

セイヨウトグリスウ (St. John's Wort, セント・ジョンズ・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おこるおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウトグリスウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウトグリス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。
アンブレナビル	HIV 感染患者に対して、アンブレナビル (1,200mg/12時間) を本剤 (600mg/日) と併用した場合、アンブレナビルの Cmax (33%)、AUC (24%) 及び Cmin (43%) の減少がみられた。アンブレナビル濃度低下についての臨床上の意義は確立されていないが、本剤及びアンブレナビルを含む投与方法を選択時に、相互作用の影響を考慮に入れること。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、アンブレナビルの代謝が促進される。

#### 4. 副作用

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。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。

##### (1) 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)、多形紅斑  
〔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。

##### ※※(2) 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		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、口渇、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	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	発疹、斑状丘疹性皮膚疹、紅斑	脱毛、湿疹、脂漏、蕁麻疹、毛包炎、瘙癢、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、味覚錯錯	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

#### 5. 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。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に用いる場合には、治療上の有用性が胎児への危険性を上回ると判断される場合に限定すること。〔妊婦への投与に関する安全性は確立していない。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ィレンツ 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。本剤がヒトの乳汁中に排泄されるか否かは不明である。〕

#### 7. 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。本剤を投与された非感染ボランティアにおいて尿カンナビノイド試験の偽陽性の結果が報告されている。偽陽性の試験結果は、スクリーニングに CEDIA DAU Multilevel THC アッセイを用いた場合のみで認められており、陽性結果の確認に用いられる試験を含めた他のカンナビノイドアッセイでは認められていない。

#### 8. 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。本剤はタンパク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。

## 【薬物動態】

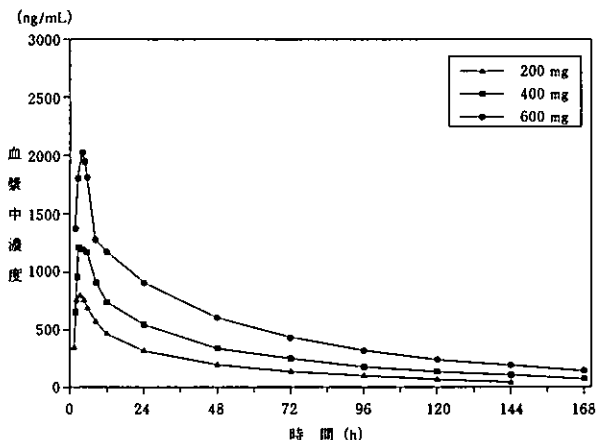
(日本人における成績)

### 1. 血中濃度

健康成人男子に本剤の200~600mgを空腹時に単回経口投与した場合、本剤の血漿中濃度は、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C<sub>max</sub>(最高血漿中濃度)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±69.8µg·h、C<sub>max</sub>は6.8±2.3µgであった(n=6)。

### 2. 排泄

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)。



(外国人における成績)

### 1. 血中濃度

#### (1) 成人

1) 非感染ボランティアに本剤100~1,600mgを単回経口投与後、本剤の血漿中濃度は投与5時間以内に1.6~9.1µgのC<sub>max</sub>に達した。C<sub>max</sub>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<sub>max</sub>(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。

2) HIV感染患者における定常状態でのC<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>及びAUCは、1日量200~600mgの範囲で線形性が認められた。本剤1日1回600mgを投与した患者35例では、定常状態におけるC<sub>max</sub>は12.9µg, C<sub>min</sub>は5.6µg, AUCは184µg·hであった。

#### (2) 経口吸収における食事の影響

非感染ボランティアに本剤1日2回100mgを10日間食事とともに投与した場合、通常の食事内容では本剤のバイオアベイラビリティへの影響は認められなかった。非感染ボランティアに高脂肪食(1,070kcal, 脂肪82g, カロリーの69%が脂肪由来)摂取後、本剤1,200mgを単回投与したとき、バイオアベイラビリティは50%上昇した。

### 2. 分布

本剤はヒト血漿タンパク(主にアルブミン)と強く結合した(約99.5~99.75%)。本剤1日1回200~600mgを1ヵ月間以上投与した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、血漿中の本剤の非タンパク結合(遊離)画分の約3倍であった。

### 3. 代謝

(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<sub>i</sub>値=8.5~17µM)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<sub>i</sub>値:82~160µM)を阻害した。

(2) 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<sub>1/2</sub>は単回投与時のt<sub>1/2</sub>(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。

### 4. 排泄

[<sup>14</sup>C]エファビレンツを投与したとき、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。

(注) 本剤の承認された用量は1日1回600mgである。

## 【臨床成績】

(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 (Amplacor<sup>TM</sup>) HIV-1アッセイ法を用いたときの血漿中HIV-RNA400copies/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。

### 1. 試験006

ラミブジン(3TC)、HIVプロテアーゼ阻害剤(P1)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450例を対象に、[本剤(600mg, 1日1回)+ジドブジン(ZDV:300mg, 12時間毎)+3TC(150mg, 12時間毎)], [本剤(600mg, 1日1回)+インジナビル(IDV:1,000mg, 8時間毎)], 又は[IDV(800mg, 8時間毎)+ZDV(300mg, 12時間毎)+3TC(150mg, 12時間毎)]を無作為化オープン試験により24週間投与した。その結果、本剤を含む3剤併用群では86%の患者でHIV-RNA量が400copies/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。

### 2. 試験020

スクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)の治療歴があり、P1及びNNRTI治療歴のないHIV感染患者184例を対象に[本剤(600mg, 1日1回)+IDV(1,000mg, 8時間毎)+2種類のNRTI]又は[IDV(800mg, 8時間毎)+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73%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感染患者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)+NRTI], [本剤(600mg, 1日1回)+NRTI]又は[NFV+NRTI]を無作為化二重盲検比較試験により16週間投与した。その結果、本剤を含む3剤併用群は対照群に比し80%の患者で有意にHIV-RNA量を減少させた(500copies/mL未満)。

## 【薬効薬理】

### 1. 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)、プライマー又はス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. *In vitro*抗ウイルス作用

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(IC<sub>90-95</sub>)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P1であるIDVとの相乗効果を示した。

### 3. 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濃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置換は最も頻りに認められた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は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。

### 4. 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、本剤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。本剤の臨床治療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番目のバリニン-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。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エファビレンツ (Efavirenz)

化学名：(-)-(S)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1, 4-dihydro-4-(trifluoromethyl)-2H-3, 1-benzoxazin-2-one

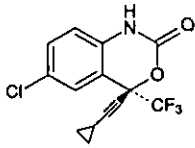
分子式：C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：315.67

融点：約137℃

性状：白色～微桃色の結晶性の粉末で、メタノール、エタノール(99.5)又は2-プロパノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

構造式：



### 【承認条件】

- (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、プロトコルを遵守し、定期的(6カ月に1回程度を目的)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。

### 【包装】

1カプセル200mg：1瓶90カプセル

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

万有製薬株式会社 情報サービスセンター

〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2-2-3

医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961

保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962

<受付時間>9:00~18:00(土日祝日・当社休日を除く)



輸入発売元 萬有製薬株式会社

〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2-2-3 電話 03(5203)8111

©Trademark of Merck & Co., Inc.  
Whitehouse Station, N. J., U. S. A.

AD0360-8

創薬  
 指定医薬品  
 要指示医薬品  
 注意—医師等の処方せん・  
 指示により使用すること

# レスクリプター錠200mg

## RESCRIPTOR<sup>®</sup> Tablets 200mg

メシル酸デラビルジン錠

承認番号	21200AMY00036000
薬価収載	2000年4月
販売開始	2000年5月
国際誕生	1997年4月

貯法：気密容器、室温保存  
 使用期限：ラベル、外箱に記載

### 【警告】

本剤は他の抗HIV薬との併用でHIV-1感染症の治療に用いられるが、治療を実施する根拠がある場合に限られる。臨床試験におけるマーカーの変動に基づいて適応をこのように設定した。本剤+ジダノシンの併用投与とジダノシン単独投与を比較した試験において、生存状況又はAIDSに特有の臨床事象の発生率に本剤による臨床効果が認められなかった。〔臨床成績〕の項参照  
 本剤を単独投与すると、急速に耐性ウイルスが出現する。したがって、本剤は必ず他の抗HIV薬と併用投与すること。

### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)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】

販売名	レスクリプター錠200mg
成分・分量 〔1錠中〕	メシル酸デラビルジン 200mg
外形・大きさ(mm)	
色/剤形/識別コード	白色～灰白色/フィルムコート錠/ RESCRIPTOR 200mg
添加物	結晶セルロース、乳糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール、酸化チタン、カルナウバロウ

### 【効能・効果】

HIV-1感染症

### 【用法・用量】

通常、成人にはメシル酸デラビルジンとして、1回400mgを1日3回経口投与する。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〉

併用する他の抗HIV薬の用法及び用量に関する情報は、それらの薬剤の製品情報を参照すること。

### 【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1)肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
  - (2)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
  - (3)小児等〔「小児等への投与」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
  - (1)患者に対する説明  
 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本剤でHIV-1感染症が治癒することはない。HIV-1感染症に伴う疾患(日和見感染等)が持続する可能性のあることを患者に説明すること。本剤を投与してもこのような疾患の発生頻度は低下しないため、患者には本剤の使用中でも医師の指示に従うように指導すること。

- 2)現在、本剤長期投与の効果は不明であることを患者に知らせること。また、本剤を使用してもHIV-1の感染危険度は低下しないことを患者に知らせること。
- 3)本剤の主な副作用は皮疹であることを患者に説明し、皮疹が起こった場合には医師に知らせるように指導すること。本剤による皮疹のほとんどは本剤の投与開始から1～3週間以内に発生している。通常、皮疹は3～14日で消失する。本剤の投与を継続しながら、対症療法で治療することができる。高度の皮疹が発生した患者あるいは皮疹に発熱、水疱、口腔病変、結膜炎、腫脹、筋肉痛、関節痛等の症状を伴う患者は服用を中止し、医師を受診する必要がある。
- 4)患者には処方されたとおりに本剤を毎日服用するように説明し、医師に相談することなく本剤の用量を変えてはならないことを指導すること。服用しなかった場合には、次回分をできるだけ早く服用するが、次回に倍量を服用してはならないことを指導すること。
- 5)本剤は一部の薬剤と相互作用を示す可能性があるため、医療用医薬品又は市販薬を使用する際には医師に報告するように患者に指導すること。
- 6)本剤を無酸症患者に用いる場合には、本剤の吸収が低下するおそれがあるため、酸性飲料(オレンジジュース等)と共に服用すること。
- (2)本剤は一部の非鎮静性抗ヒスタミン剤、催眠鎮静薬、抗不整脈薬、カルシウム拮抗剤、麦角アルカロイド製剤、アンフェタミン系製剤、シザプリド、シルデナフィルの肝臓における代謝に影響を及ぼす可能性があるため、本剤をこれらの薬剤と併用すると、重篤あるいは生命に危険な有害事象が起こることがある。〔相互作用〕の項参照〕
- (3)皮疹  
 海外における第Ⅱ相及び第Ⅲ相の比較試験で本剤(400mg、1日3回投与)との併用投与を受けた患者の18%に本剤に起因すると考えられる皮疹が発生した。海外における臨床試験(試験0021及び試験0017)では本剤400mgが1日3回投与された患者の42%～50%に皮疹が発生した。一方、ジドブジン又はジダノシンが単独投与された患者での発生率は24%～32%であった。試験0021及び試験0017では本剤400mgの1日3回投与を受けた患者の4.3%が皮疹のために投与中止となった。  
 用量を調節しても皮疹の発生率に有意な低下はなかった。一般に、皮疹はびまん性で、斑状丘疹状皮疹及び紅斑を形成し、瘙癢を伴うことが多かった。皮疹はCD4細胞数が少ない患者ほど多くみられ、通常は投与開始から1～3週間以内(中央値=11日間)に発生した。高度と判定された皮疹が試験0021及び試験0017の患者の3.6%にみられた。ほとんどの場合、皮疹の持続期間は2週間未満であり、本剤を減量又は投与中止する必要はなかった。皮疹のために投与を中断しても、ほとんどの患者で本剤の投与を再開することができた。皮疹は主に上半身及び腕の近位部に発生した。頸部及び顔面での重症度は低く、体幹の他の部位や四肢ではさらに軽度であった。多形紅斑及びステューブンス・ジョンソン症候群がまれにみられたが、本剤の投与中止後に消失した。高度の皮疹が発生した患者あるいは皮疹に発熱、水疱、口腔病変、結膜炎、腫脹、筋肉痛、関節痛等の症状を伴う患者は本剤の服用を中止し、医師を受診する必要がある。本剤の投与を長期間中断しないかぎり、投与1カ月以降に本剤に起因する皮疹が発生することは少ない。塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ヒドロキシジンの投与あるいはコルチコステロイド外用剤によって症状が軽快した。

### 3. 相互作用

本剤は主にチトクロームP450 3A4(CYP3A4) によって代謝されるが、一部CYP2D6によっても代謝される可能性がある。また、本剤はCYP3Aの阻害作用を有する。CYP3Aほど強く阻害しないが、CYP2C9及びCYP2C19の阻害作用も持つ。「薬物動態」3、5の項参照

#### (1)併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン (リマクタン®)	本剤のAUCが約100%低下する。	リファンピシンは代謝酵素 (CYP3A4) を誘導するため、本剤の代謝が促進される。

#### (2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 アンブレナビル インジナビル	アンブレナビルの血清中濃度が上昇するおそれがある。 インジナビルの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため (予備成績)、インジナビルの投与量を600mgの1日3回投与に減量することを考慮すること。現在、この併用に関する安全性データ及び有効性データは得られていない。	本剤により代謝酵素 (CYP3A4 及び CYP2C9) が阻害されるため、これらの薬剤の代謝が阻害される。
リトナビル	本剤とリトナビルの併用投与 (それぞれ推奨用量) に関する試験は行われていない。予備成績では、本剤400mg～600mgの1日2回投与及びリトナビル300mgの1日2回投与において相互作用は認められていない。現在、この併用に関する安全性データ及び有効性データは得られていない。	
サキナビル	サキナビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤 (400mgの1日3回投与) とサキナビル (600mgの1日3回投与) の併用投与では、サキナビルのAUCが5倍上昇した。現在、この併用に関する安全性データは少なく、有効性データは得られていない。小規模な予備試験において、本剤とサキナビルの併用投与期間の最初の数週間に被験者の13%で肝細胞酵素値が上昇した (6%がグレード3又はグレード4) ので、併用時には肝細胞酵素 [ALT (GPT)/AST (GOT)] を頻回に測定すること。	
ネルフィナビル	本剤のAUCが約40%低下し、ネルフィナビルのAUCが約2倍上昇した。	
抗ヒスタミン剤 (テルフェナジン、アステミゾール)	これら薬剤の血漿中濃度が著しく上昇するおそれがあるため、これら薬剤を減量するなど用量に注意すること。	
抗菌剤 (クラリスロマイシン、ジアフェニルホルン)		
抗片頭痛剤 (変角アルカロイド製剤)		
ベンゾジアゼピン系薬剤 (アルプラゾラム、ミダゾラム、トリアゾラム)		
抗不整脈薬		
カルシウム拮抗剤 (ジヒドロピリジン、ニフェジピン)		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
消化管運動賦活調整剤 (シザプリド)	これら薬剤の血漿中濃度が著しく上昇するおそれがあるため、これら薬剤を減量するなど用量に注意すること。	本剤により代謝酵素 (CYP3A4 及び CYP2C9) が阻害されるため、これらの薬剤の代謝が阻害される。
キニジン		
ワルファリン		
アンフェタミン系製剤 (メタンフェタミン)		
リファブチン (国内未発売)	本剤の血漿中濃度が著しく低下し、リファブチンの血漿中濃度が著しく上昇するおそれがある。	リファブチンは代謝酵素 (CYP3A4) を誘導するため、本剤の代謝が促進される。本剤により代謝酵素 (CYP3A4 及び CYP2C9) が阻害されるため、リファブチンの代謝が阻害される。
シルденаフィロ	シルденаフィロの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。両薬剤を投与されている患者には、シルденаフィロに関連する有害事象 (低血圧、視覚異常、持続性勃起) の危険性が高くなるおそれがあることを説明すること。現在、この併用による安全性と有効性のデータは得られていない。もし、本剤とシルденаフィロを併用する場合は、シルденаフィロの1回の用量は48時間で25mgを越えないようにすること。これは、リトナビルとシルденаフィロの薬物相互作用試験におけるデータを基にしている。	本剤により代謝酵素 (CYP3A4) が阻害されるため、シルденаフィロの代謝が阻害される。
抗痙攣剤 (カルバマゼピン、フェニバルブタール、フェトイン)	これらの薬剤は本剤の血漿中濃度を著しく下げるおそれがある。	これらの薬剤は代謝酵素 (CYP3A4) を誘導するため、本剤の代謝が促進される。
アルミニウム又はマグネシウムを含む制酸剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。1時間以上の間隔をあけて投与すること。	本剤の吸収が低下する。
H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤 (シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、ラニチジン)	本剤の作用が減弱するおそれがある。本剤との長期併用投与は推奨できない。	これらの薬剤は胃酸のpHを上げるため、本剤の吸収が低下するおそれがある。
プロトンポンプ阻害剤		
ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (ジダノシン)	両剤のAUCが約20%減少するため、両剤の投与間隔は1時間以上あけること。	機序不明
フルオキセチン (国内未発売)	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	機序不明
ケトコナゾール		
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	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるため、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本剤の代謝が促進されるおそれがある。

### 4. 副作用

海外において HIV-1感染患者を対象とした臨床試験 (試験0017及び試験0021) が実施され、本剤 (400mg、1日3回) とジダノシンとの併用投与群 (n=594例) 及びジドブジンとの併用投与群 (287例) の2%以上に報告された中等度又は高度な副作用の主なもの、皮疹、嘔気、斑状丘疹状皮疹、頭痛、疲労等であった。また、主な臨床検査値異常はALT (GPT) 増加、好中球減少、AST (GOT) 増加、血清アミラーゼ増加等であった。

#### (1)重大な副作用

次のような症状があらわれた場合には、必要に応じ、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1) スティーブンス・ジョンソン症候群、皮疹 [「重要な基本的注意」の項参照]

- 2)食道炎、胃腸出血
- 3)非特異性肝炎
- 4)肺炎
- 5)貧血、好中球減少、汎血球減少、血小板減少
- 6)錯乱
- 7)ニューロパシー
- 8)テタニー

(2)その他の副作用

種類	頻度	2%以上	2%未満又は頻度不明
全身症状	頭痛、疲労		腹部疝痛、腹部膨満、腹痛（広汎性又は限局性）、アレルギー反応、無力症、背部痛、胸痛、悪寒、浮腫（全身性又は限局性）、表皮癬癩、発熱、側腹部痛、インフルエンザ症候群、嗜眠、口唇浮腫、倦怠感、頸部硬直、疼痛（全身性又は限局性）、脂腺腫、外傷、上気道感染
循環器			徐脈、片頭痛、蒼白、動悸、体位性低血圧、失神、頻脈、血管拡張
消化器	嘔気、下痢、嘔吐		食欲不振、食欲減退、食欲亢進、口内炎、アフタ性口内炎、血便、大腸炎、便秘、クロストリジウム・ディフィシル性下痢、憩室炎、十二指腸炎、口内乾燥、消化不良、嚥下障害、小腸炎、便失禁、鼓腸、吐き気、胃炎、胃食道逆流、胃腸障害、歯肉炎、歯肉出血、唾液分泌亢進、過度の口渇、口腔内潰瘍、直腸障害、唾液腺炎、舌の浮腫又は潰瘍
血液			挫傷、斑状出血、好酸球増加症、顆粒球増加症、点状出血、部分 tromboplasチン時間延長、紫斑、脾臓障害
代謝・栄養障害	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加		アルコール不耐性、ビリルビン血症、高カルシウム血症、高尿酸血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、 $\gamma$ -GTP 増加、リパーゼ増加、血清アルカリホスファターゼ増加、血清アミラーゼ増加、血清クレアチン・ホスホキナーゼ増加、血清クレアチニン増加、末梢性浮腫、体重増加又は減少
筋・骨格系			関節痛又は関節炎（単関節・多発性）、骨障害、骨痛、下肢痙攣、筋力低下、筋痛、腱障害、腱鞘炎
神経系障害			協調運動異常、激越、健忘、不安、夢の変化、認知障害、リビドー減退、抑鬱症状、失見当識、浮動性めまい、回転性眩暈、情動不安定、幻覚、知覚過敏、反射亢進、感覚鈍麻、集中力障害、不眠症、躁症、筋痙攣、神経過敏、悪夢、眼振、麻痺、偏執症状、錯覚、落ち着きのなさ、頻眼、ビロビリ感、振戦、脱力
呼吸器			気管支炎、肺うっ血、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、喉頭痙攣、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎
皮膚	斑状丘疹状皮疹、瘙癢症		血管浮腫、皮膚アレルギー性血管炎、皮膚炎、落屑、発汗、皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、毛包炎、真菌性皮膚炎、毛髪脱落、爪の障害、点状出血性皮疹、脂漏、皮膚障害、皮膚小結節、蕁麻疹、小水疱水疱性皮疹
感覚器			眼瞼炎、結膜炎、複視、眼乾燥、耳痛、羞明、味覚倒錯、耳鳴
泌尿器			乳房腫大、腎結石、精巣上体炎、血尿、血精液症、インポテンス、腎臓痛、不正子宮出血、夜間頻尿、多尿、蛋白尿、腔カンジダ症

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。[肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌とする。

[市販前臨床試験で報告された妊娠7例（計画外の妊娠）のうち、3例は異所性妊娠を示し、3例の妊娠・出産は正常であった。妊娠初期にデラビルジンとジドブジンが約6週間投与された患者1例には低出生体重児が生まれ、小さな心室中隔欠損がみられた。なお、妊娠ラットの器官形成期投与試験において、50、100、200mg/kg/日の用量で、心室中隔欠損が認められた。妊娠ラットに奇形を引き起こしたデラビルジンの最低用量における全身曝露量は、ヒトにデラビルジンを推奨用量で投与したときに予想される曝露量（Cmin=15 $\mu$ M）と同等かあるいはそれよりも低かった。ラットの曝露量がヒトの予想曝露量よりも約5倍高い場合には、著しい母体毒性、胚毒性、胎仔発生の遅延、出生仔生存率の低下が認められた。また、ヒトの予想曝露量とほぼ同じ曝露量（平均Cmin値）では生後0日目の出生仔の生存率の低下が認められた。

妊娠ウサギの器官形成期投与試験において、200及び400mg/kg/日の用量で、母体毒性、胚毒性、流産が認められた。奇形は認められなかったが、母獣及び胚の死亡により検査することができた胎仔数は少なかった。妊娠ウサギにこれらの毒性影響を引き起こしたデラビルジンの最低用量における全身曝露量は、ヒトにデラビルジンを推奨用量で投与したときに予想される曝露量（Cmin=15 $\mu$ M）よりも約6倍高かった。]

(2)授乳婦

授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。

[動物実験（授乳期ラット）で血漿中の3～5倍の濃度で乳汁中へ移行したとの報告がある。]

7. 小児等への投与

16歳未満のHIV-1感染者に本剤を他の抗HIV薬と併用投与したときの安全性及び有効性は確立されていない。

8. 過量投与

ヒトにおける本剤の過量投与は報告されていない。数例の患者において850mg、1日3回投与が最長6ヵ月間行われたが、薬剤に起因する重篤な医学的事象はみられなかった。過量投与の処置：本剤の過量投与時には、バイタルサインのモニターや、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法を行うこと。本剤の過量投与の処置方法として特別な方法はない。必要に応じて、嘔吐を誘発したり、胃洗浄を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。本剤は主に肝臓で代謝され、蛋白結合率が高いため、透析は薬剤の除去に有効とは考えられない。

9. その他の注意

(1)癌原性、変異原性、生殖障害：げっ歯類を用いて癌原性試験が実施され、雄マウスに500mg/kgを投与して肝腫瘍、膀胱粘膜下間充織腫瘍の増加がみられた。ラットでは下垂体腺腫や精巣間質腺腫がみられたが、薬物の直接作用によるものではないと判断された。エームス試験、*in vitro*不定期DNA合成試験（UDS試験）、ヒト末梢血リンパ球における*in vitro*細胞遺伝学的試験（染色体異常試験）、チャイニーズハムスター卵巣細胞における突然変異試験、マウスにおける小核試験等、一連の遺伝毒性試験が行われた結果は陰性であり、変異原性はないと考えられた。デラビルジンを20、100、200mg/kg/日の用量で、雄ラットには交配前70日間、雌ラットには交配前14日間投与したが、生殖障害はみられなかった。

(2)動物における毒性：デラビルジンの投与後、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、サルのような様々な臓器及び生体系に毒性所見が認められた。最も特記される毒性所見はイヌでみられた壊死性血管炎であった。この変化の発生時におけるデラビルジンの最低血清中濃度の平均値はヒトに本剤を推奨用量で投与したときに予想される曝露量（Cmin=15 $\mu$ M）よりも7倍以上高かった。2.5ヵ月間の回復期間中、イヌの血管炎は回復しなかったが、血管病変の部分軽快を示唆する炎症の軽減、壊死の縮小、内膜肥厚等がみられた。他の主な標的臓器は消化管、内分泌器官、肝臓、腎臓、骨髄、リンパ組織、肺、生殖器であった。

【薬物動態】

外国人のデータ

1. 吸収

デラビルジンは経口投与後に急速に吸収され、約1時間後

に最高血漿中濃度に達する。デラビルジン400mgを1日3回投与（n=67、HIV-1感染患者）したときの定常状態における最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）は35±20 μM（平均±SD）（範囲：2～100 μM）、全身曝露量（AUC）は180±100 μM・hr（範囲：5～515 μM・hr）、最低濃度（C<sub>min</sub>）は15±10 μM（範囲：0.1～45 μM）であった。

デラビルジンは空腹時に投与しても非空腹時に投与してもよい。デラビルジン錠を高脂肪食（874kcal、脂肪57g）とともに単回投与（n=12、HIV非感染者）すると、空腹時投与と比較して平均C<sub>max</sub>が60%低下し、平均AUCが26%低下した。反復投与試験（n=13、HIV感染患者）では、食事とともに8時間毎、あるいは食事の1時間前又は食事の2時間後にデラビルジンが投与された。患者には試験を通じて通常の食事を摂取するように依頼した（食事内容は統一しなかった）。デラビルジンを食事とともに反復投与すると、平均C<sub>max</sub>が22%低下したが、AUC及びC<sub>min</sub>に変化はなかった。

## 2. 分布

デラビルジンは血漿蛋白、特にアルブミンと高度に結合する（約98%）。デラビルジンの蛋白結合率は0.5～196 μMの濃度範囲において一定である。デラビルジンの1日総投与量600～1200mgのHIV-1感染患者5例では、脳脊髄液中のデラビルジン濃度が平均して血漿中濃度の0.4±0.07%であった。この濃度は血漿タンパク非結合画分の約20%に相当する。定常状態におけるデラビルジンの唾液濃度（n=5、デラビルジン400mgを1日3回投与されたHIV-1感染患者）及び精液中濃度（n=5、デラビルジン300mgを1日3回投与された健康志願者）は、投与終了時点におけるデラビルジンの血漿中濃度のそれぞれ約6%、2%であった。

## 3. 代謝及び排泄

デラビルジンは数種類の不活性代謝物に高率に変換される。デラビルジンは主にチトクロームP450 3A4（CYP3A4）によって代謝されるが<sup>1)</sup>、*in vitro*データから示唆されるように、デラビルジンはCYP2D6によっても代謝される可能性がある。デラビルジンの主要代謝経路はN-脱アルキル化及びピリジン水酸化である<sup>2)</sup>。デラビルジンは定常状態で非線形の消失を示し、デラビルジンの1日総投与量が60mg/日から1200mg/日になると、見かけの経口クリアランスが約22倍低下する。<sup>14</sup>C-デラビルジンを用いた試験において、デラビルジン錠300mgを健康志願者6名に1日3回投与すると、投与した放射能の約44%が糞中から回収され、投与量の約51%が尿中に排泄された。未変化体の尿中回収率は5%未満であった。デラビルジンの見かけの血漿中半減期は用量とともに遅延する。400mgの1日3回投与後の平均半減期は5.8時間である（範囲：2～11時間）。

*in vitro*試験及び*in vivo*試験において、デラビルジンはCYP3A活性を弱め、それ自身の代謝を阻害することが明らかにされている<sup>1)</sup>。*in vitro*試験では、デラビルジンがCYP2C9及びCYP2C19を阻害することも明らかにされているが、CYP3Aほど強く阻害しない<sup>3)</sup>。デラビルジンによるCYP3Aの阻害は投与中止から1週間以内に回復する。

## 4. 特殊集団

**肝障害・腎障害：**肝障害患者及び腎障害患者におけるデラビルジンの薬物動態は検討されていない。  
**年齢：**16歳未満の患者及び66歳以上の患者におけるデラビルジンの薬物動態は検討されていない。  
**性別：**デラビルジン投与後（400mgを8時間毎に投与）のデラビルジンのAUC中央値は女性患者（n=12）のほうが男性患者（n=55）よりも31%高かった。  
**人種：**デラビルジンの平均最低濃度に人種間で有意差は認められなかった。

## 5. 薬物相互作用

**制酸剤：**健康志願者12名を対象とした単回投与試験において、デラビルジン300mgをアルミニウム・マグネシウム経口懸濁液と同時に投与すると、デラビルジンのAUCが41±19%低下した。

**クラリスロマイシン：**HIV-1感染患者6例を対象とした試験において、クラリスロマイシン（500mg、1日2回投与）とデラビルジン（300mg、1日3回投与）を併用投与すると、デラビルジンのAUCが44±50%上昇した。既存データと比較して、クラリスロマイシンのAUCは約100%高く、14-ヒドロキシクラリスロマイシンのAUCは75%低かった。  
**ジダノシン：**HIV-1感染患者9例を対象とした試験におい

て、ジダノシン（125mg又は250mg、1日2回投与）とデラビルジン（400mg、1日3回投与）を同時に2週間投与すると、デラビルジンとジダノシンを1時間以上の間隔をあけて投与した場合と比較して、ジダノシンのAUC及びデラビルジンのAUCがいずれも約20%低下した。

**フルコナゾール：**HIV-1感染患者8例を対象とした試験において、フルコナゾール（400mg、1日1回投与）とデラビルジン（300mg、1日3回投与）の併用投与では、デラビルジンの薬物動態に有意な変化はなかった。既存データと比較して、フルコナゾールの薬物動態にデラビルジンによる変化はなかった<sup>4)</sup>。

**フルオキセチン：**患者36例の母集団薬物動態データから、フルオキセチンとの併用によってデラビルジンの最低血漿中濃度が約50%上昇すると考えられる。

**インジナビル：**予備データ（n=14）から示唆されるように、インジナビル400mg（単回投与）とデラビルジン（400mg、1日3回投与）を併用投与すると、インジナビル800mgの単独投与と比較してインジナビルのAUC値の低下がわずかであったことから、デラビルジンはインジナビルの代謝を阻害すると考えられる。また、インジナビル600mgとデラビルジン（400mg、1日3回投与）を併用投与すると、インジナビル800mgの単独投与よりもインジナビルのAUCが約40%高かった。インジナビルはデラビルジンの薬物動態に影響を及ぼさなかった<sup>5)</sup>。

**ケトコナゾール：**患者26例の母集団薬物動態データから、ケトコナゾールとの併用によってデラビルジンの最低血漿中濃度が約50%上昇すると考えられる。

**フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン：**患者8例の母集団薬物動態データから、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンのいずれかとデラビルジンの併用によってデラビルジンの最低血漿中濃度が著しく低下すると考えられる。

**リファブチン：**HIV-1感染患者7例を対象とした試験において、リファブチン（300mg、1日1回投与）とデラビルジン（400mg、1日3回投与）の併用投与により、デラビルジンのAUCが80±10%低下した。既存データと比較して、リファブチンのAUCは100%以上高かった。

**リファンピシン：**HIV-1感染患者7例を対象とした試験において、リファンピシン（600mg、1日1回投与）とデラビルジン（400mg、1日3回投与）の併用投与により、デラビルジンのAUCが96±4%低下した。

**リトナビル：**予備データ（n=13）から、デラビルジン（400mg又は600mg、1日2回投与）とリトナビル（300mg、1日2回投与）の併用投与では、リトナビルの薬物動態に変化はなかった。リトナビル（300mg、1日2回投与）とデラビルジン（400mg、1日2回投与）の併用投与では、デラビルジンの薬物動態に有意な変化はなかった（n=9）。デラビルジンとリトナビルをそれぞれの推奨用量で併用投与したときの薬物動態相互作用は検討されていない。

**サキナビル：**健康志願者13名にサキナビル（600mg、1日3回投与）とデラビルジン（400mg、1日3回投与）を併用投与すると、サキナビルのAUCが5倍上昇した。健康志願者7名にサキナビル（600mg、1日3回投与）とデラビルジン（400mg、1日3回投与）を併用投与した場合には、デラビルジンのAUCが15±16%低下した。

**スルファメトキサゾール、トリメトプリム/スルファメトキサゾール（TMP/SMX）：**患者311例の母集団薬物動態データから、デラビルジンの薬物動態にスルファメトキサゾール又はTMP/SMXとの併用による影響はないと考えられる。  
**ジドブジン：**ジドブジンとデラビルジンは互いの薬物動態に影響を及ぼさない。

## 【臨床成績】

### （海外における臨床試験）

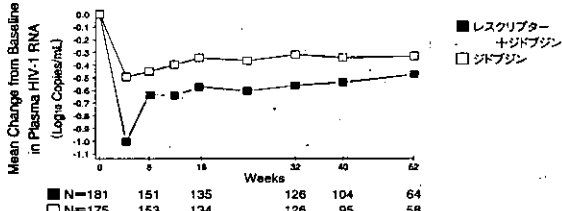
試験0017及び試験0021における投与期間中央値は安全性評価の時点でそれぞれ34週間、42週間であった（両試験とも最長は107週間）。

### 1. 試験0021パート1：本剤とジドブジンの2剤併用試験

試験0021パート1は、HIV-1感染患者718例〔年齢中央値は34.3歳（範囲：17～70歳）、19%が女性、32%が非白人〕を対象に本剤+ジドブジン併用投与とジドブジン単独投与を比較した無作為化二重盲検試験である。患者は未治療か、ジドブジンの前投与期間が6カ月間未満であった。ベース

ラインの平均CD4細胞数は334/mm<sup>3</sup> (範囲: 75~696/mm<sup>3</sup>)、ベースラインの平均血漿中 HIV-1 RNAレベルは5.25 log<sub>10</sub>copies/mLであった。本剤 (200mg、300mg、400mg、1日3回投与) +ジドブジン (200mg、1日3回投与) の併用投与あるいはジドブジン (200mg、1日3回投与) の単独投与を行った。24週目の計画解析時、本剤+ジドブジン併用投与群とジドブジン単独投与群のCD4細胞数に統計学的な有意差はなかった。本剤 (400mg、1日3回投与) +ジドブジン併用投与群及びジドブジン単独投与群におけるベースラインと比較した血漿中 HIV-1 RNAレベルの平均変化 (log<sub>10</sub>copies/mL) を図1に示す。この解析時にすべての患者で52週間が経過していたわけではない。

図1. 試験0021におけるベースラインと比較した血漿中 HIV-1 RNAレベルの平均変化



本変化による臨床上的意義はまだ確立されていない。

2. 試験0017: 本剤とジダノシンの2剤併用試験

試験0017は、HIV-1感染患者1190例 [年齢中央値は37.4歳 (範囲: 19~78歳)、13%が女性、32%が非白人] を対象に本剤+ジダノシン併用投与とジダノシン単独投与と比較した無作為化二重盲検試験である。患者には以前にジダノシンが最長4ヵ月間投与されていた (ジドブジン前投与の有無は問わなかった)。ベースラインの平均CD4細胞数は142/mm<sup>3</sup> (範囲0~541/mm<sup>3</sup>)、ベースラインの平均血漿中 HIV-1 RNAレベルは5.77log<sub>10</sub>copies/mLであった。本剤 (400mg、1日3回投与) +ジダノシンの併用投与あるいはジダノシンの単独投与を行った。ジダノシンの投与量は体重で調節した (60kg未満は125mgを1日2回投与、60kg以上は200mgを1日2回投与)。ベースラインと比較したCD4細胞数の平均変化及び血漿中 HIV-1 RNAレベルの平均変化 (log<sub>10</sub>copies/mL) をそれぞれ図2、図3に示す。この解析時にすべての患者で52週間が経過していたわけではない。すべての患者で6ヵ月間の投与が終了した時点で臨床効果のエンドポイント [死亡、進行状況 (エイズ発症又は死亡までの経過時間)] を解析した。死亡率及びエイズ進展率はジダノシン単独投与群、本剤+ジダノシン併用投与群とも同等であった (図4を参照)。

図2. 試験0017におけるベースラインと比較したCD4細胞数の平均変化

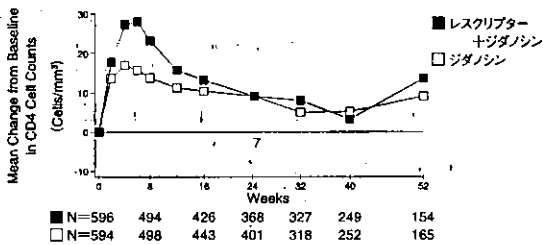
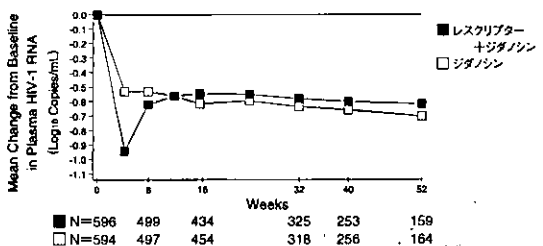
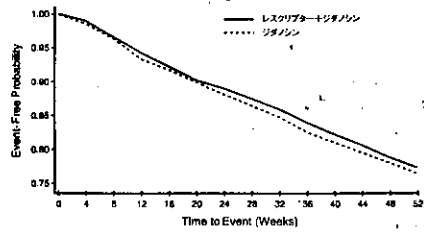


図3. 試験0017におけるベースラインと比較した血漿中 HIV-1 RNAレベルの平均変化



本変化による臨床上的意義はまだ確立されていない。

図4. 試験0017における経過時間 (死亡、進行状況)



3. ACTG261: 本剤+ジドブジン+ジダノシンの3剤併用試験

エイズ臨床試験グループ (ACTG) 試験261は、本剤+ジダノシン、本剤+ジドブジン、本剤+ジダノシン+ジドブジン、ジドブジン+ジダノシンの4群を比較した無作為化試験である。HIV-1感染患者544例が試験に組み入れられた (年齢中央値は35歳、18%が女性、44%が非白人)。これらの患者は以前にヌクレオシドの投与を受けたことがないか、ジドブジン又はジダノシン (いずれか一方) の前投与期間が6ヵ月間未満であった。37%の患者に抗HIV薬の投薬歴があった (194例がジドブジン、6例がジダノシン)。ベースラインの平均CD4細胞数は295/mm<sup>3</sup> (範囲: 55~640/mm<sup>3</sup>)、ベースラインの血漿中 HIV-1 RNAレベル中央値 (247例で測定) は4.45log<sub>10</sub>copies/mL (28608copies/mL) であった。投与量は、本剤は400mgの1日3回投与、ジドブジンは200mgの1日3回投与とし、ジダノシンの投与量は体重で調節した (60kg未満は125mgを1日2回投与、60kg以上は200mgを1日2回投与)。予備成績によると、本剤+ジドブジン+ジダノシンの3剤併用投与群とジドブジン+ジダノシン併用投与群のCD4細胞数に統計学的な有意差はなかった。血漿中 HIV-1 RNAレベルにも本剤+ジドブジン+ジダノシンの3剤併用投与群とジドブジン+ジダノシン併用投与群の間に統計学的な有意差はみられなかった。ベースラインと比較したCD4細胞数の平均変化を図5に示す。ベースラインと比較した血漿中 HIV-1 RNAレベルの平均変化については、48週目に HIV-1 RNA が測定された例数が少なかったため、32週目までのデータを図6に示す。

図5. 試験ACTG261におけるベースラインと比較したCD4細胞数の平均変化

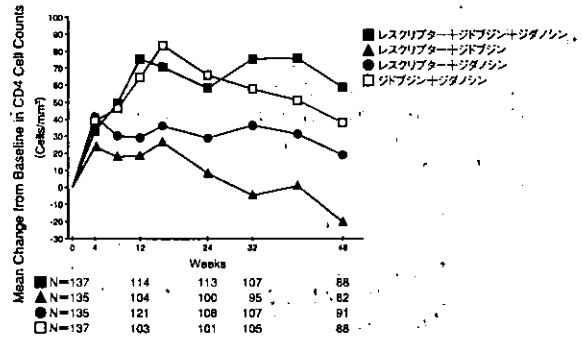
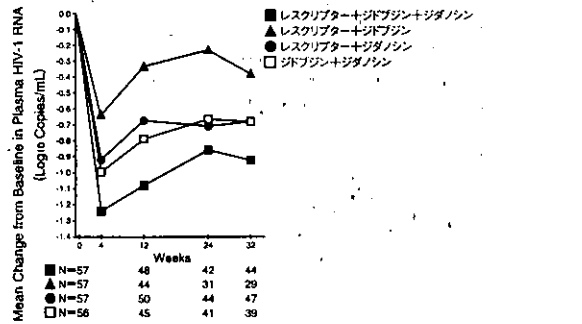


図6. 試験ACTG261におけるベースラインと比較した血漿中 HIV-1 RNAレベルの平均変化



本変化による臨床上的意義はまだ確立されていない。



## 【薬効薬理】<sup>7)</sup>

### 1. 作用機序<sup>8) 9)</sup>

デラビルジンはHIV-1の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤である。デラビルジンは逆転写酵素に直接結合し、RNA依存性及びDNA依存性のDNAポリメラーゼ活性を阻害する。デラビルジンはテンプレートであるプライマー又はデオキシヌクレオシド三リン酸と競合しない。HIV-2逆転写酵素及びヒト細胞DNAポリメラーゼ(α、γ、δ)はデラビルジンによって阻害されない。また、HIV-1グループ0(北米では少ないが、高度の多様性を示す株の一群)もデラビルジンによる阻害を受けないと考えられる。

### 2. *In vitro*におけるHIV-1の感受性

*in vitro*におけるデラビルジンの抗HIV-1活性を評価するため、リンパ芽球及び単球由来の細胞、さらに末梢血リンパ球にHIV-1の実験分離株及び臨床分離株を感染させた。実験分離株(N=5)におけるIC<sub>50</sub>値及びIC<sub>90</sub>値(50%阻害濃度及び90%阻害濃度)はそれぞれ0.005~0.030 μM、0.04~0.10 μMであった。臨床分離株(N=74)の平均IC<sub>50</sub>は0.038 μM(範囲:0.001~0.69 μM)で、臨床分離株74株のうち73株においてIC<sub>50</sub>は0.18 μM以下であった。これらの臨床分離株のうち24株のIC<sub>50</sub>は0.05~0.10 μMであった。培養細胞での薬剤併用試験において、デラビルジンをジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、ラミブジン、インターフェロンα、プロテアーゼ阻害剤と併用すると、相加効果ないし相乗効果が認められた<sup>10) 11)</sup>。*in vitro*でのHIV-1逆転写酵素阻害剤に対する感受性とヒトにおけるHIV複製阻害の関連性は確立されていない。

### 3. 薬剤耐性

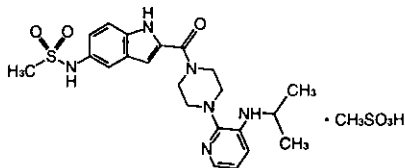
デラビルジン単独投与と患者から分離されたウイルスの表現型を分析すると、患者15例中14例において投与8週目までに感受性が50~500倍低下していた。デラビルジン+ジドブジンが併用投与された患者(N=19)のHIV-1分離株について遺伝子型を分析すると、投与24週目までに19株中16株において突然変異が認められた。突然変異の発現部位は主に103位で、181位及び236位での突然変異は少なかった<sup>12)</sup>。デラビルジンとジドブジンを併用投与した別の試験では、投与24週後にジドブジンに対する分離株(N=24)の感受性が平均で86倍高まった。デラビルジン投与に伴う表現型及び遺伝型の変化の臨床的意義については検討されていない。

### 4. 交叉耐性

*in vitro*において一部の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に交叉耐性を示すHIV株が急速に出現することが認められている。103位及び181位の突然変異にともない他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する耐性が発生した<sup>13)</sup>。非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤を単独投与又は併用投与すると、他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する交叉耐性が起こる可能性がある。デラビルジンとプロテアーゼ阻害剤は標的酵素が異なるため、両者の交叉耐性の可能性は低い。非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤とヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤についても、ウイルス逆転写酵素における結合部位が異なること及び作用機序が異なることから、交叉耐性の可能性は低い。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: メシル酸デラビルジン (delavirdine mesilate)  
化学名: 1-{{3-(1-methylethyl)amino}pyridine-2-yl}-4-{{[5-(methylsulfonyl)amino]-1*H*-indol-2-yl} carbonyl} piperazine monomethanesulfonate  
分子式: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S · CH<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S  
分子量: 552.67  
構造式:



※【輸入元】

ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7



【販売元】

三共株式会社

SANKYO 東京都中央区日本橋本町3-5-1  
電話03(5255)7111(大代表)

®登録商標  
001  
80060

性状: 白色から黄褐色の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、水に溶けにくく、アセトン、テトラヒドロフランに極めて溶けにくく、トルエンにほとんど溶けない。

### 【承認条件】

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、及び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カ月に1回程度を目途)に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、及び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、重点調査施設の全投与症例を可能な限り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。

### 【包装】

レスクリプター錠200mg: 180錠(瓶)

### 【主要文献】

- 1) Voorman, R. L. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 287(1) : 381, 1998
- 2) Voorman, R. L. et al. : Drug Metab. Dispos. 26(7) : 631, 1998
- 3) von Moltke, L. L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 41(1) : 85, 2001
- 4) Borin, M. T. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 41(9) : 1892, 1997
- 5) Ferry, J. J. et al. : J. Acquired Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. 18(3) : 252, 1998
- 6) Friedland, G. H. et al. : J. Acquired Immune Defic. Syndr. 21(4) : 281, 1999
- 7) Romero, D. L. : Drugs Future 19(3) : 238, 1994
- 8) Romero, D. L. et al. : J. Med. Chem. 36(10) : 1505, 1993
- 9) Dueweke, T. J. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 37(5) : 1127, 1993
- 10) Chong, K. T. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 38(2) : 288, 1994
- 11) Pagano, P. J. et al. : J. Infect. Dis. 171(1) : 61, 1995
- 12) Demeter, L. M. et al. : J. Acquired Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. 10(Suppl. 3) : S11, 1995
- 13) Dueweke, T. J. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90(10) : 4713, 1993

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ファイザー株式会社 お客様相談室  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
フリーダイヤル 0120-071-585  
FAX 03(3379)3053

\*\*2003年7月改訂(第5版)

\*2001年9月改訂

貯法: 気密容器, 室温保存, 開封後は高温・高湿を避けて保存する  
 使用期限: 外装容器に表示

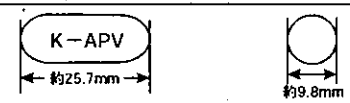
日本標準商品分類番号  
87625

HIVプロテアーゼ阻害剤  
 劇薬  
 指定医薬品  
 要指示医薬品<sup>註)</sup>  
**プロゼカ<sup>®</sup>カプセル**  
**PROZEI Capsules**  
 [アンブレナビルカプセル]

承認番号	21100AMY00226
薬価・収載	1999年9月
販売開始	1999年10月
国際誕生	1999年4月

\*\*\*禁忌(次の患者には投与しないこと)\*\*\*  
 (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者  
 (2) リファンピシンを投与中の患者(「相互作用」, 「薬物動態」の項参照)  
 (3) テルフェナジン, 塩酸ペプリジル, シサプリド, ピモジド, メシル酸ジヒドロエルゴタミン, 酒石酸エルゴタミン, ミダゾラム及びブトリアゾラムを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

— 組成・性状 —

販売名	プロゼカカプセル
成分・含量 (1カプセル中)	アンブレナビル 150mg
** 添加物	コハク酸ビタミンEポリエチレングリコール, マクロゴール400, プロピレングリコールカプセル本体にゼラチン, 濃グリセリン, D-ソルビトール・ソルビタン液, 酸化チタン, 中鎖脂肪酸トリグリセリド, 大豆レシチンを含む
色・剤形	灰白色～淡黄色・軟カプセル剤
外形	
重量	約1.87g
識別コード	K-APV

— 効能・効果 —

HIV-1感染症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

— 用法・用量 —

通常, 成人にはアンブレナビルとして1回1200mgを1日2回経口投与する。投与に際しては, 必ず他の抗HIV薬と併用すること。なお, 肝機能低下の程度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>

Pugh 改変のChildによる肝疾患の重症度分類の合計ポイントが5から8の患者にはアンブレナビルとして1回450mg

を1日2回, 9から12の患者には1回300mgを1日2回投与する(「薬物動態」の項参照)。

肝硬変のChild-Pugh分類<sup>2)</sup>

臨床症状と検査所見	重症度に応じた点数		
	1	2	3
脳症のグレード*	なし	1と2	3と4
腹水	なし	少量	中等量
ビリルビン (mg/dL)	1-2	2-3	>3
アルブミン (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
プロトロンビン時間(秒>正常値)	1-4	4-6	>6
原発性胆汁性肝硬変のときのビリルビン値 (mg/dL)	1-4	4-10	>10

※Trey, Burns, Saunders (1966) らの基準による<sup>3)</sup>

— 使用上の注意 —

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 肝機能障害のある患者[肝臓の代謝機能の低下により, 高い血中濃度が持続するおそれがあるため, 減量を考慮すること(「薬物動態」の項参照)。]
  - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
  - 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者[類薬で血友病患者において, 突発性出血(皮下血腫, 関節内出血等)が発現したとの報告がある。]
- 重要な基本的注意
  - 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。
    - 本剤の日本人における有効性及び安全性は確認されておらず, 外国人における成績しか得られていないこと。
    - 本剤の長期間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。
    - 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HIV-1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。
    - 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HIV-1感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
    - 本剤による抗ウイルス効果を最大にするために, 担当医への相談なしで, 本剤の服用を変更したり, 中止しないこと。
    - 本剤と相互作用を起こす薬剤があるかもしれないので, 処方せんの有無にかかわらず他の薬剤全てに注意—医師等の処方せん・指示により使用すること。

の使用について担当医に報告すること。

- 7) 本剤は食事とともにあるいは別に服用してよいが、高脂肪の食事は本剤の吸収を低下させるので同時服用は避けること（「薬物動態」の項参照）。
- (2) 本剤はビタミンEを含有しているため、補助的なビタミンEは必要ではないことを患者に知らせること。
- (3) 制酸剤又はジダノシンを使用している患者は、制酸剤又はジダノシンの服用の少なくとも1時間前又は1時間後に本剤を服用させること（「相互作用」の項参照）。

### 3. 相互作用

#### \*\*\* (1) 併用禁忌（併用しないこと）

本剤は、主として肝代謝酵素チトクロームP450（CYP3A4）を介して代謝される。また、CYP3A4の阻害作用を有する。他の薬剤との相互作用は、すべての薬剤との組み合わせについて検討されていないため、他の薬剤を本剤と併用する際は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン アプテシン、 リファジン、 リマクタン等	リファンピシンは本剤の最高血中濃度及びAUCをそれぞれ70%及び82%減少させる。リファンピシンの投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおくことが望ましい。（「薬物動態」の項参照）	これら薬剤はCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進される。
テルフェナジン シサブライド アセナリン、 リサモール ピモジド オーラップ	これら薬剤の血中濃度が上昇し、QT延長、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	本剤とこれら薬剤はCYP3A4で代謝されるため、併用によりこれら薬剤の代謝が競合的に阻害される。
塩酸ペブリジル ペブリコール	塩酸ペブリジルの血中濃度が上昇し、心室頻拍等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
メシル酸ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット等 酒石酸エルゴタミン カフェルゴット等	これら薬剤の血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
ミダゾラム ドルミカム トリアゾラム ハルシオン等	これら薬剤の血中濃度が上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	

#### \*\*\* (2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV逆転写酵素阻害剤		
エファビレンツ	本剤の血中濃度が低下する。	エファビレンツはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進される。
デラビルジン	本剤の血中濃度が上昇し、デラビルジンの血中濃度が低下する。	本剤とデラビルジンはCYP3A4で代謝されるため、併用により本剤の代謝が競合的に阻害され、デラビルジンの代謝が促進される。

ジダノシン(制酸剤を含む製剤のみ)	併用する時は少なくとも1時間前又は1時間後に服用すること。	ジダノシンは酸により速やかに分解されることから、pHを上昇させるための緩衝剤が処方されている。緩衝剤及び制酸剤により、本剤の吸収が抑制されるおそれがある。
HIVプロテアーゼ阻害剤 インジナビル、 サキナビル、 ネルフィナビル、 ロシナビル、 リトナビル	本剤及びこれら薬剤の血中濃度が変化する。（「薬物動態」の項参照）	本剤とこれら薬剤はCYP3A4で代謝されるため、併用により本剤及びこれら薬剤の代謝が競合的に阻害される。
リファブチン(国内未発売)	本剤は、リファブチンのAUCを193%上昇させるため、リファブチンの投与量を少なくとも半量に減量すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤とこれら薬剤はCYP3A4で代謝されるため、併用によりこれら薬剤の代謝が競合的に阻害される。
リドカイン(全身)、 塩酸アミオダロン、 キニジン、 三環系抗うつ剤	これら薬剤の血中濃度を上昇させる可能性があるため、これら薬剤を併用する場合には、血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度を上昇させる可能性があるため、併用する場合は、血液凝固能検査のモニタリングを行うことが望ましい。	
Ca拮抗剤、 シクロスポリン、 タクロリムス	これら薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
シンバスタチン、 アトルバスタチン	シンバスタチン、アトルバスタチンの血中濃度を上昇させ、その副作用を増大させる可能性がある。	
クエン酸シルデナフィール	本剤が、クエン酸シルデナフィールの血中濃度を上昇させ、クエン酸シルデナフィールに関連する事象の危険性が増す可能性がある。	
ケトコナゾール、 イトラコナゾール、 クラリスロマイシン	これら薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、これら薬剤は本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤とこれら薬剤はCYP3A4で代謝されるため、併用により本剤及びこれら薬剤の代謝が競合的に阻害される。
フェノバルビタール、 フェニトイン、 カルバマゼピン等	本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。	これら薬剤はCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるため、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（チトクロームP450）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。
制酸剤	併用する時は少なくとも1時間前又は1時間後に服用すること。	制酸剤により、pHが上昇するため本剤の吸収が抑制されるおそれがある。
ホルモン性経口避妊薬 エチニルエストロ ジオール、 ノルエチステロン	本剤の血中濃度が低下することにより、ウイルス学的効果が減少し、本剤に対する耐性が生じる可能性があるため、本剤投与時は別の避妊法を行うことが望ましい。	機序不明

4. 副作用

海外の主な臨床試験において、771例中656例（85％）に副作用が認められた。海外で行われた1回1200mgを1日2回投与した第Ⅲ相試験（PROAB3001及びPROAB3006、358例）において認められた主な副作用は、悪心（46％）、下痢（33％）、口/口周囲感覚異常（28％）、鼓腸放屁（20％）、嘔吐（19％）、発疹（17％）及び頭痛（15％）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：  
Stevens-Johnson症候群等の重症又は生命に危険を及ぼすような発疹が、本剤を投与された患者の1％（発疹を発現した患者の4％）で発症した。重症又は生命に危険を及ぼすような発疹；及び中等度で全身的症状を伴う発疹が起きた場合は本剤の投与を直ちに中止すること。
- 2) 糖尿病、血糖値の上昇：本剤投与により、血糖値の上昇が報告されているので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合は症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満
精神神経系	口/口周囲感覚異常、頭痛、めまい、睡眠障害	気分障害、うつ、不安、過換気・吞気、中毒・宿酔、感覚異常、知覚鈍麻、神経障害、末梢感覚異常、末梢神経障害、入眠幻覚作用、認識機能障害、錯乱、意識低下、偏頭痛、振戦、異夢
感覚器		味覚異常、臭覚障害、知覚過敏、知覚不全、視力障害、盲・視力低下、角膜炎・結膜炎
消化器	悪心、下痢、鼓腸放屁・おくび、嘔吐、軟便、腹部痛、腹部異和感	食欲不振、食欲亢進、消化不良、便秘、嚥下障害、流涎過多、口腔乾燥、唾液分泌減退、口腔内腫脹、口/口周囲損傷、口内不快感・口内疼痛、胃腸不快感・胃腸疼痛、アミラーゼ上昇
循環器		心悸亢進、失神、高血圧
肝臓		肝機能検査値上昇
泌尿器		頻尿、排尿障害、尿路出血、異常色尿、尿失禁、側腹部痛
血液		白血球減少、血小板減少、貧血
筋骨格		筋肉痛、関節痛・関節リウマチ、筋痙攣・筋痙攣
全身症状	疲労	発汗、発熱、さむけ・戦慄、体重減少、倦怠感、浮腫・腫脹、疼痛、潮紅
呼吸器		呼吸障害、咳、呼吸器系ウイルス感染
皮膚	発疹	痒疹、蕁麻疹、皮膚アレルギー反応、ざ瘡・毛囊炎、皮膚乾燥、毛髪喪失・脱毛、毛髪成長増加、皮膚感染
その他		高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、脂肪ジストロフィー、口渇・水分摂取障害、耳鼻咽喉感染、副鼻腔障害、性機能障害

5. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。本剤は主として肝臓で代謝される。また、高齢者では肝機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれが

あるので、用量に留意して慎重に投与すること。

6. 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊婦又は妊産婦への投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

\*\*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（使用経験が少ない）。

8. 過量投与

本剤に対する解毒剤は知られていない。本剤が腹膜透析や血液透析により除去できるかどうかは不明である。過剰に投与した場合、患者の毒性の所見についてモニターし、必要に応じて標準的な維持療法を行うこと。

\*\*9. その他の注意

長期がん原性試験において、肝細胞腺腫の増加が、マウス500mg/kg群及びラット750mg/kg群の雄でみられた。

— 薬 物 動 態 —

<日本人における成績>

1. 血中濃度

健康成人に本剤150、300、600、900及び1200mgを単回投与した場合、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0→48hr</sub>には用量依存的な相関が認められた。なお、1200mg単回投与時の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

健康成人に1200mg単回投与時の薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-48hr</sub> (µg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (~8hr) (hr)	MRT <sub>0-48hr</sub> (hr)
7.09±3.13	1.58±0.38	22.86±9.88	1.04±0.17	3.37±0.31

平均値±標準偏差、N=6

2. 排泄

健康成人に本剤1200mg単回投与後48時間までの累積尿中の未変化体及び代謝物の排泄率は1.9%以下であった。

\*3. 薬物相互作用

(1) 本剤と逆転写酵素阻害剤との併用による血中濃度の検討

HIV感染患者において本剤1200mg BIDとエファビレンツ600mg QDの併用例で、8週間反復投与後の本剤のAUCとC<sub>max</sub>は非併用例に比し低値を示した。また、本剤のトラップ濃度もエファビレンツ併用例で低値を示した。

<外国人における成績（参考）>

1. 血中濃度

(1) 無症候性HIV感染患者

無症候性HIV感染成人患者を対象とした本剤1200mgの単回投与及び1日2回反復経口投与試験で、本剤の薬物動態を検討した。その結果、本剤は投与後速やかに吸収され、単回経口投与後、最高血中濃度に1時間から2時間で到達した。また、1日2回3週間投与後の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

HIV感染患者に1200mg（1日2回）連続投与後の薬物動態パラメータの平均値

C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>min</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-12hr</sub> (µg·hr/mL)
5.36	1.9	0.28	18.5

N=5

(2) 肝機能障害患者

肝機能障害患者に本剤600mgの単回経口投与で、AUC<sub>0→∞</sub>は、健康人（12.00µg·hr/mL）に比較して中等度の肝硬変患者（25.76

μg・hr/mL)で有意に高かった。また、健康人(AUC<sub>0-∞</sub>: 12.00μg・hr/mL; C<sub>max</sub>: 4.90μg/mL)に比較して重度の肝硬変患者(AUC<sub>0-∞</sub>: 38.66μg・hr/mL; C<sub>max</sub>: 9.43μg/mL)で、AUC<sub>0-∞</sub>とC<sub>max</sub>は有意に高かった。本剤のAUC<sub>0-∞</sub>とPugh改変のChildによる肝疾患の重症度分類によるスコアとの相関に線形性がみられたことにより、肝機能障害患者は投与量の調整が必要である(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)。

## 2. 食事の影響

健康人に本剤1200mgを高脂肪食(標準高脂肪食: 967kcal, 脂肪67g, 蛋白33g, 炭水化物58g)とともに単回投与した際の薬物動態パラメータは、空腹時に比較して以下の変化を示し、本剤の吸収低下が認められた(「重要な基本的注意」の項参照)。

C<sub>max</sub>(食後: 6.18μg/mL, 空腹時: 9.72μg/mL), T<sub>max</sub>(食後: 1.51hr, 空腹時: 1.05hr), 及びAUC<sub>0-∞</sub>(食後: 22.06μg・hr/mL, 空腹時: 28.05μg・hr/mL)。

## 3. 代謝

アンブレナビルは肝においてチトクロームP450(CYP3A4)酵素系により代謝され、その主要代謝物はテトラヒドロフランとアニリン部の酸化体であった。

## 4. 排泄

未変化体の尿及び糞便中排泄は極めて少ない。<sup>14</sup>C-アンブレナビルの単回投与と放射線量の約14%及び75%がそれぞれ尿及び糞便中で検出された。

## 5. 蛋白結合

*in vitro*での血漿蛋白結合率は約90%であった。アンブレナビルに対する高親和性の結合蛋白質はα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白であった<sup>9)</sup>。

## \*\*\*6. 薬物相互作用

*in vitro*において、アンブレナビルはCYP3A4を介して代謝され、また、CYP3A4を阻害する作用を有する。このため、CYP3A4の基質、阻害剤あるいは誘導剤である薬剤、又はCYP3A4で代謝される可能性を示す可能性を持つ薬剤との併用には注意を要する。アンブレナビルは*in vitro*において、CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, 又はウリジングリクノシルトランスフェラーゼ(UDPGT)には影響を及ぼさなかった。

### (1) 本剤とHIV逆転写酵素阻害剤との併用による血中濃度の検討

デラビルジンとの併用では、それぞれの単独投与に比しC<sub>max</sub>, AUC, C<sub>min</sub>は本剤で上昇しデラビルジンで低下した。

### (2) 本剤と他のプロテアーゼ阻害剤との併用による血中濃度の検討

リトナビルとの併用では、本剤600mg BIDとリトナビル100mg BID投与の場合、本剤の通常用量(1200mg BID)単独投与に比し本剤のC<sub>max</sub>は低下し、AUC, C<sub>min</sub>は上昇した。また、本剤1200mg QDとリトナビル200mg QD投与の場合、AUC, C<sub>min</sub>は上昇した。

インジナビルとの併用では、それぞれの単独投与に比しC<sub>max</sub>及びAUCは本剤で上昇したが、インジナビルでは低下した。

サキナビルとの併用では、両剤のAUCがともに低下した。

ネルフィナビルとの併用では、それぞれの単独投与に比しC<sub>max</sub>は本剤で低下し、ネルフィナビルで上昇した。AUCはネルフィナビルで上昇し、C<sub>min</sub>は本剤とネルフィナビルで上昇した。

また、本剤750mg BIDとロピナビル・リトナビル400mg・100mg BIDの併用では、本剤1200mg BID単独投与に比し本剤のAUCは比較的近似した値を、C<sub>max</sub>は低値を、C<sub>min</sub>は高値を示した。

### (3) 本剤と感染症治療剤との併用による血中濃度の検討

リファンピシンの併用では、それぞれの単独投与に比しC<sub>max</sub>, AUC, C<sub>min</sub>は本剤で低下したが、リファンピシンでは変化しなかった。

リファブチンの併用では、それぞれの単独投与に比しC<sub>max</sub>, AUC, C<sub>min</sub>はリファブチンで上昇し、本剤でAUC, C<sub>min</sub>は低下した。

ケトコナゾールとの併用では、それぞれの単独投与に比しC<sub>max</sub>

は本剤で低下し、ケトコナゾールで上昇した。AUCは本剤, ケトコナゾールともに上昇した。

クラリスロマイシンとの併用では、それぞれの単独投与に比しC<sub>max</sub>, AUC, C<sub>min</sub>は本剤で上昇し、クラリスロマイシンでC<sub>max</sub>は低下した。

＜併用薬投与時の本剤の薬物動態パラメータ変化＞

併用薬剤	併用薬剤の用量 (mg)	本剤の用量 (mg)	n	本剤の薬物動態パラメータの%変化		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
デラビルジン	600 BID	600 BID	9	↑40	↑130	↑125
リトナビル	100 BID 2~4週間	600 BID	18	↓30**	↑64**	↑508**
リトナビル	200 QD 2~4週間	1200 QD	12	⇔**	↑62**	↑319**
インジナビル	800 TID, 2週間(空腹時)	750又は800 TID, 2週間(空腹時)	9	↑18	↑33	↑25
サキナビル	800 TID, 2週間(食後)	800 TID, 2週間(食後)	7	↓37	↓32	↓14
ネルフィナビル	750 TID, 2週間(食後)	800 TID, 2週間(食後)	6	↓14	⇔	↑189
リファンピシン	600 QD, 4日	1200 BID, 4日	11	↑70	↓82	↓92
リファブチン	300 QD, 10日	1200 BID, 10日	6	⇔	↑15	↑15
ケトコナゾール	400 単回	1200 単回	12	↓16	↑31	NA
クラリスロマイシン	500 BID 4日	1200 BID 4日	12	↑15	↑18	↑39
エチニルエストラジオール/ノルエチンドロン	0.035mg/1mg 1サイクル	1200mg 1日2回 28日間	10	⇔	↓22	↓20

↑: 上昇, ↓: 低下, ⇔: 変化なし(変動が10%未満)

NA: C<sub>min</sub>単回投与試験では算出されていない

\*\*※: アンブレナビル1200mg 1日2回投与時と比較した場合の変化を示している

＜ロピナビル・リトナビル併用時の本剤の薬物動態パラメータ＞

	用量	n	本剤の薬物動態パラメータ		
			C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC (μg・h/mL)	C <sub>min</sub> (μg/mL)
本剤単独投与	1200mg BID	5	5.36	18.5	0.28
ロピナビル・リトナビルと本剤併用時	ロピナビル・リトナビル400mg・100mg BID +本剤750mg BID	10	2.4	15.1	0.74

＜併用薬投与時の併用薬の薬物動態パラメータ変化＞

併用薬剤	併用薬剤の用量 (mg)	本剤の用量 (mg)	n	併用薬剤の薬物動態パラメータの%変化		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
デラビルジン	600 BID	600 BID	9	↓47	↓61	↓88
インジナビル	800 TID, 2週間(空腹時)	750又は800 TID, 2週間(空腹時)	9	↓22	↓38	↓27
サキナビル	800 TID, 2週間(食後)	800 TID, 2週間(食後)	7	↑21	↓19	↓48
ネルフィナビル	750 TID, 2週間(食後)	800 TID, 2週間(食後)	6	↑12	↑15	↑14
リファンピシン	600 QD, 4日	1200 BID, 4日	11	⇔	⇔	ND
リファブチン	300 QD, 10日	1200 BID, 10日	6	↑119	↑193	↑271
ケトコナゾール	400 単回	1200 単回	12	↑19	↑44	NA
クラリスロマイシン	500 BID 4日	1200 BID 4日	12	↓10	⇔	⇔
エチニルエストラジオール	0.035mg 1サイクル	1200mg 1日2回 28日間	10	⇔	⇔	↑32
ノルエチンドロン	1mg 1サイクル	1200mg 1日2回 28日間	10	⇔	↑18	↑45

↑: 上昇, ↓: 低下, ⇔: 変化なし(変動が10%未満)

NA: C<sub>min</sub>単回投与試験では算出されていない

ND: C<sub>min</sub>が定量限界以下のため相互作用は確定されていない

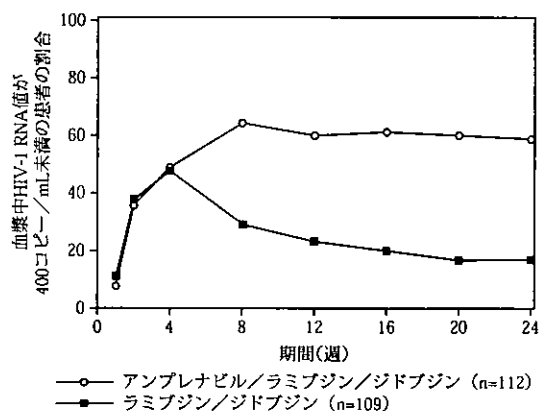
## 一 臨 床 成 績 一

日本人における臨床試験は現在進行中のため、海外で実施された臨床試験成績を以下に示す。

HIVプロテアーゼ阻害剤の治療歴のない患者での試験(PROAB3001)

HIVプロテアーゼ阻害剤の治療歴がなく、逆転写酵素阻害剤の治

療が4週間以内の患者を対象として、プラセボを対照とした無作為割付けによる多施設二重盲検比較試験において、アンブレナビル（1回1200mgを1日2回）、ラミブジン（1回150mgを1日2回）及びジドブジン（1回300mgを1日2回）の併用群（アンブレナビル群）とラミブジン（1回150mgを1日2回）及びジドブジン（1回300mgを1日2回）の併用群（プラセボ群）での血漿中HIV-1 RNA量の減少を比較した。24週後における両治療群間のCD4陽性細胞数の中央値に有意差はなかった。また、血漿中HIV-1 RNA値が400コピー/mL（Roche AMPLICOR® HIV-1 MONITOR™により測定）未満の患者の割合を下図に示した。



図：血漿中HIV-1 RNA量が400コピー/mL未満の患者の割合  
[中止及び欠測値データは、HIV-1 RNA値を400コピー/mLとみなした。]

24週間の治療を完了した患者において、血漿中HIV-1 RNA値が400コピー/mL未満であった患者の割合は、アンブレナビル群54%、プラセボ群11%であった。

#### — 薬 効 薬 理 —

##### 1. 作用機序

アンブレナビルは、HIV-1プロテアーゼの阻害剤である。アンブレナビルは、HIV-1プロテアーゼの活性部位に結合し、ウイルスのgag及びgag-pol前駆体ポリ蛋白質の切断を阻害し、その結果、感染性をもたない未成熟なウイルスにする。

##### 2. 抗ウイルス作用

*in vitro*において、強力かつ選択的なHIV-1の複製阻害活性を示す。急性及び慢性に感染したリンパ芽球系細胞株（MT-4、CEM-CCR5、H9）及び末梢血リンパ球においてHIV-1 III Bに対する50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）は急性感染細胞で0.012から0.08μMであり、慢性感染細胞で0.41μMであった（1μM=0.50μg/mL）。アンブレナビルは*in vitro*の抗HIV-1活性に関して、アバカビル、ジドブジン、ジダノシン、又はサキナビルと相乗作用を示し、インジナビル、ネルフィナビル及びリトナビルとは相加作用を示した。

##### 3. 薬剤耐性

アンブレナビルに対する感受性の低下したHIV-1単離株が*in vitro*で得られ、またアンブレナビルによる治療を受けた患者からも得られている。アンブレナビルによる治療を受けた患者からの単離株の遺伝子型解析から、HIV-1プロテアーゼ遺伝子の、主にM46I/L、I47V、I50V、I54L/V、及びI84Vの位置でのアミノ酸置換を伴う突然変異、またウイルスプロテアーゼのp1/p6切断部位での突然変異が認められた。アンブレナビル単剤による8週から12週間の治療を受けた数例の患者から得たHIV-1単離株の表現型解析で、アンブレナビルに対する*in vitro*の感受性がベースラインに比べ5倍から10倍低下していることが認められた。アンブレナビルとジドブジン及びラミブジンによる16週から36週間の併用療法を受けた28例の患者から得たHIV-1単離株の表現型解析において、6例の患者からの

単離株でアンブレナビルに対する*in vitro*での感受性が野生株に比べ5倍から11倍低下していることが認められた。アンブレナビルに対する感受性の低下を示した臨床分離株はアンブレナビルに関連した突然変異を有していた。アンブレナビルによる治療に伴う遺伝子型及び表現型の変化の臨床的意義は確立していない。

##### 4. 交差耐性

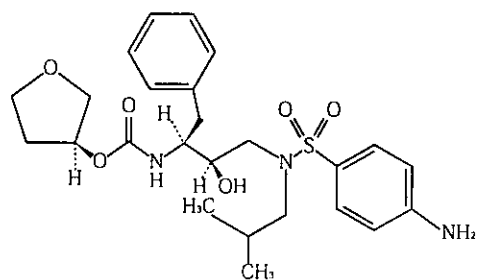
各種プロテアーゼ阻害剤の間でHIV-1に対し程度の異なる交差耐性が認められている。アンブレナビルによる治療を受けた患者からのHIV-1単離株における交差耐性の可能性は完全には評価されていない。

#### — 有効成分に関する理化学的知見 —

一般名：アンブレナビル (Amprenavir)

化学名：(+)-(3S)-tetrahydro-3-furyl(S)-α-[(1R)-1-hydroxy-2-(N'-isobutylsulfanyl)amido]ethylphenethyl]carbamate

構造式：



分子式：C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

分子量：505.63

性状：アンブレナビルは、白色～淡黄色の粉末で、水にほとんど溶けない。

分配係数：logP=2.51（オクタノール/pH7.4緩衝液）

#### — 承認条件 —

- 臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的（6カ月に1回程度を目途）に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 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。
- 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。
- 治療にあたっては、本剤は現在わ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について患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

#### — 包 装 —

ブローゼカプセル 480カプセル [240/瓶×2]

#### — 主 要 文 献 —


- Charles, C. J. et al. : JAMA, 277(24) : 1962,1997.
- Pugh, R.N.H. et al. : Br. J. Surg., 60 : 646, 1973.
- Trey, C. et al. : New Engl. J. Med., 274 : 473, 1966.
- 米国添付文書
- Livingston, D. J. et al. : Infect. Dis., 172 : 1238,1995.

— 文 献 請 求 先 —

キッセイ薬品工業株式会社 製品情報部  
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号  
TEL.03-3279-2304

® 登録商標

---

輸入販売元  **キッセイ薬品工業株式会社**  
松本市芳野19番48号

提携：ヴァーテックス・ファーマスーティカルズ・インコーポレイティッド  
(Vertex Pharmaceuticals Incorporated)

05-RP

2003年12月作成(第1版)

貯法：室温保存  
開封後は湿気を避けて保存すること  
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。）

	150mg	200mg
承認番号	21500AMY00158000	21500AMY00159000
薬価収載	2003年12月	2003年12月
販売開始	2004年1月	2004年1月
国際誕生	2003年6月	2003年6月

## HIVプロテアーゼ阻害剤

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品  
注意—医師等の処方せん・指示により  
使用すること

# レイアタッツカプセル150mg

# レイアタッツカプセル200mg

## REYATAZ® CAPSULES

(硫酸アタザナビルカプセル)

## 【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. 重度の肝障害のある患者(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)
3. 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、塩酸イリノテカン、ミダゾラム、トリアゾラム、塩酸ペプリジル、酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、マレイン酸エルゴメトリン、マレイン酸メチルエルゴメトリン、シサプリド、ピモジド、シンバスタチン、インジナビル、プロトンポンプ阻害剤(「相互作用」の項参照)

## 【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)】

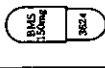
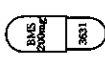
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

## 【組成・性状】

## 1. 組成

レイアタッツカプセル150mg、レイアタッツカプセル200mgは1カプセル中、それぞれ硫酸アタザナビル170.84mg、227.79mg(アタザナビルとして150mg、200mgに相当)を含有する。なお、添加物として、クロスポビドン、乳糖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背色二号を含有する。

## 2. 製剤の性状

製剤	色	内容物	形状	サイズ	識別コード(印字色)
レイアタッツカプセル150mg	キャップ：青色 ボディ：淡青色	白色～淡黄色の顆粒		1号カプセル	BMS 150mg(白色) 3624(青色)
レイアタッツカプセル200mg	キャップ：青色 ボディ：青色	白色～淡黄色の顆粒		0号カプセル	BMS 200mg(白色) 3631(白色)

## 【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を考慮する指標はCD4リンパ球数350/mm<sup>3</sup>以下若しくは血漿中HIV RNA量55,000copies/mL(RT-PCR法)以上との米国DHHSのガイドライン(2003年11月版)がある。本剤の使用にあたっては、CD4リンパ球数及びその変動、血漿中HIV RNA量及びその変動、患者のアドヒアランス、本剤及び併用薬の副作用並びに相互作用を考慮して、治療開始すべきかどうか個別に考慮することが望ましい。
2. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗HIV薬と併用すること。

## 【用法及び用量】

通常成人には、アタザナビルとして400mgを1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

なお、中等度の肝障害患者には300mgを1日1回に減量して投与することが推奨される。

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
2. 軽度～中等度の肝障害のある患者には、慎重に投与すること。中等度の肝障害患者(Child-Pugh分類B)には、本剤の投与量を300mg、1日1回に減量して投与することを考慮する。重度の肝障害患者(Child-Pugh分類C)には本剤を投与しないこと(〔薬物動態〕の項参照)。
3. ジダノシンと併用する場合には、ジダノシンは食間に投与することとされているので、本剤を食事中又は食直後に投与後、2時間以上の間隔をあけてジダノシンを空腹時に投与すること(「相互作用」の項参照)。
4. 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心伝導障害(房室ブロック)のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 軽度～中等度の肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。また、B型・C型肝炎の患者又は投与前に著しいトランスアミナーゼの上昇が認められた患者では、トランスアミナーゼがさらに上昇する又は肝機能が悪化するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態をモニタリングすること。〕(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)
- (3) 血友病及び著しい出血傾向を有する患者〔HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。〕
- (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
  - 1) 本剤はHIV-1感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV-1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) 本剤を空腹時に服用すると血中濃度が低くなり抗ウイルス作用を発揮できないことがあるため、本剤を食事中又は食直後に服用すること。
  - 3) 本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりせず、処方された用量を守ること。
  - 4) 本剤は一部の薬剤と相互作用を起こすことがあるため、処方せんの有無にかかわらず服用している薬剤をすべて担当医及び薬剤師に報告すること(「相互作用」の項参照)。
  - 5) 本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者へのHIV感染の危険を減少させるかどうかは証明されていないこと。
  - 6) 無症候性の高ビリルビン血症があらわれることがあるので、本剤服用中に眼球・皮膚の黄染がみられた場合には担当医に報告すること。
  - 7) 本剤を含む抗HIV薬の使用により体脂肪の再分布/蓄積があらわれる可能性があること。
  - 8) 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) 本剤の投与により、心電図検査でPR間隔の延長を示すことがある。心伝導障害は無症候性であり、まれな例外を除いて第一度AVブロックに限られていたとの報告がある。臨床試験データが十分でないため、心伝導障害(房室ブロック)のある患者には慎重に投与すること。本剤とPR間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用する場合は注意すること(「過量投与」,【薬物動態】の項参照)。
  - (3) 本剤にて治療中、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)阻害により無症候性の非抱合型ビリルビン上昇が高頻度にあられる。この高ビリルビン血症は本剤投与中止により回復する。高ビリルビン血症とともに肝トランスアミナーゼの上昇を認める場合には、他の原因を疑うこと。総ビリルビンの正常範囲の上限より5倍を超える上昇が認められた患者での長期的な安全性データは得られていない。ビリルビン上昇による黄疸・黄疽眼があらわれ、患者の美容上の観点より、本剤から他の抗HIV療法への切り換えを考慮することがある。なお、本剤の減量投与に対する長期的な有効性は確立されていないので、本剤を減量して投与することは推奨されない。
  - (4) 無酸症等著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある(「相互作用」の項参照)。
  - (5) 他のHIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者において糖尿病の発症や悪化及び高血糖が発現し、その中には糖尿病性ケトアシドーシスを伴っていた症例が市販後調査で報告されている。
  - (6) 本剤と乳酸アシドーシスの危険性を増大させることが知られているヌクレオシドアナログを併用投与した患者(妊婦を含む)に、致死性の乳酸アシドーシス及び高乳酸血症が報告されている。
  - (7) 抗HIV薬を服用した患者に体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部の脂肪減少、顔のやせ、野牛肩、「クッシング様容貌」)があらわれたとの報告がある。

### 3. 相互作用

本剤はチトクロームP450(CYP3A4)及びUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)の阻害作用を有する(【薬物動態】の項参照)。併用禁忌薬剤による治療中に新たに本剤による治療を開始する場合又は本剤による治療中に新たに併用禁忌薬剤による治療を開始する場合には、患者の状態を十分に考慮し、本剤又は併用禁忌薬剤のどちらを投与すべきかを判断すること。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン(アプテシン、リファジン、リマクタン等)	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンがチトクロームP450(CYP3A4)を誘導することによる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
塩酸イリノテカン	塩酸イリノテカンの副作用を増強することがある。	本剤のUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)阻害によりイリノテカンの代謝が抑制されるおそれがある。
ミダゾラム(ドルミカム) トリアゾラム(ハルシオン等)	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(持続的又は過度の鎮静、呼吸抑制等)が起こる可能性がある。	チトクロームP450(CYP3A4)に対する競合による。
塩酸ベプリジル(ベプリコール)	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
酒石酸エルゴタミン(カフェルゴット等) メシル酸ジヒドロエルゴタミン(ジヒデルゴット等) マレイン酸エルゴメトリン(エルゴメトリンF) マレイン酸メチルエルゴメトリン(メテルギン等)	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(末梢血管収縮、四肢の虚血等)を特徴とする急性の毒性作用が起こる可能性がある。	
シサプリド(アセナリン等) ピモジド(オーラップ)	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(不整脈等)が起こる可能性がある。	
シンバスタチン(リポバス等)	シンバスタチンの代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(横紋筋融解症を含むミオパシー等)が起こる可能性がある。	
インジナビル	本剤とインジナビルともに非抱合型高ビリルビン血症が関連している。現在、この併用に関する試験は行われていないので、インジナビルとの併用は推奨されない。	
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	本剤とこれら薬剤の併用により、血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤の溶解性がpHに依存することから、胃酸分泌抑制により本剤の吸収が抑制されるおそれがある。

### (2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジダノシン(緩衝剤が処方されている錠剤)	本剤400mgとジダノシン(錠剤)200mgを同時に投与した場合に本剤のC <sub>max</sub> 、AUCが約1/10に低下するとの報告がある。本剤とジダノシンの錠剤を併用する場合は、本剤を食事中又は食直後に投与後、2時間以上の間隔をあけてジダノシンを空腹時に投与すること。なお、ジダノシンのカプセル剤においても食間に投与することとされているので、本剤と同時に投与しないこと。	ジダノシンの錠剤に処方されている緩衝剤により胃内のpHが上昇し、本剤の吸収が抑制されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
Tenofovir disoproxil fumarate (国内未承認)	本剤のAUC, Cminが低下するおそれがある。本剤とtenofovirを併用する場合、本剤300mg, リトナビル100mg, tenofovir 300mgをそれぞれ1日1回食事中又は食直後に投与することが推奨される。リトナビルを併用しない場合には、tenofovirの使用は推奨されない。	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
エファピレンツ	本剤300mg, リトナビル100mg, エファピレンツ600mgをそれぞれ1日1回投与した場合と本剤400mgを1日1回単剤投与した場合の曝露量がほぼ同じであるとの報告がある。リトナビルを併用しない場合には、エファピレンツの使用は推奨されない。	
サキナビル	効果と安全性に関して、この併用の至適用量は確立されていない。	サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。
リトナビル	本剤とリトナビルを併用する場合、本剤300mgとリトナビル100mgをそれぞれ1日1回食事中又は食直後に投与することが推奨される。	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
制酸剤、緩衝作用を有する薬剤	本剤はこれらの薬剤投与の2時間前又は1時間後に投与すること。	本剤の吸収が抑制されるおそれがある。
H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤	本剤とこれら薬剤の併用により、血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤の影響を減少させるために、本剤とH <sub>2</sub> 受容体拮抗剤は可能な限り間隔をあけて投与することが推奨される。	胃内pHの上昇により、本剤の吸収が抑制されるおそれがある。
アミオダロン キニジン リドカイン 三環系抗うつ薬	本剤とこれら薬剤の併用により重篤な又は生命に危険を及ぼすような有害事象があらわれるおそれがあり、この併用に関する試験は行われていない。併用する場合には、これらの薬剤の血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
ワルファリン	本剤との併用により重篤な又は生命に危険を及ぼすような出血があらわれるおそれがあり、この併用に関する試験は行われていない。併用する場合には、INRのモニタリングを行うことが望ましい。	ワルファリンの血中濃度が上昇するおそれがある。
ジルチアゼム	本剤(400mg 1日1回)とジルチアゼム(180mg 1日1回)を併用した場合にジルチアゼム及びデスアセチル-ジルチアゼムのCmax, AUCが約2~3倍に増加するとの報告がある。ジルチアゼムを半量に減量して投与することを考慮すること。併用する場合には心電図のモニタリングを行うことが望ましい。	本剤の投与により、心電図検査でPR間隔の延長を示すことがある。ジルチアゼム及びデスアセチル-ジルチアゼムの血中濃度が上昇するおそれがある。
フェロジピン ニフェジピン ニカルジピン ベラパミル	フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピンあるいはベラパミルと本剤を併用する場合にはこれらの薬剤を減量するなど用量に注意すること。併用する場合には心電図のモニタリングを行うことが望ましい。	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルデナフィル	シルデナフィルに関連する有害事象(低血圧、視覚異常、持続勃起症等)を起こすおそれがあるので、シルデナフィルを併用する場合には、シルデナフィルの用量を48時間に1回25mgまで減量し、有害事象のモニタリングを行うなど注意すること。	シルデナフィルの血中濃度が上昇するおそれがある。
アトルバスタチン	本剤を含むHIVプロテアーゼ阻害薬とアトルバスタチンを併用した場合、横紋筋融解症を含むミオパシー等の危険性が高くなるおそれがあるので、注意すること。	アトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。
シクロスポリン タクロリムス	併用する場合には、治療域のモニタリングを行うことが望ましい。	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
クラリスロマイシン	本剤(400mg 1日1回)とクラリスロマイシン(500mg 1日1回)を併用した場合にクラリスロマイシンのCmaxが約1.5倍、AUCが約2倍に増加するとの報告がある。クラリスロマイシンに関連する有害事象(QTc延長等)を起こすおそれがあるので、クラリスロマイシンを半量に減量して投与することを考慮すること。また、活性代謝物である14位水酸化体の濃度が顕著に低下するとの報告があり、 <i>Mycobacterium avium</i> complexによる感染症以外の症状に対しては代替の治療法を考慮すること。	本剤及びクラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある。
エチニルエスト ラジオール、ノ ルエチステロン を含む経口避妊 薬	本剤(400mg 1日1回)とエチニルエストラジオール(0.035mg 1日1回)を併用した場合のエチニルエストラジオールの平均血中濃度は、0.035mgと0.050mg投与時の平均血中レベルの間まで上昇するとの報告がある。また、ノルエチステロンの平均血中濃度の上昇に伴い、特に糖尿病の女性に併用した場合、HDLの減少、インスリン耐性の増加を起こすおそれがある。経口避妊薬の各成分の避妊に有効な最低用量を投与することが推奨される。	エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血中濃度が上昇するおそれがある。
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。	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(チトクロームP450)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。

4. 副作用

副作用の概要(承認時まで)

〈未治療のHIV感染患者での試験〉

海外において実施された治療経験のないHIV感染患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験(AI424-007, -008; n=279)及び第Ⅲ相試験(AI424-034; n=404)において、本剤と他の抗HIV薬併用投与群の3%以上に報告された中等度又は高度な副作用の主なもの、悪心、頭痛、発疹、腹痛、黄疸等であった。また、グレード3-4の臨床検査値異常の主なものは、総ビリルビン上昇、ALT(GPT)上昇、好中球減少等であった。

〈前治療歴のあるHIV感染患者での試験〉

海外において実施された前治療歴のあるHIV感染患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験(AI424-043; n=144, -045; n=229)において、安全性の評価を行った。中等度又は高度な副作用はこれら前治療歴のある患者と治療経験のない患者で同等であった。

(1) 重大な副作用

次のような副作用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) 重度の肝機能障害、肝炎：重度の肝機能障害、肝炎(3%未満)等があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。
- 2) 糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖：糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖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。
- 3) 出血傾向：HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。このような症状があらわれた場合には血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと。

(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。

種類\頻度	3%以上 <sup>a</sup>	3%未満 <sup>b</sup>
全身症状	頭痛(14%)、背部痛(6%)、発熱(5%)、疼痛(3%)、疲労(3%)	アレルギー反応、血管浮腫、無力症、灼熱感、胸痛、異形成、浮腫、脂肪萎縮(顔面)、全身浮腫、熱過敏、感染、倦怠感、蒼白、末梢性浮腫、光線過敏、多汗
循環器		心停止、心ブロック、高血圧、心筋炎、動悸、失神、血管拡張
消化器	悪心(16%)、腹痛(10%)、嘔吐(8%)、下痢(8%)、アミラーゼ上昇(14%)、リパーゼ上昇(4%)	食欲不振、アフタ性口内炎、大腸炎、便秘、歯痛、消化不良、腹部膨満、食道潰瘍、食道炎、鼓腸、胃炎、胃腸炎、胃腸障害、食欲亢進、口腔内潰瘍形成、痔炎、消化性潰瘍
肝臓	黄疸・黄疸眼(8%)、総ビリルビン上昇(47%)、ALT(GPT)上昇(9%)、AST(GOT)上昇(7%)	無胆汁症、肝炎、肝腫大、肝脾腫大、肝臓細胞障害、脂肪肝
内分泌		男性生殖能低下
血液	好中球減少(7%)、ヘモグロビン減少(5%)	斑状出血、紫斑
代謝・栄養	リポジストロフィー(8%)	野牛肩、脱水、糖尿病、異脂肪血症、痛風、乳酸アシドーシス、リポハイパートロフィー、肥満、体重減少、体重増加
筋骨格	関節痛(4%)	骨痛、四肢痛、筋萎縮、筋痛、筋無力症、ミオパシー

種類\頻度	3%以上 <sup>a</sup>	3%未満 <sup>b</sup>
精神神経系	うつ病(8%)、末梢神経障害(8%)、不眠症(3%)、浮動性めまい(3%)	異常な夢、歩行異常、激越、健忘、不安、錯乱、痙攣、リビドー減退、情動不安定、幻覚、敵意、運動過多、感覚鈍麻、反射亢進、神経過敏、精神病、睡眠障害、頓眠、自殺企図、ビクビクした動き
呼吸器	咳嗽(5%)	呼吸困難、しゃっくり、低酸素症
皮膚	発疹(10%)	脱毛症、蜂巣炎、皮膚糸状菌症、皮膚乾燥、湿疹、爪の障害、そう痒症、脂漏、蕁麻疹、水疱性皮膚炎
感覚器		耳炎、味覚倒錯、耳鳴
泌尿器・生殖系		尿異常、無月経、結晶尿、女性化乳房、血尿、インポテンス、腎結石、腎不全、腎臓痛、月経障害、乏尿、骨盤痛、多尿、蛋白尿、頻尿、尿路感染

a: 海外の治療経験のないHIV感染患者を対象とした臨床第Ⅱ、Ⅲ相試験において、本剤を含む併用群(以下に示す)において3%以上に報告された中等度又は高度な副作用及びグレード3-4の臨床検査値異常を「3%以上」の欄に示した。発現率(%)は、両試験での高値の発現率を記載した。

臨床第Ⅲ相試験(AI424-034)	臨床第Ⅱ相試験(AI424-007, -008)
64週(投与期間中央値) ATV群(アタザナビル400mg 1日1回/ラミブジン150mg、ジドブジン300mg 1日2回) (n=404)	120週(投与期間中央値、長期フォローアップを含む) ATV群(アタザナビル400mg 1日1回/サニルブジン/ジダノシン又は/サニルブジン/ラミブジン) (n=279)

b: 海外で実施したすべての臨床第Ⅱ、Ⅲ相試験における本剤を含む併用群(n=1597)において3%未満に報告された重症度が中等度以上の副作用で上記「3%以上」にリストされないものを「3%未満」の欄に示した。

5. 高齢者への投与

65歳以上の高齢者への投与については、若年者と比較するのに十分な検討がなされていない(使用経験が少ない)。また、薬物動態試験で高齢者は特に用量調節の必要性はないとされている。

一般に高齢者では生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下しており、また、合併症を有し、若しくは他の薬剤を併用している場合が多いので注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦を対象とした適切かつ十分な比較試験が行われていない。]
- 2) 動物実験(ラット、ウサギ)では、母動物の曝露量が臨床用量(400mg/日)と同程度(ウサギ)又は2倍(ラット)で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に投与すると、母動物に毒性が発現する用量(曝露量が臨床用量の2倍に相当)で、産児に体重減少又は体重増加抑制が認められた。母動物の曝露量がヒトに400mg/日投与した場合の曝露量と同程度の用量では、産児に対する影響は認められなかった。

- 3) 本剤投与中に高ビリルビン血症が高頻度に発現することから、分娩前に追加検査及び代替治療の実施を考慮すること。[本剤を妊婦に投与した場合、新生児や乳幼児に生理的高ビリルビン血症の悪化及び核黄疸の発現がみられるか否かは不明である。]

(2) 授乳婦への投与

乳汁を介してHIV母児感染の可能性があり及び本剤の乳汁中への移行により乳児に重篤な有害事象が発現する可能性があることから、授乳婦に投与する場合

には、授乳を中止させること。〔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。本剤がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは不明である。〕

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない(小児等への投与については十分な検討がなされていない。新生児、月齢3ヵ月未満の乳児には、核黄疸の発現の危険性があるので本剤を投与しないこと。)

### 8. 過量投与

本剤のヒトにおける急性過量投与の経験は非常に少ない。本剤29.2gを過量に服用したHIV感染患者において、無症候性の二束ブロック及びPR間隔の延長が報告されている。過量投与時には、黄疸(無症候性の高ビリルビン血症であり、主として非抱合型ビリルビン上昇によるもので、AST(GOT)、ALT(GPT)等の肝機能検査値の変動と無関係)、PR間隔の延長があらわれるおそれがある。

過量投与時の処置には、患者のバイタルサイン及び心電図のモニタリングや臨床症状の観察等の一般的な支持療法を行う。必要に応じて催吐や胃洗浄を行い、未吸収の薬剤を除去する。活性炭を未吸収の薬剤の除去に使用してもよい。本剤の過量投与に対する特異的解毒剤はない。本剤は、主に肝臓で代謝され、蛋白結合率が高いため、透析は薬剤の除去に有効とは考えられない。

### 9. その他の注意

(1) **がん原性、変異原性、生殖毒性:** 動物における本剤の長期がん原性試験は終了していない。本剤は、ヒト末梢血リンパ球における*in vitro*の染色体異常試験では代謝活性化の有無にかかわらず陽性であった。Ames試験、ラットにおける小核試験及び不定期DNA合成試験、十二指腸のDNA障害試験(コメットアッセイ)の結果は陰性であった。臨床用量(400mg/日)と同程度(雄ラット)又は2倍(雌ラット)の曝露量で、本剤は、交配、受胎能及び初期胚発生に影響しなかった。

(2) **動物における毒性・安全性薬理:** マウス、ラット及びイヌで実施した反復投与毒性試験において、本剤投与に関連した肝臓の所見として、血清ビリルビン及び肝酵素の増加、肝細胞の空胞化及び肥大がみられ、雌マウスで肝細胞の単細胞壊死が認められた。肝臓の変化がみられた用量でのマウス、ラット及びイヌにおける本剤の全身曝露量は、ヒトに400mgを1日1回投与した場合の曝露量のそれぞれ0.4~12倍、0.4~4倍及び0.2~7倍であった。雌マウスで単細胞壊死がみられた用量での本剤の曝露量は、ヒトに400mgを1日1回投与した場合の曝露量の12倍であった。ラット及びイヌでは血清コレステロール及びグルコースの増加がみられたが、マウスではこれらの変化は認められなかった。

*In vitro*眼粘膜刺激性試験で、本剤はウシ角膜の混濁度を上昇させたことから、眼に直接接触した場合眼粘膜刺激性を示す可能性がある。

*In vitro*安全性薬理試験において、本剤はウサギ・プルキンエ線維の活動電位持続時間に対して弱い延長作用を示し、ナトリウムチャネル電流並びに急速活性化遅延整流カリウム電流(HERGによりエンコードされる)及び緩徐活性化遅延整流カリウム電流を軽度( $IC_{50} > 30 \mu M$ )に、カルシウム電流を中等度( $IC_{50} = 10.4 \mu M$ )に阻害した。イヌにおける心電図の変化(洞性徐脈、PR間隔延長、QT間隔延長及びQRS群延長)が最初に実施した2週間経口投与毒性試験で観察された。別途実施したイヌにおける2週間経口投与毒性試験及び9ヵ月間経口投与毒性試験では薬剤に関連した心電図の変化はみられなかった。

### 【薬物動態】

〈外国人における成績(参考)〉

健康成人とHIV感染患者においてアタザナビルを評価した(表1)。

表1. 健康成人又はHIV感染患者にアタザナビル400mgを1日1回食事とともに投与した時の定常状態の薬物動態

パラメータ	健康成人 (n=14)	HIV感染患者 (n=13)
$C_{max}$ (ng/mL)		
幾何平均値(変動係数%)	5199(26)	2298(71)
算術平均値(標準偏差)	5358(1371)	3152(2231)
$T_{max}$ (h)		
中央値	2.5	2.0
AUC (ng·h/mL)		
幾何平均値(変動係数%)	28132(28)	14874(91)
算術平均値(標準偏差)	29303(8263)	22262(20159)
半減期( $t_{1/2}$ ) (h)		
算術平均値(標準偏差)	7.9(2.9)	6.5(2.6)
$C_{min}$ (ng/mL)		
幾何平均値(変動係数%)	159(88)	120(109)
算術平均値(標準偏差)	218(191)	273(298) <sup>a</sup>

a: n=12

成人HIV感染患者に1日1回の用法で本剤400mg(200mgカプセル2カプセル)を軽食とともに反復投与したときの29日目(定常状態時)の平均血漿中濃度推移を図1に示す。

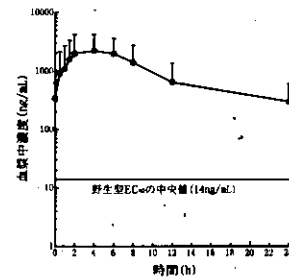


図1. 成人HIV感染患者(n=13)にアタザナビル(400mg)を反復投与したときの定常状態時の平均血漿中濃度推移

#### 1. 吸収

アタザナビルは速やかに吸収され、投与後2.5時間付近で最高血漿中濃度に達する。アタザナビルは非線形の薬物動態を示し、投与量200~800mgの範囲でAUC及び $C_{max}$ は投与量に比例する以上の増加を示した。定常状態には投与4~8日目まで達し、累積係数は約2.3であった。**食事の影響:** 本剤を食事とともに投与すると、バイオアベイラビリティが増大し、薬物動態の変動が減少する。本剤400mgを軽食(357 kcal、脂肪8.2g、蛋白質10.6g)とともに単回投与したとき、絶食時に比べてAUCは70%、 $C_{max}$ は57%増加した。本剤400mgを高脂肪食(721 kcal、脂肪37.3g、蛋白質29.4g)とともに単回投与したとき、絶食時に比べて $C_{max}$ に変化はみられなかったがAUCは35%増加した。軽食あるいは高脂肪食とともに本剤を投与したとき、 $C_{max}$ 及びAUCの変動係数は絶食時の約1/2まで減少した。

#### 2. 分布

アタザナビルのヒト血清蛋白への結合は濃度に依らず86%であった。アタザナビルは $\alpha_1$ -酸性糖蛋白(AAG)及びアルブミンに結合し、両者への結合率はそれぞれ89%及び86%と同程度であった。HIV感染患者に軽食とともに400mgの本剤を1日1回、12週間反復投与した試験では、脳脊髄液及び精液からアタザナビルが検出された。脳脊髄液/血漿の濃度比(n=4)は0.0021~0.0226の範囲で、精液/血漿の濃度比(n=5)は0.11~4.42であった。

#### 3. 代謝

アタザナビルのヒトにおける主な代謝は一酸化及び二酸化反応である。その他、代謝経路の奇与としては大きなものではないが、アタザナビルあるいはその代謝物について、グルクロン酸抱合、N-脱アルキル化、加水分解及び脱水素を伴う酸化反応の代謝経路も存在した。血漿中からは2種の代謝物が検出されたが、いずれも*in vitro*において抗ウイルス活性を示さなかった。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験からアタザナビルはCYP3A4による代謝を受けることが示された。

#### 4. 排泄

<sup>14</sup>C-アタザナビル400mgを単回投与したとき、標識放射能の79%が糞便中に、13%が尿中に排泄された。また、糞便中及び尿中への未変化体の排泄率はそれぞれ投与量の約20%及び7%であった。1日400mgを軽食とともに反復投与したとき、定常状態時の健康成人(n=214)及び成人HIV感染患者(n=13)における消失半減期は約7時間であった。

#### 5. 心電図への影響

健康成人において、アタザナビルを投与した際に血中濃度及び投与量に依存したPR間隔の延長が観察されている。プラセボ対照試験(AI424-076)において、PR間隔の投与前値からの最大変化の平均値(±SD)はアタザナビル400mg投与群(n=65)で24(±15) msecで、プラセボ投与群(n=67)で13(±11) msecであった。この試験におけるPR間隔の延長は無症候性であった。ヒトにおけるアタザナビル