

【薬物動態】

1. 本剤の単独投与もしくはラミブジン製剤と硫酸アバカビル製剤併用投与での成績

<外国人における成績>

(1) 生物学的同等性

健康成人 25 例に、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硫酸アバカビル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) 食事の影響

健康成人 25 例に、高脂肪食（約 1000kcal、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。

2. ラミブジン単独投与での成績

<外国人における成績>

(1) 吸収^{2)~5)}

成人 HIV 感染者に 2mg/kg を 1 日 2 回 15 日間経口投与したとき、初回投与時では投与 1.5 時間後に最高血中濃度の 1.5 $\mu\text{g/mL}$ に達し、半減期は 2.6 時間であり、15 日間投与後では血中濃度は定常状態に達し、最高血中濃度は 1.9 $\mu\text{g/mL}$ 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（1099kcal：脂肪 75g、タンパク質 34g、炭水化物 72g）の 2 つの条件で、ラミブジン 50mg を経口投与した。食後投与のラミブジンの最高血中濃度到達時間は 3.2 時間で、空腹時投与の最高血中濃度到達時間の 0.9 時間と比較して遅くなり、食後投与での最高血中濃度は空腹時投与より約 47% 低かった。しかし、食後投与と空腹時投与の AUC 間に有意な差はみられなかった。

また、健康成人（60 例）に 300mg を 1 日 1 回及び 150mg を 1 日 2 回、それぞれ 7 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図-1 に示した。300mg 1 日 1 回投与したときの定常状態における AUC_{0-24} は 150mg 1 日 2 回投与したときと生物学的に同等であった。

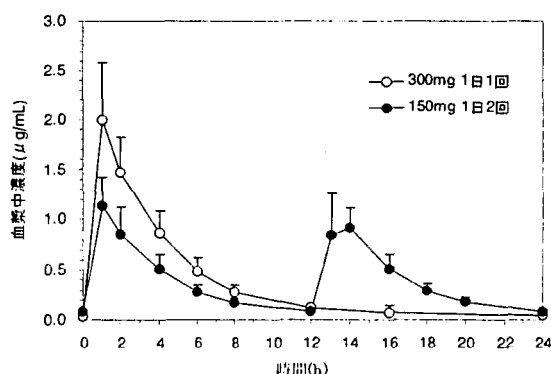


図-1 血漿中薬物濃度の推移（平均値±標準偏差）

(2) 分布⁶⁾

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⁷⁾

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⁸⁾

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。

(5)肝機能障害を有する成人における薬物動態⁹⁾

中等度及び重度の肝機能障害患者における成績より、ラミブジンの薬物動態は、肝機能によって重大な影響を受けないことが示されている。

3.硫酸アバカビル単独投与での成績

<日本人における成績>¹⁰⁾

HIV 感染症患者 (n=6) にアバカビル 300mg を単回経口投与した場合の血清中濃度推移を図-2 に、薬物動態パラメータを表-1 に示した。未変化体の血清中濃度は、本剤投与後約 1 時間で最高濃度に達し、消失半減期は約 1.4 時間であった。また、アバカビルの投与後 8 時間までの投与量に対する尿中排泄率は、1.5~4.2%であった。

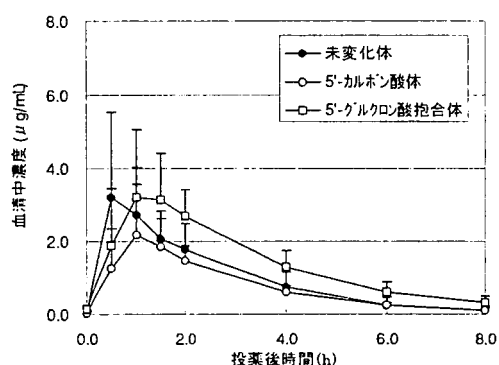


図-2 血清中濃度の推移 (6 例の平均値及び標準偏差)

表-1 薬物動態パラメータ

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

n=6, 平均値±標準偏差

<外国人における成績>

(1)吸収^{11)~13)}

HIV 感染症患者 (n=12) を対象にアバカビル 100、300、600、900、1200mg を単回経口投与した場合、 C_{max} 及び 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、消失半減期は約 1.5 時間であった¹¹⁾。

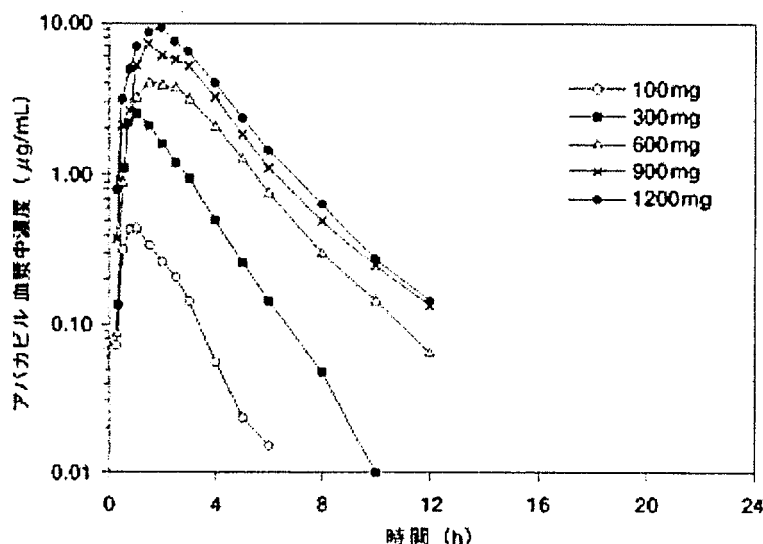


図-3 HIV 感染症患者における単回経口投与後の血漿中アバカビル濃度

一方、HIV 感染症患者 (n=20) を対象にアバカビル 300mg を 1 日 2 回投与した場合の定常状態における C_{max} は約 $3 \mu\text{g/mL}$ 、12 時間までの AUC は約 $6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった¹²⁾。また、生物学的利用率は約 83% であった¹³⁾。

(2) 分布^{13)~15)}

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^{13),14)}。

アバカビルは $10 \mu\text{g/mL}$ 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¹⁴⁾。

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^{14),15)}。アバカビル 600mg 1 日 2 回投与時の最高濃度の実測値は IC_{50} ($0.08 \mu\text{g/mL}$ あるいは $0.26 \mu\text{M}$) の 9 倍であった¹⁴⁾。

(3) 代謝^{14),15)} (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¹⁵⁾。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¹⁴⁾。

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 300mg 1 日 2 回投与した時の定常状態における細胞内カルボビル三リン酸の半減期は 20.6 時間であった (社内資料)。

(4) 排泄¹⁵⁾

HIV 感染症患者 (n=6) を対象に ^{14}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¹⁵⁾。

(5) 薬物相互作用^{16),17)} (社内資料)

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¹⁶⁾。

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重要なものではなかった¹⁷⁾。

(6)腎機能障害を有する成人における薬物動態¹⁸⁾

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。

(7)肝障害を有する成人における薬物動態¹⁹⁾

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。

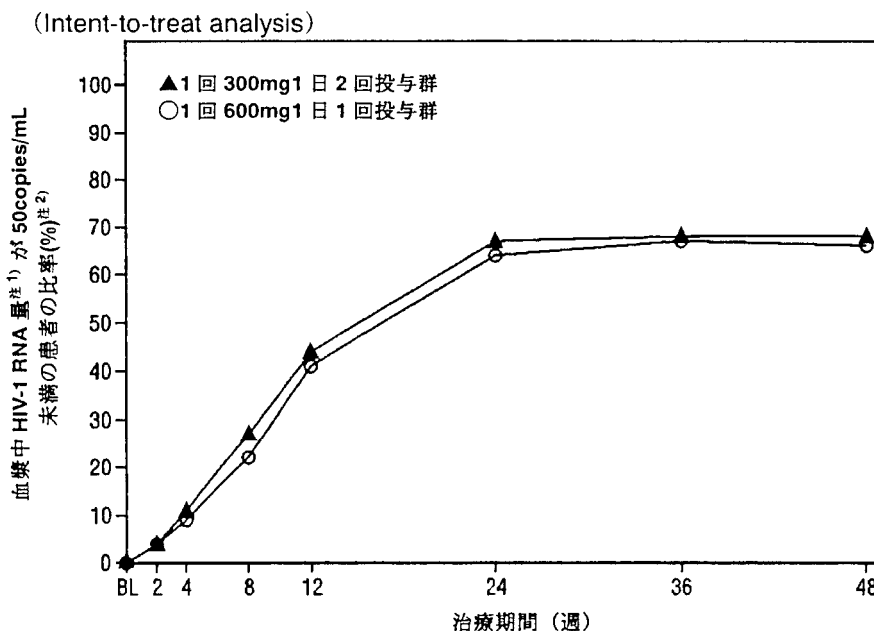
【臨床成績】

<海外において実施された臨床試験の成績>

(1)アバカビルの投与回数を比較した無作為二重盲検比較試験 (CNA30021)

治療経験がない成人の HIV 感染者 770 例を対象とした二重盲検比較試験 (ラミブジン 300mg 1 日 1 回と エファビレンツ 600mg 1 日 1 回の併用による、アバカビル 600mg 1 日 1 回投与群 384 例又はアバカビル 300mg 1 日 2 回投与群 386 例) を実施した。投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 400copies/mL 未満であった患者の比率は、アバカビル 600mg 1 日 1 回投与群、300mg 1 日 2 回投与群ともに 72% であった。さらに、投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の比率は、アバカビル 600mg 1 日 1 回投与群が 66%、アバカビル 300mg 1 日 2 回投与群が 68% であった (図-4)。

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。



注 1) Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR

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

図-4 血漿中 HIV-1 RNA 量が 50copies/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-2 に示した。

表-2 試験成績の要約

結果	アバカビル 600mg1 日 1 回 + ラミブジン+エファビレンツ (n=384)	アバカビル 300mg1 日 2 回 + ラミブジン+エファビレンツ (n=386)
レスポonder ^{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

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

抗 HIV 薬の治療経験がある 18 歳以上の患者 182 例を対象とした無作為オープン比較試験 (テノホビル 300mg1 日 1 回と使用経験のない HIV プロテアーゼ阻害剤又は非核酸系逆転写酵素阻害剤 1 剤の併用による、本剤 1 日 1 回投与群 94 例又はアバカビル 300mg1 日 2 回/ラミブジン 300mg1 日 1 回投与群 88 例) を実施した。48 週間の治療により、血漿中 HIV-1 RNA AAUCMB 値は、本剤投与群で $-1.65 \log_{10} \text{copies/mL}$ 、アバカビル/ラミブジン併用投与群で $-1.83 \log_{10} \text{copies/mL}$ であり、非劣性であった。48 週間の治療後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の患者の比率はそれぞれ 50%、47% と同等であり、また、血漿中 HIV-1 RNA 量が 400copies/mL 未満の患者の比率もそれぞれ 54%、57% と同等であった。48 週間の治療後の CD4 リンパ球数の増加量 (中央値) は、本剤投与群で 47.5cells/mm^3 、アバカビル/ラミブジン併用投与群で 95.0cells/mm^3 であった。

【薬効薬理】

<ラミブジン>

1. 作用機序^{20)~22)}

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²⁰⁾。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²¹⁾。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²¹⁾。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²²⁾及び種々のヒト骨髄前駆細胞に対するラミブジンの細胞毒性は弱かった。

2. 抗ウイルス作用^{22),23)}

in vitro でのラミブジンの HIV-1 (RF, GB8, U455 及び IIIB) に対する IC_{50} 値は 670nM 以下、HIV-2 ROD に対する IC_{50} 値は 40nM であり²²⁾、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²³⁾。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。

3. 薬剤耐性^{24)~29)}

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²⁴⁾。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^{24),25)}、*in vitro* でのウイルスの複製能力は低下する²⁶⁾。

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²⁷⁾。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^{28),29)}。

4.交差耐性^{25),27),30)~32)}

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^{25),27),30)}。
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³¹⁾。
また、ジダノシン及びザルシタピンは、M184V 変異ウイルスに対して感受性が低下するという報告があるが、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³²⁾。

<硫酸アバカビル>

1.作用機序^{31),33)~34)}

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。

2.抗ウイルス作用^{14),34),35)}

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^{14),31)}

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³¹⁾

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ピンに対して交差耐性を示し、一方、ジドブジン及びサニルブジンには感受性を示した。

アバカビルと HIV プロテアーゼ阻害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。

【有効成分に関する理化学的知見】

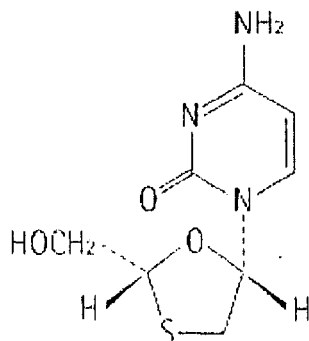
一般名：ラミブジン (Lamivudine)

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：C₈H₁₁N₃O₃S

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。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℃

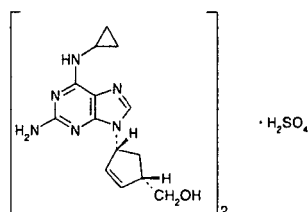
一般名：硫酸アバカビル (Abacavir Sulfate)

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：(C₁₄H₁₈N₆O)₂·H₂SO₄

分子量：670.74

構造式：



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)

【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.本剤については、現在、我が国において薬物動態試験を実施中であることから、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.我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
- 4.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。

【包 装】

エブリコム錠：30 錠 瓶

【主要文献】

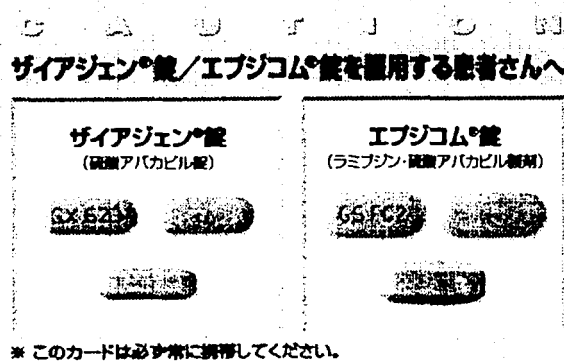
- 1)Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents.(DHHS)
- 2)Pluda,J.M.,et al.:J.Infect.Dis.,171,1438-1447(1995)
- 3)van Leeuwen,R.,et al.:AIDS,6(12),1471-1475(1992)
- 4)Angel,J.B.,et al.:Drug Invest.,6(2),70-74(1993)
- 5)Yuen, G., et al.: AIDS,14(Suppl.4),S93(2000)
- 6)van Leeuwen,R.,et al.:J.Infect.Dis.,171,1166-1171(1995)
- 7)エピビル錠 米国添付文書
- 8)Heald,A.E.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother.,40(6),1514-1519(1996)
- 9)Johnson,M.A.,et al.:Eur J Clin Pharmacol,54,363-366(1998)
- 10)木村哲ほか:化学療法の領域,18(11),1664-1678(2002)
- 11)Kumar,P.N.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother.,43(3),603-608(1999)
- 12)McDowell,J.A.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother.,44(8),2061-2067(2000)
- 13)Chittick,G.E.,et al.:Pharmacotherapy, 19(8),932-942(1999)
- 14)ザイアジェン錠 米国添付文書
- 15)McDowell,J.A.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother.,43(12),2855-2861(1999)
- 16)McDowell,J.A.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother.,44(6),1686-1690(2000)

- 17)Wang,L.H.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother.,43(7),1708-1715(1999)
- 18)Thompson.M.,et al.:Abstracts of the 12th World AIDS Conference.,Abstract 42278(1998)
- 19)Raffi, F., et al.:Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy., Abstract 1630(2000)
- 20)Cammack,N.,et al. : Biochem.Pharmacol.,43(10),2059-2064(1992)
- 21)Hart,G.J.,et al.: Antimicrob.Agents Chemother.,36(8),1688-1694(1992)
- 22)Coates,J.A.V.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother.,36(4),733-739(1992)
- 23)Merrill,D.P.,et al.:J.Infect.Dis.,173,355-364(1996)
- 24)Schuurman,R.,et al.:J.Infect.Dis.,171,1411-1419(1995)
- 25)Tisdale,M.,et al.:Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90,5653-5656(1993)
- 26)Back,N.K.T.,et al.:EMBO J.,15(15),4040-4049(1996)
- 27)Larder,B.A.,et al.:Science,269,696-699(1995)
- 28)Maguire,M.,et al.:AIDS,14(9),1195-1201(2000)
- 29)Kuritzkes,D.R.,et al.:AIDS,10(9),975-981(1996)
- 30)Schinazi,R.F.,et al.:International Antiviral News,8,65-91(2000)
- 31)Tisdale,M.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother,41(5),1094-1098(1997)
- 32)Miller,V., et al.: AIDS,12(7),705-712(1998)
- 33)Faletto,M.B.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother.,41(5),1099-1107(1997)
- 34)Daluge,S.M.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother.,41(5),1082-1093(1997)
- 35)Saavedra,J.,et al.:Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy., 253(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
 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)

■過敏症を注意するカード
 (表面)



(中面)

アバカビルを成分として含むザイアジェン®錠またはエプジコム®錠を服用すると、**過敏症**が起こる場合があります。過敏症が発現した患者さんがザイアジェン®錠またはエプジコム®錠の服用を続けると、生命にかかわる重大な事態となる場合があります。

次のような場合は、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. 発熱が起こった場合**
- 2. 下記のうちのグループのうち2つ以上のグループにあてはまる症状が起こった場合**
- ・**発熱**
 - ・**吐き気、嘔吐、下痢、腹痛**
 - ・**むくみ、結核菌、筋肉や関節の痛み、腰痛**
 - ・**息切れ、のどの痛み、せき**

このような過敏症のためにこのくすりの服用を中止した場合は、**その後絶対にアバカビルを含むくすり(ザイアジェン®錠またはエプジコム®錠)を服用しないでください。**このような過敏症を経験した人がこのくすりを再び服用すると、数時間以内により強い過敏症の症状があらわれ、生命にかかわるほどの血圧低下をきたしたり、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。

お名前: _____ 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。
03CMB3-P0412H 6XK1040 2004年12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>

®登録商標