

貯法：室温保存  
有効期間：36ヵ月

可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤

リオシグアト錠

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

**アデムパス<sup>®</sup>錠 0.5mg**  
**アデムパス<sup>®</sup>錠 1.0mg**  
**アデムパス<sup>®</sup>錠 2.5mg**

Adempas tablets 0.5mg/1.0mg/2.5mg



	承認番号	販売開始
錠0.5mg	22600AMX00013000	2014年4月
錠1.0mg	22600AMX00014000	2014年4月
錠2.5mg	22600AMX00015000	2014年4月

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

D9

**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.3 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者[9.3.1参照]
- 2.4 重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス15mL/min未満)のある又は透析中の患者[9.2.1、16.6.2参照]
- 2.5 硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等)を投与中の患者[10.1、16.7.1参照]
- 2.6 ホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害剤を投与中の患者[10.1、16.7.2参照]
- 2.7 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ボリコナゾール)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、ロピナビル・リトナビル、インジナビル、アタザナビル、サキナビル)、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者[10.1、16.7.3参照]
- \* 2.8 可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬(ベルイシグアト)を投与中の患者[10.1参照]

販売名	アデムパス錠 0.5mg	アデムパス錠 1.0mg	アデムパス錠 2.5mg
直径	6mm	6mm	6mm
厚さ	2.8mm	2.8mm	2.8mm
質量	87.5mg	87.5mg	87.5mg
識別コード	R 0.5	R 1	R 2.5

**4. 効能又は効果**

- 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血拴塞栓性肺高血圧症
- 肺動脈性肺高血圧症

**5. 効能又は効果に関連する注意(効能共通)**

- 5.1 本剤の使用にあたっては、最新の慢性血拴塞栓性肺高血圧症又は肺動脈性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。  
(肺動脈性肺高血圧症)
- 5.2 肺動脈性肺高血圧症のWHO機能分類クラスIVにおける有効性及び安全性は確立していない。

**6. 用法及び用量**

**用量調節期**

通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg1日3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95mmHg以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5mg1日3回までとする。収縮期血圧が95mmHg未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

**用量維持期**

用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5mg1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

- 7.1 患者の状態に応じて1回1.0mg1日3回より低用量からの開始も考慮すること。[9.2.2、10.、16.6.2参照]
- 7.2 投与間隔は約6~8時間間隔とすることが望ましい。ただし、1回の服用を忘れた場合には、次の服用時刻に1回用量を服用させる。
- 7.3 3日間以上投与が中断した場合、再開時には、開始時の用量を考慮し、「6.用法及び用量」に従い用量調節を行う。

**3. 組成・性状**

**3.1 組成**

販売名	アデムパス錠 0.5mg	アデムパス錠 1.0mg	アデムパス錠 2.5mg
有効成分	1錠中リオシグアト0.5mg含有	1錠中リオシグアト1.0mg含有	1錠中リオシグアト2.5mg含有
添加剤	結晶セルロース、クロスポビドン、ヒプロメロース、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、酸化チタン		
	-	黄色三二酸化鉄	黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

**3.2 製剤の性状**

販売名	アデムパス錠 0.5mg	アデムパス錠 1.0mg	アデムパス錠 2.5mg
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	白色	微黄色	赤橙色
外形			

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合には、肺静脈閉塞性疾患との関連性を疑い、投与を中止すること。[9.1.3参照]
- 8.2 本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用を有している。本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態(降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等)にあるかどうかを十分検討すること。
- 8.3 臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.4 特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症を対象とした国際共同試験において、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して重篤な有害事象及び死亡が多く認められた。間質性肺病変に伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する場合は、間質性肺疾患の治療に精通した専門医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。[15.1参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 抗凝固療法中の患者

気道出血が起こる可能性が高くなるため、咯血が起こりやすく、重篤で致命的な咯血の危険性が高まる可能性がある。患者ごとに本剤投与のリスク・ベネフィットを定期的に評価すること。[11.1参照]

#### 9.1.2 投与前の収縮期血圧が95mmHg未満の患者

過度の血圧低下が起こるおそれがある。本剤の投与に際しては、患者における治療上のリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること。国際共同第Ⅲ相試験では除外されている。

#### 9.1.3 肺静脈閉塞性疾患の患者

本剤を投与しないことが望ましい。心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。[8.1参照]

#### 9.1.4 喫煙者

禁煙させることが望ましい。非喫煙者に比べて本剤の血漿中濃度が低下する。[16.6.1参照]

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の患者

クレアチニン・クリアランス15mL/min未満の患者又は透析中の患者には投与しないこと。血中濃度が著しく上昇するおそれがある。国際共同第Ⅲ相試験では除外されている。[2.4、16.6.2参照]

#### 9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者

クレアチニン・クリアランス15～80mL/min未満の患者では血中濃度が上昇する。[7.1、16.6.2参照]

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害患者

Child-Pugh分類Cの患者には投与しないこと。血中濃度が著しく上昇するおそれがある。国際共同第Ⅲ相試験では除外されている。[2.3参照]

#### 9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害患者

Child-Pugh分類A又はBの患者では血中濃度が上昇する。[16.6.3参照]

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に以下について説明及び指導し、必要に応じて妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。[9.5参照]

・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼす危険性があること。

・本剤の服用開始後は確実な避妊法を用いること。

・妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、直ちに医師に連絡すること。

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験において、ラットで心室中隔欠損、骨化遅延(胸骨分節)及び全胚吸収がヒトの8.1倍の全身曝露量で発現することが報告されている<sup>1)</sup>。また、ウサギで流産及び全胚吸収がそれぞれヒトの3.8倍及び12.6倍の全身曝露量で発現することが報告されている<sup>2)</sup>。[2.2、9.4参照]

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット、経口投与)で乳汁中に投与量の2.2%が移行することが報告されている<sup>3)</sup>。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

血中濃度の上昇が認められている。[16.6.4参照]

## 10. 相互作用

本剤は、主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3Aにより代謝される。本剤はP-糖タンパク/乳癌耐性タンパク(P-gp/BCRP)の基質であるため、これらの阻害薬若しくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。また、本剤及び主代謝物M-1はCYP1A1阻害作用がある(*in vitro*)。[7.1参照]

### 10.1 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
硝酸剤及びNO供与剤 ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコラズンジル等 [2.5、16.7.1参照]	本剤単回投与後にニトログリセリンを舌下投与したときに、プラセボ投与に比べて有意な収縮期血圧の低下が認められている。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強する。
PDE5阻害剤 シルденаフィルクエン酸塩(バイアグラ、レバチオ) タダラフィル(シアリス、アドシルカ、ザルティア) バルденаフィル塩酸塩水和物(レビトラ) [2.6、16.7.2参照]	症候性低血圧を起こすことがある。	細胞内cGMP濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール(イトリゾール)、ボリコナゾール(ブイフェンド) [2.7、16.7.3参照]	ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用により本剤のAUCが150%増加し、Cmaxは46%上昇した。また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下した。	複数のCYP分子種(CYP1A1、CYP3A等)及びP-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。

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 リトナビル (ノービア) ロピナビル・リトナビル(カレトラ) インジナビル(クリキシパン) アタザナビル(レイアタツ) サキナビル(インビラーゼ) [2.7、16.7.3参照]	ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用により本剤のAUCが150%増加し、Cmaxは46%上昇した。また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下した。	複数のCYP分子種(CYP1A1、CYP3A等)及びP-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル(ヴィキラックス) [2.7、16.7.3参照]	ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用により本剤のAUCが150%増加し、Cmaxは46%上昇した。また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下した。	複数のCYP分子種(CYP1A1、CYP3A等)及びP-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。
* 可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬 ベルイシグアト(ベリキューボ) [2.8参照]	症候性低血圧を起こすおそれがある。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

## 10.2 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
CYP1A1阻害剤 エルロチニブ、ゲフィチニブ	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP1A1阻害薬との併用には注意すること。	CYP1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。
CYP1A1で代謝される薬剤 イストラデフィリン、グラニセトロン、エルロチニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤及びM-1のCYP1A1阻害によりこれら薬剤のクリアランスが低下する。
シクロスポリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いP-gp/BCRP阻害薬との併用には注意すること。	P-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤等 [16.7.4参照]	水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤との併用により本剤のAUCが34%減少し、Cmaxは56%低下した。制酸剤は本剤投与後1時間以上経過してから服用させること。	消化管内pHの上昇により本剤のバイオアベイラビリティが低下する。
CYP3A阻害剤 クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ネルフィナビル等 [16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP3A阻害薬との併用には注意すること。	CYP3A阻害により本剤のクリアランスが低下する。
ボセンタン [16.7.5参照]	ボセンタンを併用した肺動脈性肺高血圧症患者において、本剤のAUCが27%減少した。	CYP3Aの誘導により本剤のクリアランスが上昇する。
CYP3A誘導薬 フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、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)含有食品等	強いCYP3A誘導薬との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A誘導により本剤のクリアランスが上昇する。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

11.1.1 喀血(0.2%)、肺出血(頻度不明)  
[9.1.1参照]

### 11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10% 未満	1% 未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、浮動性めまい			
感覚器		鼻閉	鼻出血	
消化器	消化不良	悪心、胃・腹部痛、下痢、嘔吐、胃食道逆流、便秘、嚥下障害、胃炎、腹部膨満		胃腸炎
循環器		低血圧、動悸、潮紅、失神		
呼吸器		呼吸困難		
血液		貧血		
その他		末梢性浮腫、疲労、顔面浮腫		

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

過度の血圧低下等が起こる可能性がある。

#### 13.2 処置

特異的な解毒薬はない。また、本剤はタンパク結合率が高いので、血液透析による除去は期待できない。

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

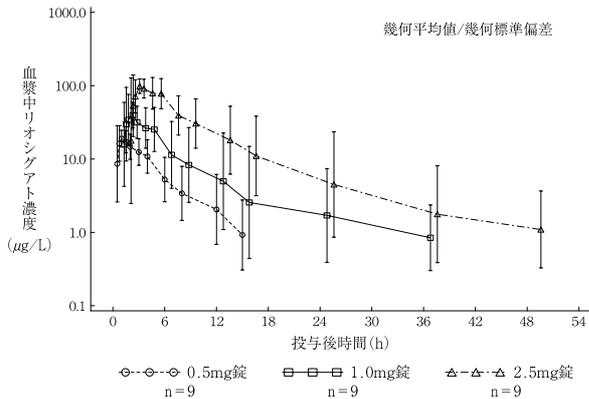
適応外であるが、特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症患者147例を対象とした国際共同プラセボ対照比較試験において、プラセボ投与群に比較して本剤投与群では重篤な有害事象及び死亡が多く認められ、試験が早期に中止された。主要投与期(二重盲検下)では、重篤な有害事象は本剤投与群で73例中27例(37.0%)、プラセボ投与群で74例中17例(23.0%)、死亡は本剤投与群で73例中8例(11.0%)、プラセボ投与群で74例中3例(4.1%)認められた。長期継続投与期(二重盲検期及び非盲検期)では、重篤な有害事象は本剤投与継続群で32例中12例(37.5%)、プラセボから本剤への切替え群で38例中21例(55.3%)、死亡は本剤投与継続群で32例中1例(3.1%)、プラセボから本剤への切替え群で38例中8例(21.1%)認められた。[8.4参照]

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性27例に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、血漿中リオシグアト濃度は投与1~1.5時間後にピークに達し、Cmax及びAUCは用量に応じて増加した<sup>4)</sup>。



投与量	Cmax (µg/L)	tmax* (h)	AUC (µg·h/L)	t1/2 (h)
0.5mg	22.9/31.5	1.0 (0.5-1.5)	106/56.4	4.15/46.1
1.0mg	49.7/23.6	1.0 (0.5-1.5)	272/101	6.33/86.4
2.5mg	126/17.1	1.5 (0.75-4.0)	824/70.9	7.59/47.2

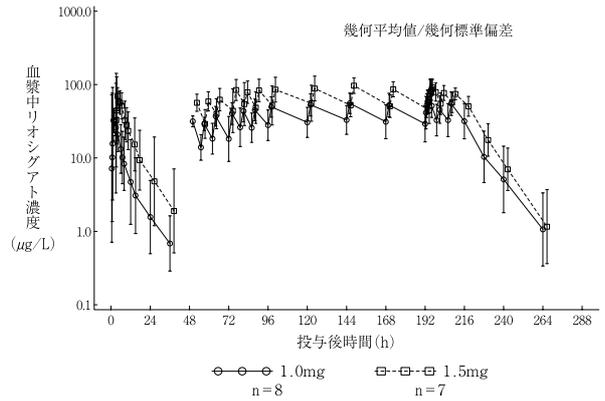
幾何平均値/幾何CV%

※：中央値(範囲)

##### 16.1.2 反復投与

日本人健康成人男性15例に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与したとき、血漿中リオシグアト濃度は、投与開始7日後までに定常状態に達した。定常状態にお

けるCmaxは初回投与に比べて1.18~1.25倍増加したが、AUCはほとんど変動しなかった<sup>5)</sup>。



投与量	Cmax (µg/L)	tmax* (h)	AUC(0-7) (µg·h/L)	t1/2 (h)
1.0mg 1日3回	59.9/35.8	1.50 (0.5-4.0)	325/40.3	9.69/28.7
1.5mg 1日3回	101/27.6	1.50 (0.5-4.0)	516/29.3	9.17/25.7

幾何平均値/幾何CV%

※：中央値(範囲)

#### 16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態の結果、国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者及び肺動脈性肺高血圧症患者における定常状態のAUCは、健康成人の約3倍と推定された。

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは94%であった(外国人データ)。

#### 16.2.2 食事の影響

健康成人男性23例に本剤2.5mgを高脂肪食・高カロリー食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、本剤のCmaxはおよそ35%低下したが、AUCは低下しなかった(外国人データ)。

### 16.3 分布

本剤の定常状態での分布容積は30Lである。本剤の血漿タンパク結合率は約95%であり、主に血清アルブミン及びα1-酸性糖タンパクと結合した(*in vitro*)。

### 16.4 代謝

本剤は、主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3A1によって脱メチル化され、主代謝物M-1が生成される(*in vitro*)。その後、薬理活性のないN-グルクロン酸抱合体に代謝される。肝臓及び肺において主代謝物の生成に関わるCYP1A1は、タバコの煙等に含まれる多環芳香族炭化水素によって誘導されることが報告されている。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 喫煙者

喫煙者では本剤の血漿中濃度が50~60%低下する。喫煙によって、本剤の代謝酵素であるCYP1A1が誘導されるためと考えられる<sup>6)</sup>(外国人データ)。[9.1.4参照]

#### 16.6.2 腎機能障害患者

軽度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス50~80mL/min未満)、中等度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30~50mL/min未満)、重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30mL/min未満)の非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ98%、128%、72%増加した<sup>7)</sup>(外国人データ)。[2.4、7.1、9.2.1、9.2.2参照]

#### 16.6.3 肝機能障害患者

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)の非喫煙者では、本剤の

AUCは健康成人と比べてそれぞれ72%及び62%増加した<sup>8)</sup>(外国人データ)。<sup>[9.3.2参照]</sup>

#### 16.6.4 高齢者

高齢者(65歳以上)では、全身及び腎クリアランスの低下により、若年者よりもAUCが約40%高かった<sup>9)</sup>(外国人データ)。<sup>[9.8参照]</sup>

#### 16.7 薬物相互作用

##### 16.7.1 ニトログリセリン

健康成人6例を対象としたプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験により本剤2.5mg又はプラセボ投与8及び24時間後の各時点でニトログリセリン0.4mgを舌下投与したときの薬力学的相互作用を検討した。相加的な血管拡張作用がみられ、本剤投与8時間後のニトログリセリン舌下投与時でも、プラセボ投与よりも有意な収縮期血圧の低下が認められた<sup>10)</sup>(外国人データ)。<sup>[2.5、10.1参照]</sup>

##### 16.7.2 シルденаフィルクエン酸塩

シルденаフィルクエン酸塩20mg1日3回投与により安定している肺動脈性肺高血圧症患者7例を対象として、本剤0.5mgをシルденаフィルクエン酸塩20mg投与3時間後、さらに1.0mgを2時間後に単回投与したときの肺及び全身血行動態に及ぼす影響を検討した。本剤をシルденаフィルクエン酸塩に上乗せ投与したところ、血行動態に相加的な影響が認められた<sup>11)</sup>(外国人データ)。<sup>[2.6、10.1参照]</sup>

##### 16.7.3 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)

健康成人16例を対象としたクロスオーバー試験により本剤0.5mgを単独又はケトコナゾール400mgを1日1回4日間投与後に併用して食後単回投与した。ケトコナゾール併用により本剤のCmaxが46%上昇し、AUCが約150%増加した。なお、代謝物M-1のCmaxは49%低下し、AUCは24%減少した<sup>12)</sup>(外国人データ)。<sup>[2.7、10.1参照]</sup>

##### 16.7.4 制酸剤

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独又は水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤10mLと併用して、それぞれ空腹時単回投与した。制酸剤との併用により本剤のCmaxが56%低下し、AUCは34%減少した。なお、消失半減期が5.9時間から8.6時間に延長した<sup>13)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

##### 16.7.5 ボセンタン

肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析の結果では、ボセンタンを非併用の患者に比べ併用した患者では、本剤の定常状態におけるAUCが27%低かった<sup>14)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

##### 16.7.6 オメプラゾール

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独で又はオメプラゾール40mgを1日1回4日間投与後に空腹時単回投与した。オメプラゾール併用による本剤のCmax及びAUCの低下はそれぞれ35%及び26%であった<sup>15)</sup>(外国人データ)。

##### 16.7.7 クラリスロマイシン

健康成人14例を対象としたクロスオーバー試験により本剤1.0mgを単独又はクラリスロマイシン500mgを1日2回4日間投与後に併用して食後単回投与した。クラリスロマイシン併用により本剤のCmaxが4%上昇し、AUCが41%増加した<sup>16)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

##### 16.7.8 その他の薬剤

アセチルサリチル酸、ミダゾラム、ワルファリンの併用において、臨床的に意味のある相互作用はみられなかった。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### <慢性血栓塞栓性肺高血圧症>

##### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

肺動脈血栓内膜摘除術不適応又は本手術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者261例(日本人16例を含む)を対象とした比較試験において、本剤(用量調節法：被験者の血圧、忍容性等に応じて1.0~2.5mgを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに8週間投与)又はプラセボを16週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ本剤投与群において有意に大きかった( $p < 0.0001$ 、層別Wilcoxon検定)。さらに、副次的評価項目[肺血管抵抗、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)、WHO機能分類]においても、本剤投与群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し、6分間歩行距離と一貫した結果であった<sup>17)</sup>。

評価項目 (単位)	本剤投与群 [症例数]	プラセボ投与群 [症例数]
主要評価項目		
6分間歩行距離 (m) 平均値±SD	38.9±79.3 [173]	-5.5±84.3 [88]
投与群間の比較：45.69(24.74~66.63) <sup>*1</sup> $p < 0.0001$ <sup>**2</sup>		
主な副次的評価項目		
肺血管抵抗 (dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ) 平均値±SD	-225.7±247.5 [151]	23.1±273.5 [82]
投与群間の比較：-246.43(-303.33~-189.53) <sup>*1</sup> $p < 0.0001$ <sup>**2</sup>		
NT-proBNP (pg/mL) 平均値±SD	-290.7±1716.9 [150]	76.4±1446.6 [73]
投与群間の比較：-443.99(-842.95~-45.03) <sup>*1</sup> $p < 0.0001$ <sup>**2</sup>		
WHO機能分類 <sup>**3</sup> 症例数(%)		
改善	57(32.9%)	13(14.9%)
不変	107(61.8%)	68(78.2%)
悪化	9(5.2%)	6(6.9%)
投与群間の比較： $p = 0.0026$ <sup>**2</sup>		

SD：標準偏差

※1：ベースライン値を共変量、投与群及び国/地域を主効果とした共分散分析より推定した最小二乗平均値の差(本剤投与群-プラセボ投与群)とその95%信頼区間

※2：国/地域を層とした層別Wilcoxon検定  
主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合、副次的評価項目について表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。

※3：WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。投与群間の比較のための検定には、クラスの変化量(治験終了時のクラス-開始時のクラス)を用いた。

日本人部分集団は少数例(本剤投与群：11例、プラセボ投与群：5例)であり、ばらつきが大きく、主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、本剤投与群で31.9±148.6m(中央値：64.0m)、プラセボ投与群で36.0±36.4m(中央値：14.0m)であった。しかしながら、主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は、本剤投与群で-129.6±122.5(dynes·sec·cm<sup>-5</sup>)、プラセボ投与群では15.7±120.8(dynes·sec·cm<sup>-5</sup>)であり、全体集団と同様に血行動態改善効果が認められた<sup>17)</sup>。

### 17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(長期継続投与試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した慢性血栓性肺高血圧症患者237例を対象に、本剤0.5~2.5mg1日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。237例(日本人14例を含む)を対象とした中間解析の結果、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(218例)で56.5m、9ヵ月後(215例)で49.7m、12ヵ月後(172例)で51.3m、18ヵ月後(114例)で51.1mであった。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は、長期継続投与においても維持されていることが示された。日本人部分集団(14例)においては、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(11例)で86.3m、9ヵ月後(12例)で80.9m、12ヵ月後(12例)で62.9m、18ヵ月後(9例)で89.6mであった<sup>18)</sup>。

#### 〈肺動脈性肺高血圧症〉

### 17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者443例(日本人26例を含む)を対象とした比較試験において、本剤[用量調節法1(用量調節群)：被験者の血圧、忍容性等に応じて1.0~2.5mgを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに4週間投与、用量調節法2(1.5mg群、探索的用量群[63例])：被験者の血圧、忍容性等に応じて最大1.5mgまでを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに4週間投与]又はプラセボを12週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ用量調節群において有意に大きかった(p<0.0001、層別Wilcoxon検定)。さらに、副次的評価項目[肺血管抵抗、NT-proBNP、WHO機能分類]においても、用量調節群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し、6分間歩行距離と一貫した結果であった<sup>19)</sup>。

評価項目 (単位)	本剤投与群 [症例数]	プラセボ投与群 [症例数]
主要評価項目		
6分間歩行距離 (m) 平均値±SD	29.6±65.8 [254]	-5.6±85.5 [126]
投与群間の比較：35.78(20.06~51.51) <sup>*1</sup> p<0.0001 <sup>*2</sup>		
主な副次的評価項目		
肺血管抵抗 (dynes・sec・cm <sup>-5</sup> ) 平均値±SD	-223.3±260.1 [232]	-8.9±316.6 [107]
投与群間の比較：-225.72(-281.37~-170.08) <sup>*1</sup> p<0.0001 <sup>*2</sup>		
NT-proBNP (pg/mL) 平均値±SD	-197.9±1721.3 [228]	232.4±1011.1 [106]
投与群間の比較：-431.81(-781.52~-82.10) <sup>*1</sup> p<0.0001 <sup>*2</sup>		
WHO機能分類 <sup>*3</sup> 症例数(%)		
改善	53(20.9%)	18(14.4%)
不変	192(75.6%)	89(71.2%)
悪化	9(3.5%)	18(14.4%)
投与群間の比較：p=0.0033 <sup>*2</sup>		

SD：標準偏差

※1：ベースライン値を共変量、投与群、割り付け時の層別因子(PAH治療薬の併用の有無)及び国/地域を主効果とした共分散分析より推定した最小二乗平均値の差(用量調節群-プラセボ投与群)とその95%信頼区間

※2：割り付け時の層別因子及び国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合、副次的評価項目について表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。

※3：WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。投与群間の比較のための検定には、クラスの変化量(治験終了時のクラス-開始時のクラス)を用いた。

日本人部分集団は少数例(用量調節群：16例、プラセボ投与群：7例、1.5mg群：3例)であり、ばらつきが大きく、主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、用量調節群で21.4±35.7m(中央値：23.0m)、プラセボ投与群で40.1±49.4m(中央値：32.0m)であり、明らかな差は認められなかった。しかしながら、主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は、用量調節群で-160.6±161.7(dynes・sec・cm<sup>-5</sup>)、プラセボ投与群では-73.9±163.1(dynes・sec・cm<sup>-5</sup>)であり、全体集団と同様に、本剤投与による血行動態改善効果が認められた<sup>19)</sup>。

### 17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(長期継続投与試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した肺動脈性肺高血圧症患者396例を対象に、本剤0.5~2.5mg1日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。396例(日本人21例を含む)を対象とした中間解析の結果、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(366例)で52.8m、9ヵ月後(354例)で52.2m、12ヵ月後(327例)で51.4m、18ヵ月後(245例)で49.6mであった。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は、長期継続投与においても維持されていることが示された。日本人部分集団(21例)においては、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(18例)で60.8m、9ヵ月後(18例)で57.3m、12ヵ月後(18例)で50.2m、18ヵ月後(10例)で69.7mであった<sup>20)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

内因性一酸化窒素(NO)に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)の感受性を高める作用とNO非依存的に直接sGCを刺激する作用の2つの機序を介し、環状グアノシンーリン酸(cGMP)の産生を促進する<sup>21)</sup>。

### 18.2 肺高血圧症モデルに対する作用

低酸素誘発肺高血圧症マウスモデル及びモノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおいて、経口投与で右室収縮期圧の上昇、右室肥大及び肺血管リモデリングを抑制した<sup>21)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リオシグアト(Riociguat)

化学名：Methyl *N*-(4,6-diamino-2-[1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl)-*N*-methylcarbamate

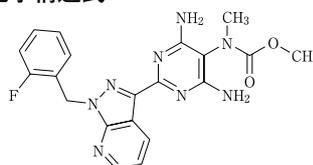
分子式：C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

分子量：422.42

性状：本品は白色～帯黄色の粉末である。

本品は*N,N*-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



## \*21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 〈肺動脈性肺高血圧症〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 22. 包装

〈アデムバス錠0.5mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈アデムバス錠1.0mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈アデムバス錠2.5mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料: ラットにおける胚・胎児発生に関する毒性試験(2014年1月17日承認、CTD2.6.6.6.2)
- 2) 社内資料: ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験(2014年1月17日承認、CTD2.6.6.6.3)
- 3) 社内資料: ラットにおける乳汁中分泌に関する試験(2014年1月17日承認、CTD2.6.4.6.4)
- 4) 社内資料: 健康成人における単回投与試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.9)
- 5) 社内資料: 健康成人における反復投与試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.10)
- 6) 社内資料: 外国人健康被験者における薬物動態の統合解析レポート(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3.4)
- 7) 社内資料: 外国人腎障害患者を対象とした臨床薬理試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.17)
- 8) 社内資料: 外国人肝障害患者を対象とした臨床薬理試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.19)
- 9) 社内資料: 外国人高齢者における薬物動態試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.15)
- 10) 社内資料: ニトログリセリンとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.3.3)
- 11) 社内資料: シルデナフィルクエン酸塩との薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.3.4)
- 12) 社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.2.1)
- 13) 社内資料: 制酸剤との薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.1.2)
- 14) 社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験の母集団PK/PD解析レポート(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3.4.2.2.3)
- 15) 社内資料: オメプラゾールとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.1.1)
- 16) 社内資料: クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.2.2)
- 17) 社内資料: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.36)
- 18) 社内資料: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における長期継続投与試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.37)
- 19) 社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験(2015年2月20日承認、CTD2.7.6.39)
- 20) 社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者における長期継続投与試験(2015年2月20日承認、CTD2.7.6.40)
- 21) Schermuly RT, et al.: Eur Respir J. 2008; 32: 881-891

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号

バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

電話0120-106-398

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目4番9号

### 26.2 販売提携

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

貯法：室温保存  
有効期間：2年劇薬  
処方箋医薬品<sup>注</sup>抗ウイルス化学療法剤  
リトナビル錠ノビア<sup>®</sup>錠 100mg  
Norvir<sup>®</sup> Tablets

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	22300AMX00484000
販売開始	2011年3月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 次の薬剤を投与中の患者：キニジン硫酸塩水和物、ペブリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、アミオダロン塩酸塩、ピモジド、ピロキシカム、アンピロキシカム、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、エレクトリプタン臭化水素酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタンメドキシミル、リファブチン、プロナンセリン、リバーロキサパン、ロミタピドメシル酸塩、ベネトクラクス〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉、ジアゼパム、クロラゼパム二カリウム、エスタゾラム、フルラゼパム塩酸塩、トリアゾラム、ミダゾラム、ルラシドン塩酸塩、リオシグアト、ポリコナゾール [10.1参照]
- 2.3 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 [9.2.1、9.3.1、10.2参照]

7.2 本剤は他の抗HIV薬と併用すること。併用に際しては最新のガイドラインを確認すること。

7.3 本剤を薬物動態学的増強因子（ブースター）として使用する場合には、併用薬の添付文書（用法・用量、使用上の注意等）及び最新のガイドラインを確認すること。

## 8. 重要な基本的注意

\*\*8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、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。

8.1.1 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う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。

8.1.2 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。

\*\*8.1.3 抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。

\*\*8.1.4 抗HIV療法が、血液等による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。

8.1.5 本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。

8.1.6 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。 [10.、16.7.1参照]

8.2 AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、CK、尿酸、コレステロール、トリグリセリド等の上昇があらわれることがあるので、定期的に生化学的検査を行うなど観察を十分に行うこと。 [11.1.4参照]

8.3 動物実験（ラット）で、網膜障害が認められているので、定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [15.2.2参照]

8.4 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血友病及び著しい出血傾向を有する患者

本剤投与による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。 [11.1.7参照]

9.1.2 器質的心疾患及び心伝導障害（房室ブロック等）のある患者  
本剤は軽度の無症候性PR間隔の延長が認められている。 [10.2、17.3.1参照]

9.1.3 B型肝炎、C型肝炎を合併している患者

肝機能障害を増悪させるおそれがある。

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

有効成分	1錠中リトナビル100mg
添加剤	コポリビドン、モノラウリン酸ソルビタン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、無水リン酸水素カルシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、マクロゴール4000、ポリソルベート80

## 3.2 製剤の性状

色・剤形	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠			
外形	上面	下面	側面	
				
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)
	約17	約9	約6	約0.79
識別コード	2NK			

## 4. 効能又は効果

HIV感染症

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはリトナビルとして1回600mg（本剤6錠）を1日2回食後に経口投与する。ただし、投与初日は1回300mgを1日2回、2日目、3日目は1回400mgを1日2回、4日目は1回500mgを1日2回、5日目以降は1回600mgを1日2回食後に経口投与する。

投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与初期において、高い血中濃度と副作用が高頻度に発現する傾向が認められている。投与初期における高い血中濃度と副作用発現を回避するため、低用量から投与を開始すること。

投与日	1回投与量	1日投与回数	1日投与量
投与初日	300mg（本剤3錠）	2回	600mg
2日目、3日目	400mg（本剤4錠）	2回	800mg
4日目	500mg（本剤5錠）	2回	1,000mg
5日目以降	600mg（本剤6錠）	2回	1,200mg

## 9.2 腎機能障害患者

### 9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2参照]

## 9.3 肝機能障害患者

### 9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2参照]

### 9.3.2 肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

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。また、トランスアミナーゼの上昇を合併している患者では肝機能障害を増悪させるおそれがある。

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（ラット）で、胎盤を通過して胎児へ移行することが報告されている。

## 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。

米国疾病管理センター（CDC）は、HIV伝播を避けるため、HIVに感染している女性は授乳を避けるよう勧告している。リトナビルはヒト乳汁中に移行することが報告されている。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

用量に留意して慎重に投与すること。本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では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。[16.4参照]

## 10. 相互作用

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したりする場合には、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。[8.1.6、16.4、16.7.1参照]

### 10.1 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
キノジン硫酸塩水和物 [硫酸キノジン]	不整脈、血液障害、血管攣縮等、これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがあるので併用しないこと。	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。
ベプリジル塩酸塩水和物 [ベプリコール]		
フレカイニド酢酸塩 [タンボコール]		
プロパフェノン塩酸塩 [プロノン]		
アミオダロン塩酸塩 [アンカロン]		
ピモジド [オーラップ]		
ピロキシカム [フェルデン、バキソ]		
アンピロキシカム [フルカム]		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン [クリアミン] ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩 [エルゴメトリン] メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 [バルタン] エレクトリプタン臭化水素酸塩 [レルバックス] バルデナフィル塩酸塩水和物 [レビトラ] シルденаフィルクエン酸塩 [レバチオ] タダラフィル [アドシルカ] アゼルニジピン [カルブロック] アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル [レザルタス配合錠] リファブチン [ミコプティン] プロナンセリン [ロナセン] リバーロキサバン [イグザレルト] ロミタビドメシル酸塩 [ジャクスタビッド] * ルラシドン塩酸塩 [ラツータ] [2.2参照]	不整脈、血液障害、血管攣縮等、これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがあるので併用しないこと。	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。
** ベネトクラクス (再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期) [ベネクレクスタ] [2.2参照]	ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期に本剤を併用した場合、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	本剤がCYP3Aにおけるベネトクラクスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジアゼパム [セルシン、ホリゾン] クロラゼパム二カリウム [メンドン] エスタゾラム [ユーロジン] フルラゼパム塩酸塩 [ダルメート] トリアゾラム [ハルシオン] ミダゾラム [ドルミカム、ミダフレッサ] [2.2参照]	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので併用しないこと。	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薬及び抗不安薬の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
リオシグアト [アダムバス] [2.2参照]	ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤のチトクロームP450阻害作用及びトランスポーター（P-gp、BCRP）阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある。
ポリコナゾール [ブイフェンド] [2.2参照]	ポリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるので併用しないこと。	本剤のチトクロームP450の誘導作用によるものと考えられている。

10.2 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
フェンタニル、フェンタニル ルクエン酸塩 リドカイン塩酸塩 リドカイン エリスロマイシン カルバマゼピン イトラコナゾール ケトコナゾール ミコナゾール キニーネ カルシウム拮抗薬 (アムロジピンベシル酸塩、 ジルチアゼム塩酸塩、フェ ロジピン、ニカルジピン塩 酸塩、ニフェジピン、ニソ ルジピン、ニトレンジピ ン、ペラバミル塩酸塩、ニ ルバジピン等) タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 プロモクリプテンメシル酸 塩 シンバスタチン アトルバスタチンカルシウ ム水和物 クラリスロマイシン シクロスポリン タクロリムス水和物 エベロリムス デキサメタゾン シルデナフィルクエン酸塩 [バイアグラ] タダラフィル [シアリス、 ザルティア] ゲフィチニブ ダサチニブ ニロチニブ イリノテカン塩酸塩水和物 ビンカルカロイド系抗悪 性腫瘍薬 (ビンクリスチン硫酸塩、 ピンブラスチン硫酸塩等) アルプラゾラム サルメテロールキシナホ酸 塩 ボセンタン水和物 コルヒチン クエチアピンフマル酸塩 シメプレビルナトリウム [2.3、9.2.1、9.3.1参照]	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。	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。
フルチカゾンプロピオン酸 エステル ブデソニド トリアムシロノアセトニド	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 される場合に限りすること。	
イブルチニブ エンコラフェニブ	これら薬剤の血中濃度が 上昇し、副作用が増強され るおそれがある。本剤から CYP3A阻害作用のない薬剤 への代替を考慮すること。 やむを得ず併用する際には、 これら薬剤の減量を考慮す るとともに、患者の状態を 慎重に観察し、副作用の発 現に十分注意すること。	
ベネトクラクス (再発又は難治性の慢性リ ンパ性白血病（小リンパ球 性リンパ腫を含む）の維持 投与期、急性骨髄性白血病)	ベネトクラクスの再発又は難 治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含 む)の維持投与期又は急性 骨髄性白血病に対してベネ トクラクス投与中に本剤を併 用した場合、ベネトクラクスの 副作用が増強されるおそれ があるので、ベネトクラクスを 減量するとともに、患者の状 態を慎重に観察し、副作用の 発現に十分注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アバルタミド	アバルタミドの血中濃度が 上昇し、副作用が増強され るおそれがある。また、本 剤の血中濃度が減少するお それがある。本剤からCYP 3A阻害作用のない薬剤へ の代替を考慮すること。や むを得ず併用する際には、 アバルタミドの減量を考 慮するとともに、患者の状 態を慎重に観察し、副作 用の発現や本剤の効果の 減弱に十分注意すること。	本剤がCYP3Aに よるアバルタミド の代謝を競合的 に阻害するため。 また、アバルタ ミドがCYP3Aを 誘導するため。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に 影響を与えるおそれがある。 頻回なINRのモニタリ ングを行うことが望ましい。	肝薬物代謝酵素 の関与が考えら れるが機序不明。
テオフィリン エチニルエストラジオール エストラジオール安息香酸 エステル	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。	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。
リファンピシム	本剤の血中濃度が減少する おそれがある。	リファンピシム がCYP3Aを誘導 するためと考え られている。
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。
フルコナゾール ホスフルコナゾール キヌプリスチン・ダルホプ リスチン	本剤の血中濃度が上昇する おそれがある。	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。
タバコ	喫煙により本剤のAUCが減 少するおそれがある。	機序不明
ジドブジン	本剤との併用によりジドブ ジンのC <sub>max</sub> 及びAUCがそれ ぞれ減少するとの報告があ る。	本剤がグルクロ ン酸抱合を促進 するためと考え られている。
ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム	これら薬剤の血中濃度が低 下するおそれがある。	
ネビラピン	本剤の血中濃度が減少する おそれがある。	ネビラピンが CYP3Aを誘導す るためと考えら れている。
エファピレンツ	本剤及びエファピレンツの 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の で、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。	機序不明
ジゴキシム	ジゴキシムの血中濃度が有 意に増加したとの報告があ る。ジゴキシムの血中濃 度モニタリングを行うなど 注意すること。	本剤のP-gp阻 害作用によるもの と考えられている。
ロベラミド塩酸塩	ロベラミドの血中濃度が上 昇するおそれがある。	
アフアチニブマレイン酸塩	アフアチニブの血中濃度が 上昇し、副作用が発現しや すくなるおそれがある。本 剤はアフアチニブと同時 にアフアチニブ投与後に投 与すること。	
ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンの血中濃度 が増加するおそれがある。	本剤のBCRP阻 害作用が関与し ている可能性 がある。
グレカプレビル・ビプレ ンタスビル	グレカプレビル及びビプレ ンタスビルの血中濃度が上 昇するおそれがある。	本剤のP-gp又 はBCRP阻害作 用によるものと 考えられる。

\*\*\*

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トラゾドン塩酸塩	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、必要に応じてトラゾドンの減量等を考慮すること。	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。
PR間隔を延長させる薬剤 ベラパミル塩酸塩 アタザナビル硫酸塩等 [9.1.2、17.3.1参照]	PR間隔が延長するおそれがある。	本剤は軽度の無症候性PR間隔の延長が認められている。
エトラピリン	エトラピリンの血中濃度が低下したとの報告がある。本剤600mg1日2回との併用は推奨されない。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によるものと考えられている。
ネルフィナビルメシル酸塩 [16.7.3参照]	ネルフィナビルの血中濃度が上昇するとの報告がある。	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。
その他のHIVプロテアーゼ阻害薬（アタザナビル硫酸塩等）	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
マラビロク	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある。	

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 錯乱、痙攣発作（いずれも頻度不明）

#### 11.1.2 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。

#### 11.1.3 高血糖、糖尿病（いずれも頻度不明）

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。

#### 11.1.4 肝炎、肝不全（いずれも頻度不明）

[8.2参照]

#### 11.1.5 過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー、蕁麻疹、皮疹、気管支痙攣、血管性浮腫を含む過敏症状があらわれることがある。

#### 11.1.6 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

#### 11.1.7 出血傾向（頻度不明）

出血事象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。[9.1.1参照]

### 11.2 その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明
消化器	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%)	便秘 食道炎 嚥下障害 肺炎	アミラーゼ上昇
精神神経系	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%)	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	-
感覚器	口周囲感覚異常 (26.6%) 味覚倒錯(11.4%) 知覚過敏(5.1%)	ぶどう膜炎 視覚異常 眼痛 嗅覚錯誤 耳鳴	網膜炎

	2%以上	2%未満	頻度不明
全身症状	無力症 (22.3%) 発熱 (4.8%) 疼痛 (4.7%) 多汗 (3.4%) 体重減少(2.3%)	悪寒 胸痛 背部痛 インフルエンザ様症候群	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）
肝臓	肝機能検査異常 (2.8%)	-	胆汁うっ滞性黄疸
呼吸器	咽頭炎 (9.8%) 咳 (2.0%)	呼吸困難	-
過敏症	発疹 (7.6%) そう痒 (3.8%)	アレルギー反応	-
循環器	血管拡張(8.8%)	末梢血管障害 末梢性浮腫 心悸亢進 頻脈 低血圧	PR間隔延長
代謝・栄養	高脂血症(4.5%)	高コレステロール血症	血中尿酸上昇 トリグリセリド上昇
筋骨格	筋肉痛 (2.8%)	関節痛 関節症 筋力低下 筋直	CK上昇
皮膚	斑状丘疹性皮疹 (2.8%)	皮膚乾燥 ざ瘡	-
血液	-	白血球減少 貧血 リンパ節症 血小板減少	好中球減少 好酸球増加
*腎臓	-	排尿障害 腎不全 腎結石	BUN上昇 クレアチニン上昇 腎機能障害

## 13. 過量投与

### 13.1 処置

本剤の蛋白結合率が高いため、透析による除去効果は低い。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤を嚙んだり砕いたりせずそのまま服用すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、本剤とサキナビルメシル酸塩を併用中の患者で糖尿病性ケトアシドーシスが発現したとの報告がある。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの反復投与毒性試験において、25mg/kg/日投与で単細胞壊死を含む肝障害が認められ、この変化は3ヵ月の休薬によっても回復しなかったとの報告がある。

15.2.2 ラットの反復投与毒性試験において、75mg/kg/日投与で網膜色素上皮細胞の肥大等の網膜障害が認められ、この変化は3ヵ月の休薬によっても回復しなかったとの報告がある。[8.3参照]

15.2.3 2年間長期投与がん原性試験で、雄性マウスの高用量200mg/kg/日群において肝細胞性腫瘍の発生頻度に有意な増加が認められたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人男子各6例にリトナビルのカプセル剤100～800mgを空腹時に単回経口投与した場合、リトナビルの血漿中濃度は投与約2～3時間後に最高濃度に達し、3.4～4.8時間の半減期で消失した。

$C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に伴い増加した。

用量	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (hr)
100mg	6	0.63	5.11	4.8
200mg	6	3.79	22.55	3.4
400mg	6	10.46	72.74	3.7
600mg	6	15.83	121.43	3.9
800mg	6	20.52	213.80	4.1

注) 承認最大用量は1回600mgである。

#### 16.1.2 反復投与

HIV陽性患者10例にリトナビルのカプセル剤1回600mg、1日2回食後、28日間反復投与した場合、投与21日目の $C_{max}$ は11.2 $\mu\text{g}/$

mL、AUC<sub>0-12</sub>は77.5 $\mu$ g・hr/mL、投与直前のトラフ濃度は3.5 $\mu$ g/mLであった（外国人データ）。

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事が経口投与に及ぼす影響

食事はわずかに本剤のバイオアベイラビリティを低下させる。平均的な食事（857kcal、カロリーの31%が脂肪由来）や高脂肪食（907kcal、カロリーの52%が脂肪由来）の摂取後にリトナビル錠剤100mg単回投与したところ、空腹時投与と比較してリトナビルのAUCとC<sub>max</sub>は平均20～23%低下した（外国人データ）。

### 16.2.2 錠剤とカプセル剤の比較

リトナビルの錠剤とカプセル剤をそれぞれ100mg食後単回投与と比較したところ、AUC<sub>0-∞</sub>は同等であったが、C<sub>max</sub>は錠剤が26%（92.8%CI：15～39%）上昇した（外国人データ）。

## 16.3 分布

本剤は、0.01～30.0 $\mu$ g/mLの濃度範囲でヒト血漿蛋白質と99%以上結合した。本剤2 $\mu$ g/mLにおけるヒト血液中の血球移行率は11.4%であった（*in vitro*）。

## 16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた試験で、本剤は58.7～60.4%が代謝され、主に3種類の酸化型代謝物を生成することが示された。また、本剤の代謝には主にCYP3A及びCYP2D6が関与することが示された（*in vitro*）<sup>1)</sup>。

健康被験者に<sup>14</sup>C標識リトナビルのカプセル剤を単回経口投与し、尿、糞中の代謝物を検索した結果、未変化体及び主に4種類の酸化型代謝物が確認された。[9.8、10.、16.7.1参照]

## 16.5 排泄

健康被験者に<sup>14</sup>C標識リトナビルのカプセル剤600mgを単回経口投与した場合、投与後148時間までに、投与した放射能の86.4%が糞中へ、11.3%が尿中へそれぞれ排泄された。また、未変化体約33.8%が糞中へ、約3.5%が尿中へ排泄された（外国人データ）。

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 *in vitro*試験

本剤はCYP3Aと特に強い親和性を示し<sup>1)</sup>、CYP3Aで酸化される種々の併用薬剤の代謝を競合的に阻害する。

本剤はグルクロン酸抱合を促進し、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19を誘導することがわかっている。併用薬剤の血中濃度を低下させ、薬効が減弱する場合には併用薬剤の用量調節が必要となる可能性がある。[8.1.6、10.、16.4参照]

### 16.7.2 併用薬剤の血中濃度に及ぼす影響（予測）

本剤と併用する可能性の高い薬剤について、それら薬剤の血中濃度（AUC）への影響を以下に示す。

リトナビルが併用薬剤の血中濃度に及ぼす影響（予測）

薬効分類	予測される影響の程度				
	併用禁忌	AUC著明増加 (>3倍)	AUC中等度増加 (1.5~3倍)	AUC中等度増加、不明あるいは減少	AUC減少の可能性
麻薬性鎮痛薬	-	フェンタニル、オキシコドン、アルフェンタニル、ニル、ハイドロコドン、プロボキシフェン	オキシコドン、トラマドール、ハイドロコドン、プロボキシフェン	レボメタジール、コデイン、モルヒネ、(LAAM)、ハイドロモルフォン、メペリジン、メサドン	-
非ステロイド性鎮痛薬	-	ピロキシカム、アンピロキシカム	-	ジクロフェナク、ナブメトン、ケトプロフェン、フルピロフェン、スリンダク、イブプロフェン、インドメタシン	-
抗不整脈薬	-	アミオダロン、フレカイド、プロパフェノン、キニジン、エンカイド	リドカイン、ジソピラミド、メキシレチン	トカイニド	-
気管支拡張薬	-	-	-	-	テオフィリン
マクロライド系抗生物質	-	エリスロマイシン	クラリスロマイシン	-	-
抗てんかん薬	-	カルバマゼピル、エトスクシמיד	クロナゼパム、エトスクシמיד	フェノバル、ジバルプロク、ス、ラモトリギン、フェニトイン	-

薬効分類	予測される影響の程度				
	併用禁忌	AUC著明増加 (>3倍)	AUC中等度増加 (1.5~3倍)	AUC中等度増加、不明あるいは減少	AUC減少の可能性
三環系抗うつ薬	-	-	アミトリプチリン、クロミプラミン、イミプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、トリミプラミン、デシプラミン	-	ドキシセリン
抗うつ薬	-	ネファゾドン、セルトラリン	フルオキセチン、パロキセチン、ベンラファキシン	-	フルボキサミン、プロプロピオン
止瀉薬	-	-	-	-	ジフェノキシレート
制吐薬	-	-	オンダンセトロン、ドロナピノール	-	プロクロラメトクロプラジン、プロメタジン
抗真菌薬	-	ボリコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール	-	-	-
抗ヒスタミン薬	-	ロラタジン	-	-	-
血圧降下薬、排尿障害改善薬	-	アルフゾシン、リオシグアト	-	ロサルタン	ドキサゾリン、プラゾシン、テラゾシン
抗結核薬	-	リファブチン	-	-	エチオナミド
抗原虫薬、駆虫薬	-	キニーネ	-	プログアニル	アルベンダゾール、メトロニダゾール、ピリメタミン、クロロキン、プリマキン、トリメトレキセート
消化性潰瘍薬	-	-	-	ランソプラゾール、オメプラゾール	-
$\beta$ 遮断薬	-	-	メトプロロール、ペンブトロール、ピンドロール、チモロール	プロプラノロール	ベタキソロール
カルシウム拮抗薬	-	ベプリジル、アゼルニジピン、フェロジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベラパミル、ニルバジピン、イスラジピン、ニモジピン	アムロジピン、ジルチアゼム、ニモジピン	-	-
腫瘍薬	-	タモキシフェン	エトポシド、ビンブラスチン、パクリタキセル	シクロホスファミド、ビンブラスチン、イホスファミド	ダウノルビシン、ドキシソルビシン
麦角アルカロイド誘導体	-	ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン	プロモクリプチン	-	メチセルジド
循環改善薬	-	-	-	-	ペントキシフィリン
血液凝固阻害薬	-	リバーロキサバン	-	-	-
糖尿病治療薬	-	-	-	トルブタミド	-
高脂血症治療薬	-	シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン	-	-	ゲンフィブロジル、クロフィブラート

薬効分類	予測される影響の程度					
	併用禁忌	AUC著明増加 (>3倍)	AUC中等度増加 (1.5~3倍)	AUC中等度増加、不明あるいは減少	AUC減少の可能性	
免疫抑制薬	-	シクロスポリン タクロリムス水和物 シロリムス エベロリムス	-	-	-	-
精神神経薬	ピモジド プロナンセリン	-	クロルプロマジン ハロペリドール ベルフェナジン リスベリドン チオリダジン	-	-	クロザピン
PDE5阻害薬	バルデナフィ シルデナフィ シルデナフィ(バイアグラ) イルタグラフィル (レバチオ) タダラフィ ル (アドシルカ)	シルデナフィ イル (バイアグラ) タダラフィル (シアリス、 ザルティア) アパナフィル (アドシルカ)	-	-	-	-
催眠鎮静薬抗不安薬	クロラゼパム ジアゼパム エスタゾラム フルラゼパム ミダゾラム トリアゾラム	ブスピロン	ゾルピデム	-	-	ロラゼパム オキサゾラム プロポフォール テマゼパム
ステロイド薬	-	デキサメタゾン	プレドニゾン	-	-	-
中枢神経興奮薬	-	-	メタンフェタミン デキスフェンフルラミン	-	メチルフェニデート	-

国内未発売の薬剤を含む

### 16.7.3 HIVプロテアーゼ阻害薬との相互作用

インジナビル：健康被験者 (n=8) を対象とした試験において、リトナビルのカプセル剤400mgBIDとインジナビル (IDV) 400mgQDの併用では、IDV単独投与 (400mgQD) と比較して、IDVのAUCが5.5倍、C<sub>max</sub>が2.1倍、C<sub>min</sub>が13.3倍に上昇した (外国人データ)。ネルフィナビル：HIV感染症患者 (n=10) を対象とした試験において、ネルフィナビル (NFV) 750mgBIDとリトナビルのカプセル剤400mgBIDとの併用はNFV単独投与 (750mgTID) と比較して、NFVのAUC (160%)、C<sub>max</sub> (121%)、C<sub>trough</sub> (123%) が上昇した。M8 (NFVの活性代謝物) のAUCは347%上昇した (外国人データ)。[10.2参照]

### 16.7.4 HIVインテグラーゼ阻害薬との相互作用

ラルテグラビル：臨床的に影響のある相互作用は認められていない (外国人データ)。

### 16.7.5 制酸剤の影響

本剤の吸収に対する制酸剤の影響は検討されていない。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 海外第Ⅱ相試験

試験112 (カプセル剤)：成人のHIV感染症患者84例を対象として、本剤の各用量群 (300mgBID群、400mgBID群、500mgBID群、600mgBID群)、もしくはプラセボ投与群に無作為に割り付け、28日間投与による多施設二重盲検試験を実施した。28日後の本剤投与群の血中HIV-RNA量は、投与前値と比べて0.73~1.11 log copies/mL減少し、またCD4リンパ球数は、投与前値と比べ70~140/μL増加し、プラセボ投与群に比べ有意に改善した<sup>2)</sup>。主な有害事象は300mgBID群、400mgBID群、500mgBID群においてはいずれも下痢 (各4/13例 (31%)、7/13例 (54%)、7/15例 (47%)) 等であり、600mgBID群においては下痢、口周囲感覚異常各7/15例 (47%) であった。

#### 17.1.2 海外第Ⅱ相試験

試験169 (カプセル剤)：試験112に引き続き長期投与試験を実施した。同一患者に前試験と同じ用法・用量を継続して投与し、プラセボを投与していた患者には同じ群の本剤の用量を割り付け、計76例を対象とした。本剤の用量が多いほど血中HIV-RNA量の減少及びCD4リンパ球数の増加が長期間持続する傾向がみられた。主な有害事象は300mgBID群、400mgBID群、500mgBID群においてはいずれも下痢 (各9/17例 (53%)、11/17例 (65%)、12/21

例 (57%)) 等であり、600mgBID群においては下痢12/21例 (57%)、口周囲感覚異常11/21例 (52%) であった。

#### 17.1.3 海外第Ⅱ相試験

試験134X (カプセル剤)：成人のHIV感染症患者67例を対象として、本剤の各用法・用量群 (200mgTID群、200mgQID群、300mgTID群、300mgQID群、600mgBID群) に割り付け、52週間投与による多施設臨床試験を実施した。52週投与期間中、血中HIV-RNA量の減少はいずれの用量群でもみられたが、高用量群で血中HIV-RNA量の減少が長期間持続する傾向がみられた。また、CD4リンパ球数の増加はいずれの用量群でもみられたが、投与量が多いほどCD4リンパ球数の増加が長期間持続する傾向がみられた。

主な有害事象は200mgTID群、200mgQID群、300mgTID群、300mgQID群においてはいずれも下痢 (各12/16例 (75%)、11/15例 (73%)、13/15例 (87%)、10/15例 (67%))、600mgBID群においては悪心5/6例 (83%) 等であった。

#### 17.1.4 海外第Ⅲ相試験

試験247 (カプセル剤)：過去9ヵ月以上逆転写酵素阻害薬 (単独又は併用) を服用中の12才以上のHIV感染症患者1,090例を対象として、本剤600mgBID投与群、もしくはプラセボ投与群に無作為に割り付け、16週間投与による多施設二重盲検試験を国際共同臨床試験として実施した。なお、従来からの逆転写酵素阻害薬の治療はそのまま継続した。16週投与期間中の本剤投与群では、平均血中HIV-RNA量は有意に減少し (事前に定めた本剤投与群80例、プラセボ投与群79例を評価：図1)、平均CD4リンパ球数は有意に増加した (事前に定めた本剤投与群108例、プラセボ投与群103例を評価：図2)。このうち、HIV-RNA量が投与前値より90%以上減少した症例の割合は、本剤投与群で45%、プラセボ投与群では0%であった。また、CD4リンパ球数が投与前値より50/μL以上増加した症例の割合は、本剤投与群で29%、プラセボ投与群では2%であり、CD4リンパ球数が25/μL以上増加した症例の割合は、本剤投与群で45%であった。また、症状の進行度は本剤投与群がプラセボ群に比し進行のリスクを56% (P<0.01) 減少させた (図3)。

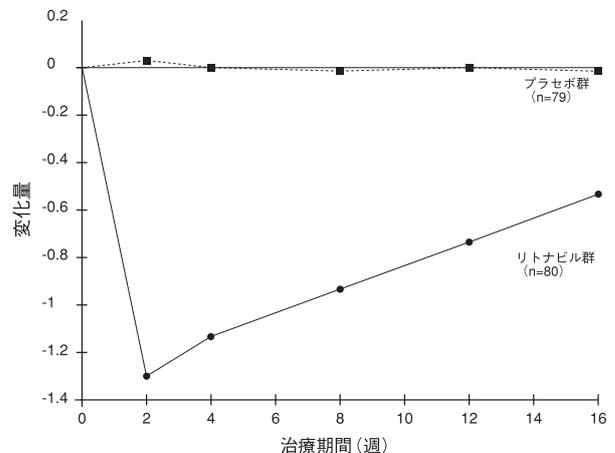


図1 試験247における投与前値からのlog HIV-RNA量の平均変化量

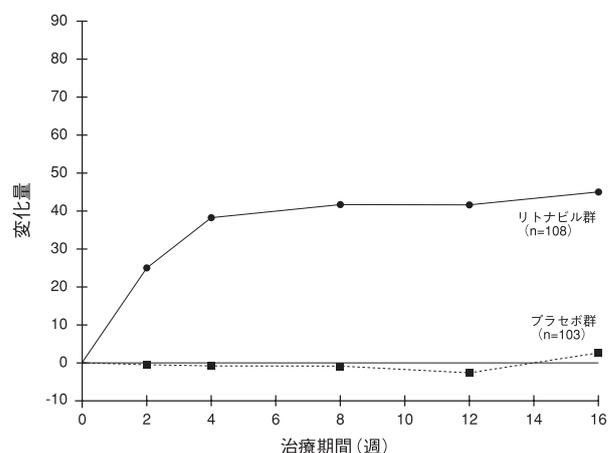


図2 試験247における投与前値からのCD4リンパ球数 (細胞数/μL) の平均変化量

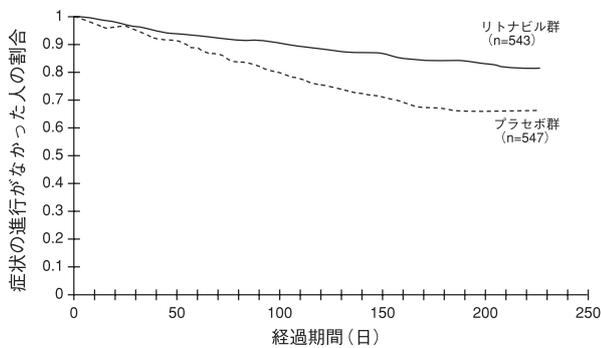


図3 試験247における症状の進行度

本剤投与群 (541例) における主な有害事象は、下痢287例 (53.0%)、嘔気275例 (50.8%)、嘔吐152例 (28.1%)、口周囲感覚異常139例 (25.7%)、手足の感覚異常103例 (19.0%) 等であった。

### 17.3 その他

#### 17.3.1 心電図に対する影響

健康成人45例にリトナビルのカプセル剤400mgBIDを3日間 (4回) 投与したときのQTcF間隔変化の最大平均値 (及び95%上限信頼限界値) は5.5 (7.6) msecであった。QTcF間隔がベースラインから60msec以上変化したか500msecを超えた例はなかった。また、3日目において軽度のPR間隔延長が認められた。最大PR間隔は252msecであった (外国人データ)。[9.1.2、10.2参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤は、HIV-1及びHIV-2のプロテアーゼの活性を競合的に阻害し、HIVプロテアーゼによるgag-pol蛋白質前駆体の産生を抑制することで抗ウイルス作用を示す。X線結晶解析で、本剤は基質遷移状態アナログとしてHIVアスパルティックプロテアーゼの活性部位Asp-Thr-Gly配列に直接的に結合することが示されている<sup>3)</sup>。本剤は、HIVプロテアーゼに対する選択的親和性を有し、ヒトのアスパルティックプロテアーゼに対してはほとんど阻害作用を示さない。

### 18.2 抗ウイルス作用

ヒトTリンパ球細胞株 (MT-4) における本剤のHIV-1分離株 (IIIB、MN、RF、TR17) 及びHIV-2分離株 (MS) に対するIC<sub>50</sub>値は、それぞれ0.014~0.108μM及び0.242μMであった。HIV感染者の末梢血リンパ球を用いp24抗原産生阻害を指標にしたIC<sub>50</sub>は、0.015~0.153μMであり、同様の本剤によるHIV-1感染の阻害が認められた。

また、患者13人より分離された臨床分離株の平均IC<sub>50</sub>は、0.022μMであった (*in vitro*)。

### 18.3 薬剤耐性

HIV逆転写酵素阻害薬AZT耐性株に対し、本剤は感受性を示し、交差耐性は認められなかった。本剤への耐性は、ウイルス・プロテアーゼ遺伝子の共通塩基配列Bによって規定されるアミノ酸のうち、主としてI84VとV82Fの変異により生じる。I84Vの変異では、IC<sub>90</sub>が約10倍、V82Fでは約4倍増加した。V82部位の変異頻度は10<sup>-4</sup>と計算されている (*in vitro*)<sup>4)~6)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リトナビル (Ritonavir) [JAN]

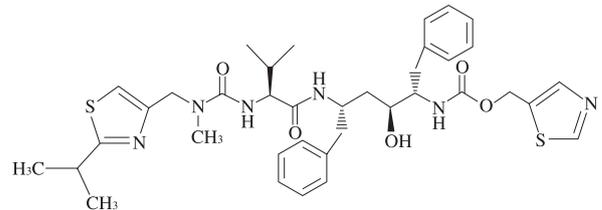
化学名：(+)-5-thiazolylmethyl [(aS)-α-[(1S,3S)-1-hydroxy-3-[(2S)-2-[[3-[[2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl] phenethyl] carbamate

分子式：C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

分子量：720.94

性状：白色～淡黄褐色の粉末で、柔らかい塊を含むこともある。

構造式：



## 22. 包装

30錠 [瓶、バラ]

## 23. 主要文献

- 1) Kumar, G. N., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996 ; 277 : 423-431
- 2) Danner, S. A., et al. : N. Engl. J. Med. 1995 ; 333 : 1528-1533
- 3) Kempf, D. J., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. 1995 ; 92 : 2484-2488
- 4) Gulnik, S. V., et al. : Biochemistry 1995 ; 34 : 9282-9287
- 5) Molla, A., et al. : Nature Med. 1996 ; 2 : 760-766
- 6) Schmit, J.-C., et al. : AIDS 1996 ; 10 : 995-999

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社 くすり相談室  
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21  
フリーダイヤル 0120-587-874

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**アッヴィ合同会社**  
東京都港区芝浦3-1-21

貯法：室温保存  
有効期間：3年劇薬  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>抗ウイルス化学療法剤  
ロピナビル・リトナビル配合剤**カレトラ<sup>®</sup> 配合錠**  
**Kaletra<sup>®</sup> Combination Tablets**

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	22100AMX00433000
販売開始	2006年9月

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ミダゾラム、トリアゾラム、ルラシドン塩酸塩、パルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩（レパチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、プロナンセリン、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタンメドキシミル、リパーロキサパン、ロミタピドメシル酸塩、ベネトクラクス〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉、リオシグアト、ポリコナゾール、グラゾプレビル水和物 [10.1参照]
- 2.3 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 [9.2.1、9.3.1、10.2参照]

**3. 組成・性状****3.1 組成**

有効成分	1錠中 ロピナビル200mg・リトナビル50mg
添加剤	コポリビドン、モノラウリン酸ソルビタン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、マクロゴール3350、黄色三二酸化鉄、ポリソルベート80

**3.2 製剤の性状**

色・剤形	黄色のフィルムコーティング錠			
外形	上面	下面	側面	
				
大きさ	長径 (mm) 約19	短径 (mm) 約10	厚さ (mm) 約8	重さ (g) 約1.24
識別コード	KA			

**4. 効能又は効果**

HIV感染症

**6. 用法及び用量**

通常、成人にはロピナビル・リトナビルとして1回400mg・100mg（2錠）を1日2回、又は1回800mg・200mg（4錠）を1日1回経口投与する。

なお、体重40kg以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして1回400mg・100mg（2錠）を1日2回投与できる。

本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

7.1 1日1回投与は薬剤耐性検査を実施した上でロピナビル由来の耐性変異数が2以下の場合に限ること（耐性変異数が3以上の場合の成人1日1回投与とデータが少ない）。[18.3.2、18.3.4参照]

7.2 本剤との併用によりロピナビルの血中濃度が低下するおそれのある薬剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ネビラピン、エファビレンツ、ネルフィナビル等）と併用する場合には、1日2回投与とすること。[10.2参照]

**8. 重要な基本的注意**

- \*\*8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、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。

8.1.1 本剤はHIV感染症の根本的治療薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。

8.1.2 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。

- \*\*8.1.3 抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。

- \*\*8.1.4 抗HIV療法が、血液等による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。

8.1.5 本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。

8.1.6 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。[10.、16.7.1、16.7.2参照]

8.2 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、もしくは高脂血症（コレステロール、トリグリセリドの上昇）が報告されているので、定期的な検査等を行うこと。[11.1.1参照]

8.3 本剤の使用例で著しいトリグリセリド上昇を伴う肺炎が報告されている。血清リパーゼ、アミラーゼ、トリグリセリド等の定期的な検査を行うこと。[11.1.2参照]

8.4 使用期間の長短を問わず定期的な肝機能検査値等の測定を行い、観察を十分に行うこと。[9.3.2、16.6.1参照]

8.5 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 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の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。[11.1.3参照]

9.1.2 器質的心疾患及び心伝導障害（房室ブロック等）のある患者  
本剤は軽度の無症候性PR間隔の延長が認められている。[10.2、17.3.1参照]

**9.1.3 B型肝炎、C型肝炎を合併している患者**

肝機能障害を増悪させるおそれがある。

**9.2 腎機能障害患者****9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者**

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2参照]

**9.3 肝機能障害患者****9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者**

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2参照]

### 9.3.2 肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

定期的に肝機能検査値や薬物血中濃度測定等を行い、慎重に投与すること。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。また、トランスアミナーゼの上昇を合併している患者では肝機能障害を増悪させるおそれがある。[8.4、16.6.1参照]

### 9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（ラット）では、ロピナビルとリトナビル（2：1）を最大耐量で投与し、推奨臨床用量で到達しうる濃度よりやや低い血中濃度に到達させたが、妊孕性への影響は認めなかった。

妊娠動物（ラット及びウサギ）にロピナビル・リトナビルを投与した試験では、投与に関連した形成異常を認めなかった。ラットにおける検討では、母動物に毒性があらわれる用量（100mg/kg/日・50mg/kg/日）において、発生毒性（吸収胚、胎児生存率の低下、胎児体重の低下、骨格変異及び骨化遅延の発現率上昇）が認められた。周産期ラットにおいては発生毒性（生後21日目までの胎児生存率低下）が認められた。ウサギにおける検討では、母動物に毒性があらわれる用量（80mg/kg/日・40mg/kg/日）において、発生毒性を認めなかった。[16.6.2参照]

9.5.2 米国DHHSガイドライン（2014年5月版）は、妊婦に対して1日1回投与をすべきでないとしている。

### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。米国疾病管理センター（CDC）は、HIV伝播を避けるため、HIV陽性の母親は授乳を避けるよう勧告している。ロピナビルは乳汁に移行することが報告されている（ラット）。ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。

### 9.7 小児等

9.7.1 12歳未満のHIV感染症小児を対象とした臨床試験は実施していないが、有害事象の発生状況においては成人との差は認められていない。

9.7.2 体重40kg未満の小児には本剤の液剤を使用すること。

### 9.8 高齢者

生理機能の低下及び合併症、併用薬剤等に注意すること。高齢者における薬物動態については十分な検討がなされていない。

## 10. 相互作用

本剤は肝チトクロームP450（CYP）のアイソザイムであるCYP3Aとの親和性が強い（*in vitro*）。主にCYP3Aで代謝される薬剤を本剤と併用することにより、併用薬剤の代謝を競合的に阻害し、併用薬剤の血中濃度を上昇させることがある。一方でCYP3Aを誘導する薬剤を本剤と併用すると、本剤の血中濃度が低下することがある。また、CYP3Aを阻害する薬剤との併用で本剤の血中濃度が上昇することがある。

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、併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること。[8.1.6、16.4、16.7.1、16.7.2参照]

### 10.1 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
ピモジド [オーラップ] [2.2参照]	不整脈のような重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	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。
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン [クリアミン] ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩 [エルゴメトリン] メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 [バルタン] [2.2参照]	血管攣縮などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	
ミダゾラム [ドルミカム、ミダフレッサ] トリアゾラム [ハルシオン] [2.2参照]	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルデナフィル塩酸塩水和物 [レビトラ] シルデナフィルクエン酸塩 [レバチオ] タダラフィル [アドシルカ] [2.2参照]	低血圧などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	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。
プロナンセリン [ロナセン] アゼルニジピン [カルブロック] アゼルニジピン・オルメサルタンメドキシミル [レザルタス配合錠] リバーロキサパン [イグザレルト] ロミタピドメシル酸塩 [ジャクスタビッド] * ルラシドン塩酸塩 [ラツータ] [2.2参照]	これら薬剤の血中濃度上昇により、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	
** ベネトクラクス (再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期) [ベネクレクスタ] [2.2参照]	ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期に本剤を併用した場合、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	本剤がCYP3Aによるベネトクラクスの代謝を競合的に阻害するため。
リオシグアト [アデムバス] [2.2参照]	ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤のチトクロームP450阻害作用及びリトナビルのトランスポーター（P-gp、BCRP）阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある。
ポリコナゾール [ブイフェンド] [2.2参照]	リトナビルとの併用でポリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある。	リトナビルのチトクロームP450の誘導作用によるものと考えられている。
グラゾプレビル水和物 [グラジナ] [2.2参照]	グラゾプレビルの血中濃度が上昇したとの報告がある。	ロピナビルのOATP1B阻害作用によるものと考えられている。

### 10.2 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
シルデナフィルクエン酸塩 [バイアグラ] タダラフィル [シアリス、ザルティア]	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害や勃起持続等のこれら薬剤の副作用が発現するおそれがある。	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。
シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物 [16.7.2参照]	これら薬剤の血中濃度が上昇し、これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。特にシンバスタチンとの併用はなるべく避けること。	
イトラコナゾール ケトコナゾール* [16.7.2参照]	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。高用量（200mg/日を超える）投与は避けること。	
ジヒドロピリジン骨格を有するCa拮抗剤（フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩等） リファブチン サルメテロールキシナホ酸塩 ダサチニブ ニロチニブ ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤（ビンブラスチン硫酸塩、ピンクリスチン硫酸塩等） ボセンタン水和物 コルヒチン ケチアピソフマル酸塩 シメプレビルナトリウム [2.3、9.2.1、9.3.1、16.7.2参照]	これら薬剤の血中濃度が上昇し、これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン	腎機能障害のある患者では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。	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。
シクロスポリン タクロリムス水和物 エベロリムス	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。治療域のモニタリングを行うことが望ましい。	
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。トラゾドンの減量を考慮すること。	
フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド トリアムシノロンアセトニド	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。	
フェンタニル フェンタニルクエン酸塩	フェンタニルの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。副作用（呼吸抑制等）に対する十分なモニタリングを行うことが望ましい。	本剤がCYP3Aによるアバルタミドの代謝を競合的に阻害するため。また、アバルタミドがCYP3Aを誘導するため。
イブチニブ エンコラフェニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、これら薬剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
ベネトクラクス (再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期、急性骨髄性白血病)	ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期又は急性骨髄性白血病に対してベネトクラクス投与中に本剤を併用した場合、ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるため、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
アバルタミド	アバルタミドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。また、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、アバルタミドの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現や本剤の効果の減弱に十分注意すること。	
アミオダロン塩酸塩 ペプリジル塩酸塩水和物 リドカイン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物 フレカイニド酢酸塩 プロパフェノン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	本剤が肝薬物代謝酵素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。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある。血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	
アフアチニブマレイン酸塩	アフアチニブの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。本剤はアフアチニブと同時かアフアチニブ投与後に投与すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンの血中濃度が上昇し、ロスバスタチンの副作用が発現しやすくなるおそれがある。	主としてロピナビルのOATP1B1阻害作用によるものと考えられている。リトナビルのBCRP阻害作用も関与している可能性がある。
グレカプレビル・ピブレタスビル	グレカプレビル及びピブレタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のOATP1B、P-gp又はBCRP阻害作用によるものと考えられる。
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。
リファンピシ [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。併用はなるべく避けること。	これら薬剤がCYP3Aを誘導するため。
カルバマゼピン フェノバルビタール デキサメタゾン [7.2参照]	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	
フェニトイン [7.2参照]	ロピナビル及びフェニトインの血中濃度が低下するおそれがある。	相互に肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。INRのモニタリングを行うことが望ましい。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。
エルバスビル	エルバスビルの血中濃度が上昇したとの報告がある。	
エチニルエストラジオール エストラジオール安息香酸エステル [16.7.2参照]	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。エストロゲンをベースとする避妊剤と併用する場合は、他の避妊法に変更するか避妊法を追加する必要がある。	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。
ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム [16.7.2参照]	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がグルクロン酸抱合を促進するためと考えられている。
メサドン塩酸塩 [16.7.2参照]		
PR間隔を延長させる薬剤 ベラパミル塩酸塩 アタザナビル硫酸塩 等 [9.1.2、17.3.1参照]	PR間隔が延長するおそれがある。	本剤は軽度の無症候性PR間隔の延長が認められている。
ジドブジン アバカビル硫酸塩	これら薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある。臨床的な影響は不明である。	本剤がグルクロン酸抱合を誘導するためと考えられている。
テノホビル	テノホビルの血中濃度が上昇し、腎機能障害等の副作用があらわれやすくなるおそれがある。	機序不明
マラビロク [16.7.2参照]	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある。	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。
リルビピリン塩酸塩	リルビピリンの血中濃度が上昇したとの報告がある。リルビピリンの用量調節の必要性は認められていない。	
ネルフィナビル [7.2、16.7.2、16.7.3参照]	ネルフィナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がCYP3Aにおけるネルフィナビルの代謝を競合的に阻害するため。ロピナビル血中濃度低下の機序は不明。
ネビラピン エファピレンツ [7.2、16.7.2、16.7.3参照]	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	これら薬剤がCYP3Aを誘導するため。
エトラピリン	エトラピリンの血中濃度が低下したとの報告がある。エトラピリンの用量調節の必要性は認められていない。	リトナビルの肝薬物代謝酵素誘導作用によるものと考えられている。
ホスアンブレナビル [7.2、16.7.3参照]	アンブレナビルの血中濃度が低下するおそれがある。併用に関する推奨用量は確立されていない。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。

※経口剤は国内未発売

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 高血糖、糖尿病（いずれも頻度不明）

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。HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者に糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖があらわれたとの報告がある。一部の例ではインスリン又は経口糖尿病薬の投与開始や用量調節が必要となった。一部では糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれている。HIVプロテアーゼ阻害薬を中止した例の一部では、高血糖が持続した。[8.2参照]

#### 11.1.2 肺炎（頻度不明）

嘔気、嘔吐、腹痛等の臨床症状や血清リパーゼ、アミラーゼ、トリグリセリド等の検査値異常があらわれた場合は肺炎を疑うこと。[8.3参照]

#### 11.1.3 出血傾向（頻度不明）

出血事象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。[9.1.1参照]

#### 11.1.4 肝機能障害、肝炎（いずれも頻度不明）

#### 11.1.5 徐脈性不整脈（頻度不明）

洞徐脈、洞停止、房室ブロックがあらわれることがある。

#### 11.1.6 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

### 11.2 その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明
全身症状	頭痛	無力症、疼痛、背部痛、胸痛、悪寒、嚢胞、浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫、発熱、インフルエンザ、倦怠感、ウイルス感染、細菌感染、過敏症、肥大、薬物過敏症、免疫再構築症候群、四肢痛、顔面腫脹	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）
循環器	-	深部静脈血栓症、高血圧、心悸亢進、血栓性静脈炎、血管炎、血管障害、心房細動、起立性低血圧、静脈瘤、心筋梗塞、血管拡張、狭心症、三尖弁閉鎖不全症	-
消化器	下痢、嘔気、腹痛、嘔吐、アミラーゼ上昇、鼓腸	消化不良、食欲不振、胆嚢炎、便秘、口内乾燥、嚥下障害、腸炎、おくび、食道炎、大便失禁、胃炎、胃腸炎、出血性腸炎、食欲亢進、唾液腺炎、口内炎、潰瘍性口内炎、異常便、腹部膨満感、小腸炎、歯周炎、胆管炎、上腹部痛、リパーゼ上昇、腹部不快感、下腹部痛、十二指腸炎、胃潰瘍、胃食道逆流性疾患、痔核、直腸出血	-
肝臓	肝機能検査異常、ビリルビン値上昇	黄疸、肝腫大	-
血液	血小板減少、好中球減少	貧血、白血球減少症、リンパ節症、腫脹、ヘモグロビン減少	-
代謝・栄養	総コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、ナトリウム低下、ナトリウム上昇	ビタミン欠乏症、脱水、耐糖能低下、乳酸性アシドーシス、肥満、体重減少、血中尿酸上昇、無機リン低下、CK上昇	-
内分泌系	-	クッシング症候群、甲状腺機能低下、女性型乳房、乳房腫大	-
筋骨格	-	筋肉痛、関節痛、骨関節炎、骨壊死	-
精神神経系	-	不眠、異夢、激越、健忘、不安、運動失調、錯乱状態、抑うつ、浮動性めまい、回転性めまい、ジスキネジア、感情不安定、脳症、緊張亢進、リビドー減退、神経過敏、ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、感覚異常、末梢神経炎、傾眠、思考異常、振戦、無感情、脳梗塞、痙攣、顔面神経麻痺、片頭痛、錐体外路症状、失見当識、気分動揺、平衡障害	-

	2%以上	2%未満	頻度不明
皮膚	-	発疹、ざ瘡、脱毛、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、せつ腫症、斑状丘疹性皮膚炎、爪疾患、そう痒、良性皮膚腫瘍、皮膚変色、多汗症、湿疹、脂漏、皮膚潰瘍、蜂巣炎、毛包炎、脂肪腫症、アレルギー性皮膚炎、特発性毛細血管炎、皮膚肥厚	-
呼吸器	-	呼吸困難、肺水腫、副鼻腔炎、咽頭炎、喘息、鼻炎、気管支炎、気管支肺炎	-
感覚器	-	視覚障害、眼疾患、中耳炎、味覚異常、耳鳴、聴覚過敏	-
泌尿器・生殖器	-	射精障害、男性性腺機能低下、腎結石、尿異常、腎炎、無月経、会陰膿瘍、血尿、尿臭異常、月経過多、クレアチニンクリアランス低下	-

## 13. 過量投与

### 13.1 処置

本剤の蛋白結合率が高いため、透析による除去効果は低い。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤を嚙んだり砕いたりせずそのまま服用すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

HIVプロテアーゼ阻害薬（特に逆転写酵素阻害薬との併用例において）によりCK上昇、筋肉痛、筋炎、まれに横紋筋融解症を発現したとの報告がある。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

長期がん原性試験で、最大耐量（通常用量 ロピナビル・リトナビル400/100mg1日2回投与のヒトにおけるロピナビルの曝露量のほぼ2倍）を投与したマウスで肝腫瘍の軽度の増加が認められている。

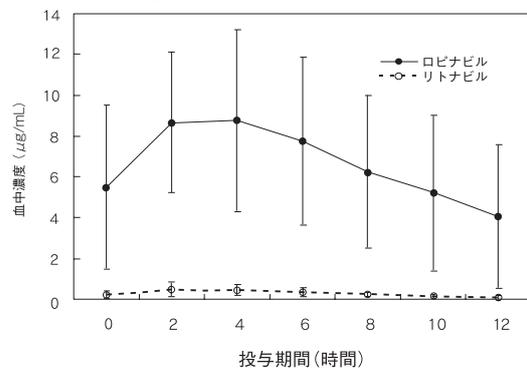
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 反復投与

##### (HIV陽性患者)

ロピナビル・リトナビル400mg・100mg BIDを投与したHIV陽性患者におけるロピナビルの定常期血中濃度は、リトナビル濃度の15～20倍であった。（ロピナビルの各パラメータ：AUC=160 $\mu$ g・hr/mL、C<sub>max</sub>=9.58 $\pm$ 4.41 $\mu$ g/mL、C<sub>min</sub>=3.83 $\pm$ 3.44 $\mu$ g/mL、T<sub>max</sub>=3 $\pm$ 2hr、T<sub>1/2</sub>=平均5～6時間、見かけの経口クリアランス（CL/F）=6.4 $\pm$ 4.4L/hr）リトナビルの血中濃度は、ロピナビル600mg BIDを投与した場合の血中濃度の7%未満であった。ロピナビルの*in vitro* EC<sub>50</sub>は、リトナビルの約10分の1である。HIV陽性成人患者21名に対し、ロピナビル・リトナビル400mg・100mgを1日2回、3～4週間にわたり投与した場合のロピナビルとリトナビルの定常状態血中濃度の平均値を下図に示す。



ロピナビル・リトナビルの錠剤2錠（1錠あたり200mg・50mg）投与で得られる血中濃度は食後投与のロピナビル・リトナビルカプセル剤3カプセル（1カプセルあたり133mg・33mg）と同等であり、薬物動態に差は認められなかった（外国人データ）。

〈健康被験者及びHIV感染症患者〉

男性健康被験者及びHIV感染症患者に対しリトナビル併用の有無によりロピナビルの薬物動態を検討したところ、健康被験者一患者間で差を認めなかった。健康被験者及びHIV感染症患者を対象とした複数の臨床試験ではロピナビルの血中濃度は投与開始から約10～14日で定常状態に到達した（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事が経口投与に及ぼす影響

健康被験者でロピナビル・リトナビルの錠剤400mg・100mgの単回投与における薬物動態を食後投与（高脂肪食、872kcal、56%が脂肪由来）と空腹時投与とで比較したところ、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>で有意差は認められなかった。このため本剤は食事の有無に関わらず投与することができる。また、ロピナビル・リトナビルの錠剤はカプセル剤と比較して、全ての食事の種類において薬物動態に変動をもたらさなかった（外国人データ）。

16.3 分布

定常期におけるロピナビルの血漿蛋白結合率は約98～99%（血漿遊離分画（F<sub>u</sub>）：約1～2%）である。ロピナビルは、*α*<sub>1</sub>-酸性糖蛋白質（AAG）とアルブミンに結合するが、親和性はAAGの方が高い<sup>1)</sup>。ロピナビル・リトナビル400mg・100mg BIDの投与後に認められる濃度範囲では、定常期におけるロピナビルの血漿蛋白結合率は一定であり、健康被験者とHIV陽性患者との間に差は認められていない（外国人データ）。

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、ロピナビルは主に酸化代謝を受けることが示された。ロピナビルはCYPのアイソザイムのうち、主としてCYP3Aにより代謝される。リトナビルはCYP3Aと強い親和性を示し、CYP3Aによるロピナビルの代謝を阻害するためロピナビルの血中濃度が上昇する。健康被験者に<sup>14</sup>C標識ロピナビルを用いたロピナビル・リトナビル400mg・100mgを単回投与した場合、血中放射活性の89%が未変化体由来した。ロピナビルの酸化代謝物は、ヒトでは少なくとも13種類認められている。4-oxo体及び4-水酸化体のエピマー各2種が抗ウイルス活性をもつ代謝物であるが、その量は血中の総放射活性物量のごく一部である。リトナビルは代謝酵素を誘導して自らの代謝を誘導するため、ロピナビルの代謝も誘導すると考えられる<sup>2), 3)</sup>。[10.、16.7.1参照]

16.5 排泄

健康被験者に<sup>14</sup>C標識ロピナビル・リトナビルの400mg・100mgを単回経口投与した場合、10.4±2.3%が尿中へ、82.6±2.5%が糞中へ排泄された。また、未変化体約2.2%が尿中へ、19.8%が糞中へ排泄された（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 軽度～中等度の肝機能障害患者

HIVとHCVに感染している軽度～中等度の肝機能障害患者（n=12）と肝機能障害のないHIV感染症患者（n=12）に対する薬物動態臨床試験（ロピナビル・リトナビル400mg・100mg BID）において、肝機能障害患者群では非肝機能障害患者群と比較して、ロピナビルのAUCが約30%、C<sub>max</sub>が約20%上昇し、蛋白結合率は低下した（HIV・HCV感染患者：99.09%、HIV・非肝機能障害患者：99.31%）。なお、重度の肝機能障害患者における臨床試験は行われていない<sup>4)</sup>。[8.4、9.3.2参照]

16.6.2 妊産婦

HIV感染症の妊婦（n=12）を対象とした薬物動態臨床試験（ロピナビル・リトナビル400mg・100mg BID）で得られたロピナビルの薬物動態パラメータの中央値は、妊娠20～24週時でAUC<sub>0-12h</sub>=61.3μg・hr/mL、C<sub>max</sub>=7.4μg/mL、C<sub>12h</sub>=5.2μg/mL、妊娠30週時でAUC<sub>0-12h</sub>=64.1μg・hr/mL、C<sub>max</sub>=7.5μg/mL、C<sub>12h</sub>=4μg/mL、出産後8週時でAUC<sub>0-12h</sub>=98μg・hr/mL、C<sub>max</sub>=9.6μg/mL、C<sub>12h</sub>=7.2μg/mLであった<sup>5)</sup>。[9.5.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *in vitro*試験

本剤は、主としてCYP3Aにより代謝される。本剤に含まれるリトナビルはCYP3Aと特に強い親和性を示し、主にCYP3A（3A4、3A5、

3A7）で代謝される薬剤の代謝を競合的に阻害する。臨床用量で得られる濃度の範囲ではCYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、CYP2B6、CYP1A2を阻害しない。[8.1.6、10.、16.4参照]

16.7.2 薬物相互作用臨床試験

本剤と併用する可能性の高い薬剤について、それら薬剤の薬物動態への影響を以下に示す。[8.1.6、10.、10.2参照]

併用薬がロピナビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量 (mg)	ロピナビル・リトナビルの用量 (mg) <sup>注)</sup>	n	ロピナビル薬物動態の変化率 (併用薬併用/非併用時)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
アンブレナビル	750BID、10日	400・100 BID、21日	12	0.72	0.62	0.43
アトルバスタチン	20QD、4日	400・100 BID、14日	12	0.90	0.90	0.92
エファビレンツ <sup>1)</sup>	600QHS、9日	400・100 BID、9日	11、7*	0.97	0.81	0.61
		500・125 BID <sup>†</sup> 、10日	19	1.12	1.06	0.90
		600・150 BID <sup>†</sup> 、10日	23	1.36	1.36	1.32
ケトコナゾール	200単回	400・100 BID、16日	12	0.89	0.87	0.75
ネルフィナビル	1000BID、10日	400・100 BID、21日	13	0.79	0.73	0.62
ネビラピン	200BID、定常(1年以上) <sup>2)</sup>	400・100 BID、定常(1年以上)	22、19*	0.81	0.73	0.49
	7mg/kgもしくは4mg/kgQD、2週；BID1週 <sup>3)</sup>	300・75mg/m <sup>2</sup> BID、3週	12、15*	0.86	0.78	0.45
オメプラゾール	40QD、5日	400・100 BID <sup>†</sup> 、10日	12	1.08	1.07	1.03
		800・200 QD <sup>†</sup> 、10日	12	0.94	0.92	0.71
ラニチジン	150単回	400・100 BID <sup>†</sup> 、10日	12	0.98	0.98	0.93
		800・200 QD <sup>†</sup> 、10日	11	0.98	0.96	0.85
プラバスタチン	20QD、4日	400・100 BID、14日	12	0.98	0.95	0.88
リファブチン	150QD、10日	400・100 BID、20日	14	1.08	1.17	1.20
リファンシジン <sup>6)</sup>	600QD、14日	400・100 BID、20日	22	0.45	0.25	0.01
		800・200 BID、9日 <sup>4)</sup>	10	1.02	0.84	0.43
		400・400 BID、9日 <sup>5)</sup>	9	0.93	0.98	1.03
リトナビル <sup>2)</sup>	100BID、3-4週	400・100 BID、3-4週	8、21*	1.28	1.46	2.16
テラプレビル	750TID、10日	400・100 BID、20日	12	0.96	1.06	1.14

特に断りのない限りすべて健康被験者におけるカプセル剤又は液剤の試験である

1. リトナビルの薬物動態はエファビレンツ併用の影響を受けない
  2. HIV陽性成人患者の試験
  3. HIV陽性患児（6ヵ月齢～12歳）の試験
  4. 漸増投与800・200BID（533・133BID×1日、667・167BID×1日、800・200BID×7日）と400・100 BID×10日との比較
  5. 漸増投与400・400BID（400・200BID×1日、400・300BID×1日、400・400BID×7日）と400・100 BID×10日との比較
  6. 標準用量の本剤との併用は推奨されない
- \* 平行法による検討（n：ロピナビル・リトナビル+併用薬投与例、ロピナビル・リトナビル単独投与例）  
† 錠剤による試験  
注）本剤の承認最大用量は400mg・100mgを1日2回投与又は 800mg・200mgを1日1回投与である。

ロピナビル・リトナビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量 (mg)	ロピナビル・リトナビルの用量 (mg)	n	併用薬の薬物動態変化率 (本剤併用/非併用時)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
アンブレナビル <sup>1)</sup>	750BID、10日 併用 対 1200BID、14日 単独	400・100 BID、21日	11	1.12	1.72	4.57
アトルバスタチン	20QD、4日	400・100 BID、14日	12	4.67	5.88	2.28
エファビレンツ	600QHS、9日	400・100 BID、9日	11、12*	0.91	0.84	0.84
エチニルエストラジオール	35μgQD、21日	400・100 BID、14日	12	0.59	0.58	0.42
インジナビル <sup>1)</sup>	600BID、10日 併用/食後 対 800TID、5日 単独/空腹	400・100 BID、15日	13	0.71	0.91	3.47
ケトコナゾール	200単回	400・100 BID、16日	12	1.13	3.04	N/A
ラモトリギン	100BID、12日対 100BID、8日 単独	400・100 BID、12日	18	0.54	0.5	0.44
	200BID、9日対 100BID、8日 単独	400・100 BID、9日	15	1.03	0.91	0.79
マラビロク	300BID	400・100 BID	11	1.97	3.95	9.24
メサドン	5単回	400・100 BID、10日	11	0.55	0.47	N/A

併用薬	併用薬の用量 (mg)	ロピナビル・リトナビル の用量 (mg)	n	併用薬の薬物動態変化率 (本剤併用/非併用時)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ネルフィナビル <sup>1</sup> M8代謝物	1000BID、10日併用 対 1250BID、14日単独	400・100 BID、21日	13	0.93	1.07	1.86
				2.36	3.46	7.49
ネビラピン	200QD、14日； 200BID、6日	400・100 BID、20日	5、 6*	1.05	1.08	1.15
ノルエチンドロン	1QD、21日	400・100 BID、14日	12	0.84	0.83	0.68
プラバスタチン	20QD、4日	400・100 BID、14日	12	1.26	1.33	N/A
リファブチン				2.12	3.03	4.90
25-O脱アセチル リファブチン	150QD、10日 併用 対	400・100 BID、10日	12	23.6	47.5	94.9
リファブチン+	300QD、10日					
25-O脱アセチル リファブチン <sup>2</sup>	単独			3.46	5.73	9.53
テラプレビル	750TID、10日	400・100 BID、20日	12	0.47	0.46	0.48
サキナビル <sup>1</sup>	800BID、10日 併用 対	400・100 BID、15日	14	6.34	9.62	16.74
	1200TID、5日 単独					
	1200BID、5日 併用 対	400・100 BID、20日	10	6.44	9.91	16.54
	1200TID、5日 単独					

特に断りのない限りすべて健康被験者におけるカプセル剤又は液剤の試験である

1. 用量補正は行っていない
2. 用量補正後の合計

\* 平行法による検討 (n: ロピナビル・リトナビル+併用薬投与例、併用薬単独投与例)

N/A: データなし

### 16.7.3 他の抗HIV薬との併用

本剤 (400mg・100mg BID) とエファビレンツ、ネビラピン、アンプレナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビルとの併用については現時点の知見においては用量調節の必要は認められていない (外国人データ)。[10.2参照]

ラルテグラビル: 臨床的に影響のある相互作用は認められていない (外国人データ)。

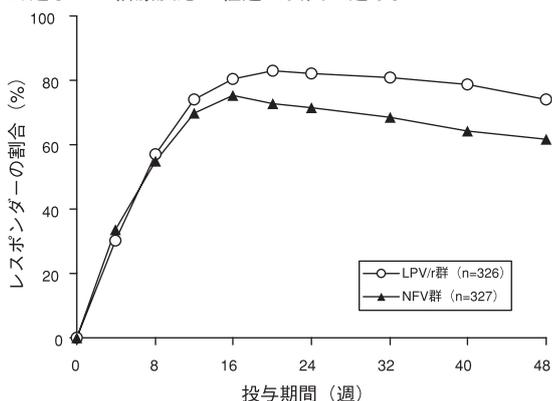
## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 海外第Ⅲ相試験

試験863 (カプセル剤): 抗HIV薬治療未経験の成人HIV感染症患者653例を対象として、ロピナビル・リトナビル (LPV/r) 400mg・100mg BID、サニルブジン (d4T) 及びラミブジン (3TC) の併用群、もしくはネルフィナビル (NFV) 750mgTID、サニルブジン及びラミブジンの併用群に無作為に割り付け、多施設二重盲検試験を実施した。開始時の平均CD4リンパ球数は259 cells/mm<sup>3</sup> (2~949 cells/mm<sup>3</sup>) で、平均血中HIV RNA量は4.9 log<sub>10</sub> copies/mL (2.6~6.8 log<sub>10</sub> copies/mL) であった。第48週の血中HIV RNA量が400 copies/mL未満であった患者の比率は、LPV/r群75%、NFV群62%であった。

血中HIV RNA量が50 copies/mL未満であった患者の比率はLPV/r群67%、NFV群52%であった。CD4リンパ球数は、開始時に比べ、LPV/r群で207 cells/mm<sup>3</sup>、NFV群で195 cells/mm<sup>3</sup>増加した。48週までの治療反応の経過は次図の通り。



48週までの治療反応の内訳と中止理由は次の通り。

結果	LPV/r +d4T+3TC n=326	NFV +d4T+3TC n=327
レスポナー <sup>1</sup>	75%	62%
ウイルス学的失敗 (ウイルスリバウンド) (VL<400copies/mLに抑制不能)	9% (7%) (2%)	25% (15%) (9%)
死亡	2%	1%
有害事象による中止	4%	4%
その他の理由による中止 <sup>2</sup>	10%	8%

1. 血中HIV RNA (VL) <400copies/mL

2. 追跡不能、脱落、コンプライアンス不良、プロトコール違反等

主な有害事象はLPV/r 群 (326例) で下痢180例 (55.2%)、悪心80例 (24.5%)、咽頭炎58例 (17.8%)、無力症50例 (15.3%) 等であった。

#### 17.1.2 海外 I / II 相試験

試験720 (カプセル剤): HIV感染症患者100例を対象として、ロピナビル・リトナビル (LPV/r) の各用量群 (第I群: 200mg・100mg BID\*及び400mg・100mg BID、第II群: 400mg・100mg BID及び400mg・200mg BID\*) に割り付け、ラミブジン (150mg BID) とサニルブジン (40mg BID) を併用する多施設二重盲検試験を実施した。48~72週が経過した時点で、患者はすべてLPV/r 400mg・100mg BIDのオープンラベル臨床試験に移行した。試験開始時の平均CD4リンパ球数は338 cells/mm<sup>3</sup> (3~918 cells/mm<sup>3</sup>)、平均血中HIV RNA量は4.9 log<sub>10</sub> copies/mL (3.3~6.3 log<sub>10</sub> copies/mL) であった。

360週間後、血中HIV RNA量が400 (50) copies/mL未満であった患者は、61% (59%) であり、CD4リンパ球数は501 cells/mm<sup>3</sup>増加した。360週間の投与期間中、39例が脱落し、このうち15例 (15%) は有害事象による中止、1例 (1%) は死亡による中止であった。LPV/r 400mg・100mg BID投与例 (51例) における主な有害事象は、下痢29例 (56.9%)、異常便27例 (52.9%)、頭痛、咳嗽増加各21例 (41.2%)、であった<sup>6)</sup>。

\*本剤の承認最大用量は400mg・100mgを1日2回投与又は 800mg・200mgを1日1回投与である。

#### 17.1.3 海外 I / II 相試験

試験765 (カプセル剤): HIVプロテアーゼ阻害薬を1剤使用した経験があるが非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) 治療未経験のHIV感染症患者70名を対象として、ロピナビル・リトナビル (LPV/r) の各用量群 (400mg・100mg BID、400mg・200mg BID\*) に割り付け、ネビラピン (200mg BID) と2剤のヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) を併用する多施設二重盲検試験を実施した。試験開始時における平均CD4リンパ球数は372 cells/mm<sup>3</sup> (72~807 cells/mm<sup>3</sup>)、平均血中HIV RNA量は4.0 log<sub>10</sub> copies/mL (2.9~5.8 log<sub>10</sub> copies/mL) であった。144週後、血中HIV RNA量が400 (50) copies/mL未満であった患者は、54% (50%) であり、CD4リンパ球数は両群平均で212 cells/mm<sup>3</sup>増加した。144週間の投与期間中、27例 (39%) が脱落し、このうち、9例 (13%) は有害事象による中止、2例 (3%) は死亡による中止例であった。

主な有害事象は400/100mg BID群 (36例) で下痢21例 (58.3%)、悪心14例 (38.9%)、咳嗽増加13例 (36.1%)、疼痛、嘔吐各12例 (33.3%) 等であった。

\*本剤の承認最大用量は400mg・100mgを1日2回投与又は 800mg・200mgを1日1回投与である。

#### 17.1.4 海外第Ⅲ相試験

試験730 (錠剤): 抗HIV薬による治療未経験患者664例を対象とした無作為化オープンラベル比較試験を実施した。ロピナビル・リトナビル (LPV/r) 投与群を2群 (800mg・200mg QD群と400mg・100mg BID群) に分け、テノホビル (TDF) 300mgQD、エムトリシタピン (FTC) 200mgQDを併用した。開始時の平均CD4リンパ球数は216 cells/mm<sup>3</sup> (20~775 cells/mm<sup>3</sup>)、平均血中HIV-1 RNA量は5.0 log<sub>10</sub> copies/mL (1.7~7.0 log<sub>10</sub> copies/mL) であった。

48週までの治療反応の内訳と中止理由は次の通り。

結果	LPV/r QD +TDF+FTC (n=333)	LPV/r BID +TDF+FTC (n=331)
レスポナー <sup>1</sup>	78%	77%
ウイルス学的失敗 (ウイルスリバウンド) (VL<50copies/mLに抑制不能)	10% (5%) (5%)	8% (5%) (3%)
死亡	1%	1%未満
有害事象による中止	4%	3%
その他の理由による中止 <sup>2</sup>	8%	11%

1. 血中HIV-1 RNA (VL) <50copies/mL
  2. 追跡不能、脱落、コンプライアンス不良、プロトコール違反等
- 48週で平均CD4リンパ球数はQD群で186 cells/mm<sup>3</sup>、BID群で198 cells/mm<sup>3</sup>上昇した。
- 主な有害事象は800/200mg QD群 (333例) で下痢210例 (63.1%)、悪心105例 (31.5%)、鼻咽頭炎58例 (17.4%)、嘔吐46例 (13.8%)、疲労45例 (13.5%)、頭痛44例 (13.2%) 等であった。400/100mg BID群 (331例) で下痢198例 (59.8%)、悪心86例 (26.0%)、鼻咽頭炎61例 (18.4%)、嘔吐46例 (13.9%)、疲労37例 (11.2%)、咳嗽36例 (10.9%) 等であった。

### 17.1.5 海外Ⅲ相試験

試験802 (錠剤)：抗HIV薬による治療経験があり、試験前の治療でウイルスが検出されている599例の患者を対象とした無作為化オープンラベル比較試験を実施した。ロピナビル・リトナビル (LPV/r) 投与群を2群 (800/200mg QD群と400/100mg BID群) に分け、少なくとも2種類のヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬 (NRTIs) を併用した。開始時の平均CD4リンパ球数は254 cells/mm<sup>3</sup> (4~952cells/mm<sup>3</sup>)、平均血中HIV-1 RNA量は4.3 log<sub>10</sub> copies/mL (1.7~6.6 log<sub>10</sub> copies/mL) であった。48週までの治療反応の内訳と中止理由は次の通り。

結果	LPV/r QD +NRTIs (n=300)	LPV/r BID +NRTIs (n=299)
レスポナー <sup>1</sup>	57%	54%
ウイルス学的失敗 <sup>2</sup>	22%	24%
以下、ウイルス学的データが存在しない症例の内訳		
有害事象又は死亡による中止 <sup>3</sup>	5%	7%
その他の理由による中止 <sup>4</sup>	13%	12%
非中止例でデータ欠落	3%	3%

1. 血中HIV-1 RNA (VL) <50copies/mL
  2. 効果不十分により48週までに中止又は48週時に血中HIV-1 RNA (VL) ≥50copies/mL
  3. 48週までに有害事象又は死亡で中止し、ウイルス学的データが存在しないもの
  4. 同意撤回、追跡不能、コンプライアンス不良、プロトコール違反等
- 主な有害事象は800/200mg QD群 (300例) で下痢150例 (50.0%)、悪心49例 (16.3%)、嘔吐37例 (12.3%) 等であった。400/100mg BID群 (299例) で下痢116例 (38.8%)、悪心67例 (22.4%)、嘔吐38例 (12.7%) 等であった。

### 17.1.6 海外 I / II 相臨床試験

試験940 (液剤)：出生後6ヵ月以上12歳以下のHIV感染症小児100例、抗HIV化学療法未経験者44例、経験者56例、(共にNNRTIの使用経験なし) を、ロピナビル・リトナビル (LPV/r) 230mg/m<sup>2</sup>・57.5mg/m<sup>2</sup> BID及び300mg/m<sup>2</sup>・75mg/m<sup>2</sup> BIDの2群にわけ、逆転写酵素阻害薬 (未経験群はサニルブジンとラミブジンを併用し、経験群はネビラピンに加え2剤までのヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬) を併用投与する多施設共同オープンラベル並行群間比較試験を実施した。試験開始時における平均CD4リンパ球数は838 cells/mm<sup>3</sup>で平均血中HIV RNA量は4.7 log<sub>10</sub> copies/mLであった。

48週後、未経験群で80%、経験群で71%の患者で血中HIV RNA量が400 copies/mL未満に減少した。CD4リンパ球数は未経験群で平均して404 cells/mm<sup>3</sup>、経験群で284 cells/mm<sup>3</sup>増加した。48週の投与期間中2例が脱落した。この試験結果により、6ヵ月以上12歳以下の小児では、ネビラピンを併用しない場合はLPV/r 230mg/m<sup>2</sup>・57.5mg/m<sup>2</sup> BID、ネビラピンを併用する場合はLPV/r 300mg/m<sup>2</sup>・57.5mg/m<sup>2</sup> BIDが成人におけるLPV/r400・100mg BIDの投与 (ネビラピンを併用しない場合) に相当するロピナビル血中濃度を得られると考えられた。

安全性評価対象100例のうち、咽頭炎46例 (46.0%)、感染38例 (38.0%)、咳嗽増加32例 (32.0%)、嘔吐、中耳炎各27例 (27.0%) 等であった<sup>7)</sup>。

## 17.3 その他

### 17.3.1 心電図に対する影響

健康成人39例に本剤400mg・100mg BID及び800mg・200mg BID<sup>\*</sup>を3日間 (4回) 投与したときのQTcF間隔変化の最大平均値 (及び95%上限信頼限界値) はそれぞれ3.6 (6.3) msec及び13.1 (15.8) msecであった。QTcF間隔がベースラインから60msec以上変化したか500msecを超えた例はなかった。また、3日目において軽度のPR間隔延長が認められた。最大PR間隔は286msecであった (外国人データ)。[9.1.2、10.2参照]

<sup>\*</sup>本剤の承認最大用量は400mg・100mgを1日2回投与又は 800mg・200mgを1日1回投与である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤はロピナビルとリトナビルの配合剤である。ロピナビルはHIVプロテアーゼの活性を阻害し、HIVプロテアーゼによるgag-polポリ蛋白質の開裂を抑制することで、感染性を持つ成熟したHIVの産生を抑制する。リトナビルは、CYP3Aによるロピナビルの代謝を競合的に阻害し、ロピナビルの血中濃度の上昇をもたらす。本剤の抗ウイルス活性は、ロピナビルによるものである。本剤はHIVプロテアーゼに対する選択的親和性を有し、ヒトのアスパルテックプロテアーゼに対してはほとんど阻害作用を示さない。

### 18.2 抗ウイルス作用

HIV標準株による感染後早期のリンパ芽球細胞株及び臨床分離株に感染した末梢血リンパ球細胞におけるロピナビルの抗ウイルス作用を検討した。ヒト血清非存在下では、5種類のHIV-1 標準株に対するロピナビルの平均EC<sub>50</sub>は10~27nM (0.006~0.017µg/mL) であり<sup>8)</sup>、6種類のHIV-1 臨床分離株に対するロピナビルの平均EC<sub>50</sub>は4~11nM (0.003~0.007µg/mL) であった。50%ヒト血清存在下ではHIV-1 標準株に対するロピナビルの平均EC<sub>50</sub>は65~289nM (0.04~0.18µg/mL) であり、7~11倍の効力低下がみられた (*in vitro*)。

### 18.3 薬剤耐性

ロピナビルに対する感受性が低下したHIV-1変異株を分離し、ロピナビル単独、あるいは臨床投与時の血中濃度でのロピナビルとリトナビルの存在下にHIV-1の*in vitro*継代培養を行った。継代培養で分離された株の表現型と遺伝子型を検討したところ、リトナビルの存在はロピナビル耐性株の出現に影響を及ぼさないことが示唆された (*in vitro*)。

#### 18.3.1 交差耐性

HIVプロテアーゼ阻害薬 (PI) 間で観察される交差耐性は多様であった。本剤の治療によってロピナビルに対する感受性が低下したウイルスの交差耐性に関する情報はほとんど得られていない。ロピナビルに対する表現型耐性の増加を認めたPI使用歴のある4例から得られた分離株は本剤投与前からリトナビル、インジナビル、ネルフィナビルに対する交差耐性が維持されていたか、本剤投与後に交差耐性を獲得した。リバウンドしたすべてのウイルスはアンブレナビルに対する感受性を十分に維持していたか、弱い感受性の低下が認められたにとどまった (ロピナビルの最大99倍と比較し、アンブレナビルでは最大8.5倍)。ウイルスのリバウンドを経験した被験者のうち、サキナビルの使用経験のない被験者由来の2株はサキナビルに対する感受性を維持していた。

#### 18.3.2 ロピナビル・リトナビルを含む併用療法を開始した抗レトロウイルス療法経験患者における抗ウイルス作用減少と遺伝子型との関連

HIVプロテアーゼにアミノ酸置換 (L10F/L/R/V、K20M/N/R、L24I、L33F、M36I、I47V、G48V、I54L/T/V、V82A/C/F/S/T、I84V) が3以上存在すると本剤のウイルス学的反応に影響を及ぼすことがわかっている。複数の本剤臨床試験におけるHIVプロテアーゼ阻害薬 (PI) 耐性変異数と併用療法におけるウイルス学的反応との関係は以下の通りであった。

PI耐性変異数 <sup>1</sup> (試験開始時)	ウイルス学的反応 (HIV RNA <400copies/mL) が認められた割合 (48週時)		
	試験888 <sup>9)</sup> (1種類のPI治療 経験者 <sup>2</sup> 、NNRTI 未経験者) n=130	試験765 (1種類のPI治療 経験者 <sup>3</sup> 、NNRTI 未経験者) n=56	試験957 <sup>10)</sup> (複数のPI治療経 験者 <sup>4</sup> 、NNRTI未 験者) n=50
0~2	76/103 (74%)	34/45 (76%)	19/20 (95%)
3~5	13/26 (50%)	8/11 (73%)	18/26 (69%)
6以上	0/1 (0%)	N/A	1/4 (25%)

試験802における耐性変異数とウイルス学的反応の関係は次の通り。耐性変異数が3以上の場合の成人1日1回投与のデータは少ない。[7.1参照]

PI耐性変異数 <sup>1</sup> (試験開始時)	ウイルス学的反応 (HIV RNA <50copies/mL) が認められた割合 (48週時)	
	治療経験者 <sup>5</sup> LPV/r QD+NRTIs n=268	治療経験者 <sup>6</sup> LPV/r BID+NRTIs n=264
0~2	167/255 (65%)	154/250 (62%)
3~5	4/13 (31%)	8/14 (57%)
6以上	N/A	N/A

1. 本分析で検討した置換には、L10F/I/R/V、K20M/N/R、L24I、L33F、M36I、I47V、G48V、I54L/T/V、V82A/C/F/S/T、I84Vが含まれる
2. IDV43%、NFV42%、RTV10%、SQV15%
3. IDV41%、NFV38%、RTV4%、SQV16%
4. IDV86%、NFV54%、RTV80%、SQV70%
5. NNRTI投与経験者88%、PI投与経験者47% (NFV24%、IDV19%、ATV13%)
6. NNRTI投与経験者81%、PI投与経験者45% (NFV20%、IDV17%、ATV13%)

### 18.3.3 HIVプロテアーゼ阻害薬 (PI) 既使用例における抗ウイルス作用

ロピナビルに対する*in vitro*感受性低下の臨床的意義を検討するため、複数のPIによる治療にもかかわらず血中HIV RNA量が1,000 copies/mLを超えた患者56名に対し本剤を投与し、ウイルスの遺伝子型と表現型を評価した。開始時に分離した56株に対するロピナビルのEC<sub>50</sub>は、野性株に対するEC<sub>50</sub>の0.5~96倍であった。48週間にわたり本剤、エファビレンツ及びヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬を投与した後、血中HIV RNA量が400 copies/mL以下となった患者は、開始時ロピナビル感受性が10倍以下、10倍超~40倍未満、及び40倍以上の患者群でそれぞれ93% (25/27)、73% (11/15)、25% (2/8)であった。また、これら開始時ロピナビル感受性患者群で血中のHIV RNA量が50 copies/mL以下となった患者は、それぞれ81% (22/27)、60% (9/15)、25% (2/8)であった。

### 18.3.4 本剤投与中の耐性ウイルスの選択

227例の抗レトロウイルス療法未経験者及びHIVプロテアーゼ阻害薬 (PI) 既使用例を対象にした第II相臨床試験では、12~100週間にわたり本剤を服用した後ウイルス量が定量可能 (>400 copies/mL)であった患者のうち4例の分離株は、試験開始時の分離株に比べ、ロピナビルに対する感受性が著しく低下していた。試験開始時におけるこれら患者4例すべての分離株には、PI耐性に関連する変異が少なくとも4箇所認められた。また、ウイルスリバウンド後では、全ての分離株で変異数が増加しており、PI耐性に関連する変異も含まれていた。しかし、現時点ではデータが不十分のため本剤投与患者における変異パターンがロピナビルによるものかどうかは同定できていない。[7.1参照]

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ロピナビル (Lopinavir) [JAN]

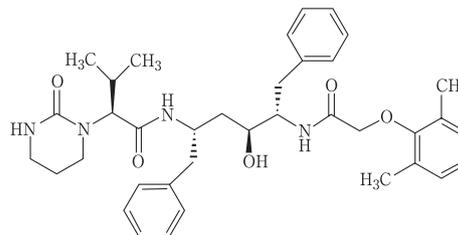
化学名：(-) - (2S) -N- [(1S,3S,4S) -1-benzyl-4- [2-(2,6-dimethylphenoxy) acetyl]amino] -3-hydroxy-5-phenylpentyl] -3-methyl-2- (2-oxotetrahydropyrimidin-1-yl) butyramide

分子式：C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

分子量：628.80

性状：白色~淡黄褐色の粉末で、柔らかい塊を含むこともある。

構造式：



一般的名称：リトナビル (Ritonavir) [JAN]

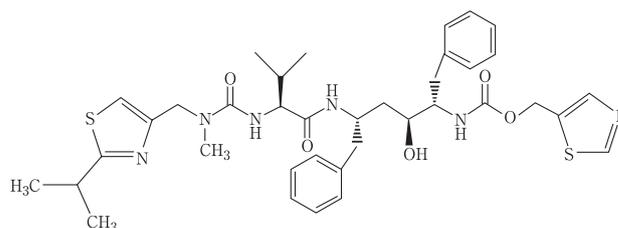
化学名：(+)-5-thiazolylmethyl [(αS)-α- [(1S,3S)-1-hydroxy-3- [(2S)-2- [3- [(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl] -3-methylureido] -3-methylbutyramido] -4-phenylbutyl] phenethyl] carbamate

分子式：C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

分子量：720.94

性状：白色~淡黄褐色の粉末で、柔らかい塊を含むこともある。

構造式：



## 20. 取扱い上の注意

ボトル開封後は湿気を避けて保存すること (高湿度において外観の変化が認められるおそれがある)。

## 22. 包装

120錠 [瓶、バラ]

## 23. 主要文献

- 1) Molla, A., et al. : Virology. 1998 ; 250 : 255-262
- 2) Kumar, GN., et al. : Drug Metab. Dispos. 1999 ; 27 : 86-91
- 3) Kumar, GN., et al. : Drug Metab. Dispos. 1999 ; 27 : 902-908
- 4) Peng, JZ., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 46 : 265-274
- 5) Patterson, KB., et al. : J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2013 ; 63 : 51-58
- 6) Murphy, RL., et al. : HIV Clin. Trials. 2008 ; 9 : 1-10
- 7) Saez-Llorens, X., et al. : Pediatr. Infect. Dis. J. 2003 ; 22 : 216-223
- 8) Sham, HL., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1998 ; 42 : 3218-3224
- 9) Pollard, RB., et al. : 7<sup>th</sup> Int. Cong. Drug Ther. HIV. 2004 ; 7 : Abstract PL 3.2
- 10) Kempf, DJ., et al. : Antivir. Ther. 2002 ; 7 : 165-174

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社 くすり相談室  
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21  
フリーダイヤル 0120-587-874

## 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**アッヴィ合同会社**

東京都港区芝浦3-1-21

\*\*2021年 5月改訂 (第2版)  
\*2021年 1月改訂

日本標準商品分類番号
87625

貯 法：室温保存  
有効期間：2年

	150mg	200mg
承認番号	21500AMY00158000	21500AMY00159000
販売開始	2004年1月	2004年1月

## HIVプロテアーゼ阻害剤

アタザナビル硫酸塩カプセル

レイアタッツカプセル150mg

レイアタッツカプセル200mg

REYATAZ® CAPSULES

劇薬，処方箋医薬品<sup>(注)</sup>



(注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝障害のある患者 [9.3.1参照]
- \* 2.3 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン，イリノテカン硫酸塩水和物，ミダゾラム，トリアゾラム，ペプリジル硫酸塩水和物，エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，ピモジド，シンバスタチン，ロバスタチン (国内未発売)，ロミタピドメシル酸塩，バルデナフィル硫酸塩水和物，プロナンセリン，アスナプレビル，アゼルニジピン，オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン，ルラシドン硫酸塩，リバーロキサパン，リオシグアト，グラゾプレビル水和物，グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル，プロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール，ランソプラゾール，ラベプラゾール，エソメプラゾール，ボノプラザンフマル酸塩)，アスピリン・ランソプラゾール，アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩，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) [10.1参照]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	レイアタッツカプセル150mg	レイアタッツカプセル200mg
有効成分	1カプセル中 アタザナビル硫酸塩 170.84mg (アタザナビルとして150mg に相当)	1カプセル中 アタザナビル硫酸塩 227.79mg (アタザナビルとして200mg に相当)
添加剤	クロスボドン，乳糖水和物 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 及び青色二号	クロスボドン，乳糖水和物 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 及び青色二号

#### 3.2 製剤の性状

販売名	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)

### 4. 効能又は効果

#### HIV-1感染症

### 5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 無症候性HIV感染症に関する治療開始については，CD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量が指標とされている。よって，本剤の使用にあたっては，患者のCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認するとともに，最新のガイドラインを確認すること。

### 6. 用法及び用量

通常，成人には以下の用法・用量に従い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。

#### 〈抗HIV薬による治療経験のない患者〉

- ・アタザナビルとして300mgとリトナビルとして100mgをそれぞれ1日1回併用投与
- ・アタザナビルとして400mgを1日1回投与

#### 〈抗HIV薬による治療経験のある患者〉

- ・アタザナビルとして300mgとリトナビルとして100mgをそれぞれ1日1回併用投与

### 7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 リトナビル100mgを超えて併用投与した際の有効性と安全性は確立していない。リトナビルを高用量で併用投与した場合には本剤の安全性プロファイル (心伝導障害，高ビリルビン血症) に影響をあたえる可能性がある。
- 7.2 ウイルス学的治療失敗を伴う抗HIV薬による治療経験のある患者に，本剤をリトナビルと併用せずに投与することは推奨されない。[17.1.3， 17.1.4参照]
- 7.3 抗HIV薬による治療経験のない患者で，リトナビルの投与が適用できない患者に対しては，リトナビルと併用しない用法・用量 (アタザナビルとして400mgを1日1回投与) を考慮すること。[17.1.1， 17.1.2参照]
- 7.4 中等度の肝障害患者 (Child-Pugh分類B) には，リトナビルを併用せずに，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。中等度の肝障害のある患者には，本剤とリトナビルの併用は推奨されない。[9.3.3， 16.6.2参照]
- 7.5 透析を施行している腎障害患者の場合，抗HIV薬による治療経験のない患者には，本剤をリトナビルと併用して投与すること。なお，抗HIV薬による治療経験のある患者には，本剤を投与しないこと。[9.2.1， 16.6.1参照]
- 7.6 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。
- 7.7 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た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。
- 7.8 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。
- 7.9 本剤とテノホビルを併用する場合，本剤300mg，リトナビル100mg，テノホビル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。[10.2参照]

### 8. 重要な基本的注意

- \* 8.1 本剤の使用に際しては，国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に，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。
  - 8.1.1 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。
  - 8.1.2 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。
  - 8.1.3 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。

- 8.1.4 本剤は一部の薬剤と相互作用を起こすことがあるため、処方箋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。
- \* \* 8.1.5 抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。
- \* \* 8.1.6 抗HIV療法が、血液等による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
- 8.1.7 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。
- 8.1.8 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。
- 8.2 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・黄疸眼があらわれ、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。
- 8.3 本剤の投与による軽・中等度の発疹が報告されている。一般に投与開始3週間以内に斑状又は丘疹状の発疹が生じ、通常は投与継続中に2週間以内で消失する。重度の発疹が発現したり、持続する場合には本剤の投与を中止すること。[11.1.5参照]
- 8.4 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。定期的な検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]
- 8.5 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。
- 8.6 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- 8.7 重度の肝機能障害、肝炎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。[9.1.4, 9.3.2, 9.3.3, 11.1.1参照]
- 8.8 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。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 心伝導障害（房室ブロック）のある患者  
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。心伝導障害は第一～三度AVブロックの報告がある。臨床試験データが十分でない。[10.2, 11.1.4, 17.3.1参照]
- 9.1.2 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。[11.1.3参照]
- 9.1.3 無酸症等著しい低胃酸状態が持続する状態の患者  
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。
- 9.1.4 B型・C型肝炎の患者  
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。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。[8.7参照]
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 透析を施行している腎障害患者  
[7.5, 16.6.1参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝障害のある患者  
投与しないこと。血中濃度が上昇すると予想される。[2.2, 16.6.2参照]
- 9.3.2 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  
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。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。[8.7参照]

### 9.3.3 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。[7.4, 8.7, 16.6.2参照]

### 9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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（曝露量で臨床用量の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。

9.5.2 分娩前に追加検査及び代替治療の実施を考慮すること。本剤投与中に高ビリルビン血症が高頻度で発現する。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。

### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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。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。また、本剤がヒトの乳汁中に移行するとの報告がある。

### 9.7 小児等

9.7.1 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。[17.1.5参照]

9.7.2 小児等に対する国内臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（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。[16.6.3参照]

### 10. 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。[16.7参照]

#### 10.1 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（リファジン） [16.7参照]	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CYP3A4を誘導することによる。
イリノテカン塩酸塩水和物（カンプト、トボテシン）	イリノテカンの副作用を増強することがある。	本剤の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）	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。	CYP3A4に対する競合による。
ペブリジル塩酸塩水和物（ペブリコール）	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。	
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩（エルゴメトリンF） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（バルタン）	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。	
ピモジド（オーラップ）	ピモジドの代謝が抑制され、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） ロバスタチン（国内未発売）	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（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こる可能性がある。	
ロミタピドメシル酸塩（ジャクタピッド）	本剤によりロミタピドの血中濃度が著しく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
バルデナフィ 塩酸塩水和物 (レビトラ)	本剤との併用に関する試験は行われていないが、バルデナフィの血中濃度が上昇し、有害事象（低血圧、視覚障害、持続勃起症、失神等）の発現が増加するおそれがある。	CYP3A4 に対する競合による。
プロナセリン (ロナセン)	本剤によりプロナセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
* アスナブレビル (スンペブラ)	アスナブレビルの血中濃度が上昇する。肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化するおそれがある。	
* アゼルニジピン (カルブロック) オルメサルタン メドキシミル アゼルニジピン (レザルトス)	本剤によりアゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
* ルラシドン塩酸 塩 (ラツータ)	本剤によりルラシドンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
リパーロキサバ ン (イグザレル ト)	本剤によりリパーロキサバンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	CYP3A4 及び P-糖蛋白 (P-gp) の強力な阻害作用によりリパーロキサバンのクリアランスが減少する。
リオシグアト (ア デムバス)	ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	複数の CYP 分子種 (CYP1A1, CYP3A 等) 及び P-gp/乳癌耐性蛋白 (BCRP) 阻害によりリオシグアトのクリアランスが低下する。
グラゾプレビル 水和物 (グラジ ナ)	グラゾプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の OATPIB に対する阻害作用によるものと考えられている。
グレカプレビル 水和物・ピブレ ンタスビル (マ ヴィレット配合 錠)	グレカプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。ALT 上昇のリスクが増加するおそれがある。	本剤の OATPIB に対する阻害作用によるものと考えられている。ALT 上昇の機序は不明。
* プロトンポンプ 阻害剤 オメプラゾ ール (オメプラ ゾール、オメプラ ゾン) ランソプラ ゾール (タケ プロン) ラベプラゾ ール (パリエッ ト) エソメプラ ゾール (ネキ シウム) ボノプラザ ン フマル酸塩 (タ ケキャブ) アスピリン・ラ ンソプラゾ ール (タケルダ) アスピリン・ボ ノプラザンフ マル酸塩 (キャ ブピリン) [16.7参照]	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。
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。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。

## 10.2 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
テノホビルジ ン プロキシルフ マ ル 酸 塩 [7.9, 16.7参照]	本剤の AUC、C <sub>min</sub> が低下し、テノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。テノホビルに関連した有害事象 (腎障害等) を増強するおそれがある。併用する場合にはテノホビルに関連した有害事象のモニタリングを行うこと。リトナビルを併用しない場合には、本剤とテノホビルの併用は推奨されない。	機序不明
エファビレンツ [16.7参照]	本剤とエファビレンツの併用は推奨されない。	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
ネビラピン [16.7 参照]	本剤の血中濃度が低下し、ネビラピンの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とネビラピンの併用は推奨されない。	ネビラピンが CYP3A4 を誘導し、また代謝が阻害されることによる。
ホスアンプレナ ビルカルシウム 水和物	ホスアンプレナビル 700mg/リトナビル 100mg 1日2回と本剤 300mg 1日1回を併用した場合、本剤の C <sub>max</sub> 、AUC はそれぞれ 24%、22% 減少した。	CYP3A4 に対する競合による。
制酸剤、緩衝作 用を有する薬剤 乾燥水酸化アル ミニウムゲ ル、沈降炭酸 カルシウム等	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 ファモチジン 等 [16.7参照]	本剤とこれら薬剤の併用により、本剤の血中濃度が著しく低下し、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、必ず本剤とリトナビルを併用して投与し、本剤と H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤は可能な限り間隔を空けて投与することが推奨される。また、抗 HIV 薬による治療経験のある患者に、本剤/リトナビルとテノホビルを併用する場合は、H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤の併用は推奨されない。	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。
トラゾドン	トラゾドンの血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、患者の状態に注意し、必要に応じてトラゾドンの減量を考慮すること。	本剤が CYP3A4 を阻害する。
リファブチン [16.7参照]	リファブチンの作用が増強するおそれがある。併用する場合には、患者の状態に注意し、必要に応じてトラゾドンの減量を考慮すること。	本剤が CYP3A4 を阻害することにより、リファブチンの血中濃度を上昇させる。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジルチアゼム [9.1.1, 16.7, 17.3.1参照]	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サアセチル-ジルチアゼムの血中濃度が上昇するおそれがある。	ジルチアゼム及びデサアセチル-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。
シルデナフィ クエン酸塩 タグラフィル	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、有害事象 (低血圧, 視覚障害, 持続勃起症, 失神等) を起こすおそれがある。併用する場合には、有害事象のモニタリングを行うなど注意すること。	CYP3A4 に対する競合による。
アトルバスタチン ロスバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤を含むHIVプロテアーゼ阻害薬とこれらの薬剤を併用した場合、横紋筋融解症を含むミオパチー等の事象発現の危険性が高くなる可能性があるため、注意すること。	
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。
テムシロリムス	テムシロリムス及びその活性代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。	CYP3A4 に対する阻害による。
クラリスロマイシン [16.7参照]	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 <sub>max</sub> 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。
ブプレノルフィン 塩酸塩	ブプレノルフィンの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤/リトナビルと併用する場合は、鎮静状態及び認知機能のモニタリングを行い、ブプレノルフィンの減量を考慮すること。また、リトナビンを併用しない場合には、本剤の血中濃度が減少するおそれがあるので、本剤とブプレノルフィンの併用は推奨されない。	本剤がCYP3A4及びUGT1A1を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	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 ン又はノルゲス チメートを含む 経口避妊薬 [16.7 参照]	本剤/リトナビルと併用する場合は、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンを投与することが望ましい。また、リトナビンを併用せずに本剤と併用する場合は、エチニルエストラジオールとして0.030mg以下の経口避妊薬を投与することが望ましい。黄体ホルモン薬の血中濃度上昇による長期的な影響は不明であるが、インスリン抵抗性、脂質異常症、ざ瘡のリスクを上昇させるおそれがあるので、注意すること。本剤投与時は他の避妊法を行うことが望ましい。	本剤/リトナビルとエチニルエストラジオール及びノルエチステロンを含む経口避妊薬の併用により、エチニルエストラジオールの平均血中濃度が低下し、17-デアセチルノルゲスチメートの平均血中濃度が上昇するおそれがある。本剤 (リトナビルの併用なし) とエチニルエストラジオール及びノルエチステロンを含む経口避妊薬の併用により、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの平均血中濃度が上昇するおそれがある。
エトラピリン	本剤の血中濃度が減少し、エトラピリンの血中濃度が上昇するおそれがある。	CYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4阻害作用により、エトラピリンの代謝が阻害される。
マラビロク、ダ サチニブ水和物	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP3A4の活性を阻害する。
ケトコナゾール (国内未発売) イトラコナゾール	本剤/リトナビルとケトコナゾール又はイトラコナゾールを併用する場合は、注意すること。 [16.7参照]	これらの薬剤はCYP3A4を阻害し、またCYP3A4により代謝される。
ポリコナゾール [16.7参照]	CYP2C19の活性型遺伝子を1つ以上有する患者 (Extensive Metabolizer: EM) <sup>注)</sup> に本剤/リトナビル (300mg/100mg1日1回) とポリコナゾール (200mg1日2回) を併用した場合、ポリコナゾール及び本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。一方、CYP2C19の活性型遺伝子を有さない患者 (Poor Metabolizer: PM) <sup>注)</sup> に本剤/リトナビル (300mg/100mg1日1回) とポリコナゾール (50mg1日2回) を併用した場合、ポリコナゾールの血漿中濃度が上昇し、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、ポリコナゾールに関連した有害事象、及びポリコナゾールあるいは本剤の有効性の減弱について注意深く観察すること。	CYP2C19のEMでは、リトナビルが、ポリコナゾールの主要な肝薬物代謝酵素であるCYP2C19を誘導することにより、ポリコナゾールの血漿中濃度が低下する。CYP2C19のPMでは、リトナビル及び本剤が、CYP3A4による代謝を阻害することにより、ポリコナゾールの血漿中濃度が上昇する。本剤の血漿中濃度が低下する機序は不明である。
CYP3A4の基質 となる薬剤 ボセンタン水 和物等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP3A4を阻害する。
エルバスピル	エルバスピルの血中濃度が上昇するおそれがある。	CYP3A4 に対する競合による。

注) : CYP2C19遺伝子型

EM : CYP2C19 \*1/\*1, CYP2C19 \*1/\*2, CYP2C19 \*1/\*3, CYP2C19 \*1/\*17, CYP2C19 \*2/\*17, CYP2C19 \*3/\*17, CYP2C19 \*17/\*17

PM : CYP2C19 \*2/\*2, CYP2C19 \*2/\*3, CYP2C19 \*3/\*3

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 重度の肝機能障害, 肝炎

重度の肝機能障害, 肝炎 (1%未満) 等があらわれることがある。 [8.7参照]

11.1.2 糖尿病, 糖尿病の悪化及び高血糖

[8.4参照]

11.1.3 出血傾向

出血事象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。[9.1.2参照]

11.1.4 QT延長, 心室頻拍 (torsades de pointesを含む), 房室ブロック (第一度～第三度AVブロック)

[9.1.1参照]

11.1.5 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群), 多形紅斑, 中毒性皮疹

[8.3参照]

11.1.6 尿管間質性腎炎

腎間質に結晶の沈着が認められた症例が報告されている。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
心臓障害		失神, 浮腫, 動悸, 心停止, 第一度AVブロック, 心筋炎	QT延長, torsades de pointes
神経系障害	頭痛 (2.7%)	末梢神経障害, 健忘, 傾眠, 浮動性めまい, 味覚異常, 灼熱感, 痙攣, 運動過多, 感覚鈍麻, 反射亢進	
眼障害	黄痘眼 (1.1%)		
耳及び迷路障害		耳鳴, 耳炎	
呼吸器, 胸部及び縦隔障害		呼吸困難, 咳嗽, しゃっくり, 低酸素症	
胃腸障害	悪心 (5.7%), 嘔吐 (2.2%), 下痢 (2.2%), 消化不良 (1.2%), 腹痛 (1.1%)	口渇, 鼓腸, 胃炎, 膵炎, アフタ性口内炎, 腹部膨満, 大腸炎, 便秘, 菌痛, 食道潰瘍, 食道炎, 胃腸炎, 胃腸障害, 口腔内潰瘍形成, 消化性潰瘍	
腎及び尿路障害		血尿, 頻尿, 蛋白尿, 腎結石, 腎臓痛, 尿異常, 結晶尿, 腎不全, 乏尿, 多尿, 尿路感染	
皮膚及び皮下組織障害	発疹 (1.9%)	脱毛症, そう痒症, 蕁麻疹, 血管拡張, 水疱性皮膚炎, 湿疹, 血管浮腫, 脂肪萎縮 (顔面), 光線過敏, 多汗, 斑状出血, 紫斑, 蜂巣炎, 皮膚糸状菌症, 皮膚乾燥, 爪の障害, 脂漏	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛, 筋萎縮, 筋肉痛, ミオパチー, 背部痛, 骨痛, 四肢痛, 筋無力症, ビクビクした動き	
代謝及び栄養障害		食欲不振, 食欲亢進, 体重減少, 体重増加, 脱水, 脂質異常症, 痛風, 乳酸アシドーシス, 肥満	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)
血管障害		高血圧, 蒼白	
全身障害及び投与局所様態	疲労 (1.4%)	無力症, 胸痛, 発熱, 倦怠感, 歩行障害, 異形成, 全身浮腫, 熱過敏, 感染, 末梢性浮腫, 疼痛	
免疫系障害		アレルギー反応	
肝胆道系障害	黄痘 (4.2%)	肝腫大, 無胆汁症, 肝腫大, 肝臓細胞障害, 脂肪肝	胆石症, 胆囊炎, 胆汁うっ滞
生殖系及び乳房障害		女性化乳房, 男性生殖能低下, 無月経, インポテンス, 月経障害, 骨盤痛	

	1%以上	1%未満	頻度不明
精神障害		不眠症, 不安, うつ病, 睡眠障害, 異常な夢, 失見当識, 激越, リビドー減退, 情動不安定, 幻覚, 敵意, 神経過敏, 精神病, 自殺企図	
臨床検査 <sup>注1)</sup>		総ビリルビン上昇 (37.2%), ALT上昇 (4.6%), AST上昇 (3.3%), CK上昇 (7.4%), アミラーゼ上昇 (11.6%), リパーゼ上昇 (2.6%), 好中球減少 (4.7%), ヘモグロビン減少 (1.5%)	

注1) : グレード3-4の臨床検査値異常 (副作用として報告されたかどうかにかかわらず, 臨床試験において測定された臨床検査値異常)

13. 過量投与

13.1 症状

本剤29.2gを過量に服用したHIV感染患者において, 無症候性の二重ブロック及びPR間隔の延長が報告されている。

13.2 処置

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 がん原性, 変異原性, 生殖毒性

マウス及びラットにおけるがん原性試験において, 雌マウスの高用量で良性肝細胞腺腫の発生率が上昇したが, ラットではいかなるタイプの腫瘍の発生率にも上昇はみられなかった。雌雄マウスで腫瘍発生率の上昇がみられなかった用量における曝露量は, ヒトに400mg/日を投与した場合の曝露量の約4倍である。高用量群の雌マウスでみられた良性肝細胞腺腫の発生率上昇は, 肝臓の細胞毒性的な変化 (単細胞壊死) に対する二次的な肝細胞増殖の亢進によるものと考えられ, ヒトの臨床治療における曝露量との関連性は低いと考えられる。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。

15.2.2 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, ナトリウムチャン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<sub>50</sub>>30µM) に, カルシウム電流を中等度 (IC<sub>50</sub>=10.4µM) 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。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人及びHIV感染者に対し、アタザナビル400mg又はアタザナビル300mgとリトナビル100mgを、それぞれ1日1回投与したときの薬物動態パラメータを表1に示す。(外国人における成績)

表1. 健康成人及びHIV感染者にアタザナビル又はアタザナビルとリトナビルを食事とともに投与したときの定常状態におけるアタザナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アタザナビル400mg/日		アタザナビル300mg/日 +リトナビル100mg/日	
	健康成人 (n=14)	HIV感染者 (n=13)	健康成人 (n=28)	HIV感染者 (n=10)
$C_{max}$ (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	5199 (26)	2298 (71)	6129 (31)	4422 (58)
$T_{max}$ (h) 中央値	2.5	2.0	2.7	3.0
AUC (ng・h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	28132 (28)	14874 (91)	57039 (37)	46073 (66)
半減期 ( $t_{1/2}$ ) (h) 算術平均値 (標準偏差)	7.9 (2.9)	6.5 (2.6)	18.1 (6.2) <sup>a</sup>	8.6 (2.3)
$C_{min}$ (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	159 (88)	120 (109)	1227 (53)	636 (97)

a: n=26

HIV感染者に対して、アタザナビル400mg (200mgカプセル2カプセル) 又はアタザナビル300mg (150mgカプセル2カプセル) とリトナビル100mgを、1日1回、軽食とともに投与したときの定常状態におけるアタザナビルの平均血漿中濃度を図1に示す。(外国人における成績)

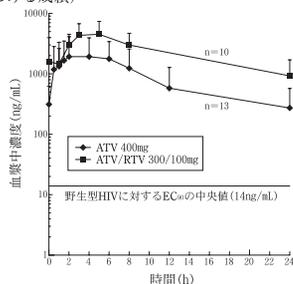


図1. HIV感染者に対するアタザナビル400mg (n=13) 又はアタザナビル300mgとリトナビル100mg (n=10) 投与時の定常状態におけるアタザナビルの平均血漿中濃度 (SD)

#### 16.1.2 反復投与

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用量比以上の増加を示した。投与開始後4~8日で定常状態に達し、累積係数は約2.3であった。1日400mgを軽食とともに反復投与したとき、健康成人 (n=214) 及び成人HIV感染者 (n=13) における定常状態の消失半減期は約7時間であった。(外国人における成績)  
日本人健康成人男子 (12例) にアタザナビル400mg (200mgカプセル2カプセル) を1日1回6日間食事とともに反復投与したときの定常状態 (6日目) の薬物動態パラメータ及び平均血漿中濃度推移を表2及び図2に示す。

表2. 健康成人にアタザナビル400mgを1日1回6日間食事とともに反復投与したときの定常状態の薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人 (n=12)
$C_{max}$ (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	6238 (7)
$T_{max}$ (h) 中央値	1.8
AUC (ng・h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	38814 (15)
半減期 ( $t_{1/2}$ ) (h) 算術平均値 (標準偏差)	5.7 (1.7)
$C_{min}$ (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	245 (44)

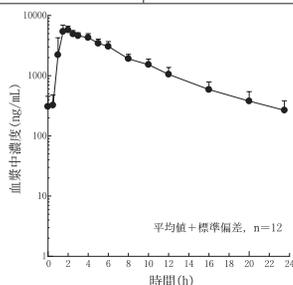


図2. 健康成人 (n=12) にアタザナビル (400mg) を反復投与したときの定常状態の平均血漿中濃度推移

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

本剤又は本剤とリトナビルを食事とともに投与すると、アタザナビルの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。(外国人における成績)

表3. 健康成人に絶食時、軽食あるいは高脂肪食とともにアタザナビル400mg、アタザナビル300mgとリトナビル100mgを単回経口投与したときのアタザナビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	投与量 <sup>a</sup>	幾何平均値 (変動係数%)			幾何平均値比 (90%信頼区間)	
		絶食	軽食	高脂肪食 <sup>b</sup>	軽食/絶食	高脂肪食/絶食
$C_{max}$ (ng/mL)	ATV400mg	1795 (66)	2824 (29)	1795 (33)	1.57 (1.28-1.93)	1.00 (0.82-1.23)
	ATV300mg +RTV100mg	2391 (49)	3341 (37)	2120 (35)	1.40 (1.17-1.66)	0.89 (0.75-1.06)
AUC (INF) (ng・h/mL)	ATV400mg	7392 (69)	12562 (37)	10000 (43)	1.70 (1.41-2.05)	1.35 (1.12-1.63)
	ATV300mg +RTV100mg	22255 (45)	29807 (37)	22430 (35)	1.33 (1.17-1.52)	1.01 (0.89-1.15)
$C_{min}$ (ng/mL)	ATV300mg +RTV100mg	275 (50)	388 (46)	358 (45)	1.40 (1.24-1.57)	1.33 (1.18-1.49)

a: アタザナビル400mgでは18例、アタザナビル300mg+リトナビル100mgでは40例

b: アタザナビル300mg+リトナビル100mgでは42例

### 16.3 分布

アタザナビルのヒト血清蛋白への結合は濃度によらず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。(外国人における成績)

### 16.4 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、代謝経路の寄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、グルクロン酸結合、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。(外国人における成績)

### 16.5 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。(外国人における成績)

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎障害

透析を施行していない重度の腎障害者 (30mL/min未満) に本剤400mgを反復投与したときの $C_{max}$ は腎機能正常者よりも9%低く、AUC及び $C_{min}$ はそれぞれ19%及び96%高かったが、透析を施行している重度の腎障害者に透析を施行しなかったとき並びに投与2時間後に透析を施行したとき、 $C_{max}$ 及びAUCは腎機能正常者よりも約30~50%低かった。透析を施行していない腎機能障害患者に用量調節の必要はない。(外国人における成績) [7.5, 9.2.1参照]

#### 16.6.2 肝障害

アタザナビルは主に肝臓で代謝を受けて消失する。中等度~重度の肝障害成人被験者 (Child-Pugh B群14例及びC群2例) において400mg単回投与後の薬物動態を検討した結果、肝障害者のAUCは健康成人に比べて45%高かった。また、健康成人の半減期が6.4時間であるのに対し、肝障害者では12.1時間であった。(外国人における成績) [7.4, 9.3.1, 9.3.3参照]

#### 16.6.3 高齢者

若年者 (29例, 18~40歳) と高齢者 (30例, 65歳以上) の健康成人において、単回投与時の $C_{max}$ 及びAUCは高齢者の方が17%高かった。両者に著しい違いはなく、薬物動態を基にした年齢による投与量の調整は推奨されない。(外国人における成績) [9.8参照]

#### 16.6.4 小児

6~18歳のHIV感染者にアタザナビルとリトナビルをそれぞれ体表面積換算で1日1回投与したときの定常状態におけるアタザナビルの薬物動態パラメータを表4に示す。(外国人における成績)

表4. 小児HIV感染者にアタザナビル (カプセル剤) とリトナビルを投与したときの定常状態におけるアタザナビルの薬物動態パラメータ

	アタザナビル205mg/m <sup>2</sup> 1日1回 +リトナビル100mg/m <sup>2</sup> 1日1回	
	6-13歳未満 (n=17)	13-18歳未満 (n=10)
投与量 (mg) 中央値 [min-max]	200mg [150-400]	400mg [250-500]
$C_{max}$ (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	4451 (33%)	3711 (46%)
AUC (ng・h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	42503 (36%)	44970 (34%)
$C_{min}$ (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	535 (62%)	1090 (60%)

### 16.7 薬物相互作用

アタザナビルは肝臓でCYP3A4により代謝される。アタザナビルはCYP3A4を不可逆的に阻害する。そのCYP3A4に対する阻害定数( $K_i$ )は0.84~1.0 $\mu$ Mである。また、UGT1A1を阻害し、その $K_i$ 値は1.9 $\mu$ Mである。アタザナビルはCYP2C8の阻害剤であり、 $K_i$ 値は2.1 $\mu$ Mである。アタザナビルはCYP1A2及びCYP2C9を競合的に阻害し、 $K_i$ 値は12 $\mu$ M、 $C_{max}/K_i$ 値比は約0.25である。本剤はCYP1A2あるいはCYP2C9により代謝される薬物と薬物相互作用を発現する可能性が考えられる。臨床用量で得られる濃度でアタザナビルはCYP2C19あるいはCYP2E1を阻害しない。*In vivo*において、アタザナビルは本剤自身の代謝を誘導せず、またCYP3A4で代謝される薬剤の代謝を促進しない。反復投与試験において、本剤は尿中の内因性 $\beta$ -ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比を低下させ、CYP3A4を誘導しないことが示唆された。CYP3A4活性を誘導する薬剤はアタザナビルのクリアランスを上昇させ、血漿中濃度を低下させる可能性がある。また、本剤とCYP3A4を阻害する他剤との併用投与によりアタザナビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用の可能性のある他剤又は薬物動態学的相互作用の指標として一般に使用されている薬剤との薬物相互作用試験を実施した。併用投与が $C_{max}$ 、AUC及び $C_{min}$ に及ぼす影響を表5及び表6に示す。(外国人における成績) [10.1, 10.1.2参照]

表5. 併用薬がアタザナビル薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の投与量/ スケジュール <sup>a</sup>	本剤の投与量/ スケジュール <sup>a</sup>	n	アタザナビルの薬物動態パラ メータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
アテノロール	50mg (QD) 7~11日目, 19 ~23日目	400mg (QD) 1~11日目	19	1.00 (0.89, 1.12)	0.93 (0.85, 1.01)	0.74 (0.65, 0.86)
クラリスロマイシン	500mg (BID) 7~10日目, 18 ~21日目	400mg (QD) 1~10日目	29	1.06 (0.93, 1.20)	1.28 (1.16, 1.43)	1.91 (1.66, 2.21)
ジルチアゼム	180mg (QD) 7~11日目, 19 ~23日目	400mg (QD) 1~11日目	30	1.04 (0.96, 1.11)	1.00 (0.95, 1.05)	0.98 (0.90, 1.07)
エファビレンツ (EFV)	600mg (QD) 7~20日目	400mg (QD) 1~20日目	27	0.41 (0.33, 0.51)	0.26 (0.22, 0.32)	0.07 (0.05, 0.10)
	600mg (QD) 7~20日目	400mg (QD) 1~6日目 300mg (QD) + RTV100mg (QD) (EFV投 与の2時間前) 7~20日目	13	1.14 (0.83, 1.58)	1.39 (1.02, 1.88)	1.48 (1.24, 1.76)
	600mg (QD) 11~24日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 1~10日目 400mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~24日目 (EFVと同時 投与)	14	1.17 (1.08, 1.27)	1.00 (0.91, 1.10)	0.58 (0.49, 0.69)
	40mg (BID) 7~12日目	400mg (QD) 1~12日目 (ファモチジン と同時投与)	15	0.53 (0.34, 0.82)	0.59 (0.40, 0.87)	0.58 (0.37, 0.89)
40mg (BID) 7~12日目	400mg (QD, pm) 1~6日目 7~12日目 (ファモチジン 投与の10時間 後かつ2時間 前)	14	1.08 (0.82, 1.41)	0.95 (0.74, 1.21)	0.79 (0.60, 1.04)	
40mg (BID) 11~20日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 1~20日目 (ファモチジン と同時投与)	14	0.86 (0.79, 0.94)	0.82 (0.75, 0.89)	0.72 (0.64, 0.81)	
20mg (BID) 11~17日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) + テノ ホビル300mg (QD, am) 1~17日目 (ファモチジン と同時投与)	18	0.91 (0.84, 0.99)	0.90 (0.82, 0.98)	0.81 (0.69, 0.94)	
40mg (QD, pm) 18~24日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) + テノ ホビル300mg (QD, am) 1~10日目 18~24日目 (ファモチジン 投与の12時間 後)	20	0.89 (0.81, 0.97)	0.88 (0.80, 0.96)	0.77 (0.63, 0.93)	
40mg (BID) 18~24日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) + テノ ホビル300mg (QD, am) 1~10日目 18~24日目 (ファモチジン 投与の10時間 後かつファモ チジン投与の2 時間前)	18	0.74 (0.66, 0.84)	0.79 (0.70, 0.88)	0.72 (0.63, 0.83)	
フルコナゾール	200mg (QD) 11~20日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 1~20日目	29	1.03 (0.95, 1.11)	1.04 (0.95, 1.13)	0.98 (0.85, 1.13)

併用薬	併用薬の投与量/ スケジュール <sup>a</sup>	本剤の投与量/ スケジュール <sup>a</sup>	n	アタザナビルの薬物動態パラ メータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ケトコナゾール	200mg (QD) 7~13日目	400mg (QD) 1~13日目	14	0.99 (0.77, 1.28)	1.10 (0.89, 1.37)	1.03 (0.53, 2.01)
ネビラピン	200mg (BID) 1~23日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 4~13日目	23	0.72 (0.60, 0.86)	0.58 (0.48, 0.71)	0.28 (0.20, 0.40)
		400mg (QD) + RTV100mg (QD) 14~23日目	23	1.02 (0.85, 1.24)	0.81 (0.65, 1.02)	0.41 (0.27, 0.60)
オメプラゾール	40mg (QD) <sup>b</sup> 7~12日目	400mg (QD) 1~12日目	16	0.04 (0.04, 0.05)	0.06 (0.05, 0.07)	0.05 (0.03, 0.07)
	40mg (QD) <sup>b</sup> 11~20日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 1~20日目	15	0.28 (0.24, 0.32)	0.24 (0.21, 0.27)	0.22 (0.19, 0.26)
	20mg (QD, am) 17~23日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD, pm) 7~23日目	13	0.61 (0.46, 0.81)	0.58 (0.44, 0.75)	0.54 (0.41, 0.71)
	20mg (QD, am) 17~23日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD, am) 7~16日目 400mg (QD) + RTV100mg (QD, am) 17~23日目	14	0.69 (0.58, 0.83)	0.70 (0.57, 0.86)	0.69 (0.54, 0.88)
リファブチン	150mg (QD) 15~28日目	400mg (QD) 1~28日目	7	1.34 (1.14, 1.59)	1.15 (0.98, 1.34)	1.13 (0.68, 1.87)
リファンピシン	600mg (QD) 17~26日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 7~26日目	16	0.47 (0.41, 0.53)	0.28 (0.25, 0.32)	0.02 (0.02, 0.03)
リトナビル (RTV) <sup>c</sup>	100mg (QD) 11~20日目	300mg (QD) 1~20日目	28	1.86 (1.69, 2.05)	3.38 (3.13, 3.63)	11.89 (10.23, 13.82)
テノホビル ジソプロキシ ルフマル酸塩	300mg (QD) 9~16日目	400mg (QD) 2~16日目	34	0.79 (0.73, 0.86)	0.75 (0.70, 0.81)	0.60 (0.52, 0.68)
	300mg (QD) 15~42日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 1~42日目	10	0.72 <sup>d</sup> (0.50, 1.05)	0.75 <sup>d</sup> (0.58, 0.97)	0.77 <sup>d</sup> (0.54, 1.10)
ポリコナゾール (CYP2C19の活性型遺伝子を1つ以上有する被験者)	200mg (BID) 2~3日目, 22 ~30日目 400mg (BID) 1日目, 21日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~30日目	20	0.87 (0.80, 0.96)	0.88 (0.82, 0.95)	0.80 (0.72, 0.90)
ポリコナゾール (CYP2C19の活性型遺伝子を有さない被験者)	50mg (BID) 2~3日目, 22 ~30日目 100mg (BID) 1日目, 21日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~30日目	8	0.81 (0.66, 1.00)	0.80 (0.65, 0.97)	0.69 (0.54, 0.87)

a: 特に明記されていない場合は食事と共に投与を実施した。  
b: 本剤を投与する2時間前の空腹時にオメプラゾールを投与。  
c: アタザナビル400mg (QD) のこれまでの成績と比較して、アタザナビル/リトナビルの300mg/100mg投与時 (QD) のC<sub>max</sub>, AUC及びC<sub>min</sub>の幾何平均値はそれぞれ18%, 103%及び671%増加した。リトナビルと併用投与したときのC<sub>max</sub>, AUC及びC<sub>min</sub>の幾何平均値はそれぞれ6129ng/mL, 57039ng・h/mL及び1227ng/mLであった。  
d: リトナビル/テノホビル併用時とリトナビル併用時のアタザナビル各パラメータの比率。アタザナビル/リトナビル300mg/100mg投与時のアタザナビルの曝露量は、アタザナビル400mg投与時よりも高かった (注c参照)。3剤併用時のC<sub>max</sub>, AUC及びC<sub>min</sub>の幾何平均値はそれぞれ3190ng/mL, 34459ng・h/mL及び491ng/mLであった。

表6. アタザナビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の投与量/ スケジュール <sup>a</sup>	本剤の投与量/ スケジュール <sup>a</sup>	n	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
アセトアミノフェン	1g (BID) 1~20日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~20日目	10	0.87 (0.77, 0.99)	0.97 (0.91, 1.03)	1.26 (1.08, 1.46)
アテノロール	50mg (QD) 7~11日目, 19 ~23日目	400mg (QD) 1~11日目	19	1.34 (1.26, 1.42)	1.25 (1.16, 1.34)	1.02 (0.88, 1.19)
クラリスロマイシン	500mg (BID) 7~10日目, 18 ~21日目	400mg (QD) 1~10日目	21	1.50 (1.32, 1.71)	1.94 (1.75, 2.16)	2.60 (2.35, 2.88)
				水酸化体: 0.28 (0.24, 0.33)	水酸化体: 0.30 (0.26, 0.34)	水酸化体: 0.38 (0.34, 0.42)

併用薬	併用薬の投与量/スケジュール <sup>a</sup>	本剤の投与量/スケジュール <sup>a</sup>	n	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ジルチアゼム	180mg (QD) 7~11日目, 19~23日目	400mg (QD) 1~11日目	28	1.98 (1.78, 2.19)	2.25 (2.09, 2.16)	2.42 (2.14, 2.73)
エチニルエストラジオール・ノルエチステロン	Ortho-Novum 7/7/7 (QD) 1~29日目	400mg (QD) 16~29日目	19	エチニルエストラジオール: 1.15 (0.99, 1.32)	エチニルエストラジオール: 1.48 (1.31, 1.68)	エチニルエストラジオール: 1.91 (1.57, 2.33)
エチニルエストラジオール・ノルゲステメート	Ortho Tri-Cyclen (QD) 1~28日目 Ortho Tri-Cyclen LO (QD) 29~42日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 29~42日目	14	エチニルエストラジオール: 0.84 (0.74, 0.95)	エチニルエストラジオール: 0.81 (0.75, 0.87)	エチニルエストラジオール: 0.63 (0.55, 0.71)
フルコナゾール	200mg (QD) 1~20日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~20日目	29	1.05 (0.99, 1.10)	1.08 (1.02, 1.15)	1.07 (1.00, 1.15)
ネビラピン	200mg (BID) 1~23日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 4~13日目 400mg (QD) + RTV100mg (QD) 14~23日目	23	1.17 (1.09, 1.25)	1.25 (1.17, 1.34)	1.32 (1.22, 1.43)
オメプラゾール	40mg単回 7日目, 20日目 <sup>b</sup>	400mg (QD) 1~12日目	16	1.24 (1.04, 1.47)	1.45 (1.20, 1.76)	NA
リファブチン	300mg (QD) 1~10日目 150mg (QD) 11~20日目	600mg (QD) <sup>c</sup> 11~20日目	3	1.18 (0.94, 1.48)	2.10 (1.57, 2.79)	3.43 (1.98, 5.96)
	150mg (週2回) 1~15日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 1~17日目	7	2.49 (2.03, 3.06)	1.48 (1.19, 1.84)	1.40 (1.05, 1.87)
Rosiglitazone (本邦未承認)	4mg単回 1日目, 7日目, 17日目	400mg (QD) 2~7日目 300mg (QD) + RTV100mg (QD) 8~17日目	14	1.08 (1.03, 1.13)	1.35 (1.26, 1.44)	NA
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	300mg (QD) 9~16日目, 24~30日目 300mg (QD, pm) 1~7日目, 25~34日目	400mg (QD) 2~16日目 300mg (QD) + RTV100mg (QD) 25~34日目	33	1.14 (1.08, 1.20)	1.24 (1.21, 1.28)	1.22 (1.15, 1.30)
			12	1.34 (1.20, 1.51)	1.37 (1.30, 1.45)	1.29 (1.21, 1.36)
ポリコナゾール (CYP2C19の活性型遺伝子を1つ以上有する被験者)	200mg (BID) 2~3日目, 22~30日目 400mg (BID) 1日目, 21日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~30日目	20	0.90 (0.78, 1.04)	0.67 (0.58, 0.78)	0.61 (0.51, 0.72)

併用薬	併用薬の投与量/スケジュール <sup>a</sup>	本剤の投与量/スケジュール <sup>a</sup>	n	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ポリコナゾール (CYP2C19の活性型遺伝子を有さない被験者)	50mg (BID) 2~3日目, 22~30日目 100mg (BID) 1日目, 21日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~30日目	8	4.38 (3.55, 5.39)	5.61 (4.51, 6.99)	7.65 (5.71, 10.2)
ラミブジン + ジドブジン	ラミブジン 150mg + ジドブジン 300mg (BID), 1~12日目	400mg (QD) 7~12日目	19	ラミブジン: 1.04 (0.92, 1.16)	ラミブジン: 1.03 (0.98, 1.08)	ラミブジン: 1.12 (1.04, 1.21)
				ジドブジン: 1.05 (0.88, 1.24)	ジドブジン: 1.05 (0.96, 1.14)	ジドブジン: 0.69 (0.57, 0.84)
				ジドブジン: 0.95 (0.88, 1.02)	ジドブジン: 1.00 (0.97, 1.03)	ジドブジン: 0.82 (0.62, 1.08)

a: 特に明記されていない場合は食事と共に投与を実施した。  
b: 7日目において本剤投与2時間後にオメプラゾールを投与し、20日目には軽食摂取2時間後に投与した。  
c: 承認用量ではない。  
NA: 該当データなし。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 抗HIV薬による治療経験のない患者における海外第Ⅲ相臨床試験 (AI424-138 試験)

抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染者883例を対象に、本剤 (300mg/日1回) + リトナビル (100mg/日1回) 投与群 (ATV/RTV群) 及びロピナビル+リトナビル (400/100mg/日2回) 投与群 (LPV/RTV群) として、それぞれテノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン (300/200mg/日1回) との併用による、無作為化オープン比較試験を実施した。年齢平均値は36歳 (範囲: 19~72歳)、48%が白人、69%が男性であった。投与前の平均血漿中CD4リンパ球数は214cells/mm<sup>3</sup> (範囲: 2~810cells/mm<sup>3</sup>)、HIV-1 RNAレベルは4.94log<sub>10</sub> copies/mL (範囲: 2.60~5.88log<sub>10</sub> copies/mL) であった<sup>1)</sup>。

表1. 抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染者を対象とした試験 (AI424-138 試験) における96週の結果

	ATV/RTV群 (n=440)		LPV/RTV群 (n=443)	
	48週	96週	48週	96週
HIV-1 RNA量が <sup>a</sup> 400copies/mL未満 50copies/mL未満 に抑制されていた患者の割合 <sup>a</sup>	86% 78%	80% 74%	82% 76%	74% 68%
HIV-1 RNA量の投与前値からの 平均変化量 (log <sub>10</sub> copies/mL)	-3.09	-3.21	-3.13	-3.19
CD4リンパ球数の投与前値からの 平均変化量 (cells/mm <sup>3</sup> )	203	268	219	290

a: Roche Amplicor, v 1.5 ultra-sensitive assay使用

表2. 脂質の投与前値からの変化 (AI424-138試験)

	ATV/RTV群 <sup>a</sup>				LPV/RTV群 <sup>a</sup>					
	投与前		48週		投与前		48週		96週	
	mg/dL <sup>b</sup>	変化 <sup>c</sup>	mg/dL <sup>b</sup>	変化 <sup>c</sup>	mg/dL <sup>b</sup>	変化 <sup>c</sup>	mg/dL <sup>b</sup>	変化 <sup>c</sup>	mg/dL <sup>b</sup>	変化 <sup>c</sup>
	(n=429 <sup>d</sup> )	(n=374 <sup>d</sup> )	(n=374 <sup>d</sup> )	(n=342 <sup>d</sup> )	(n=342 <sup>d</sup> )	(n=424 <sup>d</sup> )	(n=335 <sup>d</sup> )	(n=335 <sup>d</sup> )	(n=291 <sup>d</sup> )	(n=291 <sup>d</sup> )
LDLコレステロール <sup>e</sup>	92 (1.5)	105 (1.7)	+14% (12.1%, 15.7%)	105 (1.7)	+14% (12.4%, 16.3%)	93 (1.4)	111 (1.9)	+19% (16.8%, 20.6%)	110 (2.0)	+17% (15.3%, 18.9%)
HDLコレステロール <sup>e</sup>	37 (0.6)	46 (0.6)	+29% (26.9%, 31.1%)	44 (0.6)	+21% (19.1%, 23.4%)	36 (0.6)	48 (0.7)	+37% (34.6%, 39.2%)	46 (0.8)	+29% (26.8%, 31.6%)
総コレステロール <sup>e</sup>	149 (1.8)	169 (2.0)	+13% (12.1%, 14.4%)	169 (2.0)	+13% (12.0%, 14.6%)	150 (1.7)	187 (2.3)	+25% (24.0%, 26.6%)	186 (2.4)	+25% (23.6%, 26.3%)
トリグリセライド <sup>e</sup>	126 (3.7)	145 (4.3)	+15% (12.2%, 17.8%)	140 (4.1)	+13% (10.4%, 16.1%)	129 (3.9)	194 (6.4)	+52% (48.3%, 56.0%)	184 (5.9)	+50% (46.0%, 54.2%)

a: 高脂血症による治療を開始した症例 (投与前ATV/RTV群: 1%, LPV/RTV群: 1%, 48週においてATV/RTV群: 2%, LPV/RTV群: 8%, 96週においてATV/RTV群: 3%, LPV/RTV群: 10%) は除いて集計した。

b: 平均値 (標準誤差)

c: 投与前値と48週又は96週の両値を計測した患者における変化の平均

d: LDLコレステロール値を計測した患者数

e: 空腹時

副作用発現頻度 (中等度又は高度) は、本剤300mg/リトナビル100mgと他の抗HIV薬併用投与群で30.2% (133/441例) であった。主な副作用は、悪心4.1% (18/441例)、黄疸・黄疸眼5.0% (22/441例)、下痢2.5% (11/441例)、発疹2.7% (12/441例) 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、AST上昇2.5% (11/435例)、ALT上昇2.5% (11/435例)、総ビリルビン上昇44.1% (192/435例)、リパーゼ上昇2.1% (9/435例)、CK上昇7.8% (34/435例)、総コレステロール上昇10.8% (47/434例)、好中球減少4.8% (21/434例) 等であった。

17.1.2 抗HIV薬による治療経験のない患者における海外第Ⅲ相臨床試験 (AI424-034試験)

抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染患者810例を対象に、本剤 (400mg/1日1回) + ラミブジン (150mg) 及びジドブジン (300mg) 1日2回投与群 (ATV群) とエファビレンツ (600mg/1日1回) + ラミブジン (150mg) 及びジドブジン (300mg) の1日2回投与群 (EFV群) として、無作為化二重盲検比較試験を実施した。投与された805例の年齢平均値は34歳 (範囲: 18~73歳), 33%が白人, 65%が男性であった。投与前の平均CD4リンパ球数は322cells/mm<sup>3</sup> (範囲: 64~1424cells/mm<sup>3</sup>)。投与前の平均血漿中HIV-1 RNAレベルは4.84log<sub>10</sub> copies/mL (範囲: 2.23~5.88log<sub>10</sub> copies/mL) であった<sup>2)</sup>。

表3. 抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染患者を対象とした試験 (AI424-034試験) における48週の成績

	ATV群 (n=404)	EFV群 (n=401)
HIV-1 RNA量が 400copies/mL未満 50copies/mL未満	67% 31%	63% 36%
に48週時点において抑制されていた患者の割合 <sup>a)</sup>		
HIV-1 RNA量の投与前値からの平均変化量 (log <sub>10</sub> copies/mL)	-2.67	-2.74
CD4リンパ球数の投与前値からの平均変化量 (cells/mm <sup>3</sup> )	176	160

a: Roche Amplicor HIV-1 Monitor Assay, test version 1.0又は1.5使用

表4. 脂質の投与前値からの変化 (AI424-034試験)

	ATV群 <sup>a)</sup>			EFV群 <sup>a)</sup>		
	投与前	48週		投与前	48週	
	mg/dL (n=383 <sup>c)</sup> )	mg/dL (n=283 <sup>c)</sup> )	変化 <sup>b)</sup> (n=272 <sup>c)</sup> )	mg/dL (n=378 <sup>c)</sup> )	mg/dL (n=264 <sup>c)</sup> )	変化 <sup>b)</sup> (n=253 <sup>c)</sup> )
LDLコレステロール <sup>d)</sup>	98	98	+1%	98	114	+18%
HDLコレステロール	39	43	+13%	38	46	+24%
総コレステロール	164	168	+2%	162	195	+21%
トリグリセライド <sup>d)</sup>	138	124	-9%	129	168	+23%

a: 高脂血症による治療を開始した症例 (投与前ATV群: <1%, EFV群: 0%, 48週においてATV群: 1%, EFV群: 3%) は除いて集計した。

b: 投与前値と48週の両値を計測した患者の変化の平均

c: LDLコレステロール値を計測した患者数

d: 空腹時

副作用発現頻度 (中等度又は高度) は、本剤と他の抗HIV薬併用投与群で40.8% (165/404例) であった。主な副作用は、悪心14.1% (57/404例)、頭痛5.7% (23/404例)、発疹6.2% (25/404例)、腹痛4.0% (16/404例)、黄疸・黄疽眼6.7% (27/404例)、嘔吐4.2% (17/404例) 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32.6% (131/402例)、CK上昇6.2% (25/401例)、ALT上昇3.7% (15/402例)、ヘモグロビン減少4.5% (18/402例)、好中球減少6.5% (26/402例) 等であった。

17.1.3 抗HIV薬による治療経験のある患者における海外第Ⅲ相臨床試験 (AI424-045試験)

ウイルス学的治療失敗を伴う抗HIV薬による治療経験のあるHIV-1感染患者358例を対象に、本剤 (300mg/1日1回) + リトナビル (100mg/1日1回) (ATV/RTV群)、本剤 (400mg/1日1回) + サキナビル (1200mg/1日1回) (ATV/SQV群) 及びロピナビル + リトナビル (400mg/100mg/1日2回) (LPV/RTV群) として、それぞれテノホビルジプロキシルマル酸塩 (300mg/1日1回) とヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬1剤との併用による、無作為化非盲検比較試験を実施した。年齢平均値は41歳 (範囲: 24~74歳), 60%が白人, 78%が男性であった。投与前の平均血漿中CD4リンパ球数は337cells/mm<sup>3</sup> (範囲: 14~1543cells/mm<sup>3</sup>)、HIV-1 RNAレベルは4.40log<sub>10</sub> copies/mL (範囲: 2.60~5.88log<sub>10</sub> copies/mL) であった。ATV/RTV群及びLPV/RTV群における48週の成績を表5、脂質の投与前値からの変化を表6に示す。ATV/SQV群 (115例) におけるHIV-1 RNA量の投与前値からの平均変化量は-1.55log<sub>10</sub> copies/mLであり、LPV/RTV群とのTime-Averaged Differenceは0.33であった。CD4リンパ球数の平均変化量は72cells/mm<sup>3</sup>増加し、血漿中HIV-1 RNAレベルが400copies/mL未満 (50copies/mL未満) に抑えられた患者はそれぞれ37% (24%) であった。本試験において、ATV/SQVの併用投与における十分な効果を得ることはできなかった。

また、治療期間96週を通じて、ATV/RTV群とLPV/RTV群のHIV-1 RNA量の投与前値からの平均変化量は観察した症例において非劣性を示した<sup>3)</sup>。

表5. 過去に2回以上の少なくとも1剤のプロテアーゼ阻害薬 (PI)、核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) を含む抗HIV療法において効果不十分なHIV-1感染患者を対象とした試験 (AI424-045試験) における48週の成績

	ATV/RTV群 (n=120)	LPV/RTV群 (n=123)	Time-Averaged Difference (95%信頼区間)
HIV-1 RNA量が 400copies/mL未満 50copies/mL未満	53% 36%	54% 42%	-1.1 (-13.7, 11.4) -6.4 (-18.7, 5.8)
に抑制されていた患者の割合 <sup>b)</sup>			
HIV-1 RNA量の投与前値からの平均変化量 (log <sub>10</sub> copies/mL) <sup>b,c)</sup>	-1.93	-1.87	0.13 (-0.12, 0.39) <sup>a)</sup>
CD4リンパ球数の投与前値からの平均変化量 (cells/mm <sup>3</sup> ) <sup>d)</sup>	110	121	-17.5 (-45.6, 10.6)

a: HIV-1 RNA量の平均変化量は97.5%信頼区間

b: Roche Amplicor HIV-1 Monitor Assay, test version 1.5使用

c: プロトコル上のprimary efficacy outcome measure

d: 投与前と48週のCD4リンパ球数を計測した患者 (ATV/RTV群, n=83; LPV/RTV群, n=94) における平均変化量

表6. 脂質の投与前値からの変化 (AI424-045試験)

	ATV/RTV群 <sup>a)</sup>					LPV/RTV群 <sup>a)</sup>				
	投与前	48週		96週		投与前	48週		96週	
	mg/dL <sup>b)</sup> (n=111 <sup>c)</sup> )	mg/dL <sup>b)</sup> (n=76 <sup>d)</sup> )	変化 <sup>c)</sup> (n=75 <sup>d)</sup> )	mg/dL <sup>b)</sup> (n=52 <sup>d)</sup> )	変化 <sup>c)</sup> (n=52 <sup>d)</sup> )	mg/dL <sup>b)</sup> (n=108 <sup>d)</sup> )	mg/dL <sup>b)</sup> (n=76 <sup>d)</sup> )	変化 <sup>c)</sup> (n=73 <sup>d)</sup> )	mg/dL <sup>b)</sup> (n=44 <sup>d)</sup> )	変化 <sup>c)</sup> (n=43 <sup>d)</sup> )
LDLコレステロール <sup>e)</sup>	108 (4.4)	97 (4.1)	-11% (-14.4%, -7.0%)	100 (4.9)	-11% (-15.1%, -7.6%)	105 (4.0)	103 (3.8)	+1% (-3.4%, 4.6%)	102 (5.2)	+1% (-2.5%, 5.5%)
HDLコレステロール	40 (1.1)	40 (1.2)	-7% (-9.0%, -4.4%)	42 (1.5)	-5% (-8.2%, -0.7%)	39 (1.2)	41 (1.3)	+2% (-1.4%, 6.0%)	44 (1.5)	+7% (3.6%, 11.1%)
総コレステロール	188 (5.0)	170 (4.1)	-8% (-9.7%, -6.0%)	174 (4.9)	-7% (-9.0%, -4.7%)	181 (4.3)	187 (4.2)	+6% (4.3%, 8.6%)	188 (5.1)	+9% (6.0%, 11.7%)
トリグリセライド <sup>d)</sup>	216 (16.3)	162 (9.4)	-3% (-8.2%, 2.2%)	168 (16.2)	-2% (-8.5%, 4.6%)	196 (11.8)	224 (14.6)	+30% (22.3%, 38.6%)	223 (18.0)	+30% (20.4%, 40.6%)

a: 高脂血症による治療を開始した症例 (投与前ATV/RTV群: 4%, LPV/RTV群: 4%, 48週においてATV/RTV群: 8%, LPV/RTV群: 19%, 96週においてATV/RTV群: 9%, LPV/RTV群: 20%) は除いて集計した。

b: 平均値 (標準誤差)

c: 投与前値と48週又は96週の両値を計測した患者における変化の平均

d: LDLコレステロール値を計測した患者数

e: 空腹時

副作用発現頻度 (中等度又は高度) は、本剤300mg/リトナビル100mgと他の抗HIV薬併用投与群で28.6% (34/119例) であった。主な副作用は、発熱1.7% (2/119例)、悪心2.5% (3/119例)、黄疸・黄疽眼9.2% (11/119例)、下痢2.5% (3/119例)、うつ病1.7% (2/119例)、筋肉痛4.2% (5/119例) 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、AST上昇3.4% (4/119例)、ALT上昇4.2% (5/119例)、総ビリルビン上昇48.7% (58/119例)、リパーゼ上昇5.0% (6/119例)、CK上昇8.4% (10/119例)、総コレステロール上昇5.0% (6/119例)、トリグリセリド上昇7.8% (9/116例)、血中ブドウ糖増加5.2% (6/116例)、好中球減少6.7% (8/119例)、血小板減少1.7% (2/119例) 等であった。

17.1.4 抗HIV薬による治療経験のある患者における海外第Ⅲ相臨床試験 (AI424-043試験)

過去に1回のHIVプロテアーゼ阻害薬を1剤含む抗HIV療法において効果不十分なHIV-1感染患者300例を対象に、本剤 (400mg/1日1回) 投与群 (ATV群) とロピナビル + リトナビル (400mg/100mg/1日2回) 投与群 (LPV/RTV群) として、それぞれヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤との併用による、無作為化オープン比較試験を実施した。治療期間48週において、血漿中HIV-1 RNA量が40copies/mL未満 (50copies/mL未満) であった患者の割合は、ATV群 (n=150) で45% (32%)、LPV/RTV群 (n=150) で67% (51%) であり、HIV-1 RNA量の投与前値からの平均変化量はATV群で-1.59log<sub>10</sub> copies/mL、LPV/RTV群で-2.02log<sub>10</sub> copies/mLであった。ATV群の抗ウイルス効果はLPV/RTV群に比較して有意に低かった。副作用発現頻度 (中等度又は高度) は、本剤400mgと他の抗HIV薬併用投与群で23.6% (34/144例) であった。主な副作用は、頭痛4.2% (6/144例)、下痢2.1% (3/144例)、黄疽3.5% (5/144例)、悪心2.8% (4/144例)、腹痛2.8% (4/144例)、嘔吐2.1% (3/144例)、リボジストロフィー5.6% (8/144例)、体重減少2.1% (3/144例)、末梢神経障害2.1% (3/144例)、発疹2.1% (3/144例) 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、AST上昇3.5% (5/143例)、ALT上昇7.0% (10/143例)、総ビリルビン上昇25.2% (36/143例)、好中球減少5.6% (8/143例)、CK上昇8.4% (12/143例)、リパーゼ上昇4.2% (6/143例)、総コレステロール上昇2.8% (4/143例)、トリグリセリド上昇5.6% (8/142例) 等であった。

17.1.5 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (小児) (AI424-020試験)

生後3ヶ月~21歳のHIV感染患者193例 (抗HIV薬による治療経験のない患者86例、抗HIV薬による治療経験のある患者107例) を対象に、本剤 (カプセル剤又は散剤) 1日1回投与群 (ATV群) 及び本剤 (カプセル剤又は散剤) 1日1回 + リトナビル投与群 (ATV/RTV群) として、それぞれヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤との併用によるオープン試験を実施した。

本剤 (カプセル剤) の投与を受けた6~18歳未満のHIV感染患者105例が評価された。投与前の平均血漿中CD4リンパ球数は、抗HIV薬による治療経験のない患者のATV群で326cells/mm<sup>3</sup>、ATV/RTV群で355cells/mm<sup>3</sup>、抗HIV薬による治療経験のある患者のATV群で430cells/mm<sup>3</sup>、ATV/RTV群で522cells/mm<sup>3</sup>であった。

表7. 6~18歳未満のHIV感染患者を対象とした試験 (AI424-020試験)

	抗HIV薬による治療経験のない患者		抗HIV薬による治療経験のある患者	
	ATV群	ATV/RTV群	ATV群	ATV/RTV群
	n=26	n=17	n=37	n=25
HIV-1 RNA量が 400copies/mL未満 50copies/mL未満	38% 38%	65% 59%	30% 19%	40% 32%
に抑制されていた患者の割合 <sup>a)</sup>				
CD4リンパ球数の投与前値からの平均変化量 (cells/mm <sup>3</sup> )	431 (n=16 <sup>b)</sup> )	343 (n=12 <sup>b)</sup> )	201 (n=19 <sup>b)</sup> )	335 (n=12 <sup>b)</sup> )

a: Intent-to-treat analysis

b: 投与前と96週のCD4リンパ球数を計測した患者

有害事象に基づく発現頻度 (中等度又は高度) は、本剤と他の抗HIV薬併用投与群で92.1% (58/63例) 及び本剤/リトナビルと他の抗HIV薬併用投与群で97.6% (41/42例) であった。主な有害事象は、本剤と他の抗HIV薬併用投与群では血中非結合ビリルビン増加73.0% (46/63例)、血中ビリルビン増加60.3% (38/63例)、血中ブドウ糖減少28.6% (18/63例)、発熱22.2% (14/63例)、咳嗽20.6% (13/63例) 等、本剤/リトナビルと他の抗HIV薬併用投与群では血中非結合ビリルビン増加88.1% (37/42例)、血中ビリルビン増加76.2% (32/42例)、結合ビリルビン増加28.6% (12/42例)、咳嗽21.4% (9/42例) 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、本剤と他の抗HIV薬併用投与群では総ビリルビン上昇52.4% (33/63例)、好中球減少4.8% (3/63例)、低血糖4.8% (3/63例)、ALT上昇3.2% (2/63例)、AST上昇3.2% (2/63例)、GGT上昇3.2% (2/63例) 等、本剤/リトナビルと他の抗HIV薬併用投与群では総ビリルビン上昇66.7% (28/42例)、好中球減少14.3% (6/42例)、GGT上昇2.4% (1/42例)、クレアチニン上昇4.8% (2/42例)、高血糖2.4% (1/42例)、低血糖2.4% (1/42例)、総コレステロール上昇2.4% (1/42例) 等であった。

### 17.3 その他

#### 17.3.1 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。また、アタザナビルの心電図への影響を72例の健康成人を用いた臨床薬理試験において確認した。アタザナビル400mg、800mg<sup>hi</sup>の経口投与とプラセボ投与を比較したところ、アタザナビルはQTc間隔 (Fridericiaの補正を用いた) に用量依存的な影響を及ぼさなかった。抗HIV療法を受けている1793例のHIV感染患者では、アタザナビル及び比較対照薬のQTc延長作用は同等であった。アタザナビルを投与された健康成人又はHIV感染患者のいずれにおいても、500msecを超えるQTc間隔は認められなかった。アタザナビル400mg1日1回とCYP3Aの基質であるジルチアゼム180mg1日1回投与の臨床薬理試験において、PR間隔に対して相加的な影響が認められた。また、アタザナビル400mg1日1回とアテノロール50mg1日1回投与の臨床薬理試験において、PR間隔に対して相加的な影響は認められなかった。(外国人における成績) [9.1.1.10.2参照]

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

アタザナビル (ATV) はアザペブチド系のHIV-1プロテアーゼ阻害薬 (PI) である。HIV-1に感染した細胞において、本剤はプロテアーゼ阻害作用によりHIVウイルスの構造蛋白 (Gag-Pol) に影響を及ぼし、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの産生を抑制する。

#### 18.2 抗ウイルス作用 (*in vitro*試験)

末梢血単核細胞、マクロファージ、CEM-SS細胞及びMT-2細胞に感染させた各種HIV-1分離株におけるATVの抗ウイルス作用のEC<sub>50</sub>値は、ヒト血清非存在下で2~5nmであった。ATVは細胞培養試験において、HIV-1グループM サブタイプ A, B, C, D, AE, AG, F, G及びJの分離株に対して活性を示した。HIV-2分離株に対してはEC<sub>50</sub>値1.9~32nmの変動のある活性を示した。細胞培養試験において、ATVと非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI: デラビルジン, エファビレンツ及びネビラピン), PI (アンブレナビル, インジナビル, ロピナビル, ネルフィナビル, リトナビル及びサキナビル), 逆転写酵素阻害薬 (NRTI: アバカビル, ジダノシン, エムトリシタビン, ラミブジン, サニルブジン, テノホビル, ザルシタビン及びジドブジン), ウイルス感染治療薬であるアデホビル及びリバビリンのいずれかとの2剤併用の抗ウイルス活性試験では、併用薬剤間で拮抗作用は認められず、細胞毒性の増強もなかった。

#### 18.3 薬剤耐性

##### 18.3.1 細胞培養試験

細胞培養試験において、ATVに5ヵ月間曝露した場合、ATVに対する感受性が1/183~1/93に低下した3種の異なるウイルス株が得られた。これらのATV耐性にはHIV-1ウイルスのI50L, N88S, I84V, A71V及びM46Iのアミノ酸置換が関与していた。また、アミノ酸置換はプロテアーゼ開裂部位でも認められた。I50Lを有し、PI関連の他のメジャーなアミノ酸置換を含まない組み換えウイルスでは、細胞培養試験において増殖障害が認められ、また他のPI (アンブレナビル, インジナビル, ロピナビル, ネルフィナビル, リトナビル及びサキナビル) に対する感受性増大が認められた。ATV及びアンブレナビルの選択的耐性置換としてI50LとI50Vがそれぞれ認められたが、これらに交叉耐性はなかった。

##### 18.3.2 治療経験のない患者での臨床試験

(1) 治療経験のないHIV感染患者にATV300mg1日1回+RTV100mg1日1回 (ATV/RTV群) 及びATV400mg1日1回 (ATV群) のラミブジン+徐放性サニルブジン併用下における比較試験 (AI424-089試験)

表1. 96週時におけるウイルス学的失敗例<sup>a</sup>の集計: ATV耐性によるウイルス学的失敗数及びウイルス学的失敗分離株数

	ATV/RTV群 (n=95)	ATV群 (n=105)
96週時ウイルス学的失敗数 (≥50copies/mL)	15 (16%)	34 (32%)
遺伝子型及び表現型変化を有するウイルス学的失敗数	5	17
96週時ATV耐性のウイルス学的失敗分離株	0/5 (0%) <sup>b</sup>	4/17 (24%) <sup>b</sup>
96週時I50L変異を有するウイルス学的失敗分離株 <sup>c</sup>	0/5 (0%) <sup>b</sup>	2/17 (12%) <sup>b</sup>
96週時ラミブジン耐性を有するウイルス学的失敗分離株	2/5 (40%) <sup>b</sup>	11/17 (65%) <sup>b</sup>

a: ウイルス学的失敗は96週間ウイルス量が減少しなかった患者及び96週時にウイルス学的リバウンドを生じた患者あるいはウイルス量減少不十分により治療を中止した患者を含む。

b: 遺伝子型及び表現型データが存在するウイルス学的失敗分離株の割合 (%)。

c: I50L/Lの混合変化が他のATV400mg投与患者2例で認められたが、いずれもATVに対する表現型耐性は認められなかった。

(2) 治療経験のないHIV感染患者にATVの300mg1日1回+RTV100mgを投与した試験 (AI424-138試験)

ATV/RTVの96週間治療中にウイルス学的失敗 (≥400copies/mL) を経験した患者あるいはウイルス量減少が基準値到達前に投与を中止した患者の血液サンプルについて遺伝子型及び表現型解析を実施した。解析数は39例 (9%) であった。その結果、ATV/RTV治療グループにおいて、ウイルス学的失敗分離株の1例ではATVに対する感受性が1/56に低下し、L10F, V32I, K43T, M46I, A71I, G73S, I85I/V及びL90MのPI関連の置換が認められた。また、治療失敗分離株5例では、M184I (1例) 又はM184V (4例) の置換を有するエムトリシタビン耐性が発現した。

(3) 治療経験のないHIV感染患者にATVの400mgを1日1回投与した試験  
ATV400mgのみの治療でウイルス学的失敗を経験し、耐性となった患者からの分離株では多くの場合I50Lの置換が認められ (ATV平均治療期間50週間)、またA71Vの置換を合併していた。また、1ヵ所以上のPI関連の置換 (例えばV32I, L33F, G73S, V82A, I85V又はN88S) がI50Lと同時にあるいはI50Lなしに発現していた。未治療患者において、主要なPI関連置換を有せずにI50Lの置換のみが発現したウイルス分離株は、ATVに対する表現型耐性を示したが、他のPI (アンブレナビル, インジナビル, ロピナビル, ネルフィナビル, リトナビル及びサキナビル) に対しては細胞培養試験で感受性の保持が観察された。

### 18.3.3 治療経験を有する患者での臨床試験

治療経験を有するHIV-1患者にATV又はATV/RTVを投与した試験。ウイルス学的失敗を経験した患者から分離したほとんどのATV耐性分離株では、複数のPIに対する耐性と関連したアミノ酸置換が発現し、PIに対する感受性低下が認められた。ATV300mgとRTV100mgの1日1回 (同時にテノホビルと1種のNRTI) 治療で失敗した患者のウイルス分離株において、最も一般的に認められた置換は、V32I, L33F/V/I, E35D/G, M46I/L, I50L, F53L/V, I54V, A71V/T/I, G73S/T/C, V82A/T/L, I85V及びL89V/Q/M/Tであった。その他の置換として、E34K/A/Q, G48V, I84V, N88S/D/T, 及びL90Mが10%未満の患者分離株で認められた。既してATV又はATV/RTV投与開始前の患者のHIV-1ウイルスにI50Lの置換を含む複数のPI耐性置換が存在する場合には、ATVにも耐性が生じた。I50L置換は、治療経験を有する患者にATVの長期投与後にウイルス学的失敗を経験した患者でも確認されている。ATV治療によりプロテアーゼ開裂部位の変化も生じたが、これらの出現はATV耐性の程度とは相関しなかった。

#### 18.4 交差耐性

PIの治療経験を有する患者にATVを投与した臨床試験において、ATV投与前にウイルス分離株の表現型及び遺伝子型解析を実施した結果、複数のPIに交差耐性を示し、ATVに対しても交差耐性を示した。I84V又はG48V置換を有する分離株の90%以上が、ATVに耐性を示した。また、L90M, G73S/T/C, A71V/T, I54V, M46I/LあるいはV82Iに置換を有する分離株の60%以上がATV耐性であり、更に他の置換に加えてD30Nを有する分離株の38%がATV耐性であった。ATVに耐性を示す分離株は他のPIに対しても交差耐性を示し、インジナビル, ロピナビル, ネルフィナビル, リトナビル及びサキナビルに対しては90%以上の分離株が、また、アンブレナビルに対しては80%が耐性を示した。治療経験を有する患者において、PI耐性に関連するアミノ酸置換に加えてI50Lを発現したPI耐性ウイルス分離株は、他の複数のPIに対しても交差耐性を示した。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

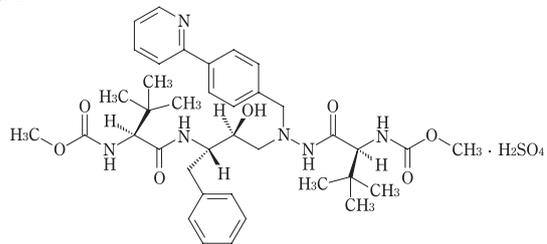
一般名: アタザナビル硫酸塩 (Atazanavir Sulfate)

化学名: Dimethyl[3S,8S,9S,12S]-9-benzyl-3,12-di-*tert*-butyl-8-hydroxy-4,11-dioxo-6-[4-(pyridin-2-yl)benzyl]-2,5,6,10,13-pentazetatetradecanedioate monosulfate

分子式: C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量: 802.93

構造式:



性状: アタザナビル硫酸塩は白色~微黄色の粉末である。メタノール又はエタノール (95) に溶けやすく、水に溶けにくい。

分配係数 (Po/w): 646 (1-オクタノール/水)

### 20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

### 22. 包装

〈レリアタツツカプセル150mg〉

60カプセル [瓶, バラ]

〈レリアタツツカプセル200mg〉

60カプセル [瓶, バラ]

### 23. 主要文献

- 1) JEAN-MICHEL MOLINA et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 2010; 53 (3): 323-332
- 2) KATHLEEN SQUIRES et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 2004; 36 (5): 1011-1019
- 3) MARGARET JOHNSON et al: AIDS. 2006; 20 (5): 711-718

### \*\* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ  
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1  
(TEL) 0120-093-507

### 26. 製造販売業者等

#### 26.1 製造販売元

 **ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社**  
東京都新宿区西新宿6-5-1

®: 登録商標