

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に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

ラバミコム[®]配合錠「アメル」

〈ラミブジン・アバカビル硫酸塩配合剤〉

LABAMICOM[®] Combination Tab. 「AMEL」

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 300mg、アバカビル硫酸塩 702mg（アバカビルとして 600mg）を含有する。
一般名	和名：ラミブジン、アバカビル硫酸塩 洋名：Lamivudine、Abacavir Sulfate
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：2019年8月15日 薬価基準収載年月日：2019年12月13日 発売年月日：2019年12月13日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2021年5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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://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。この変更に合わせて、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.info.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、添付文書で赤字・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があり，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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	14
		3. 臨床成績	15
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 一般名	2	2. 薬理作用	16
3. 構造式又は示性式	3	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	3	1. 血中濃度の推移・測定法	17
5. 化学名（命名法）	3	2. 薬物速度論的パラメータ	20
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	20
7. CAS 登録番号	4	4. 分布	20
		5. 代謝	21
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	21
1. 物理化学的性質	5	7. トランスポーターに関する情報	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	8. 透析等による除去率	22
3. 有効成分の確認試験法	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 有効成分の定量法	6	1. 警告内容とその理由	23
		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	23
IV. 製剤に関する項目		3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
2. 製剤の組成	7	5. 慎重投与内容とその理由	24
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	7. 相互作用	26
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	8. 副作用	27
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	9. 高齢者への投与	28
7. 溶出性	9	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	29
8. 生物学的試験法	12	11. 小児等への投与	29
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
10. 製剤中の有効成分の定量法	12	13. 過量投与	30
11. 力価	12	14. 適用上の注意	30
12. 混入する可能性のある夾雑物	12		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13		
14. その他	13		

15. その他の注意	30
16. その他	31

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	32
2. 毒性試験	32

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	33
2. 有効期間又は使用期限	33
3. 貯法・保存条件	33
4. 薬剤取扱い上の注意点	33
5. 承認条件等	33
6. 包装	33
7. 容器の材質	33
8. 同一成分・同効薬	34
9. 国際誕生年月日	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
11. 薬価基準収載年月日	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	34
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	34
14. 再審査期間	34
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
16. 各種コード	34
17. 保険給付上の注意	34

X I. 文献

1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36

X III. 備考

その他の関連資料	37
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラバミコム配合錠「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 26 年 11 月 21 日 薬食発 1121 第 2 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、令和元年 8 月に承認を取得して同年 12 月に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) ラミブジン：受動拡散により細胞内に入ったラミブジンは、デオキシシチジンキナーゼにより一リン酸体に変換され、デオキシシチジン一リン酸キナーゼとヌクレオシドニリン酸キナーゼにより活性代謝物であるラミブジン三リン酸へと逐次リン酸化される⁷⁾。三リン酸化体は天然ヌクレオチドの DNA への組み込みを競合的に阻害したり、3'-ヒドロキシル基を欠くため新生プロウイルス DNA 鎖の伸長を終結させたりすることによりウイルス遺伝子の複製を阻害する⁸⁾。
- 2) アバカビル：細胞内では初めにアデノシンホスホトランスフェラーゼにより一リン酸化される。
一リン酸化体は次に(-) - カルボビル 5' - 一リン酸に変換されると、細胞内キナーゼにより二リン酸化体さらに三リン酸化体へと順次リン酸化される。カルボビル 5' - 三リン酸は逆転写酵素により新生 DNA 中に取り込まれるが、3'-ヒドロキシル基を欠くためプロウイルス DNA の伸長を停止させる⁹⁾。
- 3) 重大な副作用として、過敏症、重篤な血液障害、膵炎、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)、横紋筋融解症、ニューロパシー、錯乱、痙攣、心不全、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ラバミコム[®]配合錠「アメル」

(2) 洋名：

LABAMICOM[®] Combination Tab. 「AMEL」

(3) 名称の由来：

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会により商標登録された統一ブランド名称「ラバミコム」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

ラミブジン(JAN)

アバカビル硫酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

1) ラミブジン

Lamivudine (JAN)、lamivudine (INN)

2) アバカビル硫酸塩

Abacavir Sulfate (JAN)、abacavir (INN)

(3) ステム：

1) ラミブジン

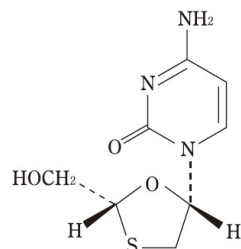
抗悪性腫瘍剤、抗ウイルス剤：-vudine

2) アバカビル硫酸塩

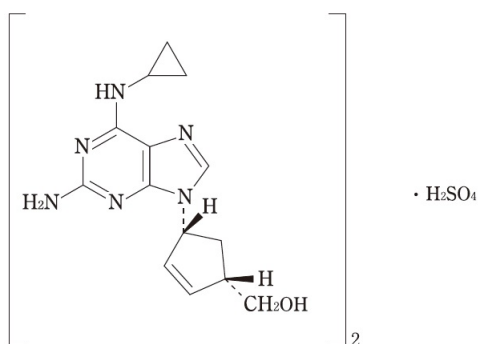
炭素環ヌクレオシド：-cavir

3. 構造式又は示性式

ラミブジン



アバカビル硫酸塩



4. 分子式及び分子量

(1) ラミブジン :

分子式 : $C_8H_{11}N_3O_3S$

分子量 : 229.26

(2) アバカビル硫酸塩 :

分子式 : $(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$

分子量 : 670.74

5. 化学名(命名法)

(1) ラミブジン :

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

(2) アバカビル硫酸塩 :

(-)-{(1*S*,4*R*)-4- [2-amino-6-(cyclopropylamino)purin-9-yl] cyclopenta-2-enyl}
methanol hemisulfate(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 ラミブジン : 3TC

アバカビル : ABC

7. CAS 登録番号

(1) ラミブジン :

134678-17-4

(2) アバカビル硫酸塩 :

188062-50-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

1) ラミブジン：

白色の結晶である。

2) アバカビル硫酸塩：

白色の粉末である。

(2) 溶解性：

1) ラミブジン：

溶 媒	日局表現
水	やや溶けやすい

2) アバカビル硫酸塩：

溶 媒	日局表現
水	やや溶けにくい
メタノール	溶けにくい

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) ラミブジン：

赤外吸収スペクトル測定法(ペースト法)

(2) アバカビル硫酸塩：

1) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

2) 液体クロマトグラフィー

3) 硫酸塩

4. 有効成分の定量法

(1) ラミブジン：

液体クロマトグラフィー

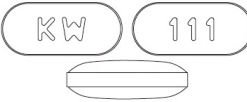
(2) アバカビル硫酸塩：

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 :

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード (表/裏)
ラバミコム 配合錠「アメル」	フィルムコーティング錠		KW/111
	だいたい色	短径：約 9.0mm 長径：約 20.5mm 厚さ：約 8.3mm 質量：約1291.5mg	

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

IV-1-(1) 参照
錠剤本体に表示。

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

1錠中、ラミブジン 300mg、アバカビル硫酸塩 702mg (アバカビルとして 600mg) を含有する。

(2) 添加物 :

結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、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 5 号アルミニウムレーキ、カルナウバロウ

(3) その他 :

該当資料なし

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

(1) 加速試験での安定性¹⁾：

試験区分	加速試験
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±2℃、湿度：75±5%RH
包装形態	バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
ラバミコム配合錠「アメル」	バラ包装	性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

(2) 過酷試験での安定性²⁾：

ラバミコム配合錠「アメル」で実施した開封後の安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40℃±2℃、遮光 (温度)	気密容器	90 日間	外観、溶出性、含量、 純度試験、硬度	規格値内
25±2℃、 75±5%RH、遮光 (湿度)	開放	1 日	外観	1 日目に割れが認められた。
	ポリセロ分包	7 日間	外観	4 日目：変化なし。 7 日目：割れが認められた。
25±2℃、 60±5%RH、遮光 (湿度)	開放	1 日	外観	1 日目に割れが認められた。
	ポリセロ分包	90 日間	外観	規格内
25±2℃、 75±5%RH、遮光 (湿度)	インダクションシール開封、 ポリ瓶キャップ密栓、乾燥剤なし	60 日間	外観、溶出性、含量、 純度試験、硬度 (60 日目は外観のみ)	30 日目：規格値内 60 日目：割れが認められた。
25±2℃、 120 万 lx・hr (光)	気密容器	120 万 lx・hr	外観、溶出性、含量、 純度試験、硬度	規格値内
	開放	120 万 lx・hr	外観、溶出性、含量、 純度試験、硬度	規格値内

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³⁾

(1) 溶出挙動における類似性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ラミブジン・アバカビル硫酸塩配合剤であるラバミコム配合錠「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃
回転数	50 回転、100 回転

判定基準：ラミブジン・アバカビル

回転数	試験液	判定
50	pH1.2	15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH5.0 pH6.8 水	f2 関数の値が 42 以上である。
	pH5.0	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
100	pH5.0	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

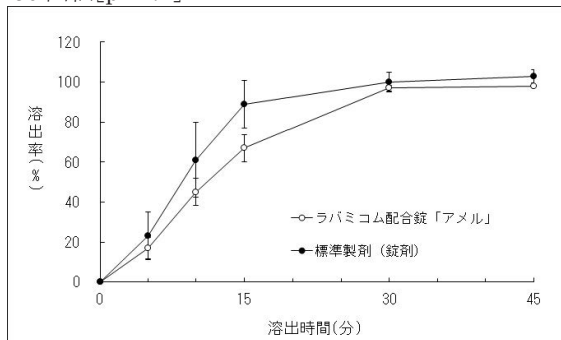
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は pH1.2 (50 回転)において類似性が得られなかったが、その他の試験条件においては溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

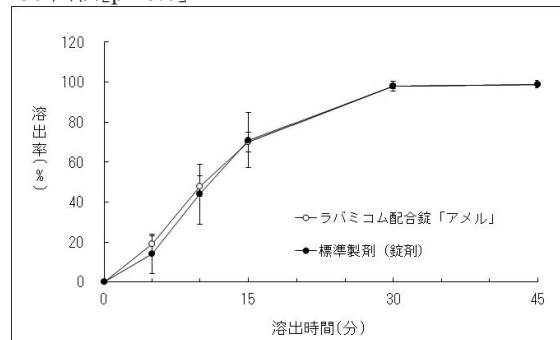
1) ラミブジン

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

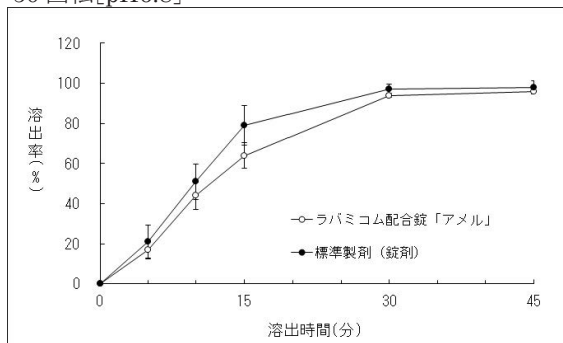
50 回転 [pH1.2]



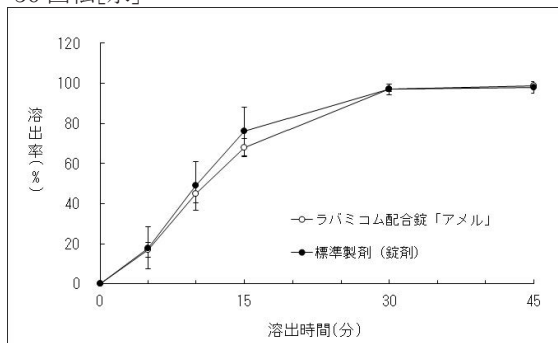
50 回転 [pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH5.0]

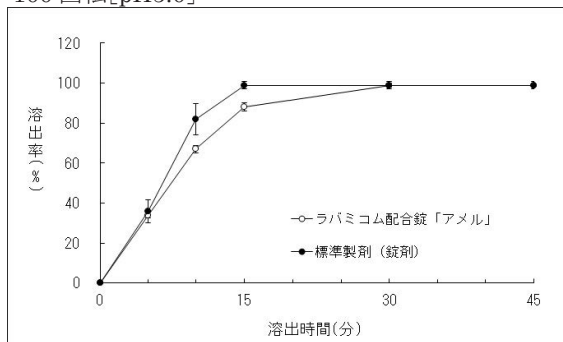


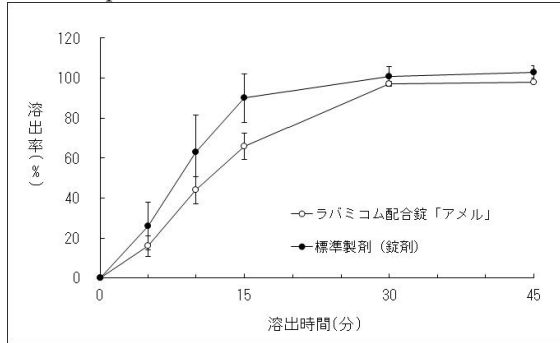
表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率又は f2 値	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%付近	15分	89	67	不適
		pH5.0	f2 :	15分	71	70	適合
			42 以上	30分	98	98	
				45分	99	99	
	pH6.8	f2 :	15分	79	64	適合	
42 以上		30分	97	94			
		45分	98	96			
	100	水	f2 :	15分	76	68	適合
			42 以上	30分	97	97	
				45分	98	99	
		pH6.8	85%以上	15分	99	88	適合

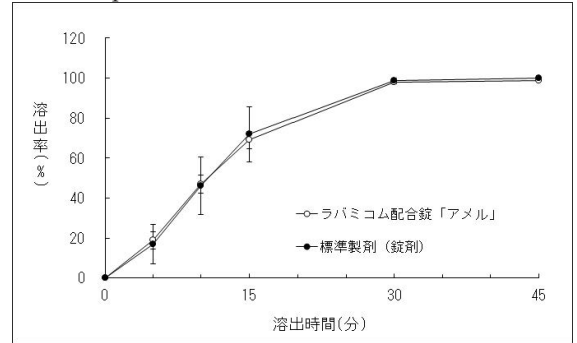
2) アバカビル

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

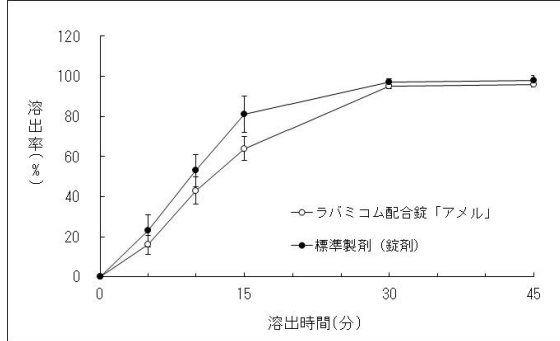
50 回転 [pH1.2]



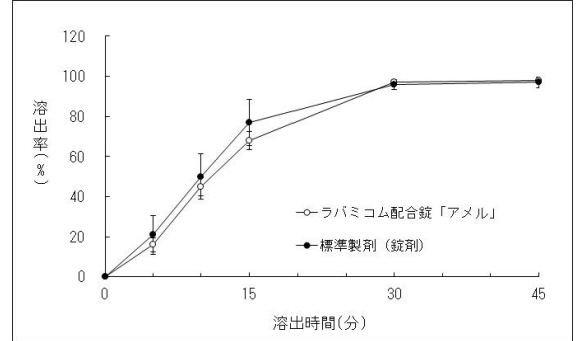
50 回転 [pH5.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH5.0]

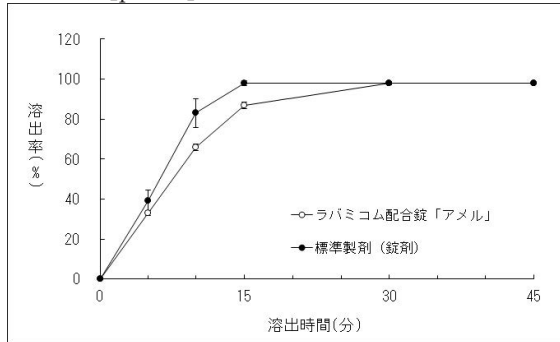


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率又はf2値	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%付近	15分	90	66	不適
		pH5.0	f2: 42以上	15分 30分 45分	72 99 100	69 98 99	適合
		pH6.8	f2: 42以上	15分 30分 45分	81 97 98	64 95 96	適合
		水	f2: 42以上	15分 30分 45分	77 96 97	68 97 98	適合
	100	pH6.8	85%以上	15分	98	87	適合

(2) 溶出規格

日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法に基づき試験を実施し、以下の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量		回転数	試験液	規定時間	溶出率
ラミブジン	300mg	50rpm	日本薬局方溶出試験第2液	30分	80%以上
アバカビル	600mg			30分	80%以上

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

- (1)液体クロマトグラフィー
- (2)薄層クロマトグラフィー

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

該当しない

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14.その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV 感染症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので、ラミブジン又はアバカビルの用量調節が必要な次の患者には個別のラミブジン製剤又はアバカビル製剤を用いること。なお、ラミブジン製剤及びアバカビル製剤の使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を熟読すること。
 - 1) 腎機能障害(クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満)を有する患者[ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。]
 - 2) 肝障害患者(ただし、重度の肝障害患者には投与禁忌である) [アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。]
 - 3) 12 歳未満の小児患者
 - 4) 体重 40kg 未満の患者
 - 5) アバカビル又はラミブジンのいずれかによる副作用が疑われ、本剤の投与を中止した患者
- (2) 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてラミブジン含有製剤又はアバカビル含有製剤を併用投与しないこと。
- (3) 無症候性 HIV 感染症に関する治療開始については、CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量が指標とされている。よって、本剤の使用にあたっては、患者の CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を確認するとともに、最新のガイドライン^{4~6)}を確認すること。
- (4) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。

2. 用法及び用量

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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) アバカビルによる過敏症の徴候又は症状を発現した場合は、本剤を投与中止すること。
- (2) 本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において、因果関係が特定されない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(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)：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

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

- 核酸系逆転写酵素阻害薬 : ジドブジン、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、エムトリシタビン
- 非核酸系逆転写酵素阻害薬 : ネビラピン、エファビレンツ、エトラビルン、リルピビルン塩酸塩
- プロテアーゼ阻害薬 : インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビル メシル酸塩、リトナビル、ネルフィナビル メシル酸塩、ロピナビル、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ダルナビルエタノール付加物
- インテグラーゼ阻害薬 : ラルテグラビルカリウム、エルビテグラビル、ドルテグラビルナトリウム
- 侵入阻害薬(CCR5 阻害薬) : マラビロク

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 :

1) ラミブジン :

受動拡散により細胞内に入ったラミブジンは、デオキシシチジンキナーゼにより一リン酸体に変換され、デオキシシチジン一リン酸キナーゼとヌクレオシドニリン酸キナーゼにより活性代謝物であるラミブジン三リン酸へと逐次リン酸化される⁷⁾。三リン酸化体は天然ヌクレオチドの DNA への組み込みを競合的に阻害したり、3'-ヒドロキシル基を欠くため新生プロウイルス DNA 鎖の伸長を終結させたりすることによりウイルス遺伝子の複製を阻害する⁸⁾。

2) アバカビル :

細胞内では初めにアデノシンホスホトランスフェラーゼにより一リン酸化される。一リン酸化体は次に(-)-カルボビル 5'-一リン酸に変換されると、細胞内キナーゼにより二リン酸化体さらに三リン酸化体へと順次リン酸化される。カルボビル 5'-三リン酸は逆転写酵素により新生 DNA 中に取り込まれるが、3'-ヒドロキシル基を欠くためプロウイルス DNA の伸長を停止させる⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 :

該当資料なし

(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¹⁰⁾：

健康成人男子にラバミコム配合錠「アメル」を1錠投与した場合

ラミブジン：2.05±0.89時間

アバカビル：1.13±0.72時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁰⁾：

ラミブジン・アバカビル硫酸塩配合剤であるラバミコム配合錠「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、ラバミコム配合錠「アメル」又は標準製剤を健康成人男子39例(1群20例、19例)に単回経口投与し、血漿中ラミブジン及びアバカビル濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号)」に準じ、非盲検下における2剤2期のクロスオーバー法を用いた。初めの2泊3日の入院期間を第I期とし、2回目の入院期間を第II期とした。 なお、第I期と第II期の間の休薬期間は7日間以上とした。
投与条件	被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にラミブジン300mg及びアバカビル硫酸塩702mg(アバカビルとして600mg)含有するラバミコム配合錠「アメル」1錠又は標準製剤1錠を150mLの水とともに単回経口投与した。
採血時点	第I期及び第II期ともに採血は下記の通りとした。 ラミブジン：投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12及び24時間後の14時点 アバカビル：投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8及び12時間後の13時点
分析法	LC/MS/MS法

1) ラミブジン

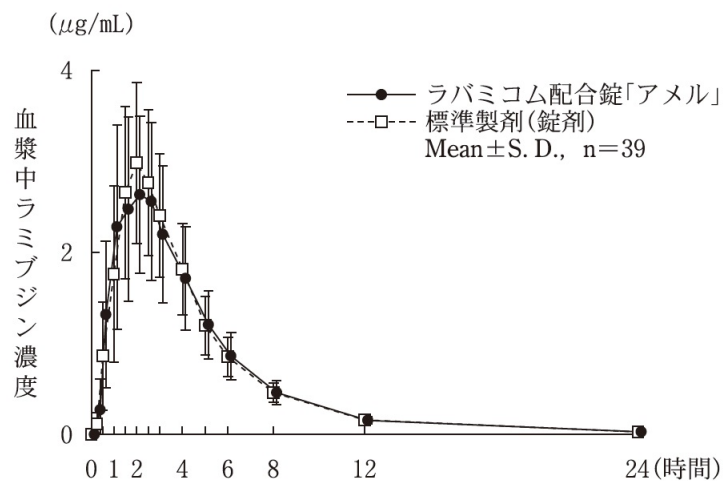
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→24) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラバミコム配合錠 「アメル」	14.23±2.84	3.34±0.85	2.05±0.89	4.33±0.43
標準製剤(錠剤)	14.41±2.54	3.38±0.69	2.08±0.66	4.32±0.45

(Mean±S.D.,n=39)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→24)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(0.98)$	$\log(0.98)$
90%信頼区間(%)	$\log(0.95) \sim \log(1.02)$	$\log(0.92) \sim \log(1.04)$



なお、血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) アバカビル

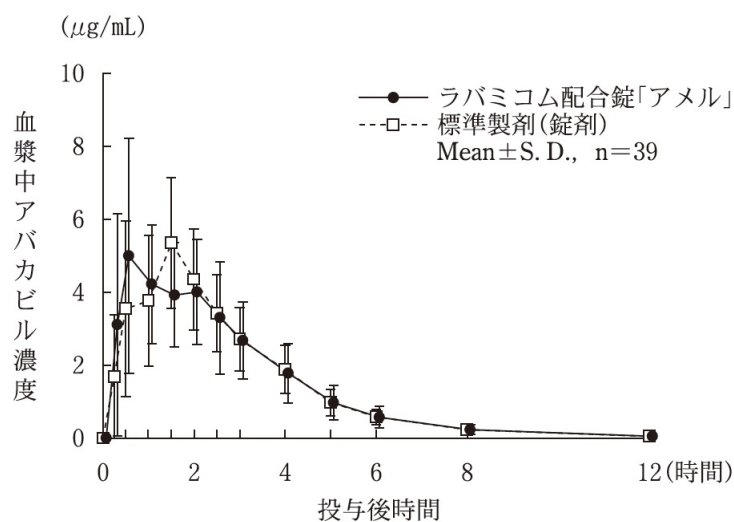
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→12) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ラバミコム配合錠 「アメル」	16.73±4.15	6.72±2.42	1.13±0.72	1.67±0.24
標準製剤(錠剤)	16.70±3.37	6.26±1.51	1.44±0.66	1.65±0.23

(Mean±S.D.,n=39)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→12)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.00)$	$\log(1.04)$
90%信頼区間(%)	$\log(0.97) \sim \log(1.02)$	$\log(0.96) \sim \log(1.14)$



なお、血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・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」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：
該当資料なし
- (4) 消失速度定数¹⁰⁾：
1) ラミブジン：
 $0.162 \pm 0.017(\text{hr}^{-1})$
2) アバカビル：
 $0.4243 \pm 0.0631(\text{hr}^{-1})$
- (5) クリアランス：
該当資料なし
- (6) 分布容積：
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率：
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性：
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性：
1) ラミブジン：

ラミブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中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) アバカビル :

動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤通過性であることが示されている。また、動物(ラットのみ)において、アバカビルの 500mg/kg/日又はそれ以上の投与量(ヒト全身曝露量(AUC)の 32 ~ 35 倍)で、胚又は胎児に対する毒性(胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加)が認められたとの報告がある。

(3) 乳汁への移行性 :

1) ラミブジン :

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 : < 0.5-8.2 μ g/mL)¹¹⁾。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。

2) アバカビル :

アバカビルの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は 0.9 であることが報告されている。¹²⁾

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 :

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

該当資料なし

(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 :

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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】

(1)過敏症：

1)海外の臨床試験において、アバカビル投与患者の約5%に過敏症の発現を認めており、まれに致死的となることが示されている。アバカビルによる過敏症は、通常、アバカビル製剤による治療開始6週以内(中央値11日)に発現するが、その後も継続して観察を十分に行うこと。

2)アバカビルによる過敏症では以下の症状が多臓器及び全身に発現する。

- ・ 皮疹
- ・ 発熱
- ・ 胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)
- ・ 疲労感、倦怠感
- ・ 呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等

このような症状が発現した場合は、直ちに担当医に報告させ、アバカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止すること。

3)アバカビルによる過敏症が発現した場合には、決してアバカビル含有製剤を再投与しないこと。本剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死に至る可能性がある。

4)呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えられる症状が発現した場合あるいは胸部X線像異(主に浸潤影を呈し、限局する場合もある)が認められた場合でも、アバカビルによる過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。

5)患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、アバカビル含有製剤を二度と服用しないよう十分指導すること。

(「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)

(2)B型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。

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)】

(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[特に、本剤の投与に際しては、アバカビル含有製剤の服用経験を必ず確認し、アバカビルによる過敏症の既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと。](「警告」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)

(2) 重度の肝障害患者[アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.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.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) 腭炎を発症する可能性のある患者(腭炎の既往歴のある患者、腭炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者)[腭炎を再発又は発症する可能性がある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (2) 肝障害患者[血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある(「禁忌」、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)]
- (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の HIV-2 感染症患者に対する有効性・安全性は確認されていない。
- (2) 本剤は HIV 感染症治療の経験を有する医師が投与を行うこと。
- (3) 本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。
 - ・ アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与により初回より重篤な再発が認められる。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるため、アバカビルによる過敏症が疑われた患者には、決して再投与しないこと。
 - ・ アバカビル含有製剤を中止した理由を再度検討し、アバカビルと過敏症との関連性が否定できない場合は再投与しないこと。
 - ・ 投与中止前に過敏症の主な症状(皮疹、発熱、胃腸症状等)の1つのみが発現していた患者には、本剤の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、必要に応じて入院のもとで投与を行うこと。
 - ・ 過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対しても、直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を行うこと。
- (4) 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

- 1) 本剤に関する臨床試験実施を含め、更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること。
- 2) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の**身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。**
- 3) アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されている徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)及び呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等が発現した場合は、直ちに担当医に報告し、本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。また、過敏症を注意するカードは常に携帯すること。
- 4) アバカビル含有製剤の再投与により重症又は致死的な過敏症が数時間以内に発現する可能性がある。したがって、本剤の服用を中断した後に**再びアバカビル含有製剤を服用する際には、必ず担当医に相談すること。**担当医又は医療施設が変わる場合には本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えること。
- 5) 抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への HIV 感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。
- 6) 抗 HIV 療法が、血液等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
- 7) 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるため、本剤に加えてラミブジン含有製剤又はアバカビル含有製剤をさらに追加して服用しないこと。
- (5) ラミブジン及びアバカビルを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、**重篤な乳酸アシドーシス**(全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等)、**肝毒性**(脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む)が、女性に多く報告されているので、上記の**乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常**が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。
特に、肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。
- (6) ラミブジンの薬剤耐性プロファイル等のウイルス学的特性はエムトリシタビンと類似しているため、本剤とエムトリシタビンを含む製剤を併用しないこと。また、エムトリシタビンを含む抗 HIV 療法においてウイルス学的効果が得られず、HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合、エムトリシタビンを本剤に変更するのみで効果の改善は期待できない。
- (7) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染(マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現するとの報告があるため、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- (8) 本剤の投与によりまれに膵炎があらわれることがある。**膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法**

を受けている患者)では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。本剤投与中に膵炎を疑わせる**重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇**があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し、画像診断等による観察を十分行うこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

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	ラミブジンの AUC が 43% 増加し、全身クリアランスが 30%、腎クリアランスが 35% 減少したとの報告がある。	腎臓における排泄がラミブジンとトリメトプリムで競合すると考えられている。
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。
エタノール	アバカビルの代謝はエタノールによる影響を受ける。アバカビルの AUC が約 41% 増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかったとの報告がある。アバカビルの安全性の観点から、臨床的に重要な相互作用とは考えられていない。	アルコールデヒドロゲナーゼの代謝基質として競合すると考えられている。
メサドン	メサドンのクリアランスが 22% 増加したことから、併用する際にはメサドンの増量が必要となる場合があると考えられる。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった(Cmax が 35% 減少し、tmax が 1 時間延長したが、AUC は変化しなかった)。	機序不明

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用(頻度不明)

1) 過敏症：

アバカビル投与により発熱又は皮疹を伴う多臓器及び全身性の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、以下に示すような徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。

皮膚：皮疹(通常、斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹)、多形紅斑

消化器：嘔気、嘔吐、下痢、腹痛、口腔潰瘍

呼吸器：呼吸困難、咳、咽頭痛、急性呼吸促迫症候群、呼吸不全

精神神経系：頭痛、感覚異常

血液：リンパ球減少

肝臓：肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇)、肝不全

筋骨格：筋痛、筋変性(横紋筋融解、筋萎縮等)、関節痛、CK(CPK)上昇

泌尿器：クレアチニン上昇、腎不全

眼：結膜炎

その他：発熱、嗜眠、倦怠感、疲労感、浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー

2) 次のような症状があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

① 重篤な血液障害：赤芽球癆、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

⑦ 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)

(3) その他の副作用：

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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(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：

「1. 警告内容とその理由」「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照

9. 高齢者への投与

ラミブジン及びアバカビルの高齢者における薬物動態は検討されていない。高齢者に対し本剤を投与する場合には、患者の肝、腎、及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分考慮し慎重に投与すること。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験においてラミブジン及びアバカビルに関して次のことが報告されている。
- ラミブジン：ラミブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中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。
- アバカビル：動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤通過性であることが示されている。また、動物(ラットのみ)において、アバカビルの 500mg/kg/日又はそれ以上の投与量(ヒト全身曝露量(AUC)の 32 ~ 35 倍)で、胚又は胎児に対する毒性(胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加)が認められたとの報告がある。
- ラミブジン/アバカビル共通：ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。また、非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象と NRTI の子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。
- [ラミブジン：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)¹¹⁾。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。
- アバカビル：アバカビルの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は 0.9 であることが報告されている¹²⁾。また、一般に、HIV の乳児への移行を避けるため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳すべきでない。]

11. 小児等への投与

本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので、ラミブジン又はアバカビルの用量調節が必要である 12 歳未満の小児患者には、個別のラミブジン製剤又はアバカビル製剤を用いること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候・症状：ラミブジン、アバカビル共に急性過量投与による特有の徴候、症状は認められていない。

処置：過量投与時には、患者を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。具体的なデータは示されていないが、ラミブジンは透析可能であることから、必要に応じ血液透析を行うことを考慮すること。なお、アバカビルが腹膜透析や血液透析により除去されるかどうかは明らかでない。

14. 適用上の注意

該当資料なし

15. その他の注意

- (1) 本剤の有効成分の一つであるラミブジンについては、遺伝毒性試験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。また、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報告がある。[ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では $300\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では $2000\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の10倍(マウス)及び58倍(ラット)までの曝露量において、発がん性は認められなかった。]
- (2) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、細菌を用いた試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及び *in vivo* 小核試験では陽性を認めた。これらの結果は、*in vivo* 及び *in vitro* において、本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用を有することを示している。
- (3) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、マウス及びラットにおける長期がん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告がある(ヒト全身曝露量(AUC)の24～32倍。ただし包皮腺(ヒトにおいて該当する器官は存在しない)の腫瘍については6倍。)ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上の有益性を十分に検討すること。
- (4) 本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、アバカビルを2年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認められた(ヒト全身曝露量(AUC)の7～24倍の用量)。
- (5) 海外で実施されたプロスペクティブ試験($n = 1956$)において、アバカビルの投与開始前に *HLA-B*5701* のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施し *HLA-B*5701* 保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ7.8% (66/847)、3.4% (27/803)、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ2.7% (23/842)、0.0% (0/802)であり、*HLA-B*5701* のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する($p <$

0.0001)ことが示された。また、本試験結果では *HLA-B*5701* をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた 66 例中 30 例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症症例 23 例全例が *HLA-B*5701* を有していた。

日本人における過敏症と *HLA-B*5701* 保有の関連性については不明であり、*HLA-B*5701* の保有率は白人では 5～8%、日本人では 0.1%との報告がある。

- (6) 抗 HIV 薬の多剤併用療法を受けている患者を対象に心筋梗塞の発現頻度を調査したプロスペクティブ観察疫学研究において、アバカビルの使用開始から 6 ヶ月以内の患者で心筋梗塞のリスクが増加するとの報告があるが、臨床試験の統合解析を実施した結果、対照群と比較してアバカビル投与群の過度な心筋梗塞のリスクは認められなかった。アバカビルと心筋梗塞の関連については、現在のところ結論は出ていない。予防措置として、アバカビルを含む抗 HIV 療法を開始する場合には、冠動脈性心疾患の潜在的リスクを考慮し、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙等の改善可能なすべてのリスク因子を最小化させるための措置をとること。

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 :

該当資料なし

(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 :

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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）

有効成分：ラミブジン 劇薬

アバカビル硫酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

〈安定性試験〉¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、ラバミコム配合錠「アメル」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：有り

「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14.適用上の注意」参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう、医師に要請すること。

6. 包装

バラ 30 錠

7. 容器の材質

ポリエチレン瓶（シール（アルミニウム）＋ポリプロピレンキャップ）、乾燥剤

8. 同一成分・同効薬

同一成分：エプジコム配合錠(ヴィーブヘルスケア)

同効薬：ジドブジン、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、 テノホビル ジソプロキシ
ルフマル酸塩、エムトリシタビン 等

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

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：2019年8月15日

承認番号：30100AMX00171

11. 薬価基準収載年月日

2019年12月13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

該当しない

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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
ラバミコム配合錠 「アメル」	126991801	6250102F1040	622699101

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

HIV感染者の障害者認定が実施された患者には医療費の公費負担制度が適用される。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(無包装)
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性(溶出挙動比較)
- 4) Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. (DHHS,<http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>)
- 5) 抗 HIV 治療ガイドライン(<http://www.haart-support.jp/>)
- 6) HIV 感染症「治療の手引き」(<http://www.hivjp.org/>)
- 7) グッドマン・ギルマン：薬理書(下) 第 12 版, 廣川書店, 2123 (2013)
- 8) グッドマン・ギルマン：薬理書(下) 第 12 版, 廣川書店, 2116 (2013)
- 9) グッドマン・ギルマン：薬理書(下) 第 12 版, 廣川書店, 2125 (2013)
- 10) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 11) Moodley,J.,et al. : J Infect Dis,178,1327-1333 (1998)
- 12) Shapiro,R.L.,et al. : Antiviral Therapy,18,585-590 (2013)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

過敏症を注意するカード(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】に記載のカード)

(表面)

ラバミコム®配合錠「アメル」を服用する患者さんへ	
あなたの担当医師の電話番号 ※このカードは必ず常に携帯してください	
病院・医院名： _____	
診療科名： _____	
担当医師名： _____	TEL(_____)
担当医師名： _____	TEL(_____)
先生方へ	重篤な症状が発現した場合には、血管ならびに気道等を確保した上で血圧及び呼吸の管理につとめ、経過観察を行うなどの一般的な対症療法を実施してください。
共和薬品工業株式会社	
O2LBM*C01Z01 作成年月 2019年8月	

(裏面)

アバカビルを成分として含む薬を服用すると、 過敏症(アレルギー症状) が起こる場合があります。過敏症が起きた患者さんがラバミコム®配合錠「アメル」の服用を続けると、生命にかかわる重大な事態となる場合があります。 次のような場合は、ただちに担当医師に連絡し、服用を中止するべきかどうか指示を受けてください。	
1. 発疹が起こった場合	
2. 下記の4つのグループのうち2つ以上のグループにあてはまる症状が起こった場合	
発熱	ねむけ、倦怠感、筋肉や関節の痛み、頭痛
吐き気、嘔吐、下痢、腹痛	息切れ、のどの痛み、せき
このような過敏症のためにこの薬の服用を中止した場合は、 その後絶対にアバカビル含有製剤を服用しないでください。 このような過敏症を経験した人がこの薬を再び服用すると、数時間以内により強い過敏症の症状があらわれ、生命にかかわるほどの血圧低下が発現したり、死に至るおそれがあります。	

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

ラバミコム配合錠「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25℃75%RH)の条件下において、60日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であったが、90日目に含量低下により規格外となった。光の条件下においては、60万lx・hrまでは規格値の範囲内であったが、120万lx・hrで含量低下および類縁物質の増加(純度試験)により規格外となった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	だいたい色のフィルムコーティング錠	だいたい色の皮膜及び白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質	適合	適合	適合	適合
定量(アバカビル) ※1	95.0～105.0%	97.3	98.0	96.5	94.4 (規格外)
定量(ラミブジン) ※1	95.0～105.0%	98.0	97.2	95.5	94.5 (規格外)

※1.3回の平均値(%)

光(25±2℃、120万lx・hr※1、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	だいたい色のフィルムコーティング錠	だいたい色の皮膜及び白色の粉末	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質	適合	適合	不適 (規格外)
定量(アバカビル) ※2	95.0～105.0%	97.6	98.8	95.4 (規格外※3)
定量(ラミブジン) ※2	95.0～105.0%	97.7	98.6	96.0 (規格外※3)

※1.1000lx、50日間

※2.3回の平均値(%)

※3.n=3で規格外の値を含む

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第3版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、(株)じほう、2015)を参考にした。

使用器具：

テルモシリンジラテックスフリー(20 mL)(テルモ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。崩壊懸濁しない場合は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

ラバミコム配合錠「アメル」：破壊後、水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。