

# 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

抗ウイルス化学療法剤

# コンビビル配合錠

## Combivir Combination Tablets

（ジドブジン・ラミブジン製剤）

剤形	フィルムコート錠
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錠中日局ジドブジン300mg及びラミブジン150mg含有
一般名	和名：ジドブジン/ラミブジン 洋名：Zidovudine/Lamivudine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月10日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：1999年6月23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 <a href="http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/medical/medical.html">http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/medical/medical.html</a>

本IFは2017年12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があり、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	6
1. 開発の経緯	1	14. その他	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	7
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	7
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	7
(2) 洋名	2	3. 臨床成績	8
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	8
2. 一般名	2	(2) 臨床効果	8
(1) 和名(命名法)	2	(3) 臨床薬理試験	10
(2) 洋名(命名法)	2	(4) 探索的試験	10
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	10
3. 構造式又は示性式	2	(6) 治療的使用	11
4. 分子式及び分子量	2		
5. 化学名(命名法)	3	VI. 薬効薬理に関する項目	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	12
7. CAS登録番号	3	2. 薬理作用	12
III. 有効成分に関する項目	4	(1) 作用部位・作用機序	12
1. 物理化学的性質	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
(1) 外観・性状	4	(3) 作用発現時間・持続時間	13
(2) 溶解性	4		
(3) 吸湿性	4	VII. 薬物動態に関する項目	14
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	1. 血中濃度の推移・測定法	14
(5) 酸塩基解離定数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	14
(6) 分配係数	4	(2) 最高血中濃度到達時間	14
(7) その他の主な示性値	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(4) 中毒域	14
3. 有効成分の確認試験法	4	(5) 食事・併用薬の影響	15
4. 有効成分の定量法	4	(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	15
IV. 製剤に関する項目	5	2. 薬物速度論的パラメータ	15
1. 剤形	5	(1) 解析方法	15
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(2) 吸収速度定数	15
(2) 製剤の物性	5	(3) バイオアベイラビリティ	15
(3) 識別コード	5	(4) 消失速度定数	15
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	5	(5) クリアランス	15
2. 製剤の組成	5	(6) 分布容積	15
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	(7) 血漿蛋白結合率	15
(2) 添加物	5	3. 吸収	15
(3) その他	5	4. 分布	16
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(1) 血液-脳関門通過性	16
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	(2) 血液-胎盤関門通過性	16
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	(3) 乳汁への移行性	16
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	(4) 髄液への移行性	16
7. 溶出性	6	(5) その他の組織への移行性	16
8. 生物学的試験法	6	5. 代謝	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(1) 代謝部位及び代謝経路	16
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等) の分子種	16
11. 力価	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
12. 混入する可能性のある夾雑物	6		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>36</b>
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16	1. 規制区分	36
6. 排泄	16	2. 有効期間又は使用期限	36
(1) 排泄部位及び経路	16	3. 貯法・保存条件	36
(2) 排泄率	16	4. 薬剤取扱い上の注意点	36
(3) 排泄速度	16	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	36
7. トランスポーターに関する情報	17	(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)	36
8. 透析等による除去率	17	(3) 調剤時の留意点について	36
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>18</b>	5. 承認条件等	36
1. 警告内容とその理由	18	6. 包装	36
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18	7. 容器の材質	37
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	19	8. 同一成分・同効薬	37
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	20	9. 国際誕生年月日	37
5. 慎重投与内容とその理由	20	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	21	11. 薬価基準収載年月日	37
7. 相互作用	23	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	37
(1) 併用禁忌とその理由	23	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	37
(2) 併用注意とその理由	23	14. 再審査期間	37
8. 副作用	25	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
(1) 副作用の概要	25	16. 各種コード	38
(2) 重大な副作用と初期症状	25	17. 保険給付上の注意	38
(3) その他の副作用	27	<b>X I. 文献</b>	<b>39</b>
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	28	1. 引用文献	39
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び 手術の有無等背景別の副作用発現 頻度	31	2. その他の参考文献	40
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	31	<b>X II. 参考資料</b>	<b>41</b>
9. 高齢者への投与	31	1. 主な外国での発売状況	41
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32	2. 海外における臨床支援情報	42
11. 小児等への投与	32	(1) 妊婦に関する海外情報	42
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32	(2) 小児等に関する記載	44
13. 過量投与	33	<b>X III. 備考</b>	<b>45</b>
14. 適用上の注意	33	その他の関連資料	45
15. その他の注意	34		
16. その他	34		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>35</b>		
1. 薬理試験	35		
(1) 薬効薬理試験	35		
(2) 副次的薬理試験	35		
(3) 安全性薬理試験	35		
(4) その他の薬理試験	35		
2. 毒性試験	35		
(1) 単回投与毒性試験	35		
(2) 反復投与毒性試験	35		
(3) 生殖発生毒性試験	35		
(4) その他の特殊毒性	35		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ジドブジン（レトロビルカプセル）は、米国バローズウエルカム社（現 グラクソ・スミスクライン社）により開発された初めての抗ヒト免疫不全ウイルス（HIV）薬であり、本邦では1987年9月に承認されている。一方ラミブジン（エピビル錠）も、ジドブジン同様、核酸系の逆転写酵素阻害剤であり、ジドブジンとの併用でHIV感染症治療に高い有効性を示し、本邦では1996年4月<sup>注</sup>に希少疾病用医薬品として指定され、1997年2月に承認された。両薬剤とも本邦のみならず、世界70ヵ国以上で承認及び発売され、その有用性が認められており、本剤は、これら2つの成分であるジドブジンとラミブジンを含有する製剤である。本剤も、2002年8月末現在110ヵ国以上で承認されている。

本剤は、物理化学的に安定であり、両有効成分を正確に服用できるため、ジドブジン/ラミブジンの併用療法としての適切な使用を促進し、抗HIV療法で重要とされている服薬アドヒアランス（コンプライアンス）を高めるものとして開発され、米国では、1997年9月に承認された。

日本人による臨床成績は得られていないが、両原薬の有用性は既に十分認められており、本剤1錠とジドブジン製剤（300mg）及びラミブジン製剤（150mg）併用投与時の生物学的同等性が確認されていることから、本邦でも、HIV感染症治療薬迅速承認審査により1999年6月に承認され、同月から発売となった。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009年9月に販売名をコンビビル錠からコンビビル配合錠に変更した。

注）希少疾病医薬品の指定日は、エピビル錠の日本グラクソ社（現 グラクソ・スミスクライン社）への承認の承継に伴い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) 本剤は、核酸系逆転写酵素阻害剤であるジドブジン及びラミブジンの2剤を配合する抗HIV薬である。（「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯」の項参照）
- (2) 配合剤であるため、抗HIV療法で重要とされている服薬アドヒアランス（コンプライアンス）の向上が期待できる。（「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯」の項参照）
- (3) 本剤1錠投与時とジドブジン製剤（300mg）及びラミブジン製剤（150mg）併用投与時の生物学的同等性が確認されている。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (3) 臨床薬理試験」の項参照）
- (4) HIV感染者を対象とした12週間の無作為多施設オープン試験で、ジドブジン200mg1日3回及びラミブジン150mg1日2回の併用投与群と本剤1錠1日2回の単独投与群では、有効性に有意な差は認められなかった。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照）
- (5) *In vitro* で作成したラミブジン耐性株はジドブジン等の抗HIV薬に対して感受性を示し、交差耐性がないことが確認された。さらに、ジドブジン耐性HIV-1をラミブジン存在下で培養することにより、ジドブジンに対する感受性が回復した。（「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）

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

コンビビル配合錠

(2) 洋名

Combivir Combination Tablets

(3) 名称の由来

ジドブジン (RETROVIR) とラミブジン (EPIVIR) の配合剤であることから命名した。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ジドブジン/ラミブジン (JAN)

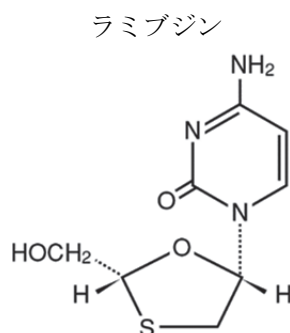
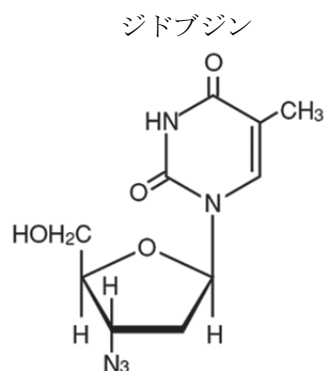
(2) 洋名 (命名法)

Zidovudine/Lamivudine (JAN, INN, USAN, BAN)

(3) ステム

-vudine : 抗腫瘍薬 ; 抗ウイルス薬 (Zidovudine type)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

ジドブジン

分子式 :  $C_{10}H_{13}N_5O_4$

分子量 : 267.24

ラミブジン

分子式 :  $C_8H_{11}N_3O_3S$

分子量 : 229.26

## 5. 化学名（命名法）

ジドブジン

和名：3'-アジド-3'-デオキシチミジン

洋名：3'-azido-3'-deoxythymidine (IUPAC)

ラミブジン

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 (IUPAC)

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

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ジドブジン：アジドチミジン（別名）、AZT、ZDV（略号）、BW A509U（記号番号）

ラミブジン：3TC（別名）、GR109714X（海外）、GW100（国内）（記号番号）

## 7. CAS 登録番号

ジドブジン：30516-87-1

ラミブジン：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
- (2) 溶解性
- (3) 吸湿性
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
- (5) 酸塩基解離定数
- (6) 分配係数
- (7) その他の主な示性値

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### 3. 有効成分の確認試験法

### 4. 有効成分の定量法

#### ⅩⅢ. 備考 その他の関連資料

- 1. ジドブジン（レトロビルカプセル）に関する資料
- 2. ラミブジン（エピビル錠）に関する資料  
の同項目参照

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

白色～微黄白色のフィルムコート錠

表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	重量
 GX FC3 長径：17.6mm 短径：7.3mm		 6.5mm	769mg

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

GX FC3

#### (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

1 錠中に日局ジドブジン 300mg 及びラミブジン 150mg を含有する。

#### (2) 添加物

結晶セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ピプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、ポリソルベート 80

#### (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

試験区分	保存条件			保存期間 (箇月)	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	24	PTP	いずれの測定項目でも変化なし
加速試験	40	75	暗所	6	PTP	いずれの測定項目でも変化なし
苛酷試験	2	88~90	暗所	24	PTP	PTP 包装で水分含量の増加が見られた以外は変化なし
	25	規定なし	約 16,000lux	1	無包装	いずれの測定項目でも変化なし

\*保存形態：蛍光照射以外の条件では、3 ロットをポリ塩化ビニル-アルミニウム箔の PTP 包装で保存し、蛍光照射条件については 1 ロット（裸錠）をペトリ皿に置いたものを試験した。

## IV. 製剤に関する項目

### 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

日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 75rpm、試験液 0.1mol/L 塩酸試液

本品 3 ロットにつき試験を行った結果、30 分間の溶出率は、ラミブジン及びジドブジンともに 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

液体クロマトグラフィー

### 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

ジドブジン由来：チミジン、チミン等

ラミブジン由来：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

HIV 感染症

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤はジドブジン及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、ジドブジン又はラミブジンの用量調節が必要な次の患者には個別のジドブジン製剤（レトロビルカプセル）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いること。なお、ジドブジン製剤及びラミブジン製剤の使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を熟読すること。
  - 1) 腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満）を有する患者 [ジドブジン及びラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。]
  - 2) 体重 30kg 未満の小児患者
  - 3) 肝硬変等の重篤な肝疾患を有する患者 [肝臓におけるグルクロン酸抱合低下により、高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- (2) 本剤はジドブジン及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてジドブジン製剤又はラミブジン製剤を併用投与しないこと。
- (3) 無症候性 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、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>1)~3)</sup>を確認すること。
- (4) ヒト免疫不全ウイルス（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。

### 2. 用法及び用量

通常、成人には 1 回 1 錠（ジドブジンとして 300mg 及びラミブジンとして 150mg）を 1 日 2 回経口投与する。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤投与中貧血（ヘモグロビン値が 9.5g/dL 未満）又は好中球減少（1000/mm<sup>3</sup> 未満）が認められた場合は、本剤の投与を中止し、個別のジドブジン製剤（レトロビルカプセル）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いて用量調節を行うこと。
- (2) 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。

#### 服用時間及びその理由

##### <外国人における成績>

本剤は、食事摂取により曝露量（AUC<sub>∞</sub>）はほとんど変化しなかったため<sup>註1)</sup>、服用時間を特に設定していないが、患者個人のアドヒアランスの向上につながる服用方法が望ましい。

### 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

本剤を用いた日本人における臨床試験成績は得られていないため、参考までに、HIV 感染症を対象としたジドブジン 100mg 1日4回及びラミブジン 150mg 1日2回の併用投与を行った国内臨床試験の結果を示す<sup>4)</sup>。試験開始前の CD4 リンパ球数が 100~400/mm<sup>3</sup> の 12 歳以上の HIV 感染者 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回とジドブジン 100mg 1日4回を併用投与）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/mm<sup>3</sup> から 4 週後には約 25/mm<sup>3</sup> 増加し、8 週後から 24 週後までの増加量は 4.6~34.0/mm<sup>3</sup> 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 週後には 20.03% へ有意に増加し、8 週後から 24 週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 log<sub>10</sub> copies/mL から 4 週後には 1.6 log<sub>10</sub> copies/mL へ有意に減少し、8 週後から 24 週後までは 0.7~1.2 log<sub>10</sub> copies/mL 減少した。血漿中 HIV RNA 量の推移を図-2 に示した。

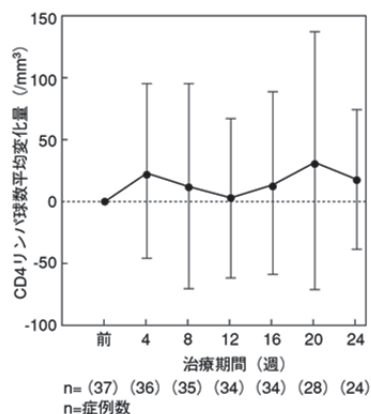


図-1 CD4 リンパ球数の推移  
(平均値±標準偏差)

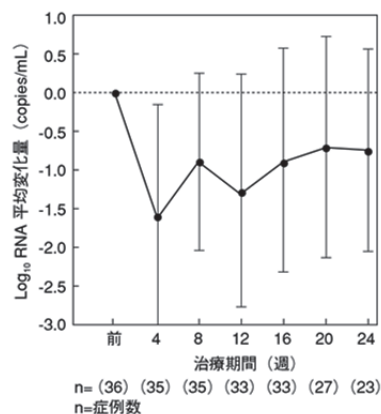


図-2 血漿中 HIV RNA 量の推移  
(平均値±標準偏差)

4) 木村哲ほか：化学療法の領域，1998；14：1419-1432.

#### <海外において実施された臨床試験の成績>

#### <外国人における成績>

##### 1) 本剤を用いた臨床試験（試験 B3027）

抗レトロウイルス薬による治療経験のないウイルス量が 10,000copies/mL 以上、及び CD4 リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 以上の診断が確定した HIV 感染症患者 75 例を対象とした無作為多施設オープン試験において、ジドブジン 200mg 1日3回及びラミブジン 150mg 1日2回の併用投与又は本剤（ジドブジン 300mg/ラミブジン 150mg 1日2回）の単独投与を 12 週間行い有効性を比較した。投与開始 12 週後における血漿中 HIV RNA 量の平均変化量を下表に示した。両群において血漿中 HIV RNA 量の平均変化量に有意な差は認められなかった。

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（ジドブジンとして 300mg 及びラミブジンとして 150mg）を 1 日 2 回経口投与する。」である。

12 週間投与後の投与開始時からの血漿中 HIV RNA 量の平均変化量

	ジドブジン/ラミブジン 併用投与群	本剤投与群	95%信頼区間
Intent-to-treat analysis 例数	38	33	
HIV RNA 量の平均変化量 (log <sub>10</sub> copies/mL)	-1.36	-1.36	[-0.301-0.298] *
Per-protocol analysis 例数	33	30	
HIV RNA 量の平均変化量 (log <sub>10</sub> copies/mL)	-1.37	-1.41	[-0.364-0.283] *

\* : 95%信頼区間において 0 を含む場合は有意 (P<0.05) でないとみなした。

## 2) ジドブジンとラミブジンの併用療法による HIV 感染症の進展に関する比較検討<sup>5)</sup>

欧米で行われた 4 つの二重盲検比較試験について meta-analysis を行った。ジドブジン 200mg 1 日 3 回にラミブジン 150mg 又は 300mg 1 日 2 回を併用投与した群 (ラミブジン併用群) における症例数は 569 例、ジドブジン 200mg 1 日 3 回の単独投与又はジドブジンにザルシタピンを併用投与した群 (比較対照群) は 316 例で、両群の患者背景には差を認めなかった。試験期間中、CDC 分類の B/C あるいは新たな B/C 症状に進展した患者数は計 118 例、また、C への進展は計 28 例に認められた。meta-analysis の結果、ラミブジン併用群は比較対照群に比し、CDC 分類の B/C への進展は 49%減少し (p<0.0001)、CDC 分類 C への進展は 66%減少した (p=0.003)。

5) Staszewski S, et al. : AIDS. 1997 ; 11 (4) : 477-483.

## 3) HIV 感染症に対するジドブジンとラミブジン又はラミブジンと loviride<sup>注1)</sup>の併用とジドブジン単独投与<sup>注2)</sup>の無作為二重盲検比較試験 (試験 B3007 CAESAR 試験)<sup>6)</sup>

CD4 リンパ球数が 25~250/mm<sup>3</sup> かつ karnofsky score が 70 以上の HIV 感染症患者 1840 例を対象とした二重盲検比較試験において、ジドブジン 1 日 500~600mg とプラセボを併用投与した群 (プラセボ併用群) は 471 例、ジドブジンにラミブジン 150mg 1 日 2 回を併用投与した群 (ラミブジン併用群) は 907 例、ジドブジンにラミブジンと loviride 100mg 1 日 3 回を併用投与した群 (ラミブジン/loviride 併用群) は 462 例であった。52 週間の試験期間中に、AIDS 若しくは死亡へ進行した患者 (Intent-to-treat 解析) は、プラセボ併用群で 95 例 (20%)、ラミブジン併用群で 86 例 (9%)、ラミブジン/loviride 併用群で 42 例 (9%) であり、ラミブジンが併用された群では、いずれもプラセボ併用群に比較して有意に AIDS 若しくは死亡への進行が抑えられた (p<0.0001)。

注 1) 国内では未承認の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤

注 2) ジドブジンにザルシタピン又はジダノシンの併用投与は可能とした。

6) CAESAR Coordinating Committee : Lancet. 1997 ; 349 : 1413-1421.

## 4) エイズ患者又は進展した ARC 患者に対するジドブジンの用法変更に関する臨床試験 (ジドブジンの単独投与による成績)

エイズ患者及び進行性 ARC 患者 320 例を対象とした二重盲検比較試験において、ジドブジン 300mg を 1 日 2 回 12 時間毎に投与した群 (1 日 2 回投与群) は 162 例で、100mg を 1 日 6 回 4 時間毎に投与した群 (1 日 6 回投与群) は 158 例であった。

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 錠 (ジドブジンとして 300mg 及びラミブジンとして 150mg) を 1 日 2 回経口投与する。」である。

## V. 治療に関する項目

- a) 48 週間の試験期間中に発現した死亡症例数及び日和見感染症発症例数等について、両群間に差は認められなかった。

死亡症例数及び日和見感染症発症例数等

	1 日 2 回投与群 (n=162)	1 日 6 回投与群 (n=158)
死亡症例数	5	5
日和見感染症発症例数	33	29
平均体重増加量 (第 20 週) (kg)	1.9	3.2
CD4 リンパ球数増加量 (/mm <sup>3</sup> )	22 (最高値、第 4 週) *	29 (最高値、第 8 週) *

\*両群共に 16-24 週の間にはベースラインまで減少し、以降更に減少した。

- b) 副作用発現頻度について、両群間に差は認められなかった。

副作用発現頻度

	1 日 2 回投与群 (n=162)	1 日 6 回投与群 (n=158)
貧血 (Hgb<8.0g/dL)	14%	16%
好中球減少 (<1000/mm <sup>3</sup> )	42%	42%
嘔気	15%	18%
頭痛	12%	11%
無力症	6%	5%
筋肉痛	1%	5%
嘔吐	4%	4%

### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(参考 生物学的同等性試験)

<外国人における成績>

- 健康成人 24 例に、一晚絶食後に本剤 (ジドブジン 300mg 及びラミブジン 150mg を含有する配合剤) 1 錠、及び、一晚絶食後にジドブジン製剤 (ジドブジン 300mg を含有する錠剤) 及びラミブジン製剤 (ラミブジン 150mg を含有する錠剤) 各 1 錠を投与し、生物学的同等性を評価した。本剤投与時とジドブジン製剤及びラミブジン製剤の併用投与時のジドブジン及びラミブジンの AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>∞</sub>及び C<sub>max</sub> は、生物学的同等性の判定基準 (平均値の比の 90%信頼区間が 0.8-1.25 の範囲内) を満たし、生物学的同等性が示された。
- 健康成人 24 例に、ジドブジン 100mg カプセルを 3 カプセルとジドブジン錠 300mg 1 錠を投与し、生物学的同等性を評価した。その結果、AUC<sub>∞</sub>に関しては生物学的に同等であったが、C<sub>max</sub> は生物学的同等性条件を満たさなかった。これはジドブジンが急速に吸収・排泄され、個体間に吸収の差があり C<sub>max</sub> に個体差がみられたためと考えられ、また 3 カプセルが放出する時間差により C<sub>max</sub> が低下した可能性もある。しかし、本剤の薬理効果は吸収速度ではなく、主に AUC が重要な役割を占めていると考えられることから、この C<sub>max</sub> はおそらく臨床効果には反映しないと考えられる。

### (4) 探索的試験

該当資料なし

### (5) 検証的試験

- 無作為化並行用量反応試験

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 1 回 1 錠 (ジドブジンとして 300mg 及びラミブジンとして 150mg) を 1 日 2 回経口投与する。」である。

2) 比較試験

＜外国人における成績＞

- a) 「(2) 臨床効果 ＜海外において実施された臨床試験の成績＞ 1) 本剤を用いた臨床試験(試験 B3027)」の項参照
- b) ジドブジン (200mg/回、1日3回)、ラミブジン (150mg/回、1日2回) 及びプロテアーゼ阻害剤 (インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルのいずれか1剤) の併用投与群 (113例) 又は本剤 (1錠/回、1日2回) とプロテアーゼ阻害剤併用群 (110例) の2群を CD4 リンパ球数 300/mm<sup>3</sup> 以上及び HIV RNA 量が 10,000copies/mL 未満の HIV 感染症患者 (223例) に投与した。その結果、両群での CD4 数の推移、HIV RNA 量の推移に有意な差は認められず、併用されたプロテアーゼ阻害剤間においても有意な差は認められなかった<sup>7)</sup>。

7) Yetzer E, et al. : 38 Intersci Conf Antimicrob Agents Chemoter. 1998 ; 440.

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

(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

該当しない

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 (ジドブジンとして 300mg 及びラミブジンとして 150mg) を1日2回経口投与する。」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薬：ジダノシン、サニルブジン（スタブジン）、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

非核酸系逆転写酵素阻害薬：ネビラピン、エファビレンツ、デラビルジン メシル酸塩、エトラビルン

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、ホスアンブ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

侵入阻害薬（CCR5 阻害薬）：マラビロク

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) ジドブジン<sup>8)</sup>

ジドブジン（AZT）は HIV 感染細胞内で、細胞性酵素によりリン酸化され、活性型の三リン酸化体（ジドブジン三リン酸：AZTTP）となる。AZTTP は HIV 逆転写酵素を競合的に阻害し、またデオキシチミジン三リン酸（dTTP）の代わりにウイルス DNA 中に取り込まれて、DNA 鎖伸長を停止することによりウイルスの増殖を阻害する。AZTTP の HIV 逆転写酵素に対する親和性は、正常細胞の DNA ポリメラーゼに比べて約 100 倍強いので、選択性の高い抗ウイルス作用を示す（ヒトリンパ球系 H9 細胞増殖に対する *in vitro* での ID<sub>50</sub> 値は 267 $\mu$ g/mL（1,000 $\mu$ M））。

##### 2) 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 5'-三リン酸化体に変換される<sup>9)</sup>。ラミブジン 5'-三リン酸化体は HIV の逆転写酵素によりウイルス DNA 鎖に取り込まれ、DNA 鎖の伸長を停止することにより HIV の複製を阻害する<sup>10)</sup>。また、ラミブジン 5'-三リン酸化体は HIV の逆転写酵素を競合的に阻害する<sup>10)</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>11)</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) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗ウイルス作用

###### <ジドブジン>

- ジドブジンの HIV に対する *in vitro* における ID<sub>50</sub> 値は、CD4 リンパ球系細胞を用いた系では 0.13 $\mu$ g/mL（0.49 $\mu$ M）以下であった<sup>12)</sup>。
- マウスにマウスレトロウイルス（Rauscher マウス白血病ウイルス）を接種し、接種 4 時間目よりジドブジンを 1.0mg/mL の割合で飲用水に混入して投与した実験では、平均脾臓重量、脾臓細胞感染率、及び血中ウイルス力価が対照群に比し著しく低下した。また感染後生存日数も延長した<sup>13)</sup>。
- In vitro* でジドブジンと、アバカビル、ラミブジン、ジダノシン等の抗 HIV 薬あるいはインターフェロン  $\alpha$  との相加又は相乗作用が認められた。

###### <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 670nM 以下、HIV-2 ROD に対する IC<sub>50</sub> 値は 40nM であった<sup>11)</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。また、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。

## 2) 薬剤耐性

## &lt;ジドブジン&gt;

ジドブジンを含むチミジンアナログに対する耐性は、HIV 逆転写酵素の 41、67、70、210、215 及び 219 番目のアミノ酸の変異によって生じ、これらのうち 41 番目と 215 番目の変異あるいは 4 個以上の変異によってウイルスは表現型として耐性を示す<sup>14) ,15)</sup>。

なお、これらチミジンアナログの変異を有するウイルスは高度の交差耐性を示さない<sup>16)</sup>。

また、62、75、77、116 及び 151 番目のアミノ酸の変異、並びに 69 番目のアミノ酸のスレオニンからセリンへの変異とそれに加えて同じ個所への 6 塩基対の挿入により、ウイルスはジドブジンを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対し多剤耐性を示す<sup>17) ~19)</sup>。

なお、*in vitro* で、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。また、抗 HIV 薬の治療経験のない患者にジドブジンと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>20)</sup>。

## &lt;ラミブジン&gt;

ラミブジンを含む抗 HIV 薬で治療を受けた HIV-1 感染患者で発現するラミブジン耐性 HIV-1 には、ウイルス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>21)</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>21) ,22)</sup>、*in vitro* でのウイルスの複製能力は低下する<sup>23)</sup>。*In vitro* で、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。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>20)</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>24) ,25)</sup>。

## (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

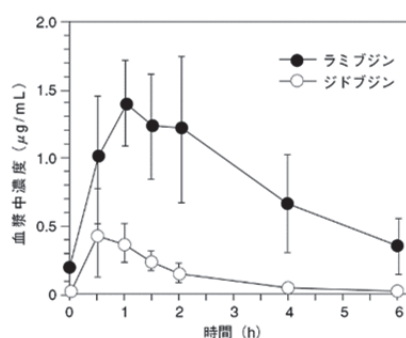
#### (2) 最高血中濃度到達時間

「(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

##### ジドブジン製剤及びラミブジン製剤の併用投与時の成績

- 1) HIV 感染者 6 例に対し、ジドブジン 100mg 1 日 4 回とラミブジン 150mg 1 日 2 回を 25 日間以上連続経口投与した時のジドブジン、ラミブジンの血漿中薬物濃度の推移を下図に、薬物動態パラメータを下表に示した。ジドブジンは投与後 0.8 時間で、ラミブジンは投与後 1.3 時間で最高血漿中濃度に達し、ジドブジン、ラミブジンの最高血漿中濃度平均はそれぞれ  $0.55 \pm 0.26 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.55 \pm 0.30 \mu\text{g/mL}$  であった。ジドブジン、ラミブジンの平均半減期はそれぞれ 1.1 時間、2.3 時間であった<sup>4)</sup>。



血漿中薬物濃度の推移 (6 例の平均値±標準偏差)

薬物濃度のパラメータ (6 例の平均値±標準偏差)

	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0-6</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	AUC <sub>0-12</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )
ジドブジン	$0.549 \pm 0.261$	$0.8 \pm 0.3$	$1.1 \pm 0.1$	$0.858 \pm 0.266$	—
ラミブジン	$1.547 \pm 0.302$	$1.3 \pm 0.6$	$2.3 \pm 0.6$	$5.089 \pm 1.692$	$6.165 \pm 2.312$

#### 2) 生物学的同等性

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (3) 臨床薬理試験」の項参照

#### (4) 中毒域

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 1 回 1 錠 (ジドブジンとして 300mg 及びラミブジンとして 150mg) を 1 日 2 回経口投与する。」である。

## (5) 食事・併用薬の影響

## 1) 食事の影響

## ＜外国人における成績＞

健康成人 24 例に、標準朝食（炭水化物 58g、蛋白質 33g、脂肪 67g）摂取後に本剤（ジドブジン 300mg 及びラミブジン 150mg を含有する配合剤）を投与したとき、一晚絶食後に投与したときと比較して、ジドブジンの  $C_{max}$  は 45%低下し、 $T_{max}$  は 30 分から 1 時間（中央値）に遅延し、ラミブジンの  $C_{max}$  は 15%低下した。一方  $AUC_{0-\infty}$  はラミブジンでは変化が認められず、ジドブジンでは 10%の低下であり、食事摂取により曝露量はほとんど変化しなかった。

## ジドブジン製剤及びラミブジン製剤の併用投与時の成績

## ＜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とき、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  $AUC$  及び全身クリアランス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

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) 解析方法

## (2) 吸収速度定数

## (3) バイオアベイラビリティ

## (4) 消失速度定数

## (5) クリアランス

## (6) 分布容積

## (7) 血漿蛋白結合率

## 3. 吸収

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（ジドブジンとして 300mg 及びラミブジンとして 150mg）を 1 日 2 回経口投与する。」である。

#### 4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
- (2) 血液－胎盤関門通過性
- (3) 乳汁への移行性
- (4) 髄液への移行性
- (5) その他の組織への移行性

#### 5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

#### 6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

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（ジドブジンとして300mg及びラミブジンとして150mg）を1日2回経口投与する。」である。

7. トランスポーターに関する情報

8. 透析等による除去率

XIII. 備考 その他の関連資料

1. ジドブジン（レトロビルカプセル）に関する資料
2. ラミブジン（エピビル錠）に関する資料  
の同項目参照

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（ジドブジンとして300mg及びラミブジンとして150mg）を1日2回経口投与する。」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

#### 【警告】

- (1) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンにより、骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (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。

#### （解説）

- (1) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンにより、骨髄抑制があらわれることがある。ジドブジンによる貧血は赤血球の成熟障害によるものであり、MCV（平均赤血球容積）の増加は骨髄抑制の初期の指標となる。大部分の症例では大球性貧血であるが、赤芽球低形成を伴う正球性貧血も報告<sup>26)</sup>されている。発現時期として、貧血はジドブジン投与開始後、多くは4～6週間に認められるが、2～4週間で発現することもある。顆粒球減少は通常投与開始後6～8週間後に発現する。輸血を必要とする重度の貧血又は顆粒球減少も認められるが、通常、ジドブジンの投与中止又は減量にて回復する。従って、本剤の投与開始後3ヵ月間は少なくとも2週間毎に血液学的検査を行い、その後は最低1ヵ月毎の検査を行うなど患者の状態を十分観察することが必要である。本剤による骨髄抑制の症状が認められた場合には、本剤の投与中止又は輸血等適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤の有効成分の一つであるラミブジンはB型肝炎ウイルス（HBV）に対しても有効性を示すことが報告されており、海外において、B型肝炎に対するラミブジンの投与終了後に、HBVの再増殖に起因すると考えられる肝炎の再燃が認められている<sup>27)</sup>。よって、B型肝炎を合併しているHIV感染症患者に本剤が投与され、本剤の投与期間終了後に、HBVの再増殖に起因すると考えられる肝炎が再燃するおそれと考えられる。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 好中球数 $750/\text{mm}^3$ 未満又はヘモグロビン値が $7.5\text{g/dL}$ 未満に減少した患者（ただし原疾患であるHIV感染症に起因し、本剤又は他の抗HIV薬による治療経験が無いものを除く）（「重要な基本的注意」の項参照）[好中球数、ヘモグロビン値が更に減少することがある。]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) イブプロフェン投与中の患者 [出血傾向が増強したとの報告がある（「相互作用」の項参照）。]

#### （解説）

- (1) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンの最も高頻度に認められる副作用は貧血、顆粒球減少等の骨髄抑制であり、骨髄機能の低下した患者では骨髄抑制が起りやすいとの報告<sup>28)</sup><sup>29)</sup>がある。本剤又は他の抗HIV薬による治療経験がある患者の場合、治療によって骨髄抑制が発現していることが考えられ、このような患者に本剤を投与した場合、ジドブジンの作用により好中球数又はヘモグロビン値が更に減少し、重篤な貧血又は感染症等が発現するおそれがあるので、このような患者には本剤の投与は行わないように設定した。  
一方で、本剤又は他の抗HIV薬による治療経験の無い患者において、HIV感染症に起因した好中球数 $750/\text{mm}^3$ 未満又はヘモグロビン値 $7.5\text{g/dL}$ 未満の減少が起こっている場合があるが、このような患者は、本剤を投与してHIV感染症を治療することにより、副作用として好中球数及びヘモグロビン値が更に減少するより前に治療効果が現れ、低下した骨髄機能が回復する可能性があるため、本剤又は他の抗HIV薬による治療経験が無いものは除外した。（「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

- (2) 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。
- (3) 血友病患者において、本剤の有効成分の一つであるジドブジンとイブプロフェンとの併用投与により出血傾向が増加したとの報告がある<sup>30) 31)</sup>ので、イブプロフェン投与中の患者には本剤の投与は行わないこととした。（「7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照

（解説）

- (1) 1) 本剤の有効成分であるジドブジン及びラミブジンは、腎排泄が主要な排泄経路である。従って、クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満の腎機能障害を有する患者では、クリアランス低下のためジドブジン及びラミブジンの高い血中濃度が持続し、副作用が発現するおそれがある。
- 2) 2007年12月6日付で欧州においてコンビビル錠の小児に対する用法・用量が承認された。承認された小児に対する用法・用量は以下のとおり。

- ・ 体重 30kg 以上の青年：本剤 1 錠を 1 日 2 回服用することを推奨する。
- ・ 体重 21kg～30kg の小児：本剤を朝に半錠<sup>注)</sup>、晩に 1 錠服用することを推奨する。
- ・ 体重 14kg～21kg の小児：本剤半錠<sup>注)</sup>を 1 日 2 回服用することを推奨する。
- ・ 体重に基づく適切な用量調節ができないため、体重 14kg 未満の小児に本剤を投与すべきではない。これらの患者に対してはラミブジン及びジドブジンそれぞれの推奨用量に従い、個別に投与すること。

注) 欧州では割線入りのコンビビル錠が発売されているため、分割投与が可能。

- 3) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンは、主に肝臓においてグルクロン酸抱合により代謝されるので、肝硬変等の重篤な肝疾患を有する患者では、グルクロン酸抱合が低下している可能性がある。従って、このような患者へ本剤を投与した場合、ジドブジンが代謝されず、高い血中濃度が持続し、副作用が発現するおそれがある。
- (2) 本剤は海外において臨床試験が実施され、1回1錠、1日2回において有効性及び安全性が確認されている。本剤に加えてジドブジン製剤又はラミブジン製剤を併用投与した場合、過量となり、ジドブジン又はラミブジンの高い血中濃度に伴い副作用が発現するおそれがある。
- (3) 種々のガイドライン<sup>1)～3)</sup>に基づき設定している。HIV 感染症の病期の進行度には個人差があるが、HIV 感染症の症状の有無に関わらず、HIV RNA 量と CD4 リンパ球数の推移により、抗 HIV 療法の開始が考慮されている。
- (4) HIV は感染初期から突然変異が非常に起きやすく、薬剤耐性の発現が非常に早いことが知られている。本剤は 1 錠中に 2 種のヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（ジドブジン、ラミブジン）を含有する配合剤であるが、抗 HIV 療法として、3～4 剤併用療法（ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 2 剤とプロテアーゼ阻害薬 1～2 剤もしくは非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の 1 剤を併用）が世界的に推奨されている。このような強力な多剤併用療法によって早期より血中の HIV RNA 量を著しく低下させることが可能となり、HIV 感染症の進行抑制と、予後の改善も報告されるようになったので、HIV の薬剤耐性の発現を抑えるためには、作用機序の異なる薬剤を併用することを考慮すべきである（有効成分であるジドブジンとラミブジンの「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 2) 薬剤耐性」の項参照）。



#### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

（解説）

- (1) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンの最も高頻度に認められる副作用は貧血、顆粒球減少等の骨髓抑制であり、本剤投与中に貧血（ヘモグロビン値が 9.5g/dL 未満）又は好中球数（1,000/mm<sup>3</sup> 未満）が認められた場合、本剤の継続投与によりヘモグロビン値又は好中球数が更に減少し、重篤な貧血又は感染症等が発現するおそれがある。このような場合、ジドブジンを減量投与若しくは投与中止する必要があるが、本剤は固定含量を含有する配合剤であるので、治療を継続する場合は、個別のジドブジン製剤（レトロビルカプセル）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いて用量調節を行うこと。
- (2) HIV 感染症治療中に発現した有害事象については以下のことが考えられる。
  - ・日本において、次々と新しい治療法（併用療法）の開発が行われ、有害事象と個別の薬剤との因果関係は十分に把握されていない。
  - ・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、若しくは原疾患に起因する症状、又は日和見感染の進行過程の症状であるのか判定するのは困難である。従って、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。

#### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 好中球数 1000/mm<sup>3</sup> 未満又はヘモグロビン値が 9.5g/dL 未満の患者 [本剤の有効成分の一つであるジドブジンにより好中球数、ヘモグロビン値が更に減少することがある。]
- (2) ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏患者 [ジドブジンにより貧血が発現するおそれがある。]
- (3) 脾炎を発症する可能性のある患者（脾炎の既往歴のある患者、脾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） [本剤の投与により、脾炎を再発又は発症する可能性がある。]
- (4) 肝機能障害のある患者 [ジドブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

（解説）

- (1) 好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満又はヘモグロビン値が 9.5g/dL 未満の患者に本剤を投与した場合、本剤の有効成分の一つであるジドブジンの作用により好中球数又はヘモグロビン値が更に減少し、重篤な貧血又は感染症等が発現するおそれがある。従って、このような患者に本剤を投与する場合には患者の状態（症状、血液学的検査値等）を十分に観察し、慎重に投与を行うこと。
- (2) ビタミン B<sub>12</sub> は核酸合成に必要な補酵素であり、欠乏により赤血球の成熟が障害され、貧血をおこすおそれがある。従って、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏患者に本剤を投与する場合には、ジドブジンが貧血を増悪するおそれがあるので、患者の状態（症状、血液学的検査値等）を十分に観察し、慎重に投与を行うこと。

- (3) 本剤の有効成分であるラミブジンの投与により膵炎があらわれることがある。成人を対象とした臨床試験において、ラミブジンを投与された 656 例のうち 3 例に膵炎が認められており、小児を対象とした臨床試験において、ラミブジンの単独投与された 97 例のうち 14 例（14%）に膵炎が認められている（試験 A2002）。続いて実施された小児を対象としたラミブジン/ジダノシン、ラミブジン/ジドブジン、ラミブジン/ジドブジン/ジダノシンを用いた臨床試験にて、47 例のうち 7 例（15%）に膵炎が認められている。試験 A2002 に関し、膵炎を発現した患者の大半については、ラミブジン投与以前に膵炎の既往歴又は膵機能障害がある患者であること、併用薬が多くラミブジンとの関連性は確立されていないこと、膵炎の回復中にカリニ肺炎に起因する呼吸器疾患による死亡が 1 例認められたが、膵炎に起因する死亡は認められていないことが報告されている<sup>32)</sup>。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、CD4 リンパ球が低値又は飲酒量の多い患者では、膵炎を発症する可能性が非常に高い<sup>33)</sup>とされているので、これらの患者に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。本剤投与中に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し、画像診断等による観察を十分に行い、膵炎が除外診断されるまで本剤の投与は中止すること。
- (4) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンは、主に肝臓においてグルクロン酸抱合により代謝され、肝機能障害のある患者では、グルクロン酸抱合が低下している可能性がある。このような患者へ本剤を投与した場合、ジドブジンが代謝されず、高い血中濃度が持続し、副作用が発現するおそれがある。従って、肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合には患者の状態（症状、血液学的検査値等）を十分に観察し、慎重に投与を行うこと。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれ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。
- 1) 本剤の日本人における薬物動態及び有効性・安全性は確認されておらず、外国人における成績しか得られていないこと。
  - 2) 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。**
  - 3) 本剤を含む現在の抗 HIV 療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者への 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。
  - 4) 本剤はジドブジン及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてジドブジン製剤（レトロビルカプセル）又はラミブジン製剤（エピビル錠、ゼフィックス錠、エプジコム配合錠）をさらに追加して服用しないこと。
  - 5) 本剤の有効成分であるジドブジンは**相互作用が多く知られている**ことから、他院で処方された薬剤又は市販薬を服用中の場合は、すべて担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。
- (2) 本剤の有効成分であるジドブジンにより**骨髄抑制があらわれる**ので、投与開始後 3 ヶ月間は少なくとも 2 週間毎に血液学的検査を行い、その後は最低 1 ヶ月毎の検査を行うこと。
- (3) 本剤又は他の抗 HIV 薬による治療経験が無く、かつ、原疾患である HIV 感染症により好中球数  $750/\text{mm}^3$  未満又はヘモグロビン値が  $7.5\text{g/dL}$  未満に減少したと判断される患者に対しては、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、本剤の投与を考慮すること。

- (4) 本剤を含むヌクレオシド系 HIV 逆転写酵素阻害薬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ので、上記の**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。これら肝疾患を発現する危険因子を有する患者においては注意すること。
- (5) 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。
- (6) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (7) 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) 本剤の投与により膵炎があらわれることがある。**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）**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。本剤投与中に膵炎を疑わせる**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し、画像診断等による観察を十分に行うこと。
- (9) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）による神経機能障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

（解説）

- (1) (3) HIV 感染者は、たとえ HIV RNA 量が検出感度以下となっても、他者への感染を起し得ると考えるべきであり、本剤を含む抗 HIV 療法を行っていても感染の危険性を低下させる確証はない。
- 5) 「7. 相互作用」の項に記載しているように、本剤の有効成分の一つであるジドブジンには数多くの相互作用が報告されているので、患者が複数の医療機関から処方されている場合や市販薬を購入し服用している場合など、担当医が患者の服用している薬剤を把握出来ず相互作用を起こす危険性が考えられる。従って、相互作用発現の危険性を回避するため、患者に対し服用している医薬品は全て報告させるよう注意すること。
- (4) 海外において、ジドブジン又はラミブジンの投与により乳酸アシドーシス又は脂肪沈着による肝腫大（脂肪肝）が数多く報告され<sup>34), 35)</sup>、抗 HIV 療法又は原疾患（HIV 感染症）との関連性が推測されており、女性（特に肥満）に多いとされている。乳酸アシドーシスは軽度の場合は無症状であるが、重度の場合は心筋収縮の障害、カテコールアミンに対する末梢血管の反応性の障害による循環性ショックや進行性の意識障害を引き起こす。従って、本剤を含む抗 HIV 療法により、乳酸アシドーシス又は脂肪沈着による肝腫大（脂肪肝）を疑わせる嘔気、嘔吐、腹痛、食欲不振、筋痙攣、著しい倦怠感等が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。また特に、腎障害、心肺機能障害、肝機能障害を有する患者等はこれらの症状が増強するおそれがあるので、注意すること。
- (5) 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、またエムトリシタビ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ビ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ビンを含む製剤を併用しないこと。

- (8) 肺炎の既往歴のある患者、肺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、CD4 細胞数が低値で肺炎の既往がある又は飲酒量の多い患者では、肺炎を発症する可能性が非常に高い<sup>33)</sup>とされているので、これらの患者に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。
- (9) HIV 感染症患者では HIV 脳症、原発性中枢神経系リンパ腫、血管病変など多彩な中枢神経系疾患がみられ、HIV 脳症は、AIDS 患者の 10～60%に認められる<sup>36)</sup>。HIV による神経機能障害に対し、ジドブジン 1000mg において有効性が認められたとの報告がある<sup>37)</sup>が、本剤 1 日投与量（ジドブジン 600mg）での有効性は確認されていない。

## 7. 相互作用

本剤はジドブジン及びラミブジンを含有する配合剤なので、これらの薬剤で個々に確認されている相互作用が本剤で発現するおそれがある。

### (1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）			
関連する有効成分名	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン	イブプロフェン (ブルフェン等)	ジドブジンと併用投与した場合、血友病患者において出血傾向が増強することがある <sup>30),31)</sup> 。	機序は不明である。

### (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）			
関連する有効成分名	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン	ペンタミジン、ピリメタミン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、フルシトシン、ガンシクロビル、インターフェロン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ドキシソルビシン	ジドブジンの毒性作用が増強されることがある <sup>38)</sup> 。	機序は不明であるが、ともに腎毒性又は骨髄毒性を有するためと考えられている。
	プロベネシド	ジドブジンの全身クリアランスが約 1/3 に減少し半減期が約 1.5 倍延長したとの報告がある <sup>39)</sup> ので、投与間隔を適宜あけること。	ジドブジンのグルクロン酸抱合が競合的に阻害される。また、本剤のグルクロン酸抱合体の腎排泄が抑制されることが考えられている。
	フルコナゾール、ホスフルコナゾール	ジドブジンの最高血中濃度が 84% 上昇するとの報告がある <sup>40)</sup> 。	ジドブジンのグルクロン酸抱合が競合的に阻害されることが考えられている。
	リトナビル	ジドブジンの最高血中濃度が 27% 減少し AUC が 25%減少するとの報告がある <sup>41)</sup> 。	ジドブジンのグルクロン酸抱合が促進されることが考えられている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

関連する有効成分名	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン	リファンピシン	ジドブジンの全身クリアランスが約 2.5 倍増加し、AUC が約 1/2 減少するとの報告がある <sup>42)</sup> 。	機序は不明である。
	フェニトイン	血中フェニトイン濃度が約 1/2 に減少するとの報告がある <sup>43)</sup> 。また、上昇するとも報告されているので、血中フェニトイン濃度を注意深く観察すること。	機序は不明である。
	サニルブジン	細胞内におけるサニルブジン三リン酸化体が減少し、サニルブジンの効果が減弱するとの報告があるので、本剤とサニルブジンとの併用療法は避けることが望ましい。	本剤が細胞内におけるサニルブジンのリン酸化を抑制することが考えられている。
	リバビリン	<i>in vitro</i> においてリバビリンとの併用により本剤の効果が減弱するとの報告があるので、本剤とリバビリンの併用療法は避けることが望ましい。	本剤の細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。
	アトバコン	本剤の AUC が 33% 上昇し、グルクロン酸抱合体の最高血中濃度が 19% 低下した。ジドブジン 500 又は 600mg/日を 3 週間投与した場合は、本剤の血中濃度の上昇により、副作用の発現頻度が上昇する可能性は低いと考えられるが、アトバコンをより長期に投与する場合には、十分注意すること。	本剤のグルクロン酸抱合が阻害されることが考えられている。
ラミブジン	スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	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 <sup>44)</sup> 。	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。
	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）

◆フルコナゾール、ホスフルコナゾール、リトナビル

HIV 感染症患者は、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症が発症し、カリニ肺炎治療剤、抗真菌剤又は抗悪性腫瘍剤等の投与が必要になる。ジドブジン又はラミブジンと相互作用を起こすことが認められている薬剤が、日和見感染症治療薬を含め多く知られているので、これらの薬剤との併用時には患者の状態を十分注意すること。また、ジドブジン又はラミブジンの血中濃度を上昇させる薬剤との併用時には、これらの薬剤の毒性が増強されるおそれがあり、それに反し、ジドブジン又はラミブジンの血中濃度を低下させる薬剤との併用時には、ジドブジン又はラミブジンの有効投与量の不足を来す結果、薬剤耐性ウイルスの発現により治療効果が期待できない可能性があるため、注意すること。

## ◆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

## (1) 副作用の概要

＜国内における臨床試験＞<sup>4)</sup>

本剤を用いた日本人における臨床試験成績は得られていないため、参考までに、HIV感染症を対象としたジドブジン製剤（ジドブジンとして400mg/日）及びラミブジン製剤（ラミブジンとして300mg/日）の併用投与を行った国内臨床試験の結果を示す。

安全性評価対象症例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。

## ＜国内における使用成績調査＞

本剤の使用成績調査557例中、279例（50.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは貧血67例（12.0%）、嘔気59例（10.6%）、トリグリセリド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加57例（10.2%）、肝機能検査値異常36例（6.5%）、下痢32例（5.7%）であった（再審査終了時）。

＜海外における臨床試験＞<sup>5)</sup>

HIV感染症を対象としてジドブジン製剤及びラミブジン製剤の併用投与を行った海外における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。

## (2) 重大な副作用と初期症状

## 重大な副作用

次のような症状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) 重篤な血液障害：再生不良性貧血（頻度不明<sup>注1)</sup>）、赤芽球癆（頻度不明<sup>注1)</sup>）、汎血球減少（0.4%）、貧血（12.0%）、白血球減少（3.2%）、好中球減少（0.2%）、血小板減少（0.4%）
- 2) 乳酸アシドーシス（0.2%）及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（0.2%）
- 3) 膵炎（0.4%）
- 4) 横紋筋融解症（頻度不明<sup>注1)</sup>）
- 5) 精神神経系：ニューロパシー（0.4%）、錯乱（頻度不明<sup>注1)</sup>）、痙攣（頻度不明<sup>注1)</sup>）、てんかん様発作（頻度不明<sup>注1)</sup>）
- 6) 心不全（頻度不明<sup>注1)</sup>）

注1) 自発報告又は海外においてジドブジン製剤とラミブジン製剤の併用投与を行った4種類の二重盲検比較試験等で認められている副作用については頻度不明とした。

## (解説)

- 1) 本剤投与中に重篤な血液障害（再生不良性貧血、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）があらわれることがあるので、本剤の投与開始後3ヵ月間は少なくとも2週間毎に血液学的検査を行い、その後は最低1ヵ月毎の検査を行うなど患者の状態を十分観察すること。これらの疑われる症状が認められた場合には、本剤の投与中止又は輸血等適切な処置を行うこと。
- 2) 「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（4）」の項参照
- 3) 「5. 慎重投与内容とその理由（3）」の項参照

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 4) 本剤の有効成分であるラミブジンの投与により横紋筋融解症が認められている<sup>45)</sup>。横紋筋融解症は、骨格筋の融解・壊死によりクレアチンキナーゼ、ミオグロビン等の筋細胞成分が血中に流出し、四肢の脱力及び痛み等の症状がみられ、急性腎不全を併発する可能性もある非常に注意を要する重篤な疾患である。従って、本剤投与中に横紋筋融解症を疑わせる四肢の脱力、腫脹、しびれ、痛み、赤褐色尿（ミオグロビン尿）、無尿、乏尿等があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 本剤の有効成分であるジドブジン又はラミブジンの投与によりニューロパシー、錯乱、痙攣が認められており、ジドブジンの投与によりてんかん発作が認められている。HIV 感染症患者にジドブジンを投与後、発作を含む様々な神経症状が発現したという報告があり<sup>46)</sup>、HIV あるいは日和見感染病原体による中枢神経系感染のため、ジドブジンによる有害な作用に敏感となったとの報告がある。AIDS 患者の剖検例では 80%に神経系の異常が認められており、神経系の障害は HIV 感染患者の臨床症状のひとつであると言われている。Navia ら<sup>47)</sup> は、これらの症状を AIDS dementia complex としてまとめており、その中でもけいれん発作は、初期症状で 7%、後期徴候では 20%認められていることから、てんかん発作の発現は原疾患が関与した可能性も考えられる。本剤投与中にこれらを疑わせる症状があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 本剤の有効成分であるジドブジン又はラミブジンの投与により心不全が認められている<sup>48)</sup>。従って、本剤投与中に心不全を疑わせる症状があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1～11%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
血液			平均赤血球容積（MCV）増加 <sup>注2)</sup> 、リンパ球減少 <sup>注3)</sup> 、リンパ節症 <sup>注3)</sup>
消化器	嘔気、下痢、腹痛、嘔吐、食欲不振、胃炎、鼓腸放屁	消化不良、便秘、口内潰瘍	嚥下困難、口唇浮腫、舌浮腫、嚙気、歯肉出血、直腸出血、痔核 <sup>注3)</sup> 、腹部痙直 <sup>注3)</sup>
全身症状	倦怠感・疲労、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）、発熱	疼痛、頭痛、体重減少、無力症	胸痛、全身痛、悪寒、感冒症状、背痛、体温調節障害 <sup>注3)</sup> 、インフルエンザ様疾患
肝臓	肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇）		
筋骨格		骨痛・筋痛	ミオパシー、CK（CPK）上昇を伴う筋脱力、筋痙直 <sup>注3)</sup> 、関節痛 <sup>注3)</sup>
精神神経系	めまい	うつ病、錯感覚、不眠、末梢神経障害、傾眠、失神	痙攣等の脳症状、活動低下、手足のしびれ感、情緒不安、筋痙攣、振戦、攣縮、痛覚過敏、神経過敏症、健忘症、見当識障害、嘔声、ストレス反応、空間の広がり感、睡眠障害 <sup>注3)</sup> 、不安 <sup>注3)</sup> 、感情障害 <sup>注3)</sup>
呼吸器			呼吸困難、肺炎、鼻出血、咽頭炎、鼻炎 <sup>注2)</sup> 、咳 <sup>注3)</sup> 、咽頭痛 <sup>注3)</sup> 、気管支炎 <sup>注3)</sup> 、副鼻腔炎 <sup>注3)</sup> 、耳管炎 <sup>注3)</sup> 、呼吸障害 <sup>注3)</sup> 、上気道炎 <sup>注3)</sup>
皮膚	発疹	湿疹、痤瘡・毛囊炎、癢痒、皮膚炎、脱毛	蕁麻疹、体臭変化、爪・皮膚・口腔粘膜の色素沈着、発汗 <sup>注3)</sup>
過敏症		アレルギー反応	
腎臓			頻尿、排尿障害、腎不全、無尿、多尿、血清クレアチニン上昇 <sup>注3)</sup>
循環器			心筋症、血管拡張
代謝・内分泌系	トリグリセリド上昇・血清コレステロール上昇、血中尿酸上昇	CK（CPK）上昇、高乳酸血症	血清アミラーゼ上昇、脱水、高血糖 <sup>注2)</sup> 、重炭酸塩低下 <sup>注2)</sup> 、総蛋白低下 <sup>注3)</sup> 、重炭酸塩上昇 <sup>注3)</sup> 、総蛋白上昇 <sup>注3)</sup> 、血糖値低下 <sup>注3)</sup>
その他		味覚倒錯、霧視	羞明、弱視、難聴、敗血症、女性化乳房

注1) 自発報告又は海外においてジドブジン製剤とラミブジン製剤の併用投与を行った4種類の二重盲検比較試験等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) 海外における上記4種類の二重盲検比較試験での頻度：20%以上

注3) 海外における上記4種類の二重盲検比較試験での頻度：20%未満



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 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 <sup>注1</sup>	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	-	33	33
調査症例数	-	557	557
副作用等の発現症例数	-	279	279
副作用等の発現件数	-	504	504
副作用等の発現症例率	-	50.09%	50.09%
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	-	12 (2.15)	12 (2.15)
毛包炎	-	1 (0.18)	1 (0.18)
* 単純ヘルペス	-	1 (0.18)	1 (0.18)
* 帯状疱疹	-	5 (0.90)	5 (0.90)
* 口腔カンジダ症	-	1 (0.18)	1 (0.18)
* 肺結核	-	1 (0.18)	1 (0.18)
* 結核性胸膜炎	-	2 (0.36)	2 (0.36)
* サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	-	2 (0.36)	2 (0.36)
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）	-	3 (0.54)	3 (0.54)
* カポジ肉腫	-	2 (0.36)	2 (0.36)
* 前立腺癌	-	1 (0.18)	1 (0.18)
血液およびリンパ系障害	-	54 (9.69)	54 (9.69)
貧血	-	50 (8.98)	50 (8.98)
赤血球減少症	-	2 (0.36)	2 (0.36)
* 鉄欠乏性貧血	-	1 (0.18)	1 (0.18)
白血球減少症	-	1 (0.18)	1 (0.18)
汎血球減少症	-	2 (0.36)	2 (0.36)
* 出血性素因	-	1 (0.18)	1 (0.18)
免疫系障害	-	1 (0.18)	1 (0.18)
過敏症	-	1 (0.18)	1 (0.18)
内分泌障害	-	1 (0.18)	1 (0.18)
* 甲状腺機能低下症	-	1 (0.18)	1 (0.18)
代謝および栄養障害	-	70 (12.57)	70 (12.57)
食欲不振	-	7 (1.26)	7 (1.26)
* 糖尿病	-	7 (1.26)	7 (1.26)
高コレステロール血症	-	7 (1.26)	7 (1.26)
高乳酸血症	-	1 (0.18)	1 (0.18)
高トリグリセリド血症	-	11 (1.97)	11 (1.97)
高尿酸血症	-	5 (0.90)	5 (0.90)
乳酸アシドーシス	-	1 (0.18)	1 (0.18)
脂肪再分布	-	1 (0.18)	1 (0.18)
高脂血症	-	35 (6.28)	35 (6.28)
中心性肥満	-	1 (0.18)	1 (0.18)
精神障害	-	5 (0.90)	5 (0.90)
不眠症	-	4 (0.72)	4 (0.72)
抑うつ症状	-	1 (0.18)	1 (0.18)
神経系障害	-	27 (4.85)	27 (4.85)
浮動性めまい	-	11 (1.97)	11 (1.97)
味覚異常	-	1 (0.18)	1 (0.18)
頭痛	-	5 (0.90)	5 (0.90)
感覚鈍麻	-	4 (0.72)	4 (0.72)

国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

時 期	承認時迄の 状況 <sup>注1</sup>	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	-	33	33
調査症例数	-	557	557
副作用等の発現症例数	-	279	279
副作用等の発現件数	-	504	504
副作用等の発現症例率	-	50.09%	50.09%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
* 神経痛	-	1 (0.18)	1 (0.18)
末梢性ニューロパシー	-	2 (0.36)	2 (0.36)
傾眠	-	2 (0.36)	2 (0.36)
失神	-	1 (0.18)	1 (0.18)
* 顔面神経障害	-	1 (0.18)	1 (0.18)
眼障害	-	1 (0.18)	1 (0.18)
霧視	-	1 (0.18)	1 (0.18)
耳および迷路障害	-	1 (0.18)	1 (0.18)
回転性めまい	-	1 (0.18)	1 (0.18)
心臓障害	-	1 (0.18)	1 (0.18)
* 狭心症	-	1 (0.18)	1 (0.18)
血管障害	-	2 (0.36)	2 (0.36)
* 高血圧	-	2 (0.36)	2 (0.36)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	2 (0.36)	2 (0.36)
* しゃっくり	-	1 (0.18)	1 (0.18)
* 喘鳴	-	1 (0.18)	1 (0.18)
胃腸障害	-	99 (17.77)	99 (17.77)
腹部膨満	-	6 (1.08)	6 (1.08)
腹痛	-	1 (0.18)	1 (0.18)
上腹部痛	-	2 (0.36)	2 (0.36)
便秘	-	3 (0.54)	3 (0.54)
下痢	-	36 (6.46)	36 (6.46)
消化不良	-	2 (0.36)	2 (0.36)
胃炎	-	6 (1.08)	6 (1.08)
* 吐血	-	1 (0.18)	1 (0.18)
悪心	-	59 (10.59)	59 (10.59)
膵炎	-	1 (0.18)	1 (0.18)
急性膵炎	-	1 (0.18)	1 (0.18)
* 逆流性食道炎	-	2 (0.36)	2 (0.36)
レッチング	-	1 (0.18)	1 (0.18)
胃不快感	-	5 (0.90)	5 (0.90)
口内炎	-	1 (0.18)	1 (0.18)
嘔吐	-	8 (1.44)	8 (1.44)
* 下部消化管出血	-	1 (0.18)	1 (0.18)
口の感覚鈍麻	-	3 (0.54)	3 (0.54)
肝胆道系障害	-	31 (5.57)	31 (5.57)
肝機能異常	-	19 (3.41)	19 (3.41)
脂肪肝	-	1 (0.18)	1 (0.18)
高ビリルビン血症	-	7 (1.26)	7 (1.26)
肝障害	-	5 (0.90)	5 (0.90)
皮膚および皮下組織障害	-	43 (7.72)	43 (7.72)
脱毛症	-	1 (0.18)	1 (0.18)
円形脱毛症	-	1 (0.18)	1 (0.18)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

時 期	承認時迄の 状況 <sup>注1</sup>	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	-	33	33
調査症例数	-	557	557
副作用等の発現症例数	-	279	279
副作用等の発現件数	-	504	504
副作用等の発現症例率	-	50.09%	50.09%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
薬疹	-	4 (0.72)	4 (0.72)
湿疹	-	1 (0.18)	1 (0.18)
脂肪萎縮症	-	1 (0.18)	1 (0.18)
脂肪組織萎縮症	-	3 (0.54)	3 (0.54)
* 光線過敏性反応	-	2 (0.36)	2 (0.36)
発疹	-	20 (3.59)	20 (3.59)
脂漏性皮膚炎	-	1 (0.18)	1 (0.18)
後天性リポジストロフィー	-	9 (1.62)	9 (1.62)
足底紅斑	-	1 (0.18)	1 (0.18)
全身紅斑	-	1 (0.18)	1 (0.18)
全身性そう痒症	-	2 (0.36)	2 (0.36)
好酸球性膿疱性毛包炎	-	1 (0.18)	1 (0.18)
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (0.18)	1 (0.18)
筋痛	-	1 (0.18)	1 (0.18)
腎および尿路障害	-	1 (0.18)	1 (0.18)
* 尿路結石	-	1 (0.18)	1 (0.18)
生殖系および乳房障害	-	1 (0.18)	1 (0.18)
* 性機能不全	-	1 (0.18)	1 (0.18)
全身障害および投与局所様態	-	18 (3.23)	18 (3.23)
無力症	-	1 (0.18)	1 (0.18)
熱感	-	2 (0.36)	2 (0.36)
倦怠感	-	9 (1.62)	9 (1.62)
* 末梢性浮腫	-	1 (0.18)	1 (0.18)
疼痛	-	1 (0.18)	1 (0.18)
発熱	-	4 (0.72)	4 (0.72)
* 異物感	-	1 (0.18)	1 (0.18)
臨床検査	-	50 (8.98)	50 (8.98)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	2 (0.36)	2 (0.36)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	2 (0.36)	2 (0.36)
* 血中ビリルビン増加	-	2 (0.36)	2 (0.36)
血中コレステロール増加	-	2 (0.36)	2 (0.36)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1 (0.18)	1 (0.18)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	2 (0.36)	2 (0.36)
血中トリグリセリド増加	-	9 (1.62)	9 (1.62)
血中尿酸増加	-	4 (0.72)	4 (0.72)
* C-反応性蛋白増加	-	1 (0.18)	1 (0.18)
* 好酸球数増加	-	1 (0.18)	1 (0.18)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	5 (0.90)	5 (0.90)
* 尿中血陽性	-	1 (0.18)	1 (0.18)
ヘモグロビン減少	-	13 (2.33)	13 (2.33)
好中球数減少	-	1 (0.18)	1 (0.18)
血小板数減少	-	2 (0.36)	2 (0.36)
赤血球数減少	-	3 (0.54)	3 (0.54)

国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

時 期	承認時迄の 状況 <sup>注1</sup>	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	-	33	33
調査症例数	-	557	557
副作用等の発現症例数	-	279	279
副作用等の発現件数	-	504	504
副作用等の発現症例率	-	50.09%	50.09%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
体重減少	-	1 (0.18)	1 (0.18)
白血球数減少	-	17 (3.05)	17 (3.05)
* 尿沈渣陽性	-	1 (0.18)	1 (0.18)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	1 (0.18)	1 (0.18)
肝酵素上昇	-	1 (0.18)	1 (0.18)

\*使用上の注意から予測できない副作用・感染症  
注1：臨床試験は実施していない。

[MedDRA ver.9.1にて集計]

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

各種要因別（性別、人種、使用期間、併用薬有無、合併症有無、血友病有無、アレルギー有無）に安全性に与える影響を検討した結果、血友病有無における副作用発現症例率は血友病無 37.93%（11/29 例）に比べて血友病有 0%（0/13 例）で有意差がみられた（P=0.009）。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁 忌】**（次の患者には投与しないこと）  
(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1～11%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症		アレルギー反応	

注1) 自発報告又は海外においてジドブジン製剤とラミブジン製剤の併用投与を行った4種類の二重盲検比較試験等で認められている副作用については頻度不明とした。

(解説)

「8. 副作用 (3) その他の副作用 過敏症」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者では肝機能又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。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦（特に妊娠 3 ヶ月以内）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。[ジドブジン：本剤の有効成分の一つであるジドブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血漿中ジドブジン濃度は、分娩時の母親の血漿中濃度と同じであることが報告されている<sup>49)</sup>。また、ジドブジンが胎児臍帯血白血球の DNA に取り込まれたという報告がある<sup>50)</sup>。ラットの受胎能及び一般生殖能試験（50、150、450mg/kg/日、1日2回投与）では、中及び高用量群に胚吸収率の増加、高用量群に胎児平均体重の減少がみられた。また、サルを用いた試験で、胎児にミトコンドリア障害（心筋及び骨格筋におけるミトコンドリアミオパシー）が認められたとの報告がある<sup>51)</sup>。  
ラミブジン：本剤の有効成分の一つである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（早期の胚死亡数の増加）が報告されている。ジドブジン/ラミブジン共通：ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（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。また、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。]
- (2) 本剤を投与された妊婦より出生した児に貧血があらわれることがある。定期的に検査を行うなど児の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (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。[ジドブジン：経口投与されたジドブジン（200mg、単回投与）は、ヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じであることが報告されている。また、ジドブジンの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は 0.4～3.2 であることが報告されている。乳児の血清中のジドブジン濃度は 24ng/mL であったとの報告がある<sup>52)</sup>。  
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：<0.5-8.2µg/mL）<sup>53)</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 18～28ng/mL であったとの報告がある。]

## 11. 小児等への投与

### 小児等への投与

本剤はジドブジン及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、ジドブジン又はラミブジンの用量調節が必要である体重 30kg 未満の小児患者には、個別のジドブジン製剤（レトロビルカプセル）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いること。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

**13. 過量投与****過量投与**

徴候、症状：本剤を過量投与した症例は報告されていない。ジドブジン及びラミブジンを過量投与した症例が報告されているが、いずれも回復し、死亡例は認められていない。なお、過量投与時に特有の徴候や症状は認められていない。

処置：本剤の副作用（「副作用」の項参照）について十分に観察を行い、必要に応じ、一般的な対症療法を行うこと。具体的なデータは示されていないが、ラミブジンは透析可能であることから、必要に応じ血液透析を行うことを考慮すること。血液透析及び腹膜透析はジドブジンの除去には一部しか関与しないが、グルクロン酸抱合体の排泄を亢進する。

**（解説）**

「8. 副作用」の項参照

**14. 適用上の注意****適用上の注意**

薬剤交付時：PTP 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。）

## 15. その他の注意

### その他の注意

- (1) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンについては、*in vitro* の試験において、アスピリン、インドメタシン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が本剤のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある<sup>54)</sup>。
- (2) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンについては、がん原性試験で試験末期に雌動物（ラット及びマウス）に腫瘍が発生したとの報告がある。[マウス（20、30、40mg/kg/日、1日1回経口投与）及びラット（80、220、300mg/kg/日、1日1回経口投与）におけるがん原性試験で、腫瘍発生率（マウス高用量群 5/60 例、ラット高用量群 2/60 例）が認められた。]
- (3) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンについては、マウスにおける経胎盤曝露によるがん原性試験で次の報告がある。
  - 1) 最大耐量（420mg/kg/周産期体重）を妊娠 12～18 日（妊娠中～末期）に投与された母動物からの出生児において、出生 1 年後、肺、肝及び雌性生殖器の腫瘍発生率の増加が認められた<sup>55)</sup>。
  - 2) 母動物に最高 40mg/kg を妊娠 10 日から分娩を経て離乳まで投与した。引き続き離乳後は出生児に同量を生後 24 ヶ月まで投与したところ、投与期間末期に腫瘍発生率が認められた。この成績は上記 (2) のがん原性試験で認められた腫瘍の発生率及び発生時期と同様であった<sup>56)</sup>。
- (4) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンの変異原性について、次の報告がある。
  - 1) Ames 試験では変異原性は認められなかったが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験において弱い変異原性を示し、*in vitro* の細胞形質転換試験において陽性を示した<sup>57)</sup>。
  - 2) ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験では染色体の損傷は認められなかったが、ヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験で染色体異常誘発作用が認められた<sup>57)</sup>。また、11 人の AIDS 患者の末梢血リンパ球において、ジドブジン服用患者は非服用患者と比較して染色体異常頻度が高かったとの報告がある<sup>58)</sup>。
  - 3) ジドブジンが成人 AIDS 患者の白血球の DNA 及びその胎児臍帯血白血球の DNA に取り込まれたとの報告がある<sup>59)</sup>。
- (5) 本剤の有効成分の一つであるラミブジンについては、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、300µg/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 2000µg/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。]

## 16. その他

該当資料なし

## 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
- (3) 安全性薬理試験
- (4) その他の薬理試験

### 2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
- (2) 反復投与毒性試験  
併用時の毒性試験（マウス）  
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、2,000/150mg/kg/日、1 日 2 回投与）では、赤血球、ヘモグロビン及び白血球の減少並びに脾重量及び骨髄球系細胞の増加がみられた。ラミブジンはジドブジンの血液毒性を増強しなかった。
- (3) 生殖発生毒性試験
- (4) その他の特殊毒性

### ⅩⅢ. 備考 その他の関連資料

1. ジドブジン（レトロビルカプセル）に関する資料
2. ラミブジン（エピビル錠）に関する資料  
の同項目参照



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

- 製 剤：コンビビル配合錠 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
- 有効成分：ジドブジン 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  
ラミブジン 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

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（包装に使用期限を表示）

### 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）

運転行為又は機械操作能に対する本剤、ジドブジン又はラミブジンの影響を検討した試験は実施されていない。さらに、そのような行動に対する有害な影響は、これらの薬理作用からは予測できない。しかしながら、患者の運転能又は機械操作能を考慮する場合には、患者の臨床状態及びこれらの薬剤の有害事象の特徴に留意すること<sup>34)</sup>。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（1）」及び「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」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

コンビビル配合錠：100錠（10錠×10）PTP

**7. 容器の材質**

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬：

レトロビルカプセル（ジドブジン：HIV 感染症治療薬）

エピビル錠（ラミブジン：HIV 感染症治療薬）

ゼフィックス錠 100（ラミブジン：B 型慢性肝炎治療薬）

エプジコム配合錠（ただし、ラミブジン及び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、ラミブジン、アバカビル及びドルテグラビルとの配合剤：HIV 感染症治療薬）

同 効 薬：

核酸系逆転写酵素阻害薬：ジダノシン、サニルブジン（スタブジン）、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**

1997 年 9 月 26 日（米国）

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

2009 年 6 月 10 日 承認番号：22100AMX00873000

（旧販売名）コンビビル錠（2010 年 6 月 30 日経過措置期間終了）：1999 年 6 月 11 日

**11. 薬価基準収載年月日**

コンビビル配合錠（新販売名）：2009 年 9 月 25 日

[注] コンビビル錠（旧販売名）：1999 年 6 月 11 日（経過措置期間終了：2010 年 6 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**

該当しない

**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**

1999 年 6 月 11 日～2007 年 2 月 13 日（満了）

コンビビル配合錠は、レトロビルカプセルとエピビル錠の配合剤であるため、再審査期間は承認日からエピビル錠の再審査期間終了時までとされた。（コンビビル錠の承認時にはすでにレトロビルカプセルの再審査期間は満了していた。）

## X. 管理的事項に関する項目

### 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	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
コンビビル配合錠	1114423010102	6250100F1032	621144201

### 17. 保険給付上の注意

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。

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. (DHHS, <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>)
- 2) 抗HIV治療ガイドライン (<http://www.acc.go.jp/kenkyu/guideline/guideline.htm>)
- 3) HIV感染症「治療の手引き」(<http://www.hivjp.org/>)
- 4) 木村哲ほか：化学療法の領域. 1998 ; 14 : 1419-1432.
- 5) Staszewski S, et al. : AIDS. 1997 ; 11 (4) : 477-483.
- 6) CAESAR Coordinating Committee : Lancet. 1997 ; 349 : 1413-1421.
- 7) Yetzer E, et al. : 38 Intersci Conf Antimicrob Agents Chemoter. 1998 ; 440.
- 8) Furman P A, et al. : Proc Natl Acad Sci U.S.A.. 1986 ; 83 (21) : 8333-8337.
- 9) Cammack N, et al. : Biochem Pharmacol. 1992 ; 43 : 2059-2064.
- 10) Hart G J, et al. : Antimicrob Agents Chemoter. 1992 ; 36 : 1688-1694.
- 11) Coates J A V, et al. : Antimicrob Agents Chemoter. 1992 ; 36 : 733-739.
- 12) Mitsuya H, et al. : Proc Natl Acad Sci U.S.A.. 1985 ; 82 (20) : 7096-7100.
- 13) Ruprecht R M, et al. : Nature. 1986 ; 323 (6087) : 467-469.
- 14) Hooker D J, et al. : J Virol. 1996 ; 70 : 8010-8018.
- 15) Kellam P, et al. : J Gen Virol. 1994 ; 75 : 341-351.
- 16) Schinazi R F, et al. : International Antiviral News. 2000 ; 8 : 65-91.
- 17) Iversen A K N, et al. : J Virol. 1996 ; 70 : 1086-1090.
- 18) Winters M A, et al. : J Clin Invest. 1998 ; 102 : 1769-1775.
- 19) De Antoni A, et al. : J Infect Dis. 1997 ; 176 : 899-903.
- 20) Larder B A, et al. : Science. 1995 ; 269 : 696-699.
- 21) Schuurman R, et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 : 1411-1419.
- 22) Tisdale M, et al. : Proc Natl Acad Sci U.S.A.. 1993 ; 90 : 5653-5656.
- 23) Back N K T, et al. : EMBO J. 1996 ; 15 : 4040-4049.
- 24) Maguire M, et al. : AIDS. 2000 ; 14 : 1195-1201.
- 25) Kuritzkes D R, et al. : AIDS. 1996 ; 10 : 975-981.
- 26) Cohen H, et al. : AIDS. 1989 ; 3 : 177-178.
- 27) Honkoop P, et al. : Lancet. 1995 ; 346 : 1156-1157.
- 28) Snower D P, et al. : Am J Clin Pathol. 1993 ; 99 : 57-60.
- 29) Richman D D, et al. : N Engl J Med. 1987 ; 317 (4) : 192-197.
- 30) Ragni M V, et al. : Am J Hematol. 1992 ; 40 : 176-182.
- 31) Ragni M V, et al. : Lancet. 1988 ; 1 : 1454-1455.
- 32) Lewis L L, et al. : J Infect Dis. 1996 ; 174 : 16-25.
- 33) Maxson C J, et al. : Am J Gastroenterol. 1992 ; 87 : 708-713.
- 34) Lenzo N P, et al. : AIDS. 1997 ; 11 (10) : 1294-1296.
- 35) Charton-Bain M C et al. : Gastroenterol Clin Biol. 1997 ; 21 : 979-981.
- 36) 高橋清実：診断と治療. 1998 ; 6 (4) : 578.
- 37) Sidtis J J, et al. : Ann Neurol. 1993 ; 33 (4) : 343-349.
- 38) Jacobson M A, et al. : J Infect Dis. 1988 ; 158 (2) : 489-490.
- 39) De Miranda P, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1989 ; 46 (5) : 494-500.
- 40) Sahai J, et al. : J Infect Dis. 1994 ; 169 : 1103-1107.
- 41) Tseng A L, et al. : Ann Pharmacother. 1997 ; 31 (9) : 1040-1058.
- 42) Burger D M, et al. : Antimicrob Agents Chemoter. 1993 ; 37 (7) : 1426-1431.
- 43) Burger D M, et al. : Pharm Weekbl. 1991 ; 126 (19) : 454-461.
- 44) Moor K H P, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1996 ; 59 : 550-558.

- 45) Mendila M, et al. : DMW. 1997 ; 122 : 1003-1006.
- 46) Harris P J, et al. : N Engl J Med. 1988 ; 318 (4) : 250.
- 47) Navia B A, et al. : Ann Neurol. 1986 ; 19 (6) : 517-524.
- 48) Fuster M, et al. : 6 EUR CONF CLIN ASP TREAT HIV-INFECT A. 1997 ; 709.
- 49) O'Sullivan M J, et al. : Am J Obstet Gynecol. 1993 ; 168 : 1510-1516.
- 50) Olivero O A, et al. : AIDS. 1999 ; 13 : 919-925.
- 51) Gerschenson M, et al. : AIDS RESEARCH AND HUMANRETROVIRUSES. 2000 ; 16 (7) : 635-644.
- 52) Mirochnick M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53 (3) : 1170-1176.
- 53) Moodley J, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 : 1327-1333.
- 54) Sim S M, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1991 ; 32 : 17-21.
- 55) Diwan B A, et al. : Toxicol Appl Pharmacol. 1999 ; 161 (1) : 82-99.
- 56) Ayers K M, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1997 ; 38 : 195-198.
- 57) Ayers K M, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1996 ; 32 : 148-158.
- 58) Shafik H M, et al. : Antiviral Res. 1991 ; 16 : 205-212.

## 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

国 名	承 認 日
米国	1997年9月26日
英国、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、オランダ、ルクセンブルグ、ポルトガル、デンマーク、スウェーデン、オーストリア、ギリシャ、アイルランド、ベルギー、フィンランド 15カ国を含む全欧州連合加盟国	1998年3月18日
スイス	1998年3月27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、外国の承認状況とは異なる。

#### 【効能・効果】

HIV 感染症

#### 【用法・用量】

通常、成人には1回1錠(ジドブジンとして300mg及びラミブジンとして150mg)を1日2回経口投与する。

[米国における承認状況]

(剤形・規格) 錠剤、1錠中にジドブジンとして300mg及びラミブジンとして150mgを含有する。

(効能・効果) HIV 感染症の治療

(用法・用量) 成人及び体重30kg以上の青少年：1回1錠を1日2回経口投与する。

用量調節：コンビビル錠は用量が固定されている製剤であるため、体重30kg未満の小児患者、用量調節が必要な腎機能低下（クレアチニンクリアランス 50mL/分以下）の患者、肝機能低下の患者あるいは投与量規制有害事象が発現した患者には処方してはならない。

[英国における承認状況]

(剤形・規格) Each film-coated tablet contains 150mg lamivudine and 300mg zidovudine.

(効能・効果) antiretroviral combination therapy for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection

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

*Adults and adolescents weighing at least 30kg: the recommended dose of Combivir is one tablet twice daily.*

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書やオーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦（特に妊娠3ヵ月以内）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。〔ジドブジン：本剤の有効成分の一つであるジドブジンはヒト胎盤を通過する。出生児の血漿中ジドブジン濃度は、分娩時の母親の血漿中濃度と同じであることが報告されている<sup>49)</sup>。また、ジドブジンが胎児臍帯血白血球のDNAに取り込まれたという報告がある<sup>50)</sup>。ラットの受胎能及び一般生殖能試験（50、150、450mg/kg/日、1日2回投与）では、中及び高用量群に胚吸収率の増加、高用量群に胎児平均体重の減少がみられた。また、サルを用いた試験で、胎児にミトコンドリア障害（心筋及び骨格筋におけるミトコンドリアミオパシー）が認められたとの報告がある<sup>51)</sup>。  
ラミブジン：本剤の有効成分の一つである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（早期の胚死亡数の増加）が報告されている。ジドブジン/ラミブジン共通：ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（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。また、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。〕
- (2) 本剤を投与された妊婦より出生した児に貧血があらわれることがある。定期的に検査を行うなど児の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (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。〔ジドブジン：経口投与されたジドブジン（200mg、単回投与）は、ヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じであることが報告されている。また、ジドブジンの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は0.4～3.2であることが報告されている。乳児の血清中のジドブジン濃度は24ng/mLであったとの報告がある<sup>52)</sup>。  
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：<0.5–8.2µg/mL）<sup>53)</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18～28ng/mLであったとの報告がある。〕

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年4月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from the APR show no difference in the overall risk of birth defects for lamivudine or zidovudine compared with the background rate for birth defects of 2.7% in the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) reference population. 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.</p>

	<p>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 (<math>C_{max}</math>) 35 times the recommended clinical dose. Administration of oral zidovudine to female rats prior to mating and throughout gestation resulted in embryotoxicity at doses that produced systemic exposure (AUC) approximately 33 times higher than exposure at the recommended clinical dose. However, no embryotoxicity was observed after oral administration of zidovudine to pregnant rats during organogenesis at doses that produced systemic exposure (AUC) approximately 117 times higher than exposures at the recommended clinical dose.</p> <p>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 and zidovudine are present in human milk. There is no information on the effects of lamivudine or zidovudine 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 COMBIVIR.</p>
<p>オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2018年6月)</p>	<p>ジドブジン及びラミブジン Category : B3</p> <p>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.</p> <p>Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>



## (2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」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。

## 【使用上の注意】「小児等への投与」

本剤はジドブジン及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、ジドブジン又はラミブジンの用量調節が必要である体重 30kg 未満の小児患者には、個別のジドブジン製剤（レトロビルカプセル）又はラミブジン製剤（エピビル錠）を用いること。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年4月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> COMBIVIR is not recommended for use in pediatric patients who weigh less than 30kg because it is a fixed-dose combination tablet that cannot be adjusted for this patient population.
英国の SPC (2018年1月)	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <i>Children weighing between 21kg and 30kg:</i> the recommended oral dose of Combivir is one-half tablet taken in the morning and one whole tablet taken in the evening. <i>Children weighing from 14kg to 21kg:</i> the recommended oral dose of Combivir is one-half tablet taken twice daily.

## XIII. 備考

### その他の関連資料

1. ジドブジン（レトロビルカプセル）に関する資料
2. ラミブジン（エピビル錠）に関する資料

1. ジドブジン（レトロビルカプセル）に関する資料

## 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～微黄白色の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

エタノール (95) にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

(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：124～126℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.68

(6) 分配係数

1.15 (1-オクタノール/水 25℃)

(7) その他の主な示性値

本品の水溶液の pH は約 6 である。

本品の比旋光度は+60.5～+63.0° である。

### 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			
加速試験	40	75	暗所	3	褐色ガラス瓶	いずれの測定項目でも 変化なし
苛酷試験	30	規定 なし	暗所	6	褐色ガラス瓶	いずれの測定項目でも 変化なし
	40			6		
	50			3		
	75			1		
	規定 なし		紫外線照射 (1000μW/cm <sup>2</sup> )	2	無色透明 ガラス瓶	含量の低下及び類縁物 質の増加が認められた
	蛍光照射 (約 32000lux)	2				

#### <強制分解による生成物>

各種条件で強制分解を行い、液体クロマトグラフィー（HPLC）にて検討した。その結果、ジドブジンは熱には安定で、酸、アルカリには比較的安定であったが、光照射に対しては不安定で分解を生じた。主分解生成物はチミンであった。

---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 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

## 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

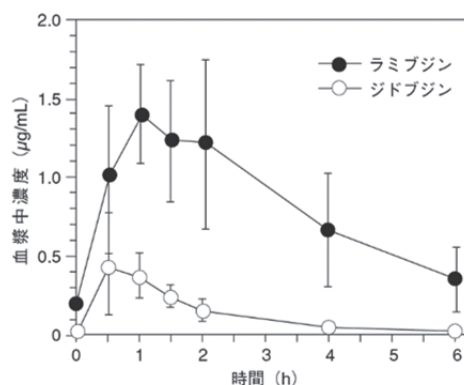
#### (2) 最高血中濃度到達時間

「(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

<日本人における成績><sup>1)</sup>

HIV 感染者 6 例に対し、ジドブジン 100mg 1 日 4 回とラミブジン 150mg 1 日 2 回を 25 日間以上連続経口投与した時のジドブジン、ラミブジンの血漿中薬物濃度の推移を下図に、薬物動態パラメータを下表に示した。ジドブジンは投与後 0.8 時間で最高血漿中濃度 (Cmax) が平均  $0.55 \pm 0.26 \mu\text{g/mL}$  に達し、半減期は平均 1.1 時間であった。



血漿中薬物濃度の推移 (6 例の平均値±標準偏差)

薬物動態パラメータ (6 例の平均値±標準偏差)

	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0→6</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	AUC <sub>0→12</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )
ジドブジン	$0.549 \pm 0.261$	$0.8 \pm 0.3$	$1.1 \pm 0.1$	$0.858 \pm 0.266$	—
ラミブジン	$1.547 \pm 0.302$	$1.3 \pm 0.6$	$2.3 \pm 0.6$	$5.089 \pm 1.692$	$6.165 \pm 2.312$

#### <外国人における成績>

成人 HIV 感染患者にジドブジンを反復経口投与後の Cmax 及び AUC は、2mg/kg を 8 時間毎～10mg/kg を 4 時間毎の投与量範囲で投与量に比例して増加し、0.5～1.5 時間で最高濃度に達し、半減期約 1 時間 (0.78～1.93 時間) で消失した。また、ジドブジンを静脈内投与した場合、投与量 1～5mg/kg の範囲で線形の薬物動態を示し、半減期は約 1.1 時間 (0.48～2.86 時間) 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、ジドブジンとして 1 日量 500～600mg を 2～6 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜減量する。」である。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### <腎機能障害者における薬物動態>

腎機能障害を有する成人 HIV 感染患者（平均クレアチニンクリアランス  $18 \pm 2 \text{ mL/min}$ ）に、ジドブジン 200mg を単回経口投与した時、腎機能が正常な患者での半減期が 1.0 時間であったのに対し、腎機能障害患者では 1.4 時間であり、AUC は正常患者の約 2 倍であった。また、主代謝物 3'-azido-3'-deoxy-5'-O- $\beta$ -D-glucopyranuronosylthymidine（GZDV）の半減期は正常患者で 0.9 時間であったのに対して 8.0 時間に延長し、AUC は 17 倍であった。血液透析又は腹膜透析で病状を維持している重度の腎疾患患者には 1 回 100mg を 6～8 時間毎に投与することが望ましい。

### <小児等における薬物動態><sup>2)</sup>

小児における薬物動態値を以下にまとめる。

	～14 日	14 日～3 ヶ月	3 ヶ月～12 歳
バイオアベイラビリティ (%)	$89 \pm 19$ (n=15)	$61 \pm 19$ (n=17)	$65 \pm 24$ (n=18)
クリアランス (L/h/kg)	$0.65 \pm 0.29$ (n=18)	$1.14 \pm 0.24$ (n=16)	$1.85 \pm 0.47$ (n=20)
消失半減期 (h)	$3.1 \pm 1.2$ (n=21)	$1.9 \pm 0.7$ (n=18)	$1.5 \pm 0.7$ (n=21)

### <参考> 活性体の細胞内濃度<sup>3)</sup>

HIV 陽性患者にジドブジン 1 回 300mg を 1 日 2 回反復経口投与時の血漿中濃度は、投与 1 時間後に最高濃度  $2.59 \pm 0.52 \mu\text{mol/L}$  を示し、投与後 12 時間でほぼ消失した。同時に測定した細胞内三リン酸化体 (AZTTP) は、投与後 2～4 時間で最高濃度を示し、投与後 12 時間では最高濃度のおよそ 1/2 の濃度であった。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

##### <食事の影響>

##### <外国人における成績>

8 例の HIV 感染患者に対し高脂肪食（脂肪 50%、蛋白質 28%、炭水化物 22%：総カロリー 945kcal）摂取直後にジドブジン 100mg 又は 250mg を経口投与した場合、空腹時に比べ  $C_{\text{max}}$  が 50% 低下し、最高血中濃度到達時間 ( $T_{\text{max}}$ ) が約 3 倍有意に遅延した<sup>4)</sup>。11 例の HIV 感染患者において蛋白食（蛋白質 25g）摂取直後にジドブジン 200mg を経口投与した場合は、 $C_{\text{max}}$  が 68% に低下し、平均滞留時間 (MRT) が 1.2 倍遅延したが、AUC、 $T_{\text{max}}$ 、終末相における半減期及び腎クリアランスに有意な変化は認められなかった<sup>5)</sup>。

#### (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

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### <外国人における成績>

#### (1) 解析方法

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、ジドブジンとして 1 日量 500～600mg を 2～6 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜減量する。」である。

(2) 吸収速度定数<sup>6)</sup>

6.3±2.7/h

(3) バイオアベイラビリティ<sup>2)</sup>

64±10%

## (4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス<sup>2)</sup>

全身クリアランスは 1.6±0.6L/h/kg、腎クリアランスは 0.34±0.05L/h/kg であった。

(6) 分布容積<sup>2)</sup>

みかけの分布容積は 1.6±0.6L/kg であった。

## (7) 血漿蛋白結合率

*In vitro* におけるジドブジンの血漿蛋白結合率は 34～38% であり、結合部位置換による薬物相互作用は予想されない<sup>2)</sup>。また、結合蛋白はアルブミンと同定された<sup>7)</sup>。3. 吸収<sup>6)</sup>

吸収部位：消化管

吸収率：高い

## 4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性<sup>8)</sup>

通過することが報告されている。

## (2) 血液－胎盤関門通過性

動物実験及びヒトでの移行が報告されている<sup>2), 8)</sup>。受動輸送により胎盤を移行し、出生時の新生児の血漿中ジドブジン濃度は、分娩時の母親の血漿中濃度と等しかった<sup>9)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性

動物実験及びヒト<sup>2)</sup>での移行が報告されている。

HIV 感染者（授乳婦）13 例にジドブジン 200mg を単回投与した後の平均ジドブジン濃度は、ヒト乳汁中と血清中では同じであった。

U.S. Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention は、HIV に感染した女性は、未感染小児への出生後の HIV 感染をさけるため、授乳しないように助言している。

## (4) 髄液への移行性

髄液中への移行が認められ、2mg/kg 経口投与 1.8 時間後におけるジドブジンの髄液中/血漿中濃度比は 0.15 であり、2.5 及び 5.0mg/kg 静脈内投与 2～4 時間後の髄液中/血漿中濃度比はそれぞれ 0.20 及び 0.64 であった<sup>10)</sup>。

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、ジドブジンとして 1 日量 500～600mg を 2～6 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜減量する。」である。



## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) その他の組織への移行性

精液への移行が報告されている。

## 5. 代謝

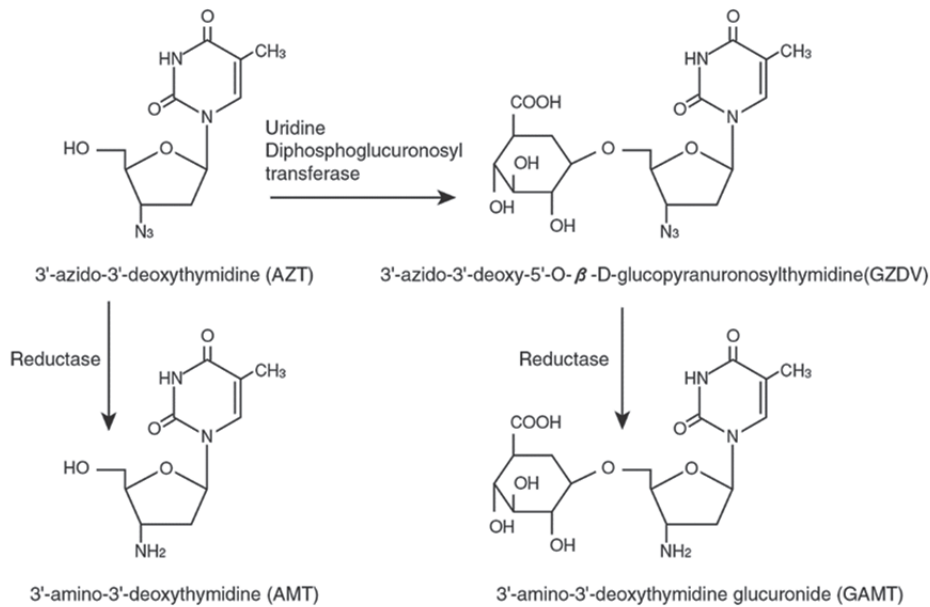
### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝経路

<外国人における成績>

ジドブジンは吸収後、主に UDP-glucuronosyl transferase によってグルクロン酸抱合を受け、主代謝物 3'-azido-3'-deoxy-5'-O-β-D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV) に速やかに代謝される。また、副代謝経路として 3'-amino-3'-deoxy-thymidine (AMT) 及びそのグルクロン酸抱合体 (GAMT) に代謝される経路も存在する<sup>6)</sup>。

静脈内投与後の GZDV の AUC は未変化体の AUC の約 3 倍であり、AMT の AUC は未変化体の AUC の 1/5 であった。



ヒトでの代謝経路<sup>11)</sup>

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合<sup>12)</sup>

有り：約 40%

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>8), 12)</sup>

無し (GZDV)

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

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、ジドブジンとして 1 日量 500~600mg を 2~6 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜減量する。」である。

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路<sup>6)</sup>

腎から排泄され、糸球体濾過及び能動的尿細管分泌による排泄機構が示唆される。

### (2) 排泄率<sup>6)</sup>

＜外国人における成績＞

HIV 感染患者にジドブジンを経口投与後の未変化体及び代謝物の尿中排泄率はそれぞれ 14～20%及び 60～75%である。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析<sup>2)</sup>

ほとんど除去されない。

### (2) 血液透析<sup>2)</sup>

ほとんど除去されない。

GZDV の排泄を促進するが、腎機能正常者における GZDV のクリアランスと比較すると、透析でのクリアランスは小さい<sup>8)</sup>。

### (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、ジドブジンとして 1 日量 500～600mg を 2～6 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜減量する。」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

#### 【警告】

本剤の投与により骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 好中球数  $750/\text{mm}^3$  未満又はヘモグロビン値が  $7.5\text{g/dL}$  未満に減少した患者（ただし原疾患である HIV 感染症に起因し、本剤又は他の抗 HIV 薬による治療経験が無いものを除く）（「重要な基本的注意(3)」の項参照）[好中球数、ヘモグロビン値が更に減少することがある。]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) イブプロフェン投与中の患者 [出血傾向が増強したとの報告がある（「相互作用」の項参照）。]

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

レトロビルカプセル 100mg のインタビューフォーム「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

レトロビルカプセル 100mg のインタビューフォーム「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には投与しないこと）

- (1) 好中球数  $1000/\text{mm}^3$  未満又はヘモグロビン値が  $9.5\text{g/dL}$  未満の患者 [好中球数、ヘモグロビン値が更に減少することがある。]
- (2) 腎又は肝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（「薬物動態」の項参照）。]
- (3) ビタミン  $\text{B}_{12}$  欠乏患者 [貧血が発現するおそれがある。]
- (4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

## 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれ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。
- 1) 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。**
  - 2) 本剤を含む現在の抗 HIV 療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者への 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。
  - 3) **本剤は相互作用が多く知られていることから、他院で処方された薬剤又は市販薬を服用中の場合は、すべて担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。**
- (2) 本剤の投与により**骨髄抑制**があらわれるので、投与開始後 3 ヶ月間は少なくとも 2 週間毎に血液学的検査を行い、その後は最低 1 ヶ月毎の検査を行うこと。
- (3) 本剤又は他の抗 HIV 薬による治療経験が無く、かつ、原疾患である HIV 感染症により好中球数  $750/\text{mm}^3$  未満又はヘモグロビン値が  $7.5\text{g/dL}$  未満に減少したと判断される患者に対しては、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、本剤の投与を考慮すること。
- (4) 本剤を含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬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ので、上記の**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。
- (5) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布／蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (6) 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。
- (7) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）による神経機能障害に対する有効性は確認されていない。

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由

## 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イブuproフェン (ブルフェン等)	血友病患者において出血傾向が増強することがある。	機序は不明である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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
ペンタミジン、ピリメタミン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、フルシトシン、ガンシクロビル、インターフェロン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ドキシソルビシン	本剤の毒性作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、ともに腎毒性又は骨髄毒性を有するためと考えられている。
プロベネシド	本剤の全身クリアランスが約 1/3 に減少し半減期が約 1.5 倍延長したとの報告があるので、投与間隔を適宜あけること。	本剤のグルクロン酸抱合が競合的に阻害される。また、本剤のグルクロン酸抱合体の腎排泄が抑制されることが考えられている。
フルコナゾール、ホスフルコナゾール	本剤の最高血中濃度が 84% 上昇するとの報告がある <sup>13)</sup> 。	本剤のグルクロン酸抱合が競合的に阻害されることが考えられている。
リトナビル	本剤の最高血中濃度が 27% 減少し AUC が 25% 減少するとの報告がある <sup>14)</sup> 。	本剤のグルクロン酸抱合が促進されることが考えられている。
リファンピシン	本剤の全身クリアランスが約 2.5 倍増加し、AUC が約 1/2 減少するとの報告がある <sup>15)</sup> 。	機序は不明である。
フェニトイン	血中フェニトイン濃度が約 1/2 に減少するとの報告がある <sup>16)</sup> 。また、上昇するとも報告されているので、血中フェニトイン濃度を注意深く観察すること。	機序は不明である。
サニルブジン	細胞内におけるサニルブジン三リン酸化体が減少しサニルブジンの効果が減弱するとの報告があるので、本剤とサニルブジンとの併用療法は避けることが望ましい。	本剤が細胞内におけるサニルブジンのリン酸化を抑制することが考えられている。
リバビリン	<i>in vitro</i> においてリバビリンとの併用により本剤の効果が減弱するとの報告があるので、本剤とリバビリンの併用療法は避けることが望ましい。	本剤の細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。
アトバコン	本剤の AUC が 33% 上昇し、グルクロン酸抱合体の最高血中濃度が 19% 低下した。ジドブジン 500 又は 600mg/日を 3 週間投与した場合は、本剤の血中濃度の上昇により、副作用の発現頻度が上昇する可能性は低いと考えられるが、アトバコンをより長期に投与する場合には、十分注意すること。	本剤のグルクロン酸抱合が阻害されることが考えられている。

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

総症例 157 例中、76 例（48.41%）に副作用が認められ、主な副作用は貧血、大球性貧血等の赤血球障害 36 例（22.93%）、白血球減少、顆粒球減少等の白血球・網内系障害 29 例（18.47%）、嘔気、食欲不振、腹痛等の消化管障害 29 例（18.47%）であった。（再審査終了時）

## （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。副作用の発現率は、HIV 感染症の進行とともに高くなる傾向にあり、特にこれらの患者については慎重に観察すること。本剤に起因する副作用と考えられる場合には、投与中止又は減量を行い、輸血等の適切な処置を行うこと。

## (2) 重大な副作用と初期症状

## 重大な副作用

次のような症状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) 重篤な血液障害：再生不良性貧血（頻度不明<sup>注)</sup>）、赤芽球癆（頻度不明<sup>注)</sup>）、汎血球減少（頻度不明<sup>注)</sup>）、貧血（24.84%）、白血球減少（17.83%）、好中球減少（8.28%）、血小板減少（5.10%）
- 2) うっ血性心不全（頻度不明<sup>注)</sup>）
- 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）（いずれも頻度不明<sup>注)</sup>）
- 4) てんかん様発作（頻度不明<sup>注)</sup>）
- 5) 膵炎（頻度不明<sup>注)</sup>）

注）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。

（解説）<sup>17)</sup>

- 1) 本剤の主な副作用は貧血や顆粒球減少が発現する骨髄抑制である。  
血液毒性は通常、用量と投与期間に相関し、進行した症候性 HIV 感染患者や治療前ヘモグロビン濃度、好中球数又は CD4 数の低い患者に高頻度に報告されている。血清葉酸、VB<sub>12</sub> 濃度低下患者では、骨髄毒性発現リスクが増す<sup>18)</sup>。  
ヘモグロビン濃度減少となる貧血は、ジドブジン治療開始後、早くも 2～4 週間後、多くは 4～6 週間後に発現する。顆粒球減少は通常治療開始 6～8 週間後に発現する。貧血と顆粒球減少は通常、本剤の中止又は減量で回復する。好中球増加（顆粒球造血効果）刺激のため、フィルグラスチム、リコンビナントヒト G-CSF 等を含む合成造血剤も使用されている。  
エポエチンアルファ、リコンビナントエリスロポエチン製剤が貧血治療に使用され、重度の貧血治療には多回の輸血が必要である。  
本剤誘発性貧血は赤血球の成熟障害の結果起こり、MCV の増加は赤芽球変化としてあらわれ、薬剤による血液毒性の初期指標となる。本剤誘発性貧血は一般に大球性や巨赤芽球性である<sup>19)</sup>。しかし、赤芽球低形成や形成不全（赤芽球癆）を伴う正球性貧血<sup>20)</sup> もまた報告されている。
- 2) うっ血性心不全  
国内において現在までに発現した症例は 1 例であり、投与開始約 2.5 ヶ月後に浮腫、心胸郭比拡大及び心嚢液貯留を伴ううっ血性心不全が発現した。本剤の投与を中止し、ジキタリス製剤、利尿剤及びアルブミン製剤の投与を開始し、約 40 日で回復しており、因果関係は不明であった。なお、HIV 感染症に伴う心筋炎や心不全等の報告もある<sup>21)</sup>。

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）

低酸素血症を伴わない致命的乳酸アシドーシスがまれに報告されている<sup>22) 23)</sup>。

乳酸アシドーシスの特徴は一般的に急速に進行し、頻呼吸や呼吸困難を伴い、全身性の低酸素血症や組織の低酸素症は伴わない。乳酸アシドーシスによる死亡例の中には、心臓血管虚脱による二次性の進行性乳酸アシドーシスが数例あった。乳酸アシドーシスの発現機序は不明であり、因果関係は十分に説明されていない。多くの報告では、患者は本剤を少なくとも6ヵ月間投与されている。本剤の活性代謝物や他のジデオキシ核酸系抗ウイルス剤は、ミトコンドリア DNA 合成酵素である  $\gamma$ -ポリメラーゼ阻害作用を及ぼし、乳酸生合成を刺激することが乳酸アシドーシスの発現ファクターであることが示唆されている。

重度の脂肪肝が本剤投与患者にまれに報告されている<sup>24)</sup>。肝毒性の特徴は発熱、倦怠感、脱力感、嘔気、嘔吐、下痢、心窩部痛や急速な血清トランスアミナーゼ濃度の上昇を含む。腫大した脂肪肝、重度でびまん性の巨大膿疱状脂肪沈着を伴う重度の肝腫が認められる。多くの死亡例は女性で、その多くは軽度から中等度に肥満であった。本剤投与患者における重度の脂肪肝の発現機序は不明であり、因果関係は十分に説明されていない。脂肪肝の多くの報告では、患者は本剤を少なくとも6ヵ月間投与されている。乳酸アシドーシスを伴う肝不全を含む重度の肝毒性と同様の例が他のジデオキシ核酸系の抗ウイルス剤や他の核酸系抗ウイルス剤を投与された患者にまれに報告されている。しかし、肝腫や軽度から中等度の巨大膿疱性脂肪症を含む肝毒性の副作用は抗ウイルス剤療法を受けておらず、一見基礎疾患がない AIDS 患者数例に報告されていることからこれらの毒性が核酸系抗ウイルス剤の直接的な結果によるものかどうかは明らかではない。また、本剤投与患者に再投与で再発する胆汁うっ滞性肝炎、劇症肝炎を含む本剤関連肝炎の報告がまれにある。

4) てんかん様発作

本剤 200mg を 4 時間毎に投与中の AIDS 患者で投与開始後 48 時間以内に頭痛、錯乱、失語症、攣縮、焦点発作からなる神経毒性が発現した。本剤投与中止 48 時間以内に神経毒性は回復したが、再投与で 72 時間以内に再発し、36 時間後に死亡した報告がある。てんかん様発作が別の投与患者で報告され、投与開始約 1 ヶ月後に発現し、再投与で再発した。因果関係の断定はなされていないが、神経系の障害は HIV 感染症の臨床症状のひとつで進行性の HIV 感染症患者に高頻度であった。

5) 膵炎

海外における本剤とジダノシンの多施設無作為二重盲検比較試験で、ジドブジン群 6 例、ジダノシン 750mg 群 31 例、ジダノシン 500mg 群 17 例に膵炎が認められている<sup>25)</sup>。なお、国内においては急性膵炎及び膵炎の悪化例が報告されている。

## (3) その他の副作用

その他の副作用			
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			
	5%以上	0.1%～5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
血液			リンパ節腫脹
消化器	食欲不振（6.37%）、腹痛（6.37%）、嘔気（12.10%）	下痢、嘔吐、便秘、鼓腸	消化不良、嚥下困難、口唇浮腫、舌浮腫、嘔気、歯肉出血、直腸出血、口内潰瘍、胃炎
全身症状	頭痛（5.73%）	発熱、倦怠感	無力症、悪寒、感冒症状、背痛、胸痛、疲労感、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）、全身痛、インフルエンザ様疾患
肝臓		肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇）	
腎臓		頻尿、排尿障害、腎不全	無尿、多尿
筋骨格			筋肉痛、ミオパシー、関節痛
精神神経系		眩暈、傾眠	不眠症、手足のしびれ感、不安感、錯感覚、錯乱、筋痙攣、振戦、攣縮、痛覚過敏、うつ状態、情緒不安、神経過敏症、失神、健忘症、見当識障害、嘔声、ストレス反応、空間の広がり感
循環器			血管拡張、心筋症
呼吸器			呼吸困難、咳、鼻出血、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎
過敏症		発疹、痒痒感、蕁麻疹	瘡瘡
皮膚			発汗、体臭変化、爪・皮膚・口腔粘膜の色素沈着
その他		羞明	味覚倒錯、弱視、難聴、霧視、女性化乳房、高乳酸塩血症

注) 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。

## (解説)

## 消化器：

嘔気が二重盲検比較試験でプラセボ群に比較して高頻度に発現した<sup>18)</sup> 唯一の消化器毒性であり、より進行した HIV 患者や高用量投与患者に高頻度に発現した。本剤 100mg×5 回/日投与時における無症候性 HIV 患者の嘔気発現率は約 3%であった。また、嚥下困難、舌浮腫、嘔気、鼓腸放屁、歯肉出血、直腸出血と口腔潰瘍が本剤投与患者に報告されているが、プラセボ群と同様の頻度であり、因果関係は明確ではない。

## 全身症状：

頭痛、発熱、倦怠感、無力症、悪寒、感冒症状、胸痛の報告があるが、因果関係及び機序は不明である。

## 肝臓：

血清 AST（GOT）、ALT（GPT）等の肝機能検査値の上昇が本剤投与患者に報告されている。数例では、本剤投与開始後 2～3 週間以内に血清酵素が上昇し、投与中止で治療前値に戻り、再投与しても上昇しなかった。

## 腎臓：

腎毒性では、排尿障害、多尿、頻尿等があらわれることがある。



**筋骨格：**

筋肉痛が本剤投与患者の8%にみられ、二重盲検比較試験でもプラセボ群に比較してより高頻度に発現した<sup>18)</sup>。通常足におこる重度の壊死性ミオパシー、多発性筋炎様の症候群が本剤投与患者にみられることがある。多くの場合、ミオパシーや多発性筋炎はジドブジン療法開始 6.5～12 ヶ月後におこり、筋肉痛、筋圧痛、筋脱力、体重減少、血清筋酵素（クレアチンキナーゼ、LDH）の上昇が特徴的である。多くの報告では、ミオパシーは投与中止 1～2 週間後に回復し、発現症候は 6～8 週間までに回復する。しかし、筋繊維の微小胞性変性を伴い、正常血清筋酵素、無痛性である壊死性、非炎症性ミオパシーが本剤非投与 AIDS 患者にも報告され、HIV 感染にも関連があると思われる。本剤が  $\gamma$ -DNA ポリメラーゼを阻害し、ミトコンドリアの DNA 複製を阻害することで、異常ミトコンドリアを産生し、その結果筋細胞内でのエネルギー不足を起こす可能性が示唆される。HIV 感染患者での本剤関連ミオパシーはミトコンドリアにおける本剤の直接的な毒性と免疫を介した機序の両方に起因すると考えられる。

**精神神経系：**

傾眠、眩暈、情緒不安、不眠症が高用量投与患者に高頻度にみられる。二重盲検比較試験において、重度の頭痛と不眠症のみがプラセボ投与群に比較してより高頻度に発現した神経毒性であった<sup>18)</sup>。因果関係の断定はなされていないが、易刺激性、うつ状態、認知能の低下、幻覚、多幸症、思考奔逸、妄想状態からなるそう症候群が報告されている。不安感、錯乱、うつ病、神経過敏症、失神、振戦、痛覚過敏等も報告されているが、明確な因果関係は確定していない。

**循環器：**

血管拡張があらわれることがある。

**呼吸器：**

呼吸困難、咳、鼻出血、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、嗄声があらわれることがある。

**過敏症：**

アナフィラキシーが 1 例報告されている。発熱、発疹、痒痒感、嘔気、嘔吐、食欲不振、脱力感、錯乱、血清肝酵素上昇からなる過敏反応が数人に発現した。内臓合併症を伴わない、血管周囲の炎症を特徴とする白血球破碎性血管炎の報告もある。血管炎は発熱を伴い、過敏反応であると考えられる。

**皮膚：**

発汗、発疹が本剤投与患者に報告されているが、プラセボ投与患者にも発現しており、因果関係は明確に確定していない。

手足の指の爪の色素沈着がジドブジン投与患者にまれに報告されている<sup>26)</sup>。HIV 感染黒人患者に対する本剤投与開始 2～6 週間後において、手の爪の基底部に暗く青っぽい変色が明白となり、同様の変色が足の爪では 4 週間以上後で発現した。同様に茶～グレイの変色が本剤投与中の他の患者（白人数人を含む）に報告されている。数例では変色は爪全体に及び、また、帯状変色の報告もあった。本剤関連爪変色は白人やヒスパニックよりは黒人により高頻度に報告されている。爪変色の原因は不明である。びまん性の色素過沈着性皮膚斑や口腔粘膜の過度の色素沈着もまた、本剤投与中爪の色素沈着をおこした数例に報告されている。

**その他：**

難聴、羞明等があらわれることがある。

## (4) 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成績＞（再審査終了時）

対 象	期 間	承認時迄の 調 査	使用成績調査 の累計	計
調査施設数		7	53	58
調査症例数		12	145	157
副作用発現症例数*		11	65	76
副作用発現件数		26	165	191
副作用発現症例率 (%)		91.67	44.83	48.41
皮膚・皮膚付属器障害		0	4 (2.76)	4 (2.55)
蕁麻疹		0	1 (0.69)	1 (0.64)
癢 痒		0	1 (0.69)	1 (0.64)
発 疹		0	2 (1.38)	2 (1.27)
中枢・末梢神経系障害		0	1 (0.69)	1 (0.64)
めまい		0	2 (1.38)	2 (1.27)
視覚障害		0	1 (0.69)	1 (0.64)
羞 明		0	1 (0.69)	1 (0.64)
感覚・前庭障害		0	1 (0.69)	1 (0.64)
耳 鳴		0	1 (0.69)	1 (0.64)
その他の特殊感覚障害		0	1 (0.69)	1 (0.64)
味覚喪失		0	1 (0.69)	1 (0.64)
精神障害		0	1 (0.69)	1 (0.64)
傾 眠		0	1 (0.69)	1 (0.64)
消化管障害		4 (33.33)	25 (17.24)	29 (18.47)
胃腸出血		0	1 (0.69)	1 (0.64)
嘔 気		3 (25.00)	16 (11.03)	19 (12.10)
嘔 吐		1 (8.33)	6 (4.14)	7 (4.46)
下 痢		0	1 (0.69)	1 (0.64)
食欲不振		2 (16.67)	8 (5.52)	10 (6.37)
腹 痛		2 (16.67)	8 (5.52)	10 (6.37)
便秘		0	1 (0.69)	1 (0.64)
鼓腸放屁		0	1 (0.69)	1 (0.64)
消化管障害		0	4 (2.76)	4 (2.55)
肝臓・胆管系障害		0	9 (6.21)	9 (5.73)
肝 炎		0	1 (0.69)	1 (0.64)
肝機能異常		0	3 (2.07)	3 (1.91)
AST (GOT) 上昇 (血清)		0	4 (2.76)	4 (2.55)
ALT (GPT) 上昇 (血清)		0	3 (2.07)	3 (1.91)
肝酵素上昇		0	1 (0.69)	1 (0.64)
代謝・栄養障害		0	3 (2.07)	3 (1.91)
アルカリフォスファターゼ上昇		0	1 (0.69)	1 (0.64)
LDH 上昇		0	1 (0.69)	1 (0.64)
高蛋白血症		0	1 (0.69)	1 (0.64)
心・血管障害 (一般)		0	1 (0.69)	1 (0.64)
心不全		0	1 (0.69)	1 (0.64)
赤血球障害		6 (50.00)	30 (20.69)	36 (22.93)
大球性貧血		0	2 (1.38)	2 (1.27)
貧 血		9 (75.00)	30 (20.69)	39 (24.84)
白血球・網内系障害		5 (41.67)	24 (16.55)	29 (18.47)
顆粒球減少 (症)		5 (41.67)	8 (5.52)	13 (8.28)
白血球減少 (症)		1 (8.33)	27 (18.62)	28 (17.83)
血小板・出血凝血障害		1 (8.33)	8 (5.52)	9 (5.73)
血小板血症		0	1 (0.69)	1 (0.64)
血小板減少 (症)		1 (8.33)	7 (4.83)	8 (5.10)
泌尿器系障害		0	2 (1.38)	2 (1.27)
腎機能異常		0	1 (0.69)	1 (0.64)
排尿障害		0	1 (0.69)	1 (0.64)
排尿頻度		0	1 (0.69)	1 (0.64)
一般的全身障害		1 (8.33)	13 (8.97)	14 (8.92)
頭 痛		0	9 (6.21)	9 (5.73)
発 熱		2 (16.67)	1 (0.69)	3 (1.91)
倦 怠 (感)		0	5 (3.45)	5 (3.18)

\*同一症例で複数回発現した場合にはその都度カウント (1987年9月18日～1993年9月17日)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<海外において実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験>

<外国人における成績>

1) 海外において実施された4種類の二重盲検比較試験

成人 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下表に示した<sup>27) ~31)</sup>。

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) + ザルシタピン (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	—	—
鼓腸放屁	3	5	5	3	2
精神神経系					
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
感情障害	<1	5	2	2	0
血液					
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
リンパ球減少	5	7	8	6	30
貧血	4	0	4	5	3
肝臓					
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
ビリルビン値上昇	9	5	8	8	5
Al-P 上昇	6	7	7	5	15
腎臓					
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

— : データ無し

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) + ザルシタピン (2.25mg/日) (n=86)
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
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
癢痒	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
トリグリセライド上昇	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

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) HIV 感染症に対するジドブジンとジダノシン又はザルシタビンの併用療法とジドブジン単独投与の無作為二重盲検比較試験 (Delta 試験)<sup>32)</sup>

レトロビルカプセル 100mg のインタビューフォーム「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 2) HIV 感染症に対するジドブジンとジダノシン又はザルシタビンの併用療法とジドブジン単独投与の無作為二重盲検比較試験 (Delta 試験)」の試験の結果、ジドブジン単独群に比較して、ジダノシンの併用又はザルシタビンの併用による新たな副作用の発現は認められなかった。

3) エイズ患者又は進行した ARC 患者におけるジドブジンの投与量変更に関する臨床試験

レトロビルカプセル 100mg のインタビューフォーム「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 3) エイズ患者又は進行した ARC 患者におけるジドブジンの投与量変更に関する臨床試験」の試験の結果、副作用発現頻度について、両群間に差は認められなかった。

副作用発現頻度

		2 回投与群 (n=162)	6 回投与群 (n=158)
貧血	Hgb<8.0g/dL	14%	16%
好中球減少	<1000/mm <sup>3</sup>	42%	42%
嘔気		15%	18%
頭痛		12%	11%
無力症		6%	5%
筋肉痛		1%	5%
嘔吐		4%	4%

4) エイズ患者に対するジドブジンの減量投与方法による無作為割り付け試験<sup>33)</sup>

レトロビルカプセル 100mg のインタビューフォーム「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 4) エイズ患者に対するジドブジンの減量投与方法による無作為割り付け試験」の試験の結果、低用量群ではジドブジンによる副作用のため投与中止した症例は 77 例と少なかった。貧血及び好中球減少の発現率は低用量群は 29% (77/262)、37% (96/262) で高用量群の 39% (101/262)、51% (134/262) に比べ低かったが、頭痛の発現率は高用量群の 68% (177/262) に比べ低用量群 78% (205/262) で高かった。その他の副作用発現率に両群間で差は認められなかった。

5) 無症候性 HIV 感染症における二重盲検比較試験<sup>34)</sup>

レトロビルカプセル 100mg のインタビューフォーム「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 5) 無症候性 HIV 感染症における二重盲検比較試験」の試験の結果、貧血及び好中球減少の発現率はそれぞれジドブジン 500mg/日群 1.1% (5/453)、1.8% (8/453)、同 1500mg/日群 6.3% (29/457)、6.3% (29/457)、プラセボ群 0.2% (1/428)、1.6% (7/428) であった。ジドブジンを投与した群において、有意に発現率の高い副作用は無力症、頭痛、倦怠感、食欲不振、便秘、嘔気、嘔吐、めまいであった。

<国内の臨床試験での副作用発現状況><sup>1)</sup>

レトロビルカプセル 100mg のインタビューフォーム「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験」の項<参考 国内での成績>の結果、副作用は 42 例中 30 例 (71.4%) に発現した。発現した副作用の多くは赤血球数の減少等の軽度の臨床検査値異常であった。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

<国内使用成績調査における成績>（再審査終了時）

\*同一症例で複数回発現した場合にはその都度カウント

要 因		調査症例数	副作用発現 症 例 数*	副作用発現 件 数	副作用発現 症例率 (%)
性別	男性	140	63	163	45.00
	女性	5	2	2	40.00
年齢別	～20 歳	50	15	43	30.00
	21～44 歳	83	44	109	53.01
	45 歳～	12	6	13	50.00
使用理由別	AIDS	36	21	64	58.33
	合併症なし	0	0	0	0.00
	合併症あり	36	21	64	58.33
	症候性 HIV 感染症	37	18	46	48.65
	合併症なし	2	1	1	50.00
	合併症あり	35	17	45	48.57
	無症候性 HIV 感染症	55	21	39	38.18
	合併症なし	9	6	18	66.67
	合併症あり	46	15	21	32.61
	その他	17	5	16	29.41
	合併症なし	2	1	1	50.00
	合併症あり	15	4	15	26.67
使用期間別（日）	≤30	144	23	48	15.97
	≤90	129	22	35	17.05
	≤180	118	8	30	6.78
	180<	98	6	33	6.12
	不明	1	6	19	600.00
年齢・一日平均投与量別（mg / 日）	≤400	115	45	98	39.13
	～20 歳	44	12	26	27.27
	21～44 歳	61	29	63	47.54
	45 歳～	10	4	9	40.00
	400< ≤800	25	15	53	60.00
	～20 歳	5	2	16	40.00
	21～44 歳	18	11	33	61.11
	45 歳～	2	2	4	100.00
	800< ≤1200	5	5	14	100.00
	～20 歳	1	1	1	100.00
	21～44 歳	4	4	13	100.00
	45 歳～	0	0	0	0.00
年齢・総投与量別（g / 日）	≤10	144	23	46	15.97
	～20 歳	49	3	6	6.12
	21～44 歳	83	17	35	20.48
	45 歳～	12	3	5	25.00
	≤50	132	26	47	19.70
	～20 歳	49	7	9	14.29
	21～44 歳	74	17	34	22.97
	45 歳～	9	2	4	22.22
	≤100	104	6	22	5.77
	～20 歳	44	3	7	6.82
	21～44 歳	53	2	13	3.77
	45 歳～	7	1	2	14.29
	100<	71	4	31	5.63
	～20 歳	31	0	15	0.00
	21～44 歳	38	4	15	10.53
	45 歳～	2	0	1	0.00
	不明	1	6	19	600.00
	～20 歳	1	2	6	200.00
	21～44 歳	0	4	12	0.00
	45 歳～	0	0	1	0.00

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

要 因		調査症例数	副作用発現 症 例 数*	副作用発現 件 数	副作用発現 症例率 (%)
併用薬剤別	無	48	12	26	25.00
	有	95	51	132	53.68
	抗エイズ薬	3	0	0	0.00
	免疫調節薬	43	25	72	58.14
	化学療法剤	51	29	84	56.86
	抗生物質	33	22	68	66.67
	その他	59	35	102	59.32
不 明	2	2	7	100.00	
併用療法別	無	117	49	115	41.88
	有	27	15	46	55.56
	不明	1	1	4	100.00
合併症別	無	75	27	55	36.00
	有	70	38	110	54.29
	日和見感染症	49	29	86	59.18
	悪性腫瘍	2	2	5	100.00
	その他	44	22	64	50.00
C 数	<100	34	17	55	50.00
D 別	100 ≤	67	28	58	41.79
	4	不明	44	20	45.45
特質別	無	129	58	141	44.96
	有	16	7	24	43.75
総 症 例		145	65	165	44.83

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」及び「8. 副作用 (3) その他の副作用 過敏症」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝され腎臓から排泄されるが、高齢者では肝機能又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（「薬物動態」の項参照）。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## 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。[本剤はヒト胎盤を通過する。出生児の血漿中ジドブジン濃度は、分娩時の母親の血漿中濃度と同じであることが報告されている<sup>9)</sup>。また、本剤が胎児臍帯血白血球のDNAに取り込まれたという報告がある<sup>35)</sup>。ラットの受胎能及び一般生殖能試験（50、150、450mg/kg/日、1日2回投与）では、中及び高用量群に胎児吸収率の増加、高用量群に胎児平均体重の減少がみられた。また、サルを用いた試験で、胎児にミトコンドリア障害（心筋及び骨格筋におけるミトコンドリアミオパシー）が認められたとの報告がある<sup>36)</sup>。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（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。また、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。]
- (2) 本剤を投与された妊婦より出生した児に貧血があらわれることがある。定期的に検査を行うなど児の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (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。[経口投与されたジドブジン（200mg、単回投与）は、ヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じであることが報告されている。また、ジドブジンの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は0.4～3.2であることが報告されている。乳児の血清中のジドブジン濃度は24ng/mLであったとの報告がある<sup>37)</sup>。]

## 11. 小児等への投与

## 小児等への投与

小児等における安全性及び有効性は確立されていないので、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。

(レトロビルカプセル100mgのインタビューフォーム「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」の項参照)

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし



### 13. 過量投与

小児と成人で 50g までの過量投与の報告があるが、いずれも致死的なものではなかった。これらに共通してみられたのは自発性又は誘発性の嘔気・嘔吐であった。血液学的変動は一過性であり重度なものではなかった<sup>2)</sup>。

[症状] 数例に頭痛、めまい、嗜眠、錯乱等の非特異的な中枢神経系症状が発現した。35 歳の男性が 36g 服用し、その 3 時間後に本剤によると考えられる大発作が発現した報告があり、本剤以外の原因は同定できなかった。全例とも、永続する後遺症もなく回復した。

[処置] 本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はないため、処置は患者の症状に応じて一般的対症療法を行う。過量投与直後で嘔吐が発現していない場合には、薬剤の吸収を阻害する処置（胃洗浄、活性炭吸着等）を行う。輸液や呼吸管理等の処置も患者の状態により必要であれば行う。血液透析や腹膜透析では本剤はほとんど除去されず効果は期待できない。

### 14. 適用上の注意

#### 適用上の注意

#### 薬剤交付時

PTP 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。）

## 15. その他の注意

## その他の注意

- (1) *in vitro* の試験において、アスピリン、インドメタシン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が本剤のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある<sup>38)</sup>。
- (2) がん原性試験で試験末期に雌動物に腔腫瘍が発生したとの報告がある。[マウス（20、30、40mg/kg/日、1日1回経口投与）及びラット（80、220、300mg/kg/日、1日1回経口投与）におけるがん原性試験で、腔扁平上皮癌（マウス高用量群 5/60、ラット高用量群 2/60）が認められた<sup>39)</sup>。]
- (3) マウスにおける経胎盤曝露によるがん原性試験で次の報告がある。
  - 1) 最大耐量（420mg/kg/周産期体重）を妊娠 12～18 日（妊娠中～末期）に投与された母動物からの出生児において、出生 1 年後、肺、肝及び雌性生殖器の腫瘍発生率の増加が認められた<sup>40)</sup>。
  - 2) 母動物に最高 40mg/kg を妊娠 10 日から分娩を経て離乳まで投与した。引き続き離乳後は出生児に同量を生後 24 ヶ月まで投与したところ、投与期間末期に腔扁平上皮癌が認められた。この成績は上記 (2) のがん原性試験で認められた腫瘍の発生率及び発生時期と同様であった<sup>41)</sup>。
- (4) 本剤の変異原性について次の報告がある。
  - 1) Ames 試験では変異原性は認められなかったが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験において弱い変異原性を示し、*in vitro* の細胞形質転換試験において陽性を示した<sup>39)</sup>。
  - 2) ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験では染色体の損傷は認められなかったが、ヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験で染色体異常誘発作用が認められた<sup>39)</sup>。また、11 人の AIDS 患者の末梢血リンパ球において、本剤服用患者は非服用患者と比較して染色体異常頻度が高かったとの報告がある<sup>42)</sup>。
  - 3) 本剤が成人 AIDS 患者の白血球の DNA 及びその胎児臍帯血白血球の DNA に取り込まれたとの報告がある<sup>35)</sup>。

## 16. その他

該当資料なし

## 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

中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、体性神経系、抗炎症、鎮痛、利尿、溶血性及び蛋白凝固に対する作用をマウス、ラット、イヌ、ネコ、モルモット及びウサギを用いて検討した結果、ジドブジンの薬理作用は軽微なものであった。

(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

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)

投与経路 動物	静脈内		経口	
	♂	♀	♂	♀
マウス	>750	>750	3,568	3,062
ラット	>750	>750	3,084	3,683

(2) 反復投与毒性試験<sup>43)</sup>

- 1) ラットにおける経口投与3ヵ月試験（56、167、500mg/kg/日、1日2回投与）では異常は認められなかった。最大無影響量は167mg/kg/日と考えられる。
- 2) サルにおける経口投与3ヵ月試験（35、100、300mg/kg/日、1日2回投与）では、全投与群に貧血（赤血球数、ヘモグロビンの減少等）がみられたが、休薬により回復した。高用量でも死亡は認められず、最大無影響量は35mg/kg/日以下と考えられる。
- 3) ラットにおける経口投与6ヵ月試験（50、150、500mg/kg/日、1日2回投与）の高用量及び12ヵ月試験（50、150、450mg/kg/日、1日2回投与）の中及び高用量群に貧血が認められたが、休薬により回復した。最大無影響量は150mg/kg/日（6ヵ月試験）、50mg/kg/日（12ヵ月試験）と考えられる。
- 4) サルにおける経口投与6ヵ月及び12ヵ月試験（いずれも35、100、300mg/kg/日、1日2回投与）で全投与群に貧血がみられ、骨所見における変化及び末梢赤血球の形態異常率の軽度増加が観察されたが、高用量でも死亡は認められなかった。最大無影響量は35mg/kg/日以下と考えられる。

(3) 生殖発生毒性試験

- 1) ラット及びウサギの器官形成期に投与を行った催奇形性試験（ラット 125、250、500mg/kg/日、ウサギ 50、150、500mg/kg/日、1日2回投与）では催奇形作用は認められなかった<sup>43)</sup>。
- 2) ラットの受胎能及び一般生殖能試験（50、150、450mg/kg、1日2回投与）では、中及び高用量群に胎児吸収率の増加、高用量群に胎児平均体重の減少がみられた。ラットの周産期及び授乳期試験では、異常所見は認められなかった。

## (4) その他の特殊毒性

## 1) がん原性試験

マウス (20、30、40mg/kg/日、1日1回経口投与) 及びラット (80、220、300mg/kg/日、1日1回経口投与) における試験では、雌動物で試験末期に腔扁平上皮細胞癌 (マウス高用量群 5/60 例、ラット高用量群 2/60 例) が認められた。

## 2) 変異原性試験

Ames 試験では陰性であったが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では高濃度 (4000 及び 5000 $\mu$ g/mL) で弱い作用が認められた。染色体異常試験では、*in vitro* (ヒトリンパ球) 試験では 3 $\mu$ g/mL 以上で作用が認められたが、*in vivo* (ラット静脈内) 試験では 300mg/kg まで陰性であった。マウス BALB/c-3T3 細胞を用いた細胞形質転換試験においては 0.5 $\mu$ g/mL 以上で作用が認められた<sup>43)</sup>。

## 3) 組織障害性

各種細胞系で、各濃度のジドブジンと 48~72 時間培養し、細胞増殖抑制及び細胞生存率を指標とした正常細胞に対するジドブジンの作用を調べた結果、ヒト線維芽細胞及びヒトリンパ球系細胞の各種細胞系では、細胞 8402 (ヒト T リンパ球) に対するジドブジンの IC<sub>50</sub> 値がかなり低かった以外は、53.4 $\mu$ g/mL (200 $\mu$ M) より高値を示した。すなわち、ジドブジンは高濃度でなければ、正常細胞に影響を及ぼさないことが示された。

## 4) 溶血性

*In vitro* でジドブジン溶液 (2mg/mL、0.14mL 及び 20mg/mL、0.06mL) に 50% 赤血球懸濁液 4.0mL を添加して 60 分間インキュベートしたが無作用であった。

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 木村哲ほか：化学療法の領域. 1998 ; 14 : 1419-1432.
- 2) RETROVIR Tablets Capsules Syrup PDR. 2003 ; 57 版.
- 3) Barry M G, et al. : AIDS. 1996 ; 10 (12) : 1361-1367.
- 4) Unadkat J D, et al. : AIDS. 1990 ; 4 (3) : 229-232.
- 5) Sahai J, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 33 : 657-660.
- 6) Acosta E P, et al. : Clin Pharmacokinet. 1996 ; 30 : 251-262.
- 7) Luzier A, et al. : Antiviral Res. 1993 ; 21 : 267-280.
- 8) ZIDOVUDINE USP DI. 1998 ; 18 版.
- 9) O'Sullivan M J, et al. : Am J Obstet Gynecol. 1993 ; 168 : 1510-1516.
- 10) Retrovir PDR 52 版. 1998
- 11) Stagg M P, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1992 ; 51 (6) : 668-676.
- 12) Wide M I, et al. : Drugs. 1993 ; 46 (3) : 515-578.
- 13) Sahai J, et al. : J Infect Dis. 1994 ; 169 : 1103-1107.
- 14) NORVIR PDR. 1998 ; 52 版.
- 15) Burger D M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1993 ; 37 (7) : 1426-1431.
- 16) Burger D M, et al. : Pharm Weekbl. 1991 ; 126 (19) : 454-461.
- 17) Zidovudine AHFS Drug Information. 1998.
- 18) Richman D D, et al. : N Engl J Med. 1987 ; 317 : 192-197.
- 19) Snower D P, et al. : Am J Clin Pathol. 1993 ; 99 : 57-60.
- 20) Cohen H, et al. : AIDS. 1989 ; 3 : 177-178.
- 21) Calabrese L H, et al. : Ann Intern Med. 1987 ; 107 (5) : 691-692.
- 22) Maslo C, et al. : La Presse Medicale. 1994 ; 23 (16) : 717.
- 23) Chattha M D, et al. : Ann Intern Med. 1993 ; 118 (1) : 37-39.
- 24) Freiman J P, et al. : AIDS. 1993 ; 7 : 379-385.
- 25) Kahn J O, et al. : N Engl J Med. 1992 ; 327 (9) : 581-587.
- 26) Rahav G, et al. : Scand J Infect Dis. 1992 ; 24 : 557-561.
- 27) Eron J J, et al. : N Engl J Med. 1995 ; 333 : 1662-1669.
- 28) Katlama C, et al. : JAMA. 1996 ; 276 (2) : 118-125.
- 29) Bartlett J A, et al. : Ann Intern Med. 1996 ; 125 : 161-172.
- 30) Staszewski S, et al. : JAMA. 1996 ; 276 (2) : 111-117.
- 31) エピビル錠添付文書 (2005 年 5 月改訂), グラクソ・スミスクライン株式会社.
- 32) Delta Coordinating Committee : Lancet. 1996 ; 348 (9023) : 283-291.
- 33) Fischl M A, et al. : N Engl J Med. 1990 ; 323 (15) : 1009-1014.
- 34) Volberding P A, et al. : N Engl J Med. 1990 ; 322 (14) : 941-949.
- 35) Olivero O A, et al. : AIDS. 1999 ; 13 : 919-925.
- 36) Gerschenson M, et al. : AIDS Res Hum Retroviruses. 2000 ; 16 (7) : 635-644.
- 37) Mirochnick M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2006 ; 53(3) : 1170-1176.
- 38) Sim S M, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1991 ; 32 : 17-21.
- 39) Ayers K M, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1996 ; 32 : 148-158.
- 40) Diwan B A, et al. : Toxicol Appl Pharmacol. 1999 ; 161 (1) : 82-99.
- 41) Ayers K M, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1997 ; 38 : 195-198.
- 42) Shafik H M, et al. : Antiviral Res. 1991 ; 16 : 205-212.
- 43) Ayers K M, et al. : Am J Med. 1988 ; 85 (Suppl 2A) : 186-188.

## 2. その他の参考文献

なし

## 2. ラミブジン（エピビル錠）に関する資料

## 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°C

#### (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 (°C)	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



## 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<sup>1)</sup>

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 <sub>1/2</sub> (h)		AUC <sub>0-∞</sub> (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±165 884±162	1.1±0.6 1.7±0.4	1.39±0.32 1.47±0.08	8.20±3.20 8.50±1.82	4,004±799 3,908±333
	300		空腹時		2,903±917	0.8±0.4	1.75±0.50	9.31±4.82	10,238±2,033
* 海外	300	2 4	空腹時	150mg錠 300mg錠	3,471±674 3,376±799	0.8±0.4 0.8±0.3	5.9±0.9 5.9±0.9		10,604±1,594 10,684±1,613

\*社内資料

b) 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 <sub>1/2</sub> (h)		AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (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	—

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) HIV 感染者における成績<sup>2)</sup>

HIV 感染者 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ときのラミブジン、ジドブジンの血漿中薬物濃度の推移を図-10 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 時間後に最高血中濃度平均 1.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$  に達し、半減期は平均 2.3 時間であった。

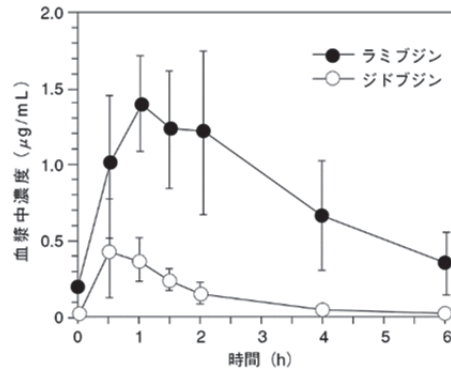


図-10 血漿中薬物濃度の推移 (6 例の平均値 $\pm$ 標準偏差)

薬物動態パラメータ (6 例の平均値 $\pm$ 標準偏差)

	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0-6</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-12</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )
ラミブジン	1.547 $\pm$ 0.302	1.3 $\pm$ 0.6	2.3 $\pm$ 0.6	5.089 $\pm$ 1.692	6.165 $\pm$ 2.312
ジドブジン	0.549 $\pm$ 0.261	0.8 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.1	0.858 $\pm$ 0.266	—

3) 2mg/kg 1 日 2 回 15 日間経口投与による成績<sup>3)</sup>

## ＜外国人における成績＞

成人 HIV 感染者に 2mg/kg を 1 日 2 回 15 日間経口投与したとき、初回投与時では投与 1.5 時間後に最高血中濃度の 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$  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 1.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$  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 $\times$ 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<sup>4)</sup>

#### <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ときの血漿中濃度推移を図-11に示した。300mg 1日1回投与したときの定常状態における  $AUC_{0-24}$  は150mg 1日2回投与したときと生物学的に同等であった。

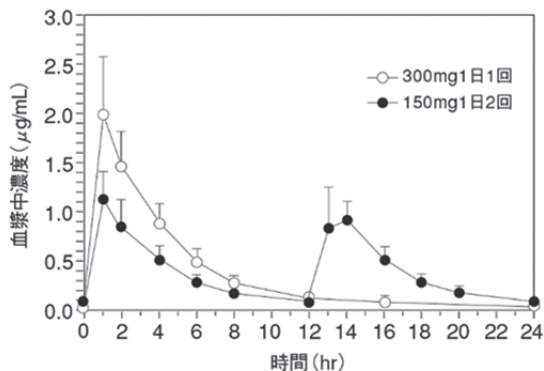


図-11 血漿中薬物濃度の推移（平均値 $\pm$ 標準偏差）

### 5) 小児における薬物動態<sup>5)</sup>

#### <外国人における成績>

小児 HIV 感染者に  $4\text{mg/kg}$  を単回経口投与したとき、投与 2.0 時間後に最高血中濃度の  $1.1\mu\text{g/mL}$  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-12 に示す様に、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、 $8\text{mg/kg/日}$  を投与された小児患者と  $4\text{mg/kg/日}$  を投与された成人との間で同じ程度であった。

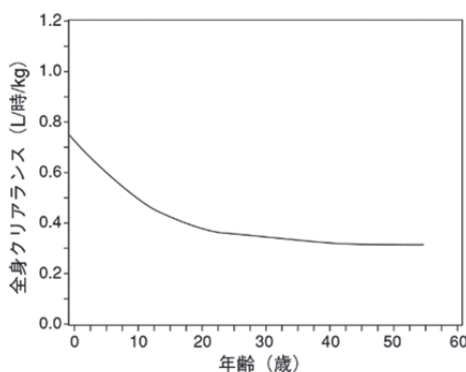


図-12 ラミブジンの全身クリアランス ( $\text{L/時/kg}$ ) と年齢の関係

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 ( $150\text{mg} \times 2$ ) 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<sup>6)</sup>

## &lt;外国人における成績&gt;

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 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0-6</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	CL/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<sub>∞</sub>

その結果、上表に示すようにクレアチン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

クレアチンクリアランス (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<sup>7)</sup>

## &lt;外国人における成績&gt;

無症候性 HIV 感染者 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<sup>8)</sup>

## &lt;外国人における成績&gt;

ラミブジンとジドブジンの併用投与を行ったとき、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<sup>9)</sup>

<外国人における成績>

成人 HIV 感染者に 0.25~8mg/kg を単回経口投与したとき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<sup>9)</sup>

<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<sup>9)</sup>

<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<sup>5)</sup>

<外国人における成績>

低い (<36% *in vitro*)

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

雄性ラットに [<sup>3</sup>H] 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 [<sup>3</sup>H] 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。 [<sup>3</sup>H] 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)

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。

#### 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<sup>10)</sup>

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

＜外国人における成績＞  
移行する<sup>11)</sup>

##### (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<sup>12)</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 18~28ng/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 感染を避けるため、授乳を避けるよう助言している<sup>5)</sup>。

##### (4) 髄液への移行性

＜外国人における成績＞

成人 HIV 感染者にラミブジン 4~10mg/kg を 1 日 2 回 2 週間以上反復経口投与したとき、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>10)</sup>。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 0.04~0.3µg/mL で、血中濃度の 14.2%±7.9% (平均±SD) (範囲 5.6~30.9%) であった<sup>5)</sup>。

##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞

ラットに [<sup>3</sup>H] 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<sup>13)</sup>。

#### 5. 代謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトでの主代謝体はトランス-スルホキシド体 (1-[(2R,5S)-trans-2-hydroxymethyl]-1,3-oxathiolan-3-oxide-5-yl]cytosine) であった。成人 HIV 感染者に 2mg/kg を経口投与したとき、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% 存在した<sup>5)</sup>。

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

### (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ヵ月間経口投与し、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<sup>14)</sup>。 \* ) 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（トランススルホキンド体）

### (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<sup>5)</sup>

主に腎

### (2) 排泄率<sup>5)</sup>

約 73%（未変化体）

### (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%） <sup>§</sup>		
			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。

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) 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%) <sup>§</sup>	n	排泄率 (投与量に対する%) <sup>§</sup>	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<sup>15), 16)</sup>。

## 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<sup>17)</sup>。

## (2) 血液透析

<外国人における成績>

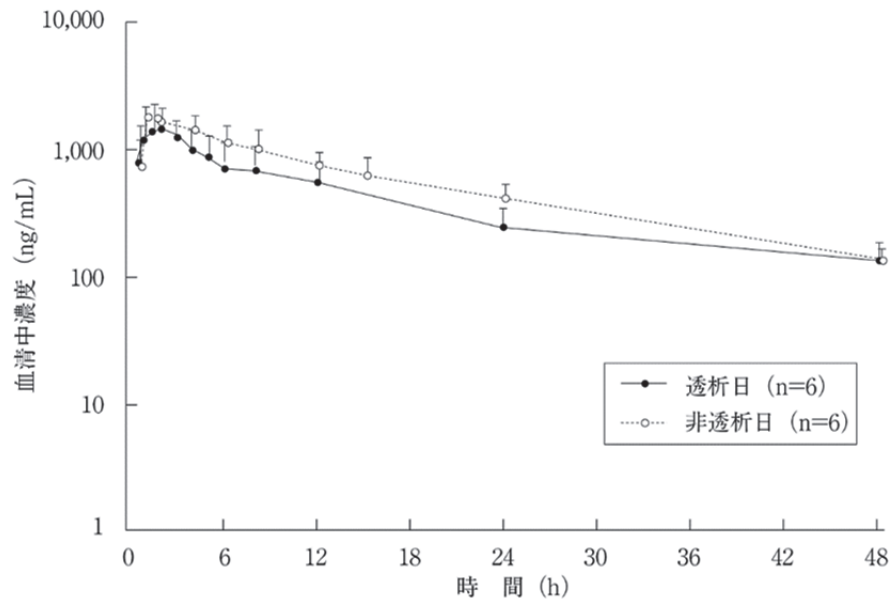
透析治療を受けている重度腎機能低下成人 (Clcr<20mL/min) を対象として、ラミブジン 100mg を単回投与し、血中動態を検討した (透析は投与 2 時間後より約 4 時間施行)。その結果、透析抽出率は 52.8% であり、透析クリアランスは 106mL/min であった。

また、透析による AUC の減少率は 24% であった<sup>18)</sup>。

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



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 <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>∞</sub> (μg·h/mL)	Cl/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

#### 【警告】

- (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。
- (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。

#### （解説）

- (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。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【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使用上の注意とその理由

エピビル錠 150 エピビル錠 300 のインタビューフォーム「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

エピビル錠 150 エピビル錠 300 のインタビューフォーム「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には投与しないこと）

- (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）[膵炎を再発又は発症する可能性がある。（「重要な基本的注意」の項参照）]
- (2) 腎機能障害（クレアチニンクリアランスが50mL/分未満）のある患者 [高い血中濃度が持続するので、クレアチニンクリアランスを測定し、減量するか又は投与間隔を延長すること。（「薬物動態」の項参照）]
- (3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (4) 妊婦・授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (5) 小児等 [「小児等への投与」の項参照]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれ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。
  - 1) 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。**
  - 2) 本剤を含む現在の抗 HIV 療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者への 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。
- (2) 本剤を含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬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ので、上記の**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。
- (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。
- (4) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるため、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (5) 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ため、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- (6) **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。また**成人の患者でも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い、これら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。**

(解説)

- (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、またエムトリシタビ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ビ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ビンを含む製剤を併用しないこと。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## (2) 併用注意とその理由

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 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)

## &lt;外国人における成績&gt;

## ◆スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤

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ミブジンの腎尿細管分泌が減少することによる<sup>19)</sup>。

## ◆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

### (1) 副作用の概要

＜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。

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 446 例（13.9%）、トリグリセリド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加 442 例（13.8%）、貧血 182 例（5.7%）、下痢 179 例（5.6%）であった（再審査終了時）。

＜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（「臨床成績」の項参照）。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

次のような症状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%）
- 2) 膵炎（0.3%）
- 3) 乳酸アシドーシス（0.5%）及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（0.3%）
- 4) 横紋筋融解症（0.1%）
- 5) 精神神経系：ニューロパシー（0.8%）、錯乱（頻度不明<sup>注</sup>）、痙攣（0.1%）
- 6) 心不全（0.1%）

注）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。

#### （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。

(3) その他の副作用

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%～14%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
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 (GOT)、ALT (GPT) 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、掻痒、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 (CPK) 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) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 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)
非定型マイコプラズマ性リンパ節炎		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)
マイコプラズマ・ アピ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)
非定型マイコプラズマ感染		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)	
ミオクローヌス		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)	14	(0.43)
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)	

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（%）					
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)
血中アミラーゼ増加	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)	



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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<sup>8), 20) ~22)</sup>。

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%	—	—
	鼓腸放屁	3%	5%	5%	3%	2%
精神神経系	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%
	感情障害	<1%	5%	2%	2%	0%
血液	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%
	リンパ球減少	5%	7%	8%	6%	30%
	貧血	4%	0%	4%	5%	3%
肝臓	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%
	ビリルビン値上昇	9%	5%	8%	8%	5%
	AIP上昇	6%	7%	7%	5%	15%
腎臓	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%

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。

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
該当資料なし
- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【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

## 9. 高齢者への投与

### 高齢者への投与

本剤は、主として未変化体として腎から排泄されるが、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（「薬物動態」の項参照）。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 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。[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。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。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（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。  
また、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。]
- (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>12)</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18～28ng/mLであったとの報告がある。]

## 11. 小児等への投与

### 小児等への投与

小児等における本剤と他の抗HIV薬との併用投与の安全性及び有効性は確立されていない（現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない）ので、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。[「重要な基本的注意」の項参照]

（解説）

#### <外国人における成績>

小児を対象とした臨床試験<sup>5)</sup>

ラミブジン単独投与中の小児患者97例のうち14例（14％）に腭炎、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ヵ月～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％）に腭炎が発症した。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/m<sup>2</sup>を6時間毎に1日4回、ジダノシンは135mg/m<sup>2</sup>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ヵ月から12歳までの小児に対する用法・用量はラミブジン1回4mg/kg1日2回（最高150mg1日2回）投与とされている。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次表に示した。

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 <sup>3</sup> ）	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 <sup>3</sup> ）	0%（68）	25%（12）
AST（GOT）（>正常値の上限の5倍）	4%（51）	29%（42）
ALT（GPT）（>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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

徴候・症状：急性過量投与による特有の徴候、症状は認められていない。

処置：過量投与時には、患者を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。具体的なデータは示されていないが、ラミブジンは透析可能であることから、必要に応じ血液透析を行うことを考慮すること。

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

その他の注意

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、300µg/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 2000µg/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。]

16. その他

該当資料なし

## 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 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 ヶ月齢)	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)・AST(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 $\mu$ g/mL 及び 2,292.5 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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、2,000/150mg/kg/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（1,000mg/kg $\times$ 2/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 I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 角尾道夫ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1459-1482.
- 2) 木村哲ほか：化学療法の領域. 1998 ; 14 : 1419-1432.
- 3) Pluda J M, et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 : 1438-1447.
- 4) Yuen G J, et al. : AIDS. 2000 ; 14 (Suppl 4) : S93.
- 5) 米国添付文書
- 6) Heald A E, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 : 1514-1519.
- 7) Angel J B, et al. : Drug Invest. 1993 ; 6 : 70-74.
- 8) Horton C M, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994 ; 55 : 198.
- 9) van Leeuwen R, et al. : AIDS. 1992 ; 6 : 1471-1475.
- 10) van Leeuwen R, et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 : 1166-1171.
- 11) Mandelbrot L, et al. : Am J Obstet Gynecol. 2001 ; 184 (2) : 153-158.
- 12) Moodley J, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 : 1327-1333.
- 13) 田窪孝年ほか：薬物動態. 1997 ; 12 : 92.
- 14) EPIVIR TABLETS ABPI COMPENDIUM OF DATA SHEET. 1998-1999.
- 15) Jung N, et al. : Drug Metab Dispos. 2008 ; 36 : 1616-1623.
- 16) Muller F, et al. : Biochem Pharmacol. 2013 ; 86 : 808-815.
- 17) Bohjanen P R, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2002 ; 46 (8) : 2387-2392.
- 18) Johnson M A, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46 : 21-27.
- 19) Moor K H P, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1996 ; 59 (5) : 550-558.
- 20) Eron J J, et al. : N Engl J Med. 1995 ; 333 (25) : 1662-1669.
- 21) Katlama C, et al. : JAMA. 1996 ; 276 (2) : 118-125.
- 22) Bartlett J A, et al. : Ann Intern Med. 1996 ; 125 (3) : 161-172.

### 2. その他の参考文献

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