

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2008に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

ビラミュン®錠200 Viramune® Tablets 200

(ネビラピン製剤)

® = 登録商標

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 ネビラピン200mg含有
一般名	和名：ネビラピン 洋名：Nevirapine
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：1998年11月27日 薬価基準収載年月日：1998年11月27日 発売年月日：1998年12月11日
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL：0120-189-779 医療関係者向けホームページ http://www.bij-kusuri.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、医薬品医療機器情報提供ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.info.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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があり、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、今後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。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販 売 名	2
(1) 和 名	2
(2) 洋 名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一 般 名	2
(1) 和 名 (命名法)	2
(2) 洋 名 (命名法)	2
(3) ステム	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化 学 名 (命名法)	2
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	4
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶 解 性	4
(3) 吸 湿 性	4
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5

IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
(1) 剤形の区別, 規格及び性状	6
(2) 製剤の物性	6
(3) 識別コード	6
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等	6
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6
(2) 添加物	6
(3) その他	6
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	7
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	10
(1) 臨床データパッケージ (2009 年 4 月以降承認品目)	10
(2) 臨床効果	10
(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験	13
(4) 探索的試験: 用量反応探索試験	13
(5) 検証的試験	14
(6) 治療的使用	15
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
(1) 作用部位・作用機序	16
(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(3) 作用発現時間・持続時間	17

VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 血中濃度の推移・測定法	18
(1) 治療上有効な血中濃度	18
(2) 最高血中濃度到達時間	18
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	18
(4) 中毒域	21
(5) 食事・併用薬の影響	21
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	22
2. 薬物速度論的パラメータ	22
(1) コンパートメントモデル	22
(2) 吸収速度定数	22
(3) バイオアベイラビリティ	22
(4) 消失速度定数	22
(5) クリアランス	22
(6) 分布容積	22
(7) 血漿蛋白結合率	22
3. 吸　　収	23
4. 分　　布	23
(1) 血液-脳関門通過性	23
(2) 血液-胎盤関門通過性	23
(3) 乳汁への移行性	23
(4) 髄液への移行性	23
(5) その他の組織への移行性	23
5. 代　　謝	24
(1) 代謝部位及び代謝経路	24
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	25
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	25
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	25
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	25
6. 排　　泄	25
(1) 排泄部位及び経路	25
(2) 排　泄　率	25
(3) 排泄速度	25
7. 透析等による除去率	25

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	27
5. 慎重投与内容とその理由	28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
7. 相互作用	30
(1) 併用禁忌とその理由	30
(2) 併用注意とその理由	31
8. 副作用	33
(1) 副作用の概要	33
(2) 重大な副作用と初期症状	33
(3) その他の副作用	34
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	35
(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	41
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	42
9. 高齢者への投与	42
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	42
11. 小児等への投与	42
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
13. 過量投与	43
14. 適用上の注意	43
15. その他の注意	43
16. その他	43
IX. 非臨床試験に関する項目	44
1. 薬理試験	44
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	44
(2) 副次的薬理試験	44
(3) 安全性薬理試験	44
(4) その他の薬理試験	45
2. 毒性試験	45
(1) 単回投与毒性試験	45
(2) 反復投与毒性試験	45
(3) 生殖発生毒性試験	46
(4) その他の特殊毒性	46

X. 管理的事項に関する項目	47
1. 規制区分	47
2. 有効期間又は使用期限	47
3. 貯法・保存条件	47
4. 薬剤取扱い上の注意点	47
(1) 薬局での取り扱いについて	47
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	47
5. 承認条件等	47
6. 包装	47
7. 容器の材質	47
8. 同一成分・同効薬	48
9. 国際誕生年月日	48
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	48
11. 薬価基準収載年月日	48
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	48
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	48
14. 再審査期間	48
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	49
16. 各種コード	49
17. 保険給付上の注意	49
XI 文献	50
1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	51
XII 参考資料	52
1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	52
XIII 備考	55
その他の関連資料	55

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ネビラピンは、米国Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. (BIPI) で合成された非ヌクレオシド系の強力な逆転写酵素阻害剤でHIV-1の逆転写酵素を特異的に阻害する。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤とは異なり、核酸の逆転写酵素への結合を阻害しない非競合的阻害剤であり、逆転写酵素の疎水性ポケットに結合し、触媒活性を阻害すると考えられる。

米国において1989年から非臨床試験が、1991年からCD4陽性リンパ球数やp24抗原量、HIV-1 RNA量等をサロゲートマーカーとした臨床試験が開始された。その結果、ネビラピン単独投与では短期的にはHIV-1に対して効果が認められたが、HIV-1が数週間で耐性を獲得してしまうことから、その臨床効果の持続についてはさほど期待できなかった。しかし、ネビラピンは、AZT、ddI等のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤とは作用機序が異なり、また*in vitro*ではネビラピンとAZT及び他のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との併用で相加あるいは相乗効果がみられたことより、ネビラピンとヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の併用効果が期待された。引き続き実施された臨床試験の結果、AZTとの2剤併用は単独投与に比し優れた効果があることが確認された。さらに、ネビラピン+AZT+ddI 3剤併用群はネビラピン+AZTやAZT+ddIの2剤併用群よりも優れた効果が認められたことから、1996年2月23日に迅速承認 (accelerated approval) 制度を適用して申請し、同年6月21日に非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の最初の薬剤として承認され、同年8月米国で上市された。

国内では1996年に健康成人による体内薬物動態試験 (Phase I) が開始され、1997年にHIV-1感染者患者に対する体内薬物動態及び安全性に関する試験 (Phase II) が行なわれた。また、1996年12月希少疾病用医薬品に指定された。1998年にHIV-1感染症に対する有用性が認められ、承認、発売に至った。その後、10年間の再審査期間を経て、2011年3月に再審査結果が通知された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との併用によりHIV-1逆転写酵素阻害作用に対して相乗・相加効果が認められており、臨床試験においても併用療法により有効性が認められた。
- (2) 免疫系・造血系に対する作用は、本来の抗ウイルス作用に比べて弱く、臨床試験においてはヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤及びHIVプロテアーゼ阻害剤とは異なる副作用発現パターンを示した。
- (3) 維持量時の服薬は1日2回であり、食事や制酸剤による本薬の薬物動態は、絶食時に比べてもAUCに影響はなかった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビラミューン®錠200

(2) 洋名

Viramune® Tablets 200

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ネビラピン (JAN)

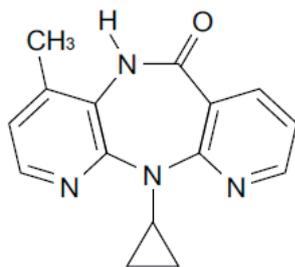
(2) 洋名(命名法)

Nevirapine (JAN)

(3) ステム

vir : 抗ウイルス薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{15}H_{14}N_4O$: 266.30

5. 化学名(命名法)

11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6*H*-dipyrido [3,2-*b* : 2',3'-*e*] [1,4] diazepin-6-one
(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : NVP

治験番号 : BIRG 587

7. CAS登録番号

129618-40-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末で、においはない

(2) 溶解性

アセトニトリル，メタノール又はエタノール（95）に溶けにくく，水にほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：244.7～247.5℃

(5) 酸塩基解離定数

$\text{pK}_{\text{a}1}=2.8$

$\text{pK}_{\text{a}2}=-0.4$

(6) 分配係数

$\text{pD}=1.8$ （1-オクタノール/水）

(7) その他の主な示性値

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （282nm）：～291（メタノール溶液中）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	容器	期間	結果
苛酷試験	60℃	75%RH	暗所	無色ガラス瓶・密栓	1, 2, 3, 6 カ月	変化なし
	室温	成り行き湿度	550~700 foot-candles	無色ガラス瓶・密栓	1, 2, 3 カ月	変化なし
加速試験	40℃	75%RH	暗所	ポリエチレン袋+ファイバー容器	3, 6 カ月	変化なし
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	ポリエチレン袋+ファイバー容器	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 カ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」

4. 有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別，規格及び性状

販売名	ビラミューン錠 200
剤形	白色の素錠(割線)
外形	
長径	19.1mm
短径	9.3mm
厚さ	6.5mm
重さ	800mg

(2) 製剤の物性

本品は溶出試験の規格設定を行っているので，崩壊試験の規格化は行わなかった。

(3) 識別コード

薬物本体

, 54, 193

(4) pH，浸透圧比，粘度，比重，無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中ネビラピン200mg含有

(2) 添加物

結晶セルロース，乳糖水和物，ポビドンK25，カルボキシメチルスターチナトリウム，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	容器 曝気	期間	結果
加速 試験	40℃	75%R.H.	暗所	高密度 ポリエチレン瓶	2, 4, 6 カ月	変化なし
長期保 存試験	25℃	60%R.H.	暗所	高密度 ポリエチレン瓶	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 カ月	変化なし

無包装状態の本品を高湿度（93%RH, 25℃）の条件下で1カ月間保存した時、溶出率の遅延が認められているので、保存には注意すること。

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

試験液にpH2.0リン酸緩衝液を用い、日局溶出試験第2法（パドル法）により毎分50回転で試験を行うとき、60分後の溶出率のQ値は75%である。

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

錠剤を粉末としジクロロメタンで抽出・遠心分離し、上澄み液をろ過し、ろ液を濃縮乾固した後、乾燥したものにつき、臭化カリウム錠剤法により赤外吸収スペクトルを測定するとき、標準品と同じスペクトルを示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

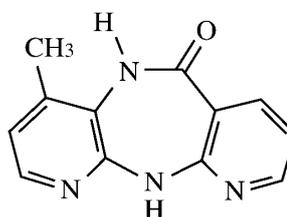
日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」
 充 填 剤：オクタデシル化シリカゲル（4 μm）
 移 動 相：水/アセトニトリル混液（77：23）
 カラム温度：30℃付近の一定温度
 検 出 器：紫外可視吸光光度計（測定波長214nm）

11. カ 価

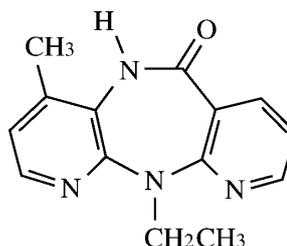
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

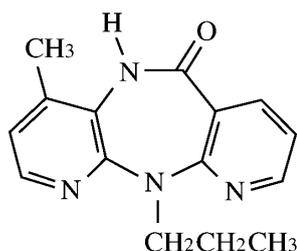
5, 11-Dihydro-4-methyl-6*H*-
 類縁物質Ⅰ dipyrido[3, 2-*b*: 2', 3'-*e*]
 [1, 4]diazepin-6-one



5, 11-Dihydro-11-ethyl-4-
 類縁物質Ⅱ methyl-6*H*-dipyrido[3, 2-*b*:
 2', 3'-*e*][1, 4]diazepin-6-one



5, 11-Dihydro-4-methyl-11-(1-
 類縁物質Ⅲ propyl)-6*H*-dipyrido[3, 2-*b*:
 2', 3'-*e*][1, 4]diazepin-6-one



13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. そ の 他

該当しない

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>

- (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/mm³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。

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

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. 国内臨床試験成績¹⁾

HIV RNA量が 1×10^3 copies/mL以上の患者で、CD4陽性細胞数が $500/\text{mm}^3$ 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400copies/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81%から106%の増加であった。

1) 増田剛太ほか：化学療法の領域 20 (3), 113 (2004)

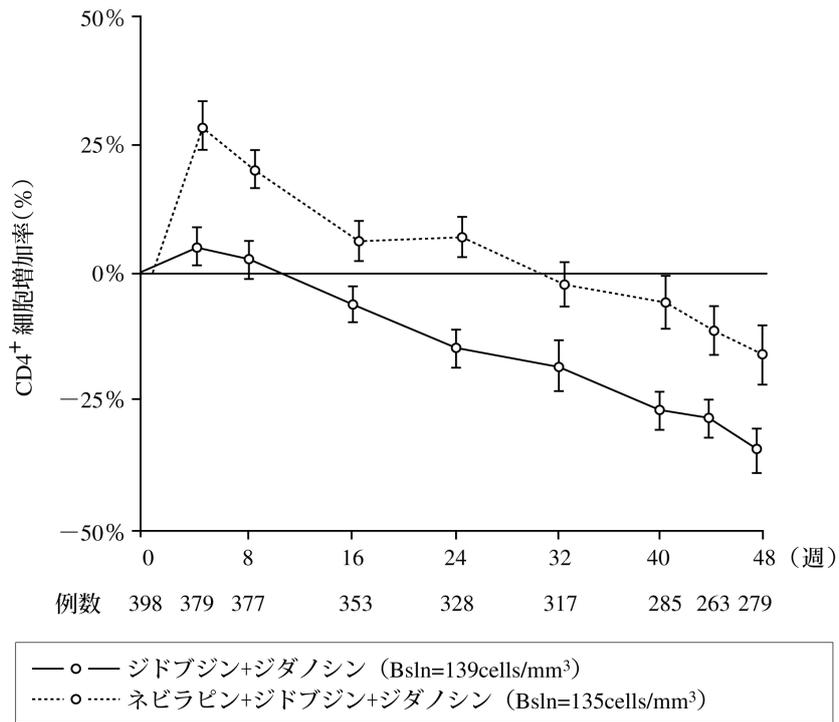
2. 海外臨床試験成績

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いる患者に対する試験

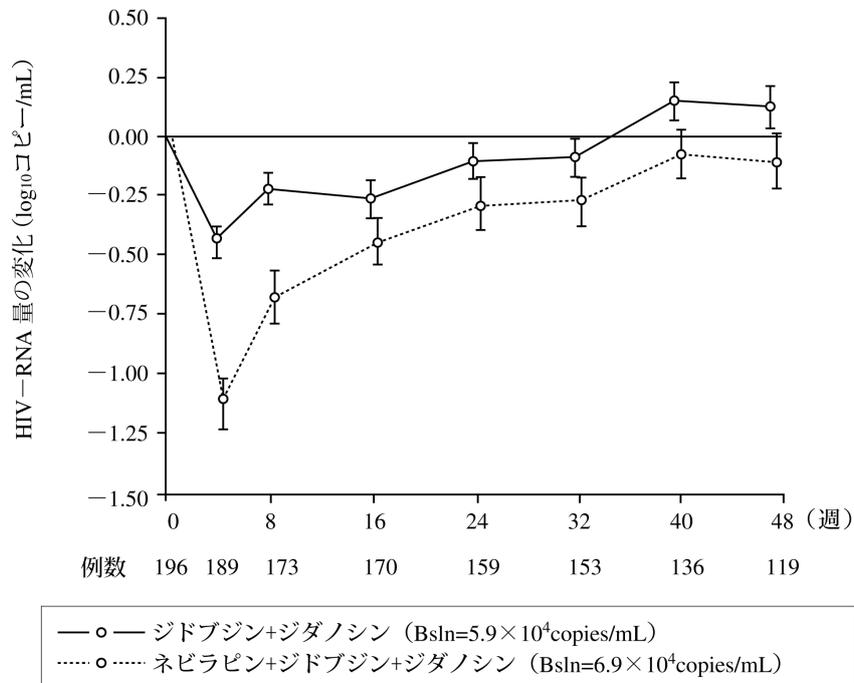
CD4陽性細胞数が $350/\text{mm}^3$ 以下のHIV-1感染患者398例を対象に「ジドブジン600mg/日＋ジダノシン400mg/日」または「ネビラピン400mg/日＋ジドブジン600mg/日＋ジダノシン400mg/日」を二重盲検法により48週間投与した。その結果、投与40～48週におけるCD4陽性細胞数の平均変化量において3剤併用群は2剤併用群に比し有意な増加が認められた。また、HIV RNA量も同様に3剤併用群は2剤併用群に比し有意な減少を示した²⁾。(外国人のデータ)

2) D' Aquila RT et al. : Annals of Internal Medicine 124, 1019 (1996)

① CD4陽性細胞数



② HIV-RNA量

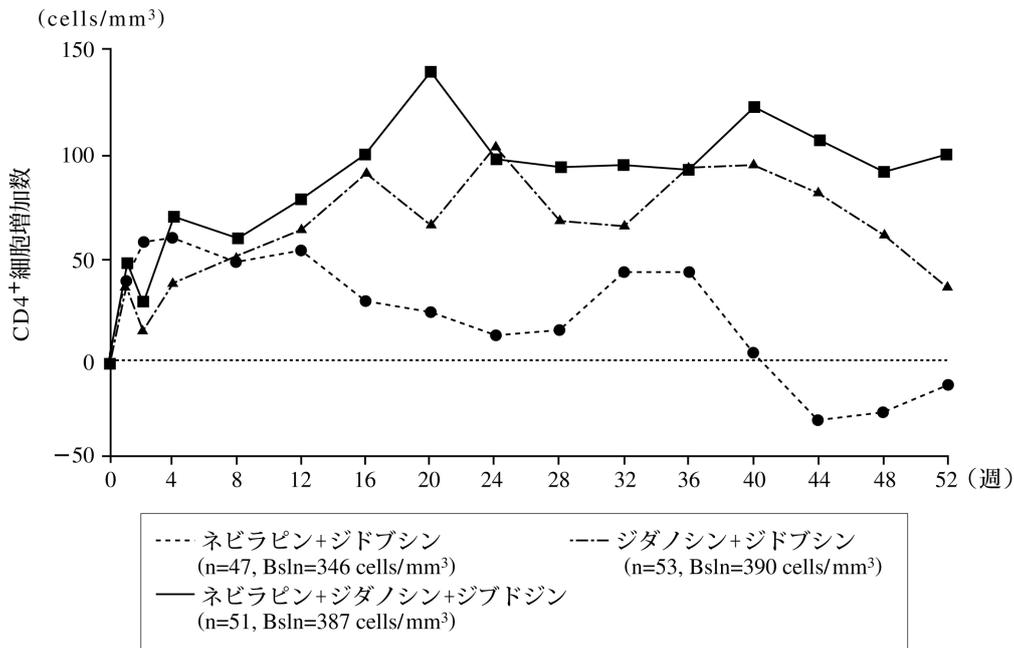


2) 未治療患者での試験

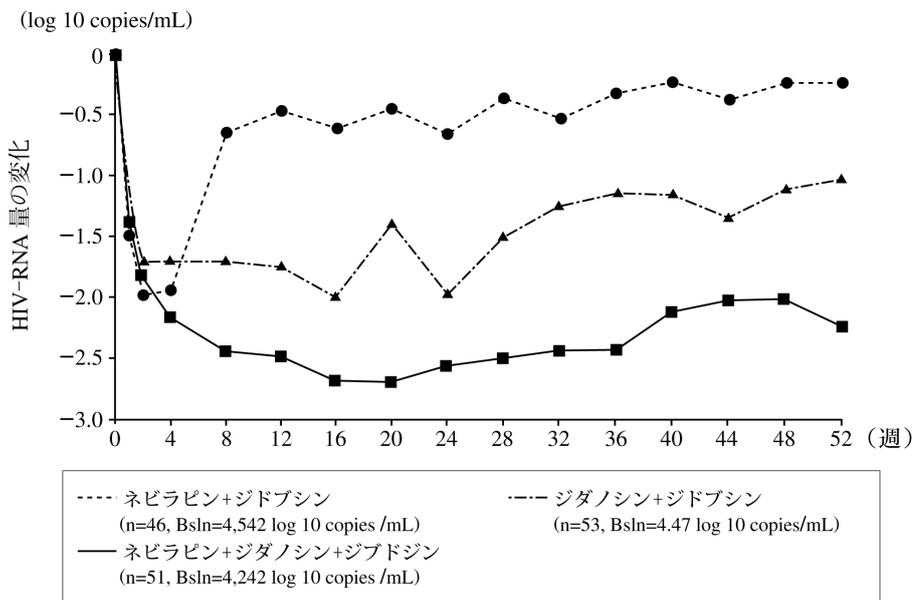
CD4陽性細胞数が200~600/mm³のHIV-1感染患者151例を対象に「ネビラピン400mg/日+ジドブジン600mg/日+ジダノシン400mg/日」, 「ネビラピン400mg/日+ジドブジン600mg/日」もしくは「ジドブジン600mg/日+ジダノシン400mg/日」を二重盲検法により52週間投与した。その結果, 3剤併用群では投与40~52週において45%の患者でHIV RNA量が検出限界 (20copies/mL) 以下に減少した。この成績は他の2つの併用群に比し有意に優れていた³⁾。(外国人のデータ)

3) Montaner JSG et al. : JAMA 279 (12) , 930 (1998)

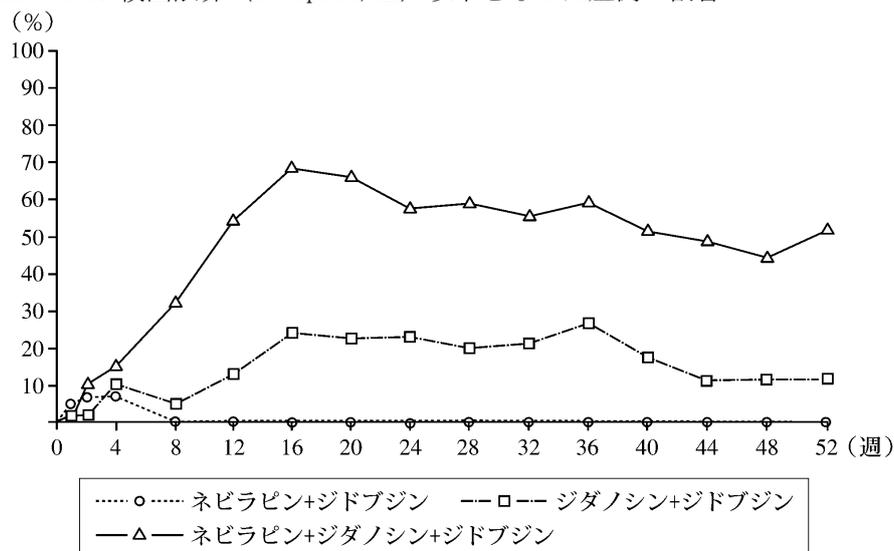
① CD4陽性細胞数



② HIV-RNA量



③ HIV-RNAが検出限界（20copies/mL）以下となった症例の割合



(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

本剤2.5～400mgをHIV感染患者に単回経口投与した。重篤な副作用、臨床的に問題となる臨床検査異常は認められず、忍容性は良好であった⁴⁾ (外国人のデータ)。

4) Hattox S et al. : 未発表資料

注) 本剤の承認された用法・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。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

HIV感染患者を対象に、導入期として本剤200mg/日を2週間、その後、維持量として300mg/日を4週間、安全性に問題なければ、400mg/日に増量しさらに4週間投与して、本剤の維持量投与時の最低血中濃度を測定するとともに、有効性（CD4陽性細胞数、HIV RNA量）を検討した。その結果、400mg/日投与時の最低血中濃度は、米国のそれと近似しており、また、有効性も高かった。発疹が、導入期、300mg/日投与時に出現したが、400mg/日に増量しても発疹が見られた症例はなかった。その他、発熱、嘔気、痒痒感、全身倦怠感などが見られた。臨床検査異常変動項目としては、LDH上昇、CRP上昇などが見られたが、400mg/日に増量しても、特に問題となる異常変動はなかった。以上のことから、維持量は300mg/日より米国と同じ400mg/日が妥当と推察された⁵⁾。

5) 伊藤章：未発表資料

注) 本剤の承認された用法・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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

本剤50, 100, 400mgを健康成人に単回経口投与した。薬物動態パラメーターを米国の成績と比較すると、日本人のC_{max}, AUCはやや高い値を示した。体重当りの分布容積, 半減期はほぼ同じであった。C_{max}, AUCは投与量と相関した。副作用としては、200mg投与群で軽度の頭痛が1例認められたのみで、忍容性は良好であった⁶⁾。

6) 永田良一他：未発表資料

2) 比較試験

(2) 臨床効果の項参照

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

CD4リンパ球数350cell/mm³以下のHIV-1感染患者に投与期間12ヶ月で、NVP+ZDV+ddI（以下、NVP群）とZDV+ddl群を比較した試験で、血友病を合併している患者が存在した。NVP群で、血友病を合併している患者の有害事象は他のHIV-1感染患者と比べ、特定の有害事象で発現率が増加していることもなく、出血に関連する有害事象も見られなかった⁷⁾。（外国人のデータ）

NVP：ネビラピン，ZDV：ジドブジン，ddl：ジダノシン

7) Robinson P et al.：未発表資料

(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）

使用成績調査として、承認条件に基づき、本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集することを目的に、HIV感染症治療薬及びHIV関連疾患治療薬（HIV Related Drugs、以下「HRD」という。）開発会社共通の調査票を用いた調査が、可能な限り本剤が投与された全症例を対象として実施された。その後、平成12年4月からは、厚生労働省とも協議し、本調査の質を維持するとともに、効率的な調査を実施するために、従来の全例調査をHIV感染症治療薬の使用経験が多い医師が在籍し、かつHIV感染症患者数が多い特定の施設における全例調査に変更し、平成19年3月末日までに登録を終了した症例を調査対象として実施された。その結果、国内36施設から224例の症例が収集された。

特定使用成績調査として、本剤の妊産婦、出産及び出生児への影響の有無を確認することを目的に、HRD開発会社共通の調査票を用いて、本剤が投与され調査協力が得られた妊産婦全症例を対象とした調査が実施され、妊産婦安全性解析対象症例として10例（2回妊娠・出産した妊産婦1例を2例として集計）、出生児追跡調査対象症例として9例（同一妊産婦から出生した2児を含む、追跡調査不能例1例を除く）の症例が収集された。

製造販売後臨床試験として、承認用法・用量における本剤の HIV-1 感染症に対する有効性及び安全性を確認すること並びに定常状態における最低血漿中薬物濃度（以下「トラフ濃度」という。）を測定し、米国の臨床試験成績との類似性について確認することを目的とした多施設共同オープンラベル試験が目標症例数を 30 例として平成 11 年 4 月から平成 13 年 3 月までの期間に実施され、31 例の症例が組入れられた。

これらの調査内容等に基づいて承認事項の再審査が行われた結果、全ての承認条件を満たしたものと判断された。また、安全性及び有効性のデータが評価された結果、カテゴリ-1（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。）と判断された。

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

HIV-1感染患者31例を用い、市販後臨床試験（多施設共同オープン試験）を実施した。24週投与完了症例数（200mg/日×2週，400mg/日×22週）は18例であり、中止13例の内訳は、効果不十分1例，有害事象に起因する患者自己判断による中止1例，有害事象による中止1例であった。血漿中HIV-1コピー数は投与前4.282logから投与2週後2.846logとなり，それ以降検出限界（400copies/mL≒2.6log）付近を24週後まで推移した。CD4陽性細胞数は有意に増加し，24週後の平均値は358.1cell/mm³となり，本剤は他の抗HIV薬（核酸系逆転写阻害薬，プロテアーゼ阻害薬）2剤以上の併用により，優れた抗HIV作用を示すことが明らかになった。副作用は，31例中21例（67.7%）にみられ，主な副作用は，発熱，発疹，肝機能障害であった。定常状態における最低血中濃度（400mg/日）は5,078.0±2,298.2ng/mL（n=93）であり，海外で報告されているものとはほぼ同程度であった¹⁾。

1) 増田剛太ほか：化学療法の領域 20 (3), 113 (2004)

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

非ヌクレオシド型逆転写酵素阻害剤

エファビレンツ、デラビルジンメシル酸塩、エトラビリン

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、アバカビル硫酸塩、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、エムトリシタビン

プロテアーゼ阻害剤

インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビルメシル酸塩、リトナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、ロピナビル、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ダルナビル エタノール付加物

インテグラーゼ阻害薬

ラルテグラビルカリウム

侵入阻害薬 (CCR5 阻害薬)

マラビロク

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{8,9,10)}

ネビラピンは非ヌクレオシド系の逆転写酵素阻害剤で、HIVのタイプ1 (HIV-1) の逆転写酵素を阻害し、ウイルス増殖を阻害する。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤とは作用様式が異なり、核酸とは競合せず、逆転写酵素の疎水ポケット部分に結合し、逆転写酵素の触媒活性を阻害する。HIV-2逆転写酵素やヒトDNAポリメラーゼの活性は阻害しない。また本薬はヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対して耐性を獲得したHIV-1の突然変異株に対しても有効であり、またヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤やHIV-1プロテアーゼ阻害剤と併用することにより、HIV-1逆転写酵素阻害に対する相加・相乗効果が認められた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) HIV-1増殖阻害作用 (*in vitro*)^{8,10)}

ネビラピンはHIV-1増殖に伴うヒトT細胞株c8166の細胞変性及びCD4⁺HeLa細胞におけるプラーク形成を阻害し、そのIC₅₀値はそれぞれ40nM及び15nMであった。

2) 免疫系及び造血系に対する影響 (*in vitro*)¹⁰⁾

ネビラピンのヒトT細胞に対する細胞毒性作用、骨髓由来細胞の増殖抑制作用、免疫抑制作用は本薬の抗ウイルス作用に比べて極めて弱かった。

3) 耐性及び交叉耐性 (*in vitro*)^{8,11)}

ネビラピンの使用によりHIV-1の耐性株が発現する。この耐性は主にHIV-1の逆転写酵素の181番目及び（または）106番目のアミノ酸の変異による。

ネビラピン単独及びネビラピンとジドブジンの併用による治療を行った患者から単離したHIV-1では、治療開始直後からネビラピンに対する感受性の低下が観察され、8週間以内にすべての患者から単離したHIV-1に耐性及び変異が観察された。また、ネビラピン耐性患者から単離したHIV-1では、79%に逆転写酵素の181番目のアミノ酸に変異が認められ、それ以外にも103, 106, 108, 188, 190番目のアミノ酸に変異が認められた。一方、ネビラピンとジドブジンの両薬耐性患者から単離したHIV-1では、アミノ酸の変異パターンが異なり、181番目のアミノ酸に変異は認められず、103, 106, 188, 190番目のアミノ酸に変異が認められた。ネビラピンとジドブジンの併用治療は、ネビラピン耐性株またはジドブジン耐性株の出現に影響を与えなかった。

ネビラピン+ジドブジンの2剤併用治療、ジダノシン+ジドブジンの2剤併用治療、ネビラピン+ジダノシン+ジドブジンの3剤併用治療を行った患者において、6カ月間薬物治療を行った後で血漿中からHIV-1を単離できた（HIV-1が増殖した）のは42%の患者であった。その内訳は、ネビラピン+ジドブジンが69%（11/16）、ジダノシン+ジドブジンが47%（9/19）、ネビラピン+ジダノシン+ジドブジンが21%（5/24）であり、3剤併用した方が2剤併用よりHIV-1の増殖が観察された割合は低かった。ネビラピン+ジドブジン群及びネビラピン+ジダノシン+ジドブジン群の患者でそれぞれ増殖し単離することができたHIV-1については、すべてネビラピンに対する耐性が認められた。ネビラピンに耐性を示したHIV-1では逆転写酵素アミノ酸にK103N, Y181Cの変異が最も多く共通して認められた。なお、ジドブジンに対する耐性を持ったHIV-1が単離できた割合は、ジダノシン+ジドブジン群よりネビラピン+ジドブジン群の方が低く、ネビラピン+ジダノシン+ジドブジン群では認められなかった。また、ジダノシンに対する耐性はいずれの投与群から単離できたHIV-1においても認められなかった。すなわちHIV-1耐性株発現の進展は、ネビラピン単剤よりも2剤併用、2剤併用よりも3剤併用治療の方が遅らせることができた。なお、ネビラピン投与によるHIV-1逆転写酵素遺伝子変異とネビラピン感受性の臨床的相関は確立されていない。

ネビラピンと他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との交叉耐性が観察されている。ネビラピンとヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤やHIV-1プロテアーゼ阻害剤とは作用部位が異なり、両者の間には交叉耐性は生じにくい。ジドブジン耐性株に対してネビラピンは効果を示し、逆にネビラピン耐性株はジドブジンに対して感受性を持つことが観察されている。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁶⁾

2.8±1.5時間 (健康成人男性 (n=6), 1回50mg経口投与時)

2.2±1.0時間 (健康成人男性 (n=6), 1回100mg経口投与時)

2.2±1.5時間 (健康成人男性 (n=6), 1回200mg経口投与時)

5.7±5.1時間 (健康成人男性 (n=6), 1回400mg経口投与時)

注) 本剤の承認された用法・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。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾

1) 健康成人への投与 (単回投与)

最高血漿中濃度：2.3±0.3 μg/mL

(男性 (n=6), 1回200mg経口投与時)

3.9±0.6 μg/mL

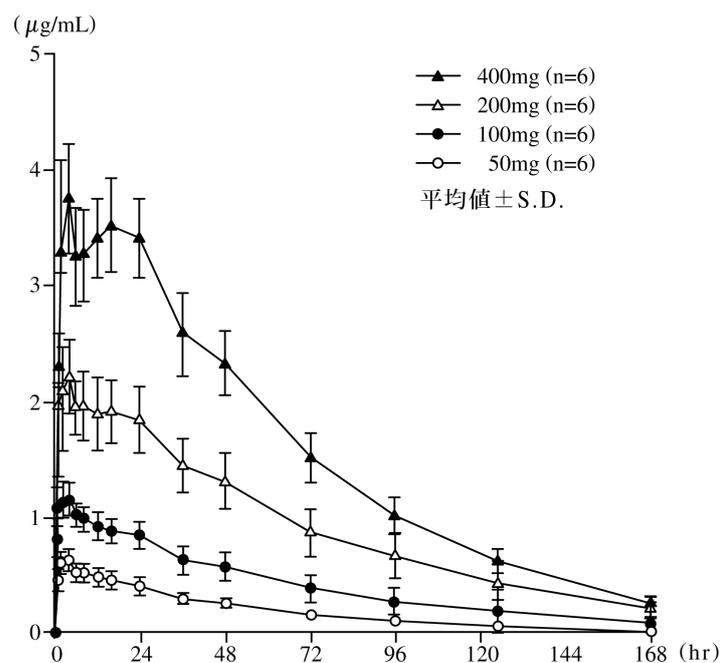
(男性 (n=6), 1回400mg経口投与時)

日本人のデータ⁶⁾

健康成人男性に本剤50, 100, 200, 400mgを単回経口投与した場合, C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した。なお, 半減期は約40時間であった。

用量 (mg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	CL/F (mL/hr/kg)	V_{dss}/F (L/kg)	$T_{1/2}$ (hr)
50	6	0.7 ± 0.1	2.8 ± 1.5	33.0 ± 5.6	25.1 ± 3.9	1.4 ± 0.1	39.6 ± 8.0
100	6	1.2 ± 0.2	2.2 ± 1.0	77.1 ± 21.1	22.0 ± 5.9	1.4 ± 0.2	46.9 ± 12.7
200	6	2.3 ± 0.3	2.2 ± 1.5	172.4 ± 37.6	19.3 ± 3.3	1.3 ± 0.1	47.1 ± 7.2
400	6	3.9 ± 0.6	5.7 ± 5.1	282.6 ± 31.8	23.1 ± 3.3	1.3 ± 0.1	39.6 ± 2.2

注) 本剤の承認された用法・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。



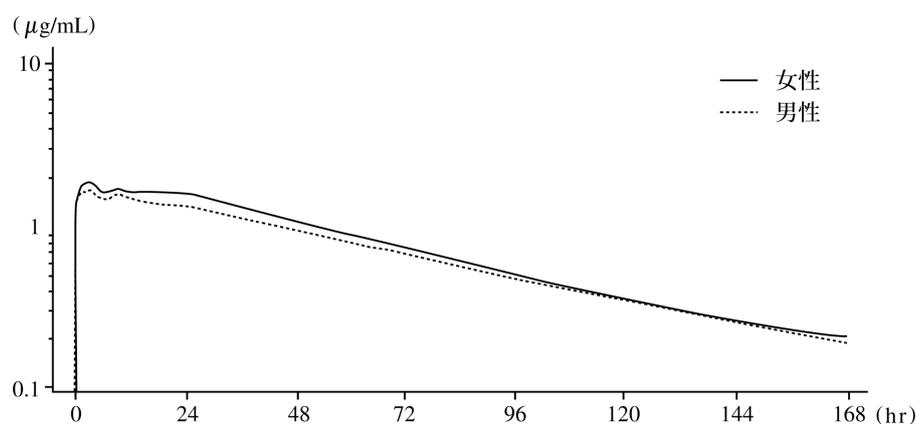
健康成人男性にビラミューン錠を経口投与した時の血漿中ネビラピン濃度

VII. 薬物動態に関する項目

外国人のデータ¹²⁾

海外健康成人男性 (n=15) 及び女性 (n=15) にネビラピン200mgを単回経口投与した時の最高血漿中濃度 (約 $2.0 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$) は、投与後4時間までに得られ、半減期は44時間であった。

性別	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	CL/F (mL/hr/kg)	Vdss/F (L/kg)	T _{1/2} (hr)
男性	1.9 ± 0.3	130.4 ± 27.4	19.9 ± 3.9	1.38 ± 0.11	47.1
女性	2.1 ± 0.4	147.2 ± 42.4	24.6 ± 7.7	1.54 ± 0.12	41.2
全体	2.0 ± 0.4	138.8 ± 36.1	22.2 ± 6.5	1.46 ± 0.14	44.0 ± 12.9



健康成人男性(n=15)と女性(n=15)にネビラピン200mg
単回経口投与後の血漿中濃度推移

2) HIV感染患者への投与 (反復投与)

HIV感染患者にネビラピン200mg/日を2週間、300mg/日を4週間、400mg/日を4週間の計10週間、経口投与した時の最低薬物血漿中濃度はそれぞれ $2.8 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$ (n=10)、 $3.5 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$ (n=7)、 $4.7 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$ (n=6) であった⁵⁾。

注) 本剤の用法・用量は他の抗HIV薬との併用であり、また、1回最大投与量は200mgである。

海外HIV感染患者に本剤400mg/日を投与した場合の定常状態における血漿中濃度は $4.5 \pm 1.9 \mu\text{g/mL}$ (n=242) であった¹³⁾。(外国人のデータ)

3) 腎疾患患者

クレアチニンクリアランス値の低下が軽度（50～80mL/min）、中等度（30～50mL/min）、高度（30mL/min以下）の腎機能障害及び腎不全あるいは透析を必要とする重度腎不全（ESRD: End-stage renal disease）の23名の海外腎障害患者と8名の海外健康成人（クレアチニンクリアランス値が80mL/min以上）において経口投与後の薬物動態を比較したとき、軽度、中等度、高度の腎機能障害患者と健康成人の間に差は見られなかった。しかし、透析を必要とするESRDにおいて本剤を一週間以上投与した場合のAUCは43.5%減少し、血漿中に水酸化代謝物が増加した¹⁴⁾。（外国人のデータ）

4) 肝疾患患者

海外肝機能障害患者10名と海外健康成人8名で経口投与後の薬物動態を比較した。軽度及び中等度（Child-Pugh分類スコア7以下）の患者では本剤の投与量の調整は必要なかった。しかし、Child-Pugh分類スコア8で中等度から高度の腹水を伴う患者一人では、肝機能の悪化が本剤の血中濃度増加を招くことが示唆された¹⁴⁾。（外国人のデータ）

(4) 中毒域

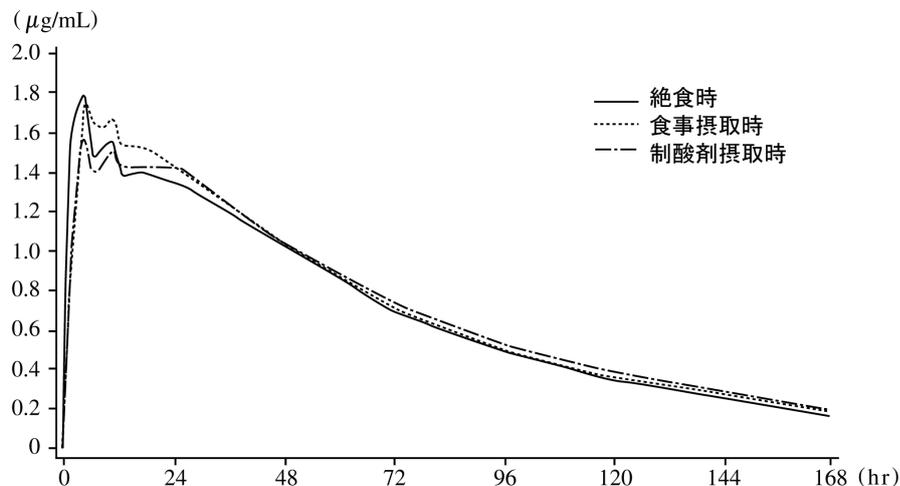
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事及び制酸剤の影響

海外健康成人を対象にネビラピン200mg投与時の吸収に及ぼす食事と制酸剤の影響を検討した。その結果、食後もしくは制酸剤服用時のネビラピンの薬物動態は絶食時に比べて、吸収速度を減少させ、Tmaxの延長とCmaxのわずかな減少がみられたが、AUCには影響を及ぼさなかった¹⁵⁾。

（外国人のデータ）



ネビラピン200mg錠投与後の血中濃度推移におよぼす
食事と制酸剤の影響(n=23)

注) 本剤の用法・用量は他の抗HIV薬との併用であり、また、1回最大投与量は200mgである。

VII. 薬物動態に関する項目

- (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) コンパートメントモデル

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¹⁶⁾

93±9.2%（外国人のデータ，50mgを錠剤として単回投与時と15mg静注時のAUCとの比から算出，海外健康成人）

91±8.3%（外国人のデータ，50mgを内服液として単回投与時と15mg静注時のAUCとの比から算出，海外健康成人）

注）本剤の承認された用法・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。

- (4) 消失速度定数

該当資料なし

（参考）

半減期 47hr（健康成人男性，1回200mg投与時）⁶⁾

- (5) クリアランス

19.3±3.3mL/hr/kg（健康成人，200mg経口投与時）⁶⁾

19.9±3.9mL/hr/kg（外国人のデータ，1回200mg経口投与時，海外健康成人）¹²⁾

- (6) 分布容積

1.3±0.1L/kg（健康成人，200mg経口投与時）⁶⁾

1.21±0.09L/kg（外国人のデータ，30mg静注時，海外健康成人）¹⁷⁾

- (7) 血漿蛋白結合率

61.5%（外国人のデータ，ヒト血漿中，1～10μg/mLの濃度範囲）¹⁸⁾

3. 吸 収

吸収部位：消化管

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

通過する

(4) 髄液への移行性の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考)

胎盤を通過する¹⁹⁾ (ラット)

(3) 乳汁への移行性

移行する²⁰⁾

(参考)

移行する²¹⁾ (ラット)

(4) 髄液への移行性

移行する

脳脊髄液中の本剤の濃度は血漿中濃度の45%²²⁾ (外国人のデータ)

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考)

全身速やかに分布した。中枢神経にも分布したが、経時的に速やかに消失した。(ラット, ¹⁴C
ネビラピン静脈内及び経口投与したときの全身オートラジオグラム²³⁾ と経口投与後の摘出法²⁴⁾
による組織内分布)

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁵⁾

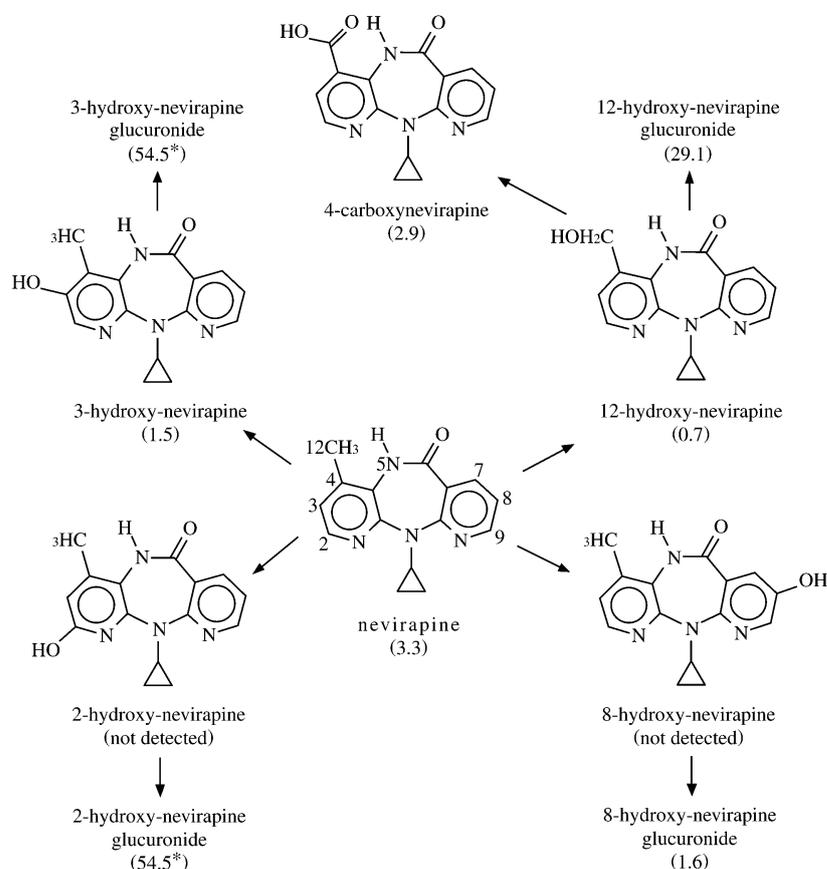
代謝部位：

肝臓

ヒト *in vivo* 試験及びヒト肝マイクロゾーム試験からネビラピンはチトクロームP450により酸化代謝を受け数種の水酸化代謝物になる。ネビラピンの酸化代謝には、P450のCYP3A4, CYP2B6及びCYP2D6が主に関与していた。またネビラピンはそれ自身肝チトクロームP450の誘導剤であり（自己誘導）、反復投与後（200mg/日 2週間投与し、その後400mg/日 2週間投与）のクリアランスは単回投与時に比べ1.5から2倍に増加し、半減期は約45時間から約25～30時間に短縮した。性差はみられない（外国人のデータ）。

代謝経路：

尿中に排泄された放射能の約3%が未変化体であった。放射能のほとんどは、hydroxynevirapineとそのグルクロン酸抱合体であった。主代謝物は2-及び3-hydroxynevirapineのグルクロン酸抱合体（54.5%）と12-hydroxynevirapineのグルクロン酸抱合体（29.1%）であり、これらは尿中放射能の83.6%を占めた。この結果はnevirapineがはじめに第1相の酸化代謝でhydroxynevirapineになり、ついで第2相のグルクロン酸抱合を受けた後、尿中に排泄されることを示している（外国人データ）。



*印の回収率は2-及び3-hydroxynevirapine glucuronidesの合算値

ヒト尿中代謝物の構造と回収率(図中の()内数字)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

主にCYP3A4, その他CYP2B6, CYP2D6も関与。
本剤はCYP450を誘導する。

(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²⁶⁾

2-, 8-, 12-ヒドロキシネビラピン及び4-カルボキシネビラピンのHIV-1による細胞変性に対する作用は, いずれもネビラピンより弱かった。

(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²⁵⁾

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中

(2) 排泄率

海外健康成人に本剤投与 (200mg/日 2週間投与し, その後400mg/日 2週間投与) 後, ¹⁴C-ネビラピン50mgを投与し, 肝代謝酵素誘導後の薬物体内動態を検討した。総放射能の91.4%が排泄され, 主な代謝経路は尿 (81.3%) であり, 糞中には10.1%排泄された。尿中に排泄された放射能の約3%は未変化体であり, ほとんどは水酸化体とそのグルクロン酸抱合体であった。ネビラピンの薬物動態に加齢の影響はみられないが (18歳~68歳), 小児患者においては成人より消失が早かった²⁶⁾。(外国人のデータ)

(3) 排泄速度¹²⁾

腎クリアランス : 0.27±0.09mL/hr/kg (外国人のデータ, 200mg単回投与時)

0.31±0.15mL/hr/kg (外国人のデータ, 200mgを1日1回連続投与時)

0.27±0.07mL/hr/kg (外国人のデータ, 200mgを1日2回連続投与時)

7. 透析等による除去率

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

【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か月間は少なくとも1か月に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。

- (1) アメリカの添付文書と同様に設定した。厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡/平成16年1月7日に基づく
- (2) アメリカの添付文書と同様に設定した。厚生省医薬安全局安全対策課長通知/平成12年11月6日に基づく

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) 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）

- (1) 医薬品における一般的注意事項であり，本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者においては，重篤な過敏症の症状が発現する
- (2) 厚生省医薬安全局安全対策課長通知平成12年11月6日に基づく
- (3) 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡/平成16年1月7日に基づく
- (4) 警告の項に記載しているが，注意を喚起する必要がある
- (5)，(6) 平成9年4月25日薬発607号に基づく

3. 効能又は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/mm³以上，男性：400/mm³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ィ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）

(4)，(5) 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡/平成16年1月7日に基づく

(4) 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日に基づく

(7) 国内類薬の記載を勘案

(8) 平成9年4月25日薬発607号に基づく

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-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/mm³以上、男性：400/mm³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ため、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。

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。

- (1) 1) 2) 4) 5) 6) 7) アメリカの添付文書に準じる。患者本人又は代理人に十分説明を行い、同意を得た後で、使用させる。
- (2), (3), (4) アメリカの添付文書に準じる。
- (5), (6), (7) 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡/平成16年1月7日に基づく
- (5) 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日に基づく
- (8) 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡/平成17年5月11日に基づく

7. 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
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) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）を2剤併用したときの有用性が示されていない。他の NNRTI との併用は避けることが望ましい。

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 200mg1 日 2 回とホスアンプレナビル 1400mg1 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。
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。
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。	また、セイヨウオトギ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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>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</p>	<p>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オトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。</p>	<p>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。</p>
<p>他の CYP3A 酵素で代謝を受ける薬剤</p>	<p>併用薬剤の血中濃度又は本剤の血中濃度の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。</p>	<p>また、セイヨウオトギ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。</p>
<p>ワルファリン</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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週までに発現する人が多いので、この期間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。
- 2) **過敏症症候群（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）、 γ -GTP、Al-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。

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

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		潮紅，頻脈，心悸亢進	起立性低血圧，肺塞栓症	血圧上昇
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%)	そう痒，皮膚疾患，脱毛，湿疹，紅斑性発疹	紫斑，皮膚剥離，皮膚変色	斑状丘疹性皮膚疹
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	
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	
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	体脂肪の再分布/蓄積

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

使用成績調査および製造販売後臨床試験における副作用発現状況一覧

時期	承認時までの状況		市販後の状況	
	米国での成績	日本での成績 (Phase II)	使用成績調査	製造販売後 臨床試験
調査施設数	-	3	36	11
調査症例数	839	16	218	31
副作用等の発現症例数	289	14	128	21
副作用等の発現件数	685	49	280	93
副作用等の発現症例率	34.45%	87.50%	58.72%	67.74%
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	- 15件<1.79>	- -	- -	1例 (3.23) 1件<3.23>
膿瘍	1 (0.12)	-	-	-
カンジダ症	1 (0.12)	-	-	-
単純ヘルペス	1 (0.12)	-	-	-
寄生虫感染	1 (0.12)	-	-	-
髄膜炎	1 (0.12)	-	-	-
中耳炎	1 (0.12)	-	-	-
咽頭炎	2 (0.24)	-	-	-
鼻炎	1 (0.12)	-	-	-
副鼻腔炎	3 (0.36)	-	-	-
上気道感染	2 (0.24)	-	-	-
尿路感染	1 (0.12)	-	-	-
鼻咽頭炎	-	-	-	1 (3.23)
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)	- -	- -	1例 (0.46) 1件<0.46>	- -
カボジ肉腫	-	-	1 (0.46)	-
血液およびリンパ系障害	- 23件<2.74>	1例 (6.25) 3件<18.75>	13例 (5.96) 16件<7.34>	2例 (6.45) 2件<6.45>
無顆粒球症	-	-	2 (0.92)	-
貧血	2 (0.24)	-	5 (2.29)	-
好酸球増加症	-	-	1 (0.46)	-
顆粒球減少症	19 (2.26)	-	1 (0.46)	-
白血球減少症	-	1 (6.25)	2 (0.92)	-
リンパ節症	2 (0.24)	1 (6.25)	-	2 (6.45)
血小板減少症	-	1 (6.25)	3 (1.38)	-
出血性素因	-	-	2 (0.92)	-
免疫系障害	- 1件<0.12>	1例 (6.25) 1件<6.25>	1例 (0.46) 1件<0.46>	- -
アナフィラキシー様反応	-	1 (6.25)	-	-
過敏症	1 (0.12)	-	-	-
免疫再構築症候群	-	-	1 (0.46)	-
代謝および栄養障害	- 9件<1.07>	1例 (6.25) 1件<6.25>	31例 (14.22) 37件<16.97>	1例 (3.23) 1件<3.23>
食欲不振	4 (0.48)	1 (6.25)	1 (0.46)	1 (3.23)
脱水	2 (0.24)	-	-	-
糖尿病	-	-	4 (1.83)	-
耐糖能障害	-	-	2 (0.92)	-
高コレステロール血症	-	-	3 (1.38)	-
高血糖	-	-	1 (0.46)	-
高乳酸血症	-	-	3 (1.38)	-
高トリグリセリド血症	1 (0.12)	-	5 (2.29)	-
高尿酸血症	-	-	2 (0.92)	-
低リン酸血症	1 (0.12)	-	-	-
食欲亢進	1 (0.12)	-	-	-
乳酸アシドーシス	-	-	2 (0.92)	-
高脂血症	-	-	14 (6.42)	-

(次頁に続く)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	承認時までの状況		市販後の状況	
	米国での成績	日本での成績 (Phase II)	使用成績調査	製造販売後 臨床試験
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
精神障害	- 46件<5.48>	1例 (6.25) 1件<6.25>	10例 (4.59) 11件<5.05>	1例 (3.23) 2件<6.45>
異常な夢	2 (0.24)	-	-	-
攻撃性	1 (0.12)	-	-	-
激越	4 (0.48)	-	-	-
不安	2 (0.24)	-	1 (0.46)	-
無感情	1 (0.12)	-	-	-
錯乱状態	2 (0.24)	-	-	-
抑うつ気分	-	-	1 (0.46)	-
うつ病	7 (0.83)	-	2 (0.92)	1 (3.23)
多幸気分	1 (0.12)	-	-	-
幻覚	2 (0.24)	-	-	-
幻聴	-	-	1 (0.46)	-
錯覚	-	-	1 (0.46)	-
不眠症	5 (0.60)	1 (6.25)	4 (1.83)	1 (3.23)
リビドー減退	1 (0.12)	-	-	-
躁病	-	-	1 (0.46)	-
神経過敏	7 (0.83)	-	-	-
悪夢	1 (0.12)	-	-	-
人格障害	1 (0.12)	-	-	-
思考異常	5 (0.60)	-	-	-
感情不安定	3 (0.36)	-	-	-
大うつ病	1 (0.12)	-	-	-
神経系障害	- 125件<14.90>	4例 (25.00) 4件<25.00>	12例 (5.50) 14件<6.42>	4例 (12.90) 5件<16.13>
味覚消失	1 (0.12)	-	-	-
脳出血	-	-	1 (0.46)	-
痙攣	1 (0.12)	-	-	-
認知症	-	-	1 (0.46)	-
浮動性めまい	11 (1.31)	-	1 (0.46)	-
味覚異常	1 (0.12)	-	1 (0.46)	1 (3.23)
頭痛	41 (4.89)	1 (6.25)	1 (0.46)	3 (9.68)
運動過多	2 (0.24)	-	-	-
筋緊張亢進	4 (0.48)	-	-	-
感覚鈍麻	2 (0.24)	1 (6.25)	6 (2.75)	-
白質脳症	-	1 (6.25)	-	-
記憶障害	1 (0.12)	-	1 (0.46)	-
片頭痛	1 (0.12)	-	-	-
不随意性筋収縮	2 (0.24)	-	-	-
神経炎	1 (0.12)	-	-	-
末梢性ニューロパチー	2 (0.24)	-	-	-
感覚障害	7 (0.83)	-	-	-
傾眠	45 (5.36)	1 (6.25)	1 (0.46)	-
会話障害	1 (0.12)	-	-	-
昏迷	1 (0.12)	-	-	-
振戦	-	-	1 (0.46)	-
精神運動機能障害	1 (0.12)	-	-	-
頭部不快感	1 (0.12)	-	-	1 (3.23)
眼障害	- 13件<1.55>	1例 (6.25) 1件<6.25>	- -	- -
結膜炎	6 (0.72)	-	-	-
羞明	2 (0.24)	-	-	-
視覚障害	4 (0.48)	-	-	-
眼球乾燥	1 (0.12)	-	-	-
結膜充血	-	1 (6.25)	-	-

(次頁に続く)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	承認時までの状況		市販後の状況	
	米国での成績	日本での成績 (Phase II)	使用成績調査	製造販売後 臨床試験
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
耳および迷路障害	- 2件<0.24>	-	-	-
耳鳴	1 (0.12)	-	-	-
回転性めまい	1 (0.12)	-	-	-
心臓障害	- 5件<0.60>	-	-	-
心筋梗塞	1 (0.12)	-	-	-
動悸	2 (0.24)	-	-	-
頻脈	2 (0.24)	-	-	-
血管障害	- 7件<0.83>	-	5例 (2.29) 5件<2.29>	-
潮紅	3 (0.36)	-	1 (0.46)	-
高血圧	-	-	4 (1.83)	-
虚血性壊死	1 (0.12)	-	-	-
起立性低血圧	1 (0.12)	-	-	-
ほてり	2 (0.24)	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	- 5件<0.60>	-	2例 (0.92) 4件<1.83>	1例 (3.23) 1件<3.23>
咳嗽	2 (0.24)	-	1 (0.46)	-
呼吸困難	1 (0.12)	-	1 (0.46)	1 (3.23)
鼻出血	1 (0.12)	-	-	-
咽喉頭疼痛	-	-	1 (0.46)	-
肺塞栓症	1 (0.12)	-	-	-
喘鳴	-	-	1 (0.46)	-
胃腸障害	- 122件<14.54>	6例 (37.50) 8件<50.00>	20例 (9.17) 26件<11.93>	12例 (38.71) 22件<70.97>
腹部膨満	-	-	2 (0.92)	1 (3.23)
腹痛	9 (1.07)	-	3 (1.38)	1 (3.23)
上腹部痛	-	-	-	1 (3.23)
肛門直腸障害	1 (0.12)	-	-	-
便秘	2 (0.24)	-	-	-
下痢	18 (2.15)	2 (12.50)	7 (3.21)	6 (19.35)
口内乾燥	2 (0.24)	-	-	-
消化不良	10 (1.19)	-	-	-
嚥下障害	1 (0.12)	-	-	-
鼓腸	3 (0.36)	-	-	-
出血性胃潰瘍	1 (0.12)	-	-	-
胃炎	1 (0.12)	-	1 (0.46)	2 (6.45)
歯肉炎	2 (0.24)	-	-	-
舌痛	-	-	1 (0.46)	-
口唇痛	-	-	1 (0.46)	-
メレナ	-	-	1 (0.46)	-
口腔内潰瘍形成	8 (0.95)	-	-	-
悪心	45 (5.36)	5 (31.25)	5 (2.29)	5 (16.13)
食道潰瘍出血	1 (0.12)	-	-	-
脾炎	1 (0.12)	-	-	-
直腸出血	1 (0.12)	-	-	-
逆流性食道炎	-	-	1 (0.46)	-
流涎過多	1 (0.12)	-	-	-
胃不快感	-	-	1 (0.46)	1 (3.23)
口内炎	-	1 (6.25)	1 (0.46)	2 (6.45)
嘔吐	15 (1.79)	-	2 (0.92)	2 (6.45)
腹部不快感	-	-	-	1 (3.23)

(次頁に続く)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	承認時までの状況		市販後の状況	
	米国での成績	日本での成績 (Phase II)	使用成績調査	製造販売後 臨床試験
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
肝胆道系障害	- 4件<14.54>	- -	24例（11.01） 25件<11.47>	7例（22.58） 8件<25.81>
胆嚢炎	1（0.12）	-	-	-
肝機能異常	-	-	17（7.80）	6（19.35）
胆汁うっ滞性肝炎	1（0.12）	-	-	-
肝腫大	1（0.12）	-	-	-
黄疸	1（0.12）	-	1（0.46）	1（3.23）
肝障害	-	-	7（3.21）	1（3.23）
皮膚および皮下組織障害	- 119件<14.18>	11例（68.75） 16件<100.00>	49例（22.48） 53件<24.31>	15例（48.39） 24件<77.42>
脱毛症	1（0.12）	1（6.25）	-	-
血管浮腫	-	-	1（0.46）	-
水疱	-	-	1（0.46）	-
蕁麻疹	-	-	6（2.75）	-
湿疹	1（0.12）	-	-	1（3.23）
紅斑	-	-	1（0.46）	1（3.23）
毛髪変色	-	-	1（0.46）	-
多汗症	11（1.31）	-	-	-
脂肪組織萎縮症	-	-	2（0.92）	-
光線過敏性反応	1（0.12）	-	-	-
そう痒症	9（1.07）	4（25.00）	1（0.46）	7（22.58）
紫斑	1（0.12）	-	-	-
発疹	86（10.25）	11（68.75）	28（12.84）	11（35.48）
全身性皮疹	-	-	1（0.46）	-
皮膚変色	1（0.12）	-	-	-
皮膚障害	1（0.12）	-	-	-
皮膚剥脱	1（0.12）	-	-	-
皮膚潰瘍	-	-	1（0.46）	-
スティーブンス・ジョンソン症候群	6（0.72）	-	2（0.92）	-
蕁麻疹	-	-	1（0.46）	1（3.23）
痒疹	-	-	-	1（3.23）
そう痒性皮疹	-	-	-	1（3.23）
皮膚刺激	-	-	-	1（3.23）
後天性リポジストロフィー	-	-	5（2.29）	-
顔のやせ	-	-	1（0.46）	-
脂肪肥大症	-	-	1（0.46）	-
筋骨格系および結合組織障害	- 22件<2.62>	- -	2例（0.92） 2件<0.92>	5例（16.13） 6件<19.35>
関節痛	7（0.83）	-	1（0.46）	4（12.90）
背部痛	2（0.24）	-	-	-
出血性関節症	-	-	1（0.46）	-
筋力低下	1（0.12）	-	-	-
筋痛	12（1.43）	-	-	1（3.23）
頸部痛	-	-	-	1（3.23）
腎および尿路障害	- 4件<0.48>	1例（6.25） 1件<6.25>	2例（0.92） 3件<1.38>	- -
乏尿	1（0.12）	-	-	-
頻尿	2（0.24）	-	-	-
腎障害	-	-	1（0.46）	-
慢性腎不全	-	-	1（0.46）	-
腎尿細管障害	1（0.12）	-	-	-
腎機能障害	-	1（6.25）	1（0.46）	-

（次頁に続く）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	承認時までの状況		市販後の状況	
	米国での成績	日本での成績 (Phase II)	使用成績調査	製造販売後 臨床試験
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
生殖系および乳房障害	- 2件<0.24>	- -	- -	- -
月経障害	1 (0.12)	-	-	-
勃起不全	1 (0.12)	-	-	-
全身障害および投与局所様態	- 106件<12.63>	12例 (75.00) 13件<81.25>	12例 (5.50) 13件<5.96>	15例 (48.49) 20件<64.52>
投与部位反応	1 (0.12)	-	-	-
胸痛	3 (0.36)	-	-	-
悪寒	8 (0.95)	-	-	-
顔面浮腫	2 (0.24)	-	-	-
疲労	42 (5.01)	-	-	-
インフルエンザ様疾患	1 (0.12)	-	-	-
倦怠感	7 (0.83)	3 (18.75)	3 (1.38)	5 (16.13)
疼痛	3 (0.36)	-	1 (0.46)	-
発熱	34 (4.05)	10 (62.50)	9 (4.13)	12 (38.71)
口渇	5 (0.60)	-	-	-
異常感	-	-	-	1 (3.23)
易刺激性	-	-	-	1 (3.23)
浮腫	-	-	-	1 (3.23)
臨床検査	- 54件<6.44>	- -	36例 (16.51) 69件<31.65>	1例 (3.23) 1件<3.23>
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	4 (1.83)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	3 (1.38)	-
血中アミラーゼ増加	3 (0.36)	-	-	-
血中コレステロール増加	-	-	3 (1.38)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.12)	-	1 (0.46)	-
血中乳酸脱水素酵素増加	-	-	9 (4.13)	-
血中乳酸増加	-	-	1 (0.46)	-
血圧上昇	-	-	1 (0.46)	-
血中トリグリセリド増加	-	-	8 (3.67)	-
血中尿酸増加	-	-	3 (1.38)	-
C-反応性蛋白増加	-	-	1 (0.46)	-
心雑音	-	-	1 (0.46)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	24 (11.01)	-
尿中血陽性	-	-	1 (0.46)	-
肝機能検査異常	44 (5.24)	-	2 (0.92)	-
体重減少	5 (0.60)	-	-	-
白血球数減少	-	-	2 (0.92)	-
尿中蛋白陽性	-	-	1 (0.46)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.12)	-	4 (1.83)	-
胸部X線異常	-	-	-	1 (3.23)
傷害、中毒および処置合併症	- 1件<0.12>	- -	- -	- -
神経損傷	1 (0.12)	-	-	-

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

製造販売後臨床試験における臨床検査値異常変動発現状況一覧

検査項目		異常変動有り 件数 (%)	因果関係あり 件数 (%)	
血液一般 検査	白血球数	10 (33.33)	7 (23.33)	
	赤血球数	11 (36.67)	7 (23.33)	
	ヘモグロビン量	1 (3.33)	1 (3.33)	
	ヘマトクリット値	1 (3.33)	1 (3.33)	
	平均赤血球容積	11 (36.67)	6 (20.00)	
	血小板数	1 (3.33)	0	
	白血球 分画	好塩基球	1 (3.33)	1 (3.33)
		好酸球	8 (26.67)	7 (23.33)
		好中球 %	8 (26.67)	3 (10.00)
		好中球 cell	1 (3.33)	1 (3.33)
リンパ球		3 (10.00)	1 (3.33)	
	単球	3 (10.00)	1 (3.33)	
血液生化学 検査	総蛋白	1 (3.33)	0	
	アルブミン	0	0	
	総ビリルビン	3 (10.00)	3 (10.00)	
	GOT	12 (40.00)	10 (33.33)	
	GPT	14 (46.67)	12 (40.00)	
	γ-GTP	13 (43.33)	11 (36.67)	
	AL-P	9 (30.00)	6 (20.00)	
	LDH	11 (36.67)	10 (33.33)	
	CPK	2 (6.67)	1 (3.33)	
	アミラーゼ	0	0	
	血糖	1 (3.33)	1 (3.33)	
	総コレステロール	1 (3.33)	1 (3.33)	
	中性脂肪	3 (10.00)	3 (10.00)	
	リパーゼ	0	0	
	BUN	0	0	
	クレアチニン	0	0	
	Na	0	0	
	K	2 (6.67)	2 (6.67)	
	Cl	0	0	
	Ca	0	0	
P	0	0		
血清学的 検査	IgG	2 (6.67)	2 (6.67)	
	IgA	1 (3.33)	1 (3.33)	
	β2-ミクログロブリン	2 (6.67)	2 (6.67)	
	CRP	8 (26.67)	6 (20.00)	
尿検査	蛋白	4 (13.33)	3 (10.00)	
	糖	0	0	
	沈渣	4 (13.33)	2 (6.67)	

(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

使用成績調査における患者背景別安全性解析結果

要因	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)	
計	218	128	280	58.72%	
性別	男	179	109	247	60.89%
	女	39	19	33	48.72%
	妊娠有	3			0.00%
年齢	≤14歳	0			-
	15歳≤ ≤64歳	211	121	260	57.35%
	65歳≤ ≤80歳	7	7	20	100.00%
人種	日本人	190	116	265	61.05%
	その他	28	12	15	42.86%
原疾患	HIV感染症	218	128	280	58.72%
	その他	0			-
罹病期間	≤1年	1	1	3	100.00%
	1年< ≤2年	3	1	5	33.33%
	2年< ≤5年	6	5	13	83.33%
	5年< ≤10年	15	12	17	80.00%
	10年<	10	1	1	10.00%
	不明・未記載	183	108	241	59.02%
1日最大投与量 〔副作用発現時〕	<200mg	3	3	4	100.00%
	200mg	49	39	64	79.59%
	200mg< <400mg	0			-
	400mg	157	77	170	49.04%
	400mg<	0			-
	不明・未記載	9	9	42	100.00%
使用期間〔累積〕	1日≤ ≤7日	216	11	16	5.09%
	8日≤ ≤14日	214	27	42	12.62%
	15日≤ ≤28日	196	19	34	9.69%
	29日≤ ≤120日	179	26	49	14.53%
	121日≤ ≤180日	150	3	7	2.00%
	181日≤ ≤365日(1年)	136	16	28	11.76%
	366日≤ ≤730日(2年)	105	10	22	9.52%
	731日≤ ≤1095日(3年)	80	3	18	3.75%
	1096日≤ ≤1460日(4年)	64	2	10	3.13%
	1461日≤ ≤1825日(5年)	52	2	4	3.85%
	1826日≤ ≤2190日(6年)	35		4	0.00%
	2191日(6年)≤	29		4	0.00%
不明・未記載	2	9	42	-	
抗HIV薬以外の 併用薬有無	無	43	21	37	48.84%
	有	175	107	243	61.14%
既往歴有無	無	64	35	70	54.69%
	有	149	92	209	61.74%
	不明・未記載	5	1	1	20.00%
アレルギー有無	無	124	66	137	53.23%
	有	72	48	115	66.67%
	不明・未記載	22	14	28	63.64%
合併症有無	無	60	36	70	60.00%
	有	158	92	210	58.23%
血友病	無	174	102	219	58.62%
	有	44	26	61	59.09%
	A	30	18	48	60.00%
	B	14	8	13	57.14%
腎障害有無	無	213	126	275	59.15%
	有	5	2	5	40.00%
肝障害有無	無	147	88	195	59.86%
	有	71	40	85	56.34%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 警告内容とその理由 (1) の項参照
2. 禁忌内容とその理由 (1) (2) の項参照
8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 1) 2) 5) の項参照

9. 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。

10. 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。

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

8. 副作用の項参照

13. 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。

14. 適用上の注意

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の項参照

15. 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。

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）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響（マウス²⁸⁾）

ネビラピンの100mg/kg経口投与では、マウスにおいて明らかな一般症状は観察されなかった。100mg/kg腹腔内投与では、わずかに神経機能・自発運動の低下がマウスで観察されたが、それより低用量では観察されなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響（マウス²⁸⁾，ウサギ²⁹⁾，ネコ³⁰⁾）

自発運動量，睡眠時間及び脳波の試験では，ネビラピンは中枢抑制作用を示した。これらの成績はネビラピンの弱い鎮静作用を示唆している。また，ネビラピンはマウスにおいてヘキソバルビタール誘発睡眠やエタノール誘発睡眠を用量依存的に延長することから，中枢作用薬やアルコール等と併用した際には，それらの中枢抑制作用を増強する可能性が考えられる。特に，脳波の試験では臨床用量相当域でdelta波の増大や，睡眠時間を増大する傾向が観察されていることから，ヒトにおいても臨床用量で傾眠作用が観察される可能性が考えられる。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響（マウス²⁸⁾，モルモット^{31, 32)}）

ネビラピンの100mg/kg腹腔内投与により12匹中の2匹のマウスで散瞳が観察されたが，100mg/kg経口投与では散瞳は観察されなかった。モルモット摘出腸管及び摘出気管を用いた試験ではネビラピンは作用を示さなかった。

4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響（モルモット³³⁾，イヌ³⁴⁾）

*In vivo*の気道収縮（モルモット）に対して，ネビラピンの100mg/kg腹腔内投与はPAFによる気道収縮を部分的に抑制したが，アセチルコリン，ヒスタミン，ロイコトリエン₄，セロトニン及びU-46619（トロンボキサン様薬）による気道収縮に対しては影響を与えなかった。麻酔下のイヌにおける静置状態及び自律神経刺激による血圧・心拍数・心電図に対して，ネビラピンの3mg/kg静脈内投与は影響を与えなかった。

5) 消化器系に及ぼす影響（マウス³⁵⁾）

マウスの腸管輸送能に対して，ネビラピンの30～100mg/kg腹腔内投与は影響を与えなかった。

6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響 (ラット^{36,37,38)})

ナトリウム排泄, 尿量に対して, ネビラピンの20mg/kg経口投与及び3mg/kg腹腔内投与は影響を与えなかった。高用量 (100mg/kg) の経口投与でナトリウム排泄の増加 (51.6%) が観察されたが, 対照として用いた利尿薬ヒドロクロロチアジドの30mg/kg経口投与による増加 (222%) より弱かった。また血漿中レニン活性に対してネビラピンは影響を与えなかった。

(4) その他の薬理試験

(ラット³⁹⁾, モルモット⁴⁰⁾, ヒト *in vitro*⁴¹⁾)

ネビラピンは高濃度で, コラーゲン ($IC_{50} > 370 \mu M$) 及びADP ($IC_{50} = 250 \sim 300 \mu M$) 刺激によるヒト血小板凝集に阻害作用を示した。受容体結合実験より, ネビラピンは, 末梢性ベンゾジアゼピン受容体に対する弱い親和性を示したが, その他の受容体には親和性を示さなかった。また, 各種神経伝達系にも影響を与えなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(ラット⁴²⁾, マウス⁴³⁾, イヌ⁴⁴⁾, サル⁴⁵⁾)

ラットでは400mg/kg以上で死亡がみられた。毒性は雌で強く発現し性差がみられた。マウスでは1200mg/kg以上で呼吸困難がみられ, 1600mg/kg群では雌1匹を切迫屠殺した。イヌでは1600mg/kg以上で嘔吐と運動失調がみられたが, 死亡の発現はなかった。サルでは1000mg/kgまで投与したが, 死亡の発現はなく, 一般症状にも変化はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性 (ラット⁴⁶⁾, イヌ⁴⁷⁾)

ラットに13週間経口投与した試験では, 50mg/kg以上で用量に相関した毒性がみられ, 雌で強く発現した。イヌに13週間経口投与した試験では, 500mg/kg以上で用量に相関した毒性がみられ, 700mg/kg群では雄3頭が死亡した。ラット及びイヌでは, 造血系及びリンパ網内系組織, ラットではその他に皮膚, 肝臓, 甲状腺, 副腎, またイヌでは精巣及び前立腺に変化がみられた。しかし, これらの変化はいずれも可逆的であった。

2) 慢性毒性 (ラット⁴⁸⁾, イヌ⁴⁹⁾)

ラットに52週間経口投与した試験では, 50mg/kg以上で高度の潰瘍性皮膚炎による死亡がみられた。また, 造血系の変化及び肝臓, 副腎, 下垂体, 腎臓, 心臓, 卵巣の重量増加がみられた。組織検査では50mg/kg以上で肝細胞の小葉中心性肥大, 甲状腺濾胞細胞の過形成, 副腎皮質束状帯の肥大, 胸腺リンパ組織の萎縮がみられた。イヌに52週間経口投与した試験では, 200mg/kg以上で3頭が死亡した。100mg/kg以上では消化管の炎症や皮膚の潰瘍がみられ, 造血系, リンパ網内系組織及び肝細胞にも病理変化がみられた。また, 精上皮や前立腺に萎縮がみられた。

(3) 生殖発生毒性試験

(ラット^{50, 51, 52}, ウサギ⁵³)

ラットの受胎能及び一般生殖能試験では、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、新生児数の減少と生後体重の増加抑制がみられた。ラット及びウサギ胎児の器官形成期投与試験では、それぞれ50及び300mg/kgで母動物及び胎児に体重低下がまたウサギの生存胎児数の減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。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群では次世代児の体重、4日生存率、離乳率の低下がみられ、また、その生殖能にも影響が認められた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験^{54, 55, 56, 57}

ネズミチフス菌と大腸菌を用いた復帰突然変異試験（Ames試験）、チャイニーズハムスター卵巣細胞由来細胞を用いた前進突然変異試験（HGPRT試験）及び染色体異常試験では、代謝活性化の有無にかかわらず影響は認められなかった。また、マウス骨髄細胞を用いた小核試験の結果も陰性であった。

2) がん原性試験（ラット⁵⁸, マウス⁵⁹）

ラットがん原性試験（3.5, 17.5, 35mg/kg/日）及びマウスがん原性試験（50, 375, 750mg/kg/日）において、肝腫瘍の発生が有意に増加した。しかしながら、ネビラピンには遺伝毒性が認められず、肝腫瘍の発生はネビラピンの肝薬物代謝酵素誘導に関連した変化であると考えられる。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 劇薬, 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分 : 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 3年 (安定性試験結果に基づく)

外箱, 容器に使用期限を表示

3. 貯法・保存条件

気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)

無包装状態の本品を高湿度 (93%RH, 25℃) の条件下で1カ月間保存した時, 溶出率の遅延が認められているので, 保存には注意すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ビラミューン錠200 : 60錠 (瓶)

7. 容器の材質

ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：

非ヌクレオシド型逆転写酵素阻害剤

エファビレンツ，デラビルジンメシル酸塩，エトラビリン

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，アバカビル硫酸塩，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩，エムトリシタビン

プロテアーゼ阻害剤

インジナビル硫酸塩エタノール付加物，サキナビルメシル酸塩，リトナビル，ネルフィナビルメシル酸塩，ロピナビル，アタザナビル硫酸塩，ホスアンプレナビルカルシウム水和物，ダルナビル エタノール付加物

インテグラーゼ阻害薬

ラルテグラビルカリウム

侵入阻害薬（CCR5 阻害薬）

マラビロク

9. 国際誕生年月日

1996年6月

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：1998年11月27日

製造販売承認番号：2100AMY00263000

11. 薬価基準収載年月日

1998年11月27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

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：平成23年3月25日

（厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発0325第1号）

内容：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。

14. 再審査期間

10年間（1998年11月～2008年11月）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による投与期間の制限は設けられていない。

16. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ビラミューン錠200	111438601	6250013F1023	610421341

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 増田剛太ほか：化学療法の領域 20 (3), 113 (2004)
- 2) D'Aquila RT et al. : Annals of Internal Medicine 124, 1019 (1996)
- 3) Montaner JSG et al. : JAMA 279 (12), 930 (1998)
- 4) Hattox S et al. : 未発表資料
- 5) 伊藤章：未発表資料
- 6) 永田良一ほか：未発表資料
- 7) Robinson P et al. : 未発表資料
- 8) Richman D et al. : Antimicrob Agents Chemother 35 (2), 305 (1991)
- 9) Kopp EB et al. : Nucleic Acids Res 19 (11), 3035 (1991)
- 10) Merluzzi VJ et al. : Science 250, 1411 (1990)
- 11) Richman D et al. : Proc Natl Acad Sci USA 88, 11241 (1991)
- 12) Lamson MJ et al. : 未発表資料
- 13) 米国添付文書
- 14) Robinson PA et al. : 未発表資料
- 15) Lamson MJ et al. : 未発表資料
- 16) Lamson MJ et al. : 未発表資料
- 17) Lamson MJ et al. : 未発表資料
- 18) Norris SH et al. : 未発表資料
- 19) Richter I : 未発表資料
- 20) Bennetto CJ et al. : 45th Intersci Conf on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, 16 - 19 (2005)
- 21) Riska PS et al. : 未発表資料
- 22) Mascolini M : Int Assoc Physicians AIDS Care 2 (7), 8 (1996)
- 23) Richter I : 未発表資料
- 24) Norris SH et al. : 未発表資料
- 25) Riska PS et al. : 未発表資料
- 26) Grob PM et al. : 未発表資料
- 27) Hattox S et al. : 未発表資料
- 28) Harrison P et al. : 未発表資料
- 29) Kuhn FJ : 未発表資料
- 30) Kuhn FJ : 未発表資料
- 31) Winqvist RJ : 未発表資料
- 32) Leclercq RJ : 未発表資料
- 33) Noonan TC : 未発表資料

- 34) Frei P et al. : 未発表資料
- 35) Possanza G et al. : 未発表資料
- 36) Shao J et al. : 未発表資料
- 37) Shao J et al. : 未発表資料
- 38) Welchher E : 未発表資料
- 39) Taylor JE : 未発表資料
- 40) Taylor JE : 未発表資料
- 41) Possanza G et al. : 未発表資料
- 42) Tigner JC et al. : 未発表資料
- 43) Tigner JC et al. : 未発表資料
- 44) Wiegleb J et al. : 未発表資料
- 45) Kangas L : 未発表資料
- 46) Kangas L et al. : 未発表資料
- 47) Kangas L et al. : 未発表資料
- 48) Wieggle J et al. : 未発表資料
- 49) Dursema HD et al. : 未発表資料
- 50) Viertel B : 未発表資料
- 51) Baumeister M : 未発表資料
- 52) Viertel B : 未発表資料
- 53) Baumeister M : 未発表資料
- 54) Majeska JB : 未発表資料
- 55) Jacobson-Kram D : 未発表資料
- 56) Putman DL : 未発表資料
- 57) Ellenberger J et al. : 未発表資料
- 58) Stoll RE et al. : 未発表資料
- 59) Stoll RE et al. : 未発表資料

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

名 称：Viramune®

社 名：各国ベーリンガーインゲルハイム社

発売国名：200mg アメリカ，ドイツ，イギリスほか 計35カ国

50mg/5mL アメリカ，ドイツ，イギリスほか 計 30 カ国

(2019年7月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

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，米国の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」

(1) 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。

出典	記載内容
米国の添付文書： (2018年9月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from the APR show no difference in the risk of overall major birth defects for nevirapine compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in the U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) [see Data]. The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15-20%. The background risk of birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. Methodological limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates women and infants from a limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at <20 weeks gestation.</p> <p>In literature reports, immediate-release nevirapine exposure (C_{min}) can be up to 29% lower during pregnancy. However, as this reduction was not found to be clinically meaningful, dose adjustment is not necessary [see Data].</p>

There is a risk for severe hepatic events in pregnant women exposed to VIRAMUNE [see *Clinical Considerations*]. In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes were observed following oral administration of nevirapine during organogenesis in the rat and rabbit, at systemic exposures (AUC) to nevirapine approximately equal (rats) and 50% higher (rabbits) than the exposure in humans at the recommended 400 mg daily dose [see *Data*].

Clinical Considerations

Maternal adverse reactions

Severe hepatic events, including fatalities, have been reported in pregnant women receiving chronic VIRAMUNE therapy as part of combination treatment of HIV-1 infection. Regardless of pregnancy status, women with CD4+ cell counts greater than 250 cells/mm³ should not initiate VIRAMUNE unless the benefit outweighs the risk. It is unclear if pregnancy augments the risk observed in non-pregnant women

Data

Human Data

Based on prospective reports to the APR of over 2600 exposures to nevirapine during pregnancy resulting in live births (including over 1100 exposed in the first trimester), there was no difference between nevirapine and overall birth defects compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of birth defects in live births was 2.8% (95% CI: 1.9%, 4.0%) following first trimester exposure to nevirapine-containing regimens and 3.2% (95% CI: 2.4%, 4.3%) for second/third trimester exposure to nevirapine-containing regimens.

There are several literature reports of chronic administration of immediate-release nevirapine during pregnancy, in which nevirapine pharmacokinetics were compared between pregnancy and postpartum. In these studies, the mean difference in nevirapine C_{min} during pregnancy as compared to postpartum ranged from no difference to approximately 29% lower.

Animal Data

Nevirapine was administered orally to pregnant rats (at 0, 12.5, 25, and 50 mg per kg per day), and rabbits (at 0, 30, 100, and 300 mg per kg per day through organogenesis (on gestation days 7 through 16, and 6 through 18, respectively). No adverse developmental effects were observed at doses producing systemic exposures (AUC) approximately equivalent to (rats) or approximately 50% higher (rabbits) than human exposure at the recommended daily dose. In rats, decreased fetal body weights were observed at a maternally toxic dose at an exposure approximately 50% higher than the recommended daily dose.

Lactation

Risk Summary

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1 infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. Published data report that nevirapine is present in human milk [see *Data*]. There are limited data on the effects of nevirapine on the breastfed infant. There is no information on the effects of nevirapine on milk production. Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) serious adverse reactions in nursing infants, mothers should not breastfeed if they are receiving VIRAMUNE.

Data

Based on five publications, immediate-release nevirapine was excreted in breast-milk at median concentrations ranging from 4080 to 6795 ng/mL, and the median maternal breast-milk to maternal plasma concentration ratio range was 59 to 88%. Reported infant nevirapine median plasma concentrations were low, ranging from 734 to 1140 ng/mL. The estimated nevirapine dose of 704 to 682 µg/kg/day for infants fed exclusively with breast-milk was lower than the daily recommended nevirapine dose for infants. Published literature indicates that rash and hyperbilirubinemia have been seen in infants exposed to nevirapine through breastmilk.

XII. 参考資料

<p>オーストラリアの分類： An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy (2018年9月)</p>	<p>Category : B3 Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>
--	--

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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）。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2018年9月)</p>	<p>The safety, pharmacokinetic profile, and virologic and immunologic responses of VIRAMUNE have been evaluated in HIV-1 infected pediatric subjects age 3 months to 18 years . The safety and pharmacokinetic profile of VIRAMUNE has been evaluated in HIV-1 infected pediatric subjects age 15 days to less than 3 months. The most frequently reported adverse events related to VIRAMUNE in pediatric subjects were similar to those observed in adults, with the exception of granulocytopenia, which was more commonly observed in children receiving both zidovudine and VIRAMUNE.</p>
<p>欧州の添付文書 (2018年12月)</p>	<p>One case of massive accidental overdose in a newborn was reported. The ingested dose was 40 times the recommended dose of 2 mg/kg/day. Mild isolated neutropenia and hyperlactataemia was observed, which spontaneously disappeared within one week without any clinical complications. One year later, the child' s development remained normal.</p>

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当しない

【資料請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779, FAX：0120-189-255

(受付時間) 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)