

再審査結果及び使用上の注意等改訂のお知らせ

抗ウイルス化学療法剤
ゼリットカプセル15
ゼリットカプセル20
ZERIT® CAPSULES
(サニルブジンカプセル)

ブリストル・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

この度 抗ウイルス化学療法剤 ゼリットカプセル15・20（一般名：サニルブジン）の再審査結果が平成23年12月21日付で通知されましたので、お知らせいたします。また、再審査結果通知に伴う自主改訂及びその他の自主改訂を行うことと致しましたので、併せてご案内申し上げます。

■再審査結果のお知らせ

本剤の再審査結果が通知され、薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない（カテゴリー1：本剤の有効性、安全性等については特に問題ない（有用性が認められる））とされました。

「効能又は効果」、「用法及び用量」は現行の承認のとおりで変更はありません。

ゼリットカプセル15・20

効能又は効果	HIV-1感染症
用法及び用量	通常成人には、サニルブジンとして以下の用量を1日2回12時間毎に経口投与する。 体重60kg以上：1回40mg 体重60kg未満：1回30mg 投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。 なお、患者の腎機能により減量を考慮する。

■使用上の注意等改訂の概要（自主改訂）（詳細については2ページ以降をご参照ください。）

・【使用上の注意】

- 1)「重要な基本的注意」の項の長期投与に関する記述を更新しました。
- 2)副作用の概要に＜使用成績調査＞を追記し、「副作用」の項の副作用発現頻度を再審査終了時の集計結果に基づき更新しました。
- 3)「重大な副作用」の「肝機能障害、肝不全」の項に「肝機能障害」を追記し記載整備しました。
- 4)「その他の副作用」の「全身症状」の新生物に「(リンパ腫等)」を追記しました。

・【薬効薬理】

「薬剤耐性」の記載を整備し、「交差耐性」に関する情報を追記しました。

・【承認条件】

削除しました。

改訂内容（【使用上の注意】の頻度以外の部分）につきましては、日本製薬団体連合会発行「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報No. 206」に掲載されます。

流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで若干の日数が必要ですので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、この「お知らせ」の内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

■改訂内容

改訂部分抜粋

改訂後（下線 部：改訂、波線 部：記載箇所変更）	改訂前（＝部：削除）
<p>【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。 1)～4) 略 5) 本剤の長期投与により <u>脂肪組織萎縮症、後天性リポジストロフィー等の発現リスクが上昇すること。</u></p> <p>4. 副作用 〈国内の臨床試験〉 略 〈使用成績調査〉 <u>使用成績調査の安全性集計対象症例1,853例中の副作用発現率は56.4%であり、主な副作用は、高脂血症（20.5%）、肝機能障害（11.0%）、末梢神経障害（8.9%）、下痢（7.6%）、体脂肪の再分布・蓄積（7.3%）、尿酸上昇（5.4%）、高乳酸血症（4.5%）、γ-GTP上昇（4.3%）、悪心（4.0%）等であった。</u> <u>また、1,853例中949例（51.2%）が2年を超えて投与され、長期投与に伴う副作用の発現状況に変化は認められなかった。なお、海外において、本剤の長期投与により脂肪組織萎縮症、後天性リポジストロフィー等の発現リスクが上昇するとの報告がある。</u> 〈海外の臨床試験〉 略</p> <p>FDAのParallel trackガイドラインに従った大規模拡大試験 [AI455-900試験⁹⁾：40mg/日（体重60kg未満は30mg/日）及び80mg/日（体重60kg未満は60mg/日）] において、<u>重篤な有害事象（本剤との因果関係に関わりなく発現した症状）は、11,784例中6,242例(53.0%)に認められた。主な項目は、感染(28.5%：主に日和見感染)、死亡(7.2%)、新生物(5.1%：主にKaposi肉腫)等であった。死亡は40mg/日群が455例(7.7%)、80mg/日群が397例(6.7%)であった。なお、治療の中止を必要とする末梢神経障害は、1,413例(12.0%)であった。WHO分類のグレードⅢ又はⅣの臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少(3.5%)、好中球減少(12.4%)、血小板減少(4.7%)、AST(GOT)上昇(6.2%)、ALT(GPT)上昇(10.4%)、アルカリフォスファターゼ上昇(4.5%)等であった。</u></p> <p><u>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認までの国内臨床試験及び使用成績調査2,013例の集計に基づく。海外臨床試験の有害事象については頻度不明とした。</u></p>	<p>【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。 1)～4) 略 5) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。</p> <p>4. 副作用 〈国内の臨床試験〉 略 ←追記</p> <p>〈海外の臨床試験〉 略</p> <p>FDAのParallel trackガイドラインに従った大規模拡大試験 [AI455-900試験⁹⁾：40mg/日（体重60kg未満は30mg/日）及び80mg/日（体重60kg未満は60mg/日）] において、WHO分類のグレードⅢ又はⅣの重篤な有害事象（本剤との因果関係に関わりなく発現した症状）は3,597例中1,520例(42%)に認められた。主な項目は、感染(23%)、減量又は中止を必要とする末梢神経障害(13%)、死亡(5%)、新生物(5%：主にKaposi肉腫)等であった。死亡は40mg/日群が108例(6%)、80mg/日群が73例(4%)であった。グレードⅢ又はⅣの臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少(3%)、好中球減少(10%)、血小板減少(4%)、AST(GOT)上昇(5%)、ALT(GPT)上昇(9%)、アルカリフォスファターゼ上昇(4%)等であった(米国申請時の中間成績)。</p>

改訂後（下線部：改訂、波線部：記載箇所変更）	改訂前（＝部：削除）																								
<p>(1) 重大な副作用 次のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 乳酸アシドーシス:乳酸アシドーシス (1.5%) があらわれることがあるので、全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難、ギラン・バレー症候群に類似した症状（四肢の筋脱力、腱反射消失、歩行困難、呼吸困難等）等に注意すること。また、乳酸アシドーシスの症例において、重度の脂肪肝を伴う肝腫大が報告されている。 2) 末梢神経障害:四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等の末梢神経障害 (8.8%) があらわれることがある。 3) 膵炎:膵炎 (0.4%) があらわれることがあるので、血清アミラーゼ、血清リパーゼ等の生化学的検査を定期的に行うこと。 4) 急性腎不全:尿細管性アシドーシス等による急性腎不全 (0.4%) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。 5) 錯乱, 失神, 痙攣:錯乱 (頻度不明), 失神 (0.1%未満), 痙攣 (0.1%未満) があらわれることがある。 6) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群):皮膚粘膜眼症候群 (頻度不明) があらわれることがある。 7) 肝機能障害, 肝不全:肝機能障害 (10.1%), 肝不全 (0.2%) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。 	<p>(1) 重大な副作用 次のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 乳酸アシドーシス:乳酸アシドーシス (頻度不明) があらわれることがあるので、全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難、ギラン・バレー症候群に類似した症状（四肢の筋脱力、腱反射消失、歩行困難、呼吸困難等）等に注意すること。また、乳酸アシドーシスの症例において、重度の脂肪肝を伴う肝腫大が報告されている。 2) 末梢神経障害:四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等の末梢神経障害 (17.3%) があらわれることがある。 3) 膵炎:膵炎 (1.0%) があらわれることがあるので、血清アミラーゼ、血清リパーゼ等の生化学的検査を定期的に行うこと。 4) 急性腎不全:尿細管性アシドーシスによる急性腎不全 (国内1例) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。 5) 錯乱, 失神, 痙攣:錯乱 (0.3%), 失神 (0.1%未満), 痙攣 (0.6%) があらわれることがある。 6) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群):皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (0.1%未満) があらわれることがある。 7) 肝不全:肝不全 (頻度不明) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。 																								
<p>(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>	<p>(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>5%以上又は *頻度不明</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>*<u>神経過敏</u>, *<u>思考異常</u>, *<u>自殺企図</u>, *<u>運動失調</u>, *<u>知覚減退</u>, *<u>知覚障害</u>, *<u>偏執反応</u>, *<u>失語症</u>, *<u>歩行異常</u>, *<u>薬物依存</u></td> <td>めまい, 異常感覚, 不眠, 異常な夢, うつ病, 傾眠, 筋無力症</td> <td>知覚過敏, 脳言語障害</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢 (7.1%), *<u>便秘</u>, *<u>鼓腸放屁</u>, *<u>大腸炎</u>, *<u>食道炎</u>, *<u>直腸障害</u></td> <td>悪心・嘔吐, 食欲不振, 消化管障害, 口内炎, 胃炎, 消化不良, 胃腸出血</td> <td>嚥下障害</td> </tr> </tbody> </table>	種類\頻度	5%以上又は *頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満	精神神経系	* <u>神経過敏</u> , * <u>思考異常</u> , * <u>自殺企図</u> , * <u>運動失調</u> , * <u>知覚減退</u> , * <u>知覚障害</u> , * <u>偏執反応</u> , * <u>失語症</u> , * <u>歩行異常</u> , * <u>薬物依存</u>	めまい, 異常感覚, 不眠, 異常な夢, うつ病, 傾眠, 筋無力症	知覚過敏, 脳言語障害	消化器	下痢 (7.1%), * <u>便秘</u> , * <u>鼓腸放屁</u> , * <u>大腸炎</u> , * <u>食道炎</u> , * <u>直腸障害</u>	悪心・嘔吐, 食欲不振, 消化管障害, 口内炎, 胃炎, 消化不良, 胃腸出血	嚥下障害	<table border="1"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>5%以上又は 頻度不明</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>不眠, うつ病, 不安, 神経過敏, めまい, 思考異常, 自殺企図, 運動失調, 脳症, 異常感覚, 知覚過敏, 知覚減退, 知覚障害, 異常な夢</td> <td>筋無力症, 偏執反応, 失語症, 言語障害, 歩行異常, 傾眠, 薬物依存</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢, 悪心・嘔吐</td> <td>食欲不振, 直腸障害, 消化不良, 便秘, 胃腸出血, 大腸炎, 食道炎, 口内炎</td> <td>消化管障害, 胃炎, 鼓腸放屁, 嚥下障害</td> </tr> </tbody> </table>	種類\頻度	5%以上又は 頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満	精神神経系		不眠, うつ病, 不安, 神経過敏, めまい, 思考異常, 自殺企図, 運動失調, 脳症, 異常感覚, 知覚過敏, 知覚減退, 知覚障害, 異常な夢	筋無力症, 偏執反応, 失語症, 言語障害, 歩行異常, 傾眠, 薬物依存	消化器	下痢, 悪心・嘔吐	食欲不振, 直腸障害, 消化不良, 便秘, 胃腸出血, 大腸炎, 食道炎, 口内炎	消化管障害, 胃炎, 鼓腸放屁, 嚥下障害
種類\頻度	5%以上又は *頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満																						
精神神経系	* <u>神経過敏</u> , * <u>思考異常</u> , * <u>自殺企図</u> , * <u>運動失調</u> , * <u>知覚減退</u> , * <u>知覚障害</u> , * <u>偏執反応</u> , * <u>失語症</u> , * <u>歩行異常</u> , * <u>薬物依存</u>	めまい, 異常感覚, 不眠, 異常な夢, うつ病, 傾眠, 筋無力症	知覚過敏, 脳言語障害																						
消化器	下痢 (7.1%), * <u>便秘</u> , * <u>鼓腸放屁</u> , * <u>大腸炎</u> , * <u>食道炎</u> , * <u>直腸障害</u>	悪心・嘔吐, 食欲不振, 消化管障害, 口内炎, 胃炎, 消化不良, 胃腸出血	嚥下障害																						
種類\頻度	5%以上又は 頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満																						
精神神経系		不眠, うつ病, 不安, 神経過敏, めまい, 思考異常, 自殺企図, 運動失調, 脳症, 異常感覚, 知覚過敏, 知覚減退, 知覚障害, 異常な夢	筋無力症, 偏執反応, 失語症, 言語障害, 歩行異常, 傾眠, 薬物依存																						
消化器	下痢, 悪心・嘔吐	食欲不振, 直腸障害, 消化不良, 便秘, 胃腸出血, 大腸炎, 食道炎, 口内炎	消化管障害, 胃炎, 鼓腸放屁, 嚥下障害																						

改訂後 (下線 部:改訂、波線 部:記載箇所変更)				改訂前 (—部:削除)			
種類\頻度	5%以上又は*頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満	種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
代謝・栄養	高脂血症 (19.1%), 体脂肪の再分布/蓄積 (後天性リポジトロフィー, 脂肪組織萎縮症, 胸部, 体幹部の脂肪増加, 顔面・末梢部の脂肪減少, クッシング様外見, 野牛肩) (6.8%)	尿酸上昇, LDH上昇, 糖尿病, 血清アミラーゼ上昇, 高血糖, CK(CPK)上昇, 低カリウム血症, 糖尿, 高カリウム血症	低ナトリウム血症	代謝・栄養	血清アミラーゼ上昇, LDH上昇, 糖尿病, 高脂血症, 高血糖, 尿酸上昇, 体脂肪の再分布/蓄積 (後天性リポジトロフィー, 脂肪組織萎縮症, 胸部, 体幹部の脂肪増加, 顔面・末梢部の脂肪減少, クッシング様外見, 野牛肩)	CK (CPK) 上昇, 高カリウム血症, 低カリウム血症, 低ナトリウム血症, 糖尿	
肝臓	*胆嚢炎	γ-GTP 上昇, ALT (GPT) 上昇, AST(GOT) 上昇, ビリルビン上昇, ALP 上昇, 肝炎, 黄疸, 脂肪肝, 胆石症	ウロビリヌ尿, 肝腫	肝臓	脂肪肝, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇, ビリルビン上昇, 肝腫	胆嚢炎, 肝炎, 黄疸, 胆石症, ウロビリヌ尿, γ-GTP 上昇	
腎臓		血清クレアチニン上昇, 蛋白尿, BUN 上昇	頻尿	腎臓	血清クレアチニン上昇	BUN 上昇, 蛋白尿, 頻尿	
全身症状	*アレルギー反応, *膿瘍	感染, 倦怠感, 発熱, 腹痛, 新生物 (リンパ腫等), 頭痛, 末梢性浮腫, 疼痛, 下肢痛	悪寒, 背部痛, 無力症, インフルエンザ様症候群, 浮腫, 胸痛	全身症状	感染, 悪寒・発熱, 頭痛	腹痛, 新生物, 無力症, 疼痛, 倦怠感, 背部痛, インフルエンザ様症候群, 胸痛, アレルギー反応, 浮腫, 末梢性浮腫, 下肢痛	膿瘍
血液・リンパ系	*悪性リンパ腫様疾患	貧血, 血小板減少, 白血球減少, 好中球減少, 好酸球增多, 大赤血球症, ヘモグロビン減少, リンパ球增多, 単球增多, リンパ節症	リンパ球減少, 好中球增多	血液・リンパ系	白血球減少, 好中球減少, 貧血, ヘモグロビン減少, 血小板減少, 大赤血球症	リンパ節症, 悪性リンパ腫様疾患, 好中球增多, 好酸球增多, 単球增多, リンパ球減少, リンパ球增多	
筋骨格		筋肉痛, 関節痛		筋骨格		筋肉痛, 関節痛	
呼吸器	*肺疾患, *気胸, *鼻炎, *呼吸障害, *副鼻腔炎	咳	呼吸困難, 咽頭炎, 肺炎, 気管支炎	呼吸器	咳	鼻炎, 咽頭炎, 肺炎, 呼吸困難, 呼吸障害, 気管支炎, 副鼻腔炎	肺疾患, 気胸
皮膚	*真菌性皮膚炎, *斑状丘疹性皮膚疹	発疹, そう痒, 蕁麻疹, 毛囊炎	皮膚乾燥, 紅斑性発疹, 汗	皮膚		発疹, 紅斑性発疹, 発汗, 痒痒, 真菌性皮膚炎, 皮膚乾燥, 毛囊炎	斑状丘疹性皮膚疹, 蕁麻疹
感覚器	*耳痛, *視力異常, *網膜炎, *網膜剥離, *盲	味覚異常		感覚器		耳痛, 視力異常, 網膜炎, 味覚異常	網膜剥離, 盲
その他	*末梢性虚血	出血, 体重減少	低血圧, 脱水	その他		体重減少, 脱水, 低血圧, 末梢性虚血	出血

改訂後（下線 部：改訂、波線 部：記載箇所変更）	改訂前（＝部：削除）
<p>【薬効薬理】</p> <p>1. ～2. 略</p> <p>3. 薬剤耐性¹⁴⁾</p> <p>サニルブジンに対する感受性が低下したHIV-1分離株が、細胞培養試験（株特異的）で選別され、また、サニルブジン治療患者からも得られた。サニルブジンの単独投与を6～29ヵ月継続した61名の患者のHIV-1分離株についてその表現型解析を実施した結果、4名の患者で治療後における分離株のEC₅₀値が、治療前ベースラインにおける分離株の平均EC₅₀の4倍以上高値（耐性度7～16倍）を示した。このうち、1名の患者からのHIV-1分離株ではジドブジン耐性関連変異のT215YとK219Eが含まれ、また別の患者の分離株からは、多種核酸系逆転写酵素阻害剤耐性関連変異のQ151Mが含まれていた。残り2名の患者からのHIV-1分離株では、逆転写酵素の遺伝子変異は検出されなかった。サニルブジンに対する感受性変化における遺伝学的な要因は特定されていない。</p> <p>4. 交差耐性^{15)～17)}</p> <p>サニルブジンの長期間投与によりチミジン類似体耐性変異（TAMs）が発現し、またジドブジンによるTAMs発現後に、サニルブジンを長期間投与した場合にはそのTAMsが継続した。細胞培養試験における感受性の低下は軽微であり、サニルブジン感受性低下（<1/1.5）の前に2ヵ所以上のTAMs（概してM41LとT215Y）を必要とした。これらのTAMsは、サニルブジン及びジドブジンによるウイルス治療において同頻度で見られる。これらの結果は、TAMs、特にM41L及びT215Yが存在する場合にはサニルブジンの治療を避けるべきであることを示唆している。</p>	<p>【薬効薬理】</p> <p>1. ～2. 略</p> <p>3. 薬剤耐性^{14)～17)}</p> <p>In vitro試験：HIV-1 HXB2及びⅢb株を用いたサニルブジン耐性株誘導試験で、感受性が1/7～1/30に低下した株が得られ、逆転写酵素にV75T及びI50Tの変異が確認された。この遺伝子変異を組み込んだ株では、ジドブジン及びジダノシンに対する感受性の低下は1/5以内の範囲であった。</p> <p>臨床試験：サニルブジンを6～28ヵ月投与した前後に分離した30組のHIV株のサニルブジンに対する感受性を試験したところ、感受性が1/4～1/12に低下した株が3株確認された。しかし、この感受性の変化と関連する逆転写酵素遺伝子の変異は確認されていない。また、サニルブジンを18～22ヵ月投与した前後に分離した11組のHIV株（このうち9例は以前にジドブジンの投与を受けていた）のうち、ジドブジンに対する感受性の低下（1/9～1/176）が5株、ジダノシンに対する感受性の低下（1/7～1/29）が3株で確認された。</p> <p>これらの感受性の変化と臨床効果の関係は明らかにされていない。</p> <p>←追記</p>
	<p>【承認条件】</p> <p>1) 市販後の使用において、重篤な有害事象が発生した際には速やかに報告を行うこと。</p> <p>2) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。</p> <p>3) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、本剤とジドブジンとの使い分け、及び他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。</p> <p>4) 治療にあたっては、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。</p>

■改訂理由

【使用上の注意】

1. 「重要な基本的注意」の項の長期投与に関する記述を更新しました。

本剤の長期投与による影響を検討した結果、使用成績調査において本剤を長期（2年以上）にわたり投与された際の副作用の発現状況に変化はみられなかったものの、海外において、本剤の長期投与により脂肪組織萎縮症、後天性リポジストロフィー等の発現リスクが上昇するとの報告があるため追記しました。

2. 副作用の概要に＜使用成績調査＞を追記及び副作用の発現頻度を更新しました。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認までの国内臨床試験及び使用成績調査の集計に基づき更新しました。海外臨床試験のみで収集された有害事象については頻度不明としました。

3. 「重大な副作用」の「肝機能障害、肝不全」の項に「肝機能障害」を追記し記載整備しました。

本剤はミトコンドリア毒性に伴い肝臓の脂肪変性を伴う肝機能異常を生じる可能性があります。再審査期間中に重篤な肝機能異常が報告されており、肝機能異常の発現に関する注意が必要と考え、「肝機能障害」を追記し、記載整備しました。

4. 「その他の副作用」の「全身症状」の「新生物」に「(リンパ腫等)」を追記しました。

新生物の具体的な疾患としてリンパ腫を記載しました。

【薬効薬理】の項の「薬剤耐性」の記載を整備し、「交差耐性」に関する情報を追記しました。

本剤の薬剤耐性と交差耐性に関するデータが収集されたため記載しました。

【承認条件】を削除しました。

平成23年12月21日付で再審査結果が通知されたことから削除しました。

医薬品添付文書改訂情報は機構のインターネット情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) にも掲載されています。あわせてご利用ください。