

抗ウイルス化学療法剤

# レクシヴァ錠700

Lexiva® Tablets 700

ホスアンブレナビルカルシウム水和物錠

規制区分：

劇薬、

処方箋医薬品

(注意－医師等の処方箋に  
より使用すること)

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

承認番号	21600AMZ00652
薬価収載	2005年1月
販売開始	2005年1月
※再審査結果	2016年6月
国際誕生	2003年10月

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分あるいはアンブレナビルに対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重度の肝障害患者[肝臓の代謝機能の低下により、本剤の活性代謝物であるアンブレナビルの高い血中濃度が持続するおそれがある(「薬物動態」の項参照)]
- (3) 肝代謝酵素チトクロームP450(CYP)3A4で代謝される薬剤で治療域が狭い薬剤(ペプリジル塩酸塩水和物、シサブリド、ピモジド、トリアゾラム、ミダゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン)を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- (4) バルデナフィル塩酸塩水和物を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- (5) リファンピシンを投与中の患者[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]

## 【組成・性状】

### 1. 組成

成分・含量	1錠中にホスアンブレナビルカルシウム水和物をホスアンブレナビルとして700mg含有する。
添加物	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、三二酸化鉄

### 2. 性状

本剤は淡紅白色のフィルムコート錠で、識別コード及び形状は以下のとおりである。

販売名	識別コード	表	裏	側面	質量
レクシヴァ錠 700	GXLL7	 長径：20.5mm 短径：9.5mm		 厚さ：7.4mm	1174mg

## 【効能・効果】

HIV感染症

### 効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、他の抗HIV薬と併用すること。
- (2) 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<sup>1)~3)</sup>を確認すること。

## 【用法・用量】

通常、成人には以下の用法・用量に従い経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

### 1. 抗HIV薬の治療経験がない患者

- ・ホスアンブレナビルとして1回700mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日2回併用投与
- ・ホスアンブレナビルとして1回1400mgとリトナビル1回100mg又は200mgをそれぞれ1日1回併用投与
- ・ホスアンブレナビルとして1回1400mgを1日2回投与

### 2. HIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者

- ・ホスアンブレナビルとして1回700mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日2回併用投与

### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) HIVプロテアーゼ阻害剤投与経験のある患者に対する本剤及びリトナビル1日1回併用投与は推奨されない。
- (2) 抗HIV薬の治療経験がない患者でリトナビルの投与が困難な患者に対しては、リトナビルと併用しない用法・用量(ホスアンブレナビルとして1回1400mgを1日2回)の適用を考

慮すること。

- (3) ホスアンブレナビルとリトナビルの併用投与において、「用法・用量」で定められた用量よりも高用量の投与により、AST(GOT)、ALT(GPT)が上昇する可能性があるため、「用法・用量」で定められた用量を超えて投与しないこと。
- (4) 軽度又は中等度の肝機能障害患者に対し、本剤を投与する場合には、以下の用法・用量にて注意して投与すること。  
軽度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類の合計点数：5~6)  
・ホスアンブレナビルとして1回700mgを1日2回投与  
・ホスアンブレナビルとして1回700mgを1日2回とリトナビル1回100mgを1日1回併用投与  
中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類の合計点数：7~9)  
・ホスアンブレナビルとして1回700mgを1日2回投与(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)
- (5) 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定され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、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝機能障害のある患者[肝臓の代謝機能の低下により、高い血中濃度が持続するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。また、肝炎の患者ではトランスアミナーゼが上昇する危険性があるため、本剤治療前及び治療中は定期的に臨床検査を実施すること。]
- (2) 血友病患者[HIVプロテアーゼ阻害剤で治療中の血友病患者において、皮下血腫、出血性関節症等の出血事象の増加がみられたとの報告がある(「副作用」の項参照)。]
- (3) スルホンアミド系薬剤に過敏症のある患者[本剤はスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症があらわれる可能性がある。]
- (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤のHIV-2感染症患者に対する有効性・安全性は確認されていない。
- (2) 本剤をリトナビルと併用投与する場合には、リトナビルの添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- (3) 本剤はHIV感染症治療の経験の有する医師が投与を行うこと。
- (4) 本剤の使用に際しては患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
  - 1) 本剤に関する臨床試験実施を含め、更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること。
  - 2) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
  - 3) 本剤による治療が性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
- (5) 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (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。

※3. 相互作用

本剤の活性代謝物であるアンブレナビルは、主としてCYP3A4で代謝される。また、アンブレナビルはCYP3A4の阻害作用を有する。

(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
治療域が狭くCYP3A4で代謝される薬剤		アンブレナビルとこれら薬剤はCYP3A4で代謝されるため、併用により代謝が競合的に阻害される。
シサプリド(国内承認整理済) ピモジド オーラップ	これら薬剤の血中濃度が上昇し、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
ベプリジル塩酸塩水和物 ベプリコール	ベプリジル塩酸塩水和物の血中濃度が上昇し、生命に危険を及ぼす不整脈が起こる可能性がある。	
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 ジヒデルゴット等 エルゴタミン酒石酸塩 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 メテルギン等	これら薬剤の血中濃度が上昇し、末梢血管攣縮、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
ミダゾラム ドルミカム等 トリアゾラム ハルシオン等	これら薬剤の血中濃度が上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ	バルデナフィル塩酸塩水和物の血中濃度が上昇し、バルデナフィル塩酸塩水和物に関連する事象(低血圧、失神、視覚障害、持続勃起症等)の発現が増加する可能性がある。	
リファンピシン アプテシン、リファジン、リマクタン等	リファンピシンはアンブレナビルのCmin及びAUCをそれぞれ92%及び82%低下させるため、本剤の作用が減弱する。	リファンピシンはCYP3A4の強力な誘導剤であるため、アンブレナビルの代謝が促進される。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファピレンツ	本剤1400mg/リトナビル200mg 1日1回とエファピレンツ600mg 1日1回を併用した場合、アンブレナビルのAUCは13%、Cminは36%低下したが、リトナビルを300mgに増量すると、アンブレナビルの血中濃度は維持された。また、本剤700mg/リトナビル100mgの1日2回投与とエファピレンツ600mg 1日1回を併用した場合、アンブレナビルの血中濃度に著しい変化はなかった。	これら薬剤はCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進される。
ネビラピン	本剤1400mg 1日2回とネビラピン200mg 1日2回を併用した場合、アンブレナビルのCmax、AUC、Cminはそれぞれ25%、33%、35%低下し、ネビラピンのCmax、AUC、Cminはそれぞれ25%、29%、34%上昇した。また、本剤700mg/リトナビル100mg 1日2回とネビラピン200mg 1日2回を併用した場合、アンブレナビルのAUC及びCminはそれぞれ11%、19%低下し、ネビラピンのCmax、AUC、Cminはそれぞれ13%、14%、22%上昇した。本剤700mg/リトナビル100mg 1日2回とネビラピン200mg 1日2回を併用する場合には、用量を調節する必要はない。なお、本剤/リトナビル1日1回投与におけるネビラピンとの併用試験は実施されていない。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インジナビル	アンブレナビルのCmax、AUC、Cminはそれぞれ18%、33%、25%上昇し、インジナビルのCmax、AUC、Cminはそれぞれ22%、38%、27%低下した。 なお、本剤及びリトナビルとインジナビルとの併用における推奨用量は確立していない。	アンブレナビルとこれら薬剤はCYP3A4で代謝されるため、併用により代謝が競合的に阻害される。
サキナビル	アンブレナビルのCmax、AUC、Cminはそれぞれ37%、32%、14%低下し、サキナビルのCmaxは21%上昇し、AUC及びCminはそれぞれ19%、48%低下した。 本剤及びリトナビルとサキナビルとの併用における推奨用量は確立していない。	
ネルフィナビル	アンブレナビルのCmaxは14%低下し、Cminは189%上昇し、ネルフィナビルのCmax、AUC、Cminはそれぞれ12%、15%、14%上昇した。 本剤及びリトナビルとネルフィナビルとの併用における推奨用量は確立していない。	
アタザナビル	本剤700mg/リトナビル100mg 1日2回とアタザナビル300mg 1日1回を併用した場合、アタザナビルのCmax、AUCはそれぞれ24%、22%低下した。 なお、本剤及びリトナビルとアタザナビルとの併用における推奨用量は確立していない。	
ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤700mg/リトナビル100mg 1日2回とロピナビル・リトナビル(400mg・100mg) 1日2回を併用した場合、アンブレナビルのCmax、AUC、Cminはそれぞれ58%、63%、65%低下し、ロピナビルのCmax、AUC、Cminはそれぞれ30%、37%、52%上昇した。 また、本剤1400mg 1日2回とロピナビル・リトナビル(533mg・133mg) 1日2回を併用した場合、アンブレナビルのCmax、AUC、Cminはそれぞれ13%、26%、42%低下した。 なお、本剤及びリトナビルとロピナビル・リトナビルとの併用における推奨用量は確立していない。	
リファブチン	アンブレナビルは、リファブチンのAUCを193%上昇させるため、本剤とリファブチンを併用する場合には、リファブチンの投与量を少なくとも半量に減量し、また、本剤/リトナビルとリファブチンを併用する場合には、リファブチンの投与量を少なくとも1/4に減量し、患者の臨床症状等を十分に観察すること。	
リドカイン(全身投与) キニジン硫酸塩水和物 三環系抗うつ剤 シクロリムス シロリムス	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性があるため、血液凝固能検査のモニタリングを行うことが望ましい。	
カルシウム拮抗剤 アムロジピン、 ジルチアゼム、 フェロジピン、 ニカルジピン、 ニフェジピン、 ニソルジピン、 ベラパミル等	これら薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアゼパム フルラゼパム アルプラゾラム クロラゼパ酸二 カリウム	これら薬剤の血中濃度が上昇し、 作用が増強する可能性がある。	アンブレナ ビルとこれ ら薬剤は CYP3A4で代 謝されるた め、併用に より代謝が 競合的に阻 害される。
シンバスタチン アトルバスタチ ン lovastatin (国内 未発売)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、 ミオパシー及び横紋筋融解症を起 こす可能性がある。本剤700mg/ リトナビル100mg 1日2回とアト ルバスタチン10mg 1日1回を併 用した場合、アトルバスタチン のCmax、AUC、Cminはそれぞれ 184%、153%、73%上昇した。本剤 1400mg 1日2回とアトルバスタチ ン10mg 1日1回を併用した場合、ア ンブレナビルのCmax、AUC、Cmin はそれぞれ18%、27%、12%低下 した。一方、アトルバスタチンの Cmax、AUCはそれぞれ304%、130% 上昇し、Cminは10%低下した。 本剤と20mg/日以上のアトルバス タチンを併用する場合は、アトル バスタチンの副作用の発現に注意 すること。なお、プラバスタチン やフルバスタチンの代謝には CYP3A4は関与していないため、 HMG-CoA還元酵素阻害剤を併用す る場合にはプラバスタチンやフル バスタチンが推奨される。	
シルденаフィル クエン酸塩 タダラフィル	シルденаフィルクエン酸塩、タダ ラフィルの血中濃度が上昇し、こ れら薬剤に関連する事象(低血圧、 失神、視覚障害、持続物起症等) の発現が増加する可能性がある。 よって、併用する場合には、これ ら薬剤の減量を考慮するとともに、 有害事象のモニタリングを行うな ど注意すること。	
ケトコナゾール (経口剤国内未 発売) イトラコナゾー ル	これら薬剤の血中濃度を上昇させ る可能性がある。 特に、高用量のケトコナゾール、 イトラコナゾール(>200mg/日)の 投与は有益性が危険性を上回ると 判断される場合のみ、十分な観察 のもとで投与すること。	
エリスロマイシ ン クラリスロマイ シン	これら薬剤の血中濃度を上昇させ る可能性がある。特に、リトナビ ルはクラリスロマイシンの血中濃 度を上昇させるため、腎障害患者 において本剤及びリトナビルとク ラリスロマイシンを併用する場 合は、クラリスロマイシンの用量 を減量すべきである。	
CYP3A4 誘導 作 用を有する抗け いれん薬(フェ ノバルピター ル、フェニト イン、カルバマ ゼピン等)	アンブレナビルの血中濃度を低下 させる可能性がある。	これら薬剤 等はCYP3A4 を誘導する ため、本剤 の代謝が促 進される。
セイヨウオト ギリソウ(St. John's Wort、セ ント・ジョーン ズ・ワート)含 有食品	アンブレナビルの代謝が促進され 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。	
デキサメタゾン	アンブレナビルの血中濃度を低下 させる可能性がある。	
ラルテグラビル	本剤1400mg 1日2回とラルテグラ ビル400mg 1日2回を併用した場 合、アンブレナビルのCmax、AUC、 Cminはそれぞれ27%、36%、43% 低下し、ラルテグラビルのCmax、 AUC、Cminはそれぞれ29%、37%、 38%低下した(空腹時投与)。 アンブレナビルの血中濃度が低下 し、本剤の効果が減弱するおそれ があるので、ブーストしない本剤 とラルテグラビルの併用は推奨さ れない。本剤とラルテグラビルを 併用する場合は、さらに低用量の リトナビルも併用すること。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マラビロク	本剤700mg/リトナビル100mg 1日 2回とマラビロク300mg 1日2回を 併用した場合、アンブレナビルの Cminは36%減少し、マラビロクの AUCは149%増加した。また、本剤 1400mg/リトナビル100mg 1日1回 とマラビロク300mg 1日1回を併用 した場合、アンブレナビルのCmin は15%減少し、マラビロクのAUCは 126%増加した。 本剤/リトナビルとマラビロクを併 用する場合には、マラビロクの用 量を150mg 1日2回に減量するこ と。	本剤及びリ トナビルの CYP3A4に対 する阻害作 用により、 マラビロク の代謝が阻 害される。
テラプレビル	本剤/リトナビルとテラプレビルの 併用により、定常状態におけるア ンブレナビルとテラプレビルの血 中濃度が低下する可能性がある。	機序不明
シメプレビル	シメプレビルの血中濃度が変化す る可能性がある。シメプレビルの 血中濃度が低下しシメプレビルの 効果が減弱する、もしくはシメプ レビルの血中濃度が上昇し副作用 が発現するおそれがあるので、本 剤とシメプレビルを併用する場 合は十分注意すること。	本剤の CYP3A4阻害 作用又は誘 導作用によ り、シメプ レビルの代 謝が阻害又 は促進され る。
ドルテグラビル	本剤700mg/リトナビル100mg 1日 2回とドルテグラビル50mg 1日1 回の併用により、ドルテグラビル の血漿中濃度がCmaxで24%、C <sub>τ</sub> で 49%低下させたとの報告があるた め、HIVインテグラーゼ阻害薬に耐 性を有する患者では、本剤と併用 しないこと。	本剤が CYP3A4及び UGT1A1を誘 導すること により、ド ルテグラビ ルの代謝が 促進される。
パロキセチン塩 酸塩水和物	パロキセチン塩酸塩水和物の作用 が減弱する可能性がある。本剤及 びリトナビルとパロキセチン塩酸 塩水和物の併用により、パロキセ チンの血中濃度が約60%低下した との報告がある。	機序不明
黄体・卵胞ホル モン剤 エチニルエス トラジオール、 ノルエチステ ロン等	本剤及びリトナビルと黄体・卵胞 ホルモン剤の併用により、リトナ ビルの血中濃度の上昇及び黄体・ 卵胞ホルモン剤の血中濃度の低下 がみられ、肝トランスアミナーゼ の上昇や黄体・卵胞ホルモンレ ベルの変動がみられる可能性がある。 また、本剤投与時に避妊する場 合は、これらの経口避妊薬とは別の 避妊法を行うことが望ましい。な お、本剤及びリトナビルと高用量 のエストロゲンやプロゲステゲン を併用した場合のデータは得られ ていない。	機序不明

#### ※4. 副作用

HIV感染症を対象とした海外臨床試験において、700例中246例(35.1%)に中等度又は重度の副作用が認められ、その主なものは下痢53例(7.6%)、悪心37例(5.3%)、嘔吐28例(4.0%)であった。なお、アバカビル硫酸塩錠を併用した試験においては、主な副作用として薬物過敏症が報告されていた。なお、副作用の頻度については、日本人における臨床試験成績は得られていないため、HIV感染症を対象とした海外臨床試験成績に基づき分類した。また、上記の海外臨床試験では認められていないが、HIVプロテアーゼ阻害剤を含むレジメンで報告されている副作用については頻度不明とした\*。使用成績調査364例中、159例(43.68%)に副作用が報告された。その主なものは、下痢38例(10.44%)、高脂血症31例(8.52%)、高トリグリセリド血症25例(6.87%)、発疹18例(4.95%)、悪心13例(3.57%)であった(再審査終了時)。

##### (1) 重大な副作用

- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)：Stevens-Johnson症候群等の重度又は生命に危険を及ぼすような発疹があらわれたとの報告がある(1%未満)。重度の発疹、及び全身的症状又は粘膜症状を伴う中等度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- 高血糖、糖尿病：糖尿病・糖尿病の悪化(0.82%\*)、高血糖(0.55%\*)及び糖尿病性ケトアシドーシス(頻度不明)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は、インスリン又は経口糖尿病薬の投与開始や用量調節など適切な処置を行うこと(HIVプロテアーゼ阻害剤にて治療中の患者

において、糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれたとの報告がある。

- 3) **出血傾向**：皮下血腫、出血性関節症等の出血事象の増加(頻度不明)があらわれることがあるので、本剤投与中は出血事象の増加に注意し、このような症状があらわれた場合は、血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと(HIVプロテアーゼ阻害剤にて治療中の患者において、皮下血腫、出血性関節症等の出血事象の増加があらわれたとの報告がある)。
- 4) **横紋筋融解症、筋炎、筋痛、CK(CPK)上昇**：横紋筋融解症、筋炎(いずれも頻度不明)、CK(CPK)上昇(0.27%\*)及び筋痛(1%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと(HIVプロテアーゼ阻害剤にて治療中の患者(特にHIV逆転写酵素阻害剤を併用している患者)において、横紋筋融解症、筋炎、筋痛、CK(CPK)上昇があらわれたとの報告がある)。
- ※重大な副作用のうち、使用成績調査にて報告された副作用に関しては、使用成績調査結果に基づき頻度を記載した。

(2) **その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%~10%未満	1%未満	頻度不明
<b>皮膚</b>	発疹、痒疹	紅斑、斑状丘疹性皮膚疹	血管浮腫
<b>精神神経系</b>	頭痛		
<b>心臓障害</b>			心筋梗塞
<b>消化器</b>	下痢、悪心、嘔吐、腹痛	鼓腸、口の錯感覚	
<b>肝臓</b>	肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇)		
<b>代謝・栄養障害</b>	高脂血症	体脂肪の再分布／蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加)、リパーゼ上昇	インスリン抵抗性
<b>腎及び尿路障害</b>		腎結石症	
<b>全身症状</b>	疲労		

5. **高齢者への投与**

高齢者における薬物動態は検討されていない。高齢者に対し本剤を投与する場合には、患者の肝、腎、及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分考慮し慎重に投与すること。

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)でアンブレナビルは乳汁中へ移行するとの報告がある。また、HIVが乳汁へ移行する可能性がある。]

7. **小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. **過量投与**

本剤に対する解毒剤は知られていない。また、アンブレナビルは高いタンパク結合率を有するため、腹膜透析や血液透析により除去できる可能性は低い。過量投与時には、患者を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。

9. **その他の注意**

- (1) 長期がん原性試験(104週)において、雄マウス(250mg/kg/日以上)で肝細胞腺腫及び肝細胞癌並びに雌雄ラット(各々、825及び300mg/kg/日以上)で肝細胞腺腫及び甲状腺濾胞細胞腺腫の増加がみられた。なお、ラットの反復投与試験において、甲状腺濾胞細胞腺腫の発現に関与する肝薬物代謝酵素誘導を示唆する所見がみられた。また、ラットでは対照群に比べ精巣間細胞過形成(825mg/kg/日以上)及び子宮内腺癌(2250mg/kg/日)の軽度な増加がみられたが、子宮内腺癌の発現率は背景値範囲内であった。臨床試験や市販後の使用経験からは、これら所見が臨床的に重要であることを示唆する報告は得られていない。なお、マウス(250~600mg/kg/日)及びラット(300~2250mg/kg/日)のがん原性試験における曝露量は、ヒトに本剤1400mg 1日2回投与した場合の曝露量の0.3~0.7倍及び0.7~1.4倍、本剤1400mg及びリトナビル200mg 1日1回投与した場合の曝露量の0.2~0.3倍及び0.3~0.7倍、本剤700mg及びリトナビル100mg 1日2回投与した場合の曝露量の0.1~0.3倍及び0.3~0.6倍に相当する。
- (2) イヌの反復投与試験において、流涎、嘔吐、軟便あるいは液状便がみられ、脱水及び電解質喪失が観察された。また、ラット及びイヌにおいて、肝酵素の上昇、肝重量の増加、肝細胞壊死等が報告されている。
- (3) In vitro及びin vivo試験である細菌を用いる復帰突然変異試験、

マウスリンフォーマTK試験、ラット小核試験あるいはヒトリンパ球を用いる染色体異常試験において、本薬は遺伝毒性を示さなかった。

【**薬物動態**】

<日本人における成績>

日本人健康成人男性(n=9)に本剤1400mg、本剤1400mgとリトナビル200mg、あるいは本剤700mgとリトナビル100mgを単回経口投与した時の血漿中アンブレナビル濃度推移を図-1に、アンブレナビルの薬物動態パラメータを表-1に示した。アンブレナビルは投与約3時間後に最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約6~7時間であった。

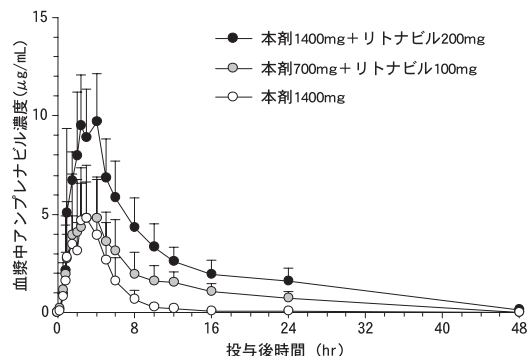


図-1 血漿中アンブレナビル濃度の推移(9例の平均値±標準偏差)

表-1 本剤単回経口投与時のアンブレナビルの薬物動態パラメータ

投与方法	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)
本剤1400mg	5.79±2.41	3.08±1.35	6.47±2.98	23.05±7.83
本剤1400mg+リトナビル200mg	11.12±2.64	3.17±1.12	7.19±1.86	101.20±27.94
本剤700mg+リトナビル100mg	6.69±1.89	2.89±1.54	6.16±1.16	50.65±14.49

平均値±標準偏差、n=9

<外国人における成績>

1. **吸収**

本剤は経口投与後、主に消化管上皮において速やかにアンブレナビルと無機リン酸に加水分解される。健康成人に本剤1400mgを1日2回、本剤1400mgとリトナビル200mgを1日1回、あるいは本剤700mgとリトナビル100mgを1日2回反復経口投与した時の定常状態におけるアンブレナビルの薬物動態パラメータは下記の通りであった。

表-2 本剤反復経口投与時の定常状態におけるアンブレナビルの薬物動態パラメータ

投与方法	n	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	Cmin (µg/mL)
本剤1400mg 1日2回	12	4.91±1.94	1.8±0.7	36.4±12.6*	0.25±0.12
本剤1400mg 1日1回+リトナビル200mg 1日1回	70	7.56±2.01	2.3±1.1	67.3±18.2	1.33±0.57
本剤700mg 1日2回+リトナビル100mg 1日2回	24	6.31±1.72	2.0±1.3	83.2±27.4*	2.33±1.13

\*AUC<sub>0-12</sub>を2倍した値

平均値±標準偏差

健康成人に本剤1400mgとリトナビル100mgあるいは200mgを、同一被験者にクロスオーバー法により1日1回、14日間併用投与した時の定常状態におけるアンブレナビルの薬物動態パラメータは以下の通りであった。

本剤1400mgに併用するリトナビルの用量にかかわらず、アンブレナビルの薬物動態は同様であった。

表-3 本剤反復経口投与時の定常状態におけるアンブレナビルの薬物動態パラメータ

投与方法	n	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	Cmin (µg/mL)
本剤1400mg+リトナビル100mg	36	7.93 (7.25-8.68)	1.50 (0.75-5.00)	66.36 (61.06-72.12)	0.86 (0.74-1.01)
本剤1400mg+リトナビル200mg	36	8.17 (7.58-8.81)	2.00 (1.00-4.00)	73.80 (66.93-81.37)	1.40 (1.19-1.65)

幾何平均値(95%信頼区間)、Tmax:中央値(範囲)

健康成人に本剤1400mgを経口投与した時の薬物動態は、食事によって影響されなかった。

健康成人とHIV感染症患者を対象とした各薬物動態試験において、本剤及びリトナビル投与後のアンブレナビルの薬物動態に差は認められなかった。

2. **分布**

健康成人に本剤を経口投与した時のアンブレナビルの見かけの分布容積は約600Lであった。リトナビルとの併用投与により、アンブレナビルの見かけの分布容積は約40%低下した。

3. **代謝**

本剤は経口投与後、主に消化管上皮において速やかにアンブレナビルと無機リン酸に加水分解される。アンブレナビルは、主に肝臓においてCYP3A4により代謝される。

本剤とリトナビルを併用投与した場合、リトナビルによる強力なCYP3A4阻害により、アンブレナビルの代謝がリトナビルにより阻害される結果、血漿中アンブレナビル濃度が上昇する。なお、本剤との併用投与で使用されるリトナビルの用量(100mg 1日2回あるいは200mg 1日1回投与)は、リトナビルの通常臨床用量(600mg 1日2回投与)の6分の1であり、本剤とリトナビルを併用投与した場合の抗ウイルス活性は主にアンブレナビルによるものである。

#### 4. 排泄

HIV感染症患者に本剤を経口投与した時のアンブレナビルの消失半減期は約8.5時間であった。

本剤とリトナビルを併用投与した時、アンブレナビルの消失半減期は12時間に延長した。

アンブレナビルの主要な消失経路は肝代謝であり、未変化体(アンブレナビル)の尿中排泄率は1%未満であった。健康成人に<sup>14</sup>C-アンブレナビルを単回経口投与した時の代謝物及び未変化体の尿中排泄率は約14%、糞中排泄率は約75%であった。

#### 5. 小児

2~18歳のHIV感染症患者におけるアンブレナビルの薬物動態は成人と同様であった。

これらの患者における定常状態時のアンブレナビルの薬物動態パラメータを以下に示す。

表-4 本剤又は本剤/リトナビル1日2回併用投与時の薬物動態(幾何平均[95%信頼区間])

	2-5歳		6-11歳		12-18歳	
	n	FPV 30mg/kg	n	FPV 18mg/kg + RTV 3mg/kg	n	FPV 700mg + RTV 100mg
AUC <sub>0-24</sub> (μg・h/mL)	8	31.4 (13.7-72.4)	9	93.4 (67.8-129)	8	58.8 (38.8-89.0)
C <sub>max</sub> (μg/mL)	8	5.00 (1.95-12.8)	9	6.07 (4.40-8.38)	8	4.33 (2.82-6.65)
C <sub>T</sub> (μg/mL)	17	0.454 (0.342-0.604)	17	2.69 (2.15-3.36)	24	1.61 (1.21-2.15)

FPV: ホスアンブレナビル, RTV: リトナビル

#### 6. 高齢者

65歳以上の患者において、本剤投与時の薬物動態の検討は行われていない。

#### 7. 腎機能障害患者

腎機能障害患者における検討は行われていないが、腎排泄はアンブレナビルあるいはリトナビルの主要排泄経路ではなく、これらの排泄に対する腎機能障害の影響は少ないと考えられるため、用量調節を行う必要はない。

#### 8. 肝機能障害患者

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類の合計点数: 5~6)を有するHIV感染症患者に本剤700mg 1日2回/リトナビル100mg 1日1回を併用投与した結果、肝機能の正常なHIV感染症患者に本剤700mg 1日2回/リトナビル100mg 1日2回を併用投与した場合と比較して、血漿中アンブレナビルのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>はわずかに高く(それぞれ17%及び22%高い)、C<sub>T</sub>は同様であった。

中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類の合計点数: 7~9)を有するHIV感染症患者に本剤700mg 1日1回/リトナビル100mg 1日1回を併用投与した結果、肝機能の正常なHIV感染症患者に本剤700mg 1日2回/リトナビル100mg 1日2回を併用投与した場合と比較して、血漿中アンブレナビルのC<sub>avg</sub>、C<sub>T</sub>及び非結合アンブレナビルのC<sub>T</sub>は、それぞれ24%、65%及び42%低かった。

重度の肝機能障害(Child-Pugh分類の合計点数: 10~13)を有するHIV感染症患者に本剤300mg 1日2回/リトナビル100mg 1日1回を併用投与した結果を本剤700mgに標準化し、肝機能の正常なHIV感染症患者に本剤700mg 1日2回/リトナビル100mg 1日2回を併用投与した場合と比較すると、アンブレナビルのAUC<sub>0-∞</sub>が約80%増加することが示された。

また、肝機能障害患者に本剤を単独投与した時の薬物動態成績は得られていない。しかしながら、肝機能障害患者に対するアンブレナビル600mgの単回経口投与において、中等度の肝硬変患者のAUC<sub>0-∞</sub>(25.76μg・h/mL)は、健康成人(12.00μg・h/mL)と比較して有意に高値を示した。また、重度の肝硬変患者のAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>(AUC<sub>0-∞</sub>: 38.66μg・h/mL, C<sub>max</sub>: 9.43μg/mL)は、健康成人(AUC<sub>0-∞</sub>: 12.00μg・h/mL, C<sub>max</sub>: 4.90μg/mL)と比較して有意に高値を示した。

#### 9. 相互作用

本剤は体内においてアンブレナビルに変換された後、主に肝臓においてCYP3A4により代謝される。また、アンブレナビルはCYP3A4の阻害作用を有する。

本剤又は本剤とリトナビルを併用薬剤と投与した時の薬物動態パラメータの変化を以下に示す。

表-5 本剤と各種薬剤併用時のアンブレナビルの薬物動態パラメータの変化

併用薬剤	併用薬剤の用量 (mg)	本剤の用量 (mg)	n	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率(%)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
抗ウイルス化学療法剤(非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤)						
エファピレンツ	600 QD, 2週間	1400 QD+リトナビル200 QD, 2週間	16	⇔	↓13	↓36
エファピレンツ	600 QD, 2週間	700 BID+リトナビル100 BID, 2週間	16	⇔	⇔	↓17
ネビラビン	200 BID, 2週間 <sup>注1)</sup>	1400 BID, 2週間	17	↓25	↓33	↓35
ネビラビン	200 BID, 2週間 <sup>注1)</sup>	700 BID+リトナビル100 BID, 2週間	17	⇔	↓11	↓19

併用薬剤	併用薬剤の用量 (mg)	本剤の用量 (mg)	n	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率(%)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
抗ウイルス化学療法剤(HIVプロテアーゼ阻害剤)						
アタザナビル	300 QD, 10日間	700 BID+リトナビル100 BID, 10日間	22	⇔	⇔	⇔
ロピナビル/リトナビル	533/133 BID, 2週間	1400 BID, 2週間	18	↓13 <sup>注2)</sup>	↓26 <sup>注2)</sup>	↓42 <sup>注2)</sup>
ロピナビル/リトナビル	400/100 BID, 2週間	700 BID+リトナビル100 BID, 2週間	18	↓58	↓63	↓65
抗ウイルス化学療法剤(HIVインテグラーゼ阻害剤)						
ラルテグラビル(空腹時)	400 BID, 2週間	1400 BID, 2週間	14	↓27	↓36	↓43
抗ウイルス化学療法剤(CCR5阻害剤)						
マラビロク	300 BID, 10日間	700 BID+リトナビル100 BID, 10日間	14	↓34	↓35	↓36
マラビロク	300 QD, 10日間	1400 QD+リトナビル100 QD, 10日間	14	↓29	↓30	↓15
制酸剤						
水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム	3600/1800 (30mL), 単回	1400, 単回	30	↓35	↓18	↑14
H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤						
ラニチジン	300, 単回	1400, 単回	30	↓51	↓30	⇔
HMG-CoA還元酵素阻害剤						
アトルバスタチン	10 QD, 4日間	700 BID+リトナビル100 BID, 2週間	16	⇔	⇔	⇔
アトルバスタチン	10 QD, 4日間	1400 BID, 2週間	16	↓18	↓27	↓12
抗いれん薬						
フェニトイン	300 QD, 10日間	700 BID+リトナビル100 BID, 10日間	13	⇔	↑20	↑19
経口避妊薬						
エチニルエストラジオール/ノルエチステロン*	0.035/0.5 QD, 21日間	700 BID+リトナビル100 BID, 21日間	25	⇔	⇔	⇔

↑: 上昇, ↓: 低下, ⇔: 変化なし(変化率が10%未満)

\*: 既存データとの比較

注1) 試験開始前に少なくとも12週間はネビラビンを投与していた。

注2) 本剤700mg BID+リトナビル100mg BID投与時との比較

注3) リトナビルのC<sub>max</sub>, AUC, C<sub>min</sub>は、それぞれ63%、45%、13%上昇した(他の臨床試験で得られたデータとの比較)。

表-6 本剤と各種薬剤併用時の併用薬剤の薬物動態パラメータの変化

併用薬剤	併用薬剤の用量 (mg)	本剤の用量 (mg)	n	併用薬剤の薬物動態パラメータの変化率(%)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
抗ウイルス化学療法剤(非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤)						
ネビラビン	200 BID, 2週間 <sup>注1)</sup>	1400 BID, 2週間	17	↑25	↑29	↑34
ネビラビン	200 BID, 2週間 <sup>注1)</sup>	700 BID+リトナビル100 BID, 2週間	17	↑13	↑14	↑22
抗ウイルス化学療法剤(HIVプロテアーゼ阻害剤)						
アタザナビル	300 QD, 10日間	700 BID+リトナビル100 BID, 10日間	21	↓24	↓22	⇔
ロピナビル/リトナビル	533/133 BID, 2週間	1400 BID, 2週間	18	⇔ <sup>注2)</sup>	⇔ <sup>注2)</sup>	⇔ <sup>注2)</sup>
ロピナビル/リトナビル	400/100 BID, 2週間	700 BID+リトナビル100 BID, 2週間	18	↑30 <sup>注2)</sup>	↑37 <sup>注2)</sup>	↑52 <sup>注2)</sup>
抗ウイルス化学療法剤(HIVインテグラーゼ阻害剤)						
ラルテグラビル(空腹時)	400 BID, 2週間	1400 BID, 2週間	14	↓29	↓37	↓38
ドルテグラビル <sup>注)</sup>	50 QD, 15日間	700 BID+リトナビル100 BID, 10日間	12	↓24	↓35	↓49
抗ウイルス化学療法剤(CCR5阻害剤)						
マラビロク	300 BID, 10日間	700 BID+リトナビル100 BID, 10日間	14	↑52	↑149	↑374
マラビロク	300 QD, 10日間	1400 QD+リトナビル100 QD, 10日間	14	↑45	↑126	↑80
HMG-CoA還元酵素阻害剤						
アトルバスタチン	10 QD, 4日間	700 BID+リトナビル100 BID, 2週間	16	↑184	↑153	↑73
アトルバスタチン	10 QD, 4日間	1400 BID, 2週間	16	↑304	↑130	↓10
抗いれん薬						
フェニトイン	300 QD, 10日間	700 BID+リトナビル100 BID, 10日間	14	↓20	↓22	↓29

併用薬剤	併用薬剤の用量 (mg)	本剤の用量 (mg)	n	併用薬剤の薬物動態パラメータの変化率 (%)		
				Cmax	AUC	Cmin
オピオイド受容体作動薬						
メサドン	200以下 QD, 14日間	700 BID + リトナビル100 BID, 14日間	19	R-methadone (活性体)		
				↓21	↓18	↓11
				非結合R-methadone 2時間後血中濃度: ⇄ 6時間後血中濃度: ⇄		
				S-methadone (不活性体)		
				↓43	↓43	↓41
				非結合S-methadone 2時間後血中濃度: ⇄ 6時間後血中濃度: ⇄		
経口避妊薬						
エチニルエストラジオール (EE) / ノルエチステロン (NE)	0.035/0.5QD, 21日間	700 BID + リトナビル100 BID, 21日間	25	EE: ↓28 NE: ↓38	EE: ↓37 NE: ↓34	EE: ND NE: ↓26

↑: 上昇, ↓: 低下, ⇄: 変化なし (変化率が10%未満), ND: 定量限界以下であったため評価せず

注1) 試験開始前に少なくとも12週間はネビラピンを投与していた。

注2) ロピナビルの薬物動態パラメータの変化率

注3) ロピナビル400mg / リトナビル100mg BID投与時との比較

本剤は体内においてアンブレナビルに変換されるため、参考としてアンブレナビルを各種薬剤と併用投与した時の薬物動態パラメータの変化を以下に示す。

表-7 アンブレナビルと各種薬剤併用時のアンブレナビルの薬物動態パラメータの変化

併用薬剤	併用薬剤の用量 (mg)	アンブレナビルの用量 (mg)	n	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
				Cmax	AUC	Cmin
抗ウイルス化学療法剤 (ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤)						
ラミブジン	150, 単回	600, 単回	11	⇄	⇄	NA
ジドブジン	300, 単回	600, 単回	12	⇄	↑13	NA
抗ウイルス化学療法剤 (非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤)						
デラビルジン	600 BID, 10日間	600 BID, 10日間	9	↑40	↑130	↑125
抗ウイルス化学療法剤 (HIVプロテアーゼ阻害剤)						
インジナビル	800 TID, 2週間 (空腹時)	750 又は 800 TID, 2週間 (空腹時)	9	↑18	↑33	↑25
サキナビル	800 TID, 2週間 (食後)	750 又は 800 TID, 2週間 (食後)	7	↓37	↓32	↓14
ネルフィナビル	750 TID, 2週間 (食後)	750 又は 800 TID, 2週間 (食後)	6	↓14	⇄	↑189
感染症治療剤						
クラリスロマイシン	500 BID, 4日間	1200 BID, 4日間	12	↑15	↑18	↑39
ケトコナゾール	400, 単回	1200, 単回	12	↓16	↑31	NA
リファンピシシ	300 QD, 4日間	1200 BID, 4日間	11	↓70	↓82	↓92
リファブチン	300 QD, 10日間	1200 BID, 10日間	6	⇄	↓15	↓15

↑: 上昇, ↓: 低下, ⇄: 変化なし (変化率が10%未満)

NA: 単回投与試験のため算出せず

表-8 アンブレナビルと各種薬剤併用時の併用薬剤の薬物動態パラメータの変化

併用薬剤	併用薬剤の用量 (mg)	アンブレナビルの用量 (mg)	n	併用薬剤の薬物動態パラメータの変化率 (%)		
				Cmax	AUC	Cmin
抗ウイルス化学療法剤 (ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤)						
ラミブジン	150, 単回	600, 単回	11	⇄	⇄	NA
ジドブジン	300, 単回	600, 単回	12	↑40	↑31	NA
抗ウイルス化学療法剤 (非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤)						
デラビルジン	600 BID, 10日間	600 BID, 10日間	9	↓47	↓61	↓88
抗ウイルス化学療法剤 (HIVプロテアーゼ阻害剤)						
インジナビル*	800 TID, 2週間 (空腹時)	750 又は 800 TID, 2週間 (空腹時)	9	↓22	↓38	↓27
サキナビル*	800 TID, 2週間 (食後)	750 又は 800 TID, 2週間 (食後)	7	↑21	↓19	↓48
ネルフィナビル*	750 TID, 2週間 (食後)	750 又は 800 TID, 2週間 (食後)	6	↑12	↑15	↑14
感染症治療剤						
クラリスロマイシン	500 BID, 4日間	1200 BID, 4日間	12	↓10	⇄	⇄
ケトコナゾール	400, 単回	1200, 単回	12	↑19	↑44	NA
リファンピシシ	300 QD, 4日間	1200 BID, 4日間	11	⇄	⇄	ND
リファブチン	300 QD, 10日間	1200 BID, 10日間	6	↑119	↑193	↑271

↑: 上昇, ↓: 低下, ⇄: 変化なし (変化率が10%未満)

\*: 既存データとの比較

NA: 単回投与試験のため算出せず

ND: 定量限界以下であったため評価せず

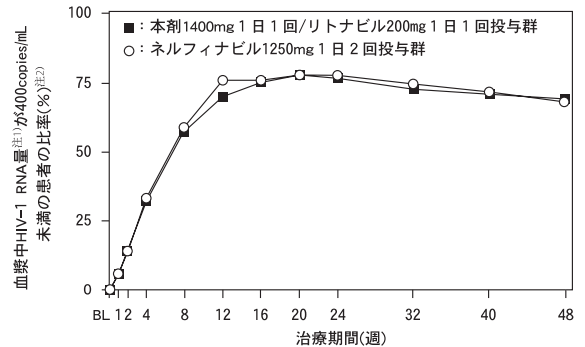
## 10. その他の薬物速度論的パラメータ

アンブレナビルの血漿蛋白結合率: 約90% (in vitro)

## 【臨床成績】

<外国人における成績>

- (1) 本剤とリトナビルの併用療法とネルフィナビルを比較した無作為オープン比較試験 (APV30002)
- 抗HIV薬の治療経験がない18歳以上の患者649例を対象とした無作為オープン比較試験 (アバカビル300mg 1日2回とラミブジン150mg 1日2回の併用による、本剤1400mg 1日1回/リトナビル200mg 1日1回投与群322例又はネルフィナビル1250mg 1日2回投与群327例) において、48週間の治療期間中に血漿中のHIV-1 RNA量が検出限界 (400copies/mL) 未満であった患者の推移を図-2に示した。48週間の治療により、検出限界未満の患者の比率は本剤/リトナビル投与群で69%、ネルフィナビル投与群で68%となり、同等であった。血漿中HIV-1 RNA量が $\geq 50$ copies/mL未満の患者の比率もそれぞれ58%、55%であった。48週間の治療後のCD4リンパ球数の増加量 (中央値) は、本剤/リトナビル群で203/mm<sup>3</sup>、ネルフィナビル群で207/mm<sup>3</sup>であった。



注1) Roche AMPLICOR MONITOR assay (Version 1.5)

注2) 中断、データ欠測、リバウンドはHIV-1 RNA量が $\geq 400$ copies/mL以上とみなした

図-2 血漿中HIV-1 RNA量が $\leq 400$ copies/mL未満の患者の比率

なお、本試験における試験成績の要約を表-9に示した。

表-9 試験成績の要約

結果	本剤1400mg 1日1回 / リトナビル200mg 1日1回 + アバカビル+ラミブジン (n=322)	ネルフィナビル1250mg 1日2回 + アバカビル+ラミブジン (n=327)
レスポンス <sup>注1)</sup>	69% (58%)	68% (55%)
ウイルス学的な治療失敗 <sup>注2)</sup>	6%	16%
死亡	1%	0%
有害事象による中止	9%	6%
その他の理由による中止 <sup>注3)</sup>	15%	10%

(n=Intent-to-treat-analysis)

注1) 血漿中HIV-1 RNA量が $\leq 400$ copies/mL未満、( )内の値は血漿中HIV-1 RNA量が $\leq 50$ copies/mL未満

注2) リバウンドを起こした患者、48週を通じてHIV-1 RNA量が減少しなかった患者

注3) 同意の撤回、試験途中でフォローアップ不可、プロトコル違反、データ欠測等

- (2) HIVプロテアーゼ阻害剤投与患者における本剤とリトナビルの併用療法とロピナビル/リトナビルを比較した無作為オープン比較試験 (APV30003)

ウイルス学的な治療失敗を伴うHIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験 (2種類以下) がある患者315例を対象とした無作為オープン比較試験において、本剤700mg 1日2回/リトナビル100mg 1日2回投与群107例、本剤1400mg 1日1回/リトナビル200mg 1日1回投与群105例、ロピナビル/リトナビル400mg/100mg 1日2回投与群103例を比較した。前治療としての逆転写酵素阻害剤の治療期間の中央値 (3種類以上の治療経験患者の割合) はそれぞれ257週間 (79%)、234週間 (70%)、210週間 (64%) であり、HIVプロテアーゼ阻害剤の治療期間の中央値 (2種類以上の治療経験患者の割合) はそれぞれ149週間 (49%)、149週間 (57%)、130週間 (40%) であった。48週間の治療により、血漿中のHIV-1 RNA量が $\leq 400$ copies/mL未満 (50copies/mL未満) であった患者の比率は本剤1日2回投与群で58% (46%)、本剤1日1回投与群で50% (37%)、ロピナビル投与群で61% (50%) であった。また、48週間の治療後のCD4リンパ球数の増加量 (中央値) はそれぞれ81/mm<sup>3</sup>、61/mm<sup>3</sup>、91/mm<sup>3</sup>であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表-10に示した。

表-10 試験成績の要約

結果	本剤700mg 1日2回 / リトナビル100mg 1日2回 (n=107)	本剤1400mg 1日1回 / リトナビル200mg 1日1回 (n=105)	ロピナビル/リトナビル400mg/100mg 1日2回 (n=103)
レスポンス <sup>注1)</sup>	58% (46%)	50% (37%)	61% (50%)
ウイルス学的な治療失敗 <sup>注2)</sup>	29%	41%	27%
死亡	< 1%	0%	0%
有害事象による中止	5%	2%	7%

結果	本剤700mg 1日2回 /リトナビル 100mg 1日2回 (n=107)	本剤1400mg 1日1回 /リトナビル 200mg 1日1回 (n=105)	ロピナビル/リトナビル 400mg/100mg 1日2回 (n=103)
その他の理由による中止 <sup>注3)</sup>	9%	8%	5%

(n=Intent-to-treat-analysis)

注1) 血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mL未満、( )内の値は血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL未満

注2) リバウンドを起こした患者、ウイルス学的効果が不十分のため投与を中止した患者、48週を通じてHIV-1 RNA量が減少しなかった患者

注3) 同意の撤回、試験途中でフォローアップ不可、プロトコール違反等

(3) 本剤とネルフィナビルを比較した無作為オープン比較試験 (APV30001)

抗HIV薬の治療経験がない17歳以上の患者249例を対象とした無作為オープン比較試験(アバカビル300mg 1日2回とラミブジン150mg 1日2回の併用による、本剤1400mg 1日2回投与群166例又はネルフィナビル1250mg 1日2回投与群83例)において、48週間の治療により、血漿中HIV-1 RNA量が検出限界未満(400copies/mL未満)の患者の比率は本剤投与群で66%、ネルフィナビル投与群で52%であった。血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL未満の患者の比率ではそれぞれ57%、42%であった。48週間の治療後のCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、本剤群で201/mm<sup>3</sup>、ネルフィナビル群で216/mm<sup>3</sup>であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表-11に示した。

表-11 試験成績の要約

結果	本剤1400mg 1日2回 + アバカビル+ラミブジン (n=166)	ネルフィナビル1250mg 1日2回 + アバカビル+ラミブジン (n=83)
レスポンス <sup>注1)</sup>	66% (57%)	52% (42%)
ウイルス学的な治療失敗 <sup>注2)</sup>	19%	32%
症状の進行	1%	1%
死亡	0%	1%
有害事象による中止	4%	2%
その他の理由による中止 <sup>注3)</sup>	10%	10%

(n=Intent-to-treat-analysis)

注1) 血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mL未満、( )内の値は血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL未満

注2) リバウンドを起こした患者、48週を通じて血漿中HIV-1 RNA量が減少しなかった患者

注3) 同意の撤回、試験途中でフォローアップ不可、プロトコール違反、データ欠測等

(4) 2～18歳のHIV感染症患者を対象としたオープン試験 (APV20003、APV29005)

2～18歳のHIV感染症患者144例を対象とした2つのオープン試験において、これらの患者における本剤の有効性及び安全性が確認された。本剤及びリトナビルの用量については、患者の体重及び年齢に基づき設定した。

上記2試験において、本剤のみを投与された症例はHIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がない患者18例(うち16例は抗HIV薬の治療経験がない患者)、本剤/リトナビルが併用投与された症例はHIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がない患者59例及びHIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者67例であった。24週間の治療により血漿中HIV-1 RNA量が検出限界未満(400copies/mL未満)の患者の比率は、本剤のみを投与されたHIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がない患者で67% (APV29005)、本剤/リトナビルが併用投与されたHIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がない患者でそれぞれ66% (APV20003)、70% (APV29005)、HIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者で2試験ともに57%であった。48週間の治療により血漿中HIV-1 RNA量が検出限界未満(400copies/mL未満)の患者の比率は、HIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がない患者で47%、HIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者で43%であった (APV20003での成績)。

24週間の治療後のCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、本剤のみを投与されたHIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がない患者で353/mm<sup>3</sup> (APV29005)、本剤/リトナビルが併用投与されたHIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がない患者でそれぞれ127/mm<sup>3</sup> (APV20003)、131/mm<sup>3</sup> (APV29005)、HIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者でそれぞれ114/mm<sup>3</sup> (APV20003)、149/mm<sup>3</sup> (APV29005)であった。48週間の治療後のCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、HIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がない患者で163/mm<sup>3</sup>、HIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者で145/mm<sup>3</sup>であった (APV20003での成績)。

【薬効薬理】

1. 作用機序<sup>4)</sup>

ホスアンブレナビルは、アンブレナビルのプロドラッグであり、消化管上皮から吸収される過程でアンブレナビルに変換される。アンブレナビルは、前駆体ポリ蛋白質の解裂に関与するHIVプロテアーゼを阻害することで感染性を持つウイルスの産生を抑制する。本剤とリトナビルを併用投与した場合、リトナビルによる強力なCYP3A4阻害により、アンブレナビルの代謝がリトナビルにより阻害される結果、血漿中アンブレナビル濃度が上昇する。なお、本剤とリトナビルを併用投与した場合の抗ウイルス活性は主にアンブレナビルによるものである(「薬物動態」の項参照)。

2. 抗ウイルス活性<sup>5)</sup>

アンブレナビルはMT-4細胞及び末梢血白血球におけるHIV-1 IIIIB及びHIV-2 ZYの複製を抑制し、IC<sub>50</sub>値はそれぞれ80nM及び340nMであった。また、末梢血白血球における臨床分離HIV-1の複製をIC<sub>50</sub>値12～

19nMで抑制した。

アンブレナビルは、ジダノシン、ジドブジン、アバカビル等のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)あるいはサキナビルと併用することにより抗ウイルス活性において相乗作用を示した。また、インジナビル、リトナビルあるいはネルフィナビルと併用することにより相加作用を示した。

3. 耐性<sup>6)～8)</sup>

HIVをアンブレナビル存在下で培養すると耐性発現の基本となるI50Vの変異及びM46I/L、I47Vの変異がHIVプロテアーゼに生じ、これらの3変異によりアンブレナビルの抗ウイルス活性のIC<sub>50</sub>値は10倍以上上昇する<sup>6)</sup>。また、この変異ウイルスをサキナビルの存在下で培養するとI47Vの変異が消失し、サキナビルに対する耐性を獲得すると共にアンブレナビルに対する感受性が回復した<sup>7)</sup>。一方、インジナビル、ネルフィナビルあるいはリトナビルの存在下ではそれぞれに特有の変異が出現し、2剤に耐性を示すようになる。また、in vitroではI54M、V32I+I47V及びI84Vの変異も同定されている。HIVプロテアーゼ阻害剤(PI)未治療患者において、NRTIであるアバカビル及びラミブジンの治療下でホスアンブレナビルを併用投与すると、17% (5/29例)にアンブレナビル耐性HIVが発現し、55% (16/29例)にNRTI耐性HIVが発現した (APV30001試験)。

同じくPI未治療患者において、NRTI 2剤の治療下でネルフィナビルを投与すると31% (17/54例)にネルフィナビル耐性HIVが発現したのに対して、ホスアンブレナビル/低用量リトナビルを併用投与してもアンブレナビル耐性HIVは発現せず (0/32例)、さらに、ホスアンブレナビル/低用量リトナビル併用時のNRTI耐性HIV発現率(13%、4/32例)もネルフィナビル投与時(57%、31/54例)に比較して低かった (APV30002試験)。PI未治療患者におけるアンブレナビル耐性HIVの発現には、I50V、I54L/M、V32I+I47VあるいはまれにI84V変異、さらにそれに続く二次変異としてのM46I/L変異が関与する可能性が示唆されている<sup>8)</sup>。

4. 交差耐性(社内資料)

アンブレナビルによって発現する変異の組み合わせはアンブレナビルに特有であり、他のPIではみられない。これらの変異HIVはリトナビルに対しては多少の交差耐性を示すものの、サキナビル、インジナビル及びネルフィナビルに対する感受性は変化しない。PI既治療患者から分離したHIV中の耐性HIVの割合は、アンブレナビルが15%であり最も低かった(ロピナビル22%、サキナビル25%、インジナビル30%、リトナビル35%、ネルフィナビル55%)。また、PIに対して交差耐性を示す変異HIVの74% (322/433株)がアンブレナビルに感受性を示した。アンブレナビルに対する交差耐性に関連する主な変異としてはI84V+L101V/Fが考えられている。

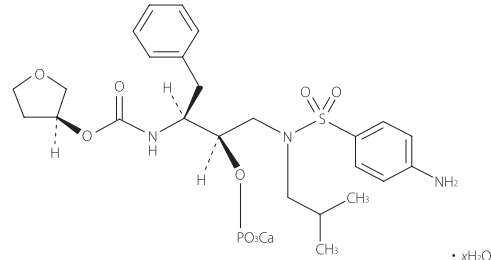
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホスアンブレナビルカルシウム水和物  
(Fosamprenavir Calcium Hydrate)

化学名：Monocalcium (3S)-tetrahydrofuran-3-yl (1S, 2R)-3-{[(4-aminophenyl) sulfonyl] (2-methylpropyl) amino}-1-benzyl-2-(phosphonatooxy) propylcarbamate hydrate

分子式：C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>CaN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>PS · xH<sub>2</sub>O

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末で、水に極めて溶けにくい。

融点：約160℃(分解)

【包装】

レクシヴァ錠700：60錠 瓶

【主要文献】

- Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. (DHHS, <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>)
- 抗HIV治療ガイドライン (<http://www.haart-support.jp/>)
- HIV感染症「治療の手引き」 (<http://www.hivjp.org/>)
- Painter, G. R., et al. : Drugs of the Future, **21**, 347-350 (1996)
- St. Clair, M. H., et al. : Antiviral Res., **29**, 53-56 (1996)
- Partaledis, J. A., et al. : J Virol, **69**, 5228-5235 (1995)
- Markland, W., et al. : J Virol, **74**, 7636-7641 (2000)
- Maguire, M. et al. : Antimicrob Agents Chemother., **46**, 731-738 (2002)
- Song et al, Antimicrob. Agents Chemother., **58**(11) : 6696-6700 (2014)

※※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

ヴァイプヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL : 0120-066-525 (9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-128-525 (24時間受付)



製造販売元

**ヴィーブヘルスケア株式会社**

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/index.html>



販売元

**グラクソ・スミスクライン 株式会社**

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

® 登録商標