

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（1998 年 9 月）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤
劇薬、処方せん医薬品
ゼリット®カプセル15 ゼリット®カプセル20
ZERIT® CAPSULES

剤形	硬カプセル
規格・含量	ゼリットカプセル 15：15mg/カプセル ゼリットカプセル 20：20mg/カプセル
一般名	和名：サニルブジン、洋名：sanilvudine
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	輸入承認年月日： ゼリットカプセル 15：1997 年 7 月 25 日 ゼリットカプセル 20：1997 年 7 月 25 日 薬価基準収載年月日： ゼリットカプセル 15：1997 年 7 月 25 日 ゼリットカプセル 20：1997 年 7 月 25 日 発売年月日： ゼリットカプセル 15：1997 年 7 月 29 日 ゼリットカプセル 20：1997 年 7 月 29 日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元： ブリストル・マイヤーズ株式会社
担当者の連絡先・電話番号 ・FAX番号	

本 IF は 2013 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

2. IF とは

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

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

3. IF の様式・作成・発行

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

4. IF の利用にあたって

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

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

目 次

I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯・・・・・・・・・・ 1 2. 製品の特徴及び有用性・・・・ 2 II. 名称に関する項目 1. 販売名・・・・・・・・・・ 3 2. 一般名・・・・・・・・・・ 3 3. 構造式又は示性式・・・・ 3 4. 分子式及び分子量・・・・ 3 5. 化学名（命名法）・・・・ 3 6. 慣用名、別名、略号、記号番号・・・・ 3 7. CAS 登録番号・・・・ 3 III. 有効成分に関する項目 1. 有効成分の規制区分・・・・ 4 2. 物理化学的性質・・・・ 4 3. 有効成分の各種条件下における安定性・・・・ 5 4. 有効成分の確認試験法・・・・ 6 5. 有効成分の定量法・・・・ 6 IV. 製剤に関する項目 1. 剤形・・・・・・・・・・ 7 2. 製剤の組成・・・・・・・・ 7 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意・・・・ 7 4. 製剤の各種条件下における安定性・・・・ 7 5. 調製法及び溶解後の安定性・・・・ 8 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）・・・・ 8 7. 混入する可能性のある夾雑物・・・・ 9 8. 溶出試験・・・・・・・・ 10 9. 生物学的試験法・・・・ 10 10. 製剤中の有効成分の確認試験法・・・・ 10 11. 製剤中の有効成分の定量法・・・・ 10 12. 力価・・・・・・・・ 11 13. 容器の材質・・・・・・・・ 11	V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果・・・・・・・・ 12 2. 用法及び用量・・・・・・・・ 12 3. 臨床成績・・・・・・・・ 13 VI. 薬効薬理に関する項目 1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群・・・・・・・・ 15 2. 薬理作用・・・・・・・・ 15 VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法・・・・ 17 2. 薬物速度論的パラメータ・・・・ 18 3. 吸収・・・・・・・・ 19 4. 分布・・・・・・・・ 19 5. 代謝・・・・・・・・ 20 6. 排泄・・・・・・・・ 21 7. 透析等による除去率・・・・ 21 VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 1. 警告内容とその理由・・・・ 22 2. 禁忌内容とその理由・・・・ 22 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由・・・・ 22 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由・・・・ 22 5. 慎重投与内容とその理由・・・・ 22 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法・・・・・・・・ 23 7. 相互作用・・・・・・・・ 24 8. 副作用・・・・・・・・ 25 9. 高齢者への投与・・・・・・・・ 35 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与・・・・ 35 11. 小児等への投与・・・・・・・・ 36 12. 臨床検査結果に及ぼす影響・・・・ 36
--	---

13. 過量投与	36
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に 留意すべき必須事項等）	36
15. その他の注意	36
16. その他	36

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	37
2. 毒性	39

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	41
2. 貯法・保存条件	41
3. 薬剤取扱い上の注意点	41
4. 承認条件	41
5. 包装	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	41
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	41
9. 薬価基準収載年月日	41
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	41
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	41
12. 再審査期間	42
13. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	42
14. 保険給付上の注意	42

X I. 文献

1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	44

X II. 参考資料

主な外国での発売状況	45
------------	----

X III. 備考

その他の関連資料	46
文献請求先	46

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

サニルブジン（略号 d4T）は 1966 年に Detroit Institute of Cancer Research の J.P.Horwitz らにより合成されたチミジンヌクレオシドの類縁体である¹⁾。

1987 年、Yale 大学の T.S.Lin らによって本薬がマウスレトロウイルスの複製を阻害することが示された後、抗 HIV（ヒト免疫不全ウイルス）薬としての有用性の検討が多くの研究者により行われた²⁾。本薬は他のヌクレオシド系抗 HIV 薬と同様に細胞内でキナーゼによってサニルブジン三リン酸に変換された後、HIV 及び他のレトロウイルスの逆転写酵素活性を選択的に阻害し、抗ウイルス活性を示すことが明らかにされた。

海外においては、1988 年 12 月から 1995 年 5 月までの期間に臨床第 I 相試験、臨床第 II 相試験³⁾、臨床第 III 相試験(AI455-019)⁴⁾及び FDA の Parallel Track ガイドラインに従った大規模二重盲検比較試験(AI455-900)⁵⁾が実施された。

米国では上記の臨床成績（AI455-019 試験及び AI455-900 試験については中間成績）をもとに、サニルブジンを HIV 感染症治療薬として 1993 年 12 月に承認申請した。1994 年 6 月に承認され、適応症は「既承認薬に不耐容、無効又は不適格な成人 HIV 感染患者」であった。その後、ジドブジンを対照薬とした第 III 相二重盲検比較試験が終了した時点で、最終成績をもって一変申請がなされ、適応症は「ジドブジンを長期投与された成人 HIV 感染患者」と変更された。

日本国内においては、本剤は「予定される効能又は効果」を HIV 感染症として、1995 年 4 月に希少疾病用医薬品指定を受けた。その後、上記の海外臨床試験の成績をもとに 1996 年 7 月に承認申請を行い、1997 年 7 月に輸入承認を取得した。臨床第 I/II 相試験⁹⁾は、1995 年 7 月から 1996 年 12 月まで 23 施設にて実施された。その結果、本剤の後天性免疫不全症候群（エイズ）に対する有用性が認められた。更に、拡大臨床試験を 1996 年 8 月から 1997 年 10 月まで行い、より多数の症例を対象として安全性を確認した。

		試験番号	期間	症例数	試験内容・結果
米 国	臨床第 I 相試験	AI455-002	1988.12-1993.11	41	有効量、安全性、体内動態、 最大耐容量、最小有効量
		AI455-003	1998.12-1993.12	42	
		AI455-004/5	1989.05-1993.11	23	
	臨床第 II 相試験	AI455-006	1990.02-1993.10	152	至適用量と最小有効量
	臨床第 III 相試験	AI455-019	1992.05-1995.05	822	ジドブジンを対照とした比較臨床試験
		AI455-900	1992.10-1995.05	13,299	FDA の Parallel Track ガイドラインに従った大規模二重盲検比較試験 2つの投与量(0.5及び1.0mg/kg/日)の有効性及び安全性を検討
国 内	臨床第 I/II 相試験		1995.07-1997.03	86	有効性、安全性、体内動態
	拡大臨床試験		1996-08-1997.10	85	安全性

2. 製品の特徴及び有用性

1. 非臨床試験

- (1) サニルブジンはヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬で、HIV の逆転写酵素を競合的に阻害するジデヒドロデオキシヌクレオシドである。
- (2) サニルブジンは酸に対して安定である。
- (3) 生物学的利用率が高い（ヒトで約 90%）。

2. 臨床試験

- (1) サニルブジンは、ジドブジン不耐の患者において有用性が認められた。
- (2) ジドブジンとの比較臨床試験において、HIV 関連疾患の進行までの期間及び生存期間の延長並びに CD4 リンパ球数の改善においてサニルブジンはジドブジンに比べて優った。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名 ゼリットカプセル 15
 ゼリットカプセル 20

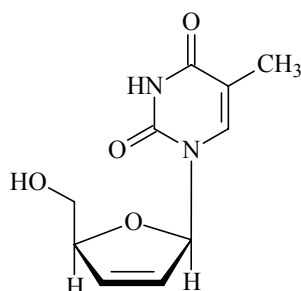
- (2) 洋名 ZERIT CAPSULES 15
 ZERIT CAPSULES 20

- (3) 名称の由来 諸外国での名称にならった

2. 一般名

- (1) 和名（命名法） サニルブジン（JAN）
(2) 洋名（命名法） sanilvudine（JAN）、stavudine（USAN、prop.INN）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量 分子式：C₁₀H₁₂N₂O₄
 分子量：224.21

5. 化学名（命名法）

- (1) 和名 (-)-2',3'-ジデヒドロ-3'-デオキシチミジン
(2) 洋名 (-)-2',3'-didehydro-3'-deoxythymidine

6. 慣用名、別名、略号、 略号：d4T
記号番号 開発番号：BMY-27857

7. CAS 登録番号 003056-17-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の 劇薬、処方せん医薬品

規制区分

2. 物理化学的

性質⁷⁾

(1) 外観・性状 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末

(2) 溶解性 N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド又は水にやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はアセトニトリルにやや溶けにくく、ジクロロメタンに溶けにくい。

測定温度：23℃

溶 媒	溶解度(mg/mL)	表現
N, N-ジメチルアセトアミド	86	やや溶けやすい
ジメチルスルホキシド	86	やや溶けやすい
水	83.4	やや溶けやすい
メタノール	29	やや溶けにくい
エタノール	29	やや溶けにくい
アセトニトリル	12	やや溶けにくい
ジクロロメタン	2	溶けにくい

(3) 吸湿性 吸湿性は認められない。

温度/相対湿度	水分（%、カールフィッシャー法）		
	試験開始時	4 週間	10 週間
25℃/22%RH	0.45	0.62	0.28
25℃/94%RH	0.45	0.57	0.82
25℃/97%RH	0.45	0.53	0.96

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 融点：165～168℃

(5) 酸塩基解離定数 pKa=10.0（チミンの pKa 9.94 とほぼ同値）

(6) 分配係数 0.144（n-オクタノール／水、23℃）

(7) その他の	旋光度： $[\alpha]_D^{25} = -41^\circ$
主な示性値	吸光度：波長 267nm にチミン構造による極大吸収 モル吸光係数： 8.87×10^3

- 3. 有効成分の**
- 各種条件下に**
- おける安定性⁷⁾**
- (1) 長期保存試験
- 24 カ月又は 18 カ月の保存期間中、すべての試験項目で経時的な変化は認められなかった。
- (2) 加速試験
- 加速試験で 6 カ月保存したとき、8 ロット中 2 ロットでごくわずかに黄色味を帯びる傾向が認められたが、その他の試験項目では経時的な変化は認められなかった。また、乾燥剤の有無によって安定性に影響はなかった。
- (3) 苛酷試験
- 40°C/75%RH に開放で 6 カ月保存したとき、8 ロット中の 2 ロットでごくわずかに黄色味を帯びる傾向が認められたが、その他の試験項目では経時的な変化は認められなかった。
- 25°C/約 10,000Lux で 3 カ月保存したとき、構造未確認の不純物のわずかな増加が認められた。50°Cでの 3 カ月保存では、すべての試験項目で経時的な変化は認められなかった。

試験項目：性状、吸光度、水分、比施光度、低量、分解物の検索

		温度	湿度	光	容器・曝気	期間	結果
長期保存試験		25℃	なりゆき	暗所	ポリエチレン袋 (0.051 mm 二重、ミニファイバードラム)	24 カ月	すべての試験項目で経時的な変化は認められなかった。
加速試験		40℃	75%RH	暗所	ポリエチレン袋 (0.051 mm 二重、ミニファイバードラム)	6 カ月	8 ロット中 2 ロットでごくわずかに黄色味を帯びる傾向を認めたが、その他に変化を認めなかった。 また、乾燥剤の有無によって安定性に影響はなかった。
					ポリエチレン袋 (0.076 mm 二重、ミニファイバードラム)		
					ポリエチレン袋 (0.051 mm 二重、乾燥剤入り、ミニファイバードラム)		
					ポリエチレン袋 (0.076 mm 二重、乾燥剤入り、ミニファイバードラム)		
苛酷試験	温度	50℃	なりゆき	暗所	ポリエチレン袋 (0.051 mm 二重、ミニファイバードラム)	3 カ月	すべての試験項目で経時的な変化は認められなかった。
	湿度	40℃	75%RH	暗所	開放	6 カ月	8 ロット中の 2 ロットに、ごくわずかに黄色味を帯びる傾向が認められたが、その他に変化を認めなかった。
	光	25℃	なりゆき	約 10,000 Lux	ポリエチレン袋 (0.051 mm 二重)	3 カ月	構造未確認の不純物のわずかな増加が認められたが、その他に変化を認めなかった。

4. 有効成分の 確認試験法

赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）

5. 有効成分の 定量法

液体クロマトグラフ法

検出器：紫外吸光光度計（254nm）

移動相：酢酸アンモニウム／水／アセトニトリル

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

商品名	区別	色	サイズ
ゼリットカプセル 15	硬カプセル剤	ボディ：黄色 キャップ：褐色	3 号カプセル
ゼリットカプセル 20	硬カプセル剤	ボディ及びキャップ： 淡褐色	2 号カプセル

(2) 製剤の物性

商品名	内容物の性状
ゼリットカプセル 15	白色～黄褐色の粉末
ゼリットカプセル 20	白色～黄褐色の粉末

(3) 識別コード

商品名	識別コード
ゼリットカプセル 15	キャップ：BMS 1964、ボディ：15
ゼリットカプセル 20	キャップ：BMS 1965、ボディ：20

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ゼリットカプセル 15、ゼリットカプセル 20 は 1 カプセル中、それぞれサニルブジン 15mg、20mg を含有する。

(2) 添加物

添加物として結晶セルロース、無水乳糖、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、また、カプセル本体にゼラチン及びラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁰⁾

(1) 長期保存試験

長期保存試験では、保存期間 9 カ月以降の試料につき、25 ロット中 13 ロットで内容物がわずかに黄褐色を帯びる傾向が認められたが、その他の試験項目では、24 カ月又は 18 カ月の保存期間中、経時的な変化は認められなかった。

(2) 加速試験

加速試験では、6 カ月までの保存で、内容物が経時的に黄褐色を帯び、崩壊時間の遅延が認められ、チミンの増加が認められた。また、14 ロット中 2 ロットで溶出率の著しい低下が認められた。

(3) 苛酷試験

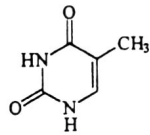
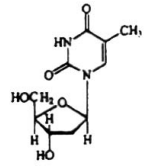
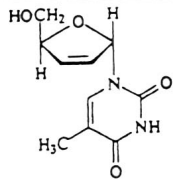
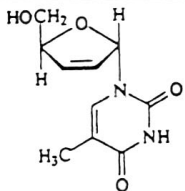
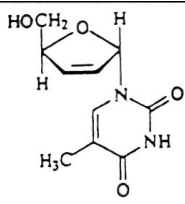
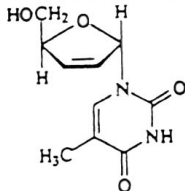
苛酷試験では、37℃/80%RH に 6 カ月保存したとき、チミンの増加と溶出率の低下が認められた。50℃に 3 カ月保存したとき、内容物が経時的に黄褐色を帯び、チミンが増加した。一方、25℃/約 10,000Lux で 1 カ月保存したとき、経時的な変化は認められなかった。

		温度	湿度	光	容器・曝気	期間	結果
長期保存試験		25℃	なりゆき	暗所	乾燥剤入りの HDPE 瓶、気密	24 カ月 又は 18 カ月	25 ロット中 13 ロットで内容物がわずかに黄褐色を帯びる傾向が認められたが、その他に変化は認められなかった。
加速試験		40℃	75%RH	暗所	乾燥剤入りの HDPE 瓶、気密	6 カ月	6 カ月までの保存で、内容物が経時的に黄褐色を帯び、崩壊時間の遅延が認められ、チミンの増加が認められた。また、14 ロット中 2 ロットで溶出率の著しい低下が認められたが、その他に変化は認められなかった。
苛酷試験	温度	50℃	なりゆき	暗所	乾燥剤入りの HDPE 瓶、気密	3 カ月	内容物が経時的に黄褐色を帯び、チミンの増加を認めたが、その他に変化は認められなかった。
	湿度	40℃	80%RH	暗所	乾燥剤入りの HDPE 瓶、気密	6 カ月	チミンの増加と溶出率の低下が認められたが、その他に変化は認められなかった。
	光	25℃	なりゆき	約 10,000 Lux	乾燥剤入りの HDPE 瓶、気密	1 カ月	経時的な変化は認められなかった。

5. 調製法及び溶解後の安定性 該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 該当資料なし

7. 混入する可能性のある夾雑物 主な夾雑物はチミンである。その他にチミジン、サニルブジンの α -アノマー、3',5'-アンヒドロチミジン、BMS-187434、BMS-187435 が混在する可能性がある。

略称	化学名（一般名）	構造式	由来
チミン	5-methyl-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-pyrimidinedione		原薬混在物 分解生成物
チミジン	1-(2-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-5-methyl-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-pyrimidinedione		原薬混在物 (出発原料)
α -アノマー	1-(2,3,3-dideoxy-2,3-didehydro- α -D-ribofuranosyl)-5-methyl-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-pyrimidinedione		原薬混在物 (副生成物)
3',5'-アンヒドロチミジン	1-(2,3-dideoxy-2,3-didehydro- α -D-ribofuranosyl)-5-methyl-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-pyrimidinedione		原薬混在物 (工程中間体)
BMS-187434	1,1'-bis-[5-methyl-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-pyrimidinedion-1-yl]-2-deoxy- β -D-xylofuranosyl-(5 $\rightarrow$ 5')-2',3'-dideoxy-2',3'-didehydro- β -D-ribofuranose		原薬混在物 (副生成物)
BMS-187435	1-(2-deoxy-3,5-anhydro- β -D-xylofuranosyl)-5-methyl-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-pyrimidinedione		原薬混在物 (副生成物)

8. 溶出試験 日局「溶出試験法」のパドル法により、試験液に水を用い、毎分 75 回転で溶出試験を行う。30 分間の溶出率は 80%以上である。
検出器；紫外吸光光度計（測定波長；254nm）

9. 生物学的試験法 資料なし

10. 製剤中の有効成分 (1) 旋光度

の確認試験法

本品の内容物を取り出し、試料とする。表示量に従い、「サニルブジン」0.06g に対応する量を取り、アセトン 25mL を加えてかき混ぜた後、更に水浴上でアセトンが沸騰するまでかき混ぜる。冷後、この液を孔径 $3\mu\text{m}$ のメンブランフィルターでろ過し、ろ液にヘプタン約 75mL を加えて沈殿を析出させ、約 2 時間放置した後、この沈殿をろ取し、ヘプタンで洗い、30 分間以上風乾する。残留物約 0.05g を精密に量り、水に溶かして正確に 5mL とし、旋光度測定法により試験を行い、層長 100mm で測るとき、 $[\alpha]_D^{25}$ は $-40\sim-45^\circ$ である。

(2) 薄層クロマトグラフ法

本品 1 個の内容物を取り出し、水 AmL (A；ゼリットカプセル 15 では 75、ゼリットカプセル 20 では 100) を加えて 2～3 分間超音波処理した後、孔径 $0.45\mu\text{m}$ のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 0.5mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にサニルブジン標準品約 0.01g を水 50mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/エタノール/水混液 (50 : 25 : 1) を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、試料溶液及び標準溶液から得た主スポットの Rf 値は等しい。

11. 製剤中の有効成分 液体クロマトグラフ法

の定量法

本品を水で抽出し、標準品を対照に液体クロマトグラフ法により定量する。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：268nm）

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：酢酸アンモニウム/水/アセトニトリル

12. 力価 該当しない

13. 容器の材質 ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV-1 感染症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は他に適切な治療法がない場合にのみ使用し、本剤の投与はできる限り短期間とすること。

2. 用法及び用量

通常成人には、サニルブジンとして以下の用量を一日 2 回 12 時間毎に経口投与する。

体重 60kg 以上 : 1 回 40mg

体重 60kg 未満 : 1 回 30mg

投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

なお、患者の腎機能により減量を考慮する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 末梢神経障害（四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等）があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。症状が回復した場合は、以下の用法・用量を参考に投与を開始するなど慎重に投与すること。

体重 60kg 以上の成人では 1 回 20mg を 1 日 2 回 12 時間毎に経口投与する。

体重 60kg 未満の成人では 1 回 15mg を 1 日 2 回 12 時間毎に経口投与する。

- (2) 腎障害のある患者〔腎障害のある患者では、本剤の消失半減期が延長し、副作用が強くあらわれるおそれがあるので、以下の表を参考にして投与量及び投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。〕（「【薬物動態】5）腎障害者における薬物動態」の項参照）

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

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

3. 臨床成績

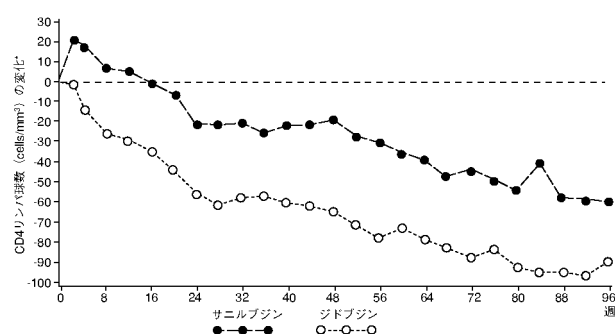
(1) 臨床効果

1. 国内臨床試験成績⁹⁾

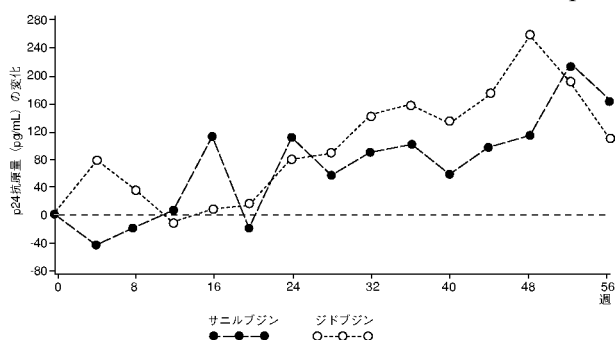
ジドブジン又はジダノシンに効果不十分、不耐容又は不適格な CD4 細胞数 $500\text{cells}/\text{mm}^3$ 以下の HIV 感染症例 86 例を対象とした臨床第 I/II 相試験における有効性解析対象 76 例での CD4 細胞数の推移を主とした全般改善度は、改善以上が 24 週間投与で 39.5% (30/76)、24 週間以上の投与例で 13.7% (7/51) であった。

2. 海外臨床試験成績

ジドブジンを 6 カ月以上投与された症例 822 例を対象に、本剤に切り替えた群とジドブジンを継続して投与した群を比較した第 III 相二重盲検比較試験 (AI455-019 試験⁴⁾) では、本剤 80mg/日 (体重 60kg 未満は 60mg/日：体重換算で $1.0\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) 投与群はジドブジン 600mg 投与群に比較して、AIDS 発症の遅延又は延命 ($p=0.006$)、CD4 リンパ球数の改善 ($p<0.0001$) においてジドブジンに比較して本剤の有効性が確認された。CD4 リンパ球数平均値の推移を示す。



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



(2) 臨床試験

<国内における第 I/II 相臨床試験>

(1) 臨床効果の項の 1. 国内臨床試験成績 を参照。

<比較試験>

(1) 臨床効果の項の 2. 海外臨床試験成績 を参照

(5) 治療的使用

**1) 使用成績調査・特別 未了
調査・市販後臨床試験**

**2) 承認条件として なし
実施予定の内容又は
実施した試験の概要**

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群** ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
(ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、硫酸アバカビル等)
- 2. 薬理作用**
- (1) 作用部位・作用機序¹¹⁾** サニルブジンはチミジンヌクレオシド類縁体で、*in vitro* ではヒト細胞中の HIV の複製を阻害する。サニルブジンは細胞のキナーゼによってサニルブジン三リン酸となり、抗ウイルス作用を発揮する。サニルブジン三リン酸が HIV の複製を阻害する作用機序としては次の 2 とおりが知られている。
- (1) 生体中のデオキシチミジン三リン酸と競合して HIV 逆転写酵素を阻害する。
 - (2) サニルブジンには DNA 鎖伸長のために必要な 3'-水酸基が欠落しているので、DNA 鎖伸長を終了させてウイルスの DNA 合成を阻害する。
- (2) 薬効を裏付ける試験成績** 1) 作用機序¹¹⁾
- サニルブジンはチミジンヌクレオシド類縁体で、*in vitro* ではヒト細胞中の HIV の複製を阻害する。サニルブジンは細胞のキナーゼによってサニルブジン三リン酸となり、抗ウイルス作用を発揮する。サニルブジン三リン酸が HIV の複製を阻害する作用機序としては次の 2 とおりが知られている。
- (1) 生体中のデオキシチミジン三リン酸と競合して HIV 逆転写酵素を阻害する。
 - (2) サニルブジンには DNA 鎖伸長のために必要な 3'-水酸基が欠落しているので、DNA 鎖伸長を終了させてウイルスの DNA 合成を阻害する。
- 2) 抗ウイルス作用¹¹⁾
- サニルブジンは HIV-1 に感染した T 細胞及び単球/マクロファージの細胞培養による *in vitro* の試験で抗ウイルス活性を示し (ED₅₀=0.01~4.1 μM)、HIV-2 に対しても抗ウイルス活性を示した (ED₅₀=0.09 μM)。

3) 薬剤耐性¹²⁾

サニルブジンに対する感受性が低下した HIV-1 分離株が、細胞培養試験（株特異的）で選別され、また、サニルブジン治療患者からも得られた。サニルブジンの単独投与を 6～29 ヶ月継続した 61 名の患者の HIV-1 分離株についてその表現型解析を実施した結果、4 名の患者で治療後における分離株の EC₅₀ 値が、治療前ベースラインにおける分離株の平均 EC₅₀ の 4 倍以上高値（耐性度 7～16 倍）を示した。このうち、1 名の患者からの HIV-1 分離株ではジドブジン耐性関連変異の T215Y と K219E が含まれ、また別の患者の分離株からは、多種核酸系逆転写酵素阻害剤耐性関連変異の Q151M が含まれていた。残り 2 名の患者からの HIV-1 分離株では、逆転写酵素の遺伝子変異は検出されなかった。サニルブジンに対する感受性変化における遺伝学的な要因は特定されていない。

4) 交差耐性¹³⁾⁻¹⁵⁾

サニルブジンの長期間投与によりチミジン類似体耐性変異（TAMs）が発現し、またジドブジンによる TAMs 発現後に、サニルブジンを長期間投与した場合にはその TAMs が継続した。細胞培養試験における感受性の低下は軽微であり、サニルブジン感受性低下（<1/1.5）の前に 2 ヶ所以上の TAMs（概して M41L と T215Y）を必要とした。これらの TAMs は、サニルブジン及びジドブジンによるウイルス治療において同頻度で見られる。これらの結果は、TAMs、特に M41L 及び T215Y が存在する場合にはサニルブジンの治療を避けるべきであることを示唆している。

5) 相互作用^{16), 17)}

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

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 資料なし

濃度

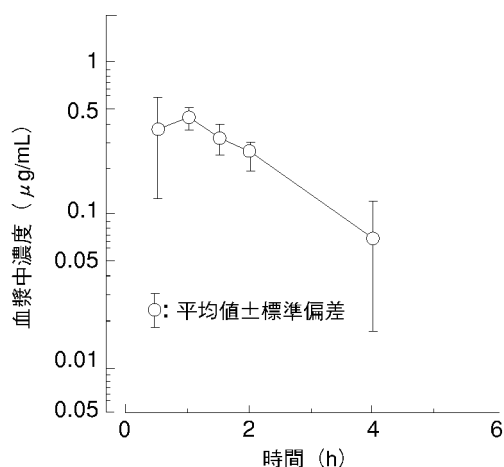
(2) 最高血中濃度到達 (3) 通常用量での血中濃度 の項を参照

時間

(3) 通常用量での血中 国内（日本人）での成績⁹⁾

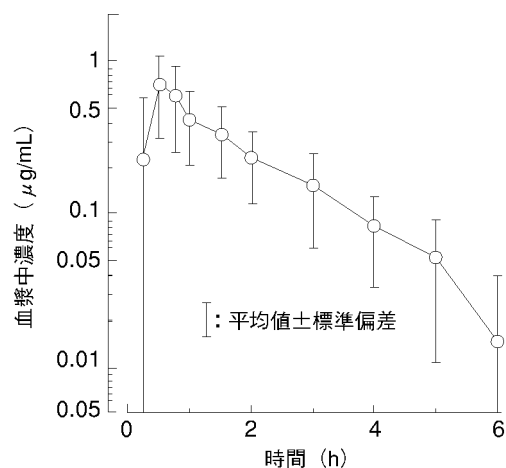
濃度

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



(参考) 外国人（米国人）による成績¹⁸⁾⁻²⁰⁾

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



(4) 中毒症状を発現する血中濃度

資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

日本人及び外国人による成績^{16), 17)}

	n	平均投与量	AUC μg・h/mL	Cmax μg/mL	Tmax h	T1/2 h	CL _{T/F} mL/min	UR %	CL _R mL/min
国内	7	0.59mg/kg	1.14 (0.26)	0.48 (0.14)	0.79 (0.27)	1.35 (0.27)	544 (117)	23.7 (8.4)	138 (69)
海外	18	0.57mg/kg	1.26 (0.49)	0.84 (0.34)	0.70 (0.42)	1.39 (0.41)	594 (272)	35.2* (14.3)	200* (65)

平均値 (標準偏差)

CL_{T/F}: 見かけの経口クリアランス、CL_R: 腎クリアランス

* n = 14

腎障害患者における薬物動態²¹⁾

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

サニルブジン 40mg 経口単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	クレアチニンクリアランス		
	>50mL/min(n=10)	26~50mL/min(n=5)	9~25mL/min(n=5)
Ccr(mL/min)	104±28	41±5	16±6
CL _{T/F} (mL/min)	335±57	191±39	116±25
CL _R (mL/min)	167±65	73±18	17±3
T1/2(h)	1.7±0.4	3.5±2.5	4.6±0.9

CL_{T/F}: 見かけの経口クリアランス

CL_R: 腎クリアランス

(1) 吸収速度定数	資料なし
(2) バイオアベイラビリティ	(参考) 外国人による成績^{16), 17)} エイズ、エイズ関連症候群患者又は無症候性キャリア (25 例) についてサニルブジンを 0.25～4.0mg/kg 経口投与し、静注投与時の薬物動態と比較して求めた経口投与時の吸収率 (生物学的利用率) は約 90%であった。
(3) 消失速度定数	資料なし
(4) クリアランス	日本人及び外国人による成績 ^{16), 17)} : 544～594mL/min (上表参照)
(5) 血漿蛋白結合率	(参考) 外国人による成績¹⁹⁾ サニルブジンは 0.01～11.4 μg/mL の濃度で 10%以下の血清蛋白結合率を示し、血清蛋白とほとんど結合しない。
3. 吸収	吸収率については (2) バイオアベイラビリティ 参照
4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	(参考) 動物実験 (マウス)²⁰⁾ マウスにおける中枢神経系への分布試験では、サニルブジンは脳へも移行した。
(2) 胎児への移行性	(参考) 動物実験 (マウス) 及び <i>ex vivo</i> の成績 動物実験 (ラット) では、サニルブジンは胎盤を通じて胎児に移行することが確認されており、胎児組織中濃度は母体血漿中濃度の約 60%であった¹⁵⁾。ヒト出産時胎盤を用いた <i>ex vivo</i> 試験において、サニルブジンは単純拡散により胎盤を通過することが示唆されている²⁰⁾。
(3) 乳汁中への移行性	(参考) 動物実験 (ラット)¹⁶⁾ 動物実験 (ラット) で、乳汁中に移行することが報告されている。

(4) 髄液への移行性

(参考) 外国人による成績

サニルブジンを健常成人 (4 例) に 40mg 経口投与した時、投与後約 4 時間の脳脊髄液内濃度は $0.044 \sim 0.071 \mu\text{g/mL}$ で、同時点の血漿中濃度の 31~45% の値を示し、サニルブジンは脳脊髄液へ移行することが示された²¹⁾。

また 3 例の HIV 感染症患者に 1.33、3.00 及び 4.00mg/kg を経口投与した後の脳脊髄液内濃度は、0.5、1.75 及び 5.0 時間後でそれぞれ 0.08、0.20 及び $0.48 \mu\text{g/mL}$ であった¹⁵⁾⁻¹⁶⁾。

(5) その他の組織への移行性

(参考) 外国人によるデータ^{16), 17)}

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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験で、サニルブジンからチミン及び極性の高い代謝物が生成し、サニルブジンはピリミジン代謝系等により代謝を受けることが示唆された。なお、ヒトにおけるサニルブジンの代謝は解明されていない²³⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

サニルブジンは細胞のキナーゼによってサニルブジン三リン酸となり、抗ウイルス作用を発揮する。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

資料なし

6. 排泄^{18) -20)}

(1) 排泄部位

主に尿中

(2) 排泄率

(参考) 外国人 (米国人) による成績

サニルブジンを 0.033~4mg/kg 経口投与 (110 例) 後 6~24 時間までに未変化体として 29~44%が尿中に排泄された。

(3) 排泄速度

(参考) 外国人 (米国人) による成績

サニルブジンを 0.033~4mg/kg 経口投与 (110 例) 後の見かけの全身クリアランスは投与量に依存せず、441~771mL/min であった。腎クリアランスは全身クリアランスの約 40%であった。腎クリアランスの平均値は内因性クレアチニンクリアランスの約 2 倍で、糸球体濾過の他に尿細管分泌もあることが示唆された。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

資料なし

(2) 血液透析

(参考) 外国人による成績²⁴⁾

血液透析患者におけるサニルブジンの透析時及び非透析時の薬物動態を比較検討した結果、サニルブジンは 4 時間の血液透析により平均で投与量の 30.5%が除去された。

(3) 直接血液灌流

資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

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

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 末梢神経障害又はその既往歴のある患者〔症状を増悪又は再発させるおそれがある。〕（〈用法・用量に関連する使用上の注

意)の項参照)

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

6. 重要な基本的注意 とその理由及び処置 方法

- (1) 本剤の使用に際しては患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 1) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体的状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - 2) 乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難、四肢の筋脱力、歩行困難等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
 - 3) 末梢神経障害（四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等）があらわれることがあり、その発症は投与量に相関していると考えられるので、処方された用量を守ること。また、四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
 - 4) 膵炎があらわれ重篤な転帰をとることがあるので、腹痛、悪心・嘔吐の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
 - 5) 本剤の長期投与により脂肪組織萎縮症、後天性リポジストロフィー等の発現リスクが上昇すること。
- (2) 乳酸アシドーシスがあらわれることがある。全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難、四肢の筋脱力、腱反射消失、歩行困難等が認められた場合には、乳酸アシドーシスを考慮し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に、ギラン・バレー症候群に類似した上行性の神経筋脱力は本剤に特徴的な症状であるので注意すること。また乳酸アシドーシスの症例において、重度の脂肪肝を伴う肝腫大が報告されている。

なお、複数の妊婦において本剤とジダノシンとの併用投与による致死性の乳酸アシドーシスが報告されているので、妊娠期間中の本剤とジダノシンの併用投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

- (3) **膵炎**があらわれることがあるので、**定期的に血清アミラーゼ、血清リパーゼ等の生化学的検査**を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。これらの検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、**腹痛、悪心・嘔吐等**の膵炎の発症を示唆する**臨床症状**がみられた場合には直ちに投与を中止し、生化学的検査（血清アミラーゼ、血清リパーゼ等）及び画像診断等による観察を行うこと。
- (4) 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。本剤は、他のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（テノホビル、アバカビル）に比べ脂肪組織萎縮症や後天性リポジストロフィーの発現が多く、その発現と重症度は投与期間に相関しているとの報告がある。また、一旦発症すると本剤から他のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（テノホビル、アバカビル）に切り替えても改善しない場合があるので、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを十分に勘案し、代替の抗 HIV 薬を慎重に検討すること。また、体脂肪の再分布/蓄積の徴候を判定するための検査を行うなど、脂肪組織萎縮症や後天性リポジストロフィーの徴候に十分注意するとともに、身体状態の変化について定期的に問診すること。
- (5) 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。

7. 相互作用

- (1) **併用禁忌とその理由** なし

(2) 併用注意とその

理由

併用注意（併用に注意すること）

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

〈国内の臨床試験〉

日本国内における HIV 感染症例を対象とした臨床第 I/II 相試験において、安全性解析対象 80 例中副作用が報告されたのは、51 例（63.8%）で、主な副作用は LDH 上昇（22.5%）、AST（GOT）上昇（16.3%）、ALT（GPT）上昇（16.3%）、貧血（8.8%）、悪心・嘔吐（7.5%）、食欲不振（7.5%）、高脂血症（中性脂肪上昇等）（7.5%）、CK（CPK）上昇（7.5%）等であった。重篤な副作用として、本剤との関連性を完全には否定できない尿細管性アシドーシスによる急性腎不全に起因する死亡例が 1 例報告されている。国内の拡大臨床試験において、安全性解析対象 80 例中副作用が報告されたのは、18 例（22.5%）で、主な副作用は悪心・嘔吐（3.8%）、 γ -GTP 上昇（3.8%）等であった。

〈使用成績調査〉

使用成績調査の安全性集計対象症例 1,853 例中の副作用発現率は 56.4%であり、主な副作用は、高脂血症（20.5%）、肝機能障害（11.0%）、末梢神経障害（8.9%）、下痢（7.6%）、体脂肪の再分布・蓄積（7.3%）、尿酸上昇（5.4%）、高乳酸血症（4.5%）、 γ -GTP 上昇（4.3%）、悪心（4.0%）等であった。

また、1,853 例中 949 例（51.2%）が 2 年を超えて投与され、長期投与に伴う副作用の発現状況に変化は認められなかった。なお、海外において、本剤の長期投与により脂肪組織萎縮症、後天性リポジストロフィー等の発現リスクが上昇するとの報告がある。

〈海外の臨床試験〉

米国における HIV 感染症例を対象とした第 II 相試験（AI455-006 試験³⁾用量 0.1、0.5 及び 2.0*mg/kg/日）において、WHO 分類のグレードⅢ又はⅣの副作用が 152 例中 89 例（58.6%）に認められた。そのうち減量又は中止を必要とする末梢神経障害は、0.1、

0.5 及び 2.0*mg/kg/日でそれぞれ 51 例中 3 例 (5.9%)、53 例中 9 例 (17.0%) 及び 48 例中 15 例 (31.3%) 発現した。その他の主な副作用は、うつ病 (5.9%)、頭痛 (4.6%)、悪寒・発熱 (4.6%)、無力症 (3.9%)、筋肉痛 (3.3%)、下痢 (2.6%)、発疹 (2.6%) 等が認められた。また、グレードⅢ又はⅣの臨床検査値異常はヘモグロビン減少 (2.6%)、好中球減少 (5.3%)、血小板減少 (3.3%)、AST (GOT) 上昇 (9.2%) 及び ALT (GPT) 上昇 (7.9%) 等であった。(※：承認外用量)

また、ジドブジンを 6 ヶ月以上投与された症例 822 例を対象に、本剤に切り替えた群とジドブジンを継続して投与した群を比較した第Ⅲ相二重盲検比較試験 (AI455-019 試験⁴⁾) で報告されたサニルブジンを投与された 412 例中の主な有害事象 (本剤との因果関係に関わりなく発現した症状) は、感染 (72.1%)、頭痛 (53.9%)、悪寒・発熱 (50.2%)、無力症 (34.7%)、腹痛 (34.2%)、疼痛 (20.6%)、倦怠感 (20.4%)、下痢 (50.0%)、悪心・嘔吐 (38.8%)、リンパ節症 (19.9%)、筋肉痛 (32.0%)、関節痛 (22.6%)、減量又は中止を必要とする末梢神経障害 (13.6%)、不眠 (29.4%)、うつ病 (24.0%)、不安 (21.8%)、鼻炎 (48.1%)、咳 (47.3%)、咽頭炎 (29.9%)、発疹 (40.0%)、アミラーゼ上昇 (23.2%) 等であった。

FDA の Parallel track ガイドラインに従った大規模拡大試験 [AI455-900 試験⁵⁾：40mg/日 (体重 60kg 未満は 30mg/日) 及び 80mg/日 (体重 60kg 未満は 60mg/日)] において、重篤な有害事象 (本剤との因果関係に関わりなく発現した症状) は、11,784 例中 6,242 例 (53.0%) に認められた。主な項目は、感染 (28.5%：主に日和見感染)、死亡 (7.2%)、新生物 (5.1%：主に Kaposi 肉腫) 等であった。死亡は 40mg/日群が 455 例 (7.7%)、80mg/日群が 397 例 (6.7%) であった。なお、治療の中止を必要とする末梢神経障害は、1,413 例 (12.0%) であった。WHO 分類のグレードⅢ又はⅣの臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少 (3.5%)、好中球減少 (12.4%)、血小板減少 (4.7%)、AST (GOT) 上昇 (6.2%)、ALT (GPT) 上昇 (10.4%)、アルカリフォスファターゼ上昇 (4.5%) 等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認までの国内臨床試験及び使用成績調査 2,013 例の集計に基づく。海外臨床試験の有害事象については頻度不明とした。

1) 重大な副作用と 初期症状

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

- 1) **乳酸アシドーシス**：乳酸アシドーシス（1.5%）があらわれることがあるので、全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難、ギラン・バレー症候群に類似した症状（四肢の筋脱力、腱反射消失、歩行困難、呼吸困難等）等に注意すること。また乳酸アシドーシスの症例において、重度の脂肪肝を伴う肝腫大が報告されている。
- 2) **末梢神経障害**：四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等の末梢神経障害（8.8%）があらわれることがある。
- 3) **膵炎**：膵炎（0.4%）があらわれることがあるので、血清アミラーゼ、血清リパーゼ等の生化学的検査を定期的に行うこと。
- 4) **急性腎不全**：尿細管性アシドーシス等による急性腎不全（0.4%）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。
- 5) **錯乱、失神、痙攣**：錯乱（頻度不明）、失神（0.1%未満）、痙攣（0.1%未満）があらわれることがある。
- 6) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**：皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがある。
- 7) **肝機能障害、肝不全**：肝機能障害（10.1%）、肝不全（0.2%）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。

2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上又は*頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
精神神経系	*神経過敏、*思考異常、 *自殺企図、*運動失調、 *知覚減退、*知覚障害、 *偏執反応、*失語症、 *歩行異常、*薬物依存	めまい、異常感覚、不眠、 異常な夢、うつ病、傾眠、 筋無力症	知覚過敏、脳症、不安、 言語障害
消化器	下痢 (7.1%)、*便秘、 *鼓腸放屁、*大腸炎、 *食道炎、*直腸障害	悪心・嘔吐、食欲不振、 消化管障害、口内炎、 胃炎、消化不良、胃腸出血	嚥下障害
代謝・栄養	高脂血症 (19.1%)、 体脂肪の再分布/蓄積 (後天性リポジスト ロフィー、脂肪組織萎 縮症、胸部、体幹部の 脂肪増加、顔面・末梢 部の脂肪減少、クッシ ング様外見、野牛肩) (6.8%)	尿酸上昇、LDH 上昇、糖 尿病、血清アミラーゼ上 昇、高血糖、CK (CPK) 上昇、低カリウム血症、 糖尿、高カリウム血症	低ナトリウム血症
肝臓	*胆嚢炎	γ-GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 ビリルビン上昇、ALP 上 昇、肝炎、黄疸、脂肪肝、 胆石症	ウロビリニン尿、肝腫
腎臓		血清クレアチニン上昇、 蛋白尿、BUN 上昇	頻尿
全身症状	*アレルギー反応、 *膿瘍	感染、倦怠感、発熱、腹 痛、新生物 (リンパ腫等)、 頭痛、末梢性浮腫、疼痛、 下肢痛	悪寒、背部痛、無力症、 インフルエンザ様症 候群、浮腫、胸痛
血液・リンパ系	*悪性リンパ腫様疾患	貧血、血小板減少、白血 球減少、好中球減少、好 酸球增多、大赤血球症、 ヘモグロビン減少、リン パ球增多、単球增多、リ ンパ節症	リンパ球減少、好中 球增多
筋骨格		筋肉痛、関節痛	
呼吸器	*肺疾患、*気胸、 *鼻炎、*呼吸障害、 *副鼻腔炎	咳	呼吸困難、咽頭炎、 肺炎、気管支炎
皮膚	*真菌性皮膚炎、 *斑状丘疹性皮疹	発疹、そう痒、蕁麻疹、 毛囊炎	皮膚乾燥、紅斑性発 疹、発汗
感覚器	*耳痛、*視力異常、 *網膜炎、*網膜剥離、 *盲	味覚異常	
その他	*末梢性虚血	出血、体重減少	低血圧、脱水

(2) 項目別副作用発現 1) 国内の副作用

頻度及び臨床検査値異常一覽

国内の臨床第 I/II 相試験及び市販後に行われた拡大臨床試験における副作用発現率は、下表のとおりである。

時期 対象	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 平成9年7月25日 ～平成19年7月24日	合計
調査施設数	38	169	186
調査症例数	160	1853	2013
副作用等の発現症例数	69	1046	1115
副作用等の発現件数	209	2616	2825
副作用等の発現症例率	43.13%	56.45%	55.39%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症		55 例（2.97%）	55 例（2.73%）
非定型マイコバクテリア性リンパ嚢炎		1（0.05%）	1（0.05%）
気管支炎		1（0.05%）	1（0.05%）
サイトメガロウイルス感染		1（0.05%）	1（0.05%）
播種性結核		1（0.05%）	1（0.05%）
毛包炎		2（0.11%）	2（0.10%）
B型肝炎		3（0.16%）	3（0.15%）
C型肝炎		7（0.38%）	7（0.35%）
単純ヘルペス		1（0.05%）	1（0.05%）
帯状疱疹		11（0.59%）	11（0.55%）
髄膜炎		1（0.05%）	1（0.05%）
口腔カンジダ症		2（0.11%）	2（0.10%）
肛門周囲膿瘍		1（0.05%）	1（0.05%）
咽頭炎		1（0.05%）	1（0.05%）
肺炎		1（0.05%）	1（0.05%）
進行性多巣性白質脳症		2（0.11%）	2（0.10%）
敗血症		1（0.05%）	1（0.05%）
ブドウ球菌性膿瘍		1（0.05%）	1（0.05%）
結核性胸膜炎		1（0.05%）	1（0.05%）
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎		9（0.49%）	9（0.45%）
サイトメガロウイルス性腸炎		1（0.05%）	1（0.05%）
HIV 消耗症候群		2（0.11%）	2（0.10%）
脳トキソプラズマ症		1（0.05%）	1（0.05%）
マイコバクテリア・アビウムコンプレックス感染		1（0.05%）	1（0.05%）
消化器結核		1（0.05%）	1（0.05%）
非定型マイコバクテリア感染		2（0.11%）	2（0.10%）
梅毒		1（0.05%）	1（0.05%）
肝アメーバ症		1（0.05%）	1（0.05%）
ニューモシステイスジロヴェシ肺炎		2（0.11%）	2（0.10%）
口腔ヘルペス		1（0.05%）	1（0.05%）
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）		10 例（0.54%）	10 例（0.50%）
胃癌		1（0.05%）	1（0.05%）
カポジ肉腫		6（0.32%）	6（0.30%）
リンパ腫		2（0.11%）	2（0.10%）
肺の悪性新生物		1（0.05%）	1（0.05%）
血液およびリンパ系障害		82 例（4.43%）	82 例（4.07%）
貧血		37（2.00%）	37（1.84%）
大球性貧血		7（0.38%）	7（0.35%）
再生不良性貧血		1（0.05%）	1（0.05%）
播種性血管内凝固		1（0.05%）	1（0.05%）
好酸球増加症		3（0.16%）	3（0.15%）
赤血球減少症		1（0.05%）	1（0.05%）
鉄欠乏性貧血		1（0.05%）	1（0.05%）
白血球減少症		4（0.22%）	4（0.20%）
リンパ節症		5（0.27%）	5（0.25%）
好中球減少症		1（0.05%）	1（0.05%）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
汎血球減少症		6 (0.32%)	6 (0.30%)
血小板減少症		4 (0.22%)	4 (0.20%)
出血性素因		14 (0.76%)	14 (0.70%)
骨髄機能不全		1 (0.05%)	1 (0.05%)
免疫系障害		12 例 (0.65%)	12 例 (0.60%)
免疫再構築症候群		9 (0.49%)	9 (0.45%)
節足動物刺傷アレルギー		3 (0.16%)	3 (0.15%)
内分泌障害		2 例 (0.11%)	2 例 (0.10%)
バセドウ病		1 (0.05%)	1 (0.05%)
甲状腺機能低下症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
代謝および栄養障害	7 例 (4.38%)	421 例 (22.72%)	428 例 (21.26%)
食欲不振	7 (4.38%)	9 (0.49%)	16 (0.79%)
脱水		1 (0.05%)	1 (0.05%)
糖尿病		31 (1.67%)	31 (1.54%)
インスリン依存性糖尿病		1 (0.05%)	1 (0.05%)
インスリン非依存性糖尿病		1 (0.05%)	1 (0.05%)
耐糖能障害		2 (0.11%)	2 (0.10%)
痛風		4 (0.22%)	4 (0.20%)
高カルシウム血症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
高コレステロール血症		28 (1.51%)	28 (1.39%)
高血糖		14 (0.76%)	14 (0.70%)
高乳酸血症		64 (3.45%)	64 (3.18%)
高トリグリセリド血症		69 (3.72%)	69 (3.43%)
高尿酸血症		59 (3.18%)	59 (2.93%)
低コレステロール血症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
低カリウム血症		3 (0.16%)	3 (0.15%)
低ナトリウム血症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
乳酸アシドーシス		30 (1.62%)	30 (1.49%)
体脂肪異常		1 (0.05%)	1 (0.05%)
代謝障害		1 (0.05%)	1 (0.05%)
高アルカリホスファターゼ血症		2 (0.11%)	2 (0.10%)
食欲減退		7 (0.38%)	7 (0.35%)
高脂血症		193 (10.42%)	193 (9.59%)
高アミラーゼ血症		9 (0.49%)	9 (0.45%)
中心性肥満		1 (0.05%)	1 (0.05%)
精神障害	5 例 (3.13%)	26 例 (1.40%)	31 例 (1.54%)
異常な夢		2 (0.11%)	2 (0.10%)
激越	1 (0.63%)		1 (0.05%)
自殺既遂		1 (0.05%)	1 (0.05%)
うつ病		4 (0.22%)	4 (0.20%)
高揚状態		1 (0.05%)	1 (0.05%)
錯覚	2 (1.25%)		2 (0.10%)
不眠症	2 (1.25%)	8 (0.43%)	10 (0.50%)
躁病		1 (0.05%)	1 (0.05%)
気分変動		2 (0.11%)	2 (0.10%)
神経症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
悪夢		5 (0.27%)	5 (0.25%)
ディスフェミア		1 (0.05%)	1 (0.05%)
不安障害		1 (0.05%)	1 (0.05%)
神経系障害	14 例 (8.75%)	206 例 (11.12%)	220 例 (10.93%)
脳出血		1 (0.05%)	1 (0.05%)
脳梗塞		4 (0.22%)	4 (0.20%)
痙攣		1 (0.05%)	1 (0.05%)
注意力障害		2 (0.11%)	2 (0.10%)
浮動性めまい		19 (1.03%)	19 (0.94%)
体位性めまい		1 (0.05%)	1 (0.05%)
異常感覚	1 (0.63%)		1 (0.05%)
味覚異常		13 (0.70%)	13 (0.65%)
ギラン・バレー症候群		2 (0.11%)	2 (0.10%)
頭痛		7 (0.38%)	7 (0.35%)
肝性脳症		1 (0.05%)	1 (0.05%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
知覚過敏	1 (0.63%)	1 (0.05%)	2 (0.10%)
感覚鈍麻	6 (3.75%)	116 (6.26%)	122 (6.06%)
意識消失		1 (0.05%)	1 (0.05%)
神経系障害		1 (0.05%)	1 (0.05%)
神経痛		1 (0.05%)	1 (0.05%)
ニューロミオパシー		1 (0.05%)	1 (0.05%)
ニューロパシー		1 (0.05%)	1 (0.05%)
末梢性ニューロパシー	5 (3.13%)	41 (2.21%)	46 (2.29%)
視神経炎		1 (0.05%)	1 (0.05%)
錯感覚		1 (0.05%)	1 (0.05%)
多発ニューロパシー		2 (0.11%)	2 (0.10%)
ヘルペス後神経痛		1 (0.05%)	1 (0.05%)
感覚障害		3 (0.16%)	3 (0.15%)
傾眠	1 (0.63%)	3 (0.16%)	4 (0.20%)
失神		1 (0.05%)	1 (0.05%)
振戦		2 (0.11%)	2 (0.10%)
三叉神経痛		1 (0.05%)	1 (0.05%)
第 6 脳神経麻痺		1 (0.05%)	1 (0.05%)
声帯不全麻痺		1 (0.05%)	1 (0.05%)
眼障害		10 例 (0.54%)	10 例 (0.50%)
眼の異常感		1 (0.05%)	1 (0.05%)
白内障		1 (0.05%)	1 (0.05%)
結膜出血		1 (0.05%)	1 (0.05%)
結膜炎		1 (0.05%)	1 (0.05%)
糖尿病性網膜症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
眼乾燥		1 (0.05%)	1 (0.05%)
角膜炎		1 (0.05%)	1 (0.05%)
乾性角結膜炎		1 (0.05%)	1 (0.05%)
流涙増加		1 (0.05%)	1 (0.05%)
黄斑浮腫		1 (0.05%)	1 (0.05%)
網膜出血		3 (0.16%)	3 (0.15%)
硝子体混濁		1 (0.05%)	1 (0.05%)
眼球乾燥		1 (0.05%)	1 (0.05%)
耳および迷路障害		3 (0.16%)	3 (0.15%)
耳鳴		2 (0.11%)	2 (0.10%)
回転性めまい		1 (0.05%)	1 (0.05%)
耳不快感		1 (0.05%)	1 (0.05%)
心臓障害		15 (0.81%)	15 (0.75%)
急性心筋梗塞		3 (0.16%)	3 (0.15%)
狭心症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
不整脈		1 (0.05%)	1 (0.05%)
第一度房室ブロック		1 (0.05%)	1 (0.05%)
うっ血性心不全		1 (0.05%)	1 (0.05%)
心肺停止		1 (0.05%)	1 (0.05%)
左室不全		1 (0.05%)	1 (0.05%)
動悸		4 (0.22%)	4 (0.20%)
頻脈		3 (0.16%)	3 (0.15%)
心室性期外収縮		1 (0.05%)	1 (0.05%)
血管障害		16 例 (0.86%)	16 例 (0.79%)
本態性高血圧症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
高血圧		10 (0.54%)	10 (0.50%)
起立性低血圧		1 (0.05%)	1 (0.05%)
出血性ショック		1 (0.05%)	1 (0.05%)
深部静脈血栓症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
ほてり		1 (0.05%)	1 (0.05%)
四肢静脈血栓症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 例 (0.63%)	8 例 (0.43%)	9 例 (0.45%)
咳嗽		4 (0.22%)	4 (0.20%)
発声障害		1 (0.05%)	1 (0.05%)
呼吸困難	1 (0.63%)		1 (0.05%)
鼻出血		1 (0.05%)	1 (0.05%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
咽喉頭疼痛		1 (0.05%)	1 (0.05%)
肺高血圧症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
肺梗塞		1 (0.05%)	1 (0.05%)
喘鳴		1 (0.05%)	1 (0.05%)
胃腸障害	14 例 (8.75%)	254 例 (13.71%)	268 例 (13.31%)
腹部不快感		2 (0.11%)	2 (0.10%)
腹部膨満		4 (0.22%)	4 (0.20%)
腹痛		6 (0.32%)	6 (0.30%)
下腹部痛		1 (0.05%)	1 (0.05%)
上腹部痛		6 (0.32%)	6 (0.30%)
腹部圧痛	1 (0.63%)		1 (0.05%)
急性腹症		3 (0.16%)	3 (0.15%)
アフタ性口内炎		1 (0.05%)	1 (0.05%)
腹水		2 (0.11%)	2 (0.10%)
口唇炎		1 (0.05%)	1 (0.05%)
下痢	3 (1.88%)	140 (7.56%)	143 (7.10%)
十二指腸潰瘍		3 (0.16%)	3 (0.15%)
出血性十二指腸潰瘍		1 (0.05%)	1 (0.05%)
消化不良		4 (0.22%)	4 (0.20%)
嚥下障害		1 (0.05%)	1 (0.05%)
胃潰瘍		2 (0.11%)	2 (0.10%)
胃炎		9 (0.49%)	9 (0.45%)
びらん性胃炎		1 (0.05%)	1 (0.05%)
胃腸障害		1 (0.05%)	1 (0.05%)
胃腸出血		2 (0.11%)	2 (0.10%)
歯肉出血		1 (0.05%)	1 (0.05%)
舌炎		1 (0.05%)	1 (0.05%)
舌痛		1 (0.05%)	1 (0.05%)
口唇痛		1 (0.05%)	1 (0.05%)
メレナ		2 (0.11%)	2 (0.10%)
口腔内潰瘍形成		1 (0.05%)	1 (0.05%)
悪心	9 (5.63%)	74 (3.99%)	83 (4.12%)
口腔内不快感	1 (0.63%)	2 (0.11%)	3 (0.15%)
膵炎		1 (0.05%)	1 (0.05%)
急性膵炎		7 (0.38%)	7 (0.35%)
出血性膵炎		1 (0.05%)	1 (0.05%)
肛門周囲痛		1 (0.05%)	1 (0.05%)
逆流性食道炎		3 (0.16%)	3 (0.15%)
胃不快感	2 (1.25%)	15 (0.81%)	17 (0.84%)
口内炎		7 (0.38%)	7 (0.35%)
嘔吐	5 (3.13%)	25 (1.35%)	30 (1.49%)
心窩部不快感		3 (0.16%)	3 (0.15%)
胃障害		1 (0.05%)	1 (0.05%)
口の感覚鈍麻		9 (0.49%)	9 (0.45%)
口の錯感覚		2 (0.11%)	2 (0.10%)
肝胆道系障害	1 例 (0.63%)	224 例 (12.09%)	225 例 (11.18%)
胆管炎		1 (0.05%)	1 (0.05%)
胆石症	1 (0.63%)	2 (0.11%)	3 (0.15%)
胆汁うっ滞		1 (0.05%)	1 (0.05%)
肝硬変		6 (0.32%)	6 (0.30%)
肝不全		4 (0.22%)	4 (0.20%)
肝機能異常		125 (6.75%)	125 (6.21%)
脂肪肝		9 (0.49%)	9 (0.45%)
肝炎		3 (0.16%)	3 (0.15%)
肝腫大		1 (0.05%)	1 (0.05%)
高ビリルビン血症		15 (0.81%)	15 (0.75%)
黄疸		8 (0.43%)	8 (0.40%)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.63%)	1 (0.05%)	2 (0.10%)
肝障害		68 (3.67%)	68 (3.38%)
皮膚および皮下組織障害	6 例 (3.75%)	223 例 (12.03%)	229 例 (11.38%)
脱毛症		7 (0.38%)	7 (0.35%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
円形脱毛症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
血管浮腫		1 (0.05%)	1 (0.05%)
薬疹	1 (0.63%)	23 (1.24%)	24 (1.19%)
皮膚乾燥		2 (0.11%)	2 (0.10%)
湿疹		1 (0.05%)	1 (0.05%)
紅斑	1 (0.63%)		1 (0.05%)
多形紅斑		1 (0.05%)	1 (0.05%)
脂肪萎縮症		10 (0.54%)	10 (0.50%)
皮下出血		2 (0.11%)	2 (0.10%)
毛髪障害		1 (0.05%)	1 (0.05%)
嵌入爪		1 (0.05%)	1 (0.05%)
脂肪組織萎縮症		37 (2.00%)	37 (1.84%)
爪変色		1 (0.05%)	1 (0.05%)
爪の障害		1 (0.05%)	1 (0.05%)
寝汗		1 (0.05%)	1 (0.05%)
そう痒症	1 (0.63%)	6 (0.32%)	7 (0.35%)
乾癬		1 (0.05%)	1 (0.05%)
紫斑		1 (0.05%)	1 (0.05%)
発疹	3 (1.88%)	40 (2.16%)	43 (2.14%)
全身性皮疹		3 (0.16%)	3 (0.15%)
そう痒性皮疹		2 (0.11%)	2 (0.10%)
脂漏		2 (0.11%)	2 (0.10%)
脂漏性皮膚炎		1 (0.05%)	1 (0.05%)
蕁麻疹		4 (0.22%)	4 (0.20%)
乾皮症		2 (0.11%)	2 (0.10%)
後天性リポジストロフィー		59 (3.18%)	59 (2.93%)
好酸球性膿疱性毛包炎		1 (0.05%)	1 (0.05%)
顔のやせ		25 (1.35%)	25 (1.24%)
脂肪肥大症		5 (0.27%)	5 (0.25%)
顔面感覚鈍麻	1 (0.63%)		1 (0.05%)
筋骨格系および結合組織障害	3 例 (1.88%)	38 例 (2.05%)	41 例 (2.04%)
関節痛		7 (0.38%)	7 (0.35%)
背部痛		2 (0.11%)	2 (0.10%)
出血性関節症		4 (0.22%)	4 (0.20%)
筋痙攣		1 (0.05%)	1 (0.05%)
筋力低下		3 (0.16%)	3 (0.15%)
筋骨格痛		2 (0.11%)	2 (0.10%)
筋痛	1 (0.63%)	9 (0.49%)	10 (0.50%)
骨壊死		3 (0.16%)	3 (0.15%)
骨粗鬆症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
四肢痛	2 (1.25%)	8 (0.43%)	10 (0.50%)
横紋筋融解		1 (0.05%)	1 (0.05%)
筋肉減少症		1 (0.05%)	1 (0.05%)
腎および尿路障害	2 例 (1.25%)	30 例 (1.62%)	32 例 (1.59%)
尿路結石		5 (0.27%)	5 (0.25%)
血尿		2 (0.11%)	2 (0.10%)
ネフローゼ症候群		1 (0.05%)	1 (0.05%)
頻尿	1 (0.63%)		1 (0.05%)
蛋白尿		2 (0.11%)	2 (0.10%)
腎障害		4 (0.22%)	4 (0.20%)
腎不全		4 (0.22%)	4 (0.20%)
急性腎不全		3 (0.16%)	3 (0.15%)
慢性腎不全		1 (0.05%)	1 (0.05%)
腎尿細管性アシドーシス	1 (0.63%)		1 (0.05%)
腎機能障害		13 (0.70%)	13 (0.65%)
生殖系および乳房障害		15 例 (0.81%)	15 例 (0.75%)
乳房痛		2 (0.11%)	2 (0.10%)
子宮頸部上皮異形成		1 (0.05%)	1 (0.05%)
女性化乳房		9 (0.49%)	9 (0.45%)
月経過多		2 (0.11%)	2 (0.10%)
性機能不全		1 (0.05%)	1 (0.05%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
先天性、家族性および遺伝性障害		1 例（0.05％）	1 例（0.05％）
色盲		1（0.05％）	1（0.05％）
全身障害および投与局所状態	10 例（6.25％）	62 例（3.35％）	72 例（3.58％）
無力症		1（0.05％）	1（0.05％）
胸部不快感		1（0.05％）	1（0.05％）
胸痛		1（0.05％）	1（0.05％）
嚢胞		1（0.05％）	1（0.05％）
死亡		2（0.11％）	2（0.10％）
冷感		2（0.11％）	2（0.10％）
酩酊感		1（0.05％）	1（0.05％）
熱感	1（0.63％）	3（0.16％）	4（0.20％）
インフルエンザ様疾患		1（0.05％）	1（0.05％）
倦怠感	6（3.75％）	28（1.51％）	34（1.69％）
多臓器不全		1（0.05％）	1（0.05％）
浮腫	1（0.63％）		1（0.05％）
末梢性浮腫	1（0.63％）	5（0.27％）	6（0.30％）
末梢冷感	1（0.63％）		1（0.05％）
発熱	2（1.25％）	23（1.24％）	25（1.24％）
口渇		1（0.05％）	1（0.05％）
臨床検査	51 例（31.88％）	333 例（17.97％）	384 例（19.08％）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常		3（0.16％）	3（0.15％）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	15（9.38％）	29（1.57％）	44（2.19％）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常		1（0.05％）	1（0.05％）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15（9.38％）	28（1.51％）	43（2.14％）
抱合ビリルビン増加		1（0.05％）	1（0.05％）
血中アミラーゼ増加	4（2.50％）	13（0.70％）	17（0.84％）
血中ビリルビン増加	5（3.13％）	19（1.03％）	24（1.19％）
血中非抱合ビリルビン増加		2（0.11％）	2（0.10％）
血中コレステロール増加		34（1.83％）	34（1.69％）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6（3.75％）	8（0.43％）	14（0.70％）
血中クレアチニン増加	3（1.88％）	4（0.22％）	7（0.35％）
血中ブドウ糖増加		11（0.59％）	11（0.55％）
血中乳酸脱水素酵素異常		1（0.05％）	1（0.05％）
血中乳酸脱水素酵素増加	19（11.88％）	37（2.00％）	56（2.78％）
血中乳酸増加		23（1.24％）	23（1.14％）
血中カリウム減少	4（2.50％）		4（0.20％）
血中カリウム増加	3（1.88％）		3（0.15％）
血圧低下		1（0.05％）	1（0.05％）
血中ナトリウム減少	1（0.63％）		1（0.05％）
血中トリグリセリド異常		1（0.05％）	1（0.05％）
血中トリグリセリド増加	6（3.75％）	111（5.99％）	117（5.81％）
血中尿素増加	4（2.50％）		4（0.20％）
血中尿酸増加		45（2.43％）	45（2.24％）
C-反応性蛋白増加		2（0.11％）	2（0.10％）
胸部 X 線異常		1（0.05％）	1（0.05％）
好酸球数増加	4（2.50％）	3（0.16％）	7（0.35％）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常		2（0.11％）	2（0.10％）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3（1.88％）	78（4.21％）	81（4.02％）
尿中ブドウ糖陽性	2（1.25％）	2（0.11％）	4（0.20％）
グリコヘモグロビン増加		1（0.05％）	1（0.05％）
顆粒球数減少		1（0.05％）	1（0.05％）
ヘマトクリット減少	5（3.13％）		5（0.25％）
尿中血陽性		4（0.22％）	4（0.20％）
ヘモグロビン減少	4（2.50％）	2（0.11％）	6（0.30％）
肝機能検査異常		12（0.65％）	12（0.60％）
リンパ球数減少	2（1.25％）		2（0.10％）
リンパ球数増加	1（0.63％）	5（0.27％）	6（0.30％）
平均赤血球容積増加		2（0.11％）	2（0.10％）
単球数増加	6（3.75％）		6（0.30％）
好中球数減少	3（1.88％）	11（0.59％）	14（0.70％）
好中球数増加	1（0.63％）		1（0.05％）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
血小板数減少	2（1.25％）	18（0.97％）	20（0.99％）
尿蛋白		1（0.05％）	1（0.05％）
赤血球数減少	7（4.38％）	4（0.22％）	11（0.55％）
赤血球数増加		1（0.05％）	1（0.05％）
体重減少		12（0.65％）	12（0.60％）
白血球数減少	2（1.25％）	14（0.76％）	16（0.79％）
白血球数増加		1（0.05％）	1（0.05％）
尿中白血球陽性		1（0.05％）	1（0.05％）
血小板数増加		1（0.05％）	1（0.05％）
尿中蛋白陽性	3（1.88％）	1（0.05％）	4（0.20％）
尿中ウロビリן陽性	2（1.25％）		2（0.10％）
血中アルカリホスファターゼ増加	3（1.88％）	33（1.78％）	36（1.79％）
肝酵素上昇		1（0.05％）	1（0.05％）
尿沈渣異常		5（0.27％）	5（0.25％）
肝酵素異常		1（0.05％）	1（0.05％）
傷害、中毒および処置合併症		2例（0.11％）	2例（0.10％）
皮下血腫		1（0.05％）	1（0.05％）
硬膜下血腫		1（0.05％）	1（0.05％）

MedDRA Ver.10.0 SOC 及び PT で集計

この品目の副作用発現頻度一覧表は、以下のものを集計したものです。

- ・承認時までの調査結果。
- ・市販後の再審査制度に基づく使用成績調査結果。

注）副作用発現頻度一覧表に記載されて副作用以外に、自発報告等による副作用も報告されていますので、添付文書の使用上の注意をご参照ください。

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[複数の妊婦において本剤とジダノシンとの併用による致死性の乳酸アシドーシスが報告されている。]
- 2) 動物実験（ラット）では、サニルブジンは胎盤を通じて胎児に移行することが確認されており、胎児組織中濃度は母体血漿中濃度の約 60%であった。ヒト出産時胎盤を用いた *ex vivo* 試験において、サニルブジンは単純拡散により胎盤を通過することが示唆されている。

(2) 授乳婦への投与

動物実験（ラット）で、乳汁中に移行することが報告されているので、授乳中の婦人には、授乳を中止させること。

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

資料なし

13. 過量投与

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

14. 適用上及び薬剤 交付時の注意 （患者等に留意 すべき必須事項等）

本剤の使用に際しては患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

- 1) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体的状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
- 2) 乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、全身・怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難、四肢の筋脱力、歩行困難等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
- 3) 末梢神経障害（四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等）があらわれることがあり、その発症は投与量に関連していると考えられるので、処方された用量を守ること。また、四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
- 4) 膵炎があらわれ重篤な転帰をとることがあるので、腹痛、悪心・嘔吐の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
- 5) 本剤の長期投与により脂肪組織萎縮症、後天性リポジストロフィー等の発現リスクが上昇すること。

15. その他の注意

- (1) 変異原性試験（染色体異常試験及び小核試験）において変異原性を示したとの報告がある。
- (2) 本剤とヒドロキシウレアが併用された HIV 感染患者で、死亡を含む重篤な膵炎、肝障害及び高度の末梢神経障害が発現したとの報告がある。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理²⁵⁾

サニルブジンの一般薬理作用として、一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系並びに水及び電解質代謝に及ぼす影響について、マウス、ラット、イヌ及びモルモットを用いて検討した。

(1) 一般症状及び行動（マウス、ラット）

マウスの一般症状観察において、サニルブジンは 1,000mg/kg の経口投与で投与 24 時間後に 3 例中 1 例にごく軽度の触覚反応の鈍化、眼瞼下垂及び立毛が観察されたが、一般症状観察においてほとんど影響はないものと判断された。一方、ラットの一般症状観察において、1,000mg/kg までの経口投与による影響は認められなかった。

(2) 中枢神経系（マウス、ラット）

マウスの自発運動量、最大電撃痙攣、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣及び酢酸ライジング並びにラットの直腸温に対して、サニルブジンの経口投与は 1,000mg/kg まで影響を及ぼさなかった。また、マウスのヘキソバルビタール睡眠時間に対しては、1,000mg/kg の経口投与で延長傾向が認められたが、統計的に有意な作用ではなく、ほとんど影響はないものと判断された。

(3) 自律神経系及び平滑筋（モルモット）

モルモット摘出回腸において、サニルブジンは 10^{-3} M まで静止張力に影響を及ぼさなかった。更に、アセチルコリン、ヒスタミンあるいはバリウムによる収縮反応に対しても、 10^{-3} M まで影響を及ぼさなかった。

(4) 呼吸・循環器系（イヌ）

麻酔下のイヌにおいて、サニルブジンの静脈内投与は 300mg/kg まで呼吸数、血圧及び血流量に対して影響を及ぼさなかった。一方、心拍数の増加並びに心電図の PQ 及び QT 間隔の短縮傾向が中用量の 100mg/kg でのみ認められたものの 300mg/kg では作用が認められず、用量依存性が明らかでなかったことから、サニルブジンは呼吸・循環器系に対してほとんど影響を及ぼさないものと判断された。

(5) 消化器系（マウス）

マウスの胃腸管内端末輸送能に対して、サニルブジンの経口投与

は 1,000mg/kg まで影響を及ぼさなかった。

(6) 水及び電解質代謝（ラット）

生理食塩液負荷ラットにおける尿及び尿中電解質排泄に対して、サニルブジンの経口投与は 300mg/kg まで影響を及ぼさなかったが、1,000mg/kg で尿量、Na⁺排泄及び K⁺排泄を増加させた。

ラットにおける水及び電解質代謝に対して、サニルブジンの経口投与は 1,000mg/kg で尿量並びに尿中 Na⁺及び K⁺排泄を増加させたが、臨床用量（体重 60kg 以上では、80mg/body/day、体重 60kg 未満では 60mg/body/day）と比較した場合、1,000mg/kg は概ね 1,000 倍に相当し極めて高い用量であった。

一般薬理試験の結果、サニルブジンは臨床用量と比較し極めて高い用量でラットの水及び電解質代謝に対して影響を及ぼしたが、その他の作用は認められなかった。

一般薬理試験のまとめ

試験項目		動物種	例数	投与経路	投与用量(mg/kg)	試験成績	
一般症状及び行動に及ぼす影響		マウス	3	経口	30、100、300、1,000	影響なし	
		ラット	3	経口	30、100、300、1,000	影響なし	
中枢神経系	自発運動量に及ぼす影響	マウス	10	経口	100、300、1,000	影響なし	
	ヘキソバルビタル睡眠に及ぼす影響	マウス	10	経口	100、300、1,000	影響なし	
	抗痙攣作用	最大電撃痙攣に及ぼす影響	マウス	10	経口	100、300、1,000	影響なし
		ベンチレントラゾール誘発痙攣に及ぼす影響	マウス	10	経口	100、300、1,000	影響なし
	鎮痛作用	酢酸ナトリウムに及ぼす影響	マウス	10	経口	100、300、1,000	影響なし
	体温に及ぼす影響	ラット	5	経口	100、300、1,000	影響なし	
自律神経系及び平滑筋	摘出回腸平滑筋に及ぼす影響	静止張力に及ぼす影響	モルモット	4	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ M	影響なし
	平滑筋に及ぼす影響	10 ⁻⁶ M アセチルコリン収縮に及ぼす影響	モルモット	4	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ M	影響なし
		10 ⁻⁶ M ヒスタミン収縮に及ぼす影響	モルモット	4	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ M	影響なし
		10 ⁻³ M バリウム収縮に及ぼす影響	モルモット	4	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ M	影響なし
	環器系	呼吸、血圧、血流、心拍数及び心電図に及ぼす影響	麻酔下マウス	3	静脈内	30、100、300	影響なし
消化器系	胃腸管内端末輸送能に及ぼす影響	マウス	10	経口	100、300、1,000	影響なし	
水及び電解質代謝に及ぼす影響		ラット	10	経口	100、300、1,000	300mg/kg まで影響なし 1,000mg/kg で尿量、Na ⁺ 排泄及び K ⁺ 排泄の増加が認められた	

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

26)-28)

マウスの経口投与では明らかな毒性徴候は認められず、概略のLD₅₀値は雌雄とも1,000～2,000mg/kgであった。マウスの静脈内投与では活動性低下が見られ、概略のLD₅₀値は雌雄とも1,000～2,000mg/kgであった。成熟ラットの経口投与では活動性低下が認められ、概略のLD₅₀値は雄で2,000～4,000mg/kg、雌で4,000mg/kg以上であった。成熟ラットの静脈内投与では活動性の低下がみられ、概略のLD₅₀値は雌雄とも1,200mg/kg以上であった。また、新生児及び離乳児ラットの経口投与では、概略のLD₅₀値は離乳児及び新生児の雌雄とも4,000mg/kg以上であった。サルの経口(2,000mg/kg)及び静脈内投与(1,680mg/kg)では嘔吐が認められたが、これ以外の毒性徴候は観察されなかった。

投与経路 動物	経口 (LD ₅₀ ,mg/kg)		静脈内 (LD ₅₀ ,mg/kg)	
	♂	♀	♂	♀
マウス	1,000～2,000	1,000～2,000	1,000～2,000	1,000～2,000
ラット	2,000～4,000	>4,000	>1,200	>1,200
サル	>2,000	>2,000	>1,680	>1,680

(2) 反復投与毒性試験

29)-32)

ラットにおける3カ月間(100～600mg/kg)又は12カ月間(100～600mg/kg)、サルにおける3カ月間(60～600mg/kg)又は12カ月間(60～600mg/kg)の反復経口投与試験の結果、ラットの3及び12カ月間投与により300mg/kg以上で肝臓重量の増加、600mg/kg群で肝細胞の小葉中心性肥大、滑面小胞体の増生、さらに、12カ月間投与により300mg/kg以上で肝細胞の巣状変性及び空胞化が認められた。サルでは3カ月間投与により600mg/kg群で甲状腺重量の増加、12カ月間投与により200mg/kg以上で肝臓重量の増加、600mg/kg群で肝細胞の小葉中心性肥大、滑面小胞体の増生が認められた。

サニルブジンを反復投与した際の無毒性量は、ラットでは100mg/kg/日、サルでは60mg/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

33)-37)

受胎能及び一般生殖能試験(ラット:100～600mg/kg)では、最高用量で胚・胎児死亡率の軽度上昇及び雄出生児の体重増加抑制がみられた。親動物の受胎能、胎児の形態並びに出生児の身体的及び機能的発達には影響がみられなかった。

器官形成期投与試験（ラット：50～1,000mg/kg、ウサギ：60～600mg/kg）では胎児に外表、内臓あるいは骨格奇形の増加はみられず、内臓及び骨格変異の増加も認められなかった。周産期及び授乳期投与試験（ラット：50～1,000mg/kg）では、母動物の分娩・哺育に影響がなく、出生児の成長、発達並びに生殖能にも影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性 1) 抗原性³⁸⁾⁻⁴³⁾

モルモットについて全身アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応及び皮膚反応、またマウスについて受身皮膚アナフィラキシー反応を検討したところ、いずれの反応もみられず、本薬の抗原性は認められなかった。

3) 変異原性³⁸⁾⁻⁴³⁾

復帰突然変異試験で陰性であったが、染色体異常試験及び小核試験では陽性であったため、本薬の変異原性は陽性と判断された。

毒性試験一覧表

試験項目		動物種又は 試験条件	投与方法又は 処理方法	投与量(mg/kg)又は 処理濃度	成績(mg/kg)	
単回投与毒性		マウス	経口	500、1,000、2,000	LD ₅₀ 値	♂：1,000～2,000 ♀：1,000～2,000
			静脈内	500、1,000、2,000		♂：1,000～2,000 ♀：1,000～2,000
		新生児/離乳児ラット	経口	500、1,000、2,000、4,000		♂：4,000 以上 ♀：4,000 以上
		成熟ラット	経口	500、1,000、2,000、4,000		♂：2,000～4,000 ♀：4,000 以上
			静脈内	600、900、1,200		♂：1,200 以上 ♀：1,200 以上
		サル	経口	500、2,000		致死量
			静脈内	500、1,000、1,680	♂：1,680 以上 ♀：1,680 以上	
反復投与毒性		ラット	経口 1 日 2 回 3 ヵ月間	100、300、600	無 毒 性 量	100
			経口 1 日 2 回 12 ヵ月間	100、300、600		
		サル	経口 1 日 2 回 3 ヵ月間	60、200、600		60
			経口 1 日 2 回 12 ヵ月間	60、200、600		
生殖・ 発生 毒性	Seg.I	ラット	経口 1 日 2 回	100、300、600	無 影 響 量	親：300 次世代：300
	Seg.II	ラット		50、250、1,000		親：1,000 次世代：250
		ウサギ		60、300、600		親：600 次世代：600
		ウサギ	経口 1 日 1 回又 は 2 回	60、150、300、600		親：600 次世代：600
	Seg.III	ラット	経口 1 日 2 回	50、250、1,000		親：250 次世代：1,000
抗原性		モルモット	経口、皮下	1	陰性	
		マウス	経口、腹腔内	1	陰性	
性 変 異 原	復帰突然 変異	ネズミチフス菌	直接法及び代謝 活性化法	312.5～5,000 μ g/mL	陰性	
		大腸菌			陰性	
	染色体異常	ヒト末梢血リンパ球	直接法	25～250 μ g/mL	陽性	
	小核	マウス骨髓	経口 3 日間	600～2,000	陽性	

X. 取扱い上の注意等に関する項目

- | | |
|--|---|
| 1. 有効期間又は
使用期限 | 使用期限：3 年（使用期限の年月は外箱に記載されています。） |
| 2. 貯法・保存条件 | 室温保存 |
| 3. 薬剤取扱い上の
注意点 | 注意－医師等の処方せんにより使用すること |
| 4. 承認条件 | なし |
| 5. 包装 | 60 カプセル（瓶入） |
| 6. 同一成分・同効薬 | 同一成分：なし
同効薬：ジドブジン（AZT）、ジダノシン(ddI)、ザルシタビン（ddC）、
ラミブジン（3TC）、硫酸アバカビル（ABC） |
| 7. 国際誕生年月日 | 1994 年 6 月 |
| 8. 製造・輸入承認
年月日及び承認番号 | ゼリットカプセル 15：1997 年 7 月 25 日、20900AMY00174000
ゼリットカプセル 20：1997 年 7 月 25 日、20900AMY00175000 |
| 9. 薬価基準収載
年月日 | 平成 9 年 7 月 25 日（1997 年 7 月 25 日） |
| 10. 効能・効果追加、
用法・用量変更追加等
の年月日及びその内容 | なし |
| 11. 再審査結果、
再評価結果公表
年月日及びその内容 | 再審査結果公表年月日：2011 年 12 月 21 日
再審査結果の内容：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。（カテゴリー 1：本剤の有効性
安全性等には特に問題ない（有用性が認められる））
「効能・効果」「用法用量」は現行の承認のと
おりで変更なし。 |

- 12. 再審査期間** 10 年間
平成 9 年（1997 年）7 月 25 日から平成 19 年（2007 年）7 月 24 日
まで
- 13. 厚生労働省薬価基** ゼリットカプセル 15：6250009M1026
準収載医薬品コード ゼリットカプセル 20：6250009M2022
- 14. 保険給付上の注意** なし

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) J.P.Horwitz : J.Org.Chem.,31:205(1966)
- 2) T-S.Lin : J.Med.Chem.,30:440(1987)
- 3) M.Rozencweig et al. : 社内資料
- 4) S.L.Spruance et al. : Ann.Intern.Med.,126:355-363(1997)
- 5) M.Rozencweig et al. : 社内資料(1995)
- 6) John M, et al. : AIDS, 15:717(2001)
- 7) Lonergan JT. et al. : 社内資料(2001)
- 8) Gerard Y, et al. : AIDS, 14:2723(2000)
- 9) 山田 兼雄ら : 化療の領域 14(11):113-135(1998)
- 10) 三浦 怜ら : 化療の領域 14(3):486-488(1998)
- 11) M.J.M.Hitchcock : Antivir.Chem.Chemother.,2:125-132(1991)
- 12) P-F.Lin et al. : Antiviral Ther., 4, 21(1999)
- 13) A.Lafeuillade et al. : AIDS Rev., 5, 80(2003)
- 14) J.M.Whitcomb et al. : J Infect Dis., 188, 992(2003)
- 15) V.Calvez et al. : Antiviral Ther., 7, 211(2002)
- 16) P.G.Hoggard et al. : Antimicrob.Agent.Chemother., 41:1231(1997)
- 17) C.A.Deminie et al. : Antimicrob.Agents Chemother., 40, 1346(1996)
- 18) S.Kaul : 社内資料(1993)
- 19) S.Kaul : 社内資料(1993)
- 20) S.Kaul : 社内資料(1993)
- 21) D.M.Grasela et al. : 社内資料(1994)
- 22) J.S.Janiszewski : 社内資料(1991)
- 23) B.Christofalo et al. : 社内資料(1995)
- 24) K.S.Stone : 社内資料(1993)
- 25) 社内資料
- 26) C.B.Tamulinas et al. : 社内資料(1989)
- 27) R.F.Pritchett et al. : 社内資料(1998)
- 28) W.J.Bartek et al. : 社内資料(1990)
- 29) C.B.Tamulinas et al. : 社内資料(1988)
- 30) B.E.Schilling et al. :社内資料(1989)
- 31) H.C.Hawkins et al. : 社内資料(1992)
- 32) B.E.Schilling et al. :社内資料(1992)
- 33) H.C.Hawkins et al. : 社内資料(1993)

- 34) H.C.Hawkins et al. : 社内資料(1993)
- 35) H.C.Hawkins et al. : 社内資料(1991)
- 36) H.C.Hawkins et al. : 社内資料(1993)
- 37) C.Becamel et al. : 社内資料(1992)
- 38) 山田 恭史ら : 社内資料(1995)
- 39) C.A.Compton et al. : 社内資料(1988)
- 40) C.A.Compton et al. : 社内資料(1988)
- 41) R.J.DuFrain et al. : 社内資料(1990)
- 42) S.M.Getman et al. : 社内資料(1992)
- 43) 社内資料

2. その他の参考文献

抗 HIV 治療ガイドライン等に関する情報リンク

国内

- ・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（2011 年 3 月
発行）

<http://www.haart-support.jp/guideline.htm>

諸外国

- ・米国 DHHS

<http://www.aidsinfo.nih.gov/default.aspx>

- ・米国 IAS-USA

<http://www.iasusa.org/guidelines/index.html>

- ・英国 BHIVA

<http://www.bhiva.org/cms1191540.asp>

- ・欧州 EACS

<http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>

X II. 参考資料

主な外国での 発売状況

国名	承認年月日
アルゼンチン	(1995 年 07 月 20 日承認取得)
オーストラリア	(1996 年 01 月 15 日承認取得)
カナダ	(1996 年 03 月 26 日承認取得)
チリ	(1996 年 04 月 24 日承認取得)
中華人民共和国	(1999 年 03 月 26 日承認取得)
コロンビア	(1997 年 03 月 07 日承認取得)
クロアチア	(1999 年 10 月 18 日承認取得)
エクアドル	(2008 年 02 月 09 日承認取得)
EU	(1996 年 03 月 08 日承認取得)
香港	(1996 年 09 月 27 日承認取得)
アイスランド	(2001 年 06 月 08 日承認取得)
韓国	(1998 年 11 月 04 日承認取得)
ニュージーランド	(1994 年 09 月 02 日承認取得)
ノルウェー	(2001 年 06 月 08 日承認取得)
ロシア	(2009 年 03 月 24 日承認取得)
セルビア	(2009 年 08 月 11 日承認取得)
南アフリカ	(1997 年 09 月 19 日承認取得)
スイス/リヒテンシュタイン	(1996 年 06 月 26 日承認取得)
台湾	(1997 年 09 月 18 日承認取得)
チュニジア	(2002 年 01 月 23 日承認取得)
トルコ	(1998 年 11 月 12 日承認取得)
アメリカ合衆国	(1994 年 06 月 24 日承認取得)

2012 年 01 月現在

XⅢ. 備考

その他の関連資料 特になし

文献請求先 ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
東京都新宿区西新宿 6-5-1
TEL 0120-093-507

製造販売元 **ブリストル・マイヤーズ株式会社**
〒163-1328東京都新宿区西新宿6-5-1

資料請求先

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部

〒163-1328 東京都新宿区西新宿 6-5-1 新宿アイランドタワー
フリーダイヤル 0120-093-507