

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

劇薬  
処方せん医薬品

**ザイアジエン<sup>®</sup>錠300mg**  
**Ziagen<sup>®</sup> Tablets 300mg**  
アバカビル硫酸塩錠

剤形	フィルムコート錠
規格・含量	1錠中にアバカビル硫酸塩351mg（アバカビルとして300mg）含有
一般名	和名：アバカビル硫酸塩 洋名：Abacavir Sulfate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2006年11月24日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更による） 発売年月日：1999年9月17日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィーブヘルスケア株式会社 販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

# IF利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

開発の経緯及び特徴	1
-----------	---

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	2
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名 (命名法)	2
(2) 洋名 (命名法)	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2

## III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶解性	3
(3) 吸湿性	3
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	3
(7) その他の主な示性値 旋光度	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3
4. 有効成分の確認試験法	3
5. 有効成分の定量法	3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	4
(1) 剤形の区別及び性状	4
(2) 識別コード	4
2. 製剤の組成	4
(1) 有効成分の含量	4
(2) 添加物	4
3. 製剤の各種条件下における安定性	4
4. 混入する可能性のある夾雑物	4
5. 溶出試験	4
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	4
7. 製剤中の有効成分の定量法	4
8. 容器の材質	4

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	5
(1) 効能又は効果	5
(2) 効能又は効果に関連する 使用上の注意	5
2. 用法及び用量	5
(1) 用法及び用量	5
(2) 用法及び用量に関連する 使用上の注意	5
(3) 服用時間とその理由	5
3. 臨床成績	6
(1) 臨床効果	6
(2) 臨床薬理試験	10
(3) 探索的試験	10
(4) 検証的試験	11
(5) 治療的使用	11

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
(1) 作用部位・作用機序	12
(2) 薬効を裏付ける試験	12

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法	13
(1) 治療上有効な血中濃度	13
(2) 最高血中濃度到達時間	13
(3) 通常用量での血中濃度	13
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	19
2. 薬物速度論的パラメータ	19
(1) 吸収速度定数	19
(2) バイオアベイラビリティ	19
(3) 消失速度定数	19
(4) クリアランス	19
(5) 分布容積	19
(6) 血漿蛋白結合率	19
3. 吸収	19
4. 分布	19
(1) 血液-脳関門通過性	19
(2) 胎児への移行性	19
(3) 乳汁中への移行性	19
(4) 髄液への移行性	20
(5) その他の組織への移行性	20

5. 代謝	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	20
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	20
(5) 活性代謝物の薬物速度論的パラメータ	20
6. 排泄	20
(1) 排泄部位	20
(2) 排泄率	21
(3) 排泄速度	21
7. 透析等による除去率	21
(1) 腹膜透析	21
(2) 血液透析	21
(3) 直接血液灌流	21

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
7. 相互作用	26
(1) 併用禁忌とその理由	26
(2) 併用注意とその理由	27
8. 副作用	27
(1) 副作用の概要	27
(2) 項目別副作用発生頻度及び臨床検査値異常一覧	29
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現率	33
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	33
9. 高齢者への投与	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34
11. 小児等への投与	34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
13. 過量投与	34
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	34

15. その他の注意	35
16. その他	35

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	36
2. 毒性	36
(1) 単回投与毒性試験	36
(2) 反復投与毒性試験	36
(3) 生殖発生毒性試験	36
(4) 抗原性試験	36
(5) 変異原性試験 ( <i>in vitro</i> )	36
(6) 細胞障害性 ( <i>in vitro</i> )	36

## Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	37
2. 貯法・保存条件	37
3. 薬剤取扱い上の注意点	37
4. 承認条件	37
5. 包装	37
6. 同一成分・同効薬	37
7. 国際誕生年月日	37
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	37
9. 薬価基準収載年月日	37
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	37
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
12. 再審査期間	38
13. 長期投与の可否	38
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	38
15. 保険給付上の注意	38

## Ⅺ. 文献

1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	39

## Ⅻ. 参考資料

主な外国での発売状況	40
------------	----

## Ⅻ. 備考

その他の関連資料	41
----------	----

## I. 概要に関する項目

### 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、各薬剤の用法が多種多様であるため、服薬アドヒアランス<sup>注)</sup> (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300mg (アバカビル硫酸塩錠) はグラクソ・ウエルカム社 (現 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NRTI3剤による併用療法の有効性が認められている。

本剤は2004年12月現在、世界70カ国以上で承認されている。

ザイアジェン錠300mgの副作用については、第8回安全性定期報告時の使用成績調査および市販後臨床試験において269例中、140例 (52.0%) に臨床検査値の変動を含む副作用が報告されている。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死亡例も報告されているため、過敏症発現後は決して本剤を再投与してはならない。

なお、医療事故防止対策に基づき、2007年6月に販売名をザイアジェン錠からザイアジェン錠300mgに変更した。

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。

本書で使用する主な略号

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、PI：プロテアーゼ阻害薬、NRTI：核酸系逆転写酵素阻害薬、NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害薬

## Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ザイアジェン®錠 300mg

(2) 洋 名

Ziagen® Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

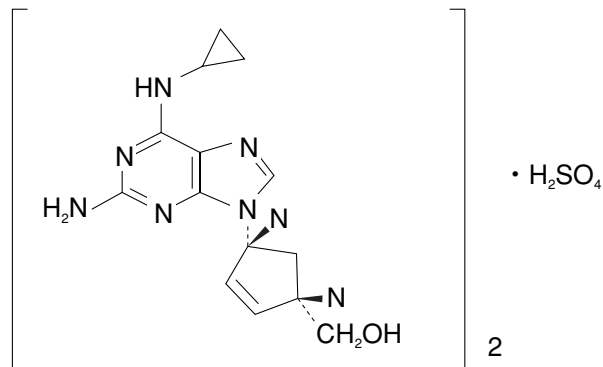
(1) 和 名 (命名法)

アバカビル硫酸塩 (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

Abacavir Sulfate (BAN, USAN, INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

分子量： 670.74

5. 化学名 (命名法)

和名： (－)-{(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

英名： (－)-{(1*S*,4*R*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)purin-9-yl]cyclopenta-2-enyl}methanol hemisulfate

6. 慣用名、別名、略号、  
記号番号

記号番号： GW592 (国内)

1592U89 (海外)

7. CAS 登録番号

188062-50-2

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 劇薬、処方せん医薬品
2. 物理化学的性質
- (1) 外観・性状 白色～微黄白色の粉末である。
- (2) 溶解性 トリフルオロ酢酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノールおよびエタノール（95）に溶けにくい。0.1 mol/L 塩酸試液および希水酸化ナトリウム試液に溶ける。
- (3) 吸湿性 吸湿性は認められない。
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 融点：約 219℃（分解）
- (5) 酸塩基解離定数  $pK_{a1} = 0.4$   
 $pK_{a2} = 5.06$
- (6) 分配係数 1.20 (pH 7.1 ~ 7.3, 1-オクタノール/水)
- (7) その他の主な示性値  
旋光度 本品の比旋光度は約 $-55.3^{\circ}$ である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件			保存期間 (ヵ月)	保存形態	試験結果
	温度 (℃)	湿度 (%RH)	光			
長期保存試験	30	60	暗所	18	封をしたポリエチレン袋	いずれの測定項目でも変化なし
加速試験	40	75	暗所	6	ポリエチレン袋（開封）	いずれの測定項目でも変化なし
苛酷試験	50	規定なし	暗所	3	封をしたポリエチレン袋	いずれの測定項目でも変化なし
	25	規定なし	曝光	120万lux・h以上 200W・h/m <sup>2</sup> 以上		

4. 有効成分の確認試験法 (1) 赤外吸収スペクトル測定法  
(2) 硫酸塩の定性反応

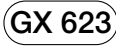

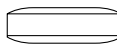
5. 有効成分の定量法 液体クロマトグラフ法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

黄色のフィルムコート錠

表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	重量
 GX 623 長径:18.4mm 短径: 7.2mm		 6.0 mm	814 mg

#### (2) 識別コード

GX 623

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分の含量

1錠中にアバカビル硫酸塩 351mg (アバカビルとして 300mg) を含有

#### (2) 添加物

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、ヒプロメロース、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。

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件			保存期間 (ヵ月)	保存形態	試験結果
	温度 (℃)	湿度 (%RH)	光			
長期保存試験	30	60	暗所	18	PTP	いずれの測定項目でも変化なし
加速試験	40	75	暗所	6	PTP	いずれの測定項目でも変化なし
苛酷試験	50	規定なし	暗所	6	プラスチック容器	いずれの測定項目でも変化なし
	25	規定なし	曝光	120万lux・h以上 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	無包装	

### 4. 混入する可能性のある夾雑物

(+) エナンチオマー体、ジアステレオマー体、139U91、GW278325、GW357662 および GW403126

### 5. 溶出試験

(方法) 日局溶出試験第2法により試験を行う

条件: 回転数 75rpm

試験液 0.1mol/L 塩酸試験液

(結果) 本品4ロットにつき試験を行った結果、15分間の溶出率は全て85%以上であった。

### 6. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフ法

### 7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

### 8. 容器の材質

PTP: ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### (1) 効能又は効果

HIV 感染症

#### (2) 効能又は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<sup>1)3)</sup>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。

### 2. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量

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。

#### (2) 用法及び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。

#### (3) 服用時間とその理由

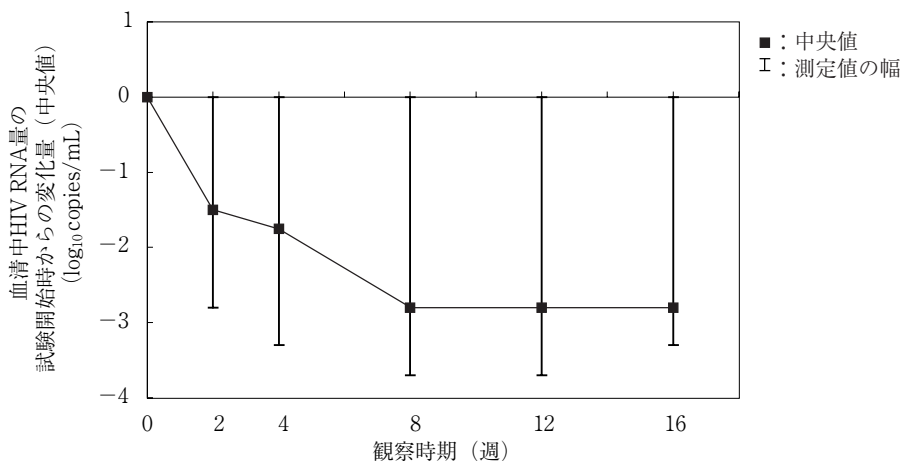
本剤は、食事摂取による有意な影響は認められないため、服用時間は特に設定していない。(「VII.薬物動態に関する項目」1.(3)④食事による影響 参照)

3. 臨床成績  
 (1) 臨床効果

【臨床成績】

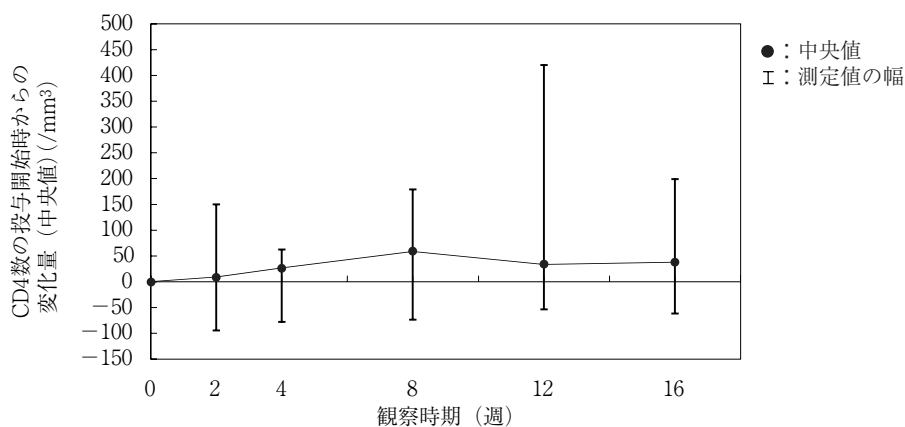
〈日本人における成績〉<sup>4)</sup>

CD4 リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>以下のHIV感染症患者16例を対象とした多施設共同オープン試験において、試験開始時のHIV RNA量の平均値は3.41 log<sub>10</sub> copies/mLであったが、2週後：1.87 log<sub>10</sub> copies/mL、4週後：1.69 log<sub>10</sub> copies/mL、8週後：1.38 log<sub>10</sub> copies/mL、12週後：1.34 log<sub>10</sub> copies/mL、16週後：1.34 log<sub>10</sub> copies/mLと、試験開始時から経時的に減少していることが観察され、試験開始時と最終観察時との差は有意であった (p=0.0010 Wilcoxon 一標本検定)。



血清中HIV RNA量の推移 (中央値)

また、CD4数の推移をみると、試験開始時の平均値は243.4 /mm<sup>3</sup>、中央値は223.5 /mm<sup>3</sup>であったが、最終観察時 (投与後16週) にはCD4数は平均値320.8 /mm<sup>3</sup>、中央値365 /mm<sup>3</sup>に増加した。

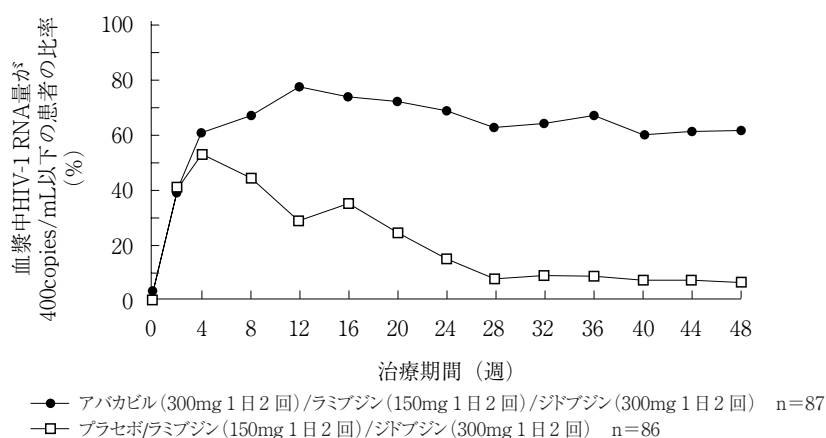


CD4数の試験開始時からの変化量 (中央値)

〈外国人における成績〉

1) 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とする二重盲検比較試験 (試験 CNAAB3003) (社内資料)

CD4 リンパ球数が  $100/\text{mm}^3$  以上で抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 173 例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤 (300mg 1 日 2 回) / ラミブジン (150mg 1 日 2 回) / ジドブジン (300mg 1 日 2 回) を併用投与した群 (本剤併用群) あるいはプラセボ/ラミブジン (150mg 1 日 2 回) / ジドブジン (300mg 1 日 2 回) を併用投与した群 (プラセボ併用群) に、それぞれ 87 例と 86 例の患者が無作為に割り付けられた。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本剤併用群の方が高い抗 HIV 効果を示した。

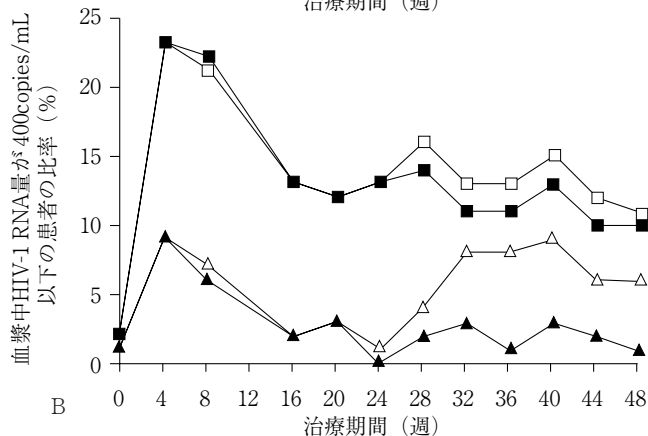
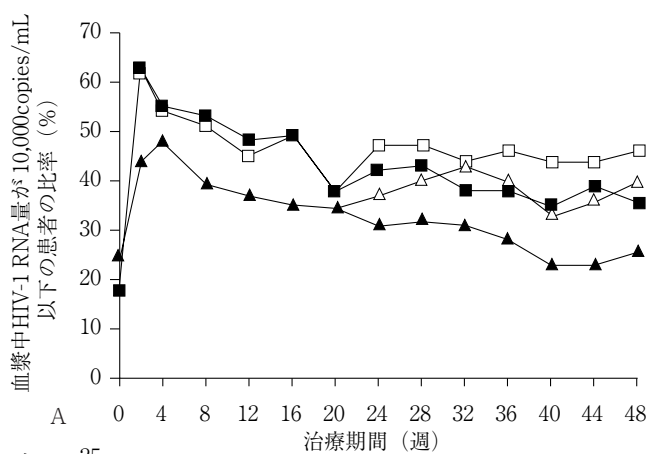


血漿中 HIV-1 RNA 量が 400copies/mL 以下の患者の比率

また、48 週後の CD4 リンパ球数の増加量 (中央値) は、本剤併用群とプラセボ併用群でそれぞれ  $150/\text{mm}^3$ 、 $164/\text{mm}^3$  であった。

2) 抗 HIV 薬による治療経験のある小児 HIV 感染症患者を対象とする二重盲検比較試験 (試験 CNA3006) <sup>6)</sup>

抗 HIV 薬による治療経験のある生後 3 ヶ月 ~ 12 歳の小児 HIV 感染症患者 205 例を対象とした二重盲検比較試験において、アバカビル (8mg/kg 1 日 2 回) / ラミブジン (4mg/kg 1 日 2 回) / ジドブジン (180mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回) を併用投与した群 (アバカビル併用群) あるいはプラセボ/ラミブジン (4mg/kg 1 日 2 回) / ジドブジン (180mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回) を併用投与した群 (プラセボ併用群) に、それぞれ 102 例と 103 例の患者が無作為に割り付けられた。その結果、48 週間の治療期間中に、血漿中 HIV-1 RNA 量が 10,000copies/mL 以下又は検出限界 (400copies/mL) 以下であった患者の比率は、治療開始 2 週後より両群間で差がみられ、48 週後ではそれぞれ 10,000copies/mL 以下が 36%、26%、検出限界以下が 10%、< 1% であり、プラセボ併用群に比べてアバカビル併用群の方が高い抗 HIV 効果を示した。(他剤への変更例を無効とした解析)



- アバカビル (8mg/kg 1日2回)/ラミブジン (4mg/kg 1日2回)/ジドブジン (180mg/m<sup>2</sup> 1日2回) n=102
  - △— プラセボ/ラミブジン (4mg/kg 1日2回)/ジドブジン (180mg/m<sup>2</sup> 1日2回) n=103
  - アバカビル (8mg/kg 1日2回)/ラミブジン (4mg/kg 1日2回)/ジドブジン (180mg/m<sup>2</sup> 1日2回) n=102
  - ▲— プラセボ/ラミブジン (4mg/kg 1日2回)/ジドブジン (180mg/m<sup>2</sup> 1日2回) n=103
- 他剤への変更例も有効に含む  
他剤への変更例は有効に含まない

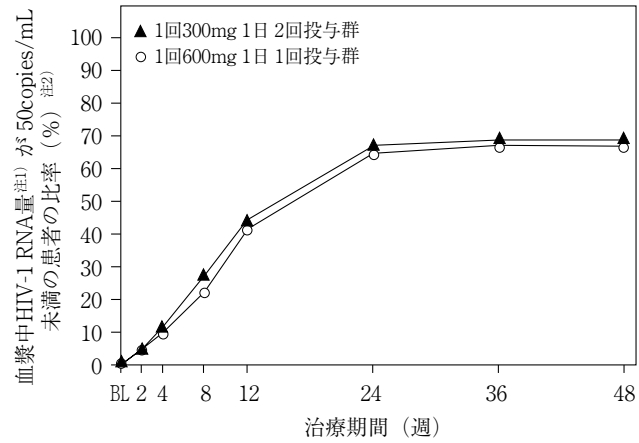
血漿中 HIV-1 RNA 量が 10,000copies/mL 以下又は 400copies/mL 以下の患者の比率

また、48 週後の CD4 リンパ球数の増加量（中央値）は、プラセボ併用群が  $-14/\text{mm}^3$  と減少したのに対しアバカビル併用群は  $99/\text{mm}^3$  と増加した。なお、48 週間を通じて CD4 リンパ球数の増加量（中央値）は、アバカビル併用群がプラセボ併用群に比し高値であったが有意差はみられなかった。

### 3) 投与回数の比較試験（試験 CNA30021）<sup>7)</sup>

治療経験がない成人の HIV 感染者 770 例を対象とした二重盲検比較試験（ラミブジン 300mg 1日1回とエファビレンツ 600mg 1日1回の併用による、アバカビル 600mg 1日1回投与群 384 例又はアバカビル 300mg 1日2回投与群 386 例）を実施した。投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 400copies/mL 未満であった患者の比率は、アバカビル 600mg 1日1回投与群、300mg 1日2回投与群ともに 72% であった。さらに、投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の比率は、アバカビル 600mg 1日1回投与群が 66%、アバカビル 300mg 1日2回投与群が 68% であった。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  $188/\text{mm}^3$ 、 $200/\text{mm}^3$  であった。

(Intent-to-treat analysis)



注1) Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR

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

血漿中 HIV-1 RNA 量が50copies/mL 未満の患者の比率

なお、本試験における試験成績の要約を表に示した。

表 試験成績の要約

結果	アバカビル 600mg 1日 1回 + ラミブジン+エファビレンツ (n=384)	アバカビル 300mg 1日 2回 + ラミブジン+エファビレンツ (n=386)
レスポナー <sup>注1)</sup>	66 % (72 %)	68 % (72 %)
ウイルス学的な治療失敗 <sup>注2)</sup>	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 <sup>注3)</sup>	11 %	13 %

(n = Intent-to-treat analysis)

注1) 血漿中 HIV-1 RNA 量が50copies/mL 未満 (400copies/mL 未満) となり投与48週後まで維持された患者の比率

注2) 血漿中 HIV-1 RNA 量が50copies/mL 未満 (400copies/mL 未満) となったが投与48週後までにリバウンドを起こした患者、ウイルス学的に治療が失敗した患者、ウイルス学的な効果が不十分と判断された患者

注3) 同意の撤回、試験途中でフォローアップ不可、プロトコール違反、症状の進行等

## (2) 臨床薬理試験

- 1) 成人 HIV 感染症患者を対象とした単回投与試験（アバカビル 100mg ～ 1,200mg/回）の結果、有害事象で頻度が高かった症状は無力症、腹痛、頭痛等であった。有害事象のほとんどが軽・中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった<sup>8)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法・用量は通常成人には、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である。

注) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている<sup>9)</sup>。

- 2) 小児 HIV 感染症患者を対象とした単回投与試験（アバカビル 4mg/kg, 8mg/kg）の結果、有害事象は全てが軽・中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。また、反復投与試験では、有害事象のほとんどが軽・中等度であったが、3例に重篤な有害事象が発現し、2例については試験が中止された。試験期間中、死亡は認められなかった。

(CNA1001<sup>10)</sup>、CNA1013<sup>11)</sup>)

注) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている<sup>9)</sup>。

注) 本試験では、アバカビル内服液を使用しているが、国内では未承認である。なお、海外で承認されたアバカビル硫酸塩内服液の小児経口用量は1回 8 mg/kg 1日2回（1回最高用量 300mg 1日2回）である。

## (3) 探索的試験

- 1) 抗 HIV 薬による治療経験のない患者 79 例（但し、12 週間未満のジドブジンによる治療経験は可とした。）を対象とし、アバカビル 600mg/日（200mg × 3 回、300mg × 2 回）～ 1,800mg/日（600mg × 3 回）まで単独で 4 週間反復投与（注、その後プラセボまたはジドブジンの併用により 8 週間継続投与）され、いずれの用量においても HIV RNA 量の減少が認められた。(CNA2001)<sup>12)</sup>

注) 本剤の承認されている用法・用量は通常成人には、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である。

注) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている<sup>9)</sup>。

- 2) 抗 HIV 薬による治療経験がなく、試験開始前の HIV RNA 量が 30,000 copies/mL、CD4 数が 100cells/mm<sup>3</sup> を超える HIV 感染症患者 60 例を対象に、アバカビル 200mg, 600mg, 1,200mg/日（いずれも分2）で用量比較試験を行った。投与開始 4 週間後より 600mg/日および 1,200mg/日投与群は 200mg/日投与群に比べて有意な HIV RNA 量の減少を示したが、600mg/日投与群と 1,200mg/日投与群の間に差は認められなかった。一方、アバカビルの用量が多いほど有害事象（特に消化器症状）の発現頻度が高くなる傾向が認められたことから、600mg/日（300mg × 2 回）が成人に対する推奨用量と考えられた。(CNAB2002)<sup>13)</sup>

注) 本剤の承認されている用法・用量は通常成人には、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である。

注) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている<sup>9)</sup>。

(4) 検証的試験	
1) 無作為化平行用量 反応試験	「(3) 探索的試験」参照
2) 比較試験	「V. 治療に関する項目3. (1) 臨床効果」参照
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特別 調査・市販後臨床 試験	該当資料なし
2) 承認条件として実施 予定の内容	「X. 取扱い上の注意等に関する項目4. 承認条件」参照

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

核酸系逆転写酵素阻害薬：ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン、サニルブジン（スタブジン）、フマル酸テノホビル ジソプロキシル、エムトリシタビン  
非核酸系逆転写酵素阻害薬：ネビラピン、エファビレンツ、デラビルジン メシル酸塩、エトラピリン  
プロテアーゼ阻害薬：インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビル メキル酸塩、リトナビル、メキル酸ネルフィナビル、ロピナビル、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ダルナビル エタノール付加物  
インテグラーゼ阻害薬：ラルテグラビルカリウム  
侵入阻害薬（CCR5阻害薬）：マラビロク

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>14)-16)</sup>

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

#### (2) 薬効を裏付ける試験

##### ①抗ウイルス作用<sup>15), 17), 18)</sup>

アバカビルの HIV-1 に対する IC<sub>50</sub> 値は HIV-1 IIIB に対して 3.7～5.8 μ M、臨床分離株に対して 0.26 ± 0.18 μ M (n=8)、HIV-1 BaL に対して 0.07～1.0 μ M であった。また、HIV-2 に対する IC<sub>50</sub> 値は HIV-2 (Zy) に対して 4.1 μ M、HIV-2 LAV-2 に対して 7.5 μ M であった。in vitro でアンプレナビル、ネビラピンおよびジドブジンとの併用によって相乗作用が認められ、ジダノシン、ラミブジン、サニルブジンおよびザルシタビ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。

##### ②薬剤耐性<sup>16), 17)</sup>

アバカビルに対して低感受性の HIV-1 分離株が in vitro およ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 および 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 および L74V の変異が頻回に観察された。

##### ③交差耐性<sup>16)</sup>

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、ジダノシンおよびザルシタビンに対して交差耐性を示し、一方、ジドブジンおよ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。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移、測定法

(1) 治療上有効な血中濃度 該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間 <日本人における成績> 4), 5)

(3) 通常用量での血中濃度

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

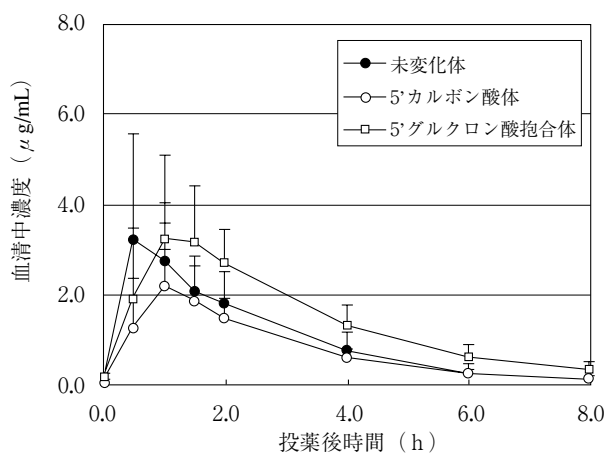


図 血清中濃度の推移 (6例の平均値および標準偏差)

表 薬物動態パラメータ

	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>∞</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (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

ラミブジン 300mg 及びアバカビル 600mg を含有する配合剤（エプジコム配合錠）を空腹時単回投与したときのラミブジン、アバカビルの血漿中薬物濃度の推移を図-1 及び図-2 に、薬物動態パラメータを表に示した<sup>5)</sup>。

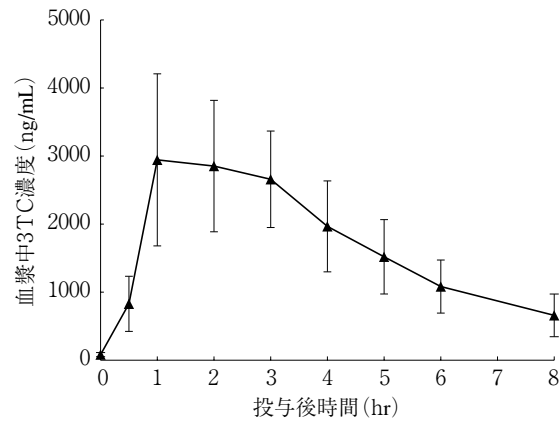


図-1 ラミブジンの血漿中薬物濃度の推移（9例の平均値±標準偏差）

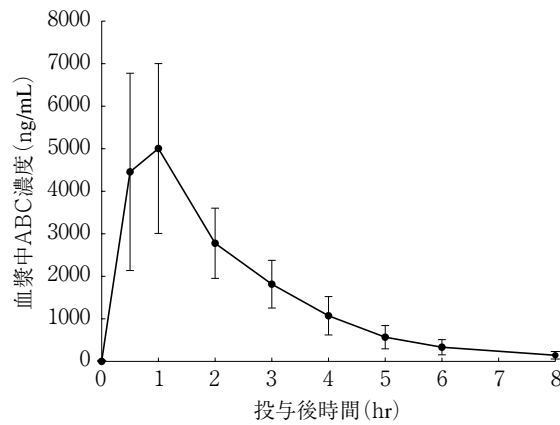


図-2 アバカビルの血漿中薬物濃度の推移（9例の平均値±標準偏差）

表 エプジコム配合錠単回投与後の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sub>last</sub> ( $\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sub>0-\tau</sub> ( $\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$ )	t <sub>max</sub> * (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
ラミブジン	3.58 (0.61)	13.81 (3.56)	16.30 (5.058)	2.00 (1.00-3.00)	2.49 (0.55)
アバカビル	5.68 (2.04)	12.56 (4.01)	12.89 (4.22)	1.00 (0.50-1.03)	1.50 (0.16)

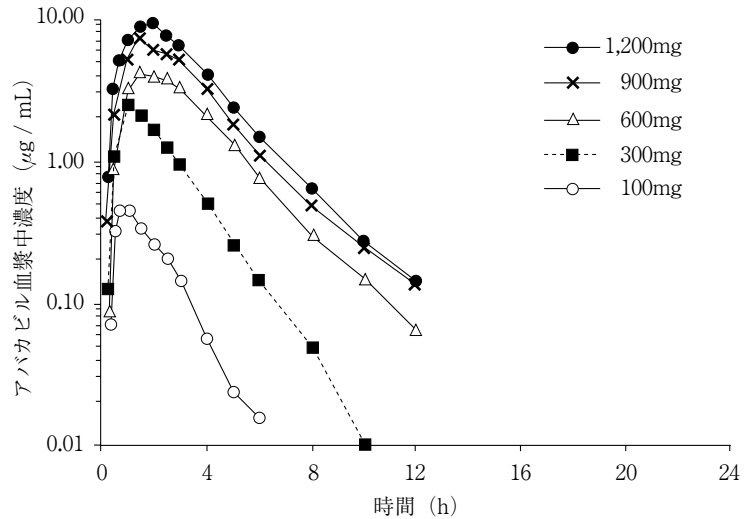
n=9, 平均値±標準偏差, \*中央値（最小値-最大値）

〈外国人における成績〉

1) 成人 HIV 感染症患者における検討

① 単回投与時の血漿中濃度推移

HIV 感染症患者 (n=12) を対象に本剤 100、300、600、900、1,200mg を単回経口投与した場合、C<sub>max</sub> および AUC<sub>∞</sub> は投与量に依存して上昇した。未変化体の血漿中濃度は投与約 1.5 時間後に最高濃度に達し、消失半減期は約 1.5 時間であった<sup>8)</sup>。



HIV 感染症患者における単回経口投与後の血漿中アバカビル濃度

薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>∞</sub> (μg·h/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

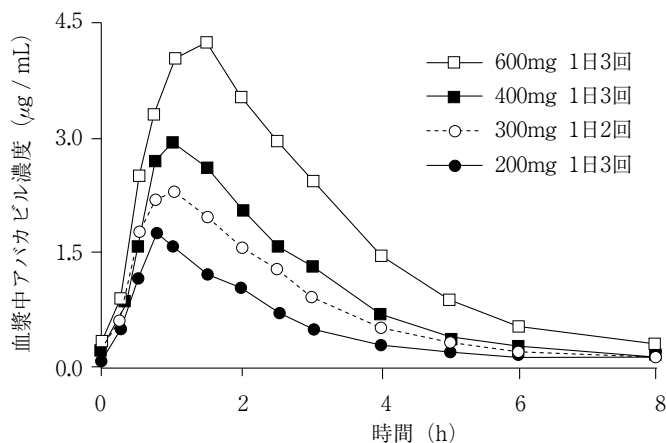
平均値±標準偏差

注) 本剤の承認されている用法・用量は、通常成人にはアバカビルとして 1 日量 600mg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて経口投与である。

注) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている<sup>9)</sup>。

② 反復投与時の血漿中濃度推移 (CNA2001) <sup>19)</sup>

成人 HIV 感染症患者 79 例を対象にアバカビル 200mg、300mg、400mg および 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行った。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 C<sub>max</sub> は約 3 $\mu$ g/mL、12 時間までの AUC は約 6 $\mu$ g $\cdot$ h/mL で、いずれも用量依存的に増加した。



定常状態における血漿中アバカビル濃度推移

アバカビルを反復投与した場合の薬物動態パラメータ

処置	時期	n	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-12</sub> ( $\mu$ g $\cdot$ h/mL)
200mg 1日3回	単回投与後	19	1.05 $\pm$ 0.45	1.48 $\pm$ 0.49	1.11 $\pm$ 0.33	2.58 $\pm$ 0.82
	4 週間後	18	0.99 $\pm$ 0.43	2.09 $\pm$ 0.56	1.50 $\pm$ 0.52	3.88 $\pm$ 1.27
300mg 1日2回	単回投与後	19	1.07 $\pm$ 0.66	2.50 $\pm$ 1.11	1.82 $\pm$ 2.51	4.54 $\pm$ 1.88
	4 週間後	20	1.00 $\pm$ 0.50	3.00 $\pm$ 0.89	1.45 $\pm$ 0.32	6.02 $\pm$ 1.73
400mg 1日3回	単回投与後	18	1.19 $\pm$ 0.78	2.98 $\pm$ 1.00	1.34 $\pm$ 0.30	6.78 $\pm$ 2.78
	4 週間後	18	1.11 $\pm$ 0.42	3.61 $\pm$ 1.01	1.34 $\pm$ 0.37	7.63 $\pm$ 1.91
600mg 1日3回	単回投与後	20	1.63 $\pm$ 0.85	4.26 $\pm$ 1.19	1.70 $\pm$ 0.65	11.37 $\pm$ 2.40
	4 週間後	17	1.39 $\pm$ 0.61	4.95 $\pm$ 1.15	1.44 $\pm$ 0.26	13.32 $\pm$ 2.09

平均値 $\pm$ 標準偏差

注) 本剤の承認されている用法・用量は、通常成人にはアバカビルとして 1 日量 600mg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて経口投与である。

注) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている<sup>9)</sup>。

③ HIV 感染症患者 (n=27) を対象に本剤 600mg 1 日 1 回投与時と本剤 300mg 1 日 2 回投与時の定常状態における薬物動態パラメータを比較した結果、細胞内カルボビル三リン酸の曝露は、本剤 600mg 1 日 1 回投与時の方が大きく、AUC<sub>0-24</sub>、C<sub>max</sub> 及び C<sub>τ</sub> がそれぞれ 32%、99% 及び 18% 増加した。

④ 食事による影響

HIV 感染症患者 (n=18) に本剤 300mg を食後単回投与した場合、C<sub>max</sub> は空腹時単回投与と比べ低下したが、AUC<sub>∞</sub> に変化は見られなかった<sup>9)</sup>。

アバカビルを単回投与した場合の薬物動態パラメータに対する食事の影響

投与量 (mg)	n	投与条件	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (mg/L)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>∞</sub> (mg $\cdot$ h/L)
300mg	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)

平均値(範囲)

⑤ 腎機能障害患者

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

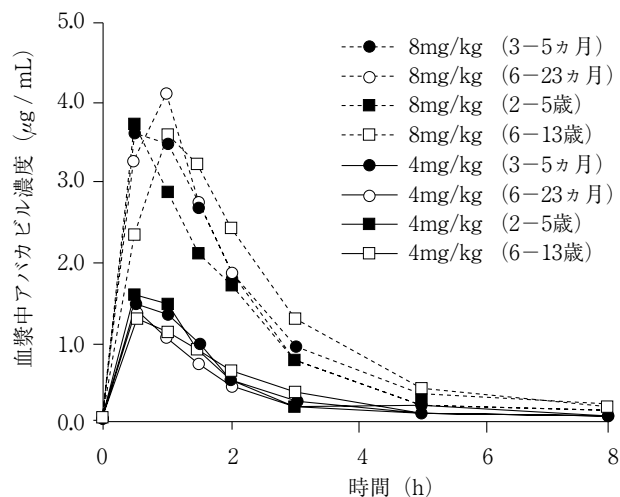
軽度の肝障害(Child-Pugh分類の合計点数:5)を有するHIV感染症患者におけるアバカビルの薬物動態を検討した結果、AUCおよび消失半減期は肝障害を有さないHIV感染症患者のそれぞれ1.89倍および1.58倍であった。代謝物の体内消失速度にも変化が認められたが、AUCは肝障害による影響を受けなかった。なお、これら患者に対する推奨投与量は明らかでない。

2) 小児 HIV 感染症患者における検討 (参考:海外データ)

アバカビルは経口投与後速やかにかつ良好に吸収され、成人と類似した薬物動態が認められる。生後3ヵ月以上で体重30kg未満の小児における推奨用量は8mg/kg 1日2回であり、やや高い血漿中濃度が認められるが、成人に300mg 1日2回投与したときに得られる血漿中濃度に相当する。なお、2歳から13歳未満の小児HIV感染症患者を対象とした薬物動態試験において、アバカビル8mg/kg 1日2回投与した場合のAUC<sub>0-24</sub>およびC<sub>max</sub>はそれぞれ9.91 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ および2.14mg/Lであり、アバカビル16mg/kg 1日1回投与した場合のAUC<sub>0-24</sub>およびC<sub>max</sub>はそれぞれ13.37 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ および4.80mg/Lであった。

① 単回投与(CNAA1001) 時の血漿中濃度推移<sup>10)</sup>

小児 HIV 感染症患者22例を対象に、アバカビル4mg/kg および8mg/kg 相当量をアバカビル溶液として単回経口投与した。(4mg/kg投与と8mg/kg投与の休薬期間は14日間) 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AUC<sub>∞</sub>およびC<sub>max</sub>は4mg/kg投与時のそれぞれ約3倍および2倍であった。



小児患者における血漿中アバカビル濃度推移

小児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 (mg)	年齢群	n	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>∞</sub> (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

注) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている<sup>9)</sup>。

注) 本試験では、アバカビル内服液を使用しているが、国内では未承認である。なお、海外で承認されたアバカビル硫酸塩内服液の小児経口用量は1回8 mg/kg 1日2回（1回最高用量300mg 1日2回）である。

② 反復投与（CNAA1013）時の血漿中濃度推移<sup>11)</sup>

小児HIV感染症患者47例を年齢により3群に分け、アバカビルとして4 mg/kg および8 mg/kg 相当量をアバカビル溶液として1日2回、反復経口投与を行った。

4 mg/kg 投与群では4 mg/kg を6週間投与後、8 mg/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した。8 mg/kg 投与群では8週間後の薬物動態を検討した。

小児患者に反復経口投与した場合の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	年齢群	n	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>∞</sub> (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歳～6歳	15	1.29±0.67	2.02±1.34	1.14±0.36	5.72±6.13
	6歳～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歳～6歳	15	1.29±0.54	3.48±1.26	1.26±0.49	9.38±4.87
	6歳～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

注) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている<sup>9)</sup>。

注) 本試験では、アバカビル内服液を使用しているが、国内では未承認である。なお、海外で承認されたアバカビル硫酸塩内服液の小児経口用量は1回8 mg/kg 1日2回（1回最高用量300mg 1日2回）である。

3) 新生児

生後3ヵ月未満の乳児におけるザイアジェンの推奨用量および用法は、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2 mg/kg 投与した時には、小児に8 mg/kg 投与した時と類似あるいは高値のAUCが見られることが示されている。

(4) 中毒症状を発現する 血中濃度	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数	該当資料なし
(2) バイオアベイラビリティ	約83% <sup>9)</sup>
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	13.4mL/min/kg (HIV感染症患者9例にアバカビル300mgを単回経口投与時) <sup>6)</sup>
(5) 分布容積	見かけの分布容積は約0.86L/kg <sup>9), 17)</sup>
(6) 血漿蛋白結合率	約50% <sup>17)</sup>
3. 吸 収	吸収部位：消化管 吸収率：良好
4. 分 布	
(1) 血液-脳関門通過性	通過する <sup>17), 19)</sup>
(2) 胎児への移行性 <sup>17)</sup>	<p>&lt;参考&gt; 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。ヒト妊婦における本剤の安全性は確立されていない。また、動物（ラットのみ）において、本剤の500mg/kg/日又はそれ以上の投与量（ヒト全身曝露量（AUC）の32～35倍）で、胚又は胎児に対する毒性、すなわち、胎児の浮腫、変異および奇形、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。分娩前後において毒性を示さなかった量は160mg/kg/日（ヒト全身曝露量（AUC）の約10倍）であった。これらの異常はウサギでは認められていない。なお、動物における生殖毒性試験結果が、常にヒトに対する影響を予測できるものではない。</p> <p>胎盤・胎児移行性（参考：ラット） 妊娠19日目のラットに<sup>14</sup>C-アバカビルを経口投与したところ、母体組織および胎児に分布した。投与後1時間には、母体において腎臓、消化管、副腎およ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、副腎およ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、胎児血液とはほぼ同レベルであった。投与後48時間には、母体において副腎およ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。</p>
(3) 乳汁中への移行性 <sup>17)</sup>	<p>&lt;参考&gt; ラットにおいて本剤およ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。</p> <p>乳汁移行性（参考：ラット） 哺育中ラットに<sup>14</sup>C-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<math>\mu</math>geq./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<math>\mu</math>geq./gを示した。</p> <p>以上よりヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。 米国The Centers for Disease Control and Preventionは、HIVに感染している女性は、未感染小児への出生後のHIV感染をさけるため、授乳しないよう</p>

助言している。

(4) 髄液への移行性

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<sup>17), 19)</sup>。本剤600mg 1日2回投与時の最高濃度の実測値は0.72 $\mu$ g/mL (2.58 $\mu$ M) (投与3～4時間後)で、IC<sub>50</sub>値 (0.08 $\mu$ g/mLあるいは0.26 $\mu$ M) の9倍であった<sup>17)</sup>。

(5) その他の組織への移行性

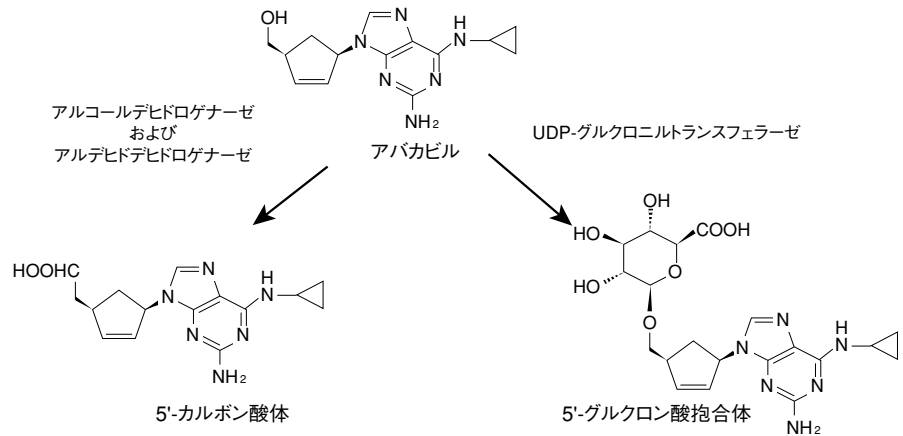
該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにおける主要代謝物は、5'-カルボン酸体および5'-グルクロン酸抱合体であった<sup>19)</sup>。ヒト肝由来試料を用いた *in vitro* 試験から、本薬は肝可溶性画分により酸化的代謝を受け5'-カルボン酸体を生成したが、肝ミクロソーム画分では本薬の酸化的代謝は起らなかった。本薬の酸化代謝にはチトクローム P-450ではなく、アルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼ系が関与していた。これらの代謝物には抗ウイルス活性はなかった (社内資料)。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、臨床用量での血漿中濃度ではチトクローム P-450分子種 CYP2D6、2C9および3A4を阻害しないことが示唆された<sup>17)</sup>。

アバカビルは細胞内で活性代謝物であるカルボビル三リン酸に代謝される。HIV感染症患者 (n=20) にアバカビル300mg 1日2回投与した時の定常状態における細胞内カルボビル三リン酸の半減期は20.6時間であった。(社内資料)



アバカビルの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、臨床用量での血漿中濃度ではチトクローム P-450分子種 CYP 2D6、2C9および3A4を阻害しないことが示唆された<sup>17)</sup>。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>17)</sup>

抗ウイルス活性なし (5'-カルボン酸体、5'-グルクロン酸抱合体)

(5) 活性代謝物の薬物速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

主に腎

(2) 排泄率

(参考：海外データ)

HIV 感染症患者 (n=6) を対象に<sup>14</sup>C 標識アバカビル 600mg を単回経口投与後、薬物体内動態を検討した。投与後 240 時間までに総放射能の約 99% が排泄され、主な排泄経路は尿 (約 83%) であり、糞中には約 16% 排泄された。尿中に排泄された放射能の約 1% は未変化体であり、約 30% が 5'-カルボン酸体、約 36% が 5'-グルクロン酸抱合体であった<sup>19)</sup>。

<sup>14</sup>C - アバカビル単回投与時の尿・糞中排泄率<sup>注)</sup>

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	
600mg	6	1.22±1.37	29.69±5.87	35.80±14.68	83.26±5.05	16.13±2.23

平均値±標準偏差

注) 外国人における成績

注) 本剤の承認されている用法・用量は、通常成人にはアバカビルとして 1 日量 600mg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて経口投与である。

注) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている<sup>9)</sup>。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

ダイアリザンス 60 – 80mL/min の透析器により 4 時間の血液透析で 24% 除去されたとの報告がある<sup>20)</sup>。注)

注) 外国人における成績

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【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配合錠）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（本剤又はエプジコム配合錠）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）

#### （解説）

アバカビル製剤による過敏症の特徴は多臓器および全身に症状を認めることであり、関連する症状は本剤の投与継続や再投与により悪化する。患者に本剤による過敏症について説明する際に、下記の徴候又は症状が発現した場合は、直ちに担当医に報告するよう患者に指導すること。また、本剤による過敏症が疑われると判断された場合には、本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。

全世界から報告された本剤の安全性に関する情報を検討し、次のことが明らかになった。

- ①最新の海外臨床試験成績に基づいた本剤による過敏症の発現頻度は約5%であった。
- ②本剤による過敏症は、治療開始6週後も発現する可能性があり、継続して観察する必要がある。
- ③疲労感と倦怠感は、同義の症状として報告される可能性もある。
- ④本剤による過敏症の症状が胃腸炎や併用薬剤（他の抗HIV薬、抗生剤等）による副作用に間違われ、本剤が継続投与される場合や再投与される可能性がある。

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

「過敏症を注意するカード」（「XIII.備考」参照）には、上記の過敏症の徴候又は症状について、患者向けに記載しているので、常に携帯するよう指示すること。

## 2. 禁忌内容とその理由

### 【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）。]

### （解説）

- (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に、本剤を投与すると、数時間以内に以前よりさらに重篤な症状（生命を脅かすほどの血圧低下等）が発現し、死に至る可能性がある。本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤による過敏症歴や本剤の服用経験・中止理由等について確認し、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与は決して行わないこと。

- (2) 軽度の肝障害患者群と対象群（肝障害なし）の薬物動態を比較した結果、肝障害を有する患者群では対象群と比較し、アバカビルへの曝露量（AUC）および半減期（ $t_{1/2}$ ）がそれぞれ1.89倍および1.58倍増加した<sup>22)</sup>。そこでこれら患者に対しては薬物動態への影響を考慮し、慎重に投与するよう注意喚起すべきと考えた。

中等度および重度の肝障害を有する患者を対象とした薬物動態試験は実施されていないが、これら患者に対し本剤を投与した場合、AUCおよび $t_{1/2}$ はさらに増加し、その結果、予測できない重篤な有害事象が発現する可能性が考えられる。よって、「中等度の肝障害患者に対しては、原則として投与しないことが望ましいが、必要とする場合には慎重に投与する」旨を「重要な基本的注意」の項に追記し、重度の肝障害患者に対しては安全性を考慮し【禁忌】とした。

## 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」1. (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意の項参照

### （解説）

- (1) 国際的ガイドラインに基づき記載している。

海外では種々のHIV感染症治療ガイドラインが発表されているが、新しい知見に基づき改訂が繰り返されている。この分野の治療法は進歩が著しく、未だ治療法は確立されていない。

- (2) HIVは感染初期から突然変異が非常に起きやすく、薬剤耐性の発現が非常に早いことが知られている。ウイルスの変異が発現する確率を低くす

るためには、HIVの増殖を強力に抑えることが合理的であり、多くの臨床試験においても実証されている。現在使用可能な手段でHIVの増殖を強力に抑えるためには、抗HIV薬を多剤併用することが必要である。

#### 4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目2. (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照  
(解説)

(2) HIV感染症治療中に発現した有害事象については、下記について考慮する必要がある。

- ・世界的に次々と新しい治療法（併用療法）が開発され、有害事象と個々の薬剤との因果関係を特定するのは難しい。
- ・HIV感染症は多彩な病態を示し、治療中に発現した有害事象が抗HIV薬の副作用であるのか、原疾患に起因する症状であるのか、又は日和見感染の進行過程の症状であるのか判定するのは困難である。

副作用のため、本剤若しくは他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬したまま継続投与することは抗HIV薬の効果を減弱させるだけでなく、不十分な血中薬物濃度が耐性ウイルスを容易に発現させてしまうおそれがある。従って、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、原則として本剤および併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。

#### 5. 慎重投与内容とその理由

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）

(解説)

(1) 本剤は主に肝臓においてアルコールデヒドロゲナーゼおよびグルクロニルトランスフェラーゼにより代謝される。また、非代償性の慢性肝疾患を有する患者において、本剤の血中濃度の上昇が認められたとの報告がある（詳細は不明）。

肝障害の程度に応じた本剤の推奨投与量は明らかではないが、肝障害患者には慎重に投与すること（現在、海外において、肝障害患者における薬物動態試験が実施中である）。

#### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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（本剤又はエプジコム配合錠）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（本剤又はエプジコム配合錠）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を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。
  - (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（本剤又はエプジコム配合錠）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を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）。

(解説)

(2) HIV感染症は進行性の疾患であり、急性感染期、無症候期、症候期のどの病期においてもHIVは活発に増殖し、CD4リンパ球を含めた免疫系の破壊に伴う様々な合併症を発現する。また、本剤には過敏症を含め種々の副作用が発現するおそれがある。従って、患者の急激な病態変化および重篤な副作用の発現に対応できる医療施設、HIV感染症の治療に十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤の投与を行うこと。

(4) 本剤による過敏症の症状として呼吸困難、咽頭痛、咳等の呼吸器症状が認められることがあるが、これらの症状が呼吸器疾患（肺炎、気管支炎、咽頭炎）又はインフルエンザ様症候群と診断されることにより、本剤による過敏症の診断が遅れる可能性が考えられる。

実際に、海外において、本剤投与後に致死的な経過を辿った症例の中に、当初は肺炎や気管支炎、インフルエンザ様症候群といった急性の呼吸器疾患と診断され、後に本剤による過敏症を発現していたことが認められた症例があった。これらの症例は過敏症の診断の遅れにより本剤が継続投与又は再投与され、その結果さらに重篤な過敏症の発現や死に至った可能性がある。

従って、本剤の投与後、呼吸器症状（呼吸困難、咽頭痛、咳等）が発現した場合は本剤による過敏症の可能性を考慮すること。また、過敏症が疑われると判断された場合には、本剤の投与を中止すること。

(5) ・本剤の投与中止前に過敏症の主要な症状（皮疹、発熱又は胃腸症状等）が1つだけしか認められず、過敏症と診断されなかった患者において、本剤の再投与後に過敏症を発現した症例が報告されている。もし、有益性が危険性を上回り、再投与が必要と判断される場合は、必要に応じ、入院のうえ投与することが必要である。

・本剤の投与中止前に、過敏症の症状又は徴候が認められなかった患者に対して再投与を行う場合は、救急処置が受けられる環境で行う必要がある。

(7) 海外において、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）の投与後、乳酸アシドーシス又は重度の脂肪沈着による肝腫大（脂肪肝）が発現した症例が報告され、抗HIV療法又は原疾患（HIV感染症）の関与が考えられている。

(10) 2) 本剤の投与によりHIVの増殖を抑制し、CD4リンパ球数の増加および血中HIV RNA量の低下が認められる。しかし、本剤はHIV感染症に対する根治療法薬ではないため、HIV感染症が進行し、日和見感染症の発症に至る場合がある。また、免疫機構の再構築に伴い、一過性に日和見感染症が増悪する場合も見られる。従って、これらの発症および病態進行を早期に発見し、適切な対処ができるように患者の身体状態の異常や変化に十分注意するとともに、患者から担当医に報告させる必要がある。

3) 「過敏症を注意するカード」は「ⅩⅢ.備考」参照。

5) 本剤を含む抗HIV療法により血中HIV RNA量が検出限界以下に減少している場合であっても、患者体液、精液、膣液中のHIV量とは必ずしも相関しない場合があり、患者から他者へのHIV感染の可能性がある。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない。

## (2) 併用注意とその理由

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

### (解説)

エタノール：

本剤の代謝にアルコールデヒドロゲナーゼが関与していることから、本剤とエタノールとの薬物動態学的相互作用が検討された。

HIV感染症患者(n=25)を対象に本剤600mgをエタノール0.7g/kgと併用して単回投与した場合、本剤のAUC<sub>∞</sub>が約41%上昇し、t<sub>1/2</sub>が約26%延長したが臨床的重要なものではなかった。また、本剤はエタノールの薬物動態に影響を示さなかった。(社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は、通常成人にはアバカビルとして1日量600mgを1日1回又は2回に分けて経口投与である。

注) 本試験はコハク酸アバカビルを用いた試験であるが、本剤の有効成分であるアバカビル硫酸塩と生物学的に同等であることが確認されている<sup>9)</sup>。

また、本剤の相互作用に関し、次の知見が得られている。

- (1) ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、本剤の臨床使用量では、チトクローム P450 (2C9、2D6、3A4) による代謝の抑制作用は認められていない。また、肝酵素誘導作用も認められていない。従って、本剤と HIV プロテアーゼ阻害薬又は P450 により代謝される薬剤との間に臨床的意義のある相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。
- (2) 本剤およびジドブジンはグルクロニルトランスフェラーゼによる共通の代謝経路を有している。海外の HIV 感染症患者 15 例を対象としたクロスオーバー試験において、本剤 600mg とラミブジン 150mg の併用、ジドブジン 300mg の併用又はこれら 2 剤併用のそれぞれの群において、臨床的に重要な本剤の薬物動態の変化は認めなかった。また、ラミブジン併用時にラミブジンの全身曝露量(AUC)は 15% 減少し、ジドブジン併用時では AUC が 10% 増加したが、臨床的に重要な変化ではないことが示されている<sup>21)</sup>。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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) 重大な副作用と初期症状

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<sup>注1)</sup>、<sup>注2)</sup>）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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%）

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

(解説)

- 1) ③本剤による過敏症の特徴は多臓器／全身にわたる症状であり、下記の徴候又は症状、身体所見、臨床検査値異常が報告されている。

徴候又は症状（自覚症状）	身体所見（他覚所見）	臨床検査値異常
発熱、皮疹、 胃腸症状（嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等）、 嗜眠、倦怠感、 筋痛、関節痛、浮腫、 呼吸器症状（呼吸困難、咽頭痛、咳、 急性呼吸促迫症候群、呼吸不全等）、 頭痛、感覚異常	リンパ節腫脹、 粘膜障害 (結膜炎、口腔潰瘍)、 血圧低下	肝酵素値の上昇、 CK (CPK) 上昇、 クレアチニン上昇、 リンパ球減少

臨床検査値の変化は過敏症に伴って常に発現するものではないので、臨床検査値の変化から過敏症の発現を推測することはできない。また、前治療との関連も解明されていない。

本剤による過敏症の徴候又は症状を器官分類別に記載し、これら徴候又は症状の中で過敏症を発現した患者の10%以上にみられた症状に印(\*)を付けた。また、海外において、本剤による過敏症と思われる肝不全および筋変性(横紋筋融解、筋萎縮等)の症例が集積されているが、国内では、現在のところ、肝不全および筋変性の発現は報告されていない。

## 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)

## (2) 項目別副作用発生頻度及び臨床検査値異常一覧

以下に、アバカビル製剤(ザイアジェン錠300mg)の副作用発現状況を示す。

ザイアジェン錠300mg(第8回安全性定期報告時:2004年12月までのデータ)

	市販後 臨床試験	使用成績 調査の累計	合計
調査施設数	8	34	34
調査症例数	16	253	269
発現症例数	14	126	140
発現件数	112	293	405
発現症例率(%)	87.50	49.80	52.04

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
	市販後 臨床試験	使用成績 調査の累計
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	1 (6.25)	
毛包炎	1 (6.25)	
肺結核		1 (0.40)
血液およびリンパ系障害		
貧血	1 (6.25)	5 (1.98)
播種性血管内凝固		1 (0.40)
白血球減少症		1 (0.40)
汎血球減少症		1 (0.40)
血小板減少症		1 (0.40)

	市販後 臨床試験	使用成績 調査の累計
出血性素因		1 (0.40)
免疫系障害		
薬物過敏症		2 (0.79)
過敏症		1 (0.40)
代謝および栄養障害		
食欲不振	5 (31.25)	1 (0.40)
糖尿病		1 (0.40)
高コレステロール血症		3 (1.19)
高乳酸血症		1 (0.40)
高トリグリセリド血症		8 (3.16)
高尿酸血症		1 (0.40)
乳酸アシドーシス		1 (0.40)
高脂血症		22 (8.70)
高アマラーゼ血症		1 (0.40)
精神障害		
異常な夢		5 (1.98)
悪夢	1 (6.25)	
錯乱	1 (6.25)	
早朝覚醒		1 (0.40)
情動障害		1 (0.40)
不眠症		2 (0.79)
精神障害		3 (1.19)
神経系障害		
灼熱感		1 (0.40)
注意力障害		1 (0.40)
浮動性めまい	3 (18.75)	9 (3.56)
ギラン・バレー症候群		1 (0.40)
頭痛	2 (12.50)	1 (0.40)
感覚減退		3 (1.19)
錯感覚	1 (6.25)	
味覚異常	3 (18.75)	
神経系障害		1 (0.40)
末梢性ニューロパシー		5 (1.98)
傾眠	3 (18.75)	3 (1.19)
心臓障害		
頻脈	1 (6.25)	
動悸	1 (6.25)	1 (0.40)
血管障害		
高血圧		1 (0.40)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	2 (12.50)	1 (0.40)
呼吸困難	1 (6.25)	1 (0.40)
鼻漏	2 (12.50)	
過換気		1 (0.40)
上気道の炎症		1 (0.40)
胃腸障害		
アフタ性口内炎	1 (6.25)	
腹部膨満		1 (0.40)
腹痛	2 (12.50)	2 (0.79)
上腹部痛	1 (6.25)	2 (0.79)

	市販後 臨床試験	使用成績 調査の累計
急性腹症		1 (0.40)
便秘		1 (0.40)
下痢	2 (12.50)	8 (3.16)
消化不良	1 (6.25)	1 (0.40)
胃炎		1 (0.40)
胃腸障害		1 (0.40)
血便排泄		1 (0.40)
悪心(嘔気)	5 (31.25)	16 (6.32)
急性膵炎		2 (0.79)
胃不快感		5 (1.98)
嘔吐	3 (18.75)	8 (3.16)
肝胆道系障害		
肝機能異常		14 (5.53)
肝細胞障害		3 (1.19)
肝腫大		1 (0.40)
肝障害		2 (0.79)
皮膚および皮下組織障害		
薬疹		4 (1.58)
湿疹		1 (0.40)
紅斑		1 (0.40)
多形紅斑		1 (0.40)
脂肪萎縮症		2 (0.79)
脂肪組織萎縮症		1 (0.40)
寝汗	1 (6.25)	
発疹(皮疹)	3 (18.75)	19 (7.51)
後天性リポジストロフィー	1 (6.25)	2 (0.79)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛		2 (0.79)
筋力低下		1 (0.40)
筋痛		4 (1.58)
骨粗鬆症		1 (0.40)
腎および尿路障害		
ネフローゼ症候群		1 (0.40)
神経因性膀胱		1 (0.40)
腎障害		1 (0.40)
急性腎不全		1 (0.40)
生殖系および乳房障害		
女性化乳房		3 (1.19)
全身障害および投与局所様態		
胸痛		1 (0.40)
熱感	2 (12.50)	1 (0.40)
倦怠感	6 (37.50)	6 (2.37)
疲労	5 (31.25)	
浮腫		1 (0.40)
発熱		8 (3.16)
脱力	1 (6.25)	
悪寒	2 (12.50)	
冷感	2 (12.50)	
異常感	1 (6.25)	
口渇		1 (0.40)

	市販後 臨床試験	使用成績 調査の累計
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (25.00)	5 (1.98)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (25.00)	4 (1.58)
血中アミラーゼ増加		2 (0.79)
血中ビリルビン増加	1 (6.25)	1 (0.40)
血中コレステロール増加		3 (1.19)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.25)	1 (0.40)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (12.50)	2 (0.79)
血中乳酸増加		2 (0.79)
血中トリグリセライド増加	2 (12.50)	12 (4.74)
血中尿酸増加		4 (1.58)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (18.75)	10 (3.95)
顆粒球数減少		1 (0.40)
脂質増加		1 (0.40)
血中ブドウ糖増加	1 (6.25)	
肝機能検査値異常		1 (0.40)
血小板数減少		2 (0.79)
赤血球数増加		1 (0.40)
赤血球数減少	2 (12.50)	
白血球数減少	4 (25.00)	5 (1.98)
好酸球数増加	1 (6.25)	
好中球数減少	3 (18.75)	
単球数増加	2 (12.50)	
ヘマトクリット減少	2 (12.50)	
ヘモグロビン減少	2 (12.50)	1 (0.40)
平均赤血球ヘモグロビン減少	1 (6.25)	
平均赤血球ヘモグロビン増加	2 (12.50)	
平均赤血球容積減少	1 (6.25)	
平均赤血球容積増加	2 (12.50)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (6.25)	4 (1.58)
尿中蛋白陽性	1 (6.25)	
尿沈渣陽性	2 (12.50)	

〈参考〉

海外の臨床試験（CNA/B3003、CNAB3001、CNA3006）において、成人および小児に発現した主な有害事象（発現率10%以上）を次表に示す。なお、有害事象は本剤との因果関係の有無に関わらず、本剤投与中に発現した事象について集計している。

アバカビル投与量	CNA/B3003		CNAB3001		CNA3006	
	成人300mg（1日2回）		成人600mg（1日2回）		小児8mg/kg（1日2回）*	
有害事象名	アバカビル/ラミブジン/ジドブジン (n=83)	ラミブジン/ジドブジン (n=81)	アバカビル+ Back ground (n=49)	Back ground (n=50)	アバカビル/ラミブジン/ジドブジン (n=102)	ラミブジン/ジドブジン (n=103)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
嘔気	39 (47)	33 (41)	23 (47)	16 (32)	5 (5)	2 (2)
頭痛	26 (31)	16 (20)	8 (16)	15 (30)	16 (16)	12 (12)
嘔気・嘔吐	13 (16)	9 (11)	6 (12)	5 (10)	39 (38)	19 (18)
疲労・倦怠感	28 (34)	20 (25)	12 (24)	8 (16)	5 (5)	1 (1)
下痢	10 (12)	9 (11)	14 (29)	13 (26)	16 (16)	15 (15)
咳	6 (7)	5 (6)	3 (6)	4 (8)	24 (24)	12 (12)
耳、鼻又は咽頭感染	3 (4)	8 (10)	2 (4)	2 (4)	19 (19)	17 (17)
発熱	4 (5)	6 (7)	5 (10)	2 (4)	19 (19)	12 (12)
食欲不振	9 (11)	8 (10)	6 (12)	5 (10)	9 (9)	2 (2)
皮疹	4 (5)	4 (5)	4 (8)	6 (12)	11 (11)	8 (8)

\*本剤の内服液（日本では未承認）を投与

- ・本剤によるHIV感染症の治療中に報告された有害事象の種類は成人および小児で同様であった。
- ・嘔気、疲労・倦怠感等は患者の主観に基づき報告される症状であるため、小児の試験（CNA3006）では低い発現率を示したと考えられる。
- ・本剤に関連する臨床検査値異常の発現はまれであり、本剤投与群と対照群との間に臨床検査値異常の発現率の差は認められなかった。

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現率

「各種要因別（性別、人種、合併症有無、血友病有無、投与前CDC分類、アレルギー有無）に安全性に与える影響の検討を行ったが、有意差のみられた項目はなかった。」

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目」1.警告内容とその理由参照

9. 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。

(解説)

本剤は主に肝臓においてアルコールデヒドロゲナーゼおよびグルクロニルトランスフェラーゼにより代謝され、約2%が未変化体として腎臓から排泄される。高齢者を対象とした薬物動態試験は行われていないが、一般に、高齢者の場合は肝、腎、心機能の低下、或いは合併症や複数の併用薬が存在する可能性が考えられるので、本剤の投与は慎重に行うこと。

10. 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および乳児において、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。]

11. 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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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なうこと。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。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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。)

15. 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）。

16. その他

なし

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

#### 1) 一般薬理作用

アバカビルの中枢、自律神経系および呼吸・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 $3 \times 10^{-5}$ 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る。

#### 2) 受容体結合実験 (*in vitro*)

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 ( $A_1$ 、 $A_2$ )、アドレナリン受容体 ( $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta$ )、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 ( $M_1$ 、 $M_2$ )、ドパミン<sub>2</sub>受容体、GABA<sub>A</sub>連動クロライドチャネル、グルタミン酸受容体、LT-D<sub>4</sub>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<sub>1A</sub>、5HT<sub>2</sub>) 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。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

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、投与期間に相關した。

#### (3) 生殖発生毒性試験

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、外形異常および変異がみられた。しかし、F1およびF2の発生、またF0および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

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization法による。皮内投与およ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*)

細菌を用いた復帰突然変異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染色体異常試験、およびマウスを用いた小核試験で変異原性陽性の結果が得られた。これらの結果は他のヌクレオシド誘導体においても同様にみられるものであった。

#### (6) 細胞障害性 (*in vitro*)

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。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	3年（包装に使用期限を表示）
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 注意－医師等の処方せんにより使用すること。</li> <li>2. 本剤は劇薬である。</li> </ol>
4. 承認条件	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>2) 本剤の使用に当たっては、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。</li> <li>3) 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。</li> </ol>
5. 包 装	ザイアジェン錠300mg：100錠（10錠×10）PTP
6. 同一成分・同効薬	<p>〈同一成分〉</p> <p>エプジコム配合錠（ただし、他成分（ラミブジン）との配合剤：HIV感染症治療薬）</p> <p>〈同 効 薬〉</p> <p>核酸系逆転写酵素阻害薬：ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン、サニルブジン（スタブジン）、フマル酸テノホビル ジソプロキシル、エムトリシタビン</p> <p>非核酸系逆転写酵素阻害薬：ネビラピン、エファビレンツ、デラビルジン メシル酸塩、エトラピリン</p> <p>プロテアーゼ阻害薬：インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビル メキル酸塩、リトナビル、メキル酸ネルフィナビル、ロピナビル、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ダルナビル エタノール付加物</p> <p>インテグラーゼ阻害薬：ラルテグラビルカリウム</p> <p>侵入阻害薬（CCR5阻害薬）：マラビロク</p>
7. 国際誕生年月日	1998年12月17日（米国）
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	<p>1999年9月10日 [21100AMZ00614000]</p> <p>2006年11月24日 [218000AMX10881000]（販売名変更）</p>
9. 薬価基準収載年月日	<p>1999年9月10日</p> <p>2007年6月15日（販売名変更）</p>
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	2004年12月24日…用法・用量の変更（1日1回投与法の追加）

11. 再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容	該当しない
12. 再審査期間	10年（1999年9月10日～2009年9月9日）
13. 長期投与の可否	本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	6250014F1036 (参考) HOT (9桁) 番号 111439301 レセプト電算コード 620004998
15. 保険給付上の注意	HIV感染者の障害者認定がされた患者には医療費の公費負担制度が適用される。

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 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) 矢野邦夫ほか：化学療法の領域, **24**, 87-98 (2008)
- 6) Saez-Llorens, X., et al. : *Pediatrics.*, **107**(1), e4 (2001)
- 7) Moyle, G. J., et al. : *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **38**, 417-425 (2005)
- 8) Kumar, P. N., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 603-608 (1999)
- 9) Chittick, G. E., et al. : *Pharmacotherapy.*, **19**(8) : 932-942 (1999)
- 10) Hughes, W., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 609 (1999)
- 11) Kline, M. W., et al. : *Pediatrics*, **103**, e47 (1999)
- 12) Saag, M. S., et al. : *AIDS*, **12**, F203 (1998)
- 13) Staszewski, S., et al. : *AIDS*, **12**, F197 (1998)
- 14) Faletto, M. B., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 1099-1107 (1997)
- 15) Daluge, S. M., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 1082-1093 (1997)
- 16) Tisdale, M., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 1094-1098 (1997)
- 17) ザイアジェン錠米国添付文書
- 18) Saavedra, J., et al. : *Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (ICAAC)* 253 (1997)
- 19) McDowell, J. A., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43** (12), 2855-2861 (1999)
- 20) Izzedine, H., et al. : *Nephron*, **89**, 62 (2001)
- 21) Thomas, S. A. and M. B. Segal : *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **298**, 947 (2001)
- 22) Raffi, F., et al. : 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abst. 1630, Tronto, Sep17-20 (2000)

### 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

国 名	承 認 日
米国	1998年12月17日
欧州連合加盟国	1999年7月8日
スイス	1999年6月28日
カナダ	1999年6月4日
オーストラリア	1999年6月1日
ニュージーランド	1999年2月25日

#### [米国における承認状況]

(剤形・規格) 300mg錠および、アバカビル20mg/mLを含有する内服液(240mL)

(効 能 効 果) HIV感染症の治療

(用 法 用 量) 成人には、他の抗レトロウイルス剤と併用し1日600mgを1日1回又は2回経口投与。

小児(生後3ヵ月以上)には、他の抗レトロウイルス剤と併用し、1回8mg/kg 1日2回経口投与(1回300mg 1日2回を上限とする)。

体重14kg以上の小児では分割錠の投与ができる。処方前に錠剤を飲み込むことが出来るかを評価し、飲み込めない場合は内服液を処方する。

体重(kg)	分割錠の用量		1日量
	午前	午後	
14~21	1/2錠(150mg)	1/2錠(150mg)	300mg
>21~<30	1/2錠(150mg)	1錠(300mg)	450mg
≥30	1錠(300mg)	1錠(300mg)	600mg

用量調節：肝機能障害患者

軽度の肝機能障害時(Child-Pughスコア5~6)には1回200mgを1日2回投与。減量には内服液(1回10mLを1日2回)を用いるのが好ましい。

中等度から重度の肝機能障害患者におけるアバカビルの安全性・有効性・薬物動態の特徴については確立されていない。よってザイアジェンはこれらの患者に対して投与禁忌である。

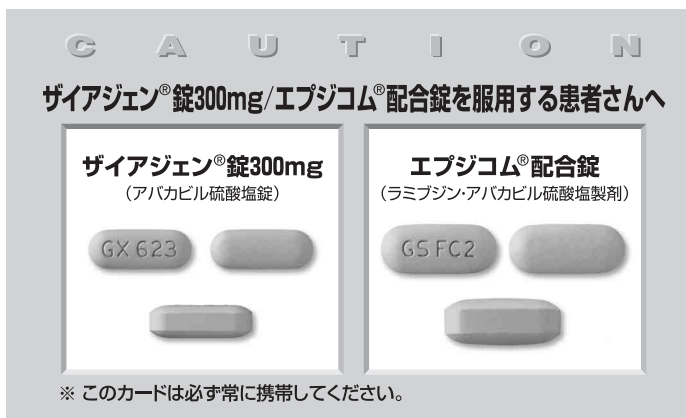
※下線部は本邦の承認事項とは異なる。

# XIII. 備 考

その他の関連資料

過敏症を注意するカード（【警告】に記載のカード）

（表面）



（中面）

アバカビルを成分として含むザイアジェン®錠300mgまたはエブジコム®配合錠を服用すると、**過敏症**が起る場合があります。

過敏症が発現した患者さんがザイアジェン®錠300mgまたはエブジコム®配合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くすり（ザイアジェン®錠300mgまたはエブジコム®配合錠）を服用しないでください。**

このような過敏症を経験した人がこのくすりを再び服用すると、数時間以内により強い過敏症の症状があらわれ、生命にかかわるほどの血圧低下をきたしたり、死亡するおそれがあります。

（裏面）

※ このカードは必ず常に携帯してください。

**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 改訂年月2009年9月



<資料請求・問い合わせ先>

グラクソ・スミスクライン株式会社

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL：0120-066-525（9:00～18:00／土日祝日および当社休業日を除く）

FAX：0120-128-525（24時間受付）

製造販売元

**ヴィーブヘルスケア株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

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