

抗ウイルス化学療法剤

劇薬・指定医薬品・処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

薬価基準収載

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（一般名：サニルブジン）

【警告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

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

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

「効能・効果」、（効能・効果に関連する使用上の注意）、「用法・用量」、（用法・用量に関連する使用上の注意）、「警告」、「禁忌」、「原則禁忌」、「使用上の注意」等の詳細は2～7頁、副作用の詳細は10～11頁をご参照下さい。



プリストル・マイヤーズ株式会社

CONTENTS

開発の経緯	1
警告・禁忌・原則禁忌	2
組成・性状	2
有効成分に関する理化学的知見	2
効能又は効果	3
用法及び用量	3
使用上の注意	4
臨床成績に関する事項	8
臨床成績	8
1．国内臨床試験成績	8
2．海外臨床試験成績	8
副作用	10
体内薬物動態	12
血漿中濃度	12
吸収及び生物学的利用率	13
分布	13
代謝	13
排泄	13
腎障害患者における薬物動態	14
非臨床試験に関する事項	15
薬効・薬理	15
1．作用機序	15
2．抗ウイルス作用	15
3．薬物耐性	15
4．相互作用	15
一般薬理	16
毒性	
1．単回投与毒性	17
2．反復投与毒性	17
3．生殖発生毒性	17
4．その他の特殊毒性	18
製剤学的事項	19
取扱い上の注意	19
包装	19
関連情報	20
主要文献	21
製造業者又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所	22

開発の経緯

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

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

海外においては、1988年12月から1995年5月までの期間に臨床第1相試験、臨床第2相試験³⁾、臨床第3相試験(AI455-019)⁴⁾及びFDAのParallel Trackガイドラインに従った大規模二重盲検比較試験(AI455-900)⁵⁾が実施された。

米国では上記の臨床試験(AI455-019試験及びAI455-900試験については中間成績)をもとに、サニルブジンをHIV感染症治療薬として1993年12月に承認申請した。1994年6月に承認され、適応症は「既承認薬に不耐容、無効又は不適格な成人HIV感染患者」であった。その後、ジドブジンを対照薬とした第3相二重盲検比較試験が終了した時点で、最終成績をもって一変申請がなされ、適応症は「ジドブジンを長期投与された成人HIV感染患者」と変更された。

日本国内においては、本剤は「予定される効能又は効果」をHIV感染症として、1995年4月に希少疾病用医薬品指定を受けた。その後、上記の海外臨床試験の成績をもとに1996年7月に承認申請を行い、1997年7月に輸入承認を取得した。臨床第1/2相試験⁹⁾は、1995年7月から1996年12月まで23施設にて実施された。その結果、本剤の後天性免疫不全症候群(エイズ)に対する有用性が認められた。更に、拡大臨床試験を1996年8月から1997年10月まで行い、より多数の症例を対象として安全性を確認した。

「効能・効果」、効能・効果に関連する使用上の注意、「用法・用量」、用法・用量に関連する使用上の注意、「警告」、「禁忌」、「原則禁忌」、「使用上の注意」等の詳細は2～7頁、副作用の詳細は10～11頁をご参照下さい。

警告・禁忌・原則禁忌

2005年5月作成の添付文書に基づき作成したものです。
使用上の注意の改訂に十分にご留意ください。

【警告】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

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

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

組成・性状

1. 組成

ゼリットカプセル15、ゼリットカプセル20は1カプセル中、それぞれサニルブジン15mg、20mgを含有する。添加物として結晶セルロース、無水乳糖、乳糖、カルボキシメチルスターチナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、また、カプセル本体にゼラチン及びラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

2. 製剤の性状

製剤	色	内容物	形状	サイズ	識別コード
ゼリットカプセル15	ボディ：黄色 キャップ：褐色	白色～黄褐色の粉末		3号カプセル	BMS1964
ゼリットカプセル20	ボディ及びキャップ： 淡褐色	白色～黄褐色の粉末		2号カプセル	BMS1965

有効成分に関する理化学的知見

一般名：サニルブジン(sanilvudine ; JAN)

略名：d4T

化学名：(-) - 2', 3' - ジデヒドロ - 3' - デオキシチミジン

分子式：C₁₀H₁₂N₂O₄

分子量：224.21

性状：サニルブジンは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。N, N - ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド又は水にやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はアセトニトリルにやや溶けにくく、ジクロロメタンに溶けにくい。



効能又は効果、効能・効果に関連する使用上の注意 用法及び用量、用法・用量に関連する使用上の注意

効能又は効果

- ・後天性免疫不全症候群(エイズ)
- ・治療前のCD4リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 以下の症候性及び無症候性HIV感染症
ただし、本剤の単独療法を第一選択としないこと。

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤の単独療法は、ジドブジン等の他の抗HIV薬の投与を受けたことのある患者にのみ適用すること。

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

なお、患者の腎機能により減量を考慮する。

用法・用量に関連する使用上の注意

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

体重60kg以上の成人では1回20mgを1日2回12時間毎に経口投与する。

体重60kg未満の成人では1回15mgを1日2回12時間毎に経口投与する。

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

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

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

使用上の注意

2005年5月作成の添付文書に基づき作成したものです。
使用上の注意の改訂に十分にご留意ください。

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 末梢神経障害又はその既往歴のある患者 [症状を増悪又は再発させるおそれがある。] (用法・用量に関連する使用上の注意 の項参照)
 - (2) 肝障害のある患者 [症状を増悪させるおそれがある。]
 - (3) 腎障害のある患者 (用法・用量に関連する使用上の注意 の項参照)
 - (4) 膵炎又はその既往歴のある患者 [症状を増悪又は再発させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤の使用に際しては患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体的状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - 2) 乳酸アシドーシス¹⁾があらわれることがあるので、全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難、四肢の筋脱力、歩行困難等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
 - 3) 末梢神経障害(四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等)があらわれることがあり、その発症は投与量に相関していると考えられるので、処方された用量を守ること。また、四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
 - 4) 膵炎があらわれ重篤な転帰をとることがあるので、腹痛、悪心・嘔吐の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
 - 5) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
 - (2) 乳酸アシドーシス¹⁾があらわれることがある。全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難、四肢の筋脱力、腱反射消失、歩行困難等が認められた場合には、乳酸アシドーシスを考慮し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特にギラン・バレー症候群に類似した上行性の神経脱力は本剤に特徴的な症状であるので注意すること。また、乳酸アシドーシスの症例において、重度の脂肪肝を伴う肝腫大が報告されている。
なお、複数の妊婦において本剤とジダノシンとの併用投与による致死性の乳酸アシドーシスが報告されているので、妊娠期間中の本剤とジダノシンの併用投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
 - (3) 膵炎があらわれることがあるので、定期的に血清アミラーゼ、血清リパーゼ等の生化学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。これらの検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、腹痛、悪心・嘔吐等の膵炎の発症を示唆する臨床症状がみられた場合には直ちに投与を中止し、生化学的検査(血清アミラーゼ、血清リパーゼ等)及び画像診断等による観察を行うこと。
 - (4) 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。(「その他の副作用」の項参照)
 - (5) 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染(マイコバクテリウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

使用上の注意

3.相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

4.副作用

<国内の臨床試験>

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

国内の拡大臨床試験において、安全性解析対象80例中副作用が報告されたのは、18例(22.5%)で、主な副作用は悪心・嘔吐(3.8%)、 γ -GTP上昇(3.8%)等であった。

<海外の臨床試験>

米国におけるHIV感染症例を対象とした第2相試験(AI455-006試験³⁾)用量0.1、0.5及び2.0*mg/kg/日)において、WHO分類のグレード3又は4の副作用が152例中89例(59%)に認められた。そのうち減量又は中止を必要とする末梢神経障害は、0.1、0.5及び2.0*mg/kg/日でそれぞれ51例中3例(6%)、53例中9例(17%)及び48例中15例(31%)発現した。その他の主な副作用は、うつ病(6%)、頭痛(5%)、悪寒・発熱(5%)、無力症(4%)、筋肉痛(3%)、下痢(3%)、発疹(3%)等が認められた。また、グレード3又は4の臨床検査値異常はヘモグロビン減少(3%)、好中球減少(5%)、血小板減少(3%)、AST(GOT)上昇(9%)及びALT(GPT)上昇(8%)等であった。(*:承認外用量)

また、ジドブジンを6カ月以上投与された症例822例を対象に、本剤に切り替えた群とジドブジンを継続して投与した群を比較した第3相二重盲検比較試験(AI455-019試験⁴⁾)で報告されたサニルブジンを投与された412例中の主な有害事象(本剤との因果関係に関わりなく発現した症状)は、感染(72%)、頭痛(54%)、悪寒・発熱(50%)、無力症(35%)、腹痛(34%)、疼痛(21%)、倦怠感(20%)、下痢(50%)、悪心・嘔吐(39%)、リンパ節症(20%)、筋肉痛(32%)、関節痛(23%)、減量又は中止を必要とする末梢神経障害(14%)、不眠(29%)、うつ病(24%)、不安(22%)、鼻炎(48%)、咳(47%)、咽頭炎(30%)、発疹(40%)、アミラーゼ上昇(23%)等であった。

FDAのParallel trackガイドラインに従った大規模拡大試験[AI455-900試験⁵⁾40mg/日(体重60kg未満は30mg/日)及び80mg/日(体重60kg未満は60mg/日)]において、WHO分類のグレード3又は4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3又は4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)。

使用上の注意

(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。

- 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。

(2) その他の副作用

表1のような症状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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦への投与

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

(2) 授乳婦への投与

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

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

9. その他の注意

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

使用上の注意

表 1 . その他の副作用

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	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
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(胸 部、体幹部の脂肪増加、末梢部の 脂肪減少、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	脂肪肝、AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、ピ リルビン上昇、肝腫	胆嚢炎、肝炎、黄疸、 胆石症、 ウロビリニン尿、 -GTP上昇	
腎臓	血清クレアチニン上昇	BUN上昇、蛋白尿、 頻尿	
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、 好中球増多、 好酸球増多、 単球増多、 リンパ球減少、 リンパ球増多	
筋骨格		筋肉痛、関節痛	
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		発疹、紅斑性発疹、 発汗、痒痒、 真菌性皮膚炎、 皮膚乾燥、毛嚢炎	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
その他		体重減少、脱水、 低血圧、末梢性虚血	出血

臨床成績に関する事項

「効能・効果」, 効能・効果に関連する使用上の注意、「用法・用量」, 用法・用量に関連する使用上の注意、「警告」, 「禁忌」, 「原則禁忌」, 「使用上の注意」等の詳細は2～7頁、副作用の詳細は10～11頁をご参照下さい。

臨床成績

1. 国内臨床試験成績⁹⁾

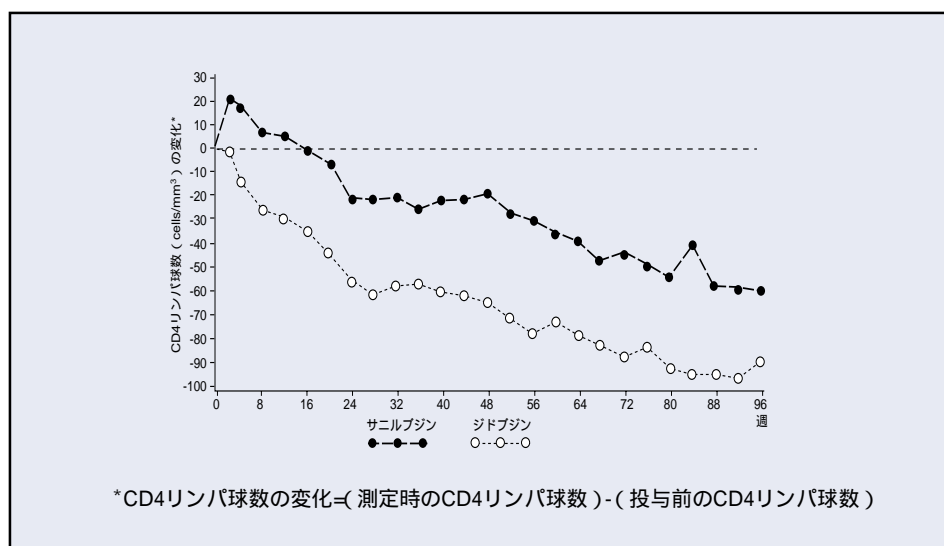
ジドブジン又はジダノシンに効果不十分、不耐容又は不適格なCD4細胞数500cells/mm³以下のHIV感染症例86例を対象とした臨床第1/2相試験における有効性解析対象76例でのCD4細胞数の推移を主とした全般改善度は、改善以上が24週間投与で39.5%(30/76)、24週間以上の投与例で13.7%(7/51)であった。

2. 海外臨床試験成績

ジドブジンを6カ月以上投与された症例822例を対象に、サニルブジンに切り替えた群とジドブジンを継続して投与した群を比較した第3相二重盲検比較試験(AI455-019試験⁴⁾)では、サニルブジン80mg/日(体重60kg未満は60mg/日:体重換算で1.0mg/kg/日)投与群はジドブジン600mg投与群に比較して、AIDS発症の遅延又は延命($p=0.006$)、CD4リンパ球数の改善($p<0.0001$)においてジドブジンに比較してサニルブジンの有効性が確認された。CD4リンパ球数平均値の推移を示す。

CD4リンパ球数の推移

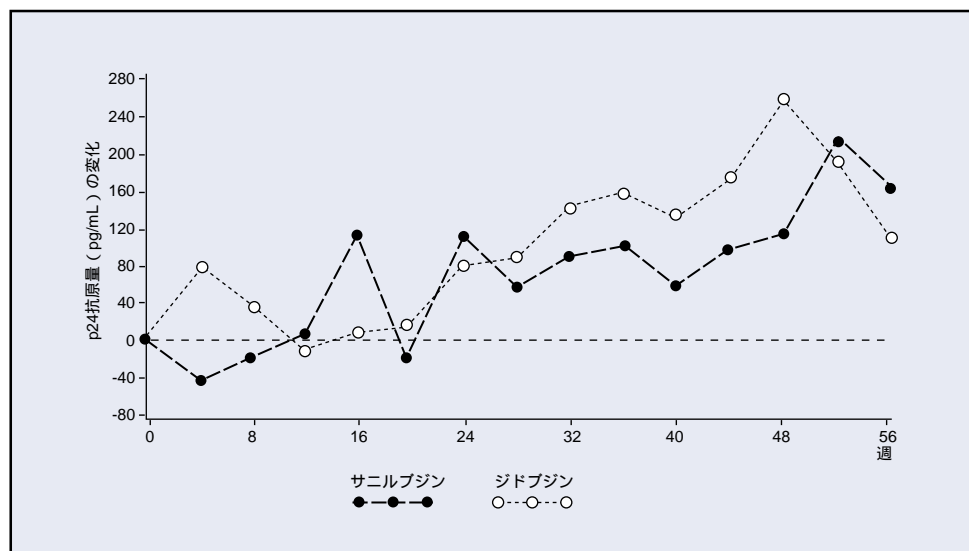
CD4リンパ球数においても、本剤投与群はジドブジンに比較して、有意に($p<0.0001$: Wilcoxon Test)改善した。



臨床成績に関する事項

p24抗原量の推移

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



臨床成績に関する事項

副作用

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

	臨床第1/2相試験	拡大臨床試験	合計
調査施設数	22	30	38
調査症例数	80	80	160
副作用発現症例数	51	18	69
副作用発現件数	169	31	200
副作用発現症例率	63.75%	22.50%	43.13%
副作用の種類 副作用・感染症種別発現症例(件数)率(%)			
皮膚・皮膚付属器障害			
顔面紅斑	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
薬疹・痒疹感	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
皮疹	1 (1.25%)	1 (1.25%)	2 (1.25%)
発疹	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
筋・骨格系障害			
筋肉痛	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
中枢・末梢神経障害			
異常知覚	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
知覚過敏	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
下肢しびれ感	1 (1.25%)	1 (1.25%)	2 (1.25%)
頬部痺れ	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
四肢末端の痺れ	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
指しびれ感	2 (2.50%)	0 (0.00%)	2 (1.25%)
知覚障害	2 (2.50%)	0 (0.00%)	2 (1.25%)
末梢神経障害	5 (6.25%)	1 (1.25%)	6 (3.75%)
精神障害			
眠気	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
精神症状	0 (0.00%)	1 (1.25%)	1 (0.63%)
不眠	0 (0.00%)	2 (2.50%)	2 (1.25%)
消化器障害			
悪心・嘔吐	6 (7.50%)	3 (3.75%)	9 (5.63%)
下痢	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
下痢・軟便	1 (1.25%)	1 (1.25%)	2 (1.25%)
口内違和感	0 (0.00%)	1 (1.25%)	1 (0.63%)
食欲不振	6 (7.50%)	1 (1.25%)	7 (4.38%)
肝臓・胆管系障害			
尿ウロビリノーゲン増加	2 (2.50%)	0 (0.00%)	2 (1.25%)
閉塞性黄疸	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
-GTP上昇	0 (0.00%)	3 (3.75%)	3 (1.88%)
AST(GOT)上昇	13 (16.25%)	0 (0.00%)	13 (8.13%)
ALT(GPT)上昇	13 (16.25%)	0 (0.00%)	13 (8.13%)
胆石発作	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
総ビリルビン上昇	4 (5.00%)	1 (1.25%)	5 (3.13%)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.00%)	2 (2.50%)	2 (1.25%)
代謝・栄養障害			
アマラーゼ上昇	4 (5.00%)	0 (0.00%)	4 (2.50%)
AI-P上昇	2 (2.50%)	1 (1.25%)	3 (1.88%)
LDH上昇	18 (22.50%)	1 (1.25%)	19 (11.88%)
CK(CPK)上昇	6 (7.50%)	0 (0.00%)	6 (3.75%)

臨床成績に関する事項

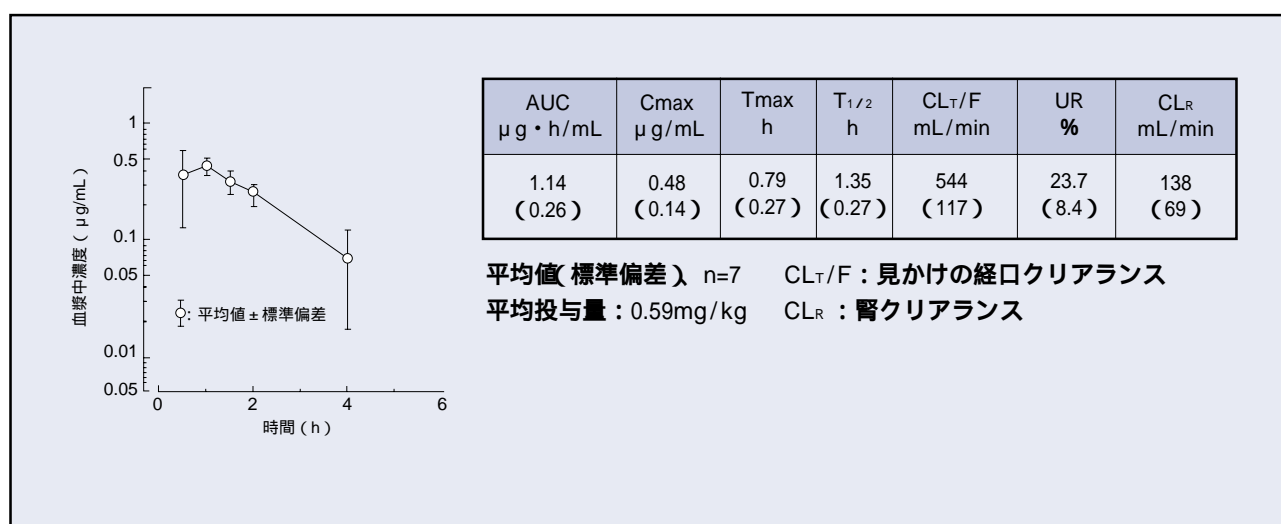
血清カリウム上昇	3 (3.75%)	0 (0.00%)	3 (1.88%)
中性脂肪増加	6 (7.50%)	0 (0.00%)	6 (3.75%)
血清カリウム減少	4 (5.00%)	0 (0.00%)	4 (2.50%)
血中ナトリウム低下	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
尿糖陽性	2 (2.50%)	0 (0.00%)	2 (1.25%)
血管障害			
下肢冷感	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
呼吸器系障害			
呼吸困難(アレルギー)	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
赤血球障害			
赤血球減少	7 (8.75%)	0 (0.00%)	7 (4.38%)
ヘモグロビン減少	4 (5.00%)	0 (0.00%)	4 (2.50%)
ヘマトクリット値低下	5 (6.25%)	0 (0.00%)	5 (3.13%)
白血球・網内系障害			
好中球減少	2 (2.50%)	1 (1.25%)	3 (1.88%)
好酸球増多	4 (5.00%)	0 (0.00%)	4 (2.50%)
単球増多	5 (6.25%)	1 (1.25%)	6 (3.75%)
白血球減少	2 (2.50%)	0 (0.00%)	2 (1.25%)
好中球増多	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
リンパ球減少	2 (2.50%)	0 (0.00%)	2 (1.25%)
リンパ球増多	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
血小板・出血凝血障害			
血小板減少	2 (2.50%)	0 (0.00%)	2 (1.25%)
泌尿器系障害			
血中クレアチニン上昇	2 (2.50%)	1 (1.25%)	3 (1.88%)
尿蛋白陽性	3 (3.75%)	0 (0.00%)	3 (1.88%)
尿細管性アシドーシス	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
頻尿	0 (0.00%)	1 (1.25%)	1 (0.63%)
BUN上昇	3 (3.75%)	1 (1.25%)	4 (2.50%)
一般的全身障害			
腓腹筋把握痛	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
倦怠感	5 (6.25%)	1 (1.25%)	6 (3.75%)
両足甲熱感・痛み	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
発熱	1 (1.25%)	1 (1.25%)	2 (1.25%)
浮腫(アレルギー)	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
胃部不快感	0 (0.00%)	2 (2.50%)	2 (1.25%)
腹部・心窩部圧痛	0 (0.00%)	1 (1.25%)	1 (0.63%)
両手腫脹感	0 (0.00%)	1 (1.25%)	1 (0.63%)

体内薬物動態

血漿中濃度

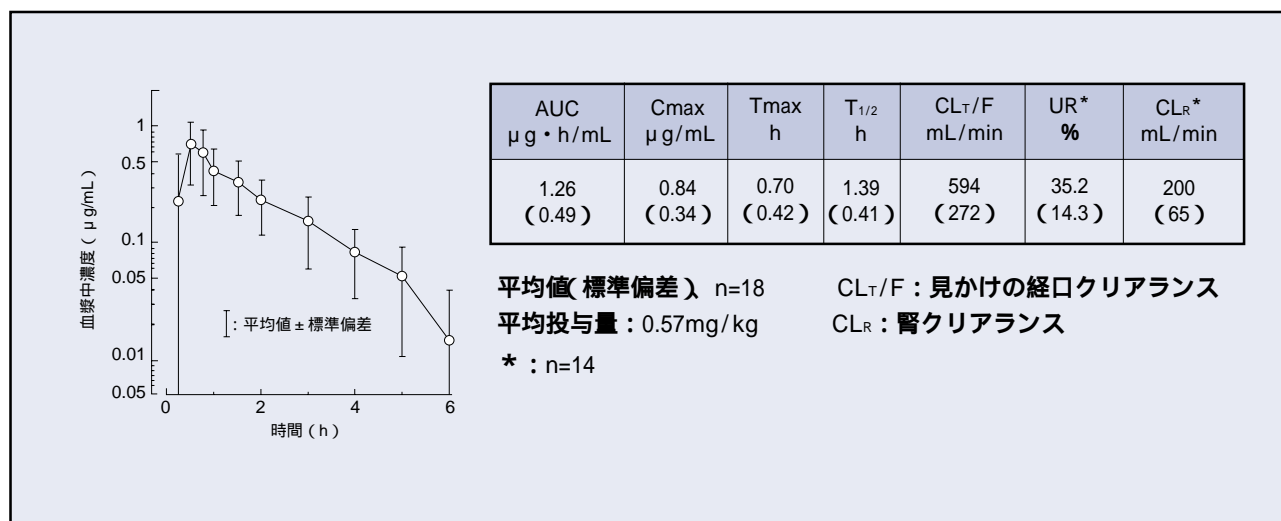
<国内(日本人)による成績⁹⁾>

エイズ、エイズ関連症候群患者又は無症候性キャリア(7例)にサニルブジンを経口投与(平均投与量0.59mg/kg)した時の最高血漿中濃度(C_{max})は0.48 μg/mLに達し、血漿中半減期(T_{1/2})は1.35時間であった。尿中回収率(UR)は23.7%であった。日本人におけるサニルブジン投与後の体内動態は外国人と同等であると推察された。



参考<外国人(米国人)による成績¹⁸⁾⁻²⁰⁾>

エイズ、エイズ関連症候群患者又は無症候性キャリア(18例)にサニルブジンを経口投与(平均投与量0.57mg/kg)した時の最高血漿中濃度(C_{max})は0.84 μg/mLに達し、血漿中半減期(T_{1/2})は1.39時間であった。尿中回収率(UR)は35.2%であった。



体内薬物動態

吸収及び生物学的利用率¹²⁾¹³⁾

エイズ、エイズ関連症候群患者又は無症候性キャリア(25例)についてサニルブジンを0.25～4.0mg/kg経口投与し、静注投与時の薬物動態と比較して求めた経口投与時の吸収率(生物学的利用率)は約90%であった。

分 布¹⁸⁾²⁰⁾²²⁾²³⁾

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

サニルブジンは0.01～11.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で10%以下の血清蛋白結合率を示し、血清蛋白とほとんど結合しない。サニルブジンは赤血球及び血漿に同程度に分布する。

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

代 謝²⁴⁾

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

排 泄¹⁸⁾²⁰⁾

サニルブジン0.033～4mg/kg経口投与(110例)後の見かけの全身クリアランスは投与量に依存せず、441～771mL/minであった。腎クリアランスは全身クリアランスの約40%であった。腎クリアランスの平均値は内因性クレアチンクリアランスの約2倍で、糸球体濾過の他に尿細管分泌もあることが示唆された。経口単回投与後6～24時間までに未変化体として29～44%が尿中に排泄された。

体内薬物動態

腎障害患者における薬物動態²¹⁾

低腎機能15例及び正常腎機能5例のHIV非感染者で行った検討では、サニルブジンの見かけの経口クリアランス(CL_T/F)はクレアチニンクリアランス(C_{cr})の低下に伴って減少し、消失半減期($T_{1/2}$)は延長した。

C_{max} 及び T_{max} には腎機能低下による顕著な影響はなかった。これらの知見から、クレアチニンクリアランスの低下した患者ではサニルブジンの投与量を調節することが望ましい。

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

	クレアチニンクリアランス		
	> 50mL/min (n=10)	26 ~ 50mL/min (n=5)	9 ~ 25mL/min (n=5)
C_{cr} (mL/min)	104 ± 28	41 ± 5	16 ± 6
CL_T/F (mL/min)	335 ± 57	191 ± 39	116 ± 25
CL_R (mL/min)	167 ± 65	73 ± 18	17 ± 3
$T_{1/2}$ (h)	1.7 ± 0.4	3.5 ± 2.5	4.6 ± 0.9

CL_T/F : 見かけの経口クリアランス

CL_R : 腎クリアランス

用法・用量に関連する使用上の注意

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

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

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

非臨床試験に関する事項

薬効・薬理

1. 作用機序¹¹⁾

サニルブジンはチミジンヌクレオシド類縁体で、*in vitro* ではヒト細胞中のHIVの複製を阻害する。サニルブジンは細胞のキナーゼによってサニルブジン三リン酸となり、抗ウイルス作用を発揮する。サニルブジン三リン酸がHIVの複製を阻害する作用機序としては次の2とおりが知られている。

(1) 生体中のデオキシチミジン三リン酸と競合してHIV逆転写酵素を阻害する。

(2) サニルブジンにはDNA鎖伸長のために必要な3'-水酸基が欠落しているため、DNA鎖伸長を終了させてウイルスのDNA合成を阻害する。

2. 抗ウイルス作用¹¹⁾

サニルブジンはHIV-1に感染したT細胞及び単球/マクロファージの細胞培養による*in vitro* の試験で抗ウイルス活性を示し($ED_{50}=0.01 \sim 4.1 \mu M$)、HIV-2に対しても抗ウイルス活性を示した($ED_{50}=0.09 \mu M$)。

3. 薬剤耐性¹²⁾⁻¹⁵⁾

in vitro 試験：HIV-1 HXB2及び3b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。

臨床試験：サニルブジンを6～28カ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カ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。

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。

4. 相互作用^{16)、17)}

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

非臨床成績に関する事項

一般薬理²⁵⁾

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

1. 一般症状及び行動(マウス、ラット):

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

2. 中枢神経系(マウス、ラット):

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

3. 自律神経系及び平滑筋(モルモット):

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

4. 呼吸・循環器系(イヌ):

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

5. 消化器系(マウス):

マウスの胃腸管内端末輸送能に対して、サニルブジンの経口投与は1,000mg/kgまで影響を及ぼさなかった。

6. 水及び電解質代謝(ラット):

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

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

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

非臨床成績に関する事項

毒 性

1. 単回投与毒性^{26) - 28)}

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

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

2. 反復投与毒性^{29) - 32)}

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

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

非臨床成績に関する事項

3. 生殖発生毒性³³⁾⁻³⁷⁾

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

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

4. その他の特殊毒性

(1) 抗原性³⁸⁾⁻⁴³⁾

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

(2) 変異原性³⁸⁾⁻⁴³⁾

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

製剤学的事項

製剤の安定性¹⁰⁾

1. 長期保存試験

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

2. 加速試験

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

3. 苛酷試験

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

取扱い上の注意

注 意：劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品

注意 医師等の処方せんにより使用すること

貯 法：室温保存

使用期限：2年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

包 装

ゼリットカプセル15：60カプセル(瓶入)

ゼリットカプセル20：60カプセル(瓶入)

関連情報

[承認条件]

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

[薬価基準] 収 載

[承認番号、承認年月目]

	承認年月日	承認番号
ゼリットカプセル15	1997年7月25日	20900AMY00174000
ゼリットカプセル20	1997年7月25日	20900AMY00175000

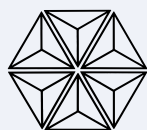
[再審査期間] 1997年7月25日～2007年7月24日

主要文献

- 1) J.P.Horwitz : *J Org Chem* , 31 : 205(1966)
- 2) T-S.Lin : *J Med Chem* , 30 : 440(1987)
- 3) M.Rozencweig et al. : 社内資料(1993)
- 4) S.L.Spruance et al. : *Ann Intern Med.*, 126 : 355(1997)
- 5) M.Rozencweig et al. : 社内資料(1993)
- 6) John M, et al. : *AIDS* 15 : 717(2001)
- 7) Lonergan JT, et al : 社内資料(2001)
- 8) Gerard Y, et al : *AIDS* 14 : 2723(2000)
- 9) 山田兼雄ら : 化療の領域 14(11) : 113-135(1998)(AI98-013)
- 10) 三浦 怜ら : 化療の領域 14(3) : 486-488(1998)(AI98-014)
- 11) M.J.M.Hitchcock : *Antiviral Chem.Chemother.*, 2 : 125 -132(1991)(AI91-390)
- 12) S.F.Lacey et al. : *Antimicrob.Agents Chemother.*, 38 : 1428 -1432(1994)(AI94-259)
- 13) Z.Gu et al. : *Leukemia* , 8(Suppl) : S166 - S169(1994)(AI94-104)
- 14) P-F.Lin et al. : *J infect Dis* , 170 : 1157 - 1164(1994)(AI94-234)
- 15) C.A.Deminie et al. : 社内資料(1996)
- 16) P.G.Hoggard et al. : *Antimicrob.Agent.Chemother.*,41:1231(1997)(AI97-028)
- 17) P-F.Lin et al. : 社内資料(1993)
- 18) S.Kaul : 社内資料(1993)
- 19) S.Kaul : 社内資料(1993)
- 20) S.Kaul : 社内資料(1993)
- 21) D.M.Grasela et al. : 社内資料(1994)
- 22) J.S.Janiszewski : 社内資料(1991)
- 23) B.Christofalo et al. : 社内資料(1995)
- 24) K.S.Stone : 社内資料(1993)
- 25) 社内資料
- 26) C.B.Tamulinas et al. : 社内資料(1988)
- 27) R.F.Pritchett et al. : 社内資料(1988)
- 28) W.J.Bartek et al. : 社内資料(1990)
- 29) C.B.Tamulinas et al. : 社内資料(1989)
- 30) B.E.Schilling et al. : 社内資料(1989)
- 31) H.C.Hawkins et al. : 社内資料(1993)
- 32) B.E.Schilling et al. : 社内資料(1992)
- 33) H.C.Hawkins et al. : 社内資料(1993)
- 34) H.C.Hawkins et al. : 社内資料(1991)
- 35) H.C.Hawkins et al. : 社内資料(1991)
- 36) H.C.Hawkins et al. : 社内資料(1993)
- 37) C.Becamel et al. : 社内資料(1992)
- 38) 山田恭史ら : 社内資料(1995)
- 39) C.A.Compton et al. : 社内資料(1988)
- 40) C.A.Compton et al. : 社内資料(1988)
- 41) R.J.DuFrain et al. : 社内資料(1990)
- 42) S.M.Getman et al. : 社内資料(1992)
- 43) 社内資料

ZERIT[®]

CAPSULES



製造販売元

ブリistol製薬有限公司

発売元

ブリistol・マイヤーズ株式会社

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1

資料請求先

ブリistol・マイヤーズ株式会社 学術情報室

TEL. 03-5323-8355