

使用上の注意改訂のお知らせ

2002年6月

製造発売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

抗ウイルス化学療法剤

レトロビルカプセル

(一般名：ジドブジン)

エピビル錠

(一般名：ラミブジン)

コンビビル錠

(一般名：ジドブジン・ラミブジン)

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご愛顧を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、この度、**レトロビルカプセル**、**エピビル錠**、**コンビビル錠**の【使用上の注意】を改訂しましたのでお知らせ申し上げます。

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

謹白

記

1. 主な改訂内容

(1) 厚生労働省の指示(事務連絡)に基づく改訂

項 目	薬 剤	内 容
【重大な副作用】 [一部改訂]	レトロビルカプセル コンビビル錠	赤芽球瘵、再生不良性貧血の追記
	エピビル錠	赤芽球瘵の追記

(2) 自主改訂

項 目	薬 剤	内 容
【相互作用】 [追記]	レトロビルカプセル コンビビル錠	リバビリンとの相互作用の追記

6頁目以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載していますので、ご参照下さい。

また、ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://www.glaxosmithkline.co.jp>) でもご覧になれます。

2. 改訂内容と改訂理由

(1) 厚生労働省の指示（事務連絡）に基づく改訂

1) 重大な副作用（一部自主改訂を含む）

改訂内容

レトロビルカプセル

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>1) <u>重篤な血液障害：再生不良性貧血（頻度不明）、赤芽球癆（頻度不明）、汎血球減少（頻度不明）、貧血（24.84%）、白血球減少（17.83%）、好中球減少（8.28%）、血小板減少（5.10%）</u></p> <p>2) <u>うっ血性心不全（頻度不明）</u></p> <p>3) <u>乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（いずれも頻度不明）</u></p> <p>4) <u>てんかん様発作（頻度不明）</u></p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 次のような症状が発現した場合には休薬すること。 重篤な血液障害：汎血球減少、貧血（24.84%）、白血球減少（17.83%）、好中球減少（8.28%）、血小板減少（5.10%） なお、貧血の程度により輸血を行うこと。</p> <p>2) 次のような症状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。 うっ血性心不全 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） てんかん様発作</p>

エピビル錠

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>次のような（...省略...）</p> <p>1) <u>重篤な血液障害：赤芽球癆（0.1%）、汎血球減少（0.7%）、貧血（7.4%）、白血球減少（3.4%）、好中球減少（0.6%）、血小板減少（0.8%）</u></p> <p>2) <u>肺炎（0.4%）</u></p> <p>3) <u>乳酸アシドーシス（0.1%）及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（0.1%）</u></p> <p>4) <u>横紋筋融解症（頻度不明）</u></p> <p>5) <u>精神神経系：ニューロパシー（1.5%）、錯乱（頻度不明）、痙攣（0.1%）</u></p> <p>6) <u>心不全（0.1%）</u></p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 次のような（...省略...） 重篤な血液障害：汎血球減少、貧血（52.4%）、白血球減少（7.1%）、好中球減少、血小板減少（2.4%） 肺炎 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） 横紋筋融解症（まれに）</p> <p>2) 次のような症状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。 精神神経系：ニューロパシー、錯乱、痙攣 心不全</p>

コンビル錠

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>1) <u>重篤な血液障害：再生不良性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少</u></p> <p>2) <u>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）</u></p> <p>3) <u>肺炎</u></p> <p>4) <u>横紋筋融解症</u></p> <p>5) <u>精神神経系：ニューロパシー、錯乱、痙攣、てんかん様発作</u></p> <p>6) <u>心不全</u></p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 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、投与を中止し適切な処置を行うこと。 重篤な血液障害：汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少 なお、貧血の程度により輸血を行うこと。</p> <p>2) 次のような症状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。 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） 肺炎 横紋筋融解症（まれに） 精神神経系：ニューロパシー、錯乱、痙攣、てんかん様発作 心不全</p>

改訂理由

レトロビルカプセル

英国グラクソ・スミスクライン社において集積された症例に基づき、「再生不良性貧血^{1),2)}」、「赤芽球癆^{3)~7)}」を追記致しました。また、参考までに国内において報告された「赤芽球癆」の症例 (No.1、2) を紹介致します。なお、国内において再生不良性貧血の報告はありません。

自発報告または海外のみで認められている副作用については自主改訂にて頻度不明と追記致しました。

No	患者		副作用
	性・年齢	使用理由 [合併症]	経過及び処置
1	男 20歳代	HIV感染症 [血友病B] [C型肝炎]	<p>『赤芽球癆』</p> <p>本剤投与開始日：HIV感染症に対し、ジドブジン（100mg×3回/日）、ラミブジン（150mg×2回/日）及びメシル酸サキナビル（600mg×3回/日）の投与を開始。</p> <p>投与 85 日目：メシル酸サキナビルからメシル酸ネルフィナビル（750mg×3回/日）に変更。</p> <p>投与 99 日目：貧血が急激に進行（Hb：3.9g/dL，MCV：91.1fL）。消化管出血等を疑い緊急入院。 網赤血球数は0であったが、WBC：4100/mm³、Plt：38.9万/mm³、骨髓穿刺にて赤芽球が消失していたことから赤芽球癆と診断。輸血を施行。 巨赤芽球様変化等の形態異常は認めず。その他一般検査異常はなかった。 ジドブジンの投与を中止。</p> <p>投与中止2日目：サニルブジン投与開始。</p> <p>投与中止7日目：網赤血球が出現。</p> <p>投与中止11日目：網赤血球数33.6万/mm³、Hb：10.0g/dLと著明改善。</p> <p>投与中止12日目：退院し、外来にて経過観察とした。</p> <p>投与中止15日目：軽快。</p>
併用薬：ラミブジン、メシル酸サキナビル、メシル酸ネルフィナビル			

【臨床検査値】

	投与開始日	投与85日目	投与99日目	中止11日目
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	521	207	122	
ヘモグロビン (g/dL)	15.8	6.7	3.9	10
MCV (fL)	88.9		91.1	
ヘマトクリット (%)	46.3	18.6	11.1	
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	20.5	34.5	38.9	
白血球数 (/mm ³)	5900	3300	4100	
網赤血球 (×10 ⁴ /mm ³)			0	33.6

No	患者		副作用
	性・年齢	使用理由 [合併症]	経過及び処置
2	男 20歳代	HIV感染症 [血友病A]	『赤芽球癆』 本剤投与開始日：HIV感染症患者において、CD4細胞数が $233/\text{mm}^3$ まで減少したため、ジドブジン（300mg/日）の投与を開始。 約 6 ヶ月後：動悸を主訴として来院した。 末梢血所見では、RBC $116 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb 4.6g/dL、WBC $3200/\text{mm}^3$ 、Plt $19.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ と高度の貧血を認めたため、入院した。胃腸出血は認められなかった。骨髄所見では、赤芽球の著減が認められ、赤芽球癆と診断された。軽度の肝障害も見られた。本剤の投与を中止し、ジダノシンの投与を開始したところ、改善した。
併用薬：不明			

エビビル錠

英国グラクソ・スミスクライン社において集積された症例に基づき、「赤芽球癆⁸⁾」を追記致しました。また、第8回安全性定期報告の結果に基づき、副作用の発現頻度を自主改訂にて記載致しました。

コンビル錠

英国グラクソ・スミスクライン社において集積された症例に基づき、「再生不良性貧血^{1), 2)}」、「赤芽球癆³⁾⁻⁸⁾」を追記致しました。国内において、赤芽球癆及び再生不良性貧血の報告はありません。

参考文献

ジドブジン（レトロビルカプセル、コンビル錠）

再生不良性貧血：

- 1) Busch, H. W., et al. : Abstracts of the 8th International Conference on AIDS & the 3rd Sexually Transmitted Disease World Congress., 2, B212, 1992
- 2) Gill, P. S., et al. : Annals of Internal Medicine, 107, 502, 1987

赤芽球癆：

- 3) Bani-Sadr, et al. : Rev Med Interne, 19, 518, 1998
- 4) Blanche, P., et al. : AIDS, 13 (12), 1586, 1999
- 5) 秋葉徹 他：第12回日本エイズ学会総会, 999, 108, 1998
- 6) Karras, A., et al. : AIDS, 12, 827, 1998
- 7) Gotho, M., et al. : Aust N Z J Med, 26 (2), 292, 1996

ラミブジン（エビビル錠、コンビル錠）

赤芽球癆：

- 8) Majluf-Cruz, A., et al. : Am J hematomol., 65, 189, 2000

(2) 自主改訂による改訂

1) 相互作用

改訂内容

レトロビルカプセル

改訂後（下線部：改訂部分）			改訂前		
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 [併用注意](併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	・…（省略）・…			・…（省略）・…	
サニルブジン	（省略）	（省略）	サニルブジン	（省略）	（省略）
リバビリン	<u>in vitro</u> においてリバビリンとの併用により本剤の効果が減弱するとの報告があるので、本剤とリバビリンの併用療法は避けることが望ましい。	本剤の細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。			

コンビル錠

改訂後（下線部：改訂部分）				改訂前			
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）				3. 相互作用 [併用注意](併用に注意すること)			
関連する有効成分名	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	関連する有効成分名	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン		・…（省略）・…		ジドブジン		・…（省略）・…	
	サニルブジン	（省略）	（省略）		サニルブジン	（省略）	（省略）
	リバビリン	<u>in vitro</u> においてリバビリンとの併用により本剤の効果が減弱するとの報告があるので、本剤とリバビリンの併用療法は避けることが望ましい。	本剤の細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。				

改訂理由

リバビリンとの併用によってジドブジンの細胞内におけるリン酸化が阻害されるとの報告¹⁾があります。併用により細胞内におけるジドブジン三リン酸化体（活性代謝物）が減少し、ジドブジンの効果が減弱する可能性があるため、本剤とリバビリンは併用しないことが推奨されます。なお、現在リバビリンを含む製剤として、抗ウイルス剤であるレベトール[®]カプセルが市販されております。

参考文献

1) Markus, W., et al. : Science, 235, 1376, 1987

【警告】

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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

効能・効果に関連する使用上の注意

- 無症候性HIV感染症に関する治療開始の指標はCD4リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 以下若しくは血漿中HIV RNA量 $5,000\text{copies}/\text{mL}$ （RT-PCR法）以上との国際的な勧告がある。従って、本剤の使用にあたっては、CD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認すること。
- 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・用量に関連する使用上の注意

- 本剤投与中特に著しい好中球減少（ $750/\text{mm}^3$ 未満又は投与前値からの50%以上の減少）又は著しい貧血（ヘモグロビン値が $7.5\text{g}/\text{dL}$ 未満又は投与前値からの25%以上の減少）が認められた場合は、骨髄機能が回復するまで休薬する。これより軽度の貧血（ヘモグロビン値が $7.5\sim 9.5\text{g}/\text{dL}$ ）及び好中球減少（ $750\sim 1000/\text{mm}^3$ ）の場合は、減量する。著しい貧血がみられた場合、休薬及び減量を行っても輸血の必要な場合がある。休薬又は減量後、骨髄機能が回復した場合には、血液学的所見及び患者の耐容性に応じて徐々に通常の投与量に増量する。
- 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。
- ジドブジンとして1日量が 400mg （1回 100mg 、1日4回投与）による有効性及び安全性が認められたとの報告はあるが、1日量が 400mg 未満の用量による有効性は確認されていない。

【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）

- 好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満又はヘモグロビン値が $9.5\text{g}/\text{dL}$ 未満の患者 [好中球数、ヘモグロビン値が更に減少することがある。]
- 腎又は肝機能障害のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。]
- ビタミン B_{12} 欠乏患者 [貧血が発現するおそれがある。]
- 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 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。

- 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。
- 本剤は相互作用が多く知られていることから、他院で処方された薬剤又は市販薬を服用中の場合は、すべて担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。
- 本剤の投与により骨髄抑制があらわれるので、投与開始後3ヵ月間は少なくとも2週間毎に血液学的検査を行い、その後は最低1ヵ月毎の検査を行うこと。
- 本剤又は他の抗HIV薬による治療経験が無く、かつ、原疾患であるHIV感染症により好中球数 $750/\text{mm}^3$ 未満又はヘモグロビン値が $7.5\text{g}/\text{dL}$ 未満に減少したと判断される患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ、本剤の投与を考慮すること。
- 本剤を含むヌクレオシド系HIV逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、女性に多く報告されているので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。これら肝疾患を発現する危険因子を有する患者においては注意すること。
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）による神経機能障害に対する有効性は確認されていない。

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

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

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペンタミジン、ピリメタミン、スルファメトキサゾール・トリメプリム合剤、フルシトシン、ガンシクロビル、インターフェロン、ピンクリスチン、ピンラスチン、ドキシソルピシン	本剤の毒性作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、ともに腎毒性又は骨髄毒性を有するためと考えられている。
プロベネシド	本剤の全身クリアランスが約 $1/3$ に減少し半減期が約1.5倍延長したとの報告があるので、投与間隔を適宜あけること。	本剤のグルクロン酸抱合が競合的に阻害される。また、本剤のグルクロン酸抱合体の腎排泄が抑制されることが考えられている。
フルコナゾール	本剤の最高血中濃度が84%上昇するとの報告がある。	本剤のグルクロン酸抱合が競合的に阻害されることが考えられている。
リトナビル	本剤の最高血中濃度が27%減少しAUCが25%減少するとの報告がある。	本剤のグルクロン酸抱合が促進されることが考えられている。
リファンピシン	本剤の全身クリアランスが約2.5倍増加し、AUCが約 $1/2$ 減少するとの報告がある。	機序は不明である。
フェニトイン	血中フェニトイン濃度が約 $1/2$ に減少するとの報告がある。また、上昇するとも報告されているので、血中フェニトイン濃度を注意深く観察すること。	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サニルブジン	細胞内におけるサニルブジン三リン酸化体が減少し、サニルブジンの効果が減弱するとの報告があるので、本剤とサニルブジンとの併用療法は避けることが望ましい。	本剤が細胞内におけるサニルブジンのリン酸化を抑制することが考えられている。
リバビリン	in vitroにおいてリバビリンとの併用により本剤の効果が減弱するとの報告があるので、本剤とリバビリンの併用療法は避けることが望ましい。	本剤の細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。

4. 副作用

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

(1) 重大な副作用

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

- 1) **重篤な血液障害：再生不良性貧血(頻度不明^注)、赤芽球癆(頻度不明^注)、汎血球減少(頻度不明^注)、貧血(24.84%)、白血球減少(17.83%)、好中球減少(8.28%)、血小板減少(5.10%)**
- 2) **うっ血性心不全(頻度不明^注)**
- 3) **乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(いずれも頻度不明^注)**
- 4) **てんかん様発作(頻度不明^注)**

(2) その他の副作用

以下のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^注
血液			リンパ節腫脹
消化器	食欲不振(6.37%)、腹痛(6.37%)、嘔気(12.10%)	下痢、嘔吐、便秘、鼓腸	消化不良、嚥下困難、口唇浮腫、舌浮腫、嘔気、歯肉出血、直腸出血、口内潰瘍
全身症状	頭痛(5.73%)	発熱、怠感	無力症、悪寒、感冒症状、背痛、胸痛、疲労感
肝臓		肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇)	
腎臓		頻尿、排尿障害、腎不全	無尿、多尿
筋骨格			筋肉痛、ミオパシー、関節痛
精神神経系		眩暈、傾眠	不眠症、手足のしびれ感、不安感、感覚異常、錯乱、筋痙攣、振戦、攣縮、痛覚過敏、うつ状態、情緒不安、神経過敏症、失神、健忘症、見当識障害、嘔声、ストレス反応、空間の広がり感
循環器			血管拡張、心筋症
呼吸器			呼吸困難、咳、鼻出血、咽喉炎、鼻炎、副鼻腔炎
過敏症		発疹、痒痒感、蕁麻疹	痒疹
皮膚			発汗、体臭変化、爪・皮膚・口腔粘膜の色素沈着
その他		羞明	味覚倒錯、弱視、難聴、霧視、女性化乳房

注) 自発報告また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。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝され腎臓から排泄されるが、高齢者では肝機能又は腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

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。[ラットの受胎能及び一般生殖能試験(50、150、450mg/kg/日、1日2回投与)では、中及び高用量群に胎児吸収率の増加、高用量群に胎児平均体重の減少がみられた。また、サルを用いた試験で、胎児にミトコンドリア障害(心筋及び骨格筋におけるミトコンドリアミオパシー)が認められたとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[経口投与されたジドブジン(200mg、単回投与)は、ヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じであることが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等における安全性及び有効性は確立されていないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

8. その他の注意

- (1) in vitroの試験において、アスピリン、インドメタシン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が本剤のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある。
- (2) がん原性試験で試験末期に雌動物に腔腫瘍が発生したとの報告がある。[マウス(20、30、40mg/kg/日、1日1回経口投与)及びラット(80、220、300mg/kg/日、1日1回経口投与)におけるがん原性試験で、腔扁平上皮細胞癌(マウス高用量群5/60、ラット高用量群2/60)が認められた。]
- (3) マウスにおける経胎盤曝露によるがん原性試験で次の報告がある。
 - 1) 最大耐量(420mg/kg/周産期体重)を妊娠12~18日(妊娠中~末期)に投与された母動物からの出生児において、出生1年後、肺、肝及び雌性生殖器の腫瘍発生率の増加が認められた。
 - 2) 母動物に最高40mg/kgを妊娠10日から分娩を経て離乳まで投与した。引き続き離乳後は出生児に同量を生後24ヵ月まで投与したところ、投与期間末期に腔扁平上皮細胞癌が認められた。この成績は上記(2)のがん原性試験で認められた腫瘍の発生率及び発生時期と同様であった。

【警告】

肺炎を発症する可能性のある小児の患者（肺炎の既往歴のある小児、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小児）では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。これらの患者で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すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は単独投与しないこと。また、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、他の抗HIV薬と併用すること（「臨床成績」の項参照）。
- (2) 無症候性HIV感染症に関する治療開始の指標はCD4リンパ球数500/mm³以下若しくは血漿中HIV RNA量5,000copies/mL（RT-PCR法）以上との国際的な勧告がある。従って、本剤の使用にあたっては、CD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認すること。

用法・用量に関連する使用上の注意

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小児の患者（肺炎の既往歴のある小児、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小児）[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) 腎機能障害（クレアチニンクリアランスが49mL/分以下）のある患者 [高い血中濃度が持続するので、クレアチニンクリアランスを測定し、減量するか又は投与間隔を延長すること。（「薬物動態」の項参照）]
 - (3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
 - (4) 妊婦・授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
 - (5) 小児等 [「小児等への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - 2) 本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。
- (2) 本剤を含むヌクレオシド系HIV逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、女性に多く報告されているので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急

激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。これら肝疾患を発現する危険因子を有する患者においては注意すること。

- (3) 肺炎を発症する可能性のある小児の患者（肺炎の既往歴のある小児、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小児）では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。また成人の患者でも肺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、トリグリセライド等の生化学的検査を定期的に行い、これらの検査値の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。また、**重度の腹痛、悪心・嘔吐等の症状がみられた場合にも直ちに本剤の投与を中止し、生化学的検査（血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等）及び画像診断等による観察を十分行うこと。**
- (4) B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。

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	本剤のAUCが43%増加し、全身クリアランスが30%、腎クリアランスが35%減少したとの報告がある。	腎臓における排泄が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、本剤とザルシタビンとの併用療法は避けることが望ましい。	本剤の細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。

4. 副作用

< 国内における臨床試験および使用成績調査 >

承認時までの調査症例42例中、副作用が報告されたのは30例（71.4%）で、主な副作用は赤血球減少等の貧血、空腹時血糖値上昇、嘔気、食欲不振であった。

使用成績調査1450例中、526例（36.3%）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは貧血、肝機能検査値異常、下痢、嘔気であった（第8回安全性定期報告時）。

< 海外における臨床試験 >

HIV感染症を対象とした海外における4種類の二重盲検比較試験において、ラミブジン/ジドブジン併用群でそれぞれ、186例中127例（68.3%）、65例中40例（61.5%）、168例中105例（62.5%）、150例中64例（42.7%）に副作用が認められ、主な副作用は嘔気、頭痛、ニューロパシー、倦怠感・疲労であった（「臨床成績」の項参照）。

(1) 重大な副作用

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

- 1) 重篤な血液障害：赤芽球癆（0.1%）、汎血球減少（0.7%）、貧血（7.4%）、白血球減少（3.4%）、好中球減少（0.6%）、血小板減少（0.8%）
- 2) 肺炎（0.4%）
- 3) 乳酸アシドーシス（0.1%）及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（0.1%）
- 4) 横紋筋融解症（頻度不明^注）
- 5) 精神神経系：ニューロパシー（1.5%）、錯乱（頻度不明^注）、痙攣（0.1%）
- 6) 心不全（0.1%）

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	2%～10%未満	2%未満	頻度不明注)
血液		平均赤血球容積(MCV)増加、リンパ節症、リンパ球減少	
消化器	下痢、嘔気、腹痛	食欲不振、嘔吐、鼓腸放屁、消化不良	痔核、腹部痙直
全身症状		頭痛、怠感、発熱、疼痛、疲労、体重減少	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	アミラーゼ上昇	脱水(症)
循環器			心筋症
呼吸器		咳、肺炎、咽頭痛、呼吸困難	鼻炎、気管支炎、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	脱毛、掻痒、湿疹、発汗、痤瘡・毛囊炎	皮疹、皮膚炎
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) 自発報告また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。

られた。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。]

5. 高齢者への投与

本剤は、主として未変化体として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

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。
[ヒトにおいて胎盤通過性であり、新生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中の濃度と同じであることが報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じ(1~8 µg/mL)であることが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等における本剤と他の抗HIV薬との併用投与の安全性及び有効性は確立されていない(現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない)ので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

8. その他の注意

変異原性試験において弱い変異原性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。[ヒトの培養リンパ球を用いた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、マウスのリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では2000 µg/mL以上において変異コロニー頻度の軽度増加がみ

【警告】

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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤はジドブジン及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、ジドブジン又はラミブジンの用量調節が必要な次の患者には個別のジドブジン製剤（レトロビルカプセル）又はラミブジン製剤（エビル錠）を用いること。なお、ジドブジン製剤及びラミブジン製剤の使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を熟読すること。
 - 1) 腎機能障害（クレアチニンクリアランスが $49\text{mL}/\text{分}$ 以下）を有する患者 [ジドブジン及びラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。]
 - 2) 12歳未満の小児患者
 - 3) 肝硬変等の重篤な肝疾患を有する患者 [肝臓におけるグルクロン酸抱合低下により、高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- (2) 本剤はジドブジン及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてジドブジン製剤又はラミブジン製剤を併用投与しないこと。
- (3) 無症候性HIV感染症に関する治療開始の指標はCD4リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 以下若しくは血漿中HIV RNA量 $5,000\text{copies}/\text{mL}$ （RT-PCR法）以上との国際的な勧告がある。従って、本剤の使用にあたっては、CD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認すること。
- (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薬との併用を考慮すること。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤投与中貧血（ヘモグロビン値が $9.5\text{g}/\text{dL}$ 未満）又は好中球減少（ $1000/\text{mm}^3$ 未満）が認められた場合は、本剤の投与を中止し、個別のジドブジン製剤（レトロビルカプセル）又はラミブジン製剤（エビル錠）を用いて用量調節を行うこと。
- (2) 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定されない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。

【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) 好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満又はヘモグロビン値が $9.5\text{g}/\text{dL}$ 未満の患者 [本剤の有効成分の一つであるジドブジンにより好中球数、ヘモグロビン値が更に減少することがある。]
- (2) ビタミン B_{12} 欠乏患者 [ジドブジンにより貧血が発現するおそれがある。]

- (3) 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）[本剤の投与により、肺炎を再発又は発症する可能性がある。]
- (4) 肝機能障害のある患者 [ジドブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 1) 本剤の日本人における薬物動態及び有効性・安全性は確認されておらず、外国人における成績しか得られていないこと。
 - 2) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - 3) 本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。
 - 4) 本剤はジドブジン及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてジドブジン製剤（レトロビルカプセル）又はラミブジン製剤（エビル錠）をさらに追加して服用しないこと。
 - 5) 本剤の有効成分であるジドブジンは相互作用が多く知られていることから、他院で処方された薬剤又は市販薬を服用中の場合は、すべて担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。
- (2) 本剤の有効成分であるジドブジンにより骨髄抑制があらわれるので、投与開始後3か月間は少なくとも2週間毎に血液学的検査を行い、その後は最低1か月毎の検査を行うこと。
- (3) 本剤又は他の抗HIV薬による治療経験が無く、かつ、原疾患であるHIV感染症により好中球数 $750/\text{mm}^3$ 未満又はヘモグロビン値が $7.5\text{g}/\text{dL}$ 未満に減少したと判断される患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ、本剤の投与を考慮すること。
- (4) 本剤を含むヌクレオシド系HIV逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、女性に多く報告されているので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。これら肝疾患を発現する危険因子を有する患者においては注意すること。
- (5) 本剤の投与により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に行うこと。
- (6) 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ため、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。
- (7) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）による神経機能障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

3. 相互作用

併用禁忌 (併用しないこと)

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

併用注意 (併用に注意すること)

関連する有効成分名	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン	ベンタミジン、ピリメタミン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、フルシトシン、ガンシクロビル、インターフェロン、ピンクリスチン、ピンプラスチン、ドキシソルピジン	ジドブジンの毒性作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、ともに腎毒性又は骨髄毒性を有するためと考えられている。
	プロベネシド	ジドブジンの全身クリアランスが約1/3に減少し半減期が約1.5倍延長したとの報告があるので、投与間隔を適宜あけること。	ジドブジンのグルクロン酸抱合が競合的に阻害される。また、本剤のグルクロン酸抱合体の腎排泄が抑制されることが考えられている。
	フルコナゾール	ジドブジンの最高血中濃度が84%上昇するとの報告がある。	ジドブジンのグルクロン酸抱合が競合的に阻害されることが考えられている。
	リトナビル	ジドブジンの最高血中濃度が27%減少しAUCが25%減少するとの報告がある。	ジドブジンのグルクロン酸抱合が促進されることが考えられている。
	リファンピシン	ジドブジンの全身クリアランスが約2.5倍増加し、AUCが約1/2減少するとの報告がある。	機序は不明である。
	フェニトイン	血中フェニトイン濃度が約1/2に減少するとの報告がある。また、上昇するとも報告されているので、血中フェニトイン濃度を注意深く観察すること。	機序は不明である。
	サニルブジン	細胞内におけるサニルブジン三リン酸化体が減少し、サニルブジンの効果が減弱するとの報告があるので、本剤とサニルブジンとの併用療法は避けることが望ましい。	本剤が細胞内におけるサニルブジンのリン酸化を抑制することが考えられている。
	リバビリン	in vitroにおいてリバビリンとの併用により本剤の効果が減弱するとの報告があるので、本剤とリバビリンの併用療法は避けることが望ましい。	本剤の細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。
ラミブジン	スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	ラミブジンのAUCが43%増加し、全身クリアランスが30%、腎クリアランスが35%減少したが、スルファメトキサゾール及びトリメトプリムの薬物動態に有意な変化は見られなかったとの報告がある。なお、腎障害のない患者では本剤の投与量を調節する必要はない。	腎臓における排泄が競合すると考えられている。

関連する有効成分名	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラミブジン	ザルシタピン	細胞内におけるラミブジン及びザルシタピ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、本剤とザルシタピンの併用療法は避けることが望ましい。	本剤の細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。

4. 副作用

< 国内における臨床試験 >

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

安全性評価対象症例42例中、副作用が報告されたのは30例 (71.4%) で、主な副作用は赤血球減少等の貧血、空腹時血糖値上昇、嘔気、食欲不振であった。

< 国内における使用成績調査 >

本剤の使用成績調査42例中、11例 (26.2%) に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは嘔気6例 (14.3%)、嘔吐、下痢、発疹、貧血各2例 (各4.8%) であった (第5回安全性定期報告時)。

< 海外における臨床試験 >

HIV感染症を対象としてジドブジン製剤及びラミブジン製剤の併用投与を行なった海外における4種類の二重盲検比較試験において、ラミブジン/ジドブジン併用群でそれぞれ、186例中127例 (68.3%)、65例中40例 (61.5%)、168例中105例 (62.5%)、150例中64例 (42.7%) に副作用が認められ、主な副作用は嘔気、頭痛、ニューロパシー、倦怠感・疲労であった。

(1) 重大な副作用

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

- 1) **重篤な血液障害：再生不良性貧血、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) **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)**
- 3) **肺炎**
- 4) **横紋筋融解症**
- 5) **精神神経系：ニューロパシー、錯乱、痙攣、てんかん様発作**
- 6) **心不全**

(2) その他の副作用^{注)}

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。

	20%以上	20%以下	頻度不明
血液	平均赤血球容積 (MCV) 増加	リンパ球減少、リンパ節症	
消化器	嘔気	下痢、嘔吐、消化不良、食欲不振、腹痛、痔核、腹部痙攣、鼓腸放屁	便秘、嚥下困難、口唇浮腫、舌浮腫、暖気、歯肉出血、口内潰瘍、直腸出血
全身症状	頭痛、怠感・疲労	体温調節障害、疼痛	発熱、無力症、胸痛、全身痛、悪寒、体重減少、感冒症状、背痛
肝臓	肝機能検査値異常 (AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇)		
筋骨格		骨痛・筋痛、筋痙攣、関節痛	ミオパシー、CK(CPK)上昇を伴う筋脱力

	20%以上	20%以下	頻度不明
精神神経系		睡眠障害、うつ病、めまい、不安、感情障害	末梢神経障害、不眠、傾眠、痙攣等の脳症状、活動低下、手足のしびれ感、感覚異常、情緒不安、筋痙攣、振戦、攣縮、痛覚過敏、神経過敏症、失神、健忘症、見当識障害、嘔声、ストレス反応、空間の広が ^り 感
呼吸器		鼻炎、咳、咽頭痛、気管支炎、副鼻腔炎、耳管炎、呼吸障害、上気道炎	呼吸困難、肺炎、鼻出血、咽頭痛
皮膚		発汗、湿疹、痤瘡・毛囊炎、掻痒、皮膚炎、発疹	蕁麻疹、脱毛、体臭変化、爪・皮膚・口腔粘膜の色素沈着
過敏症		アレルギー反応	
腎臓		血清クレアチニン上昇	頻尿、排尿障害、腎不全、無尿、多尿
循環器			心筋症、血管拡張
代謝・内分泌系	高血糖、重碳酸塩低下、CK(CPK)上昇、トリグリセライド上昇	血中尿酸上昇、総蛋白低下、重碳酸塩上昇、総蛋白上昇、血清コレステロール上昇、血糖値低下	血清アミラーゼ上昇、脱水
その他			羞明、弱視、難聴、霧視、味覚倒錯、敗血症、女性化乳房

注) 副作用の頻度については、日本人における臨床試験成績は得られていないため、HIV感染症を対象とした個別のジドブジン製剤(ジドブジンとして600mg/日)及びラミブジン製剤(ラミブジンとして300mg/日)の併用投与を行った海外における4種類の二重盲検比較試験結果に基づき分類した。また、海外において報告されているが、上記4種類の二重盲検比較試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では肝機能又は腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦(特に妊娠3ヵ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ジドブジン：ラットの受胎能及び一般生殖能試験(50、150、450mg/kg/日、1日2回投与)では、中及び高用量群に胚吸収率の増加、高用量群に胎児平均体重の減少がみられた。また、サルを用いた試験で、胎児にミトコンドリア障害(心筋及び骨格筋におけるミトコンドリアミオパシー)が認められたとの報告がある。ラミブジン：ヒトにおいて胎盤通過性であり、新生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中の濃度と同じであることが報告されている。]
- (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。[ジドブジン：経口投与されたジドブジン(200mg、単回投与)は、ヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じであることが報告されている。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。]

7. 小児等への投与

本剤はジドブジン及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、ジドブジン又はラミブジンの用量調節が必要である12歳未満の小児患者には、個別のジドブジン製剤(レトロビルカプセル)又はラミブジン製剤(エピビル錠)を用いること。

8. 過量投与

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

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

10. その他の注意

- (1) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンについては、in vitroの試験において、アスピリン、インドメタシン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が本剤のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある。
- (2) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンについては、がん原性試験で試験末期に雌動物(ラット及びマウス)に腫瘍が発生したとの報告がある。[マウス(20、30、40mg/kg/日、1日1回経口投与)及びラット(80、220、300mg/kg/日、1日1回経口投与)におけるがん原性試験で、腫瘍発生率の増加が認められた。]
- (3) 本剤の有効成分の一つであるジドブジンについては、マウスにおける経胎盤曝露によるがん原性試験で次の報告がある。
 - 1) 最大耐量(420mg/kg/周産期体重)を妊娠12~18日(妊娠中~末期)に投与された母動物からの出生児において、出生1年後、肺、肝及び雌性生殖器官の腫瘍発生率の増加が認められた。
 - 2) 母動物に最高40mg/kgを妊娠10日から分娩を経て離乳まで投与した。引き続き離乳後は出生児に同量を生後24ヵ月まで投与したところ、投与期間末期に腫瘍発生率の増加が認められた。この成績は上記(2)のがん原性試験で認められた腫瘍の発生率及び発生時期と同様であった。
- (4) 本剤の有効成分の一つであるラミブジンについては、変異原性試験において弱い変異原性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。[ヒトの培養リンパ球を用いたin vitro染色体異常試験では、300µg/mL以上において染色体異常頻度の増加がみられ、マウスのリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、2000µg/mL以上において変異コロニー頻度の軽度増加がみられた。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。]



製造発売元
グラクソ・スミスクライン株式会社
 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>