

ZIAGEN[®]

abacavir sulfate ³⁰⁰mg

※ **【警告】****過敏症：**

1. 海外の臨床試験において、本剤投与患者の約5%に**過敏症**の発現を認めており、まれに致死的となることが示されている。本剤による過敏症は、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。
2. 本剤による過敏症では**以下の症状が多臓器及び全身に発現する。**
 - 皮疹
 - 発熱
 - 胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛 等)
 - 疲労感、倦怠感
 - 呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳 等)等このような症状が発現した場合は、**直ちに担当医に報告させ、本剤による過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止すること。**
3. 過敏症が発現した場合には、**決してアバカビル製剤(本剤又はエプジコム錠)を再投与しないこと。**本剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死に至る可能性がある。
4. 呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えられる症状が発現した場合あるいは胸部X線像異常(主に浸潤影を呈し、限局する場合もある)が認められた場合でも、**本剤による過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。**
5. 患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、**アバカビル製剤(本剤又はエプジコム錠)を二度と服用しないよう十分指導すること。**

(「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)

※ **【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[本剤の投与に際しては、本剤の服用経験を必ず確認し、本剤による過敏症の既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと。]
(「警告」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)
- (2) 重度の肝障害患者[血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]

抗ウイルス化学療法剤

薬価基準収載

劇薬 指定医薬品 処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

ザイアジエン[®]錠**Ziagen[®] Tablets**一般名:硫酸アバカビル
/Abacavir Sulfate



C O N T E N T S

開発の経緯及び特徴2
開発の経緯及び特徴2
ザリアジェン錠をご処方される先生方へ2

Drug Information3
警告、禁忌3
組成・性状・効能・効果、用法・用量4
使用上の注意5
有効成分に関する理化学的知見10

相互作用11
併用注意(併用に注意すること)11

臨床成績12
HIV感染症患者を対象とした多施設共同オープン試験12
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した
アバカビル併用(3剤併用)とプラセボ併用との二重盲検比較試験
(参考:海外データ)(試験No.CNAAB3003)14
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
(参考:海外データ)(試験No.CNA30021)15

副作用及び臨床検査値異常17
使用成績調査及び市販後臨床試験(第8回安全性定期報告時)17

体内薬物動態19
吸収19
分布25
代謝(参考:海外データ)26
排泄(参考:海外データ)26

非臨床試験27
薬効薬理27
一般薬理28
毒性29

ザリアジェン錠/エプジコム錠による過敏症についての患者説明用資料30

取扱い上の注意/包装/関連情報33
取扱い上の注意33
包装33
薬価基準33
関連情報33
製造販売元の名称及び住所33

主要文献34

開発の経緯及び特徴

警告、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分留意してください。

開発の経緯及び特徴

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療は多剤併用療法が推奨されている。しかし、その問題点として、現存する抗HIV薬では交差耐性や副作用等の理由により併用できない組み合わせがあること、1日に服用する薬剤数の多さに加え、各薬剤の用法が多様であるため、服薬アドヒアランス^{注)}(コンプライアンス)を長期間維持・向上させることが非常に困難であることがあげられている。こうしたことから、既存の薬剤のなかでの組み合わせでは治療上大きな制約があり、新しい抗HIV薬の開発が強く望まれている。

ザイアジェン錠(硫酸アバカビル製剤)はグラクソ・スミスクライン社が開発した新しいヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)であり、海外臨床試験において、HIV感染症に対し、本剤を含むNRTI 3剤による併用療法の有効性が認められている。

また、第8回安全性定期報告時の使用成績調査及び市販後臨床試験において269例中、140例(52.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは発疹28例(10.4%)、高脂血症22例(8.2%)、嘔気21例(7.8%)であった。海外臨床試験では、本剤によるHIV感染症の治療中に報告された有害事象の主なものは、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振などの消化器症状、疲労感、発熱、頭痛、嗜眠などであった。また重大な副作用として、海外臨床試験において、本剤投与患者の約5%に過敏症の発現が認められており、その患者に本剤を再投与した症例では数時間以内にさらに重篤な症状の発現、生命を脅かす程度の血圧低下及び死亡例が報告されているため、過敏症発現後は決してアバカビル製剤(本剤又はエブジコム錠)を再投与してはならない。

ザイアジェン錠をご処方される先生方へ

海外臨床試験において、本剤投与患者の約5%に過敏症の発現が認められていますが、過敏症発現後のアバカビル製剤(本剤又はエブジコム錠)の再投与により、数時間以内にさらに重篤な症状の発現、生命を脅かす程度の血圧低下、及び死亡例が報告されています。新しくザイアジェン錠を処方される患者さんに対しては、アバカビルを成分として含むザイアジェン錠あるいはエブジコム錠による過敏症の既往歴の有無を必ずご確認ください。また、30～32頁に紹介しています過敏症を注意するカードなどを使用して、過敏症についての説明を十分に行った上でご処方ください。ザイアジェン錠を処方される患者さんに対しては、過敏症の発現に患者さん自身が気づいた場合には、担当医師に直ちに連絡するように、処方ごとにご説明ください。

※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては30～32頁をご参照ください。
注) アドヒアランス：服薬遵守を意味する。患者が積極的に治療方針の決定に参加し、自らの決定に従って服薬する、という点がコンプライアンスと異なる。

Drug Information

※※2005年5月改訂(第9版:薬事法改正に伴う改訂を含む)(____:改訂箇所)
※2004年12月改訂(第8版)
●詳細は製品添付文書をご参照ください。

警告、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分留意してください。

警告

※【警告】

過敏症：

1. 海外の臨床試験において、本剤投与患者の約5%に**過敏症**の発現を認めており、まれに致死的となることが示されている。本剤による過敏症は、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。
2. 本剤による過敏症では**以下の症状が多臓器及び全身に発現する。**
 - ・皮疹
 - ・発熱
 - ・胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛 等)
 - ・疲労感、倦怠感
 - ・呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳 等)等このような症状が発現した場合は、**直ちに担当医に報告させ、本剤による過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止すること。**
3. 過敏症が発現した場合には、**決してアバカビル製剤(本剤又はエブジコム錠)を再投与しないこと。**本製剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死に至る可能性がある。
4. 呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えられる症状が発現した場合あるいは胸部X線像異常(主に浸潤影を呈し、限局する場合もある)が認められた場合でも、**本剤による過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。**
5. 患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、**アバカビル製剤(本剤又はエブジコム錠)を二度と服用しないよう十分指導すること。**
(「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

※【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[本剤の投与に際しては、本剤の服用経験を必ず確認し、本剤による過敏症の既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと。]
(「警告」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)
- (2) 重度の肝障害患者[血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]

※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては30～32頁をご参照ください。

組成・性状

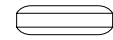
1. 組成

本剤は、1錠中に硫酸アバカビル351mg(アバカビルとして300mg)を含有する。

添加物として結晶セルロース、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、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、ポリソルベート80を含有する。

2. 性状

本剤は黄色のフィルムコート錠である。

販売名	識別コード*	表(直径)	裏	側面(厚さ)	重量
ザイアジェン錠	GX 623	 長径:18.4mm 短径:7.2mm		 6.0mm	814mg

効能・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については、CD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量が指標とされている。よって、本剤の使用にあたっては、患者のCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認するとともに、最新のガイドライン^{1)~3)}を確認すること。
- (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、成人には他の抗HIV薬と併用して、アバカビルとして1日量600mgを1日1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては30~32頁をご参照ください。

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) 肝障害患者 [血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある(「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。]
- (2) 高齢者 (「高齢者への投与」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HIV-2感染症患者に対する有効性・安全性は確認されていない。
- (2) 本剤はHIV感染症治療の経験を有する医師が投与を行うこと。
- (3) **本剤による過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止し、決してアバカビル製剤(本剤又はエブジコム錠)を再投与しないこと。**(「副作用」の項参照)
- (4) 呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えられる症状が発現した場合でも、**本剤による過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。**
- (5) 本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。
 - ・ **本剤による過敏症が疑われた患者には、決して再投与しないこと。**
 - ・ **本剤を中止した理由を再度検討し、過敏症との関連性が否定できない場合は再投与しないこと。**
 - ・ 投与中止前に過敏症の主な症状(皮疹、発熱、胃腸症状等)の1つのみが発現していた患者には、本剤の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、必要に応じて入院のもとで投与を行うこと。
 - ・ 過敏症の症状又は徴候が認められていなかった患者に対しても、直ちに医療施設に連絡できることを確認した上で投与を行うこと。
- (6) 過敏症が発現した患者には、**アバカビル製剤(本剤又はエブジコム錠)を二度と服用しないよう十分指導するとともに、担当医又は医療施設が変わる場合には本剤による過敏症が発現した旨を新しい担当医に伝えるよう十分指導すること。**
- (7) 本剤を含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、**重篤な乳酸アシドーシス**(全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等)、**肝毒性**(脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む)が、女性に多く報告されているので、上記の**乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常**が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に、肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。
- (8) 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (9) 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染(マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては30～32頁をご参照ください。

Drug Information

- (10) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
- 1) 本剤に関する臨床試験実施を含め、更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること。
 - 2) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の**身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。**
 - 3) 本剤の投与後過敏症が発現し、まれに致死的となることが報告されている。過敏症を注意するカードに記載されている徴候又は症状である発熱、皮疹、疲労感、倦怠感、胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)及び呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等が発現した場合は、直ちに担当医に報告し、本剤の服用を中止すべきか否か指示を受けること。また、過敏症を注意するカードは常に携帯すること。
 - 4) 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に**再びアバカビル製剤(本剤又はエブジコム錠)を服用する際には、必ず担当医に相談すること。**担当医又は医療施設が変わる場合には本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えること。
 - 5) 本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
- (11) 軽度の肝障害患者を対象とした薬物動態試験の結果、薬物動態に影響がみられたが、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。
methadone (国内未発売)	methadoneのクリアランスが22%増加したことから、併用する際にはmethadoneの増量が必要となる場合があると考えられる。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった(Cmaxが35%減少し、tmaxが1時間延長したが、AUCは変化しなかった)。	機序不明

※※ 4. 副作用

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

(1) 重大な副作用

1) 過敏症：

- ① 海外の臨床試験において、本剤投与患者の約5%に過敏症の発現を認めており、まれに致死的となることが報告されている。
- ② 過敏症は、通常、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、急性呼吸促迫症候群、呼吸不全

精神神経系：頭痛*、感覚異常

血液：リンパ球減少

肝臓：肝機能検査値異常* (AST (GOT)、ALT (GPT)等の上昇)、肝不全

筋骨格：筋痛*、筋変性(横紋筋融解、筋萎縮等)、関節痛、CK (CPK) 上昇

泌尿器：クレアチニン上昇、腎不全

眼：結膜炎

その他：発熱*、嗜眠*、倦怠感*、疲労感*、浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー

* 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(0.74%)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^{注1)、2)}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。
 - 4) 乳酸アシドーシス(0.37%)及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(0.37%)

(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。これらの多くは、一般的に本剤の過敏症の一部として発現することがあるので、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。また、これらの症状の1つが発現したために本剤の投与を一旦中止し、その後再投与を行う場合は、入院のもとで慎重に行うこと(「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」参照)。

	5%~11%未満	5%未満
皮膚	発疹	
消化器	嘔気	嘔吐、下痢、食欲不振
精神神経系		頭痛
その他		疲労感、嗜眠、発熱、高乳酸血症、体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加)

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 海外での頻度:0.01%未満

※ 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し慎重に投与すること。

※ 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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(胎児の浮腫、変異及び奇形、吸収胚、体重減少、死産の増加)が認められたとの報告がある。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。また、非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象とNRTIの子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。]

(2) 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、一般に、HIVの乳児への移行を避けるため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性は授乳すべきでない。]

※ 7. 小児等への投与

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)。なお、小児等に対し本剤を投与した場合、本剤1日1回投与では、1日2回投与と比較して、曝露量が大きくなる可能性がある(「薬物動態」の項参照)。

8. 過量投与

徴候、症状：臨床試験において本剤1回1,200mg又は1日1,800mg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) 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。
- (2) 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。
- (3) 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）。

※※ 有効成分に関する理化学的知見 ※※

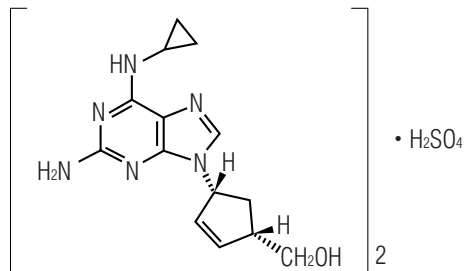
一般名：硫酸アバカビル(Abacavir Sulfate)

化学名：(-)-{(1*S*, 4*R*)-4-[2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)プリン-9-イル]シクロペンタ-2-エニル}メタノール 1/2 硫酸塩

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

分子量：670.74

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。トリフルオロ酢酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール及びエタノール(95)に溶けにくい。0.1mol/L 塩酸試液及び希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：約 219°C(分解)

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

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。
methadone (国内未発売)	methadoneのクリアランスが22%増加したことから、併用する際にはmethadoneの増量が必要となる場合があると考えられる。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった(Cmaxが35%減少し、tmaxが1時間延長したが、AUCは変化しなかった)。	機序不明

臨床成績

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」については2～10頁をご参照ください。

HIV感染症患者を対象とした多施設共同オープン試験⁴⁾

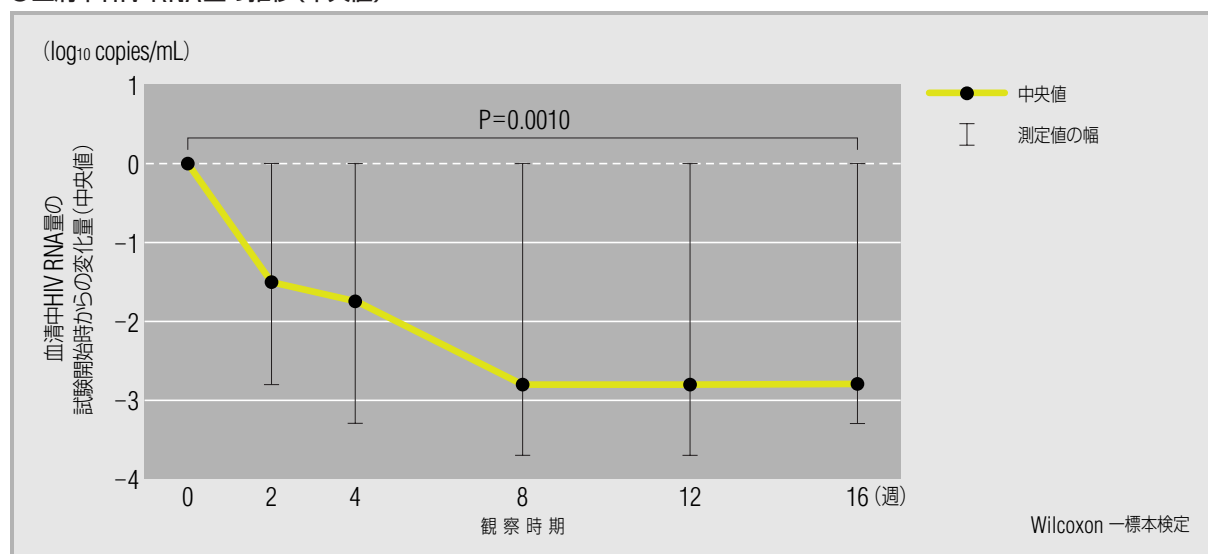
【対象】: CD4リンパ球が $500/\text{mm}^3$ 以下のHIV感染症患者16例

【試験方法】: 対象患者に他の抗HIV薬との併用によりアバカビルを1回1錠(300mg)を1日2回(朝・夕)16週間経口投与した。

HIV感染症に対する臨床効果(16週の成績)

試験開始時のHIV RNA量(平均値) $3.41 \log_{10} \text{ copies/mL}$ は、アバカビルの投与により2週後 $1.87 \log_{10} \text{ copies/mL}$ 、4週後 $1.69 \log_{10} \text{ copies/mL}$ 、8週後 $1.38 \log_{10} \text{ copies/mL}$ 、12週後 $1.34 \log_{10} \text{ copies/mL}$ 、16週後 $1.34 \log_{10} \text{ copies/mL}$ と経時的に減少し、投与後16週では試験開始時に比べ有意なHIV RNA量の減少が認められた($P=0.0010$ Wilcoxon一標本検定)。

●血清中HIV RNA量の推移(中央値)

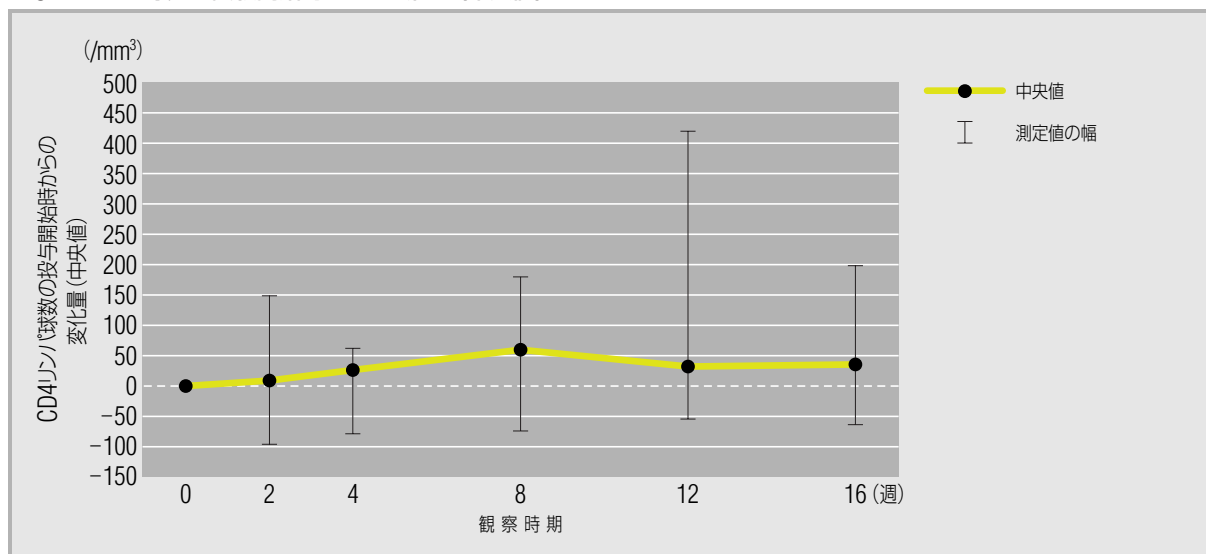


※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては30～32頁をご参照ください。

HIV感染症に対する臨床効果(16週の成績)

試験開始時におけるCD4リンパ球の平均値は243.4/mm³、中央値は223.5/mm³であったが、アバカビルの投与により投与後16週にはそれぞれ320.8/mm³、365/mm³に増加した。

●CD4リンパ球数の試験開始時からの変化量(中央値)



副作用

本試験において16例中14例(87.5%)、112件に試験薬との関連性が否定できない有害事象が報告された。その主なものは、倦怠感6件、嘔気5件、疲労5件、食欲不振5件であった。

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したアバカビル併用(3剤併用)とプラセボ併用との二重盲検比較試験(参考:海外データ)⁵⁾(試験No.CNAAB3003)

[対 象]: 抗HIV薬による治療経験がなく、試験開始前3週以内のCD4リンパ球数が100/mm³以上の成人HIV感染症患者173例

[試験方法]: 対象患者を以下の2群に無作為に割り付け、それぞれ48週間経口投与した。

アバカビル併用群87例(服薬例数 83例): アバカビル600mg(1回300mgを1日2回)・ラミブジン300mg(1回150mgを1日2回)・ジドブジン600mg(1回300mgを1日2回)

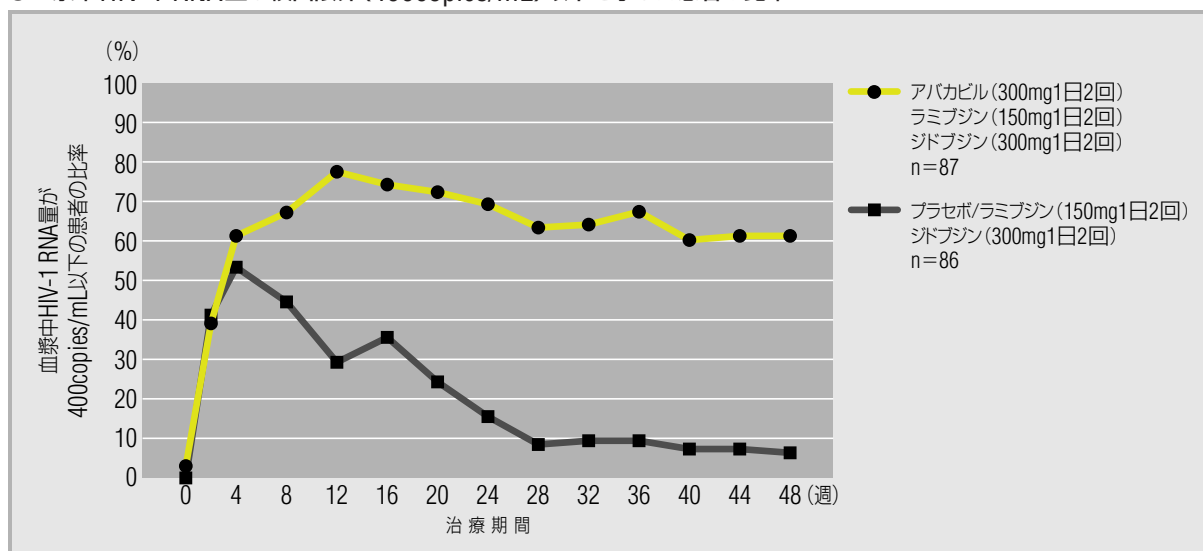
プラセボ併用群86例(服薬例数 81例): プラセボ・ラミブジン300mg(1回150mgを1日2回)・ジドブジン600mg(1回300mgを1日2回)

HIV感染症に対する臨床効果(48週の成績)

48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は治療開始8週後より両群間で差がみられ、48週後ではそれぞれ61%と6%となり、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。

また、48週後のCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、アバカビル併用群とプラセボ併用群でそれぞれ150/mm³、164/mm³であった。

●血漿中HIV-1 RNA量が検出限界(400copies/mL)以下を示した患者の比率



副作用

プラセボ併用群の70例(86%)、アバカビル併用群の82例(99%)に有害事象が発現した。主な有害事象は、悪心(プラセボ併用群33例(41%)、アバカビル併用群39例(47%))、倦怠感(プラセボ併用群21例(26%)、アバカビル併用群31例(37%))、頭痛(プラセボ併用群16例(20%)、アバカビル併用群26例(31%))であったが、発現頻度に両群間で有意差はみられなかった。

※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては30～32頁をご参照ください。

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 (参考:海外データ)⁶⁾ (試験No.CNA30021)

[対 象] 抗HIV薬による治療経験がない成人HIV感染症患者770例

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

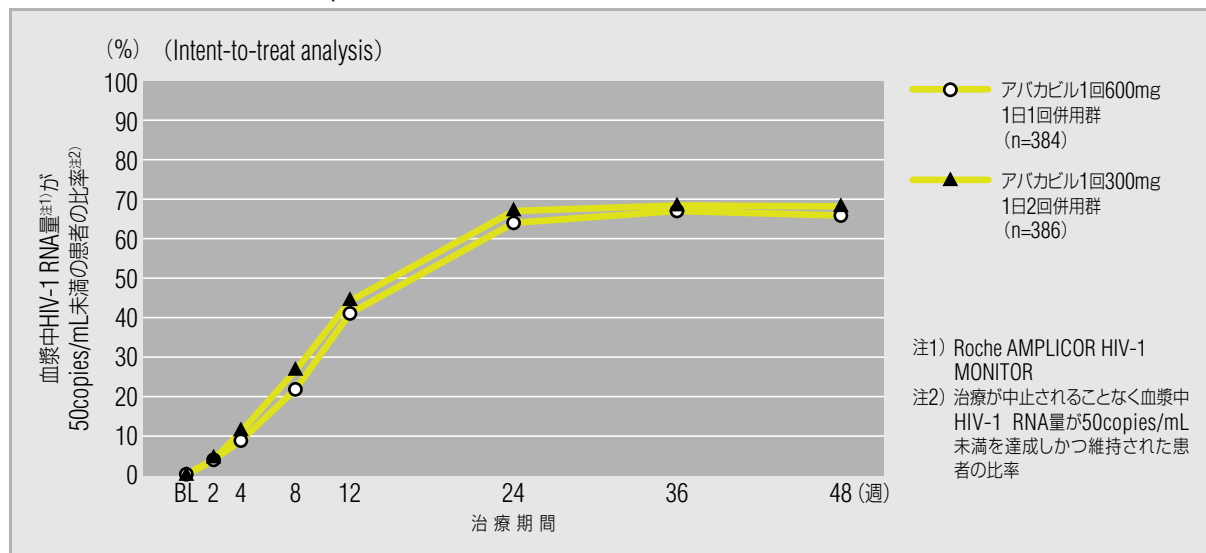
アバカビル600mg1日1回併用群384例：アバカビル600mg1日1回・ラミブジン300mg1日1回・
エファビレンツ600mg1日1回

アバカビル300mg1日2回併用群386例：アバカビル300mg1日2回・ラミブジン300mg1日1回・
エファビレンツ600mg1日1回

HIV感染症に対する臨床効果

治療開始48週後において、血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mL未満であった患者の比率は、アバカビル600mg 1日1回投与群、アバカビル300mg 1日2回投与群ともに72%であり、また、血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の比率は、アバカビル600mg 1日1回投与群で66%、アバカビル300mg 1日2回投与群で68%であった。また、投与48週後のCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、それぞれ188/mm³、200/mm³であった。

●血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL未満の患者の比率



●試験成績の要約

結果	アバカビル1回600mg 1日1回併用群 (n=384)	アバカビル1回300mg 1日2回併用群 (n=386)
レスポンス率 ^{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、プロトコル違反、症状の進行等

※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては30～32頁をご参照ください。

副作用

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

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

副作用及び臨床検査値異常

使用成績調査及び市販後臨床試験（第8回安全性定期報告時）

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

1. 重大な副作用⁷⁾

1) 過敏症：

- ①海外の臨床試験において、本剤投与患者の約5%に過敏症の発現を認めており、まれに致死的となることが報告されている。
- ②過敏症は、通常、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、急性呼吸促迫症候群、呼吸不全

精神神経系：頭痛*、感覚異常

血液：リンパ球減少

肝臓：肝機能検査値異常* (AST (GOT)、ALT (GPT)等の上昇)、肝不全

筋骨格：筋痛*、筋変性(横紋筋融解、筋萎縮等)、関節痛、CK (CPK) 上昇

泌尿器：クレアチニン上昇、腎不全

眼：結膜炎

その他：発熱*、嗜眠*、倦怠感*、疲労感*、浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー

*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(0.74%)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^{注1)、2)}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。
 - 4) 乳酸アシドーシス(0.37%)及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(0.37%)

※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては30～32頁をご参照ください。

副作用及び臨床検査値異常

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。これらの多くは、一般的に本剤の過敏症の一部として発現することがあるので、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。また、これらの症状の1つが発現したために本剤の投与を一旦中止し、その後再投与を行う場合は、入院のもとで慎重に行うこと（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」参照）。

	5%～11%未満	5%未満
皮膚	発疹	
消化器	嘔気	嘔吐、下痢、食欲不振
精神神経系		頭痛
その他		疲労感、嗜眠、発熱、高乳酸塩血症、体脂肪の再分布/蓄積（胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加）

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 海外での頻度:0.01%未満

【参考：海外データ】

海外における過敏症について⁸⁾

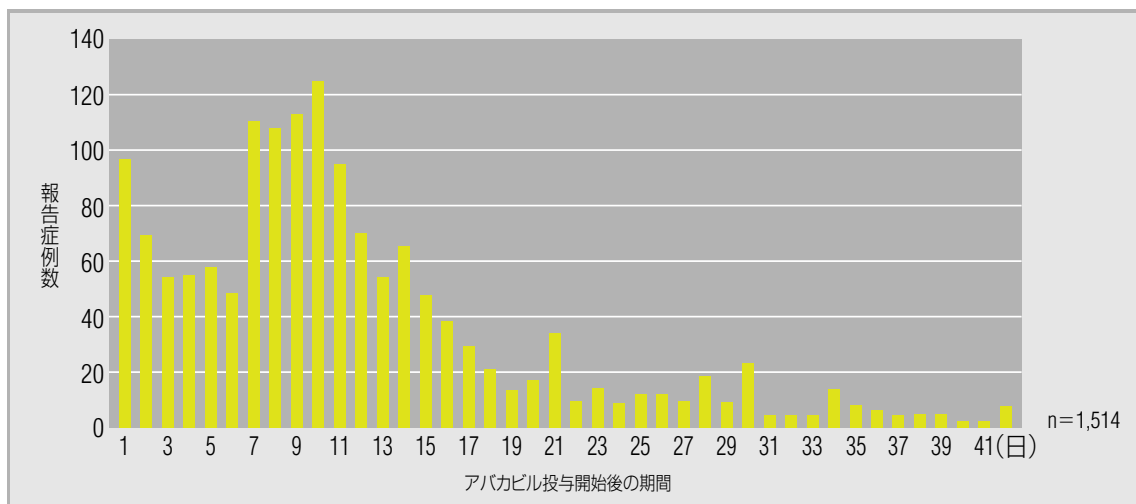
臨床試験（拡大臨床試験を含む）及び1996年から2000年までの間にアバカビルを処方された患者、約200,000人を対象とした有害事象データベースより計1,803例が過敏症と判定された。このうちの1,302例は臨床試験（第Ⅱ相臨床試験：CNA2001、2002、2003、2004、第Ⅲ相臨床試験：CNA3001、3002、3003、3005、3006/30,595例）で認められ、残りの501例は市販後調査でみられた（発現率：4.3%）。

過敏症と診断された1,803例のうち176例（9.8%）は本剤の再投与を受けた確定的な症例である。

アバカビル過敏症発現までの期間（2000年12月31日までの報告集計）

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

投与開始から42日以内に過敏症を発現した1,514例のデータを図に示した。



※本剤による過敏症についての患者説明及び説明用資料につきましては30～32頁をご参照ください。

体内薬物動態

吸収

1. 成人HIV感染症患者における検討

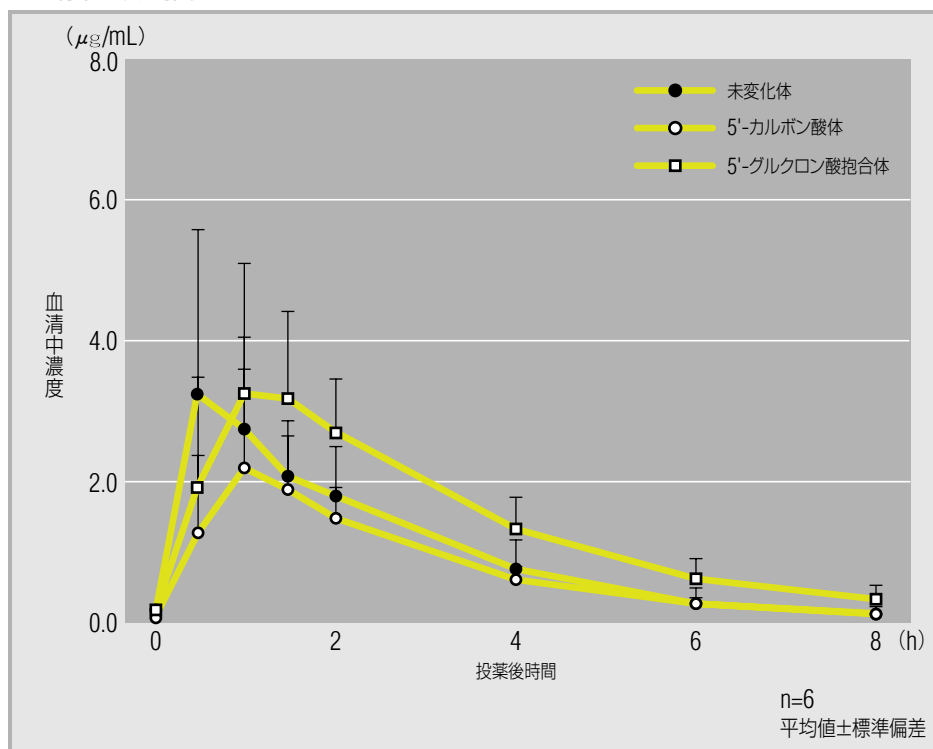
1) 単回投与時の血清中濃度 (患者)⁴⁾

HIV感染症患者 (n=6) にアバカビル300mg を単回経口投与したときの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。

対 象: HIV感染症患者6例

方 法: アバカビル300mg を単回経口投与。

●血清中濃度の推移



●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

*日本で承認されているHIV感染症に対するザイアジェン錠の用法・用量

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

2) 単回投与時の血漿中濃度推移(患者)(参考:海外データ)⁹⁾

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

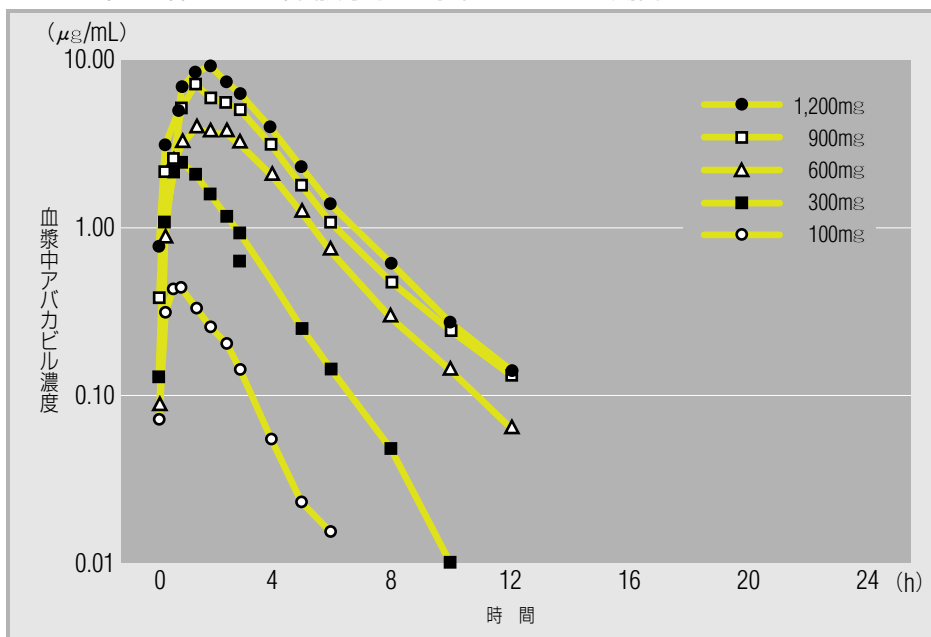
対 象: 成人HIV感染症患者12例

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

*本試験はコハク酸アバカビルを用いましたが、本剤の有効成分である硫酸アバカビルと同等の薬物動態を示すことが確認されています¹⁰⁾。

**本剤の承認された用法・用量は1日量600mgを1日1回又は2回に分けて経口投与です。

● HIV感染症患者における単回投与時の血漿中アバカビル濃度推移



● アバカビル単回投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

3) 反復投与時の血漿中濃度推移(患者)(参考:海外データ)

アバカビル300mgを1日2回反復投与した場合の定常状態における最高血漿中濃度(C_{max})は約 $3 \mu\text{g/mL}$ 、12時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は約 $6 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ で、いずれも用量依存的に増加した¹¹⁾。また、生物学的利用率は約83%であった¹²⁾。

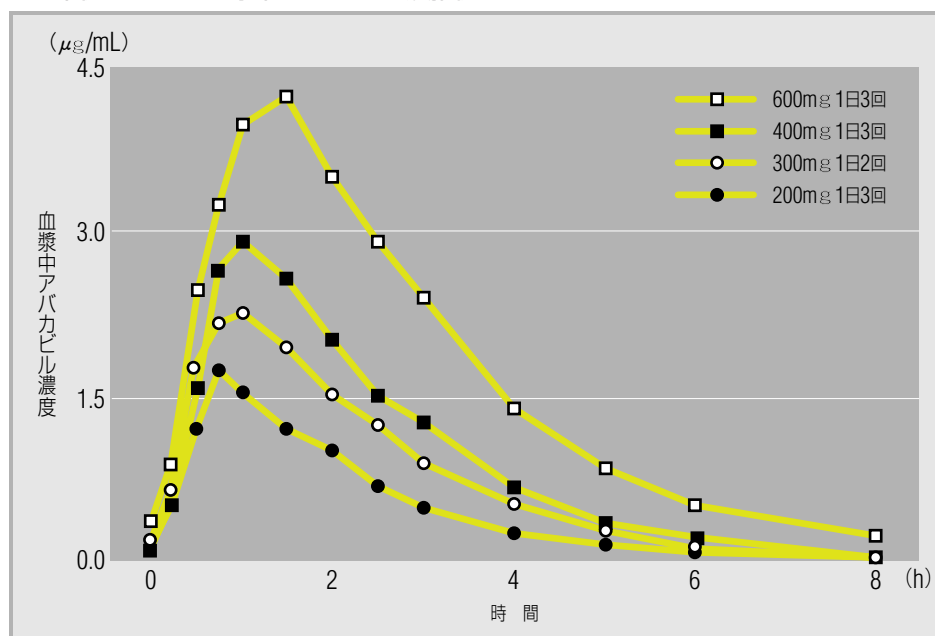
対 象: 成人HIV感染症患者79例

方 法: アバカビル*200mg、300mg、400mg及び600mgを、それぞれ1日目に単回経口投与後、2日目より1日3回、1日2回、1日3回、1日3回の反復経口投与を4週間行った**。

*本試験はコハク酸アバカビルを用いましたが、本剤の有効成分である硫酸アバカビルと同等の薬物動態を示すことが確認されています¹⁰⁾。

**本剤の承認された用法・用量は1日量600mgを1日1回又は2回に分けて経口投与です。

●定常状態における血漿中アバカビル濃度推移



●アバカビル反復投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

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

4) 薬物動態に及ぼす食事の影響¹²⁾ (参考: 海外データ)

アバカビルを食後単回投与した場合、 C_{max} は空腹時単回投与と比べ低下したが、 AUC_{∞} に変化はみられなかった。

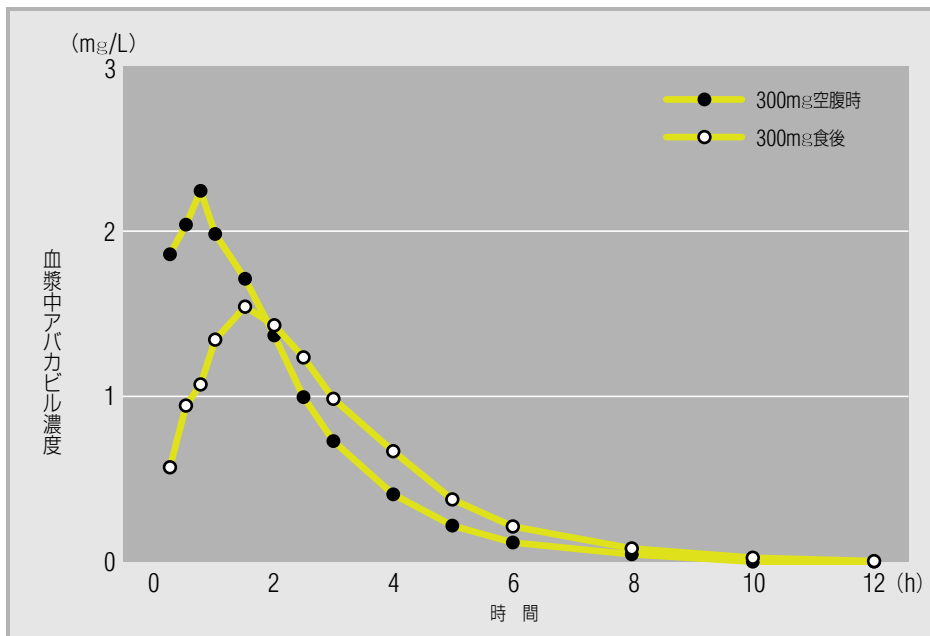
対 象: 成人HIV感染症患者18例

方 法: アバカビル* 300mgを空腹時又は食後に単回経口投与(クロスオーバー試験)。

食事内容: 標準的な高脂肪食(朝食) —バター付トースト2枚、スクランブルエッグ(卵2個、バター)、ベーコン2枚、ハッシュブラウンポテト2オンス(約56g)、牛乳(非脱脂)8オンス(約224mL)

* 本試験はコハク酸アバカビルを用いましたが、本剤の有効成分である硫酸アバカビルと同等の薬物動態を示すことが確認されています¹⁰⁾。

●成人HIV感染症患者における単回投与時の血漿中濃度推移に及ぼす食事の影響



●アバカビル単回投与時の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

投与量 (mg)	n	投与条件	T_{max}^* (h)	C_{max} (mg/L)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (mg·hr/L)
300	18	空腹時	0.63 (0.38-1.13)	2.58 (2.28-2.92)	1.37 (1.19-1.57)	5.48 (4.77-6.30)
		食後	1.39 (1.00-1.75)	1.91 (1.69-2.16)	1.43 (1.24-1.63)	5.31 (4.62-6.10)

GLS (geometric least squares) 平均 * T_{max} のみ中央値 () = 95%CI

5) 腎機能障害患者における薬物動態¹³⁾

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。

6) 肝障害患者における薬物動態¹⁴⁾

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。

2. 小児HIV感染症患者における検討(参考:海外データ)

1) 単回投与時の血漿中濃度推移¹⁵⁾

各年齢群における薬物動態パラメータは類似性を示し、8mg/kg投与時における血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_∞)及び最高血漿中濃度(C_{max})は、4mg/kg投与時のそれぞれ約3倍、約2倍であった。

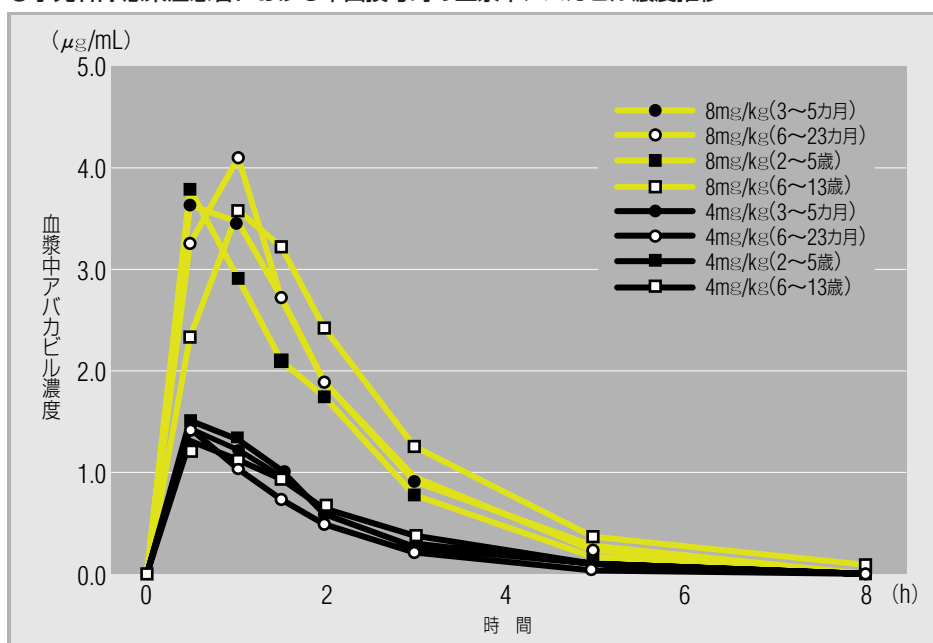
対 象: 3ヵ月齢から13歳の小児HIV感染症患者22例

方 法: アバカビル4mg/kg及び8mg/kg相当量をコハク酸アバカビル溶液*として単回経口投与。なお、4mg/kg投与と8mg/kg投与の休薬期間は14日間とした。

*本試験はコハク酸アバカビルを用いましたが、本剤の有効成分である硫酸アバカビルと同等の薬物動態を示すことが確認されています¹⁰⁾。また、本試験の剤形である内服液は日本では未承認です。

なお、海外で承認された硫酸アバカビル内服液の小児経口用量は1回8mg/kg1日2回(1回最高用量300mg1日2回)です。

●小児HIV感染症患者における単回投与時の血漿中アバカビル濃度推移



●小児HIV感染症患者におけるアバカビル単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	年齢群	n	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)
4mg/kg	3~5ヵ月	3	0.67±0.29	1.67±0.36	0.96±0.14	2.72±0.76
	6~23ヵ月	5	0.69±0.27	1.59±1.01	0.97±0.34	2.37±0.51
	2~5歳	6	0.80±0.36	1.80±0.60	0.74±0.31	2.97±1.79
	6~13歳	6	0.79±0.39	1.67±0.50	1.25±0.32	3.10±1.71
8mg/kg	3~5ヵ月	3	0.83±0.29	3.81±0.27	1.17±0.27	8.04±0.84
	6~23ヵ月	4	0.75±0.29	4.28±1.19	1.07±0.06	7.79±2.04
	2~5歳	6	0.68±0.27	3.73±1.21	0.97±0.26	7.10±3.52
	6~13歳	6	1.15±0.27	4.00±1.35	1.30±0.18	9.32±3.69

平均値±標準偏差

※生後3ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立されていません。(8頁「使用上の注意 7.小児等への投与」の項をご参照ください。)

※本剤投与中は授乳を中止させることが望まれます。(8頁「使用上の注意 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項をご参照ください。)

2) 反復投与時の血漿中濃度推移¹⁶⁾

薬物動態パラメータは、各年齢群とも年齢による有意差は認められず、また、投与量に依存して増加した。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た。また、3ヵ月齢から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たが、これは成人に300mg1日2回投与したときに得られる血漿中濃度に相当する。

対 象：3ヵ月齢から13歳未満の小児HIV感染症患者47例

方 法：アバカビル4mg/kg及び8mg/kg相当量をコハク酸アバカビル溶液*として1日2回反復経口投与。

なお、4mg/kg投与群では4mg/kgを6週間投与後、8mg/kgを6週間投与し、各投与時の定常状態における薬物動態を検討。8mg/kg投与群では8週間後の薬物動態を検討した。

*本試験はコハク酸アバカビルを用いましたが、本剤の有効成分である硫酸アバカビルと同等の薬物動態を示すことが確認されています¹⁰⁾。また、本試験の剤形である内服液は日本では未承認です。

なお、海外で承認された硫酸アバカビル内服液の小児経口用量は1回8mg/kg1日2回(1回最高用量300mg1日2回)です。

●小児HIV感染症患者に対するアバカビル反復投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量	年齢群	n	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)
4mg/kg	3ヵ月～2歳	9	1.23±0.46	1.51±0.58	1.01±0.21	3.06±1.21
	2～6歳	15	1.29±0.67	2.02±1.34	1.14±0.36	5.72±6.13
	6～13歳	14	0.97±0.42	2.25±1.20	1.35±0.30	5.75±3.53
8mg/kg	3ヵ月～2歳	10	1.05±0.43	3.84±1.46	1.13±0.24	8.67±4.13
	2～6歳	15	1.29±0.54	3.48±1.26	1.26±0.49	9.38±4.87
	6～13歳	19	1.15±0.55	3.81±1.43	1.37±0.44	10.71±4.58

平均値±標準偏差

3. 新生児における検討

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にされていない。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がみられることが示されている。

※生後3ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立されていません。(8頁「使用上の注意 7.小児等への投与」の項をご参照ください。)

※本剤投与中は授乳を中止させることが望まれます。(8頁「使用上の注意 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項をご参照ください。)

分布

1. 組織移行性

HIV感染症患者6例を対象にアバカビル150mgを静脈内投与*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^{12), 17)}。

本薬は10 μg/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(*in vitro*)。また、血液及び血漿中放射能濃度が同じであったことから、本薬は血球に直ちに分布することが示された¹⁷⁾。

2. 脳脊髄液への移行(参考:海外データ)

HIV感染症患者におけるアバカビルの脳脊髄液(CSF)への移行は良好で、血漿中AUCに対するCSF中AUCの比は30~44%であった^{17), 18)}。アバカビル600mg**1日2回投与時の最高濃度の実測値は0.72 μg/mL (2.58 μM)(投与3~4時間後)で、IC₅₀値(0.08 μg/mLあるいは0.26 μM)の9倍であった¹⁷⁾。

3. 胎盤・胎児移行性(参考:ラット)¹⁹⁾

妊娠19日目のラットに¹⁴C-アバカビル***を経口投与したところ、母体組織及び胎児に分布した。投与後1時間には、母体において腎臓、消化管、副腎及び肝臓にもっとも高い放射能が認められた。投与後6時間までに放射能は母体の大部分の組織から消失したが、消化管、腎臓、副腎及び肝臓でもっとも高い放射能が認められた。一方、胎児組織の放射能は投与後1時間に比べて逆に増加したが、胎児血液とほぼ同レベルであった。投与後48時間には、母体において副腎及び肝臓にもっとも高い放射能が認められたが、大部分の組織では放射能は認められなかった。一方、胎児においては放射能は認められなかった。

4. 乳汁移行性(参考:ラット)²⁰⁾

哺育中ラットに¹⁴C-アバカビル***35mg/kgを経口投与したところ、速やかに乳汁中に移行することが認められた。乳汁中放射能濃度は、投与後30分に最高濃度13.70 μg eq./gを示し、その後、放射能は消失し、最終採取時点の投与後24時間には2.78 μg eq./gを示した。

*本剤の承認された用法は経口投与です。

**本剤の承認された用法・用量は1日量600mgを1日1回又は2回に分けて経口投与です。

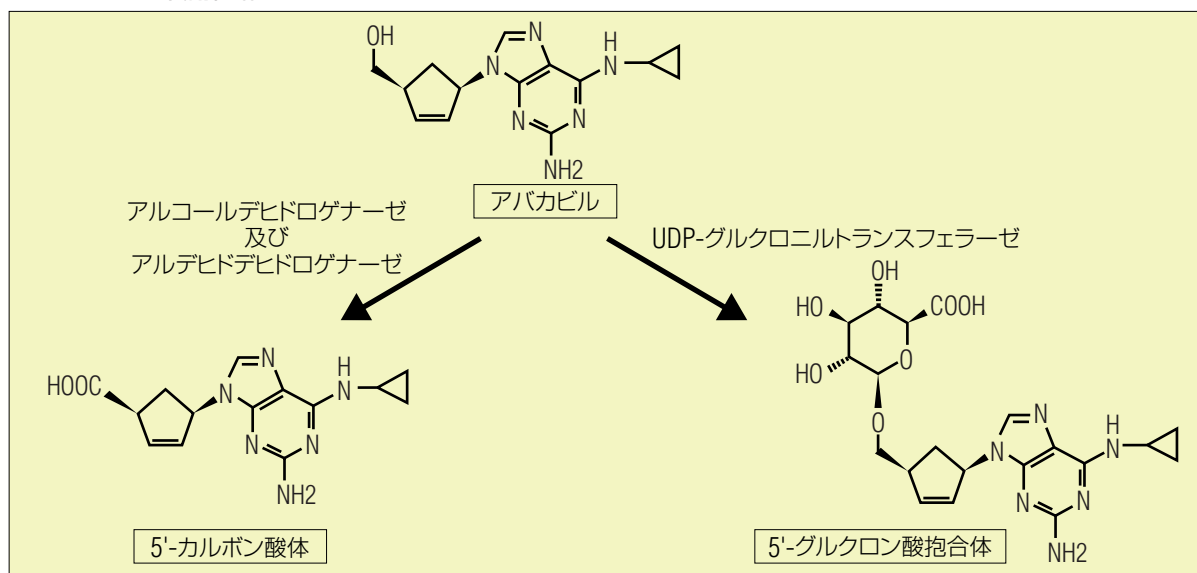
***本試験はコハク酸アバカビルを用いましたが、本剤の有効成分である硫酸アバカビルと同等の薬物動態を示すことが確認されています¹⁰⁾。

※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してください。また、本剤投与中は授乳を中止させることが望まれます。(8頁「使用上の注意 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項をご参照ください。)

代謝 (参考: 海外データ)

アバカビルをヒトに経口投与後、5'-カルボン酸体及び5'-グルクロン酸抱合体が主要代謝物として尿中に排泄された¹⁸⁾ことから、酸化及び抱合の2つの代謝経路により代謝される。ヒト肝マイクロソーム画分及び肝可溶性画分を用いた *in vitro* 試験においてアバカビルの酸化的代謝を検討したところ、肝マイクロソーム画分では酸化的代謝は起こらなかったが、肝可溶性画分では酸化的代謝を受け、5'-カルボン酸体が生成されたことから、アバカビルの酸化代謝にはチトクロームP450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る。また、臨床用量での血漿中濃度ではチトクロームP450分子種CYP 2D6、2C9及び3A4を阻害しないことが示唆された。なお、アバカビルの代謝物には抗ウイルス活性は認められなかった²¹⁾。

●アバカビルの代謝経路



排泄 (参考: 海外データ)¹⁸⁾

HIV感染症患者6例を対象に、¹⁴C-アバカビル*600mg**を単回経口投与したところ、投与後240時間までに総放射能の約99%が排泄された。主な排泄経路は尿(約83%)であり、糞中には約16%が排泄された。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。

*本試験はコハク酸アバカビルを用いましたが、本剤の有効成分である硫酸アバカビルと同等の薬物動態を示すことが確認されています¹⁰⁾。

●¹⁴C-アバカビル単回投与時の尿・糞中排泄率

投与量 (mg)	n	尿中排泄率 (% of dose)				糞中排泄率 (% of dose)
		未変化体	5'-カルボン酸体	5'-グルクロン酸抱合体	総放射能	
600	6	1.22±1.73	29.69±5.87	35.80±14.68	83.6±5.05	16.13±2.23

平均値±標準偏差

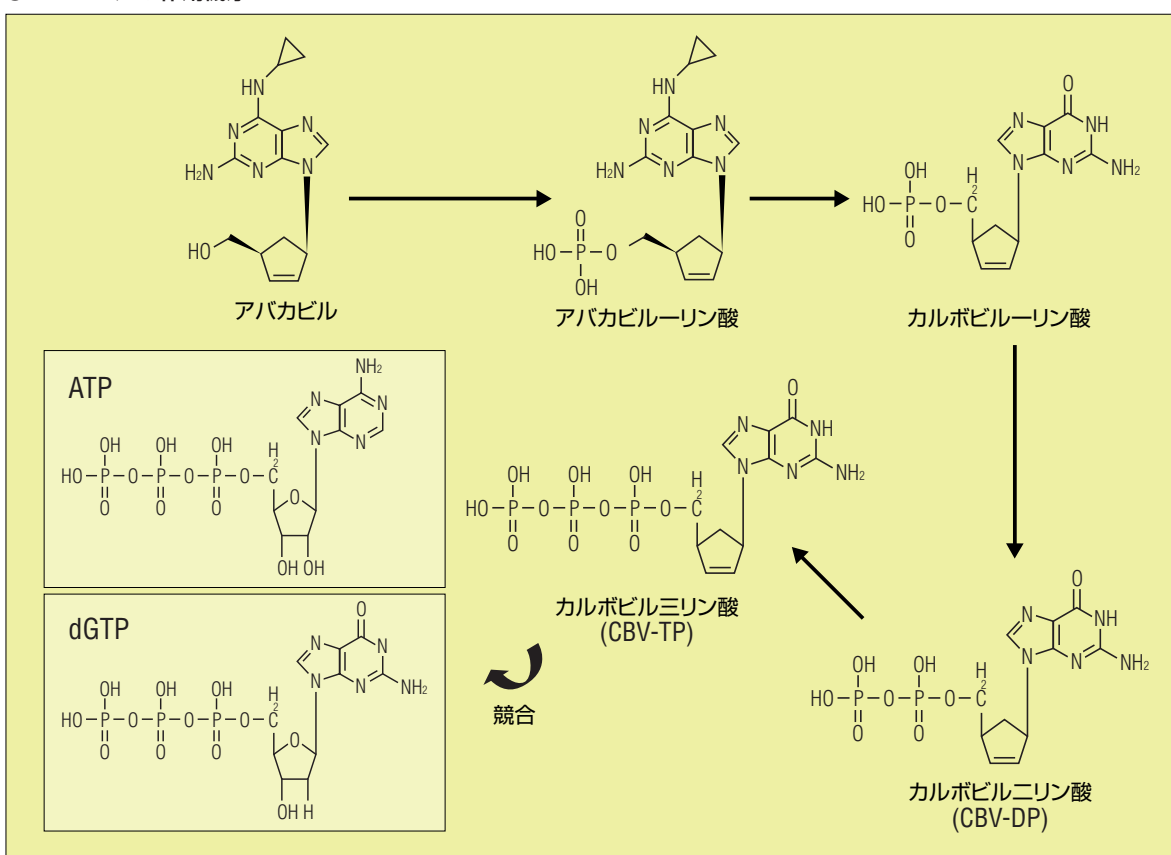
非臨床試験

薬効薬理

1. 作用機序^{22), 23), 24)}

アバカビルは細胞内で細胞性酵素によって活性代謝物のカルボビル三リン酸に変換される。カルボビル三リン酸は天然基質dGTPと競合し、ウイルスDNAに取り込まれることによって、HIV-1逆転写酵素(RT)の活性を阻害する。取り込まれたヌクレオシド誘導体には3'-OH基が存在しないため、DNA鎖の伸長に不可欠な5'-3'ホスホジエステル結合の形成が阻害され、ウイルスのDNA複製が停止する。

●アバカビルの作用機序



2. 抗ウイルス作用 (*in vitro*)^{23), 25), 26)}

アバカビルのHIV-1に対する IC_{50} 値は、HIV-1 ⅢBに対して $3.7\sim 5.8\ \mu M^*$ ($1.0\sim 1.6\ \mu g/mL$)、臨床分離株に対して $0.26\pm 0.18\ \mu M$ ($0.07\pm 0.05\ \mu g/mL$) ($n=8$)、HIV-1 BaLに対して $0.07\sim 1.0\ \mu M$ ($0.02\sim 2.8\ \mu g/mL$)であった。また、HIV-2に対する IC_{50} 値はHIV-2 (Zy)に対して $4.1\ \mu M$ 、HIV-2 LAV-2に対して $7.5\ \mu M$ ($2.1\ \mu g/mL$)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アバカビルの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。

*アバカビル $1\ \mu M=0.28\ \mu g/mL$

3. 薬剤耐性^{24),27)}

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 (*in vitro*)²⁴⁾

アバカビルによる耐性逆転写酵素変異を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。

5. 細胞障害性 (*in vitro*)²⁸⁾

アバカビルは、樹立化ヒトリンパ球系細胞に対してザルシタピンより弱く、ジドブジンと同等、ジダノシンより強い障害性を示した。また、ヒト造血前駆細胞に対しては高用量で障害性を示したが、ジドブジンに比べると顕著に弱いものであった。

一般薬理

1. 一般薬理作用²⁹⁾ (マウス、イヌ、モルモット摘出気管支)

アバカビルの中樞、自律神経系及び呼吸・循環器系に対する一般薬理試験の結果、マウスにおいて500mg/kg以上の経口投与により眼瞼痙攣、軽度の体温低下が認められた。麻酔イヌを用いた検討ではアバカビル50mg/kg以上の静脈内投与により、呼吸数のわずかな増加、わずかな血圧の低下、心拍数の一過性の上昇が認められた。この他、モルモット摘出気管支を用いた検討では 3×10^{-5} M以上の適用で、摘出気管支の弛緩が認められた。アバカビルによってみられた作用はいずれも高用量によるものであった。

2. 受容体結合実験³⁰⁾ (ラット、モルモット、ウサギ)

ラット、モルモット、ウサギの組織を用いて、アバカビル(10^{-5} M)の各種神経伝達物質受容体に対する親和性を検討した結果、アデノシン受容体(A₁、A₂)、アドレナリン受容体(α_1 、 α_2 、 β)、アンギオテンシンII受容体、ベンゾジアゼピン受容体、カルシウムチャンネル(ジヒドロピリジン、フェニルアルキルアミン)、アセチルコリン受容体(M₁、M₂)、ドパミン₂受容体、GABA_A運動クロライドチャンネル、グルタミン酸受容体、LT-D₄受容体、ニューロテンシン受容体、PAF受容体、セロトニン受容体(5HT_{1A}、5HT₂)の各受容体に対して特異的なリガンドの結合に影響を与えなかった。

毒性³¹⁾

1. 単回投与毒性試験(マウス、ラット)

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

2. 反復投与毒性試験(マウス、サル、ラット)

マウス6ヵ月間試験における330mg/kg/日、サル12ヵ月間試験における300mg/kg/日、ラット3ヵ月間試験における530mg/kg/日までの投与量ではほとんど所見はみられず、またいずれも回復性であった。これらの試験における主な毒性所見は肝にみられ、肝細胞肥大、肝重量増加、コレステロール・トリグリセライド量等の上昇であった。また、その程度は、投与量、曝露量、投与期間に相関した。

3. 生殖発生毒性試験(ウサギ、ラット)

ウサギでは胎児に異常はみられなかったが、ラットでは、重篤な母動物毒性をおこす投与量において、死産児の増加、胎児浮腫、外形異常及び変異がみられた。しかし、F1及びF2の発生、またF0及びF1の生殖能に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

4. 抗原性試験(モルモット)

モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization法による。皮内投与及び閉塞貼付による感作後、閉塞パッチにより惹起)では陰性であった。

5. 変異原性試験(*in vitro*、マウス)

細菌を用いた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。

6. がん原性試験(マウス、ラット)

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。

7. その他の毒性(マウス、ラット)

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)。

ザイアジェン錠/エプジコム錠による過敏症についての患者説明用資料

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

1. 過敏症を注意するカード（〔警告〕に記載のカード）

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

（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、腹痛
 - ・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**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。

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 (_____)

先生方へ 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症療法を実施してください。

03CM93-P0412N 6XX1040 2004年12月作成

- 患者さんには、カードは必ず携帯していただくようにご指導ください。
- 患者さんが質問したいとき、また、過敏症を疑う症状を発現したときに、担当医師の先生と連絡がとれるよう、裏面の病院・医院名、電話番号、担当医師名の欄には、必ずご記入くださいますようお願いいたします。

< 注 意 >

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

2. 患者向け解説書「ザイアジェン®錠またはエプジコム®錠の服用にあたって」

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

患者さん

ザイアジェン®錠またはエプジコム®錠の服用にあたって

ザイアジェン®錠、エプジコム®錠はアレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

重要な注意事項

ザイアジェン錠またはエプジコム錠を服用する際の注意として、以下の事項に必ずお読みください。誤った服用はアレルギー反応を引き起こす可能性があります。必ずお読みください。

1. 服用が認められた場合

以下のいずれかのアレルギー反応が認められた場合に服用してください。

- ・発熱
- ・発疹、紅斑、下痢、腹痛
- ・吐きけ、嘔吐、胃腸の不調、頭痛
- ・めまい、立ちくらみ、眩暈

これらの症状が2日以上続く場合は、医師に相談してください。また、アレルギー反応が重篤な場合は、医師に相談してください。アレルギー反応が重篤な場合は、医師に相談してください。

ザイアジェン錠またはエプジコム錠は、アレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

ザイアジェン錠、エプジコム錠の服用にあたって

ザイアジェン錠、エプジコム錠はアレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

服用法に関する重要な注意事項は必ずお読みください。また、アレルギー反応が重篤な場合は、医師に相談してください。

1. ザイアジェン®錠、エプジコム®錠とは

<ザイアジェン錠>

ザイアジェン錠は、アレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

<エプジコム錠>

エプジコム錠は、アレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

<ザイアジェン錠、エプジコム錠の服用にあたって>

ザイアジェン錠、エプジコム錠はアレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

2. ザイアジェン®錠、エプジコム®錠を使用できない患者さん

アレルギー反応が重篤な患者さんには、ザイアジェン錠またはエプジコム錠を使用できません。アレルギー反応が重篤な患者さんには、ザイアジェン錠またはエプジコム錠を使用できません。

<ザイアジェン錠>

ザイアジェン錠は、アレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

<エプジコム錠>

エプジコム錠は、アレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

3. ザイアジェン®錠、エプジコム®錠の使用方法

<ザイアジェン錠>

ザイアジェン錠は、アレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

<エプジコム錠>

エプジコム錠は、アレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

アレルギー反応が重篤な患者さんには、ザイアジェン錠またはエプジコム錠を使用できません。アレルギー反応が重篤な患者さんには、ザイアジェン錠またはエプジコム錠を使用できません。

4. ザイアジェン®錠、エプジコム®錠の使用中に起こること

<ザイアジェン錠>

ザイアジェン錠は、アレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

<エプジコム錠>

エプジコム錠は、アレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

<ザイアジェン錠、エプジコム錠>

ザイアジェン錠、エプジコム錠はアレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

5. ザイアジェン®錠、エプジコム®錠の副作用

<副作用>

ザイアジェン錠、エプジコム錠はアレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

<重篤な副作用>

ザイアジェン錠、エプジコム錠はアレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

その他の副作用について注意すること

ザイアジェン錠、エプジコム錠はアレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

6. ザイアジェン®錠、エプジコム®錠の保管について

ザイアジェン錠、エプジコム錠はアレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

<ザイアジェン錠の保管>

ザイアジェン錠は、アレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

<エプジコム錠の保管>

エプジコム錠は、アレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

カード提示

ザイアジェン®錠、エプジコム®錠を服用する患者さんへ

ザイアジェン錠、エプジコム錠はアレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

（重要）

アレルギー反応が重篤な患者さんには、ザイアジェン錠またはエプジコム錠を使用できません。アレルギー反応が重篤な患者さんには、ザイアジェン錠またはエプジコム錠を使用できません。

（重要）

ザイアジェン錠、エプジコム錠はアレルギー反応を抑える作用があります。アレルギー反応を抑えることで、アレルギー症状の発現を抑えることができます。

病院・医師名：
電話番号：
担当医師名：

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

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

再投与禁止カード

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

W 患	A 者	R さ	N ん	I へ	N へ	G へ
<p>※ このカードは、アバカビルを成分として含むザイアジェン[®]錠またはエプジコム[®]錠の服用により過敏症が起きた患者さんに渡されるものです。</p> <p style="text-align: center;">お願い!</p> <p>1. 担当医師からこのカードを受け取られた際には、身近なもの（保険証のカバー等）に大切に保管してください。</p> <p>2. 病院や担当医師が変わったときには、このカードを必ず新しい担当医師に提示してください。</p>						

担当の先生へ	<p>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[®]錠に対し過敏症がある患者さんに、これらアバカビル製剤の再投与を行うと、数時間以内に重篤な過敏症症状が現われ、血圧低下をきたしたり、死亡するおそれがあります。</p> <p>*下記医薬品による過敏症の発現歴がありますので、下記医薬品の投与を行わないでください。</p>
年 月 日	
医薬品名	<p>ザイアジェン[®]錠（一般名:硫酸アバカビル）</p> <p>エプジコム[®]錠（一般名:ラミブジン・硫酸アバカビル）</p>
病院・医院名	(TEL:)
科名	科 担当医師名
<small>03CM92-P0412N 2004年12月作成</small>	

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

< 注 意 >

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

取扱い上の注意 / 包装 / 関連情報

取扱い上の注意

- <注 意> 医師等の処方せんにより使用すること
- <貯 法> 室温保存
- <使用期限> 包装に表示

包装

ザイアジェン錠：100錠(10錠×10)PTP

薬価基準

薬価基準収載

関連情報

承認番号：21100AMZ00614000

薬価収載：1999年9月

販売開始：1999年9月

国際誕生：1998年12月

承認年月日：1999年9月10日

再審査期間：10年(2009年9月9日満了)

- 承認条件：1. 本剤を使用する場合は重篤な過敏症に留意し、過敏症の兆候又は症状が発現した場合には本剤の使用を中止する等の適切な処置をとるよう、医師に要請すること。
2. 本剤については、現在、国内外において臨床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は更なる有効性・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。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、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。

製造販売元の名称及び住所

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

※2005年5月現在の添付文書に基づいて作成しました。

D.I. 2005年5月作成(第9版)

主要文献

- 1) Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents.
(DHHS, <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>)
- 2) 抗HIV治療ガイドライン(<http://www.acc.go.jp/kenkyu/guideline/guideline.htm>)
- 3) HIV感染症「治療の手引き」(<http://www.hivjp.org/>)
- 4) 木村 哲ほか: 化学療法の領域, 18 (11), 1664-1678 (2002)
- 5) 社内資料
- 6) Craig, C., et al.: 11th CROI Poster 551, San Francisco (2004)
- 7) ザリアジエン錠 国内添付文書
- 8) Seth, H., et al. : Clinical Therapeutics, 23 (10), 1603-1614 (2001)
- 9) Kumar, P.N., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 43 (3), 603-608 (1999)
- 10) McDowell, J. A., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 44 (6), 1686-1690 (2000)
- 11) McDowell, J. A., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 44 (8), 2061-2067 (2000)
- 12) Chittick, G.E., et al. : Pharmacotherapy, 19 (8), 932-942 (1999)
- 13) Thompson, M., et al. : Abstracts of the 12th World AIDS Conference., Abstract 42278 (1998)
- 14) Raffi, F., et al. : Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy., Abstract 1630 (2000)
- 15) Walter, H., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 43 (3), 609-615 (1999)
- 16) 社内資料
- 17) ザリアジエン錠 米国添付文書
- 18) McDowell, J. A., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 43, 2855-2861 (1999)
- 19) 社内資料
- 20) 社内資料
- 21) ザリアジエン錠 米国添付文書、社内資料
- 22) Faletto, M.B., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 41 (5), 1099-1107 (1997)
- 23) Daluge, S.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 41 (5), 1082-1093 (1997)
- 24) Tisdale, M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 41 (5), 1094-1098 (1997)
- 25) ザリアジエン錠 米国添付文書
- 26) Saavedra, J., et al. : Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., (ICAAC) 253 (1997)
- 27) ザリアジエン錠 米国添付文書
- 28) 社内資料
- 29) 社内資料
- 30) 社内資料
- 31) 社内資料

資料請求先

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

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)



[製造販売元]

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

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

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

ZGXTSB-D0510D
作成年月 2005 年 10 月 (MK)