

(新聞発表用)

製剤：輸入

1	販 売 名	ヘプセラ錠 10
2	一 般 名	アデホビルピボキシル
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 錠 150mg 中にアデホビルピボキシル 10.0mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアデホビルピボキシルとして、1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与し、ラミブジン 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与にて併用する。
6	効 能 ・ 効 果	ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された、以下の疾患におけるラミブジンとの併用によるウイルスマーカー及び肝機能の改善 B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変
7	備 考	輸入先国名：カナダ 製造業者名：Gilead Sciences 社 本剤はヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬である。 添付文書（案）を別紙として添付。

2004年●月作成(第1版)

抗ウイルス化学療法剤

ヘプセラ錠10

Hepsera[®] Tablets 10

アデホビルピボキシル錠

規制区分:

劇薬、
指定医薬品、
要指示医薬品(注意—医師等の処方せん・
指示により使用すること)

貯法: 乾燥剤を同封した気密容器、室温保存

使用期限: 包装に表示

注意: 「取扱上の注意」の項参照

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2002年9月

【警告】

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】




1. 組成

本剤は1錠中にアデホビルピボキシル10mg(アデホビルとして5.45mg)を含有する。

添加物としてアルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、乳糖、タルク及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

2. 性状

本剤は白色の素錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	重量
ヘプセラ錠10	GS KNU	 (7.0mm)		 (2.91mm)	150mg

【効能・効果】

ラミブジン投与中にB型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された、以下の疾患におけるラミブジンとの併用によるウイルスマーカー及び肝機能の改善
B型慢性肝炎及びB型肝炎変

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 本剤は、ラミブジン投与中にB型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の悪化が確認された患者のみに投与すること。
2. 他の治療法等により肝機能検査値が正常範囲内に保たれている患者は本剤の対象患者とはならないので注意すること。

3. 本剤を単独投与したときの国内における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはアデホビルピボキシルとして、1回10mgを1日1回経口投与し、ラミブジン1回100mgを1日1回経口投与にて併用する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤は、投与中止により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しない様に十分指導すること(「警告」の項参照)。
2. 高用量の投与により、腎機能障害が発現する可能性があるため、「用法・用量」で定められた用量を超えないこと。
3. 腎機能障害患者では、血中濃度が増大するため、本剤投与開始時のクレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与間隔の調節が必要である。腎機能障害患者に対し本剤を投与する場合には、血清クレアチニン及び血清リンの変動を定期的に観察すること(「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。患者の腎機能に対応する用法・用量の目安(外国人データ)⁽¹⁾

推奨用量	クレアチニンクリアランス (mL/min)			
	≥50	20~49	10~19	血液透析患者 ⁽²⁾
10mgを1日に1回	10mgを2日に1回	10mgを3日に1回	透析後に10mgを週に1回	

注1) 表中の本剤の推奨用量は単独投与した時の成績に基づくものである。なお、クレアチニンクリアランスが10mL/min未満の患者並びに腹膜透析を施行されている患者における推奨用量のデータは得られていない。

注2) 週3~5回の透析を施行したデータに基づくものである。

なお、腎機能障害患者あるいは血液透析患者に対するラミブジンの用法・用量については、ラミブジンの添付文書に記載されている「用法・用量」に関連する使用上の注意を確認すること。

4. 本剤の分割又は粉砕時の安定性に関するデータは得られていない。
5. HIVに重複感染している患者に対し、本剤及びラミブジン(300mg/日)を併用投与した使用経験は限られている^(1,2)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎機能障害のある患者[本剤はアデホビルとして主に腎排泄されるため、高い血中濃度が持続し、腎機能障害が増悪する可能性がある]、投与間隔の調節が必要である(「用法・用量」に関連する使用上の注意、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)

(2) 非代償性肝硬変患者[国内における使用経験がない]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はラミブジンと併用投与するため、本剤を用いる際には、ラミブジンの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用注意、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- (2) 本剤の投与中は腎機能検査値の測定を行う等腎機能障害の発現に注意すること。特に、腎機能障害のある患者又はその既往歴のある患者においては、血清クレアチニン及び血清リンの変動を定期的に観察すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。
- (3) 本剤によるB型慢性肝炎及びB型肝炎肝硬変の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要のため、B型慢性肝炎及びB型肝炎肝硬変の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用すること。
- (4) 重度の肝疾患患者やB型肝炎肝硬変患者においては、投与初期に肝機能検査値の測定を行う等十分注意すること。
- (5) 本剤のHIVに対する有効性は示されていないため、HIVに重複感染している患者に本剤を投与開始するにあたっては、抗HIV薬の治療によりHIV RNAがコントロールされていることを確認すること。また、抗HIV薬による治療を開始していないHIV重複感染患者において、抗HIV薬を投与せずにB型肝炎に対し本剤を投与した場合、HIVの変異があらわれる可能性がある。
- (6) 本剤による治療により他者へのHBV感染が避けられることは証明されていない旨を患者に説明すること。
- (7) ラミブジンとの併用における長期投与時(52週を超える投与)の有効性及び安全性は確立していない。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イブプロフェン	高用量のイブプロフェン(800mg×3回/日)との併用においてアデホビルの最高血漿中濃度(Cmax)が33%増加し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が23%増加したとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。	腎クリアランスには影響がなく、アデホビルの吸収率の増加によるものと考えられる。
尿細管分泌(ヒト有機アニオントランスポーター1(hOAT1))により排泄される薬剤	アデホビルあるいは併用薬の血中濃度が上昇する可能性がある。	hOAT1を介した排泄が競合するため考えられる。

4. 副作用

ラミブジンとの併用における承認時までの調査症例36例中、4例(11.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は悪心1例(2.8%)、背部痛1例(2.8%)、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加1例(2.8%)、Al-P増加1例(2.8%)であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

1) 腎機能障害：腎機能障害、腎不全(頻度不明^(注1,2))があらわれることがあるため、腎機能検査を行う等観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。海外の臨床試験において、本剤10mg/日を投与した肝移植前後の患者で血清クレアチニンの変動が324例中41例(13%)に認められた。これら症例の多くは、シク로스ポリリン及びタクロリムスの投与を含む腎機能障害の危険因子を有しており、また、投与前より腎機能の低下又は多くの疾患を有していた肝移植前の非代償性肝疾患患者も含まれていた。なお、これら肝移植前後の患者の1%(324例中3例)が、腎臓に関連する事象のために本剤の投与を

中止した。また、他の海外臨床試験において、本剤の承認用量(10mg/日)の3~12倍の用量を20週以上投与した患者で、血清クレアチニン増加、血清リン低下が報告されている。

2) 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)：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)があらわれることがある(頻度不明^(注1)) (ヌクレオシドアナログ併用療法を行っているHIV感染症患者においてこれらの事象が報告されている。また、非代償性肝疾患を伴うB型肝炎患者においてもこれらの事象が認められる場合がある)。

(2) その他の副作用

	3%未満	頻度不明 ^(注1)
腎臓		腎機能障害 ^(注2) 、クレアチニン増加 ^(注3)
消化器	悪心	腹痛 ^(注2) 、鼓腸 ^(注2) 、下痢 ^(注2) 、消化不良 ^(注2)
精神神経系		頭痛 ^(注2)
その他		無力症 ^(注2)

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 海外での頻度：1%~10%未満

注3) 海外での頻度：10%以上

本剤の投与終了により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがあり、代償性B型慢性肝疾患患者を対象とした海外での臨床試験における投与終了後の観察期間中の主な有害事象として、肝機能検査値異常(ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇等)が報告されている。なお、これらは単剤投与に基づく結果である。

5. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性及び有効性は確立していない。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 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。[動物実験(ラット)においてアデホビルの静脈内投与時に、早期吸収回数が増加及び催奇形性が認められた。]
- (2) 妊娠可能な婦人に対しては避妊するよう指導すること。[ヒト胎児の発育における本剤の安全性は確認されていない。]
- (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

18歳未満の患者に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候・症状：推奨用量の25~50倍量(250mg/日、500mg/日)をHIV感染症患者に対して14日間投与したところ、軽微から中等度の胃腸症状が認められた³⁾。

処置：患者の状態を十分観察し、必要に応じ対症療法を実施すること。なお、本剤は血液透析により除去することができ、血液透析クリアランス(体重補正值の中央値)は104mL/hr/kgである。腹膜透析によるアデホビル除去については、検討されていない。

9. 適用上の注意

本剤は吸湿性があるため専用の容器にて保存し、常時乾燥剤を入れておくこと。

10. その他の注意

- (1) アデホビルピボキシル及びアデホビルはそれぞれマウスのリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒトの培養リンパ球を用いたin vitro染色体異常試験において陽性を示した。アデホビルピボキシルのマウス及びラットを用いたがん原性試験において発がん性は認められなかった。

- (2) アデホビルピボキシルのラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験において、尿細管上皮の細胞及び核の大型化、単細胞壊死、変性/再生を特徴とする尿細管性腎症がみられた。
- (3) 血中の遊離型カルニチンは、本剤の代謝物であるピバリン酸と抱合体を形成し腎排泄されるため、カルニチン欠乏症の患者では血中カルニチン濃度が低下する可能性がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) B型慢性肝炎患者(B型慢性肝炎患者及びB型肝炎硬変患者)(ラムビジンを併用時)
- ラムビジン100mgを投与中の日本のB型慢性肝炎患者に、本剤10mgを初回経口投与した時の血漿中アデホビル濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤10mgは経口投与後速やかに吸収され、投与後約1時間でCmaxに達し、投与後24時間で血漿中よりほぼ消失した。平均消失半減期は約8時間であった。B型慢性肝炎患者とB型肝炎硬変患者の薬物動態は同様であった。
- また、日本のB型慢性肝炎患者に本剤10mgを初回投与した時(ラムビジン併用下)の血漿中アデホビルの薬物動態は、健康成人に本剤10mgを単独で単回投与した時と同様であった。

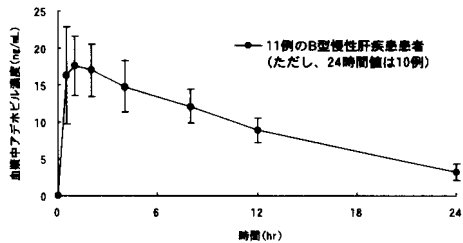


図-1 本剤10mgを空腹時に初回投与した時(ラムビジン100mg併用時)の血漿中アデホビル濃度(Mean±SD)

表-1 本剤10mgを空腹時に初回投与した時(ラムビジン100mg併用時)のアデホビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	B型慢性肝炎患者(n=11)
Cmax (ng/mL)	20.1±3.3
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	272.8±51.3
tmax (hr)	1.0 (0.5-2.0)
t _{1/2} (hr)	8.23±2.05

tmax以外のパラメータ：Mean±SD、tmax：中央値(範囲)、AUC_{0-∞}及びt_{1/2}：n=10

- (2) 健康成人(本剤単独投与時)
- アデホビルの薬物動態は、本剤5～60mgの投与量範囲で線形であった。また、本剤10mg投与時の薬物動態は、食事の有無に影響されなかった(外国人データ)。
- アデホビルの薬物動態は反復投与によって変化しなかった(日本人データ)。

2. 代謝・排泄

本剤は経口投与後、エステラーゼにより速やかにアデホビルに代謝され、糸球体ろ過及び尿細管分泌により、アデホビルとして腎より排泄される。日本人の健康成人に本剤10mgを単独で反復経口投与した時、投与後24時間までの尿中アデホビル排泄率(投与量に対する%)は、約60%であった。

アデホビルは本剤10mgをラムビジン100mgと共に単回経口投与した時のCmax(約20ng/mL)より4000倍以上高い濃度で、ヒトのチトクロームP450の分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4)の活性を阻害しなかった。

3. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)

クレアチンクリアランス30～49mL/min又はクレアチンクリアランス10～29mL/minの腎機能障害患者に本剤10mgを単独で単回経口投与した時、アデホビルのCmax及びAUC_{0-∞}が増加し、t_{1/2}は延長した。クレアチンクリアランス50mL/min未満の患者では、本剤の投与間隔を調整することが推奨される(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。

表-2 本剤10mg単回経口投与後の薬物動態パラメータ

CLcr (mL/min) (被験者数)	>80 (n=7)	50～80 (n=8)	30～49 (n=7)	10～29 (n=10)
Cmax (ng/mL)	17.8±3.2	22.4±4.0	28.5±8.6	51.6±10.3
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	201±40.8	266±55.7	455±176	1240±629
CL/F (mL/min)	469±99.0	356±85.6	237±118	91.7±51.3
CLr (mL/min)	231±48.9	148±39.3	83.9±27.5	37.0±18.4

CLcr：クレアチンクリアランス Mean±SD

CL/F：全身クリアランス

CLr：腎クリアランス

4. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)

肝機能障害患者に本剤10mgを単独で単回経口投与した時の薬物動態は、肝機能が正常な成人と同様であり、肝機能障害患者において、用法・用量を変更する必要はないと考えられた。

5. 相互作用(外国人データ)

以下の表のとおり、健康成人に本剤10mgとラムビジン100mgの1日1回7日間併用投与により、両薬の薬物動態は変化しなかった。

表-3 本剤10mg及びラムビジン100mgの単独あるいは併用投与時の薬物動態パラメータ

	アデホビル(n=17)		ラムビジン(n=18)	
	本剤単独	本剤+ラムビジン併用	単独	ラムビジン+本剤併用
Cmax (ng/mL)	21.1	21.1	999	997
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	198	196	4500	4500
tmax (hr)	1.00	0.80	1.0	1.0
t _{1/2} (hr)	7.17	7.24	9.7	9.4

Cmax及びAUC_{0-∞}：幾何最小二乗平均

tmax及びt_{1/2}：中央値

本剤10mgをスルファメトキサゾール/トリメトプリム(ST合剤)、アセトアミノフェン又はイブプロフェンと併用投与した時、本剤はいずれの薬物の薬物動態にも影響を及ぼさなかった。また、高用量のイブプロフェン(800mg 1日3回投与)は、アデホビルのCmax及びAUCをそれぞれ33%及び23%増加させたが、ST合剤及びアセトアミノフェンは、アデホビルの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

なお、in vitroの代謝試験結果及びアデホビルの排泄経路より、本剤が他の薬剤とCYP分子種を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は少ないと考えられる。

6. 薬物動態に関するその他のデータ

生物学的利用率(アデホビル換算)：59%(外国人データ)

血漿又は血清蛋白結合率：4%以下(in vitro)

【臨床成績】

1. 有効性

ラムビジンが奏効しないYMDD変異ウイルスを有する代償性B型慢性肝炎患者に対し、本剤10mgとラムビジン100mgを併用投与した国内外2試験における血清HBV-DNA及び血清ALTの変化量の推移を以下の表に示した。

表-4 国内外2試験における血清HBV-DNA及び血清ALTの変化量の推移

試験番号	対象	投与群	例数	血清HBV-DNAの変化量 (log ₁₀ copies/mL, 中央値(範囲))		血清ALTの変化量 (U/L, 中央値(範囲))	
				ベースライン	投与16週時	ベースライン	投与16週時
国内 ADF 30002	HBs抗原陽性/陰性(代償性)	本剤10mg+ラムビジン100mg	36	7.80 (6.4~9.0)	-3.75 (-6.3~-2.0)	111 (48~977)	-68.5 (-950~+56)
				8.20 (6.08~8.82)	-0.00 (-0.51~+0.96)	70 (39~201)	-3 (-98~+191)
海外 GS-00-461	HBs抗原陽性(代償性)	プラセボ+本剤10mg	19	8.42 (7.30~9.21)	-2.86 (-5.33~-1.93)	101 (47~503)	-18 (-471~+101)
				8.20 (6.08~8.82)	-0.00 (-0.51~+0.96)	70 (39~201)	-3 (-98~+191)
海外 GS-00-461	HBs抗原陽性(代償性)	本剤10mg+ラムビジン100mg	20	7.94 (5.89~8.88)	-2.87 (-4.34~-1.89)	73.5 (42~368)	-15 (-348~+19)
				8.20 (6.08~8.82)	-0.00 (-0.51~+0.96)	70 (39~201)	-3 (-98~+191)

また、ラムビジンが奏効しないYMDD変異ウイルスを有する代償性及び非代償性B型慢性肝炎患者を対象とし、本剤10mgとラムビジン100mgを併用投与した海外NUC20904試験における血清HBV-DNA及び血清ALTの実測値の推移を以下の表に示した。



表-5 代償性及び非代償性B型慢性肝炎患者を対象とした海外NUC20904試験における血清HBV-DNA及び血清ALTの実測値の推移

試験番号	対象	投与群	例数	血清HBV-DNA (実測値: log ₁₀ copies/mL, (×基準範囲上限, 中央値[範囲]))			血清ALT (×基準範囲上限, 中央値[範囲])		
				ベースライン	投与16週時	投与48週時	ベースライン	投与16週時	投与48週時
				海外 NUC 20904	HBe抗原陽性 (代償性)	プラセボ+ラミブジン 100mg	48	8.61 (4.2~10.1)	8.71 (4.0~10.3)
	HBe抗原陽性/陰性 (非代償性)	本剤10mg+ラミブジン 100mg	46	8.95 (6.6~10.1)	5.28 (2.3~10.1)	4.53 (2.3~6.4)	2.20 (1.0~18.9)	1.88 (0.6~17.8)	1.09 (0.4~4.7)
	HBe抗原陽性/陰性 (非代償性)	本剤10mg+ラミブジン 100mg	40	8.61 (5.4~10.1)	5.04 (2.3~7.1)	3.66 (2.3~6.6)	1.86 (0.6~16.6)	1.21 (0.3~4.5)	0.77 (0.4~2.4)

2. 安全性

ラミブジンが奏効しないYMDD変異ウイルスを有する代償性あるいは非代償性B型慢性肝炎患者に対し、本剤10mgとラミブジン100mgを併用投与した国内外3試験において発現した主な副作用を以下の表に示した。

表-6 国内外3試験において発現した主な副作用

試験番号	対象	投与群	例数	副作用
国内 ADF30002	HBe抗原陽性/陰性 (代償性)	本剤10mg+ラミブジン 100mg	36	悪心、背部痛、NAG増加、Al-P増加 各1例
海外 GS-00-461	HBe抗原陽性 (代償性)	プラセボ+ラミブジン 100mg	19	頭痛 3例 無力症、腹痛、下痢 各2例
		プラセボ+本剤10mg	19	無力症 4例 腹痛、頭痛、悪心 各2例
		本剤10mg+ラミブジン 100mg	20	無力症、腹痛 各4例 下痢、悪心、浮動性のまい 各2例
海外 NUC20904	HBe抗原陽性 (代償性)	プラセボ+ラミブジン 100mg	48	頭痛 4例 倦怠感・疲労 3例 錯覚、尿検査異常、慢性関節リウマチ 各2例
		本剤10mg+ラミブジン 100mg	44	倦怠感・疲労 4例 悪心・嘔吐、カルシウム代謝異常・リン代謝障害 各2例
		HBe抗原陽性/陰性 (非代償性)	本剤10mg+ラミブジン 100mg	40

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス活性

HBV-DNAをトランスフェクトしたHepG2細胞をアデホビル存在下で1週間培養した時、細胞内HBV複製は抑制された⁴⁾。また、ラミブジンに対する感受性が低下したYMDD変異HBV (L528M, M552I, M552V, L528M/M552V)⁵⁾及びB型肝炎免疫グロブリンエスケープ変異 (T476N, W501Q)⁶⁾に対して、アデホビルは野生型HBVと同程度の抗ウイルス活性を示した。HBV-DNAを発現するトランスジェニックマウスにアデホビルポキシルを10日間経口投与した時、血清中及び肝臓中のHBV-DNA濃度は低下した⁷⁾。HBVと近縁のアヒルB型肝炎ウイルス (DHBV) 感染肝細胞をアデホビル及びラミブジンの共存下で9日間培養した時、細胞内のDHBVウイルス濃度は相対的に低下した⁸⁾。

2. 作用機序

アデホビルは細胞内でアデホビルニリン酸にリン酸化され⁹⁾、HBV-DNAポリメラーゼを選択的に阻害することにより (Ki値 0.1μmol/L) HBV-DNAの複製を阻害する^{10),11)}。また、基質としてDNAに取り込まれ、DNA鎖を遮断することによりHBV-DNAの複製を阻害する¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

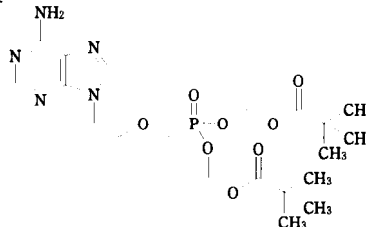
一般名: アデホビルポキシル

化学名: Bis (2, 2-dimethylpropanoyloxymethyl) [2- (6-amino-9H-purin-9-yl) ethoxymethyl] phosphonate

分子式: C₂₀H₃₂N₆O₈P

分子量: 501.47

構造式:



性状: 白色～帯黄白色の結晶性の粉末

融点: 98~102℃

分配係数 (logP): 1.91 (オクタノール/リン酸緩衝液 (pH7))

【取扱い上の注意】

本剤は、吸湿性が有るため乾燥剤入りの包装としている。

【承認条件】

ラミブジン投与中のウイルス増殖による肝機能の悪化例に対する国内市販後調査及び海外情報から、本剤又はラミブジン投与中止後の安全性を確認し、ラミブジンとの併用療法とラミブジンを中止し本薬単独療法としたときの有効性及び安全性を比較検討する試験の実施を考慮すること。

【包装】

ヘプセラ錠10: 30錠 (瓶)

【主要文献】

- 1) Benhamou, Y., et al.: Digestive Disease Week 2004 (DDW2004), 2004 May 15-20, New Orleans, LA.
- 2) Hannon, H., et al.: Nephrol Dial Transplant., 19, 386-390 (2004)
- 3) P. Bardich-Crovo., et al.: Journal of Infectious Disease, 176, 406-413 (1997)
- 4) 社内資料
- 5) Chin, R., et al.: Agents Chemother., 45 (9), 2495-2501 (2001)
- 6) 社内資料
- 7) Julander, J. G., et al.: Antiviral Res., 55, 27-40 (2002)
- 8) Colledge, D., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 44 (3), 551-560 (2000)
- 9) Robbins, B. L., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 39 (10), 2304-2308 (1995)
- 10) Xiong, X., et al.: Hepatology, 28 (6), 1669-1673 (1998)
- 11) Cherrington, J. M., et al.: Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 6 (4), 217-221 (1995)
- 12) Balzarini, J., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88 (4), 1499-1503 (1991)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL: 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日を除く)
FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

GlaxoSmithKline

製造発売元
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

6HB0030

®登録商標



(新聞発表用)

原体：輸入、製剤：輸入

1	販 売 名	ゼフィックス錠 100
2	一 般 名	ラミブジン
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中にラミブジン 100mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	<p><u>1) 本剤単独投与の場合：</u> 通常、成人にはラミブジンとして1回 100mg を1日1回経口投与する。</p> <p><u>2) アデホビルピボキシルとの併用の場合：</u> 通常、成人にはラミブジンとして1回 100mg を1日1回、アデホビルピボキシルとして1回 10mg を1日1回、それぞれ経口投与する。</p> <p>(下線部、追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p><u>1) 本剤単独投与の場合：</u> B型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認されたB型慢性肝炎におけるウイルスマーカー、肝機能及び肝組織像の改善</p> <p><u>2) アデホビルピボキシルとの併用の場合：</u> 本剤投与中に <u>B型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された以下の疾患におけるウイルスマーカー及び肝機能の改善</u></p> <p><u>B型慢性肝炎及びB型肝炎硬変</u></p> <p>(下線部、追加)</p>
7	備 考	輸入先国名： 英国 製造業者名：Glaxo Operations UK Limited 本薬はヌクレオシド誘導体の抗ウイルス薬である。 添付文書(案)を別紙として添付。

※※2004年10月改訂（第5版）：改訂箇所
 ※2004年6月改訂（第4版）

抗ウイルス化学療法剤

ゼフィックス錠100

Zefix® Tablets

ラミブジン錠

規制区分：

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
 （注意-医師等の処方せん・指示により使用すること）

貯法：室温保存

使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	21200AMY00198000
薬価収載	2000年11月
販売開始	2000年11月
効能追加	2004年10月
国際誕生	1995年11月

※※【警告】

本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがある。用法・用量に関連する使用上の注意及び「臨床成績」の項参照。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4ヵ月間は原則として2週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、ALT（GPT）及び必要に応じて総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けること。特に「免疫応答の強い患者（黄病の既往のある患者、重度の急性増悪の既往のある患者、あるいは非代償性肝疾患の患者（組織学的進展）、肝予備能が少ない患者を含む）では、投与終了後に肝炎が重症化することがある。投与終了後の経過観察をより慎重に行う必要がある。一部の患者では本剤の投与終了が困難となり、長期にわたる治療が必要となる場合がある。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者



【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1錠中にラミブジン100mg
添加物	結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、黄色三酸化鉄、二酸化鉄

2. 性状

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

販売名	識別コード	表		側面	重量
		長径×短径(mm)	裏		
ゼフィックス錠100	GX CG5	GX CG5 (11.6×5.5)			230mg

※※【効能・効果】

1) 本剤単独投与の場合：

B型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認されたB型慢性肝炎におけるウイルスマーカー、肝機能及び肝組織像の改善

2) アデホビルビボキシルとの併用の場合：

本剤投与中にB型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された、以下の疾患におけるウイルスマーカー及び肝機能の改善
 B型慢性肝炎及びB型肝炎硬変

※※【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA、DNAポリメラーゼあるいはHBe抗原により、ウイルスの増殖を確認すること。
- 無症状性キャリア及び他の治療法により肝機能検査値が正常範囲内に保たれている患者は本剤の対象患者とはならないので注意すること。

- 本剤にアデホビルビボキシルを併用する場合には、本剤投与中にB型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の悪化が確認された患者のみに併用投与すること。

※※【用法・用量】

1) 本剤単独投与の場合：

通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回経口投与する。

2) アデホビルビボキシルとの併用の場合：

通常、成人にはラミブジンとして1回100mgを1日1回、アデホビルビボキシルとして1回10mgを1日1回、それぞれ経口投与する。

※※【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤は通常、投与を終了するまでに長期間を要する薬剤であり、投与中止により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化を起こすことがある（「臨床成績」の項参照）。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しない様に十分指導すること（「警告」の項参照）。
- 投与中に下記の状態に至った場合には本剤の投与終了を検討してもよい。
 - HBe抗原陽性の患者では、HBe抗原からHBe抗体へのセロコンバージョン（HBe-SC）が持続した場合
 - HBe抗原陰性の患者では、HBs抗原の消失あるいはALT（GPT）の正常化を伴うHBV-DNAの陰性化が6ヵ月以上持続した場合
 しかし、投与終了後に肝機能悪化が見られる場合がある（「臨床成績」の項参照）ため、いずれの場合であっても、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4ヵ月間は原則として2週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、ALT（GPT）及び必要に応じて総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けること。
- HBe-SC持続に基づき投与を終了した場合、投与終了後もセロコンバージョンが長期に維持されるかどうかに関しては限られたデータしかない。
- HIVに重複感染している患者に投与する場合には、抗HIV薬であるエビビルト錠、コンビルト錠をHIV感染症に対する用法・用量により投与すること。
- 腎機能障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するので、クレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である（「薬物動態」の項参照）。なお、血液透析患者（4時間までの透析を2～3回/週施行）に対しても、下表のとおりクレアチニンクリアランスに応じ、投与量を調節すること。

患者の腎機能に対応する用法・用量の日安（外国人データ）

	クレアチニンクリアランス (mL/min)				
	≥50	30～49	15～29	5～14	<5
推奨用量	100mgを1日1回	初回100mg、その後50mgを1日1回	初回100mg、その後25mgを1日1回	初回35mg、その後15mgを1日1回	初回35mg、その後10mgを1日1回

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

腎機能障害のある患者[高い血中濃度が持続するおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]

※※ 2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

※※ 4. 副作用

<臨床試験成績>

本剤単独投与における承認時までの調査症例393例中、主な副作用は、頭痛、倦怠感であった(本剤単独投与承認時)。

アデホビルビボキシルとの併用における承認時までの調査症例36例中、1例(2.8%)に臨床検査値異常を含む副作用として、 γ -NアセチルDグルコサミナーゼ増加が報告された(アデホビルビボキシルとの併用投与承認時)。

なお、アデホビルビボキシル併用により、本剤による副作用の発現傾向に変化は認められていない。

<市販後調査>

使用成績調査401例中、4例(1.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳はAST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇を含む肝機能異常2例(0.5%)、傾眠1例(0.25%)、敗血症1例(0.25%)であった(第6回安全性定期報告時)。

(1) 重大な副作用

- 1) 血小板減少(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) HIV感染症に対するエビビル錠、コンビビル錠(1錠中にラミブジン150mg又は300mgを含む)の単独投与又は他の抗HIV薬との併用により、以下のような副作用が報告されている。
 - ① 重篤な血液障害：赤芽球嚙、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少
 - ② 肺炎
 - ③ 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)
 - ④ 横紋筋融解症
 - ⑤ 精神神経系：ニューロパシー、錯乱、痙攣
 - ⑥ 心不全

(2) その他の副作用

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

注1) 市販後の報告例は自発報告のみであり、承認時までの調査症例ならびに使用成績調査においては重篤な症例は認められていないため頻度不明とした。

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

本剤の投与終了により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがあり、国内臨床試験における投与終了後8週間又は6ヵ月間の観察期間中の主な有害事象として、肝機能検査値異常(ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇等)が報告されている(「臨床成績」の項参照)。

※ 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。特に、妊娠3ヵ月以内の婦人には投与しないことが望ましい。[ヒトにおいて胎盤通過性であり、新生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中の濃度と同じであることが報告されている。なお、動物実験(ウサギ)で胎児毒性(早期の胎死亡数の増加)が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じ(1~8 μ g/ml)であることが報告されている。]

※6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

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

※9. その他の注意

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

【薬物動態】

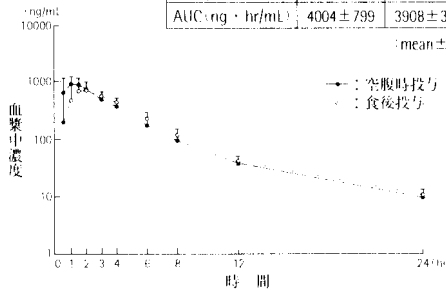
※※1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人男子にラムピジン100mgを空腹時又は食後に単回経口投与した場合、血漿中ラムピジン濃度は下図のとおりである。食後投与では空腹時投与に比し、最高血漿中濃度は約25%有意に低下したが、AUCには有意な変動を認めず、吸収に及ぼす食事の影響は小さい。

各6例

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



(2) 腎機能が低下している成人

腎機能が低下している成人(クレアチニンクリアランス<50mL/min)に、クレアチニンクリアランス値に応じてラムピジン100mg又は300mgを空腹時に単回経口投与した場合、投与量100mgに標準化した薬物動態パラメータは表のとおりである。腎機能が低下している成人では、健康成人に比し、AUCは約3~5倍、最高血漿中濃度は約1.2~1.4倍の値を示す。また、重度腎機能低下成人では血漿中濃度半減期の延長が認められる。なお、透析によりラムピジンは約50%除去されるが、ラムピジンのAUCの減少は約30%であり、間歇的(週2~3回)透析施行後の用量調節の必要はない(外国人のデータ)。よって、血液透析患者(4時間までの透析を2~3回/週施行)に対しても、クレアチニンクリアランスに応じ投与量を調節すること(用法・用量に関連する使用上の注意)の項参照)。(注)本剤の承認用量は1回100mgである。

腎機能が低下している成人における薬物動態パラメータ(投与量100mgに標準化)

腎機能	正常(9例)	軽~中等低下(8例)	重度低下(6例)
	Clcr:96.9±13.5mL/min	Clcr:39.1±9.5mL/min	Clcr:15.1±2.4mL/min
Tmax(hr)	1.1±0.3	2.1±1.2	2.7±1.5
Cmax(ng/mL)	1312±352	1850±398	1545±307
T _{1/2} (hr)	12.2±4.1	9.9±0.8	14.8±1.5
AUC(ng·hr/mL)	5280±1014	14666±3741	27327±6563
Clr(mL/min)	200±57	53±19	11±8
Clr/F(mL/min)	326±64	120±30	65±18

Clcr:クレアチニンクリアランス (mean±SD)

Clr:腎クリアランス
Clr/F:全身クリアランス

(3) 小児

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

2. 代謝・排泄

健康成人男子にラムピジン100mgを空腹時に単回経口投与した場合、投与後24時間までの尿中排泄率(投与量に対する%)は、未変化体は68%、主代謝物であるトランス-スルホキシド体(1-[2R,5S]trans-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-3-oxide-5-yl)cytosineは5%である。

3. 相互作用

スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤との併用投与は、単独投与に比し、AUCは約43%の増加、全身クリアランスは30%の減少、腎クリアランスは35%の減少が認められている。これは、トリメトプリムとの併用によりラムピジンの腎糸細管分泌が減少することによる(外国人のデータ)。

4. 体内薬物動態に関するその他のデータ

(1) 生物学的利用率:86%(外国人のデータ)

(2) 血漿蛋白結合率:7%以下(in vitro)

【臨床成績】

※※1. 臨床効果

国内で実施した二重盲検比較試験を含む総症例242例の臨床成績の概要は以下のとおりである。

対象疾患名	HBV-DNA改善率*	肝機能(A/GPT)改善率*	組織学的改善率*
B型慢性肝炎	78.5%(190/242)	71.2%(153/215)	90.6%(29/32)

*:「改善」以上

また、B型慢性肝炎患者を対象としたワラセボとの二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められている。

※※2. 投与終了後の肝機能悪化

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

※3. YMDD変異ウイルスの出現頻度

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

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用

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

2. HBV-DNA産生阻害作用

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



0910

グラクソ・スミスクライン

ゼフィックス錠 添付文書 3ページ (2004年8月30日)

3. リン酸化による活性体への変換

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

4. 作用機序¹⁾

ラミブジンは細胞内でリン酸化され、活性体のラミブジン5'-リン酸に変換される。

HBVのDNA複製時、ラミブジン5'-リン酸はDNAポリメラーゼによるDNA鎖へのデオキシチジン5'-リン酸(dCTP)の取り込みを競合的に阻害する。また、ラミブジン5'-リン酸はDNAポリメラーゼの基質としてウイルスDNA鎖に取り込まれるが、ラミブジン5'-リン酸は次のスクレオチドとの結合に必要な3'位のOH基がないためDNA鎖伸長が停止する(カウンターミネーション)。

以上のことから、ラミブジンの抗HBV作用機序はウイルスのDNAポリメラーゼに対する競合的拮抗作用とDNA伸長停止作用の二つが考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

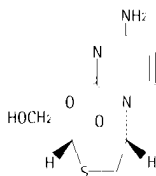
・ 一般名：ラミブジン(Lamivudine)

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

分子式：C₈H₁₀N₄O₃S

分子量：229.26

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

融点：約176℃

分配係数：-0.9(1-オクタノール/水系)

【包装】

ゼフィックス錠100：70錠(PTP)

※【主要文献】

- 1) 角尾 道夫ほか：臨床医薬, **13**, 1459(1997)
- 2) Sokal, E. M., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **44**, 590(2000)
- 3) 芝田 仁 ほか：臨床医薬, **13**, 545(1997)
- 4) 田窪 孝年ほか：薬物動態, **12**, 92(1997)
- 5) Yuen, G. J., et al. : J. Clin. Pharmacol., **35**, 1174(1995)
- 6) Severini, A., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **39**, 1430(1995)

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007(9:00～18:00/土日祝日を除く)
FAX：0120-561-047(24時間受付)

 GlaxoSmithKline

製造発売元
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

6Z70016

®登録商標



0159