

【主要文献】

- 1) 角尾 道夫ほか：臨床医薬, 13, 1459(1997)
- 2) 芝田 仁 ほか：臨床医薬, 13, 5451(1997)
- 3) 田窪 孝年ほか：薬物動態, 12, 92(1997)
- 4) Yuen, G. J., et al. : J. Clin. Pharmacol., 35, 1174(1995)
- 5) Severini, A., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 39, 1430(1995)

【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(9:00~17:00/土日祝日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)



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>

6ZZ0014

®登録商標

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。)

抗ウイルス化学療法剤
ゼリットカプセル15
ゼリットカプセル20

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

ZERIT® CAPSULES
 (サニルブジンカプセル)

	15	20
承認番号	20900AMY0017400	20900AMY0017500
薬価収載	1997年7月	1997年7月
販売開始	1997年7月	1997年7月
国際誕生	1994年6月	1994年6月

【警告】

- 本剤の投与を受けた患者で、急性の四肢の筋脱力、腱反射消失、歩行困難、呼吸困難等のギラン・バレー症候群に類似した経過及び症状が認められており、これらの多くの症例は乳酸アシドーシス発現例に認められ、死亡例の報告もある。本剤投与中は、全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難等の乳酸アシドーシスが疑われる症状、あるいはギラン・バレー症候群に類似した症状に注意し、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。
- 末梢神経障害があらわれることがあるので、四肢のしびれ・刺痛感・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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分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

ゼリットカプセル15, ゼリットカプセル20は1カプセル中、それぞれサニルブジン15mg, 20mgを含有する。
 なお、添加物として結晶セルロース、無水乳糖、乳糖、カルボキシメチルスターチナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、また、カプセル本体にゼラチン及びブドウ糖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
ゼリットカプセル15	ボディ: 黄色 キャップ: 褐色	白色~黄褐色の粉末		3号カプセル	BMS 1964
ゼリットカプセル20	ボディ及びキャップ: 淡褐色	白色~黄褐色の粉末		2号カプセル	BMS 1965

【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/mm³以下の症候性及び無症候性HIV感染症
- ただし、本剤の単独療法を第一選択としないこと。

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤の単独療法は、ジドブジン等の他の抗HIV薬の投与を受けたことのある患者にのみ適用すること。

【用法及び用量】

通常成人には、サニルブジンとして以下の用量を1日2回12時間毎に経口投与する。

- 体重60kg以上: 1回40mg
- 体重60kg未満: 1回30mg

なお、患者の腎機能により減量を考慮する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 末梢神経障害(四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等)があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。症状が回復した場合は、以下の用法・用量を参考に投与を開始するなど慎重に投与すること。
 体重60kg以上の成人では1回20mgを1日2回12時間毎に経口投与する。
 体重60kg未満の成人では1回15mgを1日2回12時間毎に経口投与する。
- 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、副作用が強くなるおそれがあるので、以下の表を参考にして投与量及び投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。] (「[薬物動態] 5)腎障害者における薬物動態」の項参照)

クレアチニンクリアランス(mL/分)	サニルブジン投与量・投与間隔
>50	通常用量・12時間毎
26~50	通常用量の1/2・12時間毎
≤25*	通常用量の1/2・24時間毎

*血液透析を受けている患者には血液透析終了後に投与し、透析を行わない日にも同じ時間に投与する。

【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)

- 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おそれがある。] (〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)
- 肝障害のある患者 [症状を増悪させるおそれがある。]
- 腎障害のある患者 (〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)
- 膵炎又はその既往歴のある患者 [症状を増悪又は再発させるおそれがある。]

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的状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - 乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難、四肢の筋脱力、歩行困難等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。

- 3) 末梢神経障害(四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等)があらわれることがあり、その発症は投与量に相関していると考えられるので、処方された用量を守ること。また、四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
 - 4) 肺炎があらわれ重篤な転帰をとることがあるので、腹痛、悪心・嘔吐の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
 - 5) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
- (2) 乳酸アシドーシスがあらわれることがある。全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難、四肢の筋脱力、腱反射消失、歩行困難等が認められた場合には、乳酸アシドーシスを考慮し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に、ギラン・バレー症候群に類似した上行性の神経筋脱力は本剤に特徴的な症状であるので注意すること。また、乳酸アシドーシスの症例において、重度の脂肪肝を伴う肝腫大が報告されている。
- なお、複数の妊婦において本剤とジダノシ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ジダノシンの併用投与は、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。
- (3) 肺炎があらわれることがあるので、定期的に血清アミラーゼ、血清リパーゼ等の生化学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。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・嘔吐等の肺炎の発症を示唆する臨床症状がみられた場合には直ちに投与を中止し、生化学的検査(血清アミラーゼ、血清リパーゼ等)及び画像診断等による観察を行うこと。

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
ジドブジン	細胞内において本剤の活性代謝物であるサニルブジン三リン酸が減少し、本剤の効果が減弱するとの報告があるので、本剤とジドブジンとの併用療法は避けることが望ましい。	ジドブジンが細胞内における本剤のリン酸化を抑制することが考えられている。

4. 副作用

<国内の臨床試験>

日本国内におけるHIV感染症例を対象とした臨床第I/II相試験において、安全性解析対象80例中副作用が報告されたのは、51例(63.8%)で、主な副作用はLDH上昇(22.5%)、AST(GOT)上昇(16.3%)、ALT(GPT)上昇(16.3%)、貧血(8.8%)、悪心・嘔吐(7.5%)、食欲不振(7.5%)、高脂血症(中性脂肪上昇等)(7.5%)、CK(CPK)上昇(7.5%)等であった。重篤な副作用として、本剤との関連性を完全には否定できない尿細管性アシドーシスによる急性腎不全に起因する死亡例が1例報告されている。

国内の拡大臨床試験において、安全性解析対象80例中副作用が報告されたのは、18例(22.5%)で、主な副作用は悪心・嘔吐(3.8%)、 γ -GTP上昇(3.8%)等であった。

<海外の臨床試験>

米国におけるHIV感染症例を対象とした第II相試験(AI455-

006試験)用量0.1、0.5及び2.0*mg/kg/日)において、WHO分類のグレードIII又はIVの副作用が152例中89例(59%)に認められた。そのうち減量又は中止を必要とする末梢神経障害は、0.1、0.5及び2.0*mg/kg/日でそれぞれ51例中3例(6%)、53例中9例(17%)及び48例中15例(31%)発現した。その他の主な副作用は、うつ病(6%)、頭痛(5%)、悪寒・発熱(5%)、無力症(4%)、筋肉痛(3%)、下痢(3%)、発疹(3%)等が認められた。また、グレードIII又はIVの臨床検査値異常はヘモグロビン減少(3%)、好中球減少(5%)、血小板減少(3%)、AST(GOT)上昇(9%)及びALT(GPT)上昇(8%)等であった。

(*:承認外用量)

また、ジドブジンを6カ月以上投与された症例822例を対象に、本剤に切り替えた群とジドブジンを継続して投与した群を比較した第III相二重盲検比較試験(AI455-019試験²⁾)で報告されたサニルブジンを投与された412例中の主な有害事象(本剤との因果関係に関わりなく発現した症状)は、感染(72%)、頭痛(54%)、悪寒・発熱(50%)、無力症(35%)、腹痛(34%)、疼痛(21%)、倦怠感(20%)、下痢(50%)、悪心・嘔吐(39%)、リンパ節症(20%)、筋肉痛(32%)、関節痛(23%)、減量又は中止を必要とする末梢神経障害(14%)、不眠(29%)、うつ病(24%)、不安(22%)、鼻炎(48%)、咳(47%)、咽頭炎(30%)、発疹(40%)、アミラーゼ上昇(23%)等であった。

FDAのParallel trackガイドラインに従った大規模拡大試験[AI455-900試験³⁾: 40mg/日(体重60kg未満は30mg/日)及び80mg/日(体重60kg未満は60mg/日)]において、WHO分類のグレードIII又はIVの重篤な有害事象(本剤との因果関係に関わりなく発現した症状)は3,597例中1,520例(42%)に認められた。主な項目は、感染(23%)、減量又は中止を必要とする末梢神経障害(13%)、死亡(5%)、新生物(5%:主にKaposi肉腫)等であった。死亡は40mg/日群が108例(6%)、80mg/日群が73例(4%)であった。グレードIII又はIVの臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少(3%)、好中球減少(10%)、血小板減少(4%)、AST(GOT)上昇(5%)、ALT(GPT)上昇(9%)、アルカリフォスファターゼ上昇(4%)等であった(米国申請時の中間成績)。

(1) 重大な副作用

次のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) 乳酸アシドーシス: 乳酸アシドーシス(頻度不明)があらわれることがあるので、全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難、ギラン・バレー症候群に類似した症状(四肢の筋脱力、腱反射消失、歩行困難、呼吸困難等)等に注意すること。また、乳酸アシドーシスの症例において、重度の脂肪肝を伴う肝腫大が報告されている。
- 2) 末梢神経障害: 四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等の末梢神経障害(17.3%)があらわれることがある。
- 3) 肺炎: 肺炎(1.0%)があらわれることがあるので、血清アミラーゼ、血清リパーゼ等の生化学的検査を定期的に行うこと。
- 4) 急性腎不全: 尿細管性アシドーシスによる急性腎不全(国内1例)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うこと。
- 5) 錯乱、失神、痙攣: 錯乱(0.3%)、失神(0.1%未満)、痙攣(0.6%)があらわれることがある。
- 6) 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)(0.1%未満)があらわれることがある。
- 7) 肝不全: 肝不全(頻度不明)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うこと。

(2) その他の副作用

次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。

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
精神神経系		不眠、うつ病、不安、神経過敏、めまい、思考異常、自殺企図、運動失調、脳症、異常感覚、知覚過敏、知覚減退、知覚障害	筋無力症、偏執反応、失語症、言語障害、歩行異常、傾眠、薬物依存
消化器	下痢、悪心、嘔吐	食欲不振、直腸障害、消化不良、便秘、胃腸出血、大腸炎、食道炎、口内炎	消化管障害、胃炎、鼓腸、放屁、嚥下障害
代謝・栄養	血清アミラーゼ上昇、LDH上昇、糖尿病、脂肪ジストロフィー、高脂血症、高血糖	CK(CPK)上昇、高カリウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、糖尿	
肝臓	脂肪肝、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、肝腫	胆嚢炎、肝炎、黄疸、胆石症、ウロビリニン尿、 γ -GTP上昇	
腎臓	血清クレアチニン上昇	BUN上昇、蛋白尿、頻尿	
全身症状	感染、悪寒、発熱、頭痛	腹痛、新生物、無力症、疼痛、倦怠感、背部痛、インフルエンザ様症候群、胸痛、アレルギー反応、浮腫、末梢性浮腫、下肢痛	膿瘍
血液・リンパ系	白血球減少、好中球減少、貧血、ヘモグロビン減少、血小板減少	リンパ節症、悪性リンパ腫様疾患、好中球増多、好酸球増多、単球増多、リンパ球減少、リンパ球増多	
筋骨格		筋肉痛、関節痛	
呼吸器	咳	鼻炎、咽頭炎、肺炎、呼吸困難、呼吸障害、気管支炎、副鼻腔炎	肺疾患、気胸
皮膚		発疹、紅斑性発疹、発汗、痒痒、真菌性皮膚炎、皮膚乾燥、毛嚢炎	斑状丘疹性皮膚疹、蕁麻疹
感覚器		耳痛、視力異常、網膜炎	網膜剝離、盲
その他		体重減少、脱水、低血圧、末梢性虚血	出血

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。〔複数の妊婦において本剤とジダ

ノシンとの併用投与による致死性の乳酸性アシドーシスが報告されている。]

2) 動物実験(ラット)では、サニルブジンは胎盤を通じて胎児に移行することが確認されており、胎児組織中濃度は母体血漿中濃度の約60%であった。ヒト出産時胎盤を用いた*ex vivo*試験において、サニルブジンは単純拡散により胎盤を通過することが示唆されている。

(2) 授乳婦への投与

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ので、授乳中の婦人には、授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

成人に長期に過量投与した際、末梢神経障害及び肝機能障害が発現したとの報告がある。サニルブジンは血液透析により除去することができる。

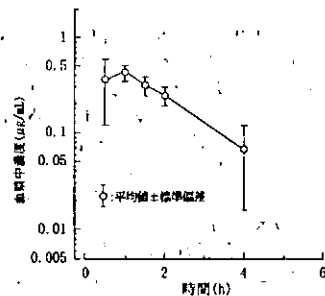
9. その他の注意

変異原性試験(染色体異常試験及び小核試験)において変異原性を示したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 国内(日本人)での成績⁴⁾

エイズ、エイズ関連症候群患者又は無症候性キャリア(7例)にサニルブジンを経口投与(平均投与量0.59mg/kg)した時の最高血漿中濃度は0.48 μ g/mLに達し、血漿中半減期は1.35時間であった。尿中回収率(UR)は23.7%であった。日本人におけるサニルブジン投与後の体内動態は外国人と同等であると推察された。



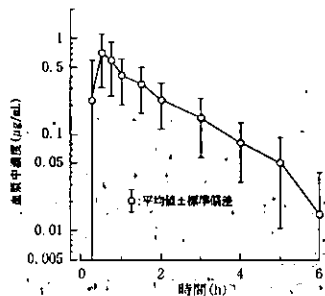
AUC μ g·h/mL	C _{max} μ g/mL	T _{max} h	T _{1/2} h	CL _{T/F} mL/min	UR %	CL _R mL/min
1.14 (0.26)	0.48 (0.14)	0.79 (0.27)	1.35 (0.27)	544 (117)	23.7 (8.4)	138 (69)

平均値(標準偏差), n=7 CL_{T/F}: 見かけの経口クリアランス
平均投与量: 0.59mg/kg, CL_R: 腎クリアランス

2. (参考)外国人(米国人)による成績

1) 吸収及び生物学的利用率^{5)~7)}

エイズ、エイズ関連症候群患者又は無症候性キャリア(18例)にサニルブジンを経口投与(平均投与量0.57mg/kg)した時の最高血漿中濃度は0.84 μ g/mLに達し、血漿中半減期は1.39時間であった。尿中回収率(UR)は35.2%であった。



AUC μg·h/mL	C _{max} μg/mL	T _{max} h	T _{1/2} h	CL _{T/F} mL/min	UR* %	CL _R * mL/min
1.26 (0.49)	0.84 (0.34)	0.70 (0.42)	1.39 (0.41)	594 (272)	35.2 (14.3)	200 (65)

平均値(標準偏差), n=18 CL_{T/F}: 見かけの経口クリアランス
平均投与量: 0.57mg/kg CL_R: 腎クリアランス

*: n=14

エイズ、エイズ関連症候群患者又は無症候性キャリア(25例)についてサニルブジン0.25~4.0mg/kg経口投与し、静注投与時の薬物動態と比較して求めた経口投与時の吸収率(生物学的利用率)は約90%であった。

2) 分布^{5)~10)}

エイズ、エイズ関連症候群患者又は無症候性キャリア(44例)にサニルブジンを0.0625~1.0mg/kg 1時間点滴静注(承認外用法用量)した時の見かけの分布容積(V_{ss})は28.4~81.2Lで、サニルブジンは血管外にも分布することが示された。分布容積は投与量に依存せず、体重にも関係しなかった。

サニルブジンは0.01~11.4μg/mLの濃度で10%以下の血清蛋白結合率を示し、血清蛋白とほとんど結合しない。サニルブジンは赤血球及び血漿に同程度に分布する。

サニルブジンを健康成人(4例)に40mg経口投与した時、投与後約4時間の脳脊髄液内濃度は0.044~0.071μg/mLで、同時点の血漿中濃度の31~45%の値を示し、サニルブジンは脳脊髄液へ移行することが示された。

3) 代謝¹¹⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、サニルブジンからチミン及び極性の高い代謝物が生成し、サニルブジンはピリミジン代謝系等により代謝を受けることが示唆された。なお、ヒトにおけるサニルブジンの代謝は解明されていない。

4) 排泄^{5)~7)}

サニルブジンを0.033~4mg/kg経口投与(110例)後の見かけの全身クリアランスは投与量に依存せず、441~771mL/minであった。腎クリアランスは全身クリアランスの約40%であった。腎クリアランスの平均値は内因性クレアチンクリアランスの約2倍で、糸球体濾過の他に尿細管分泌もあることが示唆された。経口単回投与後6~24時間までに未変化体として29~44%が尿中に排泄された。

5) 腎障害者における薬物動態¹²⁾

低腎機能15例及び正常腎機能5例のHIV非感染者で行った検討では、サニルブジンの見かけの経口クリアランス(CL_{T/F})はクレアチンクリアランス(C_{cr})の低下に伴って減少し、消失半減期(T_{1/2})は延長した。C_{max}及びT_{max}には腎機能低下による顕著な影響はなかった。これらの知見から、クレアチンクリアランスの低下した患者ではゼリット(サニルブジン)カプセルの投与量を調節することが望ましい。

サニルブジン40mg経口単回投与時の薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	クレアチンクリアランス		
	>50mL/min (n=10)	26~50mL/min (n=5)	9~25mL/min (n=5)
C _{cr} (mL/min)	104±28	41±5	16±6
CL _{T/F} (mL/min)	335±57	191±39	116±25
CL _R (mL/min)	167±65	73±18	17±3
T _{1/2} (h)	1.7±0.4	3.5±2.5	4.6±0.9

CL_R: 腎クリアランス

【臨床成績】

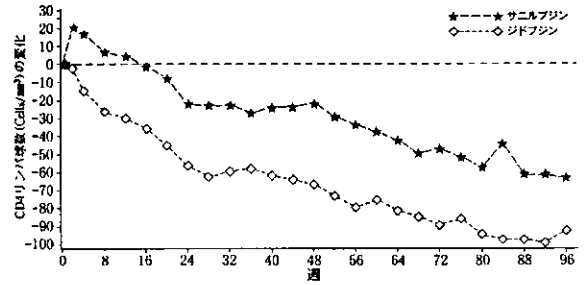
1. 国内臨床試験成績

ジドブジン又はジダノシンに効果不十分、不耐容又は不適格なCD4細胞数500cells/mm³以下のHIV感染症例86例を対象とした臨床第I/II相試験における有効性解析対象76例でのCD4細胞数の推移を主とした全般改善度は、改善以上が24週間投与で39.5%(30/76)、24週間以上の投与例で13.7%(7/51)であった。

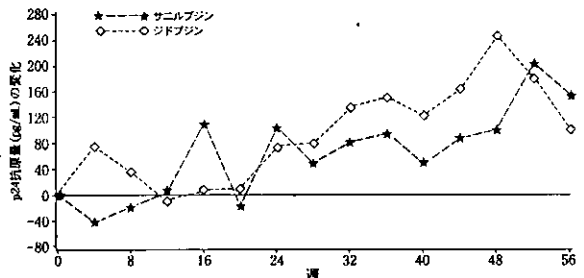
2. 海外臨床試験成績

ジドブジンを6カ月以上投与された症例822例を対象に、本剤に切り替えた群とジドブジンを継続して投与した群を比較した第III相二重盲検比較試験(AI455-019試験¹³⁾)では、本剤80mg/日(体重60kg未満は60mg/日: 体重換算で1.0mg/kg/日)投与群はジドブジン600mg投与群と比較して、AIDS発症の遅延又は延命(p

=0.006)、CD4リンパ球数の改善(p<0.0001)においてジドブジンに比較して本剤の有効性が確認された。CD4リンパ球数平均値の推移を示す。



p24抗原量については本剤投与群がジドブジン投与群に比べ、増加は少ないものの有意差はみられなかった(p=0.28)。



【薬効薬理】

1. 作用機序¹³⁾

サニルブジンはチミンヌクレオシド類似体で、*in vitro*ではヒト細胞中のHIVの複製を阻害する。サニルブジンは細胞のキナーゼによってサニルブジン三リン酸となり、抗ウイルス作用を発揮する。サニルブジン三リン酸がHIVの複製を阻害する作用機序としては次の2とおりが知られている。

- 生体中のデオキシチミン三リン酸と競合してHIV逆転写酵素を阻害する。
- サニルブジンにはDNA鎖伸長のために必要な3'-水酸基が欠落しているため、DNA鎖伸長を終了させてウイルスのDNA合成を阻害する。

2. 抗ウイルス作用¹³⁾

サニルブジンはHIV-1に感染したT細胞及び単球/マクロファージの細胞培養による*in vitro*の試験で抗ウイルス活性を示し(ED₅₀=0.01~4.1μM)、HIV-2に対しても抗ウイルス活性を示した(ED₅₀=0.09μM)。

3. 薬剤耐性^{14)~17)}

*In vitro*試験: HIV-1 HXB2及びIIIb株を用いたサニルブジン耐性株誘導試験で、感受性が1/7~1/30に低下した株が得られ、逆転写酵素にV75T及びI50Tの変異が確認された。この遺伝子変異を組み込んだ株では、ジドブジン及びジダノシンに対する感受性の低下は1/5以内の範囲であった。

臨床試験: サニルブジンを6~28カ月投与した前後に分離した30組のHIV株のサニルブジンに対する感受性を試験したところ、感受性が1/4~1/12に低下した株が3株確認された。しかし、この感受性の変化と関連する逆転写酵素遺伝子の変異は確認されていない。また、サニルブジンを18~22カ月投与した前後に分離した11組のHIV株(このうち9例は以前にジドブジンの投与を受けていた)のうち、ジドブジンに対する感受性の低下(1/9~1/176)が5株、ジダノシンに対する感受性の低下(1/7~1/29)が3株で確認された。

これらの感受性の変化と臨床効果の関係は明らかにされていない。

4. 相互作用^{18)~19)}

PBMC細胞及びU937株を用いたサニルブジンとジドブジンとの*in vitro*の併用試験で、サニルブジンの活性代謝物であるサニルブジン三リン酸の生成が有意に抑制されることが報告されている。一方、CEM-SS細胞を用いた*in vitro*の併用試験で、サニルブジンとジドブジンは相加から拮抗的な抗ウイルス作用が得られたことが報告されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：サニルブジン(sanilvudine)

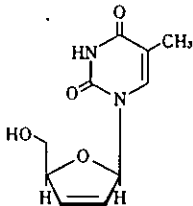
略名：d4T

化学名：(-)-2',3'-ジデヒドロ-3'-デオキシチミジン

分子式：C₁₀H₁₂N₂O₄

※分子量：224.21

構造式：



※性状：サニルブジンは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド又は水にやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はアセトニトリルにやや溶けにくく、ジクロロメタンに溶けにくい。

【承認条件】

- 1)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、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、本剤とジドブジンとの使い分け、及び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、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】

ゼリットカプセル15：60カプセル(瓶入)

ゼリットカプセル20：60カプセル(瓶入)

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) M. Rozencweig et al. : 社内資料(1993)
- 2) M. Rozencweig et al. : 社内資料(1995)
- 3) M. Rozencweig et al. : 社内資料(1993)
- 4) 尾崎千晴 : 社内資料(1996)
- 5) S. Kaul : 社内資料(1993)
- 6) S. Kaul : 社内資料(1993)
- 7) S. Kaul : 社内資料(1993)
- 8) J. S. Janiszewski : 社内資料(1991)
- 9) V. Shah et al. : 社内資料(1993)
- 10) B. Christofalo et al. : 社内資料(1995)
- 11) K. S. Santone : 社内資料(1993)
- 12) D. M. Grasela et al. : 社内資料(1994)
- 13) M. J. M. Hitchcock : Antiviral Chem. Chemother., 2, 125(1991)
- 14) S. F. Lacey et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 38, 1428(1994)
- 15) Z. Gu et al. : Leukemia, 8(Suppl), S166(1994)
- 16) P-F. Lin et al. : J. Infect. Dis., 170, 1157(1994)
- 17) C. A. Deminie et al. : 社内資料(1996)
- 18) P. G. Hoggard et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 41, 1231(1997)
- 19) P-F. Lin et al. : 社内資料(1993)

※※文献請求先

ブリストル・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

® : 登録商標

※※



販売元 **ブリストル・マイヤーズ株式会社**

輸入元 **ブリストル製薬有限公司**
東京都新宿区西新宿6-5-1

360611

日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	08AMY0175
薬価収載	1996年4月
販売開始	1996年4月

規制区分: 劇薬
指定医薬品
要指示医薬品 ^{注1)}
貯法: 遮光、室温保存、 吸湿注意
使用期限: 3年 (外箱に表示の 使用期限内に使用する こと)

抗ウイルス化学療法剤

ハイビッド錠 0.375

Hivid®

ザルシタピン (別名: ジデオキシシチジン、ddC) 製剤



【警告】

- 末梢神経障害があらわれることがあり、本剤の投与継続により非可逆性となることがあるので、四肢末端のしびれ・灼熱感・刺痛感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。
- 肺炎があらわれることがあるので、定期的に血清アミラーゼ、血清リパーゼ等の生化学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。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、嘔吐等の肺炎の発症を示唆する臨床症状がみられた場合には直ちに投与を中止し、生化学的検査 (血清アミラーゼ、血清リパーゼ等) 及び画像診断等による観察を行うこと。
- ウイルス性肝炎等の肝疾患の合併症のある患者において肝機能を著しく悪化させることがあるので、定期的に血清トランスアミナーゼ等の生化学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。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。

【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
- イセチオン酸ペンタミジン投与中の患者 [海外で本剤との併用により劇症肺炎による死亡例が報告されている。]

** 【組成・性状】

販売名	ハイビッド錠0.375	
成分 (1錠中)	有効成分・含有量	ザルシタピン 0.375mg
	添加物	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカ ルメロースナトリウム、褐色酸化鉄、 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、酸化チ タン、ポリエチレングリコール、ポリ ソルベート80、黄色三二酸化鉄、三二 酸化鉄、黒酸化鉄
色・剤形	淡赤灰色フィルムコート錠	
外形	平面	側面
長径	約11.5mm	
短径	約5.4mm	
厚さ	約3.9mm	
平均重量	約206mg	

【効能・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/mm³以下の症候性及び無症候性HIV感染症

注1) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

【用法・用量】

ザルシタピン単独療法

通常成人には、ザルシタピンとして1回0.75mgを1日3回、8時間ごとに経口投与する。

ザルシタピンとジドブジンの併用療法

通常成人には、ザルシタピンとして1回0.75mgとともにジドブジン1回100mgを1日3回、8時間ごとに経口投与する。

【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)

- 末梢神経障害のある患者 [症状を増悪させるおそれがある。]
- CD4リンパ球数が50/mm³未満の患者 [末梢神経障害が発現しやすいとの報告がある。]
- 肺炎又はその既往歴のある患者 [症状を増悪又は再発させるおそれがある。]
- 肝機能障害、肝炎又はアルコール中毒歴のある患者 [症状を増悪させるおそれがある。]
- 腎機能障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 心筋症、うっ血性心不全の患者、又はこれらの既往歴のある患者 [症状を増悪又は再発させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤の単独療法は、ジドブジンが効果不十分な場合又は副作用により使用不適当な場合のみ適用を考慮すること。
- 標準体重と比較して明らかに低い体重の患者には、少量から投与を開始することが望ましい。
- 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。
 - 本剤は動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊娠の可能性のある婦人は、本剤の投与期間中は有効な避妊処置を行うこと。
 - 肺炎、肝障害があらわれ重篤な転帰をとることがあるので、腹痛、悪心、嘔吐、黄疸等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
 - 末梢神経障害 (四肢末端のしびれ・灼熱感・刺痛感等) があらわれることがあり、その発症は投与量に相関していると考えられるので、処方された用量を守ること。
- 本剤等のヌクレオシド類似体の投与により低酸素血症を伴わない乳酸アシドーシス、重度の脂肪肝があらわれることが報告されており、また本剤投与によりB型肝炎合併患者で肝不全が発現し死亡に至ったとの報告がある。肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合には定期的に血清トランスアミナーゼ等の生化学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、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.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
イセチオン酸ペンタミジン (ペナバンパックス)	海外で本剤との併用により劇症肺炎による死亡例が報告されている。

(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
クロラムフェニコール、シスプラチン、ジスルフィラム、エチオナミド、ヒドララジン、イソニアジド、メトロニダゾール、フェニトイン、ピンクリスチン	副作用が相互に増強され、末梢神経障害が発現するおそれがある。
金製剤 金チオリン酸ナトリウム オーラノフィン 等	
アムホテリシンB、プロベネシド、シメチジン	本剤の腎クリアランスを低下させ、末梢神経障害や他の副作用の発現を増加させるおそれがある。
アミノグリコシド系 抗生物質 カナマイシン ゲンタマイシン 等	
マグネシウム又はアルミニウムを含有する制酸剤 酸化マグネシウム 乾燥水酸化アルミニウムゲル 等	本剤の吸収率を低下させるおそれがある。
ジダノシン	副作用が相互に増強され、末梢神経障害、肺炎が発現するおそれがある。
ラミブジン含有製剤	細胞内におけるザルシタピン及びラミブジンの三リン酸化体が減少し、両剤の効果が減弱する可能性があるとして報告されているので、本剤とラミブジンとの併用療法は避けることが望ましい。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

国内における承認時迄及び使用成績調査81例において、副作用は43例(53.1%)に認められた。主な副作用は、LDH上昇11件(13.6%)、AST(GOT)上昇9件(11.1%)、ALT(GPT)上昇9件(11.1%)、血清アミラーゼ上昇7件(8.6%)、赤血球減少(症)5件(6.2%)、白血球減少(症)5件(6.2%)、好酸球増多(症)5件(6.2%)等であった。(第2回安全性定期報告時)

また、米国臨床第Ⅱ/Ⅲ相及び拡大適応試験4,660例において、2,202例(47.3%)に、米国臨床第Ⅲ相試験におけるジダノシンとの併用療法423例において、125例(29.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、末梢神経障害、潰瘍性口内炎、嘔気(悪心)、皮疹、好中球減少、白血球減少、貧血、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等であった。

(1)重大な副作用(1%以上^{注2)}又は頻度不明)

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1)末梢神経障害(四肢末端のしびれ・灼熱感・刺痛感等)(1%以上)があらわれることがある。
- 2)自殺企図、てんかん発作、痙攣(1%以上)、失語症、麻痺、急性精神障害(幻覚、錯乱、妄想、昏迷等)、痴呆等があらわれることがある。

3)食道潰瘍、口腔内潰瘍があらわれることがある。日和見感染に対する治療に反応しない食道潰瘍があらわれた場合には投与を中止すること。

4)肺炎(出血性)があらわれることがある。

5)低酸素血症を伴わない乳酸アシドーシス、重度の脂肪肝、重篤な肝障害があらわれることがある。

6)心筋症、心不全、くも膜下出血があらわれることがある。

7)アナフィラキシー反応があらわれることがある。

8)急性腎不全があらわれることがある。

9)聴力喪失があらわれることがある。

(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上 ^{注2)}	頻度不明
精神神経系	頭痛、抑うつ	ふらつき、緊張亢進、振戦、攣縮、運動失調、協調異常、言語障害、音声障害、多動、寡動、偏頭痛、神経痛、神経炎、眩暈、集中力低下、性欲減退、健忘、傾眠、不安、不眠、激越、神経過敏、躁状態、多幸症、離人症
消化器	口内炎(アフタ性、潰瘍性)、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、便秘	食欲不振、嚥下困難、消化管潰瘍、消化管出血、舌潰瘍、食道痛、歯肉疾患、口渇、唾液増加、唾液腺腫大、消化不良、鼓腸、腹部膨満感、おくび、大腸炎、直腸痛、肛門痛、痔疾、血便
脾臓	血清アミラーゼ値の上昇	血清リパーゼ値、トリグリセライド値の上昇、血清カルシウム値の減少
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-Pの上昇	γ-GTP、LDHの上昇、黄疸、肝炎、肝腫、胆囊炎、AI-P減少
循環器		心悸亢進、不整脈、心房細動、頻脈、高血圧、失神
過敏症	発疹、痒疹、蕁麻疹	光線過敏症
腎臓		腎囊胞、腎結石、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿、排尿困難、尿閉、膀胱痛、頻尿、多尿
呼吸器		咳、鼻炎、チアノーゼ、咽頭炎、呼吸困難、咯血、胸部うっ血、副鼻腔炎、ラ音、喘鳴
血液	貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、好酸球増多	MCV上昇、リンパ節症、鼻出血、紫斑、血栓、顆粒球増多、ヘモグロビン血症、血小板変化、白血球変化
内分泌	血糖上昇	血糖低下、痛風、高尿酸血症、低リン酸血症、多飲症
皮膚		皮膚炎、皮膚乾燥、脱毛、紅斑性発疹、瘡瘍、水疱性皮疹、フレグモーネ、口唇疱疹、膿疱性皮疹、カンジダ症、爪の異常、皮膚亀裂、皮膚潰瘍
筋骨格	関節痛、CK(CPK)上昇	筋肉痛、関節炎、筋炎、四肢等の疼痛、骨痛、滑液包炎、筋脱力
感覚器		眼球乾燥、視力異常、結膜炎、結膜変色、眼の異常(炎症、痒痒、疼痛、過敏、充血、出血、涙液増加等)、瞳孔調節障害、耳の障害(耳痛、耳鳴等)、味覚倒錯、味覚消失、嗅覚倒錯
電解質異常		高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症

注2) 米国における臨床試験結果による頻度

	1%以上 ^(注2)	頻度不明
その他	発熱、疲労	悪寒、体重減少、倦怠、無力症、全身浮腫、顔面痛、胸部痛、四肢冷感、インフルエンザ様症状、発汗、潮紅、悪液質、性器の潰瘍・浮腫・痒痒・疼痛

注2) 米国における臨床試験結果による頻度

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ので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)動物実験で催奇形作用が報告されているので、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。

[ラットで、吸収胚数の増加、胎児奇形(400mg/kg/日以上)、胎児体重減少、胎児奇形(眼開存、小下顎症、口蓋裂、小脳症)、出生児の生存率減少、成長抑制(2,000mg/kg/日)、水頭症、学習・記憶能低下等(1,000mg/kg/日)が、マウスで、胎児体重減少、胎児奇形(ラットの奇形と類似)(400mg/kg/日以上)が報告されている。]

(2)授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ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、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[国内での使用経験はない。]

8.その他の注意

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において1.5 μ g/mL以上の用量で、マウスを用いた小核試験において骨髄毒性を示す投与用量(4,500mg/kg)で、マウスBALB/c-3T3細胞を用いたトランスフォーメーション試験において125 μ g/mL以上で変異原性を示したとの報告がある。

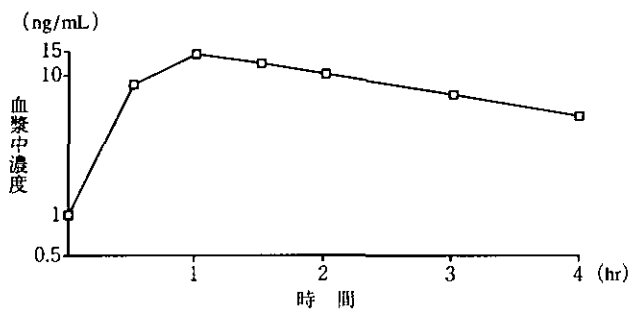
【薬物動態】

<日本人における成績>

血中濃度¹⁾

エイズ又はエイズ関連症候群(ARC)患者9例にザルシタピンとして1回0.75mgを1日3回(8時間間隔)長期経口投与したとき、ザルシタピンは速やかに吸収され、投与後平均1.1時間で最高血漿中濃度約15.5ng/mLを示し、半減期は約1.8時間(8例)であった。

図 反復投与後の血漿中濃度



<外国人における成績(参考)>

1.血中濃度

エイズ又はエイズ関連症候群(ARC)患者20例にザルシタピンとして1.5mg(0.375mg \times 4)を単回経口投与したとき、投与後平均0.8時間で最高血漿中濃度約25.2ng/mLを示し、半減期は約1.9時間であった。

2.食事の影響

HIV感染患者(n=20)にザルシタピンとして1.5mg(0.375mg \times 4)を単回投与した際の平均最大血漿中濃度は、絶食時投与の25.2ng/mL(変動係数35%)から、食物摂取後投与の15.5ng/mL(変動係数24%)へと39%減少し、最大血漿中濃度到達時間は絶食時投与の平均0.8時間から食物摂取後投与の平均1.6時間へと約2倍遅延した。AUCは、72ng \cdot hr/mL(変動係数28%)から62ng \cdot hr/mL(変動係数23%)へと14%減少した。これらの変動の臨床的影響は解明されていない。

3.分布^{2,3)}

HIV陽性患者9例にザルシタピンとして(0.06mg/kg又は0.09mg/kg)を4時間ごと、2週間静脈内投与したとき、2週目の投与後2~3.5時間での脳脊髄液濃度は血漿中濃度との比で0.09~0.37(平均0.2)であった。

また、妊娠37~42週での通常分娩又は帝王切開により得られた胎盤での本剤の移行を検討したところ、母側から胎盤へ単純拡散による速やかな移行が認められた。

4.代謝・排泄

HIV陽性患者6例に¹⁴C-ザルシタピン(1.5mg)を経口投与したとき、投与後120時間までに投与量の76%が尿中に、7.8%が糞中に回収された。なお、そのほとんどは投与後24時間以内に排泄された。

また、HIV陽性患者4例に¹⁴C-ザルシタピン(1.5mg)を経口投与したとき、投与後48時間までに尿中に排泄された放射能の83%が未変化体ddC、11%が代謝物ddUであった。

【臨床成績】

<日本人における成績>

国内においてザルシタピンの単独療法並びにジドブジンとの併用療法の2つの臨床試験を実施した。

1.ザルシタピン単独療法¹⁾

ジドブジンが無効、不耐容、投与不適格のエイズ又はエイズ関連症候群(ARC)患者24例を対象に、ザルシタピン1回0.75mgを1日3回8時間ごとに24週間投与した。その結果、有効性の評価が可能であった21例中、CD4リンパ球数が投与前値に比較し25/mm³かつ25%以上増加し、それが4週間以上持続した症例は1例(4.8%)、不変の状態を維持した症例は16例(76.2%)であった。また、17例(81.0%)は病勢の進行の指標である日和見感染・悪性新生物の発現がなかった。

2.ザルシタピンとジドブジンとの併用療法⁴⁾

CD4リンパ球数が100~500/mm³のHIV感染症患者27例を対象に、ザルシタピン1回0.75mgとジドブジン1回100mgを1日3回8時間ごとに24週間投与した。その結果、有効性の評価が可能であった24例中、CD4リンパ球数が投与前値に比較し25/mm³かつ25%以上増加し、それが4週間以上持続した症例は12例(50.0%)、不変の状態を維持した症例は12例(50.0%)であった。また、21例(87.5%)は病勢の進行の指標である日和見感染・悪性新生物の発現がなかった。

<外国人における成績(参考)>

海外におけるザルシタピン単独療法及びジドブジンとの併用療法の臨床試験の結果は、下記の通りであり、ザルシタピンのHIV感染症患者に対する臨床上的有効性が確認された。

1.ザルシタピンの単独療法試験^{5,6)}

ジドブジン前治療歴が1年以上で、投与前CD4リンパ球数<200/mm³、13歳以上のエイズ又はARC患者59例を対象に、ザルシタピン1回0.75mgを1日3回52週間投与した。その結果、死亡あるいはエイズによる日和見感染・悪性新生物の発現を認めた症例は19例(32.2%)であった。死亡例数は10例(16.9%)であり、このうちエイズ患者は9例中2例(22.2%)、ARC患者は50例中8例(16.0%)であった。本剤投与による1年間の推定生存率は81%であった。また、ジドブジンが無効、不耐容のエイズ又は投与前CD4リンパ球数 \leq 300/mm³、13歳以上のHIV感染症患者237例を対象に、ザルシタピン1回0.75mgを1日3回投与した。その結果、病勢の進行(日和見感染、悪性新生物)例数と死亡例数は、それぞれ115例(48.5%)及び88例(37.1%)であり、1年間あたりの発現率及び死亡率は、それぞれ66.4/100人 \cdot 年及び35.1/100人 \cdot 年であった。

2. ギルシタピンとジドブジンの併用療法試験^{7,8)}

18歳以上で、ジドブジン前治療歴のない投与前CD4リンパ球数 $\leq 200/\text{mm}^3$ のエイズ又はARC患者10例を対象に、ギルシタピン1回0.01mg/kgとジドブジン1回100mgを1日3回投与した。その結果、有効性の評価が可能であった8例で投与後12週においてCD4リンパ球数の増加が7例認められ、そのうち4例は $50/\text{mm}^3$ 以上の増加であった。

また、13歳以上で、ジドブジン前治療歴が24週以上、投与前CD4リンパ球数 $\leq 200/\text{mm}^3$ の無症候性HIV感染症患者又は投与前CD4リンパ球数 $\leq 300/\text{mm}^3$ の症候性HIV感染症患者423例を対象に、ギルシタピン1回0.75mgとジドブジン1回200mgを1日3回投与した。その結果、日和見感染や悪性新生物又は死亡に関する12ヵ月の推定無症率は73%であり、死亡例数は78例(18.4%)であった。また、併用療法におけるCD4リンパ球数の減少抑制効果、p24抗原量の減少効果はギルシタピン単独療法に比較し、優れた成績を示した。(日本ではジドブジン600mg/日との併用は承認されていない。)

【薬効薬理】

1. 作用機序⁹⁻¹²⁾

ギルシタピンは天然にあるDNA合成の構成成分の前駆体ヌクレオシド、2'-デオキシシチジンの類似体であり、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染細胞内で細胞性酵素によりリン酸化され、活性型であるジデオキシシチジン-5'-三リン酸体(ddCTP)になる。ddCTPはウイルスがRNAをDNAへ逆転写するために必須な逆転写酵素を拮抗的に阻害し、また、デオキシシチジン-5'-三リン酸(dCTP)の代わりにウイルス新生DNA中に取り込まれ、ヌクレオチド3'端の3'-水酸基が欠失してDNA鎖伸長を停止することにより、ウイルスの増殖を阻害する。

2. 抗ウイルス作用^{9,13,14)}

ギルシタピンは*in vitro*でヒトTリンパ球及びヒト単球/マクロファージにおけるHIVの複製を通常、0.01~0.5 μM で50%阻害(ID₅₀)あるいは95%以上阻害(ID₉₅)する。また、ヒトT細胞株ATH8及びMT4培養細胞を用いた系で、ウイルス感染させた細胞を50%防衛する濃度(ID₅₀)と非感染細胞(正常細胞)の生細胞数を50%減少させるのに要する濃度(TD₅₀)の比を指標とした選択性指数(TD₅₀/ID₅₀)は175、120と良好な選択性を示した。

3. 薬剤耐性¹⁵⁻¹⁷⁾

ギルシタピン耐性HIV変異株の発現は、逆転写酵素の65番目、69番目、74番目、75番目、184番目及び215番目のアミノ酸変異に関連することが報告されている。

4. 交差耐性¹⁸⁾

逆転写酵素の69番目のアミノ酸の突然変異は、ギルシタピンに特異的にみられる。また、65番目、74番目、75番目及び184番目の変異はジダノシン(ddI)に対する耐性に関与し、75番目の変異はスタブジン(d4T)に対する耐性と65番目及び184番目の変異はラミブジン(3TC)の耐性に関与している。

HIV逆転写酵素阻害剤とHIVプロテアーゼ阻害剤との交差耐性は薬剤が作用する酵素が異なるため、発現する可能性は低い。

5. T細胞及び末梢血単球に対する影響¹⁹⁾

ギルシタピンは*in vitro*でHIVの正常ヒトT細胞に対する感染及び細胞変性作用を阻害するのに必要な濃度の10~20倍の濃度でも、正常ヒトT細胞の*in vitro*免疫反応性に対しほとんど影響を与えなかった。

【承認条件】

再審査の期間の終了(平成18年4月23日)までの間、本薬が投与された全症例を市販後調査の対象とし、以下の点について重点的に情報の収集・提供に努めること。

- 1) 本薬の適正な用法・用量
- 2) 既に判明している以外の薬剤との相互作用
- 3) 本薬に耐性のエイズウイルスの出現状況

また、本薬の使用に当たって患者への十分な説明の上での同意(インフォームド・コンセント)を必ず得るよう投与を行う医師に要請すること。

【包装】

ハイビッド錠0.375:100錠(バラ)

【主要文献】

- 1) 鳥田 馨, 他: 化学療法の領域11:1802, 1995
- 2) Yarchoan R., et al.: Lancet 1:76, 1988
- 3) Bawdon R. E., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol. 167:1570, 1992
- 4) 鳥田 馨, 他: 化学療法の領域11:1983, 1995
- 5) Fischl M. A., et al.: Ann. Int. Med. 118:762, 1993
- 6) Abrams D. I., et al.: N. Engl. J. Med. 330:657, 1994
- 7) Meng T. C., et al.: Ann. Int. Med. 116:13, 1992
- 8) Fischl M. A., et al.: Ann. Int. Med. 122:24, 1995
- 9) Herdewijn P., et al.: J. Med. Chem. 30:1270, 1987
- 10) Chen M. S., et al.: Biochem. Pharmacol. 36:4361, 1987
- 11) Hao Z., et al.: Mol. Pharmacol. 34:431, 1988
- 12) Mitsuya H., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 84:2033, 1987
- 13) Richman D. D., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 31:1879, 1987
- 14) Balzarini J., et al.: Biochem. Pharmacol. 37:2847, 1988
- 15) Shirasaka T., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90:562, 1993
- 16) Zhang D., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 38:282, 1994
- 17) Gu-Z., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 38:275, 1994
- 18) Moyle G. J., et al.: Immunology & Infectious Diseases. 5:170, 1995
- 19) Mitsuya H., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 83:1911, 1986

*【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒104-8301 東京都中央区京橋 2-1-9
電話: 0120-189706
Fax: 0120-189705

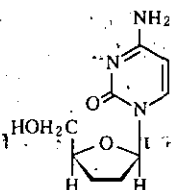
**【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ギルシタピン (Zalcitabine)

略名: ddC

化学名: (+)-2',3'-dideoxycytidine

構造式:



分子式: C₉H₁₃N₃O₃

分子量: 211.22

性状: 白色の微細な粉末。水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくい。

融点: 214~215℃

* 製造発売元



中外製薬株式会社
東京都北区浮間5-5-1

ローソグループ

® 登録商標

35002119

抗ウイルス化学療法剤

レトロビルカプセル

Retrovir® Capsules

ジドブジンカプセル

別名: アジドチミジン, AZT®

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: 遮光した気密容器、室温保存
 使用期限: 包装に表示

承認番号	21100AMZ00044000
薬価収載	1987年10月
販売開始	1987年11月
再審査結果	1994年12月
効能追加	1990年8月
国際誕生	1987年3月

【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/mm³未満又はヘモグロビン値が7.5g/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)。

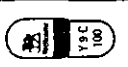
※※【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1カプセル中にジドブジン100mgを含有する。添加物としてトウモロコシデンプン、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、青色二号、ゼラチン、酸化チタンを含有する。

2. 性状

接合部分に青色の封をした白色(不透明)/白色(不透明)の硬カプセル剤であり、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	外形	重量
レトロビルカプセル	WELLCOME Y9C 100		280mg

【効能・効果】

HIV感染症

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/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¹⁾。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】

通常、成人には他の抗HIV薬と併用して、ジドブジンとして1日量500~600mgを2~6回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜減量する。

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/mm³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7.5g/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7.5~9.5g/dL)及び好中球減少(750~1000/mm³)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²⁾、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/mm³未満又はヘモグロビン値が9.5g/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B₁₂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/mm³未満又はヘモグロビン値が7.5g/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にのみ、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
ベンタミジン、 ピリメタミン、 スルファトキサゾール、 トリメプリーム合剤、 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	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 ³⁾ 。	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 ⁴⁾ 。	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 ⁵⁾ 。	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 ⁶⁾ 。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三リン酸化体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サニルブジン三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^{※)}、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%)
- 2) うっ血性心不全(頻度不明^{※)}
- 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^{※)}

4) てんかん様発作(頻度不明^{※)})

5) 肺炎(頻度不明^{※)})

(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 ^{※)}
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、暖気、歯肉出血、直腸出血、口内潰瘍
全身症状	頭痛(5.73%)	発熱、倦怠感	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、鬱縮、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、咽頭炎、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、視聴、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⁷⁾。]
- (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. 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) *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⁹⁾。
- (2) がん原性試験で試験末期に雌動物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^{9)、10)}。
 - 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。

【薬物動態】

<日本人における成績>¹¹⁾

HIV感染者6例に対し、ジドブジン100mg1日4回とラミブジン150mg1日2回を25日間以上連続経口投与した時のジドブジン、ラミ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。ジドブジンは投与後0.8時間で最高血漿中濃度(C_{max})が平均0.55±0.26μg/mLに達し、半減期は平均1.1時間であった。

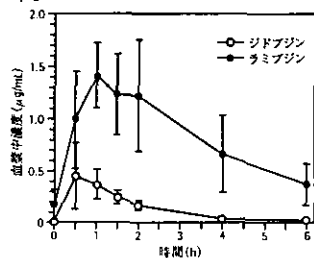


図-1 血漿中薬物濃度の推移(6例の平均値±標準偏差)

表-1 薬物動態パラメータ(6例の平均値±標準偏差)

	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄ (μg·h/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg·h/mL)
ジドブジン	0.549±0.261	0.8±0.3	1.1±0.1	0.858±0.266	—
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

<外国人における成績>

1. 吸収

(1) 血中薬物動態

成人HIV感染者にジドブジンを反復経口投与後のC_{max}及びAUCは、2mg/kgを8時間毎~10mg/kgを4時間毎の投与量範囲で投与量に比例して増加し、0.5~1.5時間で最高濃度に達し、半減期約1時間(0.78~1.93時間)で消失した。また、ジドブジンを静脈内投与した場合、投与量1~5mg/kgの範囲で線形の薬物動態を示し、半減期は平均1.1時間(0.48~2.86時間)であった。全身クリアランス(CL)は1900mL/min/70kg、みかけの分布容積(V_d)は1.6L/kgであった¹²⁾。参考までに、総説にまとめられた薬物動態パラメータを表-2に示す¹³⁾。

表-2 ジドブジンの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

CL (L/h/kg)	1.3±0.3
V _d /F (L/kg)	3.0±0.6
V _{dss} (L/kg)	1.6±0.6
t _{1/2z} (h)	1.1±0.2
F (%)	63±13
K _a (h ⁻¹)	6.3±2.7
C _{max} * (μmol/L)	2.0
C _{min} * (μmol/L)	0.2

V_d/F: 見かけの分布容積

V_{dss}: 定常状態での分布容積

t_{1/2z}: 終末相における消失半減期

F: 生物学的利用率

a: 100mg単回経口投与時

(2) 活性体の細胞内濃度¹⁴⁾

HIV陽性患者にジドブジン1回300mgを1日2回反復経口投与時の血漿中濃度は、投与1時間後に最高濃度2.59±0.52μmol/Lを示し、投与後12時間ではほぼ消失した。同時に測定した細胞内三リン酸化体(AZTP)は、投与後2~4時間で最高濃度を示し、投与後12時間では最高濃度のおよそ1/2の濃度であった。

(3) バイオアベイラビリティ¹²⁾

成人HIV感染者にジドブジン250~1250mgを4時間毎に経口投与した場合の生物学的利用率は平均65%(52~75%)であった。

(4) 食事の影響

8例のHIV感染者に対し高脂肪食(脂肪50%、蛋白質28%、炭水化物22%、総カロリー945kcal)摂取直後にジドブジン100mg又は250mgを経口投与した場合、空腹時に比べC_{max}が50%低下し、最高血中濃度到達時間(T_{max})が約3倍有意に遅延した¹⁵⁾。11例のHIV感染者において蛋白食(蛋白質25%)摂取直後にジドブジン200mgを経口投与した場合は、C_{max}が68%低下し、平均滞留時間(MRT)が1.2倍遅延したが、AUC、T_{max}、終末相における半減期及び腎クリアランスに有意な変化は認められなかった¹⁶⁾。

2. 分布

髄液中への移行が認められ、2mg/kg経口投与1.8時間後におけるジドブジンの髄液中/血漿中濃度比は0.15であり、2.5及び5.0mg/kg静脈内投与2~4時間後の髄液中/血漿中濃度比はそれぞれ0.20及び0.64であった¹²⁾。

*in vitro*におけるジドブジンの血漿蛋白結合率は34~38%であり、結合部位置換による薬物相互作用は予想されない¹²⁾。また、結合蛋白はアルブミンと同定された¹⁷⁾。

3. 代謝・排泄

ジドブジンは吸収後、主にUDP-glucuronosyl transferaseによってグルクロン酸抱合をうけ、主代謝物3'-azido-3'-deoxy-5'-O-β-D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV)に速やかに代謝される。また、副代謝経路として3'-amino-3'-deoxy-thymidine (AMT)及びそのグルクロン酸抱合体(GAMT)に代謝される経路も存在する¹²⁾。静脈内投与後のGZDVのAUCは未変化体のAUCの約3倍であり、AMTのAUCは未変化体のAUCの1/5であった。HIV感染者にジドブジンを経口投与後の未変化体及びGZDVの尿中排泄率はそれぞれ14%及び74%であった。ジドブジンの腎クリアランスは400mL/min/70kgと算出され、糸球体濾過及び能動的尿細管分泌による排泄機構が示唆される¹²⁾。

4. 腎機能障害者における薬物動態¹²⁾

腎機能障害を有する成人HIV感染者(平均クレアチニンクリアランス18±2mL/min)に、ジドブジン200mgを単回経口投与した時、腎機能が正常な患者での半減期が1.0時間であったのに対し、腎機能障害患者では1.4時間であり、AUCは正常患者の約2倍であった。また、GZDVの半減期は正常患者で0.9時間であったのに対して8.0時間に延長し、AUCは17倍であった。血液透析又は腹膜透析で病状を維持している重度の腎疾患患者には1回100mgを6~8時間毎に投与することが望ましい。

5. 小児等における薬物動態¹²⁾

生後6ヵ月~12歳の小児HIV感染者に80~160mg/m²を6時間毎に静脈内投与した時、ジドブジンは二相性に消失し、終末相の平均半減期及び全身クリアランスは1.5時間及び30.9mL/min/kgであった。これらは該当する成人での成績とほぼ同じであった(1.1時間、27.1mL/min/kg)。

【臨床成績】

日本人における臨床試験は例数が少ないため、海外での臨床試験結果を以下に記す。

なお、投与前CD4リンパ球数500/mm³以上のHIV感染者については、有効性及び安全性は確認されていない。

<海外において実施された比較試験の成績>¹⁸⁾

1. ジドブジンとラミブジンの併用療法によるHIV感染症の進展に関する比較検討¹⁸⁾

欧米で行われた4つの二重盲検比較試験についてmeta-analysisを行った。ジドブジン1回200mg1日3回にラミブジン1回150mg又は300mg1日2回を併用投与した群(ラミブジン併用群)における症例数は569例、ジドブジン1回200mg1日3回の単独投与又はジドブジンにザルシタピンを併用投与した群(比較対照群)は316例で、両群の患者背景には差を認めなかった。試験期間中、CDC分類のB/Cあるいは新たなB/C症状に進展した患者数は計118例、また、Cへの進展は計28例に認められた。meta-analysisの結果、ラミブジン併用群は比較対照群に比し、CDC分類のB/Cへの進展は49%減少し(p<0.0001)、CDC分類Cへの進展は66%減少した(p=0.003)。

2. HIV感染症に対するジドブジンとジダノシン又はザルシタピンの併用療法とジドブジン単独投与の無作為二重盲検比較試験(Delta試験)¹⁹⁾

(1) ジドブジン治療経験の無いCD4リンパ球数50/mm³以上のエイズ患者並びに350/mm³以下の症候性、無症候性HIV感染症患者2124例を対象とした比較試験において、ジドブジン1回200mg/日3回を単独(ジドブジン単独群700例)、ジドブジンにジダノシン1回200mg/日2回を併用(ジダノシン併用群718例)、又は、ジドブジンにザルシタピン1回0.75mg/日3回を併用(ザルシタピン併用群706例)で、30ヵ月間(中間値)投与した。ジダノシン併用群及びザルシタピン併用群の死亡率はそれぞれ42%、32%でジドブジン単独群に比較して有意に低かった(p<0.0001, p=0.003)。ジドブジン治療歴が少なくとも3ヵ月以上の患者1083例においては、ジドブジン単独群(355例)とジダノシン併用群(362例)若しくはザルシタピン併用群(366例)の死亡率には有意差は認められなかったが(p=0.14)、ジドブジン治療歴の有無に関わらず、全症例を対象に解析した結果、ジダノシン併用群及びザルシタピン併用群の死亡率はそれぞれ33%、21%であり、ジドブジン単独群に比較して有意に低かった(p<0.001, p=0.008)。

(2) ジドブジン単独群に比較して、ジダノシンの併用又はザルシタピンの併用による新たな副作用の発現は認められなかった。

3. エイズ患者又は進行したARC患者におけるジドブジンの投与量変更に関する臨床試験

(1) エイズ患者及び進行性ARC患者320例を対象とした二重盲検比較試験において、ジドブジン1回300mgを1日2回12時間毎(2回投与群162例)又は1回100mgを1日6回4時間毎(6回投与群158例)を48週間投与した。死亡症例数及び日和見感染症発症例数等について、両群間に差は認められなかった(表-3)。

表-3 死亡症例数及び日和見感染症発症例数等

	2回投与群 (n=162)	6回投与群 (n=158)
死亡症例数	5	5
日和見感染症発症例数	33	29
平均体重増加量(第20週) (kg)	1.9	3.2
CD4リンパ球増加量 (mm ³)	22(最高値、第4週)*	29(最高値、第8週)*

*両群共に16-24週の間ベースラインまで減少し、以降更に減少した。

(2) 副作用発現頻度について、両群間に差は認められなかった(表-4)。

表-4 副作用発現頻度

	2回投与群 (n=162)	6回投与群 (n=158)
貧血	Hgb<8.0g/dL 14%	16%
好中球減少	<1000/mm ³ 42%	42%
嘔気	15%	18%
頭痛	12%	11%
無力症	6%	5%
筋肉痛	1%	5%
嘔吐	4%	4%

4. エイズ患者に対するジドブジンの減量投与方法による無作為割り付け試験²⁰⁾

(1) エイズ患者524例を対象とした比較試験において、ジドブジン1回250mgを1日6回4時間毎(高用量群262例)又は1回200mgを1日6回4時間毎を4週間、その後1回100mgを1日6回4時間毎(低用量群262例)8.3ヵ月間(中間値)投与した。追跡調査を行った32.5ヵ月間における死亡症例数は高用量群188例、低用量群169例、また、推定生存率は高用量群52% (18ヵ月)、27% (24ヵ月)、低用量群63% (18ヵ月)、34% (24ヵ月)であり、低用量群においても有効性を認めた。

(2) 低用量群ではジドブジンによる副作用のため投与中止した症例は77例と少なかった。貧血及び好中球減少の発現率は低用量群は29% (77/262)、37% (96/262)で高用量群の39% (101/262)、51% (134/262)に比べ低かったが、頭痛の発現率は高用量群の68% (177/262)に比べ低用量群78% (205/262)で高かった。その他の副作用発現率に両群間で差は認められなかった。

5. 無症候性HIV感染症患者における二重盲検比較試験²¹⁾

(1) 無症候性HIV感染症患者(投与前CD4リンパ球数500/mm³以下)1338例を対象とした比較試験(ジドブジン500mg/日群453例、同1500mg/日群457例、プラセボ群428例)において、ジドブジン1回100mg又は300mg、又はプラセボを1日5回4時間毎(夜間を除く)41~52週投与した。その結果、両ジドブジン群において重症ARC又はエイズへの進行率(ジドブジン500mg/日群、同1500mg/日群、プラセボ群: 3.8% vs 4.2% vs 8.9%)にも有効性を認め、またCD4リンパ球数及び血清中p24抗原量にも効果がみられた。

(2) 貧血及び好中球減少の発現率はそれぞれジドブジン500mg/日群1.1% (5/453)、1.8% (8/453)、同1500mg/日群6.4% (29/457)、6.4% (29/457)、プラセボ群0.2% (1/428)、1.6% (7/428)であった。ジドブジン投与した群において、有意に発現率の高い副作用は無効性、頭痛、倦怠感、食欲不振、便秘、嘔気、嘔吐、めまいであった。

注) 外国人における成績である。

【薬効薬理】

1. 作用機序²²⁾

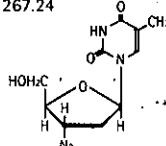
ジドブジン(AZT)はヒト免疫不全ウイルス感染細胞内で、細胞性酵素によりリン酸化され、活性型の三リン酸化体(AZTTP)となる。AZTTPはウイルス逆転写酵素を競合的に阻害し、またデオキシチミジン三リン酸の代わりにウイルスDNA中に取り込まれて、DNA鎖伸長を停止することによりウイルスの増殖を阻害する。AZTTPのウイルス逆転写酵素に対する親和性は、細胞性DNAポリメラーゼより約100倍強いので、正常細胞に比し、選択性の高い抗ウイルス作用を示す(ヒトリンパ球系H9細胞増殖に対するin vitroでのID₅₀値は267µg/ml)。

2. 抗ウイルス作用

- (1) ジドブジンのヒト免疫不全ウイルスに対するin vitroにおけるID₅₀値は、CD4リンパ球系細胞を用いた系では0.13µg/ml以下であった²³⁾。
- (2) マウスにマウスレトロウイルス(Rauscherマウス白血病ウイルス)を接種し、接種4時間目より、ジドブジンを1.0mg/mlの割合で飲用水に混入して投与した実験では、平均脾臓重量、脾臓細胞感染率、及び血中ウイルス力価が対照群に比し著しく低下した。また感染後生存日数も延長した²⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ジドブジン(Zidovudine)
化学名: 3'-アジド-2'-デオキシチミジン
分子式: C₁₀H₁₃N₃O₄
分子量: 267.24



性状: 白色〜微黄白色の粉末で、においはない。
エタノール(95)にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。
光によって分解する。
融点: 124~126°C

※【包装】

レトロビルカプセル: 100カプセル (10カプセル×10) PTP

【主要文献】

- 1) Carpenter, C. C. J., et al.: JAMA, 277(24), 1962-1969(1997)
- 2) 木村 哲ほか: Intern. Med., 31(7), 871-876(1992)
- 3) Sahai, J., et al.: J. Infect. Dis., 169, 1103-1107(1994)
- 4) Norvir PDR 52版(1998)
- 5) Burger, D. M., et al.: Antimicrob. Agents' Chemother., 37(7), 1426-1431(1993)
- 6) Burger, D. M., et al.: Pharm. Weekbl., 126(19), 454-461(1991)
- 7) Gerschenson, M., et al.: AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES, 16(7), 635-644(2000)
- 8) Sim, S. M., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 32, 17-21(1991)
- 9) Diwan, B. A., et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 161(1), 82-99(1999)
- 10) Ayers, K. M., et al.: Fundam. Appl. Toxicol., 38, 195-198(1997)
- 11) 木村 哲ほか: 化学療法領域, 14, 1419-1432(1998)
- 12) Retrovir PDR 52版(1998)
- 13) Acosta, E. P., et al.: Clin. Pharmacokinet., 30, 251-262(1996)
- 14) Barry, M. G., et al.: AIDS, 10(12), 1361-1367(1996)
- 15) Unadkat, J. D., et al.: AIDS, 4(3), 229-232(1990)
- 16) Sahai, J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 33, 657-660(1992)
- 17) Luzier, A., et al.: Antiviral Res., 21, 267-280(1993)
- 18) Staszewski, S., et al.: AIDS, 11(4), 477-483(1997)
- 19) Delta Coordinating Committee: Lancet, 348(9023), 283-291(1996)
- 20) Fischl, M. A., et al.: N. Engl. J. Med., 323(15), 1009-1014(1990)
- 21) Volberding, P. A., et al.: N. Engl. J. Med., 322(14), 941-949(1990)
- 22) Furman, P. A., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 83(21), 8333-8337(1986)
- 23) Mitsuya, H., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 82(20), 7096-7100(1985)
- 24) Ruprecht, R. M., et al.: Nature, 323(6087), 467-469(1986)

※【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)

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

6RC0044

®登録商標

**2004年1月改訂(第8版)
*2003年3月改訂

日本標準商品分類番号	87625
------------	-------

貯法	気密容器
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示

承認番号	21000AMY00263000
薬価収載	1998年11月
販売開始	1998年12月
国際誕生	1996年6月

抗ウイルス化学療法剤
劇薬、指定医薬品、要指示医薬品^(注)

ビラミュン錠200 Viramune® Tablets 200

(ネビラピン製剤) ®=登録商標

(注) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること



【警告】

(1) 皮膚障害

本剤の投与により、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜炎候群(Stevens-Johnson症候群)、過敏症候群を含め、重篤で致死的な皮膚障害が発現することがあるので、次の事項に注意すること。

- 1) 本剤による発疹は、投与開始後概ね18週までに(重篤な発疹は投与開始後概ね6週までに)発現する場合が多いので、当該期間中は特に観察を十分に行うこと。
- 2) 重篤な発疹、又は以下の症状を伴う発疹が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
発熱、水疱、口内病変、結膜炎、顔面や四肢等の腫脹、筋肉痛、関節痛、又は全身倦怠感
なお、必要に応じ、専門医を受診させるなど適切な処置を行うこと。
- 3) 投与中止後も症状が増悪するおそれがあるので、患者の状態を十分観察すること。
- 4) 本剤の投与により重篤な発疹、又は全身症状を伴う発疹が発現した患者には、再投与しないこと。

(2) 肝機能障害

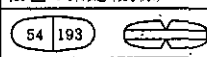
本剤の投与により、肝不全などの重篤で致死的な肝機能障害が発現することがあるので、次の事項に注意すること。

- 1) 投与開始に際しては肝機能検査を含む臨床検査を実施し、更に投与開始後6カ月間は少なくとも1カ月に1回、定期的かつ必要に応じて肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- 2) 異常が認められた場合(γ-GTPを除く)には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 投与中止後も症状が増悪するおそれがあるので、患者の状態を十分観察すること。
- 4) 本剤の投与により肝機能障害が発現した患者には再投与しないこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本剤の投与により重篤な発疹、又は全身症状を伴う発疹が発現した患者(「警告」の項参照)
- (3) 重篤な肝機能障害のある患者
- (4) 本剤の投与により肝機能障害が発現した患者(「警告」の項参照)
- (5) ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (6) 経口避妊薬を投与中の患者(避妊を目的とするホルモン療法も含む)(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名	ビラミュン錠200
成分・含量	1錠中ネビラピン 200mg
添加物	結晶セルロース、乳糖、ポビドンK25、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
剤形	白色の素錠(割線)
外形	
長径	19.1mm
短径	9.3mm

厚さ	6.5mm
重さ	800mg
識別コード	54 193

【効能・効果】

HIV-1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/mm³以下もしくはHIV RNA量5000copies/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薬と併用すること。

【用法・用量】

通常、成人にはネビラピンとして1回200mgを1日1回、14日間経口投与する。その後、維持量として1日400mgを2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は少なくとも1種類の抗レトロウイルス剤(ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤又はHIVプロテアーゼ阻害剤)と必ず併用投与し、単独投与しないこと。
[単独投与すると、いずれの症例においても本剤に耐性を示すウイルスが急速に出現することが報告されている。]
(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) HIV治療に対して種々の国際的なガイドラインが出されており、現時点では、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬である本剤でHIV治療を行う際には、2種類のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との併用が推奨されている。
[ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との2剤併用(ネビラピン+ジドブジン)より、3剤併用(ネビラピン+ジドブジン+ジダノシン)で優れた臨床効果が得られている。]
- (3) ネビラピンは他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬と交叉耐性を示すことがある。
[非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対して交叉耐性を示すHIVウイルス株が認められたとの報告がある。]
- (4) 本剤の投与は1日200mgより開始し、1日400mgの維持量に増量するが、発疹が発現した場合には、発疹が完治するまで本剤の投与量を増量しないこと。
- (5) 7日間以上本剤を中止した患者に対して投与を再開する場合には、導入期の用法・用量から始めること。

【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) 肝機能障害又はその既往歴のある患者
[肝機能障害を増悪させることがある。また、本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。](薬物動態の項参照)
 - (2) 腎障害又はその既往歴のある患者
[本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。](薬物動態の項参照)
 - (3) HIVプロテアーゼ阻害剤を投与中の患者
[併用投与により、これらの薬剤の血中濃度が低下した(AUCの低下：インジナビル28%、サキナビル24%、リトナビル10%)との報告がある。](「相互作用」の項参照)

- ** (4) CD4値の高い患者(女性: 250/mm³以上、男性: 400/mm³以上)
(「重要な基本的注意」の項参照)
- ** (5) 女性の患者(「重要な基本的注意」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)
(7) 小児等(「小児等への投与」の項参照)
(8) 高齢者(「高齢者への投与」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) 本剤は現在国内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。
2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
3) 本剤はHIV-1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。

- ** (4) 本剤の主な副作用は発疹であること。本剤による発疹は投与開始後概ね18週までに(重篤な発疹は投与開始後概ね6週までに)発現しているため、当該期間中は特に注意すること。また、発疹が発現した場合には、直ちに担当医に報告すること。
5) 本剤の投与により、肝不全などの重篤な肝機能障害の発現が報告されていること。
6) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への感染の危険性を減少させることは明らかでないこと。
7) 本剤を処方どおり毎日服用すること。また、医師の指示なしに用量を変更しないこと。さらに、服用し忘れた場合には、気づいたときにすぐに服用し、決して次回服用時に2回量を服用しないこと。
8) 本剤は他の薬剤と相互作用を示す可能性があるため、他の薬剤の服用の有無について担当医に報告すること。(「相互作用」の項参照)
9) 本剤の服用中は経口避妊薬又は他のホルモン療法を避妊目的に使用しないこと。(「相互作用」の項参照)
- (2) 本剤による治療を開始する前に、併用する個々の抗レトロウイルス剤に関する製品情報を必ず確認すること。
(3) 抗レトロウイルス療法により得られる便益の持続時間は限られているので、本剤による治療中に疾患の進展が認められた場合には、他の抗レトロウイルス療法への変更を考慮すること。
(4) 避妊が目的でないホルモン療法(経口避妊薬を含む)を受けている患者においては、ホルモン療法の治療効果を確認すること。(「相互作用」の項参照)

- ** (5) CD4値の高い患者(女性: 250/mm³以上、男性: 400/mm³以上)では、低い患者に比べて本剤による肝機能障害の発現率が高いことから、CD4の測定とともに肝機能検査を合わせて行うこと。また肝機能検査値の異常が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。
- ** (6) 発疹の副作用の発現に伴って肝機能障害の副作用が発現する症例が報告されているため、発疹があらわれた患者では肝機能検査も合わせて行うこと。
- ** (7) 女性の患者では、本剤による発疹や発疹に伴う肝機能障害の発現率が高いことから、本剤を女性に投与する場合は、発疹や肝機能障害の発現に十分注意すること。

** 3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A及びCYP2Bで代謝される。

(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
ケトコナゾール(経口剤: 国内未発売)	併用によりケトコナゾールの血中濃度が低下し(AUCの低下: 63%)、また本剤の血中濃度が上昇(15~28%)したとの報告があるため、併用しないこと。	本剤はCYP3Aを誘導し、また代謝される(自己誘導)が、ケトコナゾールは当該酵素の阻害剤である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬(避妊を目的とするホルモン療法も含む)	本剤が経口避妊薬の血中濃度を低下させることがあるため、併用しないこと。	機序不明

(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
HIVプロテアーゼ阻害剤 1) インジナビル 2) サキナビル 3) リトナビル	これらの薬剤の血中濃度が低下した(AUCの低下: インジナビル28%、サキナビル24%、リトナビル10%)との報告があるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤はCYP3Aを誘導し、また代謝される(自己誘導)が、これらの薬剤は当該酵素により代謝される。
CYP3A酵素阻害剤 1) シメチジン 2) マクロライド系抗生物質 3) イトラコナゾール	本剤の定常状態における最低血中濃度が上昇したとの報告(シメチジンとの併用: 7%、マクロライド系抗生物質との併用: 12%、イトラコナゾールとの併用: 17%)があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、副作用の発現に注意し、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤はCYP3Aを誘導し、また代謝される(自己誘導)が、シメチジン、マクロライド系抗生物質及びイトラコナゾールは当該酵素の阻害剤であり、リファンピシン等は当該酵素を誘導剤である。また、セイヨウオトギリソウに含有される成分が、当該酵素を誘導するとの報告がある。上記以外にも、併用薬剤がCYP3Aで代謝を受ける場合には相互に影響を受ける可能性があると考えられる。
CYP3A酵素誘導剤 1) リファンピシン 2) リファブチン(国内未発売)	リファンピシンとの併用において定常状態における本剤のAUCが58%、最高血中濃度が50%、最低血中濃度が68%低下したとの報告がある。またリファブチンとの併用において有意ではないが定常状態におけるリファブチンのAUCが12%増加し、最低血中濃度は3%低下し、最高血中濃度は有意に20%増加したとの報告がある。リファブチンの活性代謝物濃度に変化は見られなかった。また、本剤の全身体クリアランスが9%増加した。以上のことから併用の開始、用量の変更並びに中止時には、副作用の発現に注意し、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	
他のCYP3A酵素で代謝を受ける薬剤	併用薬剤の血中濃度又は本剤の血中濃度に変動するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	
** ワルファリン	血液凝固時間が変化することがあるため、プロドロンビン時間の变化に十分注意すること。	本剤はCYP3Aによるワルファリン(R-ワルファリン)の代謝に影響を与える可能性があると考えられる。

4. 副作用

* 海外で実施された臨床試験のうち安全性評価対象となった839例中289例(34.45%)に副作用が認められた。(承認時)

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群): これらの重篤な発疹は本剤投与開始後概ね6週までに発現するケースが多いので、この期間は特に観察を十分に行い、重篤な発疹、又は以下の症状を伴う発疹が発現した場合には、本剤の投与を中止

すること。また、このような患者には再投与しないこと。

発熱、水疱、口内病変、結膜炎、顔面や四肢等の腫脹、筋肉痛、関節痛、又は全身倦怠感
 なお、必要に応じ、専門医を受診させるなど適切な処置を行うこと。また、投与中止後も症状が増悪するおそれがあるので患者の状態を十分観察すること。

****2) 過敏症候群：**初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う過敏性の重篤な過敏症状(薬剤性過敏症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

****3) 肝炎(劇症肝炎を含む)、肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P、総ビリルビン等の上昇)、黄疸、肝不全：**定期的、かつ必要に応じて検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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) 顆粒球減少、うつ病、幻覚、錯乱、脱水症、心筋梗塞、出血性食道潰瘍、全身痙攣、髄膜炎：これらの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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状(発疹、蕁麻疹、血管浮腫等)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

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
循環器		潮紅、顔脈、心悸亢進、起立性低血圧、肺塞栓症	
消化器	嘔気(5.4%)	下痢、嘔吐、消化不良、腹痛、潰瘍性口内炎、食欲不振、鼓腸放屁、血清アミラーゼ上昇、便秘、歯肉炎、唾液増加、嚥下障害、胃潰瘍(出血性)、直腸出血、食欲亢進、痔炎、胃炎、口渇、直腸障害	
精神神経系	傾眠(5.4%)	頭痛、めまい、神経過敏、不眠症、思考異常、激越、緊張亢進、感情不安定、不随意筋収縮、末梢神経障害、知覚減退、運動過多、不安、異夢、偏頭痛、眩暈、昏迷、言語障害、神経障害、多幸症、記憶力低下、感情鈍麻、悪夢、インポテンス、リビド減退、精神運動発達障害、攻撃性反応	
*皮膚	発疹(11.0%)	瘡癩、紫斑、皮膚疾患、皮膚剝離、皮膚変色、脱毛、湿疹	斑状丘疹性皮疹、紅斑性発疹
感覚器		味覚倒錯、味覚喪失、感覚異常、結膜炎、視力異常、羞明、耳鳴、眼球乾燥	
肝臓		肝腫、胆嚢炎	
腎臓		低リン酸血症、乏尿、尿管腎障害	腎機能異常
*血液		貧血、リンパ節症	好酸球増加
筋・骨格		CK(CPK)上昇、筋肉痛、関節痛、筋力低下	
呼吸器		咳、咽頭炎、上気道炎、呼吸困難	

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
その他	疲労(5.0%)	発熱、多汗、悪寒、倦怠感、体重減少、疼痛、顔面浮腫、胸痛、副鼻腔炎、アレルギー反応、背部痛、ほてり、頻尿、インフルエンザ様症候群、虚血性壊死、高トリグリセライド血症、月経異常、膿瘍、尿路感染、寄生虫感染、モニリア症、中耳炎、単純疱疹、鼻出血、鼻炎、人格障害、光線過敏性反応、神経炎	

5. 高齢者への投与

一般に、高齢者では生理機能(肝機能、腎機能)が低下しているので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 動物実験(ラット、ウサギ)において、以下のことが報告されているので、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。

1) ラットの受胎能及び一般生殖能試験において、50mg/kg以上で交尾率、妊娠率、着床数及び生存胎児数の低下、着床前死亡率及び吸収胚率の上昇、新生児数減少と生後体重の増加抑制がみられた。

2) ラット及びウサギの胎児器官形成期投与試験において、催奇形性は認められなかったが、高用量群(50mg/kg及び300mg/kg)で母動物及び胎児に体重低下や生存胎児数の減少がみられた。

3) ラットの周産期及び授乳期投与試験では、100mg/kgで母動物は18匹中16匹が死亡した(一般状態の悪化による切迫屠殺を含む)。40mg/kgでは次世代児の体重、4日生存率、離乳率の低下がみられ、その生殖能にも影響が認められた。

(2) 母乳中へ移行することが認められているので、本剤服用中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

* (1) 症状

本剤の過量服用により浮腫、結節性紅斑、疲労、発熱、頭痛、不眠、嘔気、肺浸潤、発疹、眩暈、嘔吐、トランスアミナーゼ値上昇、体重減少の発現が報告されている。

* (2) 処置

過量服用の場合には、一般的な胃洗浄、支持療法、対症療法を行うこと。

9. その他の注意

ラット及びマウスに長期投与したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの試験成績がある。

【薬物動態】

1. 日本人における成績

健康成人男性に本剤50、100、200、400mgを単回経口投与した場合、Cmax、AUC_{0-∞}は投与量に比例して増加した。なお、半減期は約40時間であった。

用量(mg)	例数	Cmax(μg/mL)	Tmax(hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	CL/F(mL/hr/kg)	Vdss/F(L/kg)	T _{1/2} (hr)
50	6	0.7±0.1	2.8±1.5	33.0±5.6	25.1±3.9	1.4±0.1	39.6±8.0
100	6	1.2±0.2	2.2±1.0	77.1±21.1	22.0±5.9	1.4±0.2	46.9±12.7
200	6	2.3±0.3	2.2±1.5	172.4±37.6	19.3±3.3	1.3±0.1	47.1±7.2
400	6	3.9±0.6	5.7±5.1	282.6±31.8	23.1±3.3	1.3±0.1	39.6±2.2

また、HIV感染患者にネビラピン200mg/日を2週間、300mg/日を4週間、400mg/日を4週間の計10週間、経口投与した時の最低薬物血漿中濃度はそれぞれ2.8±0.6μg/mL(n=10)、3.5±0.7μg/mL(n=7)、4.7±1.2μg/mL(n=6)であった。

2. 外国人における成績^{1)~3)}

吸収及び生物学的利用率

健康成人男性(n=15)及び女性(n=15)にネビラピン200mgを単回経口投与した時の最高血漿中濃度(約2.0±0.4μg/mL)は、投与後4時間までに得られ、半減期は44時間であった。

性別	Cmax(μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	CL/F(mL/hr/kg)	Vdss/F(L/kg)	T _{1/2} (hr)
男性	1.9±0.3	130.4±27.4	19.9±3.9	1.38±0.11	47.1
女性	2.1±0.4	147.2±42.4	24.6±7.7	1.54±0.12	41.2
全体	2.0±0.4	138.8±36.1	22.2±6.5	1.46±0.14	44.0±12.9

また、HIV感染患者に本剤400mg/日を投与した場合の定常状態における血漿中濃度は4.5±1.9μg/mL(n=242)であった。健康成人に本剤50mgを錠剤又は内服液として単回投与し、静脈内投与時の薬物動態と比較して求めた生物学的利用率はそれぞれ93±9%、91±8%であった。

3. 腎疾患患者

クレアチニンクリアランス値の低下が軽度(50~80mL/min)、中等度(30~50mL/min)、高度(30mL/min以下)の腎機能障害及び腎不全あるいは透析を必要とする重症腎不全の23名の腎障害患者と8名の健康成人(クレアチニンクリアランス値が80mL/min以上)において経口投与後の薬物動態を比較したとき、軽度、中等度、高度の腎機能障害患者との間に差は見られなかった。しかし、透析腎不全患者において本剤を一週間以上投与した場合のAUCは43.5%減少し、血漿中に水酸化代謝物が増加した。

4. 肝疾患患者

肝機能障害患者10名と健康成人8名で経口投与後の薬物動態を比較した。軽度及び中等度(Child-Pugh分類スコア7以下)の患者では本剤の投与量の調整は必要なかった。しかし、Child-Pugh分類スコア8で中等度から高度の腹水を伴う患者一人では、肝機能の悪化が本剤の血中濃度増加を招くことが示唆された。

5. 分布

健康成人男性(n=3)にネビラピン30mgを静脈内投与したときの見かけの分布容積(Vdss)は、1.21±0.09L/kgであり、広く組織に分布することが示唆された。ネビラピンの血漿蛋白結合はヒト血漿中において、1~10μg/mLの濃度範囲では、約60%であった。

6. 代謝

ヒトin vivo試験及びヒト肝ミクロゾーム試験からネビラピンはテトクロームP450により酸化的代謝を受け数種の水酸化代謝物になる。ネビラピンの酸化的代謝には、P450のCYP3A4、CYP2B6及びCYP2D6が主に関与していた。またネビラピンはそれ自身肝テトクロームP450の誘導剤であり(自己誘導)、反復投与後(200mg/日2週間投与し、その後400mg/日2週間投与)のクリアランスは単回投与時と比べ1.5から2倍に増加し、半減期は約45時間から約25~30時間に短縮した。性差はみられない。

7. 排泄

健康成人に本剤投与(200mg/日2週間投与し、その後400mg/日2週間投与)後、¹⁴C-ネビラピン50mgを投与し、肝代謝酵素誘導後の薬物体内動態を検討した。総放射能の91.4%が排泄され、主な代謝経路は尿(81.3%)であり、糞中には10.1%排泄された。尿中に排泄された放射能の約3%は未変化体であり、ほとんどは水酸化体とそのグルクロン酸合体であった。ネビラピンの薬物動態に加齢の影響はみられないが(18~68歳)、小児患者においては成人より消失が早かった。

8. 食事の影響

健康成人を対象にネビラピン200mg時の吸収に及ぼす食事と制酸剤の影響を検討した。その結果、食後もしくは制酸剤服用時のネビラピンの薬物動態は絶食時に比べて、吸収速度を減少させ、Tmaxの延長とCmaxのわずかな減少がみられたが、AUCには影響を及ぼさなかった。

【臨床成績】

1. 臨床効果³⁻⁴⁾

日本人における臨床試験は現在進行中のため、参考までに海外で実施された主な臨床試験成績を以下に示す。なお、本剤の承認された用法・用量は維持量として1日400mgである。

- 1) 既にスクレオシド系逆転写酵素阻害剤による治療を受けており、CD4陽性細胞数が350/mm³以下のHIV-1感染患者398例を対象に「ジドブジン600mg/日+ジダノシン400mg/日」又は「ネビラピン400mg/日+ジドブジン600mg/日+ジダノシン400mg/日」を二重盲検法により48週間投与した。その結果、投与40~48週におけるCD4陽性細胞数の平均変化量において3剤併用群は2剤併用群に比し有意な増加が認められた。また、HIV RNA量も同様に3剤併用群は2剤併用群に比し有意な減少を示した。
- 2) 未治療でCD4陽性細胞数が200~600/mm³のHIV-1感染患者151例を対象に「ネビラピン400mg/日+ジドブジン600mg/日+ジダノシン400mg/日」、「ネビラピン400mg/日+ジドブジン600mg/日」もしくは「ジドブジン600mg/日+ジダノシン400mg/日」を二重盲検法により52週間投与した。その結果、3剤併用群では投与40~52週において45%の患者でHIV RNA量が検出限界(20copies/mL)以下に減少した。この成績は他の2つの併用群に比し有意に優れていた。

【薬効薬理】

1. 作用機序⁵⁻⁷⁾

ネビラピンは非スクレオシド系の逆転写酵素阻害剤で、HIVのタイプ1(HIV-1)の逆転写酵素を阻害し、ウイルス増殖を阻害する。スクレオシド系逆転写酵素阻害剤とは作用機序が異なり、核殻とは異合せず、逆転写酵素の疎水ポケット部分に結合し、逆転写酵素の核殻活性を阻害する。HIV-2逆転写酵素やヒトDNAポリメラーゼの活性は阻害しない。また本薬はスクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対して耐性を獲得したHIV-1の突然変異株に対しても有効であり、またスクレオシド系逆転写酵素阻害剤やHIV-1プロテアーゼ阻害剤と併用することにより、HIV-1逆転写酵素阻害に対する相加・相乗効果が認められた。

2. HIV-1増殖阻害作用(in vitro)^{5,8)}

ネビラピンはHIV-1増殖に伴うヒトT細胞株c8166の細胞変性及びCD4⁺HeLa細胞におけるブラック形成を阻害し、そのIC₅₀値はそれぞれ40nM及び15nMであった。

3. 免疫系及び造血系に対する影響(in vitro)

ネビラピンのヒトT細胞に対する細胞毒性作用⁹⁾、骨髄由来細胞の増殖抑制作用、免疫抑制作用は本薬の抗ウイルス作用に比べて極めて弱かった。

4. 耐性及び交叉耐性(in vitro)^{5,9)}

ネビラピンの使用によりHIV-1の耐性株が発見する。この耐性は主にHIV-1の逆転写酵素の181番目及び(または)106番目のアミノ酸の変異による。ネビラピン単独及びネビラピンとジドブジンの併用による治療を行った患者から単離したHIV-1では、治療開始直後からネビラピンに対する感受性の低下が観察され、8週間以内にすべての患者から単離したHIV-1に耐性及び交叉耐性が観察された。また、ネビラピン耐性患者から単離したHIV-1では、79%が逆転写酵素の181番目のアミノ酸に変異が認められ、それ以外にも103、106、108、188、190番目のアミノ酸に変異が認められた。一方、ネビラピンとジドブジンの同剤耐性患者から単離したHIV-1では、アミノ酸の変異パターンが異なり、181番目のアミノ酸に変異は認められず、103、106、188、190番目のアミノ酸に変異が認められた。ネビラピンとジドブジンの併用治療は、ネビラピン耐性株またはジドブジン耐性株の出現に影響を与えなかった。ネビラピン+ジドブジンの2剤併用治療、ジダノシン+ジドブジンの2剤併用治療、ネビラピン+ジダノシン+ジドブジンの3剤併用治療を行った患者にお

いて、6カ月間薬物治療を行った後で血漿中からHIV-1を単離できた(HIV-1が増殖した)のは42%の患者であった。その内訳は、ネビラピン+ジドブジンが69%(11/16)、ジダノシン+ジドブジンが47%(9/19)、ネビラピン+ジダノシン+ジドブジンが21%(5/24)であり、3剤併用した方が2剤併用よりHIV-1の増殖が観察された割合は低かった。ネビラピン+ジドブジン群及びネビラピン+ジダノシン+ジドブジン群の患者でそれぞれ増殖し単離することができたHIV-1については、すべてネビラピンに対する耐性が認められた。ネビラピンに耐性を示したHIV-1では逆転写酵素アミノ酸にK103N、Y181Cの変異が最も多く共通して認められた。なお、ジドブジンに対する耐性を持ったHIV-1が単離できた割合は、ジダノシン+ジドブジン群よりネビラピン+ジドブジン群の方が低く、ネビラピン+ジダノシン+ジドブジン群では認められなかった。また、ジダノシンに対する耐性はいずれの投与群からも単離できたHIV-1においても認められなかった。すなわち、HIV-1耐性株発現の進展は、ネビラピン単剤よりも2剤併用、2剤併用よりも3剤併用治療の方が遅らせることができた。なお、ネビラピン投与によるHIV-1逆転写酵素遺伝子変異とネビラピン感受性の臨床的相関は確立されていない。ネビラピンと他の非スクレオシド系逆転写酵素阻害剤との交叉耐性が観察されている。ネビラピンとスクレオシド系逆転写酵素阻害剤やHIV-1プロテアーゼ阻害剤とは作用部位が異なり、両者の間には交叉耐性は生じにくい。ジドブジン耐性株に対してネビラピンは効果を示し、逆にネビラピン耐性株はジドブジンに対して感受性を持つことが観察されている。

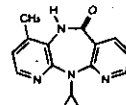
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ネビラピン(JAN)

Nevirapine(JAN)

化学名：11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-one

化学構造式：



分子式：C₁₅H₁₄N₄O

分子量：266.30

性状：

- ・白色の粉末で、においはない。
- ・アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：244.7~247.5℃

分配係数：1.8(1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

無包装状態の本品を高湿度(93%RH、25℃)の条件下で1カ月間保存した時、溶出率の遅延が認められているので、保存には注意すること。

【承認条件】

1. 本剤を使用する場合は、皮疹に留意して、皮疹等の副作用が発生した場合には必ず副作用報告を行うよう。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について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。
2. 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。
3. 臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的(3カ月に1回程度を目標)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、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】

ピラミューン錠200：60錠(瓶)

【主要文献】

- 1) Lamson M J et al : Abstract, Amer. Assoc. Pharm. Sci. Annual Meeting, Miami, FL, Nov 5-9, 1995
- 2) 米国添付文書
- 3) D'Aquila R T et al : Annals of Internal Medicine 124, 1019, 1996
- 4) Montaner J S G. et al : JAMA 279(12), 930, 1998
- 5) Richman D et al : Antimicrob. Agents Chemother. 35, 305, 1991
- 6) Cohen K A et al : J. Biol. Chem. 266, 14670, 1991
- 7) Kopp E B et al : Nucleic Acids Res. 19(11), 3035, 1991
- 8) Mertzburg V J et al : Science 250, 1411, 1990
- 9) Richman D et al : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 11241, 1991

【文献請求先】

日本ベリンガーインゲルハイム株式会社 学術情報部
〒101-0064 東京都千代田区猿樂町2丁目8番8号
住友不動産猿楽町ビル

日本ベリンガーインゲルハイム株式会社
兵庫県川西市矢間3丁目10番1号

承認番号	21100AMY00227000
薬価収載	1999年9月
販売開始	1999年9月

抗ウイルス化学療法剤

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

ストックリン®カプセル 200

貯法：室温保存
 使用期間：18 箇月
 使用期限：外箱に表示

STOCRIN® Capsules 200
 エファビレンツカプセル

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 ※※(2) テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン及びメシル酸ジヒドロエルゴタミンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

※ **【組成・性状】**

販売名	ストックリン®カプセル200
剤形	硬カプセル剤
有効成分の名称	エファビレンツ
含量	200mg
添加物	乳糖、カルボキシメチルスターチ Na、ステアリン酸 Mg、ラウリル硫酸ナトリウム(カプセル本体)
外観色調	キャップ/ボディ：暗黄色/暗黄色
識別コード	3809
カプセル号数	0号

【効能・効果】

HIV-1 感染症

【用法・用量】

通常、成人にはエファビレンツとして600mgを1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は、単独で投与しないこと。また、他の治療が無効の場合に本剤を単独で追加投与しないこと。本剤による治療は、患者に未投与の1種類以上の抗レトロウイルス薬(ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤又は HIV プロテアーゼ阻害剤)との併用により開始すること。本剤と併用する抗レトロウイルス薬の選択にはウイルスの交差耐性の可能性を考慮すること。〔本剤を単独療法として投与する場合、耐性ウイルスが急速に出現する。〕
 (2) 薬剤への忍容性がないために併用療法中の抗レトロウイルス薬の投与を中断する場合は、全ての抗レトロウイルス薬を同時に中止するよう十分に考慮すること。不忍容の症状が消失した際は全ての抗レトロウイルス薬の投与を同時に再開すること。〔抗レトロウイルス薬の間欠的単独療法及び逐次的再導入は、薬剤耐性突然変異ウイルスの出現の可能性が増加するため望ましくない。〕
 (3) 神経系の副作用の忍容性を改善するため、治療当初の2~4週間及び神経系の副作用が継続する患者では、就寝時の投与が推奨される。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

【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) 肝障害のある患者 (慢性肝疾患患者における使用経験が少なく、安全性が確立していない。また、本剤は主にチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) を介して代謝されることが報告されている。)

※※(2) B型、C型肝炎感染の既往のある患者あるいはその疑いのある患者 (肝機能障害が発現・増悪するおそれがある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕)

(3) 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) 本剤の国内臨床試験は実施されていないために海外臨床試験のデータに基づき記載している。
 (2) 何らかの理由により本剤の投与を中断する場合は、他の抗レトロウイルス薬の投与中止を十分に考慮すること。同様に、併用している抗ウイルス療法が一時的に中止される場合は、本剤の投与も中止すること。全ての抗レトロウイルス薬の投与を同時に再開すること。
 (3) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し、同意を得た後、使用すること。
 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) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明である。
 3) 本剤が性的接触又は血液汚染による他の人への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、処方通りに毎日服用すること。本剤は、常に他の抗レトロウイルス薬と併用しなければならないこと。また、担当医への相談なしで、用量を変更したり治療を中止しないこと。
 5) 本剤は他の薬剤と相互作用を示す可能性があるため、他の薬剤の服用の有無について担当医に報告すること。
 6) 本剤をアルコール又は中枢神経作用薬と併用するとき、相対的に中枢神経系効果が増強されるので注意すること。
 7) 本剤はめまい、集中力障害、嗜眠状態を引き起こすことがある。これらの症状があらわれた場合は、自動車の運転や機械の操作等、潜在的な危険のある労働を避けること。
 8) 動物実験で胎児に奇形が認められているため、本剤を投与中の女性は妊娠を避けさせるようにすること。本剤投与中に妊娠した場合は担当医に報告すること。
 (4) 発疹：本剤に関する臨床試験において軽・中等度の発疹が報告されており、一般に投与開始2週間以内に発現し、通常は投与継続中に1ヵ月以内で消失する。適切な抗ヒスタミン薬もしくはコルチコステロイドの投与が忍容性の改善を促し、発疹の消失を早めることがある。本剤投与患者の1%未満で、水疱、湿性の落屑又は潰瘍形成を伴った重度の発疹が報告されている。多形紅斑又は皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) の発現率は0.14%であった。水疱、落屑、粘膜波及又は発熱に関連する重度の発疹が発現した患者では本剤の投与を中止すること。
 (5) 精神神経系症状：精神病あるいは薬物乱用の既往歴のある患者に自立的に、妄想及び不穏な行動が報告された (本剤を投与された患者1,000例につき約1例から2例)。また、対照群患者及び本剤投与群患者両群ともに重度の急性うつ病 (自殺願望及び自殺企図を含む) がまれに報告された。妄想、不穏な行動及び重度の急性うつ病 (自殺願望及び自殺企図を含む) が発現した患者には、本剤の投与中止を考慮すること。本剤を投与している患者の52%に精神神経系症状が報告された。これらの症状の主なものは、めまい、集中力障害、傾眠、異夢及び不眠であった。比較対照臨床試験では、これらの症状は本剤1日600mgを投与された患者の2.6%、対照群の患者の1.4%で重度であった。臨床試験では、本剤を投与された患者の2.6%が精

神経系症状のために投与を中止した。精神神経系症状は一般に投与開始1~2日後に発現し、通常は投与継続中に2~4週間で消失する。これらの副作用の忍容性を改善するために、治療の最初の数週間及びこれらの症状の発現が継続する患者には、就寝時の投与が推奨される。〔副作用〕の項参照)

(6) B型、C型肝炎感染の既往のある患者あるいはその疑いのある患者、及び肝毒性が知られている薬剤の投与を受けている患者では肝酵素のモニタリングが推奨される。血清トランスアミナーゼの正常範囲の上限より5倍以上の上昇が持続している患者では、本剤による重篤な肝毒性発症のリスクより本剤の有用性が上回ると判断された場合にのみ投与すること。

(7) 本剤を投与している患者では、コレステロールのモニタリングを考慮すること。〔本剤を投与された数名の非感染ボランテアに10~20%の総コレステロール上昇が認められた。また、本剤を非空腹時の患者に投与した際、血清トリグリセライド及びコレステロールの軽微な上昇が認められた。しかしながら、これらの知見の意義は不明である。本剤の総コレステロール、LDL及びHDLコレステロールに対する影響についてはあまりよく特定されていない。〕

3. 相互作用

※※本剤は、チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) 酵素誘導剤である。CYP3A4の基質である他の化合物は、本剤と併用して投与すると血漿中濃度が低下することがある。

※※〔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
テルフェナジン、 トリルダン、 アステミゾール、 ピスマナール、 シサブリド、 アセナリン、 リサモール、 トリアゾラム、 ハルシオン等、 ミダゾラム、 ドルミカム、 酒石酸エルゴタ ミン・無水カフェ イン、 カフェルゴット、 メシル酸ジヒド ロエルゴタミン、 ジヒデルゴット	これらの薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(不整脈、持続的な鎮静、呼吸抑制)が起こる可能性がある。	CYP3A4 に対する競合による。

※※〔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
インジナビル	インジナビル(800mg、8時間毎)と本剤を併用して投与した場合、酵素誘導の結果としてインジナビルのAUC及びCmaxが各々約31%、16%減少した。従って、本剤とインジナビルを併用投与する場合は、インジナビルの用量を8時間毎に800mgから1,000mgに増量すること。本剤はインジナビルと併用投与した場合には用量調節の必要はない。	
リトナビル	非感染ボランテアにおいて本剤600mg(1日1回、就寝時投与)とリトナビル500mg(12時間毎投与)について試験を行ったとき、併用の忍容性は良好ではなく、高頻度の臨床的有害事象(例:めまい、嘔気、異常感覚)及び臨床検査値異常(肝酵素上昇)が認められた。本剤をリトナビルと併用する場合は肝酵素のモニタリングが推奨される。	

サキナビル	サキナビル(1,200mg 1日3回、ソフトゲル製剤)と本剤を併用した場合、サキナビルのAUC及びCmaxが各々62%、45~50%減少したとの報告がある。併用するプロテアーゼ阻害剤がサキナビルのみの場合には本剤の使用は推奨されない。	
リファンピシン類	非感染ボランテア12例ではリファンピシンにより本剤のAUCが26%、Cmaxが20%減少した。リファンピシンと併用投与する場合、本剤の投与量を800mg/日に増加すること。本剤とリファンピシンを併用投与する場合、リファンピシンの用量調節は推奨されない。非感染ボランテアに対する臨床試験において、本剤はリファブチンのCmax及びAUCをそれぞれ32%及び38%低下させた。リファブチンは本剤の薬物動態に対して、意味ある影響を及ぼさなかった。	
クラリスロマイシン	本剤400mg 1日1回とクラリスロマイシン500mg 12時間毎1週間併用した場合、本剤がクラリスロマイシンの薬物動態に対して有意な影響を及ぼした。本剤と併用した場合に、クラリスロマイシンのAUC及びCmaxが各々39%、26%減少する一方で、クラリスロマイシン水酸化代謝物のAUC及びCmaxが各々34%、49%増加した。このようなクラリスロマイシンの血漿中濃度の変化の臨床的意義は不明である。非感染ボランテアの46%で本剤とクラリスロマイシンを投与中に発疹が発現した。本剤はクラリスロマイシンと併用投与した場合には用量調節は推奨されない。クラリスロマイシンの代替薬を考慮すること。	
経口避妊薬	経口避妊薬のエチニルエストラジオール成分についてのみ試験が行われている。エチニルエストラジオールの単回投与後のAUCは本剤により増加した(37%)。エチニルエストラジオールのCmaxには有意な変化は認められなかった。これらの作用の臨床的意義は不明である。本剤のCmax又はAUCに対するエチニルエストラジオールの単回投与の影響は認められなかった。本剤と経口避妊薬の併用による相互作用の可能性は十分に検討されていないため、経口避妊薬に加えて信頼できる防衛的避妊法(コンドーム)を用いること。	