

- 4) 本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再び服用する際には、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こと。
- (8) 軽度の肝障害患者を対象とした薬物動態試験の結果、薬物動態に影響が見られたが、これら患者における推奨投与量は明らかとなっていない。よって、これら患者に対しては慎重に投与すること。また、中等度の肝障害患者における薬物動態は検討されていないため、これら患者に対しては投与しないことが望ましいが、特に必要とする場合には慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

### 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
エタノール	本剤の代謝はエタノールによる影響を受ける。本剤の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。本剤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。

また、本剤の相互作用に関し、次の知見が得られている。

- (1) ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験において、本剤の臨床使用量では、チトクロームP450(2C9、2D6、3A4)による代謝の抑制作用は認められていない。また、肝酵素誘導作用も認められていない。従って、本剤とHIVプロテアーゼ阻害薬又はP450により代謝される薬剤との間に臨床的意義のある相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。
- (2) 本剤及びジドブジンはグルクロニルトランスフェラーゼによる共通の代謝経路を有している。海外のHIV感染症患者15名を対象としたクロスオーバー試験において、本剤600mgとラミブジン150mgの併用、ジドブジン300mgの併用又はこれら2剤併用のそれぞれの群において、臨床的に重要な本剤の薬物動態の変化は認めなかった。また、ラミブジン併用時にラミブジンの全身曝露量(AUC)は15%減少し、ジドブジン併用時ではAUCが10%増加したが、臨床的に重要な変化ではないことが示されている。

### ※※ 4. 副作用

使用成績調査及び市販後臨床試験において46例中、28例(61%)に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは疲労・倦怠感6例(13%)、嘔気6例(13%)、食欲不振5例(11%)であった(第5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、本剤投与患者の約4%に過敏症の発現を認め、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、本剤による治療開始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 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

\*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、本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、本剤の投与中止により回復する。
- ⑤ 本剤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 本剤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) 肺炎(頻度不明<sup>※</sup>)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。

### 3) 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)(いずれも頻度不明<sup>※</sup>)

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し、適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用

本剤の投与により、次のような症状が認められている。通常、これらの症状は一過性であり、本剤による治療の規制因子とはならず、その多くは軽度又は中等度である。

	10%~20%未満	10%未満	頻度不明 <sup>※1)</sup>
消化器	嘔気、食欲不振	嘔吐、下痢	
精神神経系		頭痛	
その他	疲労感		発熱、嗜眠

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

本剤の高齢者における薬物動態は研究されていない。本剤の投与に際しては、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。[ヒト妊婦における本剤の安全性は確立されていない。動物において、本剤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、本剤の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、変形及び奇形、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。なお、動物における生殖毒性試験結果が、常にヒトに対する影響を予測できるものではない。]
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させることが望ましい。[生後3ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない。なお、ラットにおいて本剤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、ある医療専門家は、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ことを推奨している。]

### ※7. 小児等への投与

生後3ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

### 8. 過量投与

徴候、症状: 臨床試験において本剤1回1200mg又は1日1800mgまで患者に投与され、予測できない副作用は報告されていない。なお、過量に投与された時の影響は知られていない。

処置: 本剤による副作用(「副作用」の項参照)の発現を注意深く観察し、必要に応じ、一般的な支持療法を行うこと。なお、本剤が血液透析又は腹膜透析で除去されるかどうかは明らかでない。

### 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) 現時点において、本剤が車の運転又は機械の操作に影響を与えることを示唆する報告はない。
- (2) ラットにおける生殖試験では、本剤500mg/kgまでの投与量において、雌雄ともに受精率に影響は認められていない。
- (3) 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効果を有することを示している。
- (4) 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。
- (5) 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)。

### 【薬物動態】

(外国人における成績)

#### 1. 吸収<sup>2), 3)</sup>

HIV感染症患者(n=12)を対象に本剤100、300、600、900、1200mgを単回経口投与した場合、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>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。

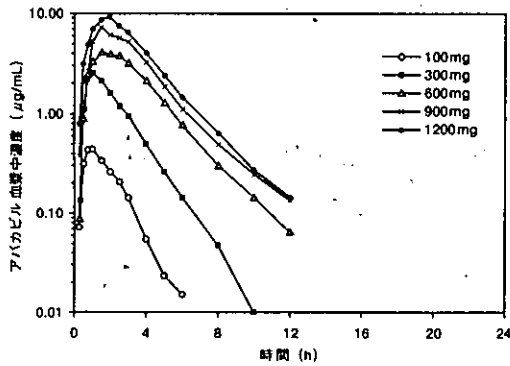


図1 HIV感染症患者における単回経口投与後の血漿中アバカビル濃度

一方、HIV感染症患者(n=20)を対象に本剤300mgを1日2回投与した場合の定常状態におけるCmaxは約3μg/mL、12時間までのAUCは約6μg・h/mLであった。また、生物学的利用率は約83%であった。

2. 分布<sup>3)</sup>(社内資料)

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。本薬は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唆された。

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。本剤600mg1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。

3. 代謝<sup>3)</sup>(社内資料)

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。ヒト肝由来試料を用いたin vitro試験から、本薬は肝可溶性成分により酸化的代謝を受け5'-カルボン酸体を生じたが、肝ミクロソーム成分では本薬の酸化的代謝は起らなかった。本薬の酸化的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。

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。

4. 排泄<sup>3)</sup>

HIV感染症患者(n=6)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。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。

5. 薬物相互作用

本薬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、本薬自身、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本薬の代謝を阻害しなかった(社内資料)。

HIV感染症患者(n=25)を対象に本剤600mgをエタノール0.7g/kgと併用して単回投与した場合、本剤のAUC<sub>∞</sub>の上昇及びt<sub>1/2</sub>の延長がみられたが臨床重要なものではなかった。また、本剤はエタノールの薬物動態に影響を示さなかった(社内資料)。

HIV感染症患者(n=15)を対象に本剤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本剤血漿中濃度への影響は見られなかった。一方、本剤と併用したラミブジンのAUC<sub>∞</sub>及びCmax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、本剤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<sub>∞</sub>の上昇がみられたが、Cmaxは低下した。これらの変化は臨床重要なものではなかった<sup>4)</sup>。

6. 食事の影響<sup>3)</sup>

HIV感染症患者(n=9)を対象に本剤300mgを食後単回投与した場合、Cmaxは空腹時単回投与と比べ低下したが、AUC<sub>∞</sub>に変化はみられなかった。

7. 腎機能障害患者<sup>3)</sup>

未変化体は腎排泄が主たる排泄経路ではないため、腎機能障害患者における薬物動態は検討されていない。

※8. 肝障害患者

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およ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倍および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。

※9. 小児

アバカビルは経口投与後速やかにかつ良好に吸収され、成人と類似した薬物動態が認められる。生後3ヵ月から12歳までの小児における推奨用量は8mg/kg1日2回であり、やや高い血漿中濃度が認められるが、成人に300mg1日2回投与した時に得られる血漿中濃度に相当する。

※10. 新生児

生後3ヵ月未満の乳児におけるザイアジェンの推奨用量及び用法は、安全性情報が十分に得られていないため明らかとされていない。現在までに得られている成績から、生後30日未満の新生児にザイアジェン2mg/kg投与した時には、小児に8mg/kg投与した時と類似あるいは高値のAUCが見られることが示されている。

【臨床成績】

〈外国人における成績〉

1. 抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者を対象とする二重盲検比較試験(試験CNAAB3003)(社内資料)  
CD4リンパ球数が100/mm<sup>3</sup>以上で抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者173例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤(300mg1日2回)/ラミブジン(150mg1日2回)/ジドブジン(300mg1日2回)を併用投与した群(本剤併用群)あるいはプラセボ/ラミブジン(150mg1日2回)/ジドブジン(300mg1日2回)を併用投与した群(プラセボ併用群)に、それぞれ87例と86例の患者が無作為に割り付けられた。16週間の治療期間中に、血漿中HIV-1 RNA量が検出限界(400copies/mL)以下であった患者の比率の推移を図2に示した。その結果、本剤併用群とプラセボ併用群における検出限界以下の患者の比率は治療開始8週後より差がみられ、16週後ではそれぞれ74.7%と34.9%となり、プラセボ併用群に比べて本剤併用群の方が高い抗HIV効果を示した。

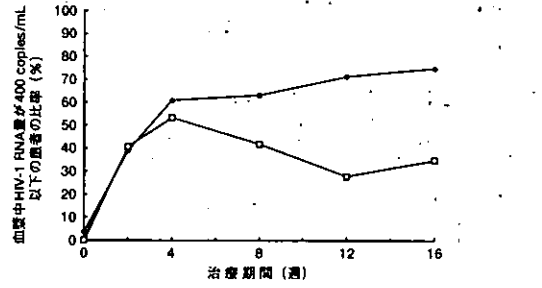


図2: 血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mL以下の患者の比率

また、16週後のCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、本剤併用群とプラセボ併用群でそれぞれ47/mm<sup>3</sup>、112/mm<sup>3</sup>であったが、両併用群とも症例毎の変化的バラツキが大きく、有意差はみられなかった。

2. 抗HIV薬による治療経験のある小児HIV感染症患者を対象とする二重盲検比較試験(試験CNA3006)(社内資料)

抗HIV薬による治療経験のある生後3ヵ月~12歳の小児HIV感染症患者205例を対象とした二重盲検比較試験において、アバカビル(8mg/kg1日2回)/ラミブジン(4mg/kg1日2回)/ジドブジン(180mg/m<sup>2</sup>1日2回)を併用投与した群(アバカビル併用群)あるいはプラセボ/ラミブジン(4mg/kg1日2回)/ジドブジン(180mg/m<sup>2</sup>1日2回)を併用投与した群(プラセボ併用群)に、それぞれ102例と103例の患者が無作為に割り付けられた。24週間の治療期間中に、血漿中HIV-1 RNA量が10,000copies/mL以下又は検出限界(400copies/mL)以下であった患者の比率を図3に示した。その結果、アバカビル併用群とプラセボ併用群における患者の比率は、治療開始2週後より差がみられ、24週後ではそれぞれ10.000copies/mL以下が46.1%、36.9%、検出限界以下が11.8%、1.0%であり、プラセボ併用群に比べてアバカビル併用群の方が高い抗HIV効果を示した。

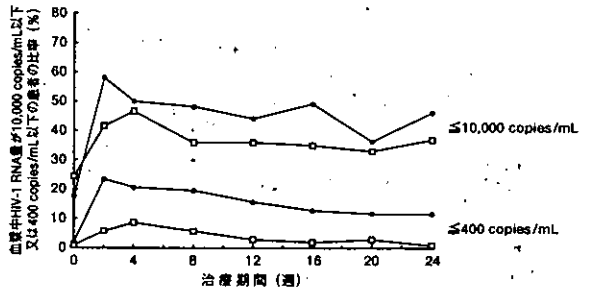


図3: 血漿中HIV-1 RNA量が10,000copies/mL以下又は400copies/mL以下の患者の比率

また、16週後のCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、プラセボ併用群の9/mm<sup>3</sup>に比べてアバカビル併用群が69/mm<sup>3</sup>であり、プラセボ併用群に比べてアバカビル併用群の方が多かった。

【薬効薬理】

1. 作用機序<sup>5)</sup>

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ピル三リン酸に変換される。カルボピ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。

2. 抗ウイルス作用(In vitro)<sup>6),7)</sup>

アバカビルのHIV-1に対するIC<sub>50</sub>値はHIV-1 H1IBに対して3.7~5.8μM、臨床分離株に対して0.26±0.18μM(1μM=0.28μg/mL)(n=8)、HIV-1 BaLに対して0.07~1.0μM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、ジダラソン、ラミブジン、サニルブジン及びザルシタピン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<sup>3),8)</sup>

アバカビルに対して低感受性のHIV-1分離株がin vitroで選択

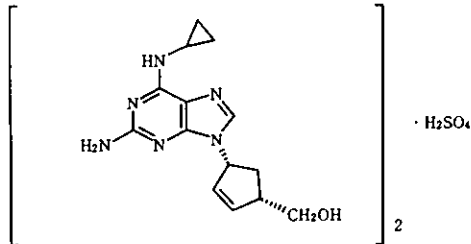
されたほか、アバカビル投与患者からも分離されている。アバカビル投与患者の分離株の解析では、アミノ酸をコードしている遺伝子の点突然変異による、逆転写酵素の65番目のアミノ酸がリジンからアルギニンへ、74番目のアミノ酸がロイシンからバリンへ、115番目のアミノ酸がチロシンからフェニルアラニンへ、また184番目のアミノ酸がメチオニンからバリンへの変異が確認された。臨床分離株では184番目のアミノ酸がメチオニンからバリンへの変異、及び74番目のアミノ酸がロイシンからバリンへの変異が頻りに観察された。アバカビルを12週間単独投与した患者17例から採取したアバカビル誘発突然変異をもつHIV-1分離株のアバカビルに対する感受性を *in vitro* で検出した結果、アバカビル感受性は1/3であったが、アバカビル投与による遺伝子変異とアバカビル感受性の臨床的相関は判明していない。

#### 4. 交差耐性<sup>8)</sup>

アバカビルに耐性を示す複数の逆転写酵素変異を組み込んだHIV-1株は、*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、非スクレオン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。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：硫酸アバカビル (Abacavir Sulfate)  
 化学名：(-)-[(1S,4R)-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<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O)<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
 分子量：670.76



性状：白色～微黄白色の粉末である。0.1 mol/L塩酸試液に溶けやすく、水にやや溶けやすく、希水酸化ナトリウム試液にやや溶けにくい。

融点：約219℃(分解)

分配係数：1.20 (pH 7.1～7.3, 1-オクタノール/水)

### 【承認条件】

- 1) 国内における薬物動態試験については、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 2) 本剤を使用する場合は、過敏症に留意して、過敏症等の副作用が発生した場合には必ず適切な処置をとるよう、また、治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。
- 3) 臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的(6ヵ月に1回程度を目途)に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 4) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 5) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。

### 【包装】

ザイアジェン錠：100錠 (10錠×10) PTP

### 【主要文献】

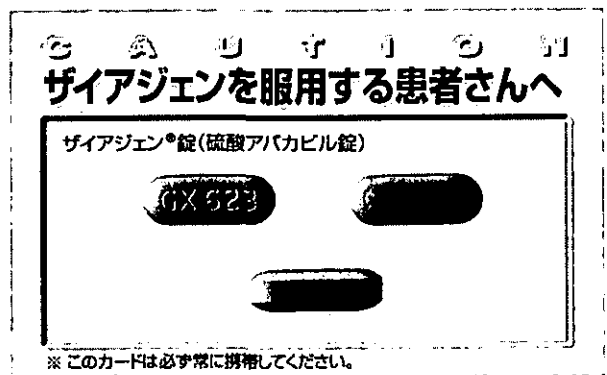
- 1) Carpenter, C. C. J., et al. : JAMA. 277 (24), 1962-1969 (1997)
- 2) Kumar, P. N., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 43 (3), 603-608 (1999)
- 3) ザイアジェン錠米国添付文書
- 4) Wang, L. H., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 43 (7), 1708-1715 (1999)
- 5) Faletto, M. B., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 41 (5), 1099-1107 (1997)
- 6) Daluge, S. M., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 41 (5), 1082-1093 (1997)
- 7) Saavedra, J., et al. : Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., (ICAAC) 253 (1997)
- 8) Tisdale, M., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 41 (5), 1094-1098 (1997)

### ※【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  
 コールセンター  
 TEL : 0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日を除く)  
 FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

### ■ 過敏症を注意するカード

(表面)



(中面)

ザイアジェンを服用すると、過敏症<sup>アレルギー</sup>が起こる場合があります。過敏症が発現した患者さんがザイアジェンの服用を続けると、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、頭痛
  - ・ねむけ、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<sup>アレルギー</sup>のためにこのくすりの服用を中止した場合は、**今後絶対にこの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、数時間以内に生命にかかわるほどの低血圧<sup>低血圧</sup>をきたしたり、死亡す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 ( \_\_\_\_\_ )

**（注意）** 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応療法を実施してください。  
 2000年2月作成



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

貯法：室温保存  
 使用期限：2年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）

	125	200
承認番号	21300AMY00055000	21300AMY00056000
薬価収載	2001年3月	2001年3月
販売開始	2001年3月	2001年3月
国際誕生	1991年10月	1991年10月

抗ウイルス化学療法剤

創薬：指定医薬品、要指示医薬品  
 注意：医師等の処方せん・指示により  
 使用すること

ヴァイデックスECカプセル125

ヴァイデックスECカプセル200

**VIDEX EC CAPSULES**  
 Enteric-Coated Beadlets  
 (ジダノシン カプセル)

【警告】

本剤の投与により肺炎があらわれることがあるので、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)肺炎の患者【肺炎を増悪させることがある。】
- (2)本剤に対する過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

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)

【組成・性状】

※※1. 組成

ヴァイデックスECカプセル125、ヴァイデックスECカプセル200は1カプセル中それぞれジダノシン125mg、200mgを含有する。

なお、添加物としてカルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースナトリウム、メタアクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、フタル酸ジエチル、水酸化ナトリウム及びタルク、また、カプセル本体にゼラチン及びラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

2. 製剤の性状

製剤	色	内容物	形状	サイズ	識別コード(印字色)
ヴァイデックスECカプセル125	ボディ及びキャップ：白色	白色～微黄白色のフィルムコート顆粒		3号カプセル	BMS 125mg 6671 (褐色)
ヴァイデックスECカプセル200	ボディ及びキャップ：白色	白色～微黄白色のフィルムコート顆粒		2号カプセル	BMS 200mg 6672 (緑色)

【効能又は効果】

HIV感染症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 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/mm<sup>3</sup>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。
2. 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。

【用法及び用量】

通常成人には、ジダノシンとして以下の用量を1日1回食間に経口投与する。

体重60kg以上：400mg

体重60kg未満：250mg

なお、症状により適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. カプセル剤は食事の影響により吸収率が約20%低下するので、必ず食間に投与すること。
2. カプセル剤には、腸溶性コーティングされた顆粒が入っているため、かまずに服用すること。
3. 本剤投与中、肺炎が認められた場合は、投与を中止すること。
4. 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。
5. カプセル剤の1日2回以上投与での有効性及び安全性は確立していない。

【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)

- (1) 肺炎の既往歴のある患者【再発することがある。】
- (2) 末梢神経障害又はその既往歴のある患者【症状を増悪又は再発させることがあるので、減量、休薬若しくは中止を考慮すること。】
- (3) 腎障害のある患者【腎障害のある患者では、本剤の消失半減期が延長し、副作用が強くあらわれるおそれがあるので、以下の表を参考にして投与量を調節するなど慎重に投与すること。】

〈腎障害患者に対するカプセル剤投与量の目安〉

クレアチニンクリアランス(mL/分)	投与量(ジダノシンとして)・投与回数	
	体重60kg以上	体重60kg未満
≥60	400mg・1日1回	250mg・1日1回
30~59	200mg・1日1回	125mg・1日1回
10~29	125mg・1日1回	125mg・1日1回
<10	125mg・1日1回	*

\*：重篤な腎障害(クレアチニンクリアランス<10mL/分)のある体重60kg未満の患者にはジダノシンの他の製剤(錠剤)を投与すること。

血液透析を受けている患者には、血液透析終了後に投与すること。血液透析により投与量を追加する必要はない。

- (4) 肝障害のある患者【肝障害を増強することがある。】

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) 本剤と相互作用を起こす薬剤があるかもしれないので、処方せんの有無にかかわらず服用している他の薬剤(ビタミン剤等を含む)をすべて担当医に報告すること。
- (2) 本剤の投与により肺炎があらわれ重篤な転帰をとることがあるので、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うこと。これらの検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、腹痛、悪心・嘔吐等の臨床症状がみられた場合には、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に行うこと。また、副作用として肺炎が報告されている薬剤との併用は副作用を増強することがあるので併用に注意すること(「相互作用」の項参照)。
- (3) 本剤の投与により末梢神経障害があらわれることがあるので、末端のしびれ、刺痛感、四肢の疼痛等の症状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。
- (4) 本剤の投与により、乳酸アシドーシス、重度の脂肪肝を伴う肝腫、ときに重篤な肝障害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。なお、複数の妊婦において本剤とサニルブジンとの併用投与による致死性の乳酸アシドーシスが報告されているので、妊娠期間中の本剤とサニルブジンの併用投与は、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投与すること。
- (5) 本剤の大量投与により網膜色素脱失があらわれることがあるので、定期的に視力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。
- (6) 本剤の投与により高尿酸血症があらわれることがあるので、著しい尿酸値の上昇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。
- (7) カプセル剤には、ジダノシンの他の製剤(錠及びドライシロップ)に含まれている pH 調節剤及び緩衝剤が含まれていないため、pH 調節剤及び緩衝剤により影響を受ける薬剤を同時に投与する場合には、カプセル剤を投与すること。
- (8) カプセル剤の小児での有効性、安全性は検証されていないので、小児にはジダノシンの錠剤を投与すること。

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
ペンタミジン、アルコール、スルホンアミド、ザルシタピン、抗結核抗生物質、H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤、副腎皮質ステロイド剤等	副作用を増強することがある。	副作用として肺炎又は末梢神経障害が報告されている薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ガンシクロビル	副作用を増強することがある。定期的に血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等の生化学的検査を行い、これらの検査値の上昇が認められた場合には、本剤の減量若しくは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤(錠剤)のAUCが111±114%(10~493%)増大したとの報告がある。
アロプリノール	副作用を増強することがある。	本剤のAUCが腎障害を有する患者において312%、健康成人において113%増大したとの報告がある。
リバビリン	乳酸アシドーシス等の副作用を増強する可能性がある。	<i>in vitro</i> において本剤のリン酸化を促進することが報告されている。

4. 副作用

副作用の概要(承認時まで)

〈海外の臨床試験 -カプセル剤の中間成績-〉

HIV 感染症を対象とした3剤併用の比較臨床試験(AI454-152、-158)が進行中であり現在中間成績が得られている。本剤が投与されたジダノシンカプセル剤/サニルブジン/ネルフィナビル併用群の安全性解析対象例330例中、282例(85.5%)に有害事象(薬剤の因果関係に関わりなく発現した症状)が認められ、その主な有害事象及び臨床検査値異常は、下痢(55.2%)、感染症(41.5%)、悪心・嘔吐(32.1%)、末梢神経障害(19.4%)、頭痛(17.9%)、無力症(14.5%)、腹痛(13.6%)、発疹(12.7%)、AST(GOT)の上昇(37.9%)、ALT(GPT)の上昇(36.4%)等であった。重篤な副作用として、薬剤(併用した3剤)に関連した肺炎が1例報告されている。

〈国内の臨床試験〉(参考 ジダノシンの他の製剤の成績 承認時1992年)

カプセル剤を用いた日本人における臨床試験は実施していないため、参考までに、ジダノシンの他の製剤を用いた国内臨床試験の結果を示す。

ドライシロップ剤を用いて実施された国内臨床試験において安全性の評価可能な65例で発現した主な副作用及び臨床検査値異常は、下痢4例(6.2%)、腹痛及びしびれはそれぞれ3例(4.6%)、食欲不振、腹部膨満感、紅斑及び頭痛はそれぞれ2例(3.1%)、アミラーゼ上昇3例(4.6%)であり、腹痛を伴うアミラーゼ上昇が1例に認められた。その他に尿蛋白陽性3例(4.6%)、AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、尿酸値の上昇及び尿潜血はそれぞれ2例(3.1%)であった。

本項は、ジダノシンの他の製剤で認められる有害事象がカプセル剤でも同様に認められる可能性が高いので、ジダノシンの錠剤及びドライシロップ剤の国内及び海外臨床試験において問題となった副作用について記載する。

(1) 重大な副作用

- 1) 肺炎：肺炎があらわれることがあるので、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うこと。これらの検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 乳酸アシドーシス：乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝障害：重度の脂肪肝を伴う肝腫、ときに(0.1%~5%未満)重篤な肝障害があらわれることがあるので、

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。

- 4) 網膜色素脱失・視神経炎：網膜色素脱失・視神経炎があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 発作・痙攣、錯乱：ときに(0.1%～5%未満)発作・痙攣、錯乱があらわれることがある。
- 6) ミオパシー：ときに(0.1%～5%未満)ミオパシー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。
- 7) 低換気症：低換気症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。
- 8) アナフィラキシー様反応：アナフィラキシー様反応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。
- 9) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 急性腎不全：急性腎不全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。
- 11) 汎血球減少症：汎血球減少症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。
- 12) 横紋筋融解：横紋筋融解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。
- 13) 脳血管障害・脳出血：脳血管障害・脳出血があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※※(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	5%未満
精神神経系	末梢神経障害 <sup>1)</sup> (末端のしびれ、刺痛感、四肢の疼痛等)、頭痛、不眠、抑うつ、疼痛、めまい、神経過敏、運動障害、嗜眠	不安感、緊張亢進、思考異常
消化器	腹痛、下痢、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ上昇、便秘、口内炎、口渇、メレナ、食欲不振、食欲亢進、耳下腺腫大、唾液腺炎	消化不良、胃腸障害、鼓腸放屁、腹部膨満感
肝臓	ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇	γ-GTP上昇
腎臓	頻尿	尿蛋白、尿潜血、血尿
循環器系	血管拡張、不整脈、血管炎	高血圧
血液	貧血、顆粒球減少、血小板減少、出血傾向	好酸球増多
全身症状	悪寒・発熱、無力症、倦怠感、体重減少、インフルエンザ様症候群、脱水症	全身浮腫
筋骨格	筋肉痛、関節炎、筋萎縮、筋力喪失	
皮膚	発疹 <sup>2)</sup> 、そう痒感 <sup>1)</sup> 、紅斑 <sup>2)</sup> 、湿疹、膿痂疹、脱毛	

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	5%未満
呼吸器	呼吸困難、喘息、うっ血、咳	
代謝異常	尿酸上昇、糖尿病、低血糖、高血糖、体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部の脂肪減少、野牛肩)	CK(CPK)上昇、高脂血症
感覚器	味覚異常、耳痛、難聴、視力障害(羞明、斜視)、眼の乾燥	
その他	成育不全	

注)：発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、腎機能等患者の状態を観察しながら用量を調節するなど慎重に投与すること。なお、65歳以上の高齢者での薬物動態は検討されていない。

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。[複数の妊婦において本剤とサニルブジンとの併用投与による致死性の乳酸アシドーシスが報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で、乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない(カプセル剤の小児等での使用経験がない。小児(生後6ヵ月以上)にはジダノシンの錠剤を投与すること。)

8. その他の注意

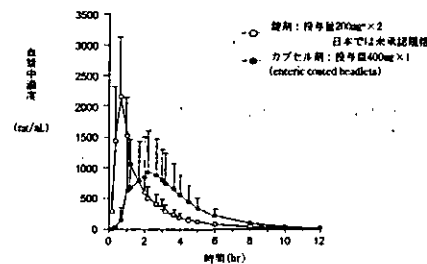
- (1) 変異原性試験(突然変異試験、染色体異常試験、形質転換試験)では、変異原性が陽性であった。
- (2) マウス、ラットへの90日以上の投与では、骨格筋に対する毒性が認められているが、ヒトでのミオパシーとの関連性は明らかではない。

【薬物動態】

〈外国人における成績〉

1. 血漿中濃度<sup>1),2)</sup>

HIV感染症患者(30例)にカプセル剤400mgを経口投与した時の最高血漿中濃度は2時間後に830.1ng/mLを示し、血漿中半減期は約1.6時間、AUCは2,247.4ng・hr/mLであった。ジダノシンの*in vitro*でのヒト血清蛋白結合率は5%以下であった。



2. 食事の影響<sup>3)</sup>

健康成人(20例)にカプセル剤400mgを食後に経口投与した時の最高血漿中濃度は45.7%減少、AUCは18.7%減少、Tmaxは約3時間延長した。

3. カプセル剤/錠剤の生物学的同等性<sup>1),4)</sup>

健康成人及びHIV感染症患者において、カプセル剤の体内動態は錠剤に比べ、最高血漿中濃度が約40%減少、Tmaxが延長し、吸収が遅いことが示された。血漿中半減期及びAUCは同等であった。

4. 腎機能障害患者への投与方法

腎障害のある患者では、本剤の消失半減期が延長し、副作用が強くあらわれるおそれがあるので、クレアチニンクリアランス

により投与量を調節するなど慎重に投与すること（「使用上の注意」1. 慎重投与」の項参照）。

【臨床成績】

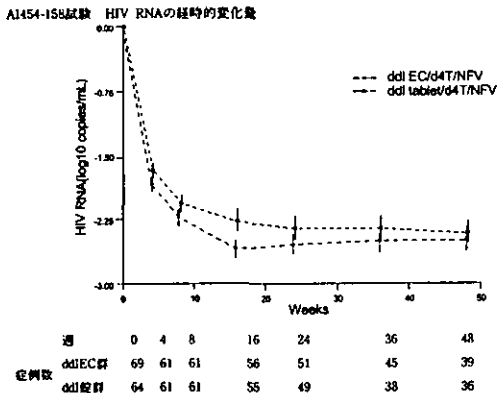
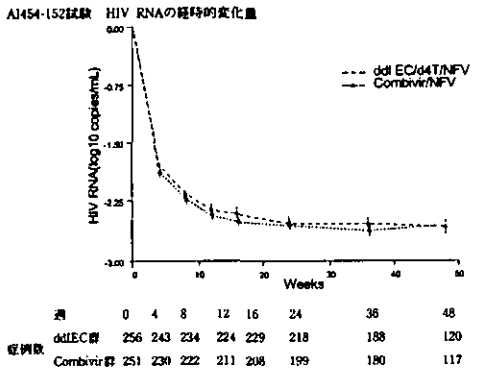
＜海外の臨床試験－カプセル剤の中間成績－＞<sup>5), 6)</sup>

HIV 感染症患者を対象とした3剤併用の比較臨床試験(AI454-152, -158)が進行中であり現在中間成績が得られている。

試験番号	試験方法	目的	対象	症例数
AI454-152 13カ国	無作為化 オープン 比較試験	ジダノシンカプセル/ サニルブジン/ネルフィ ナビル(ddIEC群)とコ ンビビル(ジドブジン ・ラミブジン)/ネルフィ ナビル(Combivir群)の 比較 1日1回48週投与	HIV感染症例	511例 ddIEC群: 258例 Combivir群: 253例 (中間成績)
AI454-158 米国	無作為化 オープン 比較試験	ジダノシンカプセル/ サニルブジン/ネルフィ ナビル(ddIEC群)とジ ダノシン錠/サニルブ ジン/ネルフィナビル (ddI錠群)の比較 1日1回48週投与	HIV感染症例	138例 ddIEC群: 72例 ddI錠群: 66例

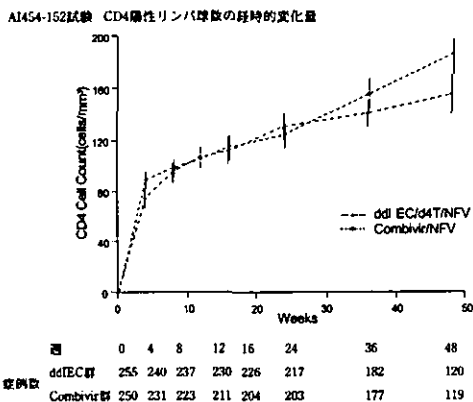
1. 抗ウイルス活性

両試験において ddI EC 群と対照薬群の HIV ウイルス量は経時的に減少し、群間に有意差は認められなかった。

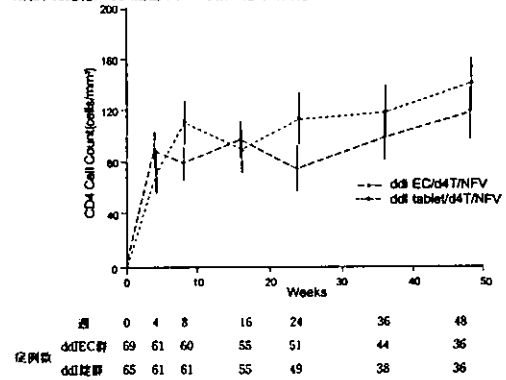


2. 免疫応答

両試験とも ddI EC 群と対照薬群はいずれも経時的に CD4 陽性リンパ球数を増加させ、16週目で約 100cell/mm<sup>3</sup> の増加が認められた。いずれの試験においても群間に有意差は認められなかった。



AI454-158試験 CD4陽性リンパ球数の経時的変化量



【薬効薬理】

1. 作用機序<sup>7), 8)</sup>

ジダノシンはヒト免疫不全ウイルス感染細胞内で細胞性酵素により、2',3'-ジデオキシシノシン-5'-リン酸、2',3'-ジデオキシシアデノシン-5'-リン酸(ddAMP)を経て、活性分子種の2',3'-ジデオキシシアデノシン-5'-三リン酸(ddATP)となる。ddATPは、レトロウイルスの逆転写酵素を競合的に阻害し、また、デオキシシアデノシン-5'-三リン酸(dATP)の代わりにウイルスDNA中に取り込まれて、DNA鎖伸長を停止することにより、ウイルス増殖を阻害する。ジダノシンは10μM以上の濃度でCD4陽性T細胞をHIV感染から保護した。

2. 骨髄細胞に対する影響<sup>9)</sup>

ジダノシンのヒト造血系前細胞である赤芽球バースト形成単位(BFU-E)及び顆粒球・マクロファージコロニー形成単位(CFU-GM)に対する阻害(IC<sub>50</sub>)は100μM以上とジデオキシヌクレオシド系他剤に比べて小さかった。

3. 薬剤耐性<sup>10)</sup>

ジダノシンに対して低感受性の HIV-1 分離株が *in vitro* で選択されたほか、ジダノシン投与患者からも分離されている。ジダノシン投与患者の分離株の解析では、アミノ酸をコードしている遺伝子の点突然変異による、逆転写酵素の65番目のアミノ酸がリジンからアルギニンへ、74番目のアミノ酸がロイシンからバリンへ、また184番目のアミノ酸がメチオニンからバリンへの変異が確認された。臨床分離株では74番目のアミノ酸がロイシンからバリンへの変異が最も頻りに観察された。ジダノシンを6~24カ月単独投与した患者60例(ジドブジンの投与を受けたことのある患者を含む)から採取したジダノシン誘発突然変異をもつ HIV-1 分離株のジダノシンに対する感受性を *in vitro* で検討した結果、感受性が1/10に減少した患者が10例観察された。ジダノシン感受性の減少した臨床分離株は1つ若しくはそれ以上のジダノシンに起因する変異を有していた。ジダノシン投与による遺伝子変異と薬剤耐性の臨床的相関は判明していない。

4. 交差耐性<sup>10)</sup>

2年以上にわたりジダノシンとジドブジンの併用療法を受けた患者39例中2例から分離された HIV-1 分離株の感受性を *in vitro* で検討した結果、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、サニルブジン及びラミブジンに対して感受性が減少していた(交差耐性を示した)。これらの分離株の解析では、アミノ酸をコードしている遺伝子の点突然変異による、逆転写酵素の62番目のアミノ酸がアラニンからバリンへ、75番目のアミノ酸がバリンからイソロイシンへ、77番目のアミノ酸がフェニルアラニンからロイシンへ、116番目のアミノ酸がフェニルアラニンからチロシンへ、また151番目のアミノ酸がグルタミンからメチオニンへの変異が確認された。これらの知見と交差耐性の臨床的相関は判明していない。

【有効成分に関する理化学的知見】

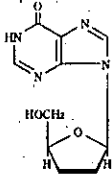
一般名：ジダノシン(didanosine)

化学名：(-)-2',3'-ジデオキシシノシン

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

分子量：236.23

構造式：



性状：ジダノシンは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

#### 【承認条件】

- 1) 国内における薬物動態試験を実施し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
- 2) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設の全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 3) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 4) 治療にあたっては、本剤は市販後調査において薬剤に関する科学的なデータを収集することとされていること等患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得よう医師に対して要請すること。

#### 【包装】

ヴァイデックスECカプセル125：30カプセル(瓶入)  
ヴァイデックスECカプセル200：30カプセル(瓶入)

#### 【主要文献及び文献請求先】

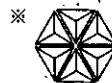
##### 主要文献

- 1) 社内資料(AI454-157)
- 2) Shyu, W. C. et al.：社内資料
- 3) 社内資料(AI454-153)
- 4) 社内資料(AI454-151)
- 5) 社内資料(AI454-152)
- 6) 社内資料(AI454-158)
- 7) Mitsuya, H. et al.：Proc. Natl. Acad. Sci. USA83, 1911(1986)
- 8) Mitsuya, H. et al.：Proc. Natl. Acad. Sci. USA84, 2033(1987)
- 9) Sommadossi, J-P. et al.：Advances in Chemotherapy of AIDS, Pergamon Press, Inc. (New York), pp63-73(1990)
- 10) ヴァイデックスECカプセル米国添付文書

##### ※文献請求先

ブリistol・マイヤーズ株式会社、学術情報室  
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1  
(TEL) 03-5323-8355

弊社では、本剤のほかにヴァイデックス錠25、ヴァイデックス錠50、ヴァイデックス錠100【それぞれ1錠(2.1g)中25mg、50mg、100mg含有】を販売致しております。



販売元

ブリistol・マイヤーズ株式会社

輸入元

ブリistol製薬有限会社  
東京都新宿区西新宿6-5-1

360644



貯 法: 遮光・室温保存  
 使用期限: 2年 (使用期限の年月は外箱に記載されています。)

	25	50	100
承認番号	4AMY199	4AMY202	4AMY203
薬価収載	1992年7月	1992年7月	1992年7月
販売開始	1992年7月	1992年7月	1992年7月
国際誕生	1991年10月	1991年10月	1991年10月

抗ウイルス化学療法剤  
**ヴァイデックス錠25**  
**ヴァイデックス錠50**  
**ヴァイデックス錠100**

劇薬, 指定医薬品, 要指示医薬品  
 注意—医師等の処方せん・指示により  
 使用すること

VIDEX CHEWABLE/DISPERSIBLE  
 BUFFERED TABLETS  
 (ジダノシン錠)

**【警告】**

本剤の投与により肺炎があらわれることがあるので, 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) 肺炎の患者 [肺炎を増悪させることがある。]
- (2) 本剤に対する過敏症の既往歴のある患者

**【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること)】**

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)

**【組成・性状】**

※※1. 組成

ヴァイデックス錠25, ヴァイデックス錠50, ヴァイデックス錠100は1錠(2.1g)中それぞれジダノシン25mg, 50mg, 100mgを含有する。

なお, 添加物として水酸化マグネシウム, 沈降炭酸カルシウム, アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物), D-ソルビトール, クロスポリドン, 香料, トコフェロール, ステアリン酸マグネシウム及び結晶セルロースを含有する。

2. 製剤の性状

ヴァイデックス錠25, ヴァイデックス錠50, ヴァイデックス錠100は, 微黄白色～淡橙色の円形の錠剤で, 橙色の斑点を認めることがある。かみくだいて水で服用するか, 又は用時, 水に懸濁して用いる錠剤である。

製 剤	外 観	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)
ヴァイデックス錠 25		約19	約5	約2.1
ヴァイデックス錠 50		約19	約5	約2.1
ヴァイデックス錠 100		約19	約5	約2.1

**【効能又は効果】**

- ・後天性免疫不全症候群(エイズ)
- ・治療前のCD4リンパ球数500/mm<sup>3</sup>以下の症候性HIV感染症

**【用法及び用量】**

通常成人には, ジダノシンとして1回125mgを1日2回, 12時間ごと食間に経口投与する。ただし, 2カ月間効果が認められない場合, 体重50kg以上の成人では1回200mgまで1日2回に増量できる。

通常小児(生後6カ月以上)には, ジダノシンとして下記の体

表面積(体重)表により, 1日2回, 12時間ごと食間に経口投与する。

(小児用量)

体表面積(体重)	ジダノシン投与量
1.1~1.4m <sup>2</sup> (38~50kg)	1回100mg, 1日2回
0.8~1.0m <sup>2</sup> (24~37kg)	1回75mg, 1日2回
0.5~0.7m <sup>2</sup> (11~23kg)	1回50mg, 1日2回
≤0.4m <sup>2</sup> (≤10kg)	1回25mg, 1日2回

投与に際し, 胃酸による効力の低下を防止するために成人及び体表面積(体重)が0.5m<sup>2</sup>(11kg)以上の小児には, 2錠を組み合わせ指定の用量とする。また, 体表面積(体重)が0.4m<sup>2</sup>(10kg)以下の小児には1錠を投与する。なお, 症状により適宜増減する。

本剤はかみくだいて水で服用するか, 又は用時, 水に懸濁して服用する。

**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

1. 本剤は水以外で調製しないこと。調製後は, 使用時十分に振り混ぜること。また, やむをえず保存を必要とする場合は暗所に保存し, 1時間以内に使用すること。
2. 本剤は水以外で服用しないこと。また, 食事の影響により吸収率が約50%低下するので, 食間に投与すること。
3. 本剤投与中, 肺炎が認められた場合は, 投与を中止すること。
4. 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において, 因果関係が特定でき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。

**【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) 肺炎の既往歴のある患者 [再発することがある。]
- (2) 末梢神経障害又はその既往歴のある患者 [症状を増悪又は再発させることがあるので, 減量, 休薬若しくは中止を考慮すること。]
- (3) 腎障害のある患者 [腎障害のある患者では, 本剤の消失半減期が延長し, 副作用が強くあらわれるおそれがあるので, 投与量を調節するなど慎重に投与すること。]
- (4) 肝障害のある患者 [肝障害を増強することがある。]

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) 本剤と相互作用を起こす薬剤があるかもしれないので、処方せんの有無にかかわらず服用している他の薬剤(ビタミン剤等を含む)をすべて担当医に報告すること。
- (2) 本剤の投与により肺炎があらわれ重篤な転帰をとることがあるので、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うこと。これらの検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、腹痛、悪心・嘔吐等の臨床症状がみられた場合には、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に行うこと。また、副作用として肺炎が報告されている薬剤との併用は副作用を増強することがあるので併用に注意すること(「相互作用」の項参照)。
- (3) 本剤の投与により末梢神経障害があらわれることがあるので、末端のしびれ、刺痛感、四肢の疼痛等の症状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。
- (4) 本剤の投与により、乳酸アシドーシス、重度の脂肪肝を伴う肝腫、ときに重篤な肝障害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。なお、複数の妊婦において本剤とサニルブジンとの併用投与による致死性の乳酸アシドーシスが報告されているので、妊娠期間中の本剤とサニルブジンの併用投与は、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投与すること。
- (5) 本剤の大量投与により網膜色素脱失があらわれることがあるので、定期的に視力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。
- (6) 本剤の投与により高尿酸血症があらわれることがあるので、著しい尿酸値の上昇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。

### 3. 相互作用

#### (1) 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
テトラサイクリン系抗菌剤 キノロン系抗菌剤	抗菌剤の効果が減弱されるおそれがある。	本剤にはマグネシウムを成分とするpH調節剤が含まれているため、マグネシウムとキレートを生成し、抗菌剤の吸収が低下する。

#### ※※(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
ベンタミジン、アルコール、スルホンアミド、ザルシタピン、抗結核抗生物質、H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤、副腎皮質ステロイド剤等	副作用を増強することがある。	副作用として肺炎又は末梢神経障害が報告されている薬剤
胃内酸性度により吸収に影響を受ける薬剤(硫酸イジンナビル、リトナビル等)	本剤投与の2～2.5時間前に投与するなど投与間隔を適宜けること。	本剤にはpH調節剤が含まれているため、胃内pHの上昇により、薬剤の吸収に影響を及ぼす。
アルミニウム又はマグネシウムを含む制酸剤	制酸剤の副作用を起こしやすくなることがある。	本剤にはpH調節剤が含まれているため制酸剤の副作用が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ガンシクロビル	副作用を増強することがある。定期的に血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等の生化学的検査を行い、これらの検査値の上昇が認められた場合には、本剤の減量若しくは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤(錠剤)のAUCが111±114%(10～493%)増大したとの報告がある。
アロプリノール	副作用を増強することがある。	本剤(錠剤)のAUCが腎障害を有する患者において312%、健康成人において113%増大したとの報告がある。
リバビリン	乳酸アシドーシス等の副作用を増強する可能性がある。	<i>in vitro</i> において本剤のリン酸化を促進することが報告されている。

### 4. 副作用

#### 副作用の概要(承認時まで)

##### <国内の臨床試験>

本剤が投与された安全性の評価可能な65例で発現した主な副作用及び臨床検査値異常は、下痢(6.2%)、腹痛及びしびれはそれぞれ3例(4.6%)、食欲不振、腹部膨満感、紅斑及び頭痛はそれぞれ2例(3.1%)、アミラーゼ上昇3例(4.6%)であり、腹痛を伴うアミラーゼ上昇が1例に認められた。その他に尿蛋白陽性3例(4.6%)、AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、尿酸値の上昇及び尿潜血はそれぞれ2例(3.1%)であった。

##### <海外の臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験(成人)>

本剤が投与された170例のうち主な副作用は末梢神経障害(42%)、頭痛(32%)、下痢(29%)、悪心・嘔吐(25%)、発疹・そう痒感(25%)、無力症(24%)、不眠症(22%)、腹痛(22%)、肺炎(17%)、抑うつ(16%)、疼痛(16%)等であった。

##### <米国拡大臨床試験(成人)>

本剤が投与された7,806例のうち主な副作用は下痢(18%)、末梢神経障害(16%)、悪心・嘔吐(8%)、頭痛(5%)、腹痛(5%)、肺炎(5%)等であった。

##### <米国臨床試験(小児)>

本剤が投与された98例のうち主な副作用は咳(85%)、悪寒・発熱(82%)、下痢(81%)、発疹・そう痒感(70%)、悪心・嘔吐(58%)、頭痛(55%)、食欲不振(51%)等であった。

##### <海外の臨床試験 参考：カプセル剤の中間成績>(ヴァイデックスECカプセル)

HIV感染症を対象とした3剤併用の比較臨床試験(AI454-152、-158)が進行中であり現在中間成績が得られている。本剤が投与されたジダノシンカプセル剤/サニルブジン/ネルフィナビル併用群の安全性解析対象例330例中、282例(85.5%)に有害事象(薬剤の因果関係に関わりなく発現した症状)が認められ、その主な有害事象及び臨床検査値異常は、下痢(55.2%)、感染症(41.5%)、悪心・嘔吐(32.1%)、末梢神経障害(19.4%)、頭痛(17.9%)、無力症(14.5%)、腹痛(13.6%)、発疹(12.7%)、AST(GOT)の上昇(37.9%)、ALT(GPT)の上昇(36.4%)等であった。重篤な副作用として、薬剤(併用した3剤)に関連した肺炎が1例報告されている。

#### (1) 重大な副作用

- 1) 肺炎：肺炎があらわれることがあるので、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うこと。これらの検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 2) 乳酸アシドーシス：乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝障害：重度の脂肪肝を伴う肝腫、ときに(0.1%～5%未満)重篤な肝障害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。
- 4) 網膜色素脱失・視神経炎：網膜色素脱失・視神経炎があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 発作・痙攣、錯乱：ときに(0.1%～5%未満)発作・痙攣、錯乱があらわれることがある。
- 6) ミオパシー：ときに(0.1%～5%未満)ミオパシー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。
- 7) 低換気症：低換気症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。
- 8) アナフィラキシー様反応：アナフィラキシー様反応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。
- 9) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 急性腎不全：急性腎不全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。
- 11) 汎血球減少症：汎血球減少症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。
- 12) 横紋筋融解：横紋筋融解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。
- 13) 脳血管障害・脳出血：脳血管障害・脳出血があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※※(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	5%未満
精神神経系	末梢神経障害 <sup>2)</sup> (末端のしびれ、刺痛感、四肢の疼痛等)、頭痛、不眠、抑うつ、疼痛、めまい、神経過敏、運動障害、嗜眠	不安感、緊張亢進、思考異常
消化器	腹痛、下痢、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ上昇、便秘、口内炎、口渇、メレナ、食欲不振、食欲亢進、耳下腺腫大、唾液腺炎	消化不良、胃腸障害、鼓腸放屁、腹部膨満感
肝臓	ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇	γ-GTP上昇
腎臓	頻尿	尿蛋白、尿潜血、血尿
循環器系	血管拡張、不整脈、血管炎	高血圧
血液	貧血、顆粒球減少、血小板減少、出血傾向	好酸球增多
全身症状	悪寒・発熱、無力症、倦怠感、体重減少、インフルエンザ様症候群、脱水症	全身浮腫

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	5%未満
筋骨格	筋肉痛、関節炎、筋萎縮、筋力喪失	
皮膚	発疹 <sup>2)</sup> 、そう痒感 <sup>2)</sup> 、紅斑 <sup>2)</sup> 、湿疹、膿痂疹、脱毛	
呼吸器	呼吸困難、喘息、うっ血、咳	
代謝異常	尿酸上昇、糖尿病、低血糖、高血糖、体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部の脂肪減少、野牛肩)	CK(CPK)上昇、高脂血症
感覚器	味覚異常、耳痛、難聴、視力障害(羞明、斜視)、眼の乾燥	
その他	成育不全	

注)：発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。

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かと判断される場合にのみ投与すること。[複数の妊婦において本剤とサニルジンとの併用投与による致死性の乳酸アシドーシスが報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で、乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児(6カ月未満)に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

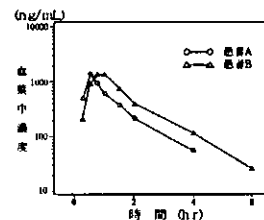
8. その他の注意

- (1) 本剤は胃酸で分解されるため、製剤にはpH調節剤及び緩衝剤が含まれている。
- (2) 変異原性試験(突然変異試験、染色体異常試験、形質転換試験)では、変異原性が陽性であった。
- (3) マウス、ラットへの90日以上での投与では、骨格筋に対する毒性が認められているが、ヒトでのミオパシーとの関連性は明らかでない。

【薬物動態】

日本人による成績<sup>1)</sup>

症候性HIV感染症患者2例にドライシロップ167mgを経口投与した時の最高血漿中濃度は0.63時間後に1,362ng/mLを示し、血漿中半減期は約1時間であった。

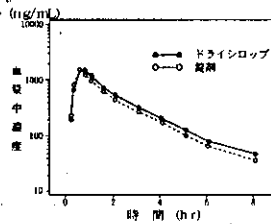


(参考)外国人による成績<sup>2),3)</sup>

エイズ又はエイズ関連症候群(ARC)患者にドライシロップ375mg及び錠剤300mg(150mg×2)を経口投与した時の最高血漿中濃度はそれぞれ1,595及び1,628ng/mLを示し、血漿中半減期は両剤とも約1.7時間であった。また、12時間までの平均尿中回収率は、両剤とも未変化体として約21%であった。錠剤300mg(150mg×2)投与時の生物学的利用率は、ドライシロップ375mg投与時の生物学的利用率と同等であると推定された。

なお、小児患者にジダノシンとして40～180mg/m<sup>2</sup>を経口又は静脈内投与した成績では、投与0.5～3.5時間後における髄液中/血漿中濃度比は0～0.85であったとの報告がある。

ジダノシンのヒト血清蛋白結合率は3.4%以下であった。



### 【臨床成績】<sup>1)</sup>

日本国内における臨床試験は、エイズ及びエイズ関連症候群(ARC)及びCD4陽性リンパ球数200cells/ $\mu$ L以下の無症候性HIV感染症(AC)と診断された70例を対象に実施された。

米国における臨床試験は、エイズ及びエイズ関連症候群(ARC)の成人患者170例を対象に実施され、小児患者については98例を対象に実施された。これらの米国での結果に基づき、拡大臨床試験が海外で開始され、米国では7,806例、英国では105例及び仏国では103例を対象に本剤が投与された。その結果、本剤のHIV感染者に対する臨床上的有用性が確認された。

#### 臨床試験成績1.

日本国内における臨床試験成績は、ACを除く評価可能な51例を対象に検討し、51.0%(26/51)に改善が認められた。なお、本剤の効果は、検査可能な症例を対象に種々の反応が最低4週間維持されていることを前提として判定した。その結果、CD4陽性リンパ球数増加(50%又は50cells/ $\mu$ L増加)は40.8%(20/49)、p24抗原量減少(陰性化又は50%以下に減少)は61.1%(11/18)、体重増加(2.5kg以上又は体重25kg未満では10%以上増加)は17.1%(7/41)、及び自他覚症状の改善は76.6%(36/47)であった。

#### 臨床試験成績2.(参考:外国人による成績)

海外の臨床試験の中で、米国での成績を以下に示す。なお、本剤の効果は、国内と同様に判定した。その結果、170例の症候性HIV感染症の患者に対してはCD4陽性リンパ球数増加(50%かつ50cells/ $\mu$ L増加)は22.0%、p24抗原量減少(陰性化又は50%以下に減少)は61.4%、体重増加(2.5kg以上又は体重25kg未満では10%以上増加)は38.6%、及び自他覚症状の改善は45.6%であった。また、小児に対する効果は症候性HIV感染症の患者89例を対象に検討した。その結果、CD4陽性リンパ球数増加は22.9%、p24抗原量減少は73.5%、及び体重増加は38.6%であった。

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序<sup>1),2)</sup>

ジダノシンはヒト免疫不全ウイルス感染細胞内で細胞性酵素により、2',3'-ジデオキシシノシン-5'-リン酸、2',3'-ジデオキシアデノシン-5'-リン酸(ddAMP)を経て、活性分子種の2',3'-ジデオキシアデノシン-5'-三リン酸(ddATP)となる。ddATPは、レトロウイルスの逆転写酵素を競合的に阻害し、また、デオキシアデノシン-5'-三リン酸(dATP)の代わりにウイルスDNA中に取り込まれて、DNA鎖伸長を停止することにより、ウイルス増殖を阻害する。ジダノシンは10 $\mu$ M以上の濃度でCD4陽性T細胞をHIV感染から保護した。

#### 2. 骨髄細胞に対する影響<sup>3)</sup>

ジダノシンのヒト造血系前細胞である赤芽球バースト形成単位(BFU-E)及び顆粒球・マクロファージコロニー形成単位(CFU-GM)に対する阻害(ID<sub>50</sub>)は100 $\mu$ M以上とジデオキシヌクレオシド系の他剤に比べて小さかった。

#### 3. 薬剤耐性<sup>7)</sup>

ジダノシンに対して低感受性のHIV-1分離株が*in vitro*で選択されたほか、ジダノシン投与患者からも分離されている。ジダノシン投与患者の分離株の解析では、アミノ酸をコードしている遺伝子の点突然変異による、逆転写酵素の65番目のアミノ酸がリジンからアルギニンへ、74番目のアミノ酸がロイシンからバリンへ、また184番目のアミノ酸がメチオニンからバリンへの変異が確認された。臨床分離株では74番目のアミノ酸がロイシンからバリンへの変異が最も頻回に観察された。ジダノシンを6~24カ月単独投与した患者60例(ジドブジンの投与を受けたことのある患者を含む)から採取したジダノシン誘発突然変異をもつHIV-1分離株のジダノシンに対する感受性を*in vitro*で検討した結果、感受性が1/10に減少した患者が10例観察された。ジダノシン感受性の減少した臨床分離株は1つ若しくはそれ以上のジダノシンに起因する変異を有していた。ジダノシン投与による遺伝子変異と薬剤耐性の臨床的相関は判明していない。

#### 4. 交差耐性<sup>7)</sup>

2年以上にわたりジダノシンとジドブジンの併用療法を受けた患者39例中2例から分離されたHIV-1分離株の感受性を*in vitro*で検討した結果、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、サニルブジン及びラミブジンに対して感受性が減少していた(交差耐性を示した)。これらの分離株の解析では、アミノ酸をコードしている遺伝子の点突然変異による、逆転写酵素の62番目のアミノ酸がアラニンからバリンへ、75番目のアミノ酸がバリンからイソロイシンへ、77番目のアミノ酸がフェニルアラニンからロイシンへ、116番目のアミノ酸がフェニルアラニンからチロシンへ、また151番目のアミノ酸がグルタミンからメチオニンへの変異が確認された。これらの知見と交差耐性の臨床的相関は判明していない。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

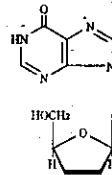
一般名: ジダノシン(didanosine)

化学名: (-)-2',3'-ジデオキシシノシン

分子式: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

分子量: 236.23

構造式:



※性状: ジダノシンは白色~微黄白色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

### 【包装】

ヴァイデックス錠25: 60錠(瓶入)

ヴァイデックス錠50: 60錠(瓶入)

ヴァイデックス錠100: 60錠(瓶入)

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 主要文献

- 1) 山田兼雄ほか: 臨床とウイルス, 20(4), 253(1992)
- 2) Knupp, C. A.: 社内資料
- 3) Shyu, W. C. et al.: 社内資料
- 4) Mitsuya, H. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA83, 1911(1986)
- 5) Mitsuya, H. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA84, 2033(1987)
- 6) Sommadossi, J.-P. et al.: Advances in Chemotherapy of AIDS, Pergamon Press, Inc. (New York), pp63-73(1990)
- 7) ヴァイデックスECカプセル米国添付文書

#### ※文献請求先

ブリistol・マイヤーズ株式会社 学術情報室  
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1  
(TEL) 03-5323-8355

弊社では、本剤のほかにヴァイデックスECカプセル125、ヴァイデックスECカプセル200〔それぞれ1カプセル中125mg、200mg含有〕を販売致しております。



販売元 **ブリistol・マイヤーズ株式会社**

輸入元 **ブリistol製薬有限会社**  
東京都新宿区西新宿6-5-1

※※ **エピビル錠150**  
 ※※ **エピビル錠300**  
**Epivir® Tablets**

規制区分:

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品  
 (注意一医師等の処方せん・  
 指示により使用すること)

貯法: 室温保存  
 使用期限: 包装に表示

ラミブジン錠  
 別名: 3TC®

	※※ 150mg錠	※※ 300mg錠
承認番号	Z1500AMZ00498000	Z1500AMZ00499000
薬価収載	1997年2月	2003年9月
販売開始	1997年2月	2003年10月
国際誕生	1995年11月	

**【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

**【組成・性状】**

※※ 1. 組成

販売名	エピビル錠150	エピビル錠300
成分・含量	1錠中にラミブジン150mgを含有する。	1錠中にラミブジン300mgを含有する。
添加物	結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、マクロゴール400、ポリソルベート80	結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、焦酸化鉄、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、マクロゴール400、ポリソルベート80

※※ 2. 性状

エピビル錠150: 白色のフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。  
 エピビル錠300: 灰色のフィルムコート錠であり、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 (直径)	裏	側面 (厚さ)	重量
エピビル錠150	GX C17	GX C17 長径: 13.9mm 短径: 6.9mm		4.5mm	310mg
エピビル錠300	GX E17	GX E17 長径: 17.3mm 短径: 8.5mm		5.6mm	615mg

**【効能・効果】**

下記疾患における他の抗HIV薬との併用療法  
 HIV感染症

**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/mm<sup>3</sup>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】

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。

**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) 重大な血液障害：赤芽球病(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) 肝炎(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<sup>2)</sup>)
- 5) 精神神経系：ニューロパシー(1.5%)、錯乱(頻度不明<sup>2)</sup>)、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 <sup>2)</sup>
血液		平均赤血球容積(MCV)増加、リンパ細胞症、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、倦怠感、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、痤疮・毛囊炎	皮疹、皮膚炎
その他	トリグリセライド上昇	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。

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。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。]

- (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

遺伝毒性試験において弱い遺伝毒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られた。マウス及びラットにおいて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。]

【薬物動態】

＜日本人における成績<sup>2)</sup>＞

HIV感染者6例に対し、ラミブジン150mg1日2回とジドブジン100mg1日4回を25日間以上連続経口投与したときのラミブジン、ジドブジンの血漿中薬物濃度の推移を図-1に、薬物動態パラメータを表-1に示した。ラミブジンは投与後約1.3時間後に最高血中濃度平均1.55 µg/mLに達し、半減期は平均2.3時間であった。

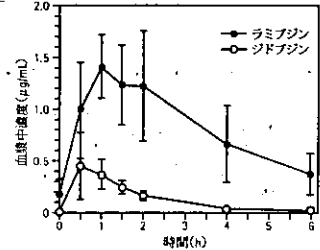


図-1 血漿中薬物濃度の推移(6例の平均値±標準偏差)

表-1 薬物動態パラメータ(6例の平均値±標準偏差)

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-6</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (µg·h/mL)
ラミブジン	1.547±0.302	1.3±0.6	2.3±0.6	5.089±1.692	6.165±2.312
ジドブジン	0.549±0.261	0.8±0.3	1.1±0.1	0.858±0.266	—

＜外国人における成績＞

※1. 吸収<sup>2)-3)</sup>

成人 HIV 感染者に 2mg/kg を 1 日 2 回 15 日間経口投与したとき、初回投与時では投与 1.5 時間後に最高血中濃度の 1.5 µg/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 µg/mL であった。また、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。無症候性 HIV 感染者 12 例に対して、空腹時と食後(1,099kcal: 脂肪 75g、タンパク質 34g、炭水化物 72g)の 2 つの条件で、ラミブジン 50mg を経口投与した。食後投与のラミブジンの最高血中濃度到達時間は 3.2 時間であり、空腹時投与の最高血中濃度到達時間の 0.9 時間と比較して遅くなり、食後投与での最高血中濃度は空腹時投与より約 47% 低かった。しかし、食後投与と空腹時投与の AUC に有意な差は見られなかった。また、健康成人(60 例)に 300mg を 1 日 1 回および 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-2 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。

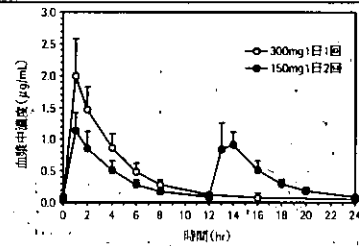


図-2 血漿中薬物濃度の推移(平均値±標準偏差)

2. 分布<sup>2)</sup>

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。

3. 代謝・排泄<sup>2)</sup>

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。

※※ 4. 腎機能障害を有する成人における薬物動態<sup>9)</sup>  
 クレアチニンクリアランスが低下すると、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。患者の腎機能に対応する本剤の減量の標準的目的を表-2に示す。

表-2 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。

5. 小児における薬物動態<sup>9)</sup>

小児 HIV 感染者に 4mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2.0 時間後に最高血中濃度の 1.1 µg/ml に達し、半減期は 2.0 時間であり生物学的利用率は約 66% であり、成人 HIV 感染者の生物学的利用率(約 82%) より低い値を示した。小児で生物学的利用率が減少する機序はわかっていない。図-3 に示す様に、小児患者では年齢が上がるにつれて全身クリアランスは減少した。

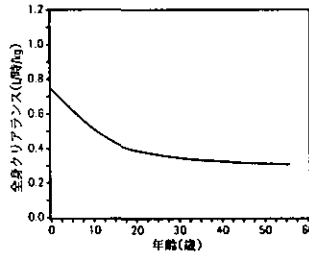


図-3 ラミブジンの全身クリアランス(l/h/kg)と年齢の関係

ラミブジンの AUC は、8mg/kg/日 を投与された小児患者と 4mg/kg/日 を投与された成人との間で同じ程度であった。また、脳脊髄液中のラミブジンの濃度は血中濃度の約 13% であった。

6. ジドブジン併用時の薬物動態<sup>2)</sup>

ラミブジンとジドブジンの併用投与を行ったとき、ラミブジン及びジドブジンの最高血中濃度、AUC 及び全身クリアランスに顕著な変化は認められなかった。

【臨床成績】

<国内において実施された臨床試験の成績><sup>2)</sup>

試験開始前の CD4 リンパ球数が 100~400/mm<sup>3</sup> の 12 歳以上の HIV 感染者 42 例を対象とした多施設共同オープン試験(ラミブジン 150mg 1日2回投与とジドブジン 100mg 1日4回投与)で、有効性評価対象症例 37 例での臨床評価の概要は次のとおりである。

CD4 リンパ球数は、試験開始時の平均 220.8/mm<sup>3</sup> から 4 週後には約 25/mm<sup>3</sup> 増加し、8 週後から 24 週後までの増加量は 4.6~34.0/mm<sup>3</sup> で推移した。CD4 リンパ球数の推移を図-4 に示した。CD4 パーセントは、開始時の 18.81% から 4 週後には 20.03% へ有意に増加し、8 週後から 24 週後まではほとんど変動なく約 20% で推移した。血漿中 HIV RNA 量は、試験開始時の平均 3.8 log<sub>10</sub> copies/ml から 4 週後には 1.6 log<sub>10</sub> copies/ml 有意に減少し、8 週後から 24 週後までは 0.7~1.2 log<sub>10</sub> copies/ml 減少した。血漿中 HIV RNA 量の推移を図-5 に示した。

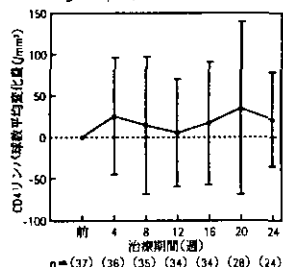


図-4 CD4 リンパ球数の推移(平均値±標準偏差)

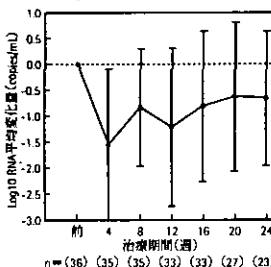


図-5 血漿中 HIV RNA 量の推移(平均値±標準偏差)

<海外において実施された臨床試験の成績><sup>2)</sup>

※※ 1. 成人を対象とした臨床試験

(1) ジドブジンによる治療経験が 4 週間以内の患者群<sup>10),11)</sup>

1) 試験 A3001: CD4 リンパ球数が 200~500/mm<sup>3</sup> の 12 歳以上の HIV 感染者 366 例を対象とした二重盲検比較試験(ラミブジン 150mg 1日2回投与とジドブジン 200mg 1日3回投与の併用群 92 例、ラミブジン 300mg 1日2回投与とジドブジン 200mg 1日3回投与の併用群 94 例、ラミブジン 300mg 1日2回投与と群 87 例、ジドブジン 200mg 1日3回投与と群 93 例)において薬剤を 52 週間投与した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では CD4 リンパ球数が、試験開始から 24 週以降もジドブジン単独投与群に比べ有意に増加していたが、ラミブジンの投与量による効果の差はなかった。24 週間の治療中の CD4 リンパ球数の推移を図-6 に示した。また、血漿中 HIV RNA 量の減少についても同様であった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりも CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を有意に改善した。試験開始時からラミブジン投与 24 週間後の血漿中 HIV RNA 量の推移を図-7 に示した。ラミブジンとジドブジンの併用療法中の血漿ウイルス RNA 測定値における変化に関する臨床上の意義は確立されていない。

2) 試験 B3001: CD4 リンパ球数が 100~400/mm<sup>3</sup> の 18 歳以上の HIV 感染者 129 例を対象とした二重盲検比較試験(ラミブジン 300mg 1日2回投与とジドブジン 200mg 1日3回投与の併用群 65 例、ジドブジン 200mg 1日3回投与と群 64 例)において薬剤を 48 週間投与した。ジドブジン単独投与群では、試験開始から 24 週後には CD4 リンパ球数がほぼ投与前値に戻ったが、ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、試験開始から 48 週後まで増加していた。24 週間の治療中の CD4 リンパ球数の推移を図-8 に示した。また、血漿中 HIV RNA 量の減少についても同様であった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりも CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を有意に改善した。

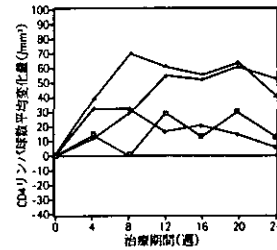


図-6 試験 A3001 における CD4 リンパ球数の推移(平均値)

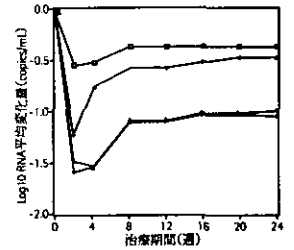


図-7 試験 A3001 における血漿中 HIV RNA 量の推移(平均値)

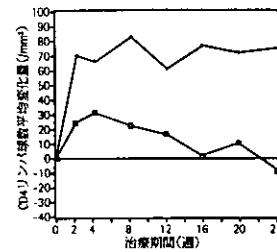


図-8 試験 B3001 における CD4 リンパ球数の推移(平均値)

(2) 24 週間以上のジドブジン療法を受けたことのある患者群<sup>12),13)</sup>

1) 試験 A3002: CD4 リンパ球数が 100~300/mm<sup>3</sup> の 18 歳以上の HIV 感染者 254 例を対象とした二重盲検比較試験(ラミブジン 150mg 1日2回投与とジドブジン 200mg 1日3回投与の併用群 84 例、ラミブジン 300mg 1日2回投与とジドブジン 200mg 1日3回投与の併用群 84 例、ジドブジン 200mg 1日3回投与とザルシタピンの併用群 86 例)において薬剤を 52 週間投与した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、CD4 リンパ球数が試験開始から 24 週以降もジドブジンとザルシタピンの併用投与群に比べ有意に増加していたが、ラミブジンの投与量による効果の差はなかった。24 週間の治療中の CD4 リンパ球数の推移を図-9 に示した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、血漿中 HIV RNA 量が試験開始から 24 週目までジドブジンとザルシタピンの併用投与群よりも減少していたが、その後は 3 群間に差は認められなかった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジンとザルシタピンの併用療法よりも CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を有意に改善した。試験開始時からラミブジン投与 24 週間後の血漿中 HIV RNA 量の推移を図-10 に示した。ラミブジンとジドブジンとの併用療法中の血漿ウイルス RNA 測定値における変化に関する臨床上の意義は確立されていない。

2) 試験 B3002: CD4 リンパ球数が 100~400/mm<sup>3</sup> の 18 歳以上の HIV 感染者 223 例を対象とした二重盲検比較試験(ラミブジン 150mg 1日2回投与とジドブジン 200mg 1日3回投与の併用群 75 例、ラミブジン 300mg 1日2回投与とジドブジン 200mg 1日3回投与の併用群 75 例、ジドブジン 200mg 1日3回投与と群 73 例)において薬剤を 24 週間投与した。ラミブジンとジドブジンの併用投与群では、CD4 リンパ球数がジドブジン単独投与群に比べ有意に増加していたが、ラミブジンの投与量による効果の差はなかった。24 週間の治療中の CD4 リンパ球数の推移を図-11 に示した。血漿中 HIV RNA 量の減少についても同様であった。ラミブジンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりも CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を有意に改善した。

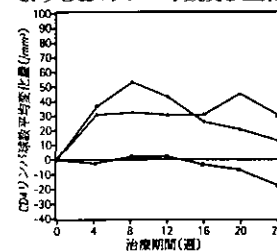


図-9 試験 A3002 における CD4 リンパ球数の推移(平均値)

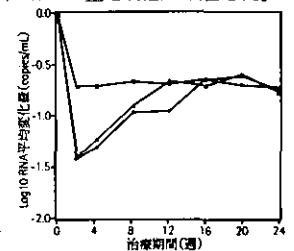


図-10 試験 A3002 における血漿中 HIV RNA 量の推移(平均値)

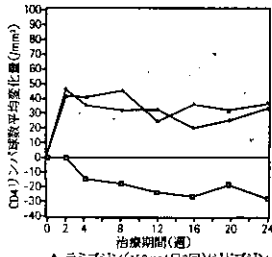


図-11 試験3002におけるCD4リンパ球数の推移(平均値)

(3) 副作用及び臨床検査値異常  
上記の4種類の二重盲検比較試験に組み込まれた成人患者972例における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度を試験薬剤投与群別に表-3に示した。

表-3 4種類の二重盲検比較試験における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度(発現頻度5%以上でラミブジンとの因果関係が不明なものを含む)

	試験薬剤投与群						
	ジドブジン (600mg/日) (n=230)	ラミブジン (600mg/日) (n=87)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (300mg/日) (n=251)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (600mg/日) (n=318)	ジドブジン (600mg/日) + ザルシタビン (2.25mg/日) (n=86)		
消化器	嘔気	29%	26%	33%	32%	22%	
	下痢	22%	32%	18%	22%	23%	
	嘔吐	12%	9%	13%	13%	10%	
	消化不良	5%	11%	5%	7%	6%	
	食欲不振	7%	5%	10%	10%	7%	
	腹痛	11%	—	9%	—	—	
	痔核	2%	7%	2%	2%	8%	
	腹部痙攣	3%	—	6%	—	—	
	鼓腸放屁	3%	5%	5%	3%	2%	
	ニューロパシー	10%	20%	12%	8%	22%	
精神神経系	睡眠障害	7%	17%	11%	12%	8%	
	うつ病	4%	15%	9%	11%	12%	
	めまい	4%	6%	10%	6%	9%	
	不安感	6%	9%	4%	6%	8%	
	感情障害	<1%	5%	2%	2%	0%	
血液	平均赤血球容積(MCV)増加	53%	52%	30%	40%	8%	
	赤血球減少	48%	20%	32%	43%	13%	
	好中球減少	30%	37%	32%	33%	37%	
	ヘマトクリット値減少	28%	11%	22%	29%	17%	
	ヘモグロビン減少	25%	14%	19%	27%	17%	
	白血球減少	32%	26%	22%	24%	20%	
	血小板減少	7%	20%	7%	9%	17%	
	リンパ節症	5%	17%	9%	7%	12%	
	リンパ球減少	5%	7%	8%	6%	30%	
	貧血	4%	0%	4%	5%	3%	
肝臓	LDH上昇	24%	27%	25%	24%	48%	
	AST(GOT)上昇	24%	24%	20%	19%	33%	
	ALT(GPT)上昇	18%	18%	20%	19%	25%	
	ビリルビン値上昇	9%	5%	8%	8%	5%	
	AIP上昇	6%	7%	7%	5%	15%	
腎臓	血中尿酸上昇	9%	5%	7%	8%	8%	
	血清クレアチニン上昇	4%	7%	3%	2%	1%	
全身症状	頭痛	27%	40%	35%	29%	34%	
	倦怠感・疲労	23%	33%	27%	23%	35%	
	体温調節障害	12%	14%	10%	13%	14%	
	疼痛	2%	7%	3%	4%	7%	
	鼻炎	11%	24%	20%	13%	19%	
	咳	13%	16%	18%	17%	26%	
	呼吸器	咽頭痛	10%	6%	9%	12%	14%
		気管支炎	5%	5%	10%	5%	6%
		副鼻腔炎	7%	9%	7%	7%	5%
		耳管炎	<1%	7%	2%	2%	3%
呼吸障害		3%	5%	6%	4%	3%	
筋骨格	上気道炎	2%	5%	5%	4%	3%	
	骨痛・筋肉痛	10%	28%	12%	14%	22%	
	筋肉痛	6%	8%	8%	3%	12%	
	筋痙攣	3%	5%	2%	3%	8%	
	関節痛	5%	6%	5%	5%	7%	
過敏症	アレルギー反応	<1%	5%	1%	2%	8%	
皮膚	皮疹	6%	10%	9%	6%	15%	
	発汗	7%	9%	8%	6%	7%	
	湿疹	<1%	9%	2%	2%	2%	
	痒癬・毛嚢炎	4%	7%	7%	3%	12%	
	掻痒	5%	5%	3%	3%	13%	
その他	皮膚炎	2%	5%	3%	2%	0%	
	CK(CPK)上昇	25%	37%	30%	28%	42%	
その他	重炭酸塩低下	29%	29%	28%	33%	39%	
	血糖値上昇	21%	27%	30%	23%	26%	
	トリオセチド上昇	23%	27%	24%	23%	25%	
	血糖値低下	12%	18%	17%	21%	23%	

	試験薬剤投与群					
	ジドブジン (600mg/日) (n=230)	ラミブジン (600mg/日) (n=87)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (300mg/日) (n=251)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (600mg/日) (n=318)	ジドブジン (600mg/日) + ザルシタビン (2.25mg/日) (n=86)	
その他	総蛋白低下	21%	18%	18%	15%	12%
	重炭酸塩上昇	6%	17%	12%	10%	8%
	血清コレステロール上昇	4%	17%	12%	8%	13%
	総蛋白上昇	14%	16%	12%	13%	30%
	データ無し					

これらの二重盲検比較試験において、各試験薬剤投与群間には、副作用及び臨床検査値異常の発現頻度に差はなかった。

(4) 投与回数比較試験

1) 試験EPV20001: 血漿中HIV RNA量が400copies/mL以上の抗HIV薬による治療経験がない18歳以上のHIV感染者554例を対象とした二重盲検比較試験(ジドブジン300mg/日2回とエファビレンツ600mg/日1回の併用による、ラミブジン300mg/日1回投与群278例又はラミブジン150mg/日2回投与群276例)において、48週間の治療中に血漿中HIV RNA量が検出限界(400copies/mL)未満であった患者の比率を、ラミブジン300mg/日1回投与群が67%、ラミブジン150mg/日2回投与群が65%であった。さらに、HIV RNA量が50copies/mL未満であった患者の比率では、それぞれ61%、63%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144/mm<sup>3</sup>、146/mm<sup>3</sup>であった。

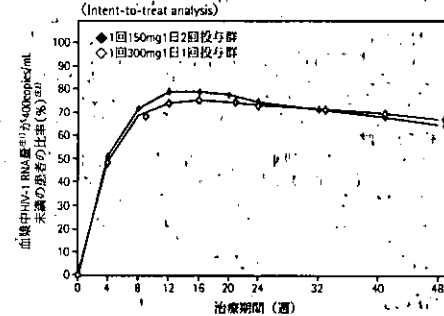


図-12 血漿中HIV RNA量が400copies/mL未満の患者の比率

なお、本試験における試験成績の要約を表-4に示した。

表-4 試験成績の要約

結果	ラミブジン300mg/日1回 + ジドブジン+エファビレンツ (n=278)	ラミブジン150mg/日2回 + ジドブジン+エファビレンツ (n=276)
レスポナー率 <sup>(1)</sup>	67%	65%
ウイルス学的治療失敗 <sup>(2)</sup>	8%	8%
症状の進行による中止	<1%	0%
有害事象による中止	6%	12%
その他の理由による中止 <sup>(3)</sup>	18%	14%

(n=Intent-to-treat analysis)  
注1) 血漿中HIV RNA量が400copies/mL未満となり投与48週間まで維持された患者の比率  
注2) 血漿中HIV RNA量が減少したが投与48週間までにリバンドを起こした患者、ウイルス学的治療が失敗した患者、相当程度によりウイルス学的な効果は不十分と判断された患者、48週間を通じてHIV RNA量が減少しなかった患者  
注3) 同量の投与、試験液中でフォローアップ不可、プロトコル違反、試験スケジュールの規約違反、別リ付け後に投与が開始されなかった、等

2) 試験EPV40001: 治療経験がないアジア(タイ)人のHIV感染者159例を対象とした非盲検、無作為対照試験(ジドブジン300mg/日2回投与とアバカビル300mg/日2回投与の併用による、ラミブジン300mg/日1回投与群54例、又はラミブジン150mg/日2回投与群52例)において、投与48週後の血漿中HIV RNA量が400copies/mL未満であった患者の比率は、ラミブジン300mg/日1回投与群が61%、ラミブジン150mg/日2回投与群が75%であった。さらに、血漿中HIV RNA量が50copies/mL未満であった患者の比率では、それぞれ54%、67%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、ラミブジン300mg/日1回投与群が166/mm<sup>3</sup>、ラミブジン150mg/日2回投与群が216/mm<sup>3</sup>であった。  
(本試験では他にジドブジン300mg/日2回投与とアバカビル600mg/日1回投与の併用によるラミブジン150mg/日2回投与群として53例が組み入れられた。)

2. 小児を対象とした臨床試験<sup>(1)</sup>  
ラミブジン単独投与中の小児患者97例のうち14例(14%)に肺炎、13例(13%)に知覚異常及び神経障害が報告され、3例は投与を中止した。  
小児患者(年齢3か月~18歳)を対象としたラミブジン/ジダノシン併用投与群、ラミブジン/ジドブジン併用投与群及びラミブジン/ジドブジン/ジダノシン併用投与群の3群でのオープン試験による比較試験において、47例のうち7例(15%)に肺炎が発症した。なお各薬剤の投与量は、ラミブジンは4mg/kgを12時間毎に1日2回、ジドブジンは180または90mg/m<sup>2</sup>を6時間毎に1日4回、ジダノシンは135mg/m<sup>2</sup>を12時間毎に1日2回である。ただしラミブジンの全身クリアランスと年齢の間接から、米国における3か月から12歳までの小児に対する用法・用量はラミブジン1回4mg/kg/日2回(最高150mg/日2回)投与とされている。



小児における非比較対照第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の臨床検査値異常の抜粋を表-5に示した。

表-5 小児患者を対象とした非比較対照第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験における臨床検査値異常の発現頻度

検査(異常値)	試験開始時に正常であった患者%(n)	試験開始時に異常であった患者%(n)
好中球減少症(好中球数<750/mm <sup>3</sup> )	22%(55)	45%(33)
貧血(ヘモグロビン<8.0g/dL)	2%(50)	24%(46)
血小板減少症(血小板数<40,000/mm <sup>3</sup> )	0%(68)	25%(12)
AST(GOT)(>正常値の上限の5倍)	4%(51)	29%(42)
ALT(GPT)(>正常値の上限の5倍)	0%(29)	19%(57)
アミラーゼ(>正常値の上限の2倍)	3%(69)	23%(13)

n=評価した患者数

注)外国人における成績である。

## 【薬効薬理】

### 1. 抗ウイルス作用<sup>14)</sup>

In vitroでのラミブジンのヒト免疫不全ウイルス(HIV)に対するIC<sub>50</sub>値は670nM以下であり、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。さらにラミブジンは、ジドブジン耐性臨床分離株の平均p24抗原量を薬物無処置群に比べ66~80%低下させた。

### 2. 薬剤耐性<sup>9),15)</sup>

In vitroで作成したラミブジン耐性ウイルスはジドブジン等の他の抗HIV剤に対して感受性を示し、交差耐性のないことが示された。本耐性株は逆転写酵素の184番目のアミノ酸がメチオニンからイソロイシンやバリンに変異していた。ジドブジン耐性HIV-1をラミブジン存在下で培養することにより、ジドブジンに対する感受性が回復した。また、臨床試験での耐性の検討において、ジドブジン併用の有無にかかわらず、ラミブジンに対する耐性は投与開始12週以内に高頻度に見られたが、ラミブジンとジドブジンの併用の臨床効果には影響しなかった。ジドブジン投与歴4週以内の患者においてはラミブジンをジドブジンと併用することによりジドブジン耐性発現の遅延が示された。

### 3. 作用機序<sup>16)</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。

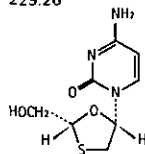
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラミブジン(Lamivudine)

化学名：(-)-1-[(2R,5S)-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<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：229.26



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくい。

融点：約176℃

## 【承認条件】

- 1)実施中の臨床試験、あるいは市販後の使用において、重篤な有害事象が発生した際には速やかに報告を行うこと。
- 2)今後、再審査期間終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 3)市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。

## ※※【包装】

エピビル錠150：60錠 瓶

エピビル錠300：30錠 瓶

## ※※【主要文献】

- 1) Carpenter, C. C. J., et al. : JAMA, **277**(24), 1962-1969(1997)
- 2) 木村 哲ほか：化学療法の領域, **14**, 1419-1432(1998)
- 3) Pluda, J. M., et al. : J. Infect. Dis., **171**, 1438-1447(1995)
- 4) van Leeuwen, R., et al. : AIDS, **6**, 1471-1475(1992)
- 5) Angel, J. B., et al. : Drug Invest., **6**, 70-74(1993)
- 6) Yuen, G. J., et al. : AIDS, **14**, Suppl. 4, S93(2000)
- 7) van Leeuwen, R., et al. : J. Infect. Dis., **171**, 1166-1171(1995)
- 8) 米国添付文書
- 9) Heald, A. E., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **40**, 1514-1519(1996)
- 10) Eron, J. J., et al. : N. Engl. J. Med., **333**, 1662-1669(1995)
- 11) Katlama, C., et al. : JAMA, **276**, 118-125(1996)
- 12) Bartlett, J. A., et al. : Ann. Intern. Med., **125**, 161-172(1996)
- 13) Staszewski, S., et al. : JAMA, **276**, 111-117(1996)
- 14) Coates, J. A. V., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **36**, 733-739(1992)
- 15) Tisdale, M., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **90**, 5653-5656(1993)
- 16) Cammack, N., et al. : Biochem. Pharmacol., **43**, 2059-2064(1992)

## ※※【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

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)

 GlaxoSmithKline

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

6EB0110

®登録商標

抗ウイルス化学療法剤

# ゼフィックス錠100

Zefix® Tablets  
ラミブジン錠

規制区分:

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品  
(注意-医師等の処方せん・指示に  
より使用すること)

貯法:室温保存

使用期限:包装に表示

承認番号	21200AMY00198000
薬価収載	2000年11月
販売開始	2000年11月
国際誕生	1995年11月

## 【警告】

本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがある(「臨床成績」の項参照)。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4ヵ月間は原則として2週間ごと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。

特に、免疫応答の強い患者(黄疸の既往のある患者、重度の急性増悪の既往のある患者、等)あるいは非代償性肝炎患者(組織学的に進展し、肝予備能が少ない患者を含む)では、投与終了後に肝炎が重症化することがあり、投与終了後の経過観察をより慎重に行う必要がある。このような患者では本剤の投与終了が困難となり、長期にわたる治療が必要になる場合がある。

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

### ※1. 組成

成分・含量	1錠中にラミブジン100mg
添加物	結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

### 2. 性状

うすいだいだい褐色のフィルムコーティング錠であり、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 (長径×短径mm)	裏	側面 (厚さmm)	重量
ゼフィックス錠100	GX CG5	GX CG5 (11.6×5.5)			230mg

## 【効能・効果】

B型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認されたB型慢性肝炎におけるウイルスマーカー、肝機能及び肝組織像の改善

### 効能・効果に関連する使用上の注意

- 本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA、DNAポリメラーゼあるいはHBe抗原により、ウイルスの増殖を確認すること。
- 無症候性キャリア及び他の治療等により肝機能検査値が正常範囲内に保たれている患者は本剤の対象患者とはならないので注意すること。

- 肝硬変と診断された患者に対する使用経験は少なく、有効性及び安全性は確立していない。特に、非代償性肝硬変患者のような肝予備能が低下している患者での使用経験はさらに少ない。

## 【用法・用量】

通常、成人にはラミブジンとして1回100mg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

- 本剤は通常、投与を終了するまでに長期間を要する薬剤であり、投与中止により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化を起こすことがある(「臨床成績」の項参照)。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しない様に十分指導すること。
- 投与中に下記の状態に至った場合には本剤の投与終了を検討してもよい。
  - HBe抗原陽性の患者では、HBe抗原からHBe抗体へのセロコンバージョン(HBe-SC)が持続した場合
  - HBe抗原陰性の患者では、HBs抗原の消失あるいはALT(GPT)の正常化を伴うHBV-DNAの陰性化が6ヵ月以上持続した場合
 しかし、投与終了後に肝機能悪化が見られる場合がある(「臨床成績」の項参照)ため、いずれの場合であっても、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも4ヵ月間は原則として2週間ごと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。
- HBe-SC持続に基づき投与を終了した場合、投与終了後もセロコンバージョンが長期に維持されるかどうかに関しては限られたデータしかない。
- HIVに重複感染している患者には、抗HIV薬であるエビビル錠、コンビビル錠(いずれも1錠中にラミブジン150mgを含有)をHIV感染症に対する用法・用量(通常、他の抗HIV薬と併用して、ラミブジンとして1回150mgを1日2回)により投与すること。
- 腎機能障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するので、腎障害の程度に応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である(「薬物動態」の項参照)。なお、血液透析患者(4時間までの透析を2~3回/週施行)に対しても、下表のとおり投与量を調節すること。

患者の腎機能に対応する用法・用量の目安(外国人データ)

クレアチンクリアランス (mL/min)	ラミブジンの推奨用量
≥50	100mgを1日1回
30~49	初回100mg、その後50mgを1日1回
15~29	初回100mg、その後25mgを1日1回
5~14	初回35mg、その後15mgを1日1回
<5	初回35mg、その後10mgを1日1回

## 【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)

腎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(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤によるB型慢性肝炎の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B型慢性肝炎の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用されること。
- (2) 本剤の投与中は定期的に肝機能検査値の測定を行うなど十分注意すること。
- (3) 投与期間1年までの臨床試験成績から、本剤投与終了後の肝機能悪化は、投与前に①HBV-DNA量が多い、②ALT(GPT)値が高い及び③HBe抗原量が多い患者、さらに、投与中止時に④HBe抗原が陰性化していない、⑤セロコンバージョンを起こしていない、⑥投与期間が長い患者でより起こりやすいことが報告されている。従って、このような患者で投与を中止する場合、投与中止後の経過観察をより慎重に行うこと。
- (4) 本剤の投与終了後に肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められた場合は、本剤による再治療又は既存療法が考えられるが、その有益性に関しては限られたデータしかない。
- (5) 本剤投与中にYMDD変異ウイルス(DNAポリメラーゼの活性中心のアミノ酸配列がYMDDからYIDD又はYVDDに変異したウイルスで、本剤への感受性が低下するため、抗ウイルス効果は期待できない)が現れた場合、本剤の投与を中止すると、それまで増殖を抑制されていた野生型ウイルスの再出現を招くので、一般的には、野生型ウイルスを抑制するため本剤による治療を継続することが有益である。しかし、一部の症例では投与中にYMDD変異ウイルスの増殖により肝機能が悪化することがあるので、観察を十分にに行い、注意しながら投与を継続すること。本剤の投与を継続しても、YMDD変異ウイルスにより肝炎の症状が治療前の状態より悪化するなど、治療上の有益性が失われた場合には、投与中止を考慮すること。なお、YMDD変異ウイルスは増殖能力が弱いことが実験的に示されている。

### 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	本剤の血中濃度が上昇する。 (「薬物動態」の項参照)	本剤は、腎尿細管分泌を介して排泄されるので、この経路を共有する薬剤と競合するため。 危険因子：腎機能障害

### ※ 4. 副作用

総症例393例中、主な副作用は、頭痛、倦怠感であった(承認時)。

#### (1) 重大な副作用

HIV感染症に対するエビビル®錠、コンビビル®錠(いずれも1錠中にラミブジン150mgを含有)の単独投与又は他の抗HIV薬との併用により、以下のような副作用が報告されている。

- 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) 肺炎
- 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

### (2) その他の副作用

	5%以上	5%未満
精神神経系	頭痛	
消化器系		腹痛、下痢、嘔気
その他	倦怠感	感冒様症状

本剤の投与終了により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがあり、国内臨床試験における投与終了後8週間又は6カ月間の観察期間中の主な有害事象として、肝機能検査値異常(ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇等)が報告されている(「臨床成績」の項参照)。

### ※ 5. 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。特に、妊娠3カ月以内の婦人には投与しないことが望ましい。[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。なお、動物実験(ウサギ)で胎児毒性(早期胚致死作用)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(1~8µg/mL)であることが報告されている。]

### 6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

### 7. 過量投与

データは限られているが、過量投与による特有の症状の発現はみられていない。過量投与がみられた場合には、患者を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。

### 8. 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)

### ※ 9. その他の注意

- (1) 本剤による治療により他者へのHBV感染が避けられることは証明されていない旨を患者に説明すること。
- (2) 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。]

## 【薬物動態】

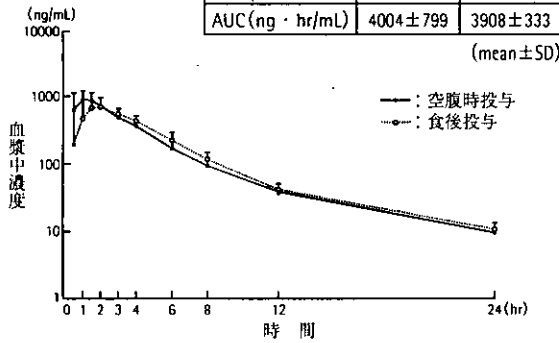
### 1. 血中濃度

#### (1) 健康成人<sup>1)</sup>

健康成人男子にラミブジン100mgを空腹時又は食後に単回経口投与した場合、血漿中ラミブジン濃度は下図のとおりである。食後投与では空腹時投与に比し、最高血漿中濃度は約25%有意に低下したが、AUCには有意な変動を認めず、吸収に及ぼす食事の影響は小さい。

各6例

	空腹時	食後
Tmax (hr)	1.1±0.6	1.7±0.4
Cmax (ng/mL)	1176±165	884±162
T <sub>1/2</sub> (β) (hr)	8.2±3.2	8.5±1.8
AUC (ng·hr/mL)	4004±799	3908±333



(2) 腎機能が低下している成人

腎機能が低下している成人(クレアチニンクリアランス<50mL/min)に、クレアチニンクリアランス値に応じてラミブジン100mg又は300mgを空腹時に単回経口投与した場合、投与量100mgに標準化した薬物動態パラメータは表のとおりである。腎機能が低下している成人では、健康成人に比し、AUCは約3~5倍、最高血清中濃度は約1.2~1.4倍の値を示す。また、重度腎機能低下成人では血清中濃度半減期の延長が認められる。なお、透析によりラミブジンは約50%除去されるが、ラミブジンのAUCの減少は約30%であり、間歇的(週2~3回)透析による用量調節の必要はない(外国人のデータ)。(注)本剤の承認用量は1回100mgである。

腎機能が低下している成人における薬物動態パラメータ(投与量100mgに標準化)

腎機能	正常(9例) (Clr: 96.9±13.5mL/min)	軽~中等度低下(6例) (Clr: 39.1±9.5mL/min)	重度低下(6例) (Clr: 15.1±2.4mL/min)
Tmax (hr)	1.1±0.3	2.1±1.2	2.7±1.5
Cmax (ng/mL)	1312±352	1850±398	1545±307
T <sub>1/2</sub> (hr)	12.2±4.1	9.9±0.8	14.8±1.5
AUC (ng·hr/mL)	5280±1014	14666±3741	27327±6563
Clr (mL/min)	200±57	53±19	11±8
Cl <sub>r</sub> /F (mL/min)	326±64	120±30	65±18

Clr ; クレアチニンクリアランス (mean±SD)  
Cl<sub>r</sub> ; 腎クリアランス  
Cl<sub>r</sub>/F ; 全身クリアランス

2. 代謝・排泄<sup>2)</sup>

健康成人男子にラミブジン100mgを空腹時に単回経口投与した場合、投与後24時間までの尿中排泄率(投与量に対する%)は、未変化体は68%、主代謝物であるトランス-スルホキシド体(1-[(2R,5S)trans-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-3-oxide-5-yl]cytosine)は5%である。

3. 相互作用

スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤との併用投与は、単独投与に比し、AUCは約43%の増加、全身クリアランスは30%の減少、腎クリアランスは35%の減少が認められている。これは、トリメトプリムとの併用によりラミブジンの腎尿管分泌が減少することによる(外国人のデータ)。

4. 体内薬物動態に関するその他のデータ<sup>3),4)</sup>

- (1) 生物学的利用率: 86%(外国人のデータ)
- (2) 血漿蛋白結合率: 7%以下(in vitro)

【臨床成績】

1. 臨床効果

二重盲検比較試験を含む総症例242例の臨床成績の概要は以下のとおりである。

対象疾患名	HBV-DNA改善率*	肝機能ALT(GPT)改善率*	組織学的改善率*
B型慢性肝炎	78.5%(190/242)	71.2%(153/215)	90.6%(29/32)

\*: 「改善」以上

また、B型慢性肝炎患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められている。

2. 投与終了後の肝機能悪化

本剤投与終了後の追跡24週間における肝機能悪化(ALT(GPT)500IU/L以上)の発現率は、16週間投与で15.0%(9/60)、32週間投与で15.9%(10/63)、52週間投与で26.9%(32/119)であった(「警告」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用

慢性HBV感染チンパンジーにラミブジン0.1mg/kgを1日2回14日間経口投与したところ、血清中HBV-DNA濃度は投与前値の10%以下に減少した。さらにラミブジン0.3mg/kgを1日2回14日間投与したところ、血清中HBV-DNA濃度は検出限界以下となった。

2. HBV-DNA産生阻害作用

HBVのDNAをトランスフェクトしたHepG2 2.2.15細胞をラミブジンとともに7日間または12日間インキュベートしたところ、HepG2 2.2.15細胞から遊離するHBV-DNA量は濃度依存的に減少した。HBV-DNA遊離量を50%抑制するラミブジンの培養液中濃度(IC<sub>50</sub>)は0.032μMまたは0.018μMであった。

3. リン酸化による活性体への変換

HBVのDNAをトランスフェクトしたHepG2 2.2.15細胞を[<sup>3</sup>H]標識ラミブジンと24時間インキュベートし、細胞内[<sup>3</sup>H]標識ラミブジン及びリン酸化体をHPLC法にて測定したところ、細胞内ラミブジンの23.56%ないし35.65%が活性型の5'-三リン酸体に変換された。

4. 作用機序<sup>3)</sup>

ラミブジンは細胞内でリン酸化され、活性体のラミブジン5'-三リン酸に変換される。HBVのDNA複製時、ラミブジン5'-三リン酸はDNAポリメラーゼによるDNA鎖へのデオキシシチジン5'-三リン酸(dCTP)の取り込みを競合的に阻害する。また、ラミブジン5'-三リン酸はDNAポリメラーゼの基質としてウイルスDNA鎖に取り込まれるが、ラミブジン5'-三リン酸は次のヌクレオチドとの結合に必要な3'位のOH基がないためDNA鎖伸長が停止する(チェーンターミネーション)。以上のことから、ラミブジンの抗HBV作用機序はウイルスのDNAポリメラーゼに対する競合的拮抗作用とDNA伸長停止作用の二つが考えられている。

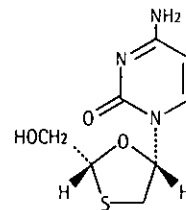
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ラミブジン(Lamivudine)

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

分子式: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

分子量: 229.26



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)

【包装】

ゼフィックス錠100: 70錠(PTP)