

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（2013年）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

ゼフィックス錠100Zefix[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：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・製造販売（輸入）・ 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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 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） 医療関係者向けホームページ http://jp.gsk.com

本IFは2018年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目 1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報..... 10
1. 開発の経緯..... 1	14. その他..... 10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... 1	
II. 名称に関する項目 4	V. 治療に関する項目 11
1. 販売名..... 4	1. 効能又は効果..... 11
(1) 和名..... 4	2. 用法及び用量..... 11
(2) 洋名..... 4	3. 臨床成績..... 14
(3) 名称の由来..... 4	(1) 臨床データパッケージ..... 14
2. 一般名..... 4	(2) 臨床効果..... 14
(1) 和名（命名法）..... 4	(3) 臨床薬理試験..... 15
(2) 洋名（命名法）..... 4	(4) 探索的試験..... 15
(3) ステム..... 4	(5) 検証的試験..... 15
3. 構造式又は示性式..... 4	(6) 治療的使用..... 16
4. 分子式及び分子量..... 4	
5. 化学名（命名法）..... 4	VI. 薬効薬理に関する項目 18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 5	1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群..... 18
7. CAS登録番号..... 5	2. 薬理作用..... 18
III. 有効成分に関する項目 6	(1) 作用部位・作用機序..... 18
1. 物理化学的性質..... 6	(2) 薬効を裏付ける試験成績..... 18
(1) 外観・性状..... 6	(3) 作用発現時間・持続時間..... 18
(2) 溶解性..... 6	
(3) 吸湿性..... 6	VII. 薬物動態に関する項目 19
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点..... 6	1. 血中濃度の推移・測定法..... 19
(5) 酸塩基解離定数..... 6	(1) 治療上有効な血中濃度..... 19
(6) 分配係数..... 6	(2) 最高血中濃度到達時間..... 19
(7) その他の主な示性値..... 6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度..... 19
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 7	(4) 中毒域..... 23
3. 有効成分の確認試験法..... 7	(5) 食事・併用薬の影響..... 23
4. 有効成分の定量法..... 7	(6) 母集団（ポピュレーション）解析 により判明した薬物体内動態変動 要因..... 23
IV. 製剤に関する項目 8	2. 薬物速度論的パラメータ..... 24
1. 剤形..... 8	(1) 解析方法..... 24
(1) 剤形の区別、外観及び性状..... 8	(2) 吸収速度定数..... 24
(2) 製剤の物性..... 8	(3) バイオアベイラビリティ..... 24
(3) 識別コード..... 8	(4) 消失速度定数..... 24
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨 及び安定な pH 域等..... 8	(5) クリアランス..... 24
2. 製剤の組成..... 8	(6) 分布容積..... 24
(1) 有効成分（活性成分）の含量..... 8	(7) 血漿蛋白結合率..... 24
(2) 添加物..... 8	3. 吸収..... 24
(3) その他..... 8	4. 分布..... 25
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 8	(1) 血液－脳関門通過性..... 25
4. 製剤の各種条件下における安定性..... 9	(2) 血液－胎盤関門通過性..... 25
5. 調製法及び溶解後の安定性..... 9	(3) 乳汁への移行性..... 25
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 9	(4) 髄液への移行性..... 25
7. 溶出性..... 9	(5) その他の組織への移行性..... 25
8. 生物学的試験法..... 9	5. 代謝..... 26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 9	(1) 代謝部位及び代謝経路..... 26
10. 製剤中の有効成分の定量法..... 10	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の 分子種..... 26
11. 力価..... 10	(3) 初回通過効果の有無及びその割合..... 26
12. 混入する可能性のある夾雑物..... 10	

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	26	X. 管理的事項に関する項目	50
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	26	1. 規制区分	50
6. 排泄	26	2. 有効期間又は使用期限	50
(1) 排泄部位及び経路	26	3. 貯法・保存条件	50
(2) 排泄率	26	4. 薬剤取扱い上の注意点	50
(3) 排泄速度	27	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	50
7. トランスポーターに関する情報	27	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	50
8. 透析等による除去率	28	(患者等に留意すべき必須事項等)	50
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29	(3) 調剤時の留意点について	50
1. 警告内容とその理由	29	5. 承認条件等	50
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	29	6. 包装	50
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	29	7. 容器の材質	50
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30	8. 同一成分・同効薬	50
5. 慎重投与内容とその理由	30	9. 国際誕生年月日	51
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51
7. 相互作用	34	11. 薬価基準収載年月日	51
(1) 併用禁忌とその理由	34	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	51
(2) 併用注意とその理由	34	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
8. 副作用	35	14. 再審査期間	51
(1) 副作用の概要	35	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	51
(2) 重大な副作用と初期症状	36	16. 各種コード	51
(3) その他の副作用	36	17. 保険給付上の注意	52
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	38	X I. 文献	53
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	43	1. 引用文献	53
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	44	2. その他の参考文献	53
9. 高齢者への投与	44	X II. 参考資料	54
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	44	1. 主な外国での発売状況	54
11. 小児等への投与	45	2. 海外における臨床支援情報	55
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45	(1) 妊婦に関する海外情報	55
13. 過量投与	45	(2) 小児等に関する記載	56
14. 適用上の注意	45	X III. 備考	57
15. その他の注意	45	その他の関連資料	57
16. その他	46		
IX. 非臨床試験に関する項目	47		
1. 薬理試験	47		
(1) 薬効薬理試験	47		
(2) 副次的薬理試験	47		
(3) 安全性薬理試験	47		
(4) その他の薬理試験	48		
2. 毒性試験	48		
(1) 単回投与毒性試験	48		
(2) 反復投与毒性試験	48		
(3) 生殖発生毒性試験	48		
(4) その他の特殊毒性	49		

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ならびに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. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (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。
（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (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。
（「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照）
- (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。
（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項 1) B 型慢性肝炎参照）
- (4) 1日1回1錠という簡便な投与法により、高い抗 HBV 効果を示す。
（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）

(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%）、 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）。

I. 概要に関する項目

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。
<製造販売後調査>

B 型慢性肝炎患者を対象とした使用成績調査 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 変異ウイルス出現は 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 (再審査終了時)。

B 型慢性肝炎患者を対象とした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 変異ウイルス出現は 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 (再審査終了時)。

非代償性肝硬変を含む B 型肝硬変患者を対象とした特定使用成績調査 306 例中、19 例 (6.2%) 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障害又は肝機能悪化 12 例 (3.9%) であった。これら 12 例中、YMDD 変異ウイルス出現は 9 例 (2.9%) であった (再審査終了時)。

また、本剤とヘプセラ錠との併用における使用成績調査 426 例中、22 例 (5.2%) 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、肝機能障害又は肝機能悪化 9 例 (2.1%) であった。これら 9 例中、YMDD 変異ウイルス出現は 3 例 (0.7%) であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は 1 例 (0.2%) であった (再審査終了時)。

1) 重大な副作用

- a) 血小板減少 (0.61%^{注 1)}) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- b) 横紋筋融解症 (頻度不明^{注 2)}) があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- c) HIV 感染症に対するエピビル[®]錠、コンビビル[®]錠、エプジコム[®]錠 (1 錠中にラミブジン 150mg 又は 300mg を含有) の単独投与又は他の抗 HIV 薬との併用により、以下のような副作用が報告されている。
 - ①重篤な血液障害：赤芽球瘍、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 ^{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、発疹、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。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用」の項参照)

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 ヶ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（「V. 治療に関する項目 3. 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）

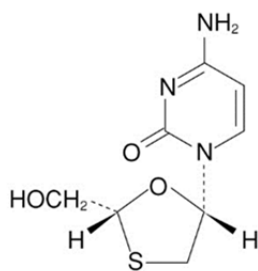
(2) 洋名（命名法）

Lamivudine（JAN、INN、USAN、BAN）

(3) ステム

抗ウイルス薬：-vudine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₈H₁₁N₃O₃S

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. 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
pH1.2 緩衝液	有機相には分配しない。
pH4.0 緩衝液	-1.02
pH6.8 緩衝液	-0.89
pH8.0 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° [水溶液 (1→200)]

2. 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	23	—	白色蛍光灯 (16,000lux)	1 (約1,150万 lux・hr)			ポリエチレン 袋 (開放)
	温度	50	—	暗所	0、1、3			2重ポリエチ レン袋 (密閉)
		60	—	暗所	1			2重ポリエチ レン袋 (密閉)
	光	25	—	白色蛍光灯 (2,000lux) + 近紫外線ラ ンプ (5W/m ²)	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 ²)			2重ポリエチ レン袋 (密閉)

— : 規定せず

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

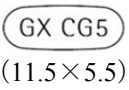

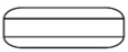
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

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) 製剤の物性

該当しない

(3) 識別コード

GX CG5

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

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、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) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 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 (2,000lux) + 近紫外線 ランプ (5W/m ²)	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 ²)			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。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

(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)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 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

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 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

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、

- ①HBV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、本剤及びヘプセラ[®]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。

2. 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。

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。

(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（「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」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 ヶ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¹⁾。

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ことがあるため、投与終了後少なくとも 4 ヶ月間は原則として 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 (「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」の項参照)。

<参考>

投与終了の目安 (臨床試験結果より)^{1), 2)}

- (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 1 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 1 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 ^{注1)}	ALT (GPT) >500 経験率 ^{注2)}
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 ヶ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 ヶ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 2 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 ヶ月以上の陰性化」を本剤投与終了の目安とした。

表 2 HBe 抗原陰性例において本剤投与中に HBV-DNA 陰性及び ALT (GPT) 正常化が 6 ヶ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 ^{注1)}	ALT (GPT) >500 経験率 ^{注2)}
6 ヶ月以上持続あり	58.3% (7/12)	8.3% (1/12)
6 ヶ月以上持続なし	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 ヶ月間は原則として 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（「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」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 3 参照）により投与を行うこと。

表 3 ラミブジン製剤の効能・効果及び用法・用量^{3), 4), 5)}

	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、 アバカビル硫酸塩)	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。

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 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4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4 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)	1,312 ± 352	1,850 ± 398	1,545 ± 307
T _{1/2} (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
Clr (mL/min)	200 ± 57	53 ± 19	11 ± 8
Cl/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/F ; 全身クリアランス

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（2009年3月以前の承認品目）

(2) 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。

本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する。」である。

2) B型肝硬変

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。

(3) 臨床薬理試験

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⁶⁾。

6) 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⁶⁾。

6) 角尾道夫ほか：臨床医薬. 1997；13（6）：1459.

(4) 探索的試験

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^{1), 7)}。

1) 谷川久一ほか：肝胆膵. 2000；40（1）：171.

7) 谷川久一ほか：肝胆膵. 1997；35（4）：529.

(5) 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

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^{1), 8)}。

1) 谷川久一ほか：肝胆膵. 2000；40（1）：171.

8) 谷川久一ほか：肝胆膵. 1998；36（3）：447.

B 型肝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。

本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する。」である。

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^{1), 2)}。

1) 谷川久一ほか：肝胆膵. 2000 ; 40 (1) : 171.

2) 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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

a) 使用成績調査

本剤単独投与時^{注1)}の使用実態下における有効性及び安全性の把握を目的として使用成績調査を実施した。プロスペクティブ調査の標準的な観察期間は 16 週、レトロスペクティブ調査^{注2)}の標準的な観察期間は投与開始日から調査票記入日までとし、再受診患者連続中央登録方式もしくは期間限定全例調査方式にて実施した。プロスペクティブ調査より 868 例、レトロスペクティブ調査より 889 例、合計 1,757 例を収集した。

i) プロスペクティブ調査

HBV-DNA 改善率^{注3)}は、投与開始 6 ヶ月後で 33.3% (1/3 例)、12 ヶ月後で 100% (1/1 例) であった。

ALT (GPT) 値が測定された 263 例において、ALT (GPT) 中央値 (IU/mL) は本剤投与前の 140IU/mL (263 例) から、投与開始 6 ヶ月の時点で 33IU/mL (14 例) へと推移し、その後は長期にわたり維持された。

ii) レトロスペクティブ調査

HBV-DNA 改善率^{注3)}は、投与開始 6 ヶ月後で 77.2% (61/79 例)、12 ヶ月後で 69.4% (34/49 例) であり、承認時までの長期投与試験における HBV-DNA 改善率 [24 週時 92.9% (105/113 例)、52 週時 78.1% (82/105 例)] と比較していずれも低値であった。

ALT (GPT) 値が測定された 717 例において、ALT (GPT) 中央値 (IU/mL) は本剤投与前の 112IU/mL から、投与開始 6 ヶ月の時点で 28IU/mL へと推移し、その後は長期にわたり維持された。

b) 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

本剤単独投与時^{注1)}の長期使用例での使用実態下における有効性及び安全性の把握を目的として特定使用成績調査（長期使用に関する調査）を実施した。観察期間はプロスペクティブ調査では 1 年間以上、レトロスペクティブ調査^{注4)}では投与開始日から調査票記入日までとし、投与継続症例については 6 ヶ月ごとに追跡調査を実施した。さらに投与中止又は終了した症例については追跡調査を行い、プロスペクティブ調査より 263 例及びレトロスペクティブ調査より 108 例の合計 371 例を収集した。

i) プロスペクティブ調査

HBV-DNA 改善率^{注3)}は、投与開始 6 ヶ月後で 54.8% (23/42 例)、12 ヶ月後で 69.6% (16/23 例) であった。

ALT (GPT) 値が測定された 223 例において、ALT (GPT) 中央値 (IU/mL) は本剤投与前の 113IU/mL から、投与開始 6 ヶ月の時点で 27IU/mL へと推移し、その後は長期にわたり維持された。

ii) レトロスペクティブ調査

HBV-DNA 改善率^{注3)}は、投与開始 6 ヶ月後で 62.5% (5/8 例)、12 ヶ月後で 33.3% (1/3 例) であり、承認時までの長期投与試験における HBV-DNA 改善率 [24 週時 92.9% (105/113 例)、52 週時 78.1% (82/105 例)] と比較していずれも低値を示した。

ALT (GPT) 値が測定された 96 例において、ALT (GPT) 中央値 (IU/mL) は本剤投与前の 130IU/mL から、投与開始 6 ヶ月の時点で 30IU/mL へと推移し、その後は長期にわたり維持された。

c) 特定使用成績調査 (B 型肝炎硬変に関する調査)

非代償性肝硬変を含む B 型肝炎硬変患者における本剤単独投与時^{注1)}の有効性 (特に血清アルブミンを指標とした肝機能の改善効果) 及び安全性を確認し、本剤の投与が中止・終了 (他の抗ウイルス剤が併用開始された場合を含む) した症例については中止・終了後の長期の安全性についても検討を行うことを目的として特定使用成績調査 (B 型肝炎硬変に関する調査) を実施した。観察期間は、本剤単独投与の継続あるいは中止・終了にかかわらず、本剤単独投与開始日から平成 21 年 12 月までとし、中央登録方式にて実施し、307 例を収集した。

HBV-DNA 量が測定された 198 例において、HBV-DNA 中央値 (LGE/mL) は、投与前の 6.6LGE/mL から、投与開始 6 ヶ月の時点で 2.6LGE/mL へと低下し、その後は長期にわたり維持された。非代償性肝硬変患者 38 例においても、投与開始前の 6.3LGE/mL から、投与開始 6 ヶ月の時点で 2.6LGE/mL へと低下し、その後長期にわたり低値が維持された。

ALT (GPT) 値が測定された 232 例において、ALT (GPT) 中央値 (IU/mL) は、本剤投与前の 69.0IU/mL から、投与開始 6 ヶ月の時点で 29.0IU/mL へと推移し、その後は長期にわたり維持された。非代償性肝硬変患者 47 例においても、投与開始前の 60.0IU/mL から、投与開始 6 ヶ月の時点で 29.0IU/mL へと低下し、その後長期にわたり低値が維持された。

血清アルブミン値が測定された 217 例において、血清アルブミン値の中央値 (g/dL) は、本剤投与前には 3.6g/dL であったが、6 ヶ月後の変化量の中央値は+0.2、18 ヶ月後では+0.4 と増加し、その後は+0.4 以上を長期にわたり維持された。

注 1 : 単独投与时 : HBV に対する他の抗ウイルス剤と併用していない状態。

注 2 : 目標予定症例数 3,000 例に対する進捗状況が悪かったことより、プロスペクティブ症例に加え、レトロスペクティブ症例も収集対象とし、調査期間も 2 年間延長した。

注 3 : HBV-DNA 改善度は 5 段階 (著明改善、改善、やや改善、不変、悪化) で評価し、「著明改善」、「改善」を改善としてその割合を改善度とした。

注 4 : より多くの症例を収集し、安全性及び有効性を確認するため、プロスペクティブ症例に加え、レトロスペクティブ症例も収集対象とし、調査期間も 2 年間延長した。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)

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

ヘプセラ® (アデホビル ピボキシル)、バラクルード® (エンテカビル水和物)、テノゼット® (テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩)

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⁹⁾。

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。

(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 IC₅₀ 値はそれぞれ 0.018~0.032μM 及び 0.022μM 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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

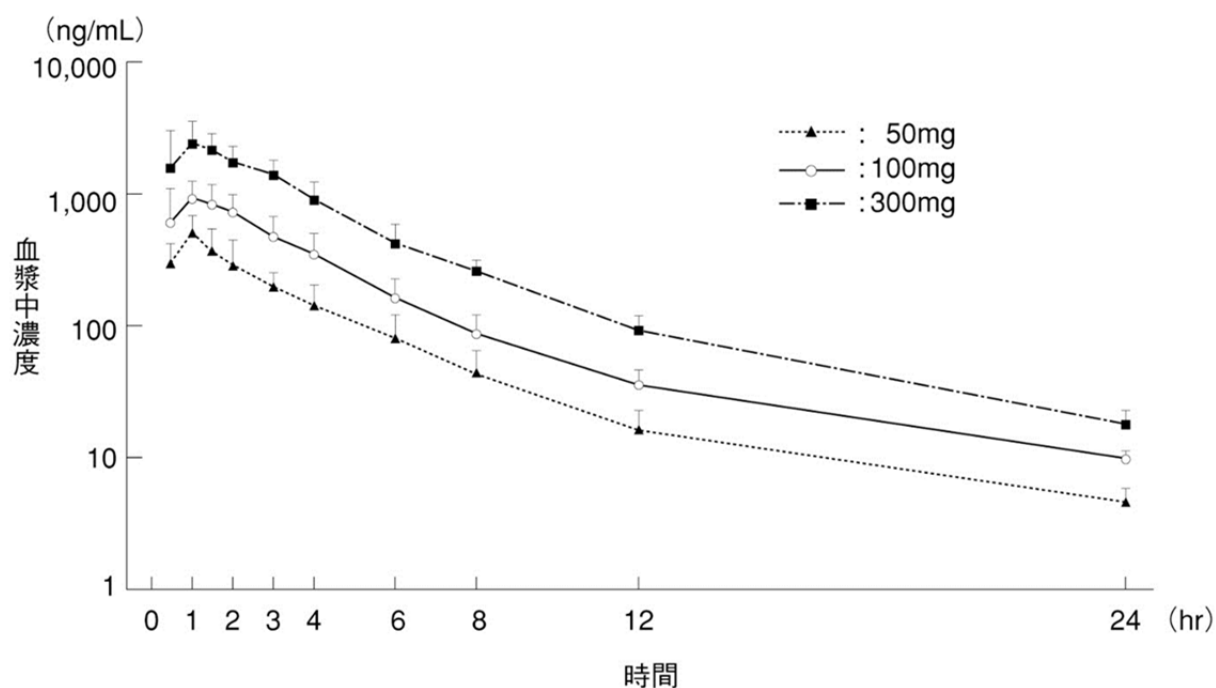
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人⁶⁾

a) 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 Cmax に達した後、T_{1/2} (β) 約 8 時間で消失した。



投与量 (mg)	例数	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (β) (hr)	AUC _{0→∞} (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±2,033

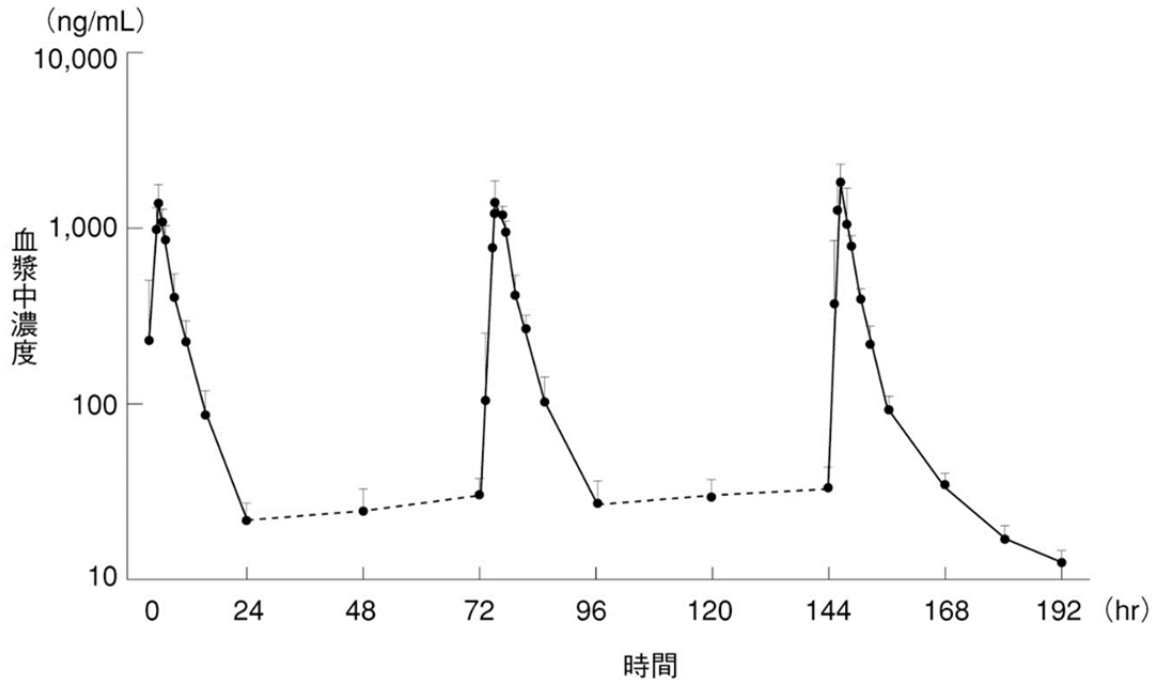
mean±SD

本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

b) 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	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (β) (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

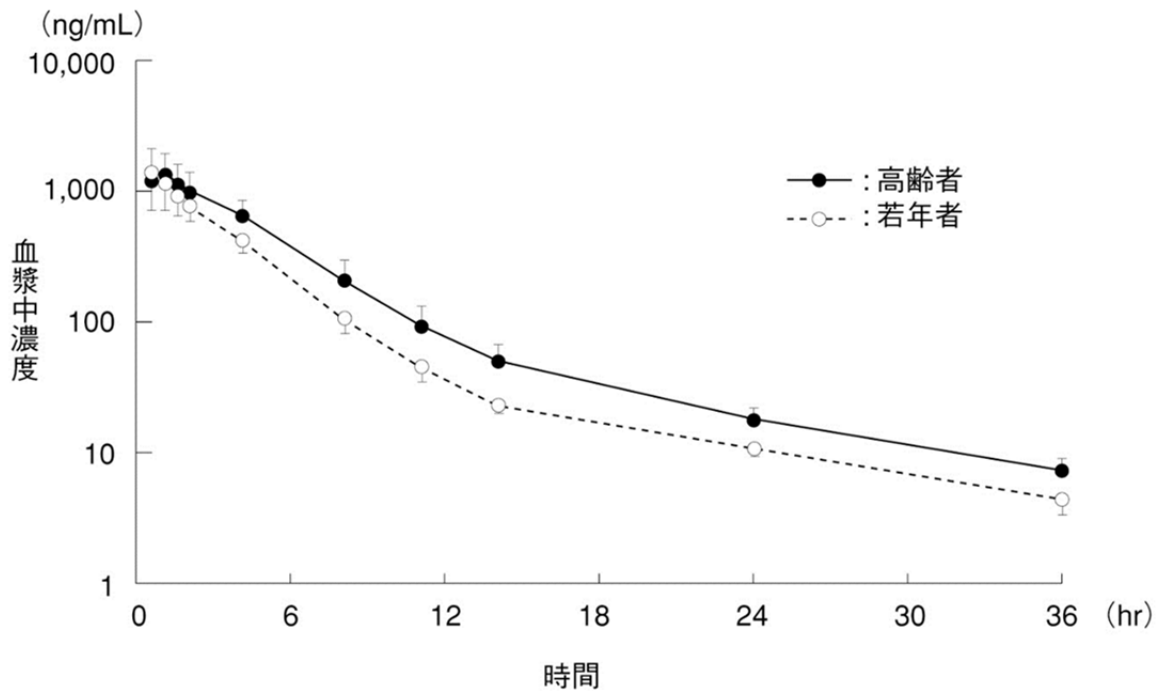
NS：有意差なし

*：第1日目；AUC_{0→∞}、第4日目及び第7日目；AUC_{0→24}

本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する。」である。

2) 高齢者¹⁰⁾

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)



	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0→∞} (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

3) 小児¹¹⁾

(外国人による成績)

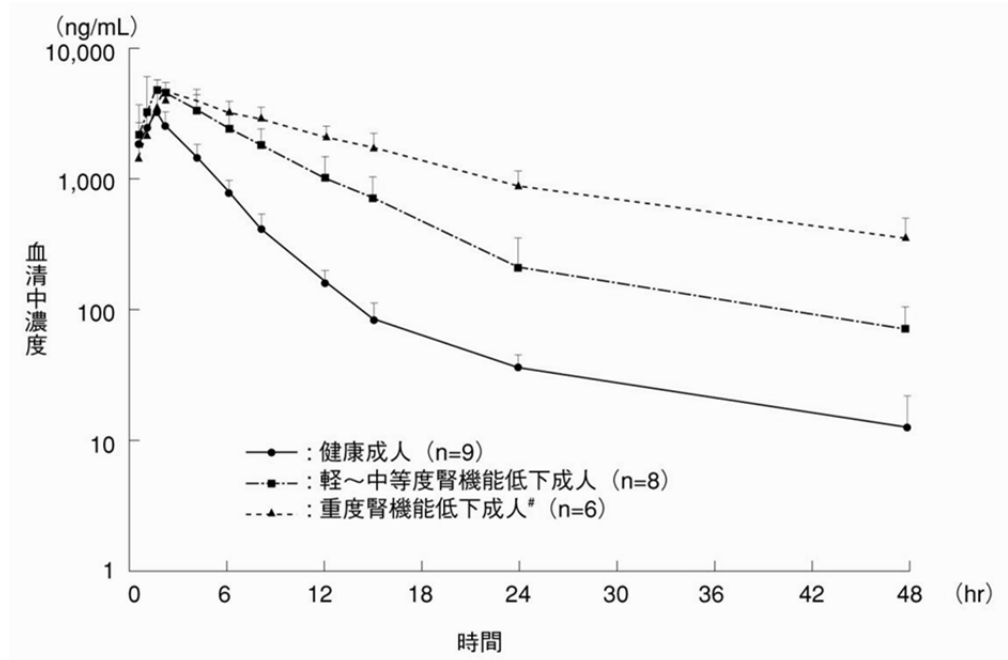
12歳未満の小児患者におけるラミブジンの薬物動態は、成人と類似していた。しかしながら、小児患者では成人よりも AUC が低いため、体重補正した全身クリアランスは成人よりも高く、年齢別では、全身クリアランスは2歳の患者で最も高くなり、2歳から12歳にかけて低下し、成人と同様な値となった。また、3mg/kg/日投与時の定常状態における AUC は、成人に 100mg/日投与した場合と同様であった。なお、2歳未満の患者における薬物動態に関する十分なデータは得られていない。

VII. 薬物動態に関する項目

4) 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)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0→∞} (ng・hr/mL)	Cl _t /F (mL/min)	Cl _r (mL/min)
健康 (≥60mL/min) (n=9)	300	1.1±0.3	3,936±1,057	12.2±4.1	15,841±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# (NS)	14.8±1.5 (p=0.035)	81,980±19,688# (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 (Tmax は Wilcoxon の順位和検定、その他は幾何平均の差の検定)

Cl_r : クレアチニンクリアランス

Cl_r : 腎クリアランス

Cl_t/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

本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する。」である。

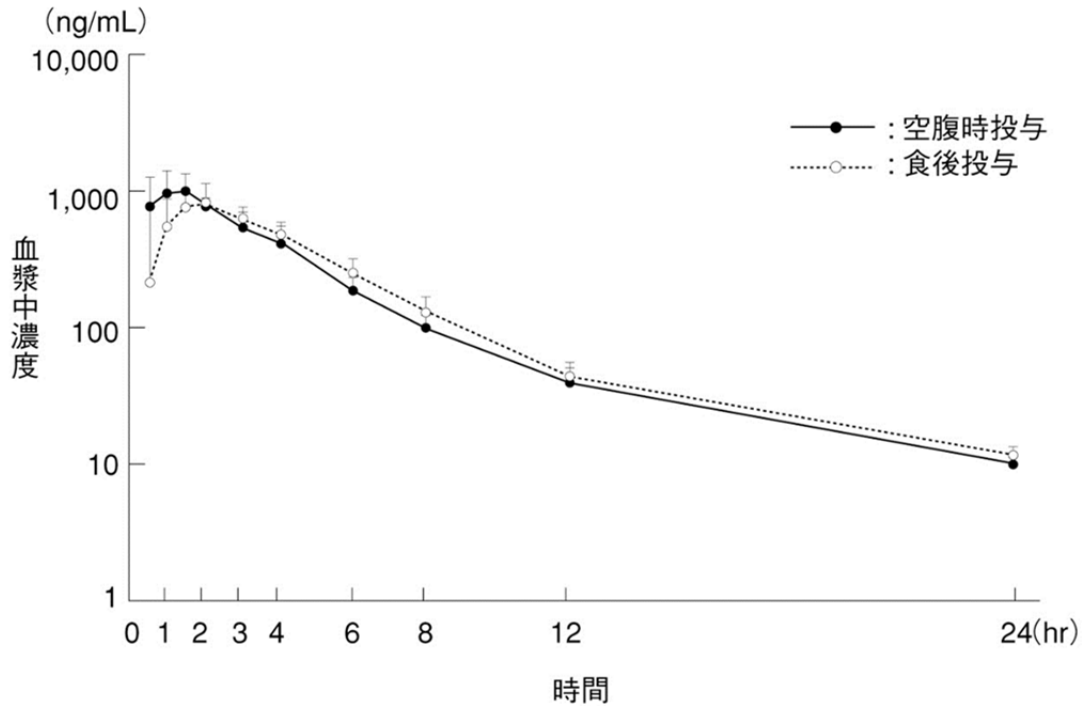
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事による影響⁶⁾

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、Cmax 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	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (β) (hr)	AUC _{0→∞} (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

2) 併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 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¹²⁾。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) 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)¹³⁾

(6) 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¹³⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

<参考>

ラット¹⁴⁾、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 [³H] 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 [³H] 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。[³H] 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

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¹⁵⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

(外国人による成績)
移行する¹⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

(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 μ g/mL であった¹⁶⁾。

(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¹⁷⁾。

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¹⁸⁾。

(5) その他の組織への移行性

<参考>

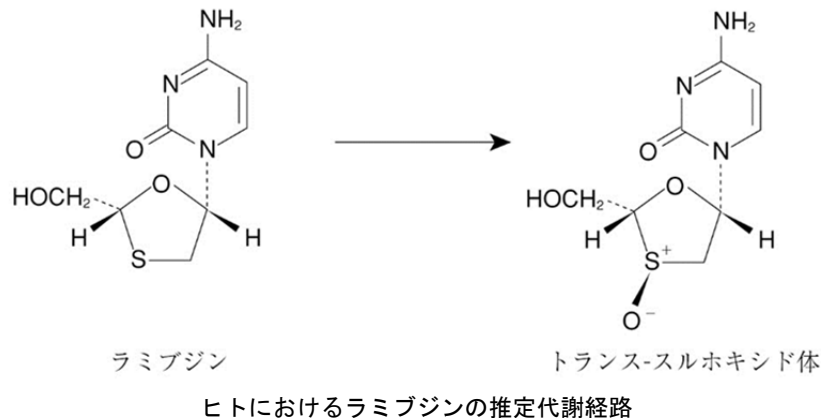
ラットに [³H] ラミブジンを単回経口投与したとき、放射能は大部分の組織で投与後 1 時間に最高濃度を示し、主な分布部位は消化管（空腸、回腸、大腸）及び腎臓であった¹⁴⁾。

本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する。」である。

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¹⁰⁾。



(2) 代謝に関与する酵素（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) 排泄部位及び経路

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 ($\geq 60\text{mL/min}$)	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 (<20mL/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=Act/Ae：尿中ラミブジン排泄量 (Ae) に対する t-SO 体尿中排泄量 (Act) 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

(3) 排泄速度

1) 単回経口投与試験⁶⁾

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 \pm 17.1	69.5 \pm 15.3	74.4 \pm 15.0	78.6 \pm 14.5
	100mg	41.5 \pm 8.4	51.7 \pm 11.0	55.9 \pm 11.6	59.1 \pm 11.7
	300mg	40.5 \pm 7.1	51.5 \pm 6.9	55.0 \pm 6.8	57.5 \pm 7.2

mean \pm SD、n=6

2) 反復経口投与試験⁶⁾

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# 一元配置分散分析
		0～12hr	0～24hr	
投与期間中	第 1 日目	44.7 \pm 6.4	47.8 \pm 6.0	NS
	第 2 日目	43.7 \pm 8.8	46.8 \pm 8.5	
	第 3 日目	39.4 \pm 9.3	43.1 \pm 9.1	
	第 4 日目	45.4 \pm 10.3	49.4 \pm 10.2	
	第 5 日目	48.0 \pm 17.5	52.1 \pm 17.7	
	第 6 日目	47.3 \pm 8.6	52.7 \pm 7.9	
	第 7 日目	46.1 \pm 4.2	49.8 \pm 3.8	
最終投与後 24～48hr		1.6 \pm 0.8	2.8 \pm 1.5	

mean \pm 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. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する。」である。

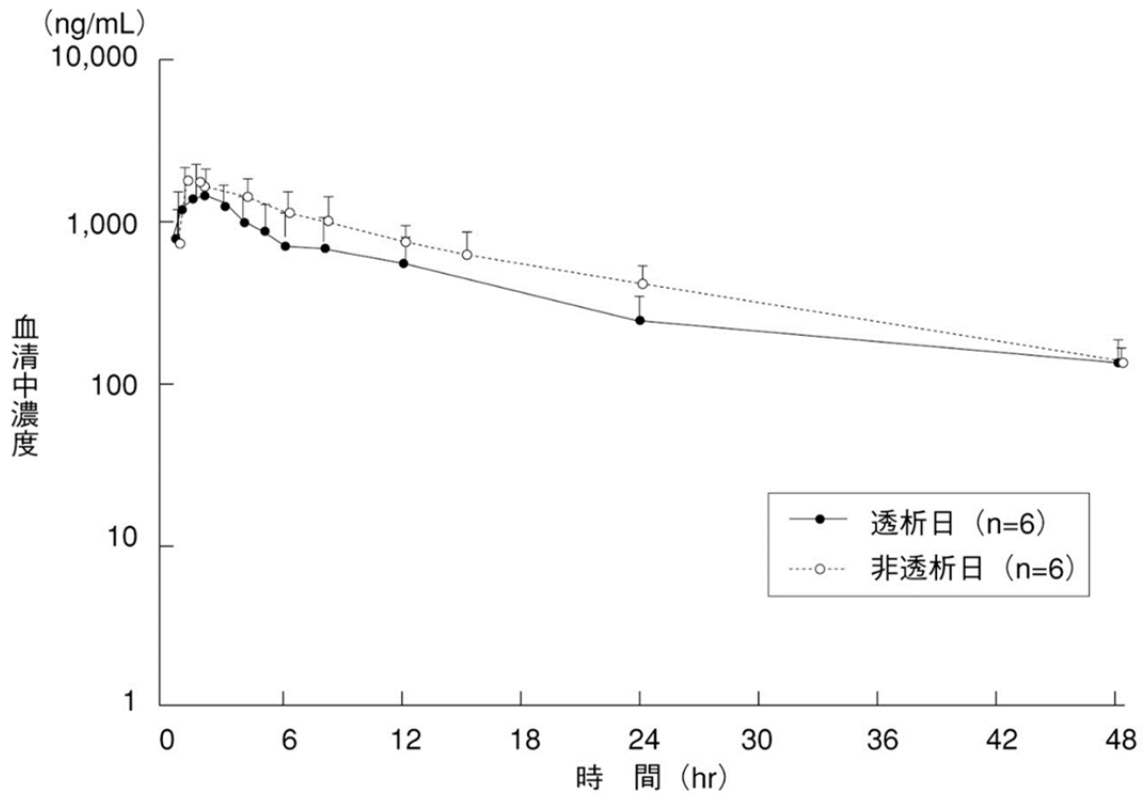
8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

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	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0→∞} (ng·hr/mL)	Cl _t /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_t/F：全身クリアランス

有意差検定：Tmax は Wilcoxon の順位和検定、その他は幾何平均の差の検定

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

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^{1), 2), 8)}。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。

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¹⁾

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（原則禁忌を含む）

【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. 効能又は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」の項参照

4. 用法及び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) 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（「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項 用法・用量に関連する使用上の注意 5 参照）。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(2) 非代償性肝硬変患者 [国内における使用経験が少ない]

（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、「1. 警告内容とその理由」「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」用法・用量に関連する使用上の注意及び「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

（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。

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。

(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。

重要な基本的注意

(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^{19), 20)}。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²¹⁾（「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (6)」の項参照）。

重要な基本的注意

(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¹⁾。

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	HBe 抗原が陰性化していない
ALT (GPT) 値が高い	セロコンバージョンを起こしていない
HBe 抗原量が多い	投与期間が長い

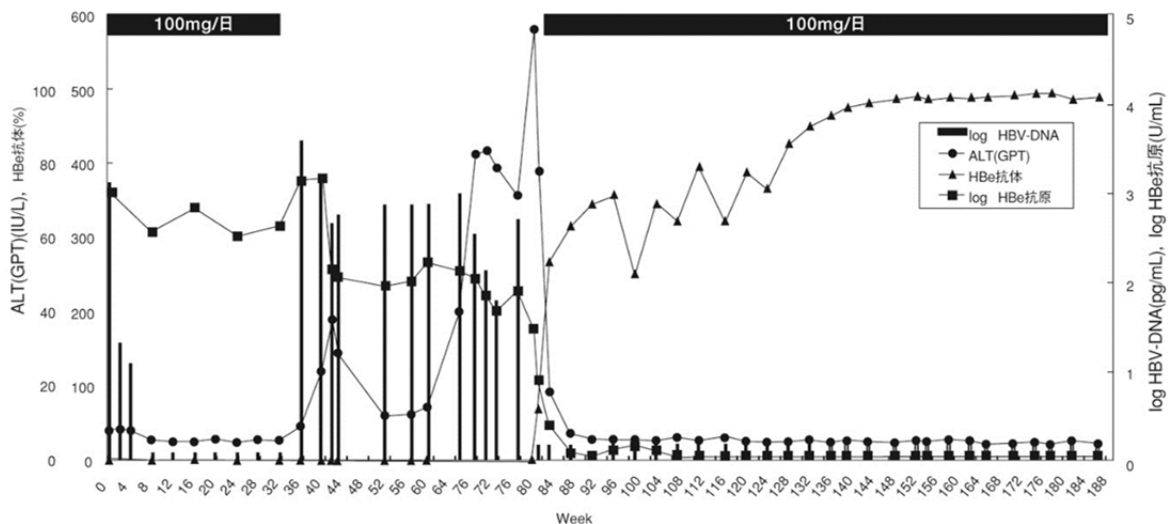
このような患者において、本剤の投与を中止する場合には、投与中止後の経過観察をより慎重に行うこと（「1. 警告内容とその理由」の項参照）。

重要な基本的注意

(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。



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

重要な基本的注意

(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。

(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。

YMDD 変異ウイルス発現頻度

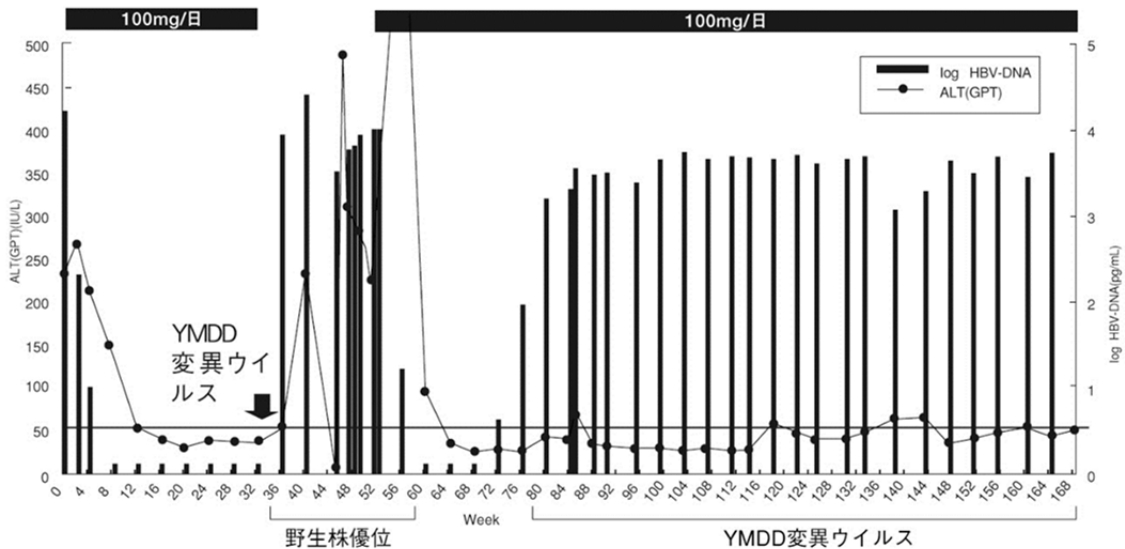
投与期間	YMDD 変異ウイルス発現頻度
投与1年目	20.0%
投与2年目	35.4%
投与3年目	47.1%
投与4年目	47.1%
投与5年目	59.7%

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^{19), 20)}。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²¹⁾。

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^{1), 22)}。

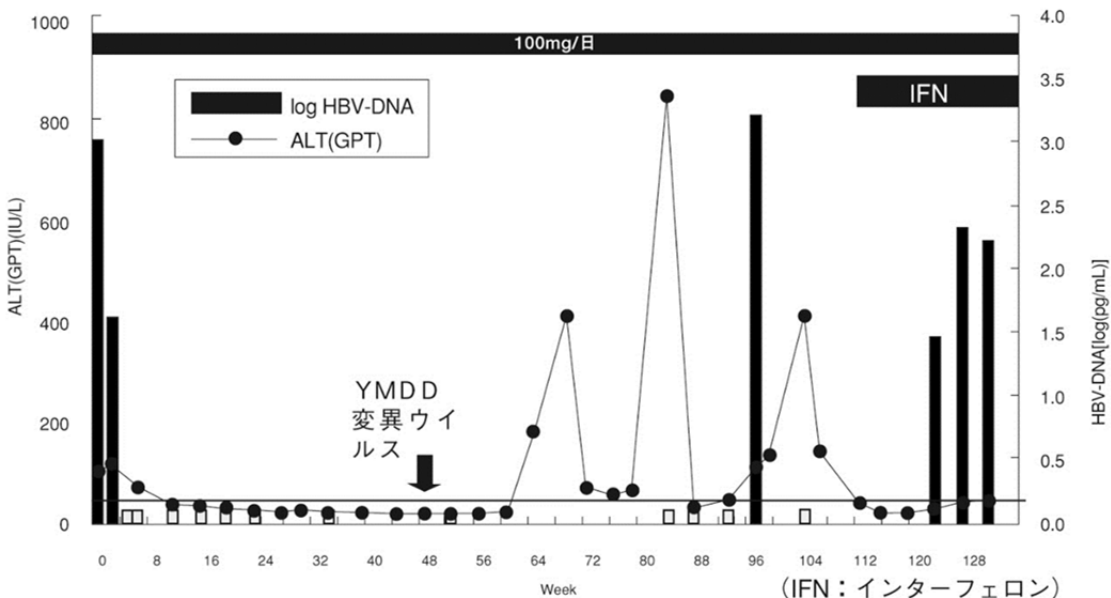
また、YMDD 変異ウイルス出現後も野生株は存続するため、投与中止に伴う野生株の再増殖を防ぐためにも本剤の投与を継続することが有益である。



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²²⁾。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¹⁾。



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

重要な基本的注意

(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 ヶ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及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 ヶ月間は臨床症状及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。

重要な基本的注意

(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）	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。

(解説)

スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤（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²³⁾。

ソルビトール

ラミブジン経口服液剤を単回投与した時の血漿中薬物動態に対するソルビトール含有液剤の影響を評価し

た海外の臨床試験において、併用によりラミブジンの AUC は、ソルビトール量に依存して減少したことから記載した。

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。

<製造販売後調査>

B 型慢性肝炎患者を対象とした使用成績調査 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 変異ウイルス出現は 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（再審査終了時）。

B 型慢性肝炎患者を対象とした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 変異ウイルス出現は 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（再審査終了時）。

非代償性肝硬変を含む B 型肝硬変患者を対象とした特定使用成績調査 306 例中、19 例（6.2%）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障害又は肝機能悪化 12 例（3.9%）であった。これら 12 例中、YMDD 変異ウイルス出現は 9 例（2.9%）であった（再審査終了時）。

また、本剤とヘプセラ錠との併用における使用成績調査 426 例中、22 例（5.2%）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、肝機能障害又は肝機能悪化 9 例（2.1%）であった。これら 9 例中、YMDD 変異ウイルス出現は 3 例（0.7%）であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は 1 例（0.2%）であった（再審査終了時）。

(解説)

B 型肝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「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項 2) B 型肝硬変参照）。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 γ -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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

また、製造販売後調査の結果を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) 血小板減少（0.61%^{注1)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 横紋筋融解症（頻度不明^{注2)}）があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) HIV 感染症に対するエピビル[®]錠、コンビビル[®]錠、エプジコム[®]錠（1錠中にラミブジン 150mg 又は 300mg を含有）の単独投与又は他の抗 HIV 薬との併用により、以下のような副作用が報告されている。
 - ①重篤な血液障害：赤芽球瘍、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[®]錠、コンビビル[®]錠、エプジコム[®]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。

(3) その他の副作用

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、発疹、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 ヶ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、投与終了の目安である下記の状態（「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項 用法・用量に関連する使用上の注意参照）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
- (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 ヶ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 ヶ月、最長例で約

5 ヶ月であった。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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内で本剤単独投与時に報告された副作用及び臨床検査値異常

	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
調査症例数	393	1740	361
副作用等の発現症例数	292	66	49
副作用等の発現件数	975	73	72
副作用等の発現症例率	74.30	3.79	13.57

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

† B型肝硬変を対象とした症例は含まれていない。

国内で本剤単独投与時に報告された副作用及び臨床検査値異常（つづき）

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

[†] 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

国内で本剤単独投与時に報告された副作用及び臨床検査値異常（つづき）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	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)
食欲不振	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)
痛風	1 (0.25)	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)
食欲減退	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)
血管障害	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)
高血圧	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)
臨床検査	240 (61.07)	12 (0.69)	9 (2.49)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	71 (18.07)	8 (0.45)	6 (1.66)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	67 (17.05)	1 (0.06)	0 (0.00)
好塩基球数増加	5 (1.27)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中アルブミン減少	5 (1.27)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中アミラーゼ増加	13 (3.31)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中ビリルビン増加	22 (5.60)	0 (0.00)	1 (0.28)
血中カルシウム減少	9 (2.29)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中カルシウム増加	4 (1.02)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中クロール減少	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中クロール増加	3 (0.76)	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)
血中コレステロール増加	13 (3.31)	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)
血中クレアチニン減少	7 (1.78)	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)
血中乳酸脱水素酵素減少	2 (0.51)	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)
血中カリウム異常	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中カリウム減少	5 (1.27)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中カリウム増加	10 (2.54)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中ナトリウム減少	4 (1.02)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中ナトリウム増加	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中尿素増加	9 (2.29)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中尿酸減少	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中尿酸増加	10 (2.54)	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)
心電図異常 QRS 波	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)
好酸球数増加	30 (7.63)	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)
尿中ブドウ糖陽性	17 (4.33)	0 (0.00)	0 (0.00)
ヘマトクリット減少	7 (1.78)	0 (0.00)	0 (0.00)
ヘマトクリット増加	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)
ヘモグロビン減少	8 (2.04)	0 (0.00)	0 (0.00)
ヘモグロビン増加	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)
リパーゼ減少	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)
リパーゼ増加	8 (2.04)	0 (0.00)	0 (0.00)
リンパ球数減少	9 (2.29)	0 (0.00)	0 (0.00)
リンパ球数増加	14 (3.56)	0 (0.00)	0 (0.00)
単球数減少	6 (1.53)	0 (0.00)	0 (0.00)
単球数増加	8 (2.04)	0 (0.00)	0 (0.00)
好中球数減少	12 (3.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
好中球数増加	7 (1.78)	0 (0.00)	0 (0.00)
血小板数減少	19 (4.83)	1 (0.06)	0 (0.00)
総蛋白減少	8 (2.04)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿中蛋白陰性	7 (1.78)	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)
プロトロンビン時間短縮	3 (0.76)	0 (0.00)	0 (0.00)
赤血球数減少	11 (2.80)	1 (0.06)	0 (0.00)
赤血球数増加	2 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)
白血球数減少	17 (4.33)	1 (0.06)	0 (0.00)
白血球数増加	16 (4.07)	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)
尿潜血陽性	24 (6.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿中蛋白陽性	22 (5.60)	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)
好塩基球数異常	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)

[†] B 型肝炎硬変を対象とした症例は含まれていない。

国内で本剤単独投与時に報告された副作用及び臨床検査値異常（つづき）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	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)
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)
血圧上昇	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)
肝機能検査値異常	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.83)

[†] B型肝硬変を対象とした症例は含まれていない。

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 ^{注)}	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)
	血中アマミラーゼ増加	—	—	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

B型肝硬変に対する特定使用成績調査で報告された副作用及び臨床検査値異常

器官分類	副作用	副作用等の発現症例数（件数）（％）	
調査症例数		306	
副作用発現例数		19	(6.21)
感染症および寄生虫症		7	(2.29)
	B型肝炎再活性化	4	(1.31)
	気管支肺炎アスペルギルス症	1	(0.33)
	B型肝炎	1	(0.33)
	尿路感染	1	(0.33)
肝胆道系障害		6	(1.96)
	肝機能異常	5	(1.63)
	肝不全	1	(0.33)
	肝炎	1	(0.33)
胃腸障害		3	(0.98)
	便秘	1	(0.33)
	びらん性十二指腸炎	1	(0.33)
臨床検査		1	(0.33)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.33)
	血中ビリルビン増加	1	(0.33)
肝機能検査異常		1	(0.33)
		2	(0.65)
		2	(0.65)
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）		2	(0.65)
	急性骨髄性白血病	1	(0.33)
眼障害		1	(0.33)
	肝細胞癌	1	(0.33)
血管障害		1	(0.33)
	アレルギー性結膜炎	1	(0.33)
血管障害		1	(0.33)
	高血圧	1	(0.33)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内で本剤とアデホビル ピボキシル併用時に報告された副作用及び臨床検査値異常

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	15	98	113
調査症例数	36	426	462
副作用等の発現症例数	1	22	23
副作用等の発現件数	1	37	38
副作用等の発現症例率	2.78%	5.16%	4.98%
副作用等の種類			
感染症および寄生虫症		3 (0.70%)	3 (0.65%)
B型肝炎		1 (0.23%)	1 (0.22%)
耐性病原体		2 (0.47%)	2 (0.43%)
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）		3 (0.70%)	3 (0.65%)
肝臓血管腫		1 (0.23%)	1 (0.22%)
肝の悪性新生物		2 (0.47%)	2 (0.43%)
代謝および栄養障害		2 (0.47%)	2 (0.43%)
糖尿病		1 (0.23%)	1 (0.22%)
食欲減退		1 (0.23%)	1 (0.22%)
精神障害		1 (0.23%)	1 (0.22%)
心身症		1 (0.23%)	1 (0.22%)
神経系障害		2 (0.47%)	2 (0.43%)
体位性めまい		1 (0.23%)	1 (0.22%)
頭痛		1 (0.23%)	1 (0.22%)
片麻痺		1 (0.23%)	1 (0.22%)
感覚鈍麻		1 (0.23%)	1 (0.22%)
意識消失		1 (0.23%)	1 (0.22%)
血管障害		1 (0.23%)	1 (0.22%)
高血圧		1 (0.23%)	1 (0.22%)
胃腸障害		2 (0.47%)	2 (0.43%)
腹部不快感		1 (0.23%)	1 (0.22%)
腹水		1 (0.23%)	1 (0.22%)
肝胆道系障害		6 (1.41%)	6 (1.30%)
肝硬変		1 (0.23%)	1 (0.22%)
肝機能異常		3 (0.70%)	3 (0.65%)
肝炎		1 (0.23%)	1 (0.22%)
黄疸		1 (0.23%)	1 (0.22%)
皮膚および皮下組織障害		3 (0.70%)	3 (0.65%)
アレルギー性皮膚炎		1 (0.23%)	1 (0.22%)
そう痒症		1 (0.23%)	1 (0.22%)
乾癬		1 (0.23%)	1 (0.22%)
筋骨格系および結合組織障害		1 (0.23%)	1 (0.22%)
背部痛		1 (0.23%)	1 (0.22%)
腎および尿路障害		3 (0.70%)	3 (0.65%)
尿管結石		1 (0.23%)	1 (0.22%)
腎症		1 (0.23%)	1 (0.22%)
腎機能障害		2 (0.47%)	2 (0.43%)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.23%)	1 (0.22%)
倦怠感		1 (0.23%)	1 (0.22%)
臨床検査	1 (2.78%)	4 (0.94%)	5 (1.08%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.23%)	1 (0.22%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.23%)	1 (0.22%)
β-N アセチルD グルコサミニダーゼ増加	1 (2.78%)	1 (0.23%)	1 (0.22%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (0.23%)	1 (0.22%)
血中クレアチニン増加		1 (0.23%)	1 (0.22%)
トランスアミナーゼ上昇		1 (0.23%)	1 (0.22%)

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	253		
検討症例数		260	242	169 (66.8)		
副作用発現例数 (%)		16 (6.2)	49 (20.2)	573		
副作用発現件数		25	85	測定例数	異常発現例数 (%)	
精神神経系	眠気		1 (0.4)	赤血球数 ↑	251	2 (0.8)
	頭痛	1 (0.4)	2 (0.8)	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)	10 (4.1)	ヘモグロビン ↓	251	1 (0.4)
	嘔気		8 (3.3)	ヘマトクリット ↑	251	5 (2.0)
	便秘		1 (0.4)	ヘマトクリット ↓	251	1 (0.8)
	腹痛		1 (0.4)	白血球数 ↑	250	3 (1.2)
	腹部不快感		1 (0.4)	白血球数 ↓	250	5 (2.0)
	嘔吐		1 (0.4)	好酸球 ↑	233	3 (1.3)
	右季助部痛	1 (0.4)	2 (0.8)	好中球 ↓	233	4 (1.7)
	胃部不快感		1 (0.4)	リンパ球 ↑	233	3 (1.3)
循環器系	心窩部痛		2 (0.8)	リンパ球 ↓	233	2 (0.9)
	血圧上昇		1 (0.4)	単球 ↑	233	5 (2.1)
	心電図変化 Q-S パターン		1 (0.4)	単球 ↓	233	1 (0.4)
呼吸器系	上気道炎		1 (0.4)	血小板数 ↓	250	17 (6.8)
皮膚系	脱毛	1 (0.4)		プロトロンビン時間 ↑	166	16 (9.6)
				プロトロンビン時間 ↓	166	1 (0.6)
その他	倦怠感	4 (1.5)	28 (11.6)	AST (GOT) ↑	253	120 (47.4)
	感冒様症状	3 (1.2)		ALT (GPT) ↑	253	137 (54.2)
	腹水	2 (0.8)	1 (0.4)	LDH ↑	250	42 (16.8)
	肝性脳症	1 (0.4)	1 (0.4)	γ-GTP ↑	250	41 (16.4)
	肝不全	1 (0.4)	1 (0.4)	γ-GTP ↓	250	1 (0.4)
	肝腫瘍	1 (0.4)		Al-P ↑	252	20 (7.9)
	黄疸	1 (0.4)	1 (0.4)	総ビリルビン ↑	252	21 (8.3)
	甲状腺癌	1 (0.4)	1 (0.4)	ZTT ↑	216	24 (11.1)
	腎不全	1 (0.4)	1 (0.4)	総蛋白 ↑	251	3 (1.2)
	肺出血 (呼吸不全)	1 (0.4)	1 (0.4)	総蛋白 ↓	251	4 (1.6)
	死亡	1 (0.4)	1 (0.4)	総蛋白 ↑ ↓	251	1 (0.4)
	敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	アルブミン ↓	250	9 (3.6)
	眼瞼浮腫感	1 (0.4)	1 (0.4)	総コレステロール ↑	243	6 (2.5)
	冷感	1 (0.4)	1 (0.4)	総コレステロール ↓	243	5 (2.1)
	疲労感		3 (1.2)	クレアチニン ↓	237	4 (1.7)
	尿濃染		2 (0.8)	尿酸 ↓	235	1 (0.4)
	発熱		1 (0.4)	CK (CPK) ↑	195	16 (8.2)
	アレルギー性 結膜炎		1 (0.4)	CK (CPK) ↓	195	2 (1.0)
	食道潰瘍		1 (0.4)	アミラーゼ ↑	222	3 (1.4)
	生理不順		1 (0.4)	リパーゼ ↑	155	3 (1.9)
	口唇ヘルペス		1 (0.4)	Na ↑	227	1 (0.4)
	鉄欠乏性貧血		1 (0.4)	Na ↓	227	3 (1.3)
痛風		1 (0.4)	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 型肝炎変患者を対象とした臨床試験結果は含まれていない。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
 該当資料なし

(6) 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）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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（ウサギ）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。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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ることが報告されている（乳汁中濃度： $<0.5\sim 8.2\mu\text{g/mL}$ ）。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。乳児の血清中のラミブジン濃度は18～28ng/mLであったとの報告がある。]

（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り、HIV感染女性とその乳児を対象とした乳汁及び乳児における抗レトロウイルス薬のPKパラメータが評価されている^{24), 25), 26), 27)}。

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。

11. 小児等への投与

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

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。

14. 適用上の注意

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）

（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。

15. その他の注意

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 2,000 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。]

（「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験」の項参照）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

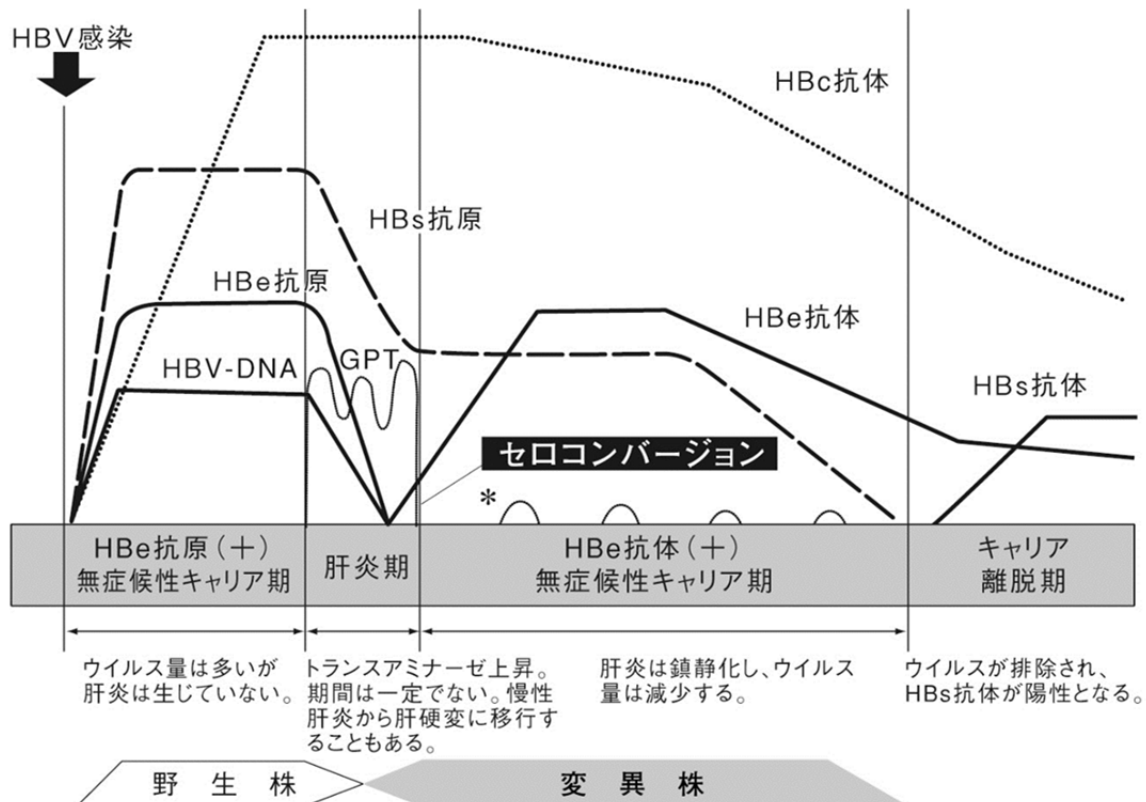
<参考資料>

HBV マーカーについて

表 13 HBV マーカーの意義²⁸⁾

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）
HBe 抗体	PreC 変異株の感染では、ウイルス量と相関しない 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

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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 律 神 経 系 ・ 平 滑 筋	(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^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 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 ⁺ 排泄量 31% 増加、浸透圧 22% 上昇	

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(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 ヶ月	600 以上
イヌ	90、520、3,000	3 ヶ月	90 以上
ラット	180、850、4,000	6 ヶ月	850 以上
イヌ	90、520、3,000	12 ヶ月	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

- 1) 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。
- 2) ラットにおける胎児器官形成期投与試験 (45、300、2,000mg/kg、1 日 2 回投与) では、胎児 F1 について無眼瞼症、曲尾、腎形成不全などの奇形の発生が中用量群でみられたが、追加試験では同様の所見は観察されず、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。
- 3) ウサギにおける胎児器官形成期投与試験 (7.5、20、45、150、500mg/kg、1 日 2 回投与) では 90mg/kg/日以上の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/日以上の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。
- 4) ラットにおける周産期、授乳期及び出生児投与試験 (母動物：90、450、2,000mg/kg、1 日 2 回投与、出生児：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. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- 製 剤：ゼフィックス[®]錠 100 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
- 有効成分：ラミブジン 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

2. 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）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取扱い上の留意点について
該当しない
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照
患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
- (3) 調剤時の留意点について
該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ゼフィックス錠 100：70錠（14錠×5）PTP

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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エピビル[®]錠、コンビビル[®]錠、エプジコム[®]錠（HIV感染症治療薬）
同 効 薬：アデホビル ピボキシル、エンテカビル水和物、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

9. 国際誕生年月日

1995年11月17日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2000年9月22日

承認番号：21200AMY00198000

11. 薬価基準収載年月日

2000年11月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

〔再審査結果通知年月日：2015年12月24日〕

14. 再審査期間

2012年10月21日終了

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19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。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ゼフィックス錠 100	113840501	6250020F1023	610443041

17. 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 ヶ月間は、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。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 谷川久一ほか：肝胆臓. 2000 ; 40 (1) : 171.
- 2) 谷川久一ほか：肝胆臓. 1998 ; 36 (4) : 597.
- 3) エピビル[®]錠添付文書
- 4) コンビビル[®]錠添付文書
- 5) エプジコム[®]錠添付文書
- 6) 角尾道夫ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1459.
- 7) 谷川久一ほか：肝胆臓. 1997 ; 35 (4) : 529.
- 8) 谷川久一ほか：肝胆臓. 1998 ; 36 (3) : 447.
- 9) Severini A, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1995 ; 39 (7) : 1430.
- 10) 芝田 仁ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (21) : 5451.
- 11) Sokal EM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000 ; 44 : 590.
- 12) Yuen GJ, et al. : J Clin Pharmacol. 1995 ; 35 : 1174.
- 13) Leeuwen R. : AIDS. 1992 ; 6 (12) : 1471.
- 14) 田窪孝年ほか：薬物動態. 1997 ; 12 : 92.
- 15) USPDI. 18版, 1998.
- 16) Moodley J, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 (5) : 1327.
- 17) Leeuwen R, et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 : 1166.
- 18) Mueller B, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1998 ; 42 : 3187.
- 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) Mirochnick M, et al. : Antimicrob Agents and Chemother. 2009 ; 53 : 1170.
- 25) Palombi L, et al. : Antivir Ther. 2012 ; 17 : 1511.
- 26) Shapiro RL, et al. : N Engl J Med. 2010 ; 362 : 2282.
- 27) Shapiro RL, et al. : J Infect Dis. 2005 ; 192 : 720.
- 28) 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

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における承認された効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【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

【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。

主要国における承認申請等の状況

国名	販売名	承認年月	含量	効能・効果	用法・用量
米国	Epivir-HBV [®]	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 [®]	1999年7月	100mg (錠剤)	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 —代償性肝疾患 (活発なウイルス増殖、持続的な血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の上昇、活動性の炎症及び/又は線維症の組織学的所見を伴う) ラミブジンの使用は、高い genetic barrier を有する代替抗ウイルス剤の使用が不可能又は適当でない場合にのみ考慮される。 —非代償性肝疾患 (ラミブジンとの交叉耐性を有さない第二選択薬との併用)	100mg×1回/日
香港	Zeffix [®]	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 [®]	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 [®]	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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

(FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA 及びオーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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（早期の胚死亡数の増加）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ることが報告されている（乳汁中濃度： $<0.5\sim 8.2\mu\text{g/mL}$ ）。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。乳児の血清中のラミブジン濃度は18～28ng/mLであったとの報告がある。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2013年12月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2016年12月)

参考：分類の概要

FDA Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び EU の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「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）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2013年12月)	<p>Pediatric Use EPIVIR-HBV is indicated for the treatment of chronic hepatitis B virus infection in pediatric patients aged 2 to 17 years. The safety and efficacy of EPIVIR-HBV in pediatric patients younger than 2 years have not been established.</p>
英国の SPC (2016年7月7日)	<p>Posology and method of administration Paediatric population The safety and efficacy of Zeffix in infants, children and adolescents aged below 18 years have not been established. Currently available data are described but no recommendation on a posology can be made. Special warnings and precautions for use Paediatric patients Lamivudine has been administered to children (2 years and above) and adolescents with compensated chronic hepatitis B. However, due to limitations of the data, the administration of lamivudine to this patient population is not currently recommended.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

[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

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1

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)

<http://jp.gsk.com>