

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑪薬剤名等:臭化水素酸エトリブタン (レルパックス)

臨床症状・措置方法:不整脈、血液障害、痙攣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ので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑫塩酸バルデナフィル (レビトラ)

臨床症状・措置方法:不整脈、血液障害、痙攣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ので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑬薬剤名等:アゼルニジピン (カルブロック)

臨床症状・措置方法:不整脈、血液障害、痙攣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ので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑭薬剤名等:シサプリド (国内承認整理済)

臨床症状・措置方法:不整脈、血液障害、痙攣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ので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑮薬剤名等:リファブテン (国内未発売)

臨床症状・措置方法:不整脈、血液障害、痙攣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ので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑯ジアゼパム (セルシン等)

臨床症状・措置方法:過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの催眠鎮静剤及び抗不安剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑰薬剤名等:クロラゼパ酸ニカリウム (メンドン)

臨床症状・措置方法:過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの催眠鎮静剤及び抗不安剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑱薬剤名等:エスタゾラム (ユーロジン)

臨床症状・措置方法:過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子: 本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの催眠鎮静剤及び抗不安剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑨薬剤名等: フルラゼパム、塩酸フルラゼパム (インスミン、ダルメート等)

臨床症状・措置方法: 過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子: 本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの催眠鎮静剤及び抗不安剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑩薬剤名等: トリアゾラム (ハルシオン等)

臨床症状・措置方法: 過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子: 本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの催眠鎮静剤及び抗不安剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑪ミダゾラム (ドルミカム)

臨床症状・措置方法: 過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子: 本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの催眠鎮静剤及び抗不安剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

4.3.2. 併用注意薬

4.3.2.1.

ウルソデオキシコール酸(ウルソ[®])の併用注意薬は以下である(添付文書より)。

①薬剤名等: スルフォニル尿素系経口糖尿病用薬(トルブタミド等)

臨床症状・措置方法: 血糖降下作用を増強するおそれがある。

機序・危険因子: 本剤は血清アルブミンとトルブタミドとの結合を阻害するとの報告がある。

②薬剤名等: コレステラミン等

臨床症状・措置方法: 本剤の作用を減弱するおそれがあるので可能な限り間隔をあけて投与すること。

機序・危険因子: 本剤と結合し本剤の吸収を遅滞あるいは減少させるおそれがある。

③薬剤名等: 制酸剤(水酸化アルミニウムゲル等)

臨床症状・措置方法: 本剤の作用を減弱するおそれがある。

機序・危険因子: アルミニウムを含有する制酸剤は本剤を吸着し本剤の吸収を阻害するおそれがある。

④薬剤名等: 脂質低下剤(クロフィブラート等)

臨床症状・措置方法: 本剤をコレステロール胆石溶解の目的で使用する場合は本剤の作用を減弱するおそれがある。

機序・危険因子: クロフィブラートは胆汁中へのコレステロール分泌を促進するためコレステロール胆石形成が促進されるおそれがある。

4.3.2.2.

硫酸アタザナビル(レイアタツツカプセル[®])の併用注意薬は以下である(添付文書より)。

①薬剤名等: ジダノシン(緩衝剤が処方されている錠剤)

臨床症状・措置方法: 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 Cmax、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。

機序・危険因子: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。

②薬剤名等:ピリアード

臨床症状・措置方法: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、アタザナビル 300mg、リトナビル 100mg、ピリアード 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ピリアードの使用は推奨されない。

機序・危険因子:本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

③薬剤名等:エファビレンツ

臨床症状・措置方法:本剤 300mg、リトナビル 100mg、エファビレンツ 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、エファビレンツの使用は推奨されない。

機序・危険因子:本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

④薬剤名等:サキナビル

臨床症状・措置方法: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。

機序・危険因子:サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。

⑤薬剤名等:リトナビル

臨床症状・措置方法: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。

機序・危険因子:本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

⑤薬剤名等:制酸剤、緩衝作用を有する薬剤

臨床症状・措置方法: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。

機序・危険因子:本剤の吸収が抑制されるおそれがある。

⑥薬剤名等:H2 受容体拮抗剤

臨床症状・措置方法: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。H2 受容体拮抗剤の影響を減少させるために本剤と H2 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。

機序・危険因子: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。

⑦薬剤名等:アミオダロン、キニジン、リドカイン、三環系抗うつ薬

臨床症状・措置方法: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。

機序・危険因子:これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

⑧薬剤名等:ワルファリン

臨床症状・措置方法: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。

機序・危険因子:ワルファリンの血中濃度が上昇するおそれがある。

⑨薬剤名等:ジルチアゼム

臨床症状・措置方法:本剤(400mg1 日 1 回)とジルチアゼム(180mg1 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。

機序・危険因子: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。

⑩薬剤名等:フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、ベラパミル

臨床症状・措置方法: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。

機序・危険因子:これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

⑪薬剤名等:シルденаフィル

臨床症状・措置方法:シルдена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денаフィルを併用する場合には、シルдена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。

機序・危険因子:シルденаフィルの血中濃度が上昇するおそれがある。

⑫薬剤名等:アトルバスタチン

臨床症状・措置方法: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。

機序・危険因子:アトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。

⑬薬剤名等:シクロスポリン、タクロリムス

臨床症状・措置方法: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。

機序・危険因子:これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

⑭薬剤名等:クラリスロマイシン

臨床症状・措置方法:本剤(400mg1 日 1 回)とクラリスロマイシン(500mg1 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 Mycobacterium avium 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。

機序・危険因子: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。

⑮薬剤名等: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

臨床症状・措置方法:本剤(400mg1 日 1 回)とエチニルエストラジオール(0.035mg1 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。

機序・危険因子: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。

⑯薬剤名等: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

臨床症状・措置方法: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。

機序・危険因子: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。

4.3.2.3

リトナビル(ノービアソフトカプセル[®])の併用注意薬は以下である(添付文書より)。

本剤は肝チトクローム P450(CYP3A)と強い親和性を示し、他の薬剤(特に CYP3A で代謝される薬剤)の代謝を競合的に阻害し、血中濃度を上昇させる可能性が高い。さらに、本剤の連用により肝チトクローム P450 の各種アイソザイムを誘導する可能性もある。本剤は主に肝チトクローム P450(CYP3A)で代謝されるが、他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤投与による治療中に新たに他剤を併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど、用量に留意して慎重に投与すること。

- ①クエン酸フェンタニル
- ②リドカイン
- ③エリスロマイシン
- ④カルバマゼピン
- ⑤イトラコナゾール
- ⑥ケトコナゾール
- ⑦ミコナゾール
- ⑧キニーネ
- ⑨カルシウム拮抗剤(ベシル酸アムロジピン、塩酸ジルチアゼム、フェロジピン、塩酸ニカルジピン、
- ⑩クエン酸タモキシフェン
- ⑪クエン酸トレミフェン
- ⑫メシル酸プロモクリプチン
- ⑬シンバスタチン
- ⑭アトルバスタチン
- ⑮ロバスタチン(国内未発売)
- ⑯クラリスロマイシン
- ⑰シクロスポリン
- ⑱タクロリムス水和物
- ⑲デキサメタゾン
- ⑳クエン酸シルデナフィル
- ㉑ワルファリンカリウム
- ㉒ゲフィチニブ
- ㉓塩酸イリノテカン
- ㉔アルプラゾラム

臨床症状・措置方法:これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、十分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずること。

機序・危険因子:本剤が CYP3A におけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。

- ㉕プロピオン酸フルチカゾン
- ㉖ブデソニド

臨床症状・措置方法:これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とプロピオン酸フルチカゾンとの併用において、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。

機序・危険因子:本剤が CYP3A におけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。

㉗塩酸ロペラミド

臨床症状・措置方法:ロペラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。

㉘テオフィリン

㉙エチニルエストラジオール

㉚エストラジオール

臨床症状・措置方法:これら薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。これら薬剤の増量が必要となる場合がある。

機序・危険因子:本剤がこれら薬剤の肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている。

㉛リファンピシン

臨床症状・措置方法:本剤の血中濃度が減少するおそれがある。

機序・危険因子:リファンピシンが CYP3A を誘導するためと考えられている。

㉜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

臨床症状・措置方法: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。

機序・危険因子: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。

㉝フルコナゾール

㉞ホスフルコナゾール

㉟キヌプリステン・ダルホプリステン

臨床症状・措置方法:本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

機序・危険因子:これら薬剤が CYP3A における本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。

㊱ジスルフィラム、シアナミド、メロニダゾール等のジスルフィラム様作用を有する薬剤

臨床症状・措置方法:ジスルフィラムあるいはシアナミド-アルコール反応を起こすおそれがある。

機序・危険因子:本剤がエタノール 12%を含有するため。

㊲タバコ

臨床症状・措置方法:喫煙により本剤の AUC が減少するおそれがある。

㊳ジダノシン(腸溶性カプセル剤を除く)

臨床症状・措置方法:ジダノシンは pH 調整剤が処方されており、本剤と併用した場合、胃内 pH の上昇により本剤の溶出性が低下するため、本剤との投与間隔を 2.5 時間以上あけること。

㊴ジドブジン

臨床症状・措置方法:本剤との併用によりジドブジンの Cmax 及び AUC がそれぞれ減少するとの報告がある。

㊵ネビラピン

臨床症状・措置方法:本剤の血中濃度が減少するおそれがある。

機序・危険因子:ネビラピンが CYP3A を誘導するためと考えられている。

㊶エファピレンツ

臨床症状・措置方法:本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるため、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。

④ デラビルジン

臨床症状・措置方法:本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

機序・危険因子:デラビルジンが本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。

④ ジゴキシン

臨床症状・措置方法:本剤との併用において、ジゴキシンの血中濃度が有意に増加したとの報告がある。本剤とジゴキシンを併用する際は、ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。

④ 塩酸トラゾドン

臨床症状・措置方法:トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、めまい、低血圧、失神を起こす可能性があるため、本剤と併用する場合は、患者の状態に注意し、必要に応じて塩酸トラゾドンの減量等を考慮すること。

機序・危険因子:本剤が CYP3A におけるトラゾドンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。

④ 他の HIV プロテアーゼ阻害剤(メシル酸サキナビル、硫酸インジナビル、メシル酸ネルフィナビル、アンプレナビル、アタザナビル等)

臨床症状・措置方法:これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤との併用により、メシル酸サキナビルの Cmax が 20 倍以上、AUC が 50 倍以上、インジナビルの Cmax 及び AUC が 3~4 倍、ネルフィナビルの Cmax が 1.5 倍、AUC が 2.5 倍に上昇するとの報告がある。

機序・危険因子:本剤が CYP3A によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。

5. 本試験で用いる基準・定義

5.1 血液検査

5.1.1 総ビリルビン

一般臨床検査として測定する。臨床検査の施行については、各施設あるいは検査センターなど場所を問わない。有害事象の判断には各施設の基準値を用いる。ウルソデオキシコール酸投与前の総ビリルビン値は登録前直近3回の検査値を使用する。ただし、アタザナビル(リトナビル併用)開始後24週以降の検査値でなければならない。

5.1.2 CD4リンパ球数

CD4値はフローサイトメトリー法にて測定。測定場所は、各施設および検査センターなどの場所を問わない。

5.1.3 HIV-RNA量

HIV-RNA量は高感度PCR法(ロッシュ社・アンプリコアモニター法)を用い、50 copies/ml未満のウィルスコントロールを目標とする。測定場所は、各施設および検査センターなどの場所を問わない。

5.1.4 アタザナビル血中濃度

国立病院機構名古屋医療センターにおいて一括測定する。

5.1.5 その他の血液検査

本試験で用いる臨床検査の施行については、各施設および検査センターなど場所を問わない。有害事象の判断には各施設の基準値を用いる。

5.2 患者選択基準

5.2.1 臨床試験への参加を任意で同意した症例

参加者の同意は文書で確認する。

5.2.2 20歳以上

医療記録から算定する。

5.2.3 アタザナビルを開始する前の総ビリルビン値が正常範囲内であった症例

アタザナビル開始前の総ビリルビン値が正常範囲内であった症例、またはアタザナビルを含む抗HIV療法に変更する前の総ビリルビン値が正常範囲内であった症例。他院のデータも使用可とする。

5.2.4 アタザナビルの服用によって総ビリルビン値が2.0mg/dl以上となった症例

アタザナビル投与前から24週以降の検査値のうち、登録前直近3回の平均値を用いる。各施設での測定値を用いる。

5.2.5 登録前の直近(15週以内)のHIV-RNA量が検出限界以下で、今後6ヶ月以上現在の治療薬が継続できると見込まれる症例

HIV-RNA 量が検出限界以下とは 50 copies/ml 未満とする。参加後 6 ヶ月以上の見込みに関しては担当医の判断とする。

5.2.6 1日3回のウルソデオキシコール酸を12週間、確実に服薬できると見込まれる症例
担当医の判断による。

5.2.7 パフォーマンススコア 70%未満

パフォーマンススコアは、Karnofsky Performance Scale で判定する。

Karnofsky Performance Scale	
100%	正常、臨床症状なし
90%	軽い臨床症状あるが、正常の活動可能
80%	かなり臨床症状あるが、努力して正常の活動可能
70%	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能
60%	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要
50%	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
40%	動けず、適切な医療および看護が必要
30%	全く動けず、入院が必要だが死はさしさまっていない
20%	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要
10%	死期が切迫している
0%	死

5.2.8 AST、ALT が正常上限の 2.5 倍以上である症例
各施設での測定値で判定する。

5.2.9 劇症肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変の症例

劇症肝炎患者、HBV・HCV 患者、アルコール性肝炎患者、肝硬変患者。

担当医が臨床的に判断する。

5.2.10 クレアチニンが 1.5mg/dl 以上の腎障害がある症例
各施設での測定値で判定する。

5.2.11 HIV 感染症以外の重篤な疾患の合併がない症例
担当医が臨床的に判断する。

5.2.12 完全胆道閉塞のある症例

担当医が臨床的に判断する。

5.2.13 胆管に胆石がある症例

担当医が臨床的に判断する。

5.2.14 重篤な隣疾患のある症例

担当医が臨床的に判断する。

5.2.15 消化性潰瘍のある症例

担当医が臨床的に判断する。

5.2.16 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性がある女性

本人の自己申告による。

5.3 受診スケジュール

検査、診察のスケジュールは規定された受診日の前後2週間を許容する。

6. 登録

6.1 登録の手順

本研究の登録は、症例登録票(CRF-1)を用いて確認する。症例登録票(CRF-1)に必要な事項をすべて記入の上、データセンターに送付する(FAXも可)。データセンターは、症例登録票(CRF-1)により患者基本情報(施設コード・参加者コード・院内ID)と選択基準を確認することで登録を行い、施設に「登録完了票」と「外来受診スケジュール」を送付(FAXも可)する。施設側は、データセンターから送付された「登録完了票」を受け取り、参加者の「登録番号」を確認して手続きを完了する。

患者登録の連絡先と受付時間

データセンター: 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

患者選択基準に関する問い合わせ先

研究事務局: 立川夏夫

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

6.2 登録に際しての注意事項

登録の際には、症例登録票(CRF-1)を必ずデータセンターに送付する(FAXも可)。

- プロトコール治療開始後の登録は受け付けない。
症例登録票(CRF-1)の送付のみでは、ウルソデオキシコール酸投与は開始できない。施設側の担当医は、データセンターより送付された「登録完了票」の「登録番号」を確認した後に、ウルソデオキシコール酸を開始する。※「登録完了票」の送付以前の内服は、プロトコールの逸脱例とみなされる。
- 症例登録票(CRF-1)の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録を受け付けない。
- 一度登録された患者が、登録を取消される(データベースからの抹消)ことはない。重複登録の場合には、いかなる場合にも初回の登録情報(登録番号)を採用する。
- 誤登録・重複登録が判明した際には、速やかにデータセンターへ連絡する。

7. 治療計画と治療中止基準

7.1 試験実施スケジュール

- 1)試験実施の前提:アタザナビル/リトナビルを含む抗 HIV 療法を 12 ヶ月以上継続
- 2)スクリーニング:総ビリルビン値は、上記抗 HIV 療法開始後 24 週以降かつ登録前直近 3 回の値をスクリーニングデータとする。HIV-RNA 量、他の臨床検査値は登録前 15 週以内の直近値をスクリーニングデータとする。
- 3)登録～ウルソデオキシコール酸投与開始まで:6 週間以内

7.2 検査スケジュール

ウルソデオキシコール酸投薬開始後、4 週間毎に 3 回の一般臨床検査および HIV 治療の評価検査を実施する。12 週間のウルソデオキシコール酸投与終了後も、4 週間毎に 3 回、一般臨床検査および HIV 治療の評価検査を行う。ウルソデオキシコール酸の投与開始後 4 週目の受診時には、アタザナビルの薬剤血中濃度を測定するための採血を実施する。予定された診察、検査スケジュール以外でも、医師が必要と認めた場合は診察、検査を行う。
※「9.2.4 臨床検査スケジュール表」を参照。

7.3 治療中止基準

総ビリルビン値を除き、すべての検査値が巻末の有害事象表のグレード 3 以上になった場合には、ウルソデオキシコール酸の投与は中止する。総ビリルビン値が、正常上限の 5 倍以上になった場合には、アタザナビルの投与も中止する(他の抗 HIV 薬への変更は可)。主治医の判断で投与の再開は可能とするが、再びすべての検査値がグレード 3 以上になった場合には、ウルソデオキシコール酸の投与を中止する。

臨床症状についてはグレード表を用いて判断するが、休薬、中止の判断は担当医に委ねる。

8. 予期される有害反応・有害事象

8.1 有害反応・有害事象の評価

試験を開始した後、臨床的に問題となる有害事象が発現した場合には、その内容、発現日、程度、重篤度、処置、転帰（転帰確認日）および投与薬剤との因果関係等を症例報告票に記載する。報告方法等については、「11. 有害事象の報告」の項に記載する。

8.2 予期される有害反応

8.2.1 ウルソデオキシコール酸の有害事象

ウルソ[®]とアタザナビル[®]の併用により有害事象が増えることは予見されない。しかし以下に可能性のある有害事象を示す。

（添付文書より）

8.2.1.1 副作用等発現状況の概要

総症例数 6,495 例中 336 例(5.17%)467 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 176 件(2.71%)、そう痒 25 件(0.38%)、腹痛 24 件(0.37%)、悪心 23 件(0.35%)、発疹 21 件(0.32%)、便秘 20 件(0.31%)、胃不快感 19 件(0.29%)、胸やけ 16 件(0.25%)、嘔吐 8 件(0.12%)、食欲不振 8 件(0.12%)、AST(GOT)上昇 8 件(0.12%)、ALT(GPT)上昇 8 件(0.12%)等であった。

8.2.1.2 重大な副作用

間質性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8.2.1.3 その他の副作用

1. 消化器 1～5%未満

下痢

2. 消化器 0.1～1%未満

悪心、食欲不振、便秘、胸やけ、嘔吐、胃不快感、腹痛、腹部膨満

3. 過敏症 0.1～1%未満

そう痒、発疹

4. 過敏症 0.1%未満

蕁麻疹等

5. 過敏症頻度不明

紅斑(多形滲出性紅斑等)

6. 肝臓 0.1～1%未満

AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇

7. 肝臓頻度不明

ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇

8. その他 0.1%未満

全身けん怠感、めまい、白血球減少

8.2.2 アタザナビルの有害事象

ウルソデオキシコール酸の併用によりアタザナビルの有害事象が増えることは予見されない。

しかし以下に可能性のある有害事象を示す。

8.2.2.1 アタザナビルの副作用等発現状況の概要(添付文書より)

(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は、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。

8.2.2.2 アタザナビルの重大な副作用

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。

8.2.2.3 その他の副作用

1. 全身症状 3%以上

頭痛(14%)、背部痛(6%)、発熱(5%)、疼痛(3%)、疲労(3%)

2. 全身症状 3%未満

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、けん怠感、蒼白、末梢性浮腫、光線過敏、多汗

3. 循環器 3%未満

心停止、心ブロック、高血圧、心筋炎、動悸、失神、血管拡張

4. 消化器 3%以上

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%)

5. 消化器 3%未満

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、膵炎、消化性潰瘍

6. 肝臓 3%以上

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%)

7. 肝臓 3%未満

無胆汁症、肝炎、肝腫大、肝脾腫大、肝臓細胞障害、脂肪肝

8. 内分泌 3%未満

男性生殖能低下

9. 血液 3%以上

好中球減少(7%)、ヘモグロビン減少(5%)

10. 血液 3%未満

斑状出血、紫斑

11. 代謝・栄養 3%以上

リポジストロフィー(8%)

12. 代謝・栄養 3%未満

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

13. 筋骨格 3%以上

関節痛(4%)

14. 筋骨格 3%未満

骨痛、四肢痛、筋萎縮、筋痛、筋無力症、ミオパシー

15. 精神神経系 3%以上

うつ病(8%)、末梢神経障害(8%)、不眠症(3%)、浮動性めまい(3%)

16. 精神神経系 3%未満

異常な夢、歩行異常、激越、健忘、不安、錯乱、痙攣、リブドー減退、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、傾眠、自殺企図、ピクピクした動き

17. 呼吸器 3%以上

咳嗽(5%)

18. 呼吸器 3%未満

呼吸困難、しゃっくり、低酸素症

19. 皮膚 3%以上

発疹(10%)

20. 皮膚 3%未満

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

21. 感覚器 3%未満

耳炎、味覚倒錯、耳鳴

22. 泌尿器・生殖系 3%未満

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

(添付文書終了)

8.2.3 リトナビルの有害事象

ウルソデオキシコール酸の併用によりリトナビルの有害事象が増えることは予見されない。

しかし以下に可能性のある有害事象を示す。尚、添付文書に記載されている副作用・有害事象の頻度はリトナビルが800mg～1200mg内服した場合が中心である。アタザナビルと併用する場合のリトナビルは100mgであり、下記に記す頻度より少ない。

8.2.3.1 リトナビルの副作用等発現状況の概要(添付文書より)

国内での第II/III相臨床試験及び拡大臨床試験(総症例118例)において認められた主な副作用(5%以上)は以下のとおりである。

副作用等発現状況の概要の表

副作用	件数／総症例数	副作用	件数／総症例数
嘔気	33.9%	肝機能異常	11.9%
下痢	25.4%	食欲不振	11.9%
異常感覚	19.5%	味覚倒錯	7.6%
嘔吐	14.5%	CK(CPK)上昇	5.9%
口周囲感覚異常	12.7%	倦怠感	5.1%

また、血友病患者における出血事象が24.7%(発現症例数／血友病症例数)に認められた。

海外での第II及び第III相臨床試験において認められた副作用のうち頻度の高いものは、消化器障害(悪心、下痢、嘔吐、腹痛等)、口周囲感覚異常、味覚倒錯、無力症、異常感覚、頭痛等であった。(「その他の副作用」の項参照)

8.2.3.2 リトナビルの重大な副作用

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. 錯乱, 痙攣発作(頻度不明)

錯乱, 痙攣発作があらわれることがある.

2. 脱水(頻度不明)

下痢等に伴い, 脱水, 電解質異常があらわれることがある

3. 高血糖, 糖尿病(頻度不明)

高血糖, 糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがある.

4. 肝炎, 肝不全(頻度不明)

肝炎, 肝不全があらわれることがある.

5. 過敏症(頻度不明)

アナフィラキシー, 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがある.

6. 出血傾向(頻度不明)

本剤投与による治療中に, 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血友病患者で報告されているので, このような症状があらわれた場合には原疾患を考慮して, 血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと.

8.2.3.3 リトナビルのその他の副作用

次の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。()内は海外での第Ⅱ及び第Ⅲ相臨床試験において, 本剤の投与により2%以上の患者(1,033例中)に認められた副作用の発現率をあらわす。

1. 消化器(2%以上): 悪心(47.5%), 下痢(44.9%), 嘔吐(23.6%), 腹痛(11.6%), 消化不良(9.4%), 食欲不振(8.9%), 鼓腸(4.3%), 口渇(2.9%), げっぷ(2.2%), 潰瘍性口内炎(2.0%)
2. 消化器(2%未満): 便秘, 食道炎, 嚥下障害, 痔炎
3. 消化器(頻度不明): アミラーゼ上昇
4. 精神神経系(2%以上): 異常感覚(21.5%), 頭痛(15.5%), めまい(9.3%), 傾眠(5.1%), 不眠(4.3%), 不安(2.7%)
5. 精神神経系 (2%未満): 神経過敏, 倦怠感, 抑うつ, 思考異常, 末梢神経障害, 異夢, 失神, 振戦, 性欲減退, インポテンス
6. 感覚器(2%以上): 口周囲感覚異常(26.6%), 味覚倒錯(11.4%), 知覚過敏(5.1%)
7. 感覚器(2%未満): ぶどう膜炎, 視力異常, 眼痛, 嗅覚錯誤, 耳鳴
8. 感覚器(頻度不明): 網膜炎
9. 全身症状(2%以上): 無力症(22.3%), 発熱(4.8%), 疼痛(4.7%), 多汗(3.4%), 体重減少
10. 全身症状(2%未満): 悪寒, 胸痛, 背部痛, インフルエンザ様症候群
全身症状(頻度不明): 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)
11. 肝臓(2%以上): 肝機能検査異常(2.8%)
12. 肝臓(頻度不明): 胆汁うっ滞性黄疸
13. 呼吸器(2%以上): 咽頭炎(9.8%), 咳(2.0%)
14. 呼吸器(2%未満): 呼吸困難
15. 過敏症(2%以上): 発疹(7.6%), そう痒(3.8%)
16. 過敏症(2%未満): アレルギー反応
17. 循環器(2%以上): 血管拡張(8.8%)
18. 循環器(2%未満): 末梢血管障害, 末梢性浮腫, 心悸亢進, 頻脈, 低血圧
19. 代謝・栄養(2%以上): 高脂血症(4.5%)

20. 代謝・栄養(2%未満):高コレステロール血症
 21. 代謝・栄養(頻度不明):血中尿酸上昇、トリグリセライド上昇
 22. 筋骨格(2%以上):筋肉痛(2.8%)
 23. 筋骨格(2%未満):関節痛、関節症、筋力低下、筋痙直
 24. 筋骨格(頻度不明):CK(CPK)上昇
 25. 皮膚(2%以上):斑状丘疹性皮炎(2.8%)
 26. 皮膚(2%未満):皮膚乾燥、ざ瘡
 27. 血液(2%未満):白血球減少、貧血、リンパ節症、血小板減少
 28. 血液(頻度不明):好中球減少、好酸球増加
 29. 腎臓(2%未満):排尿障害、腎不全
 30. 腎臓(頻度不明):BUN 上昇、クレアチニン上昇、腎機能障害
- (添付文書終了)

9. 評価項目・臨床検査スケジュール

9.1 登録前評価項目

- アタザナビル/リトナビルを含む抗 HIV 療法の継続期間
- HIV-RNA 量(15 週以内の直前値)
- アタザナビル投与開始前の総ビリルビン値
- アタザナビル投与開始後の総ビリルビン値(投与開始後 24 週以降の検査値のうち、試験登録前直近 3 回の値)

9.2 試験期間中の検査スケジュールと評価項目

ウルソデオキシコール酸投与中は原則 4 週間毎に所定の診察と検査を行う。ただし、ウルソデオキシコール酸の投与開始後 4 週目には、アタザナビルの薬物血中濃度を測定するための採血を実施する。中止後は原則 4 週毎に 3 回所定の診察と検査を行う。体重、体温、自覚症状に関する問診、有害事象に関する観察、ウルソデオキシコール酸等の服薬状況の確認の診察は毎回行う。

9.2.1 ウルソデオキシコール酸投与前の検査項目

- アタザナビルの薬物血中濃度(ATV 内服後 6 時間以後の症例全員に実施)
- CBC、総ビリルビン、ALT、CD4 細胞数、HIV-RNA 量

9.2.2 ウルソデオキシコール酸投与中の検査項目

- アタザナビルの薬物血中濃度(投与前に測定した症例を対象に、投与開始後 4 週目に実施)
- CBC、総ビリルビン、ALT、CD4 細胞数、HIV-RNA 量

9.2.3 ウルソデオキシコール酸終了後の検査項目

- CBC、総ビリルビン、ALT、CD4 細胞数、HIV-RNA 量

9.2.4 臨床検査スケジュール表

項目		ウルソ 投与前	ウルソ 投与中	ウルソ 投与後
患者背景(年齢、性別、既往歴等)		○		
投与薬剤、服薬状況		○(ARV のみ)	○	○(ARV のみ)
臨床 所 見	体重・体温	○	○	○
	自覚症状	○	○	○
	他覚的身体所見	○	○	○
	合併症	○	○	○
血液 検 査	CBC	○	○	○
	AST、血清クレアチ ニン	○		
	ALT、総ビリルビン	○	○	○
	CD4 数、HIV-RNA 量	○	○	○
	ATV 血中濃度 ^{※1}	○ ^{※1}	○ ^{※2}	

※1:ATV 血中濃度測定は、内服後 6 時間以後の症例全員を対象とする

※2:投与中(ウルソ投与開始後 4 週目)の ATV 血中濃度測定対象者は※1の対象者と同じとする
採血にあたっては、※1 とほぼ同じ条件設定(±2 時間、併用薬剤の変更無し等)とする

10. データ収集

10.1 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる症例報告票 (Case Report Form: CRF) と提出期限は、以下の様に定める。

症例登録票	CRF-1	参加同意取得より 1 週以内
経過報告票	CRF-2	受診後 4 週以内
中止報告票	CRF-3	試験への参加中止を決定後 4 週以内
有害事象報告票	CRF-4	急送 1 次は 72 時間以内、急送 2 次と通常報告は 15 日以内
死亡報告票	CRF-5	死亡確認後 15 日以内

各症例報告票は、試験開始前にプロトコールとともに研究事務局から各施設に予定登録人数分配布される。

10.2 症例報告票 (CRF) の基準

本試験を中止された場合には、いかなる理由においても「中止報告票 (CRF-3)」をデータセンターに送付する (FAX も可)。

10.3 症例報告票 (CRF) の送付方法

すべての症例報告票 (CRF) は、データセンターへ送付する (FAX も可)。

データセンター: 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター