

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

<p>抗ウイルス化学療法剤</p> <p><b>エピビル錠<sup>®</sup>150</b> <b>エピビル錠<sup>®</sup>300</b></p> <p><b>Epivir<sup>®</sup> Tablets</b></p> <p>ラミブジン錠 別名：3TC<sup>®</sup></p>	<p>劇薬 処方せん医薬品</p>
--	-----------------------

剤形	フィルムコート錠
規格・含量	エピビル錠150：1錠中ラミブジン150mg含有 エピビル錠300：1錠中ラミブジン300mg含有
一般名	和名：ラミブジン 洋名：Lamivudine
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	エピビル錠150： 承認年月日：2003年9月29日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：1997年2月14日 発売年月日：1997年2月17日 エピビル錠300： 承認年月日：2003年9月29日 薬価基準収載年月日：2003年9月30日 発売年月日：2003年10月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィーブヘルスケア株式会社 販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

# IF利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

### 3. IFの様式・作成・発行

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

### 4. IFの利用にあたって

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

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

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移、測定法	14
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	16
<b>II. 名称に関する項目</b>		3. 吸 収	17
1. 販売名	3	4. 分 布	17
2. 一般名	3	5. 代 謝	18
3. 構造式又は示性式	3	6. 排 泄	18
4. 分子式及び分子量	3	7. 透析等による除去率	19
5. 化学名（命名法）	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意）に関する項目</b>	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 警告内容とその理由	20
7. CAS登録番号	3	2. 禁忌内容とその理由	20
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由	20
1. 有効成分の規制区分	4	4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由	20
2. 物理化学的性質	4	5. 慎重投与内容とその理由	20
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	21
4. 有効成分の確認試験法	4	7. 相互作用	21
5. 有効成分の定量法	4	8. 副作用	22
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		9. 高齢者への投与	32
1. 剤 形	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
2. 製剤の組成	5	11. 小児等への投与	32
3. 製剤の各種条件下における安定性	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
4. 混入する可能性のある夾雑物	5	13. 過量投与	33
5. 溶出試験	5	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	33
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	15. その他の注意	33
7. 製剤中の有効成分の定量法	5	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
8. 容器の材質	5	1. 一般薬理	34
<b>V. 治療に関する項目</b>		2. 毒 性	34
1. 効能又は効果	6	<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	
2. 用法及び用量	6	1. 有効期間又は使用期限	36
3. 臨床成績	6	2. 貯法・保存条件	36
(1) 臨床効果	6	3. 薬剤取扱い上の注意点	36
(2) 臨床薬理試験	11	4. 承認条件	36
(3) 探索的試験	11	5. 包 装	36
(4) 検証的試験	11	6. 同一成分・同効薬	36
(5) 治療的使用	11	7. 国際誕生年月日	36
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	36
1. 薬理学的に関連ある化合物 又は化合物群	12	9. 薬価基準収載年月日	36
2. 薬理作用	12		

---

10. 効能・効果追加、用法・用量変更・ 追加等の年月日及びその内容 .....	36
11. 再審査結果・再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	36
12. 再審査期間 .....	37
13. 長期投与の可否 .....	37
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード .....	37
15. 保険給付上の注意 .....	37
<b>XI. 文 献</b>	
1. 引用文献 .....	38
2. その他の参考文献 .....	38
<b>XII. 参考資料</b>	
主な外国での発売状況 .....	39

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ラミブジンは、1989年、カナダのバイオケム社においてラセミ体として合成され、スクリーニング試験により抗ウイルス活性が発見された。その光学異性体について検討が行われ、ラミブジン（(-)体）およびその対掌体（(+)体）のどちらも *in vitro*において同程度の抗HIV活性を有するが、細胞毒性試験において、ラミブジンは（+）体に比べ正常細胞に対する毒性が1/20～1/100と低く、活性体の三リン酸化体の細胞内半減期が長いことなどから、ラミブジンのみを抗HIV薬として開発するに至った。その後英国ウエルカム社（現 グラクソ・スミスクライン社）が導入し、1990年より前臨床試験を開始した。

海外による臨床試験は、北米およびヨーロッパにおいて併行して実施された。その結果、ラミブジンとジドブジンの併用療法は症候性および無症候性HIV感染症に有効であったため、1995年6月には米国およびヨーロッパで承認申請を行い、米国では同年11月に、ヨーロッパでも1996年8月に承認され、2002年現在、世界90カ国以上で承認されている。

国内では1996年4月にHIV感染症患者を対象に臨床試験が開始され、また、同月<sup>注</sup>に希少疾病用医薬品の指定を受けた。日本ウエルカム株式会社（現 グラクソ・スミスクライン株式会社）は厚生省から早期申請の要請を受けて、米国申請データをもとに承認申請を行った。加えて提出した国内における実施中の臨床試験の中間報告とともに審査を受け、1997年2月14日に承認された。

しかし、本剤が国内で承認された1997年前後は、新しい抗HIV薬の開発やHIV感染症の分子生物学的な理解の進歩、また、ウイルス量測定法の技術的な発達等により、抗HIV薬による治療方法が全世界的に大きく変化していった時期であった。本剤についても国際的な勧告をもとに、適正使用を促進するため、適応症の整備に関わる承認事項の一部変更申請を行い、また、同時に国内での承認申請時には継続して実施中であった長期安定性試験が終了し、長期間に亘る安定性が確認されたことから有効期間の延長の一部変更申請を行い、1999年5月に承認された。

なお、品質検査の精度と効率の向上を目的として、最終製品の輸入から錠剤バルクを輸入して小分け製造を行う国内製造承認に切り替えるため、1998年3月に日本グラクソ株式会社が日本ウエルカム株式会社の承認内容を継承し、新たに承認を取得した。また、1999年1月より販売元も同社に変更され、同年7月の両社の合併により、製造発売元がグラクソ・ウエルカム株式会社（現 グラクソ・スミスクライン株式会社）となった。

2003年9月に1日1回投与が可能な錠剤「エピビル錠300」が承認され、従来のエピビル錠の名称を「エピビル錠150」に変更した。

注) 希少疾病用医薬品の指定日は、日本グラクソ株式会社が本剤の承認を取得したことに伴い1999年4月6日に変更となった。

### 2. 製品の特徴及び有用性

- (1) ラミブジンはウエルカム社（現 グラクソ・スミスクライン社）で開発されたヌクレオシド誘導体で、細胞内で活性型の三リン酸化体に代謝され、HIVの逆転写酵素を阻害することにより作用を発現する抗HIV薬である。
- (2) *In vitro*において強い抗HIV作用を有し、他の抗HIV剤との併用により相乗的に作用する。

- (3) *In vitro*で作成したラミブジン耐性株はジドブジン等、他の抗HIV薬に対して感受性を示し、交差耐性のないことが示された。さらに、ジドブジン耐性HIV-1をラミブジン存在下で培養することにより、ジドブジンに対する感受性が回復する。
- (4) ラミブジンのヒトにおける主代謝物はトランスースルホキシド体 (t-SO体) であり、また、ラミブジンは初回投与後迅速に吸収され、1.3時間で最高血中濃度に達し、半減期2.3時間で消失する。定常状態で投与量の約73%が未変化体で尿中に排泄される。
- (5) 北米とヨーロッパにおいてHIV感染症患者を対象とした4種類の二重盲検比較試験において、CD4リンパ球数およびHIV RNA量の推移を検討した結果、ラミブジンとジドブジンの併用療法は、ジドブジン又はラミブジン単独療法に比し優れ、その効果は1年以上継続した。
- (6) ラミブジンとジドブジン併用における副作用の発現頻度は、ジドブジン単独投与の場合と同等であり、ラミブジンの投与量に関わらずジドブジンの骨髄抑制等の毒性を増強させることはなかった。
- (7) 「エピビル錠300」は1日1回1錠投与が可能な製剤で、従来の1日2回投与と同等の有効性と安全性が認められている。

本書で使用する主な略号

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、PI：プロテアーゼ阻害薬、

NRTI：核酸系逆転写酵素阻害薬、NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害薬

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

- (1) 和 名
- (2) 洋 名
- (3) 名称の由来

エピビル®錠

Epivir® Tablets

“on”を示すギリシャ語由来の“epi”と“virus”を合わせ命名した。

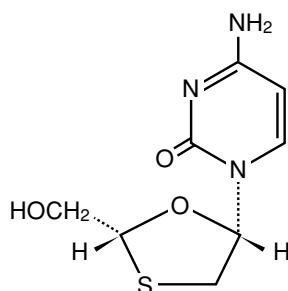
### 2. 一般名

- (1) 和 名 (命名法)
- (2) 洋 名 (命名法)

ラミブジン (JAN)

Lamivudine (JAN, INN, USAN, BAN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：229.26

### 5. 化学名 (命名法)

和名：(－)-1- [(2*R*, 5*S*)-2- ヒドロキシメチル -1, 3- オキサチオラン -5- イル] シトシン

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

1) 別名：3TC®

2) 記号番号：GR109714X (海外)  
GW100 (国内)

### 7. CAS 登録番号

134678-17-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 劇薬、処方せん医薬品
2. 物理化学的性質
- (1) 外観・性状 白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
- (2) 溶解性 ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、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。
- (3) 吸湿性 吸湿性は認められない。
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 融点：約176℃
- (5) 酸塩基解離定数 pKa：4.30
- (6) 分配係数 -0.9（1-オクタノール/水系）
- (7) その他の主な示性値 本品の水溶液のpHは約6.9である。  
 本品の比旋光度は約-96°である。  
 本品には対掌体および2つのジアステレオアイソマーが存在する。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件			保存期間 (カ月)	保存形態	試験結果
	温度 (℃)	湿度 (%RH)	光			
長期保存試験	30	50	暗所	36	封をした2重のプラスチック袋	いずれの測定項目でも変化なし
		60		18		
加速試験	40	75	暗所	6	封をした2重のプラスチック袋	いずれの測定項目でも変化なし
苛酷試験	40	75	暗所	9	開封した2重のプラスチック袋	いずれの測定項目でも変化なし
	23	規定なし	約16,000 lux	1		

4. 有効成分の確認試験法 赤外吸収スペクトル法

5. 有効成分の定量法 液体クロマトグラフ法



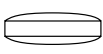


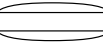
## Ⅳ. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区分及び性状

エピビル錠150は、白色のフィルムコート錠。

エピビル錠300は、灰色のフィルムコート錠。

	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	重量
エピビル錠 150	 長径：13.9mm 短径：6.9mm		 4.5mm	310mg
エピビル錠 300	 長径：17.3mm 短径：8.5mm		 5.6mm	615mg

#### (2) 識別コード

エピビル錠150：GX CJ7。エピビル錠300：GX EJ7。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

エピビル錠150：1錠中にラミブジン150mgを含有する。

エピビル錠300：1錠中にラミブジン300mgを含有する。

#### (2) 添加物

結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、ヒプロメロース、マクロゴール400、ポリソルベート80を含有する。（エピビル錠300はこの他に黒酸化鉄を含む。）

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

エピビル錠150：

試験区分	保存条件			保存期間	保存形態	試験結果
	温度(℃)	湿度(%RH)	光			
長期保存試験	30	60	暗所	36カ月	プラスチック容器	いずれの測定項目でも変化なし
加速試験	40	75	暗所	6カ月	プラスチック容器	いずれの測定項目でも変化なし
苛酷試験	40	75	暗所	6カ月	プラスチック容器(開栓)	いずれの測定項目でも変化なし
	規定なし	規定なし	約16,000lux	1カ月	シャーレ(開栓)	

エピビル錠300：

試験区分	保存条件			保存期間	保存形態	試験結果
	温度(℃)	湿度(%RH)	光			
長期保存試験	30	60	暗所	36カ月	プラスチック容器	いずれの測定項目でも変化なし
加速試験	40	75	暗所	6カ月	プラスチック容器	いずれの測定項目でも変化なし
苛酷試験 (光安定性)	約25	規定なし	曝光	120万lux・hr + 200W・h/m <sup>2</sup>	シャーレ	いずれの測定項目でも変化なし

### 4. 混入する可能性のある夾雑物

光学異性体(+)体および(±)di体、c-SO体、t-SO体、ウラシル体およびシトシン、ウラシル

### 5. 溶出試験

(方法) 日局溶出試験法第2法により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 水

(結果) 6ロット(エピビル錠300は3ロット)につき試験を行った結果、15分間(エピビル錠300は30分間)の溶出率はいずれも80%以上であった。

### 6. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル法

### 7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

### 8. 容器の材質

瓶および蓋：高密度ポリエチレン

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### (1) 効能又は効果

下記疾患における他の抗HIV薬との併用療法

HIV感染症

#### (2) 効能又は効果に関する 使用上の注意

- (1) 本剤は単独投与しないこと。また、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、他の抗HIV薬と併用すること（「臨床成績」の項参照）。
- (2) 無症候性HIV感染症に関する治療開始については、CD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量が指標とされている。よって、本剤の使用にあたっては、患者のCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認するとともに、最新のガイドライン<sup>1)~3)</sup>を確認すること。

### 2. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量

通常、成人には他の抗HIV薬と併用して、ラミブジンとして1日量300mgを1日1回又は2回（150mg×2）に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量に関する 使用上の注意

本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定されない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

<国内において実施された臨床試験の成績><sup>4)</sup>

試験開始前のCD4リンパ球数が100～400/mm<sup>3</sup>の12歳以上のHIV感染者42例を対象とした多施設共同オープン試験（ラミブジン150mg 1日2回投与とジドブジン100mg 1日4回投与）で、有効性評価対象症例37例での臨床評価の概要は次のとおりである。

CD4リンパ球数は、試験開始時の平均220.8/mm<sup>3</sup>から4週後には約25/mm<sup>3</sup>増加し、8週後から24週後までの増加量は4.6～34.0/mm<sup>3</sup>で推移した。CD4リンパ球数の推移を図-1に示した。CD4パーセントは、開始時の18.81%から4週後には20.03%へ有意に増加し、8週後から24週後まではほとんど変動なく約20%で推移した。血漿中HIV RNA量は、試験開始時の平均3.8 log<sub>10</sub> copies/mLから4週後には1.6 log<sub>10</sub> copies/mL有意に減少し、8週後から24週後までは0.7～1.2 log<sub>10</sub> copies/mL減少した。血漿中HIV RNA量の推移を図-2に示した。

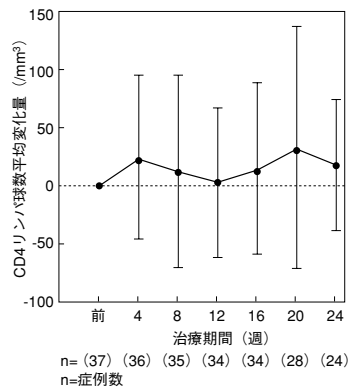


図-1 CD4リンパ球数の推移  
(平均値±標準偏差)

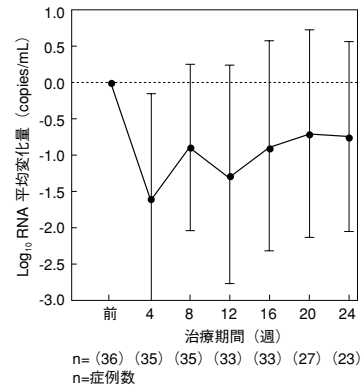


図-2 血漿中HIV RNA量の推移  
(平均値±標準偏差)

## <海外において実施された臨床試験の成績>

### 1. 成人を対象とした臨床試験

#### (1) ジドブジンによる治療経験が4週間以内の患者群<sup>5), 6), 注)</sup>

1) 試験A3001: CD4リンパ球数が200～500/mm<sup>3</sup>の12歳以上のHIV感染者366例を対象とした二重盲検比較試験（ラミブジン150mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群92例、ラミブジン300mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群94例、ラミブジン300mg 1日2回投与群87例、ジドブジン200mg 1日3回投与群93例）において薬剤を52週間投与した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群ではCD4リンパ球数が、試験開始から24週以降もジドブジン単独投与群に比べ有意に増加していたが、ラミブジンの投与量による効果の差はなかった。24週間の治療中のCD4リンパ球数の推移を図-3に示した。また、血漿中HIV RNA量の減少についても同様であった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりもCD4リンパ球数および血漿中HIV RNA量を有意に改善した。試験開始時からラミブジン投与24週間後の血漿中HIV RNA量の推移を図-4に示した。ラミブジンとジドブジンとの併用療法中の血漿ウイルスRNA測定値における変化に関する臨床上的意義は確立されていない。

2) 試験B3001: CD4リンパ球数が100～400/mm<sup>3</sup>の18歳以上のHIV感染者129例を対象とした二重盲検比較試験（ラミブジン300mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群65例、ジドブジン200mg 1日3回投与群64例）において薬剤を48週間投与した。ジドブジン単独投与群では、試験開始から24週後にはCD4リンパ球数がほぼ投与前値に戻ったが、ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、試験開始から48週後まで増加していた。24週間の治療中のCD4リンパ球数の推移を図-5に示した。また、血漿中HIV RNA量の減少についても同様であった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりもCD4リンパ球数および血漿中HIV RNA量を有意に改善した。

注) 外国人における成績

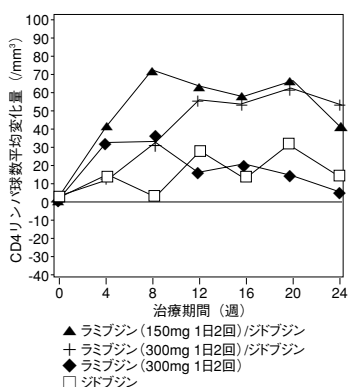


図-3 試験A3001におけるCD4リンパ球数の推移（平均値）

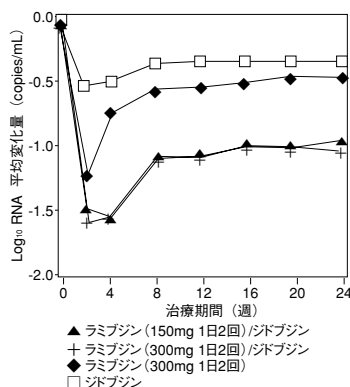


図-4 試験A3001における血漿中HIV RNA量の推移（平均値）

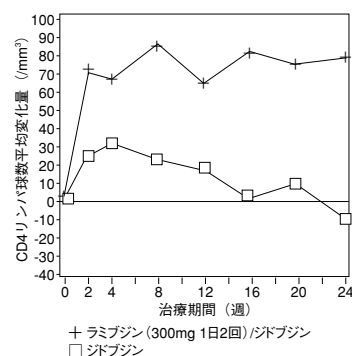


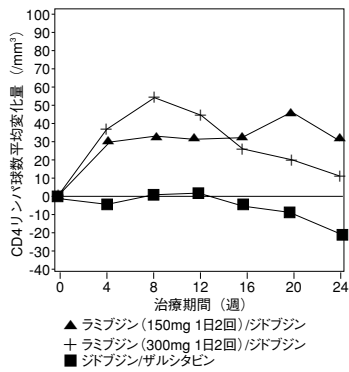
図-5 試験B3001におけるCD4リンパ球数の推移（平均値）

(2) 24週間以上のジドブジン療法を受けたことのある患者群<sup>7), 注)</sup>

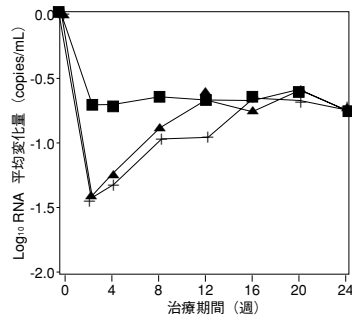
1) 試験A3002: CD4リンパ球数が100~300/mm<sup>3</sup>の18歳以上のHIV感染者254例を対象とした二重盲検比較試験（ラミブジン150mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群84例、ラミブジン300mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群84例、ジドブジン200mg 1日3回投与とザルシタビン0.75mg 1日3回投与の併用群86例）において薬剤を52週間投与した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、CD4リンパ球数が試験開始から24週以降もジドブジンとザルシタビンの併用投与群に比べ有意に増加していたが、ラミブジンの投与量による効果の差はなかった。24週間の治療中のCD4リンパ球数の推移を図-6に示した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、血漿中HIV RNA量が試験開始から24週目までジドブジンとザルシタビンの併用投与群よりも減少していたが、その後は3群間に差は認められなかった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジンとザルシタビンの併用療法よりもCD4リンパ球数および血漿中HIV RNA量を有意に改善した。試験開始時からラミブジン投与24週間後の血漿中HIV RNA量の推移を図-7に示した。ラミブジンとジドブジンとの併用療法中の血漿ウイルスRNA測定値における変化に関する臨床的意義は確立されていない。

2) 試験B3002: CD4リンパ球数が100~400/mm<sup>3</sup>の18歳以上のHIV感染者223例を対象とした二重盲検比較試験（ラミブジン150mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群75例、ラミブジン300mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群75例、ジドブジン200mg 1日3回投与群73例）において薬剤を24週間投与した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、CD4リンパ球数がジドブジン単独投与群に比べ有意に増加していたが、ラミブジンの投与量による効果の差はなかった。24週間の治療中のCD4リンパ球数の推移を図-8に示した。血漿中HIV RNA量の減少についても同様であった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりもCD4リンパ球数および血漿中HIV RNA量を有意に改善した。

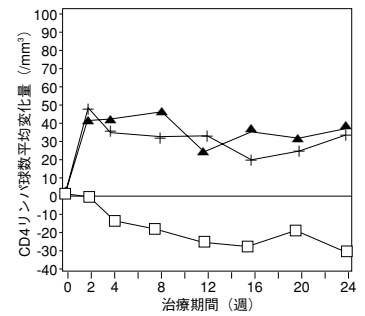
注) 外国人における成績



図一六 試験 A3002 における CD4 リンパ球数の推移 (平均値)



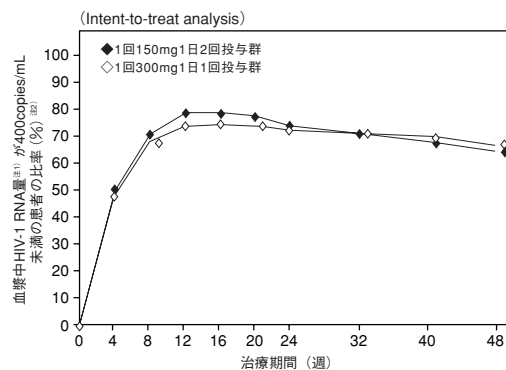
図一七 試験 A3002 における血漿中 HIV RNA 量の推移 (平均値)



図一八 試験 B3002 における CD4 リンパ球数の推移 (平均値)

(3) 投与回数比較試験<sup>注)</sup>

1) 試験 EPV20001: 血漿中 HIV RNA 量が 400copies/mL 以上の抗 HIV 薬による治療経験がない 18 歳以上の HIV 感染者 554 例を対象とした二重盲検比較試験 (ジドブジン 300mg 1日2回とエファビレンツ 600mg 1日1回の併用による、ラミブジン 300mg 1日1回投与群 278 例又はラミブジン 150mg 1日2回投与群 276 例) において、48 週間の治療中に血漿中 HIV RNA 量が検出限界(400copies/mL)未満であった患者の比率の推移を図一9に示した。投与48週後に HIV RNA 量が 400copies/mL 未満であった患者の比率は、ラミブジン 300mg 1日1回投与群が 67%、ラミブジン 150mg 1日2回投与群が 65%であった。さらに、HIV RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の比率では、それぞれ 61%、63%であった。また、投与48週後の CD4 リンパ球数の増加量 (中央値) は、それぞれ 144/mm<sup>3</sup>、146/mm<sup>3</sup>であった。



図一九 血漿中 HIV RNA 量が 400copies/mL 未満の患者の比率

注1) Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR

注2) 治療が中止されることなく血漿中 HIV RNA 量が 400copies/mL 未満を達成しかつ維持された患者の比率

なお、本試験における試験成績の要約を下表に示した。

試験成績の要約

結果	ラミブジン 300mg 1日1回 + ジドブジン+エファビレンツ (n=278)	ラミブジン 150mg 1日2回 + ジドブジン+エファビレンツ (n=276)
レスポナー <sup>注1)</sup>	67%	65%
ウイルス学的な治療失敗 <sup>注2)</sup>	8%	8%
症状の進行による中止	<1%	0%
有害事象による中止	6%	12%
その他の理由による中止 <sup>注3)</sup>	18%	14%

(n=Intent-to-treat analysis)

注) 外国人における成績

- 注1) 血漿中 HIV RNA 量が400copies/mL未満となり投与48週後まで維持された患者の比率
- 注2) 血漿中 HIV RNA 量が減少したが投与48週後までにリバウンドを起こした患者、ウイルス学的に治療が失敗した患者、担当医師によりウイルス学的な効果が不十分と判断された患者、48週間を通じて HIV RNA 量が減少しなかった患者
- 注3) 同意の撤回、試験途中でフォローアップ不可、プロトコール違反、試験スケジュールの規約違反、割り付け後に投与が開始されなかった、等

2) 試験 EPV40001：治療経験がないアジア(タイ)人の HIV 感染者 159 例を対象とした非盲検、無作為割付試験(ジドブジン 300mg 1日2回投与とアバカビル 300mg 1日2回投与の併用による、ラミブジン 300mg 1日1回投与群 54 例、又はラミブジン 150mg 1日2回投与群 52 例)において、投与48週後の血漿中 HIV RNA 量が400copies/mL未満であった患者の比率は、ラミブジン 300mg 1日1回投与群が61%、ラミブジン 150mg 1日2回投与群が75%であった。さらに、血漿中 HIV RNA 量が50copies/mL未満であった患者の比率では、それぞれ54%、67%であった。また、投与48週後の CD4 リンパ球数の増加量(中央値)は、ラミブジン 300mg 1日1回投与群が166/mm<sup>3</sup>、ラミブジン 150mg 1日2回投与群が216/mm<sup>3</sup>であった。  
(本試験では他にジドブジン 300mg 1日2回投与とアバカビル 600mg 1日1回投与の併用によるラミブジン 150mg 1日2回投与群として53例が組み入れられた。)

## 2. 小児を対象とした臨床試験<sup>8),注)</sup>

ラミブジン単独投与中の小児患者97例のうち14例(14%)に肺炎、13例(13%)に知覚異常および神経障害が報告され、3例は投与を中止した。

小児患者(年齢3ヵ月～18歳)を対象としたラミブジン/ジダノシン併用投与群、ラミブジン/ジドブジン併用投与群およびラミブジン/ジドブジン/ジダノシン併用投与群の3群でのオープン試験による比較試験において、47例のうち7例(15%)に肺炎が発症した。なお各薬剤の投与量は、ラミブジンは4mg/kgを12時間毎に1日2回、ジドブジンは180または90mg/m<sup>2</sup>を6時間毎に1日4回、ジダノシンは135mg/m<sup>2</sup>を12時間毎に1日2回である。ただしラミブジンの全身クリアランスと年齢の関係から、米国における3ヵ月から12歳までの小児に対する用法・用量はラミブジン1回4mg/kg 1日2回(最高150mg 1日2回)投与とされている。

小児における非比較対照第 I/II 相臨床試験の臨床検査値異常の抜粋を下表に示した。

小児患者を対象とした非比較対照第 I/II 相臨床試験における臨床検査値異常の発現頻度

検査(異常値)	試験開始時に正常であった患者%(n)	試験開始時に異常であった患者%(n)
好中球減少症(好中球数<750/mm <sup>3</sup> )	22%(55)	45%(33)
貧血(ヘモグロビン<8.0g/dL)	2%(50)	24%(46)
血小板減少症(血小板数<40,000/mm <sup>3</sup> )	0%(68)	25%(12)
AST(GOT)(>正常値の上限の5倍)	4%(51)	29%(42)
ALT(GPT)(>正常値の上限の5倍)	0%(29)	19%(57)
アミラーゼ(>正常値の上限の2倍)	3%(69)	23%(13)

n = 評価した患者数

注) 外国人における成績

(2) 臨床薬理試験	<p>国内におけるB型肝炎を対象とした第I相臨床試験<sup>注)</sup>において、健康成人を対象に単回投与試験(50、100、300mg/回)と反復投与試験(200mg/日、7日間)が行われ、安全性が確認された<sup>9)</sup>。また、オランダにおいて少数例のHIV感染症を対象に単回投与による第I相試験(0.25～8.0mg/kg)が実施されたが、この試験でも忍容性が確認された<sup>10)</sup>。</p> <p>注) 但し、本剤の承認された効能効果は、「下記疾患における他の抗HIV薬との併用療法 HIV感染症」である。</p> <p>*本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には他の抗HIV薬と併用して、ラミブジンとして1日量300mgを1日1回又は2回(150mg×2)に分けて経口投与する」である。</p>
(3) 探索的試験	<p>北米において、25歳以上のHIV感染症患者を対象にラミブジン0.5～20.0mg/kg/日を24週間投与した結果、忍容性が示され、免疫学的効果を示す指標であるCD4リンパ球数は、ラミブジン8.0mg/kg/日以上投与群で一過性に改善傾向が認められた<sup>11)</sup>。</p> <p>*本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には他の抗HIV薬と併用して、ラミブジンとして1日量300mgを1日1回又は2回(150mg×2)に分けて経口投与する」である。</p>
(4) 検証的試験	<p>「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (1) 臨床効果&lt;国内において実施された臨床試験の成績&gt;」の項を参照。</p>
1) 無作為化平行用量反応試験	
2) 比較試験(二重盲検等)	<p>「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (1) 臨床効果&lt;海外において実施された臨床試験の成績&gt;」の項を参照。</p>
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	該当資料なし
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	<p>使用成績調査： 「X. 取扱い上の注意等に関する項目 4. 承認条件」の項参照。</p>

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、サニルブジン（スタブジン）、アバカビル、テノホビル、エムトリシタピン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ラミブジンは細胞内でリン酸化され、HIVを感染させた細胞内での半減期が約12時間の5'-三リン酸化体に変換される<sup>12)</sup>。ラミブジン5'-三リン酸化体はHIVの逆転写酵素によりウイルスDNA鎖に取り込まれ、DNA鎖の伸長を停止することによりHIVの複製を阻害する<sup>13)</sup>。また、ラミブジン5'-三リン酸化体はHIVの逆転写酵素を競合的に阻害する<sup>13)</sup>。一方、*in vitro*で、ヒト末梢血リンパ球、リンパ球系・単球-マクロファージ系の株化細胞<sup>11)</sup>および種々のヒト骨髄前駆細胞に対するラミブジンの細胞毒性は弱かった。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### <抗ウイルス作用>

##### (1) ラミブジンと他剤併用による抗ウイルス作用の比較 (*in vitro*)

*In vitro*でのラミブジンのHIV-1 (RF、GB8、U455およびIII B) に対するIC<sub>50</sub>値は670nM以下、HIV-2 RODに対するIC<sub>50</sub>値は40nMであり<sup>14)</sup>、ジドブジンと併用することにより相乗的な抗ウイルス作用が認められた<sup>15)</sup>。

##### ●ラミブジンと他剤との併用効果の比較

薬 剤	IC <sub>50</sub> (μg/mL)	CI
3TC	0.16	-
AZT	0.019	-
3TC+AZT (1:1)*	0.014	0.36~0.38
3TC	0.14	-
ddC	0.009	-
3TC+ddC (1:1)*	0.019	0.93~0.98
3TC	0.15	-
ddI	17.0	-
3TC+ddI (1:1)*	0.28	0.73

##### ■試験方法

MT-4細胞にHIV-1 RFを感染させ、ラミブジン、ジドブジン、ザルシタピン、ジダノシンの単剤又はラミブジンと他剤の併用 (重量比1:1)と37℃、7日間インキュベート後、抗HIV活性を細胞生存率を指標にして測定した。median effect equation<sup>#</sup>を用いて、併用係数 (CI: Combination index)を計算し、各併用効果が相乗作用 (CI<1)、拮抗作用 (CI>1)又は相加作用 (CI=1)かを調べた。

# : 2つの薬物の併用作用が相加的であるか相乗的であるかを評価するための計算式 \* : 重量比  
3TC : ラミブジン AZT : ジドブジン ddC : ザルシタピン ddI : ジダノシン

##### (2) ジドブジン耐性分離株 (HIV-1) に対する抗ウイルス活性

ラミブジンは単独で、ジドブジン耐性臨床分離株の平均p24抗原量を薬物無処置群に比べ66~80%低下させた。

##### ●ジドブジン耐性分離株 (HIV-1) に対する抗ウイルス活性

分離株No	平均p24抗原量 (pg/mL) (%vsコントロール群)				
	コントロール群	3TC (2μM)	AZT (2μM)	ddC (2μM)	ddI* (10μM)
1	4,740 (100)	1,210 (26)	3,190 (67)	1,000 (21)	4,580 (97)
2	4,480 (100)	890 (20)	4,210 (94)	840 (19)	4,400 (98)
3	4,140 (100)	1,430 (34)	3,420 (83)	1,260 (31)	1,580 (38)

宿主細胞 : MT-4細胞

\*ジダノシンについては10μMのデータである

3TC : ラミブジン AZT : ジドブジン

ddC : ザルシタピン ddI : ジダノシン

##### <薬剤耐性>

ラミブジンを含む抗HIV薬で治療を受けたHIV-1感染患者で発現するラミブジン耐性HIV-1には、ウイルス逆転写酵素の活性部位に近い184番目のアミノ酸のメチオニンからバリンへの変異 (M184V) がみられる<sup>16)</sup>。このM184V変異の結果、ウイルスのラミブジンに対する感受性は著明に低下し<sup>16)</sup>、<sup>17)</sup>、*in vitro*でのウイルスの複製能力は低下する<sup>18)</sup>。*In vitro*で、ジドブジン耐性ウイルスはジドブジンおよびラミブジンの投与によりラミブジンに対して耐性を獲得すると、ジドブジンに対して感受性は回復する。また、抗HIV薬の治療経験のない患者にジドブジンおよびラミブジンを併用することにより、ジドブジン耐性ウイルスの出現が遅延する<sup>19)</sup>。さらに、抗HIV薬 (ラミブジンを含む) の多剤併用療法はM184V変異ウイルスを有する患者と同様、抗HIV

薬の治療経験のない患者においても有効性が確認されている<sup>20), 21)</sup>。

<交差耐性>

ジドブジン及びサニルブジンは、ラミブジン耐性HIV-1に対し抗ウイルス活性を維持する<sup>17), 19), 22)</sup>。アバカビルはM184V変異のみが認められているウイルスに対しては、抗ウイルス活性を維持する<sup>23)</sup>。また、ジダノシン及びザルシタビンは、M184V変異ウイルスに対して感受性が低下するという報告があるが、これらの感受性の低下と臨床効果の関係は明らかにされていない<sup>24)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移、測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

1) 健康成人における結果<sup>9)</sup>

(3) 通常用量での血中濃度

① ラミブジン 50mg ~ 300mg を空腹時又は食後に単回経口投与した場合

(平均値±標準偏差)

	投与量 (mg)	n	投与条件		薬物動態パラメータ				
					Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)		AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
							α相	β相	
国内	50	6	空腹時	25mg カプセル	539±174	1.1±0.2	1.38±0.32	6.53±1.35	1,784±370
	100			100mg カプセル	1,176±165	1.1±0.6	1.39±0.32	8.20±3.20	4,004±799
	300		食後空腹時	2,903±917	0.8±0.4	1.75±0.50	9.31±4.82	10,238±2,033	
*海外	300	24	空腹時	150mg 錠	3,471±674	0.8±0.4	5.9±0.9		10,604±1,594
				300mg 錠	3,376±799	0.8±0.3	5.9±0.9		10,684±1,613

\* 社内資料

② ラミブジン 200mg/回、1日1回、7日間反復経口投与した場合(n=6)

(平均値±標準偏差)

投与日数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)		AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
			α相	β相		
第1日目	1,555±140	1.9±0.7	1.48±0.28	8.67±1.96	—	7,383±947
第4日目	1,522±202	1.8±0.4	1.62±0.33	9.61±1.50	7,155±986	—
第7日目	1,785±638	1.8±0.4	1.33±0.36	9.27±1.31	7,212±1,282	—

2) HIV感染者における成績<sup>4)</sup>

HIV感染者6例に対し、ラミブジン 150mg 1日2回とジドブジン 100mg 1日4回を25日間以上連続経口投与したときのラミブジン、ジドブジンの血漿中薬物濃度の推移を図-10に、薬物動態パラメータを下表に示した。ラミブジンは投与約1.3時間後に最高血中濃度平均 1.55 μg/mL に達し、半減期は平均2.3時間であった。

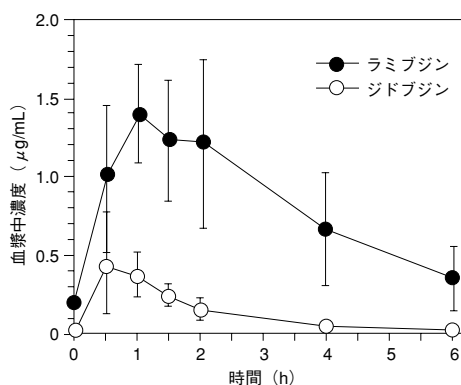


図-10 血漿中薬物濃度の推移 (6例の平均値±標準偏差)

薬物動態パラメータ (6例の平均値±標準偏差)

	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-6</sub> (μg·h/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (μg·h/mL)
ラミブジン	1.547 ± 0.302	1.3 ± 0.6	2.3 ± 0.6	5.089 ± 1.692	6.165 ± 2.312
ジドブジン	0.549 ± 0.261	0.8 ± 0.3	1.1 ± 0.1	0.858 ± 0.266	—

3) 2mg/kg 1日2回15日間経口投与による成績<sup>11)</sup>, 注)

成人 HIV感染者に2mg/kgを1日2回15日間経口投与したとき、初回投与時では投与1.5時間後に最高血中濃度の 1.5 μg/mL に達し、半減期は2.6時間であり、15日間投与後では血中濃度は定常状態に達し、最高血中濃度は 1.9 μg/mL であった。

注) 外国人における成績

4) 300mg 1日1回および150mg 1日2回、それぞれ7日間反復経口投与による成績<sup>25), 注)</sup>

健康成人（60例）に300mgを1日1回および150mgを1日2回、それぞれ7日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図-11に示した。300mg 1日1回投与したときの定常状態におけるAUC<sub>0-24</sub>は150mg 1日2回投与したときと生物学的に同等であった。

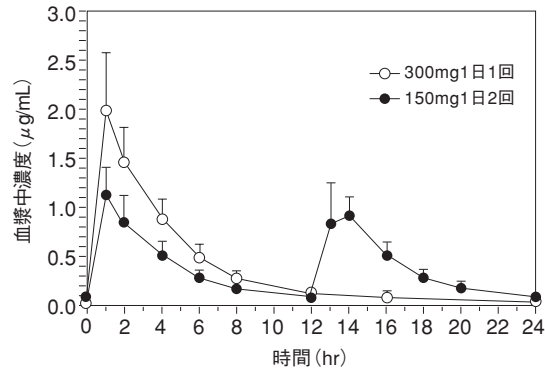


図-11 血漿中薬物濃度の推移（平均値±標準偏差）

5) 食事による影響<sup>26), 注)</sup>

無症候性HIV感染者12例に対して、空腹時と食後（1,099kcal：脂肪75g、タンパク質34g、炭水化物72g）の2つの条件で、ラミブジン50mgを経口投与した。食後投与のラミブジンの最高血中濃度到達時間は3.2時間で、空腹時投与の最高血中濃度到達時間の0.9時間と比較して遅くなり、食後投与での最高血中濃度は空腹時投与より約47%低かった。しかし、食後投与と空腹時投与のAUC間に有意な差は見られなかった。

6) 小児における薬物動態<sup>8), 注)</sup>

小児HIV感染者に4mg/kgを単回経口投与したとき、投与2.0時間後に最高血中濃度の1.1 µg/mLに達し、半減期は2.0時間であり生物学的利用率は約66%であり、成人HIV感染者の生物学的利用率（約82%）より低い値を示した。小児で生物学的利用率が減少する機序はわかっていない。図-12に示す様に、小児患者では年齢が上がるにつれて全身クリアランスは減少した。ラミブジンのAUCは、8mg/kg/日を投与された小児患者と4mg/kg/日を投与された成人との間で同じ程度であった。

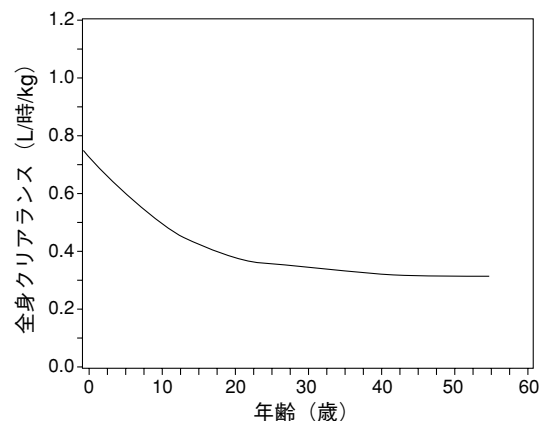


図-12 ラミブジンの全身クリアランス（L/時/kg）と年齢の関係

注) 外国人における成績

7) 腎機能障害を有する成人における薬物動態<sup>27), 注)</sup>

腎機能の低下したHIV感染者にラミブジン 300mg を単回経口投与し、血清中未変化体濃度を測定した。

腎機能低下患者におけるラミブジンの薬物動態

Ccr (mL/min)	n	Cmax (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-6</sub> (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)
>60	6	2,355	11.2	11,249	446
10～40	4	3,295	13.6	40,129	126
<10	6	5,335	19.4	129,109	39

CLo(oral serum clearance)=dose/AUC<sub>∞</sub>

その結果、上表に示すようにクレアチニンクリアランスの低下につれて、AUCおよびCmaxが増加し、半減期が延長し、見かけの全身クリアランス(CLo/F)が減少した。患者の腎機能に対応する本剤の減量の標準的目安を下表に示す。

患者の腎機能に対応する用法用量の目安

クレアチニンクリアランス(mL/分)	ラミブジンの推奨用量
≥ 50	300mg を 1 日 1 回又は 2 回 (150mg × 2)
30～49	150mg を 1 日 1 回
15～29	初回 150mg、その後 100mg を 1 日 1 回
5～14	初回 150mg、その後 50mg を 1 日 1 回
< 5	初回 50mg、その後 25mg を 1 日 1 回

ただし、透析患者に対するラミブジンの用法用量は算出されていない。

8) ジドブジン併用時の薬物動態<sup>28), 注)</sup>

ラミブジンとジドブジンの併用投与を行ったとき、ジドブジンの最高血中濃度が28%上昇したが、ラミブジンおよびジドブジンのAUCに有意な変化は認められなかった。

(4) 中毒症状を発現する  
血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ<sup>10), 注)</sup>

成人 HIV 感染者に 0.25～8mg/kg を単回経口投与したときの生物学的利用率は約 82%であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス<sup>10), 注)</sup>

399mL/min (成人 HIV 感染症患者 20 例に 0.25～8mg/kg を静脈内投与時)

(5) 分布容積<sup>10), 注)</sup>

1.3L/kg (成人 HIV 感染者 20 例に 0.25～8mg/kg を静脈内投与時)であり、ラミブジンが血管外へも分布することを示唆している。分布容積は投与量に依存しなかった。

(6) 血漿蛋白結合率<sup>8), 注)</sup>

低い (< 36% *in vitro*)

注) 外国人における成績

### 3. 吸 収

#### <参考>

雄性ラットに  $[^3\text{H}]$  ラミブジンを単回経口投与したとき、胆汁中への排泄はほとんど認められなかったことから、単回経口および単回静脈内投与後168時間までの尿中累積排泄率より算出した吸収率は74%であった。また、雄性ラットの消化管各部位の結紮ループ内に  $[^3\text{H}]$  ラミブジン2mg/kgを注入し、*in situ*で放射能のループ内残存率を測定して算出した吸収率を示す。 $[^3\text{H}]$  ラミブジンは胃からはほとんど吸収されなかったが、小腸全域から広範な吸収が認められた。

時 間 \ 吸収部位	放射能吸収率 (投与量に対する%)			
	胃	十二指腸	空腸	回腸
注入直後	1.4 ± 1.2	3.3 ± 1.4	1.4 ± 1.0	3.2 ± 0.8
1時間後	3.6 ± 2.1	41.4 ± 9.5	54.8 ± 13.0	31.4 ± 12.3
2時間後	4.8 ± 3.0	66.4 ± 10.7	85.7 ± 8.8	47.9 ± 10.5

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

### 4. 分 布

#### (1) 血液-脳関門通過性<sup>注)</sup>

通過する<sup>29)</sup>

#### (2) 胎児への移行性<sup>注)</sup>

移行する<sup>30)</sup>

#### (3) 乳汁中への移行性<sup>注)</sup>

経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄されることが報告されている。妊娠38週のHIV感染妊婦10例にラミブジン300mgを1日2回出産後1週間まで投与した時の乳汁中のラミブジン濃度は1.22  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、ラミブジン150mgを1日2回、ジドブジン300mgを1日2回と併用した時の乳汁中ラミブジン濃度は0.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった<sup>31)</sup>。

U.S.Public Health Service Centers for Disease Control and Preventionは、HIVに感染している女性は、未感染小児への出生後のHIV感染をさけるため、授乳を避けるよう助言している<sup>8)</sup>。

#### (4) 髄液への移行性<sup>注)</sup>

成人HIV感染者にラミブジン4~10mg/kgを1日2回2週間以上反復経口投与したとき、投与2時間後の脳脊髄液中濃度は血清濃度の約6%であった<sup>29)</sup>。また、小児HIV感染者にラミブジン8mg/kg/日を経口投与したとき、脳脊髄液中のラミブジンの濃度は0.04~0.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、血清濃度の14.2 ± 7.9% (平均 ± SD) (範囲5.6~30.9%)であった<sup>8)</sup>。

#### (5) その他の組織への移行性

#### <参考>

ラットに  $[^3\text{H}]$  ラミブジンを単回経口投与したとき、放射能は大部分の組織で投与後1時間に最高濃度を示し、主な分布部位は消化管 (空腸、回腸、大腸) および腎臓であった<sup>32)</sup>。

注) 外国人における成績

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトでの主代謝体はトランス-スルホキシド体 (1-[(2R,5S)-trans-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-3-oxide-5-yl]cytosine) であった。成人 HIV 感染者に 2mg/kg を経口投与したとき、投与後 12 時間尿中にトランス-スルホキシド体が投与量の 5.2% 存在した<sup>8)</sup>。

### (2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

ラミブジンをラットに 3 ヶ月間経口投与し、最終投与後の肝ミクロソーム中 P450 量を測定した。CYP4A、CYP1A2、CYP3A1/2 量にラミブジン投与による変動が示唆されたが、非投与動物でもみられる範囲のものであり、誘導又は阻害によるものではないと考えられた。また、ラミブジンはラットではほとんど代謝されず、反復投与でも自己酵素誘導はないと考えられた\*)。本剤の代謝には CYP3 は関与せず、この系により代謝される薬剤 (例: プロテアーゼ阻害剤) との相互作用はおそらく発現しない<sup>33)</sup>。 \* ) 社内資料

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

抗 HIV 活性なし (トランス-スルホキシド体)

### (5) 活性代謝物の薬物速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位<sup>8)</sup>

主に腎

### (2) 排泄率<sup>8)</sup>

約 73% (未変化体)

### (3) 排泄速度<sup>注)</sup>

#### ① 単回経口投与試験

ラミブジンを成人 HIV 感染症患者に、静脈内投与 (0.25 ~ 8mg/kg) の後、2 ~ 3 日後に同用量の経口投与を行い、尿中未変化体濃度を測定した結果、いずれの投与経路においても大部分は投与後 12 時間以内に排泄された。

投与経路	投与量 (mg/kg)	CLr (L/hr)	尿中排泄率 (投与量に対する%) <sup>§</sup>		
			0 ~ 4 hr	0 ~ 12 hr	0 ~ 48 hr
静脈内	0.25	12.6 ± 3.7	46 ± 15	48 ± 14	49 ± 14
	1.0	16.4 ± 3.8	49 ± 20	67 ± 18	74 ± 19
	2.0	16.2 ± 4.1	46 ± 29	69 ± 6	74 ± 5
	4.0	17.1 ± 3.5	52 ± 12	66 ± 13	73 ± 12 †
	8.0	21.8 ± 3.8	66 ± 2	80 ± 3	85 ± 3 †
経口	0.25	15.7 ± 4.9	44 ± 7	55 ± 9	55 ± 10
	1.0	20.3 ± 5.2	60 ± 11	78 ± 11	85 ± 13
	2.0	21.6 ± 2.9	45 ± 17	63 ± 12	70 ± 12
	4.0	19.2 ± 4.1	39 ± 7	53 ± 10	59 ± 10
	8.0	23.0 ± 3.1	49 ± 2	66 ± 4	71 ± 5

§ ; 平均値 ± 標準偏差 (n=4) † ; 72 時間までの排泄率

※尿中排泄率については個々のデータをもとに算出した。

#### ② 反復経口投与試験

ラミブジンを HIV 感染症患者に 1 日 2 回反復経口投与 (0.25 ~ 10mg/kg/日) し、初回投与後および投与 12 日後、12 時間尿中の未変化体濃度を測定した。その結果、初回投与後 (平均 51.6%) に比べて 15 日目 (平均 69.7%) には高い排泄率を示し、単回経口投与後 48 時間までの尿中排泄率とほぼ一致した。

投与量 (mg/kg bid)	1日目		15日目	
	排泄率 (投与量に対する%) §	n	排泄率 (投与量に対する%) §	n
0.25	55.7 ± 17.1	6	73.2 ± 20.3	7
0.5	57.9 ± 20.9	12	108.3 ± 34.7	8
1.0	49.5 ± 13.5	11	67.4 ± 29.1	8
2.0	45.4 ± 22.0	8	72.8 ± 12.4	12
4.0	39.6 ± 24.5	11	54.4 ± 23.8	9
6.0	62.3 ± 33.7	14	59.7 ± 29.1	8
10.0	46.4 ± 14.7	9	50.2 ± 31.2	7
全例	51.6 ± 23.4	71	69.7 ± 30.1	59

§ ; 平均値 ± 標準偏差

(社内資料)

## 7. 透析等による除去率

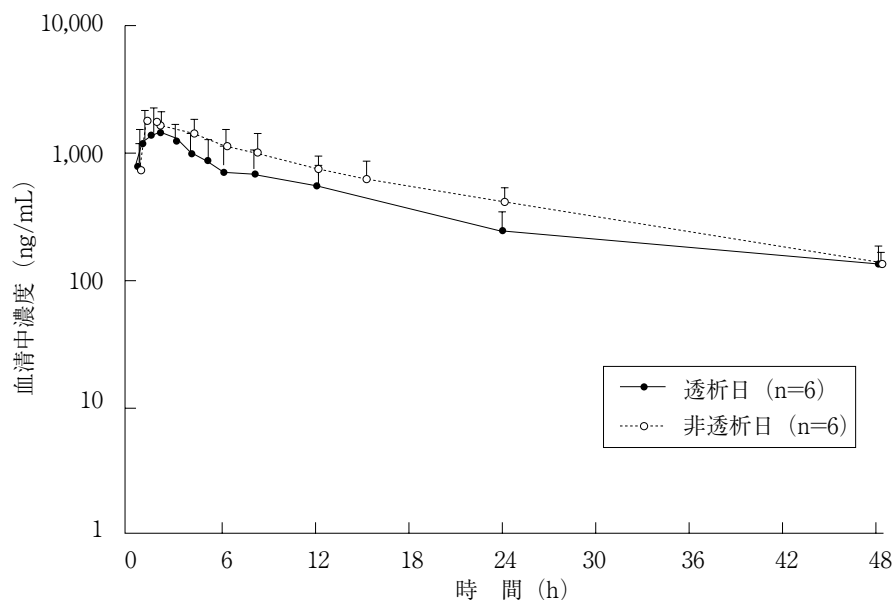
### (1) 腹膜透析<sup>注)</sup>

一部が除去される<sup>34)</sup>。

### (2) 血液透析<sup>注)</sup>

透析治療を受けている重度腎機能低下成人 (Clcr < 20mL/min) を対象として、ラミブジン 100mg を単回投与し、血中動態を検討した。(透析は投与2時間後より約4時間施行) その結果、透析抽出率は52.8%であり、透析クリアランスは106mL/minであった。

また、透析によるAUCの減少率は24%であった<sup>35)</sup>。



図一13 透析治療中の重度腎機能低下成人に空腹時単回経口投与した時の血清中ラミブジン濃度の推移 (平均値 ± 標準偏差)

### 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与日	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>∞</sub> (μg·h/mL)	Cl <sub>t</sub> /F (mL/min)
100	透析日	3.97 (2.79-5.65)	1.9 (1.0-4.0)	18.2 (14.4-22.9)	60.74 (40.19-91.81)	82.3 (54.5-124.4)
	非透析日	4.93 (3.37-7.22)	1.5 (0.5-2.1)	15.3 (13.3-17.7)	80.21 (60.71-106.0)	62.3 (47.2-82.4)

数値は幾何平均値、95%信頼区間、n=6

t<sub>max</sub>は中央値および範囲 C<sub>max</sub>およびAUCは容量を300mgに正規化した値。

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

注) 外国人における成績

## VIII. 安全性（使用上の注意）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

- (1) 膵炎を発症する可能性のある小児の患者（膵炎の既往歴のある小児、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている小児）では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。これらの患者で膵炎を疑わせる重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等の上昇があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止すること。
- (2) B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。

#### （解説）

- (1) 米国の添付文書において、成人患者で本剤投与時に膵炎が観察されたのは0.5%未満であるが、小児患者においては、本剤の単独投与および他の抗HIV薬との併用投与時に14～18%が膵炎を発症したこと、さらに「警告」として、「膵炎の既往歴又は膵炎を発症させる他の重要な危険因子を有する小児患者で発症する可能性がある」ことが記載されている。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項を参照。

### 4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項を参照。

### 5. 慎重投与内容とその 理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 膵炎を発症する可能性のある小児の患者（膵炎の既往歴のある小児、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている小児）[膵炎を再発又は発症する可能性がある。（「重要な基本的注意」の項参照）]
- (2) 腎機能障害（クレアチンクリアランスが50mL/分未満）のある患者 [高い血中濃度が持続するので、クレアチンクリアランスを測定し、減量するか又は投与間隔を延長すること。（「薬物動態」の項参照）]
- (3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (4) 妊婦・授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (5) 小児等 [「小児等への投与」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
- 1) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の**身体状況の変化**については、**すべて担当医に報告すること**。
  - 2) 本剤を含む現在の抗 HIV 療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。
- (2) 本剤を含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、**重篤な乳酸アシドーシス**（全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等）、**肝毒性**（脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む）が、女性に多く報告されているので、上記の**乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常**が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に、肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。
- (3) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- (5) **膵炎を発症する可能性のある小児の患者（膵炎の既往歴のある小児、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている小児）**では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。また**成人の患者でも膵炎が発症する可能性があるため、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等の生化学的検査を定期的に行い、これらの検査値の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること**。また、**重度の腹痛、悪心・嘔吐等の症状がみられた場合にも直ちに本剤の投与を中止し、生化学的検査（血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等）及び画像診断等による観察を十分行うこと**。

7. 相互作用

(1) 併用注意とその理由

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AUCが43%増加し、全身クリアランスが30%、腎クリアランスが35%減少したとの報告がある。	腎臓における排泄が競合すると考えられている。
ザルシタビン	細胞内におけるラミブジン及びザルシタビン三リン酸化体が減少し、両剤の効果が減弱するとの報告があるので、本剤とザルシタビンの併用療法は避けることが望ましい。	本剤の細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### (解説)

スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤との併用投与は、単独投与に比し、AUCは約43%の増加、全身クリアランスは30%の減少、腎クリアランスは35%の減少が認められている。これは、トリメトプリムとの併用によりラミブジンの腎尿細管分泌が減少することによる（外国人のデータ）<sup>36)</sup>。

#### 〈国内における臨床試験および使用成績調査〉

承認時までの調査症例42例中、副作用が報告されたのは30例（71.4%）で、主な副作用は赤血球減少等の貧血、空腹時血糖値上昇、嘔気、食欲不振であった。

使用成績調査2,350例中、996例（42.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは肝機能検査値異常310例（13.2%）、トリグリセライド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加295例（12.6%）、下痢148例（6.3%）、貧血147例（6.3%）であった（第12回安全性定期報告時）。

#### 〈海外における臨床試験〉

HIV感染症を対象とした海外における4種類の二重盲検比較試験において、ラミブジン/ジドブジン併用群でそれぞれ、186例中127例（68.3%）、65例中40例（61.5%）、168例中105例（62.5%）、150例中64例（42.7%）に副作用が認められ、主な副作用は嘔気、頭痛、ニューロパシー、倦怠感・疲労であった（「臨床成績」の項参照）。

### 1) 重大な副作用と初期症状

次のような症状があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

- 1) 重篤な血液障害：赤芽球癆（0.04%）、汎血球減少（0.7%）、貧血（6.9%）、白血球減少（2.6%）、好中球減少（0.9%）、血小板減少（1.0%）
- 2) 膵炎（0.3%）
- 3) 乳酸アシドーシス（0.4%）及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（0.2%）
- 4) 横紋筋融解症（頻度不明<sup>注)</sup>）
- 5) 精神神経系：ニューロパシー（0.8%）、錯乱（頻度不明<sup>注)</sup>）、痙攣（0.1%）
- 6) 心不全（0.1%）

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

#### (解説)

本剤投与による副作用と、原疾患であるHIV感染症又は合併症に起因するものとを識別することが困難な場合がある。本剤による血液障害は、赤血球減少、MCV（平均赤血球容積）の増加により特徴づけられる大球性の貧血と考えられる。

2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%~14%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
血液		リンパ節症、平均赤血球容積(MCV)増加、リンパ球減少	
消化器	下痢、嘔気、腹痛 嘔吐、食欲不振	胃炎、消化不良、鼓腸放屁	痔核、腹部痙直
全身症状	体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部の脂肪減少、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加)	倦怠感、発熱、頭痛、疼痛、 体重減少、疲労	体温調節障害、無力症
肝臓	肝機能検査値異常 (AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇)		
腎臓		血清クレアチニン上昇	
筋骨格		関節痛、筋肉痛、筋痙直	骨痛
精神神経系	末梢神経障害	めまい、睡眠障害、 うつ病、不安感	感情障害
代謝・内分泌系	血中尿酸上昇 高乳酸塩血症	アミラーゼ上昇	脱水(症)
循環器			心筋症
呼吸器		咳、肺炎、呼吸困難、咽頭痛、 気管支炎	鼻炎、副鼻腔炎、耳管炎、 呼吸障害、上気道炎
過敏症			アレルギー反応
皮膚	発疹(皮膚炎、湿疹、 皮疹を含む)	脱毛、掻痒、発汗、瘡瘍・ 毛囊炎	
その他	トリグリセライド上昇・ 血清コレステロール上昇、 血糖値上昇	CK(CPK)上昇、敗血症	重炭酸塩上昇、重炭酸塩低下、 血糖値低下、総蛋白上昇、 総蛋白低下

注) 自発報告また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。

(2) 項目別副作用発現率  
及び臨床検査値異常  
(副作用として) 一覧

〈国内使用成績調査における成績〉(第12回安全性定期報告時):2004年11月までのデータ

時 期	承認時迄の 状況	使用成績調査 の累計	合 計
①調査施設数*1	18	295	302
②調査症例数	42	2350	2392
③副作用等の発現症例数	30	996	1026
④副作用等の発現件数	73	2403	2476
⑤副作用等の発現症例率 (③/②×100)	71.43%	42.38%	42.89%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
<b>感染症および寄生虫症</b>			
非定型マイコバクテリア性リンパ節炎		1 (0.04)	1 (0.04)
気管支炎		1 (0.04)	1 (0.04)
膀胱炎		1 (0.04)	1 (0.04)
サイトメガロウイルス感染		3 (0.13)	3 (0.13)
播種性結核		1 (0.04)	1 (0.04)
毛包炎		3 (0.13)	3 (0.13)
B型肝炎		1 (0.04)	1 (0.04)
C型肝炎		3 (0.13)	3 (0.13)
単純ヘルペス		3 (0.13)	3 (0.13)
帯状疱疹		8 (0.34)	8 (0.33)
無菌性髄膜炎		1 (0.04)	1 (0.04)
鼻咽頭炎		1 (0.04)	1 (0.04)
口腔カンジダ症		2 (0.09)	2 (0.08)
肛門周囲膿瘍		1 (0.04)	1 (0.04)
ニューモシステイスカリニ感染		1 (0.04)	1 (0.04)
ニューモシステイスカリニ肺炎		0 (0.04)	1 (0.04)
肺炎		4 (0.17)	4 (0.17)
進行性多巣性白質脳症		1 (0.04)	1 (0.04)
敗血症		1 (0.04)	1 (0.04)
ブドウ球菌性膿瘍		1 (0.04)	1 (0.04)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎		5 (0.21)	5 (0.21)
非定型マイコバクテリア感染		2 (0.09)	2 (0.08)
梅毒		1 (0.04)	1 (0.04)
<b>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)</b>			
カボジ肉腫		1 (0.04)	1 (0.04)
リンパ腫		2 (0.09)	2 (0.08)
皮膚乳頭腫		1 (0.04)	1 (0.04)
肺の悪性腫瘍		1 (0.04)	1 (0.04)
<b>血液およびリンパ系障害</b>			
無顆粒球症		1 (0.04)	1 (0.04)
貧血	16 (38.10)	108 (4.60)	124 (5.18)
大球性貧血	4 (9.52)	26 (1.11)	30 (1.25)
赤芽球癆		1 (0.04)	1 (0.04)
再生不良性貧血		1 (0.04)	1 (0.04)
骨髄抑制		4 (0.17)	4 (0.17)
好酸球増加症		3 (0.13)	3 (0.13)
赤血球減少症		1 (0.04)	1 (0.04)
溶血		1 (0.04)	1 (0.04)
溶血性貧血		3 (0.13)	3 (0.13)
鉄欠乏性貧血		2 (0.09)	2 (0.08)
白血球減少症		6 (0.26)	6 (0.25)
リンパ節炎		1 (0.04)	1 (0.04)

リンパ節症		4 (0.17)	4 (0.17)
リンパ球増加症		5 (0.21)	5 (0.21)
好中球減少症		10 (0.43)	10 (0.42)
汎血球減少症		16 (0.68)	16 (0.67)
血小板減少症		4 (0.17)	4 (0.17)
出血性素因		9 (0.38)	9 (0.38)
<b>免疫系障害</b>			
免疫再構築症候群		2 (0.09)	2 (0.08)
節足動物刺傷アレルギー		1 (0.04)	1 (0.04)
<b>内分泌障害</b>			
甲状腺機能亢進症		1 (0.04)	1 (0.04)
抗利尿ホルモン不適合分泌		1 (0.04)	1 (0.04)
<b>代謝および栄養障害</b>			
アルコール不耐性		2 (0.09)	2 (0.08)
食欲不振	3 (7.14)	15 (0.64)	18 (0.75)
糖尿病		16 (0.68)	16 (0.67)
インスリン依存性糖尿病		1 (0.04)	1 (0.04)
インスリン非依存性糖尿病		1 (0.04)	1 (0.04)
耐糖能障害		1 (0.04)	1 (0.04)
痛風		2 (0.09)	2 (0.08)
高アンモニア血症		1 (0.04)	1 (0.04)
高コレステロール血症		26 (1.11)	26 (1.09)
高血糖		9 (0.38)	9 (0.38)
高カリウム血症		1 (0.04)	1 (0.04)
高乳酸血症		27 (1.15)	27 (1.13)
高トリグリセリド血症		66 (2.81)	66 (2.76)
高尿酸血症		54 (2.30)	54 (2.26)
低コレステロール血症		2 (0.09)	2 (0.08)
低カリウム血症		2 (0.09)	2 (0.08)
低ナトリウム血症		2 (0.09)	2 (0.08)
乳酸アシドーシス		9 (0.38)	9 (0.38)
肥満		1 (0.04)	1 (0.04)
体脂肪異常		2 (0.09)	2 (0.08)
顔のやせ		2 (0.09)	2 (0.08)
脂質代謝障害		1 (0.04)	1 (0.04)
食欲減退		7 (0.30)	7 (0.29)
高脂血症		144 (6.13)	144 (6.02)
<b>精神障害</b>			
異常な夢		2 (0.09)	2 (0.08)
不安	1 (2.38)	—	1 (0.04)
自殺既遂		1 (0.04)	1 (0.04)
活動性低下		1 (0.04)	1 (0.04)
依存	1 (2.38)	—	1 (0.04)
うつ病		5 (0.21)	5 (0.21)
錯覚		1 (0.04)	1 (0.04)
不眠症		10 (0.43)	10 (0.42)
易刺激性	1 (2.38)	2 (0.09)	3 (0.13)
躁病		1 (0.04)	1 (0.04)
悪夢		6 (0.26)	6 (0.25)
ディスフェミア		1 (0.04)	1 (0.04)
不安障害		1 (0.04)	1 (0.04)
<b>神経系障害</b>			
味覚消失		1 (0.04)	1 (0.04)
脳出血		2 (0.09)	2 (0.08)
脳梗塞		2 (0.09)	2 (0.08)
痙攣		3 (0.13)	3 (0.13)
意識レベルの低下		1 (0.04)	1 (0.04)

注意力障害		4 (0.17)	4 (0.17)
浮動性めまい		17 (0.72)	17 (0.71)
体位性めまい		1 (0.04)	1 (0.04)
味覚異常		13 (0.55)	13 (0.54)
ギラン・バレー症候群		1 (0.04)	1 (0.04)
頭痛	2 (4.76)	15 (0.64)	17 (0.71)
肝性脳症		1 (0.04)	1 (0.04)
知覚過敏		1 (0.04)	1 (0.04)
感覚減退	1 (2.38)	44 (1.87)	45 (1.88)
記憶障害		1 (0.04)	1 (0.04)
ミオクローヌス		1 (0.04)	1 (0.04)
神経系障害		1 (0.04)	1 (0.04)
ニューロパシー		1 (0.04)	1 (0.04)
末梢性ニューロパシー		17 (0.72)	17 (0.71)
口周囲異常感覚		1 (0.04)	1 (0.04)
多発ニューロパシー		1 (0.04)	1 (0.04)
感覚障害		1 (0.04)	1 (0.04)
傾眠		2 (0.09)	2 (0.08)
失神		2 (0.09)	2 (0.08)
振戦		4 (0.17)	4 (0.17)
三叉神経痛		1 (0.04)	1 (0.04)
口の錯感覚		2 (0.09)	2 (0.08)
迷走神経障害		1 (0.04)	1 (0.04)
<b>眼障害</b>			
眼瞼痙攣		1 (0.04)	1 (0.04)
白内障		1 (0.04)	1 (0.04)
結膜出血		1 (0.04)	1 (0.04)
結膜炎		2 (0.09)	2 (0.08)
眼乾燥		1 (0.04)	1 (0.04)
眼痛		1 (0.04)	1 (0.04)
角膜炎		1 (0.04)	1 (0.04)
流涙増加		1 (0.04)	1 (0.04)
網膜出血		1 (0.04)	1 (0.04)
視力低下		1 (0.04)	1 (0.04)
眼球乾燥		1 (0.04)	1 (0.04)
<b>耳および迷路障害</b>			
耳鳴		1 (0.04)	1 (0.04)
回転性眩暈		3 (0.13)	3 (0.13)
<b>心臓障害</b>			
急性心筋梗塞		2 (0.09)	2 (0.08)
不整脈		1 (0.04)	1 (0.04)
徐脈		1 (0.04)	1 (0.04)
心不全		1 (0.04)	1 (0.04)
心肺停止		1 (0.04)	1 (0.04)
左室不全		2 (0.09)	2 (0.08)
心筋梗塞		2 (0.09)	2 (0.08)
心筋虚血		2 (0.09)	2 (0.08)
動悸		3 (0.13)	3 (0.13)
洞房ブロック		1 (0.04)	1 (0.04)
頻脈		2 (0.09)	2 (0.08)
<b>血管障害</b>			
血腫		1 (0.04)	1 (0.04)
高血圧		7 (0.30)	7 (0.29)
末梢冷感		2 (0.09)	2 (0.08)
出血		1 (0.04)	1 (0.04)
四肢静脈血栓症		1 (0.04)	1 (0.04)

呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽		5 (0.21)	5 (0.21)
呼吸困難		1 (0.04)	1 (0.04)
労作性呼吸困難		1 (0.04)	1 (0.04)
鼻出血		1 (0.04)	1 (0.04)
過換気		1 (0.04)	1 (0.04)
咽喉頭疼痛		1 (0.04)	1 (0.04)
気胸		1 (0.04)	1 (0.04)
肺高血圧症		1 (0.04)	1 (0.04)
肺水腫		1 (0.04)	1 (0.04)
喘鳴		1 (0.04)	1 (0.04)
胃腸障害			
腹部不快感		4 (0.17)	4 (0.17)
腹部膨満		5 (0.21)	5 (0.21)
腹痛	1 (2.38)	9 (0.38)	10 (0.42)
下腹部痛		1 (0.04)	1 (0.04)
上腹部痛		12 (0.51)	12 (0.50)
アフタ性口内炎		2 (0.09)	2 (0.08)
口唇炎		2 (0.09)	2 (0.08)
便秘		2 (0.09)	2 (0.08)
下痢	1 (2.38)	144 (6.13)	145 (6.06)
口内乾燥		2 (0.09)	2 (0.08)
十二指腸潰瘍		1 (0.04)	1 (0.04)
出血性十二指腸潰瘍		1 (0.04)	1 (0.04)
消化不良		8 (0.34)	8 (0.33)
鼓腸		1 (0.04)	1 (0.04)
胃潰瘍		3 (0.13)	3 (0.13)
胃炎		16 (0.68)	16 (0.67)
胃腸障害		4 (0.17)	4 (0.17)
胃腸出血		2 (0.09)	2 (0.08)
舌痛		1 (0.04)	1 (0.04)
血便排泄		1 (0.04)	1 (0.04)
口唇痛		1 (0.04)	1 (0.04)
軟便		4 (0.17)	4 (0.17)
メレナ		1 (0.04)	1 (0.04)
口腔内潰瘍形成		1 (0.04)	1 (0.04)
悪心	4 (9.52)	100 (4.26)	104 (4.35)
口腔内不快感		1 (0.04)	1 (0.04)
膣炎		5 (0.21)	5 (0.21)
急性膣炎		1 (0.04)	1 (0.04)
肛門周囲痛		1 (0.04)	1 (0.04)
逆流性食道炎		3 (0.13)	3 (0.13)
胃不快感		14 (0.60)	14 (0.59)
口内炎		6 (0.26)	6 (0.25)
水様便		1 (0.04)	1 (0.04)
嘔吐		29 (1.23)	29 (1.21)
胃障害		1 (0.04)	1 (0.04)
口の感覚鈍麻		4 (0.17)	4 (0.17)
消化管運動障害		1 (0.04)	1 (0.04)
肝胆道系障害			
胆石症		1 (0.04)	1 (0.04)
肝不全		2 (0.09)	2 (0.08)
肝機能異常		102 (4.34)	102 (4.26)
脂肪肝		5 (0.21)	5 (0.21)
肝炎		6 (0.26)	6 (0.25)
急性肝炎		1 (0.04)	1 (0.04)
肝細胞障害		46 (1.96)	46 (1.92)

高ビリルビン血症		22 (0.94)	22 (0.92)
黄疸		4 (0.17)	4 (0.17)
肝障害		29 (1.23)	29 (1.21)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>			
脱毛症		15 (0.64)	15 (0.63)
円形脱毛症		1 (0.04)	1 (0.04)
血管神経性浮腫		1 (0.04)	1 (0.04)
蕁麻疹		22 (0.94)	22 (0.92)
皮膚乾燥		1 (0.04)	1 (0.04)
湿疹		1 (0.04)	1 (0.04)
皮脂欠乏性湿疹		1 (0.04)	1 (0.04)
紅斑		1 (0.04)	1 (0.04)
多形紅斑	1 (2.38)	—	1 (0.04)
発疹		50 (2.13)	50 (2.09)
脂肪萎縮症		11 (0.47)	11 (0.46)
皮下出血		2 (0.09)	2 (0.08)
毛髪障害		1 (0.04)	1 (0.04)
ヘノッホ・シェンライン紫斑病		1 (0.04)	1 (0.04)
多汗症		1 (0.04)	1 (0.04)
嵌入爪		2 (0.09)	2 (0.08)
脂肪組織萎縮症		5 (0.21)	5 (0.21)
爪変色		1 (0.04)	1 (0.04)
爪の障害		2 (0.09)	2 (0.08)
寝汗		1 (0.04)	1 (0.04)
痒疹	1 (2.38)	—	1 (0.04)
そう痒症		8 (0.34)	8 (0.33)
乾癬		1 (0.04)	1 (0.04)
紫斑		1 (0.04)	1 (0.04)
毛孔性皮疹	1 (2.38)	—	1 (0.04)
全身性皮疹		2 (0.09)	2 (0.08)
蕁麻疹		7 (0.30)	7 (0.29)
乾皮症		2 (0.09)	2 (0.08)
後天性リポジストロフィー		36 (1.53)	36 (1.51)
全身性そう痒症		1 (0.04)	1 (0.04)
部分的リポジストロフィー		1 (0.04)	1 (0.04)
色素沈着障害		2 (0.09)	2 (0.08)
脂肪肥大症		1 (0.04)	1 (0.04)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>			
関節痛		7 (0.30)	7 (0.29)
関節炎		1 (0.04)	1 (0.04)
無腐性骨壊死		2 (0.09)	2 (0.08)
背部痛	1 (2.38)	3 (0.13)	4 (0.17)
胸壁痛		1 (0.04)	1 (0.04)
出血性関節症		5 (0.21)	5 (0.21)
関節腫脹		1 (0.04)	1 (0.04)
筋力低下		1 (0.04)	1 (0.04)
筋痛		5 (0.21)	5 (0.21)
筋炎		1 (0.04)	1 (0.04)
骨粗鬆症		1 (0.04)	1 (0.04)
四肢痛		1 (0.04)	1 (0.04)
<b>腎および尿路障害</b>			
尿管結石		3 (0.13)	3 (0.13)
尿路結石		3 (0.13)	3 (0.13)
排尿困難		1 (0.04)	1 (0.04)
血尿		5 (0.21)	5 (0.21)
水腎症		1 (0.04)	1 (0.04)
腎結石症		1 (0.04)	1 (0.04)

腎症		1 (0.04)	1 (0.04)
ネフローゼ症候群		1 (0.04)	1 (0.04)
神経因性膀胱		1 (0.04)	1 (0.04)
頻尿		1 (0.04)	1 (0.04)
蛋白尿		5 (0.21)	5 (0.21)
膿尿		1 (0.04)	1 (0.04)
腎障害		3 (0.13)	3 (0.13)
腎不全		2 (0.09)	2 (0.08)
急性腎不全		2 (0.09)	2 (0.08)
腎機能障害		12 (0.51)	12 (0.50)
妊娠、産褥および周産期の状態			
流産		1 (0.04)	1 (0.04)
自然流産		1 (0.04)	1 (0.04)
子宮内胎児死亡		1 (0.04)	1 (0.04)
生殖系および乳房障害			
女性化乳房		5 (0.21)	5 (0.21)
月経過多		2 (0.09)	2 (0.08)
不規則月経		1 (0.04)	1 (0.04)
陰囊潰瘍		1 (0.04)	1 (0.04)
先天性、家族性および遺伝性障害			
色盲		1 (0.04)	1 (0.04)
全身障害および投与局所様態			
胸部不快感		1 (0.04)	1 (0.04)
胸痛		2 (0.09)	2 (0.08)
囊肥		1 (0.04)	1 (0.04)
死亡		4 (0.17)	4 (0.17)
疲労	2 (4.76)	1 (0.04)	3 (0.13)
冷感		1 (0.04)	1 (0.04)
酩酊感		1 (0.04)	1 (0.04)
熱感		1 (0.04)	1 (0.04)
倦怠感	2 (4.76)	18 (0.77)	20 (0.84)
多臓器不全		1 (0.04)	1 (0.04)
末梢性浮腫		3 (0.13)	3 (0.13)
発熱		19 (0.81)	19 (0.79)
口渇		2 (0.09)	2 (0.08)
潰瘍		1 (0.04)	1 (0.04)
臨床検査			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ		1 (0.04)	1 (0.04)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.38)	37 (1.57)	38 (1.59)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.38)	33 (1.40)	34 (1.42)
血中アミラーゼ増加	1 (2.38)	18 (0.77)	19 (0.79)
血中ビリルビン		2 (0.09)	2 (0.08)
血中ビリルビン増加	2 (4.76)	15 (0.64)	17 (0.71)
血中コレステロール増加		31 (1.32)	31 (1.30)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.38)	6 (0.26)	7 (0.29)
血中クレアチニン減少	1 (2.38)	—	1 (0.04)
血中クレアチニン増加		6 (0.26)	6 (0.25)
血中ブドウ糖増加	3 (7.14)	13 (0.55)	16 (0.67)
血中乳酸脱水素酵素		1 (0.04)	1 (0.04)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (4.76)	36 (1.53)	38 (1.59)
血中乳酸増加		4 (0.17)	4 (0.17)
血中カリウム増加	2 (4.76)	—	2 (0.08)
血圧低下		1 (0.04)	1 (0.04)
血中トリグリセリド		1 (0.04)	1 (0.04)
血中トリグリセリド減少	2 (4.76)	—	2 (0.08)
血中トリグリセリド増加		80 (3.40)	80 (3.34)
血中尿酸減少	1 (2.38)	—	1 (0.04)

血中尿酸増加	1 (2.38)	33 (1.40)	34 (1.42)
血中亜鉛減少		1 (0.04)	1 (0.04)
C-反応性蛋白増加		2 (0.09)	2 (0.08)
胸部X線異常		1 (0.04)	1 (0.04)
好酸球数増加	3 (7.14)	5 (0.21)	8 (0.33)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.38)	72 (3.06)	73 (3.05)
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.38)	2 (0.09)	3 (0.13)
顆粒球数減少		4 (0.17)	4 (0.17)
ヘマトクリット減少		1 (0.04)	1 (0.04)
尿中血陽性		6 (0.26)	6 (0.25)
ヘモグロビン減少		4 (0.17)	4 (0.17)
肝機能検査値異常		12 (0.51)	12 (0.50)
リンパ球数減少	1 (2.38)	—	1 (0.04)
リンパ球数増加		5 (0.21)	5 (0.21)
平均赤血球容積増加		1 (0.04)	1 (0.04)
単球数増加	1 (2.38)	—	1 (0.04)
好中球数減少		7 (0.30)	7 (0.29)
血小板数減少	1 (2.38)	20 (0.85)	21 (0.88)
尿蛋白		1 (0.04)	1 (0.04)
赤血球数減少		10 (0.43)	10 (0.42)
赤血球数増加		1 (0.04)	1 (0.04)
体重減少		5 (0.21)	5 (0.21)
白血球数減少	3 (7.14)	53 (2.26)	56 (2.34)
尿中白血球陽性		1 (0.04)	1 (0.04)
尿沈渣陽性		1 (0.04)	1 (0.04)
血小板数増加		1 (0.04)	1 (0.04)
尿潜血陽性		3 (0.13)	3 (0.13)
尿中結晶		1 (0.04)	1 (0.04)
尿中蛋白陽性		4 (0.17)	4 (0.17)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.38)	24 (1.02)	25 (1.05)
肝酵素上昇		1 (0.04)	1 (0.04)
腓酵素増加		1 (0.04)	1 (0.04)
尿沈渣異常		4 (0.17)	4 (0.17)
尿検査異常		4 (0.17)	4 (0.17)
免疫学的検査正常		1 (0.04)	1 (0.04)
傷害、中毒および処置合併症			
腰椎骨折		1 (0.04)	1 (0.04)

※ 1：診療科ごとの施設数

海外において実施された4種類の二重盲検比較試験に組み込まれた成人患者972例における副作用および臨床検査値異常の発現頻度を試験薬剤投与群別に以下に示した<sup>5)~7), 28)</sup>。

4種類の二重盲検比較試験における副作用および臨床検査値異常の発現頻度  
(発現頻度5%以上でラミブジンとの因果関係が不明なものを含む)

副作用の種類		試験薬剤投与群				
		ジドブジン (600mg/日)  (n=230)	ラミブジン (600mg/日)  (n=87)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (300mg/日)  (n=251)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (600mg/日)  (n=318)	ジドブジン (600mg/日) + ザルシタピン (2.25mg/日)  (n=86)
消化器	嘔気	29 %	26 %	33 %	32 %	22 %
	下痢	22 %	32 %	18 %	22 %	23 %
	嘔吐	12 %	9 %	13 %	13 %	10 %
	消化不良	5 %	11 %	5 %	7 %	6 %

副作用の種類		試験薬剤投与群				
		ジドブジン (600mg/日)  (n=230)	ラミブジン (600mg/日)  (n=87)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (300mg/日)  (n=251)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (600mg/日)  (n=318)	ジドブジン (600mg/日) + ザルシタピン (2.25mg/日)  (n=86)
消化器	食欲不振	7%	5%	10%	10%	7%
	腹痛	11%	—	9%	—	—
	痔核	2%	7%	2%	2%	8%
	腹部痙直	3%	—	6%	—	—
	鼓腸放屁	3%	5%	5%	3%	2%
精神神経系	ニューロパシー	10%	20%	12%	8%	22%
	睡眠障害	7%	17%	11%	12%	8%
	うつ病	4%	15%	9%	11%	12%
	めまい	4%	6%	10%	6%	9%
	不安感	6%	9%	4%	6%	8%
	感情障害	<1%	5%	2%	2%	0%
血液	平均赤血球容積(MCV)増加	53%	52%	30%	40%	8%
	赤血球減少	48%	20%	32%	43%	13%
	好中球減少	30%	37%	32%	33%	37%
	ヘマトクリット値減少	28%	11%	22%	29%	17%
	ヘモグロビン減少	25%	14%	19%	27%	17%
	白血球減少	32%	26%	22%	24%	20%
	血小板減少	7%	20%	7%	9%	17%
	リンパ節症	5%	17%	9%	7%	12%
	リンパ球減少	5%	7%	8%	6%	30%
	貧血	4%	0%	4%	5%	3%
肝臓	LDH上昇	24%	27%	25%	24%	48%
	AST(GOT)上昇	24%	24%	20%	19%	33%
	ALT(GPT)上昇	18%	18%	20%	19%	25%
	ビリルビン値上昇	9%	5%	8%	8%	5%
	AIP上昇	6%	7%	7%	5%	15%
腎臓	血中尿酸上昇	9%	5%	7%	8%	8%
	血清クレアチニン上昇	4%	7%	3%	2%	1%
全身症状	頭痛	27%	40%	35%	29%	34%
	倦怠感・疲労	23%	33%	27%	23%	35%
	体温調節障害	12%	14%	10%	13%	14%
	疼痛	2%	7%	3%	4%	7%
呼吸器	鼻炎	11%	24%	20%	13%	19%
	咳	13%	16%	18%	17%	26%
	咽頭痛	10%	6%	9%	12%	14%
	気管支炎	5%	5%	10%	5%	6%
	副鼻腔炎	7%	9%	7%	7%	5%
	耳管炎	<1%	7%	2%	2%	3%
	呼吸障害	3%	5%	6%	4%	3%
筋骨格	上気道炎	2%	5%	5%	4%	3%
	骨痛・筋肉痛	10%	28%	12%	14%	22%
	筋肉痛	6%	8%	8%	3%	12%
	筋痙直	3%	5%	2%	3%	8%
過敏症	関節痛	5%	6%	5%	5%	7%
	アレルギー反応	<1%	5%	1%	2%	8%

		試験薬剤投与群				
副作用の種類		ジドブジン (600mg/日)  (n=230)	ラミブジン (600mg/日)  (n=87)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (300mg/日)  (n=251)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (600mg/日)  (n=318)	ジドブジン (600mg/日) + ザルシタピン (2.25mg/日)  (n=86)
皮膚	皮疹	6%	10%	9%	6%	15%
	発汗	7%	9%	8%	6%	7%
	湿疹	<1%	9%	2%	2%	2%
	瘡癩・毛嚢炎	4%	7%	7%	3%	12%
	癢痒	5%	5%	3%	3%	13%
	皮膚炎	2%	5%	3%	2%	0%
その他	CK(CPK)上昇	25%	37%	30%	28%	42%
	重炭酸塩低下	29%	29%	28%	33%	39%
	血糖値上昇	21%	27%	30%	23%	26%
	トリグリセライド上昇	23%	27%	24%	23%	25%
その他	血糖値低下	12%	18%	17%	21%	23%
	総蛋白低下	21%	18%	18%	15%	12%
	重炭酸塩上昇	6%	17%	12%	10%	8%
	血清コレステロール上昇	4%	17%	12%	8%	13%
	総蛋白上昇	14%	16%	12%	13%	30%

—：データ無し

これらの二重盲検比較試験において、各試験薬剤投与群間には、副作用および臨床検査値異常の発現頻度に差はなかった。

(3) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌（次の患者には投与しないこと）：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

本剤は、主として未変化体として腎から排泄されるが、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。（「薬物動態」の項参照）。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔本剤はヒト胎盤を通過する。出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。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。また、非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象とNRTIの子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。〕
- (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 μg/mL）であることが報告されている。〕

11. 小児等への投与

小児等における本剤と他の抗HIV薬との併用投与の安全性及び有効性は確立されていない（現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない）ので、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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

小児を対象とした臨床試験<sup>8), 注)</sup>

ラミブジン単独投与中の小児患者97例のうち14例(14%)に肺炎、13例(13%)に知覚異常及び神経障害が報告され、3例は投与を中止した。小児患者(年齢3ヵ月～18歳)を対象としたラミブジン/ジダノシン併用投与群、ラミブジン/ジドブジン併用投与群及びラミブジン/ジドブジン/ジダノシン併用投与群の3群でのオープン試験による比較試験において、47例のうち7例(15%)に肺炎が発症した。なお各薬剤の投与量は、ラミブジンは4mg/kgを12時間毎に1日2回、ジドブジンは180または90mg/m<sup>2</sup>を6時間毎に1日4回、ジダノシンは135mg/m<sup>2</sup>を12時間毎に1日2回である。ただしラミブジンの全身クリアランスと年齢の関係から、米国における3ヵ月から12歳までの小児に対する用法・用量はラミブジン1回4mg/kg 1日2回(最高150mg 1日2回)投与とされている。小児における非比較対照第I/II相臨床試験の臨床検査値異常の抜粋を次表に示した。

小児患者を対象とした非比較対照第I/II相臨床試験における臨床検査値異常の発現頻度

検査(異常値)	試験開始時に正常であった患者% (n)	試験開始時に異常であった患者% (n)
好中球減少症(好中球数<750/mm <sup>3</sup> )	22% (55)	45% (33)
貧血(ヘモグロビン<8.0g/dL)	2% (50)	24% (46)
血小板減少症(血小板数<40,000/mm <sup>3</sup> )	0% (68)	25% (12)
AST (GOT) (>正常値の上限の5倍)	4% (51)	29% (42)
ALT (GPT) (>正常値の上限の5倍)	0% (29)	19% (57)
アミラーゼ(>正常値の上限の2倍)	3% (69)	23% (13)

n=評価した患者数

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候・症状：急性過量投与による特有の徴候、症状は認められていない。  
処置：過量投与時には、患者を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。具体的なデータは示されていないが、ラミブジンは透析可能であることから、必要に応じ血液透析を行うことを考慮すること。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

該当資料なし

15. その他の注意

遺伝毒性試験において弱い染色体異常誘発作用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。[ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、300 µg/mL以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では2,000 µg/mL以上で陽性を示した。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10倍(マウス)及び58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。]

注) 外国人における成績

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

ラミブジンの一般薬理試験として一般症状および行動、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系および消化器系に対する作用をマウス、ラット、モルモット、イヌおよびネコを用いて *in vivo* の試験系で検討した。その結果、一般症状および行動試験において、ラミブジン 100 および 300mg/kg の経口投与（ラット）により下痢がみられたが、これは軽微なものであり用量依存性も認められなかった。また、600mg/kg を経口投与したイヌ（雄性）に嘔吐がみられたが、臨床投与量より高投与量における所見であり、1,500（雄性）および 1,000（雌性）mg/kg（1日2回投与）のイヌ 12 ヶ月間投与試験において嘔吐の発現は認められなかった。その他の試験においてラミブジンによる影響は認められなかった。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

動物種 (系統・週齢)	投与 経路	投与量(mg/kg)	性	例 数	死 亡	成 績			
						致死量	一般状態	剖検	病理組織学的検査
マウス (B6C3F1系 7週齢)	経口	2,000×2 (4時間間隔 で2回投与)	♂	10	0	2,000mg/kg ×2回以上	自発運動の増 加、交尾行動 の増加(♂)	肝表面に1mm 程度の蒼白部 (♂1例)	-
			♀	10	0				
ビーグル犬 (3~6 ヵ月齢)	経口	1,500×2 (12時間間隔 で2回投与)	♂	3	0	1,500mg/kg ×2回以上	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

#### (2) 反復投与毒性試験

- ラットを用いた経口投与1ヵ月試験（45、300、2,000mg/kg × 2回/日）では、高用量で主に雄において軽度の赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、MCVの増加がみられた。  
また、高用量群の血液化学的検査値・尿検査値の変動がみられたが、いずれも組織学的所見を伴わなかった。無毒性量は、中用量における血液学的検査値および血液化学的検査値の変動が軽度であったため、300mg/kg × 2/日と推定された。
- ラットを用いた経口投与3ヵ月試験（45、300、2,000mg/kg × 2回/日）では、高用量群において、軽度の赤血球数の減少、MCV、MCH、MCHCの増加、盲腸の拡張、腎尿細管の拡張所見がみられた。無毒性量は、中用量における雄のMCHCの増加が試験終了時にはみられなかったため、300mg/kg × 2/日と推定された。
- イヌを用いた経口投与3ヵ月試験（45、260、1,500mg/kg × 2回/日）では、高用量の雌3例が投与5～7週目で死亡あるいは屠殺した。血液所見および肉眼および組織病変所見より、死亡前にみられた食欲不振による一般状態不良によるものと考えられた。中用量以上の群において赤血球数の減少、軽度のMCH、MCVの増加、高用量において白血球数の減少、肝の脂肪沈着、胸腺萎縮、軽度のAST (GOT)・AST (GPT)・総タンパクの上昇等がみられた。無毒性量は、中用量における血液への影響が軽度であったため260mg/kg × 2/日と推定された。
- ラットを用いた経口投与6ヵ月試験（90、425、2,000mg/kg × 2回/日）では、高用量において赤血球数の減少、MCV、MCH、MCHCの増加、軽度の白血球減少、盲腸粘膜に炎症を伴う過形成および好酸性物質の沈着がみられた。血球検査値の変動幅はいずれも10%程度またはそれ以下であった。また、AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇、総コレステロールおよびトリグリセライドの減少等がみられた。盲腸粘膜における好酸性物質の沈着は回復試験後もみられた。無毒性量は、425mg/kg × 2/日と推定された。
- イヌを用いた経口投与12ヵ月試験（45、260、1,000（雄性）、1,500（雌性）

/kg × 2回/日) では、中用量以上の群において赤血球数の減少、MCV、MCHCの増加がみられ、試験後半では低用量においてもみられた。これらの変動幅は中用量以上では10～25%程度、低用量では10%程度であった。また、高用量では白血球数の減少(変動幅約30～60%)および脾へのヘモジデリン沈着がみられた。また、AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇がみられたが、肝の組織病変は伴わなかった。無毒性量は、低用量での血液への影響および血液化学的検査値の変動を考慮し、45mg/kg × 2/日未満と推定した。

### (3) 生殖発生毒性試験

- 1) ラットの受胎能および一般生殖能試験(90、450、2,000mg/kg × 2回/日)では高用量群のF1出生児(次世代動物)において軽度の体重増加抑制、自発運動試験での影響、前立腺重量増加、妊娠期間の軽度延長がみられたが、親動物の受胎能、生殖能およびF1胎児・出生児のその他の観察項目に影響はみられなかった。
- 2) ラットにおける器官形成期投与試験(45、300、2,000mg/kg × 2回/日)では、中用量群のF1胎児(次世代動物)および低用量群の出生児において複合異常がみられたが、追加試験ではみられず催奇形性は認められなかった。
- 3) ウサギにおける器官形成期投与試験(7.5、20、45、150、500mg/kg × 2回/日)では、親動物の高用量(500mg/kg × 2/日)群において流産、軟便、体重減少がみられ、F1胎児(次世代動物)においては、着床前または着床後ごく早期の胚死亡数の増加、高用量での過剰肋骨発生頻度の軽度増加がみられたが、催奇形性はみられなかった。
- 4) ラットにおける周産期、授乳期および出生児投与試験(母動物：90、450、2,000mg/kg × 2回/日、F1出生児：90、450、2,000mg/kg × 1回/日)では、高用量群の母動物で摂餌量の減少、直腸の潰瘍および盲腸上皮の過形成がみられ、高用量群の出生児で切歯萌出の軽度遅延、赤血球数減少、MCV、MCHの増加、精巣重量の減少、精細管の拡張、直腸の潰瘍および盲腸上皮の過形成がみられた。

### (4) その他特殊毒性

- 1) 抗原性  
モルモットにおける全身アナフィラキシー試験および同種受身皮膚アナフィラキシー試験は陰性であった。
- 2) 変異原性試験  
細菌を用いる復帰突然変異試験、*in vivo*染色体異常試験では陰性であったが、*in vitro*染色体異常試験では代謝活性化の有無の両条件下の高用量(300 μg/mLおよび2,292.5 μg/mL)において染色体異常頻度の増加がみられた。また、不定期DNA合成試験および細胞形質転換試験では陰性であったが、遺伝子突然変異試験では高用量(2,000 μg/mL以上)において変異コロニーの軽度増加がみられた。
- 3) ジドブジンとの併用時の毒性  
マウスにおけるラミブジンおよびジドブジンの併用による1ヵ月経口投与試験(ラミブジン/ジドブジン：180/150、600/150、2,000/150mg/kg/日、1日2回投与)では、赤血球、ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、MCV・MCH・血小板数の増加、脾重量および骨髓球系細胞の増加がみられた。ラミブジン単独群(1,000mg/kg × 2/日)では、これらの検査値への変動はいずれもより軽度で、脾および骨髓病理所見への影響はみられなかった。併用群における血液への影響は主にジドブジンに起因すると考えられ、従ってラミブジンによるジドブジンの血液に対する毒性の増強はみられなかった。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（包装に使用期限を表示）
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 注意－医師等の処方せんにより使用すること。</li> <li>2. 本剤は劇薬である。</li> </ol>
4. 承認条件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 実施中の臨床試験、あるいは市販後の使用において、重篤な有害事象が発生した際には速やかに報告を行うこと。</li> <li>2) 今後、再審査期間終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。</li> <li>3) 市販後、本剤の使用実態について詳細に検討を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。</li> </ol>
5. 包装	エピビル錠150：60錠 瓶          エピビル錠300：30錠 瓶
6. 同一成分・同効薬	<p>&lt;同一成分&gt;</p> <p>ゼフィックス錠100（B型慢性肝炎治療薬）</p> <p>コンビビル配合錠（ただし、他成分（ジドブジン）との配合剤；HIV感染症治療薬）</p> <p>エプジコム配合錠（ただし、他成分（アバカビル）との配合剤；HIV感染症治療薬）</p> <p>&lt;同効薬&gt;</p> <p>核酸系逆転写酵素阻害薬：ジドブジン、ジダノシン、サニルブジン（スタブジン）、アバカビル硫酸塩、フマル酸テノホビルジソプロキシル、エムトリシタピン</p> <p>非核酸系逆転写酵素阻害薬：ネビラピン、エファビレンツ、デラビルジンメシル酸塩、エトラビリン</p> <p>プロテアーゼ阻害薬：インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビルメキル酸塩、リトナビル、メキル酸ネルフィナビル、ロピナビル、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ダルナビルエタノール付加物</p> <p>インテグラーゼ阻害薬：ラルテグラビルカリウム</p> <p>侵入阻害薬（CCR5阻害薬）：マラビロク</p>
7. 国際誕生年月日	1995年11月17日（米国）
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	<p>エピビル錠150：2003年9月29日[21500AMZ00498]（製造承認取得）</p> <p>エピビル錠300：2003年9月29日[21500AMZ00499]（製造承認取得）</p>
9. 薬価基準収載年月日	<p>エピビル錠150：1997年2月14日</p> <p>エピビル錠300：2003年9月30日</p>
10. 効能・効果追加、用法・用量変更・追加等の年月日及びその内容	<p>1999年5月25日（効能・効果変更および有効期間延長）</p> <p>2000年3月29日（効能・効果、用法・用量変更）</p> <p>2003年9月29日（エピビル錠の販売名をエピビル錠150に変更し、用法および用量の変更を行った。）</p>
11. 再審査結果・再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない。

12. 再審査期間 1997年2月14日～2007年2月13日（10年間）
13. 長期投与の可否 本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。
14. 厚生労働省薬価基準  
収載医薬品コード エピビル錠150：6250006F1031  
エピビル錠300：6250006F2020
- |          | HOT（9桁）番号 | レセプト電算コード |
|----------|-----------|-----------|
| エピビル錠150 | 111428702 | 620000425 |
| エピビル錠300 | 115687401 | 620000426 |
15. 保険給付上の注意 HIV感染者の障害者認定がされた患者には医療費の公費負担制度が適用される。

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. (DHHS, <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>)
- 2) 抗HIV治療ガイドライン (<http://www.haart-support.jp/>)
- 3) HIV感染症「治療の手引き」(<http://www.hivjp.org/>)
- 4) 木村 哲ほか: 化学療法領域, **14**(8), 1419-1432 (1998)
- 5) Eron, J. J., et al.: *N. Engl. J. Med.*, **333**(25), 1662-1669 (1995)
- 6) Katlama, C., et al.: *JAMA*, **276**(2), 118-125 (1996)
- 7) Bartlett, J. A., et al.: *Ann. Intern. Med.*, **125**(3), 161-172 (1996)
- 8) 米国添付文書
- 9) 角尾 道夫ほか: *臨床医薬*, **13**(6), 1459-1482 (1997)
- 10) van Leeuwen, R., et al.: *AIDS*, **6**(12), 1471-1475 (1992)
- 11) Pluda, J. M., et al.: *J. Infect. Dis.*, **171**(6), 1438-1447 (1995)
- 12) Cammack, N., et al.: *Biochem. Pharmacol.*, **43**(10), 2059-2064 (1992)
- 13) Hart, G.J., et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **36**(8), 1688-1694(1992)
- 14) Coates, J. A. V., et al.: *Antimicrob. Agents Chemoter.*, **36**(4), 733-739 (1992)
- 15) Merrill, D. P., et al.: *J. Infect. Dis.*, **173**(2), 355-364(1996)
- 16) Schuurman, R., et al.: *J. Infect. Dis.*, **171**(6), 1411-1419(1995)
- 17) Tisdale, M., et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **90**(12), 5653-5656 (1993)
- 18) Back, N. K. T., et al.: *EMBO J.*, **15**(15), 4040-4049(1996)
- 19) Larder, B. A., et al.: *Science*, **269**(5524), 696-699(1995)
- 20) Maquire, M., et al.: *AIDS*, **14**(9), 1195-1201(2000)
- 21) Kuritzkes, D. R., et al.: *AIDS*, **10**(9), 975-981(1996)
- 22) Schinazi, R., et al.: *International Antiviral News*, **8**, 65-91(2000)
- 23) Tisdale, M., et al.: *Antimicrob Agents Chemother*, **41**, 1094-1098(1997)
- 24) Miller, V., et al.: *AIDS*, **12**, 705-712(1998)
- 25) Yuen, G.J., et al.: *AIDS*, **14** (Suppl. 4), S93 (2000)
- 26) Angel, J. B., et al.: *Drug Invest.*, **6**(2), 70-74 (1993)
- 27) Heald, A. E., et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40**(6), 1514-1519 (1996)
- 28) Horton, C. M., et al.: *Clin Pharmacol Ther*, **55**, 198(1994)
- 29) van Leeuwen, R., et al.: *J. Infect. Dis.*, **171**(5), 1166-1171 (1995)
- 30) Mandelbrot L et al.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **184**(2), 153-158 (2001)
- 31) Moodley, J. et al.: *J. Infect. Dis.* **178**(5), 1327-1333 (1998)
- 32) 田窪 孝年ほか: *薬物動態*, **12**(2), 92-101 (1997)
- 33) EPIVIR TABLETS ABPI COMPENDIUM OF DATA SHEET(1998-1999)
- 34) Bohjanen, P. R., et al.: *Abtunucib. Agents Chemother.*, **46**(8), 2387-2392 (2002)
- 35) Johnson, M. A., et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **46**(1), 21-27 (1998)
- 36) Moor, K. H. P., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **59**(5), 550-558 (1996)

### 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

#### エピビル錠 150

国 名	承 認 日
米国	1995年 11月 17日
欧州連合加盟国	1996年 8月 8日
スイス	1996年 2月 28日
カナダ	1995年 12月 11日
オーストラリア	1996年 2月 29日
ニュージーランド	1996年 6月 6日

#### エピビル錠 300

国 名	承 認 日
米国	2002年 6月 24日
欧州連合加盟国	2001年 11月 15日
スイス	2002年 11月 20日
オーストラリア	2002年 1月 2日
ニュージーランド	2002年 10月 11日

[米国における承認状況]

(剤形・規格) 150mg錠剤、300mg錠剤およびラミブジン10mg/mLを含有するシロップ (240mL)

(用法用量) 成人に対する推奨用量は 1日300mg。

成人：1回150mgを 1日 2回、あるいは300mgを 1日 1回、他の抗HIV薬と併用すること。

小児 (3ヵ月～16歳)：1回 4 mg/kg、1日 2回経口投与 (1回 150mg 1日 2回を上限とする)、他の抗HIV薬と併用すること。

用量調節：腎機能の程度に応じて、下表に従って用量調節すること。

患者の腎機能に対応する用法用量の目安

クレアチニンクリアランス (mL/分)	ラミブジンの推奨用量
≥ 50	150mgを1日2回または300mgを1日1回
30～49	150mgを1日1回
15～29	初回 150mg、その後 100mgを1日1回
5～14	初回 150mg、その後 50mgを1日1回
< 5	初回 50mg、その後 25mgを1日1回

下線部は本邦の承認事項とは異なる。

<資料請求・問い合わせ先>

グラクソ・スミスクライン株式会社

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL：0120-066-525（9:00～18:00／土日祝日および当社休業日を除く）

FAX：0120-128-525（24時間受付）

製造販売元

**ヴィーブヘルスケア株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

販売元

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル