

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

使用上の注意改訂のお知らせ

2018年6月

グラクソ・スミスクライン株式会社

抗ウイルス化学療法剤

ゼフィックス錠100

(一般名：ラミブジン)

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**ゼフィックス錠100** の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

1. 主な改訂内容

自主改訂

項目	内容
慎重投与 [一部改訂]	製造販売後調査において、非代償性肝硬変患者への投与例がみられたことにより「使用経験がない」を「使用経験が少ない」に変更しました。
相互作用 [一部改訂]	併用注意に「ソルビトール」を追記しました。 また、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤との相互作用に関して、機序・危険因子の記載を整備しました。
副作用 [一部改訂]	製造販売後調査の結果を追記し、副作用発現頻度を更新のうえ、本項の記載を整備しました。また、その他の副作用に「発疹」を追記しました。

2. 改訂内容と改訂理由

(1) 慎重投与、副作用

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前（下線部：改訂部分）
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 〔省略〕</p> <p>(2) 非代償性肝硬変患者〔国内における使用経験が<u>少ない</u>〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 〔省略〕</p> <p>(2) 非代償性肝硬変患者〔国内における使用経験が<u>ない</u>〕</p>
<p>4. 副作用</p> <p><臨床試験成績></p> <p>〔省略〕</p> <p><製造販売後調査></p> <p>B型慢性肝炎患者を対象とした使用成績調査1740例中、66例（3.8%）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、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加等を含む肝機能障害又は肝機能悪化44例（2.5%）であった。これら44例中、YMDD変異ウイルス出現は33例（1.9%）であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は2例（0.11%）であった（再審査終了時）。</p> <p>B型慢性肝炎患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査361例中、49例（13.6%）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、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加等を含む肝機能障害又は肝機能悪化35例（9.7%）であった。これら35例中、YMDD変異ウイルス出現は22例（6.1%）であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は12例（3.3%）であった（再審査終了時）。</p> <p>非代償性肝硬変を含むB型肝炎患者を対象とした特定使用成績調査306例中、19例（6.2%）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障害又は肝機能悪化12例（3.9%）であった。これら12例中、YMDD変異ウイルス出現は9例（2.9%）であった（再審査終了時）。</p> <p>また、本剤とヘプセラ錠との併用における使用成績調査426例中、22例（5.2%）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、肝機能障害又は肝機能悪化9例（2.1%）であった。これら9例中、YMDD変異ウイルス出現は3例（0.7%）であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は1例（0.2%）であった（再審査終了時）。</p>	<p>4. 副作用</p> <p><臨床試験成績></p> <p>〔省略〕</p> <p><市販後調査></p> <p>使用成績調査1740例中、66例（3.8%）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、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加等を含む肝機能障害又は肝機能悪化44例（2.5%）であった。これら44例中、YMDD変異ウイルスに起因した肝機能悪化は33例（1.9%）であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は2例（0.11%）であった（再審査申請時）。</p> <p>長期使用に関する特定使用成績調査361例中、49例（13.6%）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、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加等を含む肝機能障害又は肝機能悪化35例（9.7%）であった。これら35例中、YMDD変異ウイルスに起因した肝機能悪化は22例（6.1%）であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は12例（3.3%）であった（再審査申請時）。</p>

改訂後（下線部：改訂部分）				改訂前（下線部：改訂部分）			
(1) 重大な副作用				(1) 重大な副作用			
1) 血小板減少 (0.61% ^{注1)} 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。				1) 血小板減少 (0.78% ^{注1)} 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)～6) [省略]				2)～6) [省略]			
(2) その他の副作用				(2) その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}		1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
[省略]				[省略]			
その他		<u>倦怠感、 発疹、感 冒様症状</u>		その他	<u>倦怠感</u>	<u>感冒様症 状</u>	
注1) 重篤ではない症例を含む。				注1) 重篤ではない症例を含む。			
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。				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、B型慢性肝炎患者を対象とした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)。				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、B型慢性肝炎患者を対象とした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)。			

<改訂理由>

2011年9月29日付で医薬品再審査結果が通知されたことから、副作用の概要に製造販売後調査の結果を追記の上、副作用の頻度を更新して記載を整備しました。

また、「発疹」については、国内外で副作用が報告されていることから「その他の副作用」の項に追記しました。

(2) 相互作用

改訂後（下線部：改訂部分）			改訂前（取消線部：削除部分）		
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			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	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）	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。 危険因子：腎機能障害	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、腎尿細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
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。			

<改訂理由>

スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の相互作用を明確にするため、機序・危険因子の記載を整備しました。

また、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（PK）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ました。その結果、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ことから、併用注意の項にソルビトールとの併用に関する記載を追記しました。

グラクソ・スミスクライン株式会社

ZEFXR0053-D1806N
作成年月 2018年6月