

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（一部2018に準拠）

抗ウイルス化学療法剤	
エピビル錠150 エピビル錠300	
Epivir Tablets	
ラミブジン錠	
別名：3TC	

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	エピビル錠150：1錠中ラミブジン150mg含有 エピビル錠300：1錠中ラミブジン300mg含有
一般名	和名：ラミブジン 洋名：Lamivudine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	エピビル錠150： 製造販売承認年月日：2003年9月29日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2003年9月30日（販売名変更による） 発売年月日：1997年2月17日 エピビル錠300： 製造販売承認年月日：2003年9月29日 薬価基準収載年月日：2003年9月30日 発売年月日：2003年10月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィーブヘルスケア株式会社 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 ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス TEL：0120-066-525（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-128-525（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://glaxosmithkline.co.jp/viiv/medical/medical.html

本IFは2023年2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	8
1. 開発の経緯	1	14. その他	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	3	2. 用法及び用量	9
(2) 洋名	3	3. 臨床成績	10
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	10
2. 一般名	3	(2) 臨床効果	10
(1) 和名 (命名法)	3	(3) 臨床薬理試験	16
(2) 洋名 (命名法)	3	(4) 探索的試験	16
(3) ステム	3	(5) 検証的試験	16
3. 構造式又は示性式	3	(6) 治療的使用	17
4. 分子式及び分子量	3		
5. 化学名 (命名法)	3	VI. 薬効薬理に関する項目	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
7. CAS登録番号	4	2. 薬理作用	18
III. 有効成分に関する項目	5	(1) 作用部位・作用機序	18
1. 物理化学的性質	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
(1) 外観・性状	5	(3) 作用発現時間・持続時間	19
(2) 溶解性	5		
(3) 吸湿性	5	VII. 薬物動態に関する項目	20
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	1. 血中濃度の推移・測定法	20
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 治療上有効な血中濃度	20
(6) 分配係数	5	(2) 最高血中濃度到達時間	20
(7) その他の主な示性値	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(4) 中毒域	23
3. 有効成分の確認試験法	5	(5) 食事・併用薬の影響	23
4. 有効成分の定量法	5	(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	6	2. 薬物速度論的パラメータ	24
1. 剤形	6	(1) 解析方法	24
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 吸収速度定数	24
(2) 製剤の物性	6	(3) バイオアベイラビリティ	24
(3) 識別コード	6	(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	6	(5) クリアランス	24
2. 製剤の組成	6	(6) 分布容積	24
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6	(7) 血漿蛋白結合率	24
(2) 添加物	6	3. 吸収	24
(3) その他	6	4. 分布	25
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(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	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(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)	7	(4) 髄液への移行性	25
7. 溶出性	7	(5) その他の組織への移行性	26
8. 生物学的試験法	7	5. 代謝	26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(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	8	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	26
11. 力価	8	(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	8		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	26	2. 有効期間又は使用期限	51
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	26	3. 貯法・保存条件	51
6. 排泄	26	4. 薬剤取扱い上の注意点	51
(1) 排泄部位及び経路	26	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	51
(2) 排泄率	26	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	51
(3) 排泄速度	27	(患者等に留意すべき必須事項等)	51
7. トランスポーターに関する情報	27	(3) 調剤時の留意点について	51
8. 透析等による除去率	28	5. 承認条件等	51
(1) 腹膜透析	28	6. 包装	51
(2) 血液透析	28	7. 容器の材質	51
(3) 直接血液灌流	28	8. 同一成分・同効薬	52
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29	9. 国際誕生年月日	52
1. 警告内容とその理由	29	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52
2. 禁忌内容とその理由	29	11. 薬価基準収載年月日	52
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29	12. 効能又は効果追加、用法及び用量	52
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29	変更追加等の年月日及びその内容	52
5. 重要な基本的注意とその理由	30	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	52
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30	及びその内容	52
(1) 合併症・既往歴等のある患者	30	14. 再審査期間	52
(2) 腎機能障害患者	30	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	53
(3) 肝機能障害患者	30	16. 各種コード	53
(4) 生殖能を有する者	30	17. 保険給付上の注意	53
(5) 妊婦	31	X I. 文献	54
(6) 授乳婦	31	1. 引用文献	54
(7) 小児等	31	2. その他の参考文献	55
(8) 高齢者	31	X II. 参考資料	56
7. 相互作用	32	1. 主な外国での発売状況	56
(1) 併用禁忌とその理由	32	2. 海外における臨床支援情報	57
(2) 併用注意とその理由	32	(1) 妊婦に関する海外情報	57
8. 副作用	33	(2) 小児等に関する記載	59
(1) 重大な副作用と初期症状	33	X III. 備考	61
(2) その他の副作用	34	その他の関連資料	61
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46		
10. 過量投与	47		
11. 適用上の注意	47		
12. その他の注意	47		
(1) 臨床使用に基づく情報	47		
(2) 非臨床試験に基づく情報	47		
IX. 非臨床試験に関する項目	48		
1. 薬理試験	48		
(1) 薬効薬理試験	48		
(2) 副次的薬理試験	48		
(3) 安全性薬理試験	48		
(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	49		
(3) 生殖発生毒性試験	49		
(4) その他の特殊毒性	50		
X. 管理的事項に関する項目	51		
1. 規制区分	51		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラミブジンは、1989年、カナダのバイオケム社においてラセミ体として合成され、スクリーニング試験により抗ウイルス活性が発見された。その光学異性体について検討が行われ、ラミブジン（(-)体）及びその対掌体（(+)体）のどちらも *in vitro* において同程度の抗 HIV 活性を有するが、細胞毒性試験において、ラミブジンは（+）体に比べ正常細胞に対する毒性が 1/20~1/100 と低く、活性体の三リン酸化体の細胞内半減期が長いことなどから、ラミブジンのみを抗 HIV 薬として開発するに至った。その後英国ウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）が導入し、1990年より前臨床試験を開始した。

海外での臨床試験は、北米及びヨーロッパにおいて併行して実施された。その結果、ラミブジンとジドブジンの併用療法は症候性及び無症候性 HIV 感染症に有効であったため、1995年6月には米国及びヨーロッパで承認申請を行い、米国では同年11月に、ヨーロッパでも1996年8月に承認され、2002年現在、世界90カ国以上で承認されている。

国内では1996年4月に HIV 感染症患者を対象に臨床試験が開始され、また、同月^{注)}に希少疾病用医薬品の指定を受けた。日本ウエルカム株式会社（現グラクソ・スミスクライン株式会社）は厚生省から早期申請の要請を受けて、米国申請データをもとに承認申請を行った。加えて提出した国内における実施中の臨床試験の中間報告とともに審査を受け、1997年2月14日に承認された。

しかし、本剤が国内で承認された1997年前後は、新しい抗 HIV 薬の開発や HIV 感染症の分子生物学的な理解の進歩、また、ウイルス量測定法の技術的な発達等により、抗 HIV 薬による治療方法が全世界的に大きく変化していった時期であった。本剤についても国際的な勧告をもとに、適正使用を促進するため、適応症の整備に関わる承認事項の一部変更申請を行い、また、同時に国内での承認申請時には継続して実施中であった長期安定性試験が終了し、長期間に亘る安定性が確認されたことから有効期間の延長の一部変更申請を行い、1999年5月に承認された。

なお、品質検査の精度と効率の向上を目的として、最終製品の輸入から錠剤バルクを輸入して小分け製造を行う国内製造承認に切り替えるため、1998年3月に日本グラクソ株式会社が日本ウエルカム株式会社の承認内容を継承し、新たに承認を取得した。また、1999年1月より販売元も同社に変更され、同年7月の両社の合併により、製造発売元がグラクソ・ウエルカム株式会社（現グラクソ・スミスクライン株式会社）となった。

2003年9月に1日1回投与が可能な錠剤「エピビル錠300」が承認され、従来のエピビル錠の名称を「エピビル錠150」に変更した。

注) 希少疾病用医薬品の指定日は、日本グラクソ株式会社が本剤の承認を取得したことに伴い1999年4月6日に変更となった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ラミブジンはウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）で開発されたヌクレオシド誘導体で、細胞内で活性型の三リン酸化体に代謝され、HIV の逆転写酵素を阻害することにより作用を発現する抗 HIV 薬である。（「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) *In vitro* において抗 HIV 作用を有し、他の抗 HIV 剤との併用により相加又は相乗的に作用する。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) *In vitro* で作成したラミブジン耐性株はジドブジン及びサニルブジンに対して感受性を示した。また、アバカビルは M184V 変異のみが認められているウイルスに対しては、抗ウイルス活性を維持することが示された。さらに、ジドブジン耐性ウイルスはジドブジン及びラミブジンの投与によりラミブジンに対して耐性を獲得すると、ジドブジンに対して感受性は回復する。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (4) ラミブジンは初回投与後迅速に吸収され、1.3 時間で最高血中濃度に達し、半減期 2.3 時間で消失する。ラミブジンのヒトにおける主代謝物はトランススルホキシド体 (t-SO 体) である。定常状態で投与量の約 73% が未変化体で尿中に排泄される。（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」、「VII. 薬物動態に関する項目 5. 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路」及び「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄 (2) 排泄率」の項参照）
- (5) 外国人 HIV 感染症患者を対象とした 4 種類の二重盲検比較試験（試験 A3001、B3001、A3002、B3002）において、CD4 リンパ球数及び HIV RNA 量の推移を検討した結果、ラミブジンとジドブジンの併用療法は、ジドブジン単独療法又はジドブジンとザルシタピンの併用療法に比し優れ、その効果は 24 週間継続した。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照）
- (6) <国内における臨床試験及び使用成績調査>
承認時までの調査症例 42 例中、副作用が報告されたのは 30 例（71.4%）で、主な副作用は赤血球減少等の貧血、空腹時血糖値上昇、嘔気、食欲不振であった。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照）
使用成績調査 3211 例中、1372 例（42.7%）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検査値異常、トリグリセリド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加、貧血、下痢であった。（再審査終了時）（「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）
<海外における臨床試験>
HIV 感染症を対象とした海外における 4 種類の二重盲検比較試験において、ラミブジン/ジドブジン併用群でそれぞれ、186 例中 127 例（68.3%）、65 例中 40 例（61.5%）、168 例中 105 例（62.5%）、150 例中 64 例（42.7%）に副作用が認められ、主な副作用は嘔気、頭痛、ニューロパシー、倦怠感・疲労であった。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照）
重大な副作用として、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、膵炎、乳酸アシドーシス、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 8. 副作用」の項参照）
- (7) 「エピビル錠 300」は 1 日 1 回 1 錠投与が可能な製剤で、従来 1 日 2 回投与と同等の有効性と安全性が認められている。（「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照）

本書で使用する主な略号

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、PI：プロテアーゼ阻害薬、

NRTI：核酸系逆転写酵素阻害薬、NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害薬

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エピビル錠

(2) 洋名

Epivir Tablets

(3) 名称の由来

“on”を示すギリシャ語由来の“epi”と“virus”を合わせ命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ラミブジン（JAN）

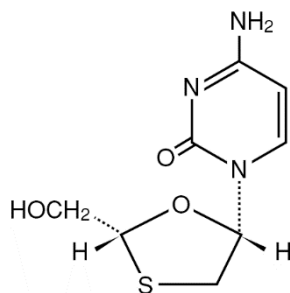
(2) 洋名（命名法）

Lamivudine（JAN、INN、USAN、BAN）

(3) ステム

抗癌性腫瘍剤、抗ウイルス剤：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

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

- 1) 別名 : 3TC
- 2) 記号番号 : GR109714X (海外)
GW100 (国内)

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である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 176℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.30

(6) 分配係数

-0.9（1-オクタノール/水系）

(7) その他の主な示性値

本品の水溶液の pH は約 6.9 である。

本品の比旋光度は約 -96° である。

本品には対掌体及び 2 つのジアステレオアイソマーが存在する。

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 (カ月)	保存形態	試験結果
	温度 (℃)	湿度 (%RH)	光			
長期保存試験	30	50	暗所	36	封をした 2 重のプラスチック袋	いずれの測定項目でも変化なし
		60		18		
加速試験	40	75	暗所	6	封をした 2 重のプラスチック袋	いずれの測定項目でも変化なし
苛酷試験	40	75	暗所	9	開封した 2 重のプラスチック袋	いずれの測定項目でも変化なし
	23	規定なし	約 16,000lux	1		

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー






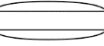
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

エピビル錠 150 は、白色のフィルムコーティング錠。

エピビル錠 300 は、灰色のフィルムコーティング錠。

	表 (長径×短径)	裏	側面 (厚さ)	質量
エピビル錠150	 長径：13.9mm 短径：6.9mm		 4.5mm	310mg
エピビル錠300	 長径：17.3mm 短径：8.5mm		 5.6mm	615mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

エピビル錠 150 : GX CJ7

エピビル錠 300 : GX EJ7

(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

エピビル錠 150 : 1 錠中にラミブジン 150mg を含有する。

エピビル錠 300 : 1 錠中にラミブジン 300mg を含有する。

(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、酸化チタン、ヒプロメロース、マクロゴール 400、ポリソルベート 80 を含有する。(エピビル錠 300 はこの他に黒酸化鉄を含む。)

(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

エピビル錠 150 :

試験区分	保存条件			保存期間	保存形態	試験結果
	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光			
長期保存試験	30	60	暗所	36ヵ月	プラスチック容器	いずれの測定項目でも変化なし
加速試験	40	75	暗所	6ヵ月	プラスチック容器	いずれの測定項目でも変化なし
苛酷試験	40	75	暗所	6ヵ月	プラスチック容器(開栓)	いずれの測定項目でも変化なし
	規定なし	規定なし	約16,000lux	1ヵ月	シャーレ (開栓)	

エピビル錠 300 :

試験区分	保存条件			保存期間	保存形態	試験結果
	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光			
長期保存試験	30	60	暗所	36ヵ月	プラスチック容器	いずれの測定項目でも変化なし
加速試験	40	75	暗所	6ヵ月	プラスチック容器	いずれの測定項目でも変化なし
苛酷試験 (光安定性)	約25	規定なし	曝光	120万lux・h + 200W・h/m ²	シャーレ	いずれの測定項目でも変化なし

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)

該当資料なし

7. 溶出性

(方法) 日局溶出試験法第2法により試験を行う。

条件: 回転数 50rpm

試験液 水

(結果) 6ロット (エピビル錠 300 は 3ロット) につき試験を行った結果、15分間 (エピビル錠 300 は 30分間) の溶出率はいずれも 80%以上であった。

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

光学異性体 (+) 体及び (±) di 体、c-SO 体、t-SO 体、ウラシル体及びシトシン、ウラシル

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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患における他の抗 HIV 薬との併用療法
HIV 感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 無症候性ヒト免疫不全ウイルス (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^{1)~3)}を確認すること。

(解説)

5.1 米国の HIV 感染症治療ガイドライン (DHHS) ¹⁾ では、無症候性 HIV 感染症に対する治療開始の指標として、CD4 リンパ球数と血中 HIV RNA 量が用いられている。これらは、HIV 感染症の予後や抗 HIV 薬の効果を評価する指標としても使用されている。

また、国内外では種々の HIV 感染症治療ガイドラインが発表されており、新しい知見に基づき改訂が繰り返されている。したがって、治療にあたっては、最新の海外や本邦のガイドライン^{1)、2)、4)}、又は「治療の手引き」³⁾を参照のこと。また、必要に応じ経験の豊富な医師に照会することも考慮すること。

2. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 本剤は単独投与しないこと。また、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、他の抗HIV薬と併用すること [18.3参照]。

7.3 本剤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 [18.3参照]。

7.4 腎機能の低下した HIV 感染症患者にラミブジンを 300mg 単回経口投与した時、クレアチニンクリアランス (Ccr) の低下につれて AUC 及び最高血中濃度が増加し、半減期が延長し、見かけの全身クリアランスが減少した⁵⁾。

患者の腎機能に対応する本剤の減量の標準的目安を表-1に示す⁵⁾ (外国人データ)。[9.2.1、9.8参照]

表-1 患者の腎機能に対応する用法用量の目安

Ccr (mL/分)	ラミブジンの推奨用量 ^{注)}
≥50	300mgを1日1回又は2回 (150mg×2)
30~49	150mgを1日1回
15~29	初回150mg、その後100mgを1日1回
5~14	初回150mg、その後50mgを1日1回
<5	初回50mg、その後25mgを1日1回

注) ただし、透析患者に対するラミブジンの用法用量は算出されていない。

(解説)

7.1 HIV 感染症治療における薬剤変更に関する一般的な注意事項

HIV 感染症治療中に発現した有害事象については、下記のようにその原因を特定することが困難である。

- ・多剤併用療法を行っている場合、有害事象と個々の薬剤との因果関係を特定することが困難である。
 - ・HIV 感染症は多彩な病態を示し、治療中に発現した有害事象が抗 HIV 薬の副作用であるのか、原疾患に起因する症状であるのか、又は日和見感染の進行過程の症状であるのかを判定することは困難である。
- 一方、副作用のため、本剤若しくは他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬したまま継続投与することは、抗 HIV 薬の効果を減弱させるだけでなく、不十分な血中薬物濃度が耐性ウイルスを容易に発現させてしまうおそれがある。

したがって、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、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。

7.2 HIV は感染初期から突然変異が非常に起きやすく、薬剤耐性が非常に早期から発現することが知られている。なお、推奨される薬剤の組み合わせについては、海外及び本邦の最新のガイドライン^{1), 2), 4)}、又は「治療の手引き」³⁾を参照のこと。

7.3 ラミブジンと他のシチジン類似体を併用投与した試験の結果、ラミブジンが他のシチジン類似体の細胞内リン酸化を抑制し結果的に抗ウイルス活性を阻害したこと、またエムトリシタピンにより選択される HIV-1 逆転写酵素遺伝子の耐性変異はラミブジンと同様に M184V/I が主であり、ラミブジンとエムトリシタピンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性は類似していることから、本剤とエムトリシタピンを含む製剤を併用しないこと。

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

<国内において実施された臨床試験の成績>⁶⁾

試験開始前の CD4 リンパ球数が 100~400/mm³ の 12 歳以上の HIV 感染症患者 42 例を対象とした多施設共同オープン試験（ラミブジン 150mg 1 日 2 回投与とジドブジン 100mg 1 日 4 回投与）で、有効性評価対象症例 37 例での臨床評価の概要は次のとおりである。

CD4 リンパ球数は、試験開始時の平均 220.8/mm³ から 4 週間後には約 25/mm³ 増加し、8 週間後から 24 週間後までの増加量は 4.6~34.0/mm³ で推移した。CD4 リンパ球数の推移を図-1 に示した。CD4 パーセントは、開始時の 18.81% から 4 週間後には 20.03% へ有意に増加し、8 週間後から 24 週間後まではほとんど変動なく約 20% で推移した。血漿中 HIV RNA 量は、試験開始時の平均 3.8 log₁₀ copies/mL から 4 週間後には 1.6 log₁₀ copies/mL 有意に減少し、8 週間後から 24 週間後までは 0.7~1.2 log₁₀ copies/mL 減少した。血漿中 HIV RNA 量の推移を図-2 に示した。42 例中 30 例 (71.4%) に副作用が認められ、主な副作用は赤血球減少等の貧血 (22 件)、空腹時血糖値上昇 (6 件)、嘔気 (4 件)、食欲不振 (3 件) であった⁶⁾。

6) 木村 哲ほか：化学療法の領域. 1998 ; 14 (8) : 1419-1432.

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

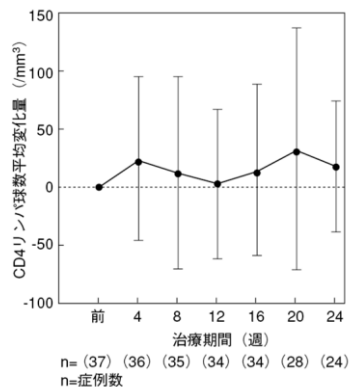


図-1 CD4 リンパ球数の推移
(平均値±標準偏差)

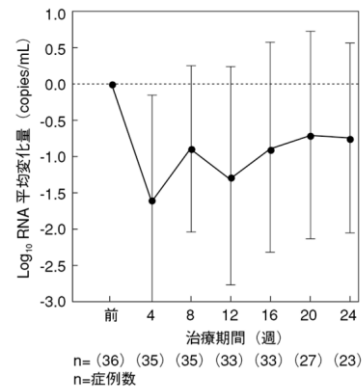


図-2 血漿中 HIV RNA 量の推移
(平均値±標準偏差)

<海外において実施された臨床試験の成績>

1. 成人を対象とした臨床試験

(1) ジドブジンによる治療経験が4週間以内の患者群^{7)・8)}

<外国人における成績>

1) 試験 A3001 : CD4 リンパ球数が $200 \sim 500/\text{mm}^3$ の 12 歳以上の HIV 感染症患者 366 例を対象とした二重盲検比較試験 (ラミブジン 150mg 1 日 2 回投与とジドブジン 200mg 1 日 3 回投与の併用群 92 例、ラミブジン 300mg 1 日 2 回投与とジドブジン 200mg 1 日 3 回投与の併用群 94 例、ラミブジン 300mg 1 日 2 回投与群 87 例、ジドブジン 200mg 1 日 3 回投与群 93 例) において薬剤を 52 週間投与した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では CD4 リンパ球数が、試験開始から 24 週以降もジドブジン単独投与群に比べ有意に増加していたが、ラミブジンの投与量による効果の差はなかった。24 週間の治療中の CD4 リンパ球数の推移を図-3 に示した。また、血漿中 HIV RNA 量の減少についても同様であった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりも CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を有意に改善した。試験開始時からラミブジン投与 24 週間後の血漿中 HIV RNA 量の推移を図-4 に示した。ラミブジンとジドブジンとの併用療法中の血漿ウイルス RNA 測定値における変化に関する臨床上的意義は確立されていない。副作用発現頻度は、ラミブジン 150mg 1 日 2 回投与とジドブジン 200mg 1 日 3 回投与の併用群で 70% (64 例/92 例)、ラミブジン 300mg 1 日 2 回投与とジドブジン 200mg 1 日 3 回投与の併用群で 67% (63 例/94 例) 及びラミブジン 300mg 1 日 2 回投与群で 55% (48 例/87 例) であった。主な副作用は、ラミブジン 150mg 1 日 2 回投与とジドブジン 200mg 1 日 3 回投与の併用群で嘔気 45% (41 例/92 例)、頭痛 30% (28 例/92 例) 及び倦怠感・疲労 25% (23 例/92 例)、ラミブジン 300mg 1 日 2 回投与とジドブジン 200mg 1 日 3 回投与の併用群で嘔気 39% (37 例/94 例)、頭痛 27% (25 例/94 例) 及び倦怠感・疲労 21% (20 例/94 例)、ラミブジン 300mg 1 日 2 回投与群で頭痛 20% (17 例/87 例)、嘔気 14% (12 例/87 例) 及びニューロパシー 14% (12 例/87 例) であった⁷⁾。

7) Eron JJ, et al. : N Engl J Med. 1995 ; 333 (25) : 1662-1669.

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

2) 試験 B3001 : CD4 リンパ球数が 100~400/mm³ の 18 歳以上の HIV 感染症患者 129 例を対象とした二重盲検比較試験 (ラミブジン 300mg 1 日 2 回投与とジドブジン 200mg 1 日 3 回投与の併用群 65 例、ジドブジン 200mg 1 日 3 回投与群 64 例) において薬剤を 48 週間投与した。ジドブジン単独投与群では、試験開始から 24 週後には CD4 リンパ球数がほぼ投与前値に戻ったが、ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、試験開始から 48 週後まで増加していた。24 週間の治療中の CD4 リンパ球数の推移を図-5 に示した。また、血漿中 HIV RNA 量の減少についても同様であった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりも CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を有意に改善した。副作用発現頻度は、ラミブジンとジドブジンの併用群で 62% (40 例/65 例) であった。主な副作用は、嘔気 29% (19 例/65 例)、倦怠感・疲労 15% (10 例/65 例) 及び頭痛 11% (7 例/65 例) であった⁸⁾。

8) Katlama C, et al. : JAMA. 1996 ; 276 (2) : 118-125.

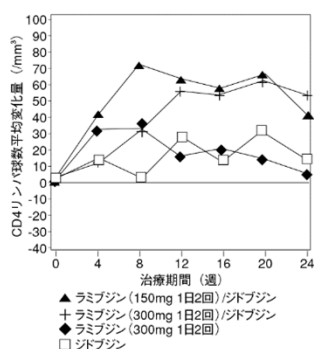


図-3 試験 A3001 における CD4 リンパ球数の推移 (平均値)

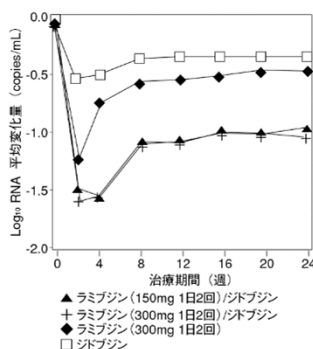


図-4 試験 A3001 における血漿中 HIV RNA 量の推移 (平均値)

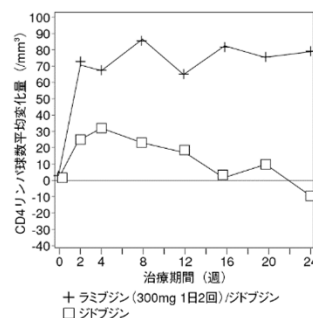


図-5 試験 B3001 における CD4 リンパ球数の推移 (平均値)

(2) 24 週間以上のジドブジン療法を受けたことのある患者群⁹⁾

<外国人における成績>

1) 試験 A3002 : CD4 リンパ球数が 100~300/mm³ の 18 歳以上の HIV 感染症患者 254 例を対象とした二重盲検比較試験 (ラミブジン 150mg 1 日 2 回投与とジドブジン 200mg 1 日 3 回投与の併用群 84 例、ラミブジン 300mg 1 日 2 回投与とジドブジン 200mg 1 日 3 回投与の併用群 84 例、ジドブジン 200mg 1 日 3 回投与とザルシタビン 0.75mg 1 日 3 回投与の併用群 86 例) において薬剤を 52 週間投与した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、CD4 リンパ球数が試験開始から 24 週以降もジドブジンとザルシタビンの併用投与群に比べ有意に増加していたが、ラミブジンの投与量による効果の差はなかった。24 週間の治療中の CD4 リンパ球数の推移を図-6 に示した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、血漿中 HIV RNA 量が試験開始から 24 週目までジドブジンとザルシタビンの併用投与群よりも減少していたが、その後は 3 群間に差は認められなかった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジンとザルシタビンの併用療法よりも CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を有意に改善した。試験開始時からラミブジン投与 24 週間後の血漿中 HIV RNA 量の推移を図-7 に示した。ラミブジンとジドブジンとの併用療法中の血漿ウイルス RNA 測定値における変化に関する臨床的意義は確立されていない。副作用発現頻度は、ラミブジン 150mg1 日 2 回投与とジドブジン 200mg1 日 3 回投与の併用群で 65% (55 例/84 例) 及びラミブジン 300mg1 日 2 回投与とジドブジン 200mg1 日 3 回投与の併用群で 60% (50 例/84 例) であった。主な副作用は、ラミブジン 150mg1 日 2 回投与とジドブジン 200mg1 日 3 回投与の併用群で倦怠感・疲労 19% (16 例/84 例)、嘔気 17% (14 例/84 例)、ニューロパシー 17% (14 例/84 例) 及び頭痛 15% (13 例/84 例)、ラミブジン 300mg1 日 2 回投与とジドブジン 200mg1 日 3 回投与の併用群で嘔気 17% (14 例/84 例)、ニューロパシー 17% (14 例/84 例)、頭痛 15% (13 例/84 例) 及び倦怠感・疲労 14% (12 例/84 例) であった⁹⁾。

9) Bartlett JA, et al. : Ann Intern Med. 1996 ; 125 (3) : 161-172.

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

2) 試験 B3002 : CD4 リンパ球数が $100\sim 400/\text{mm}^3$ の 18 歳以上の HIV 感染症患者 223 例を対象とした二重盲検比較試験 (ラミブジン 150mg 1 日 2 回投与とジドブジン 200mg 1 日 3 回投与の併用群 75 例、ラミブジン 300mg 1 日 2 回投与とジドブジン 200mg 1 日 3 回投与の併用群 75 例、ジドブジン 200mg 1 日 3 回投与群 73 例)において薬剤を 24 週間投与した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、CD4 リンパ球数がジドブジン単独投与群に比べ有意に増加していたが、ラミブジンの投与量による効果の差はなかった。24 週間の治療中の CD4 リンパ球数の推移を図-8 に示した。血漿中 HIV RNA 量の減少についても同様であった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりも CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を有意に改善した。副作用発現頻度は、ラミブジン 150mg1 日 2 回投与とジドブジン 200mg1 日 3 回投与の併用群で 40% (30 例/75 例) 及びラミブジン 300mg1 日 2 回投与とジドブジン 200mg1 日 3 回投与の併用群で 45% (34 例/75 例) であった。主な副作用は、ラミブジン 150mg1 日 2 回投与とジドブジン 200mg1 日 3 回投与の併用群で頭痛 13% (10 例/75 例)、嘔気 9% (7 例/75 例) 及び下痢 8% (6 例/75 例)、ラミブジン 300mg1 日 2 回投与とジドブジン 200mg1 日 3 回投与の併用群で嘔気 11% (8 例/75 例)、嘔気・嘔吐 8% (6 例/75 例) 及び倦怠感・疲労 8% (6 例/75 例) であった。

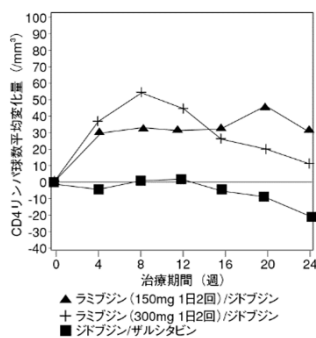


図-6 試験 A3002 における CD4 リンパ球数の推移 (平均値)

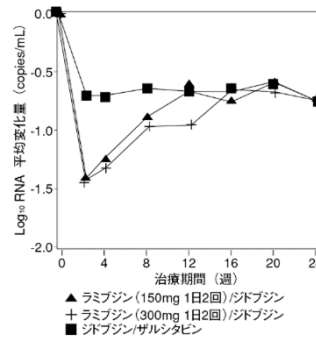


図-7 試験 A3002 における血漿中 HIV RNA 量の推移 (平均値)

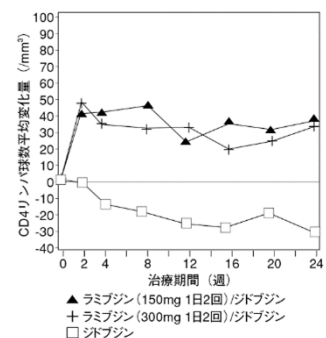


図-8 試験 B3002 における CD4 リンパ球数の推移 (平均値)

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3) 投与回数の比較試験¹⁰⁾

<外国人における成績>

1) 試験 EPV20001 : 血漿中 HIV RNA 量が 400copies/mL 以上の抗 HIV 薬による治療経験がない 18 歳以上の HIV 感染症患者 554 例を対象とした二重盲検比較試験 (ジドブジン 300mg 1 日 2 回とエファビレンツ 600mg 1 日 1 回の併用による、ラミブジン 300mg 1 日 1 回投与群 278 例又はラミブジン 150mg 1 日 2 回投与群 276 例) において、48 週間の治療中に血漿中 HIV RNA 量が検出限界 (400copies/mL) 未満であった患者の比率の推移を図-9 に示した。投与 48 週後に HIV RNA 量が 400copies/mL 未満であった患者の比率は、ラミブジン 300mg 1 日 1 回投与群が 67%、ラミブジン 150mg 1 日 2 回投与群が 65%であった。さらに、HIV RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の比率では、それぞれ 61%、63%であった。また、投与 48 週後の CD4 リンパ球数の増加量 (中央値) は、それぞれ 144/mm³、146/mm³であった。

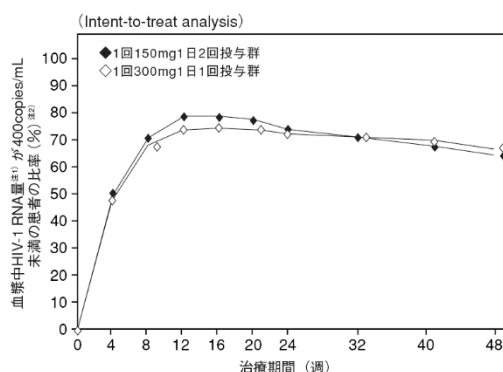


図-9 血漿中 HIV RNA 量が 400copies/mL 未満の患者の比率

注 1) Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR

注 2) 治療が中止されることなく血漿中 HIV RNA 量が 400copies/mL 未満を達成し、かつ維持された患者の比率

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

なお、本試験における試験成績の要約を下表に示した。

結果	ラミブジン300mg1日1回 + ジドブジン+エファビレンツ (n=278)	ラミブジン150mg1日2回 + ジドブジン+エファビレンツ (n=276)
レスポンス ^{注1)}	67%	65%
ウイルス学的な治療失敗 ^{注2)}	8%	8%
症状の進行による中止	<1%	0%
有害事象による中止	6%	12%
その他の理由による中止 ^{注3)}	18%	14%

(n=Intent-to-treat analysis)

- 注1) 血漿中 HIV RNA 量が 400copies/mL 未満となり投与 48 週後まで維持された患者の比率
 注2) 血漿中 HIV RNA 量が減少したが投与 48 週後までにリバウンドを起こした患者、ウイルス学的に治療が失敗した患者、担当医師によりウイルス学的な効果が不十分と判断された患者、48 週間を通じて HIV RNA 量が減少しなかった患者
 注3) 同意の撤回、試験途中でフォローアップ不可、プロトコール違反、試験スケジュールの規約違反、割り付け後に投与が開始されなかった、等

10) DeJesus E, et al. : Clin Infect Dis. 2004 ; 39 (3) : 411-418.

- 2) 試験 EPV40001 : 治療経験がないアジア (タイ) 人の HIV 感染症患者 159 例を対象とした非盲検、無作為割付試験 (ジドブジン 300mg 1 日 2 回投与とアバカビル 300mg 1 日 2 回投与の併用による、ラミブジン 300mg 1 日 1 回投与群 54 例、又はラミブジン 150mg 1 日 2 回投与群 52 例) において、投与 48 週後の血漿中 HIV RNA 量が 400copies/mL 未満であった患者の比率は、ラミブジン 300mg 1 日 1 回投与群が 61%、ラミブジン 150mg 1 日 2 回投与群が 75%であった。さらに、血漿中 HIV RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の比率では、それぞれ 54%、67%であった。また、投与 48 週後の CD4 リンパ球数の増加量 (中央値) は、ラミブジン 300mg 1 日 1 回投与群が 166/mm³、ラミブジン 150mg 1 日 2 回投与群が 216/mm³であった。

(本試験では他にジドブジン 300mg 1 日 2 回投与とアバカビル 600mg 1 日 1 回投与の併用によるラミブジン 150mg 1 日 2 回投与群として 53 例が組み入れられた。)

2. 小児を対象とした臨床試験¹¹⁾

<外国人における成績>

ラミブジン単独投与中の小児患者 97 例のうち 14 例 (14%) に肺炎、13 例 (13%) に知覚異常及び神経障害が報告され、3 例は投与を中止した。

小児患者 (年齢 3 ヶ月～18 歳) を対象としたラミブジン+ジダノシン併用投与群、ラミブジン+ジドブジン併用投与群及びラミブジン+ジドブジン+ジダノシン併用投与群の 3 群でのオープン試験による比較試験において、47 例のうち 7 例 (15%) に肺炎が発症した。なお各薬剤の投与量は、ラミブジンは 4mg/kg を 12 時間毎に 1 日 2 回、ジドブジンは 180 又は 90mg/m² を 6 時間毎に 1 日 4 回、ジダノシンは 135mg/m² を 12 時間毎に 1 日 2 回である。ただしラミブジンの全身クリアランスと年齢の関係から、米国における 3 ヶ月から 12 歳までの小児に対する用法・用量はラミブジン 1 回 4mg/kg 1 日 2 回 (最高 150mg 1 日 2 回) 投与とされている。

11) 米国添付文書

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

V. 治療に関する項目

小児における非比較対照第 I / II 相臨床試験の臨床検査値異常の抜粋を下表に示した。

小児患者を対象とした非比較対照第 I / II 相臨床試験における臨床検査値異常の発現頻度

検査（異常値）	試験開始時に正常であった患者%（n）	試験開始時に異常であった患者%（n）
好中球減少症（好中球数<750/mm ³ ）	22%（55）	45%（33）
貧血（ヘモグロビン<8.0g/dL）	2%（50）	24%（46）
血小板減少症（血小板数<40,000/mm ³ ）	0%（68）	25%（12）
AST（>正常値の上限の5倍）	4%（51）	29%（42）
ALT（>正常値の上限の5倍）	0%（29）	19%（57）
アミラーゼ（>正常値の上限の2倍）	3%（69）	23%（13）

（n=評価した患者数）

(3) 臨床薬理試験

国内における B 型肝炎を対象とした第 I 相臨床試験において、健康成人を対象に単回投与試験（50、100、300mg/回）と反復投与試験（200mg/日、7日間）が行われ、安全性が確認された¹²⁾。また、オランダにおいて少数例の HIV 感染症を対象に単回投与による第 I 相試験（0.25～8.0mg/kg）が実施されたが、この試験でも忍容性が確認された¹³⁾。

12) 角尾 道夫ほか：臨床医薬. 1997；13（6）：1459-1482.

13) van Leeuwen R, et al. : AIDS. 1992；6（12）：1471-1475.

(4) 探索的試験

北米において、25歳以上の HIV 感染症患者を対象にラミブジン 0.5～20.0mg/kg/日を 24 週間投与した結果、忍容性が示され、免疫学的効果を示す指標である CD4 リンパ球数は、ラミブジン 8.0mg/kg/日以上投与群で一過性に改善傾向が認められた¹⁴⁾。

14) Pluda J M, et al. : J Infect Dis. 1995；171（6）：1438-1447.

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 <国内において実施された臨床試験の成績>」の項参照

2) 比較試験

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 <海外において実施された臨床試験の成績>」の項参照

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

本剤の承認された効能又は効果は、「下記疾患における他の抗 HIV 薬との併用療法 HIV 感染症」である。本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(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
使用成績調査

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

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剤 (NRTI) : ジドブジン、アバカビル硫酸塩、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、エムトリシタビン

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、HIV を感染させた細胞内での半減期が約 12 時間の活性化型三リン酸化体に変換される¹⁵⁾。ラミブジン-三リン酸化体は HIV の逆転写酵素によりデオキシシチジン三リン酸の代わりにウイルス DNA 鎖に取り込まれ、DNA 鎖の伸長を停止させることにより HIV の複製を阻害する¹⁶⁾。また、ラミブジン三リン酸化体は HIV の逆転写酵素を競合的に阻害する¹⁶⁾。一方、*in vitro* で、ヒト末梢血リンパ球、リンパ球系・単球-マクロファージ系の株化細胞¹⁷⁾ 及び種々のヒト骨髄前駆細胞に対するラミブジンの細胞毒性は弱かった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<抗ウイルス作用>

1) ラミブジンと他剤併用による抗ウイルス作用の比較 (*in vitro*)

In vitro でのラミブジンの HIV-1 (RF、GB8、U455 及び III B) に対する IC₅₀ 値は 670nM 以下、HIV-2 ROD に対する IC₅₀ 値は 40nM であった¹⁷⁾。*In vitro* でアバカビル、ジダノシン、ネビラピン、ザルシタビン及びジドブジンとの相加又は相乗作用が認められた¹⁸⁾。また、*in vitro* において、ラミブジンは単独で、ジドブジン耐性臨床分離株の平均 p24 抗原量を薬物無処置群に比べ 66~80% 低下させた。

In vitro での 26 種の HIV-1 臨床分離株 [グループ M (サブタイプ A、B、C、D、E、F、G)] 並びに 3 種類の HIV-2 臨床分離株に対するラミブジンの IC₅₀ 値 (平均値) は HIV-1 株及び HIV-2 株でそれぞれ 40nM (範囲は 1~120nM) 及び 42nM (範囲は 2~120nM) であった。

2) ジドブジン耐性分離株 (HIV-1) に対する抗ウイルス活性

ラミブジンは単独で、ジドブジン耐性臨床分離株の平均 p24 抗原量を薬物無処置群に比べ 66~80% 低下させた。

<薬剤耐性>

ラミブジンを含む抗 HIV 薬で治療を受けた HIV-1 感染症患者で発現するラミブジン耐性 HIV-1 には、HIV 逆転写酵素の活性部位に近い 184 番目のアミノ酸のメチオニンからバリンへの変異 (M184V) がみられる¹⁹⁾。この M184V 変異の結果、ウイルスのラミブジンに対する感受性は著明に低下し¹⁹⁾、²⁰⁾、*in vitro* でのウイルスの複製能力は低下する²¹⁾。*In vitro* において、ジドブジン耐性臨床分離株にラミブジン耐性変異を導入すると、ジドブジンに対する感受性は回復することが確認されている。また、抗 HIV 薬の治療経験のない患者にジドブジン及びラミブジンを併用することにより、ジドブジン耐性ウイルスの出現が遅延する²²⁾。さらに、抗 HIV 薬 (ラミブジンを含む) の多剤併用療法は M184V 変異ウイルスを有する患者と同様、抗 HIV 薬の治療経験のない患者においても有効性が確認されている²³⁾、²⁴⁾。

<交差耐性>

ジドブジン及びサニルブジンは、ラミブジン耐性 HIV-1 に対し抗ウイルス活性を維持する²⁰⁾、²²⁾、²⁵⁾。アバカビルは M184V 変異のみが認められているウイルスに対しては、抗ウイルス活性を維持する²⁶⁾。また、ジダノシン及びザルシタビンは、M184V 変異ウイルスに対して感受性が低下するという *in vitro* での報告があるが、これらの感受性の低下と臨床効果の関係は明らかにされていない²⁷⁾。

- (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) 健康成人における結果¹²⁾

a) ラミブジン 50mg～300mg を空腹時又は食後に単回経口投与した場合

平均値±標準偏差

	投与量 (mg)	n	投与条件		薬物動態パラメータ				
					Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)		AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
							α相	β相	
国内	50	6	空腹時	25mg カプセル	539±174	1.1±0.2	1.38±0.32	6.53±1.35	1,784±370
	100		食後	100mg カプセル	1,176±165	1.1±0.6	1.39±0.32	8.20±3.20	4,004±799
	300		空腹時		884±162	1.7±0.4	1.47±0.08	8.50±1.82	3,908±333
* 海外	300	24	空腹時	150mg錠	3,471±674	0.8±0.4	5.9±0.9		10,604±1,594
				300mg錠	3,376±799	0.8±0.3	5.9±0.9		10,684±1,613

*社内資料

b) ドルテグラビル・ラミブジン単回経口投与時のラミブジンの成績

＜外国人における成績＞

健康成人 76 例にドルテグラビル・ラミブジン 50mg・300mg を空腹時に単回経口投与した時のラミブジンの血漿中濃度の推移を図-10 に、薬物動態パラメータを次表に示した²⁸⁾。

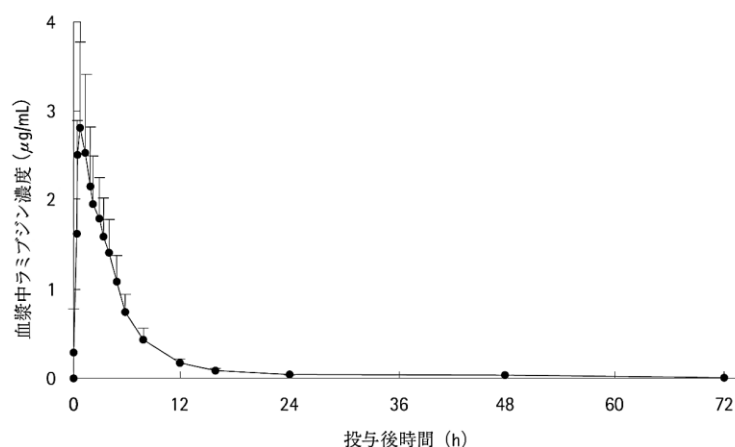


図-10 ラミブジンの血漿中濃度の推移

(平均値±標準偏差)

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

ラミブジンの薬物動態パラメータ

AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (h) 注1)	t _{1/2} (h)
13.59 (17.99)	3.22 (29.30)	1.00 (0.50, 3.50)	18.63 (26.85)

幾何学平均値 (CV%) 注1) 中央値 (範囲)

c) ラミブジン 200mg/回、1日1回、7日間反復経口投与した場合 (n=6)

平均値±標準偏差

投与日数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
			α相	β相		
第1日目	1,555±140	1.9±0.7	1.48±0.28	8.67±1.96	—	7,383± 947
第4日目	1,522±202	1.8±0.4	1.62±0.33	9.61±1.50	7,155± 986	—
第7日目	1,785±638	1.8±0.4	1.33±0.36	9.27±1.31	7,212±1,282	—

2) HIV 感染者における成績⁶⁾

HIV 感染症患者 6 例に対し、ラミブジン 150mg 1日2回とジドブジン 100mg 1日4回を 25 日間以上連続経口投与した時のラミブジン、ジドブジンの血漿中薬物濃度の推移を図-11 に、薬物動態パラメータを下表に示した。ラミブジンは投与約 1.3 時間後に最高血漿中濃度平均 1.55μg/mL に達し、半減期は平均 2.3 時間であった。

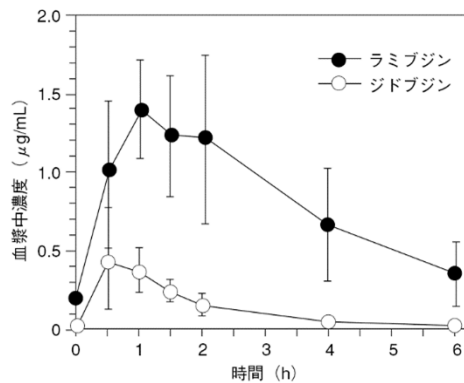


図-11 血漿中薬物濃度の推移 (平均値±標準偏差、6 例)

薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₆ (μg·h/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg·h/mL)
ラミブジン	1.547±0.302	1.3±0.6	2.3±0.6	5.089±1.692	6.165±2.312
ジドブジン	0.549±0.261	0.8±0.3	1.1±0.1	0.858±0.266	—

平均値±標準偏差、6 例

3) 2mg/kg 1日2回 15日間経口投与による成績¹⁴⁾

<外国人における成績>

成人 HIV 感染症患者に 2mg/kg を 1日2回 15日間経口投与した時、初回投与時では投与 1.5 時間後に最高血中濃度の 1.5μg/mL に達し、半減期は 2.6 時間であり、15 日間投与後では血中濃度は定常状態に達し、最高血中濃度は 1.9μg/mL であった。

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

4) 300mg 1日1回及び150mg 1日2回、それぞれ7日間反復経口投与による成績²⁹⁾

<外国人における成績>

健康成人（60例）に300mgを1日1回及び150mgを1日2回、それぞれ7日間反復経口投与した時の血漿中濃度推移を図-12に示した。300mg 1日1回投与した時の定常状態におけるAUC₀₋₂₄は150mg 1日2回投与した時と生物学的に同等であった。

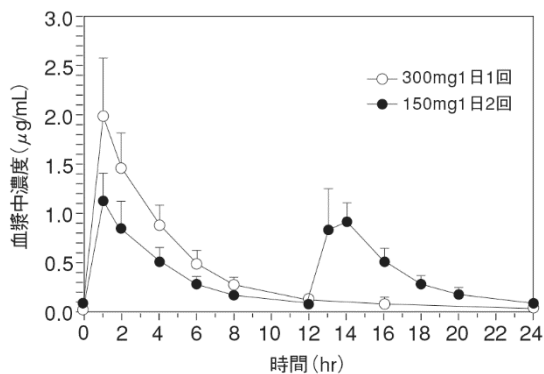


図-12 血漿中薬物濃度の推移（平均値±標準偏差）

5) 小児における薬物動態¹¹⁾

<外国人における成績>

小児 HIV 感染症患者に4mg/kgを単回経口投与した時、投与2.0時間後に最高血中濃度の1.1µg/mLに達し、半減期は2.0時間であり生物学的利用率は約66%であり、成人 HIV 感染症患者の生物学的利用率(約82%)より低い値を示した。小児で生物学的利用率が減少する機序はわかっていない。図-13に示すように、小児患者では年齢が上がるにつれて全身クリアランスは減少した。ラミブジンのAUCは、8mg/kg/日を投与された小児患者と4mg/kg/日を投与された成人との間で同じ程度であった。また、脳脊髄液中のラミブジンの濃度は血中濃度の約13%であった。

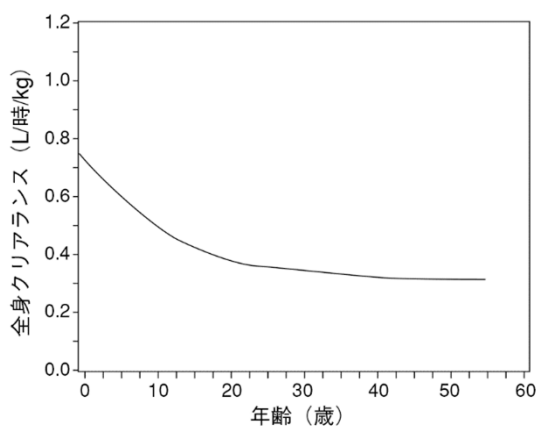


図-13 ラミブジンの全身クリアランス (L/時/kg) と年齢の関係

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

6) 腎機能障害を有する成人における薬物動態⁵⁾

＜外国人における成績＞

腎機能の低下した HIV 感染者にラミブジン 300mg を単回経口投与し、血清中未変化体濃度を測定した。

腎機能低下患者におけるラミブジンの薬物動態

Ccr (mL/min)	n	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	CLo/F (mL/min)
>60	6	2,355	11.2	11,249	446
10~40	4	3,295	13.6	40,129	126
<10	6	5,335	19.4	129,109	39

CLo (oral serum clearance) =dose/AUC_∞

その結果、上表に示すようにクレアチニクリアランスの低下につれて、AUC 及び Cmax が増加し、半減期が延長し、見かけの全身クリアランス (CLo/F) が減少した。患者の腎機能に対応する本剤の減量の標準的目安を下表に示す。

患者の腎機能に対応する用法用量の目安

クレアチニクリアランス (mL/分)	ラミブジンの推奨用量
≥50	300mgを1日1回又は2回 (150mg×2)
30~49	150mgを1日1回
15~29	初回150mg、その後100mgを1日1回
5~14	初回150mg、その後50mgを1日1回
<5	初回50mg、その後25mgを1日1回

ただし、透析患者に対するラミブジンの用法用量は算出されていない。

(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³⁰⁾

＜外国人における成績＞

無症候性 HIV 感染症患者 12 例に対して、空腹時と食後 (1,099kcal : 脂肪 75g、タンパク質 34g、炭水化物 72g) の 2 つの条件で、ラミブジン 50mg を経口投与した。食後投与のラミブジンの最高血中濃度到達時間は 3.2 時間で、空腹時投与の最高血中濃度到達時間の 0.9 時間と比較して遅くなり、食後投与での最高血中濃度は空腹時投与より約 47%低かった。しかし、食後投与と空腹時投与の AUC 間に有意な差は見られなかった。

2) ジドブジン併用時の薬物動態³¹⁾

＜外国人における成績＞

ラミブジンとジドブジンの併用投与を行った時、ジドブジンの最高血中濃度が 28%上昇したが、ラミブジン及びジドブジンの AUC に有意な変化は認められなかった。

(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

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

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¹³⁾

<外国人における成績>

成人 HIV 感染症患者にカプセル製剤 0.25～8mg/kg を単回経口投与した時の生物学的利用率は約 82%であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス¹³⁾

<外国人における成績>

399mL/min (成人 HIV 感染症患者 20 例に 0.25～8mg/kg を静脈内投与時)

(6) 分布容積¹³⁾

<外国人における成績>

1.3L/kg (成人 HIV 感染者 20 例に 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。

(7) 血漿蛋白結合率¹¹⁾

<外国人における成績>

低い (<36% *in vitro*)

3. 吸収

<外国人における成績>^{13)、14)}

成人 HIV 感染者に 2mg/kg を 1 日 2 回 15 日間経口投与した時、初回投与時では投与 1.5 時間後に最高血中濃度の 1.5µg/mL に達し、半減期は 2.6 時間であり、15 日間投与後では血中濃度は定常状態に達し、最高血中濃度は 1.9µg/mL であった。また、成人 HIV 感染者にラミブジンのカプセル製剤 0.25～8mg/kg を単回経口投与した時の生物学的利用率は約 82%であった。

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

<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

平均値±標準偏差 (n=3)

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<外国人における成績>

通過する³²⁾

(2) 血液－胎盤関門通過性

<外国人における成績>

移行する³³⁾

(3) 乳汁への移行性

<外国人における成績>

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。妊娠 38 週の HIV 感染妊婦 10 例にラミブジン 300mg を 1 日 2 回出産後 1 週間まで投与した時の乳汁中のラミブジン濃度は 1.22µg/mL (<0.5~6.09µg/mL) であった。ラミブジン 150mg を 1 日 2 回、ジドブジン 300mg を 1 日 2 回と併用した時の乳汁中ラミブジン濃度は 0.9µg/mL (<0.5~8.2µg/mL) であった³⁴⁾。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。

U.S.Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention は、HIV に感染している女性は、未感染小児への出生後の HIV 感染をさけるため、授乳を避けるよう助言している¹¹⁾。

(4) 髄液への移行性

<外国人における成績>

成人 HIV 感染症患者にラミブジン 4~10mg/kg を 1 日 2 回 2 週間以上反復経口投与した時、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³²⁾。また、小児 HIV 感染者にラミブジン 8mg/kg/日を経口投与したとき、脳脊髄液中のラミブジンの濃度は血中濃度の約 13%であった¹¹⁾。

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<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³⁵⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<外国人における成績>

ヒトでの主代謝物はトランス-スルホキシド体 (1-[(2*R*,5*S*)-trans-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-3-oxide-5-yl]cytosine) であった³⁶⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ラミブジンをラットに 3 ヶ月間経口投与し、最終投与後の肝ミクロソーム中 P450 量を測定した。CYP4A、CYP1A2、CYP3A1/2 量にラミブジン投与による変動が示唆されたが、非投与動物でもみられる範囲のものであり、誘導又は阻害によるものではないと考えられた。また、ラミブジンはラットではほとんど代謝されず、反復投与でも自己酵素誘導はないと考えられた*)。本剤の代謝には CYP3 は関与せず、この系により代謝される薬剤 (例：プロテアーゼ阻害剤) との相互作用はおそらく発現しない³⁷⁾。 *) 社内資料

(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

抗 HIV 活性なし (トランス-スルホキシド体)

(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³⁶⁾

<外国人における成績>

成人 HIV 感染症患者に 2mg/kg を経口投与した時、投与後 12 時間尿中にトランス-スルホキシド体が投与量の 5.2% 排泄された。また、血中濃度が定常状態での未変化体の尿中排泄率は投与量の約 70% であり、腎排泄がラミブジンの体内からの除去の主要な経路であることが示された。

(2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3) 排泄速度

＜外国人における成績＞

1) 単回経口投与試験

ラミブジンを成人 HIV 感染症患者に、静脈内投与（0.25～8mg/kg）の後、2～3 日後に同用量の経口投与を行い、尿中未変化体濃度を測定した結果、いずれの投与経路においても大部分は投与後 12 時間以内に排泄された。

投与経路	投与量 (mg/kg)	CLr (L/h)	尿中排泄率（投与量に対する％） [§]		
			0～4h	0～12h	0～48h
静脈内	0.25	12.6±3.7	46±15	48±14	49±14
	1.0	16.4±3.8	49±20	67±18	74±19
	2.0	16.2±4.1	46±29	69± 6	74± 5
	4.0	17.1±3.5	52±12	66±13	73±12†
	8.0	21.8±3.8	66± 2	80± 3	85± 3†
経口	0.25	15.7±4.9	44± 7	55± 9	55±10
	1.0	20.3±5.2	60±11	78±11	85±13
	2.0	21.6±2.9	45±17	63±12	70±12
	4.0	19.2±4.1	39± 7	53±10	59±10
	8.0	23.0±3.1	49± 2	66± 4	71± 5

§；平均値±標準偏差（n=4） †；72 時間までの排泄率
※尿中排泄率については個々のデータをもとに算出した。

2) 反復経口投与試験

ラミブジンを HIV 感染症患者に 1 日 2 回反復経口投与（0.25～10mg/kg/日）し、初回投与後及び投与 12 日後、12 時間尿中の未変化体濃度を測定した。

その結果、初回投与後（平均 51.6%）に比べて 15 日目（平均 69.7%）には高い排泄率を示し、単回経口投与後 48 時間までの尿中排泄率とほぼ一致した。

投与量 (mg/kg bid)	1 日目		15 日目	
	排泄率（投与量に対する％） [§]	n	排泄率（投与量に対する％） [§]	n
0.25	55.7±17.1	6	73.2±20.3	7
0.5	57.9±20.9	12	108.3±34.7	8
1.0	49.5±13.5	11	67.4±29.1	8
2.0	45.4±22.0	8	72.8±12.4	12
4.0	39.6±24.5	11	54.4±23.8	9
6.0	62.3±33.7	14	59.7±29.1	8
10.0	46.4±14.7	9	50.2±31.2	7
全例	51.6±23.4	71	69.7±30.1	59

§；平均値±標準偏差

（社内資料）

7. トランスポーターに関する情報

In vitro において、ラミブジンは OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質である^{38)、39)}。

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

＜外国人における成績＞

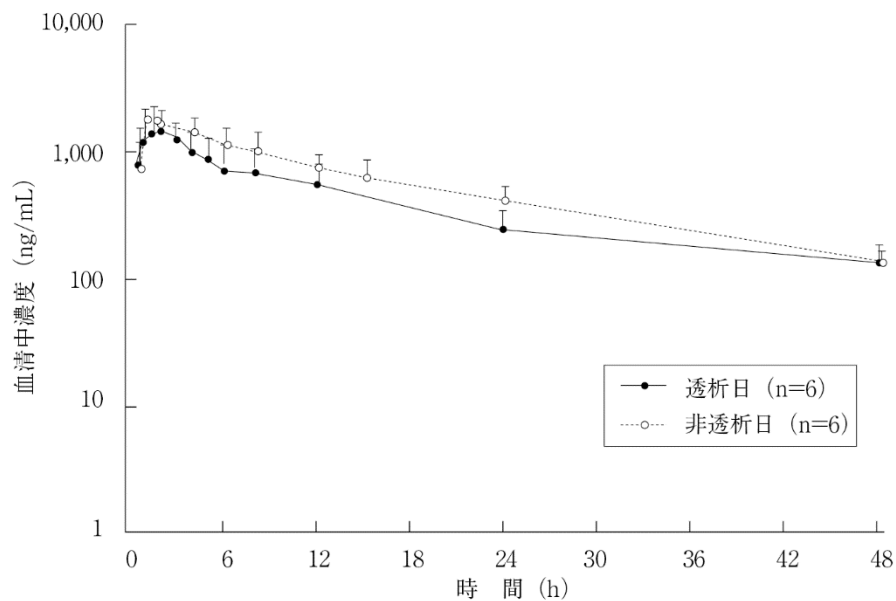
一部が除去される⁴⁰⁾。

(2) 血液透析

＜外国人における成績＞

透析治療を受けている重度腎機能低下成人 (Clcr<20mL/min) を対象として、ラミブジン 100mg を単回投与し、血中動態を検討した (透析は投与 2 時間後より約 4 時間施行)。その結果、透析抽出率は 52.8% であり、透析クリアランスは 106mL/min であった。

また、透析による AUC の減少率は 24% であった⁴¹⁾。



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 (平均値+標準偏差)

薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与日	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUC _∞ (μg・h/mL)	Cl _t /F (mL/min)
100	透析日	3.97 (2.79-5.65)	1.9 (1.0-4.0)	18.2 (14.4-22.9)	60.74 (40.19-91.81)	82.3 (54.5-124.4)
	非透析日	4.93 (3.37-7.22)	1.5 (0.5-2.1)	15.3 (13.3-17.7)	80.21 (60.71-106.0)	62.3 (47.2-82.4)

数値は幾何平均値、95%信頼区間、n=6

Tmax は中央値及び範囲。 Cmax 及び AUC は容量を 300mg に正規化した値。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

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

1. 警告

- 1.1 膵炎を発症する可能性のある小児の患者（膵炎の既往歴のある小児、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小児）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。これらの患者で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すること。[8.4、9.7、11.1.2 参照]
- 1.2 B 型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、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。[9.1.1 参照]

（解説）

- 1.1 米国の添付文書において、成人患者で本剤投与時に膵炎が観察されたのは 0.5%未満であるが、小児患者においては、本剤の単独投与及び他の抗 HIV 薬との併用投与時に 14～18%が膵炎を発症したこと、さらに「警告」として、「膵炎の既往歴又は膵炎を発症させる他の重要な危険因子を有する小児患者で発症する可能性がある」ことが記載されている。
- 1.2 ラミブジンは、1 日 1 回 100mg 投与にて B 型慢性肝炎に対する有効性が示されており、国内では同疾患の治療薬（ゼフィックス[®]錠 100）としての承認を有している。
B 型慢性肝炎に対するラミブジンの投与終了後に、B 型肝炎ウイルス（HBV）の再増殖に起因すると考えられる B 型慢性肝炎の再燃が報告されており、B 型慢性肝炎を合併している HIV 感染症患者に本剤が投与された場合にも、本剤の投与期間終了後に B 型慢性肝炎が再燃するおそれがある。
したがって、本剤を投与中止する場合には、投与中止後少なくとも 4 ヶ月間は 2 週間毎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。
B 型慢性肝炎の再燃が認められた場合には、ラミブジンの再投与や肝庇護剤の投与等適切な処置を行うこと。
B 型慢性肝炎を合併している患者に対して本剤を使用する際には、ゼフィックス[®]錠 100 の添付文書を参照のこと。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- ・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。
 - ・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。
 - ・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。
- 8.2 重篤な血液障害、乳酸アシドーシス、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うこと。[11.1.1、11.1.3-11.1.6 参照]
- 8.3 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ので、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。
- 8.4 膵炎が発症する可能性があるため、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の生化学的検査を定期的に行うこと。[1.1、9.7、11.1.2 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 B型肝炎ウイルス感染を合併している患者

本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがある。特に非代償性の場合、重症化するおそれがある。[1.2 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害（Ccr が 50mL/min 未満）を有する患者

Ccr を測定し、減量するか又は投与間隔を延長すること。高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.4 参照]

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

本剤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の濃度と同じであることが報告されている（外国人データ）。

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。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（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。

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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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：<0.5-8.2µg/mL³⁴⁾（外国人データ）。

ラミブジンの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.6～3.3 であることが報告されている（外国人データ）。

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（外国人データ）。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした本剤と他の抗 HIV 薬との併用投与の安全性及び有効性を指標とした臨床試験は実施していない。

腭炎を発症する可能性のある小児の患者（腭炎の既往歴のある小児、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小児）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。〔1.1、8.4、11.1.2 参照〕

（解説）

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 <海外において実施された臨床試験の成績>

2. 小児を対象とした臨床試験」の項参照

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。本剤は、主として未変化体として腎から排泄される。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	本剤の 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トリメトプリムと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。

（解説）

<外国人における成績>

◆スルファメトキサゾール・トリメトプリム

スルファメトキサゾール・トリメトプリムとの併用投与は、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⁴²⁾。

◆ソルビトール

海外において、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するための臨床試験が実施されている。その結果、ソルビトール溶液とラミブジンの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。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な血液障害

赤芽球癆（0.03%）、汎血球減少（0.6%）、貧血（6.1%）、白血球減少（2.2%）、好中球減少（0.8%）、血小板減少（1.2%）[8.2参照]

11.1.2 膵炎（0.3%）

血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。また、重度の腹痛、悪心・嘔吐等の症状がみられた場合にも直ちに本剤の投与を中止し、生化学的検査（血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等）及び画像診断等による観察を十分行うこと。[1.1、8.4、9.7参照]

11.1.3 乳酸アシドーシス（0.5%）、脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（0.3%）

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。本剤を含むNRTI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。[8.2参照]

11.1.4 横紋筋融解症（0.1%）

[8.2参照]

11.1.5 ニューロパシー（0.8%）、錯乱（頻度不明）、痙攣（0.1%）

[8.2参照]

11.1.6 心不全（0.1%）

[8.2参照]

（解説）

本剤投与による副作用と、原疾患である HIV 感染症又は合併症に起因するものとを識別することが困難な場合がある。本剤による血液障害は、赤血球減少、MCV（平均赤血球容積）の増加により特徴づけられる大球性の貧血と考えられる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%～14%未満	1%未満	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	下痢、嘔気、腹痛	胃炎、消化不良、鼓腸放屁、嘔吐、食欲不振	痔核、腹部痙直
全身症状	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）	倦怠感、発熱、頭痛、疼痛、体重減少、疲労、無力症	体温調節障害
肝臓	肝機能検査値異常（AST、ALT等の上昇）		
腎臓		血清クレアチニン上昇	
筋骨格		関節痛、筋肉痛、筋痙直	骨痛
精神神経系	末梢神経障害	めまい、睡眠障害、うつ病、不安感	感情障害、錯感覚
代謝・内分泌系	血中尿酸上昇、高乳酸塩血症	アミラーゼ上昇	脱水（症）
循環器			心筋症
呼吸器		咳、肺炎、呼吸困難、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）	脱毛、そう痒、発汗、痤瘡・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上昇、敗血症、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

注）発現頻度には使用成績調査の結果を含む

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況（再審査終了時）

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	18	303	310
調査症例数	42	3211	3253
副作用等の発現症例数	30	1372	1402
副作用等の発現件数	73	3455	528
副作用等の発現症例率	71.43%	42.73%	43.10%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症		73 (2.27)	73 (2.24)
非定型マイコバクテリア性リンパ節炎		1 (0.03)	1 (0.03)
気管支炎		2 (0.06)	2 (0.06)
膀胱炎		1 (0.03)	1 (0.03)
サイトメガロウイルス感染		1 (0.03)	1 (0.03)
播種性結核		2 (0.06)	2 (0.06)
毛包炎		3 (0.09)	3 (0.09)
B型肝炎		3 (0.09)	3 (0.09)
C型肝炎		8 (0.25)	8 (0.25)
単純ヘルペス		5 (0.16)	5 (0.15)
帯状疱疹		17 (0.53)	17 (0.52)
無菌性髄膜炎		1 (0.03)	1 (0.03)
爪白癬		1 (0.03)	1 (0.03)
鼻咽頭炎		2 (0.06)	2 (0.06)
口腔カンジダ症		2 (0.06)	2 (0.06)
肛門周囲膿瘍		1 (0.03)	1 (0.03)
肺炎		3 (0.09)	3 (0.09)
進行性多巣性白質脳症		1 (0.03)	1 (0.03)
敗血症		2 (0.06)	2 (0.06)
敗血症性ショック		1 (0.03)	1 (0.03)
ブドウ球菌性膿瘍		1 (0.03)	1 (0.03)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎		10 (0.31)	10 (0.31)
サイトメガロウイルス性腸炎		1 (0.03)	1 (0.03)
エイズ網膜症		1 (0.03)	1 (0.03)
脳トキソプラズマ症		1 (0.03)	1 (0.03)
ブドウ球菌感染		1 (0.03)	1 (0.03)
マイコバクテリウム・ アビウムコンプレックス感染		3 (0.09)	3 (0.09)
サイトメガロウイルス血症		1 (0.03)	1 (0.03)
肛門性器疣贅		1 (0.03)	1 (0.03)
消化器結核		1 (0.03)	1 (0.03)
非定型マイコバクテリア感染		1 (0.03)	1 (0.03)
梅毒		1 (0.03)	1 (0.03)
肝アメーバ症		1 (0.03)	1 (0.03)
ニューモシスティスジロヴェシ感染		2 (0.06)	2 (0.06)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎		1 (0.03)	1 (0.03)
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）		15 (0.47)	15 (0.46)
良性腺腫		1 (0.03)	1 (0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時迄の 状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
胃癌		1 (0.03)	1 (0.03)
肝の悪性新生物		1 (0.03)	1 (0.03)
カボジ肉腫		6 (0.19)	6 (0.18)
肺扁平上皮癌第4期		1 (0.03)	1 (0.03)
リンパ腫		4 (0.12)	4 (0.12)
皮膚乳頭腫		1 (0.03)	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	17 (40.48)	227 (7.07)	244 (7.50)
無顆粒球症		1 (0.03)	1 (0.03)
貧血	16 (38.10)	158 (4.92)	174 (5.35)
自己免疫性溶血性貧血		1 (0.03)	1 (0.03)
大球性貧血	4 (9.52)	27 (0.84)	31 (0.95)
赤芽球癆		1 (0.03)	1 (0.03)
再生不良性貧血		1 (0.03)	1 (0.03)
播種性血管内凝固		1 (0.03)	1 (0.03)
好酸球増加症		1 (0.03)	1 (0.03)
赤血球減少症		1 (0.03)	1 (0.03)
溶血		1 (0.03)	1 (0.03)
溶血性貧血		3 (0.09)	3 (0.09)
脾機能亢進		1 (0.03)	1 (0.03)
鉄欠乏性貧血		4 (0.12)	4 (0.12)
白血球減少症		7 (0.22)	7 (0.22)
リンパ節症		8 (0.25)	8 (0.25)
好中球減少症		5 (0.16)	5 (0.15)
正色素性正球性貧血		1 (0.03)	1 (0.03)
汎血球減少症		20 (0.62)	20 (0.61)
血小板減少症		10 (0.31)	10 (0.31)
出血性素因		11 (0.34)	11 (0.34)
骨髄機能不全		5 (0.16)	5 (0.15)
免疫系障害		6 (0.19)	6 (0.18)
免疫再構築症候群		5 (0.16)	5 (0.15)
節足動物刺傷アレルギー		1 (0.03)	1 (0.03)
内分泌障害		9 (0.28)	9 (0.28)
バセドウ病		1 (0.03)	1 (0.03)
甲状腺機能亢進症		4 (0.12)	4 (0.12)
甲状腺機能低下症		2 (0.06)	2 (0.06)
甲状腺炎		1 (0.03)	1 (0.03)
抗利尿ホルモン不適合分泌		1 (0.03)	1 (0.03)
代謝および栄養障害	3 (7.14)	475 (14.79)	478 (14.69)
アルコール不耐性		2 (0.06)	2 (0.06)
食欲不振	3 (7.14)	14 (0.44)	17 (0.52)
糖尿病		30 (0.93)	30 (0.92)
インスリン依存性糖尿病		1 (0.03)	1 (0.03)
インスリン非依存性糖尿病		1 (0.03)	1 (0.03)
耐糖能障害		3 (0.09)	3 (0.09)
痛風		5 (0.16)	5 (0.15)
高アンモニア血症		1 (0.03)	1 (0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時迄の 状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
高コレステロール血症		38 (1.18)	38 (1.17)
高血糖		15 (0.47)	15 (0.46)
高乳酸血症		36 (1.12)	36 (1.11)
高トリグリセリド血症		93 (2.90)	93 (2.86)
高尿酸血症		77 (2.40)	77 (2.37)
低コレステロール血症		2 (0.06)	2 (0.06)
低カリウム血症		2 (0.06)	2 (0.06)
低ナトリウム血症		2 (0.06)	2 (0.06)
乳酸アシドーシス		16 (0.50)	16 (0.49)
肥満		1 (0.03)	1 (0.03)
脂肪再分布		2 (0.06)	2 (0.06)
顔のやせ		12 (0.37)	12 (0.37)
脂質代謝障害		2 (0.06)	2 (0.06)
食欲減退		10 (0.31)	10 (0.31)
高脂血症		247 (7.69)	247 (7.59)
高アマラーゼ血症		5 (0.16)	5 (0.15)
精神障害	1 (2.38)	42 (1.31)	43 (1.32)
異常な夢		4 (0.12)	4 (0.12)
不安	1 (2.38)	—	1 (0.03)
自殺既遂		1 (0.03)	1 (0.03)
活動性低下		1 (0.03)	1 (0.03)
依存	1 (2.38)	—	1 (0.03)
うつ病		9 (0.28)	9 (0.28)
錯覚		3 (0.09)	3 (0.09)
不眠症		13 (0.40)	13 (0.40)
躁病		1 (0.03)	1 (0.03)
気分変動		1 (0.03)	1 (0.03)
神経症		1 (0.03)	1 (0.03)
悪夢		7 (0.22)	7 (0.22)
ディスフェミア		1 (0.03)	1 (0.03)
不安障害		3 (0.09)	3 (0.09)
適応障害		1 (0.03)	1 (0.03)
神経系障害	3 (7.14)	156 (4.86)	159 (4.89)
味覚消失		1 (0.03)	1 (0.03)
小脳出血		1 (0.03)	1 (0.03)
脳出血		4 (0.12)	4 (0.12)
脳梗塞		3 (0.09)	3 (0.09)
痙攣		3 (0.09)	3 (0.09)
意識レベルの低下		1 (0.03)	1 (0.03)
注意力障害		4 (0.12)	4 (0.12)
浮動性めまい		27 (0.84)	27 (0.83)
体位性めまい		1 (0.03)	1 (0.03)
味覚異常		19 (0.59)	19 (0.58)
ギラン・バレー症候群		1 (0.03)	1 (0.03)
頭痛	2 (4.76)	21 (0.65)	23 (0.71)
肝性脳症		2 (0.06)	2 (0.06)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時迄の 状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
知覚過敏	1 (2.38)	1 (0.03)	1 (0.03)
感覚鈍麻		57 (1.78)	58 (1.78)
意識消失		1 (0.03)	1 (0.03)
記憶障害		2 (0.06)	2 (0.06)
ミオクロヌス		1 (0.03)	1 (0.03)
ニューロパシー		1 (0.03)	1 (0.03)
末梢性ニューロパシー		25 (0.78)	25 (0.77)
多発ニューロパシー		1 (0.03)	1 (0.03)
傾眠		3 (0.09)	3 (0.09)
失神		1 (0.03)	1 (0.03)
振戦		5 (0.16)	5 (0.15)
三叉神経痛		1 (0.03)	1 (0.03)
迷走神経障害		1 (0.03)	1 (0.03)
顔面神経障害		1 (0.03)	1 (0.03)
眼障害			14 (0.44)
眼瞼痙攣		1 (0.03)	1 (0.03)
白内障		2 (0.06)	2 (0.06)
結膜出血		1 (0.03)	1 (0.03)
結膜炎		2 (0.06)	2 (0.06)
糖尿病性網膜症		1 (0.03)	1 (0.03)
眼乾燥		1 (0.03)	1 (0.03)
眼痛		1 (0.03)	1 (0.03)
角膜炎		2 (0.06)	2 (0.06)
流涙増加		1 (0.03)	1 (0.03)
黄斑浮腫		1 (0.03)	1 (0.03)
網膜出血		2 (0.06)	2 (0.06)
視力低下		1 (0.03)	1 (0.03)
硝子体混濁		1 (0.03)	1 (0.03)
眼球乾燥		3 (0.09)	3 (0.09)
耳および迷路障害		4 (0.12)	4 (0.12)
耳鳴		1 (0.03)	1 (0.03)
回転性めまい		3 (0.09)	3 (0.09)
心臓障害		22 (0.69)	22 (0.68)
急性心筋梗塞		5 (0.16)	5 (0.15)
狭心症		2 (0.06)	2 (0.06)
第一度房室ブロック		1 (0.03)	1 (0.03)
徐脈		1 (0.03)	1 (0.03)
心不全		1 (0.03)	1 (0.03)
急性心不全		1 (0.03)	1 (0.03)
心肺停止		1 (0.03)	1 (0.03)
左室不全		1 (0.03)	1 (0.03)
心筋梗塞		2 (0.06)	2 (0.06)
心筋虚血		2 (0.06)	2 (0.06)
動悸		3 (0.09)	3 (0.09)
洞不全症候群		1 (0.03)	1 (0.03)
洞房ブロック		1 (0.03)	1 (0.03)

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時迄の 状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
頻脈		2 (0.06)	2 (0.06)
心室性期外収縮		1 (0.03)	1 (0.03)
血管障害		23 (0.72)	23 (0.71)
血腫		1 (0.03)	1 (0.03)
高血圧		17 (0.53)	17 (0.52)
出血性ショック		1 (0.03)	1 (0.03)
出血		1 (0.03)	1 (0.03)
動脈狭窄		1 (0.03)	1 (0.03)
塞栓症		1 (0.03)	1 (0.03)
四肢静脈血栓症		2 (0.06)	2 (0.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		15 (0.47)	15 (0.46)
喘息		2 (0.06)	2 (0.06)
咳嗽		6 (0.19)	6 (0.18)
呼吸困難		3 (0.09)	3 (0.09)
労作性呼吸困難		1 (0.03)	1 (0.03)
鼻出血		1 (0.03)	1 (0.03)
過換気		1 (0.03)	1 (0.03)
咽喉頭疼痛		1 (0.03)	1 (0.03)
気胸		1 (0.03)	1 (0.03)
肺高血圧症		1 (0.03)	1 (0.03)
肺水腫		1 (0.03)	1 (0.03)
上気道性喘鳴		1 (0.03)	1 (0.03)
胃腸障害	4 (9.52)	370 (11.52)	374 (11.50)
腹部不快感		4 (0.12)	4 (0.12)
腹部膨満		14 (0.44)	14 (0.43)
腹痛	1 (2.38)	9 (0.28)	10 (0.31)
下腹部痛		1 (0.03)	1 (0.03)
上腹部痛		12 (0.37)	12 (0.37)
アフタ性口内炎		2 (0.06)	2 (0.06)
腹水		1 (0.03)	1 (0.03)
口唇炎		2 (0.06)	2 (0.06)
便秘		2 (0.06)	2 (0.06)
下痢	1 (2.38)	194 (6.04)	195 (5.99)
口内乾燥		2 (0.06)	2 (0.06)
十二指腸潰瘍		2 (0.06)	2 (0.06)
出血性十二指腸潰瘍		1 (0.03)	1 (0.03)
消化不良		10 (0.31)	10 (0.31)
鼓腸		2 (0.06)	2 (0.06)
胃潰瘍		4 (0.12)	4 (0.12)
胃炎		19 (0.59)	19 (0.58)
びらん性胃炎		1 (0.03)	1 (0.03)
胃腸障害		3 (0.09)	3 (0.09)
胃腸出血		4 (0.12)	4 (0.12)
舌痛		1 (0.03)	1 (0.03)
口唇痛		1 (0.03)	1 (0.03)
メレナ		1 (0.03)	1 (0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時迄の 状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
口腔内潰瘍形成		1 (0.03)	1 (0.03)
悪心	4 (9.52)	130 (4.05)	134 (4.12)
口腔内不快感		1 (0.03)	1 (0.03)
膵炎		7 (0.22)	7 (0.22)
急性膵炎		4 (0.12)	4 (0.12)
再発性膵炎		1 (0.03)	1 (0.03)
肛門周囲痛		1 (0.03)	1 (0.03)
逆流性食道炎		3 (0.09)	3 (0.09)
レッチング		13 (0.40)	13 (0.40)
胃不快感		20 (0.62)	20 (0.61)
口内炎		8 (0.25)	8 (0.25)
嘔吐		32 (1.00)	32 (0.98)
心窩部不快感		1 (0.03)	1 (0.03)
食道静脈瘤		1 (0.03)	1 (0.03)
胃障害		1 (0.03)	1 (0.03)
口の感覚鈍麻		4 (0.12)	4 (0.12)
口の錯感覚		3 (0.09)	3 (0.09)
腹部症状		1 (0.03)	1 (0.03)
消化管運動障害		1 (0.03)	1 (0.03)
肝胆道系障害		266 (8.28)	266 (8.18)
胆石症		2 (0.06)	2 (0.06)
胆汁うっ滞		1 (0.03)	1 (0.03)
肝硬変		1 (0.03)	1 (0.03)
肝不全		3 (0.09)	3 (0.09)
肝機能異常		135 (4.20)	135 (4.15)
脂肪肝		8 (0.25)	8 (0.25)
肝炎		3 (0.09)	3 (0.09)
急性肝炎		1 (0.03)	1 (0.03)
慢性活動性肝炎		1 (0.03)	1 (0.03)
劇症肝炎		1 (0.03)	1 (0.03)
肝細胞障害		21 (0.65)	21 (0.65)
高ビリルビン血症		37 (1.15)	37 (1.14)
黄疸		7 (0.22)	7 (0.22)
肝障害		79 (2.46)	79 (2.43)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.76)	239 (7.44)	241 (7.41)
脱毛症		15 (0.47)	15 (0.46)
円形脱毛症		1 (0.03)	1 (0.03)
血管神経性浮腫		1 (0.03)	1 (0.03)
薬疹		29 (0.90)	29 (0.89)
皮膚乾燥		1 (0.03)	1 (0.03)
斑状出血		1 (0.03)	1 (0.03)
湿疹		3 (0.09)	3 (0.09)
皮脂欠乏性湿疹		1 (0.03)	1 (0.03)
紅斑		1 (0.03)	1 (0.03)
多形紅斑	1 (2.38)	—	1 (0.03)
脂肪萎縮症		15 (0.47)	15 (0.46)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時迄の 状況	使用成績調査 の累計		合 計		
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）					
皮下出血		2	(0.06)	2	(0.06)	
毛質異常		1	(0.03)	1	(0.03)	
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病		1	(0.03)	1	(0.03)	
多汗症		1	(0.03)	1	(0.03)	
嵌入爪		2	(0.06)	2	(0.06)	
脂肪組織萎縮症		17	(0.53)	17	(0.52)	
爪変色		1	(0.03)	1	(0.03)	
爪の障害		2	(0.06)	2	(0.06)	
寝汗		1	(0.03)	1	(0.03)	
痒疹	1	(2.38)	—	1	(0.03)	
そう痒症		13	(0.40)	13	(0.40)	
乾癬		1	(0.03)	1	(0.03)	
紫斑		1	(0.03)	1	(0.03)	
発疹		74	(2.30)	74	(2.27)	
毛孔性皮疹	1	(2.38)	—	1	(0.03)	
全身性皮疹		3	(0.09)	3	(0.09)	
丘疹		1	(0.03)	1	(0.03)	
脂漏性皮膚炎		1	(0.03)	1	(0.03)	
蕁麻疹		8	(0.25)	8	(0.25)	
乾皮症		2	(0.06)	2	(0.06)	
後天性リポジストロフィー		47	(1.46)	47	(1.44)	
慢性蕁麻疹		1	(0.03)	1	(0.03)	
好酸球性膿疱性毛包炎		1	(0.03)	1	(0.03)	
部分的リポジストロフィー		2	(0.06)	2	(0.06)	
色素沈着障害		2	(0.06)	2	(0.06)	
脂肪肥大症		7	(0.22)	7	(0.22)	
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.38)	39	(1.21)	40	(1.23)
関節痛		8	(0.25)	8	(0.25)	
関節炎		2	(0.06)	2	(0.06)	
背部痛	1	(2.38)	4	(0.12)	5	(0.15)
出血性関節症		4	(0.12)	4	(0.12)	
顎骨嚢胞		1	(0.03)	1	(0.03)	
関節硬直		1	(0.03)	1	(0.03)	
関節腫脹		1	(0.03)	1	(0.03)	
筋肉内出血		1	(0.03)	1	(0.03)	
筋痙縮		1	(0.03)	1	(0.03)	
筋力低下		1	(0.03)	1	(0.03)	
筋痛		6	(0.19)	6	(0.18)	
筋炎		2	(0.06)	2	(0.06)	
骨壊死		2	(0.06)	2	(0.06)	
骨粗鬆症		2	(0.06)	2	(0.06)	
四肢痛		2	(0.06)	2	(0.06)	
横紋筋融解		2	(0.06)	2	(0.06)	
椎間板突出		1	(0.03)	1	(0.03)	
筋骨格系胸痛		1	(0.03)	1	(0.03)	
筋骨格硬直		1	(0.03)	1	(0.03)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時迄の 状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
腎および尿路障害		53 (1.65)	53 (1.63)
尿管結石		4 (0.12)	4 (0.12)
尿路結石		4 (0.12)	4 (0.12)
排尿困難		1 (0.03)	1 (0.03)
血尿		6 (0.19)	6 (0.18)
水腎症		1 (0.03)	1 (0.03)
腎炎		1 (0.03)	1 (0.03)
間質性腎炎		1 (0.03)	1 (0.03)
腎結石症		1 (0.03)	1 (0.03)
神経因性膀胱		1 (0.03)	1 (0.03)
頻尿		1 (0.03)	1 (0.03)
蛋白尿		5 (0.16)	5 (0.15)
膿尿		1 (0.03)	1 (0.03)
腎障害		7 (0.22)	7 (0.22)
腎不全		2 (0.06)	2 (0.06)
急性腎不全		5 (0.16)	5 (0.15)
尿管障害		1 (0.03)	1 (0.03)
腎機能障害		19 (0.59)	19 (0.58)
妊娠、産褥および周産期の状態		3 (0.09)	3 (0.09)
流産		1 (0.03)	1 (0.03)
自然流産		1 (0.03)	1 (0.03)
子宮内胎児死亡		1 (0.03)	1 (0.03)
生殖系および乳房障害		17 (0.53)	17 (0.52)
乳房痛		1 (0.03)	1 (0.03)
子宮頸部上皮異形成		1 (0.03)	1 (0.03)
女性化乳房		10 (0.31)	10 (0.31)
月経過多		2 (0.06)	2 (0.06)
不規則月経		1 (0.03)	1 (0.03)
陰囊潰瘍		1 (0.03)	1 (0.03)
性功能不全		1 (0.03)	1 (0.03)
先天性、家族性および遺伝性障害		1 (0.03)	1 (0.03)
色盲		1 (0.03)	1 (0.03)
全身障害および投与局所様態	4 (9.52)	68 (2.12)	72 (2.21)
無力症		1 (0.03)	1 (0.03)
胸部不快感		2 (0.06)	2 (0.06)
胸痛		3 (0.09)	3 (0.09)
死亡		3 (0.09)	3 (0.09)
顔面浮腫		1 (0.03)	1 (0.03)
疲労	2 (4.76)	1 (0.03)	3 (0.09)
冷感		1 (0.03)	1 (0.03)
酩酊感		1 (0.03)	1 (0.03)
熱感		1 (0.03)	1 (0.03)
易刺激性	1 (2.38)	2 (0.06)	3 (0.09)
倦怠感	2 (4.76)	28 (0.87)	30 (0.92)
多臓器不全		2 (0.06)	2 (0.06)
末梢性浮腫		4 (0.12)	4 (0.12)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時迄の 状況		使用成績調査 の累計		合 計	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）					
末梢冷感			2	(0.06)	2	(0.06)
発熱			27	(0.84)	27	(0.83)
口渇			2	(0.06)	2	(0.06)
潰瘍			1	(0.03)	1	(0.03)
臨床検査	15	(35.71)	480	(14.95)	495	(15.22)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.38)	44	(1.37)	45	(1.38)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.38)	37	(1.15)	38	(1.17)
血中アマラーゼ増加	1	(2.38)	23	(0.72)	24	(0.74)
血中ビリルビン増加	2	(4.76)	33	(1.03)	35	(1.08)
血中コレステロール増加			32	(1.00)	32	(0.98)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(2.38)	11	(0.34)	12	(0.37)
血中クレアチニン減少	1	(2.38)	—		1	(0.03)
血中クレアチニン増加			7	(0.22)	7	(0.22)
血中ブドウ糖増加	3	(7.14)	14	(0.44)	17	(0.52)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(4.76)	50	(1.56)	52	(1.60)
血中乳酸増加			13	(0.40)	13	(0.40)
血中カリウム増加	2	(4.76)	1	(0.03)	3	(0.09)
血圧低下			1	(0.03)	1	(0.03)
血中トリグリセリド減少	2	(4.76)	—		2	(0.06)
血中トリグリセリド増加			130	(4.05)	130	(4.00)
血中尿酸減少	1	(2.38)	—		1	(0.03)
血中尿酸増加	1	(2.38)	60	(1.87)	61	(1.88)
血中亜鉛減少			1	(0.03)	1	(0.03)
C-反応性蛋白増加			2	(0.06)	2	(0.06)
心雑音			1	(0.03)	1	(0.03)
胸部X線異常			1	(0.03)	1	(0.03)
好酸球数増加	3	(7.14)	6	(0.19)	9	(0.28)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.38)	116	(3.61)	117	(3.60)
尿中ブドウ糖陽性	1	(2.38)	4	(0.12)	5	(0.15)
グリコヘモグロビン増加			1	(0.03)	1	(0.03)
顆粒球数減少			4	(0.12)	4	(0.12)
ヘマトクリット減少			1	(0.03)	1	(0.03)
尿中血陽性			7	(0.22)	7	(0.22)
ヘモグロビン減少			9	(0.28)	9	(0.28)
肝機能検査異常			16	(0.50)	16	(0.49)
低比重リポ蛋白増加			1	(0.03)	1	(0.03)
リンパ球数減少	1	(2.38)	—		1	(0.03)
リンパ球数増加			5	(0.16)	5	(0.15)
平均赤血球容積増加			6	(0.19)	6	(0.18)
単球数増加	1	(2.38)	—		1	(0.03)
好中球数減少			17	(0.53)	17	(0.52)
血小板数減少	1	(2.38)	33	(1.03)	34	(1.05)
赤血球数減少			11	(0.34)	11	(0.34)
赤血球数増加			1	(0.03)	1	(0.03)
体重減少			6	(0.19)	6	(0.18)
白血球数減少	3	(7.14)	66	(2.06)	69	(2.12)
尿中白血球陽性			1	(0.03)	1	(0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時迄の 状況	使用成績調査 の累計		合 計	
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
尿沈渣陽性		2	(0.06)	2	(0.06)
血小板数増加		1	(0.03)	1	(0.03)
尿中結晶		1	(0.03)	1	(0.03)
尿中蛋白陽性		6	(0.19)	6	(0.18)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.38)	39	(1.21)	40	(1.23)
肝酵素上昇		3	(0.09)	3	(0.09)
腓酵素増加		2	(0.06)	2	(0.06)
尿沈渣異常		5	(0.16)	5	(0.15)
尿検査異常		1	(0.03)	1	(0.03)
肝酵素異常		2	(0.06)	2	(0.06)
傷害、中毒および処置合併症		3	(0.09)	3	(0.09)
圧迫骨折		1	(0.03)	1	(0.03)
硬膜下血腫		1	(0.03)	1	(0.03)
腰椎骨折		1	(0.03)	1	(0.03)

海外において実施された4種類の二重盲検比較試験に組み込まれた成人患者972例における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度を試験薬剤投与群別に以下に示した^{5) ~7), 29)}。

4種類の二重盲検比較試験における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度
(発現頻度5%以上でラミブジンとの因果関係が不明なものを含む)

副作用の種類		試験薬剤投与群				
		ジドブジン (600mg/日) (n=230)	ラミブジン (600mg/日) (n=87)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (300mg/日) (n=251)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (600mg/日) (n=318)	ジドブジン (600mg/日) + ザルシタビン (2.25mg/日) (n=86)
消化器	嘔気	29%	26%	33%	32%	22%
	下痢	22%	32%	18%	22%	23%
	嘔吐	12%	9%	13%	13%	10%
	消化不良	5%	11%	5%	7%	6%
	食欲不振	7%	5%	10%	10%	7%
	腹痛	11%	—	9%	—	—
	痔核	2%	7%	2%	2%	8%
	腹部痙直	3%	—	6%	—	—
精神神経系	鼓腸放屁	3%	5%	5%	3%	2%
	ニューロパシー	10%	20%	12%	8%	22%
	睡眠障害	7%	17%	11%	12%	8%
	うつ病	4%	15%	9%	11%	12%
	めまい	4%	6%	10%	6%	9%
	不安感	6%	9%	4%	6%	8%
血液	感情障害	<1%	5%	2%	2%	0%
	平均赤血球容積 (MCV) 増加	53%	52%	30%	40%	8%
	赤血球減少	48%	20%	32%	43%	13%
	好中球減少	30%	37%	32%	33%	37%
	ヘマトクリット値減少	28%	11%	22%	29%	17%
	ヘモグロビン減少	25%	14%	19%	27%	17%
	白血球減少	32%	26%	22%	24%	20%
	血小板減少	7%	20%	7%	9%	17%
	リンパ節症	5%	17%	9%	7%	12%
肝臓	リンパ球減少	5%	7%	8%	6%	30%
	貧血	4%	0%	4%	5%	3%
	LDH上昇	24%	27%	25%	24%	48%
	AST (GOT) 上昇	24%	24%	20%	19%	33%
	ALT (GPT) 上昇	18%	18%	20%	19%	25%
腎臓	ビリルビン値上昇	9%	5%	8%	8%	5%
	AIP上昇	6%	7%	7%	5%	15%
全身症状	血中尿酸上昇	9%	5%	7%	8%	8%
	血清クレアチニン上昇	4%	7%	3%	2%	1%
全身症状	頭痛	27%	40%	35%	29%	34%
	倦怠感・疲労	23%	33%	27%	23%	35%
	体温調節障害	12%	14%	10%	13%	14%
	疼痛	2%	7%	3%	4%	7%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類		試験薬剤投与群				
		ジドブジン (600mg/日) (n=230)	ラミブジン (600mg/日) (n=87)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (300mg/日) (n=251)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (600mg/日) (n=318)	ジドブジン (600mg/日) + ザルシタビン (2.25mg/日) (n=86)
呼吸器	鼻炎	11%	24%	20%	13%	19%
	咳	13%	16%	18%	17%	26%
	咽頭痛	10%	6%	9%	12%	14%
	気管支炎	5%	5%	10%	5%	6%
	副鼻腔炎	7%	9%	7%	7%	5%
	耳管炎	<1%	7%	2%	2%	3%
	呼吸障害	3%	5%	6%	4%	3%
	上気道炎	2%	5%	5%	4%	3%
筋骨格	骨痛・筋肉痛	10%	28%	12%	14%	22%
	筋肉痛	6%	8%	8%	3%	12%
	筋痙直	3%	5%	2%	3%	8%
	関節痛	5%	6%	5%	5%	7%
過敏症	アレルギー反応	<1%	5%	1%	2%	8%
皮膚	皮疹	6%	10%	9%	6%	15%
	発汗	7%	9%	8%	6%	7%
	湿疹	<1%	9%	2%	2%	2%
	痤瘡・毛嚢炎	4%	7%	7%	3%	12%
	掻痒	5%	5%	3%	3%	13%
	皮膚炎	2%	5%	3%	2%	0%
その他	CK (CPK) 上昇	25%	37%	30%	28%	42%
	重炭酸塩低下	29%	29%	28%	33%	39%
	血糖値上昇	21%	27%	30%	23%	26%
	トリグリセリド上昇	23%	27%	24%	23%	25%
	血糖値低下	12%	18%	17%	21%	23%
	総蛋白低下	21%	18%	18%	15%	12%
	重炭酸塩上昇	6%	17%	12%	10%	8%
	血清コレステロール上昇	4%	17%	12%	8%	13%
	総蛋白上昇	14%	16%	12%	13%	30%

— : データ無し

これらの二重盲検比較試験において、各試験薬剤投与群間には、副作用及び臨床検査値異常の発現頻度に差はなかった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.1 処置

ラミブジンは血液透析により一部除去される（ラミブジン 300mg 投与時に、投与約 2 時間後から 4 時間血液透析したとき、 AUC_{0-inf} が約 24% 低下することが報告されている）⁴¹⁾。

（解説）

ラミブジンの過量投与による特有の徴候、症状は認められていない。本剤の過量投与に対する特別な治療法はない。過量投与の場合には、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。ラミブジンは血液透析により一部除去が可能のため、必要に応じて持続血液透析による処置を考慮すること。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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 μ g/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 μ g/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。

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

一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系及び消化器系に対する作用をマウス、ラット、モルモット、イヌ及びネコを用いて *in vivo* の試験系で検討した。その結果、一般症状及び行動試験において、ラミブジン 100 及び 300mg/kg の経口投与（ラット）により下痢がみられたが、これは軽微なものであり用量依存性も認められなかった。また、600mg/kg を経口投与したイヌ（雄性）に嘔吐がみられたが、臨床投与量より高投与量における所見であり、1,500（雄性）及び 1,000（雌性）mg/kg（1日2回投与）のイヌ 12 ヶ月間投与試験において嘔吐の発現は認められなかった。その他の試験においてラミブジンによる影響は認められなかった。

(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 (系統・週齢)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	性	例 数	死 亡	成 績			
						致死量	一般状態	剖検	病理組織学的 検査
マウス (B6C3F1系 7週齢)	経口	2,000×2 (4時間間隔で 2回投与)	♂	10	0	2,000mg/kg× 2回以上	自発運動の 増加、交尾行 動の増加 (♂)	肝表面に 1mm程度の 蒼白部 (♂1例)	—
			♀	10	0				
ビーグル犬 (3～6ヵ月齢)	経口	1,500×2 (12時間間隔で 2回投与)	♂	3	0	1,500mg/kg× 2回以上	軟便 (数回)	—	肝の炎症性細胞浸潤、肝実質細胞壊死 (♀1例)、胸腺萎縮 (軽度)
			♀	3	0				

—：特記すべき所見なし

(2) 反復投与毒性試験

- 1) ラットを用いた経口投与1ヵ月試験(45、300、2,000mg/kg×2回/日)では、高用量で主に雄において軽度の赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、MCVの増加がみられた。
また、高用量群の血液化学的検査値・尿検査値の変動がみられたが、いずれも組織学的所見を伴わなかった。無毒性量は、中用量における血液学的検査値及び血液化学的検査値の変動が軽度であったため、300mg/kg×2/日と推定された。
- 2) ラットを用いた経口投与3ヵ月試験(45、300、2,000mg/kg×2回/日)では、高用量群において、軽度の赤血球数の減少、MCV、MCH、MCHCの増加、盲腸の拡張、腎尿細管の拡張所見がみられた。無毒性量は、中用量における雄のMCHCの増加が試験終了時にはみられなかったため、300mg/kg×2/日と推定された。
- 3) イヌを用いた経口投与3ヵ月試験(45、260、1,500mg/kg×2回/日)では、高用量の雌3例が投与5~7週目で死亡あるいは屠殺した。血液所見及び肉眼及び組織病変所見より、死亡前にみられた食欲不振による一般状態不良によるものと考えられた。中用量以上の群において赤血球数の減少、軽度のMCH、MCVの増加、高用量において白血球数の減少、肝の脂肪沈着、胸腺萎縮、軽度のAST(GOT)・ALT(GPT)・総タンパクの上昇等がみられた。無毒性量は、中用量における血液への影響が軽度であったため260mg/kg×2/日と推定された。
- 4) ラットを用いた経口投与6ヵ月試験(90、425、2,000mg/kg×2回/日)では、高用量において赤血球数の減少、MCV、MCH、MCHCの増加、軽度の白血球減少、盲腸粘膜に炎症を伴う過形成及び好酸性物質の沈着がみられた。血球検査値の変動幅はいずれも10%程度又はそれ以下であった。
また、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇、総コレステロール及びトリグリセリドの減少等がみられた。盲腸粘膜における好酸性物質の沈着は回復試験後もみられた。無毒性量は、425mg/kg×2/日と推定された。
- 5) イヌを用いた経口投与12ヵ月試験(45、260、1,000(雄性)、1,500(雄性)/kg×2回/日)では、中用量以上の群において赤血球数の減少、MCV、MCHCの増加がみられ、試験後半では低用量においてもみられた。これらの変動幅は中用量以上では10~25%程度、低用量では10%程度であった。また、高用量では白血球数の減少(変動幅約30~60%)及び脾へのヘモジデリン沈着がみられた。また、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇がみられたが、肝の組織病変は伴わなかった。無毒性量は、低用量での血液への影響及び血液化学的検査値の変動を考慮し、45mg/kg×2/日未満と推定した。

(3) 生殖発生毒性試験

- 1) ラットの受胎能及び一般生殖能試験(90、450、2,000mg/kg×2回/日)では高用量群のF1出生児(次世代動物)において軽度の体重増加抑制、自発運動試験での影響、前立腺重量増加、妊娠期間の軽度延長がみられたが、親動物の受胎能、生殖能及びF1胎児・出生児のその他の観察項目に影響はみられなかった。
- 2) ラットにおける器官形成期投与試験(45、300、2,000mg/kg×2回/日)では、中用量群のF1胎児(次世代動物)及び低用量群の出生児において複合異常がみられたが、追加試験ではみられず催奇形性は認められなかった。
- 3) ウサギにおける器官形成期投与試験(7.5、20、45、150、500mg/kg×2回/日)では、親動物の高用量(500mg/kg×2/日)群において流産、軟便、体重減少がみられ、F1胎児(次世代動物)においては、着床前又は着床後ごく早期の胚死亡数の増加、高用量での過剰肋骨発生頻度の軽度増加がみられたが、催奇形性はみられなかった。
- 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×2回/日、F1出生児:90、450、2,000mg/kg×1回/日)では、高用量群の母動物で摂餌量の減少、直腸の潰瘍及び盲腸上皮の過形成がみられ、高用量群の出生児で切歯萌出の軽度遅延、赤血球数減少、MCV、MCHの増加、精巣重量の減少、精細管の拡張、直腸の潰瘍及び盲腸上皮の過形成がみられた。

(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は陰性であった。

2) 変異原性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、*in vivo* 染色体異常試験では陰性であったが、*in vitro* 染色体異常試験では代謝活性化の有無の両条件下の高用量（300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 2,292.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）において染色体異常頻度の増加がみられた。また、不定期 DNA 合成試験及び細胞形質転換試験では陰性であったが、遺伝子突然変異試験では高用量（2,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上）において変異コロニーの軽度増加がみられた。

3) ジドブジンとの併用時の毒性

マウスにおけるラミブジン及びジドブジンの併用による 1 ヶ月経口投与試験（ラミブジン/ジドブジン：180/150、600/150、2,000/150 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、1 日 2 回投与）では、赤血球、ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、MCV・MCH・血小板数の増加、脾重量及び骨髓球系細胞の増加がみられた。ラミブジン単独群（1,000 $\text{mg}/\text{kg}\times 2/\text{日}$ ）では、これらの検査値への変動はいずれもより軽度で、脾及び骨髓病理所見への影響はみられなかった。併用群における血液への影響は主にジドブジンに起因すると考えられ、従ってラミブジンによるジドブジンの血液に対する毒性の増強はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エピビル錠 150、エピビル錠 300 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

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

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 5. 重要な基本的注意とその理由」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

<エピビル錠 150>

60錠 [瓶、バラ]

<エピビル錠 300>

30錠 [瓶、バラ]

7. 容器の材質

瓶及び蓋：高密度ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ゼフィックス錠 100 (B 型慢性肝炎治療薬)

コンビビル配合錠 (ただし、他成分 (ジドブジン) との配合剤；HIV 感染症治療薬)

エプジコム配合錠 (ただし、他成分 (アバカビル) との配合剤；HIV 感染症治療薬)

トリーメク配合錠 (ただし、他成分 (アバカビル、ドルテグラビル) との配合剤；HIV 感染症治療薬)

ドウベイト配合錠 (ただし、他成分 (ドルテグラビル) との配合錠；HIV 感染症治療薬)

同 効 薬：

ジドブジン、アバカビル硫酸塩、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

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

エピビル錠 150：2003 年 9 月 29 日 [21500AMZ00498] (製造販売承認取得) (販売名変更による)

エピビル錠 300：2003 年 9 月 29 日 [21500AMZ00499] (製造販売承認取得)

注：旧販売名：エピビル錠 承認年月日：1997 年 2 月 14 日

11. 薬価基準収載年月日

エピビル錠 150：2003 年 9 月 30 日 (販売名変更による)

エピビル錠 300：2003 年 9 月 30 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

1999 年 5 月 25 日 (効能・効果変更及び有効期間延長)

2000 年 3 月 29 日 (効能・効果、用法・用量変更)

2003 年 9 月 29 日 (エピビル錠の販売名をエピビル錠 150 に変更し、用法及び用量の変更を行った。)

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

薬事法第 14 条第 2 項第 3 号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない。

[再審査結果通知年月日：2011 年 9 月 29 日]

14. 再審査期間

エピビル錠 150：1997 年 2 月 14 日～2007 年 2 月 13 日 (10 年間) (終了)

エピビル錠 300：2003 年 9 月 29 日～2007 年 2 月 13 日 (エピビル錠 150 の再審査残余期間) (終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）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 番号（9桁）	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
エピビル錠 150	111428702	6250006F1031	620000425
エピビル錠 300	115687401	6250006F2020	620000426

17. 保険給付上の注意

HIV 感染者の障害者認定が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) DHHS : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV.
<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
- 2) 抗HIV治療ガイドライン. (<https://hiv-guidelines.jp/index.htm>)
- 3) HIV感染症「治療の手引き」. (<http://www.hivjp.org/>)
- 4) Hammer SM : JAMA. 2008 ; 300 (5) : 555-570. (PMID : 18677028)
- 5) Heald AE, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 : 1514-1519. (PMID : 8726029)
- 6) 木村 哲ほか : 化学療法の領域. 1998 ; 14 (8) : 1419-1432.
- 7) Eron JJ, et al. : N Engl J Med. 1995 ; 333 (25) : 1662-1669. (PMID : 7477218)
- 8) Katlama C, et al. : JAMA. 1996 ; 276 (2) : 118-125. (PMID : 8656503)
- 9) Bartlett JA, et al. : Ann Intern Med. 1996 ; 125 (3) : 161-172. (PMID : 8686973)
- 10) DeJesus E, et al. : Clin Infect Dis. 2004 ; 39 (3) : 411-418. (PMID : 15307010)
- 11) 米国添付文書
- 12) 角尾 道夫ほか : 臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1459-1482.
- 13) van Leeuwen R, et al. : AIDS. 1992 ; 6 (12) : 1471-1475. (PMID : 1283519)
- 14) Pluda JM, et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 (6) : 1438-1447. (PMID : 7769277)
- 15) Cammack N, et al. : Biochem Pharmacol. 1992 ; 43 (10) : 2059-2064. (PMID : 1318048)
- 16) Hart GJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1992 ; 36 (8) : 1688-1694. (PMID : 1384425)
- 17) Coates JAV, et al. : Antimicrob Agents Chemoter. 1992 ; 36 (4) : 733-739. (PMID : 1380229)
- 18) Merrill DP, et al. : J Infect Dis. 1996 ; 173 : 355-364. (PMID : 8568296)
- 19) Schuurman R, et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 (6) : 1411-1419. (PMID : 7539472)
- 20) Tisdale M, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1993 ; 90 (12) : 5653-5656. (PMID : 7685907)
- 21) Back NKT, et al. : EMBO J. 1996 ; 15 (15) : 4040-4049. (PMID : 8670908)
- 22) Larder BA, et al. : Science. 1995 ; 269 (5524) : 696-699. (PMID : 7542804)
- 23) Maguire M, et al. : AIDS. 2000 ; 14 (9) : 1195-1201. (PMID : 10894284)
- 24) Kuritzkes DR, et al. : AIDS. 1996 ; 10 (9) : 975-981. (PMID : 8853730)
- 25) Schinazi R, et al. : Int Antiviral News. 2000 ; 8 : 65-91.
- 26) Tisdale M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 : 1094-1098. (PMID : 9145875)
- 27) Miller V, et al. : AIDS. 1998 ; 12 : 705-712. (PMID : 9619801)
- 28) 社内資料 : 海外臨床試験 [204994]
- 29) Yuen G J, et al. : AIDS. 2000 ; 14 (Suppl. 4) : S93.
- 30) Angel JB, et al. : Drug Invest. 1993 ; 6 (2) : 70-74.
- 31) Horton CM, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994 ; 55 : 198.
- 32) van Leeuwen R, et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 (5) : 1166-1171. (PMID : 7751691)
- 33) Mandelbrot L, et al. : Am J Obstet Gynecol. 2001 ; 84 (2) : 153-158. (PMID : 11174495)
- 34) Moodley J, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 (5) : 1327-1333. (PMID : 9780252)
- 35) 田窪 孝年ほか : 薬物動態. 1997 ; 12 (2) : 92-101.
- 36) Johnson MA, et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 36 (1) : 41-66 (PMID : 9989342)
- 37) EPIVIR TABLETS ABPI COMPENDIUM OF DATA SHEET : 1998-1999.
- 38) Jung N, et al. : Drug Metab Dispos. 2008 ; 36 : 1616-1623. (PMID : 18490433)
- 39) Muller F, et al. : Biochem Pharmacol. 2013 ; 86 : 808-815. (PMID : 23876341)
- 40) Bohjanen PR, et al. : Abtunucirib Agents Chemother. 2002 ; 46 (8) : 2387-2392. (PMID : 12121909)
- 41) Johnson MA, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46 (1) : 21-27. (PMID : 9690945)
- 42) Moor K HP, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1996 ; 59 (5) : 550-558. (PMID : 8646826)

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

エピビル錠 150

国 名	承 認 日
米国	1995年11月17日
欧州連合加盟国	1996年8月8日
スイス	1996年2月28日
カナダ	1995年12月11日
オーストラリア	1996年2月29日
ニュージーランド	1996年6月6日

エピビル錠 300

国 名	承 認 日
米国	2002年6月24日
欧州連合加盟国	2001年11月15日
スイス	2002年11月20日
オーストラリア	2002年1月2日
ニュージーランド	2002年10月11日

本邦における効能又は効果、用法及び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。

4. 効能又は効果

下記疾患における他の抗 HIV 薬との併用療法
HIV 感染症

6. 用法及び用量

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。

[米国における承認状況] (2020 年 9 月)

(剤形・規格) 150mg 錠剤、300mg 錠剤及びラミブジン 10mg/mL を含有するシロップ (240mL)

(用法・用量) 成人に対する推奨用量は 1 日 300mg。

成人：1 回 150mg を 1 日 2 回、あるいは 300mg を 1 日 1 回、他の抗 HIV 薬と併用すること。

小児：錠剤；体重 14kg 以上で固形錠剤が投与可能であること。シロップ；3 ヶ月齢以上であること。1 日 1 回あるいは 1 日 2 回経口投与。用量は体重 (kg) に基づき算出し、1 日 300mg を超えるべきではない。錠剤、シロップいずれも他の抗 HIV 薬と併用すること。

用量調節：腎機能の程度に応じて、下表に従って用量調節すること。

患者の腎機能に対応する用法用量の目安

クレアチニンクリアランス (mL/分)	ラミブジンの推奨用量
≥ 50	150mg を 1 日 2 回又は 300mg を 1 日 1 回
30～49	150mg を 1 日 1 回
15～29	初回 150mg、その後 100mg を 1 日 1 回
5～14	初回 150mg、その後 50mg を 1 日 1 回
< 5	初回 50mg、その後 25mg を 1 日 1 回

下線部は、本邦の承認事項とは異なる。

[英国における承認状況] (2021年8月)

(剤形・規格) Each film-coated tablet contains 150mg lamivudine.

Each film-coated tablet contains 300mg lamivudine.

(効能・効果) antiretroviral combination therapy for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults and children

(用法・用量) Epivir may be administered with or without food.

Adults, adolescents and children (weighing at least 25 kg):

The recommended dose of Epivir is 300mg daily. This may be administered as either 150mg twice daily or 300mg once daily. The 300mg tablet is only suitable for the once a day regimen.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDAやオーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

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

本剤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の濃度と同じであることが報告されている（外国人データ）。

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。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(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。

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。

9.6 授乳婦

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：<0.5–8.2µg/mL）³⁴⁾（外国人データ）。

ラミブジンの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は0.6～3.3であることが報告されている（外国人データ）。

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（外国人データ）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年9月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to EPIVIR during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.</p>

Risk Summary

Available data from the APR show no difference in the overall risk of birth defects for lamivudine compared with the background rate for birth defects of 2.7% in the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) reference population (see Data). The APR uses the MACDP as the U.S. reference population for birth defects in the general population. The MACDP evaluates women and infants from a limited geographic area and does not include outcomes for births that occurred at less than 20 weeks' gestation. The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15% to 20%. The background risk for major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

In animal reproduction studies, oral administration of lamivudine to pregnant rabbits during organogenesis resulted in embryoletality at systemic exposure (AUC) similar to the recommended clinical dose; however, no adverse development effects were observed with oral administration of lamivudine to pregnant rats during organogenesis at plasma concentrations (C_{max}) 35 times the recommended clinical dose (see Data).

Data

Human Data: Based on prospective reports to the APR of over 11,000 exposures to lamivudine during pregnancy resulting in live births (including over 4,500 exposed in the first trimester), there was no difference between the overall risk of birth defects for lamivudine compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of defects in live births was 3.1% (95% CI: 2.6% to 3.6%) following first trimester exposure to lamivudine-containing regimens and 2.8% (95% CI: 2.5% to 3.3%) following second/third trimester exposure to lamivudine-containing regimens.

Lamivudine pharmacokinetics were studied in pregnant women during 2 clinical trials conducted in South Africa. The trials assessed pharmacokinetics in 16 women at 36 weeks' gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, 10 women at 38 weeks' gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, and 10 women at 38 weeks' gestation using lamivudine 300 mg twice daily without other antiretrovirals. These trials were not designed or powered to provide efficacy information. Lamivudine concentrations were generally similar in maternal, neonatal, and umbilical cord serum samples. In a subset of subjects, amniotic fluid specimens were collected following natural rupture of membranes and confirmed that lamivudine crosses the placenta in humans. Based on limited data at delivery, median (range) amniotic fluid concentrations of lamivudine were 3.9 (1.2 to 12.8)-fold greater compared with paired maternal serum concentration (n = 8).

Animal Data: Lamivudine was administered orally to pregnant rats (at 90, 600, and 4,000 mg per kg per day) and rabbits (at 90, 300, and 1,000 mg per kg per day and at 15, 40, and 90 mg per kg per day) during organogenesis (on gestation Days 7 through 16 [rat] and 8 through 20 [rabbit]). No evidence of fetal malformations due to lamivudine was observed in rats and rabbits at doses producing plasma concentrations (C_{max}) approximately 35 times higher than human exposure at the recommended daily dose. Evidence of early embryoletality was seen in the rabbit at system exposures (AUC) similar to those observed in humans, but there was no indication of this effect in the rat at plasma concentrations (C_{max}) 35 times higher than human exposure at the recommended daily dose. Studies in pregnant rats showed that lamivudine is transferred to the fetus through the placenta. In the fertility/pre- and postnatal development study in rats, lamivudine was administered orally at doses of 180, 900, and 4,000 mg per kg per day (from prior to mating through postnatal Day 20). In the study, development of the offspring, including fertility and reproductive performance, was not affected by maternal administration of lamivudine.

	<p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>The Centers for Disease Control and Prevention recommends that HIV-1-infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. Lamivudine is present in human milk. There is no information on the effects of lamivudine on the breastfed infant or the effects of the drugs on milk production. Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) adverse reactions in a breastfed infant, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving EPIVIR.</p>
--	---

	分類
オーストラリア分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2022年6月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：The Australian categorisation system for prescribing medicines 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

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした本剤と他の抗 HIV 薬との併用投与の安全性及び有効性を指標とした臨床試験は実施していない。

腭炎を発症する可能性のある小児の患者（腭炎の既往歴のある小児、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小児）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。 [1.1、8.4、11.1.2 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年9月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of EPIVIR in combination with other antiretroviral agents have been established in pediatric patients aged 3 months and older. EPIVIR scored tablet is the preferred formulation for HIV-1-infected pediatric patients who weigh at least 14 kg and for whom a solid dosage form is appropriate because pediatric subjects who received EPIVIR oral solution had lower rates of virologic suppression, lower plasma lamivudine exposure, and developed viral resistance more frequently than those receiving EPIVIR tablets in the ARROW trial.</p>

<p>英国の SPC (2021 年 8 月)</p>	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Adults, adolescents and children (weighing at least 25kg):</u> The recommended dose of Epivir is 300mg daily. This may be administered as either 150mg twice daily or 300mg once daily. The 300mg tablet is only suitable for the once a day regimen.</p> <p><u>Children (weighing less than 25kg):</u> Dosing according to weight bands is recommended for Epivir tablets.</p> <p><i>Children weighing $\geq 20\text{kg}$ to $< 25\text{kg}$:</i> The recommended dose is 225mg daily. This may be administered as either 75mg (one-half of a 150mg tablet) taken in the morning and 150mg (one whole 150mg tablet) taken in the evening, or 225mg (one and a half 150mg tablets) taken once daily.</p> <p><i>Children weighing 14 to $< 20\text{kg}$:</i> The recommended dose is 150mg daily. This may be administered as 75mg (one-half of a 150mg tablet) taken twice daily, or 150mg (one whole 150mg tablet) taken once daily.</p> <p><i>Children from three months of age:</i> As an accurate dosage cannot be achieved with the 300mg non-scored tablet formulation in this patient population, it is recommended that the Epivir 150mg scored tablet formulation is used and the corresponding recommended dosage instructions are followed.</p> <p><i>Children less than three months of age:</i> The limited data available are insufficient to propose specific dosage recommendations.</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

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL：0120-066-525（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く）

FAX：0120-128-525（24時間受付）

製造販売元

ヴィーブヘルスケア株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

販売元

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