

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（2013年）に準拠して作成（一部2018に準拠）

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

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
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（JAN） 洋名：Abacavir Sulfate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：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・製造販売（輸入）・ 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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://viivhealthcare.com/ja-jp/

本IFは2021年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
1. 開発の経緯	1	14. その他	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	8
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	8
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	8
(2) 洋名	2	3. 臨床成績	9
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	9
2. 一般名	2	(2) 臨床効果	9
(1) 和名（命名法）	2	(3) 臨床薬理試験	13
(2) 洋名（命名法）	2	(4) 探索的試験	13
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	14
3. 構造式又は示性式	2	(6) 治療の使用	14
4. 分子式及び分子量	2		
5. 化学名（命名法）	3	VI. 薬効薬理に関する項目	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
7. CAS登録番号	3	2. 薬理作用	15
III. 有効成分に関する項目	4	(1) 作用部位・作用機序	15
1. 物理化学的性質	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
(1) 外観・性状	4	(3) 作用発現時間・持続時間	15
(2) 溶解性	4		
(3) 吸湿性	4	VII. 薬物動態に関する項目	16
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 血中濃度の推移・測定法	16
(5) 酸塩基解離定数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	16
(6) 分配係数	4	(2) 最高血中濃度到達時間	16
(7) その他の主な示性値	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(4) 中毒域	22
3. 有効成分の確認試験法	4	(5) 食事・併用薬の影響	22
4. 有効成分の定量法	4	(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	22
IV. 製剤に関する項目	5	2. 薬物速度論的パラメータ	23
1. 剤形	5	(1) 解析方法	23
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(2) 吸収速度定数	23
(2) 製剤の物性	5	(3) バイオアベイラビリティ	23
(3) 識別コード	5	(4) 消失速度定数	23
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	5	(5) クリアランス	23
2. 製剤の組成	5	(6) 分布容積	23
(1) 有効成分（活性成分）の含量	5	(7) 血漿蛋白結合率	23
(2) 添加物	5	3. 吸収	23
(3) その他	5	4. 分布	23
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(1) 血液－脳関門通過性	23
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(2) 血液－胎盤関門通過性	24
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	(3) 乳汁への移行性	24
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	(4) 髄液への移行性	24
7. 溶出性	6	(5) その他の組織への移行性	24
8. 生物学的試験法	6	5. 代謝	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(1) 代謝部位及び代謝経路	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種	25
11. 力価	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	25
		(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	25

6. 排泄	26	4. 薬剤取扱い上の注意点	49
(1) 排泄部位及び経路	26	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	49
(2) 排泄率	26	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	
(3) 排泄速度	26	(患者等に留意すべき必須事項等)	49
7. トランスポーターに関する情報	26	(3) 調剤時の留意点について	49
8. 透析等による除去率	26	5. 承認条件等	49
(1) 腹膜透析	26	6. 包装	49
(2) 血液透析	26	7. 容器の材質	50
(3) 直接血液灌流	26	8. 同一成分・同効薬	50
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27	9. 国際誕生年月日	50
1. 警告内容とその理由	27	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	50
2. 禁忌内容とその理由	29	11. 薬価基準収載年月日	50
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30	12. 効能又は効果追加、用法及び用量	
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30	変更追加等の年月日及びその内容	50
5. 重要な基本的注意とその理由	31	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33	及びその内容	50
(1) 合併症・既往歴等のある患者	33	14. 再審査期間	50
(2) 腎機能障害患者	33	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	50
(3) 肝機能障害患者	33	16. 各種コード	51
(4) 生殖能を有する者	33	17. 保険給付上の注意	51
(5) 妊婦	33	X I. 文献	52
(6) 授乳婦	34	1. 引用文献	52
(7) 小児等	34	2. その他の参考文献	53
(8) 高齢者	34	X II. 参考資料	54
7. 相互作用	35	1. 主な外国での発売状況	54
(1) 併用禁忌とその理由	35	2. 海外における臨床支援情報	56
(2) 併用注意とその理由	35	(1) 妊婦に関する海外情報	56
8. 副作用	36	(2) 小児等に関する記載	58
(1) 重大な副作用と初期症状	36	X III. 備考	59
(2) その他の副作用	38	その他の関連資料	59
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	44		
10. 過量投与	44		
11. 適用上の注意	44		
12. その他の注意	45		
(1) 臨床使用に基づく情報	45		
(2) 非臨床試験に基づく情報	46		
IX. 非臨床試験に関する項目	47		
1. 薬理試験	47		
(1) 薬効薬理試験	47		
(2) 副次的薬理試験	47		
(3) 安全性薬理試験	47		
(4) その他の薬理試験	47		
2. 毒性試験	47		
(1) 単回投与毒性試験	47		
(2) 反復投与毒性試験	47		
(3) 生殖発生毒性試験	47		
(4) その他の特殊毒性	48		
X. 管理的事項に関する項目	49		
1. 規制区分	49		
2. 有効期間又は使用期限	49		
3. 貯法・保存条件	49		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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 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 NRTI 3 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。

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

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、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 NRTI である。（「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯」の項参照）
- (2) アバカビルは、細胞内で細胞性酵素により活性代謝物のカルボビル三リン酸に変換され、ウイルス DNA に取り込まれることによって、HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (3) 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）と、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）に割り付けた結果、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。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 <外国人における成績> 1」の項参照）
- (4) 使用成績調査において、安全性判定対象症例 643 例中、副作用が報告されたのは 306 例（47.6%）であり、その主な副作用は高脂血症・血中トリグリセリド増加等の体脂肪の再分布/蓄積 141 例（21.9%）、悪心 39 例（6.1%）、発疹 37 例（5.8%）であった（再審査終了時）。
重大な副作用として過敏症、肺炎、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

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 300mg

(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）

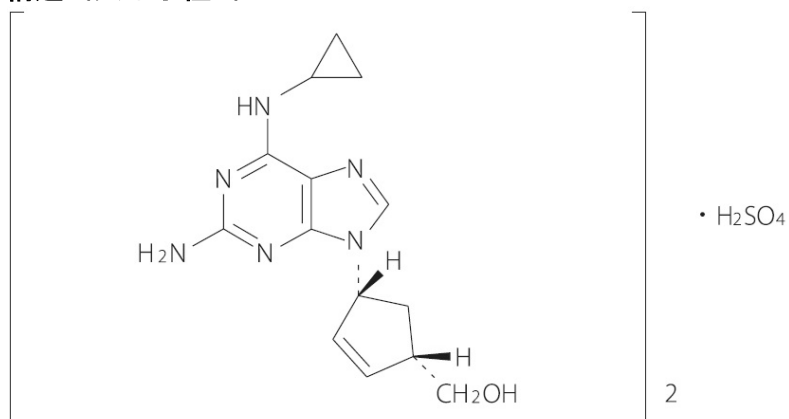
Abacavir Sulfate（JAN）

abacavir（INN）

(3) ステム

炭素環ヌクレオシド -cavir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：(C₁₄H₁₈N₆O)₂・H₂SO₄

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. 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。

(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

本品の比旋光度は約-55.3°である。

2. 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 ² 以上		

3. 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

4. 有効成分の定量法

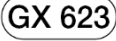
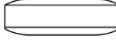
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

黄色のフィルムコーティング錠

表 (長径×短径)	裏	側面 (厚さ)	質量
 長径：18.4mm 短径：7.2mm		 6.0mm	814mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

GX 623

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）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、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、黄色三二酸化鉄、ポリソルベート 80 を含有する。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 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 ² 以上	無包装	

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

（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分間の溶出率はすべて85%以上であった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 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 及び GW403126

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV 感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 無症候性ヒト免疫不全ウイルス（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。

5.2 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。

（解説）

5.1 米国の HIV 感染症治療ガイドライン（DHHS）¹⁾では、無症候性 HIV 感染症に対する治療開始の指標として、CD4 リンパ球数と血中 HIV RNA 量が用いられている。これらは、HIV 感染症の予後や抗 HIV 薬の効果を評価する指標としても使用されている。

また、国内外では種々の HIV 感染症治療ガイドラインが発表されており、新しい知見に基づき改訂が繰り返されている。したがって、治療にあたっては、最新の海外や本邦のガイドライン^{1)、2)、4)}、又は「治療の手引き」³⁾を参照のこと。また、必要に応じ経験の豊富な医師に照会することも考慮すること。

5.2 HIV には、HIV-1 と HIV-2 の 2 種類が知られている。本剤の【効能又は効果】は「HIV 感染症」であるが、HIV-2 感染症に対する臨床試験は実施していない。したがって、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旨の記載を行った。

2. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[18.3 参照]

7.2 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。

（解説）

7.1 HIV は感染初期から突然変異が非常に起きやすく、薬剤耐性が非常に早期から発現することが知られている。なお、推奨される薬剤の組み合わせについては、海外及び本邦の最新のガイドライン^{1)、2)、4)}、又は「治療の手引き」³⁾を参照のこと。

7.2 HIV 感染症治療における薬剤変更に関する一般的な注意事項

HIV 感染症治療中に発現した有害事象については、下記のようにその原因を特定することが困難である。

- ・多剤併用療法を行っている場合、有害事象と個々の薬剤との因果関係を特定することが困難である。
 - ・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を判定することは困難である。
- 一方、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。

したがって、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。

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. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

3. 臨床成績

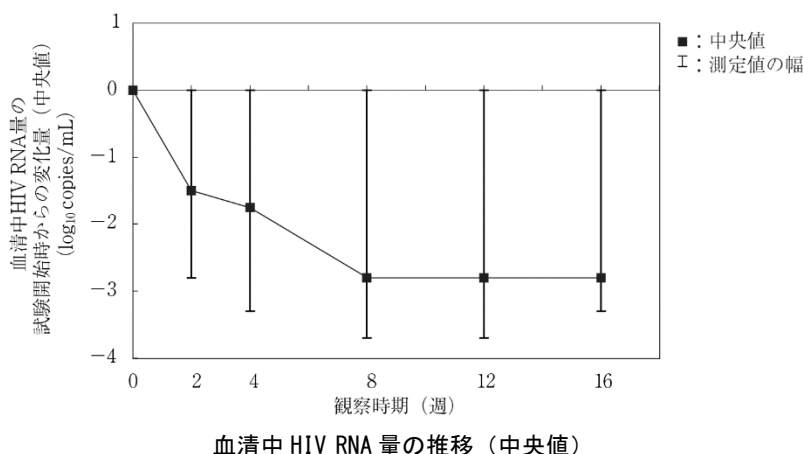
(1) 臨床データパッケージ

該当しない

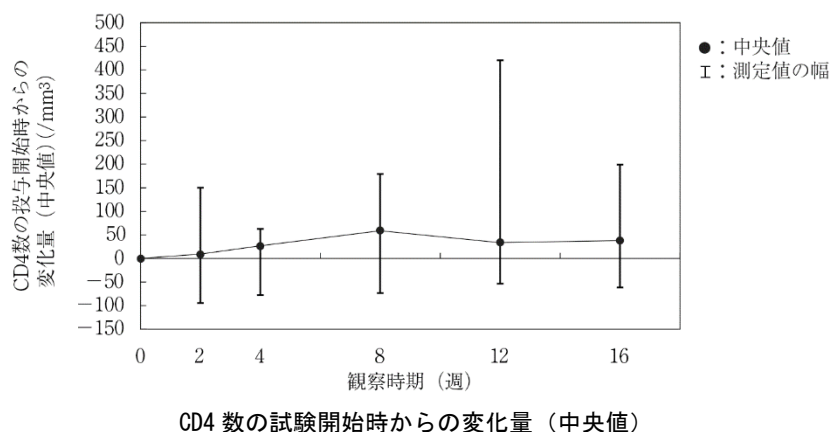
(2) 臨床効果

＜日本人における成績＞⁵⁾

CD4 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 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 $3.41 \log_{10} \text{copies/mL}$ であったが、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、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)。



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



副作用発現率は 87.5% (14/16 例) であった。主な副作用は倦怠感、嘔気、疲労及び食欲不振であった⁵⁾。

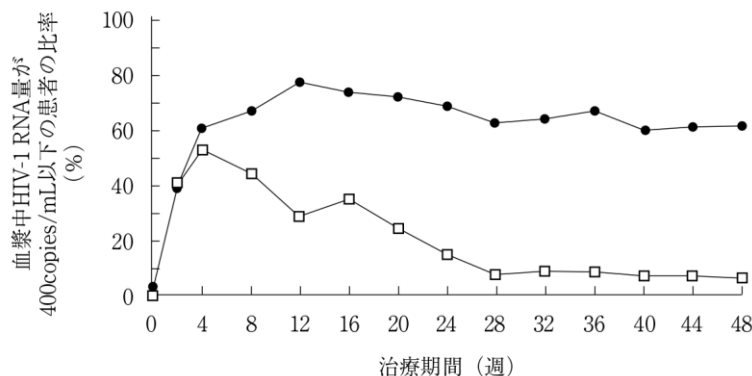
5) 木村 哲ほか：化学療法の領域. 2002 ; 18 (11) : 1664-1678.

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

<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。



● アバカビル（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） n=87
□ プラセボ/ラミブジン（150mg 1 日 2 回）/ジドブジン（300mg 1 日 2 回） n=86

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

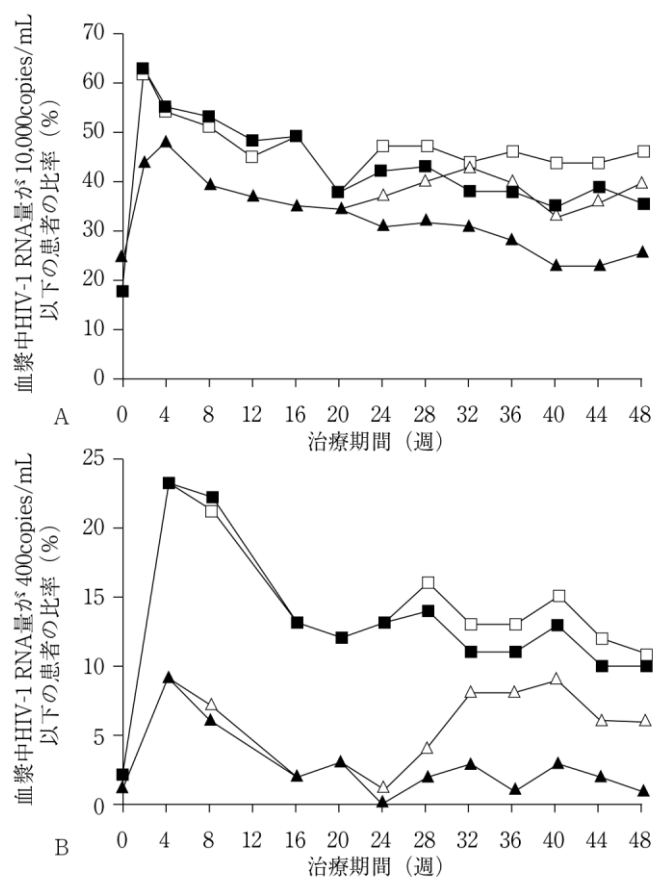
また、48 週後の CD4 リンパ球数の増加量（中央値）は、本剤併用群とプラセボ併用群でそれぞれ $150/\text{mm}^3$ 、 $164/\text{mm}^3$ であった。

本剤併用群の副作用発現頻度は 65%（54/83 例）であった。主な副作用は、悪心 47%（39/83 例）、倦怠感／疲労 25%（21/83 例）及び頭痛 24%（20/83 例）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 CNAA3006）⁶⁾

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/m² 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/m² 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）。

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。



□ 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/m² 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/m² 1日2回) n=103

他剤への変更例も有効に含む

■ 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/m² 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/m² 1日2回) n=103

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⁶⁾。

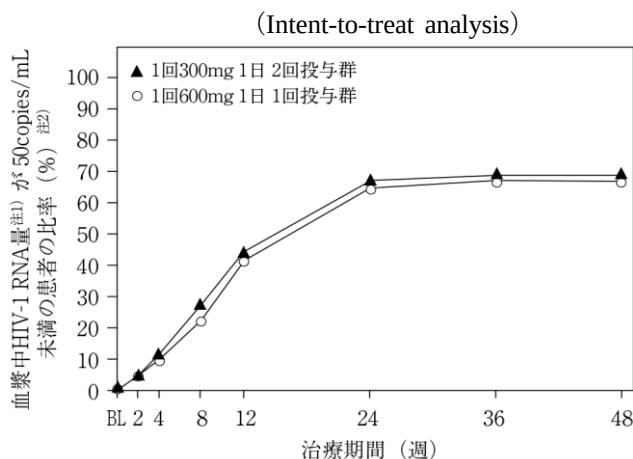
アバカビル併用群の副作用発現頻度は 38% (39/102 例) であった。主な副作用は、悪心/嘔吐 20% (20/102 例)、頭痛 6% (6/102 例) 及び栄養摂取の問題 5% (5/102 例) であった。

6) Saez-Llorens, X. et al. : Pediatrics. 2001 ; 107 (1) : e4.

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

3) 投与回数の比較試験（試験 CNA30021）^{7), 8)}

治療経験がない成人の HIV 感染者 770 例を対象として投与回数を比較する二重盲検比較試験（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/mm³、200/mm³であった。



注 1) Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR

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

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。

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)
レスポンス ^{注 1)}	66% (72%)	68% (72%)
ウイルス学的な治療失敗 ^{注 2)}	10% (4%)	8% (4%)
有害事象による中止	13%	11%
その他の理由による中止 ^{注 3)}	11%	13%

(n=Intent-to-treat analysis)

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

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

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

副作用発現頻度は、アバカビル 600mg 1 日 1 回投与群で 74% (283/384 例) 及びアバカビル 300mg 1 日 2 回投与群で 72% (276/386 例) であった。主な副作用は、浮動性めまい [それぞれ 19% (73/384 例)、17% (64/386 例)]、悪心 [それぞれ 14% (53/384 例)、17% (66/386 例)]、異常な夢 [それぞれ 16% (62/384 例)、15% (56/386 例)] 及び不眠症 [それぞれ 14% (54/384 例)、16% (61/386 例)] であった。

7) Moyle, G. J. et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 ; 38 : 417-425.

8) アバカビル・ラミブジンに関する臨床試験 [V000055]

(3) 臨床薬理試験

＜外国人における成績＞

- 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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

9) Kumar, P. N. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1999 ; 43 : 603-608.

10) Chittick, G. E. et al. : Pharmacotherapy. 1999 ; 19 (8) : 932-942.

- 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、有害事象はすべてが軽・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。

(CNAA1001¹¹⁾、CNAA1013¹²⁾)

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¹¹⁾。

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 8mg/kg 1 日 2 回（1 回最高用量 300mg 1 日 2 回）である。

11) Hughes, W. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1999 ; 43 : 609.

12) Kline, M. W. et al. : Pediatrics. 1999 ; 103 : e47.

(4) 探索的試験

＜外国人における成績＞

- 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、その後プラセボ又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。（CNAA2001）¹³⁾

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¹⁰⁾。

10) Chittick, G. E. et al. : Pharmacotherapy. 1999 ; 19 (8) : 932-942.

13) Saag, M. S. et al. : AIDS. 1998 ; 12 : F203.

- 2) 抗 HIV 薬による治療経験がなく、試験開始前の HIV RNA 量が 30,000copies/mL、CD4 数が 100cells/mm³ 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/日及び 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）¹⁴⁾

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¹⁰⁾。

10) Chittick, G. E. et al. : Pharmacotherapy. 1999 ; 19 (8) : 932-942.

14) Staszewski, S. et al. : AIDS. 1998 ; 12 : F197.

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

(5) 検証的試験

- 1) 無作為化並行用量反応試験
「(4) 探索的試験」の項参照
- 2) 比較試験
「(2) 臨床効果」の項参照
- 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

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（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又は実施した試験の概要
該当しない

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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剤 (NRTI) : ジドブジン、ラミブジン、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、エムトリシタビン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アバカビルは細胞内で活性化型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デオキシグアノシン三リン酸に代わってウイルス DNA 鎖に取り込まれ、DNA 鎖の伸長を停止させることにより HIV の複製を阻害する。また、カルボビル三リン酸は HIV 逆転写酵素を競合的に阻害する^{15) ~17)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

アバカビルの HIV-1 に対する IC_{50} 値は HIV-1 IIIB 株に対して 3.7~5.8 μ M、臨床分離株に対して $0.26 \pm 0.18 \mu$ M ($n=8$)、HIV-1 BaL 株に対して 0.07~1.0 μ M であった。また、HIV-2 に対する IC_{50} 値は HIV-2 (Zy) 株に対して 4.1 μ M、HIV-2 LAV-2 株に対して 7.5 μ M であった。*In vitro* でヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) のジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、テノホビル、ザルシタビン及びジドブジン、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) のネビラピン、及びプロテアーゼ阻害剤 (PI) のアンプレナビルとの相加又は相乗作用が認められた^{16), 18)}。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¹⁹⁾。

2) 薬剤耐性

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^{17), 18)}。

3) 交差耐性

2 種以上のアバカビル関連耐性変異を獲得した 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ビ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¹⁷⁾。アバカビルと HIV プロテアーゼ阻害剤とは標的酵素が異なることから、両者間で交差耐性を示す可能性は低く、NNRTI も逆転写酵素の結合部位が異なることから、交差耐性を示す可能性は低いものと考えられる。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

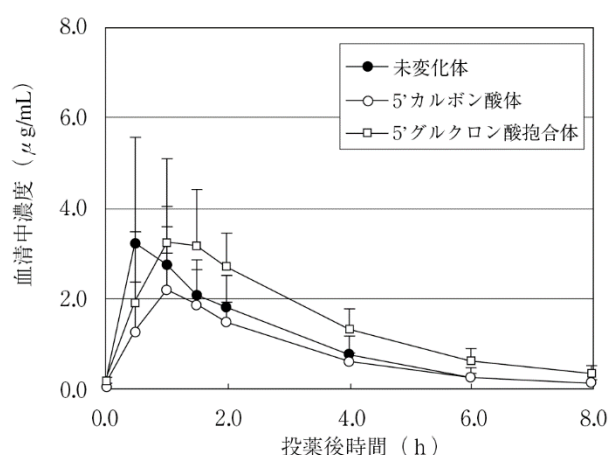
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

＜日本人における成績＞^{5), 20)}

HIV 感染症患者 6 例に本剤 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⁵⁾。



血清中濃度の推移（平均値及び標準偏差、6 例）

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

平均値±標準偏差、6 例

HIV 感染症患者 9 例にラミブジン 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場合のラミブジン、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²⁰⁾。

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

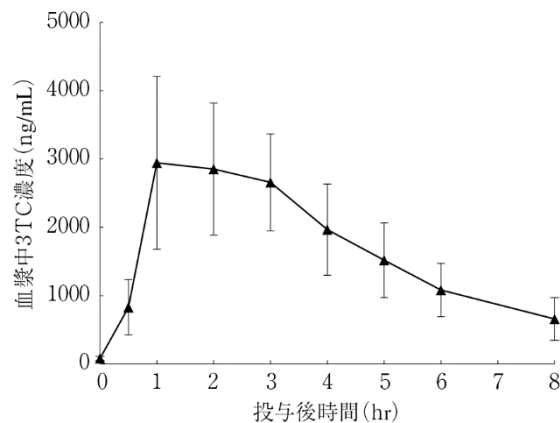


図-1 ラミブジンの血漿中濃度の推移（平均値±標準偏差、9例）

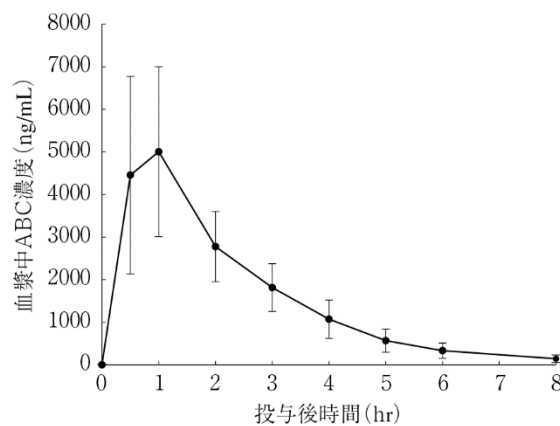


図-2 アバカビルの血漿中濃度の推移（平均値±標準偏差、9例）

エブジコム配合錠単回投与後の薬物動態パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{last} ($\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-τ} ($\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$)	tmax ^{注1)} (h)	t _{1/2} (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

平均値±標準偏差、9例、注1) 中央値（範囲）

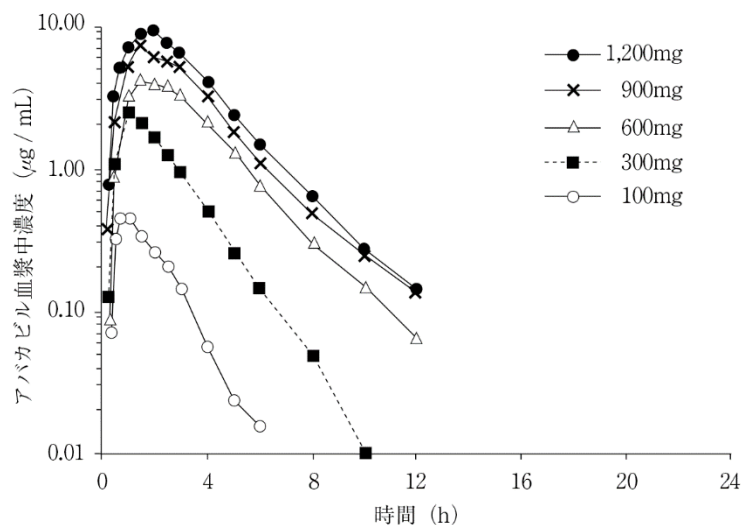
<外国人における成績>

1) 成人 HIV 感染症患者における検討

a) 単回投与時の血漿中濃度推移

HIV 感染症患者 12 例を対象に本剤 100、300、600、900、1200mg を単回経口投与した場合、Cmax 及び AUC_∞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⁹⁾。

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。



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

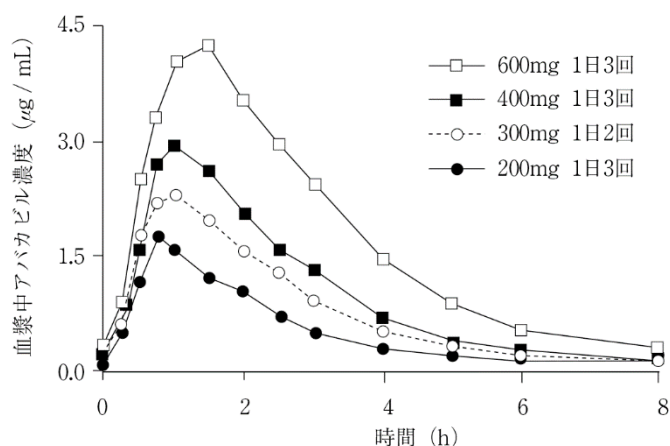
投与量 (mg)	n	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _∞ (µg·h/mL)
100	11	1.15±0.53	0.58±0.34	0.87±0.18	0.99±0.66
300	9	1.03±0.29	2.87±1.28	1.18±0.16	6.00±2.75
600	8	1.71±0.76	4.73±1.48	1.74±0.53	15.71±7.52
900	8	1.60±0.53	8.10±2.57	1.74±0.44	25.04±11.70
1,200	8	1.56±0.42	9.62±3.21	1.67±0.24	32.81±13.68

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¹⁰⁾。

b) 反復投与時の血漿中濃度推移 (CNAA2001)²¹⁾

HIV 感染症患者 20 例を対象に本剤 300mg を 1 日 2 回投与した場合の定常状態における C_{max} は約 3µg/mL、12 時間までの AUC は約 6µg·h/mL であった。



定常状態における血漿中アバカビル濃度推移

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

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 _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-X} * (μg・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

*1日3回投与群では AUC₀₋₈、1日2回投与群では AUC₀₋₁₂

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¹⁰⁾。

c) HIV 感染症患者 27 例を対象に本剤 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、AUC₀₋₂₄、C_{max} 及び C_t がそれぞれ 32%、99% 及び 18% 増加した。

d) 腎機能障害患者²²⁾

腎機能障害患者 (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。

e) 肝障害患者²³⁾

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

<外国人における成績>

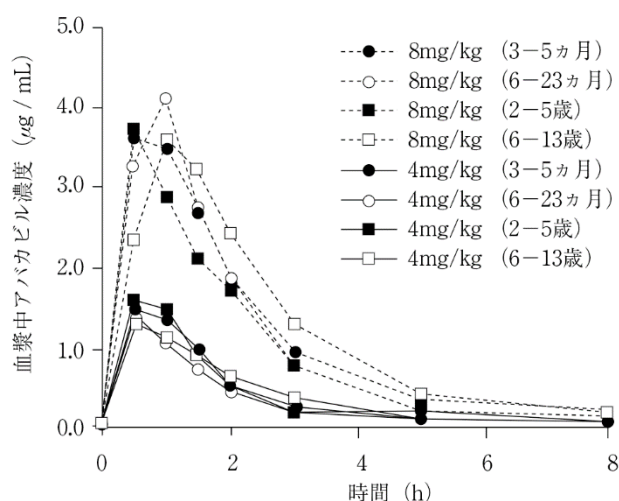
アバカビルは経口投与後速やかにかつ良好に吸収され、成人と類似した薬物動態が認められる。生後 3 ヶ月以上で体重 30kg 未満の小児における推奨用量は 8mg/kg 1日2回であり、やや高い血漿中濃度が認められるが、成人に 300mg 1日2回投与した時に得られる血漿中濃度に相当する。

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 AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} 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 AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はそれぞれ 13.37μg・h/mL 及び 4.80mg/L であった。

a) 単回投与 (CNAA1001) 時の血漿中濃度推移¹¹⁾

小児 HIV 感染症患者 22 例を対象に、アバカビル 4mg/kg 及び 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_∞ 及び C_{max} は 4mg/kg 投与時のそれぞれ約 3 倍及び 2 倍であった。

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。



小児患者における血漿中アバカビル濃度推移

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 重度の肝障害患者 [9.3.1、16.6.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者

投与しないこと。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。[2.2、16.6.2参照]

9.3.2 中等度の肝障害患者

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。薬物動態は検討されていない。[16.6.2参照]

9.3.3 軽度の肝障害患者

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。[16.6.2参照]

9.7 小児等

生後3ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。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。[16.6.3参照]

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	年齢群	n	t _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{1/2} (h)	AUC _∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
4mg/kg	3～5 ヲ月	3	0.67±0.29	1.67±0.36	0.96±0.14	2.72±0.76
	6～23 ヲ月	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 ヲ月	3	0.83±0.29	3.81±0.27	1.17±0.27	8.04±0.84
	6～23 ヲ月	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¹⁰⁾。

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 8mg/kg 1日2回(1回最高用量 300mg 1日2回)である。

b) 反復投与 (CNA1013) 時の血漿中濃度推移¹²⁾

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 4mg/kg 及び 8mg/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。

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した。8mg/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	年齢群	n	t _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{1/2} (h)	AUC _∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
4mg/kg	3 ヲ月～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 ヲ月～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¹⁰⁾。

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 8mg/kg 1日2回(1回最高用量 300mg 1日2回)である。

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

9.7 小児等

生後3ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。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。[16.6.3参照]

3) 新生児

＜外国人における成績＞

生後3ヵ月未満の乳児におけるアバカビル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日未満の新生児にアバカビル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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

＜外国人における成績＞

HIV感染症患者18例を対象に本剤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_∞に変化は見られなかった¹⁰⁾。

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	n	投与条件	tmax (h)	Cmax (mg/L)	t _{1/2} (h)	AUC _∞ (mg・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）

2) 併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

＜外国人における成績＞

HIV感染症患者15例を対象に本剤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_∞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_∞の上昇がみられたが、Cmaxは低下した。これらの変化は臨床重要なものではなかった²⁴⁾。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

9.7 小児等

生後3ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。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。[16.6.3参照]

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

＜外国人における成績＞

HIV 感染症患者に本剤 300mg を単回経口投与した時の生物学的利用率は約 83%であった¹⁰⁾。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

＜外国人における成績＞

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)⁶⁾

(6) 分布容積

＜外国人における成績＞

HIV 感染症患者 6 例を対象にアバカビル 150mg を静脈内投与した場合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¹⁰⁾、¹⁸⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

＜外国人における成績＞

In vitro において、本剤は 10μg/mL までの添加濃度範囲で、ヒト血漿蛋白結合率は 49%と一定であった¹⁸⁾。

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

＜外国人における成績＞

通過する¹⁸⁾、²⁵⁾

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

(2) 血液－胎盤関門通過性¹⁸⁾

該当資料なし

＜参考：ラット、ウサギ＞

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。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。

胎盤・胎児移行性

＜参考：ラット＞

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。

(3) 乳汁への移行性

＜外国人における成績＞

アバカビルの母体血漿中濃度と乳汁中濃度の比率は 0.9 であることが報告されている²⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

＜外国人における成績＞

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^{18), 25)}。本剤 600mg 1 日 2 回投与時の最高濃度の実測値は IC₅₀ 値 (0.08µg/mL あるいは 0.26µM) の 9 倍であった¹⁸⁾。

(5) その他の組織への移行性

血球移行性

血液及び血漿中放射能濃度が同じであったことから、本剤は血球に直ちに分布することが示された¹⁸⁾。

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

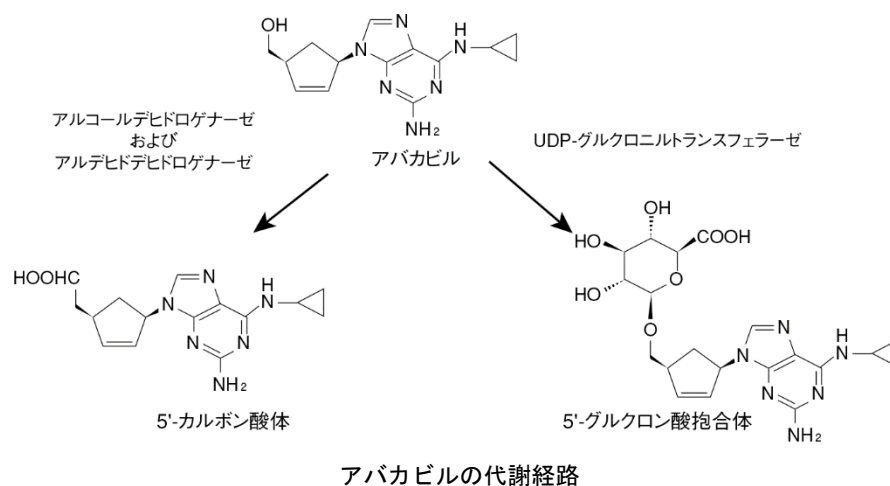
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

＜外国人における成績＞

ヒトでの主代謝物は、5'-カルボン酸体及び 5'-グルクロン酸抱合体であった²⁵⁾。ヒト肝由来試料を用いた *in vitro* 試験から、本剤は肝可溶性画分により酸化代謝を受け 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剤の酸化代謝は起こらなかった。本剤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。

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 20 例にアバカビル 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²⁷⁾。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

アバカビルの酸化代謝にはチトクローム P-450 ではなく、アルコールデヒドロゲナーゼ/アルデヒドデヒドロゲナーゼが関与していた。

(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¹⁸⁾

代謝物に活性なし（5'-カルボン酸体、5'-グルクロン酸抱合体）

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に腎

(2) 排泄率

＜外国人における成績＞

HIV 感染症患者 6 例を対象に ^{14}C 標識アバカビル 600mg を単回経口投与後、薬物体内動態を検討した。総放射能の約 99%が排泄され、主な排泄経路は尿（約 83%）であり、糞中には約 16%排泄された。尿中に排泄された放射能の約 1%は未変化体であり、約 30%が 5'-カルボン酸体、約 36%が 5'-グルクロン酸抱合体であった²⁵⁾。

^{14}C -アバカビル単回投与時の尿・糞中排泄率

投与量	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) 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¹⁰⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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

＜外国人における成績＞

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²⁸⁾。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

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

1. 警告

1.1 過敏症

1.1.1 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、まれに致死性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。[1.1.2-1.1.5、2.1、8.2、8.5、11.1.1、15.1.1 参照]

1.1.2 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。[1.1.1、1.1.3-1.1.5、2.1、8.2、8.5、11.1.1、15.1.1 参照]

1.1.3 過敏症が発現した場合には、決してアバカビル含有製剤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。[1.1.1、1.1.2、1.1.4、1.1.5、2.1、8.2、8.5、11.1.1、15.1.1 参照]

1.1.4 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。[1.1.1-1.1.3、1.1.5、2.1、8.2、8.5、11.1.1、15.1.1 参照]

1.1.5 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、アバカビル含有製剤を二度と服用しないよう十分指導すること。[1.1.1-1.1.4、2.1、8.2、8.5、11.1.1、15.1.1 参照]

（解説）

1.1 過敏症

1.1.1、1.1.2 海外臨床試験*において、アバカビル投与患者の約 5%に過敏症が発現し、まれに致死性となることが報告されている。本剤の投与に際しては、以下について十分注意すること。

*アバカビル含有製剤を 24 週間以上投与した 34 の臨床試験成績

アバカビルの投与開始時～継続中

●アバカビルによる過敏症は、通常、投与開始日～治療開始 6 週以内（中央値 11 日）に発現する。しかしながら、アバカビル含有製剤投与中は常に過敏症が発現する可能性があるため、全投与期間を通じて観察を十分に行うこと。

●アバカビルによる過敏症の特徴は**多臓器及び全身に症状を認めること**であり、その症状は**アバカビル含有製剤の投与継続により悪化する**。

アバカビル含有製剤による過敏症発現症例の概要は、「1. 警告内容とその理由」の項 1.1.3、1.1.4 及び（解説）参照。

●患者にアバカビル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、直ちに担当医へ報告するよう患者に指導すること。

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」の項参照）」には上記の過敏症の徴候又は症状が患者向けに記載されているため、常に携帯するよう指示すること。また「ザイアジェン錠 300mg、エプジコム配合錠、トリメク配合錠の服用にあたって（「XⅢ. 備考」の項参照）」には、過敏症を含め、本剤を使用する際の注意事項を記載している。患者に説明する際に活用すること。

●アバカビルによる過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止すること。

1.1.3 アバカビルによる過敏症を発現した患者には、アバカビル含有製剤を決して再投与しないこと。

本製剤を再投与した場合、数時間以内に、生命を脅かすほどの血圧低下や致死的症状等を含む、さらに重篤な過敏症状が発現する可能性がある。

患者が過敏症を疑い、自己の判断で本剤の服薬を中断した後に服薬を再開する場合にも、上記の副作用が発現するおそれがある。患者に、過敏症が疑われる場合は必ず医師に相談し、自己の判断で服薬を中止しないように指導すること。

海外において、アバカビル含有製剤の再投与後にアナフィラキシーが発現した症例²⁹⁾を以下に示す。

症例概要
51 歳、男性。 HIV 感染症に対し、アバカビル、エファビレンツ、サキナビル、リトナビルの投与を開始。 1 週間後、発熱（39.4℃）、悪寒戦慄、下痢、斑状紅斑性発疹及び口腔粘膜炎を発現し入院した。すべての抗ウイルス薬の投与を中止し、プレドニゾンにて処置を行い、回復した。 退院 1 週間後、エファビレンツを再投与したところ、再び発熱、発疹が発現したため、アセトアミノフェンで治療した。 患者は、選択可能なサルベージ療法のオプションが少なく、過敏反応はエファビレンツに関連があると考えられたため、観察を行いながらアバカビルの再投与を行った。 アバカビルの再投与（300mg）1 時間後、息切れ及び胸部絞扼感を伴うアナフィラキシーが発現した。発熱（39.4℃）、悪寒及び発疹も認めた。メチルプレドニゾロン、エピネフリン及びジフェンヒドラミンにて処置を行った。 入院中、患者は胸部絞扼感を訴え、身体所見にてびまん性紅皮症を認めたが、両肺野にラ音は聴取されなかった。アバカビルの投与 10 時間後、収縮期血圧が 140mmHg から 60mmHg まで著しく低下した。積極的な輸液の投与にもかかわらず、血圧低下は持続したため、集中治療室に移された。十分な血圧を維持するため、18 時間、塩酸フェニレフリン注の投与を必要とした。心電図にて、外側壁の虚血が推測されたが、CPK の上昇は認めなかった。抗ヒスタミン剤及び高用量のコルチコステロイド剤の投与にもかかわらず、39.4℃を超える発熱は 48 時間持続した。口腔粘膜炎の再発も認めた。入院 3 日目、発熱及び紅皮症は軽快し始め、入院 5 日目に後遺症も無く退院した。

1.1.4 アバカビルによる過敏症が否定できない場合には、本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。

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や、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、アバカビル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。アバカビルが投与継続又は再投与された結果、重篤な症状が発現した症例が報告されている。

症例概要³⁰⁾

ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、ザルシタビン、サニルブジン、ネビラピン、リトナビル、サキナビルによる治療歴あり。

アバカビル、ジダノシン、ネルフィナビルの投与開始。2日後下痢が発現し、8日目に40℃の発熱が発現。入院時、発熱、紅斑、低血圧、臨床検査値異常（白血球1000/mm³、血清クレアチニン増加1.5mg/dL、CRP 8.5mg/dL、白血球尿、細菌尿、血漿フィブリンモノマー／ダイマーの上昇）が認められ、尿路性敗血症が示唆された。抗レトロウイルス薬は中止され、抗生剤治療（スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム、Roxithromycin）を開始。2日以内に発熱消失、臨床検査値正常化し、患者は回復した。4日後、抗レトロウイルス治療を再開。アバカビル投与2時間後、発熱、頻脈、血圧低下（70/30mmHg）、乏血性ショックが発現し、アドレナリン及び8Lの補液投与にも難治性であった。白血球減少（1500/mm³）、血清クレアチニン増加（1.3mg/dL）が認められた。高用量のデキサメタゾン及び抗ヒスタミン剤の投与により循環系の安定をはかった。

アバカビル治療患者に対しては、治療開始4週間は注意深く観察するべきである。高熱の発現は感染症の併発と誤解し、再投与によって致命的な結果をもたらす可能性がある。

1.1.5 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（「XⅢ. 備考」の項参照）」を常に携帯するよう指示すること。また、本剤による過敏症を発現した患者には、二度とアバカビル含有製剤（本剤、エプジコム配合錠又はトリーメク配合錠）を服用しないよう十分指導すること。

アバカビル含有製剤の再投与を防ぐために、「再投与禁止カード（「XⅢ. 備考」の項参照）」を作成している。アバカビルによる過敏症を発現した患者には本カードを渡し、担当医又は医療機関を変える場合には新しい担当医に本カードを提示し、アバカビルによる過敏症の既往歴があることを伝えるよう十分指導すること。

また、投与中止後、患者が間違えて本剤を再び服用しないように、患者の手元に本剤を残さないよう注意すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [1.1.1-1.1.5、8.2、8.5、11.1.1、15.1.1 参照]

2.2 重度の肝障害患者 [9.3.1、16.6.2 参照]

（解説）

2.1 本剤の成分（特に、アバカビル）に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により更に重篤な過敏症の症状（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、本剤の投与は行わないこと。特に、アバカビルによる過敏症の既往歴（再投与禁止カードの所持）やアバカビルの服用経験・中止理由等について十分確認の上、アバカビルに対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を決して行わないこと。

本剤には、有効成分及び添加剤として次の成分が含まれている。

販売名	ザイアジェン錠 300mg
有効成分	1錠中 アバカビル硫酸塩 351mg（アバカビルとして 300mg）
添加剤	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、黄色三二酸化鉄、ポリソルベート 80

（本剤の添付文書【組成・性状】の項から抜粋）

2.2 重度の肝障害を有する患者を対象とした、アバカビルの薬物動態試験は実施されていない。しかし、軽度の肝障害患者では肝障害のない患者と比較して、アバカビルの血中濃度が上昇するとの試験結果*が得られていることから、重度の肝障害患者に対し本剤を投与した場合、軽度の肝障害患者に比べ、さらに血中濃度が上昇し、その結果、重篤な有害事象が発現する可能性が考えられる。したがって、重度の肝障害患者に対しては安全性を考慮して本剤の投与を禁忌とし、その他の肝障害患者については「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.3.2、9.3.3 及び（解説）を参照すること。

*軽度の肝障害患者群（Child-Pugh による肝硬変の重症度分類のスコア：5～6）と対照群（肝障害なし）の薬物動態を比較した結果、軽度の肝障害患者群では対照群と比較し、アバカビルの曝露量（AUC）及び半減期がそれぞれ 1.89 倍及び 1.58 倍増加した²³⁾。

肝障害患者における用量の目安は示されていないが、減量が必要な場合には、用量を調節すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 本剤の再投与を考慮する際は、次のことに注意すること。

[1.1.1-1.1.5、2.1、8.5、11.1.1、15.1.1 参照]

- ・アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与により初回より重篤な再発が認められる。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるため、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。
- ・アバカビル含有製剤を中止した理由を再度検討し、アバカビルと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。

8.3 肺炎があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。

8.4 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。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

8.5 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者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。
- ・本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
- ・本剤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。

[1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、11.1.1、15.1.1 参照]

- ・アバカビル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含有製剤を服用する際には、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。

[1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、11.1.1、15.1.1 参照]

- ・抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への HIV 感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。

- ・抗 HIV 療法が、血液等による他者への 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。

（解説）

8.1 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及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。

8.2 アバカビルによる過敏症に関連する症状は、再投与によって初回よりも重篤な再発が認められることがある。重篤な血圧低下をきたし死に至る可能性があるため、**本剤は、アバカビル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。**また、本剤の再投与を考慮する場合は、以下の点に注意すること。

- アバカビル含有製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、アバカビル含有製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。本剤の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、入院のもとで投与すること。
- アバカビル含有製剤の投与中止前に、過敏症の症状又は徴候が認められなかった患者においても、アバカビル含有製剤再投与後に過敏症が発現したとの報告³¹⁾がある。このような例はごくまれ³²⁾であるが、これらの患者に対して再投与を行う場合も、救急処置が受けられる環境で行うこと。

8.3 「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項 11.1.2 及び（解説）参照

8.4 抗 HIV 薬において共通の一般的な注意事項として設定した。

抗 HIV 治療ガイドライン²⁾（平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 2016 年 7 月改訂）によると、免疫不全のある HIV 感染者に対して有効な抗 HIV 治療を開始後、数ヵ月以内に日和見感染症等の疾患が発症、再発、再増悪した場合を免疫再構築炎症反応症候群（Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome : IRIS）と呼んでいる。海外において 54 のコホート研究をメタ解析した結果、抗 HIV 治療を開始した患者の 13.0% に IRIS が発症したと報告されている³³⁾。国内では、IRIS の疾患として、帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症及びカポジ肉腫等が発症する頻度が高いとされている。しかしながら、エビデンスに基づく IRIS を回避するための方法や発症時の対処方法は未だ確立していない。したがって、抗 HIV 治療開始前に日和見合併症の有無を評価し、日和見疾患を合併している HIV 感染症患者に対して抗 HIV 治療を開始する場合には、IRIS の発症に常に注意する必要がある。

また、抗 HIV 治療による免疫機能の回復に伴い、甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等の自己免疫疾患が発現するとの報告があることから、これらの自己免疫疾患の発現についても注意する必要がある。

8.5 抗 HIV 薬において共通の一般的な注意事項として設定した。本剤の使用に際しては、次の事項について、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な代理人に十分説明し、同意を得た後に使用すること。

- ・本剤の投与により、血中 HIV RNA 量の低下及び CD4 リンパ球数の増加が認められる。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、日和見感染症等のエイズ関連症候群が発症する場合がある。したがって、病態の進行及び日和見感染症の発症を早期に発見し、適切な対処ができるよう、患者の身体状況の変化に十分に注意するとともに、患者に対して、身体状況の変化についてはすべて担当医に報告するよう指導すること。
- ・患者に「過敏症を注意するカード（「ⅩⅢ. 備考」の項参照）」を常に携帯し、本カードに記載されている徴候又は症状が現れた場合は、直ちに担当医に報告するよう指導すること。
詳しくは「1. 警告内容とその理由」の項 1.1.5 及び（解説）、「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項 11.1.1 及び（解説）を参照すること。
- ・アバカビル含有製剤の再投与時は、必ず担当医に相談するよう、指示すること。
また、担当医又は医療施設を変更する場合には、本剤の服用歴がある旨を新しい担当医に伝えるよう、患者を指導すること。
- ・効果的なウイルス抑制が HIV 感染リスクを低下させることは、最近の多くの研究により確認されている。一方、これらの研究では、それぞれ限界も指摘されている。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³⁴⁾、現時点では、抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への HIV 感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできない。性的接触又は血液等による感染に関する情報については、国内外のガイドラインも参照すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者

投与しないこと。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。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 中等度の肝障害患者

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。薬物動態は検討されていない。[16.6.2 参照]

9.3.3 軽度の肝障害患者

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。[16.6.2 参照]

（解説）

肝障害患者では、アバカビルの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。したがって、重度の肝障害患者に対しては安全性を考慮して本剤の投与を禁忌とした。

詳しくは「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2 及び（解説）を参照すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

動物において、本剤又はその代謝物は胎盤を通過することが示されている。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剤（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。

（解説）

適切かつ十分にコントロールされた試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、以下に示すとおり、アバカビルの胎盤移行性及び次世代への影響が報告されている。

したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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よう注意すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ラットにおいて、アバカビル及びその代謝物が胎盤を通過することが報告されている³⁵⁾。また、以下の次世代に対する影響が報告されている。

試験種	結果
ラット受胎能及び一般生殖能	500mg/kg/日：吸収胚数の高値、胎児体重の低値
ラット胚・胎児発生	1,000mg/kg/日：胎児体重の低値、頭臀長の低値、全身浮腫、骨格奇形及び変異の発現頻度の高値
ラット出生前・後発生及び母体機能	≥500mg/kg/日：死産児数の高値、出生児体重の低値

投与量：塩表示量

妊娠中にヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤を服用した患者の出生児において、ミトコンドリア障害が認められた³⁶⁾との報告がある。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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。アバカビルの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.9 であることが報告されている²⁶⁾（外国人データ）。

（解説）

乳汁移行性について以下の報告があるので、本剤を授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること。また、HIV は乳汁に移行して感染することが報告されている³⁷⁾ので、HIV に感染した女性には授乳しないよう指導すること。

薬剤	ラット	ヒト
アバカビル及びその代謝物	あり ¹⁷⁾	あり ²⁶⁾

(7) 小児等

9.7 小児等

生後 3 ヶ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。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。[16.6.3 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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）

高齢者を対象とした本剤による薬物動態に関する臨床試験は実施していない。

一般に高齢者では肝機能、腎機能、心機能等の生理機能が低下していることが多く、合併症を有している場合や、他の薬剤を併用している場合が多いため、副作用の発現頻度が増加する可能性がある。

したがって、高齢者に対して本剤を投与する場合には、患者の状態を観察しながら十分に注意して投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（飲酒） 〔16.4、16.7.1、16.7.2 参照〕	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 ³⁸⁾ 。	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。
メサドン塩酸塩	メサドンのクリアランスが 22%増加したことから、併用する際にはメサドン塩酸塩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）

アルコール：

アバカビル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、HIV 感染症男性患者 25 例を組み入れた試験において、アバカビルとエタノールとの薬物動態学的相互作用が検討されている³⁸⁾。試験を完了した 24 例を解析した結果、アバカビルの AUC が増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかった。

アバカビルの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響					
併用薬剤及び用量	アバカビル製剤の用量	例数	他剤併用時/非併用時のアバカビルの薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）；影響なし= 1.00		
			CLss/F	AUC	Cmax
エタノール 0.7g/kg	アバカビル 600mg 単回	24	—	1.41 (1.35-1.48)	1.15 (1.03, 1.28)

メサドン塩酸塩：

機序は不明だが、アバカビルとの併用により、メサドンのクリアランスが増加するとの報告がある³⁹⁾。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。本剤と併用する場合には、メサドンの血中濃度が低下するおそれがあるため、血中濃度をモニタリングし、メサドンの禁断症状の発現に十分注意すること。メサドン塩酸塩の増量が必要となる場合がある。

併用薬剤の薬物動態に及ぼすアバカビルの影響					
併用薬剤及び用量	アバカビル製剤の用量	例数	アバカビル併用時/非併用時の併用薬剤の薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）；影響なし= 1.00		
			CLss/F	AUC	Cmax
メサドン塩酸塩 40mg	アバカビル 600mg 1 日 2 回	24	1.22 (1.06-1.42)	—	—

アバカビルの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響					
併用薬剤及び用量	アバカビル製剤の用量	例数	他剤併用時/非併用時のアバカビルの薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）；影響なし= 1.00		
			CL/F	AUC	Cmax
メサドン塩酸塩 40mg	アバカビル 600mg 1 日 2 回	24	1.18 (0.96, 1.43)	0.85 (0.70-1.04)	0.65 (0.53, 0.80)

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

アバカビル投与により発熱又は皮疹を伴う多臓器及び全身性の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、以下に示すような徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、8.5、15.1.1 参照〕

- ・皮膚
 皮疹^{注1)}（通常、斑状丘疹性皮疹又はじん麻疹）、多形紅斑
- ・消化器
 嘔気^{注1)}、嘔吐^{注1)}、下痢^{注1)}、腹痛^{注1)}、口腔潰瘍
- ・呼吸器
 呼吸困難^{注1)}、咳^{注1)}、咽頭痛、急性呼吸促迫症候群、呼吸不全
- ・精神神経系
 頭痛^{注1)}、感覚異常
- ・血液
 リンパ球減少
- ・肝臓
 肝機能検査値異常^{注1)}（AST、ALT 等の上昇）、肝不全
- ・筋骨格
 筋痛^{注1)}、筋変性（横紋筋融解、筋萎縮等）、関節痛、CK 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^{注1)}、嗜眠^{注1)}、倦怠感^{注1)}、疲労感^{注1)}、浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー

注1) 過敏症発現患者のうち10%以上にみられた症状

11.1.2 肺炎（1.09%）

11.1.3 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（いずれも頻度不明）

11.1.4 乳酸アシドーシス（0.16%）、脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（0.16%）

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。本剤を含む NRTI 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）及び肝毒性（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。

（解説）

11.1.1 アバカビル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。

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が、いずれの症状も認められない患者もいるため、注意すること。

患者の臨床症状に注意し、過敏症が疑われると判断された場合には速やかに投与を中止し、決して再投与は行わないこと。

	アバカビルによる過敏症発現患者のうち 10%以上にみられた症状	アバカビルによる過敏症発現患者のうち 10%未満にみられた症状
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

11.1.2、11.1.4 アバカビル投与中の患者において、膵炎又は乳酸アシドーシス⁴⁰⁾を発現した症例が報告されている。アバカビル投与中の患者において、膵炎及び乳酸アシドーシスを発現した症例の概要を、以下に示す。

患者		1 日投与量 投与期間	「副作用名」 経過及び処置
性・ 年齢	使用理由 [合併症等]		
男・ 40 代	HIV 感染症 [C 型肝炎] [血友病 A]	アバカビル 600mg 約 10 ヶ月半	「乳酸アシドーシス、急性膵炎、急性腎不全」 8 年前より抗 HIV 療法を開始。 投与開始日 : アバカビル投与開始。併用薬はサニルブジン、ジダノシン、エファビレンツ。 投与 10 ヶ月半後 : 突然の腹痛、全身の筋肉痛、四肢のしびれ、浮腫が出現し緊急入院。薬剤性と思われる急性膵炎、急性腎不全及び高乳酸血症が認められた。NRTI（逆転写酵素阻害剤）による乳酸アシドーシスと診断。 : 本剤を含むすべての抗 HIV 薬の投与を中止。膵炎に対して、メシル酸ガベキサート及びウリナスタチンを投与。 中止 6 日後 : 透析施行及びフルスルチアミン投与により乳酸アシドーシスが軽快。 中止 25 日後 : 急性腎不全が透析施行により軽快。 中止 3 ヶ月半後 : 急性膵炎が軽快。
併用薬 : サニルブジン、ジダノシン、エファビレンツ、インターフェロン アルファ（BALL-1）、リオクトコグアルファ（遺伝子組換え）、塩酸ロペラミド			
臨床検査値		投与中止日	中止 1 日後
			中止 2 日後
			中止 3 日後
			中止 4 日後
			中止 6 日後
			中止 7 日後
			中止 25 日後
アミラーゼ (IU/L)		1600	—
BUN (mg/dL)		20	—
血清クレアチニン (mg/dL)		2.46	—
乳酸 (mg/dL)		—	118
			1009
			—
			418
			—
			113
			—
			18
			4.46
			—
			4.27
			—
			5.73
			0.52
			—
			83
			—
			19
			—
			—

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.3 海外において、アバカビルを投与中の患者に「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」及び「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）」が認められたとの報告がある。

本剤投与中は観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<用語解説>

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症

スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群：Stevens-Johnson syndrome、以下「SJS」という。）は、発熱（38℃以上）を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。その発症原因は主に医薬品に起因すると考えられている。一方、中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis、以下「TEN」という。）は、広範囲な紅斑と、全身の 10%を超える水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、発熱（38℃以上）と粘膜疹を伴い、医薬品による重篤な皮膚障害の中で最も重篤とされている。これらの発生頻度は、人口 100 万人当たり各々年間 1～6 人、0.4～1.2 人と極めて低いものの、発症すると予後不良となる場合があり、皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残すことがある。医薬品投与後に高熱を伴う発疹等が生じて SJS、TEN の発症を疑った場合には、被疑薬の投与を中止するとともに、速やかに皮膚科の専門医へ紹介することが重要であり、本症と診断した場合は、直ちに入院させた上で、眼科や呼吸器科などとチーム医療を行う必要がある。

厚生労働省医薬局：医薬品・医療機器等安全性情報 No.290（2012 年 4 月）より引用

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	5%～10%未満	5%未満
皮膚		発疹	
消化器		悪心	嘔吐、下痢、食欲不振
精神神経系			頭痛
その他	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）		疲労感、嗜眠、発熱、高乳酸塩血症

注）発現頻度には使用成績調査の結果を含む

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況（再審査終了時）

時期	承認時迄 の状況	成績調査	合計
		累計	
調査施設数		46	46
調査症例数		643	643
副作用等の発現症例数		306	306
副作用等の発現件数		736	736
副作用等の発現症例率	—	47.59%	47.59%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症及び寄生虫症	—	12 (1.87)	12 (1.87)
サイトメガロウイルス感染	—	1 (0.16)	1 (0.16)
B型肝炎	—	2 (0.31)	2 (0.31)
帯状疱疹	—	1 (0.16)	1 (0.16)
帯状疱疹	—	1 (0.16)	1 (0.16)
鼻咽頭炎	—	1 (0.16)	1 (0.16)
肺炎	—	1 (0.16)	1 (0.16)
肺結核	—	2 (0.31)	2 (0.31)
敗血症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
HIV 消耗症候群	—	1 (0.16)	1 (0.16)
カポジ水痘様発疹	—	1 (0.16)	1 (0.16)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	—	1 (0.16)	1 (0.16)
肛門性器疣贅	—	1 (0.16)	1 (0.16)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 （嚢胞及びポリープを含む）	—	1 (0.16)	1 (0.16)
カポジ肉腫	—	1 (0.16)	1 (0.16)
血液及びリンパ系障害	—	17 (2.64)	17 (2.64)
貧血	—	8 (1.24)	8 (1.24)
播種性血管内凝固	—	1 (0.16)	1 (0.16)
鉄欠乏性貧血	—	1 (0.16)	1 (0.16)
白血球減少症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
リンパ節症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
好中球減少症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
汎血球減少症	—	2 (0.31)	2 (0.31)
血小板減少症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
出血性素因	—	3 (0.47)	3 (0.47)
免疫系障害	—	5 (0.78)	5 (0.78)
薬物過敏症	—	2 (0.31)	2 (0.31)
過敏症	—	2 (0.31)	2 (0.31)
免疫再構築症候群	—	1 (0.16)	1 (0.16)
内分泌障害	—	1 (0.16)	1 (0.16)
甲状腺機能低下症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
代謝及び栄養障害	—	122 (18.97)	122 (18.97)
食欲不振	—	3 (0.47)	3 (0.47)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	承認時迄 の状況	成績調査	合計
		累計	
糖尿病	—	7 (1.09)	7 (1.09)
糖尿病	—	4 (0.62)	4 (0.62)
高コレステロール血症	—	5 (0.78)	5 (0.78)
高血糖	—	1 (0.16)	1 (0.16)
高血糖	—	2 (0.31)	2 (0.31)
高乳酸血症	—	4 (0.62)	4 (0.62)
高トリグリセリド血症	—	17 (2.64)	17 (2.64)
高尿酸血症	—	5 (0.78)	5 (0.78)
低リン酸血症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
乳酸アシドーシス	—	1 (0.16)	1 (0.16)
脂肪再分布	—	1 (0.16)	1 (0.16)
食欲減退	—	1 (0.16)	1 (0.16)
高脂血症	—	78 (12.13)	78 (12.13)
高アミラーゼ血症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
精神障害	—	21 (3.27)	21 (3.27)
異常な夢	—	5 (0.78)	5 (0.78)
うつ病	—	4 (0.62)	4 (0.62)
情動障害	—	1 (0.16)	1 (0.16)
不眠症	—	11 (1.71)	11 (1.71)
精神障害	—	3 (0.47)	3 (0.47)
早朝覚醒型不眠症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
神経系障害	—	48 (7.47)	48 (7.47)
灼熱感	—	1 (0.16)	1 (0.16)
脳出血	—	2 (0.31)	2 (0.31)
脳梗塞	—	1 (0.16)	1 (0.16)
痙攣	—	3 (0.47)	3 (0.47)
注意力障害	—	1 (0.16)	1 (0.16)
浮動性めまい	—	11 (1.71)	11 (1.71)
味覚異常	—	2 (0.31)	2 (0.31)
ギラン・バレー症候群	—	1 (0.16)	1 (0.16)
頭痛	—	9 (1.40)	9 (1.40)
知覚過敏	—	1 (0.16)	1 (0.16)
感覚鈍麻	—	13 (2.02)	13 (2.02)
神経系障害	—	1 (0.16)	1 (0.16)
末梢性ニューロパチー	—	9 (1.40)	9 (1.40)
傾眠	—	4 (0.62)	4 (0.62)
振戦	—	1 (0.16)	1 (0.16)
顔面神経障害	—	1 (0.16)	1 (0.16)
眼障害	—	1 (0.16)	1 (0.16)
結膜充血	—	1 (0.16)	1 (0.16)
心臓障害	—	6 (0.93)	6 (0.93)
心房細動	—	2 (0.31)	2 (0.31)

時期	承認時迄 の状況	成績調査	合計
		累計	
伝導障害	—	1 (0.16)	1 (0.16)
動悸	—	3 (0.47)	3 (0.47)
血管障害	—	11 (1.71)	11 (1.71)
高血圧	—	10 (1.56)	10 (1.56)
血栓性閉塞性血管炎	—	1 (0.16)	1 (0.16)
深部静脈血栓症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
出血	—	1 (0.16)	1 (0.16)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	13 (2.02)	13 (2.02)
喘息	—	2 (0.31)	2 (0.31)
咳嗽	—	1 (0.16)	1 (0.16)
呼吸困難	—	4 (0.62)	4 (0.62)
過換気	—	2 (0.31)	2 (0.31)
間質性肺疾患	—	2 (0.31)	2 (0.31)
肺塞栓症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
上気道の炎症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
胃腸障害	—	76 (11.82)	76 (11.82)
腹部不快感	—	6 (0.93)	6 (0.93)
腹部膨満	—	1 (0.16)	1 (0.16)
腹痛	—	1 (0.16)	1 (0.16)
腹痛	—	2 (0.31)	2 (0.31)
上腹部痛	—	3 (0.47)	3 (0.47)
急性腹症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
腹水	—	1 (0.16)	1 (0.16)
便秘	—	1 (0.16)	1 (0.16)
下痢	—	21 (3.27)	21 (3.27)
消化不良	—	2 (0.31)	2 (0.31)
胃潰瘍	—	1 (0.16)	1 (0.16)
胃炎	—	1 (0.16)	1 (0.16)
胃腸障害	—	2 (0.31)	2 (0.31)
血便排泄	—	1 (0.16)	1 (0.16)
悪心	—	40 (6.22)	40 (6.22)
急性膵炎	—	3 (0.47)	3 (0.47)
再発性膵炎	—	1 (0.16)	1 (0.16)
口内炎	—	1 (0.16)	1 (0.16)
嘔吐	—	13 (2.02)	13 (2.02)
口の錯感覚	—	1 (0.16)	1 (0.16)
肝胆道系障害	—	45 (7.00)	45 (7.00)
急性胆嚢炎	—	1 (0.16)	1 (0.16)
胆石症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
肝硬変	—	2 (0.31)	2 (0.31)
肝不全	—	1 (0.16)	1 (0.16)
肝機能異常	—	26 (4.04)	26 (4.04)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	承認時迄 の状況	成績調査	合計
		累計	
肝腫大	—	1 (0.16)	1 (0.16)
高ビリルビン血症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
黄疸	—	1 (0.16)	1 (0.16)
肝障害	—	13 (2.02)	13 (2.02)
皮膚及び皮下組織障害	—	54 (8.40)	54 (8.40)
薬疹	—	7 (1.09)	7 (1.09)
湿疹	—	1 (0.16)	1 (0.16)
紅斑	—	1 (0.16)	1 (0.16)
多形紅斑	—	1 (0.16)	1 (0.16)
脂肪組織萎縮症	—	5 (0.78)	5 (0.78)
皮膚疼痛	—	1 (0.16)	1 (0.16)
発疹	—	26 (4.04)	26 (4.04)
全身性皮疹	—	1 (0.16)	1 (0.16)
脂漏性皮膚炎	—	1 (0.16)	1 (0.16)
後天性リポジストロフィー	—	7 (1.09)	7 (1.09)
部分的リポジストロフィー	—	1 (0.16)	1 (0.16)
顔のやせ	—	2 (0.31)	2 (0.31)
顔面感覚鈍麻	—	1 (0.16)	1 (0.16)
筋骨格系及び結合組織障害	—	11 (1.71)	11 (1.71)
関節痛	—	2 (0.31)	2 (0.31)
筋力低下	—	1 (0.16)	1 (0.16)
筋肉痛	—	3 (0.47)	3 (0.47)
骨壊死	—	2 (0.31)	2 (0.31)
骨粗鬆症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
横紋筋融解	—	1 (0.16)	1 (0.16)
筋骨格硬直	—	1 (0.16)	1 (0.16)
腎及び尿路障害	—	8 (1.24)	8 (1.24)
ネフローゼ症候群	—	1 (0.16)	1 (0.16)
神経因性膀胱	—	2 (0.31)	2 (0.31)
腎障害	—	2 (0.31)	2 (0.31)
急性腎不全	—	1 (0.16)	1 (0.16)
慢性腎不全	—	1 (0.16)	1 (0.16)
腎機能障害	—	5 (0.78)	5 (0.78)
生殖系及び乳房障害	—	5 (0.78)	5 (0.78)
女性化乳房	—	5 (0.78)	5 (0.78)
全身障害及び投与局所様態	—	29 (4.51)	29 (4.51)
無力症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
胸痛	—	1 (0.16)	1 (0.16)
疲労	—	1 (0.16)	1 (0.16)
熱感	—	1 (0.16)	1 (0.16)
インフルエンザ様疾患	—	1 (0.16)	1 (0.16)
倦怠感	—	11 (1.71)	11 (1.71)

時期	承認時迄 の状況	成績調査	合計
		累計	
浮腫	—	1 (0.16)	1 (0.16)
疼痛	—	1 (0.16)	1 (0.16)
発熱	—	11 (1.71)	11 (1.71)
口渇	—	1 (0.16)	1 (0.16)
臨床検査	—	117 (18.20)	117 (18.20)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	11 (1.71)	11 (1.71)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	8 (1.24)	8 (1.24)
尿中 β 2 ミクログロブリン増加	—	1 (0.16)	1 (0.16)
血中アミラーゼ増加	—	3 (0.47)	3 (0.47)
血中ビリルビン増加	—	4 (0.62)	4 (0.62)
血中コレステロール増加	—	4 (0.62)	4 (0.62)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	1 (0.16)	1 (0.16)
血中クレアチニン増加	—	1 (0.16)	1 (0.16)
血中乳酸脱水素酵素増加	—	3 (0.47)	3 (0.47)
血中乳酸増加	—	6 (0.93)	6 (0.93)
血中ピルビン酸増加	—	1 (0.16)	1 (0.16)
血中トリグリセリド増加	—	34 (5.29)	34 (5.29)
血中尿酸増加	—	25 (3.89)	25 (3.89)
心雑音	—	1 (0.16)	1 (0.16)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	36 (5.60)	36 (5.60)
尿中ブドウ糖陽性	—	1 (0.16)	1 (0.16)
顆粒球数減少	—	1 (0.16)	1 (0.16)
ヘモグロビン減少	—	2 (0.31)	2 (0.31)
肝機能検査異常	—	4 (0.62)	4 (0.62)
リンパ球数増加	—	2 (0.31)	2 (0.31)
好中球数減少	—	1 (0.16)	1 (0.16)
血小板数減少	—	8 (1.24)	8 (1.24)
赤血球数減少	—	1 (0.16)	1 (0.16)
赤血球数増加	—	1 (0.16)	1 (0.16)
体重減少	—	1 (0.16)	1 (0.16)
白血球数減少	—	10 (1.56)	10 (1.56)
血中アルカリホスファターゼ増加	—	10 (1.56)	10 (1.56)
肝酵素上昇	—	1 (0.16)	1 (0.16)
傷害、中毒及び処置合併症	—	1 (0.16)	1 (0.16)
硬膜下血腫	—	1 (0.16)	1 (0.16)

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考>

海外の臨床試験（CNAA/B3003、CNAB3001、CNAA3006）において、成人及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	CNAA/B3003		CNAB3001		CNAA3006	
	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及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（CNAA3006）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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施されたプロスペクティブ試験（1956 例）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学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。[1.1.1-1.1.5、2.1、8.2、8.5、11.1.1 参照]

15.1.2 抗 HIV 薬の多剤併用療法を受けている患者を対象に心筋梗塞の発現頻度を調査したプロスペクティブ観察疫学研究において、アバカビルの使用開始から 6 ヶ月以内の患者で心筋梗塞のリスクが増加するとの報告があるが、臨床試験の統合解析を実施した結果、対照群と比較してアバカビル投与群の過度な心筋梗塞のリスクは認められなかった。アバカビルと心筋梗塞の関連については、現在のところ結論は出ていない。予防措置として、アバカビルを含む抗 HIV 療法を開始する場合には、冠動脈性心疾患の潜在的リスクを考慮し、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙等の改善可能なすべてのリスク因子を最小化させるための措置をとること。

(解説)

15.1.1 *HLA-B*5701* 対立遺伝子のスクリーニングを実施し、アバカビルによる過敏症の発現頻度についてプロスペクティブに検討した海外試験の結果⁴¹⁾が報告された。本試験において、アバカビルの投与開始前に *HLA-B*5701* 対立遺伝子をスクリーニングし、この対立遺伝子を有している患者へのアバカビルの投与を避けることにより、過敏症の発現頻度が低下することが示された。一方、日本人 HIV 感染症患者におけるアバカビルによる過敏症の発現頻度に関する報告⁴²⁾では、アバカビル又はラミブジン・アバカビルを投与された HIV 感染症患者を対象としたアバカビルを含むレジメンの安全性を検討した試験(536 例)において、アバカビルによる過敏症を発現した症例は 7 例（1.3%、95%信頼区間：0.3-2.3%）であり、過敏症を発現した 7 例のうち 6 例については *HLA* が調べられていたが、*HLA-B*5701* 対立遺伝子を保有していなかった。一般に *HLA-B*5701* 対立遺伝子の保有率には人種差があることが知られており、白人の保有率は 5～8%⁴³⁾、日本人の保有率は 0.1%⁴⁴⁾との報告があることから、日本人における *HLA-B*5701* 対立遺伝子の保有率は低いものと考えられるが、日本人を対象としたアバカビルによる過敏症と *HLA-B*5701* 対立遺伝子の関連性については十分に検討されておらず、日本人におけるアバカビルによる過敏症と *HLA-B*5701* 保有の関連性については不明である。

15.1.2 抗 HIV 薬の多剤併用療法を受けている患者を対象に心筋梗塞の発現頻度を調査したプロスペクティブ観察疫学研究において、アバカビルの使用開始から 6 ヶ月以内の患者で心筋梗塞のリスクが増加するとの報告があるが、臨床試験の統合解析を実施した結果、対照群と比較してアバカビル投与群の過度な心筋梗塞のリスクは認められなかった。アバカビルと心筋梗塞の関連については、現在のところ結論は出ていない。

予防措置として、アバカビルを含む抗 HIV 療法を開始する場合には、冠動脈性心疾患の潜在的リスクを考慮し、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙等の改善可能なすべてのリスク因子を最小化させるための措置をとること。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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。

15.2.3 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）。

（解説）

15.2.1 以下に示したとおり、アバカビルについて、遺伝毒性試験で陽性の結果が得られており、染色体異常誘発作用を有することが報告されている。したがって、ヒトに本剤を投与する場合には潜在的な危険性と治療上の有益性を十分に考慮すること。

アバカビルの遺伝毒性試験成績：

試験種	代謝活性化	アバカビル
ヒト培養リンパ球を用いた 染色体異常試験	なし	陽性 ($\geq 100\mu\text{g/mL}^{*1}$)
	あり	陽性 ($\geq 2,800\mu\text{g/mL}^{*1}$)
マウスリンフォーマ TK 試験	なし	陽性 ($250\mu\text{g/mL}^{*1}$)
<i>In vivo</i> 骨髄小核試験 ^{*2}		陽性 ($1,000\text{mg/kg/日}^{*1}$)

/: 該当せず、*1：塩表示量、*2：使用動物はマウス

15.2.2、15.2.3 以下に示したとおり、アバカビルについては、マウス及びラットの長期がん原性試験において、薬剤に関連した腫瘍及び軽度心筋変性の発生が報告されている。したがって、ヒトに本剤を投与する場合には潜在的な危険性と治療上の有益性を十分に考慮すること。

アバカビルの長期がん原性試験成績：

動物種		マウス			ラット		
投与量 (mg/kg/日) *		55	110	330	30	120	600
腫瘍性病変							
包皮腺	扁平上皮癌		✓	✓			✓
陰核腺	扁平上皮癌			✓			✓
肝 臓	肝細胞癌						✓
膀 胱	移行上皮癌						✓
リンパ節	血管肉種						✓
皮下組織	血管肉種						✓
非腫瘍性病変							
心 臓	心筋変性（軽度）			✓			✓

*：遊離塩基換算量

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 一般薬理作用

アバカビルの中枢、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、呼吸数増加（15 回/分）、血圧低下 [17 ± 7 （平均値 $\pm$ 標準誤差）%]、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。

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（ 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₂受容体、GABA_A 連動クロライドチャネル、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。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(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 ヶ月間試験における 330mg/kg/日、サル 12 ヶ月間試験における 300mg/kg/日、ラット 3 ヶ月間試験における 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) その他の特殊毒性

1) 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。

2) 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、及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。

3) 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ビンより弱く、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. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ザイアジェン錠 300mg 劇薬、処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アバカビル硫酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3 年（包装に表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「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、5. 重要な基本的注意とその理由 8.5、11. 適用上の注意」及び「XⅢ. 備考」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向資材：

- ・過敏症を注意するカード

「ザイアジェン錠 300mg/エブジコム配合錠を服用する患者さんへ」

- ・患者向け解説書

「ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリーメク配合錠の服用にあたって」

- ・再投与禁止カード

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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）

トリーメク配合錠（ただし、他成分（ドルテグラビルナトリウム、ラミブジン）との配合剤：
HIV 感染症治療薬）

ドウベイト配合錠（ドルテグラビルナトリウム及びラミブジンの配合錠：HIV 感染症治療薬）

同 効 薬：ジドブジン、ラミブジン、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、テノホビル ジソプロキシ
ルフマル酸塩、エムトリシタビン

9. 国際誕生年月日

1998 年 12 月 17 日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

1999 年 9 月 10 日 [21100AMZ00614000]

2006 年 11 月 24 日 [218000AMX10881000]（販売名変更）

11. 薬価基準収載年月日

1999 年 9 月 10 日

2007 年 6 月 15 日（販売名変更）

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2004 年 12 月 24 日…用法及び用量の変更（1 日 1 回投与法の追加）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2011 年 12 月 21 日

薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

10 年（1999 年 9 月 10 日～2009 年 9 月 9 日）（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販 売 名	HOT 番号 (9 桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ザイアジェン錠 300mg	111439301	6250014F1036	620004998

17. 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。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) DHHS:Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents.
<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
- 2) 抗HIV治療ガイドライン. <https://hiv-guidelines.jp/index.htm>
- 3) HIV感染症「治療の手引き」. <http://www.hivjp.org/>
- 4) Hammer SM : JAMA. 2008 ; 300 (5) : 555-570. (PMID : 11134468)
- 5) 木村 哲ほか : 化学療法の領域. 2002 ; 18 (11) : 1664-1678.
- 6) Saez-Llorens, X. et al. : Pediatrics. 2001 ; 107 (1) : e4. (PMID : 11134468)
- 7) Moyle, G. J. et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 ; 38 : 417-425. (PMID : 15764958)
- 8) 社内資料 : アバカビル・ラミブジンに関する臨床試験 [V000055]
- 9) Kumar, P. N. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1999 ; 43 : 603-608. (PMID : 10049274)
- 10) Chittick, G. E. et al. : Pharmacotherapy. 1999 ; 19 (8) : 932-942. (PMID : 10453964)
- 11) Hughes, W. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1999 ; 43 : 609. (PMID : 10049275)
- 12) Kline, M. W. et al. : Pediatrics. 1999 ; 103 : e47. (PMID : 10103339)
- 13) Saag, M. S. et al. : AIDS. 1998 ; 12 : F203. (PMID : 9833848)
- 14) Staszewski, S. et al. : AIDS. 1998 ; 12 : F197. (PMID : 9833847)
- 15) Faletto, M. B. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 : 1099-1107. (PMID : 9145876)
- 16) Daluge, S. M. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 : 1082-1093. (PMID : 9145874)
- 17) Tisdale, M. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 : 1094-1098. (PMID : 9145875)
- 18) ザイアジェン錠 米国添付文書
- 19) Saavedra, J. et al. : Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; (ICAAC) 253.
- 20) 矢野 邦夫ほか : 化学療法の領域. 2008 ; 24 : 87-98.
- 21) McDowell, J. A. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000 ; 44 (8) : 2061-2067. (PMID : 10898676)
- 22) Thompson, M. et al. : Abstracts of the 12th World AIDS Conference. 1998 ; Abstract 42278.
- 23) Raffi, F. et al. : Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000 ; Abstract 1630.
- 24) Wang L.H. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1999 ; 43 (7) : 1708-1715. (PMID : 10390227)
- 25) McDowell, J. A. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1999 ; 43 (12) : 2855-2861. (PMID : 10582871)
- 26) Shapiro RL, et al. : Antiviral Therapy. 2013 ; 18 : 585-590. (PMID : 23183881)
- 27) 社内資料 : アバカビルの代謝に関する試験 [V000057]
- 28) Piliero, P. et al. : 43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003 : A1797.
Izzedine, H. et al. : Nephron. 2001 ; 89 : 62. (PMID : 11528234)
- 29) Walensky, R. P. et al. : AIDS. 1999 ; 13 (8) : 999-1000. (PMID : 10371187)
- 30) Weiner, S. M. et al. : AIDS. 1998 ; 12 (Suppl 4) : S58.
- 31) Jos Frissen, P. H. et al. : AIDS. 2001 ; 15 : 289-292. (PMID : 11216946)
- 32) Loeliger, A. E. et al. : AIDS. 2001 ; 15 (10) : 1325-1326. (PMID : 11426085)
- 33) Muller, M. et al. : Lancet Infect Dis. 2010 ; 10 (4) : 251-261. (PMID : 20334848)
- 34) Kovacs, A. et al. : Lancet. 2001 ; 358 (9293) : 1593-1601. (PMID : 11716886)
- 35) Clark, T. N. et al. : Rapid Commun Mass Spectrom. 2004 ; 18 : 405-411. (PMID : 14966847)
- 36) Barret, B. et al. : AIDS. 2003 ; 17 (12) : 1769-1785. (PMID : 12891063)
- 37) Bertolli, J. et al. : J Infect Dis. 1996 ; 174 : 722-726. (PMID : 8843208)
- 38) McDowell, J. A. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000 ; 44 (6) : 1686-1690. (PMID : 10817729)
- 39) Sellers, E. et al. : 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999 : Sep26-29.
- 40) Delobel, P. et al. : Intensive Care Med. 2003 ; 29 (6) : 1028-1029. (PMID : 12684748)
- 41) Mallal, S. et al. : N Engl J Med. 2008 ; 358 (6) : 568-579. (PMID : 18256392)
- 42) Honda, H. et al. : 4th IAS Conference, 22-25 July 2007, Sydney, Australia.

- 43) Nolan, D. et al. : J HIV Ther. 2003 ; 8 (2) : 36-41. (PMID : 12838163)
44) Tanaka, H., et al. : Clin Transpl. 1996 : 139-144. (PMID : 9286563)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

HIV 感染症

6. 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。

[米国における承認状況]

(剤形・規格) 300mg 錠及び、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) 本剤を投与する前に HLA のスクリーニングを行い HLA-B*5701 陰性であることを確認すること。

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 回に分けて経口投与。

小児（生後 3 ヶ月以上）には、他の抗レトロウイルス剤と併用し、1 回 8mg/kg 1 日 2 回又は 1 回 16mg/kg 1 日 1 回経口投与（1 日 600mg 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～<20	1/2 錠 (150mg)	1/2 錠 (150mg)	300mg
≥20～<25	1/2 錠 (150mg)	1 錠 (300mg)	450mg
≥25	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 ClassA）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。

[英国における承認状況]

(剤形・規格) Each film-coated tablet contains 300 mg of abacavir (as sulfate).

Each ml of oral solution contains 20 mg of abacavir (as sulfate).

(効能・効果) antiretroviral combination therapy for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection

(用法・用量) Ziagen can be taken with or without food.

Ziagen 300 mg film-coated tablets

Adults, adolescents and children(weighing at least 25kg):

The recommended dose of Ziagen is 600 mg daily. This may be administered as either 300 mg (one tablet) twice daily or 600 mg (two tablets) once daily.

Children (weighing less than 25 kg):

Dosing according to weight bands is recommended for Ziagen tablets.

Children weighing ≥ 20 kg to < 25 kg: The recommended dose is 450 mg daily. This may be administered as either one 150 mg (one half of a tablet) taken in the morning and 300 mg (one whole tablet) taken in the evening, or 450 mg (one and a half tablets) taken once daily.

Children weighing 14 to < 20 kg: The recommended dose is 300 mg daily. This may be administered as either 150 mg (one half of a tablet) twice daily or 300 mg (one whole tablet) once daily.

Children less than three months of age: The clinical experience in children aged less than three months is limited and are insufficient to propose specific dosage recommendations.

Ziagen 20 mg/ml Oral Solution

Adults, adolescents and children (weighing at least 25 kg):

The recommended dose of Ziagen is 600 mg daily (30 ml). This may be administered as either 300 mg (15 ml) twice daily or 600 mg (30 ml) once daily.

Children (weighing less than 25 kg):

Children from one year of age: The recommended dose is 8 mg/kg twice daily or 16 mg/kg once daily, up to a maximum total daily dose of 600 mg (30 ml).

Children from three months to one year of age: The recommended dose is 8 mg/kg twice daily. If a twice daily regimen is not feasible, a once daily regimen (16 mg/kg/day) could be considered. It should be taken into account that data for the once daily regimen are very limited in this population.

Children less than three months of age: the experience in children aged less than three months is limited.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

動物において、本剤又はその代謝物は胎盤を通過することが示されている。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剤（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。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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。アバカビルの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.9 であることが報告されている²⁶⁾（外国人データ）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020 年 11 月)	Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data from the APR show no difference in the overall risk of birth defects for abacavir compared with the background rate for birth defects of 2.7% in the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) reference population (<i>see Data</i>). The APR uses the MACDP as the U.S. reference population for birth defects in the general population. The MACDP evaluates women and infants from a limited geographic area and does not include outcomes for births that occurred at less than 20 weeks' gestation. The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15% to 20%. The background risk for major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In animal reproduction studies, oral administration of abacavir to pregnant rats during organogenesis resulted in fetal malformations and other embryonic and fetal toxicities at exposures 35 times the human exposure (AUC) at the recommended clinical daily dose. However, no adverse developmental effects were observed following oral administration of abacavir to pregnant rabbits during organogenesis, at exposures approximately 9 times the human exposure (AUC) at the recommended clinical dose (<i>see Data</i>). <u>Data</u> <i>Human Data:</i> Based on prospective reports to the APR of exposures to abacavir during pregnancy resulting in live births (including over 1,300 exposed in the first trimester and over 1,300 exposed in second/third trimester), there was no difference between the overall risk of birth defects for abacavir compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of defects in live births was 3.2% (95% CI: 2.3% to 4.3%) following first trimester exposure to abacavir-containing regimens and 2.9% (95% CI: 2.1% to 4.0%) following second/third trimester exposure to abacavir-containing regimens.

米国の添付文書 (2020 年 11 月)	Abacavir has been shown to cross the placenta and concentrations in neonatal plasma at birth were essentially equal to those in maternal plasma at delivery. <i>Animal Data:</i> Abacavir was administered orally to pregnant rats (at 100, 300, and 1,000 mg per kg per day) and rabbits (at 125, 350, or 700 mg per kg per day) during organogenesis (on Gestation Days 6 through 17 and 6 through 20, respectively). Fetal malformations (increased incidences of fetal anasarca and skeletal malformations) or developmental toxicity (decreased fetal body weight and crown-rump length) were observed in rats at doses up to 1,000 mg per kg per day, resulting in exposures approximately 35 times the human exposure (AUC) at the recommended daily dose. No developmental effects were observed in rats at 100 mg per kg per day, resulting in exposures (AUC) 3.5 times the human exposure at the recommended daily dose. In a fertility and early embryo-fetal development study conducted in rats (at 60, 160, or 500 mg per kg per day), embryonic and fetal toxicities (increased resorptions, decreased fetal body weights) or toxicities to the offspring (increased incidence of stillbirth and lower body weights) occurred at doses up to 500 mg per kg per day. No developmental effects were observed in rats at 60 mg per kg per day, resulting in exposures (AUC) approximately 4 times the human exposure at the recommended daily dose. Studies in pregnant rats showed that abacavir is transferred to the fetus through the placenta. In pregnant rabbits, no developmental toxicities and no increases in fetal malformations occurred at up to the highest dose evaluated, resulting in exposures (AUC) approximately 9 times the human exposure at the recommended dose. Lactation <u>Risk Summary</u> The Centers for Disease Control and Prevention recommends that HIV-1-infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. Abacavir is present in human milk. There is no information on the effects of abacavir on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) adverse reactions in a breastfed infant, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving ZIAGEN.
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	分類：B3 (2021 年 9 月) ＜参考：分類の概要＞ B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

生後3ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。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。[16.6.3 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年11月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ZIAGEN have been established in pediatric patients aged 3 months and older. Use of ZIAGEN is supported by pharmacokinetic trials and evidence from adequate and well-controlled trials of ZIAGEN in adults and pediatric subjects.
英国の SPC (2021年1月)	4.2 Posology and method of administration <i>Children (weighing less than 25kg):</i> Dosing according to weight bands is recommended for Ziagen tablets. <i>Children weighing $\geq 20\text{kg}$ to $< 25\text{ kg}$:</i> The recommended dose is 450 mg daily. This may be administered as either one 150 mg (one half of a tablet) taken in the morning and 300 mg (one whole tablet) taken in the evening, or 450 mg (one and a half tablets) taken once daily. <i>Children weighing 14 to $< 20\text{kg}$:</i> The recommended dose is 300mg daily. This may be administered as either 150mg (one half of a tablet) twice daily or 300mg (one whole tablet) once daily. <i>Children less than three months of age:</i> The clinical experience in children aged less than three months is limited and are insufficient to propose specific dosage recommendations.

XIII. 備考

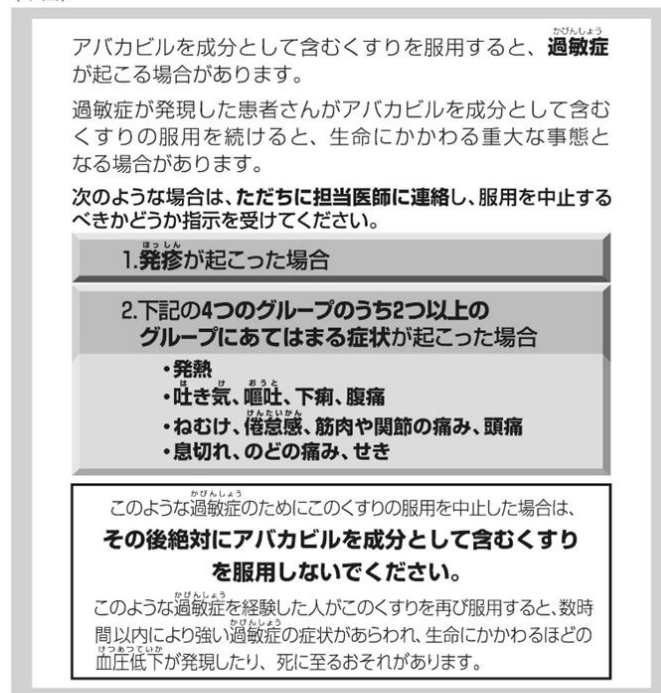
その他の関連資料

過敏症を注意するカード（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】に記載のカード）

■過敏症を注意するカード
（表面）



（中面）



（裏面）



患者向け解説書

「ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠の服用にあたって」

M E D I C A T I O N G U I D E

患者さんへ

ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠
トリメク配合錠の服用にあたって

※ザイアジェン錠 300mg（アバカビル緩释錠）、エブジコム配合錠（ラミブジン・アバカビル緩释錠）またはトリメク配合錠（ドルテグラビル・トリメク・アバカビル緩释錠、ラミブジン）を安全に服用していただくために、これらのくすりの効力を最大に発揮するため、必ずこの冊子を最後までお読みください。

重要な注意事項

- ※アバカビルを成分として含むザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠またはトリメク配合錠を服用する一部の患者さんに過敏症（アレルギー反応）の発現が認められています。過敏症が発現した患者さんがザイアジェン錠 300mg エブジコム配合錠またはトリメク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。
- 次のような場合には、この過敏症の可能性がありま。

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
・むくみ、皮膚感、筋肉や関節の痛み、頭痛
・思切れ、のどの痛み、せき

- ※これらの症状のリストは、担当医師または薬剤師がお配りするカードにも書かれています（7ページのカード見本をご参照ください）。このカードは常に携帯してください。ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠またはトリメク配合錠の服用中にこうした症状に気づいた場合は、ただちに担当医師に連絡してください。
- ※そして、このような症状のためにザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠またはトリメク配合錠の服用を中止した場合は、その後絶対にアバカビルを成分として含むくすり（ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠）を服用しないでください。
- ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠またはトリメク配合錠による過敏症が一度発現したことのある患者さんがアバカビルを成分として含むくすり（ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠）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、生命を脅かしたりするおそれがあります。

ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠には過敏症以外にも重篤な副作用がありますので、「5. ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠の副作用」を必ずお読みください。

ウィーベルスケア株式会社

1

（日和見感染症など）が発現したり、今の症状が続いたりする可能性があります。したがって、ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠を飲みはじめから担当医師の診察を必ず指示通りに受けてください。

2. ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠を使用できない患者さん

アバカビルを成分として含むザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠またはトリメク配合錠による過敏症を経験した患者さんは、その後絶対にザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠を服用することはできません。なお、ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠の成分は6ページに記載しています。

間違えて再び服用してしまわないように、投与中止後に残ったザイアジェン錠 300mg エブジコム配合錠またはトリメク配合錠は、すべて医師に渡し、手元に残さないようにしてください。

<ザイアジェン錠 300mg>

- ※肝臓病のある患者さんは、ザイアジェン錠 300mg を服用できない場合がありますので、担当医師に相談してください。

<エブジコム配合錠>

- ※肝臓病や腎臓病のある患者さんは、エブジコム配合錠を服用できない場合がありますので、担当医師に相談してください。
- ※エブジコム配合錠は12歳未満のお子さんまたは体重40kg未満の患者さんは服用できません。

<トリメク配合錠>

- ※肝臓病や腎臓病のある患者さんは、トリメク配合錠を服用できない場合がありますので、担当医師に相談してください。

3. ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠の使用方法

担当医師の処方に従い、正しく服用してください

<ザイアジェン錠 300mg>

- ※通常、成人では1日2錠を1日1回または2回に分けて服用します。生後3カ月を過ぎたお子さんもザイアジェン錠 300mg を服用することができます。用量は担当医師がお子さんの体重と年齢に合わせて決定します。生後3カ月未満のお子さんでは、効果や安全性に関する情報がありません。ザイアジェン錠 300mg は食前・食後・食間のいずれでも服用できます。

- ※過敏症以外の理由で服用を中止または中断した場合は、たとえ数日でも、担当医師に相談なく服用を再開しないでください。
- 医師の指示により服用を再開する場合には、ただちに担当医師に連絡が取れる状況でのみ服用するようにしてください。

<エブジコム配合錠、トリメク配合錠>

- ※エブジコム配合錠またはトリメク配合錠を中止するときは、以下の事に注意して下さい。（ザイアジェン錠 300mg には該当しません）。
- B型肝炎を合併している患者さんでは、エブジコム配合錠またはトリメク配合錠の投与を中止することによって、B型肝炎が悪化するおそれがあります。
- B型肝炎を合併している患者さんは、エブジコム配合錠を中止する前に、担当医師に相談してください。

1. ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠とは

<ザイアジェン錠 300mg>

- ※ザイアジェン錠 300mg は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に使用する錠剤のくすりです。このくすりはヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）と呼ばれる抗HIV薬のひとつであり、他の抗HIV薬と組み合わせて服用した場合に限り、望ましい効果を発揮します（多剤併用療法）。

<エブジコム配合錠>

- ※エブジコム配合錠はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に使用する錠剤のくすりです。また、エブジコム配合錠は1錠中にアバカビル（ザイアジェン錠 300mg）とラミブジン（エビビル錠 300）を含むくすりです。これらのくすりは、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）と呼ばれる抗HIV薬であり、他の抗HIV薬と組み合わせて服用した場合に、望ましい効果を発揮します（多剤併用療法）。

<トリメク配合錠>

- ※トリメク配合錠はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に使用する錠剤のくすりです。また、トリメク配合錠は1錠中にアバカビル（ザイアジェン錠 300mg）、ラミブジン（エビビル錠 300）ドルテグラビル（テビケイ錠 50mg）を含むくすりです。これらのくすりは、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）とインテグラーゼ阻害薬（INI）と呼ばれる抗HIV薬であり、本剤は原則として1日1錠服用することで望ましい効果を発揮します。

<ザイアジェン錠 300mg/エブジコム配合錠/トリメク配合錠>

- ※ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠を含む多剤併用療法やトリメク配合錠による治療は体内に存在するウイルス量を減少させ、様々な病原微生物に対する抵抗力をできる限り健康な状態に維持あるいは回復させ、後天性免疫不全症候群（エイズ）の発症や進行をくいとめます。ただし、すべての人でこうした治療効果が期待できるとは限りません。HIV感染症を治療するくすりの組み合わせは他にもあります。担当医師と、どのくすりの組み合わせが一番良いかを十分に話し合ってください。

- ※ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠はHIV感染症やエイズを根本的に治療するくすりではありませんので、HIV感染症やエイズの症状

2

<エブジコム配合錠>

- ※通常、成人では1回1錠、1日1回服用します。
- エブジコム配合錠は食前・食後・食間のいずれでも服用できます。

<トリメク配合錠>

- ※通常、成人では1回1錠、1日1回服用します。
- トリメク配合錠は食前・食後・食間のいずれでも服用できます。

<ザイアジェン錠 300mg/エブジコム配合錠/トリメク配合錠>

- ※HIV感染症治療をできる限り効果的にするために、使用するすべてのくすりを担当医師の処方に従い正しく服用し、飲み忘れがないように十分注意してください。万一、ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠の服用を忘れた場合は、この分をただちに服用し、次の服用は本来の予定時刻に行ってください。ただし、次に服用する時間が近い場合は服用しないで、その後は指示された時間から服用してください。また、数日間服用を忘れた場合は、服用を再開するかどうか、医師に相談してください。再開する場合は、すぐに医療機関と連絡がとれる状況で、服用してください。
- ※万一、ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠を多量に服用してしまった場合は、担当医師にただちに連絡してください。
- ※処方されたザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠や他の抗HIV薬が少なくなったら、担当医師の診察を受けてください。一緒に服用しているくすりを1つでも中止した場合、極めて短期間の中止であっても体内のウイルス量が増加したり、体内のウイルスにくすりが効きにくくなったりするおそれがあります。処方されたすべての抗HIV薬を服用してください。くすりが飲めなかった場合は、どのような場合でも遠慮せずに担当医師または薬剤師に必ず相談してください。決して他の人に貸したり、あげたりしないでください。

4. ザイアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリメク配合錠の使用中に控えること

<ザイアジェン錠 300mg>

- ※ザイアジェン錠 300mgと同じ成分が含まれているため、ザイアジェン錠 300mgの使用中は、エブジコム配合錠（ラミブジン・アバカビル）、トリメク配合錠（ドルテグラビル、ラミブジン・アバカビル）の服用は避けてください。

<エブジコム配合錠>

- ※エブジコム配合錠と同じ成分が含まれているため、エブジコム配合錠の使用中は、エビビル錠 150、300・ゼフィックス錠 100（ラミブジン）、コンピビル配合錠（ラミブジン・ジドブジン）、ザイアジェン錠 300mg（アバカビル）、トリメク配合錠（ドルテグラビル、ラミブジン・アバカビル）の服用は避けてください。

< トリーメク配合錠 >

■ トリーメク配合錠と同じ成分が含まれているため、トリーメク配合錠の使用中は、エビビル錠 150、300・ゼフィックス錠 100（ラムプジン）、コンビビル配合錠（ラムプジン・ジドブジン）、ザリアジェン錠 300mg（アバカビル）、エブジコム配合錠（ラムプジン・アバカビル）の服用は避けてください。

< ザリアジェン配合錠 300mg/エブジコム配合錠/トリーメク配合錠 >

- ザリアジェン300mg、エブジコム配合錠、トリーメク配合錠に性行為または血液の接触による他人への HIV 感染の危険性を減らす効果は確認されていません。
- 妊娠しているか、ザリアジェン300mg、エブジコム配合錠、トリーメク配合錠の服用中に妊娠した場合は、ただちに担当医師に相談してください。ザリアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリーメク配合錠の妊娠や胎児に対する影響は現在のところ明らかではありません。
- お母さんの体内の HIV が母乳を通じて乳児に感染するおそれがありますので、乳児への授乳は避けてください。

5. ザリアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、
トリーメク配合錠の副作用

ただちに医師に相談すべき副作用

<過敏症>

■ アバカビルによる過敏症が報告されています。ザリアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリーメク配合錠はアバカビルを成分に含んでいます。アバカビルによる過敏症により死に至ることもあります。過敏症に対してどのような気をつけるか、また、過敏症が疑われる場合にどのように対処するかについては、1 ページの「重要な注意事項」の欄に説明してありますのでよくお読みください。過敏症による症状は、通常、飲みはじめから 6 週間以内に発現することが多いのですが、6 週以後に発現することもあります。

過敏症症状（重要な注意事項参照）に気づいたときは、ただちに担当医師に相談してください。

<乳酸アシドーシス>

■ ザリアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリーメク配合錠に含まれる成分（NRTI）は、乳酸アシドーシスと呼ばれる重い副作用や肝臓の肥大（肝臓が大きくなる）を起こすことがあり、場合によってはこれらにより死亡することもあります。この副作用を疑わせる症状には持続する吐き気、疲れやすく回復しにくい、呼吸がしにくい、低血圧・低体温、尿がはい、意識が遠のく、などがあります。この副作用は男性より女性に多くみられます。このような症状を感じた場合はただちに担当医師に相談してください。

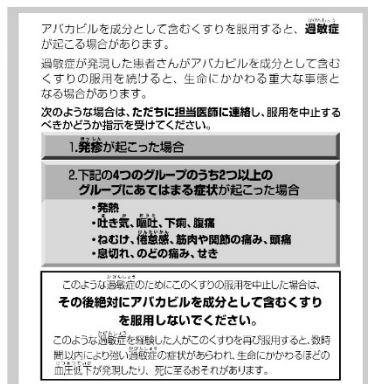
5

カード見本

(表紙)



(中面)



7

その他の副作用について注意すべきこと

- ザリアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリーメク配合錠に含まれるアバカビルには先に挙げた副作用と区別しにくい以下のような副作用があります。
- （吐き気、嘔吐、疲れやすい、頭痛、下痢、食欲不振、発熱など）
- これらの症状があらわれた場合、すべてが過敏症や乳酸アシドーシスといった重い副作用につながるわけではありません。しかし、重い副作用につながるかどうかを見分けることは非常に難しいので、こうした症状が継続または増強する場合は、服用を中止するべきかどうか必ず担当医師にご相談ください。

ここに記載している症状はザリアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリーメク配合錠による副作用の一部です。ザリアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリーメク配合錠を服用中に何らかの体調の変化に気づいたときには、速慮せず速やかに担当医師に相談するようにしてください。

6. ザリアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、
トリーメク配合錠の保管について

- 室温で保管してください。
- 医師の指示によりザリアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリーメク配合錠の服用を中止した場合は、残ったザリアジェン錠 300mg、エブジコム配合錠、トリーメク配合錠は医師が薬剤師に渡してください。
- 子どもの手の届かないところに保管してください。

< ザリアジェン配合錠 300mg の成分 >

成分：アバカビル硫酸塩

添加物：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、黄色三二酸化鉄、ポリソルベート 80

< エブジコム配合錠 >

成分：アバカビル硫酸塩、ラムプジン

添加物：ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、黄色 5 号

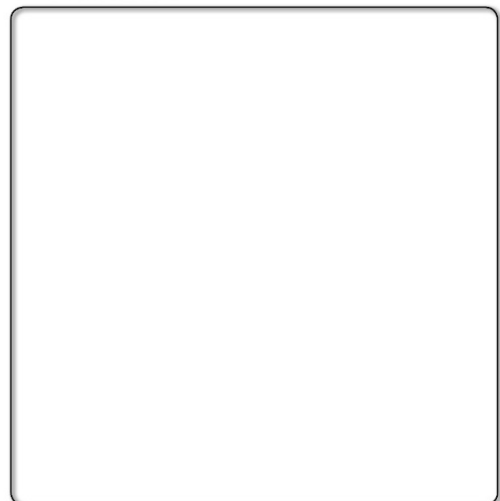
< トリーメク配合錠 >

成分：ドルテグラビルナトリウム、アバカビル硫酸塩、ラムプジン

添加物：D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、黒酸化鉄、三二酸化鉄、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン

6

< エブジコム配合錠 >



病院・医院名：

電話番号：

担当医師名：

03CM0091-P2101N
改訂年月 2021 年 1 月

8

再投与禁止カード

W A R N I N G
患者さんへ

※ このカードは、アバカビルを成分として含むくすり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。

お願い!

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(保険証ケース等)に大切に保管してください。
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。

ヴィーブヘルスケア株式会社

担当の先生へ	アバカビルに対し過敏症がある患者さんに、アバカビルを成分として含むくすり(アバカビル含有製剤)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、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死亡に至るおそれがあります。 *アバカビル含有製剤(下記を含む)による過敏症の発現歴がありますので、アバカビル含有製剤の投与を行わないでください。 年 月 日
医薬品名	ザイアジェン錠300mg (一般名アバカビル硫酸塩) エプジコム配合錠 (一般名ラミブジン/アバカビル硫酸塩) トリメク配合錠 (一般名ドレテグラビルナトリウム/ラミブジン/アバカビル硫酸塩)
病院・医院名	(TEL:)
科 名	科 担当医師名

03CM00092-P2103N 改訂年月2021年3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（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く）

製造販売元
ヴィーブヘルスケア株式会社
〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

販売元
グラクソ・スミスクライン株式会社
〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1