



EPZICOM®

600 mg abacavir sulfate + lamivudine 300 mg
COMBINATION TABLETS



製造販売元
ヴィーブヘルスケア株式会社
 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

販売元
グラクソ・スミスクライン株式会社
 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

【警告】

(1) 過敏症：

- 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。
- 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。**

- 3) アバカビルによる過敏症が発現した場合には、**決してアバカビル製剤(本剤又はザイアジェン錠)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。
- 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、又は併用薬剤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。**
- 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、**アバカビル製剤(本剤又はザイアジェン錠)を二度と服用しないよう十分指導すること。**(「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)
- (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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[特に、本剤の投与に際しては、アバカビル製剤(本剤又はザイアジェン錠)の服用経験を必ず確認し、アバカビルによる過敏症の既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと。](「警告」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)
- (2) 重度の肝障害患者[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(「薬物動態」の項参照)。]

抗ウイルス化学療法剤

薬価基準収載

劇薬 処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

エプジコム® 配合錠

Epzicom® Combination Tablets 一般名:ラミブジン・アバカビル硫酸塩製剤 / Lamivudine・Abacavir Sulfate

ヴィーブヘルスケア株式会社



C O N T E N T S

開発の経緯及び特徴 2
 開発の経緯及び特徴 2
 エプジコム配合錠をご処方される先生方へ 2

Drug Information 3
 警告 3
 禁忌 3
 組成・性状 4
 効能・効果 4
 用法・用量 5
 使用上の注意 5
 有効成分に関する理化学的知見 12

臨床成績 13
 ◆アバカビルの投与回数と比較した無作為二重盲検比較試験
 HIV感染症に対する臨床効果 13
 副作用 14
 ◆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
 HIV感染症に対する臨床効果 14
 副作用 14

副作用及び臨床検査値異常 15
 海外における臨床試験 15
 国内における臨床試験 15

体内薬物動態 17
 吸収【海外データ】 17
 分布【海外データ】 21
 代謝・排泄【海外データ】 21
 薬物相互作用【海外データ】 23
 腎機能障害を有する成人における薬物動態【海外データ】 23
 肝障害を有する成人における薬物動態【海外データ】 24

非臨床試験 25
 薬効薬理 25
 一般薬理 28
 毒性 29

エプジコム配合錠/ザシアジェン300mg錠による過敏症についての患者説明用資料 31
 1. 過敏症を注意するカード(【警告】に記載のカード) 31
 2. 患者向け解説書「ザシアジェン錠300mgまたはエプジコム配合錠の服用にあたって」 32
 再投与禁止カード 33

製剤学的事項 34
 製剤の各種条件下における安定性 34

取扱い上の注意/包装/関連情報 35
 取扱い上の注意 35
 包装 35
 薬価基準 35
 関連情報 35
 製造販売元の名称及び住所 35

主要文献 36

開発の経緯及び特徴

警告、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分留意してください。

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」については3～12頁をご参照ください。副作用及び臨床検査値異常については15～16頁をご参照ください。

開発の経緯及び特徴

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、各薬剤の用法が多様であるため、服薬アドヒアランス^{注)}(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^{注)}(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。

本剤の有効成分であるラミブジンは単剤でエビビル錠として1997年2月に承認され、アバカビルは単剤でザシアジェン錠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2005年7月現在、米国及びEU加盟国で承認されており、現在諸外国で承認申請中である。

HIV感染症を対象としたラミブジン製剤(300mg/日)及びアバカビル製剤(600mg/日)1日1回併用投与を行った海外における無作為二重盲検比較試験において、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。

HIV感染症を対象とした、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、主な副作用は嘔気11例(11.8%)、下痢10例(10.8%)であった。また重大な副作用として、海外臨床試験において、アバカビル投与患者の約5%に過敏症の発現が認められている。過敏症発現後の本剤の再投与により、数時間以内にさらに重篤な症状の発現、生命を脅かす程度の血圧低下、及び死亡例が報告されているため、過敏症発現後は決してアバカビル製剤(本剤又はザシアジェン錠300mg)を再投与してはならない。

エプジコム配合錠をご処方される先生方へ

海外臨床試験において、アバカビル投与患者の約5%に過敏症の発現が認められていますが、過敏症発現後のアバカビル製剤(本剤又はザシアジェン錠300mg)の再投与により、数時間以内にさらに重篤な症状の発現、生命を脅かす程度の血圧低下、及び死亡例が報告されています。

エプジコム配合錠を新しく処方される患者さんに対しては、アバカビルを成分として含むエプジコム配合錠あるいはザシアジェン錠300mgによる過敏症の既往歴の有無を必ずご確認ください。また、31～33頁に紹介しております過敏症を注意するカードなどを使用して、過敏症についての説明を十分に行った上でご処方ください。エプジコム配合錠を処方される患者さんに対しては、過敏症の発現に患者さん自身が気づいた場合には、担当医師に直ちに連絡するように、処方ごとにご説明ください。

※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては31～33頁をご参照ください。
 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。

警告、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分留意してください。

警告

【警告】

(1) 過敏症：

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。

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。

3) アバカビルによる過敏症が発現した場合には、決してアバカビル製剤(本剤又はザシアジェン錠)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。

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、又は併用薬剤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。

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、アバカビル製剤(本剤又はザシアジェン錠)を二度と服用しないよう十分指導すること。(「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)

(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。

禁忌(次の患者には投与しないこと)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[特に、本剤の投与に際しては、アバカビル製剤(本剤又はザシアジェン錠)の服用経験を必ず確認し、アバカビルによる過敏症の既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと。](「警告」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)

(2) 重度の肝障害患者[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(「薬物動態」の項参照)。]

組成・性状

1. 組成

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)
添加物	ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、デンプ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

※2. 性状

本剤はだいたい色のフィルムコート錠で、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表	裏	側面	質量
エブジコム配合錠	GS FC2	GS FC2 長径:20.3mm 短径:8.9mm			1416mg

効能・効果

HIV感染症

※ <効能・効果に関連する使用上の注意>

(1) 本剤は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(ザシアジェン錠)を用いること。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すること。

- 1) 腎機能障害(クレアチニンクリアランスが50mL/分未満)を有する患者[ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]
- 2) 肝障害患者(ただし、重度の肝障害患者には投与禁忌である)[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(「薬物動態」の項参照)。]
- 3) 12歳未満の小児患者
- 4) 体重40kg未満の患者
- 5) 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

(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製剤(エピビル錠、コンビビル配合錠、ゼフィックス錠)又はアバカビル製剤(ザシアジェン錠)を併用投与しないこと。

(3) 無症候性HIV感染症に関する治療開始については、CD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量が指標とされている。よって、本剤の使用にあたっては、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^{1)~3)}を確認すること。

(4) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗HIV薬と併用すること。

用法・用量

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)アバカビルによる過敏症の徴候又は症状を発現した場合は、本剤を投与中止すること。
- (2)本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定されない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)肺炎を発症する可能性のある患者(肺炎の既往歴のある患者、肺炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者)[肺炎を再発又は発症する可能性がある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (2)肝障害患者[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(「禁忌」、「効能・効果」に関連する使用上の注意]及び「薬物動態」の項参照]
- (3)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

※2. 重要な基本的注意

- (1)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。
- (2)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。
- (3)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し、決してアバカビル製剤(本剤又はザイアジェン錠)を再投与しないこと(「副作用」の項参照)。
- (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、又は併用薬剤による副作用と考えられる症状が発現した場合でも、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。
- (5)本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。
 - ・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。
 - ・本剤又はザイアジェン錠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。
- (6)過敏症が発現した患者には、アバカビル製剤(本剤又はザイアジェン錠)を二度と服用しないよう十分指導するとともに、担当医又は医療施設が変わる場合には本剤による過敏症が発現した旨を新しい担当医に伝えるよう十分指導すること。

(7)本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

- 1)本剤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。
- 2)本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
- 3)アバカビルの投与後過敏症が発現し、まれに致命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。
- 4)アバカビル製剤(本剤又はザイアジェン錠)の再投与により重症又は致命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製剤(本剤又はザイアジェン錠)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。
- 5)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。
- 6)本剤はラム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、本剤に加えてラムブジン製剤(エピビル錠、コンビビル配合錠、ゼフィックス錠)又はアバカビル製剤(ザイアジェン錠)をさらに追加して服用しないこと。
- (8)ラムブジン及びアバカビルを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス(全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等)、肝毒性(脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む)が、女性に多く報告されているので、上記の乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に、肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。
- (9)抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (10)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ので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- (11)本剤の投与によりまれに肺炎があらわれることがある。肺炎を発症する可能性のある患者(肺炎の既往歴のある患者、肺炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者)では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。本剤投与中に肺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、トリグリセライ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行うこと。

※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては31～33頁をご参照ください。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	ラミブジンのAUCが43%増加し、全身クリアランスが30%、腎クリアランスが35%減少したとの報告がある。	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。
ザルシタビン	細胞内におけるラミブジン及びザルシタビン三リン酸化体が減少し、両剤の効果が減弱するとの報告があるので、ラミブジンとザルシタビンとの併用療法は避けることが望ましい。	ラミブジンの細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。
エタノール	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。アバカビルの安全性の観点から、臨床的に重要な相互作用とは考えられていない。	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。
methadone(国内未発売)	methadoneのクリアランスが22%増加したことから、併用する際にはmethadone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

4. 副作用

〈海外における臨床試験〉

HIV感染症を対象とした、ラミブジン製剤(300mg/日)及びアバカビル製剤(600mg/日)1日1回併用投与を行った海外における無作為二重盲検比較試験において、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。

HIV感染症を対象とした、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、主な副作用は嘔気11例(11.8%)、下痢10例(10.8%)であった。

〈国内における臨床試験及び使用成績調査〉

国内において本剤の臨床試験は実施していないため、ラミブジン製剤(エピビル錠)及びアバカビル製剤(ザイアジェン錠)の国内における臨床試験成績及び使用成績調査結果を以下に示す。

ラミブジン製剤(エピビル錠):承認時までの調査症例42例中、副作用が報告されたのは30例(71.4%)で、主な副作用は赤血球減少等の貧血17例(40.5%)、嘔気4例(9.5%)、空腹時血糖値上昇3例(7.1%)、食欲不振3例(7.1%)であった。
使用成績調査2350例中、996例(42.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは肝機能検査値異常310例(13.2%)、トリグリセライド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加295例(12.6%)、下痢148例(6.3%)、貧血147例(6.3%)であった(第12回安全性定期報告時)。

アバカビル製剤(ザイアジェン錠):使用成績調査及び市販後臨床試験において269例中、140例(52.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは発疹28例(10.4%)、高脂血症22例(8.2%)、嘔気21例(7.8%)であった(第8回安全性定期報告時)。

(1)重大な副作用

1)過敏症:

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**となることが報告されている。

②過敏症は、通常、アバカビル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。

③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。過敏症の徴候又は症状は以下のとおりである。

- 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、急性呼吸促迫症候群、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

*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

④過敏症に関連する症状は、アバカビル製剤の投与継続により悪化し、生命を脅かす可能性がある。通常、アバカビル製剤の投与中止により回復する。

⑤アバカビルによる過敏症発現後の再投与により、症状の再発が数時間以内に認められる。これは初回よりさらに重篤であり、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。したがって、過敏症が発現した場合は、**本剤の投与を中止し、決して再投与しないこと。**

⑥アバカビルによる過敏症の発現及びその重篤度を予測する危険因子は特定されていない。

2) 次のような症状があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- ①重篤な血液障害: 赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少
- ②膵炎
- ③乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)
- ④横紋筋融解症
- ⑤精神神経系: ニューロパシー、錯乱、痙攣
- ⑥心不全
- ⑦皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)

(2) その他の副作用

ラミブジン(エピビル錠):

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%~14%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
血液		リンパ節症、平均赤血球容積(MCV)増加、リンパ球減少	
消化器	下痢、嘔気、腹痛、嘔吐、食欲不振	胃炎、消化不良、鼓腸放屁	痔核、腹部痙直
全身症状	体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加)	倦怠感、発熱、頭痛、疼痛、体重減少、疲労	体温調節障害、無力症
肝臓	肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇)		
腎臓		血清クレアチニン上昇	
筋骨格		関節痛、筋肉痛、筋痙直	骨痛
精神神経系	末梢神経障害	めまい、睡眠障害、うつ病、不安感	感情障害
代謝・内分泌系	血中尿酸上昇、高乳酸血症	アミラーゼ上昇	脱水(症)
循環器			心筋症
呼吸器		咳、肺炎、呼吸困難、咽頭痛、気管支炎	鼻炎、副鼻腔炎、耳管炎、呼吸障害、上気道炎
過敏症			アレルギー反応
皮膚	発疹(皮膚炎、湿疹、皮疹を含む)	脱毛、痒疹、発汗、ざ瘡・毛嚢炎	
その他	トリグリセリド上昇・血清コレステロール上昇、血糖値上昇	CK(CPK)上昇、敗血症	重炭酸塩上昇、重炭酸塩低下、血糖値低下、総蛋白上昇、総蛋白低下

注)自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

アバカビル(ザイアジェン錠):

本剤の投与により、次のような症状が認められている。これらの多くは、一般的にアバカビルによる過敏症の一部として発現することがあるので、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。また、これらの症状の1つが発現したために本剤の投与を一旦中止し、その後再投与を行う場合は、入院のもとで慎重に行うこと(「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。

	5%~11%未満	5%未満
皮膚	発疹	
消化器	嘔気	嘔吐、下痢、食欲不振
精神神経系		頭痛
その他		疲労感、嗜眠、発熱、高乳酸血症、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)

5. 高齢者への投与

ラミブジン及びアバカビルの高齢者における薬物動態は検討されていない。高齢者に対し本剤を投与する場合には、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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。

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

アバカビル:動物において、アバカビル又はその代謝物は胎盤通過性であることが示されている。また、動物(ラットのみ)において、アバカビルの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。

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

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[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、血清中の濃度と同じ(1~8µg/mL)であることが報告されている。アバカビル:ラットにおいてアバカビル及びその代謝物が乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。また、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。]

7. 小児等への投与

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。

8. 過量投与

徴候・症状:ラミブジン、アバカビル共に急性過量投与による特有の徴候、症状は認められていない。

処置:過量投与時には、患者を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。具体的なデータは示されていないが、ラミブジンは透析可能であることから、必要に応じ血液透析を行うことを考慮すること。なお、アバカビルが腹膜透析や血液透析により除去されるかどうかは明らかでない。

9. その他の注意

(1)本剤の有効成分の一つであるラミブジンについては、遺伝毒性試験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。また、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報告がある。[ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では300µg/mL以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では2000µg/mL以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の10倍(マウス)及び58倍(ラット)までの曝露量において、発がん性は認められなかった。]

※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては31~33頁をご参照ください。

- (2)本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、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。
- (3)本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、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。
- (4)本剤の有効成分の一つであるアバカビルについては、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)。
- (5)海外で実施されたプロスペクティブ試験(n=1956)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 *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。

有効成分に関する理化学的知見

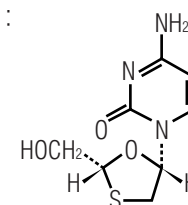
一般名: ラミブジン(Lamivudine)

化学名: (-)-1-[(2*R*,5*S*)-2-ヒドロキシメチル-1,3-オキサチオラン-5-イル]シトシン

分子式: $C_8H_{11}N_3O_3S$

分子量: 229.26

構造式:



性状: 白色~微黄白色の結晶性の粉末である。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。

融点: 約 176℃

分配係数: -0.9 (1-オクタノール/水系)

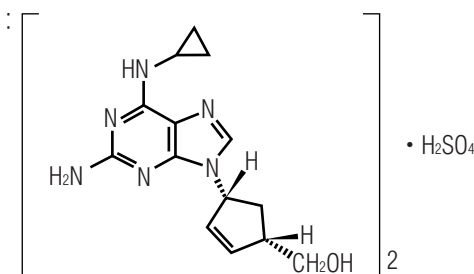
一般名: アバカビル硫酸塩(Abacavir Sulfate)

化学名: (-)-{(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

分子式: $(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$

分子量: 670.74

構造式:



性状: 白色~微黄白色の粉末である。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。

融点: 約 219℃(分解)

分配係数(log P): 1.20 (pH7.1~7.3, 1-オクタノール/水)

※※2010年9月改訂(第7版、製造販売元変更)

※2009年9月改訂(第6版)

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」については3～12頁をご参照ください。

本剤は海外データに基づき承認されたため、審査に用いられた海外臨床成績の結果を示す。

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⁴⁾

(試験No.CNA30021)

【対象】抗HIV薬による治療経験がない成人HIV感染症患者770例

【試験方法】対象患者を以下の群に無作為に割り付け、それぞれ48週間経口投与した。

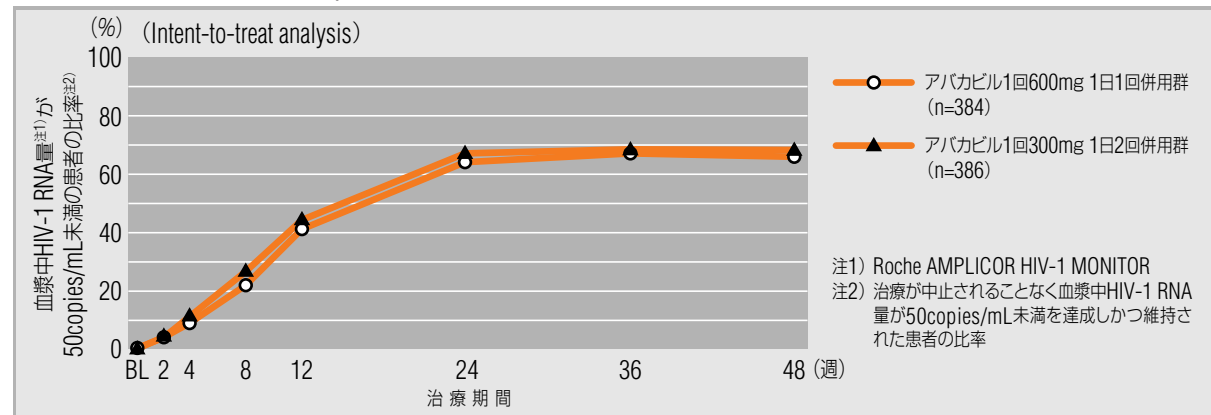
アバカビル600mg 1日1回併用群384例：アバカビル600mg 1日1回・ラミブジン300mg 1日1回・エファビレンツ600mg 1日1回

アバカビル300mg 1日2回併用群386例：アバカビル300mg 1日2回・ラミブジン300mg 1日1回・エファビレンツ600mg 1日1回

HIV感染症に対する臨床効果

治療開始48週後において、血漿中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、アバカビル300mg 1日2回投与群ともに72%であり、また、血漿中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回投与群で66%、アバカビル300mg 1日2回投与群で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/mm³、200/mm³であった。

●血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL未満の患者の比率



●試験成績の要約

結果	アバカビル1回600mg 1日1回併用群 (n=384)	アバカビル1回300mg 1日2回併用群 (n=386)
レスポンス ^{注1)}	66% (72%)	68% (72%)
ウイルス学的な治療失敗 ^{注2)}	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 ^{注3)}	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

副作用

本試験にてアバカビル600mg 1日1回投与群384例中、中等度以上の主な副作用は過敏症9%、異常な夢4%、不眠4%、めまい4%であった。

一方、アバカビル300mg 1日2回投与群386例では、過敏症7%、不眠7%、異常な夢5%、めまい4%、悪心4%、疲労感4%であった。

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⁵⁾

(試験No.CAL30001)

【対象】抗HIV薬の治療経験がある18歳以上のHIV感染症患者182例

【試験方法】対象患者を以下の群に無作為に割り付け、それぞれ48週間経口投与した。

エブリコム配合錠 1日1回投与群94例

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

各群とも、テノホビル300mg 1日1回・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剤を併用

HIV感染症に対する臨床効果

治療開始48週後において、血漿中HIV-1 RNA AAUCMB値は、本剤1日1回投与群で-1.65log₁₀copies/mL、アバカビル300mg 1日2回/ラミブジン300mg 1日1回投与群で-1.83log₁₀copies/mLであり、非劣性であった。また、血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の比率は、本剤1日1回投与群で50%、アバカビル300mg 1日2回/ラミブジン300mg 1日1回投与群で47%と同等であり、血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mL未満であった患者の比率もそれぞれ54%、57%と同等であった。投与48週後のCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、本剤1日1回投与群で47.5/mm³、アバカビル300mg 1日2回/ラミブジン300mg 1日1回投与群で95.0/mm³であった。

副作用

本試験において本剤1日1回投与群93例中、45例(48.4%)に副作用が認められ、主な副作用は嘔気12%、下痢11%であった。

*本剤の用法・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。

*日本で承認されているHIV感染症に対するエビビル錠150・300の用法・用量

通常、成人には他の抗HIV薬と併用して、ラミブジンとして1日量300mgを1日1回又は2回(150mg×2)に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

*日本で承認されているHIV感染症に対するザイアジェン錠300mgの用法・用量

通常、成人には他の抗HIV薬を併用し、アバカビルとして1日量600mgを1日1回又は2回(300mg×2)に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜減量する。

※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては31～33頁をご参照ください。

副作用及び臨床検査値異常

副作用及び臨床検査値異常

海外における臨床試験⁶⁾

HIV感染症を対象とした、ラミブジン製剤(300mg/日)及びアバカビル製剤(600mg/日)1日1回併用投与を行った海外における無作為二重盲検比較試験において、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。

HIV感染症を対象とした、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、主な副作用は嘔気11例(11.8%)、下痢10例(10.8%)であった。

国内における臨床試験

国内において本剤の臨床試験は実施していないため、ラミブジン製剤(エビビル錠)及びアバカビル製剤(ザイアジェン錠)の国内における臨床試験成績及び使用成績調査結果を以下に示す。

《ラミブジン》

承認時までの調査症例42例中、副作用が報告されたのは30例(71.4%)で、主な副作用は赤血球減少等の貧血17例(40.5%)、嘔気4例(9.5%)、空腹時血糖値上昇3例(7.1%)、食欲不振3例(7.1%)であった(試験期間：1996年5月～1997年5月)。

●副作用及び臨床検査値異常発現頻度(承認時までの調査：42例)

自他覚症状	件数	臨床検査値の異常変動	件数
嘔気	4	白血球減少	3
食欲不振	3	貧血(赤血球減少等)	22
腹痛	1	血小板減少	1
下痢	1	好酸球増多	3
貧血(倦怠感・疲労感・食欲不振・動悸) ^{注1)}	1	単球増多	1
倦怠感	2	リンパ球減少	1
疲労感	2	総ビリルビン値上昇	2
背部痛	1	AST(GOT)上昇	1
頭痛	2	ALT(GPT)上昇	1
しびれ感	1	AIP上昇	1
不安感・焦燥感・母親への依存 ^{注2)}	1	γ-GTP上昇	1
紅斑	1	LDH上昇	2
痒疹	1	CK(CPK)上昇	1
毛孔一致性皮疹	1	トリグリセライド上昇	2
計	22	血中クレアチニン低下	1
		血中尿酸上昇	1
		血中尿酸低下	1
		アミラーゼ上昇	1
		血清カリウム上昇	2
		空腹時血糖値上昇	6
		尿糖	1
		計	55
		総発現例数	30例(71.4%)

注1) 臨床検査値異常を伴った貧血
注2) 読み替えせず担当医師の記載の通りとした

使用成績調査2,350例中、996例(42.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは肝機能検査値異常310例(13.2%)、トリグリセライド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加295例(12.6%)、下痢148例(6.3%)、貧血147例(6.3%)であった(第12回安全性定期報告時)。

《アバカビル硫酸塩》

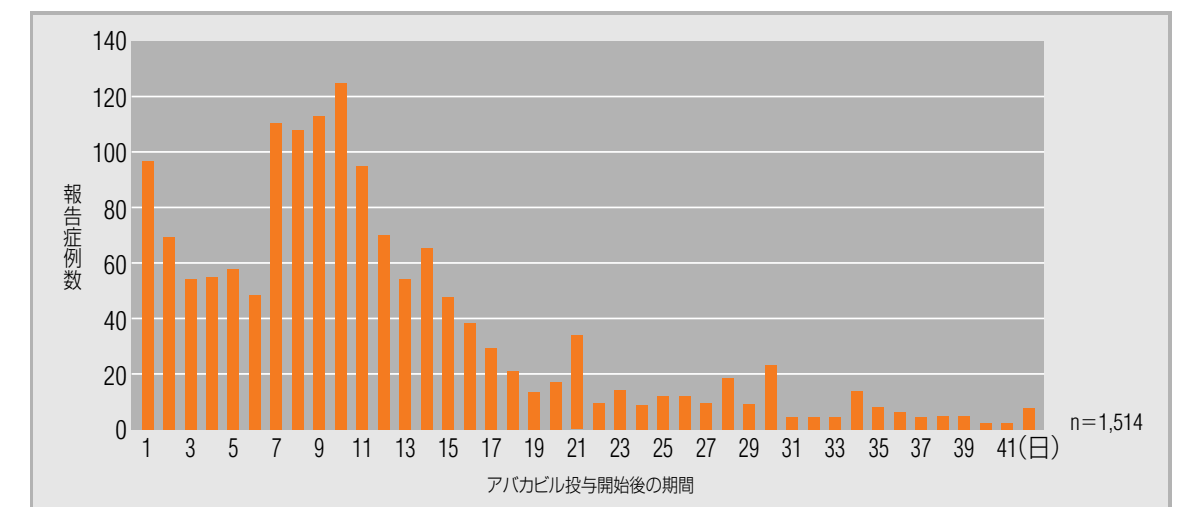
使用成績調査及び市販後臨床試験において269例中、140例(52.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは発疹28例(10.4%)、高脂血症22例(8.2%)、嘔気21例(7.8%)であった(第8回安全性定期報告時)。

【海外における過敏症について⁷⁾】

臨床試験(拡大臨床試験を含む)及び1996年から2000年までの間にアバカビルを処方された患者、約200,000人を対象とした有害事象データベースより計1,803例が過敏症と判定された。このうちの1,302例は臨床試験(第Ⅱ相臨床試験：CNA2001、2002、2003、2004、第Ⅲ相臨床試験：CNA3001、3002、3003、3005、3006/30,595例)で認められ、残りの501例は市販後調査でみられた(発現率：4.3%)。過敏症と診断された1,803例のうち176例(9.8%)は本剤の再投与を受けた確定的な症例である。

アバカビル過敏症発現までの期間(2000年12月31日までの報告集計)

アバカビルの投与開始から過敏症症状発現までの時間が上記の1,803例中1,682例(93.3%)で判明していた。過敏症発現までの時間の中央値は11日であった。1,682例中1,514例(90%)の症例で投与開始から42日以内に症状が発現した。全体として94.8%(1,594例)の症例は投与開始以降3カ月以内に過敏症が発現しており、5.2%(88例)の症例は、治療開始後3カ月以降に発現していた。投与開始から42日以内に過敏症を発現した1,514例のデータを図に示した。



※日本で承認されているHIV感染症に対するエビビル錠150・300の用法・用量
通常、成人には他の抗HIV薬と併用して、ラミブジンとして1日量300mgを1日1回又は2回(150mg×2)に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

※日本で承認されているHIV感染症に対するザイアジェン錠300mgの用法・用量
通常、成人には他の抗HIV薬を併用し、アバカビルとして1日量600mgを1日1回又は2回(300mg×2)に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜減量する。

※本剤の副作用につきましては7～9頁をご参照ください。
※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては31～33頁をご参照ください。

吸収

《本剤の単独投与も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》(海外データ)

1. 生物学的同等性(健康成人)(海外データ)⁸⁾

健康成人(n=25)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錠及びエピビル錠(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_∞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。

2. 薬物動態に及ぼす食事の影響(健康成人)(海外データ)⁹⁾

健康成人(n=25)に、高脂肪食(約1,000kcal、約50%が脂肪由来)摂取後に本剤(ラミブジン300mg及びアバカビル600mgを含有する配合剤)を経口投与したとき、空腹時投与時と比較して、ラミブジンのAUC_{last}、AUC_∞、C_{max}及びアバカビルのAUC_{last}、AUC_∞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。

《ラミブジン単独投与》(海外データ)

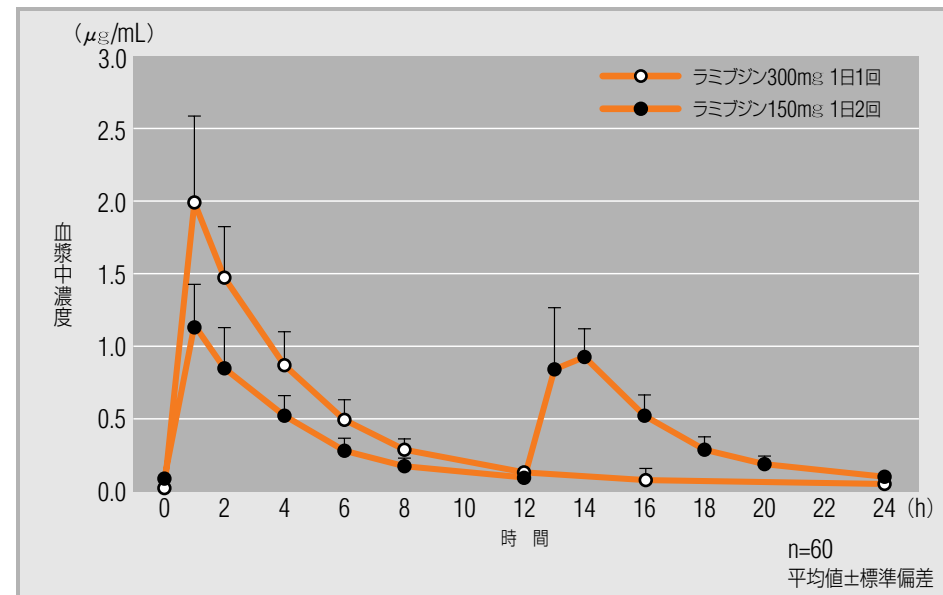
1. 血中薬物濃度(患者)(海外データ)¹⁰⁾

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1.5μg/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1.9μg/mLであった。

2. 生物学的同等性(健康成人)(海外データ)¹¹⁾

健康成人(n=60)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薬物濃度推移を図に示した。ラミブジン300mg 1日1回投与したときの定常状態におけるAUC₀₋₂₄は、150mg 1日2回投与したときと生物学的に同等であった。

●血漿中薬物濃度の推移



《本剤の単独投与》

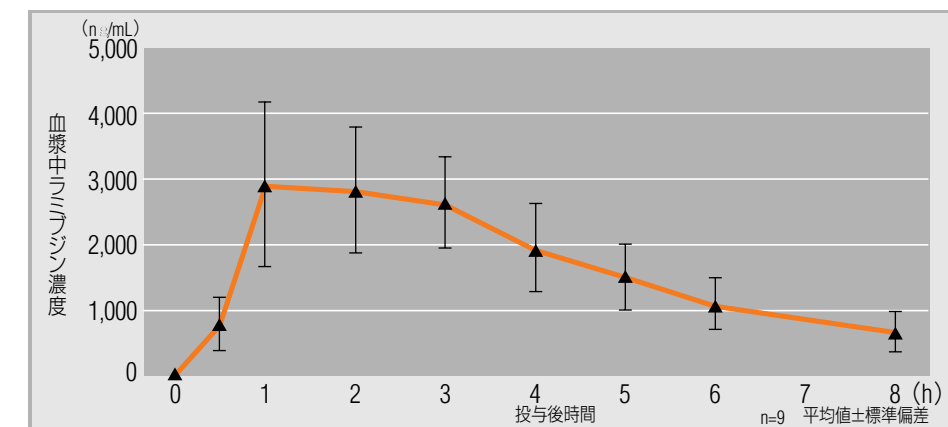
1. 単回投与時の血漿中濃度(患者)¹²⁾

HIV感染症患者(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ときのラミブジンの血漿中濃度は、本剤投与後1~3時間で最高濃度に達し、消失半減期は約2.5時間であった。また、アバカビルの血漿中濃度は、0.5~1.03時間で最高濃度に達し、消失半減期は約1.5時間であった。

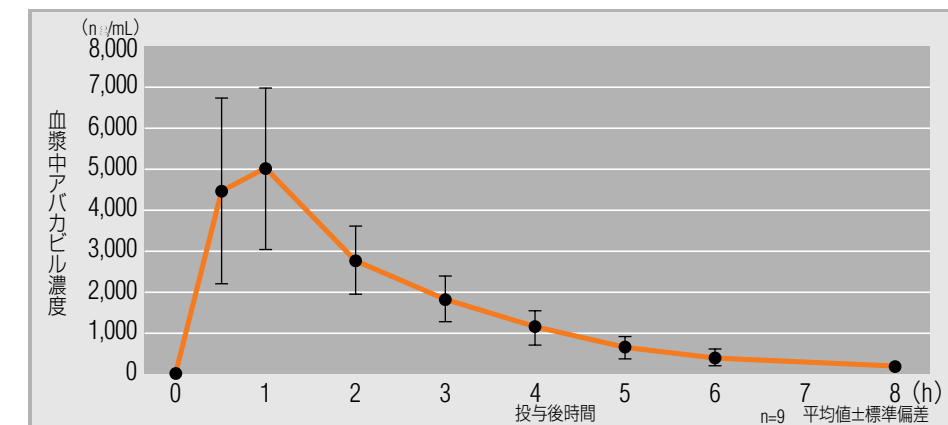
対象: HIV感染症患者9例

方法: 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

●ラミブジンの血漿中濃度の推移



●アバカビルの血漿中濃度の推移



●薬物動態パラメータ

	t _{max} * (h)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (μg·h/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)
ラミブジン	2.00 (1.00-3.00)	3.58 (0.61)	2.49 (0.55)	13.81 (3.56)	16.30 (5.058)
アバカビル	1.00 (0.50-1.03)	5.68 (2.04)	1.50 (0.16)	12.56 (4.01)	12.89 (4.22)

n=9、平均値±標準偏差 *中央値(最小値-最大値)

*日本で承認されているHIV感染症に対するエピビル錠150・300の用法・用量

通常、成人には他の抗HIV薬と併用して、ラミブジンとして1日量300mgを1日1回又は2回(150mg×2)に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

*日本で承認されているHIV感染症に対するザイアジェン錠300mgの用法・用量

通常、成人には他の抗HIV薬を併用し、アバカビルとして1日量600mgを1日1回又は2回(300mg×2)に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜減量する。

《アバカビル硫酸塩単回投与》

2. 単回投与時の血漿中濃度(患者)(海外データ)¹³⁾

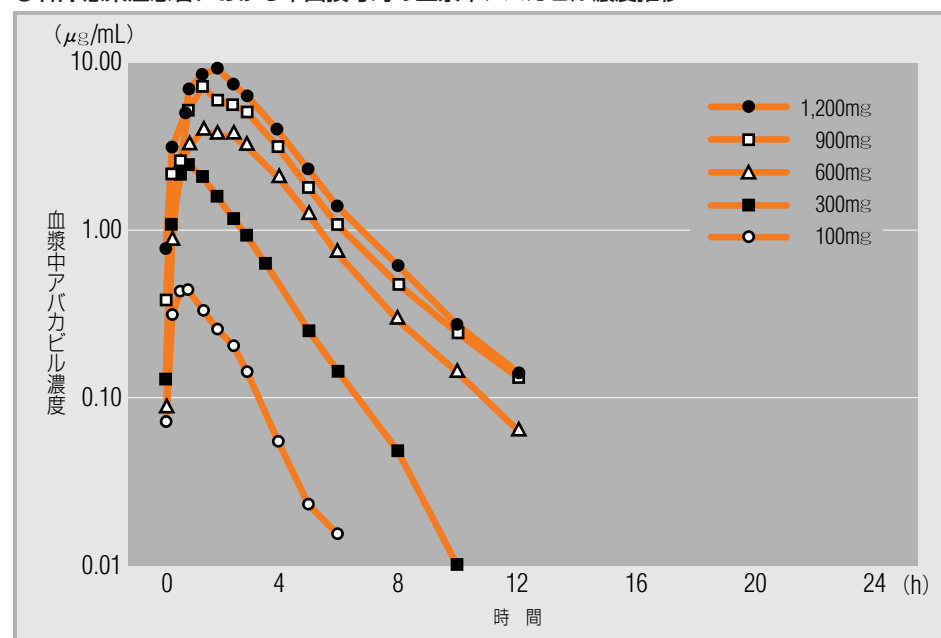
最高血漿中濃度 C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{∞}) は、投与量に依存して上昇した。未変化体の血漿中濃度は投与約1.5時間後に最高濃度に達し、消失半減期 ($t_{1/2}$) は約1.5時間であった。

対象：成人HIV感染症患者12例

方法：アバカビル*100mg、300mg、600mg、900mg及び1,200mgを単回経口投与。

*本試験はコハク酸アバカビルを用いましたが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と同等の薬物動態を示すことが確認されています¹⁴⁾。

● HIV感染症患者における単回投与時の血漿中アバカビル濃度推移



● アバカビル単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
100	11	1.15±0.53	0.58±0.34	0.87±0.18	0.99±0.66
300	9	1.03±0.29	2.87±1.28	1.18±0.16	6.00±2.75
600	8	1.71±0.76	4.73±1.48	1.74±0.53	15.71±7.52
900	8	1.60±0.53	8.10±2.57	1.74±0.44	25.04±11.70
1,200	8	1.56±0.42	9.62±3.21	1.67±0.24	32.81±13.68

平均値±標準偏差

3. 反復投与時の血漿中濃度(患者)(海外データ)¹⁵⁾

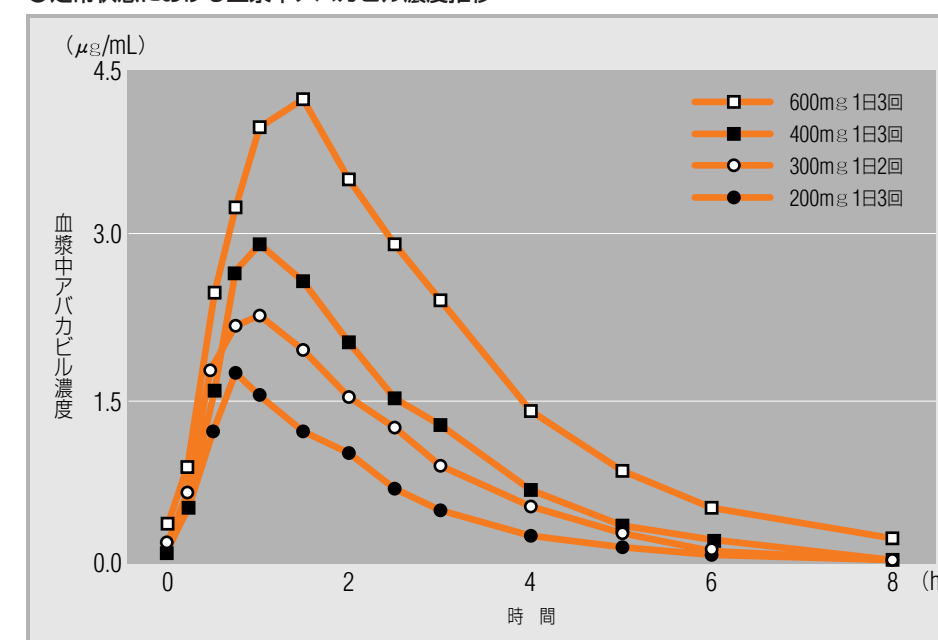
アバカビル300mgを1日2回反復投与した場合の定常状態における最高血漿中濃度 (C_{max}) は約3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、12時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は約6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ で、いずれも用量依存的に増加した。また、生物学的利用率は約83%であった。

対象：成人HIV感染症患者79例

方法：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4週間行った。

*本試験はコハク酸アバカビルを用いましたが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と同等の薬物動態を示すことが確認されています¹⁴⁾。

● 定常状態における血漿中アバカビル濃度推移



● アバカビル反復投与時の薬物動態パラメータ

投与方法	時期	n	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
200mg 1日3回	単回投与後	19	1.05±0.45	1.48±0.49	1.11±0.33	2.58±0.82
	4週間後	18	0.99±0.43	2.09±0.56	1.50±0.52	3.88±1.27
300mg 1日2回	単回投与後	19	1.07±0.66	2.50±1.11	1.82±2.51	4.54±1.88
	4週間後	20	1.00±0.50	3.00±0.89	1.45±0.32	6.02±1.73
400mg 1日3回	単回投与後	18	1.19±0.78	2.98±1.00	1.34±0.30	6.78±2.78
	4週間後	18	1.11±0.42	3.61±1.01	1.34±0.37	7.63±1.91
600mg 1日3回	単回投与後	20	1.63±0.85	4.26±1.19	1.70±0.65	11.37±2.40
	4週間後	17	1.39±0.61	4.95±1.15	1.44±0.26	13.32±2.09

平均値±標準偏差

*1日2回投与群では AUC_{0-12} 、1日3回投与群では AUC_{0-8}

*日本で承認されているHIV感染症に対するザイアジェン錠300mgの用法・用量
通常、成人には他の抗HIV薬を併用し、アバカビルとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜減量する。

分布

《ラミブジン単独投与》

脳脊髄への移行(海外データ)¹⁶⁾

成人HIV感染者(n=6)を対象に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。

《アバカビル硫酸塩単独投与》

組織移行性(海外データ)

HIV感染症患者(n=6)を対象にアバカビルを150mg静脈内投与したとき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^{15),17)}。

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¹⁷⁾。

脳脊髄液への移行(海外データ)

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^{17),18)}。アバカビル600mg1日2回投与時の最高濃度の実測値はIC₅₀(0.08μg/mLあるいは0.26μM)の9倍であった¹⁷⁾。

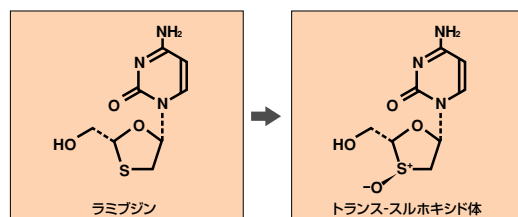
代謝・排泄

《ラミブジン単独投与》

代謝経路及び排泄(海外データ)¹⁹⁾

ヒトでの主代謝体はトランス-スルホキシド体(1-[(2R,5S)-trans-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-3-oxide-5-yl]cytosine)であった。成人HIV感染者に2mg/kgを経口投与したとき、投与後12時間尿中にトランス-スルホキシド体が投与量の5.2%存在した。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。

●代謝経路



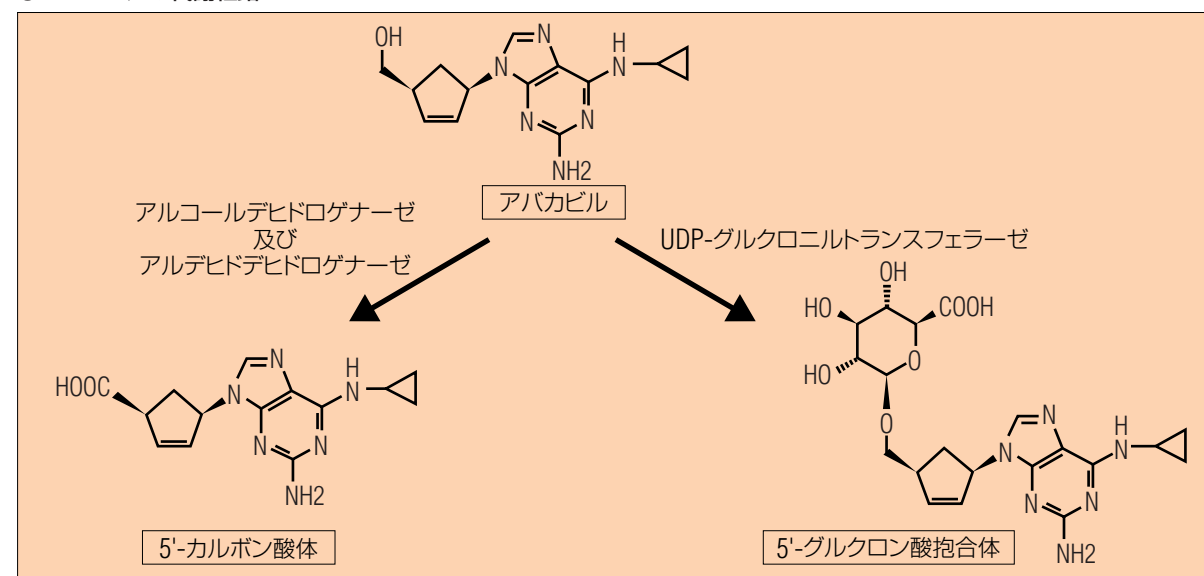
《アバカビル硫酸塩単独投与》

代謝経路(海外データ)

ヒトにおける主要代謝物は、5'-カルボン酸体及び5'-グルクロン酸抱合体であった¹⁸⁾。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的代謝を受け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的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系が関与していた。なお、これらの代謝物には抗ウイルス活性はなかった(社内資料)。

さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro*試験において、臨床使用量での血漿中濃度ではチトクロームP-450分子種CYP2D6、2C9及び3A4を阻害しないことが示唆された¹⁷⁾。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(n=20)にアバカビル300mg1日2回投与したとき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(社内資料)。

●アバカビルの代謝経路



《アバカビル硫酸塩単独投与》

排泄(海外データ)¹⁸⁾

HIV感染症患者(n=6)を対象に¹⁴C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。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。

*日本で承認されているHIV感染症に対するエビビル錠150・300の用法・用量
通常、成人には他の抗HIV薬と併用して、ラミブジンとして1日量300mgを1日1回又は2回(150mg×2)に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

*日本で承認されているHIV感染症に対するザイアジェン錠300mgの用法・用量
通常、成人には他の抗HIV薬を併用し、アバカビルとして1日量600mgを1日1回又は2回(300mg×2)に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜減量する。

薬物相互作用

《アバカビル硫酸塩単独投与》(海外データ)^{14), 20)}

アバカビルの主要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系への阻害効果を *in vitro* 試験において検討した結果、アバカビル自身、これらの酵素を阻害しなかった(社内資料)。

ヒト肝スライスを用いた *in vitro* 試験において、HIV プロテアーゼ阻害薬であるアンブレナビルはアバカビルの代謝を阻害しなかった(社内資料)。

HIV 感染症患者 (n=25) 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_∞ の上昇及び t_{1/2} の延長がみられたが臨床的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。

HIV 感染症患者 (n=15) 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_∞ 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_∞ 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的重要なものではなかった。

腎機能障害を有する成人における薬物動態

《ラミブジン単独投与》(海外データ)²¹⁾

腎機能の低下した HIV 患者にラミブジンを 300mg 単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランスの低下につれて AUC 及び最高血中濃度が増加し、半減期が延長し、見かけの全身クリアランスが減少した。

《アバカビル硫酸塩単独投与》(海外データ)²²⁾

腎疾患患者 (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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

(2) 重度の肝障害患者 [アバカビルの血中濃度が増加することにより、副作用が発現するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]

《効能・効果に関連する使用上の注意》(抜粋)

- 1) 腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満) を有する患者 [ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]
- 2) 肝障害患者 (ただし、重度の肝障害患者には投与禁忌である) [アバカビルの血中濃度が増加することにより、副作用が発現するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]

【使用上の注意】(抜粋)

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

(2) 肝障害患者 [血中濃度が増加することにより、副作用が発現するおそれがある(「禁忌」、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]

5. 高齢者への投与

ラミブジン及びアバカビルの高齢者における薬物動態は検討されていない。高齢者に対し本剤を投与する場合には、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。

肝障害を有する成人における薬物動態

《ラミブジン単独投与》(海外データ)²³⁾

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。

《アバカビル硫酸塩単独投与》(海外データ)²⁴⁾

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。

* 日本で承認されている HIV 感染症に対するエビビル錠 150・300 の用法・用量

通常、成人には他の抗 HIV 薬と併用して、ラミブジンとして 1 日量 300mg を 1 日 1 回又は 2 回 (150mg × 2) に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

* 日本で承認されている HIV 感染症に対するザイアジェン錠 300mg の用法・用量

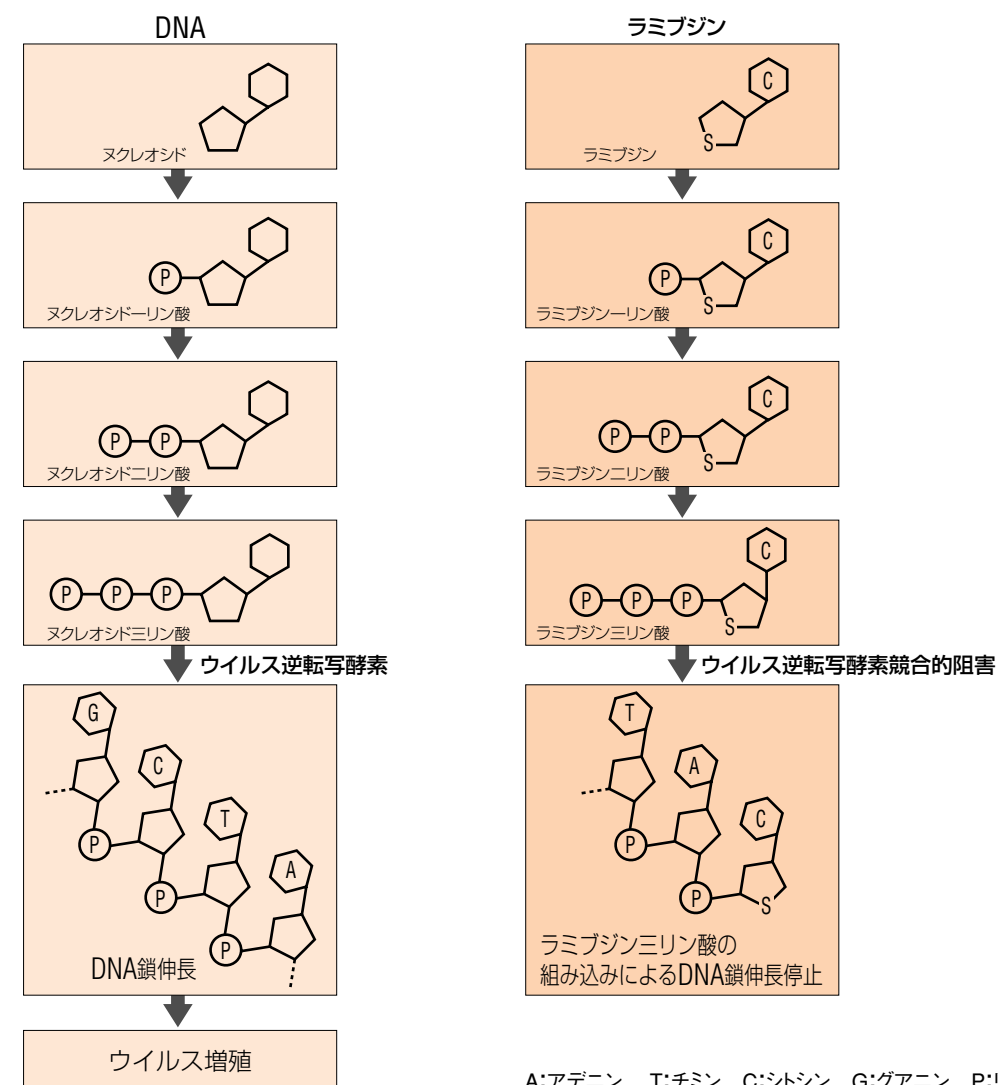
通常、成人には他の抗 HIV 薬を併用し、アバカビルとして 1 日量 600mg を 1 日 1 回又は 2 回 (300mg × 2) に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜減量する。

薬効薬理

1. 作用機序

《ラミブジン》^{25)~27)}

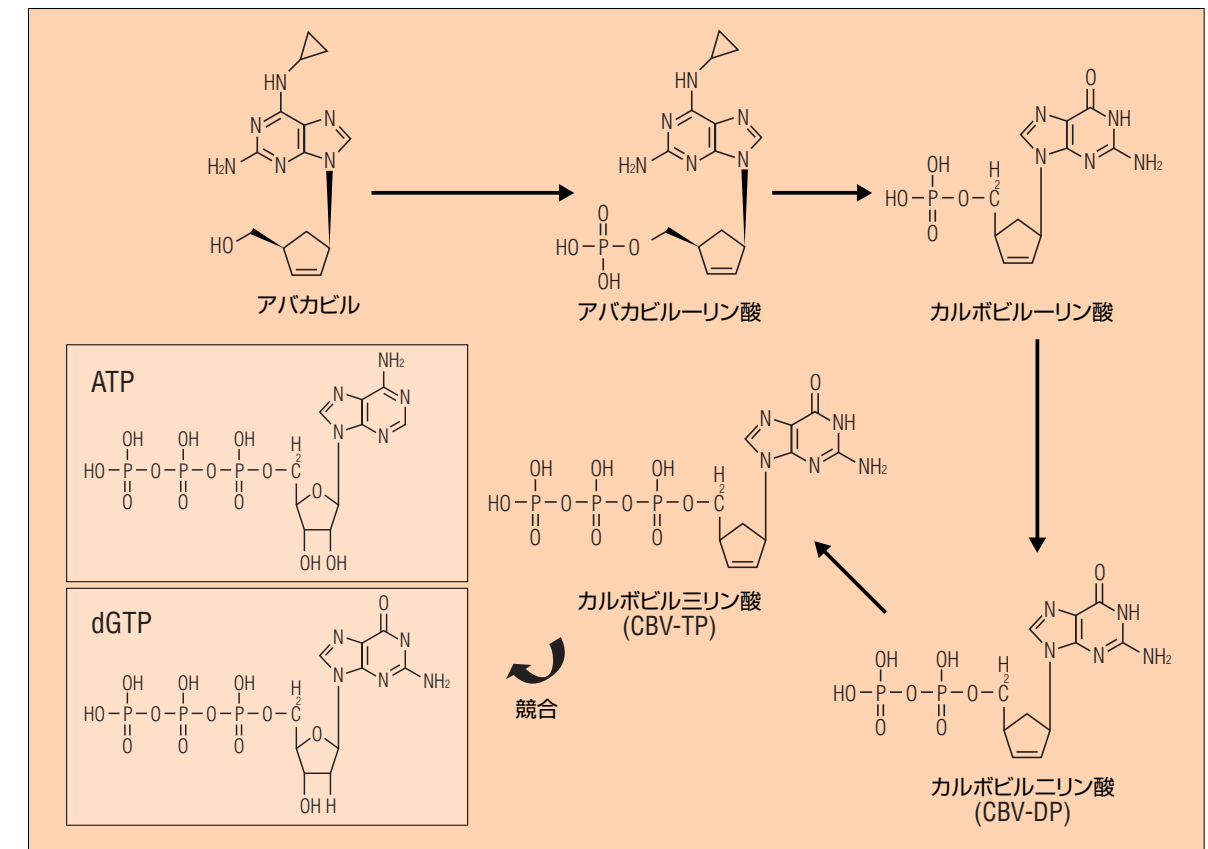
ラミブジンは細胞内でリン酸化され、HIVを感染させた細胞内での半減期が約12時間の5'-三リン酸化体に変換される。ラミブジン5'-三リン酸化体はHIVの逆転写酵素によりウイルスDNA鎖に取り込まれ、DNA鎖の伸長を停止することによりHIVの複製を阻害する。また、ラミブジン5'-三リン酸化体はHIVの逆転写酵素を競合的に阻害する。一方、*in vitro*で、ヒト末梢血リンパ球、リンパ球系・単球-マクロファージ系の株化細胞及び種々のヒト骨髄前駆細胞に対するラミブジンの細胞毒性は弱かった。



《アバカビル硫酸塩》^{28)~30)}

アバカビルは細胞内で細胞性酵素によって活性代謝物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dGTPと競合し、ウイルスDNAに取り込まれることによって、HIV-1逆転写酵素(RT)の活性を阻害する。取り込まれたヌクレオシド誘導体には3'-OH基が存在しないため、DNA鎖の伸長に不可欠な5'-3'ホスホジエステル結合の形成が阻害され、ウイルスのDNA複製が停止する。

●アバカビルの作用機序



2. 抗ウイルス作用

《ラミブジン》^{27), 31)}

*in vitro*でのラミブジンのHIV-1 (RF, GB8, U455及びⅢB)に対するIC₅₀値は670nM以下、HIV-2 RODに対するIC₅₀値は40nMであり、ジドブジンと併用することにより相乗的な抗ウイルス作用が認められた。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》^{17), 29), 32)}

アバカビルのHIV-1に対するIC₅₀値はHIV-1 ⅢBに対して3.7~5.8 μM、臨床分離株に対して0.26±0.18 μM (n=8)、HIV-1 BaLに対して0.07~1.0 μMであった。また、HIV-2に対するIC₅₀値はHIV-2 (Zy)に対して4.1 μM、HIV-2 LAV-2に対して7.5 μMであった。*in vitro*でアンブレナビル、ネビラピン及びジドブジンとの併用によって相乗作用が認められ、ジダノシン、ラミブジン、サニルブジン及びザルシタピンとの併用によって相加作用が認められた。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。

3. 薬剤耐性

《ラミブジン》^{33)~38)}

ラミブジンを含む抗HIV薬で治療を受けたHIV-1感染患者で発現するラミブジン耐性HIV-1には、ウイルス逆転写酵素の活性部位に近い184番目のアミノ酸のメチオニンからバリンへの変異(M184V)がみられる。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、*in vitro*でのウイルスの複製能力は低下する。*in vitro*で、ジドブジン耐性ウイルスはジドブジン及びラミブジンの投与によりラミブジンに対して耐性を獲得すると、ジドブジンに対して感受性は回復する。また、抗HIV薬の治療経験のない患者にジドブジン及びラミブジンを併用することにより、ジドブジン耐性ウイルスの出現が遅延する。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。

《アバカビル硫酸塩》^{17), 30)}

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。

4. 交差耐性

《ラミブジン》^{30), 34), 36), 39)~40)}

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。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。また、ジダノシン及びザルシタビンは、M184V変異ウイルスに対して感受性が低下するという報告があるが、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。

《アバカビル硫酸塩》³⁰⁾

アバカビルによる逆転写酵素変異を2種以上組み込んだ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ビ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プロテアーゼ阻害薬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、交差耐性が発生する可能性は低いものと考えられる。

一般薬理

《ラミブジン》⁴¹⁾

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、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、これら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)に嘔吐がみられたが、臨床投与量より高投与量における所見であり、1,500(雄)及び1,000(雌)mg/kg(1日2回投与)のイヌ12カ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⁴²⁾ (*in vitro*:マウス、イヌ *in vitro*:モルモット摘出気管支)

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、呼吸数のわずかな増加、わずかな血圧の低下、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^{-5} M以上の適用で、摘出気管支の弛緩が認められた。アバカビルによってみられた作用はいずれも高用量によるものであった。

2. 受容体結合実験⁴³⁾ (*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^{-5} 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(A₁、A₂)、アドレナリン受容体(α_1 、 α_2 、 β)、アンギオテンシンII受容体、ベンゾジアゼピン受容体、カルシウムチャンネル(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(M₁、M₂)、ドパミン₂受容体、GABA_A連動クロライドチャンネル、グルタミン酸受容体、LT-D₄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_{1A}、5HT₂)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。

毒性

《ラミブジン》⁴⁴⁾

1. 単回投与毒性試験(マウス、ビーグル犬)

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

-:特記すべき所見なし

2. 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)

(1) ラットにおける経口投与1カ月試験(90、600、4,000mg/kg/日、1日2回投与)では、高用量群において軽度の赤血球減少がみられた。6カ月試験(180、850、4,000mg/kg/日、1日2回投与)では、高用量群において赤血球及び白血球の軽度減少並びに盲腸粘膜の過形成がみられた。

(2) イヌにおける経口投与3カ月試験(90、520、3,000mg/kg/日、1日2回投与)では、高用量群の雌が死亡し(3/6)、中用量以上の群において赤血球減少及び血液化学的検査値の軽度変動が、高用量群において白血球減少、肝の脂肪沈着及び胸腺萎縮がみられた。12カ月試験[90、520、2,000(♀)、3,000(♂)mg/kg/日、1日2回投与]では、すべての投与群において赤血球減少及び血液化学的検査値の軽度変動が、高用量群において白血球減少及び脾臓のヘモジデリン沈着がみられた。ラット及びイヌのこれらの試験でみられた所見はいずれも休薬により回復又は軽減した。

3. 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)

(1) ラットの受胎能及び一般生殖能試験(180、900、4,000mg/kg/日、1日2回投与)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、自発運動への影響、妊娠期間の軽度延長がみられたが、親動物の受胎能及び一般生殖能に影響はみられなかった。

(2) ラットの催奇形性試験(90、600、4,000mg/kg/日、1日2回投与)では、中用量群のF1胎児において曲尾、眼瞼欠損等の異常が複合してみられたが、追加試験(90、600mg/kg/日、1日2回投与)では催奇形性はみられなかった。

(3) ウサギの催奇形性試験(15、40、90、300、1,000mg/kg/日、1日2回投与)では、40mg/kg/日以上で着床前又は着床後ごく早期の胚死亡数の増加、1,000mg/kg/日で母動物の体重減少及びF1胎児において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) ラット周産期・授乳期及び出生児投与試験(母動物: 180、900、4,000mg/kg/日、1日2回投与 F1出生児: 90、450、2,000mg/kg/日、1日1回投与)では、高用量群の母動物及びF1出生児において盲腸上皮過形成、F1出生児において精巣重量減少、精細管の拡張及び赤血球減少がみられた。

4. 変異原性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、*in vivo*染色体異常試験、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、*in vitro*染色体異常試験では300 µg/mL以上において染色体異常頻度の増加がみられ、遺伝子突然変異試験では、2,000 µg/mL以上において変異コロニーの軽度増加がみられた。

5. がん原性試験

マウス(180、600、2,000mg/kg/日)及びラット(♂: 180、600、2,000、♀: 300、1,000、3,000mg/kg/日)の104週間混餌投与ががん原性試験では、ラミブジンに関連した腫瘍の発生が認められなかったことから、がん原性はないものと判断された。

6. 併用時の毒性試験(マウス)

マウスにおけるラミブジン及びジドブジンの併用による1カ月経口投与試験(ラミブジン/ジドブジン: 180/150、600/150、2,000/150mg/kg/日、1日2回投与)では、赤血球、ヘモグロビン及び白血球の減少並びに脾重量及び骨髓球系細胞の増加がみられた。ラミブジンはジドブジンの血液毒性を増強しなかった。

《アバカビル硫酸塩》⁴⁵⁾

1. 単回投与毒性試験(マウス、ラット)

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

2. 反復投与毒性試験(マウス、サル、ラット)

マウス6カ月間試験における330mg/kg/日、サル12カ月間試験における300mg/kg/日、ラット3カ月間試験における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・トリグリセライ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(ウサギ、ラット)

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の生殖能に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

4. 抗原性試験(モルモット)

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。

5. 変異原性試験(*in vitro*、マウス)

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もみられるものであった。

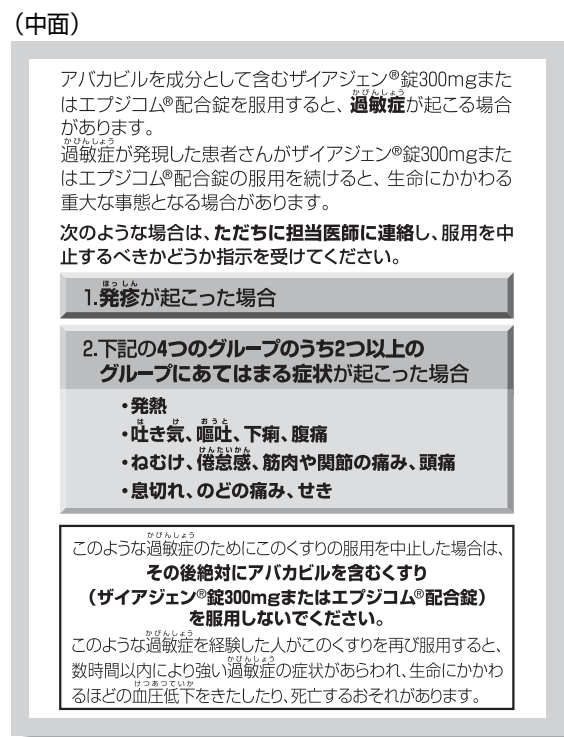
6. がん原性試験

マウス及びラットのがん原性試験では、腫瘍性病変として、いずれの動物種においても包皮腺及び陰核腺に扁平上皮癌がみられ、更にラットでは、肝細胞癌、膀胱移行上皮癌、リンパ節及び皮下組織に血管肉腫が認められたことから、アバカビルはがん原性を有すると考えられた。また、非腫瘍性病変として、いずれの動物種においても、軽度の心筋変性が観察された。

エプジコム配合錠／ザイアジェン錠300mgを処方される患者さんに、本剤 による過敏症について必ず説明し、次の2つの資料をお渡しください。

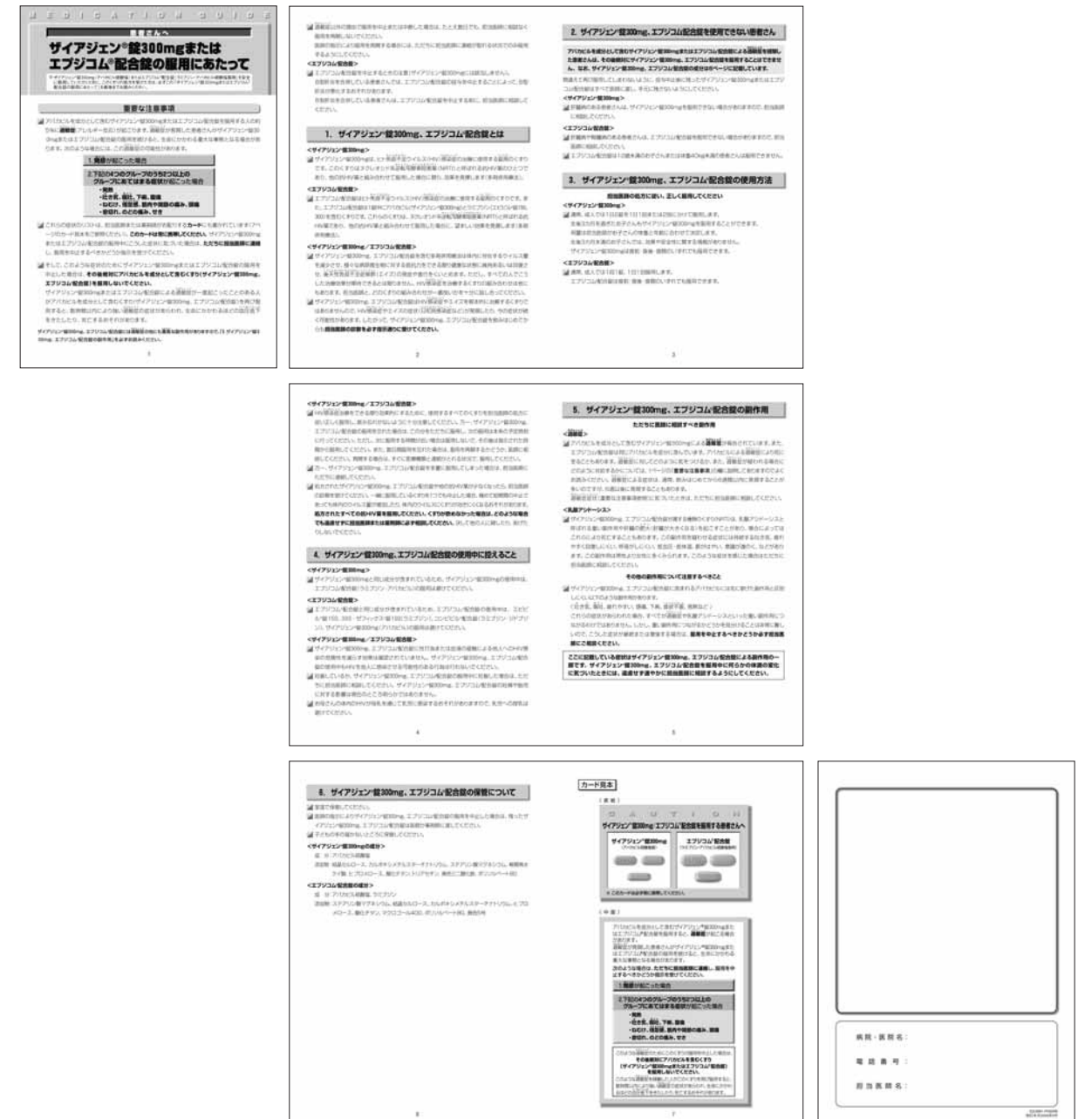
1. 過敏症を注意するカード（[警告]に記載のカード）

エプジコム配合錠／ザイアジェン錠300mgによる過敏症の発現に患者さん自身が気づき、早期に担当医師に連絡していただくためのカードです。



2. 患者向け解説書「ザイアジェン錠300mgまたはエプジコム配合錠の服用にあたって」

患者さんにエプジコム配合錠／ザイアジェン錠300mgに関する情報を提供し、正しく服用していただくため、また、エプジコム配合錠／ザイアジェン錠300mgによる過敏症の発現に患者さん自身が気づき担当医師へ早期に連絡していただくための説明書です。



< 注意 >

エプジコム配合錠／ザイアジェン錠300mgの処方を開始される際は、その患者さんにアバカビルによる過敏症の既往歴がないことを十分に確認してください。

- 患者さんには、必ずすべて読んでいただくようご指導ください。特に、過敏症の症状については、担当医師の先生から詳しくご説明ください。
- 患者さんが質問したいとき、また、過敏症を疑う症状が発現したときに、担当医師の先生と連絡がとれるよう、解説書の病院・医院名、電話番号、担当医師名の欄には、必ずご記入くださいますようお願いいたします。

製剤学的事項

エプジコム配合錠／ザイアジェン錠300mgによる過敏症を
発現した患者さんに、次のカードを必ずお渡しください。

再投与禁止カード

エプジコム配合錠／ザイアジェン錠300mgによる過敏症を発現した患者さんが、エプジコム配合錠／ザイアジェン錠300mgを再度服用することを回避するためのカードです。


W A R N I N G

患者さんへ

※ このカードは、アバカビルを成分として含むザイアジェン®錠300mgまたはエプジコム®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。

お願い!

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（保険証のカバー等）に大切に保管してください。
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。



担当の先生へ

アバカビルを成分として含むザイアジェン®錠300mgまたはエプジコム®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、血圧低下をきたしたり、死亡するおそれがあります。

*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

医薬品名	ザイアジェン®錠300mg(一般名:アバカビル硫酸塩) エプジコム®配合錠(一般名:ラミブジン・アバカビル硫酸塩)
病院・医院名	(TEL:)
科名	科 担当医師名

03CM92-P0909N 改訂年月2009年9月

- 患者さんには、発現した過敏症の症状について詳しく説明し、二度と服用してはいけないことを十分にご指導ください。
- 患者さんには、転院や転居などにより担当医師が変わった場合、必ず新しい担当医師にこのカードを提示していただくようご指導ください。
- 患者さんあるいは新しい担当医師の先生が質問あるいは確認したいとき、現在の担当医師の先生と連絡がとれるよう、裏面の病院・医院名、電話番号、担当医師名の欄には、必ずご記入くださいますようお願いいたします。

< 注 意 >

エプジコム配合錠／ザイアジェン錠300mgの処方を開始される際は、その患者さんにアバカビルによる過敏症の既往歴がないことを十分に確認してください。

製剤の各種条件下における安定性⁴⁶⁾

試験区分	保存条件			保存期間 (カ月)	保存形態	試験結果
	温度(°C)	湿度(%RH)	光			
長期保存試験	30	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・hr+200w・h/m ²	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

取扱い上の注意 / 包装 / 関連情報

取扱い上の注意

- <規制区分> 劇薬、処方せん医薬品
<注意> 医師等の処方せんにより使用すること
<貯法> 室温保存
<使用期限> 包装に表示

包装

エブリコム配合錠：30錠 瓶

薬価基準

薬価基準収載

関連情報

- 承認番号：22100AMX00411
承認年月：2004年12月
薬価収載：2009年9月
販売開始：2005年1月
国際誕生：2004年8月
再審査期間：6年(2009年12月23日満了)
承認条件：1. 本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう、医師に要請すること。
2. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう医師に要請すること。
3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む。))及び薬物相互作用のデータ等を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

製造販売元の名称及び住所

製造販売元
ヴィーブヘルスケア株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル
販売元
グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

※2010年9月現在の添付文書に基づいて作成しました。

主要文献

- 1) Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. (DHHS, <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>)
- 2) 抗HIV治療ガイドライン(<http://www.haart-support.jp/guideline.htm>)
- 3) HIV感染症「治療の手引き」(<http://www.hivjp.org/>)
- 4) Craig, C., et al.: 11th CROI Poster551, San Francisco (2004)
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) Seth, H., et al.: Clinical Therapeutics., 23 (10), 1603-1614 (2001)
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) Pluda, J. M., et al.: J. Infect. Dis., 171, 1438-1447 (1995)
- 11) Yuen, G. J., et al.: AIDS, 14, Suppl. 4,S93 (2000)
- 12) 矢野 邦夫ほか: 化学療法の領域, 24, 87-98 (2008)
- 13) Kumar, P. N., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 43 (3), 603-608 (1999)
- 14) McDowell, J. A., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 44 (6), 1686-1690 (2000)
- 15) Chittick, G.E., et al.: Pharmacotherapy 19 (8): 932-942 (1999)
- 16) van Leeuwen, R., et al.: J. Infect. Dis., 171, 1166-1171 (1995)
- 17) ザリアジェン錠 米国添付文書
- 18) McDowell, J. A., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 43 (12), 2855-2861 (1999)
- 19) エピビル錠 米国添付文書
- 20) Wang, L. H., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 43 (7), 1708-1715 (1999)
- 21) Heald, A. E., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 40 (6), 1514-1519 (1996)
- 22) Thompson, M., et al.: 12th World AIDS Conference., Abstract 42278 (1998)
- 23) Johnson, M.A., et al.: Eur J Clin Pharmacol., 54,363-366 (1998)
- 24) Raffi, F., et al.: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy., Abstract 1630 (2000)
- 25) Cammack, N., et al.: Biochem. Pharmacol., 43 (10), 2059-2064 (1992)
- 26) Hart, G.J., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 36 (8), 1688-1694 (1992)
- 27) Coates, J. A.V., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 36 (4), 733-739 (1992)
- 28) Faletto, M. B., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 41 (5), 1099-1107 (1997)
- 29) Daluge, S. M., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 41 (5), 1082-1093 (1997)
- 30) Tisdale, M., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 41 (5), 1094-1098 (1997)
- 31) Merrill, D. P., et al.: J. Infect. Dis., 173,355-364 (1996)
- 32) Saavedra, J., et al.: 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy., Abstract 253 (1997)
- 33) Schuurman, R., et al.: J. Infect. Dis., 171,1411-1419 (1995)
- 34) Tisdale, M., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90,5653-5656 (1993)
- 35) Back, N. K. T., et al.: EMBO J., 15 (15),4040-4049 (1996)
- 36) Larder, B. A., et al.: Science, 269,696-699 (1995)
- 37) Maguire, M., et al.: AIDS, 14 (9), 1195-1201 (2000)
- 38) Kuritzkes, D. R., et al.: AIDS, 10 (9), 975-981 (1996)
- 39) Schinazi, R. F., et al.: International Antiviral News, 8,65-91 (2000)
- 40) Miller, V., et al.: AIDS, 12 (7),705-712 (1998)
- 41) 社内資料
- 42) 社内資料
- 43) 社内資料
- 44) 社内資料
- 45) 社内資料
- 46) 社内資料

資料請求先

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

VIEWヘルスケア・カスタマー・サービス TEL : 0120-066-525 (9 : 00 ~ 18 : 00 / 土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-128-525 (24時間受付)