

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

劇薬  
指定医薬品  
処方せん医薬品

# ゼフィックス錠100

## Zefix<sup>®</sup> Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
規格・含量	1錠中ラミブジン100mg含有
一般名	和名：ラミブジン（JAN） 洋名：Lamivudine（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	承認年月日：2000年9月22日 薬価基準収載年月日：2000年11月17日 発売年月日：2000年11月17日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

# IF利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

### 2. IFとは

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

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

### 3. IFの様式・作成・発行

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

### 4. IFの利用にあたって

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

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

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>7. 容器の材質</b> ……………	7
1. 開発の経緯……………	1		
2. 製品の特徴及び有用性……………	1		
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 販売名……………	3	1. 効能又は効果……………	8
(1) 和名……………	3	(1) 効能又は効果……………	8
(2) 洋名……………	3	(2) 効能又は効果に関連する 使用上の注意……………	8
(3) 名称の由来……………	3	2. 用法及び用量……………	8
2. 一般名……………	3	(1) 用法及び用量……………	8
(1) 和名(命名法)……………	3	(2) 用法及び用量に関連する 使用上の注意……………	8
(2) 洋名(命名法)……………	3	3. 臨床成績……………	9
3. 構造式又は示性式……………	3	(1) 臨床効果……………	9
4. 分子式及び分子量……………	3	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験……………	9
5. 化学名(命名法)……………	3	(3) 探索的試験：用量反応探索試験……………	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………	3	(4) 検証的試験……………	10
7. CAS登録番号……………	3	1) 無作為化並行用量反応試験……………	10
		2) 比較試験(二重盲検比較試験)……………	10
		3) 安全性試験……………	10
		4) 患者・病態別試験……………	10
		5) 治療的使用……………	10
		1) 使用成績調査・特別調査・ 市販後調査……………	10
		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……………	10
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 有効成分の規制区分……………	4	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群……………	11
2. 物理化学的性質……………	4	2. 薬理作用……………	11
(1) 外観・性状……………	4	(1) 作用部位・作用機序……………	11
(2) 溶解性……………	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績……………	11
(3) 吸湿性……………	4		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点……………	4	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
(5) 酸塩基解離定数……………	4	1. 血中濃度の推移・測定法……………	12
(6) 分配係数……………	4	(1) 治療上有効な血中濃度……………	12
(7) その他の主な示性値……………	5	(2) 最高血中濃度到達時間……………	12
3. 有効成分の各種条件下における安定性……………	5	(3) 通常用量での血中濃度……………	12
4. 有効成分の確認試験法……………	5	(4) 中毒症状を発現する血中濃度……………	17
5. 有効成分の定量法……………	5	2. 薬物速度論的パラメータ……………	17
		(1) 吸収速度定数……………	17
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		(2) バイオアベイラビリティ……………	17
1. 剤形……………	6	(3) 消失速度定数……………	17
(1) 剤形の区別及び性状……………	6		
(2) 識別コード……………	6		
2. 製剤の組成……………	6		
(1) 有効成分(活性成分)の含量……………	6		
(2) 添加物……………	6		
3. 製剤の各種条件下における安定性……………	6		
4. 溶出試験……………	7		
5. 製剤中の有効成分の確認試験法……………	7		
6. 製剤中の有効成分の定量法……………	7		

(4) クリアランス	17
(5) 分布容積	17
(6) 血漿蛋白結合率	17
3. 吸収	17
4. 分布	18
(1) 血液-脳関門通過性	18
(2) 胎児への移行性	18
(3) 乳汁中への移行性	18
(4) 髄液への移行性	18
(5) その他の組織への移行性	18
5. 代謝	18
(1) 代謝部位及び代謝経路	18
(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450等)の分子種	19
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	19
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	19
6. 排泄	19
(1) 排泄部位	19
(2) 排泄率	19
(3) 排泄速度	20
7. 透析等による除去率	21

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由	22
3. 効能・効果に關連する使用上の 注意とその理由	23
4. 用法・用量に關連する使用上の 注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	27
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	27
7. 相互作用	31
(1) 併用禁忌とその理由	31
(2) 併用注意とその理由	31
8. 副作用	32
(1) 副作用の概要	32
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	35
9. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	41

10. 小児等への投与	41
11. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
12. 過量投与	42
13. 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)	42
14. その他の注意	42

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	44
2. 毒性	45
(1) 単回投与毒性試験	45
(2) 反復投与毒性試験	45
(3) 生殖発生毒性試験	45
(4) その他の特殊毒性	46

## 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	47
2. 貯法・保存条件	47
3. 薬剤取扱い上の注意点	47
4. 承認条件	47
5. 包装	47
6. 同一成分・同効薬	47
7. 国際誕生年月日	47
8. 製造・輸入承認年月日 及び承認番号	47
9. 薬価基準収載年月日	47
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	47
11. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	48
12. 再審査期間	48
13. 長期投与の可否	48
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	48
15. 保険給付上の注意	48

## XI. 文献

1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	49

## XII. 参考資料

主な外国での発売状況	50
------------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

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剤で、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抗HIV治療薬として本格的に開発された。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（以下、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た。国内では1986年にB型慢性肝炎治療薬としてインターフェロン（IFN）が市場に供された。IFNは細胞内で抗ウイルス作用を有する酵素である2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素、プロテインキナーゼを誘導し、HBV-DNAの複製過程に生成されたRNAを排除し、ウイルスの蛋白合成を阻止するとともに宿主の免疫反応を増強することにより抗ウイルス作用を示す。また、1994年にはB型慢性肝炎に対する免疫調整薬としてプロパゲルマニウムが市販された。プロパゲルマニウムは宿主の細胞性及び液性免疫反応を増強するとともに、ウイルス感染細胞で産生されるIFNの産生増強によりHBV増殖抑制作用を示す。しかし、B型慢性肝炎患者はHBVに対し免疫応答の賦活が不完全であることから、これらの薬剤ではいまだ十分な効果は得られていない。このため患者の免疫系を介することなく直接的に抗ウイルス効果を示す治療薬の開発が待たれていた。ラミブジンはHBVの複製過程を選択的に直接阻害することにより抗HBV作用を示し、B型慢性肝炎に対する海外の臨床試験でも速やかなHBV増殖抑制作用の発現による高い有効性及び安全性が得られたことから我が国においてもB型慢性肝炎治療薬としてラミブジンの有効性及び安全性を期待し、1993年6月より開発に着手し、2000年9月に承認された。その後、ラミブジンについて下記の如く「効能・効果」追加が承認された。

1. アデホビルピボキシルとの併用（2004年10月22日）
2. B型肝硬変の効能・効果追加（2005年9月16日）

## 2. 製品の特徴及び有用性

1. HBVの逆転写を阻害することなどにより、直接ウイルスの増殖を抑制し抗HBV効果を発揮する。
2. HBe抗原の有無に関わらず、ウイルスマーカー（HBV-DNA、HBe抗原）改善効果及び肝機能（ALT（GPT））改善効果を示す。
3. 肝組織像の改善効果（HAIスコアの有意な減少）が認められる。
4. 1日1回1錠という簡便な投与方法により、高い抗HBV効果を示す。
5. 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%）、 $\gamma$ -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、

## I. 概要に関する項目

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、 $\beta$ -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1740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%<sup>注1)</sup>）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<sup>注2)</sup>）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<sup>®</sup>錠、コンビル<sup>®</sup>錠、エプジコム<sup>®</sup>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：赤芽球瘍、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 <sup>注2)</sup>
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週間又は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）。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ゼフィックス®錠 100

(2) 洋名

Zefix® Tablets

(3) 名称の由来

Zefixの頭文字のZはアルファベットの最後という点から他剤の商品名との差別化を意図し、efixはefficacyから引用しこれらを組み合わせた。

### 2. 一般名

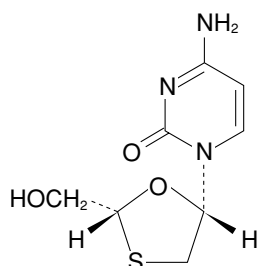
(1) 和名(命名法)

ラミブジン (JAN)

(2) 洋名(命名法)

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 (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：GG714 (日本)

GR109714X (海外)

### 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、指定医薬品、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

##### (2) 溶解性

測定温度：25℃

溶 媒	1gを溶解するのに必要な溶媒量 (mL)	溶 解 性
ジメチルスルホキシド	1.4 (20℃)	溶けやすい
水	10.4 (20℃)	やや溶けやすい
メタノール	36 (20℃)	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	91 (20℃)	やや溶けにくい
1-プロパノール	128	溶けにくい
1-ブタノール	171	溶けにくい
2-プロパノール	183	溶けにくい
2-ブタノール	299	溶けにくい
1-オクタノール	833	溶けにくい
アセトニトリル	1,250	極めて溶けにくい
アセトン	1,316	極めて溶けにくい
酢酸エチル	10,000以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000以上 (20℃)	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

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=4.25

##### (6) 分配係数

pH依存性を示す。

溶 媒	分配係数*
水	-0.90
pH 1.2 緩衝液	有機相には分配しない。
pH 4.0 緩衝液	-1.02
pH 6.8 緩衝液	-0.89
pH 8.0 緩衝液	-0.88

\*分配係数：1-オクタノール／水、log P

(7) その他の主な示性値

比旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : 約 $-97^\circ$  [水溶液 (1→200)]

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 (ヵ月)	保存形態	測定項目	結 果	
	温度 (℃)	湿度 (%RH)	光					
長期保存 試 験	30	60	暗所	0、3、6、9、 12、18、24、36	2重ポリエチレン袋 (密閉)	1. 性状 (色・外観) 2. 確認試験 3. 純度試験 類縁物質 4. 水分 5. 含量	変化なし	
加速試験	40	75	暗所	1、3、6	ポリエチレン袋 (開放)			
苛 酷 試 験								温度 湿度
苛 酷 試 験	温度	50	—	暗所	0、1、3			2重ポリエチレン袋 (密閉)
苛 酷 試 験	光	25	—	白色蛍光灯 (2,000 lux) + 近紫外線ランプ (5W/m <sup>2</sup> )	白色蛍光灯を25日 間照射(120万 lux・ hr)後、近紫外線 ランプを40時間照 射(200W・hr/m <sup>2</sup> )			2重ポリエチレン袋 (密閉)

— : 規定せず

4. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

5. 有効成分の定量法

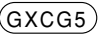
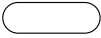
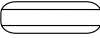
液体クロマトグラフ法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

うすいだいだい褐色のフィルムコート錠

表 (長径×短径mm)	裏	側面 (厚さmm)	質量
 (11.5×5.5)		 (3.6)	230mg

#### (2) 識別コード

GXCG5

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にラミブジン100mg含有

#### (2) 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

### 3. 製剤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 (ヵ月)	保存形態	測定項目	結果	
	温度 (℃)	湿度 (%RH)	光					
長期保存 試験	25	60	暗所	0、3、6、9、 12、18、24、36	PTP包装	1. 性状 (色・外観) 2. 確認試験 3. 類縁物質 4. 水分 5. 溶出試験 6. 含量	変化なし	
加速試験	40	75	暗所	1、3、6	PTP包装			
苛 酷 試 験	温度	50	—	暗所	1、3			PTP包装
		60	—	暗所	1			PTP包装
	湿度	40	75	暗所	1、3、6			褐色ガラス瓶 (開栓)
	光	25	—	白色蛍光灯 (2,000 lux) + 近紫外線ランプ (5W/m <sup>2</sup> )	白色蛍光灯を50日 間照射(240万 lux・ hr)後、近紫外線ラン プを80時間照射 (400W・hr/m <sup>2</sup> )			PTP包装

—：規定せず

加湿条件下（25℃、60%RH及び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、その他のいずれの測定項目にも経時変化は認められなかった。

#### 4. 溶出試験

(方法) 日局溶出試験法第2法 (パドル法)

条件：回転数 50rpm

試験液 水 900mL

(結果) 96～97% (15分間の溶出率)

#### 5. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

#### 6. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

#### 7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### (1) 効能又は効果

B型肝炎ウイルスの繁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型肝炎ウイルスの繁殖抑制

#### (2) 効能又は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法等により肝機能検査値が正常範囲内に保たれている患者は本剤の対象患者とはならないので注意すること。
3. 本剤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。

#### 〈解説〉

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由」の項参照。

### 2. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量

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。

#### (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

1. 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）。
2. 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。
  - (1) 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
  - (2) 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。
3. 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。
4. 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。
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

〈解説〉

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

##### 1) B型慢性肝炎

国内で実施した二重盲検比較試験を含む総症例242例の臨床成績の概要は以下のとおりである。

対象疾患名	HBV-DNA改善率*	肝機能ALT(GPT)改善率*	組織学的改善率*
B型慢性肝炎	78.5% (190/242)	71.2% (153/215)	90.6% (29/32)

\*：「改善」以上

また、B型慢性肝炎患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められている。

##### 2) B型肝炎硬変

国内で実施した二重盲検比較試験における臨床成績の概要は以下のとおりである。

主要評価項目であるHBV-DNAの投与24週時（又は中止時）におけるHBV-DNA陰性化率（3.7LGE/mL未満）は、ラミブジン群69.2%、プラセボ群0%であった。

副次評価項目である投与24週時（又は中止時）におけるALT（GPT）の正常化率は、ラミブジン群46.2%、プラセボ群20.0%であった。

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

##### 1) 単回投与試験

健康成人12例に対して本剤50、100、300mgを単回投与した結果、自覚症状、他覚所見、理学的検査等の諸検査において本剤に起因すると思われる異常所見、検査値異常は認められなかった<sup>1)</sup>。

1) 角尾道夫ほか. 臨床医薬 1997; 13 (6) : 1459.

##### 2) 反復投与試験

健康成人6例に対して本剤200mg/日、また、健康成人2例に対してプラセボを7日間反復投与した結果、自覚症状、他覚所見、理学的検査等の諸検査において本剤に起因すると思われる異常所見、検査値異常は認められなかった<sup>1)</sup>。

1) 角尾道夫ほか. 臨床医薬 1997; 13 (6) : 1459.

## V. 治療に関する項目

### (3) 探索的試験：用量反応探索試験

B型慢性肝炎患者124例を対象に本剤2.5、25、100、200mg/日のいずれかを1日1回、4週間投与した（二重盲検・群間比較試験）。その結果、HBV-DNA減少率は100mg/日以上の用量で減少率が最大となり、安全度はいずれの投与群でも高い安全率を示したことから至適用量としては100mg/日が妥当と判断された<sup>2), 3)</sup>。

2) 谷川久一ほか. 肝胆膵 1997; **35** (4) : 529.

3) 谷川久一ほか. 肝胆膵 2000; **40** (1) : 171.

### (4) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし。

#### 2) 比較試験（二重盲検比較試験）

B型慢性肝炎患者137例を対象に本剤100mg/日あるいはプラセボを第1投与期間として16週間、引き続き第2投与期間として両群ともにラミブジン100mg/日を16週間投与した。その結果、ラミブジン群はプラセボ群に比し有意に高いHBV-DNA改善度ならびにALT（GPT）改善度を示した。また、概括安全度においてもラミブジン群、プラセボ群とも90%以上が「ほぼ安全である」以上と判定された<sup>3), 4)</sup>。

3) 谷川久一ほか. 肝胆膵 2000; **40** (1) : 171.

4) 谷川久一ほか. 肝胆膵 1998; **36** (3) : 447.

B型肝炎硬変を対象とした二重盲検比較試験における臨床成績の概要は以下のとおりである。

主要評価項目であるHBV-DNAの投与24週時（又は中止時）におけるHBV-DNA陰性化率（3.7LGE/mL未満）は、ラミブジン群69.2%、プラセボ群0%であった。

副次評価項目である投与24週時（又は中止時）におけるALT（GPT）の正常化率は、ラミブジン群46.2%、プラセボ群20.0%であった。

### 3) 安全性試験

長期投与試験

B型慢性肝炎患者134例を対象に本剤100mg/日、24週間以上可能であれば52週間まで投与した。その結果、投与期間中HBV-DNA及びHBe抗原を減少させ、ALT（GPT）値も改善しこの効果が持続的なことが示された。また安全性においても1年間大きな問題は認められなかった<sup>3), 5)</sup>。

3) 谷川久一ほか. 肝胆膵 2000; **40** (1) : 171.

5) 谷川久一ほか. 肝胆膵 1998; **36** (4) : 597.

### 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・市販後調査

該当しない。

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アデホビルピボキシル

### 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、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伸長停止作用の二つが考えられている<sup>6)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) *in vitro* 試験

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、そのIC<sub>50</sub>値はそれぞれ0.018～0.032 μM及び0.022 μMであった。

##### 2) *in vivo* 試験

慢性HBV感染チンパンジーにラミブジン10mg/kgを28日間連続経口投与した際、投与4日目には血清中HBV-DNA濃度は検出限界以下に低下し、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、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約2週間で血清中HBV-DNA濃度は投与前値に復した。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

(2) 最高血中濃度到達時間

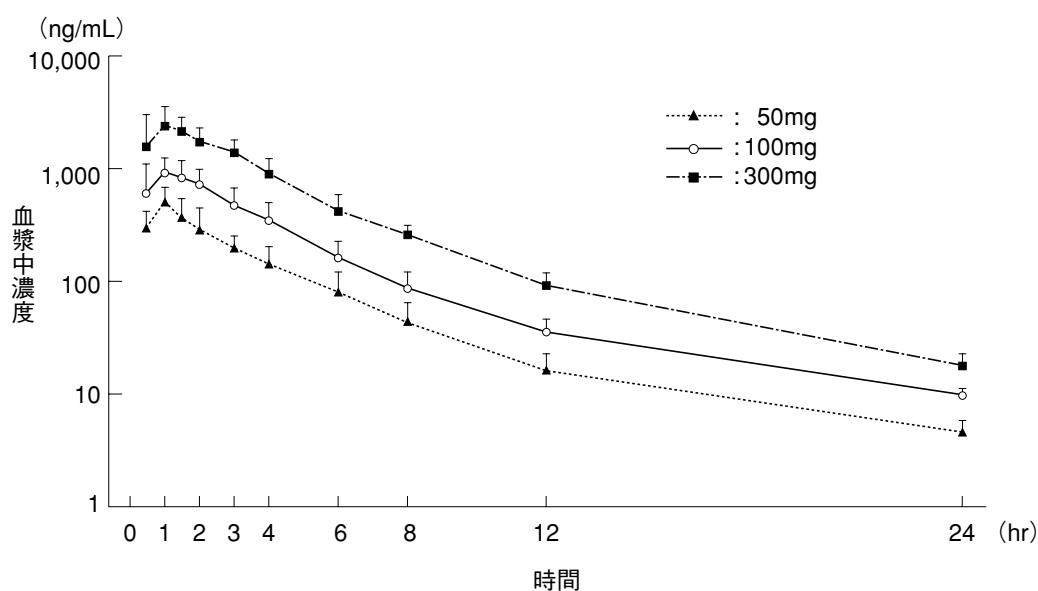
次項を参照。

(3) 通常用量での血中濃度

1) 健康成人<sup>1)</sup>

① ラミブジン 50～300mg を空腹時に単回経口投与した場合

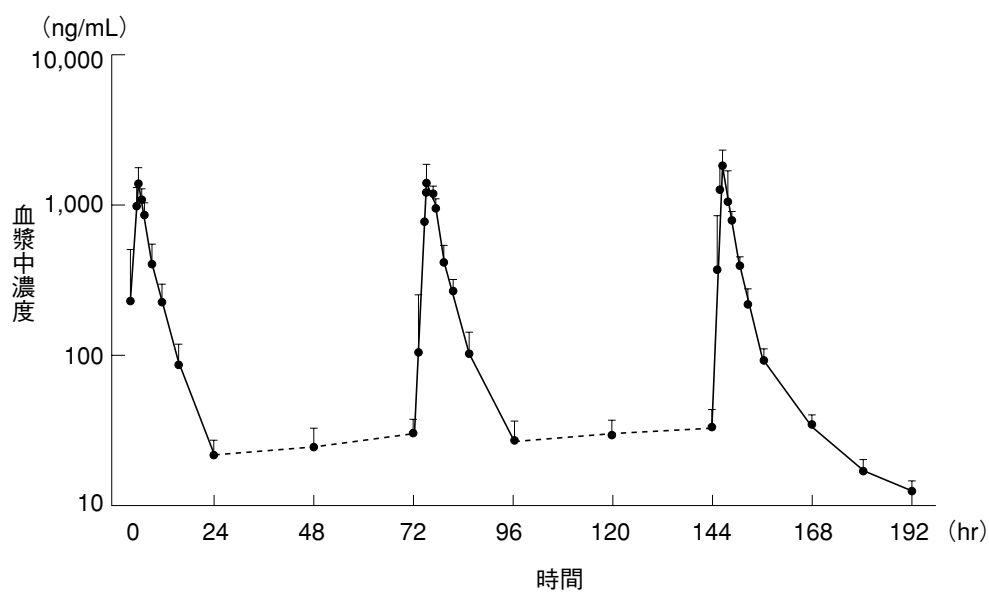
健康成人男子にラミブジン 100mg を空腹時に単回経口投与した結果、血漿中ラミブジンは投与後約 1 時間で  $C_{max}$  に達した後、 $t_{1/2}(\beta)$  約 8 時間で消失した。



投与量 (mg)	例数	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng·hr/mL)
50	6	1.1 ± 0.2	539 ± 174	6.53 ± 1.35	1,784 ± 370
100	6	1.1 ± 0.6	1,176 ± 165	8.20 ± 3.20	4,004 ± 799
300	6	0.8 ± 0.4	2,903 ± 917	9.31 ± 4.82	10,238 ± 2033

mean ± SD

- ② ラミブジン200mg/日、1日1回、7日間反復経口投与した場合 (n=6)  
 投与開始後4日目には定常状態に達し、反復投与による蓄積性は示唆されなかった。



投与量 (mg)	例数	投与日	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	AUC* (ng·hr/mL)
200	6	第1日目	1.9±0.7	1,555±140	8.67±1.96	7,383±947
		第4日目	1.8±0.4	1,522±202	9.61±1.50	7,155±986
		第7日目	1.8±0.4	1,785±638	9.27±1.31	7,212±1,282
繰り返しのある一元配置分散分析			NS	NS	NS	NS

mean±SD

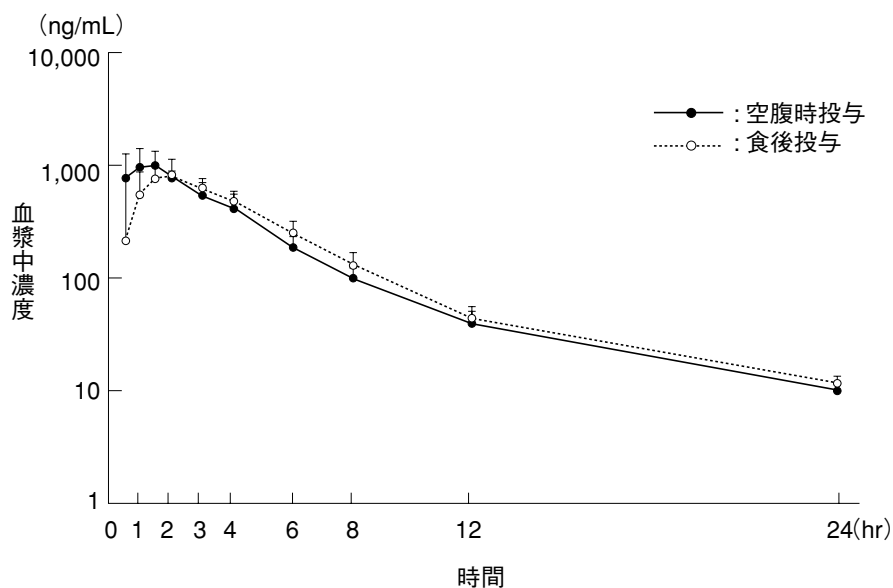
NS：有意差なし

\*：第1日目；AUC<sub>0→∞</sub>、第4日目および第7日目；AUC<sub>0→24</sub>

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 食事による影響<sup>1)</sup>

健康成人男子6名にラミブジン100mgを空腹時又は食後に単回経口投与した場合、血漿中ラミブジンの濃度は下図のとおりである。食後投与では空腹時投与に比し、 $C_{max}$ は約25%有意に低下したが、AUCには有意な変動を認めず、吸収に及ぼす食事の影響は小さい。



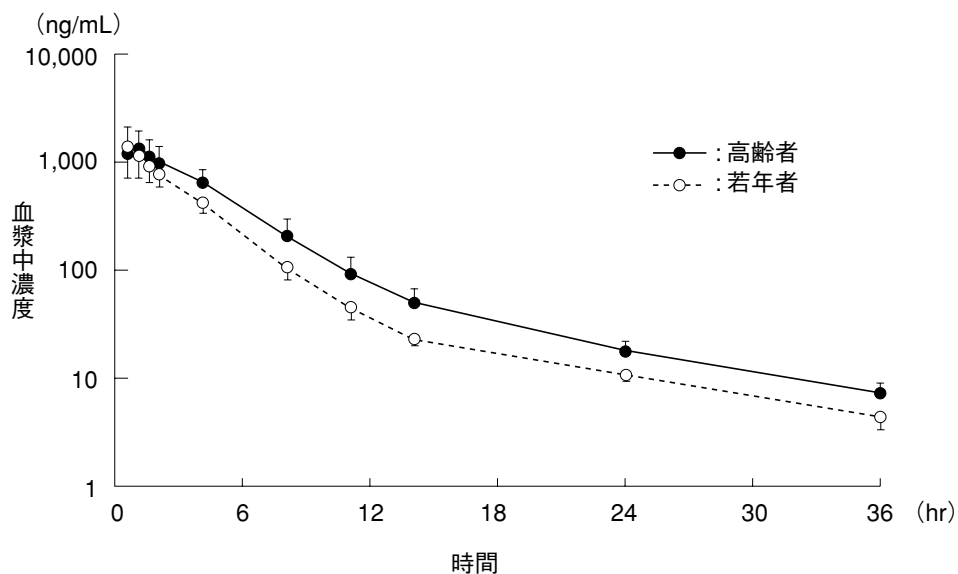
投与量 (mg)	投与条件	例数	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2} (\beta)$ (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng·hr/mL)
100	空腹時	6	1.1 ± 0.6	1,176 ± 165	8.2 ± 3.2	4,004 ± 799
	食後	6	1.7 ± 0.4	884 ± 162	8.5 ± 1.8	3,908 ± 333
対応のある t 検定			NS	p=0.003	NS	NS

mean ± SD

NS：有意差なし

3) 高齢者<sup>7)</sup>

高齢者及び若年者にラミブジン 100mg 1錠を空腹時に単回経口投与した場合 (n = 各6)



	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0→∞</sub> (ng·hr/mL)
高齢者	1.9 ± 1.7	1,669 ± 726	8.17 ± 0.66	6,838 ± 1,054
若年者	0.7 ± 0.3	1,455 ± 679	9.21 ± 1.23	4,968 ± 1,114
t 検定	NS	NS	NS	p=0.014

mean ± SD, n=6  
NS: 有意差なし

4) 小児<sup>8)</sup>

〈外国人による成績〉

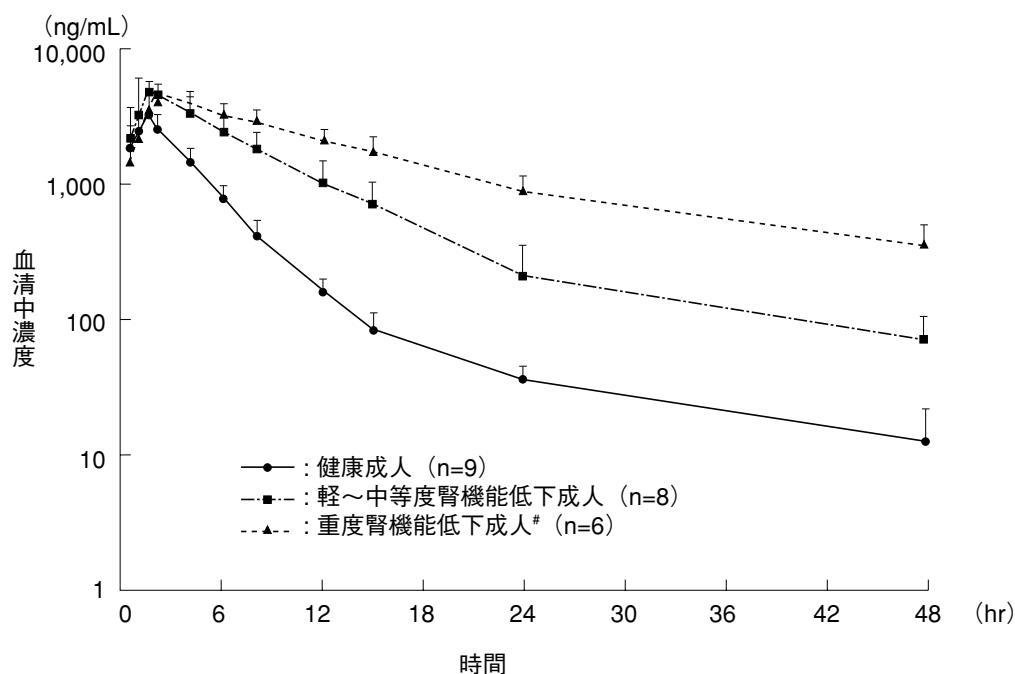
12歳未満の小児患者におけるラミブジンの薬物動態は、成人と類似していた。しかしながら、小児患者では成人よりもAUCが低いため、体重補正した全身クリアランスは成人よりも高く、年齢別では、全身クリアランスは2歳の患者で最も高くなり、2歳から12歳にかけて低下し、成人と同様な値となった。また、3mg/kg/日投与時の定常状態におけるAUCは、成人に100mg/日投与した場合と同様であった。なお、2歳未満の患者における薬物動態に関する十分なデータは得られていない。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 5) 腎機能が低下している成人

〈外国人による成績〉

健康成人及び軽度腎機能低下成人にラミブジン 300mg、重度腎機能低下成人には100mgを空腹時に単回経口投与した場合



腎機能 (Clcrによる定義)	投与量 (mg)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	Cl <sub>t</sub> /F (mL/min)	Cl <sub>r</sub> (mL/min)
健康 (≥60mL/min) (n=9)	300	1.1±0.3	3,936±1,057	12.2±4.1	1,5841±3,042	326.4±63.8	199.7±56.9*
軽～中等度低下 (20～59mL/min) (n=8)	300	2.1±1.2 (p=0.035)	5,551±1,194 (p=0.009)	9.9±0.8 (NS)	43,999±11,224 (p<0.001)	120.1±29.5 (p<0.001)	52.9±19.2
重度低下 (<20mL/min) (n=6)	100	2.7±1.5 (p=0.031)	4,635±922 <sup>#</sup> (NS)	14.8±1.5 (p=0.035)	81,980±19,688 <sup>#</sup> (p<0.001)	64.5±18.3 (p<0.001)	11.4±7.8

mean±SD

#：投与量300mgに換算

\*：n=8、Sampling errorにより被験者No.23のデータを除外

p値：健康成人との比較 (T<sub>max</sub>はWilcoxonの順位和検定、その他は幾何平均の差の検定)

Clcr：クレアチニンクリアランス

Cl<sub>r</sub>：腎クリアランス

Cl<sub>t</sub>/F：全身クリアランス

### 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)	推奨用量
≥50	100mg1日1回
30～49	初回用量100mg、その後50mg1日1回
15～29	初回用量100mg、その後25mg1日1回
5～14	初回用量 35mg、その後15mg1日1回
<5	初回用量 35mg、その後10mg1日1回

## (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

〈外国人による成績〉

ラミブジン100mg経口投与時の生物学的利用率は約86%であった<sup>9)</sup>。

## (3) 消失速度定数

該当資料なし。

## (4) クリアランス

〈外国人による成績〉

399mL/min (成人HIV感染者20名に0.25～8mg/kgを静脈内投与時)<sup>10)</sup>

## (5) 分布容積

〈外国人による成績〉

1.3L/kg (成人HIV感染者20名に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<sup>10)</sup>。

## (6) 血漿蛋白結合率

〔参考〕

ラット<sup>11)</sup>、イヌ及びヒトにおける血漿蛋白結合率を*in vitro*で検討した結果、いずれの種においても7%以下と低く、また、血球への特異的な分配は認められなかった。

## 3. 吸収

〔参考〕

雄性ラットに [<sup>3</sup>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、単回経口及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 [<sup>3</sup>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。 [<sup>3</sup>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	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

mean ± SD (n=3)

## 4. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

〈外国人による成績〉  
通過する<sup>12)</sup>。

### (2) 胎児への移行性

〈外国人による成績〉  
移行する<sup>12)</sup>。

### (3) 乳汁中への移行性

〈外国人による成績〉

妊娠38週のHIV感染妊婦10例にラミブジン150mgを1日2回1週間投与した時の乳汁中のラミブジン濃度は、1.22 μg/mLであった<sup>13)</sup>。

### (4) 髄液への移行性

〈外国人による成績〉

成人HIV感染者6名にラミブジン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中濃度の約6%であった<sup>14)</sup>。

また、小児HIV感染者にラミブジン0.5～10mg/kgを1日2回反復経口投与時では脳脊髄液中のラミブジンの濃度は血中濃度の約12%であった<sup>15)</sup>。

### (5) その他の組織への移行性

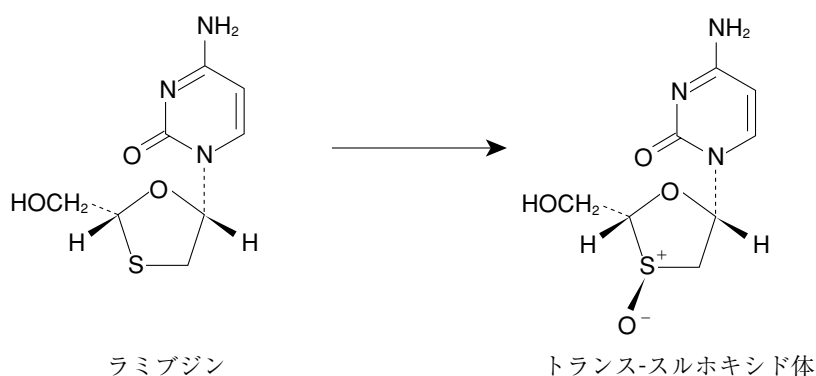
〔参考〕

ラットに [<sup>3</sup>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）及び腎臓であった<sup>11)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子にラミブジン100mgを空腹時に単回経口投与した場合、投与後24時間までの尿中排泄率（投与量に対する%）は、未変化体は68%、主代謝物であるトランス-スルホキシド体（1-[(2*R*, 5*S*) trans-2-hydroxymethyl-1, 3-oxathiolan-3-oxide-5-yl] cytosine）は5%であった<sup>7)</sup>。



ヒトにおけるラミブジンの推定代謝経路

## (2) 代謝に關与する酵素（CYP450等）の分子種

ヒト肝ミクロソームを用いて *in vitro* で検討した結果、ヒト肝チトクローム P450 の主要な分子種である CYP3A への影響は認められなかった。

## (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

該当資料なし。

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし。

## 6. 排泄

## (1) 排泄部位

主に腎

## (2) 排泄率

健康成人にラミブジン 100mg を空腹時及び食後に単回経口投与した結果、食後投与時の累積尿中排泄率（0～24hr）は約 52% であり、空腹時投与と比し約 7% ではあるが有意に低下した。

また、腎機能の低下に従い尿中ラミブジン排泄率は減少し、尿中ラミブジン排泄量に対する尿中 t-SO 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、重度腎機能低下成人では 30.7% と低値を示した。

腎機能 (Clcrによる定義)	投与量 (mg)	例数	投与後48時間までの尿中排泄率 (投与量に対する%)			排泄量比R (%)
			ラミブジン	t-SO体	総排泄率*	
健康 ( $\geq 60\text{mL}/\text{min}$ )	300	7**	60.4 $\pm$ 13.0	4.3 $\pm$ 2.3	64.7 $\pm$ 12.7	7.6 $\pm$ 4.5
軽～中等度 (20～59mL/min)	300	8	43.6 $\pm$ 10.3	16.4 $\pm$ 3.3	60.1 $\pm$ 8.6	40.5 $\pm$ 15.4
重度低下 ( $< 20\text{mL}/\text{min}$ )	100	6	21.3 $\pm$ 6.9	9.4 $\pm$ 4.5	30.7 $\pm$ 7.1	49.4 $\pm$ 28.9

mean $\pm$ SD

排泄量比 (R) (%)

t-SO体：トランス-スルホキシド体

R=Aet/Ae：尿中ラミブジン排泄量 (Ae) に対するt-SO体尿中排泄量 (Aet) の比

\*：ラミブジン及びt-SO体の排泄率の和

\*\*：sampling error のあった被験者No.23及び蓄尿時間が短かった被験者No.24を除外した例数

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 排泄速度

#### ① 単回経口投与試験<sup>1)</sup>

健康成人にラミブジン50mg、100mg及び300mgを空腹時に経口投与した時の尿中ラミブジン排泄率は57.5～78.6%であった。

投与条件	投与量	尿中ラミブジン排泄率（投与量に対する%）			
		0～4hr	0～8hr	0～12hr	0～24hr
空腹時	50mg	54.8±17.1	69.5±15.3	74.4±15.0	78.6±14.5
	100mg	41.5±8.4	51.7±11.0	55.9±11.6	59.1±11.7
	300mg	40.5±7.1	51.5±6.9	55.0±6.8	57.5±7.2

mean±SD、n=6

#### ② 反復経口投与試験<sup>1)</sup>

健康成人にラミブジン200mgを1日1回7日間反復経口投与した時の尿中ラミブジン排泄率を測定した結果、各投与日における投与後24時間まで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。

		排泄率（1日投与量に対する%）		繰り返しのある <sup>#</sup> 一元配置分散分析
		0～12hr	0～24hr	
投与期間中	第1日目	44.7±6.4	47.8±6.0	NS
	第2日目	43.7±8.8	46.8±8.5	
	第3日目	39.4±9.3	43.1±9.1	
	第4日目	45.4±10.3	49.4±10.2	
	第5日目	48.0±17.5	52.1±17.7	
	第6日目	47.3±8.6	52.7±7.9	
	第7日目	46.1±4.2	49.8±3.8	
最終投与後 24～48hr		1.6±0.8	2.8±1.5	

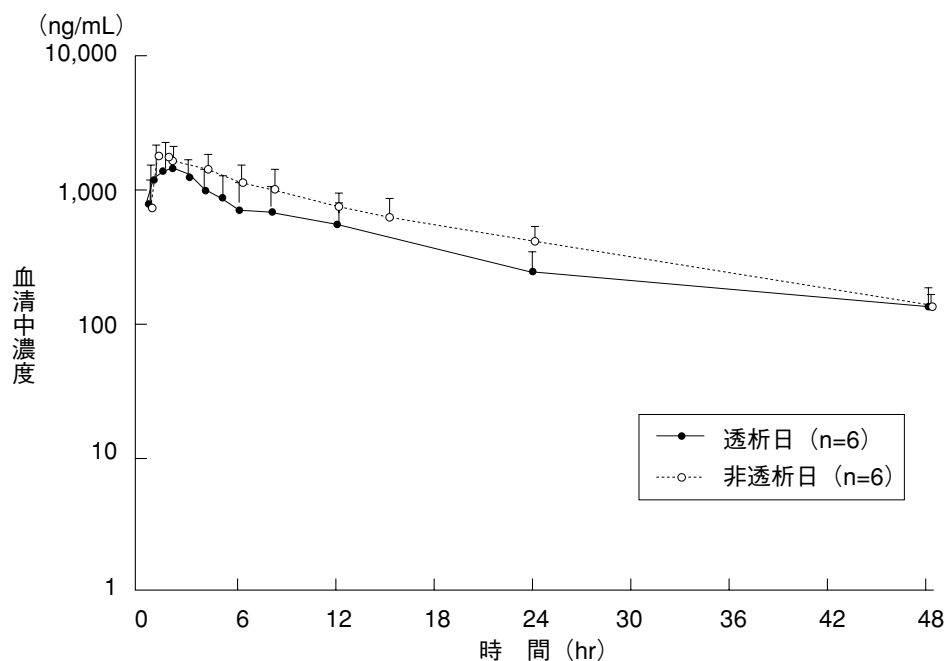
mean±SD、n=6

#：各投与日の投与後24時間までの尿中排泄率の比較

## 7. 透析等による除去率

透析治療を受けている重度腎機能低下成人 ( $Cl_{cr} < 20\text{mL/min}$ ) を対象としラミブジン 100mg を単回投与し血中動態を検討した結果、透析抽出率は52.8%であり、透析クリアランスは105.6mL/minであった。

また、透析によるAUCの減少率は27.5%であった。



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 (mean±SD)

投与量 (mg)	投与日	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng·hr/mL)	Cl <sub>t</sub> /F (mL/min)
100	透析日	2.1±1.0	1,384±434	18.5±4.2	21,513±7,703	88.0±36.4
	非透析日	1.4±0.6	1,729±560	15.4±2.2	27,443±6,124	64.4±20.0
有意差検定		NS	NS	p=0.044	p=0.024	p=0.024

mean±SD、n=6

Cl<sub>t</sub>/F：全身クリアランス

有意差検定： $T_{max}$ はWilcoxonの順位和検定、その他は幾何平均の差の検定

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」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。

#### 〈解説〉

本剤投与終了後、本剤により抑制されていたHBVの再増殖に伴った、肝炎の悪化が報告されている<sup>3)~5)</sup>。投与終了後の肝炎の悪化を早期発見するためにも、本剤投与終了後の検査は不可欠である。

よって、本剤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の観察と臨床検査値（HBV-DNA、ALT（GPT）及び必要に応じ総ビリルビン）の測定を継続する必要がある。また、その後も患者の観察を継続すること。

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、AST（GOT）>ALT（GPT）の患者等）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。

表1 本剤投与終了後のALT（GPT）が500を超える悪化を経験した症例<sup>3)</sup>

試験群	500を超えた症例数／対象症例（％）
比較試験プラセボ群（本剤16週間投与）	9/60（15.0）
比較試験ゼフィックス群（本剤32週間投与）	10/63（15.9）
長期投与試験（本剤52週間投与）	32/119（26.9）

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

#### 〈解説〉

医薬品全般に対する一般的な注意事項。

本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

なお、ラミブジンを含む他の製剤としては、エピビル®錠、コンビビル®錠、エプジコム®錠（共

に、抗ウイルス化学療法剤、効能・効果：HIV感染症)がある。

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

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法等により肝機能検査値が正常範囲内に保たれている患者は本剤の対象患者とはならないので注意すること。
3. 本剤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。

#### 〈解説〉

本剤の投与開始前には、

- ① HBVの増殖 (HBV-DNA、DNAポリメラーゼあるいはHBe抗原を測定)
- ② 肝機能異常 (肝機能検査の実施)

を確認した後、本剤の投与を検討すること。

本剤の投与中に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に対し、本剤およびヘプセラ®錠10 (アデホビルピボキシル) との併用投与が治療の選択肢として可能である。

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

1. 本剤は通常、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)。
2. 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。
  - (1) 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
  - (2) 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。

#### 〈解説〉

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、また、投与中止後、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化を起こすことが報告されている(「1. 警告内容とその理由」の項参照)。よって、患者が自己の判断で薬剤の服用を中止した場合には、肝機能の悪化、肝炎の重症化が起こる危険性があることを理解させ、絶対に自己判断で服薬を中止しないように十分指導すること。臨床試験結果より、

- (1) 本剤投与開始前にHBe抗原陽性の患者：  
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

(2) 本剤投与開始前にHBe抗原陰性の患者：  
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

が、本剤の投与終了の目安となりうることを示されている<sup>3)</sup>。

しかしながら、上記のような状態に至り、投与を終了しても、ウイルスの再増殖に伴う肝機能悪化がみられる場合があるため、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 (「1. 警告内容とその理由」の項参照)。

〔参考〕

投与終了の目安 (臨床試験結果より)<sup>3), 5)</sup>

(1) 本剤投与開始前にHBe抗原陽性の患者：

本剤の投与によりHBe-SCが認められた患者群では、投与終了24週後までALT (GPT) < 50を維持した症例は25例中10例 (40.0%) に認められ、一方、HBe-SCが認められなかった患者群では、投与終了24週後までALT (GPT) < 50を維持した症例は148例中16例 (10.8%) に認められた (表2参照)。この結果から、HBe抗原陽性の患者においては、「HBe-SC」を本剤投与終了の目安とした。

表2 HBe-SCの有無と本剤投与終了後24週間のALT (GPT) 推移

患者群	ALT (GPT) < 50 持続率 <sup>注1)</sup>	ALT (GPT) > 500 経験率 <sup>注2)</sup>
HBe-SC：有	40.0% (10/ 25)	8.0% ( 2/ 25)
HBe-SC：無	10.8% (16/148)	27.0% (40/148)

注1) 投与終了後、24週間 ALT (GPT) < 50で推移した症例の割合

注2) 投与終了後、24週後までに ALT (GPT) > 500を示した症例の割合

(2) 本剤投与開始前にHBe抗原陰性の患者：

本剤投与中にHBV-DNA陰性及びALT (GPT) 正常化が6ヵ月以上持続した患者群では、投与終了24週後までALT (GPT) < 50を維持した症例は12例中7例 (58.3%) に認められ、一方、ALT (GPT) 正常化が6ヵ月以上持続しなかった患者群では、投与終了24週後までALT (GPT) < 50を維持した症例は47例中14例 (29.8%) であった (表3参照)。この結果から、HBe抗原陰性の患者においては、「ALT (GPT) の正常化を伴うHBV-DNAの6ヵ月以上の陰性化」を本剤投与終了の目安とした。

表3 HBe抗原陰性例において本剤投与中にHBV-DNA陰性およびALT (GPT) 正常化が6ヵ月以上持続した症例における本剤投与終了後24週間のALT (GPT) 推移

患者群	ALT (GPT) < 50 持続率 <sup>注1)</sup>	ALT (GPT) > 500 経験率 <sup>注2)</sup>
6ヵ月以上持続あり	58.3% ( 7/12)	8.3% ( 1/12)
6ヵ月以上持続なし	29.8% (14/47)	12.8% ( 6/47)

注1) 投与終了後、24週間 ALT (GPT) < 50で推移した症例の割合

注2) 投与終了後、24週後までに ALT (GPT) > 500を示した症例の割合

また、長期投与試験の結果、115例中12例でHBs抗原の減少が認められ、著明に減少した例も少数認められた。これらHBs抗原が減少した症例では、投与終了時に全例でHBV-DNAが陰性化し、

HBe抗原も大部分が陰性化しており、5例においては追跡8週までHBe抗原の陰性化を認めた。このことは、本剤による治療終了の目安としてHBs抗原の大幅な減少あるいは消失が挙げられる可能性を示唆していると考えられた。

3. 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。
4. 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。

〈解説〉

HBe抗原陽性の患者においてHBe-SCを認め、本剤の投与を終了した患者において、その後もHBe-SC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（国内臨床試験において、本剤の投与終了時にHBe-SCを認めた症例のうち、その後24週間HBe-SCを持続した症例の割合は58.3%（14/24）であった）。

このため、HBe-SC持続が認められ、本剤の投与を終了した後も、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（「1. 警告内容とその理由」の項参照）。

ラミブジン製剤（エピビル®錠、コンビビル®錠、エプジコム®錠）のHIV感染症に対する用量が300mg/日であるのに対し、本剤のHBV感染症に対する用量は100mg/日と、HIV感染症に対する用量に比べ、低用量に設定されている。

よって、HBV、HIV重複感染患者にラミブジン製剤を投与する際、HBV感染症に対する用量を投与すると、HIV耐性ウイルスの出現を招く危険性がある。

したがって、HBV、HIV重複感染患者には、ラミブジン製剤（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（表4参照）により投与を行うこと。

表4 ラミブジン製剤の効能・効果及び用法・用量<sup>16), 17), 18)</sup>

	効能・効果	用法・用量
エピビル®錠 (ラミブジン)	下記疾患における他の抗HIV薬との併用療法 HIV感染症	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。
コンビビル®錠 (ラミブジン、 ジドブジン)	HIV感染症	通常、成人には1回1錠（ジドブジンとして300mg及びラミブジンとして150mg）を1日2回経口投与する。
エプジコム®錠 (ラミブジン、 硫酸アバカビル)	HIV感染症	通常、成人には1回1錠（ラミブジンとして300mg及びアバカビルとして600mg）を1日1回経口投与する。
ゼフィックス®錠 (ラミブジン)	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	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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

### 〈解説〉

本剤は主に腎から尿中に排泄されるため、腎機能に障害のある患者では、本剤の排泄が遅延し、血中濃度が上昇するおそれがある。

よって、本剤を腎機能障害のある患者へ投与する場合には、患者の腎機能（クレアチニンクリアランス）に応じ用法・用量を調節すること。

また、血液透析患者（4時間までの透析を2～3回/週施行）に投与する場合、患者の腎機能（クレアチニンクリアランス）に応じて用法・用量を調節し、透析中に投与量を調節する必要はない。

### 〔参考〕

#### 〈外国人による成績〉

腎機能が低下している成人の血中濃度

腎機能が低下している成人（クレアチニンクリアランス<50mL/min）に、クレアチニンクリアランス値に応じてラミブジン100mgまたは300mgを空腹時に単回経口投与した場合、投与量100mgに標準化した薬物動態パラメータは表5のとおりである。腎機能が低下している成人では、健康成人に比し、AUCは約3～5倍、最高血清中濃度は約1.2～1.4倍の値を示す。また、重度腎機能低下成人では血清中濃度半減期の延長が認められる。なお、透析によりラミブジンは約50%除去されるが、ラミブジンのAUCの減少は約30%であり、間歇的（週2～3回）透析施行後の用量調節の必要はない。

（注）本剤の承認用量は1回100mgである。

表5 腎機能が低下している成人における薬物動態パラメータ(投与量100mgに標準化)

腎機能	正常 (9例) (Clcr ; 96.9±13.5mL/min)	軽～中等度低下 (8例) (Clcr ; 39.1±9.5mL/min)	重度低下 (6例) (Clcr ; 15.1±2.4mL/min)
T <sub>max</sub> (hr)	1.1 ± 0.3	2.1 ± 1.2	2.7 ± 1.5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,312 ± 352	1,850 ± 398	1,545 ± 307
t <sub>1/2</sub> (hr)	12.2 ± 4.1	9.9 ± 0.8	14.8 ± 1.5
AUC (ng·hr/mL)	5,280 ± 1,014	14,666 ± 3,741	27,327 ± 6,563
Clcr (mL/min)	200 ± 57	53 ± 19	11 ± 8
Cl <sub>t</sub> /F (mL/min)	326 ± 64	120 ± 30	65 ± 18

(mean±SD)

Clcr ; クレアチニンクリアランス

Clr ; 腎クリアランス

Cl<sub>t</sub>/F ; 全身クリアランス

## 5. 慎重投与内容とその理由

### (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)]

#### 〈解説〉

本剤は主に腎から尿中に排泄されるため、腎機能に障害のある患者では、本剤の排泄が遅延し、血中濃度が上昇するおそれがある。

よって、本剤を腎機能障害のある患者へ投与する場合には、患者の腎機能(クレアチニンクリアランス)に応じ用法・用量を調節すること(「4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由5.」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]

#### 〈解説〉

B型肝硬変の効能・効果の追加承認のために実施した臨床試験は、代償性肝硬変患者のみを対象として実施したため、非代償性肝硬変患者における有効性及び安全性は十分に確認されていない。非代償性肝硬変患者は肝予備能が低く、本剤の投与終了後の肝炎悪化、又はYMDD変異ウイルスによる肝炎悪化により重度で致命的な代償不全を来すおそれがある。したがって、このような患者に対しては、本剤投与中ならびに本剤投与終了後の経過観察を十分に行うこと。

本剤投与中ならびに本剤投与終了後の経過観察に関しては、「使用上の注意」の【警告】、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」を確認すること。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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。

#### 〈解説〉

ヘプセラ®錠10を併用する場合は、ヘプセラ®錠10の添付文書に記載されている【使用上の注意】の記載を確認する必要があるため、本注意を設定した。

(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。

#### 〈解説〉

本剤の使用に際してはB型慢性肝炎のみならずB型肝硬変の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで本剤を使用するよう記載の一部を変更した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

### 〈解説〉

本剤投与中は、薬剤の効果の確認及びYMDD変異ウイルス出現に伴う肝機能の悪化の早期発見のために、定期的に肝機能検査値の測定を行い、患者の肝機能検査値の変動に十分注意することが必要である。

### 〔参考〕

YMDD変異ウイルスとは

YMDD変異ウイルスはウイルス増殖に必要な酵素である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ある<sup>19), 20)</sup>。必須酵素の変異のために、YMDD変異ウイルスでは野生株に比べてウイルスの増殖能が低くなるという報告がある<sup>22)</sup> (「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (5)」の項参照)。

(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。

### 〈解説〉

本剤投与終了後に肝機能の悪化がみられる場合があり、投与期間1年間までの国内臨床試験結果より、以下のような患者群において、投与中止後に肝機能の悪化を起こしやすいことが示唆された<sup>3)</sup>。

表6 投与中止後の肝機能悪化を起こしやすい患者

投与前の特徴	投与終了時の特徴
HBV-DNA量が多い ALT (GPT) 値が高い HBe抗原量が多い	HBe抗原が陰性化していない セロコンバージョンを起こしていない 投与期間が長い

このような患者において、本剤の投与を中止する場合には、投与中止後の経過観察をより慎重に行うこと (「1. 警告内容とその理由」の項参照)。

(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。

### 〈解説〉

本剤投与終了後、本剤により抑制されていたHBVの再増殖を伴った、肝炎の悪化が報告されている (「1. 警告内容とその理由」の項参照)。このような場合の治療法として、本剤による再治療や既存療法が挙げられる。

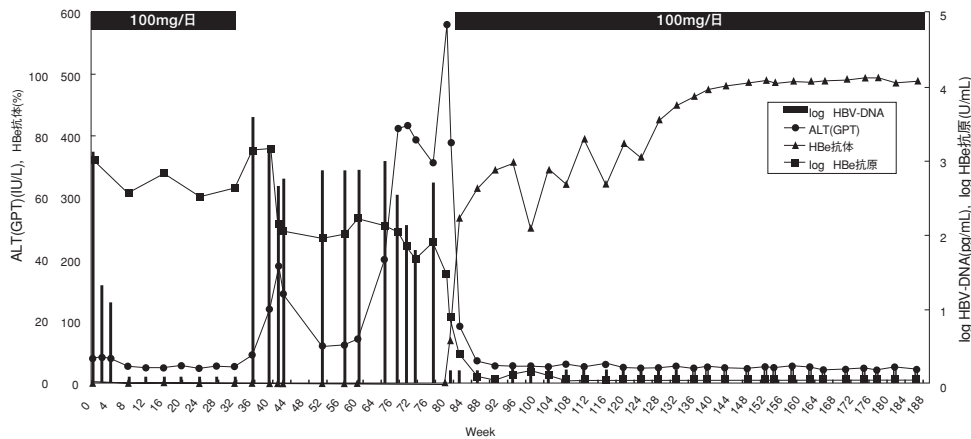


図1 投与中止後に肝機能悪化を来し、再投与により回復した症例

(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、観察を十分にを行い、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。

〈解説〉

本剤の長期投与によりYMDD変異ウイルスが出現することが報告されている。

表7 YMDD変異ウイルス発現頻度

投与期間	YMDD変異ウイルス発現頻度
投与1年目	20.0%
投与2年目	35.4%
投与3年目	47.1%
投与4年目	47.1%
投与5年目	59.7%

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変異ウイルスはウイルス増殖に必要な酵素である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ある<sup>19), 20)</sup>。必須酵素の変異のために、YMDD変異ウイルスでは野生株に比べてウイルスの増殖能が低くなるという報告がある<sup>21)</sup>。そのため、YMDD変異ウイルス出現後も本剤の投与を継続することにより、肝機能が正常を維持することが示されている<sup>3), 22)</sup>。

また、YMDD変異ウイルス出現後も野生株は存続するため、投与中止に伴う野生株の再増殖を防ぐためにも本剤の投与を継続することが有益である。

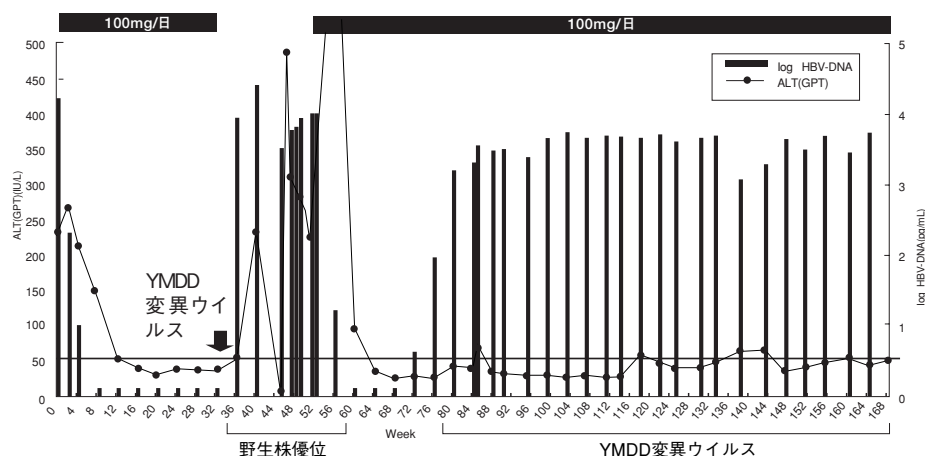


図2 初回投与中にYMDD変異ウイルスが出現し、投与終了に伴い野生株優位となった。再投与後もYMDD変異ウイルスが出現したもののALT (GPT) が正常値を維持した症例

なお、YMDD変異ウイルスの出現により、肝機能が悪化することが報告されている<sup>22)</sup>。このような場合、IFN等の併用により軽快した例が報告されている<sup>3)</sup>。

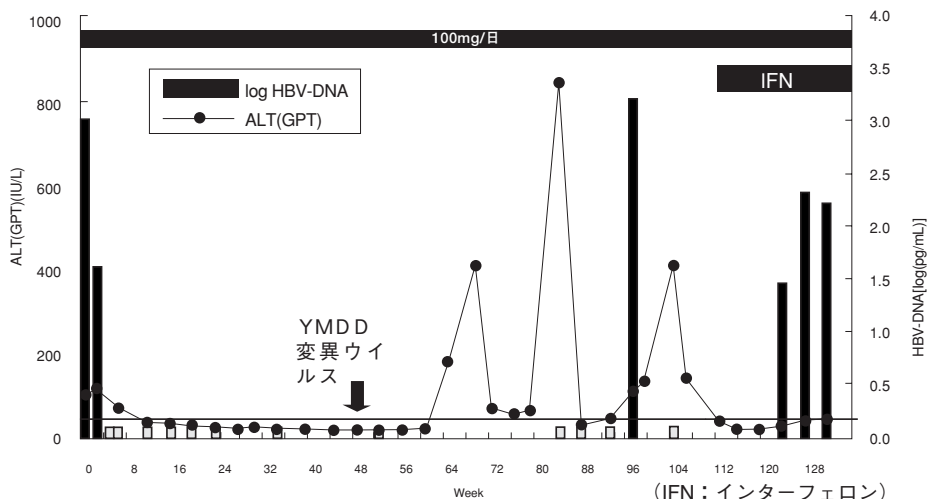


図3 YMDD変異ウイルスが出現しALT (GPT) が上昇したが、IFNの併用によりALT (GPT) が正常値を維持した症例

(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。

〈解説〉

これらの患者においては肝予備能が低いため、YMDD変異ウイルス出現による肝炎の再燃が認められた場合に致命的な転帰を辿るおそれがあることから、本剤の投与中における臨床症状および臨床検査値を十分に観察すること。また、本剤の投与を終了する場合は、投与終了後少なくとも6ヵ月間は臨床症状および臨床検査値を観察し、その後も肝炎の再燃に注意すること。

(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。

〈解説〉

本剤による治療によりHBVの増殖が抑制され、HBV-DNAが検出限界以下に達した後も、残存したごく微量のウイルスにより再増殖が起こる可能性があり、また、体内からHBVが完全に排除されたという報告はない。

よって、本剤服薬中又は服薬終了後においても他者へHBV感染を起こす可能性が考えられるため、その旨を患者に十分説明すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない。

(2) 併用注意とその理由

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

〈解説〉

〈外国人による成績〉

スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤 (ST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<sup>23)</sup>。

表8 市販されているスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤

商品名	適 応
ダイフェン® バクタ® バクトラミン®	<p>〔内〕：有効菌種 他の薬剤に耐性で本剤に感性の次の菌種 大腸菌、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクター、プロテウス(プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス)、腸球菌、インフルエンザ菌、赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌、プロビデンスシア・レットゲリ、モルガネラ・モルガニー</p> <p>適応症 他の薬剤が無効の場合、あるいは他の薬剤が使用不能の場合の次の疾患 肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染時、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、細菌性赤痢、腸チフス、パラチフス</p> <p>〔注〕：ニューモシスチス・カリニ肺炎</p>

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

## 〈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%)、 $\gamma$ -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型肝炎慢性肝炎及び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、 $\beta$ -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1740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(再診査申請時)。

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)。

## 〈解説〉

B型肝炎硬変患者を対象に本剤を単独投与した臨床試験は、プラセボ対照二重盲検比較試験として開始し、本剤(15例)又はプラセボ(20例)が各々24週間投与され、引き続き、全例(35例)が本剤52週間投与の長期継続投与試験に移行した。

本項では、これらプラセボ対照二重盲検比較試験及び長期継続投与試験で認められた副作用について、本剤76週投与群(15例)と本剤52週投与群(20例：プラセボを24週投与後、本剤を52週投与)とに分けて記載した(詳細は「B型肝炎硬変患者を対象に本剤を単独投与した臨床試験」を参照)。

いずれの副作用も医師により重篤ではないと判断され、また、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加及び $\gamma$ -GTP増加の肝機能検査値異常は、いずれもYMDD変異ウイルスの出現を伴っていた。

1) 重大な副作用

- 1) 血小板減少 (0.78%<sup>注1)</sup>) 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<sup>注2)</sup>) 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<sup>®</sup>錠、コンビビル<sup>®</sup>錠、エプジコム<sup>®</sup>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：赤芽球瘍、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

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。

〈解説〉

3) HIV感染症に対し、ラミブジン製剤 (エピビル<sup>®</sup>錠、コンビビル<sup>®</sup>錠、エプジコム<sup>®</sup>錠) の単独投与又は他の抗HIV薬と併用投与したことにより、報告されている重大な副作用を記載している。

2) その他の副作用

	1%～5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
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週間又は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)。

〈解説〉

本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがある (「1. 警告内容とその理由」の項参照)。

また、本剤治験時には、投与終了の日安である下記の状態 (「4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照) に至らない場合であっても、本剤の投与を終了したため、投与終了後の観察期間において、肝機能検査値異常が多く報告されている。

(1) 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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 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

なお、国内臨床試験において本剤投与終了(中止)後に肝機能悪化を来し、入院を要した症例は現在までに14例報告されている。これらの症例におけるALT (GPT) の最高値は382から4,305 (IU/L) であり中央値は859 (IU/L) であった。投与終了(中止)後の急性増悪の発現時期は、最短で1ヵ月、最長例で約5ヵ月であった。このうち1例は肝不全のため死亡しており、その他の13例ではIFN投与、本剤再投与等により軽快している。

## (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表9 国内で報告された副作用及び臨床検査値異常  
(薬剤投与との関連性が否定できない有害事象)

	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	1740	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	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
	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*	
血液及びリンパ系障害	1 (0.25)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
貧血	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
リンパ節症	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心臓障害	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不整脈	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
耳及び迷路障害	7 (1.78)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
耳鳴	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
回転性眩暈	5 (1.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
頭位性回転性めまい	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
眼障害	7 (1.78)	0 (0.00)	2 (0.55)	0 (0.00)
眼の異常感	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼精疲労	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
結膜出血	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
複視	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼痛	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼瞼下垂	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
黄斑変性	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
視力低下	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
視覚障害	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
胃腸障害	28 (7.12)	3 (0.17)	4 (1.11)	0 (0.00)
腹痛	3 (0.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
下腹部痛	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
上腹部痛	6 (1.53)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹水	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
便秘	2 (0.51)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
下痢	5 (1.27)	1 (0.06)	2 (0.55)	0 (0.00)
消化不良	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
舌痛	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
痔核	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
軟便	3 (0.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
悪心	4 (1.02)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
口腔内不快感	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃不快感	3 (0.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
口内炎	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心窩部不快感	1 (0.25)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃腸出血	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害	0 (0.00)	7 (0.40)	25 (6.93)	0 (0.00)
肝不全	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能異常	0 (0.00)	2 (0.12)	20 (5.54)	0 (0.00)
肝障害	0 (0.00)	3 (0.17)	9 (2.49)	0 (0.00)
黄疸	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.28)	0 (0.00)
血管障害	3 (0.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ほてり	3 (0.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
全身障害及び投与局所様態	35 (8.91)	4 (0.23)	3 (0.83)	0 (0.00)
胸部不快感	1 (0.25)	1 (0.06)	1 (0.28)	0 (0.00)
疲労	3 (0.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
異常感	5 (1.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
冷感	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
熱感	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
倦怠感	21 (5.34)	2 (0.11)	1 (0.28)	0 (0.00)
浮腫	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
末梢性浮腫	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
発熱	3 (0.76)	2 (0.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
顔面浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)

\*再審査申請時

†B型肝炎硬変を対象とした症例は含まれていない。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表9 国内で報告された副作用及び臨床検査値異常(つづき)  
(薬剤投与との関連性が否定できない有害事象)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
	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*	
感染症及び寄生虫症	12 (3.05)	31 (1.78)	7 (1.94)	0 (0.00)
B型肝炎	0 (0.00)	29 (1.55)	5 (1.39)	0 (0.00)
単純ヘルペス	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
带状疱疹	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
鼻咽頭炎	10 (2.54)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺炎	1 (0.25)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
敗血症	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃腸炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
内分泌障害	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
甲状腺機能亢進症	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
筋骨格系及び結合組織障害	14 (3.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節痛	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
背部痛	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.80)
側腹部痛	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
筋痙攣	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
筋痛	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
滑液嚢腫	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腱障害	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
筋骨格硬直	6 (1.53)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝の悪性新生物	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
神経系障害	93 (23.66)	6 (0.34)	3 (0.83)	0 (0.00)
手根管症候群	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
浮動性めまい	7 (1.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
体位性めまい	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
頭痛	69 (17.56)	5 (0.29)	1 (0.28)	0 (0.00)
感覚鈍麻	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
感覚減退	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
味覚減退	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
記憶障害	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
傾眠	32 (8.14)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
振戦	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
視野欠損	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
精神障害	8 (2.04)	0 (0.00)	2 (0.55)	0 (0.00)
うつ病	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.55)	0 (0.00)
初期不眠症	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不眠症	5 (1.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
易刺激性	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
抑うつ症状	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎及び尿路障害	1 (0.25)	1 (0.06)	2 (0.55)	0 (0.00)
排尿困難	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
頻尿	1 (0.25)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
急性腎不全	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
生殖系及び乳房障害	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不規則月経	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	5 (1.27)	1 (0.06)	1 (0.28)	0 (0.00)
咳嗽	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
咽喉頭疼痛	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
咽頭不快感	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
アレルギー性鼻炎	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
くしゃみ	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
上気道の炎症	1 (0.25)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
皮膚及び皮下組織障害	17 (4.33)	1 (0.06)	2 (0.55)	0 (0.00)
脱毛症	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
アトピー性皮膚炎	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
薬疹	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
湿疹	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
紅斑	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
蕁麻疹	6 (1.53)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
多汗症	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
そう痒症	3 (0.76)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
皮疹	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
全身性そう痒症	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
色素沈着障害	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

\*再審査申請時

†B型肝炎硬変を対象とした症例は含まれていない。

表9 国内で報告された副作用及び臨床検査値異常(つづき)  
(薬剤投与との関連性が否定できない有害事象)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
	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*	
代謝及び栄養障害	5 (1.27)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
食欲不振	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
痛風	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
高コレステロール血症	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
食欲減退	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血管障害	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
高血圧	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
臨床検査	240 (61.07)	12 (0.69)	9 (2.49)	0 (0.00)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	71 (18.07)	8 (0.45)	6 (1.66)	0 (0.00)
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)	0 (0.00)	0 (0.00)
好塩基球数増加	5 (1.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中アミプミン減少	5 (1.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中アマラーゼ増加	13 (3.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中ビリルビン増加	22 (5.60)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
血中カルシウム減少	9 (2.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中カルシウム増加	4 (1.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中クロール減少	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中クロール増加	3 (0.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中コレステロール減少	4 (1.02)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
血中コレステロール増加	13 (3.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
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)	0 (0.00)
血中クレアチニン減少	7 (1.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中クレアチニン増加	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中乳酸脱水素酵素減少	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	25 (6.36)	0 (0.00)	1 (0.28)	0 (0.00)
血中カリウム異常	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中カリウム減少	5 (1.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中カリウム増加	10 (2.54)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中ナトリウム減少	4 (1.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中ナトリウム増加	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中尿素増加	9 (2.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中尿酸減少	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中尿酸増加	10 (2.54)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心電図異常QRS波	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
好酸球数増加	30 (7.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28 (7.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿中ブドウ糖陽性	17 (4.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ヘマトクリット減少	7 (1.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ヘマトクリット増加	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ヘモグロビン減少	8 (2.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ヘモグロビン増加	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
リパーゼ減少	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
リパーゼ増加	8 (2.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
リンパ球数減少	9 (2.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
リンパ球数増加	14 (3.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
単球数減少	6 (1.53)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
単球数増加	8 (2.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
好中球数減少	12 (3.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
好中球数増加	7 (1.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血小板数減少	19 (4.83)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
総蛋白減少	8 (2.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿中蛋白陰性	7 (1.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
プロトロンビン時間延長	22 (5.60)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
プロトロンビン時間短縮	3 (0.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
赤血球数減少	11 (2.80)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
赤血球数増加	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
白血球数減少	17 (4.33)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
白血球数増加	16 (4.07)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
硫酸亜鉛混濁反応増加	18 (4.58)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿潜血陽性	24 (6.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿中蛋白陽性	22 (5.60)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (2.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.80)
好塩基球数異常	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

\*再審査申請時

†B型肝硬変を対象とした症例は含まれていない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表9 国内で報告された副作用及び臨床検査値異常（つづき）  
（薬剤投与との関連性が否定できない有害事象）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
	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*	
リンパ球形態異常	1（0.25）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（2.78）**
血圧上昇	0（0.00）	1（0.06）	0（0.00）	0（0.00）
肝機能検査値異常	0（0.00）	0（0.00）	3（0.83）	0（0.00）

\*再審査申請時

\*\*他にアデホビルピ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（アデホビルピボキシル併用時に報告されたが、本剤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症例は含まれていない。

表10 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

投与群		プラセボ→本剤 投与群		本剤→本剤 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（％）
感染症及び寄生虫症		6	4（20.0）	14	7（46.7）
	耐性病原体 <sup>注）</sup>	2	2（10.0）	6	6（40.0）
臨床検査		2	1（5.0）	8	4（26.7）
	AST（GOT）増加	1	1（5.0）	3	3（20.0）
	ALT（GPT）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		1	1（5.0）	—	—
	傾眠	1	1（5.0）	—	—
代謝及び栄養障害		1	1（5.0）	—	—
	糖尿病NOS	1	1（5.0）	—	—

注）耐性病原体は、YMDD変異ウイルス出現をさす。

NOS：Not otherwise Specified - 他に特定されない

表11 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(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	投与終了 9週後~24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 (%)
副作用発現例数(%)	16(6.2)	49(20.2)			
	25	85			
精神神経系	眠気	1(0.4)	赤血球数↑	251	2(0.8)
	頭痛	1(0.4)	赤血球数↓	251	5(2.0)
	肩こり	1(0.4)	ヘモグロビン↑	251	4(1.6)
消化器系	食欲不振	2(0.8)	ヘモグロビン↓	251	1(0.4)
	嘔気		ヘマトクリット↑	251	5(2.0)
	便秘		ヘマトクリット↓	251	1(0.8)
	腹痛		白血球数↑	250	3(1.2)
	腹部不快感		白血球数↓	250	5(2.0)
	嘔吐		好酸球↑	233	3(1.3)
	右季肋部痛	1(0.4)	好中球↓	233	4(1.7)
	胃部不快感		リンパ球↑	233	3(1.3)
	心窩部痛		リンパ球↓	233	2(0.9)
	血圧上昇		単球↑	233	5(2.1)
循環器系	心電図変化 Q-Sパターン	1(0.4)	単球↓	233	1(0.4)
	上気道炎		血小板数↓	250	17(6.8)
呼吸器系		1(0.4)	プロトロンビン時間↑	166	16(9.6)
皮膚系	脱毛	1(0.4)	プロトロンビン時間↓	166	1(0.6)
	倦怠感	4(1.5)	AST(GOT)↑	253	120(47.4)
その他	感冒様症状	3(1.2)	ALT(GPT)↑	253	137(54.2)
	腹水	2(0.8)	LDH↑	250	42(16.8)
	肝性脳症	1(0.4)	γ-GTP↑	250	41(16.4)
	肝不全	1(0.4)	γ-GTP↓	250	1(0.4)
	肝腫瘍	1(0.4)	ALP↑	252	20(7.9)
	黄疸	1(0.4)	総ビリルビン↑	252	21(8.3)
	甲状腺腫	1(0.4)	ZTT↑	216	24(11.1)
	腎不全	1(0.4)	総蛋白↑	251	3(1.2)
	肺出血(呼吸不全)	1(0.4)	総蛋白↓	251	4(1.6)
	死亡	1(0.4)	総蛋白↑↓	251	1(0.4)
	敗血症	1(0.4)	アルブミン↓	250	9(3.6)
	眼瞼浮腫感	1(0.4)	総コレステロール↑	243	6(2.5)
	冷感	1(0.4)	総コレステロール↓	243	5(2.1)
	疲労感		クレアチニン↓	237	4(1.7)
	尿濃染		尿酸↓	235	1(0.4)
	発熱		CK(CPK)↑	195	16(8.2)
	アレルギー性 結膜炎		CK(CPK)↓	195	2(1.0)
	食道潰瘍		アミラーゼ↑	222	3(1.4)
	生理不順		リパーゼ↑	155	3(1.9)
	口唇ヘルペス		Na↑	227	1(0.4)
	鉄欠乏性貧血		Na↓	227	3(1.3)
	痛風		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)

\*B型肝炎患者を対象とした臨床試験結果は含まれていない。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表12 国内第Ⅲ相比較臨床試験(単独投与、プラセボ比較試験)で報告された副作用及び臨床検査値異常(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		本剤	プラセボ	投与群		本剤	プラセボ
副作用集積症例数		65	66	異常集積症例数		65	66
副作用発現例数(%)		22(33.8)	20(30.3)	異常発現例数(%)		48(73.8)	58(87.9)
副作用(症状)発現件数		36	29	異常発現件数		113	223
精神神経系	頭痛	4(6.2)	3(4.5)	血液学的検査	赤血球数↑	1/65(1.5)	2/65(3.1)
	頭重感	3(4.6)	5(7.6)		赤血球数↓	1/65(1.5)	1/65(1.5)
	眠気	3(4.6)	5(7.6)		ヘモグロビン↑	1/65(1.5)	1/66(1.5)
	眩暈	2(3.1)	1(1.5)		ヘモグロビン↓	1/65(1.5)	
	うつ症状	1(1.5)			ヘマトクリット↑		2/65(3.1)
	ふらつき感	1(1.5)			白血球数↑	3/65(4.6)	1/66(1.5)
	まぶたの重い感じ	1(1.5)			白血球数↓	4/65(6.2)	1/66(1.5)
	両手の振戦	1(1.5)			好中球↑		3/58(5.2)
	舌先端の痛み	1(1.5)			好中球↓	2/58(3.4)	2/58(3.4)
	肩こり	1(1.5)			好塩基球↓		1/58(1.7)
消化器系	眼精疲労		1(1.5)	好酸球↑	6/58(10.3)	3/58(5.2)	
	下痢	1(1.5)	1(1.5)	好酸球↓		1/58(1.7)	
	便秘	1(1.5)	1(1.5)	リンパ球↑	5/58(8.6)	4/58(6.9)	
	食欲不振	1(1.5)		リンパ球↓		2/58(3.4)	
	腹痛	1(1.5)	1(1.5)	単球↑		2/58(3.4)	
	胃のもたれ	1(1.5)		単球↓		2/58(3.4)	
	嘔気	1(1.5)		血小板数↑		1/66(1.5)	
	口内炎	1(1.5)		血小板数↓	6/65(9.2)	9/66(13.6)	
	心窩部の不快感	1(1.5)		プロトロンビン時間↑	8/49(16.3)	9/52(17.3)	
	上腹部痛		1(1.5)	プロトロンビン時間↓		2/52(3.8)	
皮膚系	胸やけ		1(1.5)	血液生化学検査	AST(GOT)↑	6/65(9.2)	33/66(50.0)
	胃部不快感		1(1.5)		ALT(GPT)↑	7/65(10.8)	35/66(53.0)
	口渇		1(1.5)		LDH↑	5/65(7.7)	12/66(18.2)
	アトピー性皮膚炎憎悪	1(1.5)			LDH↓	2/65(3.1)	
その他	皮膚(口周囲)		1(1.5)		γ-GTP↑	5/65(7.7)	18/65(27.7)
	倦怠感	2(3.1)	2(3.1)		Al-P↑	2/65(3.1)	7/66(10.6)
	疲労感	2(3.1)			総ビリルビン↑	3/65(4.6)	8/66(12.1)
	体熱感	1(1.5)			ZTT↑	6/54(11.1)	7/54(13.0)
	右肘部粘液のう腫	1(1.5)			総蛋白↑		1/66(1.5)
	発汗	1(1.5)			総蛋白↓	1/65(1.5)	2/66(3.0)
	咽頭部の違和感	1(1.5)		アルブミン↓		6/66(9.1)	
	右アキレス腱痛	1(1.5)		総コレステロール↑	3/65(4.6)	5/66(7.6)	
	感冒様症状		1(1.5)	総コレステロール↓		2/66(3.0)	
	発熱		1(1.5)	BUN↑	2/64(3.1)	2/64(3.1)	
関節痛		1(1.5)	BUN↓		1/64(1.6)		
扁桃腺炎		1(1.5)	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)		
			蛋白↑	3/59(5.1)	2/58(3.4)		
尿検査			糖↑	1/59(1.7)	1/58(1.7)		
			潜血↑	1/57(1.8)	4/58(6.9)		

(社内集計)

## 9. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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(ウザギ)で胎児毒性(早期の胚死亡数の増加)が報告されている。]

### 〈解説〉

母親が妊娠中にラミブジンの投与を受けていた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り、胎盤通過性であることが報告されている。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

また、ヒトの胎生4～8週は、全ての器官あるいは器官系の原基形成がなされる時期であり、この時期には外因性、内因性を問わず、種々の影響を最も受けやすく、奇形(先天異常)はこの時期に起こりやすいと言われている。ラミブジンは動物実験(ウザギ)で胎児毒性(早期胚致死作用)が報告されていることから、この時期に本剤を投与した場合、ラミブジンが胎盤を通過して胎児に影響を与えるおそれがあるので、妊娠3ヵ月以内の婦人には投与しないことが望まれる。

(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。]

### 〈解説〉

ラットを用いた動物実験において、乳汁への移行性について検討した結果、ラミブジンの乳汁移行性が確認された。また、ヒトにおいても乳汁移行に関する報告がある。

よって、本剤投与中は授乳中の婦人には授乳を避けさせるようにすること。

## 10. 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)。

### 〈解説〉

本剤は、小児、幼児、乳児、新生児、低出生体重児に対する使用経験がなく、安全性が確立していない。

## 11. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

## 12. 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。

### 〈解説〉

過量投与により症状が発現した症例の報告はないが、過量投与時には、患者の状態を十分観察し、必要に応じ対症療法（胃洗浄、活性炭投与等）を行うこと。

## 13. 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）

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）

### 〈解説〉

PTPシートの誤飲により、鋭い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔をおこした結果、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。本剤を患者へ交付する際は、PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

## 14. 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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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2,000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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。]

（「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性」の項参照）

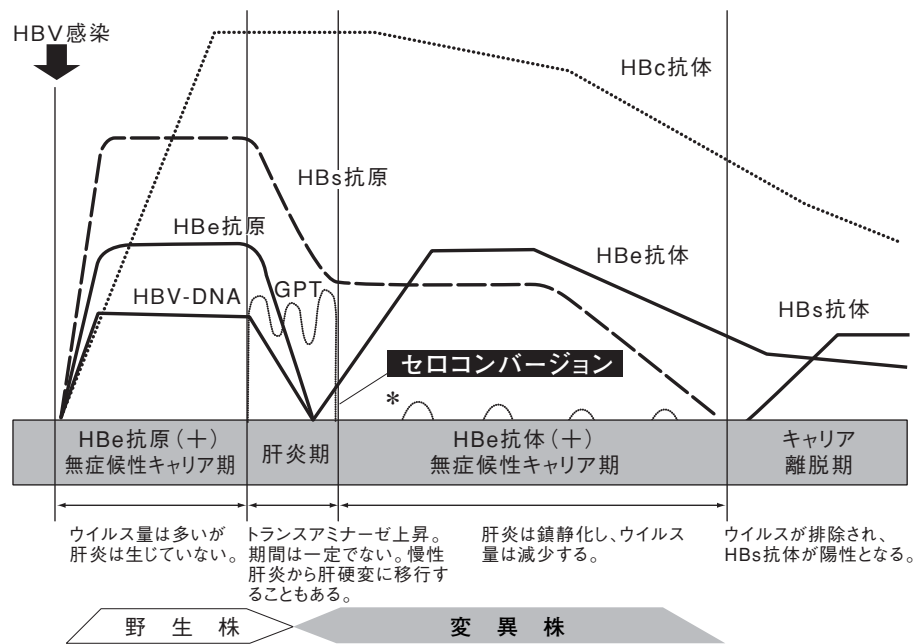
〈参考資料〉

HBV マーカーについて

表13 HBVマーカーの意義<sup>24)</sup>

HBVマーカー	意義
HBs抗原	慢性肝炎が続く限り常に陽性
HBs抗体	慢性肝炎が続く限り常に陰性
HBc抗原	通常の検査では、血中には検出されない
IgG型HBc抗体	慢性肝炎が続く限り、常に高抗体価で陽性
IgM型HBc抗体	急性増悪期に、一過性に陽性となることあり
HBe抗原	通常はウイルス量と相関する(感染性・ウイルス増殖の指標) PreC変異株の感染では、ウイルス量と相関しない
HBe抗体	HBe抗原が陰性化した後、陽性化する PreC変異株の感染では陽性

\*PreC変異株：HBe抗原の産生分泌に重要な役割を果たすPreC領域に変異が起こったもの。  
HBe抗原の合成が途中で止まり、血中へHBe抗原が産生されなくなる。



\*HBe抗体(+)無症候性キャリア期でも、ときにALT(GPT)の上昇(肝炎)がみられる。

図5 HBVマーカーの推移

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

一般薬理作用として中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系・平滑筋、消化器系等に対する作用を検討したところ次表の結果が得られた。

試験項目	動物種 (例数/群)	投与経路	投与量	結果	
1 行動観察	ラット ♂：(5) ♀：(5)	p.o.	30、100、300mg/kg	100mg/kg： 軽度下痢 ♂1/5例 300mg/kg： 軽度下痢 ♂♀各1/5例	
2 中枢神経系	(1) 自発運動量	マウス♂(8)	p.o.	30、100、300mg/kg	影響なし
	(2) 麻酔作用 (pentobarbital睡眠)	マウス♂(8)	p.o.	30、100、300mg/kg	300mg/kgで57%延長
	(3) 痙攣作用 a) 電撃誘発痙攣 b) Pentetrazol (協力及び拮抗)	マウス♂(8)	p.o.	30、100、300mg/kg	影響なし
	(4) 痛覚 (酢酸writhing法)	マウス♂(8)	p.o.	30、100、300mg/kg	影響なし
	(5) 体温	ラット♂(8)	p.o.	30、100、300mg/kg	影響なし
3 呼吸・循環器系	(1) 呼吸、血圧、心拍数、血流、心電図	麻酔イヌ♂(4)	i.v.	15、50、150mg/kg	150mg/kg： 投与直後に約40%の末梢血管抵抗減少と大腿動脈血流量増加。 約10%の血圧下降と心拍数増加。 軽度なR、T波高減少とPQ間隔の短縮
	(2) 呼吸、血圧、心拍数、心電図	覚醒イヌ♂(2)	p.o.	100、300、600mg/kg	影響なし
4 自・平滑筋 自律神経系	(1) 摘出回腸 (筋緊張度、ヒスタミン収縮、アセチルコリン収縮)	モルモット♂(5)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> M	影響なし
5 消化器系	(1) 消化管輸送能	マウス♂(8)	p.o.	30、100、300mg/kg	影響なし
	(2) 消化管内容物水分量	ラット♂(8)	p.o.	30、100、300mg/kg	影響なし
	(3) 胃液分泌	ラット♂(8)	i.d.	30、100、300mg/kg	影響なし
6 水・電解質代謝	ラット♂(8)	p.o.	30、100、300mg/kg	300mg/kgでK <sup>+</sup> 排泄量31%増加、浸透圧22%上昇	

## 2. 毒性

### (1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	致死量 (mg/kg)	性別・例数	死亡数
マウス	経口	4,000以上	雌雄各10	0
イヌ	経口	3,000以上	雌雄各10	0

(注：イヌは14日間投与試験の成績)

### (2) 反復投与毒性試験

動物種	投与量 (mg/kg)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	90、600、4,000	1ヵ月	600以上
イヌ	90、520、3,000	3ヵ月	90以上
ラット	180、850、4,000	6ヵ月	850以上
イヌ	90、520、3,000	12ヵ月	90をやや下回る量

(注：投与経路は経口)

### (3) 生殖発生毒性試験

- ラットにおける受胎能及び一般生殖能試験（90、450、2,000mg/kg、1日2回投与）では、胎児F1について高用量群で胸骨及び鼻骨の骨化に有意な遅延がみられたが、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。出生児F1については高用量群で離乳後の体重増加率に減少がみられたが、生存性、眼科学的検査、聴覚検査、生後の行動観察、生殖能及び出生児F2には本薬投与の影響は認められなかった。また、親動物の一般毒性及び生殖能にも本薬投与の影響は認められなかった。
- 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について無眼腺症、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観察されず、本薬に催奇形性はないものと判断された。生存胎児数、性比、胎児体重及び出生児F1には本薬投与の影響はみられなかった。また、母動物については高用量群で摂餌量の減少が投与初期に観察されたが、生殖能には本薬投与の影響はみられなかった。
- 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90mg/kg/日以上投与群で母動物に消瘦が観察され、1,000mg/kg/日投与群では体重、摂餌量及び摂水量の減少、さらに流産が3例にみられた。胎児F1については40mg/kg/日以上投与群で着床前死胚率の増加、1,000mg/kg/日投与群では骨化遅延及び過剰肋骨の発生に高値がみられたが、本薬の催奇形性を示唆する所見は認められなかった。
- 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：90、450、2,000mg/kg、1日1回投与）では、母動物において高用量群で摂餌量の減少、肛門及び直腸の腫脹及び発赤、さらに病理組織学的検査で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が観察されたが、生殖能には影響は認められなかった。出生児については、中用量以上の投与群で保定時の排尿回数の増加、高用量群

で直腸及び盲腸に母動物と同様の組織所見、赤血球数の減少、MCV及びMCHの増加、BUNの増加、ビリルビンの減少、精巢の小型化及び精細管の拡張が認められたが、生存性、体重、眼科学的検査、聴覚及び生後の行動観察には本薬投与の影響は認められなかった。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性

モルモットにおける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では陰性であり、抗原性は認められなかった。

#### 2) 変異原性

*in vitro* 変異原性試験の復帰突然変異試験及び細胞形質転換試験においては陰性であったが、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスリンフォーマTK座遺伝子突然変異試験において陽性となり、*in vitro*における染色体異常誘発性を示した。しかし、この作用は代謝活性化系の存在下では軽減あるいは消滅すること、ラットを用いた*in vivo*変異原性試験の骨髄染色体異常試験、骨髄小核試験及び肝不定期DNA合成試験で2,000mg/kgの投与量においても陰性であることから*in vitro*に特異的なものであり、ラミブジンが生体内で染色体異常誘発作用を示す可能性は低いものと考えられる。

## 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

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、指定医薬品である。

### 4. 承認条件

該当しない。

### 5. 包装

70錠（14錠×5）PTP

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：エピビル®錠、コンビビル®錠、エプジコム®錠（HIV感染症治療薬）

### 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

2000年9月22日

[21200AMY00198000]

### 9. 薬価基準収載年月日

2000年11月17日

### 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

2004年10月22日

アデホビルピボキシルとの併用の場合：

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異常が確認された、以下の疾患におけるウイルスマーカー及び肝機能の改善

B型慢性肝炎及びB型肝炎硬変

2005年9月16日 B型肝炎硬変

2008年9月24日 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

## 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

## 12. 再審査期間

2012年10月21日まで

## 13. 長期投与の可否

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

## 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

6250020F1023

## 15. 保険給付上の注意

ゼフィックス錠100の保険適応上の取扱い（保険発第190号 平成12年11月17日）

- (1) 本製剤の投与終了後、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ので、その旨を患者に説明し、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。また、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。
- (2) 本製剤は、B型慢性肝炎の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用された場合に算定できるものであること。
- (3) 本製剤の使用に当たっては、B型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常の確認が前提であり、HBV-DNA、DNAポリメラーゼ又はHBe抗原によりウイルスの増殖を確認した年月日及びその結果を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

注意) 上記の注意はゼフィックス錠薬価収載時に出されたものであり、その後、2004年10月アデホビルピボキシルとの併用、2005年9月B型肝炎硬変の効能・効果が追加された。2008年9月には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された。添付文書では以下の記載に改訂されている。

### 【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意

- (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。

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 角尾道夫ほか. *臨床医薬* 1997; **13** (6) : 1459.
- 2) 谷川久一ほか. *肝胆膵* 1997; **35** (4) : 529.
- 3) 谷川久一ほか. *肝胆膵* 2000; **40** (1) : 171.
- 4) 谷川久一ほか. *肝胆膵* 1998; **36** (3) : 447.
- 5) 谷川久一ほか. *肝胆膵* 1998; **36** (4) : 597.
- 6) Severini A, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39** (7) : 1430.
- 7) 芝田 仁ほか. *臨床医薬* 1997; **13** (21) : 5451.
- 8) Sokal EM, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; **44**: 590.
- 9) Yuen GJ, et al. *J Clin Pharmacol* 1995; **35**: 1174.
- 10) Leeuwen R. *AIDS* 1992; **6** (12) : 1471.
- 11) 田窪孝年ほか. *薬物動態* 1997; **12**: 92.
- 12) USPDI. 18版, 1998.
- 13) Moodley J, et al. *J Infect Dis* 1998; **178** (5) : 1327.
- 14) Leeuwen R, et al. *J Infect Dis* 1995; **171**: 1166.
- 15) Mueller B, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42**: 3187.
- 16) エピビル®錠 添付文書
- 17) コンビビル®錠 添付文書
- 18) エブジコム®錠 添付文書
- 19) Ling R, et al. *Hepatology* 1996; **24**: 711.
- 20) Tipples GA, et al. *Hepatology* 1996; **24**: 714.
- 21) Melegari M, et al. *Hepatology* 1998; **27**: 628.
- 22) 茶山一彰ほか. *Hepatology* 1998; **27**: 1711.
- 23) Moore KHP, et al. *Clin Pharmacol Ther* 1996; **59** (5) : 550.
- 24) 小出典男ほか. *医薬ジャーナル* 1995; **31** (8) : 35.

## 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

ラミブジンの製剤は、米国、欧州、カナダをはじめ、世界90カ国以上でB型慢性肝炎の治療薬として承認されている。(2005年5月現在)

主要国における承認申請等の状況を表に示す。

国名	販売名	承認年月	含量	効能・効果	用法・用量
米国	Epivir-HBV <sup>®</sup>	1998年12月	100mg(錠剤) 5mg/mL(液剤)	B型肝炎ウイルス増殖と活動性肝炎を伴うB型慢性肝炎	100mg×1回/日
EU	Zeffix <sup>®</sup>	1999年7月	100mg(錠剤) 5mg/mL(液剤)	B型肝炎ウイルス増殖を伴う以下の成人B型慢性肝炎患者 —非代償性肝疾患または —組織学的に活動性の炎症および/または線維化が記録されている	100mg×1回/日
香港	Zeffix <sup>®</sup>	1998年12月	100mg(錠剤) 5mg/mL(液剤)	B型肝炎ウイルス増殖を伴う16歳以上のB型慢性肝炎患者	100mg×1回/日
カナダ	Heptovir <sup>®</sup>	1998年11月	100mg(錠剤) 5mg/mL(液剤)	B型肝炎ウイルス増殖を伴う16歳以上のB型慢性肝炎患者	100mg×1回/日
中国	Heptodin <sup>®</sup>	1998年12月	100mg(錠剤) 5mg/mL(液剤)	B型肝炎ウイルス増殖を伴う成人B型慢性肝炎患者	100mg×1回/日



[資料請求・問い合わせ先]

## **グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル  
TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日を除く)  
FAX : 0120-561-047 (24時間受付)  
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>