

# 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（一部2018に準拠）

抗ウイルス化学療法剤

## エプジコム配合錠

### Epzicom Combination Tablets

ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形                            | フィルムコーティング錠                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 製剤の規制区分                       | 劇薬、処方箋医薬品<br>注意－医師等の処方箋により使用すること                                                                                                                                                                                                                                      |
| 規格・含量                         | 1錠中 ラミブジン300mg<br>アバカビル硫酸塩702mg（アバカビルとして600mg）                                                                                                                                                                                                                        |
| 一般名                           | 和名：ラミブジン/アバカビル硫酸塩（JAN）<br>洋名：Lamivudine/Abacavir Sulfate（JAN）                                                                                                                                                                                                         |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>発売年月日 | 製造販売承認年月日：2009年 2月 9日（販売名変更による）<br>薬価基準収載年月日：2009年 9月25日（販売名変更による）<br>発売年月日：2005年 1月 7日                                                                                                                                                                               |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>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<br>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<br>ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス<br>TEL 0120-066-525（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く）<br>FAX 0120-128-525（24時間受付）<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://glaxosmithkline.co.jp/viiv/medical/medical.html">https://glaxosmithkline.co.jp/viiv/medical/medical.html</a> |

本IFは2019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もあり、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          | 8  |
| 1. 開発の経緯                          | 1 | 14. その他                              | 8  |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性                 | 2 |                                      |    |
| II. 名称に関する項目                      | 3 | V. 治療に関する項目                          | 9  |
| 1. 販売名                            | 3 | 1. 効能又は効果                            | 9  |
| (1) 和名                            | 3 | 2. 用法及び用量                            | 10 |
| (2) 洋名                            | 3 | 3. 臨床成績                              | 11 |
| (3) 名称の由来                         | 3 | (1) 臨床データパッケージ                       | 11 |
| 2. 一般名                            | 3 | (2) 臨床効果                             | 12 |
| (1) 和名(命名法)                       | 3 | (3) 臨床薬理試験                           | 13 |
| (2) 洋名(命名法)                       | 3 | (4) 探索的試験                            | 13 |
| (3) ステム                           | 3 | (5) 検証的試験                            | 13 |
| 3. 構造式又は示性式                       | 3 | (6) 治療的使用                            | 13 |
| 4. 分子式及び分子量                       | 3 |                                      |    |
| 5. 化学名(命名法)                       | 4 | VI. 薬効薬理に関する項目                       | 14 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号                 | 4 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群                | 14 |
| 7. CAS登録番号                        | 4 | 2. 薬理作用                              | 14 |
| III. 有効成分に関する項目                   | 5 | (1) 作用部位・作用機序                        | 14 |
| 1. 物理化学的性質                        | 5 | (2) 薬効を裏付ける試験成績                      | 15 |
| (1) 外観・性状                         | 5 | (3) 作用発現時間・持続時間                      | 16 |
| (2) 溶解性                           | 5 |                                      |    |
| (3) 吸湿性                           | 5 | VII. 薬物動態に関する項目                      | 17 |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点                | 5 | 1. 血中濃度の推移・測定法                       | 17 |
| (5) 酸塩基解離定数                       | 5 | (1) 治療上有効な血中濃度                       | 17 |
| (6) 分配係数                          | 5 | (2) 最高血中濃度到達時間                       | 17 |
| (7) その他の主な示性値                     | 5 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度                   | 17 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性              | 6 | (4) 中毒域                              | 23 |
| 3. 有効成分の確認試験法                     | 6 | (5) 食事・併用薬の影響                        | 23 |
| 4. 有効成分の定量法                       | 6 | (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 | 23 |
| IV. 製剤に関する項目                      | 7 | 2. 薬物速度論的パラメータ                       | 23 |
| 1. 剤形                             | 7 | (1) 解析方法                             | 23 |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状                  | 7 | (2) 吸収速度定数                           | 23 |
| (2) 製剤の物性                         | 7 | (3) バイオアベイラビリティ                      | 24 |
| (3) 識別コード                         | 7 | (4) 消失速度定数                           | 24 |
| (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 | 7 | (5) クリアランス                           | 24 |
| 2. 製剤の組成                          | 7 | (6) 分布容積                             | 24 |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量                 | 7 | (7) 血漿蛋白結合率                          | 24 |
| (2) 添加物                           | 7 | 3. 吸収                                | 25 |
| (3) その他                           | 7 | 4. 分布                                | 25 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意               | 7 | (1) 血液-脳関門通過性                        | 25 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性                | 7 | (2) 血液-胎盤関門通過性                       | 26 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性                   | 8 | (3) 乳汁への移行性                          | 26 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)              | 8 | (4) 髄液への移行性                          | 27 |
| 7. 溶出性                            | 8 | (5) その他の組織への移行性                      | 27 |
| 8. 生物学的試験法                        | 8 | 5. 代謝                                | 27 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法                 | 8 | (1) 代謝部位及び代謝経路                       | 27 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法                  | 8 | (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種           | 28 |
| 11. 力価                            | 8 | (3) 初回通過効果の有無及びその割合                  | 28 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物                 | 8 |                                      |    |

|                                 |           |                                        |           |
|---------------------------------|-----------|----------------------------------------|-----------|
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率               | 29        | <b>X. 管理的事項に関する項目</b>                  | <b>56</b> |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ             | 29        | 1. 規制区分                                | 56        |
| 6. 排泄                           | 29        | 2. 有効期間又は使用期限                          | 56        |
| (1) 排泄部位及び経路                    | 29        | 3. 貯法・保存条件                             | 56        |
| (2) 排泄率                         | 29        | 4. 薬剤取扱い上の注意点                          | 56        |
| (3) 排泄速度                        | 30        | (1) 薬局での取扱い上の留意点について                   | 56        |
| 7. トランスポーターに関する情報               | 31        | (2) 薬剤交付時の取扱いについて<br>(患者等に留意すべき必須事項等)  | 56        |
| 8. 透析等による除去率                    | 31        | (3) 調剤時の留意点について                        | 56        |
| (1) 腹膜透析                        | 31        | 5. 承認条件等                               | 56        |
| (2) 血液透析                        | 31        | 6. 包装                                  | 56        |
| (3) 直接血液灌流                      | 32        | 7. 容器の材質                               | 56        |
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> | <b>33</b> | 8. 同一成分・同効薬                            | 57        |
| 1. 警告内容とその理由                    | 33        | 9. 国際誕生年月日                             | 57        |
| 2. 禁忌内容とその理由                    | 35        | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                    | 57        |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由           | 36        | 11. 薬価基準収載年月日                          | 57        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由           | 36        | 12. 効能又は効果追加、用法及び用量<br>変更追加等の年月日及びその内容 | 57        |
| 5. 重要な基本的注意とその理由                | 37        | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日<br>及びその内容         | 57        |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意            | 39        | 14. 再審査期間                              | 57        |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者               | 39        | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                    | 57        |
| (2) 腎機能障害患者                     | 39        | 16. 各種コード                              | 58        |
| (3) 肝機能障害患者                     | 39        | 17. 保険給付上の注意                           | 58        |
| (4) 生殖能を有する者                    | 40        | <b>X I. 文献</b>                         | <b>59</b> |
| (5) 妊婦                          | 40        | 1. 引用文献                                | 59        |
| (6) 授乳婦                         | 41        | 2. その他の参考文献                            | 60        |
| (7) 小児等                         | 41        | <b>X II. 参考資料</b>                      | <b>61</b> |
| (8) 高齢者                         | 41        | 1. 主な外国での発売状況                          | 61        |
| 7. 相互作用                         | 42        | 2. 海外における臨床支援情報                        | 61        |
| (1) 併用禁忌とその理由                   | 42        | (1) 妊婦に関する海外情報                         | 61        |
| (2) 併用注意とその理由                   | 42        | (2) 小児等に関する記載                          | 63        |
| 8. 副作用                          | 44        | <b>X III. 備考</b>                       | <b>64</b> |
| (1) 重大な副作用と初期症状                 | 44        | その他の関連資料                               | 64        |
| (2) その他の副作用                     | 48        |                                        |           |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                 | 50        |                                        |           |
| 10. 過量投与                        | 50        |                                        |           |
| 11. 適用上の注意                      | 50        |                                        |           |
| 12. その他の注意                      | 50        |                                        |           |
| (1) 臨床使用に基づく情報                  | 50        |                                        |           |
| (2) 非臨床試験に基づく情報                 | 51        |                                        |           |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>          | <b>53</b> |                                        |           |
| 1. 薬理試験                         | 53        |                                        |           |
| (1) 薬効薬理試験                      | 53        |                                        |           |
| (2) 副次的薬理試験                     | 53        |                                        |           |
| (3) 安全性薬理試験                     | 53        |                                        |           |
| (4) その他の薬理試験                    | 53        |                                        |           |
| 2. 毒性試験                         | 53        |                                        |           |
| (1) 単回投与毒性試験                    | 53        |                                        |           |
| (2) 反復投与毒性試験                    | 54        |                                        |           |
| (3) 生殖発生毒性試験                    | 55        |                                        |           |
| (4) その他の特殊毒性                    | 55        |                                        |           |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療は多剤併用療法が推奨されている。しかし、その問題点として、現存する抗 HIV 薬では交差耐性や副作用等の理由により併用できない組み合わせがあること、1日に服用する薬剤数の多さに加え、各薬剤の用法が多種多様であるため、服薬アドヒアランス<sup>注)</sup>（コンプライアンス）を長時間維持・向上させることが非常に困難であることがあげられている。

エプジコム配合錠は、抗 HIV 療法を行う上で重要とされている服薬アドヒアランス<sup>注)</sup>（コンプライアンス）の向上を目的にグラクソ・スミスクライン社が開発した薬剤であり、HIV 感染症治療の多剤併用療法で広く使用されているヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤ラミブジン 300mg 及びアバカビル硫酸塩 702mg（アバカビルとして 600mg）を含有する 1日1回1錠投与が可能な配合剤である。

本邦では、本剤の有効成分であるラミブジンは単剤のエピビル錠として 1997年2月に承認され、アバカビルは単剤のザイアジェン錠 300mg として 1999年9月に承認されている。

エプジコム配合錠は 2004年8月に米国で承認されたのをはじめ、2004年12月に EU 加盟国で承認されており、現在 40 ヶ国以上で HIV 感染症治療薬として承認されている。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009年9月に販売名をエプジコム錠からエプジコム配合錠に変更した。

注) アドヒアランス：服薬遵守を意味する。患者が積極的に治療方針の決定に参加し、自らの決定に従って服薬する、という点がコンプライアンスと異なる。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤であるラミブジンとアバカビル硫酸塩の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) 1日1回1錠の服用で、2剤のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤を服用できるため、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錠投与時とラミブジン製剤（300mg）及びアバカビル硫酸塩製剤（アバカビルとして600mg）併用投与時の生物学的同等性が確認されている。（「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）
  - (4) 海外で実施された HIV 感染症を対象とした臨床試験（CNA30021）において、ラミブジン 300mg 1日1回、アバカビル 600mg 1日1回、エファビレンツ 600mg 1日1回の3剤併用投与群の投与48週後における、HIV-1RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合は 66%であった。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照）
  - (5) 国内における使用成績調査において、総症例 624 例中 202 例（32.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものはトリグリセリド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加 101 例（16.2%）、肝機能検査値異常 68 例（10.9%）、発疹 22 例（3.5%）、血中尿酸上昇 16 例（2.56%）であった（再審査終了時）。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）
- 海外で実施された HIV 感染症を対象とした臨床試験において、ラミブジン 300mg 1日1回及びアバカビル 600mg 1日1回併用投与を行った 384 例中 283 例（73.7%）に副作用が認められ、主な副作用はめまい 73 例（19.0%）、異常な夢 62 例（16.1%）、不眠 54 例（14.1%）、嘔気 53 例（13.8%）であった。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照）
- また、本剤1日1回投与を行った海外における無作為オープン比較試験において、93 例中 45 例（48.4%）に副作用が認められ、主なものは嘔気 11 例（11.8%）、下痢 10 例（10.8%）であった。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照）
- 重大な副作用として、過敏症、重篤な血液障害、膵炎、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）、横紋筋融解症、ニューロパシー、錯乱、痙攣、心不全、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

本書で使用する主な略号

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、PI：プロテアーゼ阻害薬、NRTI：核酸系逆転写酵素阻害薬、NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害薬

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

エプジコム配合錠

(2) 洋名

Epzicom Combination Tablets

(3) 名称の由来

Epivir と Ziagen の combination 薬

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ラミブジン/アバカビル硫酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Lamivudine/Abacavir Sulfate（JAN）

lamivudine /abacavir（INN）

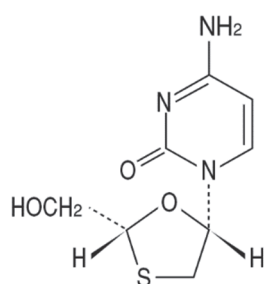
(3) ステム

ラミブジン：抗悪性腫瘍剤、抗ウイルス剤：vudine

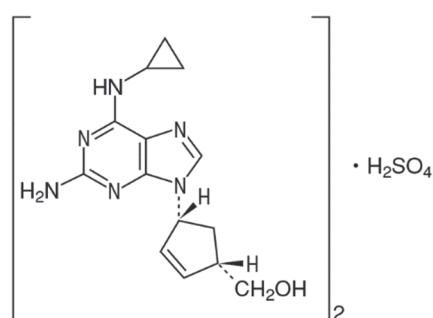
アバカビル硫酸塩：炭素環スクレオシド：cavir

### 3. 構造式又は示性式

ラミブジン



アバカビル硫酸塩



### 4. 分子式及び分子量

ラミブジン：C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S、229.26

アバカビル硫酸塩：(C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O)<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、670.74



**5. 化学名（命名法）**

和名

ラミブジン：(-)-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

アバカビル硫酸塩：(-)-{(1*S*,4*R*)-4-[2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)プリン-9-イル]シクロペンタ-2-エニル}メタノール 1/2 硫酸塩

英名

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

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

**6. 慣用名、別名、略号、記号番号**

ラミブジン：3TC（略号）、GW100（記号番号）

アバカビル硫酸塩：GW592（記号番号）

**7. CAS 登録番号**

ラミブジン：134678-17-4

アバカビル硫酸塩：188062-50-2

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

ラミブジン：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

アバカビル硫酸塩：白色～微黄白色の粉末である。

#### (2) 溶解性

ラミブジン：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。

アバカビル硫酸塩：トリフルオロ酢酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール及びエタノール (95) に溶けにくい。0.1mol/L 塩酸試液及び希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

#### (3) 吸湿性

ラミブジン：吸湿性は認められない。

アバカビル硫酸塩：吸湿性は認められない。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ラミブジン：融点 約 176°C

アバカビル硫酸塩：融点 約 219°C（分解）

#### (5) 酸塩基解離定数

ラミブジン：pKa=4.30

アバカビル硫酸塩：pKa<sub>1</sub>=0.4 pKa<sub>2</sub>=5.06

#### (6) 分配係数

ラミブジン：-0.9 (1-オクタノール/水系)

アバカビル硫酸塩：1.20 (pH7.1～7.3、1-オクタノール/水)

#### (7) その他の主な示性値

ラミブジン：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。

アバカビル硫酸塩：本品の比旋光度は約 -55.3° である。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

ラミブジン：

| 試験区分   | 保存条件      |             |                 | 保存期間<br>(ヵ月) | 保存形態               | 試験結果               |
|--------|-----------|-------------|-----------------|--------------|--------------------|--------------------|
|        | 温度<br>(℃) | 湿度<br>(%RH) | 光               |              |                    |                    |
| 長期保存試験 | 30        | 50          | 暗所              | 36           | 封をした2重の<br>プラスチック袋 | いずれの測定項目<br>でも変化なし |
|        |           | 60          |                 | 18           |                    |                    |
| 加速試験   | 40        | 75          | 暗所              | 6            | 封をした2重の<br>プラスチック袋 | いずれの測定項目<br>でも変化なし |
| 苛酷試験   | 40        | 75          | 暗所              | 9            | 開封した2重の<br>プラスチック袋 | いずれの測定項目<br>でも変化なし |
|        | 23        | 規定なし        | 約 16,000<br>lux | 1            |                    |                    |

アバカビル硫酸塩：

| 試験区分   | 保存条件      |             |    | 保存期間<br>(ヵ月)                                     | 保存形態            | 試験結果               |
|--------|-----------|-------------|----|--------------------------------------------------|-----------------|--------------------|
|        | 温度<br>(℃) | 湿度<br>(%RH) | 光  |                                                  |                 |                    |
| 長期保存試験 | 30        | 60          | 暗所 | 18                                               | 封をした<br>ポリエチレン袋 | いずれの測定項目<br>でも変化なし |
| 加速試験   | 40        | 75          | 暗所 | 6                                                | ポリエチレン袋<br>(開封) | いずれの測定項目<br>でも変化なし |
| 苛酷試験   | 50        | 規定なし        | 暗所 | 3                                                | 封をした<br>ポリエチレン袋 | いずれの測定項目<br>でも変化なし |
|        | 25        | 規定なし        | 曝光 | 120 万 lux・h<br>以上<br>200W・h/m <sup>2</sup><br>以上 |                 |                    |

#### 3. 有効成分の確認試験法

ラミブジン：赤外吸収スペクトル法

アバカビル硫酸塩：(1) 赤外吸収スペクトル測定法  
(2) 硫酸塩の定性反応

#### 4. 有効成分の定量法

ラミブジン：液体クロマトグラフィー



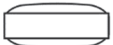
アバカビル硫酸塩：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

だいたい色のフィルムコーティング錠

| 販売名          | 表                                                                                                          | 裏                                                                                 | 側面                                                                                            | 質量      |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| エブジコム<br>配合錠 | <br>長径：20.3mm<br>短径：8.9mm |  | <br>厚さ：8.3mm | 1,414mg |

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

錠剤表 GSFC2

#### (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 錠中にラミブジン 300mg、アバカビル硫酸塩 702mg（アバカビルとして 600mg）を含有する。

#### (2) 添加物

結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、黄色 5 号を含有する。

#### (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<br>(ヵ月)                           | 保存形態 | 試験結果                  |
|--------|---------|----------|------|----------------------------------------|------|-----------------------|
|        | 温度 (°C) | 湿度 (%RH) | 光    |                                        |      |                       |
| 長期保存試験 | 30      | 60       | 規定なし | 24                                     | HDPE | いずれの測定項目でも変化なし        |
| 加速試験   | 40      | 75       | 規定なし | 6                                      | HDPE | いずれの測定項目でも変化なし        |
| 苛酷試験   | 50      | 規定なし     | 規定なし | 6                                      | HDPE | いずれの測定項目でも変化なし        |
|        | 規定なし    | 規定なし     | 曝光   | 120 万 lux・h +<br>200w・h/m <sup>2</sup> | 無包装  | 性状変化あり、その他の測定項目では変化なし |

HDPE (high-density polyethylene) : 高密度ポリエチレンボトル

---

#### 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）

該当しない

##### 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：75rpm、試験液 0.1mol/L 塩酸試液

本品 4 ロットにつき試験を行った結果、30 分間の溶出率は、ラミブジン及びアバカビルともに 85%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

薄層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

該当しない

##### 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

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### HIV 感染症

##### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 無症候性ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症に関する治療開始については、CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量が指標とされている。よって、本剤の使用にあたっては、患者の CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を確認するとともに、最新のガイドライン<sup>1)~3)</sup>を確認すること。
- 5.2 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので、ラミブジン又はアバカビルの用量調節が必要な次の患者には個別のラミブジン製剤（エピビル錠）又はアバカビル製剤（ザイアジェン錠）を用いること。
- ・腎機能障害（クレアチニンクリアランス（Ccr）が 50mL/min 未満）を有する患者 [9.2.1、16.6.1 参照]
  - ・軽度又は中等度の肝障害患者 [9.3.2、16.6.2 参照]
  - ・12 歳未満の小児患者 [9.7 参照]
  - ・体重 40kg 未満の患者
  - ・アバカビル又はラミブジンのいずれかによる副作用が疑われ、本剤の投与を中止した患者
- 5.3 本剤の HIV-2 感染症患者に対する有効性・安全性は確認されていない。

##### （解説）

- 5.1 米国の HIV 感染症治療ガイドライン（DHHS）<sup>1)</sup>では、無症候性 HIV 感染症に対する治療開始の指標として、CD4 リンパ球数と血中 HIV RNA 量が用いられている。これらは、HIV 感染症の予後や抗 HIV 薬の効果を評価する指標としても使用されている。
- また、国内外では種々の HIV 感染症治療ガイドラインが発表されており、新しい知見に基づき改訂が繰り返されている。したがって、治療にあたっては、最新の海外や本邦のガイドライン<sup>1)、2)、4)</sup>、又は「治療の手引き」<sup>3)</sup>を参照のこと。また、必要に応じ経験の豊富な医師に照会することも考慮すること。
- 5.2 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので、各成分の用量調節ができない。したがって、ラミブジン又はアバカビルの用量調節が必要な患者には個別のラミブジン製剤（エピビル錠）又はアバカビル製剤（ザイアジェン錠）を使用すること。なお、ラミブジン製剤及びアバカビル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のこと。
- ・ラミブジンは、腎排泄が主要な排泄経路である。したがって、クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満の腎機能障害を有する患者では、ラミブジンのクリアランスが低下し、高い血中濃度が持続する結果、副作用が発現するおそれがあり、これらの患者では減量が必要となる場合がある。
  - ・アバカビルは、肝障害患者において血中濃度が増加するとの報告がある。したがって、軽度又は中等度の肝障害患者では減量が必要となる場合がある。なお、重度の肝障害患者に対しては本剤の投与は禁忌である。詳しくは「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2 及び（解説）、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項（3）及び（解説）9.3 を参照すること。
  - ・小児や体重の少ない患者へ投与する場合は、用量調節が必要となる場合があるので、個別のラミブジン製剤及びアバカビル製剤（エピビル錠又はザイアジェン錠）を使用すること。  
なお、米国における小児への推奨用量は、ラミブジンが 4mg/kg を 1 日 2 回（最高 150mg 1 日 2 回）及びアバカビルが 8mg/kg 1 日 2 回（最高 300mg 1 日 2 回）である。
  - ・アバカビル又はラミブジンのいずれかによる副作用が疑われる患者には、副作用の原因として除外される成分の個別の製剤（エピビル錠又はザイアジェン錠）を使用すること。
- 5.3 HIV には、HIV-1 と HIV-2 の 2 種類が知られている。本剤の【効能又は効果】は「HIV 感染症」であるが、HIV-2 感染症に対する臨床試験は実施していない。したがって、本剤の HIV-2 感染症患者に対する

有効性・安全性は確認されていない旨の記載を行った。

## 2. 用法及び用量

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

### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において、因果関係が特定されない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。
- 7.2 本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてラミブジン含有製剤又はアバカビル含有製剤を併用投与しないこと。
- 7.3 HIV は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。[18.3.1、18.3.2 参照]
- 7.4 ラミブジンの薬剤耐性プロファイル等のウイルス学的特性はエムトリシタビンと類似しているため、本剤とエムトリシタビンを含む製剤を併用しないこと。また、エムトリシタビンを含む抗 HIV 療法においてウイルス学的効果が得られず、HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合、エムトリシタビンを本剤に変更するのみで効果の改善は期待できない。[18.3.1 参照]

(解説)

#### 7.1 HIV 感染症治療における薬剤変更に関する一般的な注意事項

HIV 感染症治療中に発現した有害事象については、下記のようにその原因を特定することが困難である。

- ・多剤併用療法を行っている場合、有害事象と個々の薬剤との因果関係を特定することが困難である。
  - ・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、原疾患に起因する症状であるのか、又は日和見感染の進行過程の症状であるのかを判定することは困難である。
- 一方、副作用のため、本剤若しくは他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬したまま継続投与することは、抗 HIV 薬の効果を減弱させるだけでなく、不十分な血中薬物濃度が耐性ウイルスを容易に発現させてしまうおそれがある。したがって、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。

- 7.2 本剤に加えてラミブジン含有製剤又はアバカビル含有製剤を併用投与した場合、ラミブジン又はアバカビルの血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。したがって、本剤に加えてラミブジン含有製剤又はアバカビル含有製剤の併用投与は行わないこと。
- 7.3 HIV は感染初期から突然変異が非常に起きやすく、薬剤耐性が非常に早期から発現することが知られている。なお、推奨される薬剤の組み合わせについては、海外及び本邦の最新のガイドライン<sup>1)、2)、4)</sup>、又は「治療の手引き」<sup>3)</sup>を参照のこと。
- 7.4 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。

#### 服用時間及びその理由

本剤は、食事摂取により AUC<sub>0-24</sub> はほとんど変化しないため<sup>注)</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。

注) 外国人における成績

### 3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ  
該当しない



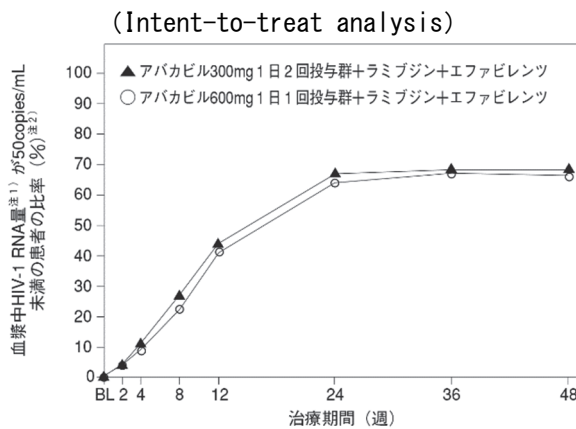
V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

＜海外において実施された臨床試験の成績＞

1) アバカビルの投与回数を比較した無作為二重盲検比較試験 (CNA30021) <sup>5)、6)、注)</sup>

治療経験がない成人の HIV 感染症患者 770 例を対象とした二重盲検比較試験 (ラムブジン 300mg 1 日 1 回とエファビレンツ 600mg 1 日 1 回の併用による、アバカビル 600mg 1 日 1 回投与群 384 例又はアバカビル 300mg 1 日 2 回投与群 386 例) を実施した。投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 400copies/mL 未満であった患者の比率は、アバカビル 600mg 1 日 1 回投与群、300mg 1 日 2 回投与群ともに 72%であった。さらに、投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の比率は、アバカビル 600mg 1 日 1 回投与群が 66%、アバカビル 300mg 1 日 2 回投与群が 68%であった。また、投与 48 週後の CD4 リンパ球数の増加量 (中央値) は、それぞれ 188/mm<sup>3</sup>、200/mm<sup>3</sup>であった。ラムブジン 300mg 及びアバカビル 600mg 1 日 1 回併用投与群において、384 例中 283 例 (73.7%) に副作用が認められ、主な副作用はめまい 73 例 (19.0%)、異常な夢 62 例 (16.1%)、不眠 54 例 (14.1%)、嘔気 53 例 (13.8%) であった。



注 1) Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR

注 2) 治療が中止されることなく血漿中 HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満を達成しかつ維持された患者の比率

血漿中 HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満を達しかつ維持された患者の比率

試験成績の要約

| 結果                         | アバカビル 600mg 1 日 1 回<br>+<br>ラムブジン+エファビレンツ<br>(n=384) | アバカビル 300mg 1 日 2 回<br>+<br>ラムブジン+エファビレンツ<br>(n=386) |
|----------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| レスポンス <sup>注1)</sup>       | 66% (72%)                                            | 68% (72%)                                            |
| ウイルス学的な治療失敗 <sup>注2)</sup> | 10% (4%)                                             | 8% (4%)                                              |
| 有害事象による中止                  | 13%                                                  | 11%                                                  |
| その他の理由による中止 <sup>注3)</sup> | 11%                                                  | 13%                                                  |

(n=Intent-to-treat analysis)

注 1) 血漿中 HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満 (400copies/mL 未満) となり投与 48 週後まで維持された患者の比率

注 2) 血漿中 HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満 (400copies/mL 未満) となったが投与 48 週後までにリバウンドを起こした患者、ウイルス学的に治療が失敗した患者、ウイルス学的な効果が不十分と判断された患者

注 3) 同意の撤回、試験途中でフォローアップ不可、プロトコール違反、症状の進行等

5) Moyle GJ, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 ; 38 (4) : 417-425.

6) 社内資料 : アバカビル・ラムブジンに関する臨床試験 [V000055]

注) 外国人における成績

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

2) 本剤とアバカビルとラミブジンの併用療法を比較した無作為オープン比較試験 (CAL30001) <sup>7), 注)</sup>

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

本剤 1 日 1 回投与群において、93 例中 45 例 (48.4%) に副作用が認められ、主な副作用は嘔気 11 例 (11.8%)、下痢 10 例 (10.8%) であった。

7) LaMarca A, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 ; 41 (5) : 598-606.

## (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

## (4) 探索的試験

該当資料なし

## (5) 検証的試験

## 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

## 2) 比較試験

該当資料なし

## 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

「我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること」については「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

注) 外国人における成績

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

## 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

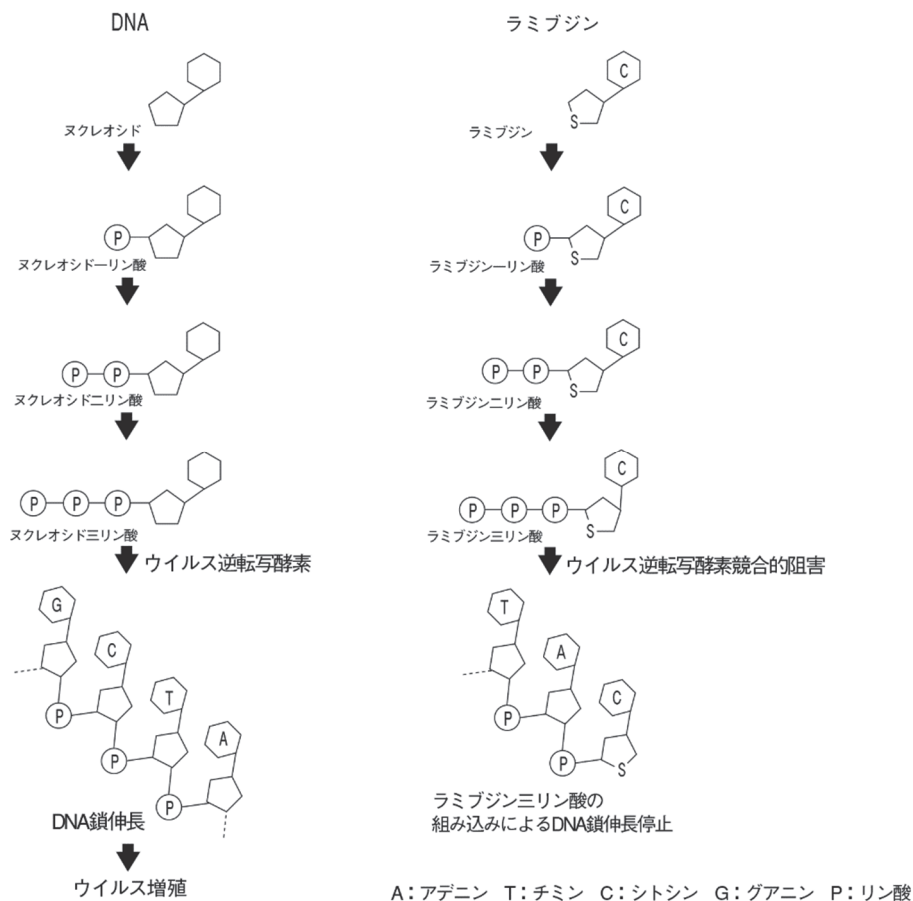
核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) : ジドブジン、アバカビル硫酸塩、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、  
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、エムトリシタビン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

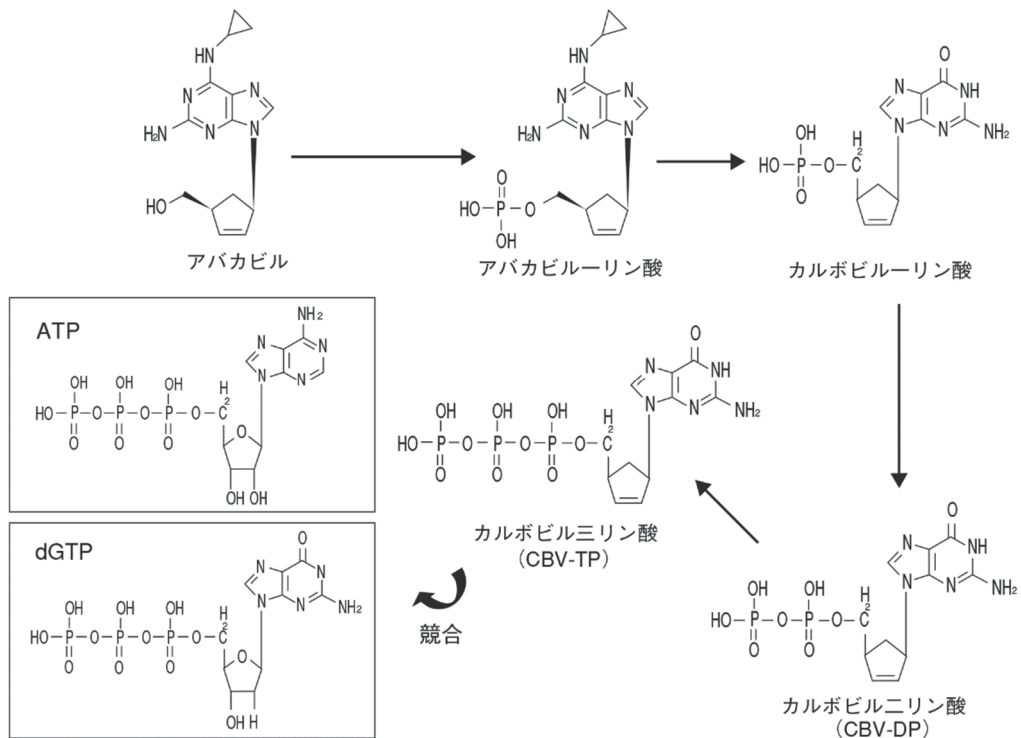
<ラミブジン><sup>8) ~10)</sup>

ラミブジンは細胞内でリン酸化され、HIV を感染させた細胞内での半減期が約 12 時間の活性化型の三リン酸化体に変換される<sup>8)</sup>。ラミブジン三リン酸化体は HIV の逆転写酵素によりデオキシシチジン三リン酸の代わりにウイルス DNA 鎖に取り込まれ、DNA 鎖の伸長を停止させることにより HIV の複製を阻害する<sup>9)</sup>。また、ラミブジン三リン酸化体は HIV の逆転写酵素を競合的に阻害する<sup>9)</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>10)</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。



<アバカビル硫酸塩><sup>11) ~13)</sup>

アバカビルは細胞内で活性化型のカルボビル三リン酸に変換される。カルボビル三リン酸は天然基質デオキシグアノシン三リン酸に代わってウイルス DNA 鎖に取り込まれ、DNA 鎖の伸長を停止させることにより HIV の複製を阻害する。また、カルボビル三リン酸は HIV 逆転写酵素を競合的に阻害する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

＜ラミブジン＞<sup>10)、14)</sup>

*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>10)</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。

＜アバカビル硫酸塩＞<sup>12)、15)、16)</sup>

アバカビルの HIV-1 に対する IC<sub>50</sub> 値は HIV-1 III B に対して 3.7~5.8μM<sup>12)</sup>、臨床分離株に対して 0.26±0.18μM (n=8)、HIV-1 BaL に対して 0.07~1.0μM であった<sup>15)</sup>。また、HIV-2 に対する IC<sub>50</sub> 値は HIV-2 (Zy) に対して 4.1μM、HIV-2 LAV-2 に対して 7.5μM であった。*In vitro* でヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) のジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、テノホビル、ザルシタビン及びジドブジン、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) のネビラピン、及びプロテアーゼ阻害剤 (PI) のアンブレナビルとの相加又は相乗作用が認められた。また、ヒト末梢血単核球から活性化リンパ球を除いた場合に、より強い抗 HIV 作用を示したことから、アバカビルは静止細胞でより強く抗ウイルス作用を示すものと考えられる<sup>16)</sup>。

2) 薬剤耐性

＜ラミブジン＞<sup>17) ~22)</sup>

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、HIV 逆転写酵素の活性部位に近い 184 番目のアミノ酸のメチオニンからバリンへの変異 (M184V) がみられる<sup>17)</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>17)、18)</sup>、*in vitro* でのウイルスの複製能力は低下する<sup>19)</sup>。

*In vitro* において、ジドブジン耐性臨床分離株にラミブジン耐性変異を導入すると、ジドブジンに対する感受性は回復することが確認されている。また、抗 HIV 薬の治療経験のない患者にジドブジン及びラミブジンを併用することにより、ジドブジン耐性ウイルスの出現が遅延する<sup>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>21)、22)</sup>。

＜アバカビル硫酸塩＞<sup>13)、15)</sup>

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

3) 交差耐性

＜ラミブジン＞<sup>13)、18)、20)、23)、24)</sup>

ジドブジン及びサニルブジンは、ラミブジン耐性 HIV-1 に対し抗ウイルス活性を維持する<sup>18)、20)、23)</sup>。アバカビルは M184V 変異のみが認められているウイルスに対しては、抗ウイルス活性を維持する<sup>13)</sup>。また、ジダノシン及びザルシタピンは、M184V 変異ウイルスに対して感受性が低下するという *in vitro* での報告があるが、これらの感受性の低下と臨床効果の関係は明らかにされていない<sup>24)</sup>。

＜アバカビル硫酸塩＞<sup>13)</sup>

2 種以上のアバカビル関連耐性変異を獲得した HIV-1 株のうち数種は、*in vitro* でラミブジン、ジダノシン及びザルシタピンに対して交差耐性を示し、一方、ジドブジン及びサニルブジンには感受性を示した。アバカビルと HIV プロテアーゼ阻害剤とは標的酵素が異なることから、両者間に交差耐性が発生する可能性は低く、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬も逆転写酵素の結合部位が異なることから、交差耐性を示す可能性は低いものと考えられる。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

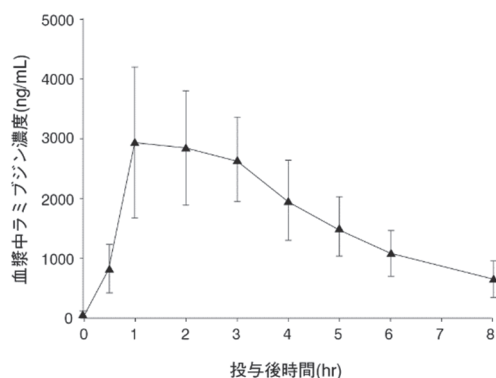
#### (2) 最高血中濃度到達時間

HIV 感染患者 (n=9) に本剤 (ラミブジン 300mg 及びアバカビル 600mg を含有する配合剤) 1 錠を空腹時に単回経口投与した時のラミブジンの  $t_{max}$  (中央値) は 2.0 時間、アバカビルの  $t_{max}$  (中央値) は 1.0 時間であった<sup>25)</sup>。

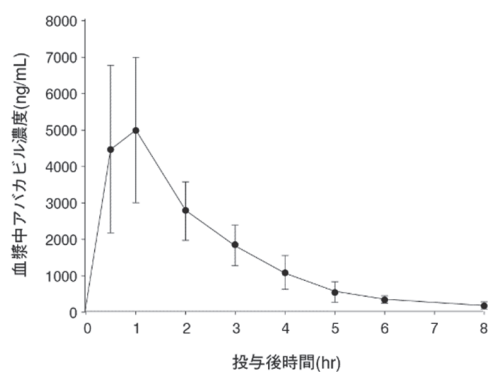
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 本剤の単回投与時の血漿中濃度 (患者)<sup>25)</sup>

HIV 感染症患者 9 例に本剤を空腹時単回経口投与した時のラミブジン、アバカビルの血漿中濃度の推移を図に、薬物動態パラメータを表に示した。



ラミブジンの血漿中濃度の推移 (平均値±標準偏差、9 例)



アバカビルの血漿中濃度の推移 (平均値±標準偏差、9 例)

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

本剤単回投与後の薬物動態パラメータ

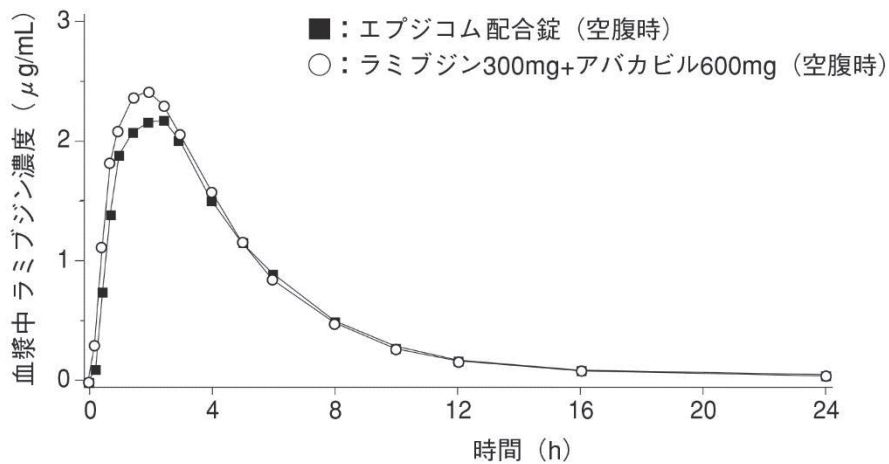
|       | $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $AUC_{last}$ ( $\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$ ) | $AUC_{0-\tau}$ ( $\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{max}$ 注1) (h) | $t_{1/2}$ (h)  |
|-------|--------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|----------------|
| ラミブジン | $3.58\pm 0.61$                 | $13.81\pm 3.56$                                | $16.30\pm 5.058$                                 | 2.00 (1.00-3.00)  | $2.49\pm 0.55$ |
| アバカビル | $5.68\pm 2.04$                 | $12.56\pm 4.01$                                | $12.89\pm 4.22$                                  | 1.00 (0.50-1.03)  | $1.50\pm 0.16$ |

平均値±標準偏差、9例 注1) 中央値 (範囲)

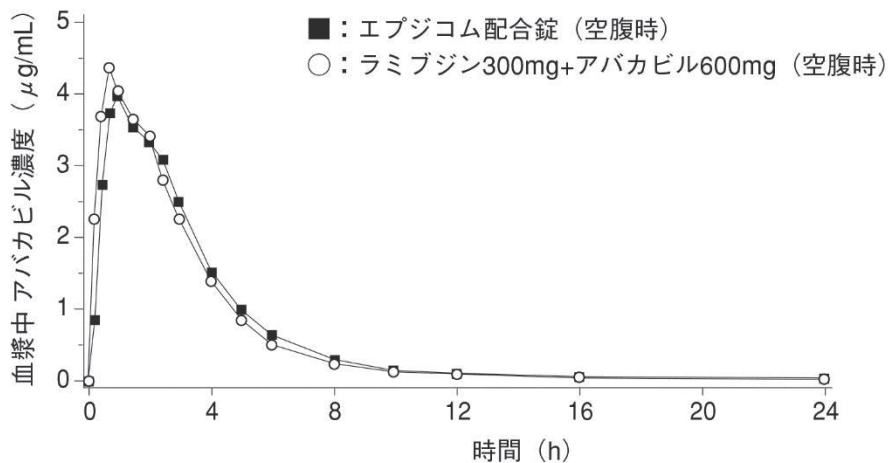
2) 本剤の単独投与若しくはラミブジン製剤とアバカビル硫酸塩製剤併用投与での成績注)

(生物学的同等性)

健康成人 25 例に、本剤 1 錠、及びエプジビル錠 (ラミブジン 150mg を含有する製剤) 及びザイアジェン錠 (アバカビル 300mg を含有する製剤) 各 2 錠を空腹時単回経口投与し、生物学的同等性を評価した。本剤投与時とラミブジン製剤及びアバカビル硫酸塩製剤の併用投与時のラミブジン及びアバカビルの  $AUC_{last}$ 、 $AUC_{\infty}$  及び  $C_{max}$  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 0.80~1.25 の範囲内) を満たし、生物学的同等性が示された。



ラミブジンの血漿中薬物濃度の推移



アバカビルの血漿中薬物濃度の推移

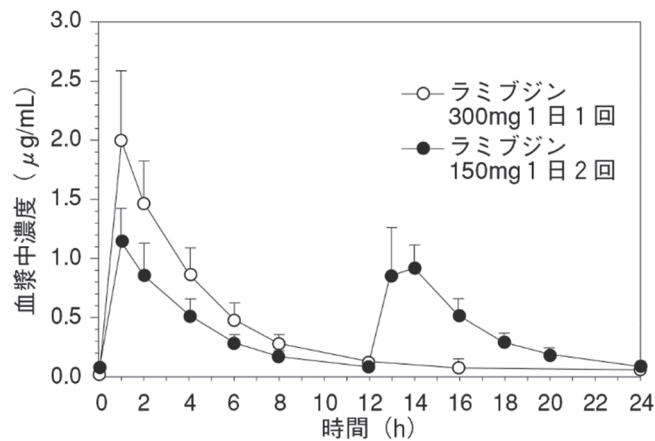
注) 外国人における成績

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

3) ラミブジン単独投与での成績<sup>26)、27)、注)</sup>

成人 HIV 感染者にラミブジン 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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/mL であった<sup>26)</sup>。

健康成人 (60 例) にラミブジン 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<sub>0-24</sub> は 150mg 1 日 2 回投与したときと生物学的に同等であった<sup>27)</sup>。

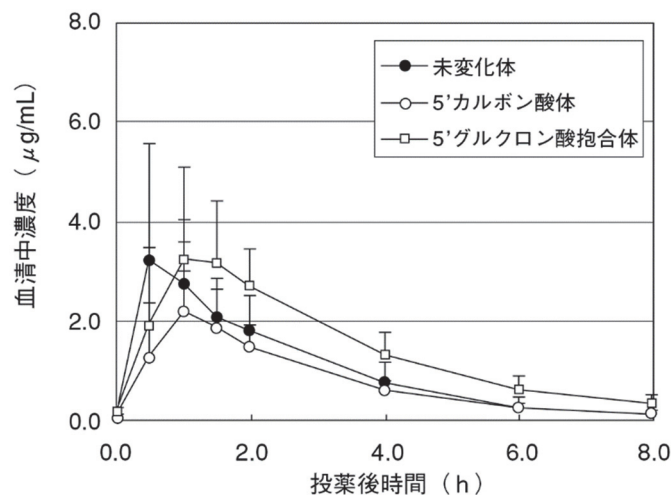


ラミブジンの血漿中濃度の推移 (平均値±標準偏差)

## 4) アバカビル硫酸塩単独投与での成績

a) 日本人患者における単回投与時の血清中濃度推移<sup>28)</sup>

HIV 感染症患者 (n=6) にアバカビル 300mg を単回経口投与した場合の血清中濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示した。未変化体の血清中濃度は、アバカビル投与後約 1 時間で最高濃度に達し、消失半減期は約 1.4 時間であった。また、アバカビルの投与後 8 時間までの投与量に対する尿中排泄率は、1.5~4.2%であった。



アバカビルの血清中濃度の推移 (6 例の平均値±標準偏差)

注) 外国人における成績

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



VII. 薬物動態に関する項目

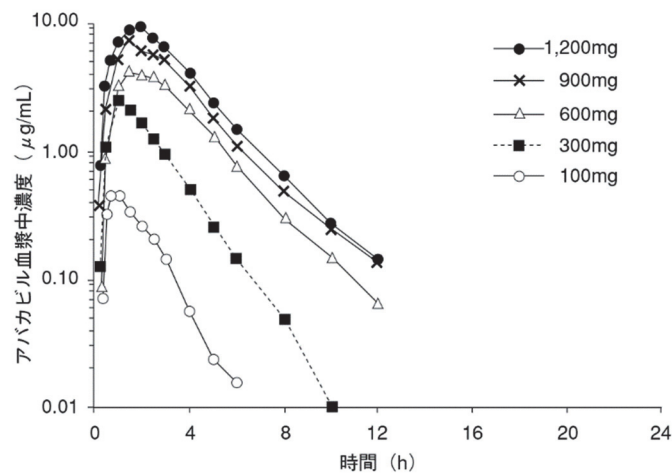
薬物動態パラメータ

|              | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $AUC_{\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | $t_{1/2}$ (h) |
|--------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|---------------|
| アバカビル        | 1.0 $\pm$ 0.6 | 3.9 $\pm$ 1.6                  | 8.3 $\pm$ 3.5                                    | 1.4 $\pm$ 0.3 |
| 5'-カルボン酸体    | 1.2 $\pm$ 0.7 | 2.5 $\pm$ 1.2                  | 6.3 $\pm$ 2.4                                    | 1.6 $\pm$ 0.2 |
| 5'-グルクロン酸抱合体 | 1.2 $\pm$ 0.7 | 3.7 $\pm$ 1.4                  | 12.2 $\pm$ 4.3                                   | 1.9 $\pm$ 0.4 |

n=6, 平均値 $\pm$ 標準偏差

b) 外国人患者における単回投与時の血漿中濃度推移<sup>29)</sup>、注)

HIV 感染症患者 (n=12) を対象にアバカビル 100、300、600、900、1,200mg を単回経口投与した場合、 $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  は投与量に依存して上昇した。未変化体の血漿中濃度は投与約 1.5 時間後に最高濃度に達し、消失半減期は約 1.5 時間であった<sup>29)</sup>。



HIV 感染症患者における単回経口投与後の血漿中アバカビル濃度

薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | n  | $t_{max}$ (h)   | $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{1/2}$ (h)   | $AUC_{\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) |
|----------|----|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------|
| 100      | 11 | 1.15 $\pm$ 0.53 | 0.58 $\pm$ 0.34                | 0.87 $\pm$ 0.18 | 0.99 $\pm$ 0.66                                  |
| 300      | 9  | 1.03 $\pm$ 0.29 | 2.87 $\pm$ 1.28                | 1.18 $\pm$ 0.16 | 6.00 $\pm$ 2.75                                  |
| 600      | 8  | 1.71 $\pm$ 0.76 | 4.73 $\pm$ 1.48                | 1.74 $\pm$ 0.53 | 15.71 $\pm$ 7.52                                 |
| 900      | 8  | 1.60 $\pm$ 0.53 | 8.10 $\pm$ 2.57                | 1.74 $\pm$ 0.44 | 25.04 $\pm$ 11.70                                |
| 1,200    | 8  | 1.56 $\pm$ 0.42 | 9.62 $\pm$ 3.21                | 1.67 $\pm$ 0.24 | 32.81 $\pm$ 13.68                                |

平均値 $\pm$ 標準偏差

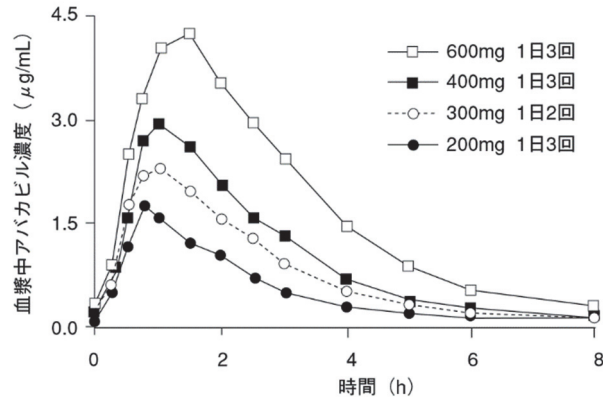
●本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている<sup>30)</sup>。

注) 外国人における成績

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

c) 外国人患者における反復投与時の血漿中濃度推移 (CNA2001)<sup>31)</sup>、注)

成人 HIV 感染症患者 79 例を対象にアバカビル 200mg、300mg、400mg 及び 600mg をそれぞれ 1 日目に単回経口投与後、2 日目より 1 日 3 回、1 日 2 回、1 日 3 回、1 日 3 回の反復経口投与を行った。アバカビル 300mg を 1 日 2 回反復投与した場合の定常状態における  $C_{max}$  は約 3 $\mu$ g/mL、12 時間までの AUC は約 6 $\mu$ g $\cdot$ h/mL で、いずれも用量依存的に増加した。



定常状態における血漿中アバカビル濃度推移

アバカビルを反復投与した場合の薬物動態パラメータ

| 投与方法          | 時期    | n  | $t_{max}$ (h)   | $C_{max}$ ( $\mu$ g/mL) | $t_{1/2}$ (h)   | AUC <sub>0-x</sub> * ( $\mu$ g $\cdot$ h/mL) |
|---------------|-------|----|-----------------|-------------------------|-----------------|----------------------------------------------|
| 200mg<br>1日3回 | 単回投与後 | 19 | 1.05 $\pm$ 0.45 | 1.48 $\pm$ 0.49         | 1.11 $\pm$ 0.33 | 2.58 $\pm$ 0.82                              |
|               | 4週間後  | 18 | 0.99 $\pm$ 0.43 | 2.09 $\pm$ 0.56         | 1.50 $\pm$ 0.52 | 3.88 $\pm$ 1.27                              |
| 300mg<br>1日2回 | 単回投与後 | 19 | 1.07 $\pm$ 0.66 | 2.50 $\pm$ 1.11         | 1.82 $\pm$ 2.51 | 4.54 $\pm$ 1.88                              |
|               | 4週間後  | 20 | 1.00 $\pm$ 0.50 | 3.00 $\pm$ 0.89         | 1.45 $\pm$ 0.32 | 6.02 $\pm$ 1.73                              |
| 400mg<br>1日3回 | 単回投与後 | 18 | 1.19 $\pm$ 0.78 | 2.98 $\pm$ 1.00         | 1.34 $\pm$ 0.30 | 6.78 $\pm$ 2.78                              |
|               | 4週間後  | 18 | 1.11 $\pm$ 0.42 | 3.61 $\pm$ 1.01         | 1.34 $\pm$ 0.37 | 7.63 $\pm$ 1.91                              |
| 600mg<br>1日3回 | 単回投与後 | 20 | 1.63 $\pm$ 0.85 | 4.26 $\pm$ 1.19         | 1.70 $\pm$ 0.65 | 11.37 $\pm$ 2.40                             |
|               | 4週間後  | 17 | 1.39 $\pm$ 0.61 | 4.95 $\pm$ 1.15         | 1.44 $\pm$ 0.26 | 13.32 $\pm$ 2.09                             |

\*1日3回投与群では AUC<sub>0-8</sub>, 1日2回投与群では AUC<sub>0-12</sub>

平均値 $\pm$ 標準偏差

●本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている<sup>30)</sup>。

注) 外国人における成績

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### 5) 腎機能障害を有する成人における薬物動態<sup>注)</sup>

<ラミブジン>

腎機能の低下した HIV 感染症患者にラミブジン 300mg を単回経口投与し、血清中未変化体濃度を測定した。その結果、表に示すようにクレアチニンクリアランスの低下につれて、AUC 及び C<sub>max</sub> が増加し、半減期が延長し、見かけの全身クリアランス (CL<sub>o</sub>/F) が減少した<sup>32)</sup>。

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 | C <sub>max</sub> (ng/mL) | t <sub>1/2</sub> (h) | AUC <sub>0-6</sub> (ng・h/mL) | CL <sub>o</sub> /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                          |

CL<sub>o</sub> (oral serum clearance) =dose/AUC<sub>∞</sub>

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

| クレアチニンクリアランス (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。

<アバカビル硫酸塩>

腎機能障害患者 (GFR : <10mL/min) におけるアバカビルの薬物動態は、腎機能が正常な患者の薬物動態と同様であった<sup>33)</sup>。

### 6) 肝機能障害を有する成人における薬物動態<sup>注)</sup>

<ラミブジン>

中等度及び重度の肝障害を有する患者における成績より、ラミブジンの薬物動態は、肝障害によって重大な影響を受けないことが示されている<sup>34)</sup>。

<アバカビル硫酸塩>

軽度の肝障害 (Child-Pugh 分類の合計点数 : 5) を有する HIV 感染症患者におけるアバカビルの薬物動態を検討した結果、AUC 及び消失半減期は肝障害を有さない HIV 感染症患者のそれぞれ 1.89 倍及び 1.58 倍であった。代謝物の体内消失速度にも変化が認められたが、AUC は肝障害による影響を受けなかった。なお、これら患者に対する推奨投与量は明らかでない<sup>35)</sup>。

注) 外国人における成績

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

#### 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

5. 2本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるので、ラミブジン又はアバカビルの用量調節が必要な次の患者には個別のラミブジン製剤 (エピビル錠) 又はアバカビル製剤 (ザイアジェン錠) を用いること。

- ・腎機能障害 (クレアチニンクリアランス (Ccr) が50mL/min未満) を有する患者 [9.2.1、16.6.1参照]
- ・軽度又は中等度の肝障害患者 [9.3.2、16.6.2参照]

7) 薬物相互作用<sup>36)、37)、注)</sup>

アバカビルは、アバカビルの主代謝酵素であるアルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害しなかった。また、ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験において、臨床用量での血漿中濃度では CYP2D6、2C9 及び 3A4 を阻害しないことが示唆された。

ヒト肝スライスを用いた *in vitro* 試験において、HIV プロテアーゼ阻害剤であるアンプレナビルはアバカビルの代謝を阻害しなかった。

HIV 感染症患者 25 例を対象にアバカビル 600mg をエタノール 0.7g/kg と併用して単回投与した場合、アバカビルの  $AUC_{\infty}$  の上昇及び  $t_{1/2}$  の延長がみられたが臨床上重要なものではなかった。また、アバカビルはエタノールの薬物動態に影響を示さなかった<sup>36)</sup>。

HIV 感染症患者 15 例を対象にアバカビル 600mg とジドブジン 300mg 及びラミブジン 150mg のどちらか 1 剤あるいは両剤を併用した場合、いずれの併用においても併用薬によるアバカビル血中濃度への影響はみられなかった。一方、アバカビルと併用したラミブジンの  $AUC_{\infty}$  及び  $C_{max}$  は、ジドブジン併用、非併用に関わらずいずれも低下した。また、アバカビルと併用したジドブジンは、ラミブジン併用時及び非併用時において  $AUC_{\infty}$  の上昇がみられたが、 $C_{max}$  は低下した。これらの変化は臨床上重要なものではなかった<sup>37)</sup>。

## (4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響<sup>注)</sup>

## 1) 食事の影響

健康成人 25 例に、高脂肪食（約 1,000kcal、約 50%が脂肪由来）摂取後に本剤を経口投与した時、空腹時投与時と比較して、ラミブジンの  $AUC_{last}$ 、 $AUC_{\infty}$ 、 $C_{max}$ 、及びアバカビルの  $AUC_{last}$ 、 $AUC_{\infty}$  に変化は認められなかったが、アバカビルの  $C_{max}$  は 24%低下した。

## 2) 併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

## (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

該当資料なし

## (2) 吸収速度定数

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

該当資料なし

<アバカビル硫酸塩>

該当資料なし

注) 外国人における成績

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) バイオアベイラビリティ<sup>注)</sup>

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

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<sup>38)</sup>。

<アバカビル硫酸塩>

成人 HIV 感染者に 300mg を 1 日 2 回投与した場合の生物学的利用率は約 83%であった<sup>30)</sup>。

### (4) 消失速度定数

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

該当資料なし

<アバカビル硫酸塩>

該当資料なし

### (5) クリアランス<sup>注)</sup>

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

399mL/min (成人 HIV 感染症患者 20 例に 0.25~8mg/kg を静脈内投与時)<sup>38)</sup>

<アバカビル硫酸塩>

13.4mL/min/kg (HIV 感染患者 9 例にアバカビル 300mg を単回経口投与時)<sup>39)</sup>

### (6) 分布容積<sup>注)</sup>

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

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<sup>38)</sup>。

<アバカビル硫酸塩>

見かけの分布容積は約 0.86L/kg<sup>30)</sup>、<sup>15)</sup>。

### (7) 血漿蛋白結合率<sup>注)</sup>

併用による該当資料なし

<ラミブジン>

低い (<36% *in vitro*)<sup>40)</sup>

<アバカビル硫酸塩>

*In vitro* において、アバカビルは 10µg/mL までの添加濃度範囲で、ヒト血漿蛋白結合率は 49%と一定であった<sup>15)</sup>。

注) 外国人における成績

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

### 3. 吸収

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

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<sup>注)</sup>。

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    |           |           |           |
|-------|---------|-----------|-----------|-----------|
|       | 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)

<アバカビル硫酸塩>

吸収部位は消化管で、吸収率は良好である。

### 4. 分布

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

成人 HIV 感染者に 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>41)、注)</sup>。

<アバカビル>

HIV 感染症患者 6 例を対象にアバカビル 150mg を静脈内投与した時の見かけの分布容積は約 0.86L/kg であり、広く組織に分布することが示唆された<sup>15)、30)、注)</sup>。

アバカビルは 10µg/mL までの添加濃度範囲で、ヒト血漿タンパク結合率は 49%と一定であった。また、血液及び血漿中放射能濃度が同じであったことから、本薬は血球に直ちに分布することが示された<sup>15)、注)</sup>。

HIV 感染症患者におけるアバカビルの脳脊髄液 (CSF) への移行は良好で、血漿中 AUC に対する CSF 中 AUC の比は 30~44%であった<sup>15)、31)、注)</sup>。アバカビル 600mg 1 日 2 回投与時の最高濃度の実測値は IC<sub>50</sub> (0.08µg/mL あるいは 0.26µM) の 9 倍であった<sup>15)、注)</sup>。

#### (1) 血液-脳関門通過性<sup>注)</sup>

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

通過する<sup>41)</sup>

<アバカビル硫酸塩>

通過する<sup>15)、31)</sup>

注) 外国人における成績

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 血液－胎盤関門通過性<sup>注)</sup>

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

移行する<sup>42)</sup>

<アバカビル硫酸塩>

該当資料なし

(参考) 動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤通過性であることが示されている。また、動物(ラットのみ)において、アバカビルの 500mg/kg/日又はそれ以上の投与量(ヒト全身曝露量(AUC)の32~35倍)で、胚又は胎児に対する毒性、すなわち、胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加が認められたとの報告がある。分娩前後において毒性を示さなかった量は160mg/kg/日(ヒト全身曝露量(AUC)の約10倍)であった。これらの異常はウサギでは認められていない<sup>15)</sup>。

胎盤・胎児移行性

妊娠19日目のラットに<sup>14</sup>C-アバカビルを経口投与したところ、母体組織及び胎児に分布した。投与後1時間には、母体において腎臓、消化管、副腎及び肝臓にもっとも高い放射能が認められた。投与後6時間までに放射能は母体の大部分の組織から消失したが、消化管、腎臓、副腎及び肝臓でもっとも高い放射能が認められた。一方、胎児組織の放射能は投与後1時間に比べて逆に増加したが、胎児血液とほぼ同レベルであった。投与後48時間には、母体において副腎及び肝臓にもっとも高い放射能が認められたが、大部分の組織では放射能は認められなかった。一方、胎児においては放射能は認められなかった。

### (3) 乳汁への移行性<sup>注)</sup>

配合剤投与による該当資料なし

<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。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週間まで投与したとき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。また、ラミブジン150mgを1日2回、ジドブジン300mgを1日2回と併用したとき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>43)</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。

<アバカビル硫酸塩>

アバカビルの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は0.9であることが報告されている<sup>44)</sup>。

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感染をさけるため、授乳を避けるよう助言している<sup>40)</sup>。

注) 外国人における成績

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

(4) 髄液への移行性<sup>注)</sup>

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

成人 HIV 感染症患者にラミブジン 4~10mg/kg を 1 日 2 回 2 週間以上反復経口投与した時、投与 2 時間後の脳脊髄液中濃度は血中濃度の約 6%であった<sup>41)</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血中濃度の 14.2%であった<sup>40)</sup>。

<アバカビル硫酸塩>

HIV 感染症患者におけるアバカビルの脳脊髄液 (CSF) への移行は良好で、血漿中 AUC に対する CSF 中 AUC の比は 30~44%であった<sup>15)、31)</sup>。アバカビル 600mg 1 日 2 回投与時の最高濃度の実測値は 0.72µg/mL (2.58µM) (投与 3~4 時間後) で、IC<sub>50</sub> 値 (0.08µg/mL あるいは 0.26µM) の 9 倍であった<sup>15)</sup>。

## (5) その他の組織への移行性

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

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>45)、注)</sup>。

<アバカビル硫酸塩>

該当資料なし

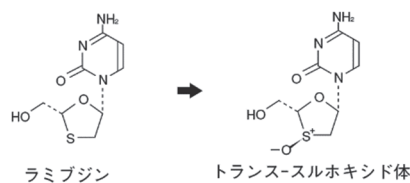
## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>注)</sup>

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

ヒトでの主代謝物はトランス-スルホキシド体 (1-[(2*R*,5*S*)-trans-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-3-oxide-5-yl]cytosine) であった。成人 HIV 感染者に 2mg/kg を経口投与した時、投与後 12 時間尿中にトランス-スルホキシド体が投与量の 5.2%存在した<sup>40)</sup>。また血中濃度が定常状態での未変化体排泄率は約 73%であり、腎排泄がラミブジンの体内からの除去の主要な経路であることが示された。



ラミブジンの代謝経路

注) 外国人における成績

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

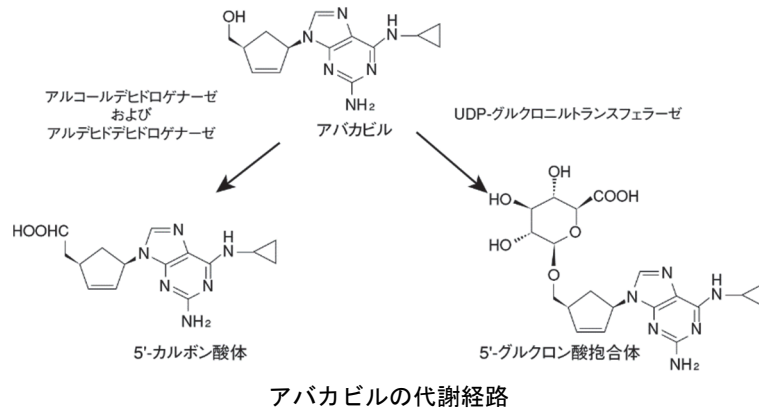


## VII. 薬物動態に関する項目

### <アバカビル硫酸塩>

ヒトでの主代謝物は、5'-カルボン酸体及び5'-グルクロン酸抱合体であった<sup>31)</sup>。ヒト肝由来試料を用いた *in vitro* 試験から、アバカビルは肝可溶性画分により酸化代謝を受け5'-カルボン酸体を生成したが、肝ミクロソーム画分ではアバカビルの酸化代謝は起こらなかった。アバカビルの酸化代謝にはチトクローム P-450 ではなく、アルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼが関与していた。なお、これらの代謝物には抗ウイルス活性はなかった。

アバカビルは細胞内で活性代謝物であるカルボビル三リン酸に代謝される。HIV 感染症患者 20 例にアバカビル 300mg 1 日 2 回投与した時の定常状態における細胞内カルボビル三リン酸の半減期は 20.6 時間であった<sup>46)</sup>。



アバカビルの代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

#### <ラミブジン>

該当資料なし

(参考) ラミブジンをラットに 3 ヶ月間経口投与し、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 (社内資料)。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>47)</sup>、注)。

#### <アバカビル硫酸塩>

アバカビルの酸化代謝にはチトクローム P-450 ではなく、アルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼが関与していた。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

配合剤投与による該当資料なし

#### <ラミブジン>

該当資料なし

#### <アバカビル硫酸塩>

該当資料なし

注) 外国人における成績

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

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

＜ラミブジン＞

代謝物に活性なし（トランス-スルホキシド体）

＜アバカビル硫酸塩＞

代謝物に活性なし（5'-カルボン酸体、5'-グルクロン酸抱合体）<sup>15)</sup>

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

＜ラミブジン＞

該当資料なし

＜アバカビル硫酸塩＞

該当資料なし

## 6. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

配合剤投与による該当資料なし

＜ラミブジン＞

主に腎<sup>40)</sup>

＜アバカビル硫酸塩＞

主に腎

## (2) 排泄率

配合剤投与による該当資料なし

＜ラミブジン＞

成人 HIV 感染症患者に 2mg/kg を経口投与した時、投与後 12 時間尿中にトランス-スルホキシド体が投与量の 5.2% 存在した。また、血中濃度が定常状態での未変化体排泄率は約 73% であり、腎排泄がラミブジンの体内からの除去の主要な経路であることが示された<sup>40)、注)</sup>。

＜アバカビル硫酸塩＞

HIV 感染症患者 6 例を対象に <sup>14</sup>C 標識アバカビル 600mg を単回経口投与後、薬物体内動態を検討した。投与後 240 時間までに総放射能の約 99% が排泄され、主な排泄経路は尿（約 83%）であり、糞中には約 16% 排泄された。尿中に排泄された放射能の約 1% は未変化体であり、約 30% が 5'-カルボン酸体、約 36% が 5'-グルクロン酸抱合体であった<sup>31)、注)</sup>。

<sup>14</sup>C-アバカビル単回投与時の尿・糞中排泄率

| 投与量   | n | 尿中排泄率 (% of dose) |            |              |            | 糞中排泄率 (% of dose) |
|-------|---|-------------------|------------|--------------|------------|-------------------|
|       |   | 未変化体              | 5'-カルボン酸体  | 5'-グルクロン酸抱合体 | 総放射能       |                   |
| 600mg | 6 | 1.22±1.37         | 29.69±5.87 | 35.80±14.68  | 83.26±5.05 | 16.13±2.23        |

平均値±標準偏差

●本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている<sup>30)</sup>。

注) 外国人における成績

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度<sup>注)</sup>

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

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 <sup>†</sup> |
|      | 8.0         | 21.8±3.8  | 66±2                          | 80±3  | 85±3 <sup>†</sup>  |
| 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。

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 15 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)

<アバカビル硫酸塩>

該当資料なし

注) 外国人における成績

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

## 7. トランスポーターに関する情報

<ラミブジン>

*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>48)、49)</sup>。

<アバカビル硫酸塩>

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析<sup>注)</sup>

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

一部が除去される<sup>50)</sup>。

<アバカビル硫酸塩>

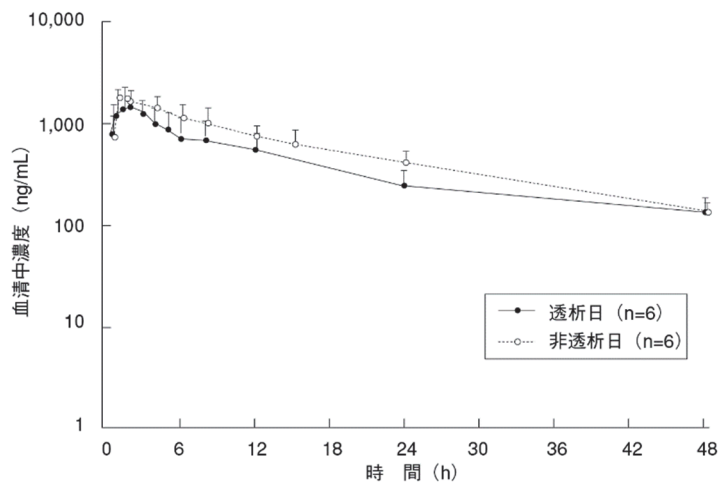
該当資料なし

(2) 血液透析<sup>注)</sup>

配合剤投与による該当資料なし

<ラミブジン>

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>51)</sup>。



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とき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  | C <sub>max</sub> (µg/mL) | t <sub>max</sub> (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

t<sub>max</sub> は中央値及び範囲 C<sub>max</sub> 及び AUC は容量を 300mg に正規化した値。

注) 外国人における成績

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

## VII. 薬物動態に関する項目

<アバカビル硫酸塩>

ダイアリザンス 60–80mL/min の透析器により 4 時間の血液透析で 24% 除去されたとの報告がある<sup>52)、注)</sup>。

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

注) 外国人における成績

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

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

##### 1.1 過敏症：

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

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

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

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

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

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

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

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

#### （解説）

##### 1.1 過敏症：

###### 1.1.1、1.1.2

海外臨床試験\*において、アバカビル投与患者の約 5%に過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。本剤の投与に際しては、以下について十分注意すること。

\*アバカビル含有製剤を 24 週間以上投与した 34 の臨床試験成績

アバカビルの投与開始時～継続中

●アバカビルによる過敏症は、通常、投与開始日～治療開始 6 週以内（中央値 11 日）に発現する。しかしながら、アバカビル含有製剤投与中は常に過敏症が発現する可能性があるため、全投与期間を通じて観察を十分に行うこと。

●アバカビルによる過敏症の特徴は多臓器及び全身に症状を認めることであり、その症状はアバカビル含有製剤の投与継続により悪化する。

アバカビル含有製剤による過敏症発現症例の概要は、「1. 警告内容とその理由」の項及び（解説）1.1.3、1.1.4 参照。

- 患者にアバカビルによる過敏症について説明する際に、下記の徴候又は症状が発現した場合は、直ちに担当医へ報告するよう患者に指導すること。

- |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 皮疹が起こった場合</li> <li>2. 下記の4つのグループのうち2つ以上のグループにあてはまる症状が起こった場合             <ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱</li> <li>・吐き気、嘔吐、下痢、腹痛</li> <li>・ねむけ、倦怠感、筋肉や関節の痛み、頭痛</li> <li>・息切れ、のどの痛み、せき</li> </ul> </li> </ol> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- 「過敏症を注意するカード（「ⅩⅢ. 備考」を参照）」には上記の過敏症の徴候又は症状が患者向けに記載されているため、常に携帯するよう患者に指導すること。また「ザイアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリーメク配合錠の服用にあたって（「ⅩⅢ. 備考」を参照）」には、過敏症を含め、本剤を使用する際の注意事項を記載している。患者に説明する際に活用すること。
- アバカビルによる過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止すること。

#### 1.1.3 アバカビルによる過敏症を発現した患者には、アバカビル含有製剤を決して再投与しないこと。

本製剤を再投与した場合、数時間以内に、生命を脅かすほどの血圧低下や致死的症状等を含む、さらに重篤な過敏症状が発現する可能性がある。

患者が過敏症を疑い、自己の判断で本剤の服薬を中断した後に服薬を再開する場合にも、上記の副作用が発現するおそれがある。患者に、過敏症が疑われる場合は必ず医師に相談し、自己の判断で服薬を中止しないように指導すること。

海外において、アバカビル含有製剤の再投与後にアナフィラキシーが発現した症例<sup>53)</sup>を以下に示す。

#### 症例概要

51歳、男性。  
 HIV感染症に対し、アバカビル、エファビレンツ、サキナビル、リトナビルの投与を開始。  
 1週間後、発熱（39.4℃）、悪寒戦慄、下痢、斑状紅斑性発疹及び口腔粘膜炎を発現し入院した。すべての抗ウイルス薬の投与を中止し、プレドニゾンにて処置を行い、回復した。  
 退院1週間後、エファビレンツを再投与したところ、再び発熱、発疹が発現したため、アセトアミノフェンで治療した。  
 患者は、選択可能なサルベージ療法のオプションが少なく、過敏反応はエファビレンツに関連があると考えられたため、観察を行いながらアバカビルの再投与を行った。  
 アバカビルの再投与（300mg）1時間後、息切れ及び胸部絞扼感を伴うアナフィラキシーが発現した。発熱（39.4℃）、悪寒及び発疹も認めた。メチルプレドニゾン、エピネフリン及びジフェンヒドラミンにて処置を行った。  
 入院中、患者は胸部絞扼感を訴え、身体所見にてびまん性紅皮症を認めたが、両肺野にラ音は聴取されなかった。アバカビルの投与10時間後、収縮期血圧が140mmHgから60mmHgまで著しく低下した。積極的な輸液の投与にもかかわらず、血圧低下は持続したため、集中治療室に移された。十分な血圧を維持するため、18時間、塩酸フェニレフリン注の投与を必要とした。心電図にて、外側壁の虚血が推測されたが、CPKの上昇は認めなかった。抗ヒスタミン剤及び高用量のコルチコステロイド剤の投与にもかかわらず、39.4℃を超える発熱は48時間持続した。口腔粘膜炎の再発も認めた。入院3日目、発熱及び紅皮症は軽快し始め、入院5日目に後遺症も無く退院した。

#### 1.1.4 アバカビルによる過敏症が否定できない場合には、本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。

呼吸器疾患（肺炎、気管支炎、咽頭炎）、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えられる症状が発現した場合や、胸部X線像異常（主に浸潤影を呈し、限局する場合もある）が認められた場合でも、アバカビルによる過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。アバカビルが投与継続又は再投与された結果、重篤な症状が発現した症例が報告されている。

症例概要<sup>54)</sup>

ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、ザルシタビン、サニルブジン、ネビラピン、リトナビル、サキナビルによる治療歴あり。  
 アバカビル、ジダノシン、ネルフィナビルの投与開始。2日後下痢が発現し、8日目に40℃の発熱が発現。入院時、発熱、紅斑、低血圧、臨床検査値異常（白血球1000/mm<sup>3</sup>、血清クレアチニン増加1.5mg/dL、CRP 8.5mg/dL、白血球尿、細菌尿、血漿フィブリンモノマー/ダイマーの上昇）が認められ、尿路性敗血症が示唆された。抗レトロウイルス薬は中止され、抗生剤治療（スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム、Roxithromycin）を開始。2日以内に発熱消失、臨床検査値正常化し、患者は回復した。4日後、抗レトロウイルス治療を再開。アバカビル投与2時間後、発熱、頻脈、血圧低下（70/30mmHg）、乏血性ショックが発現し、アドレナリン及び8Lの補液投与にも難治性であった。白血球減少（1500/mm<sup>3</sup>）、血清クレアチニン増加（1.3mg/dL）が認められた。高用量のデキサメタゾン及び抗ヒスタミン剤の投与により循環系の安定をはかった。アバカビル治療患者に対しては、治療開始4週間は注意深く観察するべきである。高熱の発現は感染症の併発と誤解し、再投与によって致命的な結果をもたらす可能性がある。

1.1.5 患者に過敏症について必ず説明し、「過敏症を注意するカード（「XⅢ. 備考」の項参照）」を常に携帯するよう指示すること。また、本剤による過敏症を発現した患者には、二度とアバカビル含有製剤（本剤、ザイアジェン錠又はトリーメク配合錠）を服用しないよう十分指導すること。

アバカビル含有製剤の再投与を防ぐために、「再投与禁止カード（「XⅢ. 備考」を参照）」を作成している。アバカビルによる過敏症を発現した患者には本カードを渡し、担当医又は医療機関を変える場合には新しい担当医に本カードを提示し、アバカビルによる過敏症の既往歴があることを伝えるよう十分指導すること。

また、投与中止後、患者が間違えて本剤を再び服用しないように、患者の手元に本剤を残さないよう注意すること。

1.2 ラミブジンは、1日1回100mg投与にてB型慢性肝炎に対する有効性が示されており、国内では同疾患の治療薬（ゼフィックス®錠100）としての承認を有している。

B型慢性肝炎に対するラミブジンの投与終了後に、B型肝炎ウイルス（HBV）の再増殖に起因すると考えられるB型慢性肝炎の再燃が報告されており、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た場合にも、本剤の投与期間終了後にB型肝炎が再燃するおそれがある。

したがって、本剤を投与中止する場合には、投与中止後少なくとも4ヵ月間は2週間毎に患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、ALT（GPT）及び必要に応じ総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けること。

B型肝炎の再燃が認められた場合には、ラミブジンの再投与や肝庇護剤の投与等適切な処置を行うこと。

B型肝炎を合併している患者に対して本剤を使用する際には、ゼフィックス®錠100の添付文書を参照のこと。

## 2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

2.2 重度の肝障害患者 [9.3.1、16.6.2 参照]

（解説）

2.1 本剤の成分（特に、アバカビル）に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により更に重篤な過敏症の症状（生命を脅かすほどの血圧低下等）が発現し、死に至る可能性がある。



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与は行わないこと。特に、アバカビルによる過敏症の既往歴（再投与禁止カードの所持）やアバカビルの服用経験・中止理由等について十分確認の上、アバカビルに対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を決して行わないこと。

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

|       |                                                                                 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 成分・含量 | 1錠中にラミブジン 300mg、アバカビル硫酸塩 702mg（アバカビルとして 600mg）を含有する。                            |
| 添 加 剤 | 結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、黄色 5 号 |

（本剤の添付文書【組成・性状】の項から抜粋）

2.2 重度の肝障害を有する患者を対象とした、アバカビルの薬物動態試験は実施されていない。しかし、軽度の肝障害患者では肝障害のない患者と比較して、アバカビルの血中濃度が上昇するとの試験結果\*が得られていることから、重度の肝障害患者に対し本剤を投与した場合、軽度の肝障害患者に比べ、さらに血中濃度が上昇し、その結果、重篤な有害事象が発現する可能性が考えられる。したがって、重度の肝障害患者に対しては安全性を考慮して本剤の投与を禁忌とし、その他の肝障害患者については「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項（3）肝機能障害患者 9.3 に記載した。

\*軽度の肝障害患者群（Child-Pugh による肝硬変の重症度分類のスコア：5～6）と対照群（肝障害なし）の薬物動態を比較した結果、軽度の肝障害患者群では対照群と比較し、アバカビルの曝露量（AUC）及び半減期がそれぞれ 1.89 倍及び 1.58 倍増加した<sup>37)</sup>。

肝障害患者における用量の目安は示されていないが、減量が必要な場合には、個別のラミブジン製剤（エピビル錠 150、エピビル錠 300）又はアバカビル製剤（ザイアジェン錠 300mg）を使用し、用量を調節すること。（「Ⅴ. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項 5. 効能又は効果に関連する注意 5.2 及び（解説）参照）。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は HIV 感染症治療の経験を有する医師が投与を行うこと。
- 8.2 本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。[1.1.1-1.1.5、2.1、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]
- ・アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与により初回より重篤な再発が認められる。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるため、アバカビルによる過敏症が疑われた患者には、決して再投与しないこと。
  - ・アバカビル含有製剤を中止した理由を再度検討し、アバカビルと過敏症との関連性が否定できない場合は再投与しないこと。
  - ・投与中止前に過敏症の主な症状（皮疹、発熱、胃腸症状等）の1つのみが発現していた患者には、本剤の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、必要に応じて入院のもとで投与を行うこと。
  - ・過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対しても、直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を行うこと。
- 8.3 本剤の使用に際しては、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。
- ・本剤に関する臨床試験実施を含め、更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること。
  - ・本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
  - ・アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されている徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸症状（嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等）及び呼吸器症状（呼吸困難、咽頭痛、咳等）等が発現した場合は、直ちに担当医に報告し、本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。また、過敏症を注意するカードは常に携帯すること。  
[1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、11.1.1、15.1.1 参照]
  - ・アバカビル含有製剤の再投与により重症又は致死的な過敏症が数時間以内に発現する可能性がある。したがって、本剤の服用を中断した後に再びアバカビル含有製剤を服用する際には、必ず担当医に相談すること。担当医又は医療施設が変わる場合には本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えること。  
[1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、11.1.1、15.1.1 参照]
  - ・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。
  - ・本剤はラミブジン及びアバカビルの固定用量を含有する配合剤であるため、本剤に加えてラミブジン含有製剤又はアバカビル含有製剤をさらに追加して服用しないこと。
- 8.4 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコ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。
- 8.5 膵炎が発症する可能性があるため、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の生化学的検査を定期的に行うこと。[9.1.1、11.1.3 参照]
- 8.6 重篤な血液障害、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）、横紋筋融解症、ニューロパシー、錯乱、痙攣、心不全、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.2、11.1.4-11.1.8 参照]

(解説)

8.1 HIV 感染症は進行性の疾患であり、急性感染期、無症候期、症候期のどの病期においても HIV は活発に増殖し、CD4 リンパ球を含めた免疫系の破壊に伴う様々な合併症を発現する。また、「警告」、「禁忌」、「副作用」に記載しているように、本剤の投与により過敏症を含め種々の副作用が発現するおそれがある。

したがって、本剤の投与は、患者の急激な病態変化及び重篤な副作用の発現に対応できる医療施設、HIV 感染症の治療に十分な知識と経験を有する医師の下で行うこと。

8.2 アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与によって初回よりも重篤な再発が認められることがある。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるため、本剤は、アバカビルによる過敏症が疑われた患者には、決して再投与しないこと。また、本剤の再投与を考慮する場合は、以下の点に注意すること。

- アバカビル含有製剤の投与中止前に過敏症の主要な症状（皮疹、発熱又は胃腸症状等）が1つだけしか認められず、過敏症と診断されなかった患者において、アバカビル含有製剤の再投与後に過敏症を発現した症例が報告されている。本剤の有益性が危険性を上回り、再投与が必要と判断される場合は、必要に応じ、入院のもとで投与すること。
- アバカビル含有製剤の投与中止前に、過敏症の症状又は徴候が認められなかった患者においても、アバカビル含有製剤再投与後に過敏症が発現したとの報告<sup>55)</sup>がある。このような例はごくまれ<sup>56)</sup>であるが、これらの患者に対して再投与を行う場合も、救急処置が受けられる環境で行うこと。

8.3 抗 HIV 薬において共通の一般的な注意事項として設定した。本剤の使用に際しては、次の事項について、患者又はそれに代わる適切な代理人等に十分説明し、同意を得た後に使用すること。

- ・本剤は、国内外で更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中である。
- ・本剤の投与により、血中 HIV RNA 量の低下及び CD4 リンパ球数の増加が認められる。しかし、本剤は HIV 感染症に対する根治療法薬ではないため、HIV 感染症が進行し、日和見感染症等のエイズ関連症候群が発症する可能性がある。したがって、病態の進行及び日和見感染症の発症を早期に発見し、適切な対処ができるよう、患者の身体状況の変化に十分に注意するとともに、患者に対して、身体状況の変化についてはすべて担当医に報告するよう指導すること。
- ・患者に「過敏症を注意するカード（「ⅩⅢ. 備考」を参照）」を常に携帯し、本カードに記載されている徴候又は症状が現れた場合は、直ちに担当医に報告するよう指導すること。  
詳しくは「1. 警告内容とその理由」の項 1.1 及び（解説）、「8. 副作用」の項（1）重大な副作用と初期症状 11.1.1 及び（解説）を参照すること。
- ・アバカビル含有製剤の再投与時は、必ず担当医に相談するよう、指示すること。  
また、担当医又は医療施設を変更する場合には、本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えるよう、患者を指導すること。
- ・本剤を含む抗 HIV 療法により血中 HIV RNA 量が検出限界以下に減少している場合であっても、患者体液、精液、膣液中の HIV 量とは必ずしも相関しない場合があり<sup>57)</sup>、性的接触又は血液汚染を介して患者から他者への HIV 感染の可能性がある。  
したがって、本剤服用中も他者への感染の危険性がある旨を、患者又はそれに代わる適切な代理人に十分説明すること。
- ・本剤はラミブジン及びアバカビルを含む薬剤である。本剤に加えてラミブジン含有製剤やアバカビル含有製剤を使用しないよう、患者を指導すること。

8.4 抗 HIV 薬において共通の一般的な注意事項として設定した。

抗 HIV 治療ガイドライン<sup>2)</sup>（平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 2016 年 7 月改訂）によると、免疫不全のある HIV 感染者に対して有効な抗 HIV 治療を開始後、数ヵ月以内に日和見感染症等の疾患が発症、再発、再増悪した場合を免疫再構築炎症反応症候群（Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome : IRIS）と呼んでいる。海外において 54 のコホート研究をメタ解析した結果、抗 HIV 治療を開始した患者の 13.0%に IRIS が発症したと報告されている<sup>58)</sup>。国内では、IRIS の疾患として、带状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症及びカポジ肉腫等が発症する頻度が高いとされている。しかしながら、エビデンスに基づく IRIS を回避するための方法や発症時の対処方法は未だ確立していない。したがって、抗

HIV 治療開始前に日和見合併症の有無を評価し、日和見疾患を合併している HIV 感染症患者に対して抗 HIV 治療を開始する場合には、IRIS の発症に常に注意する必要がある。

また、抗 HIV 治療による免疫機能の回復に伴い、甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等の自己免疫疾患が発現するとの報告があることから、これらの自己免疫疾患の発現についても注意する必要がある。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 膵炎を発症する可能性のある患者（膵炎の既往歴のある患者、膵炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者）

膵炎を再発又は発症する可能性がある。本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。[8.5、11.1.3 参照]

##### 9.1.2 B 型肝炎ウイルス感染を合併している患者

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

#### （解説）

9.1.1 ラミブジン又はアバカビルの投与により膵炎があらわれることがある。

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を行い、膵炎の除外診断がされるまで、本剤の投与は中止すること。

アバカビル投与後に膵炎が発現した症例の概要を「8. 副作用」の項（1）重大な副作用と初期症状 11.1.3 及び（解説）に記載しているので、参照すること。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 腎機能障害（Ccr が 50mL/min 未満）を有する患者

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

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝障害患者

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

##### 9.3.2 軽度又は中等度の肝障害患者

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

#### （解説）

肝障害患者では、アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある。したがって、重度の肝障害患者に対しては安全性を考慮して本剤の投与を禁忌とし、その他の肝障害患者については「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」に記載した。

詳しくは「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2 及び（解説）を参照すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

動物実験においてラミブジン及びアバカビルに関して次のことが報告されている。

9.5.1 ラミブジン

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

動物実験（ウサギ）で胎児毒性（早期の胚死亡数の増加）が報告されている。

9.5.2 アバカビル

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

9.5.3 ラミブジン/アバカビル共通

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。

非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象と NRTI の子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。

（解説）

9.5 適切かつ十分にコントロールされた試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、以下に示すとおり、アバカビル及びラミブジンの胎盤移行性、並びにアバカビル及びラミブジンの次世代への影響が報告されている。

したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう注意すること。

9.5.1

妊娠中にラミブジンを服用した患者の出生児では、血清中ラミブジン濃度が母親と同程度であり、ラミブジンが胎盤を通過することが報告されている<sup>42)</sup>。また、以下の次世代に対する影響が報告されている。

| 試験種       | 結果                     |
|-----------|------------------------|
| ウサギ胚・胎児発生 | ≥20mg/kg×2/日：早期胚死亡数の高値 |

9.5.2

ラットにおいて、アバカビル及びその代謝物が胎盤を通過することが報告されている<sup>59)</sup>。また、以下の次世代に対する影響が報告されている。

| 試験種              | 結果                                                |
|------------------|---------------------------------------------------|
| ラット受胎能及び一般生殖能    | 500mg/kg/日：吸収胚数の高値、胎児体重の低値                        |
| ラット胚・胎児発生        | 1,000mg/kg/日：胎児体重の低値、頭臀長の低値、全身浮腫、骨格奇形及び変異の発現頻度の高値 |
| ラット出生前・後発生及び母体機能 | ≥500mg/kg/日：死産児数の高値、出生児体重の低値                      |

投与量：塩表示量

9.5.3

妊娠中にヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤を服用した患者の出生児において、ミトコンドリア障害が認められた<sup>60)</sup>との報告がある。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に、HIVの乳児への移行を避けるため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性は授乳すべきでない。

9.6.1 ラミブジン

経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄されることが報告されている（乳汁中濃度： $<0.5\text{--}8.2\mu\text{g/mL}$ ）<sup>43)</sup>（外国人データ）。

ラミブジンの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は0.6～3.3であることが報告されている（外国人データ）。

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

9.6.2 アバカビル

アバカビルの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は0.9であることが報告されている<sup>44)</sup>（外国人データ）。

（解説）

ラミブジン及びアバカビルの乳汁移行性について以下の報告があるので、本剤を授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること。また、HIVは乳汁に移行して感染することが報告されている<sup>61)</sup>ので、HIVに感染した女性には授乳しないよう指導すること。

《アバカビル及びラミブジンの乳汁移行性》

| 薬剤           | ラット               | ヒト                |
|--------------|-------------------|-------------------|
| ラミブジン        | あり                | あり <sup>43)</sup> |
| アバカビル及びその代謝物 | あり <sup>13)</sup> | あり <sup>44)</sup> |

(7) 小児等

9.7 小児等

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

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

（解説）

高齢者を対象とした本剤による薬物動態に関する臨床試験は実施していない。

一般に高齢者では肝機能、腎機能、心機能等の生理機能が低下していることが多く、合併症を有している場合や、他の薬剤を併用している場合が多いため、副作用の発現頻度が増加する可能性がある。

したがって、高齢者に対し本剤を投与する場合には、患者の状態を観察しながら十分に注意して投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること）            |                                                                                                                                                         |                                      |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 薬剤名等                            | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                               | 機序・危険因子                              |
| スルファメトキサゾール・トリメトプリム             | ラミブジンの AUC が 43% 増加し、全身クリアランスが 30%、腎クリアランスが 35% 減少したとの報告がある。                                                                                            | 腎臓における排泄がラミブジンとトリメトプリムで競合すると考えられている。 |
| 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。     |
| アルコール（飲酒）<br>[16.4.2、16.7.2 参照] | アバカビルの代謝はエタノールによる影響を受ける。アバカビルの AUC が約 41% 増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかったとの報告がある <sup>36)</sup> 。                                                              | アルコールデヒドロゲナーゼの代謝基質として競合すると考えられている。   |
| メサドン塩酸塩                         | メサドンのクリアランスが 22% 増加したことから、併用する際にはメサドン塩酸塩の増量が必要となる場合があると考えられる。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった（ $C_{max}$ が 35% 減少し、 $t_{max}$ が 1 時間延長したが、AUC は変化しなかった）。 | 機序不明                                 |

（解説）

本剤はラミブジン及びアバカビルを含有する配合剤であるため、これらの薬剤で個々に確認されている相互作用が起るおそれがある。

ラミブジン又はアバカビルの血中濃度を上昇させる薬剤との併用時には、ラミブジン又はアバカビルの毒性が増強されるおそれがある。これに対し、ラミブジン又はアバカビルの血中濃度を低下させる薬剤との併用時には、ラミブジン又はアバカビルの有効血中濃度の不足を来す結果、薬剤耐性ウイルスの発現を招くおそれがあるため、注意すること。

◆スルファメトキサゾール・トリメトプリム

ラミブジンとスルファメトキサゾール・トリメトプリムの併用により、ラミブジンの AUC が増加し、全身クリアランス及び腎クリアランスが減少することが報告<sup>62)</sup> されている。

HIV 感染症患者は、日和見感染症としてカリニ肺炎を発症し、カリニ肺炎治療剤であるスルファメトキサゾール・トリメトプリム（バクタ<sup>®</sup>、バクトラミン<sup>®</sup>、ダイフェン<sup>®</sup>）の投与が必要になる場合がある。本剤とスルファメトキサゾール・トリメトプリムを併用する場合、副作用の発現など患者の臨床症状に注意すること。

ラミブジンの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

| 併用薬剤及び用量                                  | ラミブジン製剤の用量        | 例数 | 他剤併用時/非併用時のラミブジンの薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）；影響なし=1.00 |                      |                      |
|-------------------------------------------|-------------------|----|-----------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                           |                   |    | CL/F                                                | AUC                  | CLr                  |
| トリメトプリム/スルファメトキサゾール<br>160/800mg/日<br>5日間 | ラミブジン<br>300mg 単回 | 14 | 0.70<br>(0.62, 0.76)                                | 1.43<br>(1.32, 1.55) | 0.65<br>(0.54, 0.78) |

◆ソルビトール

海外において、ラミブジン経口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。

◆アルコール

アバカビルの代謝にアルコールデヒドロゲナーゼが関与していることから、HIV感染症男性患者24例を対象にアバカビルとエタノールとの薬物動態学的相互作用が検討されている<sup>36)</sup>。その結果、アバカビルのAUCが増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかった。

アバカビルの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

| 併用薬剤及び用量         | アバカビル製剤の用量        | 例数 | 他剤併用時/非併用時のアバカビルの薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）；影響なし=1.00 |                     |                      |
|------------------|-------------------|----|-----------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
|                  |                   |    | CLss/F                                              | AUC                 | Cmax                 |
| エタノール<br>0.7g/kg | アバカビル<br>600mg 単回 | 24 | —                                                   | 1.41<br>(1.35-1.48) | 1.15<br>(1.03, 1.28) |

◆メサドン塩酸塩<sup>36),37)</sup>

機序は不明だが、アバカビルとの併用により、メサドンのクリアランスが増加するとの報告がある<sup>15)</sup>。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった。本剤と併用する場合には、メサドンの血中濃度が低下するおそれがあるため、血中濃度をモニタリングし、メサドンの禁断症状の発現に十分注意すること。メサドンの増量が必要となる場合がある。

併用薬剤の薬物動態に及ぼすアバカビルの影響

| 併用薬剤及び用量     | アバカビル製剤の用量             | 例数 | アバカビル併用時/非併用時の併用薬剤の薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）；影響なし=1.00 |     |      |
|--------------|------------------------|----|-------------------------------------------------------|-----|------|
|              |                        |    | CLss/F                                                | AUC | Cmax |
| メサドン<br>40mg | アバカビル<br>600mg<br>1日2回 | 24 | 1.22<br>(1.06-1.42)                                   | —   | —    |

アバカビルの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

| 併用薬剤及び用量     | アバカビル製剤の用量             | 例数 | 他剤併用時/非併用時のアバカビルの薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）；影響なし=1.00 |                     |                      |
|--------------|------------------------|----|-----------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
|              |                        |    | CL/F                                                | AUC                 | Cmax                 |
| メサドン<br>40mg | アバカビル<br>600mg<br>1日2回 | 24 | 1.18<br>(0.96, 1.43)                                | 0.85<br>(0.70-1.04) | 0.65<br>(0.53, 0.80) |



## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 過敏症（頻度不明）

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

・皮膚

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

・消化器

嘔気<sup>注1)</sup>、嘔吐<sup>注1)</sup>、下痢<sup>注1)</sup>、腹痛<sup>注1)</sup>、口腔潰瘍

・呼吸器

呼吸困難<sup>注1)</sup>、咳<sup>注1)</sup>、咽頭痛、急性呼吸促迫症候群、呼吸不全

・精神神経系

頭痛<sup>注1)</sup>、感覚異常

・血液

リンパ球減少

・肝臓

肝機能検査値異常<sup>注1)</sup>（AST、ALT 等の上昇）、肝不全

・筋骨格

筋痛<sup>注1)</sup>、筋変性（横紋筋融解、筋萎縮等）、関節痛、CK 上昇

・泌尿器

クレアチニン上昇、腎不全

・眼

結膜炎

・その他

発熱<sup>注1)</sup>、嗜眠<sup>注1)</sup>、倦怠感<sup>注1)</sup>、疲労感<sup>注1)</sup>、浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー  
注1) アバカビルによる過敏症発現患者のうち 10%以上にみられた症状

###### 11.1.2 重篤な血液障害（頻度不明）

赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少 [8.6 参照]

###### 11.1.3 膵炎（頻度不明）

血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。また、重度の腹痛、悪心・嘔吐等の症状がみられた場合にも直ちに本剤の投与を中止し、生化学的検査（血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等）及び画像診断等による観察を十分行うこと。[8.5、9.1.1 参照]

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

乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に、肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。ラミブジン及びアバカビルを含む NRTI の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス（全身倦怠、食欲

不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等）、肝毒性（脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む）が、女性に多く報告されている。〔8.6 参照〕

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

〔8.6 参照〕

11.1.6 ニューロパシー、錯乱、痙攣（頻度不明）

〔8.6 参照〕

11.1.7 心不全（頻度不明）

〔8.6 参照〕

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

〔8.6 参照〕

（解説）

11.1.1

アバカビルによる過敏症の特徴は**多臓器／全身にわたる症状**であり、前述の徴候又は症状、身体所見、臨床検査値異常が報告されている。

過敏症を発現するほとんどの患者に発熱又は皮疹が認められるが、いずれの症状も認められない患者もいるため、注意すること。

患者の臨床症状に注意し、過敏症が疑われると判断された場合には速やかに投与を中止し、決して再投与は行わないこと。

|       | アバカビルによる過敏症発現患者のうち<br>10%以上にみられた症状 | アバカビルによる過敏症発現患者のうち<br>10%未満にみられた症状 |
|-------|------------------------------------|------------------------------------|
| 皮膚    | 皮疹（通常、斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹）                | 多形紅斑                               |
| 消化器   | 嘔気、嘔吐、下痢、腹痛                        | 口腔潰瘍                               |
| 呼吸器   | 呼吸困難、咳                             | 咽頭痛、急性呼吸促進症候群、呼吸不全                 |
| 精神神経系 | 頭痛                                 | 感覚異常                               |
| 血液    |                                    | リンパ球減少                             |
| 肝臓    | 肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇）    | 肝不全                                |
| 筋骨格   | 筋痛                                 | 筋変性（横紋筋融解、筋萎縮等）、関節痛、CK（CPK）上昇      |
| 泌尿器   |                                    | クレアチニン上昇、腎不全                       |
| 眼     |                                    | 結膜炎                                |
| その他   | 発熱、嗜眠、倦怠感、疲労感                      | 浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー       |

11.1.2

ラミブジン投与中の患者において、**重篤な血液障害（赤芽球癆<sup>63)</sup>、汎血球減少、貧血<sup>64)</sup>、白血球減少、好中球減少<sup>65)</sup>、血小板減少等**）を発現した症例が報告されている。

これらの副作用が疑われる場合には、本剤の投与中止又は輸血等適切な処置を行うこと。

11.1.3、11.1.4

アバカビル又はラミブジン投与中の患者において、**膵炎<sup>66),67)</sup>又は乳酸アシドーシス<sup>68)~70)</sup>**を発現した症例が報告されている。処置等の詳細は「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項（1）合併症・既往歴等のある患者及び（解説）を参照すること。アバカビル投与中の患者において、膵炎及び乳酸アシドーシスを発現した症例の概要を、以下に示す。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 患者                                                                         |                            | 1日投与量<br>投与期間            | 「副作用名」<br>経過及び処置                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |           |           |           |           |            |  |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|--|
| 性・<br>年齢                                                                   | 使用理由<br>[合併症等]             |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |           |           |           |           |            |  |
| 男・<br>40代                                                                  | HIV感染症<br>[C型肝炎]<br>[血友病A] | アバカビル<br>600mg<br>約10ヵ月半 | <p>「乳酸アシドーシス、急性膵炎、急性腎不全」</p> <p>8年前より抗HIV療法を開始。<br/>投与開始日 : アバカビル投与開始。併用薬はサニルブジン、ジダノシン、エファビレンツ。<br/>投与10ヵ月半後 : 突然の腹痛、全身の筋肉痛、四肢のしびれ、浮腫が出現し緊急入院。薬剤性と思われる急性膵炎、急性腎不全及び高乳酸血症が認められた。NRTI（逆転写酵素阻害剤）による乳酸アシドーシスと診断。<br/>: 本剤を含むすべての抗HIV薬の投与を中止。膵炎に対して、メシル酸ガベキサート及びウリナスタチンを投与。<br/>中止6日後 : 透析施行及びフルスルチアミン投与により乳酸アシドーシスが軽快。<br/>中止25日後 : 急性腎不全が透析施行により軽快。<br/>中止3ヵ月半後 : 急性膵炎が軽快。</p> |           |           |           |           |            |  |
| 併用薬 : サニルブジン、ジダノシン、エファビレンツ、インターフェロンアルファ（BALL-1）、ルリオクトグアルファ（遺伝子組換え）、塩酸ロペラミド |                            |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |           |           |           |           |            |  |
| 臨床検査値                                                                      | 投与中止日                      | 中止<br>1日後                | 中止<br>2日後                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 中止<br>3日後 | 中止<br>4日後 | 中止<br>6日後 | 中止<br>7日後 | 中止<br>25日後 |  |
| アミラーゼ (IU/L)                                                               | 1600                       | —                        | 1009                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | —         | 418       | —         | 113       | —          |  |
| BUN (mg/dL)                                                                | 20                         | —                        | 38                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | —         | 40        | —         | —         | 18         |  |
| 血清クレアチニン (mg/dL)                                                           | 2.46                       | —                        | 4.46                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | —         | 4.27      | —         | 5.73      | 0.52       |  |
| 乳酸 (mg/dL)                                                                 | —                          | 118                      | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 83        | —         | 19        | —         | —          |  |

11.1.5

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。

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。

したがって、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。

以下に、ラミブジンを投与後に横紋筋融解症が発現した症例（海外症例）<sup>71)</sup>の概要を示す。

| 症例概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>31歳、男性。<br/>AIDSに対してラミブジン（300mg/日）を含む抗HIV療法を開始した。約6週後に、筋肉痛や筋力低下が発現し、クレアチンキナーゼ（4442U/L）、ミオグロビン（3250µg/L）の著明な増加を認めた。MRI及び生検により著しい薬剤性の横紋筋融解症と診断された。本剤及び併用薬の投与中止及びプレドニゾン（100mg/日）の投与にて症状は改善した。14日後にはクレアチンキナーゼ及びミオグロビン値も回復した。ラミブジンの再投与によりクレアチンキナーゼ及びミオグロビン値は上昇し、投与中止により正常化した。横紋筋融解症は、まれに見られるラミブジンの重篤な副作用である。したがって、ラミブジン投与時には定期的な生化学検査を行うべきである。</p> |

＜用語解説＞

**横紋筋融解症<sup>72)</sup>**

薬物により急激に骨格筋細胞が崩壊・壊死に陥り、筋膜の透過性が破綻し、筋細胞内のミオグロビンが血中に逸脱し、ミオグロビン尿を生じる。通常、こわばり、筋肉痛、筋腫脹、筋力低下などの筋症状を認めるが、血中クレアチンキナーゼの軽度上昇のみを認める無症候性のものから、急性腎不全をきたし死に至る重症例までさまざまである。

上記の筋症状とともにミオグロビン尿症を認めれば、横紋筋融解症を疑い、直ちに血中、尿中のミオグロビンを測定する。治療には原因薬剤を中止し、安静を保ち、十分な補液を行う。一般に回復はよく、筋力は数週間で正常にもどるが、重症例では筋力の回復も悪く、重篤な腎不全を伴う症例では、しばしば多臓器不全やその他の合併症で死亡する。

11.1.6

ラミブジンの投与によりニューロパシー、錯乱、痙攣<sup>73)</sup>が認められている。

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。なお、AIDS 患者では 66%（70 例中 46 例）に運動機能障害や行動障害を伴う進行性の痴呆が認められるとの報告<sup>74)</sup>がある。本報告において、初期症状として錯乱は 23%に、痙攣発作は 7%に認められており、これら事象の発現には原疾患が関与した可能性も考えられる。

11.1.7

ラミブジンの投与により心不全が認められたとの報告がある。

したがって、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。

11.1.8

海外において、アバカビルを投与中の患者に「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」及び「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）」が認められたとの報告がある。

本剤投与中は観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＜用語解説＞

**皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症**

スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群：Stevens-Johnson syndrome、以下「SJS」という。）は、発熱（38℃以上）を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。その発症原因は主に医薬品に起因すると考えられている。一方、中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis、以下「TEN」という。）は、広範囲な紅斑と、全身の 10%を超える水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、発熱（38℃以上）と粘膜疹を伴い、医薬品による重篤な皮膚障害の中で最も重篤とされている。これらの発生頻度は、人口 100 万人当たり各々年間 1～6 人、0.4～1.2 人と極めて低いものの、発症すると予後不良となる場合があり、皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残すことがある。

医薬品投与後に高熱を伴う発疹等が生じて SJS、TEN の発症を疑った場合には、被疑薬の投与を中止するとともに、速やかに皮膚科の専門医へ紹介することが重要であり、本症と診断した場合は、直ちに入院させた上で、眼科や呼吸器科などとチーム医療を行う必要がある。

厚生労働省医薬局：医薬品・医療機器等安全性情報 No.290（2012 年 4 月）より引用

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |                       |                                                                   |                                     |
|--------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|              | 1%～17%未満              | 1%未満                                                              | 頻度不明                                |
| 血液           |                       |                                                                   | リンパ節症、平均赤血球容積(MCV)増加、リンパ球減少         |
| 消化器          | 嘔気                    | 下痢、腹痛、嘔吐、胃炎、食欲不振                                                  | 痔核、腹部痙直、消化不良、鼓腸放屁                   |
| 全身症状         |                       | 倦怠感、発熱、頭痛、体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加)、無力症 | 体温調節障害、疼痛、体重減少、疲労、疲労感               |
| 肝臓           | 肝機能検査値異常(AST、ALT等の上昇) |                                                                   |                                     |
| 腎臓           |                       | 血清クレアチニン上昇                                                        |                                     |
| 筋骨格          |                       | 筋肉痛                                                               | 関節痛、筋痙直、骨痛                          |
| 精神神経系        |                       | めまい、睡眠障害、うつ病                                                      | 感情障害、不安感、末梢神経障害、嗜眠、錯感覚              |
| 代謝・内分泌系      | 血中尿酸上昇                |                                                                   | 脱水(症)、高乳酸塩血症、アミラーゼ上昇                |
| 循環器          |                       |                                                                   | 心筋症                                 |
| 呼吸器          |                       | 咳、呼吸困難                                                            | 肺炎、咽頭痛、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、耳管炎、呼吸障害、上気道炎   |
| 過敏症          |                       |                                                                   | アレルギー反応                             |
| 皮膚           | 発疹(皮膚炎、湿疹、皮疹を含む)      | そう痒                                                               | 脱毛、発汗、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上昇、血糖値上昇                                                        | 重炭酸塩上昇、重炭酸塩低下、血糖値低下、総蛋白上昇、総蛋白低下、敗血症 |

注) 発現頻度には使用成績調査の結果を含む

◆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   | 合計       | 明の新生物(嚢胞及びポリープを含む) |   |            |            |
|--------------|-------------------------|----------|----------|--------------------|---|------------|------------|
|              |                         | 累計       |          |                    |   |            |            |
| 調査施設数        |                         | 24       | 24       | カポジ肉腫              | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 調査症例数        |                         | 624      | 624      | キャッスルマン病           | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 副作用等の発現症例数   |                         | 202      | 202      | 転移性胃癌              | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 副作用等の発現件数    |                         | 323      | 323      | 血液及びリンパ系障害         | — | 4 (0.64)   | 4 (0.64)   |
| 副作用等の発現症例率   | —                       | 32.37%   | 32.37%   | 鉄欠乏性貧血             | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 副作用等の種類      | 副作用等の種別<br>発現症例(件数)率(%) |          |          |                    |   |            |            |
|              |                         |          |          |                    |   |            |            |
| 感染症及び寄生虫症    | —                       | 6 (0.96) | 6 (0.96) | 正色素性正球形貧血          | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| C型肝炎         | —                       | 2 (0.32) | 2 (0.32) | 汎血球減少症             | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 帯状疱疹         | —                       | 2 (0.32) | 2 (0.32) | 出血性素因              | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 帯状疱疹         | —                       | 1 (0.16) | 1 (0.16) | 免疫系障害              | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| インフルエンザ      | —                       | 1 (0.16) | 1 (0.16) | 免疫再構築症候群           | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 非定型マイコプラズマ感染 | —                       | 1 (0.16) | 1 (0.16) | 内分泌障害              | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 良性、悪性及び詳細不明  | —                       | 2 (0.32) | 2 (0.32) | 甲状腺機能亢進症           | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
|              |                         |          |          | 代謝及び栄養障害           | — | 87 (13.94) | 87 (13.94) |
|              |                         |          |          | 糖尿病                | — | 4 (0.64)   | 4 (0.64)   |
|              |                         |          |          | 糖尿病                | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

|                |   |           |           |
|----------------|---|-----------|-----------|
| 耐糖能障害          | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 痛風             | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 高カルシウム血症       | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 高コレステロール血症     | — | 3 (0.48)  | 3 (0.48)  |
| 高トリグリセリド血症     | — | 21 (3.37) | 21 (3.37) |
| 高尿酸血症          | — | 8 (1.28)  | 8 (1.28)  |
| 代謝障害           | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 高アルカリホスファターゼ血症 | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 食欲減退           | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 高脂血症           | — | 59 (9.46) | 59 (9.46) |
| 精神障害           | — | 8 (1.28)  | 8 (1.28)  |
| 抑うつ気分          | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| うつ病            | — | 3 (0.48)  | 3 (0.48)  |
| 初期不眠症          | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 不眠症            | — | 3 (0.48)  | 3 (0.48)  |
| 異常行動           | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 神経系障害          | — | 8 (1.28)  | 8 (1.28)  |
| 脳梗塞            | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 注意力障害          | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 浮動性めまい         | — | 2 (0.32)  | 2 (0.32)  |
| 味覚異常           | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 頭痛             | — | 2 (0.32)  | 2 (0.32)  |
| 振戦             | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 心臓障害           | — | 3 (0.48)  | 3 (0.48)  |
| 完全房室ブロック       | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 第一度房室ブロック      | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 心不全            | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 血管障害           | — | 5 (0.80)  | 5 (0.80)  |
| 高血圧            | — | 5 (0.80)  | 5 (0.80)  |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害   | — | 2 (0.32)  | 2 (0.32)  |
| 咳嗽             | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 呼吸困難           | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 胃腸障害           | — | 27 (4.33) | 27 (4.33) |
| 腹部不快感          | — | 2 (0.32)  | 2 (0.32)  |
| 腹痛             | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 上腹部痛           | — | 2 (0.32)  | 2 (0.32)  |
| 腹水             | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 便秘             | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 下痢             | — | 5 (0.80)  | 5 (0.80)  |
| 胃炎             | — | 2 (0.32)  | 2 (0.32)  |
| 歯肉炎            | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 悪心             | — | 7 (1.12)  | 7 (1.12)  |
| 急性膵炎           | — | 2 (0.32)  | 2 (0.32)  |
| 逆流性食道炎         | — | 2 (0.32)  | 2 (0.32)  |
| 嘔吐             | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 腹部症状           | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 肝胆道系障害         | — | 23 (3.69) | 23 (3.69) |
| 胆石症            | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 肝機能異常          | — | 7 (1.12)  | 7 (1.12)  |
| 劇症肝炎           | — | 1 (0.16)  | 1 (0.16)  |
| 高ビリルビン血症       | — | 8 (1.28)  | 8 (1.28)  |

|                       |   |            |            |
|-----------------------|---|------------|------------|
| 黄疸                    | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 肝障害                   | — | 7 (1.12)   | 7 (1.12)   |
| 皮膚及び皮下組織障害            | — | 25 (4.01)  | 25 (4.01)  |
| 皮膚炎                   | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 薬疹                    | — | 5 (0.80)   | 5 (0.80)   |
| 結節性紅斑                 | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| そう痒症                  | — | 2 (0.32)   | 2 (0.32)   |
| 発疹                    | — | 14 (2.24)  | 14 (2.24)  |
| 全身性皮疹                 | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 脂漏性皮膚炎                | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 顔のやせ                  | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 筋骨格系及び結合組織障害          | — | 3 (0.48)   | 3 (0.48)   |
| 筋肉痛                   | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 骨壊死                   | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 骨粗鬆症                  | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 腎及び尿路障害               | — | 5 (0.80)   | 5 (0.80)   |
| 尿路結石                  | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 腎結石症                  | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 腎機能障害                 | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 腎機能障害                 | — | 2 (0.32)   | 2 (0.32)   |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態      | — | 7 (1.12)   | 7 (1.12)   |
| 無力症                   | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 倦怠感                   | — | 3 (0.48)   | 3 (0.48)   |
| 発熱                    | — | 3 (0.48)   | 3 (0.48)   |
| 臨床検査                  | — | 64 (10.26) | 64 (10.26) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加   | — | 2 (0.32)   | 2 (0.32)   |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | — | 2 (0.32)   | 2 (0.32)   |
| 血中ビリルビン増加             | — | 19 (3.04)  | 19 (3.04)  |
| 血中コレステロール増加           | — | 3 (0.48)   | 3 (0.48)   |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 血中クレアチニン増加            | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 血中ブドウ糖増加              | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 血中乳酸脱水素酵素増加           | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 血中トリグリセリド増加           | — | 14 (2.24)  | 14 (2.24)  |
| 血中尿酸増加                | — | 8 (1.28)   | 8 (1.28)   |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | — | 14 (2.24)  | 14 (2.24)  |
| 尿中ブドウ糖陽性              | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 尿中血陽性                 | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| ヘモグロビン減少              | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 肝機能検査異常               | — | 3 (0.48)   | 3 (0.48)   |
| 低比重リポ蛋白増加             | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 血小板数減少                | — | 4 (0.64)   | 4 (0.64)   |
| 白血球数減少                | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       | — | 4 (0.64)   | 4 (0.64)   |
| 傷害、中毒及び処置合併症          | — | 2 (0.32)   | 2 (0.32)   |
| 脊椎圧迫骨折                | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |
| 腰椎骨折                  | — | 1 (0.16)   | 1 (0.16)   |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

（解説）

15.1.1

*HLA-B\*5701* 対立遺伝子のスクリーニングを実施し、アバカビルによる過敏症の発現頻度についてプロスペクティブに検討した海外試験の結果<sup>75)</sup>が報告された。本試験において、アバカビルの投与開始前に *HLA-B\*5701* 対立遺伝子をスクリーニングし、この対立遺伝子を有している患者へのアバカビルの投与を避けることにより、過敏症の発現頻度が低下することが示された。一方、日本人 HIV 感染症患者におけるアバカビルによる過敏症の発現頻度に関する報告<sup>76)</sup>では、アバカビル又はラミブジン・アバカビルを投与された HIV 感染症患者を対象としたアバカビルを含むレジメンの安全性を検討した試験（536例）において、アバカビルによる過敏症を発現した症例は 7 例（1.3%、95%信頼区間：0.3-2.3%）であり、過敏症を発現した 7 例のうち 6 例については *HLA* が調べられていたが、*HLA-B\*5701* 対立遺伝子を保有していなかった。一般に *HLA-B\*5701* 対立遺伝子の保有率には人種差があることが知られており、白人の保有率は 5～8%<sup>77)</sup>、日本人の保有率は 0.1%<sup>78)</sup>との報告があることから、日本人における *HLA-B\*5701* 対立遺伝子の保有率は低いものと考えられるが、日本人を対象としたアバカビルによる過敏症と *HLA-B\*5701* 対立遺伝子の関連性については十分に検討されておらず、日本人におけるアバカビルによる過敏症と *HLA-B\*5701* 保有の関連性については不明である。

## 15.1.2

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

## (2) 非臨床試験に基づく情報

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

## 15.2.1 ラミブジン

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

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

マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の 10 倍（マウス）及び 58 倍（ラット）までの曝露量において、発がん性は認められなかった。

## 15.2.2 アバカビル

(1) 細菌を用いた試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及び *in vivo* 小核試験では陽性を認めた。これらの結果は、*in vivo* 及び *in vitro* において、本剤の高濃度を用いた場合に弱い染色体異常誘発作用を有することを示している。

(2) マウス及びラットにおける長期がん原性試験において、包皮腺、陰核腺、肝臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等に悪性腫瘍がみられたとの報告がある（ヒト全身曝露量（AUC）の 24～32 倍。ただし包皮腺（ヒトにおいて該当する器官は存在しない）の腫瘍については 6 倍。）ので、ヒトに対する潜在的危険性と治療上の有益性を十分に検討すること。

(3) アバカビルを 2 年間投与したマウス及びラットにおいて、軽度心筋変性が認められた（ヒト全身曝露量（AUC）の 7～24 倍の用量）。

## (解説)

## 15.2.1、15.2.2 (1)

以下に示したとおり、ラミブジン及びアバカビルについて、遺伝毒性試験で陽性の結果が得られており、いずれの薬剤も染色体異常誘発作用を有することが報告されている。したがって、ヒトに本剤を投与する場合には潜在的な危険性と治療上の有益性を十分に考慮すること。

## アバカビル及びラミブジンの遺伝毒性試験成績：

| 試験種                                 | 代謝活性化 | ラミブジン                      | アバカビル                                     |
|-------------------------------------|-------|----------------------------|-------------------------------------------|
| ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験                 | なし    | 陽性 (300 $\mu$ g/mL)        | 陽性 ( $\geq 100\mu$ g/mL <sup>*1</sup> )   |
|                                     | あり    | 陽性 (2,292.5 $\mu$ g/mL)    | 陽性 ( $\geq 2,800\mu$ g/mL <sup>*1</sup> ) |
| マウスリンフォーマ TK 試験                     | なし    | 陽性 ( $\geq 2,000\mu$ g/mL) | 陽性 (250 $\mu$ g/mL <sup>*1</sup> )        |
| <i>in vivo</i> 骨髄小核試験 <sup>*2</sup> |       | 陰性                         | 陽性 (1,000mg/kg/日 <sup>*1</sup> )          |

/: 該当せず、\*1: 塩表示量、\*2: 使用動物はラミブジンはラット、アバカビルはマウス

## 15.2.2 (2) (3)

以下に示したとおり、アバカビルについては、マウス及びラットの長期がん原性試験において、薬剤に関連した腫瘍及び軽度心筋変性の発生が報告されている。したがって、ヒトに本剤を投与する場合には潜在的な危険性と治療上の有益性を十分に考慮すること。



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

アバカビルの長期がん原性試験成績：

| 動物種             |           | マウス |     |     | ラット |     |     |
|-----------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 投与量 (mg/kg/日) * |           | 55  | 110 | 330 | 30  | 120 | 600 |
| 腫瘍性病変           |           |     |     |     |     |     |     |
| 包皮腺             | 扁平上皮癌     |     | ✓   | ✓   |     |     | ✓   |
| 陰核腺             | 扁平上皮癌     |     |     | ✓   |     |     | ✓   |
| 肝 臓             | 肝細胞癌      |     |     |     |     |     | ✓   |
| 膀 胱             | 移行上皮癌     |     |     |     |     |     | ✓   |
| リンパ節            | 血管肉種      |     |     |     |     |     | ✓   |
| 皮下組織            | 血管肉種      |     |     |     |     |     | ✓   |
| 非腫瘍性病変          |           |     |     |     |     |     |     |
| 心 臓             | 心筋変性 (軽度) |     |     | ✓   |     |     | ✓   |

\*：遊離塩基換算量

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

＜ラミブジン＞

ラミブジンの一般薬理試験として一般症状及び行動、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、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。

＜アバカビル硫酸塩＞

1) 一般薬理作用

アバカビルの中枢、自律神経系及び呼吸・循環器系に対する一般薬理試験の結果、マウスにおいて 500mg/kg 以上の経口投与により眼瞼痙攣、軽度の体温低下が認められた。麻酔イヌを用いた検討ではアバカビル 50mg/kg 以上の静脈内投与により、呼吸数増加（15 回/分）、血圧低下 [17±7（平均値±標準誤差）%]、心拍数の一過性の上昇が認められた。この他、モルモット摘出気管支を用いた検討では 3×10<sup>-5</sup>M 以上の適用で、摘出気管支の弛緩が認められた。

2) 受容体結合実験 (*in vitro*)

ラット、モルモット、ウサギの組織を用いて、アバカビル（10<sup>-5</sup>M）の各種神経伝達物質受容体に対する親和性を検討した結果、アデノシン受容体（A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>）、アドレナリン受容体（α<sub>1</sub>、α<sub>2</sub>、β）、アンギオテンシンⅡ受容体、ベンゾジアゼピン受容体、カルシウムチャネル（ジヒドロピリジン、フェニルアルキルアミン）、アセチルコリン受容体（M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>）、ドパミン<sub>2</sub>受容体、GABA<sub>A</sub>連動クロライドチャネル、グルタミン酸受容体、LT-D<sub>4</sub>受容体、ニューロテンシン受容体、PAF 受容体、セロトニン受容体（5HT<sub>1A</sub>、5HT<sub>2</sub>）の各受容体に対して特異的なリガンドの結合に影響を与えなかった。

(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

＜ラミブジン＞

| 動物種<br>(系統・週齢)            | 投与<br>経路 | 投与量 (mg/kg)                       | 性      | 例<br>数   | 死<br>亡 | 成 績                  |                             |                              |                                            |
|---------------------------|----------|-----------------------------------|--------|----------|--------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|
|                           |          |                                   |        |          |        | 致死量                  | 一般状態                        | 剖検                           | 病理組織学的検査                                   |
| マウス<br>(B6C3F1 系<br>7 週齢) | 経口       | ( 2,000×2<br>4 時間間隔<br>で 2 回投与 )  | ♂<br>♀ | 10<br>10 | 0<br>0 | 2,000mg/kg<br>×2 回以上 | 自発運動の増<br>加、交尾行動<br>の増加 (♂) | 肝表面に 1mm<br>程度の蒼白部<br>(♂1 例) | —                                          |
| ビーグル犬<br>(3~6<br>ヵ月齢)     | 経口       | ( 1,500×2<br>12 時間間隔<br>で 2 回投与 ) | ♂<br>♀ | 3<br>3   | 0<br>0 | 1,500mg/kg<br>×2 回以上 | 軟便 (数回)                     | —                            | 肝の炎症性細胞浸潤、肝<br>実質細胞壊死 (♀1 例)、<br>胸腺萎縮 (軽度) |

—：特記すべき所見なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### <アバカビル硫酸塩>

| 動物種 | 投与経路 | 致死量 (中央値) mg/kg |
|-----|------|-----------------|
| マウス | 経口   | ♂ 1,731.7       |
| ラット |      | ♀ >1,900        |
|     |      | >2,000          |

### (2) 反復投与毒性試験

#### <ラミブジン>

- 1) ラットを用いた経口投与 1 ヶ月試験 (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 ヶ月試験 (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 ヶ月試験 (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) ・ALT (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 ヶ月試験 (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 ヶ月試験 (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。

#### <アバカビル硫酸塩>

マウス 6 ヶ月間試験における 330mg/kg/日、サル 12 ヶ月間試験における 300mg/kg/日、ラット 3 ヶ月間試験における 530mg/kg/日までの投与量ではほとんど所見はみられず、またいずれも回復性であった。これらの試験における主な毒性所見は肝にみられ、肝細胞肥大、肝重量増加、コレステロール・トリグリセリド量等の上昇であった。また、その程度は、投与量、曝露量、投与期間に相関した。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### <ラミブジン>

- 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。

#### <アバカビル硫酸塩>

ウサギでは胎児に異常はみられなかったが、ラットでは、重篤な母動物毒性をおこす投与量において、死産児の増加、胎児浮腫、外形異常及び変異がみられた。しかし、F1及びF2の発生、またF0及びF1の生殖能に臨牀的に意義のある変化はみられなかった。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性

##### <ラミブジン>

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。

##### <アバカビル硫酸塩>

モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization法による。皮内投与及び閉塞貼付による感作後、閉塞パッチにより惹起）では陰性であった。

#### 2) 変異原性試験

##### <ラミブジン>

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（300µg/mL及び2,292.5µg/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（2,000µg/mL以上）において変異コロニーの軽度増加がみられた。

##### <アバカビル硫酸塩>

細菌を用いた復帰突然変異試験では変異原性を認めなかったが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、及びマウスを用いた小核試験で変異原性陽性の結果が得られた。これらの結果は他のヌクレオシド誘導体においても同様にみられるものであった（*in vitro*）。

#### 3) 細胞障害性

##### <アバカビル硫酸塩>

アバカビルは、樹立化ヒトリンパ球系細胞に対してザルシタピンより弱く、ジドブジンと同等、ジダノシンより強い障害性を示した。また、ヒト造血前駆細胞に対しては高用量で障害性を示したが、ジドブジンに比べると顕著に弱いものであった（*in vitro*）。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：エプジコム配合錠 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：ラミブジン 劇薬

アバカビル硫酸塩 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

### 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）

「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、5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.3 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

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

### 6. 包装

30錠 [瓶、バラ]

### 7. 容器の材質

ボトル ポリエチレン

キャップ ポリプロピレン

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬：ゼフィックス錠 100（ラミブジン：B 型慢性肝炎治療薬）  
エピビル錠 150・300（ラミブジン：HIV 感染症治療薬）  
コンビビル配合錠（ジドブジン及びラミブジンの配合剤：HIV 感染症治療薬）  
ザイアジェン錠 300mg（アバカビル硫酸塩：HIV 感染症治療薬）  
トリメク配合錠（ドルテグラビルナトリウム、アバカビル硫酸塩及びラミブジンの配合剤：  
HIV 感染症治療薬）  
ドウベイト配合錠（ドルテグラビルナトリウム及びラミブジンの配合錠：HIV 感染症治療薬）  
同 効 薬：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、エムトリシタ  
ビン

**9. 国際誕生年月日**

2004 年 8 月 2 日 USA

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

エプジコム配合錠：2009 年 2 月 9 日 承認番号：22100AMX00411  
（旧販売名）エプジコム錠（2010 年 6 月 30 日経過措置期間終了）  
：2004 年 12 月 24 日 承認番号：21600AMZ00653000

**11. 薬価基準収載年月日**

エプジコム配合錠（新販売名）：2009 年 9 月 25 日  
[注] エプジコム錠（旧販売名）：2005 年 1 月 7 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**

2012 年 3 月 26 日  
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。

**14. 再審査期間**

6 年：2004 年 12 月 24 日～2010 年 12 月 23 日（終了）

**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。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

| 販 売 名    | HOT 番号 (9 桁) | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|----------|--------------|-----------------------|-----------|
| エプジコム配合錠 | 116570801    | 6250102F1031          | 621657001 |

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。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) DHHS : Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents.  
<http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines>
- 2) 抗HIV感染症治療ガイドライン. <http://www.haart-support.jp/guideline.htm>
- 3) HIV感染症「治療の手引き」. <http://www.hivjp.org/>
- 4) Hammer SM : JAMA. 2008 ; 300 ( 5 ) : 555-570. (PMID : 18677028)
- 5) Moyle GJ, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 ; 38 ( 4 ) : 417-425. (PMID : 15764958)
- 6) 社内資料 : アバカビル・ラミブジンに関する臨床試験 [V000055]
- 7) LaMarca A, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 ; 41 ( 5 ) : 598-606. (PMID : 16652033)
- 8) Cammack N, et al. : Biochem Pharmacol. 1992 ; 43 : 2059-2064. (PMID : 1318048)
- 9) Hart GJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1992 ; 36 : 1688-1694. (PMID : 1384425)
- 10) Coates JAV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1992 ; 36 : 733-739. (PMID : 1380229)
- 11) Faletto MB, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 ( 5 ) : 1099-1107. (PMID : 9145876)
- 12) Daluge SM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 ( 5 ) : 1082-1093. (PMID : 9145874)
- 13) Tisdale M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 : 1094-1098. (PMID : 9145875)
- 14) Merrill DP, et al. : J Infect Dis. 1996 ; 173 : 355-364. (PMID : 8568296)
- 15) ザイアジェン錠米国添付文書
- 16) Saavedra J, et al. : Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1997 ; 253.
- 17) Schuurman R, et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 : 1411-1419. (PMID : 7539472)
- 18) Tisdale M, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1993 ; 90 : 5653-5656. (PMID : 7685907)
- 19) Back NKT, et al. : EMBO J. 1996 ; 15 : 4040-4049. (PMID : 8670908)
- 20) Larder BA, et al. : Science. 1995 ; 269 : 696-699. (PMID : 7542804)
- 21) Maguire M, et al. : AIDS. 2000 ; 14 : 1195-1201. (PMID : 10894284)
- 22) Kuritzkes DR, et al. : AIDS. 1996 ; 10 : 975-981. (PMID : 8853730)
- 23) Schinazi RF, et al. : Int Antiviral News. 2000 ; 8 : 65-91.
- 24) Miller V, et al. : AIDS. 1998 ; 12 : 705-712. (PMID : 9619801)
- 25) 矢野邦夫ほか : 化学療法の領域. 2008 ; 24 ( 1 ) : 87-98.
- 26) Pluda JM, et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 : 1438-1447. (PMID : 7769277)
- 27) Yuen G, et al. : AIDS. 2000 ; 14 ( Suppl 4 ) : S93.
- 28) 木村哲ほか : 化学療法の領域. 2002 ; 18 ( 11 ) : 1664-1678.
- 29) Kumar PN, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1999 ; 43 ( 3 ) : 603-608. (PMID : 10049274)
- 30) Chittick GE, et al. : Pharmacotherapy. 1999 ; 19 ( 8 ) : 932-942. (PMID : 10453964)
- 31) McDowell, J. A., et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1999 ; 43 ( 12 ) : 2855-2861. (PMID : 10582871)
- 32) Heald AE, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 : 1514-1519. (PMID : 8726029)
- 33) Thompson M, et al. : Abstracts of the 12th World AIDS Conference. 1998 ; Abstract 42278.
- 34) Johnson MA, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1998 ; 54 : 363-366. (PMID : 9696966)
- 35) Raffi F, et al. : Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000 ; Abstract 1630.
- 36) McDowell JA, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000 ; 44 ( 6 ) : 1686-1690. (PMID : 10817729)
- 37) Wang LH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1999 ; 43 ( 7 ) : 1708-1715. (PMID : 10390227)
- 38) van Leeuwen R, et al. : AIDS. 1992 ; 6 : 1471-1475. (PMID : 1283519)
- 39) Saez-Llorens X, et al. : Pediatrics. 2001 ; 107 ( 1 ) : e4. (PMID : 11134468)
- 40) エピビル錠米国添付文書
- 41) van Leeuwen R, et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 : 1166-1171. (PMID : 7751691)
- 42) Mandelbrot L, et al. : Am J Obstet Gynecol. 2001 ; 184 ( 2 ) : 153-158. (PMID : 11174495)



- 43) Moodley J, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 : 1327-1333. (PMID : 9780252)
- 44) Shapiro RL, et al. : Antiviral Therapy. 2013 ; 18 : 585-590. (PMID : 23183881)
- 45) 田窪孝年ほか : 薬物動態. 1997 ; 12 (2) : 92-101.
- 46) 社内資料 : アバカビルの代謝に関する試験 [V000057]  
Pillero P, et al. : 43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2003 ; A1797.
- 47) EPIVIR TABLETS ABPI COMPENDIUM OF DATA SHEET, 1998-1999.
- 48) Jung N, et al. : Drug Metab Dispos. 2008 ; 36 : 1616-1623. (PMID : 18490433)
- 49) Muller F, et al. : Biochem Pharmacol. 2013 ; 86 : 808-815. (PMID : 23876341)
- 50) Bohjanen PR, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2002 ; 46 (8) : 2387-2392. (PMID : 12121909)
- 51) Johnson MA, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46 : 21-27. (PMID : 9690945)
- 52) Izzedine H, et al. : Nephron. 2001 ; 89 : 62. (PMID : 11528234)
- 53) Walensky RP, et al. : AIDS. 1999 ; 13 (8) : 999-1000. (PMID : 10371187)
- 54) Weiner SM, et al. : AIDS. 1998 ; 12 (Suppl 4) : S58.
- 55) Frissen P, et al. : AIDS. 2001 ; 15 : 289-292. (PMID : 11216946)
- 56) Loeliger AE, et al. : AIDS. 2001 ; 15 (10) : 1325. (PMID : 11426085)
- 57) Kovacs A, et al. : Lancet. 2001 ; 358 (9293) : 1593-1601. (PMID : 11716886)
- 58) Muller M, et al. : Lancet Infect Dis. 2010 ; 10 (4) : 251-261. (PMID : 20334848)
- 59) Clark TN, et al. : Rapid Commun mass Spectrom. 2004 ; 18 : 405-411. (PMID : 14966847)
- 60) Barret B, et al. : AIDS. 2003 ; 17 (12) : 1769-1785. (PMID : 12891063)
- 61) Bertolli J, et al. : J Infect Dis. 1996 ; 174 : 722-726. (PMID : 8843208)
- 62) Moore KH, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1996 ; 59 (5) : 550-558. (PMID : 8646826)
- 63) Majluf-Cruz A, et al. : Am J Hematol. 2000 ; 65 : 189. (PMID : 11074533)
- 64) Weitzel T, et al. : AIDS. 1999 ; 13 (16) : 2309-2311. (PMID : 10563721)
- 65) Sutinen J, et al. : Clin Infect Dis. 1999 ; 28 (4) : 920-921. (PMID : 10825068)
- 66) Stricker RB, et al. : Lancet. 1997 ; 349 (9067) : 1745-1746. (PMID : 9193391)
- 67) Duclos-Vallee JC, et al. : Hepatology. 2003 ; 38 (4.Suppl.1) : 375A.
- 68) Fouty B, et al. : Lancet. 1998 ; 352 (9124) : 291-292. (PMID : 9690419)
- 69) Lenzo NP, et al. : AIDS. 1997 ; 11 (10) : 1294-1296. (PMID : 9256950)
- 70) Delobel P, et al. : Intensive Care Med. 2003 ; 29 (6) : 1028-1029. (PMID : 12684748)
- 71) Mendila M, et al. : Dtsch Med Wochenschr. 1997 ; 122 (33) : 1003-1006. (PMID : 9296927)
- 72) 内科学 第八版, 朝倉書店. 横紋筋融解症 ; 2072-2073
- 73) Bartolomei F, et al. : Arth Neurol. 1999 ; 56 : 111-114. (PMID : 9923770)
- 74) Navia BA, et al. : Ann Neurol. 1986 ; 19 (6) : 517-524. (PMID : 3729308)
- 75) Mallal S, et al. : N Engl J Med. 2008 ; 358 (6) : 568-579. (PMID : 18256392)
- 76) Honda H, et al. : 4th IAS Conference, 22-25 July 2007, Sydney, Australia.
- 77) Nolan D, et al. : J HIV Ther. 2003 ; 8 (2) : 36-41. (PMID : 12838163)
- 78) Tanaka H, et al. : Clin Transpl. 1996 : 139-144. (PMID : 9286563)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

| 国名      | 承認日         |
|---------|-------------|
| 米国      | 2004年8月2日   |
| 欧州連合加盟国 | 2004年12月17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、外国での承認状況とは異なる。

#### 【効能又は効果】

HIV 感染症

#### 【用法及び用量】

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

[米国における承認状況]

(剤形・規格) 錠剤、1錠中にラミブジンとして300mg及びアバカビルとして600mgを含有する。

(効能・効果) HIV-1 感染症（他の抗 HIV 薬と併用）

(用法・用量) 成人にはエプジコム1錠を1日1回投与（他の抗 HIV 薬と併用）  
食事に関係なく服用が可能

[英国における承認状況]

(剤形・規格) Each film-coated tablet contains 600mg of abacavir (as sulfate) and 300mg lamivudine.

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

(用法・用量) *Adults, adolescents and children weighing at least 25 kg:*

The recommended dose of Kivexa is one tablet once daily.

Kivexa can be taken with or without food.

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

動物実験においてラミブジン及びアバカビルに関して次のことが報告されている。

##### 9.5.1 ラミブジン

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

動物実験（ウサギ）で胎児毒性（早期の胚死亡数の増加）が報告されている。

##### 9.5.2 アバカビル

動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤を通過することが示されている。また、動物（ラットの

み)において、アバカビルの 500mg/kg/日又はそれ以上の投与量（ヒト全身曝露量（AUC）の 32～35 倍）で、胚又は胎児に対する毒性（胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加）が認められたとの報告がある。

### 9.5.3 ラミブジン/アバカビル共通

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象と NRTI の子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。

## 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に、HIV の乳児への移行を避けるため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳すべきでない。

### 9.6.1 ラミブジン

経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄されることが報告されている（乳汁中濃度： $<0.5\text{--}8.2\mu\text{g/mL}$ ）<sup>43)</sup>（外国人データ）。

ラミブジンの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.6～3.3 であることが報告されている（外国人データ）。

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

### 9.6.2 アバカビル

アバカビルの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.9 であることが報告されている<sup>44)</sup>（外国人データ）。

|                                                                              | 分類                              |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| オーストラリア分類<br>(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | ラミブジン及びアバカビル<br>B3 (2018 年 8 月) |

### <参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3: 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.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

## (2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」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。

## 9.7 小児等

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

| 出典                       | 記載内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国の添付文書<br>(2019 年 5 月)  | <p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The dosing recommendations in this population are based on the safety and efficacy established in a controlled trial conducted using either the combination of EPIVIR and ZIAGEN or EPZICOM.</p> <p>In pediatric patients weighing less than 25 kg, use of abacavir and lamivudine as single products is recommended to achieve appropriate dosing.</p> |
| 英国の SPC<br>(2018 年 10 月) | <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><i>Paediatric population:</i></p> <p>The safety and efficacy of Kivexa in children weighing less than 25 kg has not been established.</p>                                                                                                                                                                                       |

## XIII. 備考

### その他の関連資料

過敏症を注意するカード（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】に記載のカード）

（表面）

**CAUTION**

**ザイアジェン錠300mg/エブジコム配合錠  
トリーメク配合錠  
を服用する患者さんへ**

※ このカードは必ず常に携帯してください。

**ヴィーブヘルスケア株式会社**

（中面）

アバカビルを成分として含むくすりを服用すると、**過敏症**が起こる場合があります。

過敏症が発現した患者さんがアバカビルを成分として含むくすりの服用を続けると、生命にかかわる重大な事態となる場合があります。

次のような場合は、**ただちに担当医師に連絡し、服用を中止する**べきかどうか指示を受けてください。

**1.発疹が起こった場合**

**2.下記の4つのグループのうち2つ以上のグループにあてはまる症状が起こった場合**

- ・発熱
- ・吐き気、嘔吐、下痢、腹痛
- ・むむけ、倦怠感、筋肉や関節の痛み、頭痛
- ・息切れ、のどの痛み、せき

このような過敏症のためにこのくすりの服用を中止した場合は、**その後絶対にアバカビルを成分として含むくすりを服用しないでください。**

このような過敏症を経験した人がこのくすりを再び服用すると、数時間以内により強い過敏症の症状があらわれ、生命にかかわるほどの**血圧低下**が発現したり、死に至るおそれがあります。

（裏面）

※ このカードは必ず常に携帯してください。

**あなたの担当医師の電話番号**

病院・医院名： \_\_\_\_\_

診療科名： \_\_\_\_\_

担当医師名： \_\_\_\_\_ TEL ( \_\_\_\_\_ )

担当医師名： \_\_\_\_\_ TEL ( \_\_\_\_\_ )

**先生方へ** 重篤な症状が発現した場合には、血管ならびに気道等を確保した上で血圧及び呼吸の管理につとめ、経過観察を行うなどの一般的な対症療法を実施してください。

DOCMSQ-P191 2N 改訂年月2019年12月

患者向け解説書

「ザイアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメック配合錠の服用にあたって」

M E D I C A T I O N G U I D E

患者さんへ

**ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠  
トリメック<sup>®</sup>配合錠の服用にあたって**

※ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg（アバカビル錠）、エプジコム<sup>®</sup>配合錠（ラミブジン・アバカビル錠）またはトリメック<sup>®</sup>配合錠（ドルテグラビルナトリウム・アバカビル錠・ラミブジン）を安全に服用していただくために、これらのくすりの処方を受けた方は、必ずこの冊子を最後までお読みください。

**重要な注意事項**

▲アバカビルを成分として含むザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠またはトリメック<sup>®</sup>配合錠を服用する一部の患者さんに過敏症（アレルギー反応）の発現が認められています。過敏症が発現した患者さんがザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg エプジコム<sup>®</sup>配合錠またはトリメック<sup>®</sup>配合錠の服用を続けると、生命にかかわる重大な事態となる場合があります。

次のような場合には、この過敏症の可能性がります。

|                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.発疹が起こった場合                                                                                                                       |
| 2.下記の4つのグループのうち2つ以上のグループにあてはまる症状が起こった場合                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱</li> <li>・吐き気、嘔吐、下痢、腹痛</li> <li>・むくみ、浮腫、筋肉内や関節の痛み、頭痛</li> <li>・息切れ、のどの痛み、せき</li> </ul> |

▲これらの症状のリストは、担当医師または薬剤師がお配りするカードにも書かれています（7ページのカード見本をご参照ください）。このカードは常に携帯してください。ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠またはトリメック<sup>®</sup>配合錠の服用中にこうした症状に気づいた場合は、ただちに担当医師に連絡してください。

▲そして、このような症状のためにザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠またはトリメック<sup>®</sup>配合錠の服用を中止した場合は、その後絶対にアバカビルを成分として含むくすり（ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠）を服用しないでください。

ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠には過敏症以外にも重篤な副作用がありますので、「5. ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠の副作用」を必ずお読みください。

**ヴィーヘルスケア株式会社**

1

（日和見感染症など）が発現したり、今の症状が続いたりする可能性があります。したがって、ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠を飲みはじめたから担当医師の診察を必ず指示通りに受けてください。

**2. ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠を使用できない患者さん**

▲アバカビルを成分として含むザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠またはトリメック<sup>®</sup>配合錠による過敏症を経験した患者さんは、その後絶対にザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠を服用することはできません。なお、ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠の成分は6ページに記載しています。

間違えて再び服用してしまわないように、投与中止後に残ったザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg エプジコム<sup>®</sup>配合錠またはトリメック<sup>®</sup>配合錠は、すべて医師に渡し、手元に残さないようにしてください。

**<ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg>**

▲肝臓病のある患者さんは、ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg を服用できない場合がありますので、担当医師に相談してください。

**<エプジコム<sup>®</sup>配合錠>**

▲肝臓病や腎臓病のある患者さんは、エプジコム<sup>®</sup>配合錠を服用できない場合がありますので、担当医師に相談してください。

▲エプジコム<sup>®</sup>配合錠は12歳未満のお子さんまたは体重40kg未満の患者さんは服用できません。

**<トリメック<sup>®</sup>配合錠>**

▲肝臓病や腎臓病のある患者さんは、トリメック<sup>®</sup>配合錠を服用できない場合がありますので、担当医師に相談してください。

**3. ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠の使用法**

担当医師の処方に従い、正しく服用してください

**<ザイアジェン<sup>®</sup>配合錠 300mg>**

▲通常、成人では1日2錠を1日1回または2回に分けて服用します。生後3カ月を過ぎたお子さんもザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg を服用することができます。用量は担当医師がお子さんの体重と年齢に合わせて決定します。生後3カ月未満のお子さんでは、効果や安全性に関する情報がありません。ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg は食前・食後・食間のいずれでも服用できます。

3

▲過敏症以外の理由で服用を中止または中断した場合は、たとえ数日でも、担当医師に相談なく服用を再開しないでください。医師の指示により服用を再開する場合には、ただちに担当医師に連絡が取れる状況でのみ服用するようにしてください。

**<エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠>**

▲エプジコム<sup>®</sup>配合錠またはトリメック<sup>®</sup>配合錠を中止するときは、以下の事に注意して下さい。（ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg には該当しません）。B型肝炎を合併している患者さんでは、エプジコム<sup>®</sup>配合錠またはトリメック<sup>®</sup>配合錠の投与を中止することによって、B型肝炎が悪化するおそれがあります。B型肝炎を合併している患者さんは、エプジコム<sup>®</sup>配合錠を中止する前に、担当医師に相談してください。

**1. ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠とは**

**<ザイアジェン<sup>®</sup>配合錠 300mg>**

▲ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に使用する錠剤のくすりです。このくすりはスクレオンド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）と呼ばれる抗HIV薬のひとつであり、他の抗HIV薬と組み合わせて服用した場合に限り、望ましい効果を発揮します（多剤併用療法）。

**<エプジコム<sup>®</sup>配合錠>**

▲エプジコム<sup>®</sup>配合錠はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に使用する錠剤のくすりです。また、エプジコム<sup>®</sup>配合錠は1錠中にアバカビル（ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg）とラミブジン（エビビル<sup>®</sup>錠 300）を含むくすりです。これらのくすりは、スクレオンド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）と呼ばれる抗HIV薬であり、他の抗HIV薬と組み合わせて服用した場合に、望ましい効果を発揮します（多剤併用療法）。

**<トリメック<sup>®</sup>配合錠>**

▲トリメック<sup>®</sup>配合錠はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に使用する錠剤のくすりです。また、トリメック<sup>®</sup>配合錠は1錠中にアバカビル（ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg）、ラミブジン（エビビル<sup>®</sup>錠 300）ドルテグラビル（テビケイ<sup>®</sup>錠 50mg）を含むくすりです。これらのくすりは、スクレオンド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）とインテグラーゼ阻害薬（INI）と呼ばれる抗HIV薬であり、本剤は原則として1日1錠服用することで望ましい効果を発揮します。

**<ザイアジェン<sup>®</sup>配合錠 300mg/エプジコム<sup>®</sup>配合錠/トリメック<sup>®</sup>配合錠>**

▲ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠を含む多剤併用療法やトリメック<sup>®</sup>配合錠による治療は体内に存在するウイルス量を減少させ、様々な病原微生物に対する抵抗力をできる限り健康な状態に維持あるいは回復させ、後天性免疫不全症候群（エイズ）の発症や進行をくいとめます。ただし、すべての人でこうした治療効果が期待できるとは限りません。HIV感染症を治療するくすりの組み合わせは他にもあります。担当医師と、どのくすりの組み合わせが一番いいかを十分に話し合ってください。

▲ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠はHIV感染症やエイズを根本的に治療するくすりではありませんので、HIV感染症やエイズの症状

2

**<エプジコム<sup>®</sup>配合錠>**

▲通常、成人では1日1錠、1日1回服用します。エプジコム<sup>®</sup>配合錠は食前・食後・食間のいずれでも服用できます。

**<トリメック<sup>®</sup>配合錠>**

▲通常、成人では1日1錠、1日1回服用します。トリメック<sup>®</sup>配合錠は食前・食後・食間のいずれでも服用できます。

**<ザイアジェン<sup>®</sup>配合錠 300mg/エプジコム<sup>®</sup>配合錠/トリメック<sup>®</sup>配合錠>**

▲HIV感染症治療をできる限り効果的にするために、使用するすべてのくすりを担当医師の処方に従って正しく服用し、飲み忘れがないように十分に注意してください。万一、ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠の服用を忘れた場合は、この分をただちに服用し、次の服用は本来の予定時刻に行ってください。ただし、次に服用する時間が近い場合は服用しないで、その後は指示された時間から服用してください。また、数日間服用を忘れた場合は、服用を再開するかどうか、医師に相談してください。再開する場合は、すぐに医療機関と連絡がとれる状況で、服用してください。

▲万一、ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠を多量に服用してしまった場合は、担当医師にただちに連絡してください。

▲処方されたザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠や他の抗HIV薬が少なくなったら、担当医師の診察を受けてください。一様に服用しているくすりを1つでも中止した場合、極めて短期間の中止であっても体内のウイルス量が増加したり、体内のウイルスにくすりが効きにくくなったりするおそれがあります。処方されたすべての抗HIV薬を服用してください。くすりが飲めなかった場合は、どのような場合でも通慮せずに担当医師または薬剤師に必ず相談してください。決して他の人に貸したり、あげたりしないでください。

**4. ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg、エプジコム<sup>®</sup>配合錠、トリメック<sup>®</sup>配合錠の使用中に控えること**

**<ザイアジェン<sup>®</sup>配合錠 300mg>**

▲ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg と同じ成分が含まれているため、ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg の使用中は、エプジコム<sup>®</sup>配合錠（ラミブジン・アバカビル）、トリメック<sup>®</sup>配合錠（ドルテグラビル、ラミブジン・アバカビル）の服用は避けてください。

**<エプジコム<sup>®</sup>配合錠>**

▲エプジコム<sup>®</sup>配合錠と同じ成分が含まれているため、エプジコム<sup>®</sup>配合錠の使用中は、エビビル<sup>®</sup>錠 150・ゼロフィックス<sup>®</sup>錠 100（ラミブジン）、コンビビル<sup>®</sup>配合錠（ラミブジン・ジドブジン）、ザイアジェン<sup>®</sup>錠 300mg（アバカビル）、トリメック<sup>®</sup>配合錠（ドルテグラビル、ラミブジン・アバカビル）の服用は避けてください。

4

<トリメク®配合錠>

■トリメク®配合錠と同じ成分が含まれているため、トリメク®配合錠の使用中は、エビビル®錠 150、300・ゼフィックス®錠 100（ラミブジン）、コンビビル®配合錠（ラミブジン・ジドブジン）、ザイアジェン®錠 300mg（アバカビル）、エブジコム®配合錠（ラミブジン・アバカビル）の服用は避けてください。

<ザイアジェン®配合錠 300mg/エブジコム®配合錠/トリメク®配合錠>

- ザイアジェン®300mg、エブジコム®配合錠、トリメク®配合錠に性行為または血液の接触による他人への HIV 感染の危険性を減らす効果は確認されていません。
- 妊娠しているか、ザイアジェン®300mg、エブジコム®配合錠、トリメク®配合錠の服用中に妊娠した場合は、ただちに担当医師に相談してください。ザイアジェン®錠 300mg、エブジコム®配合錠、トリメク®配合錠の妊娠や胎児に対する影響は現在のところ明らかではありません。
- お母さんの体内の HIV が母乳を通じて乳児に感染するおそれがありますので、乳児への授乳は避けてください。

5. ザイアジェン®錠 300mg、エブジコム®配合錠、トリメク®配合錠の副作用

ただちに医師に相談すべき副作用

<過敏症>

■アバカビルによる過敏症が報告されています。ザイアジェン®錠 300mg、エブジコム®配合錠、トリメク®配合錠はアバカビルを成分に含んでいます。アバカビルによる過敏症により死に至ることもあります。過敏症に対してどのような気をつけるか、また、過敏症が疑われる場合にどのように対処するかについては、1 ページの「重要な注意事項」の欄に説明してありますのでよくお読みください。過敏症による症状は、通常、飲み始めてから 6 週間以内に発現することが多いのですが、6 週以後に発現することもあります。

過敏症症状（重要な注意事項参照）に気づいたときは、ただちに担当医師に相談してください。

<乳酸アシドーシス>

■ザイアジェン®錠 300mg、エブジコム®配合錠、トリメク®配合錠に含まれる成分（NRTI）は、乳酸アシドーシスと呼ばれる重い副作用や肝臓の肥大（肝臓が大きくなる）を起こすことがあり、場合によってはこれらにより死亡することもあります。この副作用を疑わせる症状には持続する吐き気、疲れやすさ、回復しにくい、呼吸がしにくい、低血圧・低体温、断がはやい、意識が遠のく、などがあります。この副作用は男性より女性に多くみられます。このような症状を感じた場合はただちに担当医師に相談してください。

その他の副作用について注意すべきこと

■ザイアジェン®錠 300mg、エブジコム®配合錠、トリメク®配合錠に含まれるアバカビルには先に挙げた副作用と区別しにくい以下のような副作用があります。（吐き気、嘔吐、疲れやすい、頭痛、下痢、食欲不振、発熱など）これらの症状があらわれた場合、すべてが過敏症や乳酸アシドーシスといった重い副作用につながるわけではありません。しかし、重い副作用につながるかどうかを見分けることは非常に難しいので、こうした症状が継続または増強する場合は、服用を中止するべきかどうか必ず担当医師にご相談ください。

ここに記載している症状はザイアジェン®錠 300mg、エブジコム®配合錠、トリメク®配合錠による副作用の一部です。ザイアジェン®錠 300mg、エブジコム®配合錠、トリメク®配合錠を服用中に何らかの体調の変化に気づいたときには、遠慮せず速やかに担当医師に相談するようにしてください。

5. ザイアジェン®錠 300mg、エブジコム®配合錠、トリメク®配合錠の保管について

- 室温で保管してください。
- 医師の指示によりザイアジェン®錠 300mg、エブジコム®配合錠、トリメク®配合錠の服用を中止した場合は、残ったザイアジェン®錠 300mg、エブジコム®配合錠、トリメク®配合錠は医師か薬剤師に渡してください。
- 子どもの手の届かないところに保管してください。

<ザイアジェン®配合錠 300mg の成分>

成分：アバカビル硫酸塩  
 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、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三酸化鉄、ポリソルベート 80

<エブジコム®配合錠>

成分：アバカビル硫酸塩、ラミブジン  
 添加物：ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、黄色 5 号

<トリメク®配合錠>

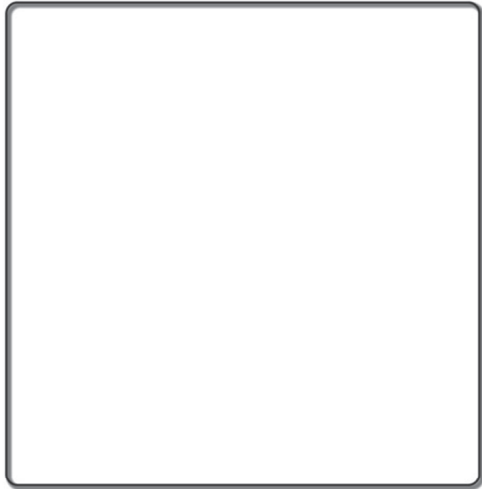
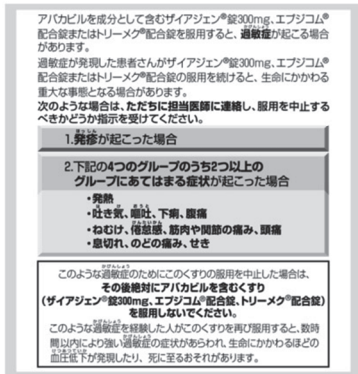
成分：ドルテグラビルナトリウム、アバカビル硫酸塩、ラミブジン  
 添加物：D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポビドン、デンブングリコール酸ナトリウム、黒酸化鉄、三酸化鉄、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン

カード見本

（表紙）



（中面）



病院・医院名：  
  
 電話番号：  
  
 担当医師名：

## 再投与禁止カード

|                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>W A R N I N G</b><br><b>患者さんへ</b>                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>※ このカードは、アバカビルを成分として含むザリアジェン®錠 300mg、エブジコム®配合錠またはトリーメク®配合錠の服用により過敏症が起きた患者さんに渡されるものです。</p> <p style="text-align: center;"><b>お願い!</b></p> <p>1. 担当医師からこのカードを受け取られた際には、身近なもの（保険証ケース等）に大切に保管してください。</p> <p>2. 病院や担当医師が変わったときには、このカードを必ず新しい担当医師に提示してください。</p> |
| <b>ヴィーブヘルスケア株式会社</b>                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                            |                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>担当の先生へ</b>                              | <p>アバカビルを成分として含むザリアジェン®錠300mg、エブジコム®配合錠またはトリーメク®配合錠に対し過敏症がある患者さんに、これらアバカビル製剤の再投与を行うと、数時間以内に重篤な過敏症症状が現われ、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死亡に至るおそれがあります。</p> <p>* 下記医薬品による過敏症の発現歴がありますので、下記医薬品の投与を行わないでください。 年 月 日</p> |
| <b>医薬品名</b>                                | <b>ザリアジェン®錠300mg</b> (一般名アバカビル硫酸塩)<br><b>エブジコム®配合錠</b> (一般名ラミブジンアバカビル硫酸塩)<br><b>トリーメク®配合錠</b> (一般名ドルテグラビルナトリウムラミブジンアバカビル硫酸塩)                                                                          |
| <b>病院・医院名</b>                              | (TEL: )                                                                                                                                                                                               |
| <b>科名</b>                                  | <b>科</b> <b>担当医師名</b>                                                                                                                                                                                 |
| <small>03CM0092-P1503N 改訂年月2015年3月</small> |                                                                                                                                                                                                       |



<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