

# 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2018(2019年更新版)に準拠して作成

## 抗ウイルス化学療法剤

# ラバミコム<sup>®</sup>配合錠「アメル」

## 〈ラミブジン・アバカビル硫酸塩配合剤〉

Labamicom<sup>®</sup> Combination Tablets 「AMEL」

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中、ラミブジン 300mg、アバカビル硫酸塩 702mg(アバカビルとして 600mg)を含有する。
一般名	和名：ラミブジン、アバカビル硫酸塩 (JAN) 洋名：Lamivudine、Abacavir Sulfate (JAN)
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年8月15日 薬価基準収載年月日：2019年12月13日 販売開始年月日：2019年12月13日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a>

本IFは2023年9月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I Fと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索の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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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利用者自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I F を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いただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	14
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	14
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	15
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬理作用	17
6. RMPの概要	2	VII. 薬物動態に関する項目	20
II. 名称に関する項目	3	1. 血中濃度の推移	20
1. 販売名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	23
2. 一般名	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	24
3. 構造式又は示性式	3	4. 吸収	24
4. 分子式及び分子量	4	5. 分布	24
5. 化学名(命名法)又は本質	4	6. 代謝	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	7. 排泄	27
III. 有効成分に関する項目	5	8. トランスポーターに関する情報	27
1. 物理化学的性質	5	9. 透析等による除去率	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	10. 特定の背景を有する患者	27
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	11. その他	28
IV. 製剤に関する項目	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	29
1. 剤形	7	1. 警告内容とその理由	29
2. 製剤の組成	7	2. 禁忌内容とその理由	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 力価	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	7. 相互作用	33
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	8. 副作用	34
9. 溶出性	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 容器・包装	12	10. 過量投与	37
11. 別途提供される資材類	12	11. 適用上の注意	37
12. その他	13	12. その他の注意	37
V. 治療に関する項目	14		
1. 効能又は効果	14		
2. 効能又は効果に関連する注意	14		

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	39
1. 薬理試験.....	39
2. 毒性試験.....	39
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	40
1. 規制区分.....	40
2. 有効期間.....	40
3. 包装状態での貯法.....	40
4. 取扱い上の注意.....	40
5. 患者向け資材.....	40
6. 同一成分・同効薬.....	40
7. 国際誕生年月日.....	40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日.....	41
9. 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.....	41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	41
11. 再審査期間.....	41
12. 投薬期間制限に関する情報.....	41
13. 各種コード.....	41
14. 保険給付上の注意.....	41
<b>X I . 文献</b> .....	42
1. 引用文献.....	42
2. その他の参考文献.....	43
<b>X II . 参考資料</b> .....	44
1. 主な外国での発売状況.....	44
2. 海外における臨床支援情報.....	44
<b>X III . 備考</b> .....	45
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	45
2. その他の関連資料.....	47

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

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

### 2. 製品の治療学的特性

- 1) ラミブジン：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 時間の活性化型の三リン酸化体に変換される<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>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。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- 2) アバカビル：アバカビルは細胞内で活性化型のカルボビル三リン酸に変換される。カルボビル三リン酸は天然基質デオキシグアノシン三リン酸に代わってウイルス 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。また、カルボビル三リン酸は HIV 逆転写酵素を競合的に阻害する<sup>4~6)</sup>。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- 3) 重大な副作用として、過敏症、重篤な血液障害、膵炎、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、横紋筋融解症、ニューロパシー、錯乱、痙攣、心不全、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)があらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

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

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ラバミコム<sup>®</sup>配合錠「アメル」

#### (2) 洋名

Labamicom<sup>®</sup> Combination Tablets 「AMEL」

#### (3) 名称の由来

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

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ラミブジン(JAN)

アバカビル硫酸塩(JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

##### 1) ラミブジン

Lamivudine (JAN)、lamivudine (INN)

##### 2) アバカビル硫酸塩

Abacavir Sulfate (JAN)、abacavir (INN)

#### (3) ステム(s t e m)

##### 1) ラミブジン

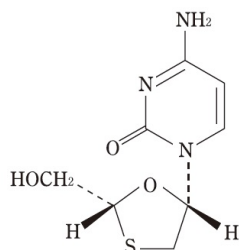
抗悪性腫瘍剤、抗ウイルス剤：-vudine

##### 2) アバカビル硫酸塩

炭素環ヌクレオシド：-cavir

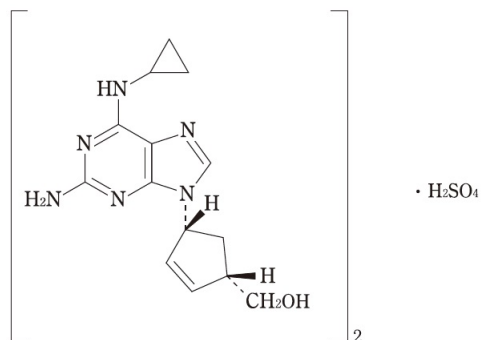
### 3. 構造式又は示性式

ラミブジン





#### アバカビル硫酸塩



#### 4. 分子式及び分子量

(1) ラミブジン :

分子式 : C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

分子量 : 229.26

(2) アバカビル硫酸塩 :

分子式 : (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量 : 670.74

#### 5. 化学名(命名法)又は本質

(1) ラミブジン :

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

(2) アバカビル硫酸塩 :

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

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 ラミブジン : 3TC

アバカビル : ABC

---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

###### 1) ラミブジン：

白色の結晶である。

###### 2) アバカビル硫酸塩：

白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) ラミブジン：

溶 媒	日局表現
水	やや溶けやすい

###### 2) アバカビル硫酸塩：

溶 媒	日局表現
水	やや溶けにくい
メタノール	溶けにくい

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### (1) ラミブジン

有効成分の確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法(ペースト法)

有効成分の定量法：液体クロマトグラフィー

#### (2) アバカビル硫酸塩

有効成分の確認試験法：1) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

2) 液体クロマトグラフィー

3) 硫酸塩

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

錠剤(フィルムコーティング錠)

#### (2) 製剤の外観及び性状

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

#### (3) 識別コード

IV. 1.(2) 参照

錠剤本体に表示。

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ラバミコム配合錠「アメル」
有効成分	1錠中 ラミブジン 300mg アバカビル硫酸塩 702mg (アバカビルとして 600mg)
添加剤	結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、黄色 5 号アルミニウムレーキ、カルナウバロウ

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性<sup>7)</sup>

ラバミコム配合錠「アメル」

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃、 75±5%RH	バラ包装	6ヶ月	性状、確認試験、純度試験、製剤 均一性、溶出性、定量法	規格内

※バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤

(2) 過酷試験での安定性<sup>8)</sup>

ラバミコム配合錠「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、 硬度	規格内
25±2℃、 75±5%RH (湿度*)	遮光・開放	90日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、 硬度	規格内
	遮光・ ポリセロ分包	90日間	性状	規格内
25±2℃、 120万lx・hr (光)	気密容器	1000lx、 50日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、 硬度	規格内
	開放		性状、溶出性、定量法、純度試験、 硬度	規格内

※湿度条件下については、製造番号：1911（使用期限：2023.6）以降が対象製品

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

## 9. 溶出性<sup>9)</sup>

### (1) 溶出挙動における類似性

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

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

判定基準：ラミブジン・アバカビル

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

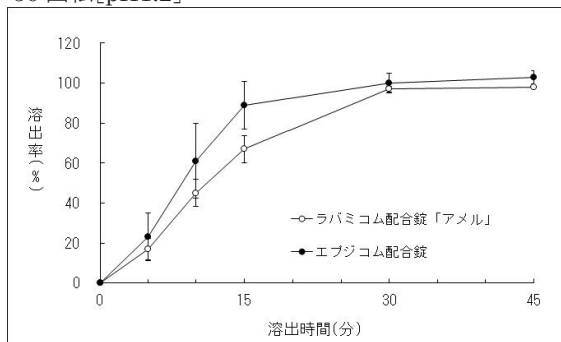
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は pH1.2 (50 回転)において類似性が得られなかったが、その他の試験条件においては溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

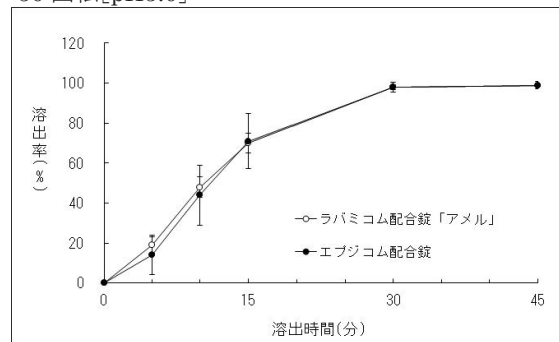
### 1) ラミブジン

図. 溶出曲線(n=12 ; mean±S.D.)

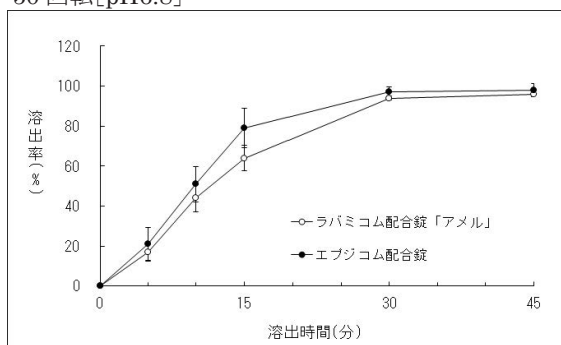
50 回転[pH1.2]



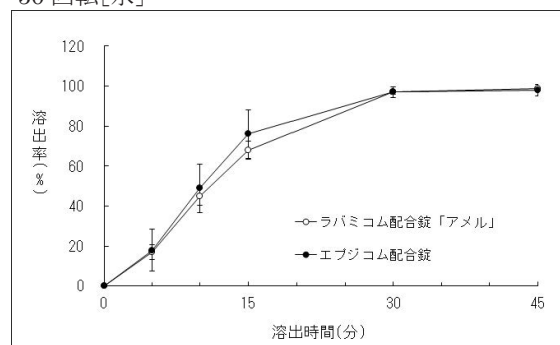
50 回転[pH5.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]



100回転[pH5.0]

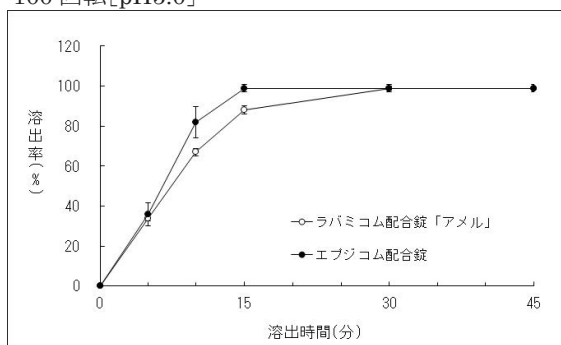


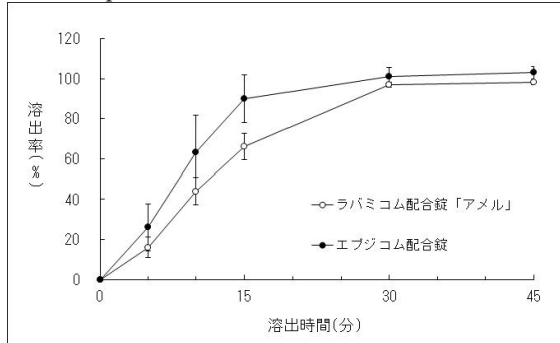
表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

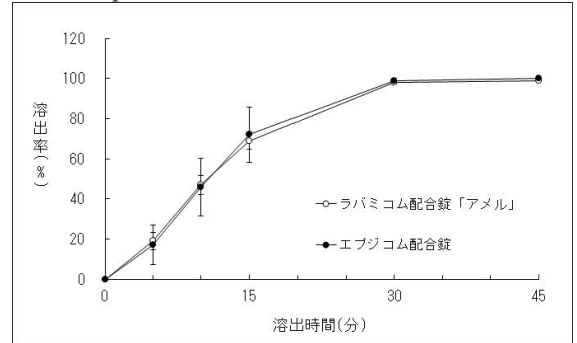
## 2) アバカビル

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

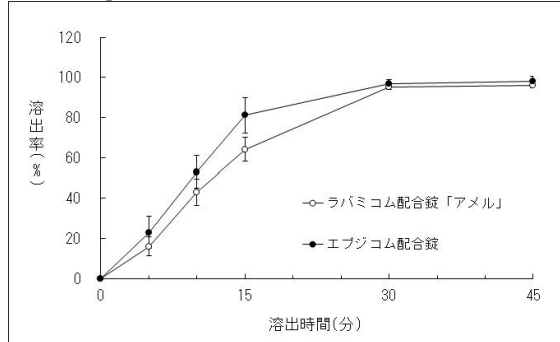
50 回転 [pH1.2]



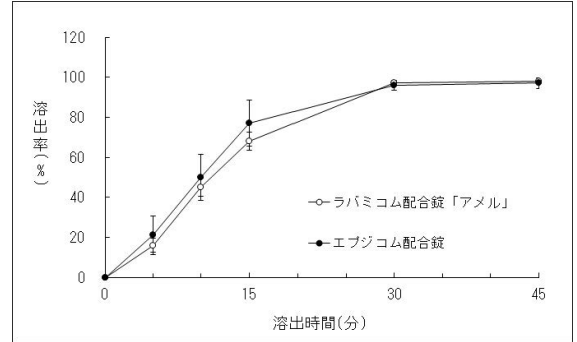
50 回転 [pH5.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH5.0]

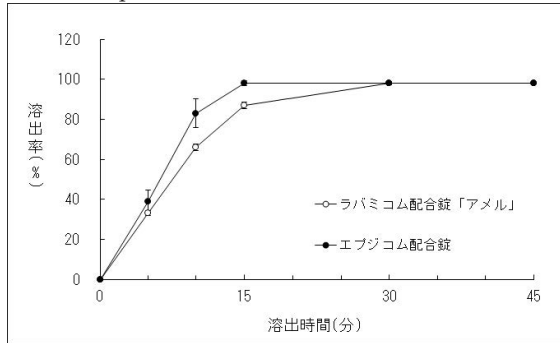




表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

## (2) 溶出規格

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

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

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

30錠[バラ、瓶、乾燥剤入り]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

ポリエチレン瓶(シール(アルミニウム) +ポリプロピレンキャップ)、乾燥剤

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

HIV 感染症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 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<sup>10~12)</sup>を確認すること。

5.2 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので、ラミブジン又はアバカビルの用量調節が必要な次の患者には個別のラミブジン製剤(エピビル錠)又はアバカビル製剤(ザイアジェン錠)を用いること。

- ・腎機能障害(クレアチニンクリアランス(Ccr)が 30 mL/min 未満)を有する患者[9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照]
- ・軽度又は中等度の肝障害患者[9.3.2、16.6.2 参照]
- ・12 歳未満の小児患者[9.7 参照]
- ・体重 40kg 未満の患者
- ・アバカビル又はラミブジンのいずれかによる副作用が疑われ、本剤の投与を中止した患者

5.3 本剤の HIV-2 感染症患者に対する有効性・安全性は確認されていない。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人には1回1錠(ラミブジンとして 300mg 及びアバカビルとして 600mg)を1日1回経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 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 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてラミブジン含有製剤又はアバカビル含有製剤を併用投与しないこと。
- 7.3 HIV は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。[18.3.1、18.3.2 参照]
- 7.4 ラミブジンの薬剤耐性プロファイル等のウイルス学的特性はエムトリシタビンと類似しているため、本剤とエムトリシタビンを含む製剤を併用しないこと。また、エムトリシタビンを含む抗 HIV 療法においてウイルス学的効果が得られず、HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合、エムトリシタビンを本剤に変更するのみで効果の改善は期待できない。[18.3.1 参照]

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### ① 海外第Ⅲ相試験 (CNA30021)

治療経験がない成人の HIV 感染症患者 770 例を対象としてアバカビルの投与回数を比較する無作為二重盲検比較試験(ラミブジン 300 mg 1 日 1 回とエファビレンツ 600 mg 1 日 1 回の併用による、アバカビル 600 mg 1 日 1 回投与群 384 例又はアバカビル 300mg 1 日 2 回投与群 386 例)を実施した<sup>13)</sup>。投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満であった患者の比率は、アバカビル 600 mg 1 日 1 回投与群、300 mg 1 日 2 回投与群ともに 72%であった。さらに、投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の比率は、アバカビル 600 mg 1 日 1 回投与群が 66%、アバカビル 300 mg 1 日 2 回投与群が 68%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 188 /mm<sup>3</sup>、200 /mm<sup>3</sup>であった。

## ② 海外第Ⅲ相試験 (CAL30001)

抗 HIV 薬の治療経験がある 18 歳以上の患者 182 例を対象としてラミブジン・アバカビル硫酸塩配合錠とアバカビル及びラミブジンの併用療法を比較する無作為オープン比較試験(テノホビル 300 mg 1 日 1 回と使用経験のない HIV プロテアーゼ阻害剤又は非核酸系逆転写酵素阻害剤 1 剤の併用による、ラミブジン・アバカビル硫酸塩配合錠 1 日 1 回投与群 94 例又はアバカビル 300 mg 1 日 2 回 + ラミブジン 300 mg 1 日 1 回投与群 88 例)を実施した<sup>14)</sup>。48 週間の治療により、血漿中 HIV-1 RNA AAUCMB 値は、ラミブジン・アバカビル硫酸塩配合錠投与群で $-1.65 \log_{10} \text{copies/mL}$ 、アバカビル+ラミブジン併用投与群で $-1.83 \log_{10} \text{copies/mL}$ であり、非劣性であった。48 週間の治療後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の比率はそれぞれ 50%、47%と同等であり、また、血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 未満の患者の比率もそれぞれ 54%、57%と同等であった。48 週間の治療後の CD4 リンパ球数の増加量(中央値)は、ラミブジン・アバカビル硫酸塩配合錠投与群で  $47.5 / \text{mm}^3$ 、アバカビル+ラミブジン併用投与群で  $95.0 / \text{mm}^3$  であった。

ラミブジン・アバカビル硫酸塩配合錠 1 日 1 回投与群において、93 例中 45 例 (48.4%) に副作用が認められ、主な副作用は嘔気 11 例 (11.8%)、下痢 10 例 (10.8%) であった。

### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

該当資料なし

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

核酸系逆転写酵素阻害薬 : ジドブジン、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、エムトリシタビン

非核酸系逆転写酵素阻害薬 : ネビラピン、エファビレンツ、エトラビルン、リルピビリン塩酸塩  
プロテアーゼ阻害薬 : インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビル メシル酸塩、リトナビル、ネルフィナビル メシル酸塩、ロピナビル、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ダルナビルエタノール付加物

インテグラーゼ阻害薬 : ラルテグラビルカリウム、エルビテグラビル、ドルテグラビルナトリウム

侵入阻害薬(CCR5 阻害薬) : マラビロク

注意 : 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) ラミブジン :

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 時間の活性化型の三リン酸化体に変換される<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>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) アバカビル :

アバカビルは細胞内で活性化型のカルボビル三リン酸に変換される。カルボビル三リン酸は天然基質デオキシグアノシン三リン酸に代わってウイルス 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。また、カルボビル三リン酸は HIV 逆転写酵素を競合的に阻害する<sup>4~6)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗ウイルス作用

###### ① ラミブジン

*In vitro* でのラミブジンの HIV-1 (RF、GB8、U455 及び III B) に対する IC<sub>50</sub> 値は 670 nM 以下、HIV-2 ROD に対する IC<sub>50</sub> 値は 40 nM であった<sup>3)</sup>。

*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<sup>15)</sup>。

## ②アバカビル

アバカビルの HIV-1 に対する IC<sub>50</sub> 値は HIV-1 III B に対して 3.7 ~ 5.8 μM、臨床分離株に対して 0.26 ± 0.18 μM (n = 8) であった。また、HIV-2 に対する IC<sub>50</sub> 値は HIV-2 LAV-2 に対して 7.5 μM であった。In vitro で NRTI のジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、テノホビル、ザルシタビン及びジドブジン、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) のネビラピン、及びプロテアーゼ阻害剤のアンブレナビルとの相加又は相乗作用が認められた<sup>16, 6)</sup>。また、ヒト末梢血単核球から活性化リンパ球を除いた場合に、より強い抗 HIV 作用を示したことから、アバカビルは静止細胞でより強く抗ウイルス作用を示すものと考えられる<sup>17)</sup>。

## 2) 薬剤耐性

### ①ラミブジン

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<sup>18)</sup>。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<sup>18, 19)</sup>、in vitro でのウイルスの複製能力は低下する<sup>20)</sup>。

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<sup>21)</sup>。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<sup>22, 23)</sup>。

### ②アバカビル

アバカビルに対して低感受性の HIV-1 分離株が in vitro 及びアバカビル投与患者から分離されており、いずれも逆転写酵素に M184V、K65R、L74V 及び Y115F の変異が確認された。これらの変異を 2 種以上含むことにより、アバカビル感受性は 1/10 に低下した。臨床分離株では M184V 及び L74V の変異が頻回に観察された<sup>16, 4)</sup>。

## 3) 交差耐性

### ①ラミブジン

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<sup>19, 21, 24)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

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<sup>25)</sup>。

## ②アバカビル

2種以上のアバカビル関連耐性変異を獲得した HIV-1 株のうち数種は、*in vitro* でラミブジン、ジダノシン及びザルシタピンに対して交差耐性を示し、一方、ジドブジン及びサニルブジンには感受性を示した<sup>4)</sup>。

アバカビルと HIV プロテアーゼ阻害剤とは標的酵素が異なることから、両者間で交差耐性を示す可能性は低く、NNRTI も逆転写酵素の結合部位が異なることから、交差耐性を示す可能性は低いものと考えられる。

## (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回経口投与

HIV 感染症患者 9 例にラミブジン・アバカビル硫酸塩配合錠を空腹時単回投与した時のラミブジン、アバカビルの薬物動態パラメータを表に示した<sup>26)</sup>。

表 ラミブジン・アバカビル硫酸塩配合錠単回投与後の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sub>last</sub> ( $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$ )	AUC <sub>0-<math>\tau</math></sub> ( $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$ )	t <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
ラミブジン	3.58±0.61	13.81±3.56	16.30±5.058	2.00 (1.00-3.00)	2.49±0.55
アバカビル	5.68±2.04	12.56±4.01	12.89±4.22	1.00 (0.50-1.03)	1.50±0.16

平均値±標準偏差、9 例

注 1) 中央値(範囲)

##### 2) 生物学的同等性試験

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

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

① ラミブジン

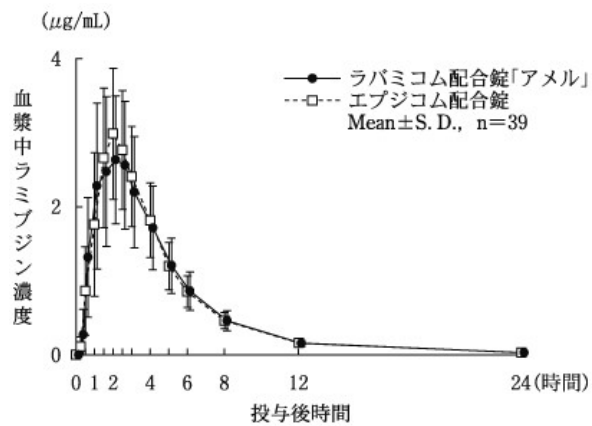
<薬物動態パラメータ>

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

(Mean±S.D.,n=39)

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

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



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

## ② アバカビル

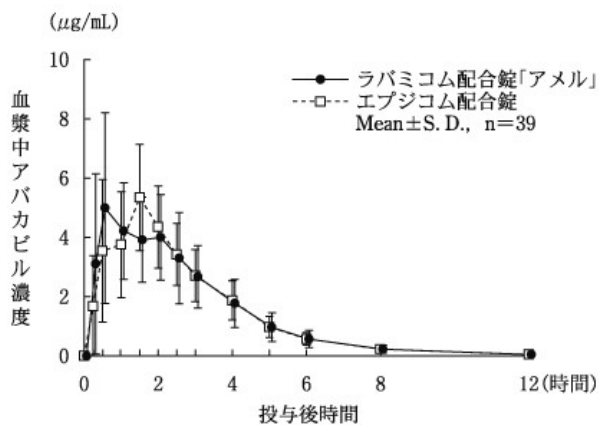
### <薬物動態パラメータ>

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

(Mean±S.D.,n=39)

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

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



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

### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 食事の影響

健康成人 25 例に、高脂肪食(約 1000 kcal、約 50%が脂肪由来)摂取後にラミブジン・アバカビル硫酸塩配合錠を経口投与した時、空腹時投与時と比較して、ラミブジンの  $AUC_{last}$ 、 $AUC_{\infty}$ 、 $C_{max}$ 、及びアバカビルの  $AUC_{last}$ 、 $AUC_{\infty}$  に変化は認められなかったが、アバカビルの  $C_{max}$  は 24%低下した<sup>16)</sup>(外国人データ)。

##### 併用薬の影響

- ・ HIV 感染症患者 25 例を対象にアバカビル 600 mg をエタノール 0.7 g/kg と併用して単回投与した場合、アバカビルの  $AUC_{\infty}$  の上昇及び  $t_{1/2}$  の延長がみられたが臨床重要なものではなかった。また、アバカビルはエタノールの薬物動態に影響を示さなかった<sup>27)</sup>(外国人データ)。
- ・ HIV 感染症患者 15 例を対象にアバカビル 600 mg とジドブジン 300 mg 及びラミブジン 150 mg<sup>註)</sup>のどちらか 1 剤あるいは両剤を併用した場合、いずれの併用においても併用薬によるアバカビル血中濃度への影響はみられなかった。一方、アバカビルと併用したラミブジンの  $AUC_{\infty}$  及び  $C_{max}$  は、ジドブジン併用、非併用に関わらずいずれも低下した。また、アバカビルと併用したジドブジンは、ラミブジン併用時及び非併用時において  $AUC_{\infty}$  の上昇がみられたが、 $C_{max}$  は低下した。これらの変化は臨床重要なものではなかった<sup>28)</sup>(外国人データ)。
- ・ アバカビル・ドルテグラビル・ラミブジン 600 mg・50 mg・300 mg<sup>註)</sup>を投与中の成人 HIV 感染症患者にリオシグアト 0.5 mg を単回経口投与した時、リオシグアトの AUC が健康成人に単独投与したヒストリカルコントロールと比べて約 2.6 倍に増加した<sup>29, 30)</sup>(外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 錠(ラミブジンとして 300mg 及びアバカビルとして 600mg)を 1 日 1 回経口投与する。」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) 消失速度定数<sup>31)</sup>

#### 1) ラミブジン :

$$0.162 \pm 0.017 (\text{hr}^{-1})$$

#### 2) アバカビル :

$$0.4243 \pm 0.0631 (\text{hr}^{-1})$$

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積

##### 1) ラミブジン：

該当資料なし

##### 2) アバカビル：

HIV 感染症患者 6 例を対象にアバカビル 150 mg を静脈内投与<sup>注)</sup>した時の見かけの分布容積は約 0.86 L/kg であり、広く組織に分布することが示唆された<sup>32, 16)</sup>(外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 錠(ラミブジンとして 300mg 及びアバカビルとして 600mg)を 1 日 1 回経口投与する。」である。

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団(ポピュレーション)解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

該当資料なし

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

##### 1) ラミブジン：

ラミブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中濃度と同じであることが報告されている。なお、動物実験(ウサギ)で胎児毒性(早期の胚死亡数の増加)が報告されている。

## 2) アバカビル：

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

## (3) 乳汁への移行性

### 1) ラミブジン：

経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄されることが報告されている(乳汁中濃度：< 0.5-8.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )<sup>33)</sup>。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 ~ 28 ng/mL であったとの報告がある。

### 2) アバカビル：

アバカビルの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は 0.9 であることが報告されている。<sup>34)</sup>

## (4) 髄液への移行性

### 1) ラミブジン：

成人 HIV 感染症患者にラミブジン 4 ~ 10 mg/kg<sup>35)</sup>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<sup>35)</sup>(外国人データ)。

### 2) アバカビル：

HIV 感染症患者におけるアバカビルの脳脊髄液(CSF)への移行は良好で、血漿中 AUC に対する CSF 中 AUC の比は 31 ~ 44%であった<sup>36)</sup>(外国人データ)。アバカビル 600 mg 1 日 2 回投与時の最高濃度の実測値は  $\text{IC}_{50}$  (0.08  $\mu\text{g}/\text{mL}$  あるいは 0.26  $\mu\text{M}$ ) の 9 倍超であった<sup>16)</sup>(外国人データ)。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 錠(ラミブジンとして 300mg 及びアバカビルとして 600mg)を 1 日 1 回経口投与する。」である。

## (5) その他の組織への移行性

### 血球移行性

#### 1) ラミブジン：

該当資料なし

#### 2) アバカビル：

血液及び血漿中放射能濃度が同じであったことから、アバカビルは血球に直ちに分布することが示された。<sup>16)</sup>

(6) 血漿蛋白結合率

1) ラミブジン：

該当資料なし

2) アバカビル：

*In vitro*において、アバカビルは 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  までの添加濃度範囲で、ヒト血漿蛋白結合率は約 50%と一定であった<sup>16)</sup>。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) ラミブジン：

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<sup>37)</sup>(外国人データ)。

2) アバカビル：

ヒトでの主代謝物は、5'-カルボン酸体及び5'-グルクロン酸抱合体であった<sup>36)</sup>(外国人データ)。アバカビルの酸化的代謝には CYP ではなく、アルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼが関与していた。なお、これらの代謝物には抗ウイルス活性はなかった<sup>16)</sup>。

アバカビルは細胞内で活性代謝物であるカルボビル三リン酸に代謝される。HIV 感染症患者 20 例にアバカビル 300 mg 1 日 2 回投与した時の定常状態における細胞内カルボビル三リン酸の半減期は 20.6 時間であった<sup>16)</sup>(外国人データ)。

<*In vitro* 試験>

アバカビルは、アバカビルの主代謝酵素であるアルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害しなかった。

また、*in vitro* 試験において、アバカビルは CYP1A1 を阻害し、CYP3A4 もわずかに阻害した<sup>29)</sup>が、CYP2D6 及び 2C9 を阻害しなかった<sup>38)</sup>。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項参照

(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活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### 1) ラミブジン：

成人 HIV 感染症患者にラミブジン 2 mg/kg<sup>注)</sup>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%排出された。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<sup>37)</sup>(外国人データ)。

### 2) アバカビル：

HIV 感染症患者 6 例を対象に <sup>14</sup>C 標識アバカビル 600 mg を単回経口投与後、薬物体内動態を検討した。総放射能の約 99%が排泄され、主な排泄経路は尿(約 83%)であり、糞中には約 16%排泄された。尿中に排泄された放射能の約 1%は未変化体であり、約 30%が 5'-カルボン酸体、約 36%が 5'-グルクロン酸抱合体であった<sup>36)</sup>(外国人データ)。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 錠(ラミブジンとして 300mg 及びアバカビルとして 600mg)を 1 日 1 回経口投与する。」である。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

### 1) ラミブジン：

血液透析により一部除去される(ラミブジン 300 mg 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<sub>0-inf</sub> が約 24%低下することが報告されている)<sup>39)</sup>。

### 2) アバカビル：

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1) 腎機能障害患者

#### 1) ラミブジン：

腎機能の低下した HIV 感染症患者にラミブジン 300 mg を単回経口投与した時、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<sup>40)</sup>(外国人データ)。

#### 2) アバカビル：

該当資料なし



## 2) 肝障害患者

### 1) ラミブジン：

中等度及び重度の肝障害を有する患者における成績より、ラミブジンの薬物動態は、肝障害によって重大な影響を受けないことが示されている<sup>41)</sup>(外国人データ)。

### 2) アバカビル：

軽度の肝障害(Child-Pugh 分類の合計点数：5)を有する HIV 感染症患者におけるアバカビルの薬物動態を検討した結果、AUC 及び消失半減期は肝障害を有さない HIV 感染症患者のそれぞれ 1.89 倍及び 1.58 倍であった。代謝物の体内消失速度にも変化が認められたが、AUC は肝障害による影響を受けなかった<sup>42)</sup>(外国人データ)。なお、これら患者に対する推奨投与量は明らかでない。

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

##### 1.1 過敏症

1.1.1 海外の臨床試験において、アバカビル投与患者の約5%に過敏症の発現を認めており、まれに致死的となることが示されている。アバカビルによる過敏症は、通常、アバカビル含有製剤による治療開始6週以内(中央値11日)に発現するが、その後も継続して観察を十分に行うこと。[1.1.2、1.1.3、1.1.4、1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]

1.1.2 アバカビルによる過敏症では以下の症状が多臓器及び全身に発現する。

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

このような症状が発現した場合は、直ちに担当医に報告させ、アバカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止すること。[1.1.1、1.1.3、1.1.4、1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]

1.1.3 アバカビルによる過敏症が発現した場合には、決してアバカビル含有製剤を再投与しないこと。本製剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死に至る可能性がある。[1.1.1、1.1.2、1.1.4、1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]

1.1.4 呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬による副作用と考えられる症状が発現した場合あるいは胸部X線像異常(主に浸潤影を呈し、限局する場合もある)が認められた場合でも、アバカビルによる過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。[1.1.1、1.1.2、1.1.3、1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]

1.1.5 患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、アバカビル含有製剤を二度と服用しないよう十分指導すること。[1.1.1、1.1.2、1.1.3、1.1.4、2.1、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]

1.2 B型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。[9.1.2 参照]

## 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)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[1.1.1、1.1.2、1.1.3、1.1.4、1.1.5、8.2、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]

2.2 重度の肝障害患者[9.3.1、16.6.2 参照]

## 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 本剤は HIV 感染症治療の経験を有する医師が投与を行うこと。

8.2 本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。[1.1.1、1.1.2、1.1.3、1.1.4、1.1.5、2.1、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]

- ・アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与により初回より重篤な再発が認められる。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるため、アバカビルによる過敏症が疑われた患者には、決して再投与しないこと。
- ・アバカビル含有製剤を中止した理由を再度検討し、アバカビルと過敏症との関連性が否定できない場合は再投与しないこと。
- ・投与中止前に過敏症の主な症状(皮疹、発熱、胃腸症状等)の1つのみが発現していた患者には、本剤の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、必要に応じて入院のもとで投与を行うこと。
- ・過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対しても、直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を行うこと。

8.3 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。
- ・アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されている徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)及び呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等が発現した場合は、直ちに担当医に報告し、本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。また、過敏症を注意するカードは常に携帯すること。[1.1.1、1.1.2、1.1.3、1.1.4、1.1.5、2.1、8.2、11.1.1、15.1.1 参照]

- ・ アバカビル含有製剤の再投与により重症又は致死的な過敏症が数時間以内に発現する可能性がある。したがって、本剤の服用を中断した後に再びアバカビル含有製剤を服用する際には、必ず担当医に相談すること。担当医又は医療施設が変わる場合には本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えること。[1.1.1、1.1.2、1.1.3、1.1.4、1.1.5、2.1、8.2、11.1.1、15.1.1 参照]
  - ・ 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてラミブジン含有製剤又はアバカビル含有製剤をさらに追加して服用しないこと。
- 8.4 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(マイコプラズマ肺炎、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。
- 8.5 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。[9.1.1、11.1.3 参照]
- 8.6 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、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症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。[9.2.2、11.1.2、11.1.4、11.1.5、11.1.6、11.1.7、11.1.8 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 膵炎を発症する可能性のある患者(膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者)

膵炎を再発又は発症する可能性がある。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。[8.5、11.1.3 参照]

##### 9.1.2 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 30 mL/min 未満)を有する患者

ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。[5.2、16.6.1 参照]

### 9.2.2 腎機能障害(Ccr が 30 ~ 49 mL/min)を有する患者

血液検査等をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。ラミブジンに関連する副作用の発現が疑われる場合は、個別のラミブジン製剤又はアバカビル製剤を用いてラミブジンの用量調節を考慮すること。

ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。[5.2、8.6、16.6.1 参照]

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝障害患者

投与しないこと。アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。[2.2、16.6.2 参照]

#### 9.3.2 軽度又は中等度の肝障害患者

アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。[5.2、16.6.2 参照]

## (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。

動物実験においてラミブジン及びアバカビルに関して次のことが報告されている。

#### 9.5.1 ラミブジン

ラミブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中濃度と同じであることが報告されている(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。

#### 9.5.2 アバカビル

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

#### 9.5.3 ラミブジン/アバカビル共通

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(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。一般に、HIVの乳児への移行を避けるため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性は授乳すべきでない。

#### 9.6.1 ラミブジン

経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄されることが報告されている(乳汁中濃度： $< 0.5\text{--}8.2\ \mu\text{g/mL}$ )<sup>33)</sup>(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)。

乳児の血清中ラミブジン濃度は18～28 ng/mLであったとの報告がある(外国人データ)。

#### 9.6.2 アバカビル

アバカビルの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は0.9であることが報告されている<sup>34)</sup>(外国人データ)。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

ラミブジン又はアバカビルの用量調節が必要である12歳未満の小児患者には、個別のラミブジン製剤(エピビル錠)又はアバカビル製剤(ザイアジェン錠)を用いること。[5.2 参照]

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

患者の肝、腎、及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分考慮し慎重に投与すること。

## 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	ラミブジンのAUCが43%増加し、全身クリアランスが30%、腎クリアランスが35%減少したとの報告がある。	腎臓における排泄がラミブジンとトリメトプリムで競合すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 3.2 g、10.2 g、13.4 g)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。
アルコール(飲酒) [16.4.2、16.7.1、16.7.2 参照]	アバカビルの代謝はエタノールによる影響を受ける。アバカビルの AUC が約 41%増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかったとの報告がある <sup>27)</sup> 。	アルコールデヒドロゲナーゼの代謝基質として競合すると考えられている。
メサドン塩酸塩	メサドンのクリアランスが 22%増加したことから、併用する際にはメサドン塩酸塩の増量が必要となる場合があると考えられる。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった(C <sub>max</sub> が 35%減少し、t <sub>max</sub> が 1 時間延長したが、AUC は変化しなかった)。	機序不明
リオシグアト [16.7.2 参照]	本剤とリオシグアトの併用により、リオシグアトの AUC が増加するおそれがある。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリオシグアトの減量を考慮すること。	アバカビルの CYP1A1 阻害作用によりリオシグアトの代謝が阻害される。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 過敏症(頻度不明)

アバカビルの投与により発熱又は皮疹を伴う多臓器及び全身性の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、以下に示すような徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1.1、1.1.2、1.1.3、1.1.4、1.1.5、2.1、8.2、8.3、15.1.1 参照]

###### ・皮膚

皮疹<sup>注1)</sup>(通常、斑状丘疹性皮疹又はじん麻疹)、多形紅斑

- ・ 消化器  
嘔気<sup>注1)</sup>、嘔吐<sup>注1)</sup>、下痢<sup>注1)</sup>、腹痛<sup>注1)</sup>、口腔潰瘍
- ・ 呼吸器  
呼吸困難<sup>注1)</sup>、咳<sup>注1)</sup>、咽頭痛、急性呼吸促迫症候群、呼吸不全
- ・ 精神神経系  
頭痛<sup>注1)</sup>、感覚異常
- ・ 血液  
リンパ球減少
- ・ 肝臓  
肝機能検査値異常<sup>注1)</sup>(AST、ALT 等の上昇)、肝不全
- ・ 筋骨格  
筋痛<sup>注1)</sup>、筋変性(横紋筋融解、筋萎縮等)、関節痛、CK 上昇
- ・ 泌尿器  
クレアチニン上昇、腎不全
- ・ 眼  
結膜炎
- ・ その他  
発熱<sup>注1)</sup>、嗜眠<sup>注1)</sup>、倦怠感<sup>注1)</sup>、疲労感<sup>注1)</sup>、浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー

注1) アバカビルによる過敏症発現患者のうち 10%以上にみられた症状

#### 11.1.2 重篤な血液障害(頻度不明)

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[8.6 参照]

#### 11.1.3 膵炎(頻度不明)

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。[8.5、9.1.1 参照]

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

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。ラミブジン及びアバカビルを含む 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。[8.6 参照]

#### 11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)

[8.6 参照]

#### 11.1.6 ニューロパシー、錯乱、痙攣(頻度不明)

[8.6 参照]

#### 11.1.7 心不全(頻度不明)

[8.6 参照]



11.1.8 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)  
[8.6 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%～17%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	嘔気	下痢、腹痛、嘔吐、胃炎、食欲不振	痔核、腹部痙直、消化不良、鼓腸放屁
全身症状		倦怠感、発熱、頭痛、体脂肪の再分布/蓄積 (胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加)、無力症	体温調節障害、疼痛、体重減少、疲労、疲労感
肝臓	肝機能検査値異常 (AST、ALT 等の上昇)		
腎臓		血清クレアチニン上昇	
筋骨格		筋肉痛	関節痛、筋痙直、骨痛
精神神経系		めまい、睡眠障害、うつ病	感情障害、不安感、末梢神経障害、嗜眠、錯感覚
代謝・内分泌系	血中尿酸上昇		脱水(症)、高乳酸塩血症、アミラーゼ上昇
循環器			心筋症
呼吸器		咳、呼吸困難	肺炎、咽頭痛、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、耳管炎、呼吸障害、上気道炎
過敏症			アレルギー反応
皮膚	発疹(皮膚炎、湿疹、皮疹を含む)	そう痒	脱毛、発汗、瘰癧・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、血糖値上昇	重炭酸塩上昇、重炭酸塩低下、血糖値低下、総蛋白上昇、総蛋白低下、敗血症

注) 発現頻度には使用成績調査の結果を含む

## 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. 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 300 mg 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<sup>39)</sup>。

## 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

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施されたプロスペクティブ試験(1956 例)において、アバカビルの投与開始前に *HLA-B\*5701* のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施し *HLA-B\*5701* 保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ 7.8% (66/847)、3.4% (27/803)、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ 2.7% (23/842)、0.0% (0/802)であり、*HLA-B\*5701* のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する( $p < 0.0001$ )ことが示された。また、本試験結果では *HLA-B\*5701* をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた 66 例中 30 例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症症例 23 例全例が *HLA-B\*5701* を有していた。日本人における過敏症と *HLA-B\*5701* 保有の関連性については不明であり、*HLA-B\*5701* の保有率は白人では 5 ~ 8%、日本人では 0.1%との報告がある。[1.1.1、1.1.2、1.1.3、1.1.4、1.1.5、2.1、8.2、8.3、11.1.1 参照]

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

## (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

#### 15.2.1 ラミブジン

遺伝毒性試験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。また、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報告がある。

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では 300  $\mu\text{g/mL}$  以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では 2000  $\mu\text{g/mL}$  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。

#### 15.2.2 アバカビル

- 1) 細菌を用いた試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及び *in vivo* 小核試験では陽性を認めた。これらの結果は、*in vivo* 及び *in vitro* において、本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用を有することを示している。
- 2) マウス及びラットにおける長期がん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告がある(ヒト全身曝露量(AUC)の24～32倍。ただし包皮腺(ヒトにおいて該当する器官は存在しない)の腫瘍については6倍。)ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上の有益性を十分に検討すること。
- 3) アバカビルを2年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認められた(ヒト全身曝露量(AUC)の7～24倍の用量)。

---

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ラミブジン 劇薬

アバカビル硫酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：過敏症を注意するカード（「X III.2.その他の関連資料」の項参照）

ラバミコム配合錠「アメル」を服用される患者さんへ

（共和薬品工業株式会社ホームページ

<https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/> 参照）

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：エプジコム配合錠

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

### 7. 国際誕生年月日

該当資料なし

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ラバミコム配合錠「アメル」	2019年8月15日	30100AMX00171	2019年12月13日	2019年12月13日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
ラバミコム配合錠「アメル」	6250102F1040	6250102F1040	126991801	622699101

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

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

1. 引用文献

- 1) Cammack N, et al. : Biochem Pharmacol. 1992 ; 43 : 2059-2064 (PMID : 1318048) (D-002071)
- 2) Hart GJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1992 ; 36 : 1688-1694 (PMID : 1384425) (D-002072)
- 3) Coates JAV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1992 ; 36 : 733-739 (PMID : 1380229) (D-002073)
- 4) Tisdale M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 : 1094-1098 (PMID : 9145875) (D-002074)
- 5) Faletto MB, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 : 1099-1107 (PMID : 9145876) (D-002075)
- 6) Daluge SM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 : 1082-1093 (PMID : 9145874) (D-002076)
- 7) 社内資料 : 安定性試験(加速試験)
- 8) 社内資料 : 安定性試験(無包装)
- 9) 社内資料 : 生物学的同等性(溶出挙動比較)
- 10) DHHS : Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/> (D-002053)
- 11) 抗 HIV 治療ガイドライン. <http://www.haart-support.jp/> (D-002054)
- 12) HIV 感染症「治療の手引き」. <http://www.hivjp.org/> (D-002055)
- 13) Moyle GJ, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 ; 38 (4) : 417-425 (PMID : 15764958) (D-002069)
- 14) LaMarca A, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 ; 41 (5) : 598-606 (PMID : 16652033) (D-002070)
- 15) Merrill DP, et al. : J Infect Dis. 1996 ; 173 : 355-364 (PMID : 8568296) (D-002077)
- 16) Yuen GJ, et al. : Clin Pharmacokinet. 2008 ; 47 : 351-371 (PMID : 18479171) (D-002061)
- 17) Saavedra J, et al. : Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1997 ; 253 (D-002078)
- 18) Schuurman R, et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 : 1411-1419 (PMID : 7539472) (D-002079)
- 19) Tisdale M, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1993 ; 90 : 5653-5656 (PMID : 7685907) (D-002080)
- 20) Back NKT, et al. : EMBO J. 1996 ; 15 : 4040-4049 (PMID : 8670908) (D-002081)
- 21) Larder BA, et al. : Science. 1995 ; 269 : 696-699 (PMID : 7542804) (D-002082)
- 22) Maguire M, et al. : AIDS. 2000 ; 14 : 1195-1201 (PMID : 10894284) (D-002083)
- 23) Kuritzkes DR, et al. : AIDS. 1996 ; 10 : 975-981 (PMID : 8853730) (D-002084)
- 24) Schinazi RF, et al. : Int Antiviral News. 2000 ; 8 : 65-91 (D-002085)

- 25) Miller V, et al. : AIDS. 1998 ; 12 : 705-712 (PMID : 9619801) (D-002086)
- 26) 矢野邦夫, 他 : 化学療法の領域. 2008 ; 24 : 87-98 (D-002058)
- 27) McDowell JA, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000 ; 44 : 1686-1690 (PMID : 10817729) (D-002067)
- 28) Wang LH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1999 ; 43 : 1708-1715 (PMID : 10390227) (D-002068)
- 29) Jungmann NA, et al. : Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019 ; 15 : 975-984 (PMID : 31619082) (D-002088)
- 30) DeJesus E, et al. : Pulm Circ. 2019 ; 9 (2) : 1-10 (PMID : 30997864) (D-002090)
- 31) 社内資料 : 生物学的同等性試験
- 32) Chittick GE, et al. : Pharmacotherapy. 1999 ; 19 : 932-942 (PMID : 10453964) (D-002060)
- 33) Moodley J, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 : 1327-1333 (PMID : 9780252) (D-002056)
- 34) Shapiro RL, et al. : Antiviral Therapy. 2013 ; 18 : 585-590 (PMID : 23183881) (D-002057)
- 35) van Leeuwen R, et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 : 1166-1171 (PMID : 7751691) (D-002059)
- 36) McDowell JA, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1999 ; 43 : 2855-2861 (PMID : 10582871) (D-002062)
- 37) Johnson MA, et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 36 : 41-66 (PMID : 9989342) (D-002063)
- 38) McDowell JA, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000 ; 44 (8) : 2061-2067 (PMID : 10898676) (D-002089)
- 39) Johnson MA, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46 : 21-27 (PMID : 9690945) (D-002087)
- 40) Heald AE, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 : 1514-1519 (PMID : 8726029) (D-002064)
- 41) Johnson MA, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1998 ; 54 : 363-366 (PMID : 9696966) (D-002065)
- 42) Raffi F, et al. : Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000 ; Abstract 1630 (D-002066)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし



---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

##### (1) 粉砕

###### ラバミコム配合錠「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25°C75%RH)の条件下において、60日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であったが、90日目に含量低下により規格外となった。

光の条件下においては、60万 lx・hr までは規格値の範囲内であったが、120万 lx・hr で含量低下および類縁物質の増加(純度試験)により規格外となった。

湿度(25±2°C、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

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

※1. 3回の平均値(%)

光(25±2°C、120万 lx・hr※1、ポリセロ分包)

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

※1. 1000 lx、50日間

※2. 3回の平均値(%)

※3. n=3 で規格外の値を含む

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

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

### 使用器具：

テルモシリンジラテックスフリー(20 mL)(テルモ製)

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

### 試験方法：

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

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

### 結果：

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

## 2. その他の関連資料

過敏症を注意するカード(VIII.1.1.5に記載のカード)

(表面)

<b>ラバミコム<sup>®</sup>配合錠「アメル」を服用する患者さんへ</b>	
あなたの担当医師の電話番号 ※このカードは必ず常に携帯してください	
病院・医院名： _____	
診療科名： _____	
担当医師名： _____	TEL( _____ )
担当医師名： _____	TEL( _____ )
先生方へ	重篤な症状が発現した場合には、血管ならびに気道等を確保した上で血圧及び呼吸の管理につとめ、経過観察を行うなどの一般的な対症療法を実施してください。
共和薬品工業株式会社	
02LBM*C01Z01 作成年月 2019年8月	

(裏面)

アバカビルを成分として含む薬を服用すると、**過敏症(アレルギー症状)**が起こる場合があります。過敏症が起きた患者さんがラバミコム<sup>®</sup>配合錠「アメル」の服用を続けると、生命にかかわる重大な事態となる場合があります。**次のような場合は、ただちに担当医師に連絡し、服用を中止するべきかどうか指示を受けてください。**

1. 発疹が起こった場合	
2. 下記の4つのグループのうち2つ以上のグループにあてはまる症状が起こった場合	
発熱	ねむけ、倦怠感、筋肉や関節の痛み、頭痛
吐き気、嘔吐、下痢、腹痛	息切れ、のどの痛み、せき

このような過敏症のためにこの薬の服用を中止した場合は、**その後絶対にアバカビル含有製剤を服用しないでください。**このような過敏症を経験した人がこの薬を再び服用すると、数時間以内により強い過敏症の症状があらわれ、生命にかかわるほどの血圧低下が発現したり、死に至るおそれがあります。