67 (17.05)	1 (0.06)		
好塩基球数増加	5 (1.27)			
血中アルブミン減少	5 (1.27)			
血中アミラーゼ増加	13 (3.31)			
血中ビリルビン増加	22 (5.60)			
血中ビリルビン増加 ^{注)}			1 (0.28)	
血中カルシウム減少	9 (2.29)			
血中カルシウム増加	4 (1.02)			
血中クロール減少	2 (0.51)			
血中クロール増加	3 (0.76)			
血中コレステロール減少	4 (1.02)		1 (0.28)	
血中コレステロール増加	13 (3.31)			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	61 (15.52)	1 (0.06)	1 (0.28)	
血中クレアチニン減少	7 (1.78)			
血中クレアチニン増加	2 (0.51)			
血中乳酸脱水素酵素減少	2 (0.51)			
血中乳酸脱水素酵素増加	25 (6.36)			
血中乳酸脱水素酵素増加 ^{注)}			1 (0.28)	
血中カリウム異常	1 (0.25)			
血中カリウム減少	5 (1.27)			
血中カリウム増加	10 (2.54)			
血圧上昇		1 (0.06)		
血中ナトリウム減少	4 (1.02)			
血中ナトリウム増加	2 (0.51)			
血中尿素増加	9 (2.29)			
血中尿酸減少	1 (0.25)			
血中尿酸増加	10 (2.54)			
クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.25)			
心電図異常QRS波	1 (0.25)			
好酸球数増加	30 (7.63)			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28 (7.12)			
尿中ブドウ糖陽性	17 (4.33)			
ヘマトクリット減少	7 (1.78)			
ヘマトクリット増加	2 (0.51)			
ヘモグロビン減少	8 (2.04)			
ヘモグロビン増加	2 (0.51)			
リパーゼ減少	2 (0.51)			
リパーゼ増加	8 (2.04)			
肝機能検査値異常			3 (0.83)	
リンパ球数減少	9 (2.29)			
リンパ球数増加	14 (3.56)			
単球数減少	6 (1.53)			
単球数増加	8 (2.04)			
好中球数減少	12 (3.05)			
好中球数増加	7 (1.78)			
血小板数減少	19 (4.83)	1 (0.06)		
総蛋白減少	8 (2.04)			

副作用等の種類	単独投与 [†]			アデホビル ビボキシル併用 (承認時)
	承認時	使用成績調査*	特定使用成績調査*	
	発現症例(件数)率(%)			
尿中蛋白陰性	7(1.78)			
プロトロンビン時間延長	22(5.60)			
プロトロンビン時間短縮	3(0.76)			
赤血球数減少	11(2.80)	1(0.06)		
赤血球数増加	2(0.51)			
白血球数減少	17(4.33)	1(0.06)		
白血球数増加	16(4.07)			
硫酸亜鉛混濁反応増加	18(4.58)			
尿潜血陽性	24(6.11)			
尿中蛋白陽性	22(5.60)			
血中アルカリホスファターゼ増加	9(2.29)			
好塩基球数異常	1(0.25)			
リンパ球形態異常	1(0.25)			
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加				1(2.78)**

* 再審査申請時

(社内集計)

**他にアデホビル ビボキシルの副作用等として悪心、背部痛、血中アルカリホスファターゼ増加が各1例報告されている(アデホビル ビボキシル併用時に報告されたが、ゼフィックスに対する関連性が否定された副作用)。

† B型肝硬変を対象とした調査症例は含まれていない。

B型肝硬変の副作用・臨床検査値異常については次項目をご参照ください。

注) 本剤耐性株出現により、あるいは本剤投与終了後に発現しているため、使用上の注意から予測できると評価した。

B型肝硬変に対する本剤単独投与時の副作用・臨床検査値異常

B型肝硬変を対象としたゼフィックス単独投与における承認時までの調査症例において、ゼフィックス76週投与群15例中7例(46.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その内訳はYMDD変異ウイルス出現6例(40.0%)、ALT増加、AST増加各3例(20.0%)、γ-GTP増加、血中アミラーゼ増加各1例(6.7%)であった。また、ゼフィックス52週投与群(プラセボを24週間投与後、ゼフィックスを52週投与)20例中4例(20.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その内訳はYMDD変異ウイルス出現2例(10.0%)、傾眠、ALT増加、AST増加、糖尿病各1例(5.0%)であった(B型肝硬変に対する本剤単独投与承認時)。

投与群		プラセボ→ゼフィックス 投与群		ゼフィックス→ゼフィックス 投与群	
安全性対象例数		20		15	
器官分類	有害事象名	件数	例数(%)	件数	例数(%)
		6	4(20.0)	14	7(46.7)
感染症及び寄生虫症	計	2	2(10.0)	6	6(40.0)
	耐性病原体 ^{注)}	2	2(10.0)	6	6(40.0)
臨床検査	計	2	1(5.0)	8	4(26.7)
	AST増加	1	1(5.0)	3	3(20.0)
	ALT増加	1	1(5.0)	3	3(20.0)
	γ-GTP増加			1	1(6.7)
	血中アミラーゼ増加			1	1(6.7)
神経系障害	計	1	1(5.0)		
	傾眠	1	1(5.0)		
代謝及び栄養障害	計	1	1(5.0)		
	糖尿病	1	1(5.0)		

注) 耐性病原体は、YMDD変異ウイルス出現をさす。

(社内集計)

2. 国内臨床試験(単独投与*)終了後の追跡調査で報告された副作用及び臨床検査値異常※

国内臨床試験(単独投与)終了後の追跡調査期間において、安全性評価対象症例260例中16例(6.2%)に25件の副作用が報告され、主な副作用は倦怠感4件、感冒様症状3件であった。また、臨床検査値検討症例253例中169例(66.8%)に573件の臨床検査値異常が報告され、頻度の高かった臨床検査値異常はALT上昇137件、AST上昇120件、LDH上昇42件、 γ -GTP上昇41件であった。

観察期間		投与終了～8週後	投与終了 9週後～24週後
検討症例数		260	242
副作用発現例数(%)		16(6.2)	49(20.2)
副作用発現件数		25	85
精神 神経系	眠気		1(0.4)
	頭痛	1(0.4)	2(0.8)
	肩こり		1(0.4)
消化器系	食欲不振	2(0.8)	10(4.1)
	嘔気		8(3.3)
	便秘		1(0.4)
	腹痛		1(0.4)
	腹部不快感		1(0.4)
	嘔吐		1(0.4)
	右季肋部痛	1(0.4)	2(0.8)
	胃部不快感		1(0.4)
循環器系	心窩部痛		2(0.8)
	血圧上昇		1(0.4)
	心電図変化 Q-Sパターン		1(0.4)
呼吸器系	上気道炎		1(0.4)
皮膚系	脱毛	1(0.4)	
その他	倦怠感	4(1.5)	28(11.6)
	感冒様症状	3(1.2)	
	腹水	2(0.8)	1(0.4)
	肝性脳症	1(0.4)	1(0.4)
	肝不全	1(0.4)	1(0.4)
	肝腫瘍	1(0.4)	
	黄疸	1(0.4)	1(0.4)
	甲状腺腫	1(0.4)	1(0.4)
	腎不全	1(0.4)	1(0.4)
	肺出血(呼吸不全)	1(0.4)	1(0.4)
	死亡	1(0.4)	1(0.4)
	敗血症	1(0.4)	1(0.4)
	眼瞼浮腫感	1(0.4)	1(0.4)
	冷感	1(0.4)	1(0.4)
	疲労感		3(1.2)
	尿濃染		2(0.8)
	発熱		1(0.4)
	アレルギー性 結膜炎		1(0.4)
	食道潰瘍		1(0.4)
	生理不順		1(0.4)
口唇ヘルペス		1(0.4)	
鉄欠乏症貧血		1(0.4)	
痛風		1(0.4)	

(社内集計)

* B型肝硬変患者を対象とした臨床試験結果は含まれていない。
 ※薬剤投与との関連性が否定できない有害事象

観察期間		投与終了～8週後	
検討症例数		253	
異常発現例数(%)		169(66.8)	
異常発現件数		573	
		測定例数	異常発現例数(%)
血液学的 検査	赤血球数↑	251	2 (0.8)
	赤血球数↓	251	5 (2.0)
	ヘモグロビン↑	251	4 (1.6)
	ヘモグロビン↓	251	1 (0.4)
	ヘマトクリット↑	251	5 (2.0)
	ヘマトクリット↓	251	1 (0.4)
	白血球数↑	250	3 (1.2)
	白血球数↓	250	5 (2.0)
	好塩基球	233	
	好酸球↑	233	3 (1.3)
	好中球↑	233	
	好中球↓	233	4 (1.7)
	リンパ球↑	233	3 (1.3)
	リンパ球↓	233	2 (0.9)
	単球↑	233	5 (2.1)
	単球↓	233	1 (0.4)
	血小板数↓	250	17 (6.8)
	プロトロンビン時間↑	166	16 (9.6)
プロトロンビン時間↓	166	1 (0.6)	
血液生化学 検査	AST(GOT)↑	253	120 (47.4)
	ALT(GPT)↑	253	137 (54.2)
	LDH↑	250	42 (16.8)
	γ-GTP↑	250	41 (16.4)
	γ-GTP↓	250	1 (0.4)
	ALP↑	252	20 (7.9)
	総ビリルビン↑	252	21 (8.3)
	ZTT↑	216	24 (11.1)
	総蛋白↑	251	3 (1.2)
	総蛋白↓	251	4 (1.6)
	総蛋白↑↓	251	1 (0.4)
	アルブミン↓	250	9 (3.6)
	総コレステロール↑	243	6 (2.5)
	総コレステロール↓	243	5 (2.1)
	BUN	238	
	クレアチニン↓	237	4 (1.7)
	尿酸↓	235	1 (0.4)
	CK(CPK)↑	195	16 (8.2)
	CK(CPK)↓	195	2 (1.0)
	アミラーゼ↑	222	3 (1.4)
	リパーゼ↑	155	3 (1.9)
	Na↑	227	1 (0.4)
	Na↓	227	3 (1.3)
	K↑	227	2 (0.9)
	K↓	227	4 (1.8)
	Cl↑	226	3 (1.3)
	Cl↓	226	2 (0.9)
Ca↑	195	2 (1.0)	
Ca↓	195	2 (1.0)	
尿検査	蛋白↑	201	5 (2.5)
	糖↑	202	5 (2.5)
	潜血↑	200	5 (2.5)

(社内集計)

薬物動態

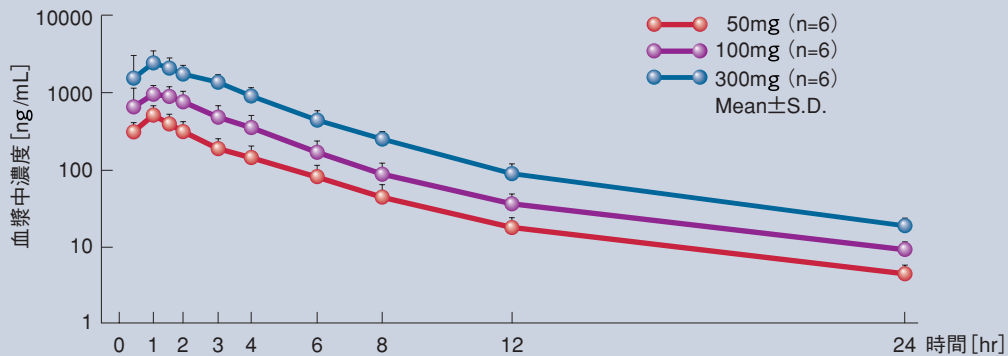
1. 吸収

血漿中濃度：単回経口投与（健康成人）⁷⁾

健康成人にゼフィックス 100mg を空腹時に単回経口投与した結果、血漿中濃度は投与後約1時間で C_{max} に達した後、 $t_{1/2}(\alpha)$ 約1時間、 $t_{1/2}(\beta)$ 約8時間で消失した。

50mg、100mg 及び 300mg の各投与量で t_{max} 、 $t_{1/2}(\alpha)$ 及び $t_{1/2}(\beta)$ は同様の値を示し、 C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加し、50～300mg の範囲において線形性が確認された。

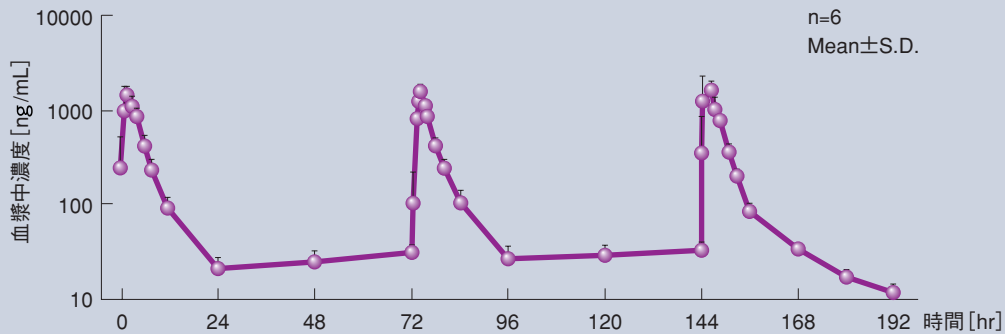
健康成人に空腹時単回経口投与した時の血漿中濃度の推移



血漿中濃度：反復経口投与（健康成人）⁷⁾

健康成人にゼフィックス 200mg を1日1回7日間反復経口投与し（朝食後）、第1、4及び7日目の薬物動態を検討した結果、各投与日の t_{max} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}(\alpha)$ 、 $t_{1/2}(\beta)$ 及び AUC に有意な変動は認められなかった。また、毎日の投与後の24時間血漿中濃度 (C_{min}) から投与開始後4日目に定常状態に達し、反復投与による蓄積性は示唆されず、薬物動態は反復投与によって変化しないと考えられる。

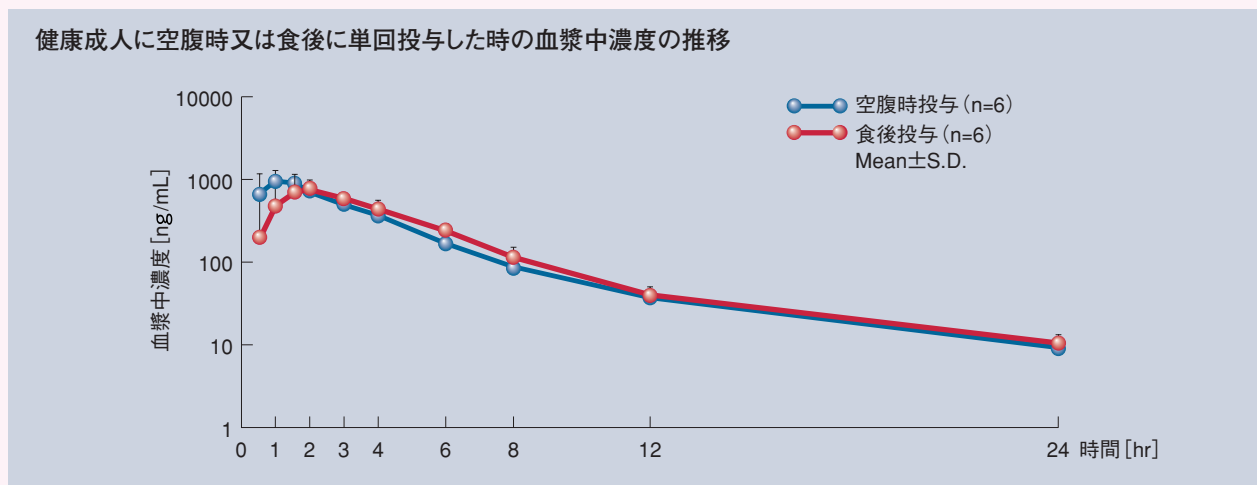
健康成人に空腹時反復経口投与した時の血漿中濃度の推移



本剤単独投与の場合の「用法・用量」は「通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する」とされています。

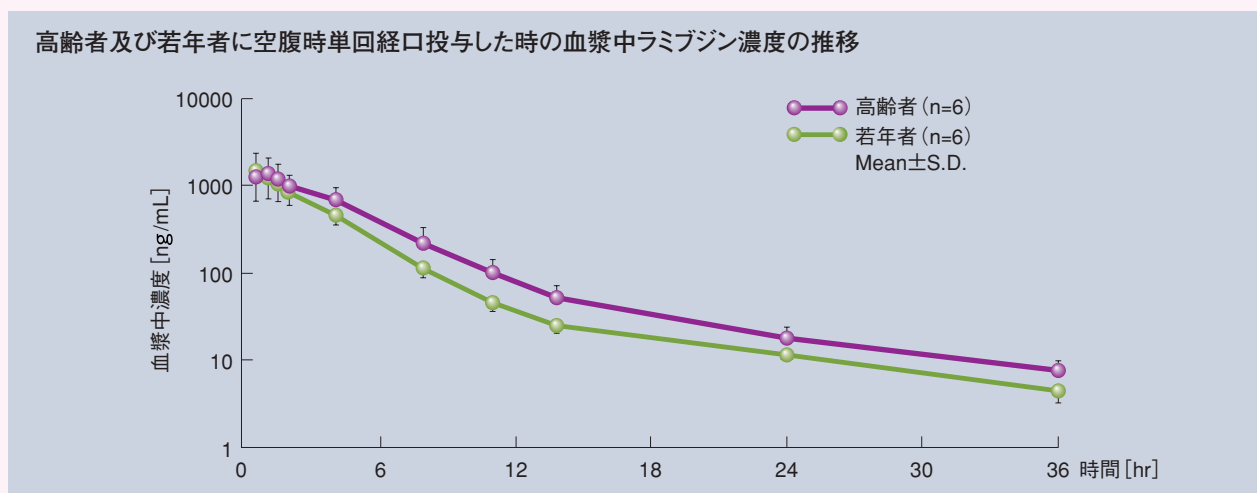
血漿中濃度：食事の影響（健康成人）⁷⁾

健康成人にゼフィックス 100mg を空腹時又は食後に単回経口投与した結果、食後投与では空腹時投与に比べて C_{max} は約 25% 低下し有意な差が認められたが、 t_{max} 、 $t_{1/2}(\alpha)$ 、 $t_{1/2}(\beta)$ 及び AUC には有意な変動を認めなかった。吸収過程にわずかな影響はあったものの AUC に変化はないことから、食事の影響を考慮する必要はないと考えられる。



血漿中濃度（高齢者）⁸⁾

高齢者（65歳以上）にゼフィックス 100mg を空腹時に単回経口投与した結果、高齢者は若年者に比べて、 t_{max} は遅延し、AUC は 1.4 倍に増加、ゼフィックスの全身クリアランス (CL_t/F) 及び腎クリアランス (CL_r) はそれぞれ 0.71 倍及び 0.67 倍に減少した。これらは主に加齢に伴う腎機能低下によるものと考えられた。



血清中濃度（腎機能低下患者、海外データ）⁹⁾

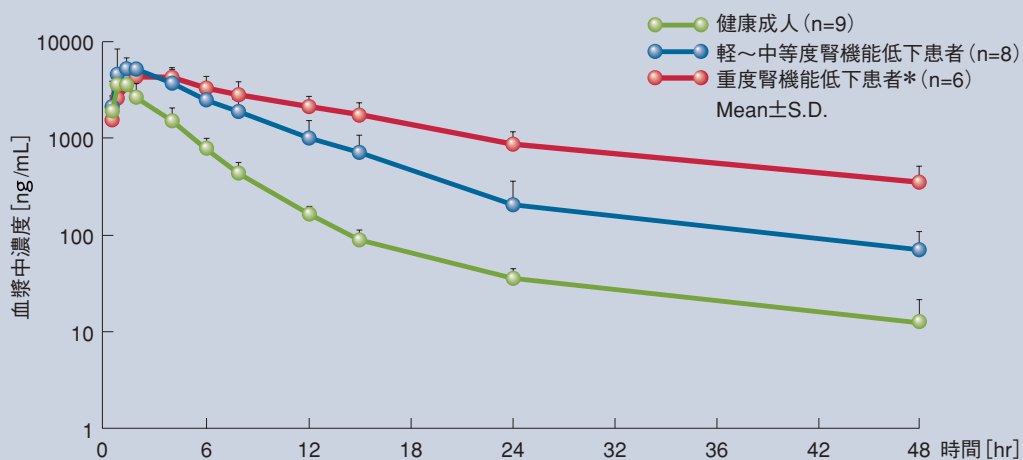
健康成人及び軽～中等度腎機能低下患者（成人）、重度腎機能低下患者（成人）にゼフィックス 300mg もしくは 100mg を空腹時に単回経口投与してラミブジンの血清中濃度を検討した結果、腎機能低下患者（成人）は健康成人に比べ、 t_{max} は有意に遅延し、 C_{max} 及び AUC は有意に高値を示した。また、重度腎機能低下患者（成人）では $t_{1/2}$ の有意な遅延が認められた。腎機能が低下するに従って AUC は増加し、また全身クリアランス (CL_t/F) 及び腎クリアランス (CL_r) は減少した。

試験概要

被験者	CL _r *による定義	例数	投与量 (mg)
健康成人	>60mL/分	9	300
軽～中等度腎機能低下患者(成人)	20～59mL/分	8	300
重度腎機能低下患者(成人)	<20mL/分	6	100

*クレアチニンクリアランス

腎機能低下患者（成人）及び健康成人空腹時単回投与した時の血清中ラミブジン濃度の推移



*投与量 300mg に換算

用法・用量に関連する使用上の注意（抜粋）

5. 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（「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

2. 分布¹⁰⁾

臓器・組織内濃度、全身オートラジオグラフィ（ラット）

ラットに^[3H]ラミブジン2mg/kgを単回経口投与した時、大部分の組織で放射能濃度は投与1時間後に最高濃度を示し、主な分布部位は消化管（空腸、回腸、大腸）及び腎臓であった。放射能は血漿中放射能と同様に迅速に消失し、投与後24時間には大部分の組織で放射能は検出限界以下となった。全身オートラジオグラフィの結果は、この臓器・組織内濃度の結果とよく一致した。

乳汁への移行（ラット）

授乳ラットに^[3H]ラミブジン2mg/kgを単回経口投与した結果、乳汁中への放射能の移行が認められたが、母獣の血漿中放射能濃度と同様の半減期（約6.5時間）で消失し、残留性は認められなかった。

胎盤・胎児への移行（ラット）

妊娠ラットに^[3H]ラミブジン2mg/kgを単回経口投与した時、胎児への放射能の移行が認められた。しかしながら、胎児及び胎児組織の放射能は、投与後48時間には検出限界以下になり、組織からの放射能の消失は迅速であった。

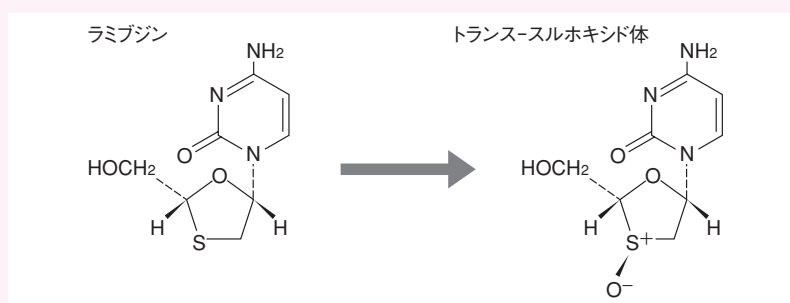
血漿タンパクとの結合、血球への分配（ラット、イヌ）

ラットあるいはイヌに^[3H]ラミブジン2mg/kgを単回投与した時の投与後6時間までの血漿タンパク結合率は、ラットで7.2～10.7%、イヌで1.2～16.6%と低値であった。また、投与後6時間までの血球分配率はラットで45～52%、イヌで35～38%であり、血球への特異的な分配は認められなかった。

3. 代謝・排泄

尿中代謝物⁸⁾

尿中の主要代謝物として投与量の約5%のトランス-スルホキシド体が排泄された。この尿中排泄プロファイルはラットと類似するものであった。



排泄率：単回経口投与（健康成人）⁷⁾

健康成人各6例にゼフィックス50、100、300mgを空腹時に単回経口投与した結果、投与後24時間までの尿中ラミブジン排泄率は57.5～78.6%であった。

健康成人に空腹時単回経口投与した時の尿中ラミブジン排泄率

投与量 (mg)	尿中排泄率 (投与量に対する%)			
	0-4hr	0-8hr	0-12hr	0-24hr
50	54.8 ± 17.1	69.5 ± 15.3	74.4 ± 15.0	78.6 ± 14.5
100	41.5 ± 8.4	51.7 ± 11.0	55.9 ± 11.6	59.1 ± 11.7
300	40.5 ± 7.1	51.5 ± 6.9	55.0 ± 6.8	57.5 ± 7.2

Mean ± S.D. (n = 6)

本剤単独投与の場合の「用法・用量」は「通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する」とされています。

排泄率：反復経口投与（健康成人）⁷⁾

健康成人6例にゼフィックス200mgを1日1回7日間経口反復投与した結果、各投与日の尿中ラミブジン排泄率は43.1～52.7%であり、各投与日間に有意な差は認められなかった。

健康成人に反復投与した時の各投与日の尿中ラミブジン排泄率

		尿中排泄率 (1日投与量に対する%)	繰り返しのある 一元配置分散分析
毎投与後0～24時間	第1日目	47.8 ± 6.0	NS
	第2日目	46.8 ± 8.5	
	第3日目	43.1 ± 9.1	
	第4日目	49.4 ± 10.2	
	第5日目	52.1 ± 17.7	
	第6日目	52.7 ± 7.9	
	第7日目	49.8 ± 3.8	
最終投与後24～48時間		2.8 ± 1.5	

Mean ± S.D. (n = 6)

NS：有意差なし

排泄率：食事の影響（健康成人）⁷⁾

健康成人6例にゼフィックス100mgを空腹時及び食後に経口投与した結果、食後投与時の尿中ラミブジン排泄率は約52%であり、空腹時投与と比べて約7%ではあるが有意に低下した。

尿中排泄（高齢者）⁸⁾

高齢者6例における投与後48時間までのラミブジン（未変化体）及びトランスースルホキシド体の尿中排泄はそれぞれ健康成人に比べて低値を示したものの、有意差は認められていない。

尿中排泄（腎機能低下患者、海外データ）⁹⁾

軽～中等度腎機能低下患者8例にゼフィックス300mg、重度腎機能低下患者6例にゼフィックス100mgを空腹時経口投与した結果、腎機能が低下するに従って尿中ラミブジン排泄量は減少し、尿中ラミブジン排泄量に対する尿中トランスースルホキシド体排泄量の比は増加した。また総排泄率（投与量に対する%）は健康成人の64.7%に比べて、重度腎機能低下患者では30.7%と低値を示した。

本剤単独投与の場合の「用法・用量」は「通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する」とされています。

非臨床試験

1. 薬効・薬理

抗HBV作用⁷⁾

● *in vitro*試験

ラミブジンはHepG2 2.2.15細胞及びHB611細胞におけるHBV-DNA産生を濃度依存的に阻害した。HepG2におけるIC₅₀値は、条件の異なる2回の実験でそれぞれ0.018 μ M、0.032 μ Mであり、HB611細胞におけるIC₅₀値は0.022 μ Mであった。

また、垂直感染したアヒル雛の初代培養肝細胞を用いた試験でも、DHBV-DNA濃度は、ラミブジンにより濃度依存的に減少し、そのIC₅₀値は0.44 μ M以下であった。

● *in vivo*試験

慢性HBV感染チンパンジーにラミブジン10mg/kgを1日2回28日間経口投与したところ、投与4日目には血清中HBV-DNAは検出限界以下に低下し、血清中HBe抗原濃度の減少も認められた。また、別の慢性HBV感染チンパンジーを用いた試験で、ラミブジンが血清中のHBV-DNAを検出感度以下に減少させる最小有効投与量は、0.3mg/kgを1日2回と推定された。これらの慢性HBV感染チンパンジーでは、ラミブジン投与終了後早ければ2週間後に、血清中HBV-DNAは投与前値に戻った。

ラミブジン耐性HBV変異ウイルス¹¹⁾

ラミブジン100mg/日の経口投与期間中に、ラミブジン耐性が認められたB型肝炎患者3名の血清中から得られたHBVのラミブジンに対する感受性は、ラミブジン投与開始時の45分の1に低下していた。このラミブジンに対する感受性の低下は、逆転写酵素の活性中心をコードすると考えられているアミノ酸配列YMDDのうち、552番目(rt204)のアミノ酸(メチオニン)のコドンの変異によるものと考えられ、患者3名中2名はメチオニンがバリンに、残る1名はイソロイシンに変異していた。

HBV以外のウイルスに対する作用¹⁰⁾

ラミブジンはHBV以外にも、逆転写酵素を有するHIVに抗ウイルス活性を示すが、逆転写酵素を持たないウイルスに対しては阻害作用は示さなかった。

細胞障害性¹⁰⁾

HBVをトランスフェクトしたHepG2 2.2.15細胞及びHB611細胞において、細胞の分化・増殖の指標となる [6-³H] dThdの取り込みに対するラミブジンのIC₅₀値は、両細胞とも2,900 μ Mであり、ヒト骨髄前駆細胞（赤芽球前駆細胞、顆粒球/マクロファージ前駆細胞、多能性前駆細胞及び間質細胞）に対するラミブジンのIC₅₀値は100 μ M以上であった。

作用機序¹²⁾

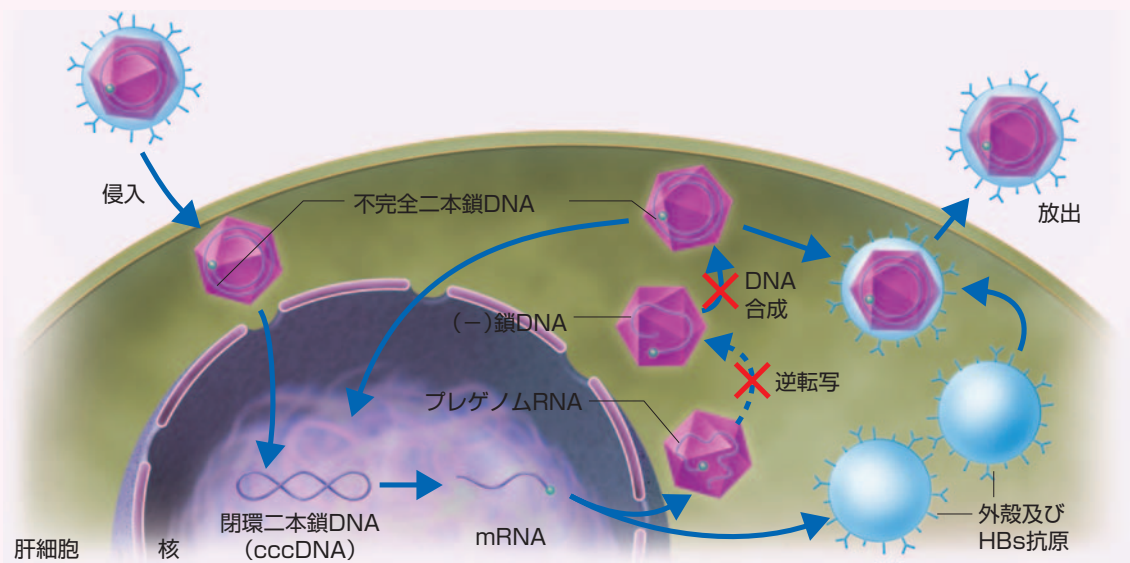
●作用機序

ラミブジンは細胞内でリン酸化され、活性体のラミブジン-5'-三リン酸に変換される。

HBVのDNA複製時、ラミブジン-5'-三リン酸はDNAポリメラーゼによるDNA鎖へのデオキシシチジン5'-三リン酸 (dCTP) の取り込みを競合的に阻害する。また、ラミブジン-5'-三リン酸はDNAポリメラーゼの基質としてウイルスDNA鎖に取り込まれるが、ラミブジン-5'-三リン酸は次のヌクレオチドとの結合に必要な3'位のOH基がないためDNA鎖伸長が停止する（チェーンターミネーション）。

以上のことから、ラミブジンの抗HBV作用機序はウイルスのDNAポリメラーゼに対する競合的拮抗作用とDNA伸長停止作用の2つが考えられる。

HBVのライフサイクルとラミブジンの作用点



✕ ラミブジンの作用点

- リン酸化による活性体への変換

HBVのDNAをトランスフェクトしたHepG2 2.2.15細胞を^[3H]標識ラミブジンと24時間インキュベートし、細胞内^[3H]標識ラミブジン-5'リン酸化体をHPLC法にて測定したところ、細胞内ラミブジンの23.56%ないし35.65%が活性型の5'-三リン酸体に変換された。

- DHBVの逆転写酵素の基質に対する競合的拮抗作用

DHBVコア粒子が含有する逆転写酵素への $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ dCTPの結合に対するラミブジン-5'-三リン酸の拮抗阻害定数 K_i 値は $0.78\mu\text{M}$ であり、過剰量のdCTP存在下では逆転写酵素を阻害しないことから、ラミブジンはポリメラーゼ分子へのシトシンの取り込みを競合的に阻害すると考えられる。

- DHBV-DNA鎖に対する鎖伸長停止作用

DHBV-DNAへラミブジン-5'-三リン酸が取り込まれた後、次のヌクレオチドとの結合が停止していることから、ラミブジンは新生DNA鎖のシトシン部位に取り込まれ、DNA鎖の伸長を停止させることが示唆されている。

一般薬理¹⁰⁾

ラミブジンの行動、中枢神経系、呼吸・循環系、自律神経系、消化器系、水・電解質代謝及び平滑筋に対する薬理作用をマウス、ラット、モルモット、イヌを用いて検討した。ラミブジン30、100、300mg/kgの経口投与によりマウスのペントバルビタール睡眠時間の延長、ラットで軽度の下痢、尿中K排出量の増加と尿浸透圧の上昇、麻酔イヌで、静脈内投与により一過性の末梢血管拡張とそれを反映したと思われる血圧低下と心拍数の増加及び心電図のR波高、T波高の低下とPQ間隔の短縮が観察されたが、いずれも軽度な作用であった。

睡眠時間の延長は最高用量投与群でのみ観察され、他の中枢神経系関係の試験では作用が認められていない。

下痢は中用量でも観察されたが軽度であり、消化管輸送能、消化管内水分量などには影響は認められなかった。

2. 毒性

単回投与(急性)毒性*

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例数	死亡	成績		
						概略の致死量	一般状態	病理組織学的検査
マウス	経口	2,000×2 (4時間間隔)	♂	10	0	2,000mg/kg×2 以上	自発運動の増加、 交尾行動の増加(♂)	—
			♀	10	0			
イヌ	経口	1,500×2 (12時間間隔) 14日間	♂	3	0	1,500mg/kg×2 以上	軟便(数回)	肝の炎症性細胞浸潤、 肝実質細胞壊死(♀1例)、 胸腺萎縮(軽度)
			♀	3	0			

— : 特記すべき所見なし

*単回投与ではないが、急性毒性試験として取り扱った。

反復投与(亜急性・慢性)毒性

- 1) ラットにおける1ヵ月間反復投与試験(45、300、2,000mg/kg、1日2回投与)では、高用量群で赤血球数、ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、MCH・MCVの増加、血液化学的検査、尿検査値変動が認められたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。
6ヵ月間反復投与試験(90、425、2,000mg/kg、1日2回投与)では、高用量群で赤血球、網状赤血球、白血球数及び血小板数の減少、MCV・MCH・MCHCの増加、AST、ALT活性の上昇が認められた。病理学的検査では、高用量群で盲腸に組織学的な変化(粘膜過形成、炎症性細胞浸潤、粘膜上皮への好酸性物質沈着)が認められた。
- 2) イヌにおける3ヵ月間反復投与試験(45、260、1,500mg/kg、1日2回投与)では、中用量以上で赤血球数の減少、MCH・MCVの増加、高用量で白血球数減少、AST、ALT及び総タンパクの上昇が認められた。病理組織学的検査では、高用量群で胸腺の萎縮、肝臓に小葉中心性の脂肪沈着が認められた。
12ヵ月間反復投与試験(45、260、1,500(雄)/1,000(雌)mg/kg、1日2回投与)では、中用量以上の投与群で赤血球数・ヘマトクリットの減少、MCV・MCHCの増加、AST、ALT活性の増加、葉酸の増加、高用量群での水様便の発現頻度の上昇、白血球数の減少、総タンパクの増加などが認められた。病理組織学的検査では、高用量群で脾臓のヘモジデリン沈着発現の増加が認められた。これらの所見は休薬により消失又は軽減した。

生殖に及ぼす影響

- 1) ラットにおける受胎能及び一般生殖試験(90、450、2,000mg/kg、1日2回投与)では、親動物の一般毒性及び生殖能に影響はみられなかった。胎児F1については、高用量群で胸骨及び鼻骨の骨化に遅延がみられたが、着床前及び着床後死胚率、生存胎児数、性比に異常はみられず、催奇形性も認められなかった。
- 2) ラットにおける胎児器官形成期投与試験(45、300、2,000mg/kg、1日2回投与)では、胎児F1については、無眼瞼症、曲尾、腎形成不全などの奇形の発生が中用量群でみられたが、追加試験では同様の所見は認められなかった。
- 3) ウサギにおける胎児器官形成期投与試験(7.5、20、45、150、500mg/kg、1日2回投与)では、20mg/kg×2/日以上以上の投与群で胎児F1の着床前死胚率の増加、500mg/kg×2/日投与群では、母動物の体重減少及び胎児F1の骨化遅延及び過剰肋骨の発生に高値がみられたが、催奇形性は認められなかった。
- 4) ラットにおける周産期、授乳期及び出生児投与試験(母動物：90、450、2,000mg/kg、1日2回投与、出生児F1：90、450、2,000mg/kg、1日1回投与)では、高用量群の母動物及び出生児F1において肛門直腸移行部の炎症性変化、扁平上皮の潰瘍形成、過形成、盲腸にびまん性の上皮過形成、出生児F1において精巢の小型化及び精細管の拡張が認められた。

抗原性

モルモットを用いて全身性アナフィラキシー試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー試験により検討した結果、抗原性は認められなかった。

変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット骨髓細胞における *in vivo* 染色体異常試験及び小核試験、ラット胚不定期DNA合成試験、マウス胚細胞形質転換試験で陰性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、300 µg/mL以上において染色体異常を有する細胞出現頻度が増加し、マウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験では、2,000 µg/mL以上の高濃度において突然変異頻度の増加が認められた。

がん原性

マウスの104週間混餌投与試験(180、600、2,000mg/kg/日)及びラットの104週間混餌投与試験(雄：180、600、2,000mg/kg/日、雌：300、1,000、3,000mg/kg/日)において、増殖性非腫瘍性病変及び腫瘍の発生増加は認められなかった。

併用投与

ラミブジン90、300、1,000mg/kg1日2回とインターフェロンα 10,000単位/日の併用投与の影響をマウス1ヵ月間反復投与により検討した結果、インターフェロンα併用投与に伴う毒性の増強、又は新たな毒性の発現は認められず、ラミブジンのAUCに影響は認められなかった。

製剤学的事項

製剤の安定性¹⁰⁾

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	36ヵ月	PTP包装	変化なし
加速試験		40℃ 75%RH	6ヵ月	PTP包装	
苛酷試験	熱	50℃	3ヵ月	PTP包装	
		60℃	1ヵ月	PTP包装	
	湿度	40℃ 75%RH	6ヵ月	褐色ガラス容器 (開放)	
	光	白色蛍光灯 (2,000ルクス) ↓ 近紫外線ランプ	50日間 ↓ 80時間	PTP包装	

加湿条件下 (40℃、75%RH) で水分がわずかに増加し、加温条件下 (50℃、60℃) で水分がわずかに減少したが、その他いずれの測定項目にも経時変化は認められなかった。

取り扱い上の注意

- 注意： 1.処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
2.本剤は劇薬である。
- 貯法：室温保存
- 使用期限：包装に表示

包装

ゼフィックス®錠100：70錠（PTP）



関連情報

- 承認番号：21200AMY00198000
- 承認年月：2000年9月
- 発売開始年月：2000年11月
- 国際誕生：1998年8月
- 効能・効果追加承認年月：2004年10月（アデホビル ピボキシルとの併用）
2005年9月（B型肝炎）
注）2008年9月（アデホビル ピボキシルの効能・効果、用法・用量の
変更に伴い、アデホビル ピボキシルとの併用の場合を削除した。）
- 再審査期間：2012年10月21日まで
- 薬価基準：2000年11月収載

主要文献

- 1) Journal of Gastroenterology and Hepatology (2000) 15, 825-841
- 2) 谷川久一 他：肝胆臓, 36 (3) : 447, 1998
- 3) 谷川久一 他：肝胆臓, 40 (1) : 171, 2000
- 4) 社内資料
- 5) 谷川久一 他：肝胆臓, 36 (4) : 597, 1998
- 6) Suzuki, Y. et al.: J. Hepatology, 30 : 743, 1999
- 7) 角尾道夫 他：臨床医薬, 13 (6) : 1459-1482, 1997
- 8) 芝田仁 他：臨床医薬, 13 (21) : 5451-5464, 1997
- 9) Johnson, M. A. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 46 : 21, 1998
- 10) 社内資料
- 11) Melegari, M. et al.: Hepatology, 27 (2) : 628, 1998
- 12) Severini, A. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 39 (7) : 1430-1435, 1995

製造販売業者の名称及び住所

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

