

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 に準拠して作成



剤	形	ストックリン [®] 錠 200mg：フィルムコーティング錠 ストックリン [®] 錠 600mg：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		ストックリン [®] 錠 200mg：1錠中にエファビレンツ 200mg を含有 ストックリン [®] 錠 600mg：1錠中にエファビレンツ 600mg を含有
一般名		和名：エファビレンツ（JAN） 洋名：Efavirenz（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		ストックリン [®] 錠 200mg 製造販売承認年月日：2009年3月12日 薬価基準収載年月日：2009年9月18日 発売年月日：2009年11月20日 ストックリン [®] 錠 600mg 製造販売承認年月日：2008年4月3日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：2008年6月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名		製造販売元： MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先		TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口		MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.msconnect.jp/

本IFは2019年3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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <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 記載要項 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	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 用法及び用量.....	11
II. 名称に関する項目	3	3. 臨床成績.....	12
1. 販売名.....	3	VI. 薬効薬理に関する項目	15
2. 一般名.....	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	15
3. 構造式又は示性式.....	3	2. 薬理作用.....	15
4. 分子式及び分子量.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	17
5. 化学名（命名法）.....	4	1. 血中濃度の推移・測定法.....	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ.....	19
7. CAS登録番号.....	4	3. 吸収.....	20
III. 有効成分に関する項目	5	4. 分布.....	20
1. 物理化学的性質.....	5	5. 代謝.....	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	6. 排泄.....	23
3. 有効成分の確認試験法.....	6	7. トランスポーターに関する情報.....	24
4. 有効成分の定量法.....	6	8. 透析等による除去率.....	24
IV. 製剤に関する項目	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
1. 剤形.....	7	1. 警告内容とその理由.....	25
2. 製剤の組成.....	7	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	25
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	8	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由.....	25
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由.....	25
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	5. 慎重投与内容とその理由.....	26
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法.....	26
7. 溶出性.....	8	7. 相互作用.....	30
8. 生物学的試験法.....	9	8. 副作用.....	37
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	9	9. 高齢者への投与.....	40
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	9	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	41
11. 力価.....	9	11. 小児等への投与.....	41
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	9	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	42
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な 容器に関する情報.....	10		
14. その他.....	10		

13. 過量投与.....	42	XI. 文献.....	51
14. 適用上の注意.....	43	1. 引用文献.....	51
15. その他の注意.....	43	2. その他の参考文献.....	51
16. その他.....	43	XII. 参考資料.....	52
IX. 非臨床試験に関する項目.....	44	1. 主な外国での発売状況.....	52
1. 薬理試験.....	44	2. 海外における臨床支援情報.....	54
2. 毒性試験.....	44	XIII. 備考.....	56
X. 管理的事項に関する項目.....	48	その他の関連資料.....	56
1. 規制区分.....	48		
2. 有効期間又は使用期限.....	48		
3. 貯法・保存条件.....	48		
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	48		
5. 承認条件等.....	48		
6. 包装.....	48		
7. 容器の材質.....	48		
8. 同一成分・同効薬.....	49		
9. 国際誕生年月日.....	49		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	49		
11. 薬価基準収載年月日.....	49		
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.....	49		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	50		
14. 再審査期間.....	50		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	50		
16. 各種コード.....	50		
17. 保険給付上の注意.....	50		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エファビレンツは、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.によって見いだされた非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor:NNRTI）である。本剤はヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）の逆転写酵素を阻害することによって、ウイルスの増殖を抑制する。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（nucleoside reverse transcriptase inhibitor:NRTI）と比べ逆転写酵素に対する阻害様式が異なり、逆転写酵素の基質結合部位近傍に結合し、逆転写酵素活性を非競合的に阻害する。なお、本剤は HIV-2 の逆転写酵素及びヒト DNA ポリメラーゼを阻害しない。

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.は、HIV プロテアーゼ阻害剤（protease inhibitor:PI）と並行して逆転写酵素阻害剤の研究を進め、1992 年に効果の優れたエファビレンツを創製した。米国において、1994 年から DuPont Merck Pharmaceuticalni 社により開発が開始され、1998 年 6 月 11 日に FDA へ申請した。優先審査の指定を受け、1998 年 9 月 17 日に承認された。現在は Bristol-Myers Squibb 社が Sustiva^{®1)} の製品名で発売している。米国、カナダ、一部の欧州では Bristol-Myers Squibb 社が Sustiva^{®1)} の製品名で販売し、それ以外の地域では、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.によって Stocrin[®]の製品名で発売されている。

外国ではエファビレンツを含有する製剤として、50mg、100mg、及び 200mg を含有するカプセル剤、30mg/mL を含有する内用液剤並びに 300mg 及び 600mg を含有する錠剤が承認されている（2007 年）。

ストックリン[®]カプセル 200 は、日本において 1999 年 6 月 29 日にオーファンドラッグの指定を受け、米国で得られた非臨床試験及び臨床試験のデータをもとに、1999 年 9 月 10 日に輸入承認された。

ストックリン[®]カプセル 200 の承認されている用量は、成人の HIV-1 感染患者に対して通常 1 日 1 回 600mg 経口投与であり、0 号サイズのカプセルを 1 日 3 カプセル服用する。患者の服薬時の負担軽減を目的としてエファビレンツを 600mg 含有する錠剤の導入を検討し、安定性試験、生物学的同等性試験などを実施し、ストックリン[®]錠 600mg はストックリン[®]カプセル 200 の 3 カプセルと生物学的に同等であることが確認でき、安全性も確認できたことからストックリン[®]カプセル 200 の剤形追加として申請し、2008 年 4 月 3 日に製造販売承認された。また、ストックリン[®]錠 200mg が 2009 年 3 月に追加承認された。

^{®1)} : 登録商標

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 1 日 1 回 600mg を服薬する。食事の有無にかかわらず投与できる。精神神経系症状の副作用対策のため、就寝前の投与が推奨される。
- (2) ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）や HIV プロテアーゼ阻害剤（PI）と異なる作用機序を有する抗 HIV 薬である。
- (3) NRTI や PI との併用で優れた血漿中ウイルス量減少効果を示す。

I. 概要に関する項目

- (4) 早期の耐性出現を防止するため、本剤による治療は、単独で投与せずに、患者に未投与の 1 種類以上の抗レトロウイルス薬（NRTI または PI）との併用により開始すること。

例）：本剤+ABC/3TC（ABC：アバカビル、3TC：ラミブジン）

本剤+TDF/FTC（TDF：テノホビル、FTC：エムトリシタビン）

- (5) 本剤は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI：ネビラピン、デラビルジン）と交差耐性を示すことが多い。NRTI とは標的結合部位が異なるので、交差耐性の可能性は低い。PI とは標的酵素が異なるため、両薬剤間の交差耐性の可能性は低い。

- (6) 本剤に関連した最も注意すべき有害事象は、発疹及び精神神経系症状である。

- (7) 高頻度で報告された薬剤投与に関連のある重症度が中等度以上の有害事象は、斑状丘疹性皮膚疹・紅斑を含む発疹（13.1%）、嘔気（10.4%）、めまい（9.2%）、下痢（6.8%）、頭痛（6.3%）、不眠（6.1%）、疲労（5.6%）及び集中力障害（5.3%）であった（比較対照臨床試験にてプロテアーゼ阻害剤もしくはヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との併用により本剤 1 日 600mg を投与された海外症例 413 例）。（承認申請時）

国内使用成績調査において、総症例 1,703 例中 924 例（54.3%）に、2,114 件の副作用が認められた。主なものは、高脂血症 174 例（10.2%）、浮動性めまい 154 例（9.0%）、発疹 115 例（6.8%）、肝機能異常 86 例（5.1%）、 γ -GTP 増加 85 例（5.0%）、血中トリグリセリド増加 71 例（4.2%）、不眠症 63 例（3.7%）、肝障害 62 例（3.6%）、薬疹 55 例（3.2%）、高トリグリセリド血症 50 例（2.9%）、貧血 42 例（2.5%）、悪心 41 例（2.4%）、感覚鈍麻 35 例（2.1%）であった。（再審査終了時）

- (8) 重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%未満）、肝不全（頻度不明）、QT 延長（頻度不明）が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ストックリン[®]錠 200mg

ストックリン[®]錠 600mg

(2) 洋名

STOCRIN[®] Tablets 200mg

STOCRIN[®] Tablets 600mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エファビレンツ（JAN）

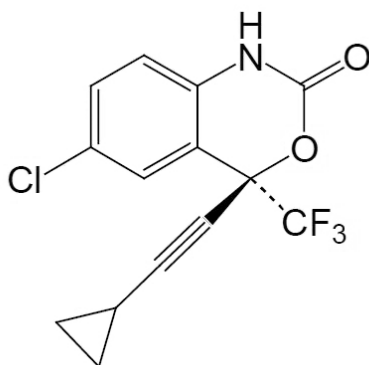
(2) 洋名（命名法）

Efavirenz（JAN, INN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₉ClF₃NO₂

分子量：315.67

II. 名称に関する項目

5. 化学名 (命名法)

(-)-(S)-6-Chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluoromethyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-one (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : EFV、DMP266、L-743,726 または SB706

治験番号 : DMP266

7. CAS 登録番号

CAS No. : 154598-52-4

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～微帯赤白色の粉末

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
中鎖脂肪酸トリグリセライド	213	溶けやすい
ダイズ油	82	やや溶けやすい
サフラワーオイル	77	やや溶けやすい
ポリエチレングリコール 400	420	溶けやすい
プロピレングリコール	368	溶けやすい
ポリソルベート 80	150	溶けやすい
メタノール	725	溶けやすい
エタノール	663	溶けやすい
2-プロパノール	598	溶けやすい
水	0.009	ほとんど溶けない

(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：130～136℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=10.2

(6) 分配係数

logP=5.4 (1-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：-89.0～-99.0°（脱水物及び脱溶媒物に換算したもの 0.6g、メタノール、100mL、100mm）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：外観、有効成分の定量、分解物の定量、水分

(1) 長期保存試験

保存条件：25°C/60%RH、暗所

保存形態：二重ポリエチレン袋入りファイバードラム

保存期間：3年間

結 果：変化は認められなかった。

(2) 加速試験

保存条件：40°C/75%RH、暗所

保存形態：二重ポリエチレン袋入りファイバードラム

保存期間：6カ月

結 果：変化は認められなかった。

(3) 光安定性試験

保存条件：白色蛍光ランプ 120 万 lux・hr 及び近紫外線蛍光ランプ 200W・h/m²

保存形態：無包装（透明プラスチック包装にて皿上に保存）

保存期間：6日間

結 果：脱色が認められた。

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) 液体クロマトグラフ法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目






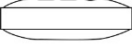
1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：

ストックリン®錠 200mg	フィルムコーティング錠
ストックリン®錠 600mg	

性状：

販売名	外形			重量	外観色調
	表面	裏面	側面		
ストックリン® 錠 200mg				約 0.416g	円形 黄色
	直径：11.1mm		厚さ：4.3mm		
ストックリン® 錠 600mg				約 1.23g	長円形 黄色
	直径：19mm、短径：9.5mm		厚さ：7.5mm		

(2) 製剤の物性

製剤中のエファビレンツの粒子径は、レーザー回折式粒度分布計により粒子径分布を測定するとき、累積 50%径は 1.7~14 μ m であり、累積 90%径は 8~35 μ m である。

(3) 識別コード

ストックリン®錠 200mg	223
ストックリン®錠 600mg	225

(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

ストックリン®錠 200mg	1 錠中にエファビレンツ 200mg を含有
ストックリン®錠 600mg	1 錠中にエファビレンツ 600mg を含有

(2) 添加物

ストックリン®錠 200mg	クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
ストックリン®錠 600mg	

IV. 製剤に関する項目

(3) その他

該当資料なし

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

ストックリン[®]錠 200mg

試験	温度	湿度	光	包装形態	保存期間*	結論
長期保存試験	30℃	65%RH	暗所	HDPE ボトル	3、6、9、 12、18、 24 、 36 ヶ月	36 ヶ月 まで安定
加速試験	40℃	75%RH	暗所	HDPE ボトル	3、 6 ヶ月	6 ヶ月 まで安定

* 太字の数字は現時点で得られている安定性試験結果を示す。

ストックリン[®]錠 600mg

試験	温度	湿度	光	包装形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	HDPE ボトル	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	HDPE ボトル	6 ヶ月	変化なし	
苛酷 試験	温度	50℃	環境湿度	暗所	HDPE ボトル	3 ヶ月	変化なし
	光	25℃	環境湿度	ICH 条件*	無包装	6 日	変化なし

* : 120 万 lux・hr 以上の総照度及び 200W・h/m² 以上の総近紫外放射エネルギー

HDPE : 酸化チタンを添加し不透明にした高密度ポリエチレン

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

日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 2%ラウリル硫酸ナトリウム溶液

結果：試験開始 45 分間の溶出率 85%以上

IV. 製剤に関する項目

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

赤外吸収スペクトル測定法

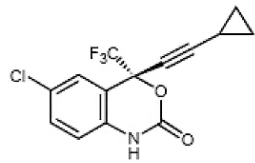
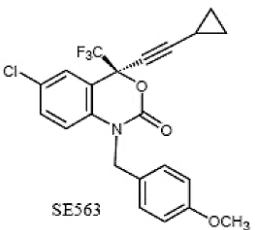
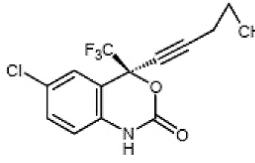
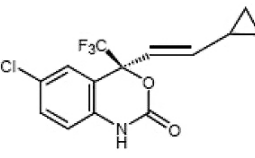
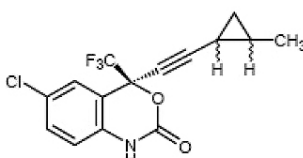
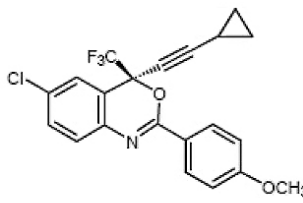
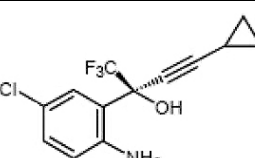
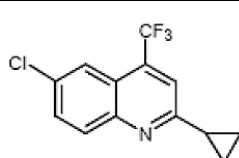
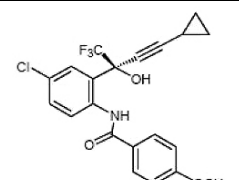
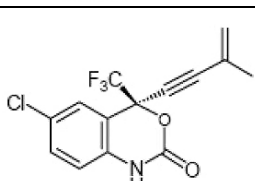
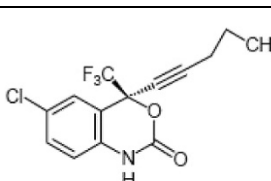
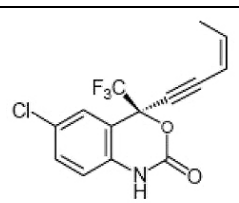
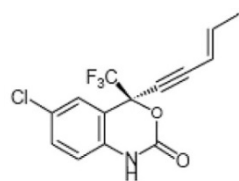
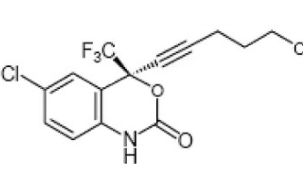
10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

 <p>R-Isomer of Efavirenz</p>	 <p>SE563</p>	 <p>SP234</p>
 <p>SR695</p>	 <p>SV997</p>	 <p>SR788</p>
 <p>SD573</p>	 <p>SM097</p>	 <p>SW965</p>
 <p>SS601</p>	 <p>SP234</p>	 <p>TA464</p>
 <p>TA465</p>	 <p>IW606</p>	

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

高密度ポリエチレン瓶

14. その他

錠剤が粉砕された状態での薬物動態解析、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉砕投与など承認されている用法・用量以外の投与方法は推奨されない。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV-1 感染症

2. 用法及び用量

通常、成人にはエファビレンツとして 600mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、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、単独で投与しないこと。また、他の治療が無効の場合に本剤を単独で追加投与しないこと。本剤による治療は、患者に未投与の 1 種類以上の抗レトロウイルス薬（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）との併用により開始すること。本剤と併用する抗レトロウイルス薬の選択にはウイルスの交差耐性の可能性を考慮すること。〔本剤を単独療法として投与する場合、耐性ウイルスが急速に出現する。〕
- (2) 薬剤への忍容性がないために併用療法中の抗レトロウイルス薬の投与を中断する場合は、すべての抗レトロウイルス薬を同時に中止するよう十分に考慮すること。不忍容の症状が消失した際はすべての抗レトロウイルス薬の投与を同時に再開すること。〔抗レトロウイルス薬の間欠的単独療法及び逐次的再導入は、薬剤耐性突然変異ウイルスの出現の可能性が増加するため望ましくない。〕
- (3) 神経系の副作用の忍容性を改善するため、治療当初の 2～4 週間及び神経系の副作用が継続する患者では、就寝時の投与が推奨される。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (4) 食物との併用により、本剤の曝露量を増加させ、副作用の発現頻度を増加させるおそれがある。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できるが、空腹時、可能な限り就寝時の服用が望ましい。〔「薬物動態」の項参照〕

(解説)

- (1) 本剤は単剤投与で薬剤耐性を発現しやすく、耐性発現を防止するため、必ず他の抗 HIV 薬と併用することが重要である。また治療中の薬剤に本剤を追加する場合には、現在服薬中の薬剤も変更することが耐性発現防止に重要である。
- (2) 中断または再開の場合には、服薬中の全ての抗レトロウイルス薬を中断または同時に再開することが大切である。
- (3) 神経系の副作用による影響を避けるため、就寝時の投与が効果的であり、推奨される。
- (4) 海外において、高脂肪食及び低脂肪食摂取後、本剤を単回経口投与した場合、空腹時の投与に比べて本剤の AUC 及び C_{max} が上昇したとの報告がある（詳細は「薬物動態」の項参照）ことから、食後に本剤を服用した場合、空腹時に比べて血中濃度が上昇し、副作用が増加するおそれがあるため、新たに記載した。なお、本剤は「用法・用量」の項に記載されているとおり、食事の有無にかかわらず服用できるが、副作用の発現を軽減するため、できるだけ空腹時、特に就寝時に服用することを推奨する。

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

<海外臨床試験成績>

下記に示す臨床試験では、ロシュ社製 RT-PCR (Amplicor^{TM1}) HIV-1 アッセイ法を用いたときの血漿中 HIV-RNA 400copies/mL 未満 (ACTG364 では 500copies/mL 未満) の患者割合を主要有効性評価項目とした。

^{TM1} : 登録商標

1) 試験 006

ラミブジン (3TC)、HIV プロテアーゼ阻害剤 (PI) 及び非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) による治療歴のない HIV 感染患者 1,266 例を対象に、[本剤 (600mg、1 日 1 回) + ジドブジン (ZDV : 300mg、12 時間ごと) + 3TC (150mg、12 時間ごと)]、[本剤 (600mg、1 日 1 回) + インジナビル (IDV : 1,000mg、8 時間ごと)]、又は [IDV (800mg、8 時間ごと) + ZDV (300mg、12 時間ごと) + 3TC (150mg、12 時間ごと)] を無作為化オープン試験により投与した。その結果、本剤を含む 3 剤併用群で HIV-RNA 量が 400copies/mL 未満に減少した患者の割合は 48 週で 69%、168 週で 48%であった。168 週での成績は他の併用群に比し有意に優れていた。なお、本剤を含む 3 剤併用群で HIV-RNA 量が 50copies/mL 未満に減少した患者の割合は、48 週で 64%、168 週で 42%であった。

(注) インジナビルの国内における承認用法用量は 1 回 800mg、8 時間ごと 1 日 3 回である。

2) 試験 020

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 治療歴があり、PI 及び NNRTI 治療歴のない HIV 感染患者 327 例を対象に [本剤 (600mg、1 日 1 回) + IDV (1,000mg、8 時間ごと) + 2 種類の NRTI] 又は [IDV (800mg、8 時間ごと) + 2 種類の NRTI] を無作為化二重盲検比較試験により 24 週間投与した。その結果、投与 24 週後に本剤併用群では 68%の患者で HIV-RNA 量が 400copies/mL 未満に減少した。この成績は対照群に比し有意に優れていた。

3) 試験 ACTG364

NRTI 治療歴のある HIV 感染者 195 例を対象に [本剤 (600mg、1 日 1 回) + ネルフィナビル (NFV : 750mg、1 日 3 回) + 2NRTI]、[本剤 (600mg、1 日 1 回) + 2NRTI] 又は [NFV + 2NRTI] を無作為化二重盲検比較試験により 48 週間投与した。その結果、本剤を含む 4 剤併用群では 70%の患者で HIV-RNA 量が 500copies/mL 未満に減少した。この成績は他の併用群に比し有意に優れていた。

(3) 臨床薬理試験

<海外臨床試験成績>

QT 間隔に対する影響

健康成人 55 例を対象に本剤 600mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、QTcF 間隔に及ぼす影響を検討した結果、エファビレンツの血漿中濃度と QTcF 延長に正の相関関係が認められた。プラセボ補正した QTcF 間隔のベースラインからの変化の予測値（90%両側信頼区間の上限）は、CYP2B6 の遺伝子型が CYP2B6*1/*1（19 例）、*1/*6（19 例）、*6/*6（17 例）の被験者の Cmax 幾何平均値でそれぞれ 5.6（7.3）ms、6.2（8.0）ms、8.7（11.3）ms であった [プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン 400mg 1 日 1 回）を用いたクロスオーバー試験]。

(4) 探索的試験

用量設定を目的とした試験は実施していないが、HIV 感染患者に本剤 1 日量 400mg 又は 600mg をそれぞれジドブジン及びラミブジンと併用投与した試験（試験 004）を実施した。その結果、本剤 1 日量 600mg 投与群の方がより優れた HIV-RNA 量抑制効果が持続した。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

(1) 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

薬物動態に影響を及ぼす可能性のある各種因子別に本剤の薬物動態に対する影響を検討しており、次の通りである。

年齢の影響

本剤の臨床薬理試験における健康成人の最高齢者は 55 歳であるため、これ以上の高齢者における本剤の薬物動態は不明である。

肝障害の影響

慢性肝疾患を有する非感染ボランティア 3 名と健康な非感染ボランティア 3 名を対象としてそれぞれに本剤 400mg（2×200mg）を単回経口投与し、薬物動態学的パラメータの推移を検討した。その結果、肝疾患を有する非感染ボランティア群では、 $t_{1/2}$ 、AUC は増加（AUC では平均 30%）しており、Cmax は 37%低くなっていた（試験 033）。

V. 治療に関する項目

腎障害の影響

腎障害患者において本剤の薬物動態試験は実施していないが、本剤投与後、尿中に排泄される未変化体は投与量の 1%未満であるため、腎障害が本剤の排泄に与える影響は非常に少ないと考えられる。

(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

- (1) 国内における薬物動態試験については、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。
- (2) 臨床試験については、プロトコールを遵守し、定期的（6 ヶ月に 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。
- (3) 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、患者背景、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。
- (4) 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。
- (5) 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、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤：ネビラピン、デラビルジン、エトラビルン、リルピビルン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) の選択的非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤である。本剤は、HIV-1 逆転写酵素 (RT) のテンプレート (鋳型)、プライマー又はヌクレオシド三リン酸に対する非拮抗的阻害剤であり、混合型非拮抗阻害形式を示し、拮抗的阻害作用をわずかに併せ持つ。本剤は、臨床における血中濃度を十分に上回る濃度においても、HIV-2RT 及びヒト DNA ポリメラーゼ α 、 β 、 γ 及び δ を阻害しない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

HIV-1 のエファビレンツに対する *in vitro* の感受性の臨床上の意義は確立されていない。末梢血単核細胞 (PBMCs)、マクロファージ/単球培養及び PBMCs 由来のリンパ芽球細胞株について、エファビレンツの *in vitro* の抗ウイルス活性の評価を行った。野生型実験室適応菌株及び臨床分離株に対するエファビレンツの 90-95% 阻害濃度 (IC₉₀₋₉₅) は、1.7 から 25nM 以下に及んだ。S48T、V108I、V179D、Y181C、P236L の突然変異株、又はプロテアーゼ遺伝子のアミノ酸置換による変異株に対するエファビレンツの効力は、野生型に対して認められたものと同様であった。A98G、K101E、V106A、Y188C 又は G190A の突然変異を含む変異株に対してわずかな耐性 (9 倍未満) が認められた。*in vitro* でのエファビレンツ阻害に対する見かけ上の耐性が最も強かった点突然変異は、L100I (17~22 倍の耐性) 及び K103N (18~33 倍の耐性) であった。以下に示すような RTs (逆転写酵素) をコードする塩基対の 1 つ以上のアミノ酸置換による変異株、野生型については *in vitro* のエファビレンツに対する耐性の上昇を示した：S48T+G190S (97 倍)、Y181C+K103N (133 倍)、G190A+K103N (130 倍)、Y188L (140~500 倍)、K101E+K103N (500 倍)、L100I+K103N (>1,000 倍)。

本剤は培養細胞中の HIV-1 に対して、NRTI の ZDV 又は ddI、あるいは PI である IDV との相乗効果を示した。

2) 薬剤耐性

本剤は RT の 48、108、179、181 又は 236 番目のアミノ酸置換変異株、あるいはプロテアーゼのアミノ酸置換変異株に対しても、野生株と同様の *in vitro* 抗ウイルス活性を示した。本剤の培養細胞における最高度の耐性を生じさせる単一アミノ酸置換変異は 100 番目のロイシン-イソロイシン置換 (L100I、17~20 倍耐性) 及び 103 番目のリジン-アスパラギン置換 (K103N、18~33 倍耐性) であった。100 倍以上の感受性の低下は、K103N 置換に加えて、RT のその他のアミノ酸がさらに置換した HIV-1 変異株で観察された。

IDV あるいは ZDV+3TC と本剤を併用した臨床試験期間中において、ウイルス量の著しい再上昇 (リバウンド) を経験した患者から分離されたウイルス分離株において、K103N 置換は最も頻繁に認められた RT 変異であった。RT の 100、101、108、138、188 又は 190 番目のアミノ酸置換も

VI. 薬効薬理に関する項目

認められたが、より少ない頻度であり、K103N 置換を伴った場合にしか認められないことが多かった。本剤投与前の患者から得られた検体中には、K103N 置換は認められなかった。本剤に耐性を示す RT のアミノ酸置換様式は、本剤と併用投与された他の抗ウイルス療法剤とは関係していない。

3) 他の抗ウイルス薬に対する交差耐性

本剤、ネビラピン及びデラビルジンに対する細胞培養での交差耐性プロフィールは、K103N 置換が 3 種すべての NNRTIs に対する感受性を損失させることを示していた。試験したデラビルジン耐性臨床分離株 3 株のうち 2 株は、本薬に対する交差耐性であり、かつ、K103N 置換を含んでいた。残りの 1 株は、RT の 236 番目のアミノ酸置換を持ち、本剤とは交差耐性を示さなかった。

本剤の臨床治験症例で治療不良患者（ウイルス量のリバウンド）の末梢血単核細胞から得られたウイルス分離株の NNRTIs に対する感受性を評価した。本剤に耐性であることがあらかじめ確認された 13 種の臨床分離株は、ネビラピン及びデラビルジンに対しても耐性であった。これらの NNRTIs 耐性分離株の 5 株には RT の K103N、あるいは 108 番目のバリン-イソロイシン置換（V108I）が認められた。試験した本剤治療不良分離株の 3 株には、細胞培養中での本剤に対する感受性が残っており、ネビラピン及びデラビルジンに対しても感受性であった。

本剤と PI は標的酵素が異なるために、両薬剤間の交差耐性の可能性は低い。本剤と NRTI との交差耐性は標的結合部位と作用機序が異なるので、その可能性は低い。

(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

〈カプセル：国内〉

健康成人男子にカプセル剤の 200～600mg を空腹時に単回経口投与した場合、カプセル剤の血漿中濃度は、投与後 2.5～3.5 時間にピークに達した。

〈錠：海外〉

外国人健康成人に 600mg (1 回 1 錠) を空腹時に単回経口投与した場合、最高血中濃度到達時間は 4 時間 (2-8 時間) であった。

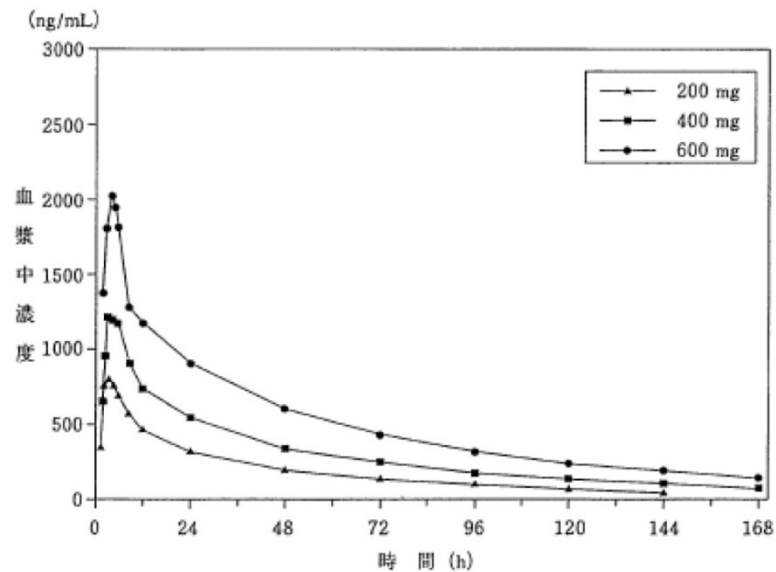
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

〈カプセル：国内〉

健康成人男子にカプセル剤の 200～600mg を空腹時に単回経口投与した場合、カプセル剤の血漿中濃度は、投与後 2.5～3.5 時間にピークに達し、半減期は約 56.4～58.3 時間であった (各 n=6)。AUC (血漿中濃度曲線下面積) 及び最高血漿中濃度 (Cmax) は用量依存的に上昇し、600mg 単回経口投与における AUC は $316.9 \pm 69.8 \mu\text{M} \cdot \text{h}$ 、Cmax は $6.8 \pm 2.3 \mu\text{M}$ であった (n=6) (図)。

図：健康成人男子におけるエファビレンツ単回経口投与後の血漿中濃度推移



(換算値：1,000ng/mL=3.17 μ M)

VII. 薬物動態に関する項目

〈錠：海外〉

健康成人 (n=21) に 600mg 錠 1 錠及び 600mg (カプセル) を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性について検討した。カプセル投与に対する 600mg 錠投与の幾何平均比及び 90%信頼区間は、AUC_{0-t} で 1.02 (0.96-1.09)、C_{max} で 1.10 (0.99-1.23) であり、両製剤は生物学的に同等であることが確認された (表、図)。

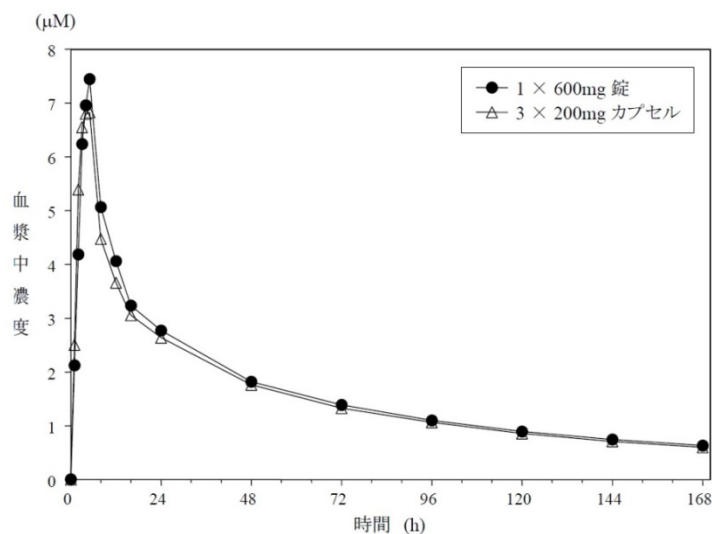
表 外国人健康成人に 600mg を錠剤 (1 回 1 錠) 又はカプセル剤 (1 回 3 カプセル) として空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータ

用量及び剤形	AUC _{0-t} (μM・h)	C _{max} (μM)	T _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)
600mg 錠	338.77±111.37	8.06±1.95	4 (2-8)	78.21±27.74
200mg カプセル×3	326.97±112.47	7.50±2.81	4 (2-5)	75.81±29.56

平均±標準偏差 (n=21)

a) 中央値 (範囲) b) 調和平均±ジャックナイフ標準偏差

図 健康成人における 600mg 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移



2) 反復投与

〈カプセル：海外〉

非感染ボランティアにカプセル剤 100~1,600mg を単回経口投与後、カプセル剤の血漿中濃度は投与 5 時間以内に 1.6~9.1μM の C_{max} に達した。C_{max} 及び AUC の用量依存的な増加は、1,600mg までの用量で認められたが、上昇は完全には用量に比例せず、高用量での吸収の低下が示唆された。反復投与後も T_{max} (3~5 時間) に変化はなく、血漿中濃度は投与 6~7 日で定常状態に到達した。

HIV 感染患者における定常状態での C_{max}、C_{min} 及び AUC は、1 日量 200~600mg の範囲で線形性が認められた。HIV 感染患者 (n=35) に 600mg (カプセル) を 1 日 1 回反復経口投与した場合、定常状態における C_{max} は 12.9μM、C_{min} は 5.6μM、AUC は 184μM・h であった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

〈錠：海外〉

非感染ボランティアに 600mg 錠 1 錠を高脂肪食（約 1,000kcal、カロリーの 50～60%が脂肪由来）摂取後単回経口投与した場合、空腹時投与時に比べて本剤の AUC は 28%、Cmax は 79%上昇することが認められた。Tmax 及び半減期は食事摂取の有無における有意な差は認められなかった。

〈カプセル：海外〉

非感染ボランティアに 600mg（カプセル）を高脂肪食（894kcal、脂肪 54g、カロリーの 54%が脂肪由来）及び低脂肪食（440kcal、脂肪 2g、カロリーの 4%が脂肪由来）摂取後単回経口投与した場合には、空腹時投与時に比べて、カプセル剤の AUC はそれぞれ 22%及び 17%、Cmax はそれぞれ 39%及び 51%上昇することが認められた。

なお、併用薬の影響については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(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

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

該当資料なし

<参考>

ラット（10mg/kg 投与）で 16%、アカゲザル（2mg/kg 投与）で 42%であった¹⁾。

(4) 消失速度定数

血漿中からの消失半減期は単回経口投与では 52～76 時間で、連続経口投与では 40～55 時間であった。

(5) クリアランス

該当資料なし

<参考>

ラット及びアカゲザルに静脈内投与した時の、血漿クリアランスは、0.68L/hr/kg（アカゲザル）から 4.1L/hr/kg（ラット）であり、血漿中消失半減期は、0.8 時間（ラット）から 4.2 時間（アカゲザル）であった。

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

本剤の *in vitro* におけるヒト血漿蛋白（主にアルブミン）との結合率は約 99.5～99.75%であった。

3. 吸収

消化管からの吸収は良好である。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

血液-脳関門を通過する。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠 20 日目のラット胎児血漿中濃度は、母体へ 50mg/kg 1 日 2 回経口投与したとき、母体血漿中濃度の 53%、100mg/kg 1 日 2 回経口投与したとき、母体血漿中濃度の 70%であった。妊娠 19 日目のウサギ胎児血漿中濃度は、母体へ 75mg 1 日 1 回経口投与したとき、母体血漿中濃度より 26%高かった。妊娠カニクイザルに 8 日間 45mg/kg/day 経口投与後の妊娠 100 日目の母体及び胎児の血漿中濃度は同等であった。これらのことから、ラット、ウサギ及びカニクイザルにおいて、本剤は胎盤を通過し、胎児は薬剤に曝露されることが示唆される。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

産後 10 日目のラットの乳汁/血漿中濃度比は、50mg/kg 1 日 2 回経口投与で 7.61、100mg/kg 1 日 2 回経口投与で 8.08 であった。

(4) 髄液への移行性

本剤 1 日 1 回 200～600mg を 1 ヶ月間以上投与した HIV-1 感染患者 9 例において、脳脊髄液中濃度は血漿中濃度の 0.26～1.19%（平均 0.69%）であった。この割合は、血漿中の本剤の非蛋白結合（遊離）画分の約 3 倍であった。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

[¹⁴C]エファビレンツを雄性ラットに 10mg/kg 経口投与したとき、放射能は広範囲に速やかに分布し、組織中放射能濃度はほとんどの臓器において投与後 1 時間で最高値を示した。投与後 1 時間で放射能濃度が高かったのは、胃、空腸、十二指腸であり、反対に放射能濃度が低かったのは眼球、骨、脳であった。投与後 96 時間の放射能は、肝（総投与量の 0.04%）及び腎（総投与量の 0.01%以下）で検出されたが、他の臓器はすべて定量限界以下となった。胃腸管以外の多くの組織において、組織/血液濃度比は最初の 24 時間で 3 以下となった。総放射能の組織からの見かけの消失半減期は、1.8 時間（前立腺）から 21.1 時間（肝）の範囲であり、ラットにおいて放射能の滞留する臓器は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

エファビレンツの代謝は、ラット、カニクイザル及びヒトにおいて検討された。*In vitro* 及び *in vivo* 代謝試験で認められた代謝物を図に示す。エファビレンツは主にチトクローム P450 により代謝され、7 位水酸化体 (M5) 及び 8 位水酸化体 (M4) ならびに M4 の側鎖の水酸化体 (M8) が生成する。また、これら水酸化体はグルクロン酸抱合、グルタチオン酸抱合、硫酸抱合及びシスチニルグリシン抱合を受ける。なお、これらの代謝物は、HIV-1 に対して活性を持たなかった。ヒトで同定されたすべての代謝物は、カニクイザルにおいても確認された。また、ラットにおいてもヒトで確認された大部分の代謝物が認められたが、ヒトでは認められなかった代謝物も確認された。

*In vivo*における代謝：

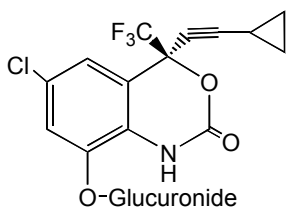
ラット血漿中では M4 のグルクロン酸抱合体 (M1) が大部分を占めていたが、ヒト及びカニクイザル血漿中においては未変化体と M1 が認められた。ラット、カニクイザル、及びヒトの尿中主排泄物は M1 であり、ラット胆汁中では M1、ヒト糞中では大部分が未変化体であった。

ラットにおいて、M8 の硫酸抱合体 (M11) は、グルタチオン抱合を受けて代謝物 M9 及び M13 を生成し、更に M9 はシスチニルグリシン抱合体 (M10) へ代謝された。これらの代謝物 M9、M10 及び M13 は、カニクイザル及びヒトでは認められなかった。

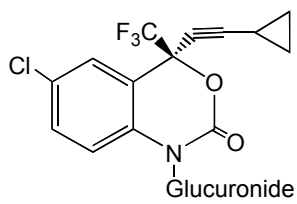
ラット、カニクイザル及びヒトに認められたエファビレンツ代謝物を下表に示した。

ラット	血漿中	M1、M2、M3
	尿中	M1、M2、M3、M4、M10、M11、M12
	胆汁中	M1、M2、M4、M9、M12、M13
カニクイザル	血漿中	M1、M3
	尿中	M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7、M8、M11、M14
ヒト	血漿中	M1、M3、M14
	尿中	M1、M2、M4、M5、M6、M7、M14

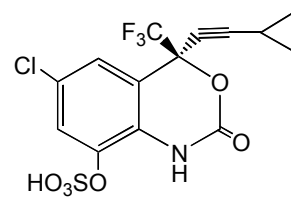
VII. 薬物動態に関する項目



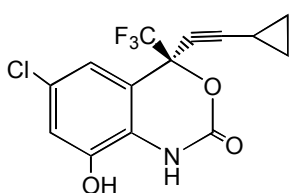
M1



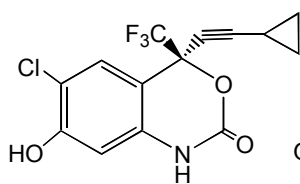
M2



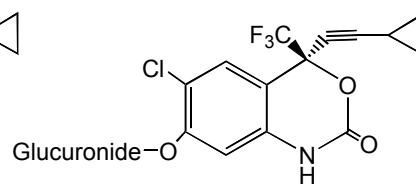
M3



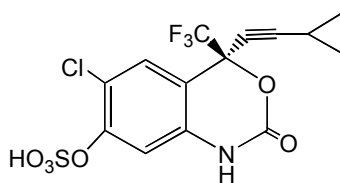
M4



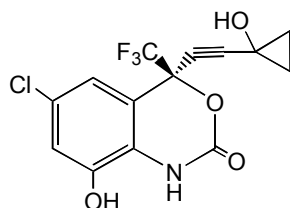
M5



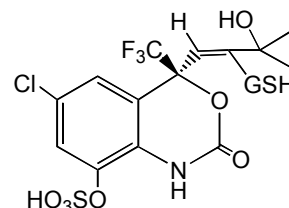
M6



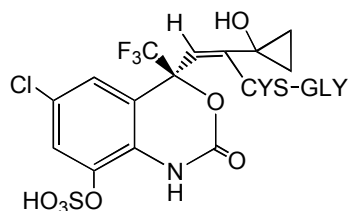
M7



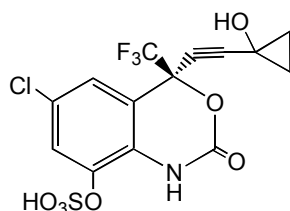
M8



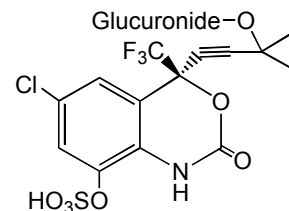
M9



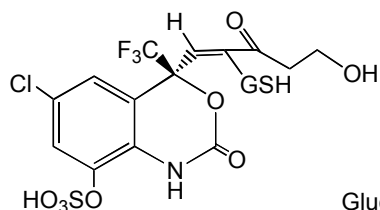
M10



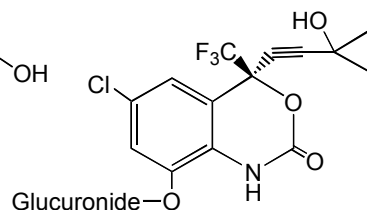
M11



M12



M13



M14

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

(1) ヒトでの *in vivo* 試験及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、本剤は主にチトクローム P450 によって水酸化され、続いてこれら水酸化代謝物はグルクロン酸抱合を受けることが示唆された。これらの代謝物は HIV-1 に対して本質的に不活性であった。ヒトにおける本剤の代謝は、CYP3A4 及び CYP2B6 が関与する。また、臨床用量の血漿中濃度範囲（ K_i 値；8.5～17 μ M）で、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を阻害するが、CYP2E1 は阻害せず、臨床的に到達可能な量よりかなり高濃度で CYP2D6 及び CYP1A2（ K_i 値；82～160 μ M）を阻害した。

(2) CYP2B6 では、516G>T（アミノ酸配列：Gln172His）の一塩基多型が認められている。HIV 感染患者に本剤 600mg 1 日 1 回を含む併用療法を行った場合、CYP2B6 の遺伝子型が 516TT の患者群では 516GG の患者群と比べて、定常状態における AUC が約 3 倍に増加した²⁾。なお、CYP2B6 516TT の遺伝子型をもつ集団の割合は、日本人では 8.9%との報告がある³⁾。

(3) 本剤はチトクローム P450 を誘導し、自己代謝も誘導するため、1 日 200～400mg を 10 日間反復投与した結果、AUC は 22～42%減少し、 $t_{1/2}$ は単回投与時の $t_{1/2}$ （52～76 時間）に比べて短縮（40～55 時間）した。薬物動態学的相互作用試験で本剤 1 日 400mg 及び 600mg をインジナビルと併用投与した場合に、本剤 200mg の用量と比較してインジナビルの AUC の更なる減少がみられなかったため、CYP3A4 誘導の程度は本剤の 400mg と 600mg の用量と同様であると予測される。

(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

本剤の代謝物は HIV-1 に対して不活性であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

本剤及びその代謝産物の主排泄経路は糞中排泄であると考えられる。

(2) 排泄率

〈日本人における成績〉

健康成人男子に本剤の 600mg を空腹時に単回経口投与した場合、投与後 24 時間までの尿中回収率は 0.01%以下であった（ $n=6$ ）。

VII. 薬物動態に関する項目

〈外国人における成績〉

[¹⁴C]エファビレンツを投与したとき、投与した放射能の約 16～61%が糞中に排泄された。また投与した放射能の約 14～34%が尿中に回収され、未変化体の排泄は投与量の 1%未満であった。糞中排泄が本剤及びその代謝産物の主排泄経路であると考えられる。

(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

該当資料はないが、本剤は血漿蛋白との結合率が非常に高いことから血液透析によって血中から除去できる見込みはない。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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) トリアゾラム、ミダゾラム、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩及びエルゴメトリンマレイン酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (3) ポリコナゾールを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (4) シメプレビル、アスナプレビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (5) エルバスビル、グラゾプレビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

(解説)

- (1) 海外の臨床試験において発疹(13.1%)などの過敏症が発現しており、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では重篤な過敏症が発現するおそれがあり、投与を避けること。
- (2) これら薬剤と本剤の相互作用を検討したデータはないが、本剤と同じく CYP3A4 により代謝される薬剤であり、本剤との競合によりこれら薬剤の代謝が阻害されることがあり、不整脈、持続的な鎮静、呼吸抑制など重篤な副作用を起こすおそれがあるため投与禁忌とした。
- (3) ポリコナゾールとの併用により、本剤の Cmax、AUC が増加し、ポリコナゾールの Cmax、AUC が減少した報告があるため投与禁忌とした。
- (4) シメプレビル、アスナプレビルとの併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が著しく低下し、効果が十分に得られない可能性があるため投与禁忌とした。
- (5) 臨床薬物相互作用試験において、エルバスビル、グラゾプレビルとの併用により、これらの薬剤の血中濃度に低下が認められ、治療効果が減弱する可能性があるため投与禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び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) 肝障害のある患者〔慢性肝疾患患者における使用経験が少なく、安全性が確立していない。また、本剤は主にチトクローム P450 3A4（CYP3A4）を介して代謝されることが報告されている。〕
- (2) B 型、C 型肝炎感染の既往のある患者あるいはその疑いのある患者〔肝機能障害が発現・増悪するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

（解説）

- (1) 本剤は肝臓においてチトクローム P450 3A4 を介して代謝される。肝障害のある患者に本剤を投与した場合、本剤が代謝されず、血中濃度が上昇し、副作用を引き起こすおそれがある。投与する場合には患者の状態（症状、臨床検査値など）を十分に観察し、慎重に投与すること。
- (2) 従来より B 型、C 型肝炎感染患者については「重要な基本的注意」の項において注意を喚起していたが、肝炎感染患者での肝障害発現例が認められたことから、慎重投与に記載した。
- (3) 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照のこと。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の国内臨床試験は実施されていないために海外臨床試験のデータに基づき記載している。
- (2) 何らかの理由により本剤の投与を中断する場合は、他の抗レトロウイルス薬の投与中止を十分に考慮すること。同様に、併用している抗ウイルス療法が一時的に中止される場合は、本剤の投与も中止すること。すべての抗レトロウイルス薬の投与を同時に再開すること。
- (3) 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。
 - 3) 本剤が性的接触又は血液汚染による他の人への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。
 - 4) 本剤は、処方通りに毎日服用すること。本剤は、常に他の抗レトロウイルス薬と併用しなければならないこと。また、担当医への相談なしで、用量を変更したり治療を中止しないこと。
 - 5) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 6) 本剤をアルコール又は中枢神経作用薬と併用するとき、相加的に中枢神経系効果が増強されるので注意すること。
 - 7) 本剤はめまい、集中力障害、嗜眠状態を引き起こすことがある。これらの症状があらわれた場合は、自動車の運転や機械の操作等、潜在的な危険のある労働を避けること。
 - 8) 動物実験で胎児に奇形が認められているため、本剤を投与中及び投与中止後 12 週間を経過していない女性は、適切な避妊方法を用いて妊娠を避けるようにし、妊娠した場合は担当医に報告すること。
- (4) 発疹：本剤に関する臨床試験において軽・中等度の発疹が報告されており、一般に投与開始 2 週間以内に発現し、通常は投与継続中に 1 ヶ月以内に消失する。適切な抗ヒスタミン薬もしくはコルチコステロイドの投与が忍容性の改善を促し、発疹の消失を早めることがある。本剤投与患者の 1%未満で、水疱、湿性の落屑又は潰瘍形成を随伴した重度の発疹が報告されている。多形紅斑又は皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）の発現率は 0.14%であった。水疱、落屑、粘膜波及又は発熱に関連する重度の発疹が発現した患者では本剤の投与を中止すること。
- (5) 精神神経系症状：精神病あるいは薬物乱用の既往歴のある患者に目立って、妄想及び不穏当な行動が報告された（本剤を投与された患者 1,000 例につき約 1 例から 2 例）。また、対照群患者及び本剤投与群患者両群ともに重度の急性うつ病（自殺願望及び自殺企図を含む）がまれに報告された。妄想、不穏当な行動及び重度の急性うつ病（自殺願望及び自殺企図を含む）が発現した患者には、本剤の投与中止を考慮すること。本剤を投与している患者の 52%に精神神経系症状が報告された。これらの症状の主なものは、めまい、集中力障害、傾眠、異夢及び不眠であった。比較対照臨床試験では、これらの症状は本剤 1 日 600 mg を投与された患者の 2.6%、対照群の患者の 1.4%で重度であった。臨床試験では、本剤を投与された患者の 2.6%が精神神経系症状のために投与を中止した。精神神経系症状は一般に投与開始 1~2 日後に発現し、通常は投与継続中に 2~4 週間で消失する。これらの副作用の忍容性を改善するために、治療の最初の数週間及びこれらの症状の発現が継続する患者には、就寝時の投与が推奨される。〔「副作用」の項参照〕
- (6) 重篤な肝障害が報告されているため、本剤を投与する際には、肝酵素のモニタリングが推奨される。特に、B 型、C 型肝炎感染の既往のある患者あるいはその疑いのある患者、及び肝毒性が知られている薬剤の投与を受けている患者では、重篤な肝障害のリスクが増加する。血清トランスアミナーゼの正常範囲の上限より 5 倍以上の上昇が持続している患者では、本剤による重篤な肝毒性発症のリスクより本剤の有用性が上回ると判断された場合にのみ投与すること。
- (7) 本剤を投与している患者では、脂質のモニタリングを考慮すること。〔本剤を投与された数名の非感染ボランティアに 10~20%の総コレステロール上昇が認められた。また、本剤を非空腹時の患者に投与した際、血清トリグリセライド及びコレステロールの軽微な上昇が認められた。また別の試験⁴⁾では、〔本剤+ジドブジン（ZDV）+ラミブジン（3TC）〕を 48 週間投与した患者において、総コレステロール、HDL コレステロール、空腹時 LDL コレステロール及び空腹時トリグリセライドのそれぞれベースラインから 21%、24%、18%及び 23%の上昇が認められた。しかしながら、これらの知見の臨床上の意義は不明である。〕

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (8) 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。

(解説)

- (1) HIV 感染症治療の緊急性から、海外臨床試験のデータに基づいて承認された。国内では現在、使用成績調査を実施中である。
- (2) 本剤は単剤投与で薬剤耐性を発現しやすく、効果の低下や耐性発現を防止するため、中断または再開する場合には、服薬中の全ての抗レトロウイルス薬を中断または再開することが大切である。
- (3) 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) 患者の症状の変化について十分観察し、HIV 感染症の進展に注意し、日和見感染症等に対しては適切な治療が必要である。
 - 2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ十分なデータがなく、不明である。
 - 3) 本剤が性的接触又は血液汚染による他の人への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。本剤の投与に関わらず、感染防止対策を講ずること。
 - 4) 本剤は、耐性の出現を防ぐ意味から、処方通りに毎日服用させることとし、常に他の抗レトロウイルス薬と併用させること。また、担当医への相談なしで、用量を変更したり治療を中止させないこと。
 - 5) 本剤は肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される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よう患者に伝えること。
 - 6) 本剤はめまい、集中力障害、嗜眠状態を引き起こすことがある。アルコール又は中枢神経作用薬と併用すると、このような中枢神経系作用が増強されるおそれがあるので注意すること。
 - 7) めまい、集中力障害、嗜眠状態などの症状が現れた場合は、自動車の運転、機械の操作、高所での作業等、潜在的な危険のある労働を避けること。
 - 8) 動物実験（カニクイザル）で胎児に奇形が認められているため、本剤を投与中の女性は妊娠を避けること。また、胎児への安全性を考慮して、本剤が血中からおおむね消失する期間として、投与中止後 12 週間を経過していない女性においても適切な方法を用いて妊娠を避けること。妊娠した場合は担当医に報告すること。
- (4) 発疹：本剤の臨床試験において斑状丘疹性皮疹・紅斑を含む軽・中等度の発疹（13.1%）が高頻度に発現している。適切な抗ヒスタミン薬もしくはコルチコステロイドの投与が忍容性

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

の改善を促し、発疹の消失を早めることがある。水疱、落屑、粘膜波及又は発熱に関連する重度の発疹が発現した場合には本剤の投与を中止すること。

- (5) 精神神経系症状：本剤を投与している患者の 52%に精神神経系症状が報告されており、最も注意すべき有害事象である。めまい、集中力障害、傾眠、異夢及び不眠、妄想、不穏当な行動及び重度の急性うつ病（自殺願望及び自殺企図を含む）等の症状が発現した場合は、担当医に直ちに連絡するよう患者又はその家族等を指導すること。これらの副作用に対する対策として、就寝時の投与が推奨される。
- (6) B 型、C 型肝炎ウイルス陽性患者では AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇が認められていることから注意が必要である。
- (7) [] 内の理由から、本剤投与中は脂質のモニタリングを考慮すること。
- (8) 抗 HIV 薬の多剤併用療法による免疫構築の過程で治癒していた日和見感染症が再増悪することがあり、時には、それまで臨床的に明らかでなかった日和見感染症が顕性化することも知られており、これは免疫再構築症候群と呼ばれている。国内及び海外において、本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法による免疫再構築症候群の報告があることから本症状に対する注意が必要である。（平成 17 年 5 月 11 日付事務連絡に基づく改訂）
- また、抗 HIV 療法中において、免疫機能回復に伴う自己免疫疾患が発現する可能性は療法の種類に関わらず、否定できないことから注意が必要である。（平成 25 年 1 月 8 日付事務連絡に基づく改訂）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

本剤は、チトクローム P450（CYP）3A4 及び CYP2B6 の誘導剤である。CYP3A4 もしくは CYP2B6 の基質である他の化合物の血中濃度は、本剤との併用により低下することがある。

(1) 併用禁忌とその理由

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
トリアゾラム： ハルシオン等 ミダゾラム： ドルミカム エルゴタミン酒石酸塩： クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩： パルタンM エルゴメトリンマレイン酸塩： エルゴメトリン	これらの薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈、持続的な鎮静、呼吸抑制）が起こる可能性がある。	CYP3A4 に対する競合による。
ポリコナゾール： ブイフェンド	ポリコナゾールとの併用により、ポリコナゾールの AUC 及び Cmax がそれぞれ 77% 及び 61% 減少し、本剤の AUC 及び Cmax がそれぞれ 44% 及び 38% 増加した。	機序不明
シメプレビル： ソブリアード アスナプレビル： スンベプラ ジメンシー配合錠	本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進されるおそれがある。
エルバスビル： エレルサ グラゾプレビル： グラジナ	本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤の CYP3A4 及び P-gp 誘導作用によりこれらの薬剤の代謝及び排出が促進されるおそれがある。

（解説）

本剤とトリアゾラム、ミダゾラム、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩は同じチトクローム P450（CYP3A4）により代謝される。そのため競合的に拮抗し代謝が阻害され、併用薬剤の血中濃度を上昇させる結果、生命に危険を及ぼすような事象（不整脈、持続的な鎮静や呼吸抑制）が起こる可能性があるため禁忌とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

機序は不明であるが、ポリコナゾールはチトクローム P450（CYP2C19、2C9 及び 3A4）により代謝される。本剤はポリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19、2C9）を誘導し、ポリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。

本剤の CYP3A4 誘導作用により、シメプレビル、アスナプレビルの代謝が促進され、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱する可能性がある。

エルバスビル、グラゾプレビルは CYP3A 及び P-糖蛋白（P-gp）の基質であり、臨床薬物相互作用試験において、本剤の併用により CYP3A 代謝及び P-gp が誘導され、これらの薬剤の血中濃度に低下が認められている。

(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・措置方法	機序・危険因子
インジナビル	インジナビル（800mg、8 時間ごと）と本剤を併用して投与した場合、酵素誘導の結果としてインジナビルの AUC 及び Cmax がそれぞれ約 31% 及び 16% 減少した。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、インジナビルの代謝が促進されるおそれがある。
リトナビル	非感染ボランティアにおいて本剤 600mg（1 日 1 回、就寝時投与）とリトナビル 500mg（12 時間ごと投与）について試験を行ったとき、併用の忍容性は良好ではなく、高頻度の臨床的有害事象（例：めまい、嘔気、異常感覚）及び臨床検査値異常（肝酵素上昇）が認められた。本剤をリトナビルと併用する場合は肝酵素のモニタリングが推奨される。	機序不明
サキナビル	サキナビル（1,200mg 1 日 3 回、ソフトゲル製剤）と本剤を併用した場合、サキナビルの AUC 及び Cmax がそれぞれ 62% 及び 45～50% 減少したとの報告がある。併用するプロテアーゼ阻害剤がサキナビルのみの場合は本剤の使用は推奨されない。	機序不明

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスアンプレナビル ⁵⁾	ホスアンプレナビル 1,400mg 及びリトナビル 200mg の 1 日 1 回投与と本剤 600mg 1 日 1 回を併用した場合、アンプレナビルの AUC が 13%、Cmin が 36%低下したが、リトナビルを 300mg に増量すると、アンプレナビルの血中濃度は維持された。また、ホスアンプレナビル 700mg 及びリトナビル 100mg の 1 日 2 回投与と本剤 600mg 1 日 1 回を併用した場合、アンプレナビルの血中濃度に著しい変化はなかった。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、アンプレナビルの代謝が促進される。
アタザナビル	本剤 600mg とアタザナビルとの併用により、アタザナビルの曝露量が減少した。本剤をアタザナビルと併用する際には、さらに低用量のリトナビルを併用するとともに、アタザナビルの用量調節が必要である。 HIV 治療歴のない患者に本剤を併用投与する場合、アタザナビル 300mg、リトナビル 100mg、本剤 600mg を 1 日 1 回投与することが推奨される。HIV 治療歴のある患者におけるアタザナビル及び本剤の推奨用量は確立していない。	機序不明
ロピナビル／リトナビル	ロピナビル／リトナビル（カプセル剤）と本剤を併用した場合、ロピナビル／リトナビルの単独投与時と比べてロピナビルの Cmin が 39%低下した。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、ロピナビルの代謝が促進されるおそれがある。
ダルナビル	ダルナビル／リトナビル（300mg/100mg 1 日 2 回）と本剤（600mg 1 日 1 回）を併用した場合、単独投与時と比べてダルナビルの AUC、Cmax 及び Cmin がそれぞれ 13%、15%及び 31%減少し、本剤の AUC、Cmax 及び Cmin がそれぞれ 21%、15%及び 17%増加した。またダルナビル／リトナビル（900mg/100mg 1 日 1 回）と本剤（600mg 1 日 1 回）を併用した場合、ダルナビルの AUC 及び Cmin がそれぞれ 14%及び 57%減少し、ダルナビルの Cmax 及び本剤の曝露は変化がなかった。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、ダルナビルの代謝が促進されるおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マラビロク	<p>本剤（600mg 経口 1 日 1 回）とマラビロク（100mg 経口 1 日 2 回）を併用した場合、マラビロク単剤投与と比較して、マラビロクの AUC 及び Cmax はそれぞれ 45% 及び 51% 減少した。</p> <p>本剤とマラビロクを含む併用についてはマラビロクの添付文書を参照すること。</p>	<p>本剤の CYP3A4 誘導作用によりマラビロクの代謝が促進されるおそれがある。</p>
ドルテグラビル	<p>本剤（600mg 経口 1 日 1 回）とドルテグラビル（50mg 経口 1 日 1 回）を併用した場合、ドルテグラビル単剤投与と比較して、ドルテグラビルの AUC、Cmax 及び Cmin はそれぞれ 57%、39% 及び 75% 減少した。</p>	<p>本剤の CYP3A4 及び UGT1A1 誘導作用によりドルテグラビルの代謝が促進されるおそれがある。</p>
リファンピシン類	<p>非感染ボランティア 12 例ではリファンピシンにより本剤の AUC が 26%、Cmax が 20% 減少した。リファンピシンと併用投与する場合、本剤の投与量を 800mg/日に増加すること。本剤とリファンピシンを併用投与する場合、リファンピシンの用量調節は推奨されない。非感染のボランティアに対する臨床試験において、本剤はリファブチンの Cmax 及び AUC をそれぞれ 32% 及び 38% 低下させた。</p>	<p>機序不明</p>
クラリスロマイシン	<p>本剤 400mg 1 日 1 回とクラリスロマイシン 500mg 12 時間ごと 1 週間併用した場合、本剤がクラリスロマイシンの薬物動態に対して有意な影響を及ぼした。本剤と併用した場合に、クラリスロマイシンの AUC 及び Cmax がそれぞれ 39% 及び 26% 減少する一方で、クラリスロマイシン水酸化代謝物の AUC 及び Cmax がそれぞれ 34% 及び 49% 増加した。このようなクラリスロマイシンの血漿中濃度の変化の臨床上の意義は不明である。非感染ボランティアの 46% で本剤とクラリスロマイシンを投与中に発疹が発現した。本剤はクラリスロマイシンと併用投与した場合には用量調節は推奨されない。クラリスロマイシンの代替薬を考慮すること。</p>	<p>機序不明</p>

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬	本剤（600mg1日1回）と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.035mg／ノルゲステマト 0.25mg1日1回）を14日間併用した場合、本剤はエチニルエストラジオールの血漿中濃度に影響を与えなかったが、ノルゲステマトの活性代謝物であるノルエルゲストロミン及びレボノルゲストレルのAUCはそれぞれ64%及び83%減少した。これらの作用の臨床上の意義は不明である。一方、本剤の血漿中濃度への影響は認められなかった。本剤と経口避妊薬の併用による相互作用の可能性は十分に検討されていない。経口避妊薬に加えて信頼できる防御的避妊法（コンドーム）を用いること。	機序不明
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し、抗ウイルス作用の欠如及び本剤又は他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の耐性化が起こるおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素（CYP3A4）が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
アトルバスタチン ⁶⁾	非感染ボランティアにおいて、本剤（600mg 経口1日1回）とアトルバスタチン（10mg 経口1日1回）を併用した場合、アトルバスタチン単剤投与と比較して、定常状態におけるアトルバスタチン及びその由来物質のAUC及びC _{max} を減少させた（アトルバスタチン：43%及び12%、2-ヒドロキシアトルバスタチン：35%及び13%、4-ヒドロキシアトルバスタチン：4%及び47%、総HMG-CoA還元酵素阻害活性物質：34%及び20%）。	機序不明
プラバスタチン ⁶⁾	非感染ボランティアにおいて、本剤（600mg 経口1日1回）とプラバスタチン（40mg 経口1日1回）を併用した場合、プラバスタチン単剤投与と比較して、定常状態におけるプラバスタチンのAUC及びC _{max} が40%及び18%減少した。	機序不明

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シンバスタチン ⁶⁾	非感染ボランティアにおいて、本剤（600mg 経口 1 日 1 回）とシンバスタチン（40mg 経口 1 日 1 回）を併用した場合、シンバスタチン単剤投与と比較して、定常状態におけるシンバスタチン及びその由来物質の AUC 及び Cmax を減少させた（シンバスタチン：69%及び 76%、シンバスタチンのオープンアシド体：58%及び 51%、HMG-CoA 還元酵素阻害活性物質：60%及び 62%、総 HMG-CoA 還元酵素阻害物質：60%及び 70%）。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、シンバスタチンの代謝が促進されるおそれがある。
抗癌薬： カルバマゼピン ⁷⁾	非感染ボランティアにおいて、本剤（600mg 経口 1 日 1 回）とカルバマゼピン（400mg 1 日 1 回）を併用した場合、定常状態におけるカルバマゼピンの AUC、Cmax、Cmin はそれぞれ 27%、20%、35% 減少し、本剤の AUC、Cmax、Cmin はそれぞれ 36%、21%、47% 減少した。定常状態における活性型カルバマゼピンエポキシド代謝物の AUC、Cmax、Cmin は変化がなかった。カルバマゼピンの血漿中濃度は定期的にモニタリングすべきである。 フェニトイン、フェノバルビタール、あるいはチトクローム P450 で代謝される他の抗癌薬との相互作用についてのデータは得られていない。本剤がこれらの薬剤と併用して投与される場合、各薬剤の血漿中濃度を増加あるいは減少させる可能性があるため、血漿中濃度を定期的にモニタリングすべきである。	機序不明
イトラコナゾール	非感染ボランティアにおいて、本剤（600mg 経口 1 日 1 回）とイトラコナゾール（200mg 経口 12 時間ごと）を併用した場合、イトラコナゾール単剤投与と比較して、定常状態におけるイトラコナゾールの AUC、Cmax 及び Cmin はそれぞれ 39%、37%及び 44%減少し、ヒドロキシイトラコナゾールの AUC、Cmax 及び Cmin はそれぞれ 37%、35%及び 43%減少した。	機序不明

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジルチアゼム	非感染ボランティアにおいて、本剤（600mg 経口 1 日 1 回）とジルチアゼム（240mg 経口 1 日 1 回）を併用した場合、ジルチアゼム単剤投与と比較して、定常状態におけるジルチアゼムの AUC、Cmax 及び Cmin はそれぞれ 69%、60% 及び 63%減少し、デスアセチルジルチアゼムの AUC、Cmax 及び Cmin は 75%、64%及び 62%減少し、N-モノデスメチルジルチアゼムの AUC、Cmax 及び Cmin は 37%、28%及び 37%減少した。	機序不明
テラプレビル	テラプレビル（750mg、8 時間ごと）と本剤（600mg1 日 1 回）を併用した場合、テラプレビルの AUC、Cmax 及び Cmin が単剤投与時と比べてそれぞれ 26%、9%及び 47%減少した。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、テラプレビルの代謝が促進されるおそれがある。
アトバコン／プログアニル	本剤（600mg1 日 1 回）とアトバコン／プログアニル（250mg/100mg 単回投与）を併用した場合、アトバコンの AUC 及び Cmax はそれぞれ 75%及び 44%、プログアニルの AUC は 43%低下した。	機序不明

（解説）

薬物代謝酵素であるチトクローム P450（CYP）の一部の分子種は特定の薬剤による曝露で薬剤性の誘導が起こることが知られている。この誘導の機序の一つは核内受容体と関連しており、薬剤曝露によって細胞内の Pregnan X receptor（PXR）、Constitutive androstane receptor（CAR）などの核内受容体が活性化されることで惹起される。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* での検討から、エファビレンツはヒト核内受容体の中で特に Constitutive androstane receptor（hCAR）を活性化させる化合物であり、hCAR の活性化により CYP3A4 及び 2B6 が共誘導されることが報告されている⁸⁾。また、*in vivo* においても、エファビレンツ 400mg 併用群では、10 日間反復投与で、非併用群に比べ、健康成人の末梢血単核球中 CYP2B6 遺伝子発現が有意に増大することが報告されている。エファビレンツの AUC の減少率は CYP2B6 発現量の増加率と正の相関関係が認められ、CYP 発現量の増大に伴い、エファビレンツの AUC は減少する傾向が示された⁹⁾。

以上のことから、エファビレンツは CYP2B6 の誘導剤となることが考えられた。よって、これまで添付文書中には CYP3A4 の誘導剤であることのみを記載していたが、CYP2B6 の誘導剤でもあることを追記し、更に CYP2B6 の基質と併用した際の相互作用発現の可能性の注意喚起を追記することとした。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

海外臨床試験（治験）

本剤は、2,000 例以上の患者で試験が行われており、臨床試験では一般的に忍容性は良好であった。比較対照臨床試験にてプロテアーゼ阻害剤もしくはヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との併用により本剤 1 日 600mg を投与された患者の 413 例において、高頻度で報告された薬剤投与と関連のある重症度が中等度以上の有害事象は、斑状丘疹性皮疹・紅斑を含む発疹（13.1%）、嘔気（10.4%）、めまい（9.2%）、下痢（6.8%）、頭痛（6.3%）、不眠（6.1%）、疲労（5.6%）及び集中力障害（5.3%）であった。対照群では嘔気が更に高い頻度で報告されており、下痢の報告頻度は同程度であった。本剤に関連した最も注意すべき有害事象は、発疹及び精神神経系症状である。

国内使用成績調査（再審査終了時）

総症例 1,703 例中 924 例（54.3%）に、2,114 件の副作用が認められた。主なものは、高脂血症 174 例（10.2%）、浮動性めまい 154 例（9.0%）、発疹 115 例（6.8%）、肝機能異常 86 例（5.1%）、 γ -GTP 増加 85 例（5.0%）、血中トリグリセリド増加 71 例（4.2%）、不眠症 63 例（3.7%）、肝障害 62 例（3.6%）、薬疹 55 例（3.2%）、高トリグリセリド血症 50 例（2.9%）、貧血 42 例（2.5%）、悪心 41 例（2.4%）、感覚鈍麻 35 例（2.1%）であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

次のような症状があらわれることがあるので、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) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%未満）
〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 2) 肝不全（頻度不明）：重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 3) QT 延長（頻度不明）：QT 延長があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

（解説）

- 1) 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照。
- 2) 国内外の副作用報告に基づき追記した。（平成 16 年 1 月 7 日付事務連絡に基づく改訂）
- 3) QT 間隔に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験及び海外の市販後において、本剤による QT 延長の副作用が認められたことから追記した。（平成 30 年 2 月 13 日付薬生安通知に基づく改訂）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

その他の副作用				
次のような症状又は異常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。				
種類/頻度	頻度不明	10%以上	1～10%未満	1%未満
全身性一般	体脂肪の再分布/蓄積（後頸部、胸部、腹部、後腹膜等の部位）	頭痛、インフルエンザ様症候群、疼痛	無力症、倦怠感、発熱	アルコール不耐性、ほてり、失神、末梢性浮腫
消化器	膵炎	嘔気、嘔吐、下痢、消化不良	胃炎、胃腸炎、胃食道逆流、アミラーゼ上昇、口喝、腹痛、鼓腸放屁、食欲亢進、食欲不振	
心・血管系			潮紅、動悸、頻脈	
肝臓			AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇	肝炎、総ビリルビン上昇
筋・骨格系			関節痛、筋痛	
精神神経系	感情鈍麻、精神病、小脳障害（平衡障害、眼振等）、カタトニー	めまい、不眠、集中力障害、疲労	うつ症状悪化、激越、健忘、不安、運動失調、感情不安定、多幸症、幻覚、偏頭痛、異常感覚、抑うつ、神経過敏、傾眠、異夢、錯乱	協調障害、インポテンス、性欲減退、性欲亢進、神経痛、末梢神経障害、言語障害、痙攣、離人症、思考異常、振戦
呼吸器			喘息、副鼻腔炎、上気道感染	
皮膚	皮膚剥離、光線過敏性皮膚炎	発疹、斑状丘疹性皮膚疹、紅斑	脱毛、湿疹、脂漏、蕁麻疹、毛包炎、癢痒、多汗、多汗（夜間）	痤瘡
その他	女性化乳房、貧血（赤血球数減少、ヘモグロビン低下等）		好中球減少、耳鳴、血糖値上昇、体重減少、視力異常、味覚倒錯	総コレステロール上昇、血清トリグリセライド上昇、体重増加、複視、嗅覚錯誤

注) 副作用の頻度は海外の臨床試験に基づき集計

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 発疹

海外の臨床試験では対照群の 18%に新規発症の皮疹を経験したが、本剤投与群では 28%であった。本剤投与群の 0.7%で水疱、湿性落屑ないし潰瘍形成を伴う Grade 3 の発疹が発生し、1.7%で発疹のために投与を中止した。

発疹は、軽度～中等度の斑状丘疹性皮疹で、本剤による治療開始 2 週間以内に発生した。ほとんどの患者で、発疹は本剤による治療を継続しても 1 カ月以内に消失した。

発疹発現の詳細（試験 004、試験 005、試験 006、試験 020）

		エファビレンツ 600mg (n=413)	対照 (n=297)
発疹発現患者		28%	18%
発疹の 程度	軽度 (Grade 1)	10%	10%
	中等度 (Grade 2)	17%	7%
	重度 (Grade 3)	0.7%	0.0%
	極大 (Grade 4)	0.0%	0.0%
投与中止率		1.7%	0.3%

2) 精神神経系症状

海外臨床試験では、本剤投与群でめまい、不眠、集中力障害、傾眠及び異夢やその他症状が、54%に報告された。本剤投与群の 22%で中等度から重度の神経系症状を示したが、対照群では 10%であった。これらのうち、本剤投与群で 3%と対照群の 1%が重度であった。本剤投与群の 3%は神経系症状のため治療を中止した。神経系症状は、投与初日又は 2 日のうちに始まり、2～4 週間後には消失した。HIV 非感染の被験者の試験では、典型的な神経系症状の発症までの時間（中央値）は投与後 1 時間で、継続時間（中央値）は 3 時間であった。就寝時の服用はこれらの症状の忍容性を改善する。

神経系症状発現の詳細（試験 004、試験 005、試験 006、試験 020）

		エファビレンツ 600mg (n=413)	対照 (n=297)
何らかの神経系症状が みられた患者		54%	27%
症状の 程度	軽度 (Grade 1)	32%	17%
	中等度 (Grade 2)	19%	9%
	重度 (Grade 3)	3%	1%
	極大 (Grade 4)	0.0%	0.0%
投与中止率		3%	1%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 臨床検査値異常

3つの臨床試験において発現した臨床的に重要な臨床検査値異常を表に示した。

臨床的に重要な臨床検査値異常を示した患者の割合（試験 005、試験 006、試験 020）

	エファビレンツ 600mg (n=393)	対照 (n=250)
血液一般 好中球減少 (<750/mm ³)	3%	4%
血液生化学		
総ビリルビン上昇 (>2.5×ULN) *	1%	8%
AST (GOT) 上昇 (>5×ULN)	2%	3%
ALT (GPT) 上昇 (>5×ULN)	3%	2%
γ-GTP 上昇 (>5×ULN)	4%	2%
アミラーゼ上昇 (>2×ULN)	2%	2%
血糖 (>250mg/mL)	1%	2%

*ULN=正常範囲の上限

(5) 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

該当資料なし

(6) 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）】

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

海外の臨床試験において発疹（13.1%）などの過敏症が発現しており、過敏症の既往歴のある患者では重篤な過敏症が発現するおそれがあり、投与を避ける必要がある。

9. 高齢者への投与

高齢者における安全性及び有効性は確立していない。一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

（解説）

一般に、高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下しているため、副作用が発現しやすいことから設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊婦への投与に関する安全性は確立していない。海外の抗 HIV 薬治療下妊娠症例登録制度において、本剤を妊娠中に服用した妊婦から生まれた新生児に脊髄髄膜瘤等の神経管欠損が報告されている。また、動物実験（カニクイザル）において、胎児/新生児 20 匹のうち 3 匹で奇形が認められた。妊娠したサルにエファビレンツ 60mg/kg/day（ヒトに 600mg/日を投与したときと同様の血漿中薬物濃度を示す用量）を投与した。1 胎児において無脳及び片眼の無眼球症が認められた。別の胎児では小眼球症が認められ、第 3 の胎児では口蓋裂が認められた。〕

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ラットにおける実験では、本剤が乳汁中に排泄されることが認められている。また、ヒトの乳汁中に移行することも認められている。¹⁰⁾〕

（解説）

(1) 米国の抗 HIV 薬治療下妊娠症例登録制度において、神経管欠損が報告されている。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は、避けること。また本剤を投与中の女性は妊娠を避けるように指示すること。

動物実験（カニクイザル）において、奇形が認められている。

(2) 動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が認められている。産後 10 日目のラットの乳汁/血漿中濃度比は、50mg/kg1 日 2 回経口投与で 7.61、100mg/kg1 日 2 回経口投与で 8.08 であった。また、本剤がヒトの乳汁中に移行することも認められている。

11. 小児等への投与

該当しない

<参考（海外添付文書）>

小児用量（1 日 1 回投与）

体重 (kg)	用量 (mg)
10～<15	200
15～<20	250
20～<25	300
25～<32.5	350
32.5～40	400
≥40	600

- ・ 体重が 40kg 以上の小児における推奨用量は、1 日 1 回 600mg である。
- ・ 3 歳未満の小児もしくは体重 13kg 未満の小児については投与経験がない。
- ・ 海外では 50mg、100mg カプセルが販売されている。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

カンナビノイド試験：本剤は、カンナビノイドレセプターに結合しないが、本剤投与時に複数の尿カンナビノイド試験で、偽陽性が認められている。

（解説）

CEDIA DAU Multilevel THC アッセイを用いた尿カンナビノイド（大麻）試験等で偽陽性の結果が報告されている。確認試験を含めた他のカンナビノイドアッセイではこのような結果は認められていない。本剤は、カンナビノイドレセプターには結合しないことが確認されている。

13. 過量投与

- (1) 臨床試験にて、偶発的に 600mg を 1 日 2 回摂取した患者数例において精神神経系症状の増加が報告されている。1 例では不随意筋収縮が発現した。
- (2) 過量投与の処置には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を行うこと。吸収されていない薬物の除去を促すために活性炭の投与を行ってもよい。本剤の過量投与に対する特異的解毒剤はない。本剤は蛋白質との結合率が高いため、透析では血液から薬物を有意に除去する見込みはない。

（解説）

過量投与時には、精神神経系症状などの副作用が多発するおそれがある。特異的解毒剤はないため、一般的な支持療法、対症療法を行うこと。

14. 適用上の注意

重要な基本的注意（抜粋）

- (3) 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。
 - 3) 本剤が性的接触又は血液汚染による他の人への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。
 - 4) 本剤は、処方通りに毎日服用すること。本剤は、常に他の抗レトロウイルス薬と併用しなければならないこと。また、担当医への相談なしで、用量を変更したり治療を中止しないこと。
 - 5) 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。
 - 6) 本剤をアルコール又は中枢神経作用薬と併用するとき、相加的に中枢神経系効果が増強されるので注意すること。
 - 7) 本剤はめまい、集中力障害、嗜眠状態を引き起こすことがある。これらの症状があらわれた場合は、自動車の運転や機械の操作等、潜在的な危険のある労働を避けること。
 - 8) 動物実験で胎児に奇形が認められているため、本剤を投与中及び投与中止後 12 週間を経過していない女性は、適切な避妊方法を用いて妊娠を避けるようにし、妊娠した場合は担当医に報告すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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）

「作用部位・作用機序」、「抗ウイルス作用（*in vitro*）」、「薬剤耐性」、「他の抗ウイルス薬に対する交差耐性」

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

エファビレンツの一般薬理試験として、マウス、イヌを用い、一般症状及び行動、中枢神経系、循環器系、呼吸器系、消化器系、腎機能について検討した。エファビレンツは中枢神経系、循環器系、消化器系（胃酸分泌及び消化管運動）及び腎機能に対して著しい影響を及ぼさなかった。呼吸機能については、イヌへの静脈内投与（5mg/kg）後、呼吸速度が27%減少し、肺内圧（+30%）及び吸気量（+22%）の増加が認められ、1分間呼吸量が若干減少（-11%）した。また投与開始後30分間に心拍数の減少（-15%）がみられたが、血圧は変化しなかった。しかしながら、これらの変化は用いた溶媒（60%ポリエチレングリコール）による可能性も否定できないと考えられた。

(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

最小致死量はラットの経口投与では雌が250mg/kg、雄が1,000mg/kgであり、一般症状としては運動失調、筋緊張度の低下、活動性の低下、正向反射の消失であった。ラットの腹腔内投与では最小致死量は雌が250mg/kg、雄が500mg/kgであった。また、マウスの腹腔内投与では最小致死量は雌雄ともに250mg/kgであった。

最小致死量（mg/kg）

投与経路	動物種	マウス		ラット	
		雄	雌	雄	雌
経口		—	—	1,000	250
腹腔内		250	250	500	250

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける反復投与毒性試験

エファビレンツ 10mg/kg/day～750mg/kg bid (1日2回) をラットに1、3又は6カ月間反復経口投与したときの毒性は次の通りである。

毒性症状

250mg/kg/day以上の用量で、運動失調、活動性の低下、筋緊張の低下がみられた。投与を継続すると、エファビレンツの代謝亢進に伴い、症状の頻度及び程度が減弱し、多くの場合、投与数日後には症状が認められなくなった。

肝臓にみられた変化

100mg/kg/day以上の群で肝臓の薬物代謝酵素 (CYP2B1 及び CYP3A1) 誘導に伴う肝重量の増加が認められた。500mg/kg/day以上の用量を投与すると軽微な胆管の繊維化がみられ、ときに胆管過形成を伴っていた。この胆管病変は200mg/kg/day以下ではみられなかったことから、本病変が発生する用量は臨床用量 (体重50kgの患者に600mg/day投与時の用量) の40倍以上であった。

腎臓にみられた変化

50mg/kg bid (1日2回) の用量で腎皮質上皮細胞壊死、尿細管再生、腎皮質と腎髄質の尿細管拡張及び囊胞性変性がみられた。ただし、本薬を投与したカニクイザル、アカゲザル及びヒトにおいて腎毒性症状は認められていない。これらの腎毒性はエファビレンツのグルタチオン抱合体によるものと考えられたが、本抱合体はサル及びヒトでは生成しないことが確認されている。よって、ラットでみられた腎臓の変化は本薬をグルタチオン抱合代謝するラットに特異的な変化と考えられた。

2) サルにおける反復投与毒性試験

①アカゲザルにおける反復投与毒性試験

10～100mg/kg/day を1カ月間反復経口投与したときにみられた変化は、30mg/kg/day以上の用量群での肝臓における薬物代謝酵素 (CYP2B 及び 3A) 誘導のみであった。

②カニクイザルにおける反復投与毒性試験

15～100mg/kg bid (1日2回) を3カ月～1年間反復経口投与したときにみられた変化は次の通りである。

毒性症状

45mg/kg bid の用量群で、動作緩慢又はふらつき、流涎、立毛、静穏・抑制行動、ときに嘔吐、軟便・水様便が観察された。これらの症状は投与開始2週以降はみられなかった。

なお、75mg/kg bid 投与時の平均血漿中 AUC は、ヒトに600mg/day 投与時の AUC の約5倍であった。

肝機能検査値への影響

45mg/kg bid 以上の用量群で、ALT (GPT) の軽度上昇を示す個体が認められた。ただし、これらの動物の組織学的検査において肝細胞障害は認められなかった。なお、血清 ALT (GPT) 上昇はヒトでも主に肝疾患既往歴のある患者にみられた。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

肝臓における薬物代謝酵素誘導

薬物代謝酵素 [CYP3A 及びウリジン二リン酸 (UDP) -グルクロニルトランスフェラーゼ] 誘導がみられ、肝重量増加と小葉中心性肝細胞肥大が観察された。

胆管過形成

75mg/kg bid の用量を 1 年間経口反復投与した群において軽度な胆管の過形成（正常組織を保った小胆管が軽度に増加）がみられた。しかし、胆汁うっ滞を示す血清学的検査及び組織学的検査所見はみられず、この過形成の部位が増加しても線維化又は隣接肝細胞の障害像もみられなかった。

③アカゲザルを用いた新生児毒性試験

新生児サルにおける 5 週間経口毒性試験を 30 及び 45mg/kg bid（1 日 2 回）の用量で実施した。投与は生後 2 日目から開始した。30mg/kg bid 群の新生児にみられた所見は、雌にみられた体重増加量の軽度で一過性の減少及び摂餌量の軽度な減少のみであった。45mg/kg bid 群では毒性症状（嘔吐、嗜眠、脱水、食欲不振及びときに脱力）が発現し、体重増加も抑制された。臨床検査及び病理組織学的検査では、いずれの用量群にも投与と関連した変化は認められなかった。なお、30mg/kg bid 群又は 45mg/kg bid 群のサル新生児における Cmax 値及び AUC 値は、600mg/day を投与したヒトの場合よりそれぞれ 1～2 倍及び 2.5 倍高値であった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び初期胚の発生に及ぼす影響

①雄ラット繁殖能試験

10、50、200mg/kg bid（1 日 2 回）経口投与で、投与雄ラットの繁殖行動や交尾無処置雌ラットの帝王切開所見には薬物投与の影響は認められなかった。平均精子数、精子の運動能及び形態にも影響はみられなかった。

②雌ラット繁殖能試験

25、50、100mg/kg bid（1 日 2 回）経口投与により雌ラット繁殖能試験を実施した。無処置雄ラットとの交配開始 15 日前から妊娠 7 日まで雌ラットに被験薬を経口投与した。50 及び 100mg/kg bid 群の平均体重増加量が対照群値に比べ軽度減少したが、受胎能、性周期及び繁殖行動に薬物投与の影響は認められなかった。帝王切開所見、胎児体重及び胎児外形観察においても影響はみられなかった。

2) 出生前及び出生後の発生に及ぼす影響

①ラット発生毒性試験

ラット発生毒性試験として、25、50、100mg/kg bid（1 日 2 回）を妊娠 7 日から 17 日（妊娠末期解剖群）あるいは授乳 20 日（生後観察群）まで雌ラットに経口投与した。投与開始初期に、100mg/kg bid 経口投与群において母動物体重が減少した。妊娠末期解剖において、100mg/kg bid 経口投与群での平均胚死亡率（6.2%）が対照群値（2.6%）に比べ統計学的に有意ではなかったが、軽度に増加していた。胎児体重には薬物投与の影響はみられず、胎児の外形、内臓及び骨格

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

観察においても催奇形性を示唆する所見は認められなかった。自然分娩させた産児の生後観察において、50mg/kg bid以上の用量群での平均出生児体重が対照群より5～8%減少し、生後1日～4日の産児死亡率が軽度に増加した。これら以外に、産児の行動、学習、性成熟、受胎能及び交尾行動に薬物投与の影響はなかった。

②ウサギ発生毒性試験

ウサギ発生毒性試験として、25、50、75mg/kg/dayを妊娠6日から18日まで雌ウサギに経口投与した。母動物の一般状態、体重増加などに投与の影響はみられなかった。また、妊娠末期帝王切開所見、胎児の外形、内臓及び骨格観察においても、薬物投与の影響は認められなかった。

③カニクイザル発生毒性試験

30mg/kg bid（1日2回）の用量をカニクイザルに妊娠20日から150日まで投与し、半数の母動物を妊娠150日頃に帝王切開し、胎児観察を実施した。また残りの母動物を自然分娩させ、新生児について一般健康状態と発育状態をほぼ生後1カ月まで観察した。帝王切開した被験薬投与群では、胎児計13例中の3例に奇形が認められた（無脳症と片側性無眼球症を併発した1例、小眼球症を呈した1例、口蓋裂を呈した1例）。対照群には奇形は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、*in vivo* 染色体異常試験を実施した。いずれの試験においても変異原性を示す所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ストックリン®錠 200mg 劇薬、処方箋医薬品*

ストックリン®錠 600mg 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

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

使用期限：外箱に表示

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(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 14. 適用上の注意」参照

患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

再審査結果に基づき、承認条件を削除

6. 包装

ストックリン®錠 200mg ： 1錠 200mg ：1瓶 90錠

ストックリン®錠 600mg ： 1錠 600mg ：1瓶 30錠

7. 容器の材質

HDPE ボトル

HDPE：酸化チタンを添加し不透明にした高密度ポリエチレン

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤：ネビラピン、エトラビリン、リルピビリン、リルピビリン/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩

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、ラミブジン、サニルブジン、ジドブジン/ラミブジン、アバカビル、アバカビル/ラミブジン、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、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、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

プロテアーゼ阻害剤：インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、ロピナビル/リトナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビル、ダルナビル/コビスタット

CCR5 阻害剤：マラビロク

インテグラーゼ阻害剤：ラルテグラビル、エルビテグラビル/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩/コビスタット、エルビテグラビル/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩/コビスタット、ドルテグラビル、ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン

9. 国際誕生年月日

1998年9月17日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	製造販売承認番号
ストックリン®錠 200mg	2009年3月12日	22100AMX00490000
ストックリン®錠 600mg	2008年4月3日	22000AMX01554000

11. 薬価基準収載年月日

ストックリン®錠 200mg：2009年9月18日

ストックリン®錠 600mg：2008年6月20日

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

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 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

2011年7月4日：HIV-1感染症

[薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない]

14. 再審査期間

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、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名：ストックリン®錠 200mg：HOT（9桁）番号：119324401

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：6250015F2029

レセプト電算コード：621932401

販売名：ストックリン®錠 600mg：HOT（9桁）番号：118316001

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：6250015F1022

レセプト電算コード：620006943

17. 保険給付上の注意

特になし

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Balani, S. K. et al. : Drug Metab. Dispos., 27(1) : 41-45, 1999
- 2) Haas, D. W. et al. : AIDS, 18 : 2391-2400, 2004
- 3) The International HapMap Consortium : Nature, 449 : 851-861, 2007
- 4) Squires, K. et al. : J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 36(5) : 1011-1019, 2004
- 5) Wire, M. B. et al. : AIDS, 18 : 897-907, 2004
- 6) Gerber, J.G. et al. : J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 39(3) : 307-312, 2005
- 7) 中村真紀子、他 : 日本エイズ学会誌 4(4) : 334, 2002
- 8) Faucette, S. R. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 320(1) : 72-80, 2007
- 9) Oswald, S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 92(1) : 103-111, 2012
- 10) Schneider, S. et al. : J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 48 : 450, 2008

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国において、1998年6月11日申請された。優先審査の指定を受け、1998年9月17日承認され、米国、カナダ、一部の欧州では Bristol-Myers Squibb (BMS) 社が Sustiva^{®1)} の製品名で販売し、それ以外の地域では、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.によって Stocrin[®]の製品名で販売している。

2006年現在、世界100の国と地域で承認されており、発売されている主要国は下表の通りである。

国名	販売名	会社名	発売年
米国	SUSTIVA ^{®1)}	BMS	1998
カナダ	SUSTIVA ^{®1)}	BMS	1999
イギリス	SUSTIVA ^{®1)}	BMS	1999
メキシコ	STOCRIN [®]	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.	1998
ブラジル	STOCRIN [®]	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.	1998
アルゼンチン	STOCRIN [®]	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.	1998
スイス	STOCRIN [®]	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.	1998

^{®1)} : 登録商標

X II. 参考資料

外国での添付文書：

米国添付文書の概要（2009年9月）

国名	米国													
販売名	SUSTIVA ^{®1)}													
会社名	Bristol-Myers Squibb Company													
剤型	カプセル（エファビレンツを 50mg, 200mg 含有） フィルムコーティング錠（エファビレンツを 600mg 含有）													
効能・効果	HIV-1 感染症 ・本剤は、他の抗レトロウイルス薬と併用し、HIV-1 感染症治療に用いる。 ・2つの臨床試験において、HIV RNA を少なくとも 1 年間抑制する効果を示す。													
用法・用量	成人 ・本剤の推奨用量は 600mg 経口、1 日 1 回である。投与に際しては、プロテアーゼ阻害剤およびまたはヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤と併用する。 ・空腹時投与、可能ならば就寝時投与を推奨する。 ・食事によるエファビレンツの濃度上昇は、副作用の頻度を増加させる可能性がある。 ・就寝時投与は神経系症状の忍容性を改善させる可能性がある。 併用療法：本剤は他の抗レトロウイルス薬物治療と併用すべきである。													
	小児 ・空腹時投与、可能ならば就寝時投与を推奨する。 ・3歳以上と体重 10~40kg の患児に対する本剤の推奨用量を下表に示す。 ・体重 40kg 以上の患児に対する本剤の推奨用量は、600mg 1 日 1 回である。 表 小児用量（1 日 1 回） <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>投与量 (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 ≤ ~ < 15</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>15 ≤ ~ < 20</td> <td>250</td> </tr> <tr> <td>20 ≤ ~ < 25</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>25 ≤ ~ < 32.5</td> <td>350</td> </tr> <tr> <td>32.5 ≤ ~ < 40</td> <td>400</td> </tr> <tr> <td>≥ 40</td> <td>600</td> </tr> </tbody> </table>	体重 (kg)	投与量 (mg)	10 ≤ ~ < 15	200	15 ≤ ~ < 20	250	20 ≤ ~ < 25	300	25 ≤ ~ < 32.5	350	32.5 ≤ ~ < 40	400	≥ 40
体重 (kg)	投与量 (mg)													
10 ≤ ~ < 15	200													
15 ≤ ~ < 20	250													
20 ≤ ~ < 25	300													
25 ≤ ~ < 32.5	350													
32.5 ≤ ~ < 40	400													
≥ 40	600													

注) 本邦における効能・効果、用量・用量は以下の通りである。

効能・効果：HIV-1 感染症

用法・用量：通常、成人にはエファビレンツとして 600mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の影響の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊婦への投与に関する安全性は確立していない。海外の抗 HIV 薬治療下妊娠症例登録制度において、本剤を妊娠中に服用した妊婦から生まれた新生児に脊髄髄膜瘤等の神経管欠損が報告されている。また、動物実験（カニクイザル）において、胎児／新生児 20 匹のうち 3 匹で奇形が認められた。妊娠したサルにエファビレンツ 60mg/kg/day（ヒトに 600mg/日を投与したときと同様の血漿中薬物濃度を示す用量）を投与した。1 胎児において無脳及び片眼の無眼球症が認められた。別の胎児では小眼球症が認められ、第 3 の胎児では口蓋裂が認められた。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ラットにおける実験では、本剤が乳汁中に排泄されることが認められている。また、ヒトの乳汁中に移行することも認められている。¹⁰⁾〕

<妊婦に関する海外情報>

FDA の分類（Pregnancy Category）は 2015 年 6 月に廃止された。

オーストラリアの分類：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy（2018 年 12 月）

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

Additional Information :

This drug may cause fetal harm when administered during the first trimester to a pregnant woman. It crossed the placenta and was teratogenic (anencephaly, unilateral anophthalmia, microphthalmia and/or cleft palate) in cynomolgus monkeys.

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書（2009年9月）

記載内容：It is recommended that SUSTIVA be taken on an empty stomach, preferably at bedtime.

Table 1 describes the recommended dose of SUSTIVA for pediatric patients 3 years of Age or older and weighing between 10 and 40 kg [See Use in Specific Populations (8.4)] .

The recommended dosage of SUSTIVA for pediatric patients weighing greater than 40kg is 600mg once daily.

Table.1: Pediatric Dose to be Administered once daily

Body Weight (kg)	SUSTIVA Dose (mg)
10 to less than 15	200
15 to less than 20	250
20 to less than 25	300
25 to less than 32.5	350
32.5 to less than 40	400
at least 40	600

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は「該当しない」である。

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

