

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 ——

## 添付文書改訂のお知らせ

2011年4月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

抗ウイルス化学療法剤  
劇薬、処方せん医薬品<sup>注</sup>  
**ビラミューン<sup>®</sup>錠200**  
**Viramune<sup>®</sup> Tablets 200**  
(ネビラピン製剤)

<sup>®</sup> = 登録商標

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

謹啓

平素は、弊社製品につきましてご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、ビラミューン<sup>®</sup>錠 200 の添付文書を厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡 (平成 23 年 3 月 22 日付) および自主改訂により下記のとおり改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

つきましては、今後の使用に際しまして遵守して頂きますようお願い申し上げます。

なお、ビラミューン錠<sup>®</sup>200 につきましては、薬事法の規定による再審査が終了し、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとされ、平成 23 年 3 月 25 日付薬食審査発 0325 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「新医薬品の再審査結果平成 22 年度 (その 4) について」にて再審査結果が公示されました。公示に基づく「効能・効果」および「用法・用量」の変更はございませんので、併せてお知らせ申し上げます。

謹言

改訂内容 ( \_\_\_\_\_ 部 追加・変更、 \_\_\_\_\_ 部 削除)

改 訂 後	改 訂 前
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (中略)</p> <p>(4) CD4 値が高く(女性：250/mm<sup>3</sup> 以上、男性：400/mm<sup>3</sup> 以上)、血漿中に HIV-1 RNA が検出される(概ね 50 copies/mL 以上)患者あるいは抗レトロウイルス剤による治療経験がない患者 (「重要な基本的注意」の項参照) (以下略)</p>	<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (中略)</p> <p>(4) CD4 値の高い患者(女性：250/mm<sup>3</sup> 以上、男性：400/mm<sup>3</sup> 以上) (「重要な基本的注意」の項参照) (以下略)</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>1) 本剤は現在国内における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること。</p> <p>2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>1) 本剤は HIV-1 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。</p> <p>(中略)</p> <p>7) 本剤の服用中は経口避妊薬又は他のホルモン療法を避妊目的に使用しないこと。「相互作用」の項参照</p> <p>(中略)</p> <p>(5) <u>CD4 値が高く (女性：250/mm<sup>3</sup> 以上、男性：400/mm<sup>3</sup> 以上)、血漿中に HIV-1 RNA が検出される (概ね 50copies/mL 以上) 患者あるいは抗レトロウイルス剤による治療経験がない患者では、CD4 値が低い患者に比べて本剤による肝機能障害の発現率が高い。このことから、CD4 値、血漿中 HIV-1 RNA コピー数の測定、治療開始時の抗レトロウイルス剤による治療経験の有無の確認を行うとともに肝機能検査を合わせて行うこと。また肝機能検査値の異常が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。</u></p> <p>(以下略)</p>	<p>3) 本剤は HIV-1 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。</p> <p>(中略)</p> <p>9) 本剤の服用中は経口避妊薬又は他のホルモン療法を避妊目的に使用しないこと。「相互作用」の項参照</p> <p>(中略)</p> <p>(5) CD4 値の高い患者 (女性：250/mm<sup>3</sup> 以上、男性：400/mm<sup>3</sup> 以上) では、低い患者に比べて本剤による肝機能障害の発現率が高いことから、CD4 の測定とともに肝機能検査を合わせて行うこと。また肝機能検査値の異常が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。</p> <p>(以下略)</p>
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>海外で実施された臨床試験のうち安全性評価対象となった 839 例中 289 例 (34.45%)、国内で実施された臨床試験のうち安全性評価対象となった 16 例中 14 例 (87.50%) に副作用が認められた。(承認時)</p> <p>国内で実施された使用成績調査のうち安全性評価対象となった 218 例中 128 例 (58.72%)、特定使用成績調査のうち安全性評価対象となった 10 例中 2 例 (20.00%) に副作用が認められた。</p> <p>また、製造販売後臨床試験のうち安全性評価対象となった 31 例中 21 例 (67.74%) に副作用が認められた。</p> <p>なお、長期使用患者に特有な副作用が多く発現する傾向は認められなかった。(再審査終了時)</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.81%) : (中略)</p> <p>2) 過敏症症候群 (頻度不明) : (中略)</p> <p>3) 肝炎 (劇症肝炎を含む)、肝機能障害 (AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、[ 装備率便 ] 等の上昇)、黄疸、肝不全 (11.40%) : (中略)</p> <p>4) 顆粒球減少、うつ病、幻覚、錯乱、脱水症、心筋梗塞、出血性食道潰瘍、全身痙攣、骨髄炎 (3.77%) : (中略)</p> <p>5) アナフィラキシー様症状 (0.36%) : (中略)</p>	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>海外で実施された臨床試験のうち安全性評価対象となった 839 例中 289 例 (34.45%) に副作用が認められた。(承認時)</p> <p><b>(1) 重大な副作用 (頻度不明)</b></p> <p>1) 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) : (中略)</p> <p>2) 過敏症症候群 : (中略)</p> <p>3) 肝炎 (劇症肝炎を含む)、肝機能障害 (AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、[ 装備率便 ] 等の上昇)、黄疸、肝不全 : (中略)</p> <p>4) 顆粒球減少、うつ病、幻覚、錯乱、脱水症、心筋梗塞、出血性食道潰瘍、全身痙攣、骨髄炎 : (中略)</p> <p>5) アナフィラキシー様症状 : (中略)</p>

改 訂 後				改 訂 前			
(2) その他の副作用				(2) その他の副作用			
	5%以上、 頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満		5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
循環器		潮紅、頬脈、心悸亢進	起立性低血 圧、肺塞栓症	循環器		潮紅、頬脈、心悸亢進、 起立性低血圧、肺塞栓症	
消化器	嘔気 (5.39%)	下痢、嘔吐、消化不 良、腹痛、潰瘍性口内 炎、食欲不振、鼓腸放 屁、血清アミラーゼ上 昇、便秘、歯肉炎、胃 炎、口渇	唾液増加、嘔 下障害、胃潰 瘍(出血性)、 直腸出血、食 欲亢進、膵 炎、直腸障害	消化器	嘔気 (5.4%)	下痢、嘔吐、消化不良、 腹痛、潰瘍性口内炎、食 欲不振、鼓腸放屁、血清 アミラーゼ上昇、 便秘、歯肉炎、唾液増 加、嘔下障害、胃潰瘍(出 血性)、直腸出血、食欲亢 進、膵炎、胃炎、口渇、 直腸障害	
精神神 経系		傾眠、頭痛、めまい、 神経過敏、不眠症、思 考異常、激越、緊張亢 進、感情不安定、不随 意筋収縮、末梢神経障 害、知覚減退、運動過 多、不安、異夢、記憶 力低下	偏頭痛、眩 暈、昏迷、言 語障害、神経 障害、多幸 症、感情鈍 麻、悪夢、イ ンポテン ス、リビドー減 退、精神運動 発達障害、攻 撃性反応	精神神 経系	傾眠 (5.4%)	頭痛、めまい、神経過 敏、不眠症、思考異常、 激越、緊張亢進、感情不 安定、不随意筋収縮、末 梢神経障害、知覚減退、 運動過多、不安、異夢、 偏頭痛、眩暈、昏迷、言 語障害、神経障害、多幸 症、記憶力低下、感情鈍 麻、悪夢、インポテン ス、リビドー減退、精神 運動発達障害、攻撃性反 応	
皮膚	発疹 (12.93%) 、 <u>斑状丘 疹性皮疹</u>	そう痒、皮膚疾患、脱 毛、湿疹、 <u>紅斑性発疹</u>	紫斑、 <u>皮膚剝 離</u> 、 <u>皮膚変色</u>	皮膚	発疹 (11.0%)	そう痒、紫斑、皮膚疾 患、皮膚剝離、皮膚変 色、脱毛、湿疹	斑状丘疹性 皮疹、紅斑 性発疹
感覚器		味覚倒錯、感覚異常、 結膜炎、視力異常、羞 明	味覚喪失、耳 鳴、眼球乾燥	感覚器		味覚倒錯、味覚喪失、感 覚異常、結膜炎、視力異 常、羞明、耳鳴、眼球乾 燥	
肝臓			肝腫、胆嚢炎	肝臓		肝腫、胆嚢炎	
腎臓		腎機能異常	低リン酸血 症、乏尿、尿 細管障害	腎臓		低リン酸血症、乏尿、尿 細管障害	腎機能異常
血液		貧血、リンパ節症	好酸球増加	血液		貧血、リンパ節症	好酸球増加
筋・骨 格		CK(CPK)上昇、筋肉 痛、関節痛	筋力低下	筋・骨 格		CK(CPK)上昇、筋肉痛、関 節痛、筋力低下	
呼吸器		咳、咽頭炎、上気道 炎、呼吸困難		呼吸器		咳、咽頭炎、上気道炎、 呼吸困難	
その他	発熱 (5.83%)	疲労、多汗、悪寒、倦 怠感、体重減少、疼 痛、顔面浮腫、胸痛、 副鼻腔炎、背部痛、ほ てり、頻尿、高トリグ リセライド血症	アレルギー反 応、インフル エンザ様症候 群、虚血性壊 死、月経異 常、膿瘍、尿 路感染、寄生 虫感染、モニ リア症、中耳 炎、単純疱 疹、鼻出血、 鼻炎、人格障 害、光線過敏 性反応、神経 炎	その他	疲労 (5.0%)	発熱、多汗、悪寒、倦 怠感、体重減少、疼痛、顔 面浮腫、胸痛、副鼻腔 炎、アレルギー反応、背 部痛、ほてり、頻尿、イ ンフルエンザ様症候群、 虚血性壊死、高トリグ リセライド血症、月経異 常、膿瘍、尿路感染、寄 生虫感染、モニリア症、 中耳炎、単純疱疹、鼻出 血、鼻炎、人格障害、光 線過敏性反応、神経炎	

改 訂 後	改 訂 前
<p><b>【臨床成績】</b>            主な臨床試験成績を以下に示す。なお、本剤の承認された用法・用量は維持量として1日400mgである。</p> <p><b>1. 国内臨床試験成績<sup>3)</sup></b>            HIV RNA 量が<math>1 \times 10^3</math>copies/mL以上の患者で、CD4陽性細胞数が<math>500/\text{mm}^3</math>以下のHIV-1感染患者31例を対象に多施設共同オープン試験を実施した。投与方法は最初の2週間はネビラピン200mg/日、3週間目からは朝夕の2回にネビラピン200mgを内服し、24週間観察した。その結果、HIV RNA コピー量は投与2週間後の時点で急激に減少しそれ以降400 copies/mL付近を24週まで推移した。CD4陽性細胞は投与2週間後では平均43.5%増加し、投与4週後では平均57.3%増加した。投与8週後から24週後の各時点の変化率は約81%から106%の増加であった。</p> <p><b>2. 海外臨床試験成績<sup>4~5)</sup></b>            1) 既にヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤による治療を受けており、CD4陽性細胞数が<math>350/\text{mm}^3</math>以下のHIV-1感染患者398例を対象に「ジドブジン600mg/日+ジダノシン400mg/日」又は「ネビラピン400mg/日+ジドブジン600mg/日+ジダノシン400mg/日」を二重盲検法により48週間投与した。その結果、投与40~48週におけるCD4陽性細胞数の平均変化量において3剤併用群は2剤併用群に比し有意な増加が認められた。また、HIV RNA量も同様に3剤併用群は2剤併用群に比し有意な減少を示した。            2) (以下略)</p>	<p><b>【臨床成績】</b>  <b>1. 臨床効果<sup>3~4)</sup></b>            日本人における臨床試験は現在進行中のため、参考までに海外で実施された主な臨床試験成績を以下に示す。なお、本剤の承認された用法・用量は維持量として1日400mgである。            1) 既にヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤による治療を受けており、CD4陽性細胞数が<math>350/\text{mm}^3</math>以下のHIV-1感染患者398例を対象に「ジドブジン600mg/日+ジダノシン400mg/日」又は「ネビラピン400mg/日+ジドブジン600mg/日+ジダノシン400mg/日」を二重盲検法により48週間投与した。その結果、投与40~48週におけるCD4陽性細胞数の平均変化量において3剤併用群は2剤併用群に比し有意な増加が認められた。また、HIV RNA量も同様に3剤併用群は2剤併用群に比し有意な減少を示した。            2) (以下略)</p>
<p>(全て削除)</p>	<p><b>【承認条件】</b>            1. 本剤を使用する場合は、皮疹に留意して、皮疹等の副作用が発生した場合には必ず副作用報告を行うよう、また、治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、本剤に関する科学的なデータを収集中であること等について患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。            2. 臨床試験、あるいは市販後の使用において、重篤な有害事象が発生した際には速やかに報告を行うこと。            3. 臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的(3カ月に1回程度を目途)に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。            4. 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。            5. 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p><b>【主要文献】</b></p> <p>1) Lamson M J et al : Abstract, Amer. Assoc. Pharm. Sci. Annual Meeting. Miami. FL. Nov 5-9, 1995</p> <p>2) 米国添付文書</p> <p>3) 増田剛太ほか：化学療法の領域 <b>20</b> (3) , 113, 2004</p> <p>4) D' Aquila R T et al : Annals of Internal Medicine <b>124</b>, 1019, 1996</p> <p>5) Montaner J S G. et al : JAMA <b>279</b> (12) , 930, 1998</p> <p>6) Richman D et al : Antimicrob. Agents Chemother. <b>35</b>, 305, 1991</p> <p>7) Cohen K A et al : J. Biol. Chem. <b>266</b>, 14670, 1991</p> <p>8) Kopp E B et al : Nucleic Acids Res. <b>19</b> (11) , 3035, 1991</p> <p>9) Merluzzi V J et al : Science <b>250</b>, 1411, 1990</p> <p>10) Richman D et al : Proc. Natl. Acad. Sci. USA <b>88</b>, 11241, 1991</p>	<p><b>【主要文献】</b></p> <p>1) Lamson M J et al : Abstract, Amer. Assoc. Pharm. Sci. Annual Meeting. Miami. FL. Nov 5-9, 1995</p> <p>2) 米国添付文書</p> <p>3) D' Aquila R T et al : Annals of Internal Medicine <b>124</b>, 1019, 1996</p> <p>4) Montaner J S G. et al : JAMA <b>279</b> (12) , 930, 1998</p> <p>5) Richman D et al : Antimicrob. Agents Chemother. <b>35</b>, 305, 1991</p> <p>6) Cohen K A et al : J. Biol. Chem. <b>266</b>, 14670, 1991</p> <p>7) Kopp E B et al : Nucleic Acids Res. <b>19</b> (11) , 3035, 1991</p> <p>8) Merluzzi V J et al : Science <b>250</b>, 1411, 1990</p> <p>9) Richman D et al : Proc. Natl. Acad. Sci. USA <b>88</b>, 11241, 1991</p>

## 改訂理由

<p>&lt;厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡(平成 23 年 3 月 22 日付)に基づく改訂&gt;</p> <p><b>慎重投与および重要な基本的注意の HIV-1 RNA に関する記載追加：</b> 肝機能障害の発現が高くなると考えられる患者の状態（血漿中 HIV-1 RNA 閾値および抗レトロウイルス剤による治療経験の有無）を追加いたしました。</p> <p>&lt;薬食審査発 0325 第 1 号(平成 23 年 3 月 25 日付) 再審査結果公示に基づく改訂&gt;</p> <p><b>重要な基本的注意の一部削除：</b> 本剤の国内臨床試験での科学的なデータが集積されたことおよび長期投与による影響に関する情報の審査が実施されたことから、該当項目を削除いたしました。</p> <p><b>副作用の発生状況概要ならびに発生頻度の変更：</b> 再審査対象となった使用成績調査、特定使用成績調査および市販後臨床試験の調査症例の成績を合算し、日本人の発生頻度の集計を行いました。</p> <p><b>国内臨床試験成績の追加：</b> 市販後臨床試験において得られた有効性の結果を追加いたしました。また、参照文献は主要文献 3) として追加いたしました。</p> <p><b>承認条件の削除：</b> 再審査において全ての承認条件が満たされたと判断されたため、削除いたしました。</p>
--

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.198 (2011 年 4 月中旬発送予定)」に掲載されます。

P. 6～8 に改訂後の【使用上の注意】全文を記載しておりますので、合わせてご参照ください。

## 【警告】

### (1)皮膚障害

本剤の投与により、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、過敏症候群を含め、重篤で致死的な皮膚障害が発現することがあるので、次の事項に注意すること。

- 1)本剤による発疹は、投与開始後概ね18週までに(重篤な発疹は投与開始後概ね6週までに)発現する人が多いので、当該期間中は特に観察を十分に行うこと。
- 2)重篤な発疹、又は以下の症状を伴う発疹が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。  
発熱、水疱、口内病変、結膜炎、顔面や四肢等の腫脹、筋肉痛、関節痛、又は全身倦怠感  
なお、必要に応じ、専門医を受診させるなど適切な処置を行うこと。
- 3)投与中止後も症状が増悪するおそれがあるので、患者の状態を十分観察すること。
- 4)本剤の投与により重篤な発疹、又は全身症状を伴う発疹が発現した患者には、再投与しないこと。

### (2)肝機能障害

本剤の投与により、肝不全などの重篤で致死的な肝機能障害が発現することがあるので、次の事項に注意すること。

- 1)投与開始に際しては肝機能検査を含む臨床検査を実施し、更に投与開始後6カ月間は少なくとも1カ月に1回、定期的かつ必要に応じて肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- 2)異常が認められた場合(γ-GTPを除く)には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3)投与中止後も症状が増悪するおそれがあるので、患者の状態を十分観察すること。
- 4)本剤の投与により肝機能障害が発現した患者には再投与しないこと。

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)本剤の投与により重篤な発疹、又は全身症状を伴う発疹が発現した患者(「警告」の項参照)
- (3)重篤な肝機能障害のある患者
- (4)本剤の投与により肝機能障害が発現した患者(「警告」の項参照)
- (5)ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (6)経口避妊薬を投与中の患者(避妊を目的とするホルモン療法も含む)(「相互作用」の項参照)

## 【効能・効果】

### HIV-1感染症

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1)無症候性HIV感染症に関する治療開始の指標はCD4リンパ球数500/mm<sup>3</sup>以下もしくはHIV RNA量5000copies/mL(RT-PCR法)以上との国際的な勧告がある。従って、本剤の使用にあたってはCD4リンパ球数及びHIV RNA量を確認すること。
- (2)ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗HIV薬と併用すること。

#### 【用法・用量】

通常、成人にはネビラピンとして1回200mgを1日1回、14日間経口投与する。その後、維持量として1日400mgを2回に分割して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)本剤は少なくとも1種類の抗レトロウイルス剤(ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤又はHIVプロテアーゼ阻害剤)と必ず併用投与し、単独投与しないこと。  
[単独投与すると、いずれの症例においても本剤に耐性を示すウイルスが急速に出現することが報告されている。](「重要な基本的注意」の項参照)

- (2)HIV治療に対して種々の国際的なガイドラインが出されており、現時点では、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤である本剤でHIV治療を行う際には、2種類のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との併用が推奨されている。

[ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との2剤併用(ネビラピン+ジドブジン)より、3剤併用(ネビラピン+ジドブジン+ジダノシン)で優れた臨床効果が得られている。]

- (3)ネビラピンは他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤と交叉耐性を示すことがある。  
[非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対して交叉耐性を示すHIVウイルス株が認められたとの報告がある。]
- (4)本剤の投与は1日200mgより開始し、1日400mgの維持量に増量するが、発疹が発現した場合には、発疹が完治するまで本剤の投与量を増量しないこと。
- (5)7日間以上本剤を中止した患者に対して投与を再開する場合には、導入期の用法・用量から始めること。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)肝機能障害又はその既往歴のある患者  
[肝機能障害を増悪させることがある。また、本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。](薬物動態の項参照)
- (2)腎障害又はその既往歴のある患者  
[本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。](薬物動態の項参照)
- (3)HIVプロテアーゼ阻害剤を投与中の患者  
[併用投与により、これらの薬剤の血中濃度が低下した(AUCの低下：インジナビル28%、サキナビル24%、リトナビル10%)との報告がある。](「相互作用」の項参照)
- \* (4)CD4値が高く(女性：250/mm<sup>3</sup>以上、男性：400/mm<sup>3</sup>以上)、血漿中にHIV-1 RNAが検出される(概ね50copies/mL以上)患者あるいは抗レトロウイルス剤による治療経験がない患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- (5)女性の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- (6)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)
- (7)小児等(「小児等への投与」の項参照)
- (8)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

### 2. 重要な基本的注意

- \* (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-1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。
  - 2)本剤の主な副作用は発疹であること。本剤による発疹は投与開始後概ね18週までに(重篤な発疹は投与開始後概ね6週までに)発現しているため、当該期間中は特に注意すること。また、発疹が発現した場合には、直ちに担当医に報告すること。
  - 3)本剤の投与により、肝不全などの重篤な肝機能障害の発現が報告されていること。
  - 4)本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への感染の危険性を減少させることは明らかでないこと。
  - 5)本剤を処方どおり毎日服用すること。また、医師の指示なしに用量を変更しないこと。さらに、服用し忘れた場合には、気づいたときにすぐに服用し、決して次回服用時に2回量を服用しないこと。
  - 6)本剤は他の薬剤と相互作用を示す可能性があるため、他の薬剤の服用の有無について担当医に報告すること。(「相互作用」の項参照)
  - 7)本剤の服用中は経口避妊薬又は他のホルモン療法を避妊目的に使用しないこと。(「相互作用」の項参照)
- (2)本剤による治療を開始する前に、併用する個々の抗レトロウイルス剤に関する製品情報を必ず確認すること。
- (3)抗レトロウイルス療法により得られる便益の持続時間は限られているため、本剤による治療中に疾患の進展が認められた場合には、他の抗レトロウイルス療法への変更を考慮すること。

(4) 避妊が目的でないホルモン療法(経口避妊薬を含む)を受けている患者においては、ホルモン療法の治療効果を確認すること。〔相互作用〕の項参照)

\* (5) CD4値が高く(女性：250/mm<sup>3</sup>以上、男性：400/mm<sup>3</sup>以上)、血漿中にHIV-1 RNAが検出される(概ね50copies/mL以上)患者あるいは抗レトロウイルス剤による治療経験がない患者では、CD4値が低い患者に比べて本剤による肝機能障害の発現率が高い。このことから、CD4値、血漿中HIV-1 RNAコピー数の測定、治療開始時の抗レトロウイルス剤による治療経験の有無の確認を行うとともに肝機能検査を合わせて行うこと。また肝機能検査値の異常が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

(6) 発疹の副作用の発現に伴って肝機能障害の副作用が発現する症例が報告されているので、発疹があらわれた患者では肝機能検査も合わせて行うこと。

(7) 女性の患者では、本剤による発疹や発疹に伴う肝機能障害の発現率が高いことから、本剤を女性に投与する場合は、発疹や肝機能障害の発現に十分注意すること。

(8) 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(9) 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染(マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

### 3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A及びCYP2Bで代謝される。

#### (1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)	併用によりケトコナゾールの血中濃度が低下し(AUCの低下：63%、Cmaxの低下：40%)、また本剤の血中濃度が上昇(15~28%)したとの報告があるので、併用しないこと。	本剤はCYP3Aを誘導し、また代謝される(自己誘導)が、ケトコナゾールは当該酵素の阻害剤である。
経口避妊薬(避妊を目的とするホルモン療法も含む) 1) エチニルエストラジオール 2) ノルエチンドロン	本剤が経口避妊薬の血中濃度を低下させることがあるので、併用しないこと。(併用により、エチニルエストラジオールのAUCが20%、Cmaxが6%それぞれ低下、また、ノルエチンドロンのAUCが19%、Cmaxが16%それぞれ低下したとの報告がある。)	機序不明

#### (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
HIVプロテアーゼ阻害剤 1) インジナビル 2) サキナビル 3) リトナビル 4) ホスアンプレナビル	これらの薬剤の血中濃度が低下した(AUCの低下：インジナビル28%、サキナビル24%、リトナビル10%、Cmaxの低下：インジナビル11%、サキナビル28%、リトナビル10%、Cminの低下：インジナビル38%、リトナビル9%)との報告があるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。また、本剤200mg 1日2回とホスアンプレナビル1400mg 1日2回を併用した場合、ホスアンプレナビルについては、活性代謝物であるアンプレナビルの血中濃度が低下し(AUC33%、Cmax25%、Cmin35%)、本剤の血中濃度が上昇した(AUC29%、Cmax25%、Cmin34%)との報告があるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤はCYP3Aを誘導し、また代謝される(自己誘導)が、これらの薬剤は当該酵素により代謝される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A酵素阻害剤 1) シメチジン 2) マクロライド系抗生物質 3) イトラコナゾール	本剤の定常状態におけるCminが上昇したとの報告(シメチジンとの併用：7%、マクロライド系抗生物質との併用：12%、イトラコナゾールとの併用：17%)があるので、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、副作用の発現に注意し、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤はCYP3Aを誘導し、また代謝される(自己誘導)が、シメチジン、マクロライド系抗生物質及びイトラコナゾールは当該酵素の阻害剤であり、リファンピシン等は当該酵素の誘導剤である。また、セイヨウトグリソウに含有される成分が、当該酵素を誘導するとの報告がある。上記以外にも、併用薬剤がCYP3Aで代謝を受ける薬剤である場合には相互に影響を受ける可能性が考えられる。
CYP3A酵素誘導剤 1) リファンピシン 2) リファブチン	リファンピシンとの併用において定常状態における本剤のAUCが58%、Cmaxが50%、Cminが68%低下したとの報告がある。またリファブチンとの併用において有意ではないが定常状態におけるリファブチンのAUCが12%増加し、Cminは3%低下し、Cmaxは有意に20%増加したとの報告がある。リファブチンの活性代謝物濃度に変化は見られなかった。また、本剤の全身クリアランスが9%増加した。以上のことから併用の開始、用量の変更並びに中止時には、副作用の発現に注意し、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	
セイヨウトグリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウトグリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	
他のCYP3A酵素で代謝を受ける薬剤	併用薬剤の血中濃度又は本剤の血中濃度が変動するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	
ワルファリン	血液凝固時間が変化することがあるので、プロトロンビン時間の変化に十分注意すること。	本剤はCYP3Aによるワルファリン(R-ワルファリン)の代謝に影響を与える可能性が考えられる。

### \* 4. 副作用

海外で実施された臨床試験のうち安全性評価対象となった839例中289例(34.45%)、国内で実施された臨床試験のうち安全性評価対象となった16例中14例(87.50%)に副作用が認められた。(承認時)

国内で実施された使用成績調査のうち安全性評価対象となった218例中128例(58.72%)、特定使用成績調査のうち安全性評価対象となった10例中2例(20.00%)に副作用が認められた。

また、製造販売後臨床試験のうち安全性評価対象となった31例中21例(67.74%)に副作用が認められた。

なお、長期使用患者に特有な副作用が多く発現する傾向は認められなかった。(再審査終了時)

#### (1) 重大な副作用

1) **中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.81%)**：これらの重篤な発疹は本剤投与開始後概ね6週までに発現するケースが多いので、この期間には特に観察を十分に行い、重篤な発疹、又は以下の症状を伴う発疹が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。また、このような患者には再投与しないこと。

発熱、水疱、口内病変、結膜炎、顔面や四肢等の腫脹、筋肉痛、関節痛、又は全身倦怠感

なお、必要に応じ、専門医を受診させるなど適切な処置を行うこと。また、投与中止後も症状が悪化するおそれがあるので患者の状態を十分観察すること。

2) **過敏症候群(頻度不明)**：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球

増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状(薬剤性過敏症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

- 3) 肝炎(劇症肝炎を含む)、肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、AI-P、総ビリルビン等の上昇)、黄疸、肝不全(11.40%)：定期的、かつ必要に応じて検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。
- 4) 顆粒球減少、うつ病、幻覚、錯乱、脱水症、心筋梗塞、出血性食道潰瘍、全身痙攣、髄膜炎(3.77%)：これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) アナフィラキシー様症状(0.36%)：アナフィラキシー様症状(発疹、蕁麻疹、血管浮腫等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上、 頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器		潮紅、頻脈、心悸亢進	起立性低血圧、肺塞栓症
消化器	嘔気 (5.39%)	下痢、嘔吐、消化不良、腹痛、潰瘍性口内炎、食欲不振、鼓腸放屁、血清アミラーゼ上昇、便秘、歯肉炎、胃炎、口渇	唾液増加、嚥下障害、胃潰瘍(出血性)、直腸出血、食欲亢進、膵炎、直腸障害
精神神経系		傾眠、頭痛、めまい、神経過敏、不眠症、思考異常、激越、緊張亢進、感情不安定、不随意筋収縮、末梢神経障害、知覚減退、運動過多、不安、異夢、記憶力低下	偏頭痛、眩暈、昏迷、言語障害、神経障害、多幸症、感情鈍麻、悪夢、インポテンス、リビドー減退、精神運動発達障害、攻撃性反応
皮膚	発疹 (12.93%)、 斑状丘疹 性皮膚疹	そう痒、皮膚疾患、脱毛、湿疹、紅斑性発疹	紫斑、皮膚剝離、皮膚変色
感覚器		味覚倒錯、感覚異常、結膜炎、視力異常、羞明	味覚喪失、耳鳴、眼球乾燥
肝臓			肝腫、胆嚢炎
腎臓		腎機能異常	低リン酸血症、乏尿、尿細管障害
血液		貧血、リンパ節症	好酸球増加
筋・骨格		CK(CPK)上昇、筋肉痛、関節痛	筋力低下

	5%以上、 頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
呼吸器		咳、咽頭炎、上気道炎、呼吸困難	
その他	発熱 (5.83%)	疲労、多汗、悪寒、倦怠感、体重減少、疼痛、顔面浮腫、胸痛、副鼻腔炎、背部痛、ほてり、頻尿、高トリグリセライド血症	アレルギー反応、インフルエンザ様症候群、虚血性壊死、月経異常、膿瘍、尿路感染、寄生虫感染、モニリア症、中耳炎、単純疱疹、鼻出血、鼻炎、人格障害、光線過敏性反応、神経炎

5. 高齢者への投与

一般に、高齢者では生理機能(肝機能、腎機能)が低下しているので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 動物実験(ラット、ウサギ)において、以下のことが報告されているので、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

1) ラットの受胎能及び一般生殖能試験において、50mg/kg以上で交尾率、妊娠率、着床数及び生存胎児数の低下、着床前死亡率及び吸収胚率の上昇、新生児数減少と生後体重の増加抑制がみられた。

2) ラット及びウサギの胎児器官形成期投与試験において、催奇形性は認められなかったが、高用量群(50mg/kg及び300mg/kg)で母動物及び胎児に体重低下や生存胎児数の減少がみられた。

3) ラットの周産期及び授乳期投与試験では、100mg/kgで母動物は18匹中16匹が死亡した(一般状態の悪化による切迫屠殺を含む)。40mg/kgでは次世代児の体重、4日生存率、離乳率の低下がみられ、その生殖能にも影響が認められた。

(2) 母乳中へ移行することが認められているので、本剤服用中は授乳を避けさせること。

7. 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)。

8. 過量投与

(1) 症状

本剤の過量服用により浮腫、結節性紅斑、疲労、発熱、頭痛、不眠、嘔気、肺浸潤、発疹、眩暈、嘔吐、トランスアミナーゼ値上昇、体重減少の発現が報告されている。

(2) 処置

過量服用の場合には、一般的な胃洗浄、支持療法、対症療法を行うこと。

9. その他の注意

ラット及びマウスに長期投与したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの試験成績がある。