

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗ウイルス化学療法剤
ラミブジン錠

日本標準商品分類番号
87625

ゼフィックス錠100

Zefix Tablets



規制区分：

劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注)注意－医師等の処方箋
により使用すること

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 21200AMY00198 |
| 販売開始 | 2000年11月 |

1. 警告

本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがある。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4か月間は原則として2週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値(HBV-DNA、ALT及び必要に応じ総ビリルビン)を観察し、その後も観察を続けること。

特に、免疫応答の強い患者(黄疸の既往のある患者、重度の急性増悪の既往のある患者、等)あるいは非代償性肝疾患の患者(組織学的に進展し、肝予備能が少ない患者を含む)では、投与終了後に肝炎が重症化することがあり、投与終了後の経過観察をより慎重に行う必要がある。このような患者では本剤の投与終了が困難となり、長期にわたる治療が必要になる場合がある。[7.3、8.1、8.2、9.3.1、17.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|------|--|
| 販売名 | ゼフィックス錠100 |
| 有効成分 | 1錠中 ラミブジン100mg |
| 添加剤 | 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、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 |

3.2 製剤の性状

| | |
|--------------|------------------------|
| 販売名 | ゼフィックス錠100 |
| 剤形・性状 | うすいだいだい褐色のフィルムコーティング錠 |
| 識別コード | GX CG5 |
| 表 (長径×短径) | GX CG5 11.5mm×5.5mm |
| 裏 | |
| 側面 (厚さ) | 3.6mm |
| 質量 | 230mg |

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。
- 5.3 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. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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。[18.3参照]
- 7.3 投与中に下記の状態に至った場合には本剤の投与終了を検討してもよい。
 - ・HBe抗原陽性の患者では、HBe抗原からHBe抗体へのセロコンバージョン(HBe-SC)が持続した場合
 - ・HBe抗原陰性の患者では、HBs抗原の消失あるいはALTの正常化を伴うHBV-DNAの陰性化が6か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には、投与終了後少なくとも4か月間は原則として2週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値(HBV-DNA、ALT及び必要に応じ総ビリルビン)を観察し、その後も観察を続けること。[1.、17.1.1参照]
- 7.4 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。
- 7.5 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、クレアチンクリアランスに応じて、下記のとおり投与量の調節が必要である。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ンクリアランスに応じ、投与量を調節すること。[9.2、16.6.1参照]

患者の腎機能に対応する用法及び用量の目安(外国人データ)

| | クレアチンクリアランス (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 |

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しない様に十分指導すること。[1.、17.1.1参照]
- 8.2 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のため、B型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用すること。[1.参照]
- 8.3 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。

8.4 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 (1) HBV-DNA量が多い、(2) ALT値が高い及び (3) HBe抗原量が多い患者、さらに、投与中止時に (4) HBe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。[17.1.1参照]

8.5 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 HIV重複感染患者

抗HIV薬であるラミブジン含有製剤をHIV感染症に対する用法及び用量により投与すること。

9.2 腎機能障害患者

高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.5、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 免疫応答の強い患者あるいは非代償性肝疾患の患者

免疫応答の強い患者（黄疸の既往のある患者、重度の急性増悪の既往のある患者、等）あるいは非代償性肝疾患の患者（組織学的に進展し、肝予備能が少ない患者を含む）では、投与終了後の経過観察をより慎重に行う必要がある。投与終了後に肝炎が重症化することがある。また、このような患者では本剤の投与終了が困難となり、長期にわたる治療が必要になる場合がある。[1.参照]

9.3.2 肝移植患者及び重度の肝疾患を有する患者

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。

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）、重度で致死的な代償不全を来すおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。特に、妊娠3ヵ月以内の女性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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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（乳汁中濃度：<0.5～8.2μg/mL）。また、ラミブジンの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は0.6～3.3であることが報告されている。乳児での血清中ラミブジン濃度は18～28ng/mLであったとの報告がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-----------------------------------|---|--|
| スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤 [16.7参照] | 本剤の血中濃度が上昇する。 | 腎臓における排泄がトリメトプリムと競合すると考えられている。 危険因子：腎機能障害 |
| ソルビトール | 経口ソルビトール溶液（ソルビトールとして3.2g、10.2g、13.4g）とラミブジンの併用により、ラミブジンのAUCが減少した（それぞれ18%、36%、42%減少）との報告がある。 | ソルビトールによりラミブジンの吸収が抑制されると考えられている。 |

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 血小板減少（4.1%）、赤芽球癆（頻度不明）、汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（3.7%）、好中球減少（2.6%）、貧血（頻度不明）

11.1.2 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.3 肺炎（頻度不明）

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

11.1.5 ニューロパシー、錯乱、痙攣（いずれも頻度不明）

11.1.6 心不全（頻度不明）

11.2 その他の副作用

| | 10%以上 | 10%未満 | 頻度不明 |
|-------|-------|--------------|------|
| 精神神経系 | 頭痛 | | |
| 消化器系 | | 腹痛、下痢、嘔気 | 嘔吐 |
| 筋骨格系 | CK上昇 | 筋痛、筋痙攣 | |
| その他 | | 倦怠感、発疹、感冒様症状 | |

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上昇、AST上昇等）が報告されている。[17.1.1参照]

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析により一部除去されるため、必要に応じて持続的血液透析を考慮すること。[16.6.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ヒトの培養リンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験では、300μg/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2000μg/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との報告がある。ま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との報告がある。

16. 薬物動態

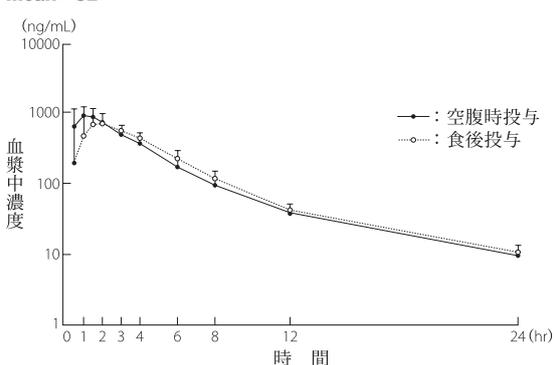
16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人男性12例にラミブジン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¹⁾。[16.2.1参照]

| | 空腹時（6例） | 食後（6例） |
|---------------------------|----------|----------|
| Tmax (hr) | 1.1±0.6 | 1.7±0.4 |
| Cmax (ng/mL) | 1176±165 | 884±162 |
| T _{1/2} (β) (hr) | 8.2±3.2 | 8.5±1.8 |
| AUC (ng・hr/mL) | 4004±799 | 3908±333 |

mean±SD



16.1.2 小児

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²⁾。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（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性12例にラミブジン100mgを食後に単回経口投与した時の最高血漿中濃度は空腹時投与と比較して約25%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¹⁾。[16.1.1参照]

16.2.2 生物学的利用率

HIV患者12例にラミブジン100mgを単回投与した時の生物学的利用率は86%である³⁾（外国人データ）。

16.3 分布

*In vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は7%以下であった⁴⁾。

16.5 排泄

健康成人男性にラミブジン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%である⁵⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下者

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又は300mg^②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漿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（外国人データ）。[7.5、9.2、13.1参照]

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) |
|-----------------------------|---|---|--|
| Tmax (hr) | 1.1±0.3 | 2.1±1.2 | 2.7±1.5 |
| Cmax (ng/mL) | 1312±352 | 1850±398 | 1545±307 |
| T _{1/2} (hr) | 12.2±4.1 | 9.9±0.8 | 14.8±1.5 |
| AUC (ng·hr/mL) | 5280±1014 | 14666±3741 | 27327±6563 |
| Clr (mL/min) | 200±57 | 53±19 | 11±8 |
| Cl _t /F (mL/min) | 326±64 | 120±30 | 65±18 |

Clcr : クレアチニンクリアランス

mean±SD

Clr : 腎クリアランス

Cl_t/F : 全身クリアランス

注) 本剤の承認用量は1回100mgである。

16.7 薬物相互作用

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細管分泌が減少することによる（外国人データ）。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<B型慢性肝炎>

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

B型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、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。第Ⅲ相比較試験では、二重盲検下で本剤100mg又はプラセボを16週間投与した後、非盲検下で全例に本剤100mgを16週間投与した。

B型慢性肝炎患者に対する本剤のウイルス学的、生化学的及び組織学的効果

| HBV-DNA改善率 ^② | 肝機能ALT改善率 ^② | 組織学的改善率 ^② |
|-------------------------|------------------------|----------------------|
| 78.5% (190/242) | 71.2% (153/215) | 90.6% (29/32) |

注) 「改善」以上

本剤投与終了後の追跡24週間における肝機能悪化（ALT500IU/L以上）の発現率は、16週間投与で15.0%（9/60例）、32週間投与で15.9%（10/63例）、52週間投与で26.9%（32/119例）であった。[1.、7.3、8.1、8.4、11.2参照]

第Ⅲ相比較試験における32週までの副作用発現頻度は、本剤群で42%（27/65例）であった。主な副作用は、頭痛9%（6/65例）、頭痛感6%（4/65例）、眠気5%（3/65例）であった。

<B型肝炎変変>

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

代償性B型肝炎変患者を対象とした第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、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。第Ⅲ相比較試験では、二重盲検下で本剤100mg又はプラセボを24週間投与した。

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。

第Ⅲ相比較試験における24週までの副作用は、本剤群では認められなかった。

18. 薬効薬理

18.1 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⁶⁾。

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鎖へのデオキシチジン5'-三リン酸（dCTP）の取り込みを競合的に阻害する⁶⁾。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）⁶⁾。

以上のことから、ラミブジンの抗HBV活性の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。

18.2 抗ウイルス活性

18.2.1 *In vitro*試験

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日間又は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0.032μM又は0.018μMであった。

18.2.2 *In vivo*試験

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、血漿中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、血漿中HBV-DNA濃度は検出限界以下となった。

18.3 薬剤耐性

本剤の長期投与により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）が出現し、本剤への感受性が低下することが知られている。その出現頻度は、国内臨床試験では投与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。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。[7.2参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

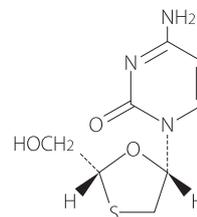
一般的名称：ラミブジン（Lamivudine）

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

分子式：C₈H₁₁N₃O₃S

分子量：229.26

化学構造式：



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）

22. 包装

70錠 [14錠（PTP）×5]

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

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

FAX：0120-561-047（24時間受付）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>