

抗ウイルス化学療法剤

ゼフィックス錠100

Zefix® Tablets

ラミブジン錠

※※規制区分:

劇薬、処方せん医薬品

(注意-医師等の処方せん
 により使用すること)

貯法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

承認番号	21200AMY00198
薬価収載	2000年11月
販売開始	2000年11月
効能追加	2005年9月
国際誕生	1998年8月

【警告】

本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「臨床成績」の項参照)。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4ヵ月間は原則として2週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値(HBV-DNA、ALT(GPT)及び必要に応じ総ビリルビン)を観察し、その後も観察を続けること。特に、免疫応答の強い患者(黄疸の既往のある患者、重度の急性増悪の既往のある患者、等)あるいは非代償性肝疾患の患者(組織学的に進展し、肝予備能が少ない患者を含む)では、投与終了後に肝炎が重症化することがあり、投与終了後の経過観察をより慎重に行う必要がある。このような患者では本剤の投与終了が困難となり、長期にわたる治療が必要になる場合がある。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

※【組成・性状】

1. 組成

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

2. 性状

うすいだいだい褐色のフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (長径×短径mm)	裏	側面 (厚さmm)	質量
ゼフィックス錠100	GX CG5	GX CG5 (11.5×5.5)		 (3.6)	230mg

※【効能・効果】

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

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA、DNAポリメラーゼあるいはHBe抗原により、ウイルスの増殖を確認すること。
2. 無症候性キャリア及び他の治療等により肝機能検査値が正常範囲内に保たれている患者は本剤の対象患者とはならないので注意すること。
3. 本剤にアデホビル ピボキシルを併用する場合には、本剤投与中にB型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の悪化が確認された患者のみに併用投与すること。

※【用法・用量】

通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

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。
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薬であるエビビル®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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎機能障害のある患者[高い血中濃度が持続するおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]
- (2) 非代償性肝硬変患者[国内における使用経験がない]

※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤をアデホビル ピボキシルと併用する場合は、アデホビル ピボキシルの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- (2) 本剤によるB型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用すること。
- (3) 本剤の投与中は定期的に肝機能検査値の測定を行うなど十分注意すること。
- (4) 投与期間1年までの臨床試験成績から、本剤投与終了後の肝機能悪化は、投与前に①HBV-DNA量が多い、②ALT(GPT)値が高い及び③HBe抗原量が多い患者、さらに、投与中止時に④HBe抗原が陰性化していない、⑤セロコンバージョンを起こしていない、⑥投与期間が長い患者でより起こりやすいことが報告されている。従って、この様な患者で投与を中止する場合、投与中止後の経過観察をより慎重に行うこと。
- (5) 本剤の投与終了後に肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められた場合は、本剤による再治療又は既存療法が考えられるが、その有益性に関しては限られたデータしかない。
- (6) 本剤投与中にYMDD変異ウイルス(DNAポリメラーゼの活性中心のアミノ酸配列がYMDDからYIDD又はYVDDに変異したウイルスで、本剤への感受性が低下するため、抗ウイルス効果は期待できない)が現れた場合、本剤の投与を中止すると、それまで増殖を抑制されていた野生型ウイルスの再出現を招くので、一般的には、野生型ウイルスを抑制するため本剤による治療を継続することが有益である。しかし、一部の症例では投与中にYMDD変異ウイルスの増殖により肝機能が悪化することがあるので、観察を十分に行い、注意しながら投与を継続すること。本剤の投与を継続しても、YMDD変異ウイルスにより肝炎の症状が治療前の状態より悪化するなど、治療上の有益性が失われた場合には、アデホビル ピボキシルとの併用あるいは本剤の投与中止を考慮すること。なお、YMDD変異ウイルスは増殖能力が弱いことが実験的に示されている。
- (7) 肝移植患者及び重度の肝疾患を有する患者は、肝予備能が低下しているため、本剤投与終了後に肝炎が再燃した場合や本剤投与中に本剤による治療効果が得られなくなった場合(YMDD変異ウイルス出現時)、重度で致命的な代償不全を来すおそれがある。よって、これら患者に対して本剤を投与する場合には、投与中及び投与終了後少なくとも6ヵ月間は臨床症状と臨床検査値を観察し、その後も観察を続けること。
- (8) 本剤による治療により他者へのHBV感染が避けられることは証明されていない旨を患者に説明すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

※4. 副作用

<臨床試験成績>

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

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

B型慢性肝炎及びB型肝硬変を対象としたアデホビル ピボキシルとの併用における承認時までの調査症例36例中、1例(2.8%)に臨床検査値異常を含む副作用として、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が報告された(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%^{注1)})¹⁾があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 横紋筋融解症(頻度不明^{注2)})²⁾があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) HIV感染症に対するエビピル[®]錠、コンビビル[®]錠、エプジコム[®]錠(1錠中にラミブジン150mg又は300mgを含有)の単独投与又は他の抗HIV薬との併用により、以下のような副作用が報告されている。
 - ①重篤な血液障害：赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少
 - ②瘵炎
 - ③乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)
 - ④横紋筋融解症
 - ⑤精神神経系：ニューロパシー、錯乱、痙攣
 - ⑥心不全

(2) その他の副作用

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

注1) 重篤ではない症例を含む。

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

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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(ウサギ)で胎児毒性(早期の胚死亡率の増加)が報告されている。]
- (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 μ g/mL)であることが報告されている。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血中濃度

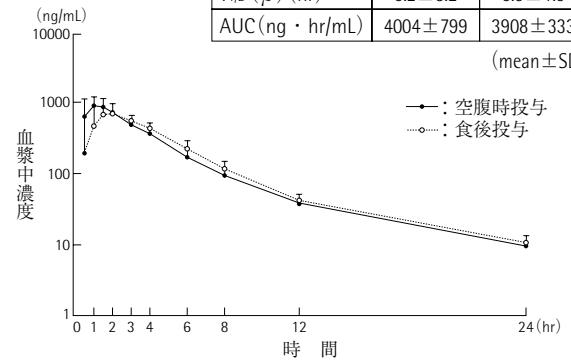
(1) 健康成人¹⁾

健康成人男子にラミブジン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、最高血漿中濃度は約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。

各6例

	空腹時	食後
Tmax (hr)	1.1 \pm 0.6	1.7 \pm 0.4
Cmax (ng/mL)	1176 \pm 165	884 \pm 162
T _{1/2} (β) (hr)	8.2 \pm 3.2	8.5 \pm 1.8
AUC (ng \cdot hr/mL)	4004 \pm 799	3908 \pm 333

(mean \pm SD)



(2) 腎機能が低下している成人

腎機能が低下している成人(クレアチンクリアランス<50mL/min)に、クレアチンクリアランス値に応じてラミブジン100mg又は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、最高血漿中濃度は約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(外国人のデータ)。よって、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、クレアチンクリアランスに応じ投与量を調節すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。(注) 本剤の承認用量は1回100mgである。

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 \pm 13.5mL/min)	軽～中等度低下(8例) (Clcr; 39.1 \pm 9.5mL/min)	重度低下(6例) (Clcr; 15.1 \pm 2.4mL/min)
Tmax (hr)	1.1 \pm 0.3	2.1 \pm 1.2	2.7 \pm 1.5
Cmax (ng/mL)	1312 \pm 352	1850 \pm 398	1545 \pm 307
T _{1/2} (hr)	12.2 \pm 4.1	9.9 \pm 0.8	14.8 \pm 1.5
AUC (ng \cdot hr/mL)	5280 \pm 1014	14666 \pm 3741	27327 \pm 6563
Clcr (mL/min)	200 \pm 57	53 \pm 19	11 \pm 8
ClT/F (mL/min)	326 \pm 64	120 \pm 30	65 \pm 18

(mean \pm SD)

Clcr; クレアチンクリアランス

Clcr; 腎クリアランス

ClT/F; 全身クリアランス

(3) 小児²⁾

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(外国人のデータ)。

2. 代謝・排泄³⁾

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-[(2R,5S) trans-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-3-oxide-5-yl] cytosine)は5%である。

3. 相互作用

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管分泌が減少することによる(外国人のデータ)。

4. 体内薬物動態に関するその他のデータ^{4),5)}

- (1) 生物学的利用率: 86% (外国人のデータ)
- (2) 血漿蛋白結合率: 7%以下 (in vitro)

1100000004769

【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。

HBV-DNA改善率*	肝機能ALT (GPT)改善率*	組織学的改善率*
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. 投与終了後の肝機能悪化

B型慢性肝炎患者を対象として、本剤投与終了後の追跡24週間における肝機能悪化(ALT (GPT) 500IU/L以上)の発現率は、16週間投与で15.0% (9/60)、32週間投与で15.9% (10/63)、52週間投与で26.9% (32/119)であった(「警告」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。

3. YMDD変異ウイルスの出現頻度

本剤の長期投与により、ラミブジンが奏効しないYMDD変異ウイルスが発現し、その出現頻度は、投与1年目で20.0%、2年目で35.4%、3年目で47.1%、4年目で47.1%、5年目で59.7%であった。

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用

慢性HBV感染チンパンジーにラミブジン0.1mg/kgを1日2回14日間経口投与したところ、血清中HBV-DNA濃度は投与前値の10%以下に減少した。さらにラミブジン0.3mg/kgを1日2回14日間投与したところ、血清中HBV-DNA濃度は検出限界以下となった。

2. HBV-DNA産生阻害作用

HBVのDNAをトランスフェクトしたHepG2 2.2.15細胞をラミブジンとともに7日間または12日間インキュベートしたところ、HepG2 2.2.15細胞から遊離するHBV-DNA量は濃度依存的に減少した。HBV-DNA遊離量を50%抑制するラミブジンの培養液中濃度(IC₅₀)は0.032 μ Mまたは0.018 μ Mであった。

3. リン酸化による活性体への変換

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

4. 作用機序⁶⁾

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

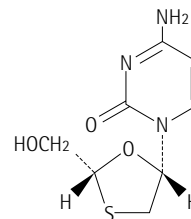
一般名: ラミブジン(Lamivudine)

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

分子式: C₈H₁₁N₃O₃S

分子量: 229.26

構造式:



性状: 白色～微黄白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、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。

融点: 約176℃

分配係数: -0.9(1-オクタノール/水系)

【包装】

ゼフィックス錠100: 70錠(PTP)

【主要文献】

- 1) 角尾 道夫ほか: 臨床医薬, **13**, 1459-1482 (1997)
- 2) Sokal, E. M., et al.: Antimicrob Agents Chemother, **44**, 590-597 (2000)
- 3) 芝田 仁 ほか: 臨床医薬, **13**, 5451-5464 (1997)
- 4) 田窪 孝年ほか: 薬物動態, **12**, 92-101 (1997)
- 5) Yuen, G. J., et al.: J Clin Pharmacol, **35**, 1174-1180 (1995)
- 6) Severini, A., et al.: Antimicrob Agents Chemother, **39**, 1430-1435 (1995)

※※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL: 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

 GlaxoSmithKline

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

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

11000000004769

®登録商標

