

## △ゼフィックス錠 [内]

【重要度】★★★ 【一般製剤名】ラミブジン (U) Lamivudine (LAM) 【分類】抗ウイルス化学療法剤 [抗 HBV]

【単位】△100mg/錠

【常用量】100mg/日

【用法】1日1回経口投与

【透析患者への投与方法】初回35mg, 以後10mg/日に減量 [腎機能による調整のみでHD, PDによる区分は必要ない] (U,1)

【その他の報告】6名の透析患者に10mg/日(検査値の改善しない2名は40mg/日に増量)投与し3名のHBe, 2名のHBsのセロコンバージョンに成功し(1名は敗血症で死亡)副作用も1名で腹痛と嘔気があったのみ (Ben-Ari Z, et al: Am J Gastroenterol 95: 3579-83, 2000)

長期透析患者2名に適用して有効であった (Fabrizi F, et al: Acta Gastroenterol Belg 76: 423-8, 2013 PMID: 24592546)

透析患者ではIFN $\alpha$ が効きにくく, ラミブジンの副作用が発現しやすいためB型肝炎治療は難しい (Girndt M, Kohler H: Semin Nephrol 22: 340-50, 2002)

1/12量で腎機能正常者と同じ血中濃度になるため8mg/日 (Bohjanen PR, et al: Antimicrob Agent Chemother 46: 2387-92, 2002)

100mg/週で治療 (Lapinski TW, et al: World J Gastroenterol 11: 400-2, 2005)

【PD】HD患者に準じる (Asari A, et al: Br J Clin Pharmacol 64: 738-44, 2007)

【保存期CKD患者への投与方法】Ccr 50mL/min以上: 100mg/日, Ccr 30~49mL/min: 初回100mg その後50mg/日, Ccr 15~29mL/min: 初回100mg その後25mg/日, Ccr 5~14mL/min: 初回35mg その後15mg, Ccr 5mL/min未満: 初回35mg その後10mg/日 (1,U)

【その他の投与方法】Ccr<10mL/min: 初回100mg, 以後25mg/日 (Bohjanen PR, et al: Antimicrob Agents Chemother 46: 2387-92, 2002)

Ccr>50mL/min: 減量の必要なし, Ccr 10~50mL/min: 初回は常用量で以後は50~150mgを24hrごと, Ccr<10mL/min: 初回50mgで以後は25~50mgを24hrごと (12)

【特徴】B型肝炎ウイルスの逆転写DNAポリメラーゼを阻害してDNAの伸張を停止させることで, 直接ウイルスの増殖を抑制し抗HBV効果を発揮する。HBe抗原の有無に関わらず, ウイルスマーカー (HBV-DNA, HBe抗原) 改善効果及び肝機能 (ALT) 改善効果を示す。肝組織像の改善効果 (HAIスコアの有意な減少) が認められる。

【主な副作用・毒性】血小板減少, 横紋筋融解症, 頭痛, 倦怠感, 汎血球減少, 肺炎, 投与終了後の肝機能の悪化, 不眠, 消化器症状, 皮膚症状, 筋肉痛, 関節痛, 感冒用症状など。投与終了後のウイルス再増殖の可能性があり, 投与終了後少なくとも4か月間は原則として2週間ごとに観察を続ける (1)

【モニターすべき項目】肝機能, アミラーゼ, CBC, 血清リパーゼ, 血清トリグリセリド, BUN, 血清クレアチニン

【吸収】食事の影響によりtmax延長し, Cmax低下するがAUCは変わらない (U) AUCは食事の影響を受けない (Johnson MA, et al: Clin Pharmacokinet 36: 41-66, 1999)

【F】約87% (1) 80~88% (U) 86% (1,13) 82% (Johnson MA, et al: Clin Pharmacokinet 36: 41-66, 1999)

【tmax】1.1hr, Ccr<20mL/minでは2.7hr [空腹時100mg単回] (1) 食事により遅延 (U) 0.5~1.5hr (Johnson MA, et al: Clin Pharmacokinet 36: 41-66, 1999)

【Cmax】100mg単回経口投与時1.0 $\mu$ g/mL (13)

【代謝】代謝物のトランス-スルホキシド体には抗HIV活性なし (1) トランス-スルホキシド体のみが主代謝物であるが, 血中濃度は不明 (U) 活性代謝物の5'-triphosphate anaboliteあり。代謝にCYPは関与していない (1)

【排泄】尿中未変化体排泄率49~85% (13) 70~80% (12) 68% (1) 49~85% (13) 68~71% (U) 主代謝物トランス-スルホキシド体の尿中排泄率5% (1,U) 尿中への排泄は速やかで, 48時間までに投与量の約70%が排泄され, 7日間における尿中ならびに糞中累積排泄率はそれぞれ投与量の74%及び17%。糸球体濾過に加えて尿細管分泌も関与 (U) 錠剤を経口投与後の尿中未変化体排泄率が70%でFが82%であるため, 尿中未変化体排泄率は85% (Johnson MA, et al: Clin Pharmacokinet 36: 41-66, 1999)

【CL】400mL/min [iv] (1) 4.95mL/min/kg, 腎障害で低下 (13) 20~25/hr, 約0.3L/hr/kg (Johnson MA, et al: Clin Pharmacokinet 36: 41-66, 1999)

【t1/2】8.2hr (1) 5~11hr (12) 2.6hr, 細胞内におけるリン酸化体11~15hr (U) 9.11hr, 腎障害で延長 (13) In vitroではHIVおよびHBVの寄生している細胞中でのt1/2は各々10.5~15.5hr, 17~19hr (Johnson MA, et al: Clin Pharmacokinet 36: 41-66, 1999)

【腎不全患者のt1/2】Ccr<20mL/minでは14.8hr (1) Ccr 10~40mL/minでは約13.6hr, Ccr 10mL/min以下では19.4hr (U) 非透析時17.2hr, 透析時5.3hr (Bohjanen PR, et al: Antimicrob Agent Chemother 46: 2387-92, 2002) Ccr 10~40mL/minでは約13.6hr, Ccr 10mL/min以下のとき19.4hr (U) 20hr (12)

【蛋白結合率】7%以下 (1) 36%, 活性体では3%以下 (U) 36%以下, 腎障害で低下 (13,12)

【Vd】1.3L/kg [iv] (1,13) 25.6 $\pm$ 6.22L/man [iv] (U) 0.8~1.3L/kg (12)

【分布】血液脳関門, 胎盤を通過する (U) 脳脊髄液濃度は血漿濃度の4~8% (Johnson MA, et al: Clin Pharmacokinet 36: 41-66, 1999)

【MW】410.40

【透析性】HDによりCLは24mL/min程度上昇するが, 4hrではほとんど除去されない (U) ダイアライザ抽出率は50%であるがVdが100L/manと大きいため4時間透析では効果的に除去されない (Johnson MA, et al: Br J Clin Pharmacol 46: 21-7, 1998) 【透析CL】透析クリアランス105.6mL/min, 透析抽出率52.8% (1) 抽出率65% (Izzedine H, et al: Nephron 86: 553, 2000) 100mg投与2hr後の4hr HDでHDによるAUCの減少率は27.5% (1) PDクリアランス1.6mL/min (Asari A, et al: Br J Clin Pharmacol 64: 738-44, 2007) 【透析時t1/2】5.3hr (Bohjanen PR, et al: Antimicrob Agents Chemother 46: 2387-2392, 2002) 【CRRT】検討されていない (U)

【TDMのポイント】有効治療域不明, 一般的にTDMは実施されていない

【O/W 係数】LogP=-0.89 [1-オクタノール/buffer, pH6.8] (1) 【pKa】4.3 (1)

【相互作用】トリメトプリムはラミブジンのAUCを増加し、腎クリアランスを低下させる (Johnson MA, et al: Clin Pharmacokinet 36: 41-66, 1999) トリメトプリムの腎排泄経路で競合して本剤の血中濃度上昇 (1) ソルビトールによる本剤のAUC減少 (1)

【備考】腎移植後に早期に使用すれば (100~150mg/日) 突発性劇症肝炎を防げる (Lee, et al: Am J Kidney Dis 38: 1074-108, 2001) 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。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 及び必要に応じ総ビリルビン) を観察し、その後も観察を続けること。特に、免疫応答の強い患者 (黄疸の既往のある患者、重度の急性増悪の既往のある患者、等) あるいは非代償性肝疾患の患者 (組織学的に進展し、肝予備能が少ない患者を含む) では、投与終了後に肝炎が重症化することがあり、投与終了後の経過観察をより慎重に行う必要がある。このような患者では本剤の投与終了が困難となり、長期にわたる治療が必要になる場合がある。

【更新日】20220120

---

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、

直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配付を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。