

※規制区分:

劇薬、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)

貯法: 室温保存  
使用期限: 包装に表示

抗ウイルス化学療法剤  
**ザイアジエン錠300mg**  
Ziagen® Tablets 300mg  
(アバカビル硫酸塩錠)

承認番号	21800AMX10881
薬価収載	2007年6月
販売開始	1999年9月
国際誕生	1998年12月

※【警告】

過敏症:

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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)

【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[本剤の投与に際しては、本剤の服用経歴を必ず確認し、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)
- 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)。]

【組成・性状】

- 組成  
本剤は、1錠中にアバカビル硫酸塩351mg(アバカビルとして300mg)を含有する。添加物として結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、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、黄色三酸化鉄、ポリソルベート80を含有する。
- 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)	質量
ザイアジエン錠300mg	GX 623	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

- 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。
- 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

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

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 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)。]
  - 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
  - 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)
- 重要な基本的注意
  - 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。
  - 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。
  - 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)
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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(マイコプラズマ肺炎、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生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(本剤又はエプゾコム配合錠)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、急性呼吸促進症候群、呼吸不全
- 精神神経系: 頭痛\*、感覚異常
- 血液: リンパ球減少
- 肝臓: 肝機能検査値異常\* (AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇)、肝不全
- 筋骨格: 筋痛\*、筋変性(横紋筋融解、筋萎縮等)、関節痛、CK(CPK)上昇
- 泌尿器: クレアチニン上昇、腎不全
- 眼: 結膜炎
- その他: 発熱\*、嗜眠\*、倦怠感\*、疲労感\*、浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー

\*過敏症発現患者のうち10%以上にみられた症状

- ④ 過敏症に関連する症状は、本剤の投与継続により悪化し、生命を脅かす可能性がある。通常、本剤の投与中止により回復する。

- ⑤ 本剤による過敏症発現後の再投与により、症状の再発が数時間以内に認められる。これは初回よりさらに重篤であり、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死に至る可能性がある。したがって、過敏症が発現した場合は、**本剤の投与を中止し、決して再投与しないこと。**
- ⑥ 本剤による過敏症の発現及びその重篤度を予測する危険因子は特定されていない。
- 2) 脾炎(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), 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%)

#### (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)を子宮内曝露又は産前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、産前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(使用経験が少なく)。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1200mg又は1日1800mgまで患者に投与され、予測できない副作用は報告されていない。なお、過量に投与された時の影響は知られていない。

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

#### 9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

## 10. その他の注意

- (1)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、マウスリンフォーム試験及び *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)。
- (4)海外で実施されたプロスペクティブ試験(n=1956)において、アバカビルの投与開始前にHLA-B\*5701のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施しHLA-B\*5701保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ7.8%(66/847)、3.4%(27/803)、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ2.7%(23/842)、0.0%(0/802)であり、HLA-B\*5701のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計的に有意に低下する(p<0.0001)ことが示された。また、本試験結果ではHLA-B\*5701をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた66例中30例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症例23例全例がHLA-B\*5701を有していた。日本人における過敏症とHLA-B\*5701保有の関連性については不明であり、HLA-B\*5701の保有率は白人では5~8%、日本人では0.1%との報告がある。

## 【薬物動態】

※(日本人における成績)<sup>4), 5)</sup>

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漿中濃度推移を図-1に、薬物動態パラメータを表-1に示した。未変化体の血漿中濃度は、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。<sup>4)</sup>

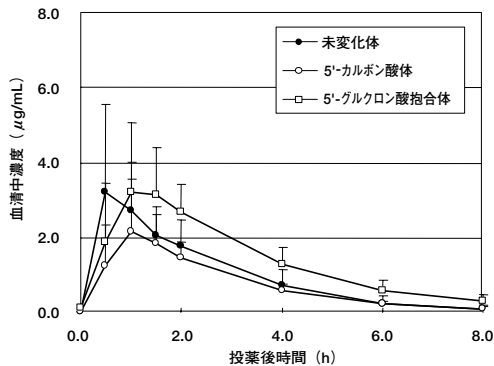


図-1 血漿中濃度の推移 (6例の平均値及び標準偏差)

表-1 薬物動態パラメータ

	tmax (h)	Cmax (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(エブジコム配合錠)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-2及び図-3に、薬物動態パラメータを表-2に示した<sup>5)</sup>。

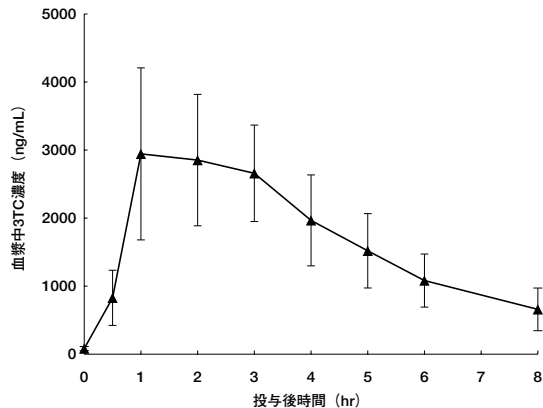


図-2 ラミブジンの血漿中薬物濃度の推移 (9例の平均値±標準偏差)

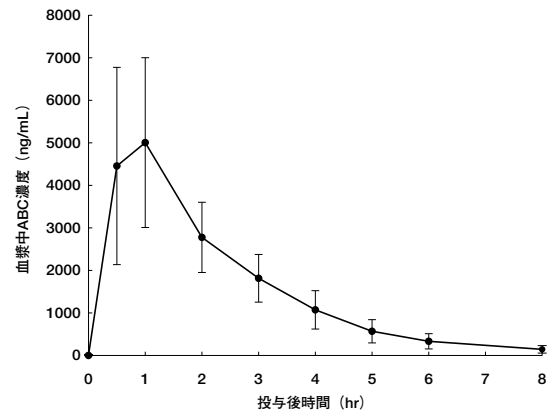


図-3 アバカビルの血漿中薬物濃度の推移 (9例の平均値±標準偏差)

表-2 エブジコム配合錠単回投与後の薬物動態パラメータ

	Cmax (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (h·µg/mL)	AUC <sub>0-τ</sub> (h·µg/mL)	tmax* (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. 吸収<sup>6)~8)</sup>

HIV感染症患者(n=12)を対象に本剤100、300、600、900、1200mgを単回経口投与した場合、Cmax及び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後約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>6)</sup>。

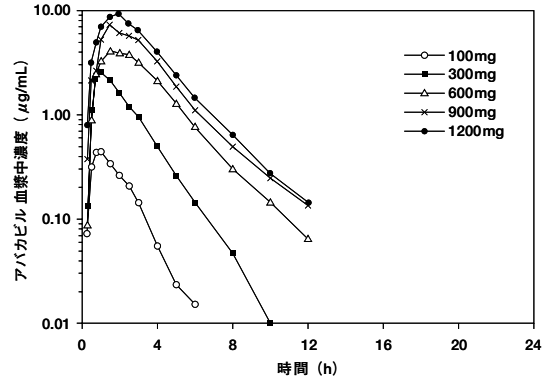


図-4 HIV感染症患者における単回経口投与後の血漿中アバカビル濃度

一方、HIV感染症患者(n=20)を対象に本剤300mgを1日2回投与した場合の定常状態におけるCmaxは約3µg/mL、12時間までのAUCは約6µg·h/mLであった<sup>7)</sup>。また、生物学的利用率は約83%であった<sup>8)</sup>。

また、HIV感染症患者(n=27)を対象に本剤600mg1日1回投与時と本剤300mg1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600mg1日1回投与時の方が大きく、AUC<sub>0-24</sub>、Cmax及びC<sub>τ</sub>がそれぞれ32%、99%及び18%増加した。

### 2. 分布<sup>8)~10)</sup>

HIV感染症患者(n=6)を対象にアバカビルを150mg静脈内投与したときの見かけの分布容積は約0.86L/kgであり、広く組織に分布することが示唆された<sup>8), 9)</sup>。本薬は10µg/mLまでの添加濃度範囲で、ヒト血漿タンパク結合率は49%と一定であった。また、血液及び血漿中放射能濃度が同じであったことから、本薬は血球に直ちに分布することが示された<sup>9)</sup>。

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>9), 10)</sup>。本剤600mg1日2回投与時の最高濃度の実測値はIC<sub>50</sub>(0.08µg/mLあるいは0.26µM)の9倍であった<sup>9)</sup>。

### 3. 代謝<sup>9), 10)</sup> (社内資料)

ヒトにおける主要代謝物は、5'-カルボン酸体及び5'-グルクロン酸抱合体であった<sup>10)</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こらなかった。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。なお、これらの代謝物には抗ウイルス活性はなかった(社内資料)。

さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、臨床使用量での血漿中濃度ではチトクロームP-450分子種CYP2D6、2C9及び3A4を阻害しないことが示唆された<sup>9)</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300mg1日2回投与した時の定常状態における細胞内カルボビル三リン酸の半減期は20.6時間であった(社内資料)。

4. 排泄<sup>10)</sup>

HIV感染症患者(n=6)を対象に<sup>14</sup>C標識アバカビル600mgを単回経口投与後、薬物体内動態を検討した。総放射能の約99%が排泄され、主な排泄経路は尿(約83%)であり、糞中には約16%排泄された。尿中に排泄された放射能の約1%は未変化体であり、約30%が5'-カルボン酸体、約36%が5'-グルクロン酸抱合体であった<sup>10)</sup>。

5. 薬物相互作用<sup>11), 12)</sup> (社内資料)

本薬の主要代謝酵素であるアルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼ系への阻害効果を in vitro試験において検討した結果、本薬自身、これらの酵素を阻害しなかった(社内資料)。

ヒト肝スライスをを用いた in vitro試験において、HIVプロテアーゼ阻害薬であるアンブレナビルは本薬の代謝を阻害しなかった(社内資料)。

HIV感染症患者(n=25)を対象に本剤600mgをエタノール0.7g/kgと併用して単回投与した場合、本剤のAUC<sub>∞</sub>の上昇及びt<sub>1/2</sub>の延長がみられたが臨床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<sup>11)</sup>。

HIV感染症患者(n=15)を対象に本剤600mgとジドブジン(300mg)及びラミブジン(150mg)のどちらか1剤あるいは両剤を併用した場合、いずれの併用においても併用薬による本剤血中濃度への影響はみられなかった。一方、本剤と併用したラミブジンのAUC<sub>∞</sub>及びCmaxは、ジドブジン併用、非併用に関わらずいずれも低下した。また、本剤と併用したジドブジンは、ラミブジン併用時及び非併用時においてAUC<sub>∞</sub>の上昇がみられたが、Cmaxは低下した。これらの変化は臨床的重要なものではなかった<sup>12)</sup>。

6. 食事の影響<sup>8)</sup>

HIV感染症患者(n=18)を対象に本剤300mgを食後単回投与した場合、Cmaxは空腹時単回投与と比べ低下したが、AUC<sub>∞</sub>には変化はみられなかった。

7. 腎機能障害患者<sup>13)</sup>

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。

8. 肝障害患者<sup>14)</sup>

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。

9. 小児

アバカビルは経口投与後速やかにかつ良好に吸収され、成人と類似した薬物動態が認められる。生後3ヵ月以上で体重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回投与した時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>及びCmaxはそれぞれ9.91µg・h/mL及び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>及びCmaxはそれぞれ13.37µg・h/mL及び4.80mg/Lであった。

10. 新生児

生後3ヵ月未満の乳児におけるザイアジェンの推奨用量及び用法は、安全性情報が十分に得られていないため明らかにされていない。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。

【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)。

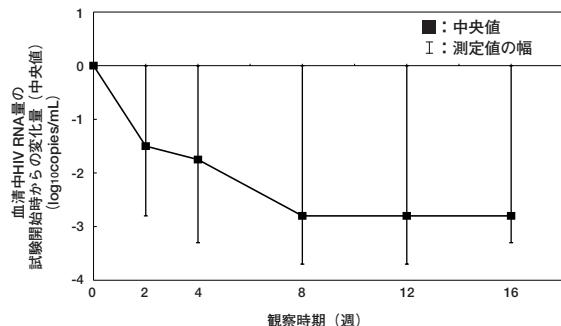


図-5 血清中HIV RNA量の推移 (中央値)

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。

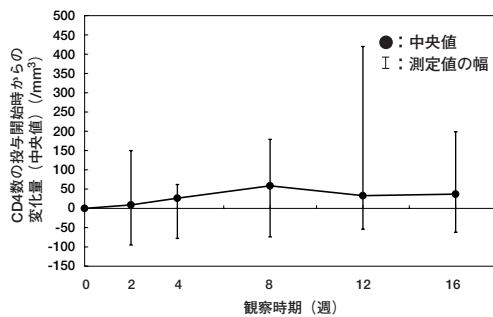


図-6 CD4数の試験開始時からの変化量 (中央値)

〈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/mm<sup>3</sup>以上で抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者173例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤(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。

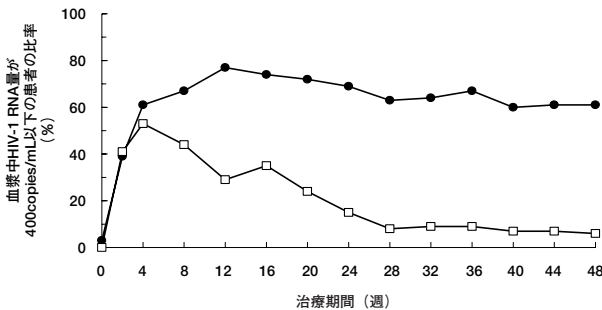
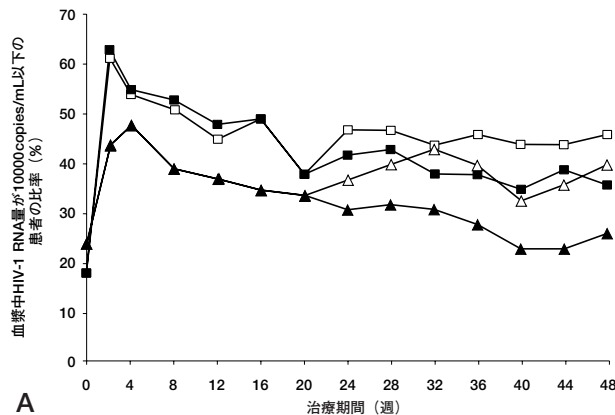


図-7 血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mL以下の患者の比率

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/mm<sup>3</sup>、164/mm<sup>3</sup>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CNAAB3006)<sup>15)</sup>

抗HIV薬による治療経験のある生後3ヵ月~12歳の小児HIV感染症患者205例を対象とした二重盲検比較試験において、アバカビル(8mg/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1000copies/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1000copies/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)



A

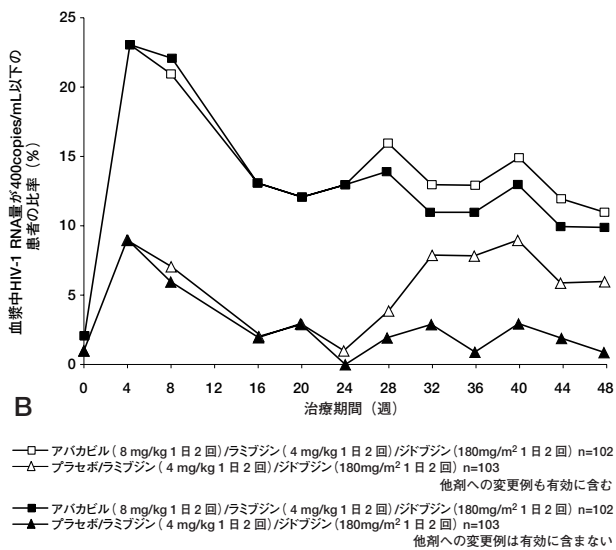


図-8 血漿中HIV-1 RNA量が10000copies/mL以下  
又は400copies/mL以下の患者の比率

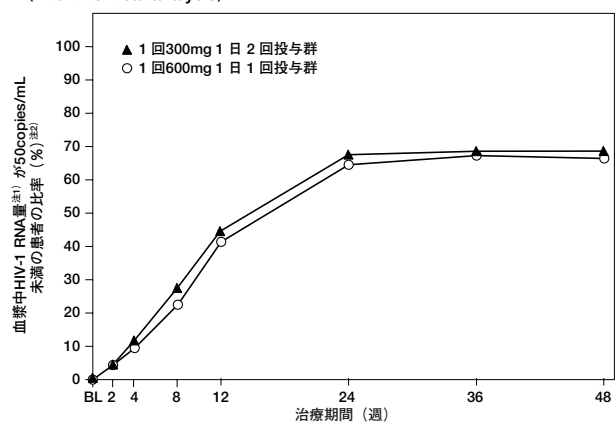
また、48週後のCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、プラセボ併用群が $-14/mm^3$ と減少したのに対しアバカビル併用群は $99/mm^3$ と増加した。なお、48週間を通じてCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、アバカビル併用群がプラセボ併用群に比し高値であったが有意差はみられなかった。

### 3. 投与回数比較試験(試験CNA30021)

治療経験がない成人のHIV感染者770例を対象とした二重盲検比較試験(ラミブジン300mg 1日1回とエファビレンツ600mg 1日1回の併用による、アバカビル600mg 1日1回投与群384例又はアバカビル300mg 1日2回投与群386例)を実施した。投与48週後にHIV-1 RNA量が400copies/mL未満であった患者の比率は、アバカビル600mg 1日1回投与群、300mg 1日2回投与群ともに72%であった。さらに、投与48週後にHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった患者の比率は、アバカビル600mg 1日1回投与群が66%、アバカビル300mg 1日2回投与群が68%であった(図-9)。

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 $188/mm^3$ 、 $200/mm^3$ 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

図-9 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-3に示した。

表-3 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)
レスポーター <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、プロトコル違反、症状の進行等

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>16)~18)</sup>

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

### 2. 抗ウイルス作用<sup>9), 17), 19)</sup>

アバカビルのHIV-1に対するIC<sub>50</sub>値はHIV-1 IIBBに対して3.7~5.8 $\mu$ M、臨床分離株に対して $0.26 \pm 0.18 \mu$ M(n=8)、HIV-1 BaLに対して0.07~1.0 $\mu$ 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 $\mu$ M、HIV-2 LAV-2に対して7.5 $\mu$ Mであった。in vitroでアンプルナビル、ネビラピン及びジドブジンとの併用によって相乗作用が認められ、ジダノシン、ラミブジン、サニルブジン及びザルシタピンとの併用によって相加作用が認められた。また、ヒト末梢血単核球から活性化リンパ球を除いた場合に、より強い抗HIV作用を示したことから、アバカビルは静止細胞でより強く抗ウイルス作用を示すものと考えられる。

### 3. 薬剤耐性<sup>9), 18)</sup>

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<sup>18)</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、ジダノシン及びザルシタピンに対して交差耐性を示し、一方、ジドブジン及びサニルブジンには感受性を示した。アバカビルとHIVプロテアーゼ阻害薬とは標的酵素が異なることから、両者間に交差耐性が発生する可能性は低く、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬も逆転写酵素の結合部位が異なることから、交差耐性が発生する可能性は低いものと考えられる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

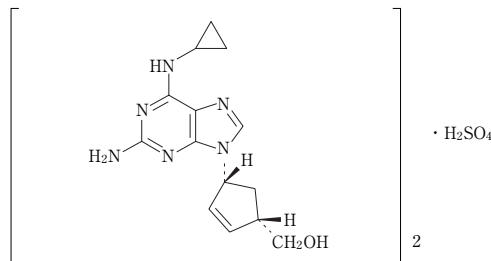
一般名：アバカビル硫酸塩 (Abacavir Sulfate)

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

分子式：(C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O)·2H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

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℃(分解)

分配係数(log P)：1.20(pH 7.1~7.3, 1-オクタノール/水)

## 【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よう医師に要請すること。
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。

## 【包装】

ザイアジェン錠300mg：100錠(10錠×10) PTP

**【主要文献】**

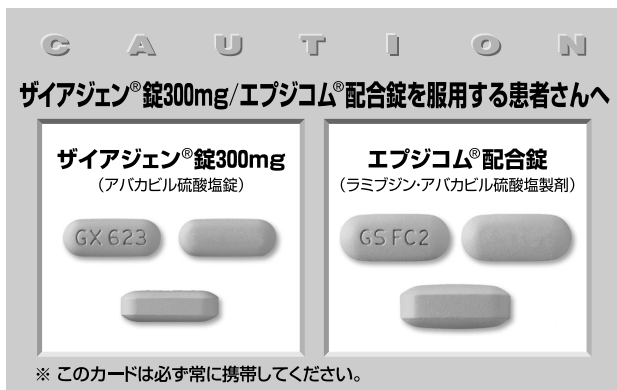
- 1) Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. (DHHS, <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>)
- 2) 抗HIV治療ガイドライン (<http://www.haart-support.jp/>)
- 3) HIV感染症「治療の手引き」(<http://www.hivjp.org/>)
- 4) 木村 哲ほか：化学療法の領域, **18**, 1664-1678 (2002)
- 5) 矢野 邦夫ほか：化学療法の領域, **24**, 87-98 (2008)
- 6) Kumar, P. N., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **43**, 603-608 (1999)
- 7) McDowell, J. A., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **44**, 2061-2067 (2000)
- 8) Chittick, G. E., et al. : Pharmacotherapy, **19**, 932-942 (1999)
- 9) ザイアジェン錠 米国添付文書
- 10) McDowell, J. A., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **43**, 2855-2861 (1999)
- 11) McDowell, J. A., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **44**, 1686-1690 (2000)
- 12) Wang, L. H., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **43**, 1708-1715 (1999)
- 13) Thompson, M., et al. : Abstracts of the 12<sup>th</sup> World AIDS Conference., Abstract 42278 (1998)
- 14) Raffi, F., et al. : Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy., Abstract 1630 (2000)
- 15) Saez-Llorens, X., et al. : Pediatrics, **107**, e4 (2001)
- 16) Faletto, M. B., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **41**, 1099-1107 (1997)
- 17) Daluge, S. M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **41**, 1082-1093 (1997)
- 18) Tisdale, M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **41**, 1094-1098 (1997)
- 19) Saavedra, J., et al. : Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., (ICAAC) **253** (1997)

※※ **【資料請求先】**

グラクソ・スミスクライン株式会社  
 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15  
 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/土日祝日及び当社休業日を除く)  
 FAX : 0120-128-525 (24時間受付)

■ **過敏症を注意するカード**

(表面)



(中面)

アバカビルを成分として含むザイアジェン®錠300mgまたはエブジコム®配合錠を服用すると、**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



※※ 製造販売元  
**ヴィーブヘルスケア株式会社**  
 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15



※※ 販売元  
**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>