

資料

2.4 試験デザイン

2.4.1 試験デザイン

本試験は、アタザナビル(リトナビル併用)(ノービアソフトカプセル[®]、以下リトナビル)を含んだ抗 HIV 療法による無症候性高ビリルビン血症例におけるウルソデオキシコール酸の有効性、安全性ならびに抗 HIV 治療への影響を明らかにするための、多施設共同、単群、非ランダム化、非盲検、非対照、探索的研究である。尚、HIV 治療のガイドラインに従いアタザナビルはリトナビルを併用する。

2.4.2 対象

- 1) 本臨床試験への参加を任意で同意した症例
 - 2) 20 歳以上
 - 3) アタザナビル(リトナビル併用)を含む抗 HIV 療法を 12 ヶ月以上継続している症例
 - 4) アタザナビル(リトナビル併用)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
 - 5) アタザナビル(リトナビル併用)の服用によって総ビリルビン値が 2.0mg/dl 以上になった症例^{※1}
 - 6) 登録前の直近(15 週以内)の HIV-RNA 量が検出限界以下(RT-PCR 法の場合は 400copies/ml 未満を可とする)で、今後 6 ヶ月以上現在の治療薬が継続できるとみこまれる症例
 - 7) 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
- ※1 アタザナビル投与開始から 24 週以降の検査値のうち、登録前直近 3 回の平均値

2.4.3 治療計画

1) ウルソデオキシコール酸投与前の時期(ウルソ投与前)

参加同意が得られた時点から遡って 3 回の血液検査値を調査し、総ビリルビン値の平均が 2mg/dl 以上であることを確認する。ウルソデオキシコール酸を開始する前に、アタザナビルの血中濃度を測定するための採血を実施する。この時、アタザナビル内服後の時間を記録する。尚、この血中アタザナビル濃度を測定は、内服後 6 時間以後の症例全員に実施する。

2) ウルソデオキシコール酸の投与と観察(ウルソ投与中)

本試験登録後 6 週以内に、ウルソデオキシコール酸 600mg/日(分 3)を開始し、12 週間投与する。ウルソデオキシコール酸投与中は 4 週毎に 3 回、総ビリルビン値、HIV 治療への影響(CD4 細胞数、HIV-RNA 量)、有害事象発現の有無等を観察する。ウルソデオキシコール酸内服開始後 4 週目に、1)で血中アタザナビル濃度測定を実施した患者においては、再度、血中アタザナビル濃度測定のための採血を実施する。採血のタイミングはウルソデオキシコール酸を内服していない状態で採血した条件と等しくして採血する。この時、極端に日常生活のリズムに変化なく、食生活にも極端な変化なく、併用薬剤にも変更なく、最終アタザナビル内服後からの時間がほぼ等しい(±2 時間)条件で採血する。

資料

3)ウルソデオキシコール酸投与終了後の観察(ウルソ投与終了後)

ウルソデオキシコール酸投与終了後、4週毎に3回、総ビリルビン値、HIV治療への影響(CD4細胞数、HIV-RNA量)、有害事象発現の有無等を観察する。

2.5 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

本試験に用いられるウルソデオキシコール酸(ウルソ[®]、以下ウルソデオキシコール酸)は、慢性肝炎の改善、胆石の利胆、慢性腸疾患による消化不良などに対して広く用いられ、安全性が確立された薬剤である。主な副作用は、下痢176件(2.71%)、掻痒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%)、AST上昇8件(0.12%)、ALT上昇8件(0.12%)などで、重大な副作用としては間質性肺炎があげられているが、その頻度は不明である。

試験に参加することで、通常の抗HIV療法よりも服薬の回数および錠数が増加し、また本剤による上記の消化器症状が発現する可能性がある。

一方、本剤の服用により総ビリルビン値の低下が期待され、顔面や眼球結膜の黄疸が低減することが期待される。

2.6 本試験の意義

本試験におけるアタザナビルによる無症候性高ビリルビン血症へのウルソデオキシコール酸の有用性、安全性、抗HIV治療への影響が明らかになれば、アタザナビルの継続投与の可能なケースが増えると予想される。使用できる薬剤に限界がある抗HIV療法において、この試験は大きな意義を持つものと考えられる。

2.7 付随研究と他の臨床試験への参加

2.7.1 付随研究

本臨床試験に付随する他の研究計画はない。

2.7.2 他の臨床試験への参加

本試験期間中、本試験の参加者は他の臨床試験には参加しないこととする。

資料

3. 患者選択基準

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

3.1 適格基準

- 1) 本臨床試験への参加を任意で同意した症例
- 2) 20 歳以上
- 3) アタザナビル(リトナビル併用)を含む抗 HIV 療法を 12 ヶ月以上継続している症例
- 4) アタザナビル(リトナビル併用)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
- 5) アタザナビル(リトナビル併用)の服用によって総ビリルビン値が 2.0mg/dl 以上になった症例^{※1}
- 6) 登録前の直近(15 週以内)の HIV-RNA 量が検出限界以下(RT-PCR の場合は 400copies/ml を可とする)で、今後 6 ヶ月以上現在の治療薬が継続できるとみこまれる症例
- 7) 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

※1 アタザナビル投与開始から 24 週以降の検査値のうち、登録前直近 3 回の平均値

3.2 除外基準

- 1) パフォーマンススコアが 70%未満である症例
- 2) AST、ALT が正常上限の 2.5 倍以上である症例
- 3) クレアチニンが 1.5mg/dl 以上である症例
- 4) 劇症肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変の症例
- 5) 完全胆道閉塞がある症例
- 6) 胆管に胆石がある症例
- 7) 重篤な膵疾患がある症例
- 8) 消化性潰瘍がある症例
- 9) HIV 感染症以外の重篤な疾患の合併がある症例
- 10) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性がある女性

資料

4. 薬剤情報

ここでは薬剤情報の主なものを記述している。最新の薬剤添付文書も必ず参照のこと。
 (医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp>)

4.1 試験薬剤

本試験では、アタザナビル/リトナビルを含む抗 HIV 薬を内服している症例に対し、デオキシコール酸(ウルソ[®])、リトナビル(ノービアソフトカプセル[®])を使用する。

(1)ウルソデオキシコール酸

製品名:ウルソ[®]錠 100mg

販売会社:三菱ウェルファーマ株式会社

略号:UDCA

成分、含有量、剤形:1錠中にウルソデオキシコール酸 100mg 含有する白色・素錠

識別コード:④ 235

薬価:14.30 円/錠(1日量で 85.8 円に相当する。)

(2)硫酸アタザナビル

製品名:レイアタツツ[®]カプセル 150mg

販売会社:プリストル・マイヤーズ株式会社

略号:ATV

成分、含有量、剤形:1カプセル中、アタザナビル 150mg を含有する 1号カプセル

識別コード:①BMS150mg(白色字)、3624(青色字)

薬価:568.70 円/カプセル

(3)リトナビルカプセル

製品名:ノービア[®]ソフトカプセル 100mg

販売会社:大日本製薬株式会社(輸入元:アボット ジャパン株式会社)

略号:RTV

成分、含有量、剤形:1カプセル中にリトナビル 100mg を含有する白色・長楕円の軟カプセル

識別コード:㊦ DS100

薬価:125.20 円/カプセル

資料

4.2 用法・用量

ウルソデオキシコール酸(ウルソ[®])は1日600mg、硫酸アタザナビル(レイアタツツカプセル[®])は1日300mg、リトナビル(ノービアソフトカプセル[®])は1日100mgとする。

ウルソデオキシコール酸の投与量に関しては記述すべきことがある。本来ウルソデオキシコール酸には「慢性肝疾患における肝機能の改善」という保険適応がある。本研究も「アタザナビルに伴う慢性肝疾患(即ち高ビリルビン血症)における肝機能の改善」と位置づけることは可能である。しかし、この際の1日使用量は150mgである。数例の経験からは1日150mgでは高ビリルビン血症の改善は弱いのもであった。1日使用量は600mgに増量後に高ビリルビン血症の強い改善が認められている。このため今回の臨床研究において、ウルソデオキシコール酸の1日使用量は600mg(分3)とする。尚、ウルソデオキシコール酸の1日使用量600mgが保険として認められている疾患は「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」と「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」と「C型慢性肝疾患における肝機能の改善」である。尚、ウルソ錠100mgの価格は14.3円であり1日量で85.8円に相当する。

4.3 併用禁忌薬・併用注意薬

4.3.1 併用禁忌薬

4.3.1.1.

ウルソデオキシコール酸(ウルソ[®])の併用禁忌薬はない(添付文書より)。

4.3.1.2.

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

①薬剤名等:リファンピシン(アプテシン、リファジン、リマクタン等)

臨床症状・措置方法: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。

機序・危険因子: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。

②薬剤名等:塩酸イリノテカン

臨床症状・措置方法:塩酸イリノテカンの副作用を増強することがある。

機序・危険因子: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。

③薬剤名等:ミダゾラム(ドルミカム)、トリアゾラム(ハルシオン等)

臨床症状・措置方法: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。

機序・危険因子:チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。

④薬剤名等:塩酸ペプリジル(ペプリコール)

臨床症状・措置方法: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。

機序・危険因子:チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。

資料

- ⑤薬剤名等：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）

臨床症状・措置方法：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。

機序・危険因子：チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。

- ⑥薬剤名等：シサプリド（アセナリン等）、ピモジド（オーラップ）

臨床症状・措置方法：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。

機序・危険因子：チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。

- ⑦薬剤名等：シンバスタチン（リポバス等）

臨床症状・措置方法：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。

機序・危険因子：チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。

- ⑧薬剤名等：インジナビル

臨床症状・措置方法：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。

機序・危険因子：チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。

- ⑨薬剤名等：プロトンポンプ阻害剤、オメプラゾール等

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。

機序・危険因子：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。

4.3.1.3

リトナビル（ノービアソフトカプセル®）の併用禁忌薬は以下である（添付文書より）。

- ①薬剤名等：硫酸キニジン（硫酸キニジン）

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。

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。

- ②薬剤名等：塩酸ペプリジル（ペプリコール等）

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。

資料

③薬剤名等：酢酸フレカイニド（タンボコール）

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。

④薬剤名等：塩酸プロパフェノン（プロノン）

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。

⑤薬剤名等：塩酸アミオダロン（アンカロン）

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。

⑥薬剤名等：ピモジド（オーラップ）

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。

⑦薬剤名等：ピロキシカム（フェルデン等）

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。

⑧薬剤名等：アンピロキシカム（フルカム）

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。

⑨薬剤名等：酒石酸エルゴタミン（カフェルゴット等）

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。

⑩薬剤名等：メシル酸ジヒドロエルゴタミン（ジヒデルゴット等）

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。

資料

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：臭化水素酸エルトリブタン（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ため併用しないこと。

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ため併用しないこと。

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ため併用しないこと。

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ため併用しないこと。

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：リファブチン（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ため併用しないこと。

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ため併用しないこと。

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ため併用しないこと。

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ため併用しないこと。

資料

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: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ため併用しないこと。

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。

⑳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ため併用しないこと。

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。

㉑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ため併用しないこと。

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ため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)

資料

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 C_{max} 、 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 、 C_{min} 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

資料

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 C_{max} 、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：シルデナフィル

臨床症状・措置方法：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。

機序・危険因子：シルデナ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 C_{max} 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

資料

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テン
- 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

資料

⑳クエン酸シルдена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アルブラゾラム

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業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キヌプリスチン・ダルホプリスチン

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、メトロナ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。

資料

機序・危険因子:本剤がエタノール 12%を含有するため。

⑩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。

⑪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。

⑫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。

⑬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。

⑭エファビレンツ

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。

⑮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。

⑯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。

⑰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。

⑱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、アンブレナビル、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 倍以上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。

資料

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・アンブリコアモニター法)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。2008年4月以降は、検査方法の変更に伴い、リアルタイムPCR法を用い、40 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。

資料

5.2.4 アタザナビル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

アタザナビル投与開始から 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(RT-PCR 法の場合は 400copies/ml を可とする)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せていない
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。

資料

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 重篤な膵疾患のある症例
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。

資料

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

FAX: 03-5273-6483

土日・祝日の場合は、登録後の事務局からの連絡は翌稼働日となる。

患者選択基準に関する問い合わせ先

研究事務局: 岡 慎一

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

TEL: 03-5273-5193 FAX: 03-5273-5193

E-mail: oka@imcj.hosp.go.jp

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。

資料

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、休業、中止の判断は担当医に委ねる。

資料

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[®]とアタザナビルと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