

抗ウイルス化学療法剤（CCR5阻害剤）

シーエルセントリ錠150mg

CELSENTRI® Tablets150mg

マラビロク錠

承認番号	22000AMX02448
薬価収載	2009年1月
販売開始	2009年1月
国際誕生	2007年8月

規制区分：

劇薬、
 処方せん医薬品
 （注意－医師等の処方せん
 により使用すること）

貯法：室温保存
 使用期限：包装に表示

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者


【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

販売名	シーエルセントリ錠150mg
成分	マラビロク（150.0mg）
有効成分	マラビロク（150.0mg）
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、青色2号、大豆レシチン、マクロゴール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン

2. 性状

外形・大きさ（mm）	
色／剤形／識別コード	青色／フィルムコート錠／MVC 150

【効能・効果】

CCR5指向性HIV-1感染症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 本剤による治療にあたっては、指向性検査を実施すること。
- CXCR4指向性HIV-1感染患者、CCR5/CXCR4二重又は混合指向性HIV-1感染患者には、投与しないこと。なお、急性期及び無症候期の患者では主にCCR5指向性ウイルスが検出されるが、進行したHIV-1感染症ではCXCR4指向性及び二重/混合指向性ウイルスが検出される患者の割合が増加することが知られている。
- 小児HIV-1感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性が確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはマラビロクとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬を併用し、併用薬に応じて適宜増減すること。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

※ **【用法・用量に関連する使用上の注意】**

- CYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合には、下表を参照し、本剤の用量調整を行うこと。〔「相互作用」の項参照〕
- 1回300mg、1日2回を上回る用法・用量での有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。

併用薬	本剤の用量
以下の強力なCYP3A阻害剤（CYP3A誘導剤の有無を問わない）： ・プロテアーゼ阻害剤（tipranavir/リトナビルを除く） ・テラプレビル ・デラビルジン ・イトラコナゾール、ケトコナゾール、クラリスロマイシン ・その他の強力なCYP3A阻害剤（nefazodone、テリスロマイシン等）	150mg 1日2回
tipranavir/リトナビル、ネビラピン、ラルテグラビル、あらゆるNRTI及びenfuvirtide等の他の併用薬	300mg 1日2回
以下の強力なCYP3A誘導剤（強力なCYP3A阻害剤の併用なし）： ・エファビレンツ、エトラビリン ・リファンピシン ・カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等	600mg 1日2回

(3)腎機能障害（CLcr<80mL/min）があり、強力なCYP3A4阻害剤を投与している患者では、腎機能の低下に応じて、次の投与間隔及び投与量を目安に投与すること。ただし、これらの投与間隔の調節に対する有効性及び安全性は確立されていないため、患者の臨床症状等を十分に観察すること。（外国人のデータに基づく）〔「薬物動態」の項参照〕

併用薬	クレアチニンクリアランス <80mL/min
強力なCYP3A4阻害剤を併用しない時又はtipranavir/リトナビル併用時	投与間隔の調節は必要ない（300mgを12時間毎）
ホスアンブレナビル/リトナビル併用時	150mgを12時間毎
強力なCYP3A4阻害剤の併用時： サキナビル/リトナビル併用時 ロビナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、アタザナビル/リトナビル、ケトコナゾール等	150mgを24時間毎

(4)併用する抗HIV薬の用法及び用量に関する情報は、それらの薬剤の添付文書を参照すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者〔「心筋虚血等をおこすおそれがある。」（「重大な副作用」の項参照）〕
- 肝機能障害のある患者又はB型・C型肝炎の患者〔「肝機能が悪化するおそれがある。」（「重大な副作用」の項参照）〕
- 腎機能障害（CLcr<80mL/min）のある患者〔「本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。」（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕
- 起立性低血圧の既往歴がある患者又は降圧作用を有する併用薬の投与を受けている患者〔「起立性低血圧をおこすおそれがある。」〕

2. 重要な基本的注意

- (1)健康成人を対象とした臨床試験において、本剤によると疑われるアレルギー症状を伴う肝障害が1例報告されている。また、治療歴の有無に関わらずHIV感染患者を対象とした臨床試験において、肝機能検査異常の増加や肝障害が報告されたが、グレード3及び4^(注)の肝機能検査異常の増加は認められなかった。本剤投与後に肝炎あるいは全身性アレルギー症状（そう痒性皮疹、好酸球増加、IgE上昇等）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。
- (2)本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 1)本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む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全て担当医に報告すること。**
 - 2)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。
 - 3)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。
 - 4)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感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
 - 5)本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、**服用中の全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には、事前に担当医師に相談すること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]
- (3)ウイルスの指向性検査は、有用性が確立された高感度な方法により行うこと。ウイルスの指向性は、患者の治療歴又は保存検体の検査から推測することはできないため、最新の検体で指向性検査を実施すること。
- (4)ウイルスの指向性が変化することがあるため、指向性検査後、直ちに治療を開始すること。
- (5)ウイルス学的効果が認められなかった場合は、指向性検査の結果にかかわらず本剤の継続投与は推奨されない。[「薬効薬理」の項参照]
- (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。
- (7)本剤は、免疫細胞のCCR5コレセプターを阻害することから、感染症発症の危険性を増大させる可能性がある。本剤投与中は、感染症の徴候について十分な観察を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (8)本剤投与に伴う悪性腫瘍の増加は認められていないが、免疫機構に影響を及ぼす可能性があるため、悪性腫瘍発症の危険性が増大するおそれがある。
- (9)重度の腎機能障害患者に、ブーストした本剤とプロテアーゼ阻害薬を併用する時は、本剤の血中濃度が上昇し、起立性低血圧を起こす危険性が高まるおそれがあるので、患者の臨床症状等を十分に観察すること。特に強力なCYP3A4阻害作用を有するプロテアーゼ阻害剤と併用する時は注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「過量投与」、「薬物動態」の項参照）。

(10)めまい等があらわれることがあるので、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。

注) エイズ臨床試験グループ (ACTG) 分類

*3. 相互作用

本剤はCYP3A4の基質であるため、この酵素を阻害又は誘導する薬剤を併用する場合、本剤の用量調節が必要になることがある。[「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]

(1)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル アタザナビル/リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤 サキナビル/リトナビル ダルナビル/リトナビル ネルフィナビル インジナビル ホスアンブレナビル/リトナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の用量を150 mg 1日2回に減量すること。	これらのプロテアーゼ阻害剤はCYP3A4の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
HIVプロテアーゼ阻害剤+非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 HIVプロテアーゼ阻害剤 (tipranavir/リトナビルを除く) +エファビレンツ 又はエトラビリン		
HIVプロテアーゼ阻害剤 (tipranavir/リトナビルを除く)+リファブチン		
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 デラビルジン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の用量を150 mg 1日2回に減量すること。	これらの薬剤はCYP3A4の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
抗真菌剤 イトラコナゾール ケトコナゾール		
抗菌剤 クラリスロマイシン テリスロマイシン		
テラプレビル		
nefazodone		
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エファビレンツ エトラビリン	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、強力なCYP3A4阻害剤を併用せずにこれらの薬剤を併用投与する場合は、本剤の用量を600 mg 1日2回に増量すること。	これらの薬剤はCYP3A4の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
抗菌剤 リファンピシン		
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン		

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＋エファピレンツ	本剤の血中濃度が著しく低下して至適水準を下回り、ウイルス学的効果の消失や本剤に対する耐性が生じる可能性があるため、本剤とこれらの薬剤の併用は推奨されない。	これらの薬剤等はCYP3A4の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が著しく低下するおそれがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が著しく低下して至適水準を下回り、ウイルス学的効果の消失や本剤に対する耐性が生じる可能性があるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないように注意すること。	

※4. 副作用

<治療経験患者を対象とした試験>

海外臨床試験（試験A4001027及び試験A4001028）において、本剤（300 mg、1日2回）と最適背景療法*の併用投与群（n=426）でプラセボ投与群（最適背景療法の併用）より高頻度に報告された主な副作用（3%以上）は、疲労、発疹、浮動性めまい、不眠症、便秘であった。

*：表現型及び遺伝子型薬剤感受性試験の結果、並びに治療歴及び安全性/忍容性を考慮して、最適な組み合わせの抗HIV薬が投与された。

<治療未経験患者を対象とした試験>

抗レトロウイルス薬による治療未経験患者を対象とした海外臨床試験（試験A4001026）において、本剤（300 mg、1日2回）投与群（n=360）でより高頻度に報告された主な副作用（5%以上）は悪心、頭痛、疲労、鼓腸であった。副作用の頻度については、日本人におけるHIV感染症を対象とした臨床試験成績は得られていないため、海外臨床試験成績に基づき分類した。

(1) 重大な副作用 (0.5%未満)

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

- 1) 心筋虚血
- 2) 肝硬変、肝不全、肝酵素上昇、肝機能検査異常
- 3) 肺炎、食道カンジダ症
- 4) 胆管癌、骨転移、肝転移、腹膜転移
- 5) 汎血球減少症、好中球減少症、リンパ節症
- 6) 幻覚
- 7) 脳血管発作、意識消失、てんかん、小発作てんかん、痙攣、顔面神経麻痺、多発ニューロパシー、反射消失
- 8) 白内障
- 9) 呼吸窮迫、気管支痙攣
- 10) 膀胱炎、直腸出血
- 11) 筋炎
- 12) 腎不全、多尿
- 13) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

(2) その他の副作用

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

	2%以上	2%未満
血液	貧血	ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少

	2%以上	2%未満
感染症及び寄生虫症		鼻咽頭炎、耳感染、真菌感染、感染性筋炎、インフルエンザ、ウイルス感染
代謝及び栄養障害		高トリグリセリド血症、高血糖、食欲亢進、食欲減退、インスリン抵抗性糖尿病、多飲症
精神障害	不眠症	異常な夢、うつ病、感情障害、気分循環性障害、失見当識、多幸気分、リビドー減退、気分変動
神経系障害	浮動性めまい、味覚異常、頭痛	錯感覚、傾眠、感覚鈍麻、末梢性ニューロパシー、失神、精神運動亢進、レストレスレッグス症候群、振戦、味覚消失、健忘、記憶障害、異常感覚、副鼻腔炎に伴う頭痛、三叉神経痛
眼障害		眼刺激、眼乾燥、眼痛、弱視、アレルギー性結膜炎
耳及び迷路障害		耳痛、乗物酔い、耳漏、鼓膜充血
心臓障害		第一度房室ブロック、徐脈、頻脈、動悸
血管障害		ほてり、レイノー現象、起立性低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	鼻閉、鼻乾燥、季節性鼻炎、呼吸困難、発声障害、肺気腫、肺障害、咽頭紅斑、咽喉頭不快感、咽喉頭疼痛、咽喉絞扼感、低音性連続性ラ音、上気道うっ血
胃腸障害	便秘、腹痛、消化不良、悪心、鼓腸、嘔吐、下痢	口の錯感覚、口の感覚鈍麻、口唇水疱、口腔内潰瘍形成、口唇のひび割れ、舌痛、歯痛、嚥下障害、おくび、レッチング、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、消化器痛、白色便、異常便、排便痛
肝胆道系障害		肝脾腫大、黄疸
皮膚及び皮下組織障害	発疹	脱毛症、紅斑、後天性リポジストロフィー、脂肪肥大症、ざ瘡、冷汗、湿疹、過角化、脂肪組織萎縮症、爪の障害、爪変色、皮膚灼熱感、皮膚剥脱、皮膚刺激、そう痒症、毛包炎
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛、頸部痛、筋痙攣、四肢痛、筋痛、肋軟骨炎、鼠径部腫瘍、筋緊張、筋骨格痛、ミオパシー
腎及び尿路障害		夜間頻尿、尿失禁、蛋白尿、着色尿、血尿
生殖系及び乳房障害		勃起不全、良性前立腺肥大症、乳房腫瘍、乳房圧痛、不正子宮出血、乳頭痛、骨盤痛
全身障害及び投与局所様態	疲労	無力症、異常感、胸部不快感、胸痛、易刺激性、口渇、脂肪織増加、全身性浮腫、炎症、インフルエンザ様疾患、薬物不耐性、注射部位反応、注射部位硬結、注射部位疼痛
臨床検査		ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γGTP増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中クレアチニン増加、血中鉄減少、血中カリウム減少、血中カリウム増加、ウイルス負荷増加、心電図QT延長、体温上昇、体重増加、体重減少
傷害、中毒及び処置合併症		転倒、筋損傷、肋骨骨折

5. 高齢者への投与

高齢者に対する本剤の使用経験は少ない。一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

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にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕
- (2)本剤服用中は授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁への移行が報告されている。また、HIV感染女性患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

臨床試験では最高1200 mgまで投与された。推奨用量より高い用量では、症候性起立性低血圧がプラセボ投与群に比べ、高頻度に認められた。本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤は存在しない。過量投与時には副作用の発現に注意するとともに、患者のバイタルサイン、血圧、心電図を慎重に観察する等の一般的な支持療法を行うこと。必要に応じて催吐又は胃洗浄を行い、未吸収の薬剤を除去すること。未吸収の薬剤の除去の補助手段として、活性炭を投与してもよい。本剤の蛋白結合率は中等度であるため、本剤の除去には透析が有効となることもある。

9. その他の注意

イヌ及びサルにおいて、ヒトに300 mgを1日2回投与した場合のそれぞれ6倍及び12倍の血漿中濃度で、QT間隔の延長が認められた^{1),2)}。

【薬物動態】

日本人のデータ

健康成人男性 (n=12) に本剤300 mgを空腹時単回経口投与したとき、マラビロクは投与後1.5～5.0時間 (中央値では3.0時間) に最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達した。C_{max}及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-inf}) の幾何平均値 (変数係数%) はそれぞれ736 ng/mL (42%) 及び2763 ng・h/mL (29%) であり、終末相の消失半減期 (t_{1/2}) の算術平均値 (変数係数%) は13.0時間 (23%) であった。

外国人のデータ

1. 血中濃度

(1) 吸収

健康成人及びHIV感染患者にマラビロクを投与したときの定常状態の薬物動態パラメータを表1に示す。

表1. 健康成人及びHIV感染患者にマラビロクを投与したときの定常状態の薬物動態パラメータ (平均値)³⁾

	マラビロクの用量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₁₂ (ng・h/mL)	C _{min} (ng/mL)
健康成人 (第I相)	300 mg 1日2回	64	888	2908	43.1
無症候性HIV感染患者 (第IIa相)	300 mg 1日2回	8	618	2550	33.6
治療歴のあるHIV感染患者 (第III相) ^{注)}	300 mg 1日2回	94	266	1513	37.2
	150 mg 1日2回 (CYP3A4阻害剤併用)	375	332	2463	101

注) 患者の血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析により各パラメータを推定した。

健康成人を対象にマラビロク300 mg錠を単回経口投与したとき、マラビロクは投与後0.5～4時間 (中央値では2時間) で最高血漿中濃度に到達した⁴⁾。健康成人を対象にマラビロク1～1200 mgを単回経口投与したとき、マラビロクの薬物動態は投与量に比例しなかった⁵⁾。マラビロク100 mg経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは23%であり⁶⁾、300 mgでは33%と推定されている⁶⁾。マラビロクは、排出トランスポーターのP糖蛋白の基質である⁷⁾。

健康成人を対象にマラビロク300 mg錠を高脂肪食 (朝食) と共に投与したとき、マラビロクのC_{max}及びAUCは33%低下した⁸⁾。HIV-1感染患者を対象とした海外臨床試験 (「臨床成績」の項参照) では食事制限を設定することなく有効性及び安全性が示されているため、マラビロクは食事の有無にかかわらず定められた用法及び用量を投与することができる (「用法・用量」の項参照)⁸⁾。

(2) 分布

マラビロクはヒト血漿蛋白と結合し (約76%)、アルブミン及び α_1 酸性糖蛋白と中等度の親和性を示す^{7),9)}。マラビロクの分布容積は約194 Lであった⁶⁾。

(3) 代謝

ヒトにおける試験及びヒト肝マイクロソームと発現酵素系マイクロソームにおける*in vitro*試験から、マラビロクは主にチトクロームP450系を介し、HIV-1に対する効果を持たない代謝物に変換されることが示されている。また、*in vitro*試験から、マラビロクの主な代謝酵素はCYP3A4であり、遺伝的多型を示すCYP2C9、CYP2D6、及びCYP2C19の代謝への寄与は小さいことが示されている。

¹⁴C-マラビロク300 mgを単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体 (マラビロク) が存在し、体循環している放射能の約42%を占めた。血漿中の主な代謝物はN-脱アルキル化によって形成される2級アミンであり、体循環している放射能の約22%を占めた。この極性代謝物に顕著な薬理活性はない。その他の代謝物はモノ酸化体であるが、血漿中の放射能としては微量成分であった^{5),10)}。

(4) 排泄

健康成人を対象にマラビロクを経口投与したとき、定常状態におけるマラビロクの終末相の半減期は、14～18時間であった。¹⁴C-マラビロク300 mgを単回投与したマスバランス試験において、投与後168時間で放射能の約20%が尿中に回収され、76%が糞便中に回収された。尿中及び糞便中へは主として未変化体として排泄され、それぞれ投与量の8%及び25% (平均値) であった。その他は代謝物として排泄された⁶⁾。

※2. 薬物相互作用

(1) 併用薬がマラビロクの薬物動態に及ぼす影響

本剤はCYP3A4及びP糖蛋白の基質であり、これらの酵素もしくはトランスポーターを阻害する薬剤及び誘導する薬剤によりマラビロクの薬物動態が変化する可能性がある。CYP3A4又は、CYP3A4及びP糖蛋白を阻害する薬剤のケトコナゾール、リトナビル、サキナビル、ロピナビル/リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、テラプレビルは、いずれもマラビロクのC_{max}及びAUCを増大させた (表2)。CYP3A4誘導薬剤のエファピレンツ、エトラビルン及びリファンピシンはマラビロクのC_{max}及びAUCを低下させた。

tipranavir/リトナビル (CYP3A4阻害及びP糖蛋白誘導作用を有する) は、マラビロクの定常状態の薬物動態に影響を及ぼさなかった。マラビロクの腎クリアランスはCYP3A4阻害剤の非併用時では、総クリアランスの約23%であった⁶⁾。腎で消失する薬剤とマラビロクの消失が競合する可能性があるが、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤 (トリメトプリムは腎カチオン輸送を阻害) 及びテノホビル (腎で消失) は、マラビロクの薬物動態に影響を及ぼさなかった¹¹⁾。

(2) マラビロクが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

マラビロクは*in vitro*でP糖蛋白を阻害する (IC₅₀: 183 μ M)。しかしながら、*in vivo*において、マラビロクはジゴキシン (P糖蛋白の基質) の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから、P糖蛋白の輸送能を阻害又は誘導する可能性は低いものと考えられる。マラビロクは、*in vitro*では臨床的に意味のある濃度でチトクロームP450 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) の活性を阻害しないため、これらの酵素により代謝される併用薬の代謝を阻害しないと考えられる¹⁰⁾。マラビロクは、ジドブジン (チトクロームP450以外による代謝及び腎で消失) 又はラミブジン (主に腎で消失) の薬物動態に影響を及ぼさなかった¹²⁾。マラビロクは、ミダゾラム、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル) の薬物動態には臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった¹²⁾。また、尿中6 β -ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比にも影響はなく、マラビロクは*in vivo*においてCYP3A4を誘導しないことが示唆された⁵⁾。マラビロクの曝露量が増加した場合にマラビロクがCYP2D6を阻害する可能性は否定できないが、*in vitro*試験及び臨床試験成績から併用薬の薬物動態に影響を与える可能性は低いものと考えられる。

表2. 併用薬がマラビロクの薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	例数	マラビロクの用量	マラビロクの薬物動態パラメータの比 (併用薬の併用時/非併用時) 及び90%信頼区間 (影響なし=1.00)		
			C _{max}	AUC _{tau}	C _{min}
CYP3A4又は、CYP3A4及びP糖蛋白を阻害する薬剤					
ケトコナゾール400 mg QD ¹³⁾	12	100 mg BID	3.38 (2.38, 4.78)	5.00 (3.98, 6.29)	3.75 (3.01, 4.69)
リトナビル100 mg BID ¹³⁾	8	100 mg BID	1.28 (0.79, 2.09)	2.61 (1.92, 3.56)	4.55 (3.37, 6.13)
サキナビル (ソフトゲルカプセル)/リトナビル1000 mg/100 mg BID ¹³⁾	11	100 mg BID	4.78 (3.41, 6.71)	9.77 (7.87, 12.14)	11.3 (8.96, 14.1)
ロピナビル/リトナビル400 mg/100 mg BID ¹³⁾	11	300 mg BID	1.97 (1.66, 2.34)	3.95 (3.43, 4.56)	9.24 (7.98, 10.7)

併用薬及び用量	例数	マラビロク の用量	マラビロクの薬物動態パラメータの比 (併用薬の併用時/非併用時) 及び90% 信頼区間 (影響なし=1.00)		
			C _{max}	AUC _{tau}	C _{min}
アタザナビル400 mg QD ¹³⁾	12	300 mg BID	209 (1.72, 2.55)	357 (3.30, 3.87)	4.19 (3.65, 4.80)
アタザナビル/リトナビル 300 mg/100 mg QD ¹³⁾	12	300 mg BID	267 (2.32, 3.08)	4.88 (4.40, 5.41)	6.67 (5.78, 7.70)
ダルナビル/リトナビル600 mg/100 mg BID ¹³⁾	12	150 mg BID	2.29 (1.46, 3.59)	4.05 (2.94, 5.59)	8.00 (6.35, 10.1)
テラプレビル750 mg TID	14	150 mg BID	7.81 (5.92, 10.32)	9.49 (7.94, 11.34)	10.17 (8.73, 11.85)
CYP3A4又は、CYP3A4及びP糖蛋白を誘導する薬剤					
エファビレンツ600 mg QD ¹³⁾	12	100 mg BID	0.486 (0.377, 0.626)	0.552 (0.492, 0.620)	0.55 (0.43, 0.72)
エトラピリン200 mg BID ¹³⁾	14	300 mg BID	0.400 (0.282, 0.566)	0.468 (0.381, 0.576)	0.609 (0.525, 0.707)
リファンピシン600 mg QD ¹³⁾	12	100 mg BID	0.335 (0.260, 0.431)	0.368 (0.328, 0.413)	0.22 (0.17, 0.28)
ネビラビン ^{注)} 200 mg BID (+ラミブジン 150 mg BID、 テノホビル 300 mg QD) ¹³⁾	8	300 mg 単回	1.54 (0.94, 2.51)	1.01 (0.65, 1.55)	-
CYP3A4又は、CYP3A4及びP糖蛋白を阻害及び誘導する薬剤					
ロピナビル/リトナビル+ エファビレンツ400 mg/100 mg BID+600 mg QD ¹³⁾	11	300 mg BID	1.25 (1.01, 1.55)	2.53 (2.24, 2.87)	6.29 (4.72, 8.39)
サキナビル (ソフトゲルカプ セル)/リトナビル+エファビ レンツ1000 mg/100 mg BID +600 mg QD ¹³⁾	11	100 mg BID	2.26 (1.64, 3.11)	5.00 (4.26, 5.87)	8.42 (6.46, 10.97)
ダルナビル/リトナビル+エ トラピリン600 mg/100 mg BID+200 mg BID ¹³⁾	10	150 mg BID	1.77 (1.20, 2.60)	3.10 (2.57, 3.74)	5.27 (4.51, 6.15)
tipranavir/リトナビル500 mg/200 mg BID ¹³⁾	12	150 mg BID	0.86 (0.61, 1.21)	1.02 (0.850, 1.23)	1.80 (1.55, 2.09)
CYP3A4又は、CYP3A4及びP糖蛋白を阻害及び誘導しない薬剤					
ラルテグラビル400 mg BID	17	300 mg BID	0.79 (0.67, 0.94)	0.86 (0.80, 0.92)	0.90 (0.85, 0.96)

注) マラビロク単独療法の試験成績との比較

3. 肝機能障害患者

マラビロクは主に肝臓で代謝され消失する。軽度 (Child-Pugh分類A: 8名) 又は中等度 (Child-Pugh分類B: 8名) の肝機能障害を有する患者にマラビロク300 mgを単回投与したときのマラビロクの薬物動態が検討されている。肝機能の正常な被験者 (8名) と比較して軽度の肝機能障害患者のC_{max}及びAUC (平均値) はそれぞれ11%及び25%、中等度の肝機能障害患者ではそれぞれ32%及び46%高い値を示した¹⁴⁾。重度の肝機能障害を有する患者の薬物動態は検討されていない。

4. 腎機能障害患者

マラビロクの腎クリアランスは、CYP3A4を阻害する薬剤の非併用時では総クリアランスの約23%であるが、併用時では約70%を占める可能性がある。

腎機能障害患者における薬物動態のシミュレーション検討結果から、強力なCYP3A4阻害薬との併用時には、マラビロクの血中濃度が増加するため、投与量を減量する必要がある。

〈単回投与〉

腎機能正常被験者6名、重度 (CL_{Cr}<30 mL/min) 腎機能障害患者6名、及び週3回透析を行っている患者6名にマラビロク300 mg単回投与を行った。AUC_{inf} (変動係数%) は、腎機能正常被験者1348.4 ng・h/mL (61%)、重度腎機能障害患者4367.7 ng・h/mL (52%)、透析患者 (透析後投与時) 2677.4 ng・h/mL (40%)、透析患者 (透析前投与時) 2805.5 ng・h/mL (45%) であった。C_{max} (変動係数%) はそれぞれ、335.6 ng/mL (87%)、801.2 ng/mL (56%)、576.7 ng/mL (51%)、478.5 ng/mL (38%) であった。なお、マラビロクの透析クリアランス (変動係数%) は36.4 mL/min (33%) であった。

〈反復投与〉

腎機能正常被験者6名にマラビロク150 mg (12時間毎) とサキナビル/リトナビル1000/100 mg BIDの併用、軽度 (CL_{Cr}>50~≤80 mL/min) 腎機能障害患者6名にマラビロク150 mg (24時間毎) とサキナビル/リトナビル1000/100 mg BIDの併用、中等度 (CL_{Cr}≥30~≤50 mL/min) 腎機能障害患者6名にマラビロク150 mg (48時間毎) とサキナビル/リトナビル1000/100 mg BIDの併用にて7日間経口投与をした時、腎機能正常被験者と比べて軽度腎機能障害患者ではAUC_{tau}、C_{max}はそれぞれ52%、21%上昇し、C_{min}は43%低下した。また、中等度腎機能障害患者ではAUC_{tau}は16%上昇し、C_{max}及びC_{min}はそれぞれ29%、85%低下した。

したがって、腎機能障害があり、強力なCYP3A4阻害剤を投与している患者では、マラビロクの投与量を150 mg QDに調整する必要がある。なお、投与間隔を24時間以上とした場合は、投与後24~48時間のマラビロクの曝露が不十分になる可能性がある。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

5. 小児

小児患者における本剤の薬物動態は確立されていない。

6. 年齢

臨床第I相、第IIa相及び第III相試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、年齢 (16~65歳) の影響は認められなかった^{15),16)}。

7. 性別

臨床第I相及び第IIa相試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、性別 (女性: 96名、全集団の23.2%) はマラビロクの血中濃度には影響を及ぼさないことが示されている¹⁵⁾。性別による用量調節は不要である。

8. 人種

臨床第I相及び第IIa相試験データを用いた母集団薬物動態解析では、アジア人 (95名) 及び黒人 (14名) が含まれた。母集団薬物動態解析においてアジア人と非アジア人 (318名) で人種の影響を検討したところアジア人の曝露量が26.5%高いことが示されたが、薬物動態試験による白人 (12名) とアジア人 (12名) の比較では、両集団に薬物動態の相違は認められなかった^{15),17)}。人種に基づく用量調節は不要である。

【臨床成績】

<海外における臨床試験>

1. 他の抗HIV薬による治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者における成績¹⁸⁾

他の抗HIV薬による治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者を対象に、マラビロク (300 mg、1日1回又は1日2回) 又はプラセボと最適背景療法を併用した多施設共同二重盲検試験2試験 (試験A4001027及び試験A4001028、n=1076) を実施した結果、以下の成績が得られた。

表3. 他の抗HIV薬による治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験における臨床成績 (投与48週後)

	マラビロク+OBT ^{注1)} 300 mg、1日2回 (n=426)	プラセボ+OBT ^{注1)} (n=209)
HIV-1 RNA量ベースラインから の変化量 (log ₁₀ copies/mL)	-1.84 -1.05 (-1.33, -0.78) ^{注2)}	-0.78
HIV-1 RNA量が<400 copies/mL となった症例数の割合	56.1% オッズ比: 4.76 (3.24, 7.00) ^{注2)}	22.5%
HIV-1 RNA量が<50 copies/mL となった症例数の割合	45.5% オッズ比: 4.49 (2.96, 6.83) ^{注2)}	16.7%
CD4陽性リンパ球数ベースライ ンからの変化量 (/mm ³)	124.07 63.13 (44.28, 81.99) ^{注2)}	60.93

注1) OBT (最適背景療法) との併用

注2) プラセボ投与群との差。括弧内は95%信頼区間を示す。ただし、HIV-1 RNA量のベースラインからの変化量では97.5%信頼区間を示す。

表4. 他の抗HIV薬による治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験においてHIV-1 RNA量が<50 copies/mL (投与48週後) となった患者の背景

	マラビロク+OBT ^{注1)} 300 mg、1日2回 (n=426)	プラセボ+OBT ^{注1)} (n=209)
ベースライン HIV-1 RNA量		
<5.0 log ₁₀ copies/mL	58.4%	26.0%
≥5.0 log ₁₀ copies/mL	34.7%	9.5%
ベースラインCD4陽性リンパ球数 (/mm ³)		
<50	16.5%	2.6%
50-100	36.4%	12.0%
101-200	56.7%	21.8%
201-350	57.8%	21.0%
≥350	72.9%	38.5%
併用した抗HIV薬の数 ^{注2),注3)}		
0	32.7%	2.0%
1	44.5%	7.4%
2	58.2%	31.7%
≥3	62.0%	38.6%

注1) OBT (最適背景療法) との併用

注2) 治療中断又はウイルス学的効果がなかった場合は治療失敗とした。

注3) 遺伝子型感受性スコアに基づく

2. 他の抗HIV薬による治療歴のある非CCR5指向性HIV-1感染患者における成績¹⁹⁾

他の抗HIV薬による治療歴のあるCXCR4指向性HIV-1感染患者、CCR5/CXCR4二重又は混合指向性HIV-1感染患者を対象に、マラビロク (300 mg、1日1回又は1日2回) 又はプラセボと最適背景療法を併用した多施設共同二重盲検試験 (試験A4001029) を実施した。

その結果、マラビロクはCXCR4指向性、CCR5/CXCR4二重又は混合指向性のHIV-1感染患者において、HIV-1 RNA量及びCD4陽性リンパ球数に対し、有意な影響を及ぼさないことが確認された。

3. 他の抗HIV薬による治療歴のないCCR5指向性HIV-1感染患者における成績
他の抗HIV薬による治療歴のないCCR5指向性HIV-1感染患者を対象に、マラビロク (300 mg、1日1回又は1日2回) 又はエファビレンツと併用薬 (ジドブジン300 mgおよびラミブジン150 mg、各1日2回) を投与した多施設共同二重盲検試験 (試験A4001026) を実施した。高精度指向性検査を用いてCCR5指向性HIV-1感染例を選択した結果、以下の成績が得られた。

表5. 他の抗HIV薬による治療歴のないCCR5指向性HIV-1感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験における臨床成績 (HIV-1RNA量が検出限界未満となった症例の割合: 高精度指向性検査)

項目	マラビロク投与群 (N=311)	エファビレンツ投与群 (N=303)	両投与群間の差	
			割合の差	片側97.5% CIの下限
48週後				
<400 copies/mL	73.3% (228)	72.3% (219)	0.6	-6.4
<50 copies/mL	68.5% (213)	68.3% (207)	-0.2	-7.4
96週後				
<400 copies/mL	64.0% (199)	64.4% (195)	-0.4	-7.9
<50 copies/mL	58.8% (183)	62.7% (190)	-3.9	-11.5

表6. 他の抗HIV薬による治療歴のないCCR5指向性HIV-1感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験における臨床成績^(注1) (検出限界50 copies/mL未満: 高精度指向性検査)

項目	48週		96週	
	マラビロク投与群	エファビレンツ投与群	マラビロク投与群	エファビレンツ投与群
レスポナー	213例	216例	188例	184例
ノンレスポナー	98例	87例	123例	119例
ウイルス学的な治療失敗	26%	9%	22%	7%
リバウンド	22%	14%	31%	24%
(治療中止例)				
有害事象	13%	49%	15%	40%
不参加	20%	16%	20%	15%
死亡症例	1%	0%	2%	2%
その他	11%	9%	11%	13%

注1) TLOVR (ウイルス学的効果消失までの期間) 法による評価

表7. ウイルス学的失敗症例の薬剤耐性及び指向性解析結果 (高精度指向性結果による)

治療	治療失敗例での耐性	Tropism Status		
		R5	X4/DM	NA
マラビロク投与群 300 mg BID (N=39)	チミジン誘導体関連変異	5.1%	5.1%	0
	M184VI ^(注1)	25.6%	20.5%	5.1%
	エファビレンツ耐性	0	0	0
エファビレンツ投与群 600 mg QD (N=18)	チミジン誘導体関連変異	11.1%	0	0
	M184VI ^(注1)	27.8%	0	16.7%
	エファビレンツ耐性	38.9%	0	22.2%

DM=dual/mixed, NA=not available, BID=twice daily, QD=once daily

注1) M184VI: ラミブジン高度耐性変異

【薬効薬理】

1. 作用機序⁽²⁰⁾

マラビロクは、HIVが細胞に侵入する際に利用する補受容体であるCC Chemokine Receptor 5 (CCR5) 阻害剤である。マラビロクは、細胞膜上のCCR5に選択的に結合し、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp120とCCR5との相互作用を遮断することにより、CCR5指向性HIV-1の細胞内への侵入を阻害する。なお、マラビロクは、CXCR4指向性及びCCR5/CXCR4二重指向性HIV-1の細胞内への侵入を阻害しない。

2. 抗ウイルス作用 (in vitro)^{(20),(21)}

CCR5指向性HIV-1初代臨床分離株43株においてマラビロクの抗ウイルス活性を評価した結果、マラビロクのIC₅₀値はウイルスのサブタイプ間で有意な差はなく、その平均値は血清補正後の非結合型濃度として0.57 ng/mLであった。一方、CXCR4使用ウイルス^(注)に対する抗ウイルス作用は示さなかった。HIV-2に対するマラビロクの抗ウイルス活性は検討されていない。

スクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI: アバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、スタブジン、テノホビル、ザルシタビン、ジドブジン)、非スクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI: デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン)、プロテアーゼ阻害剤 (PI: アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、

リトナビル、サキナビル)、又はHIV融合阻害剤 (enfuvirtide) とマラビロクを併用した場合、抗ウイルス活性に拮抗作用は認められなかった。

注) CXCR4使用ウイルス: CXCR4指向性又はCCR5/CXCR4二重指向性ウイルス

3. 耐性

(1) In vitro試験⁽²²⁾

CCR5指向性HIV-1臨床分離株2株を連続継代培養した結果、マラビロクに対する感受性が低下した変異株が分離された。これらのマラビロク耐性ウイルスはCCR5指向性を維持しており、CXCR4指向性又はCCR5/CXCR4二重指向性への変化は認められなかった。

1) 表現型耐性

マラビロク耐性ウイルスの特徴は、in vitro抗ウイルス作用試験でマラビロクが100%阻害作用を示さないことであった。表現型耐性の指標として通常用いられるIC₅₀値は、マラビロクに対する感受性の低下にもかかわらず変動しない場合があり、表現型耐性の判定には有用ではない。

2) 遺伝子型耐性

アミノ酸残基の変異はgp120に集中していた。しかしながら、変異の部位は分離株ごとに異なっており、これらの変異とマラビロク感受性との関連は明らかではない。

3) 交差耐性⁽²³⁾

培養細胞を用いた系で、マラビロクは、NRTI、NNRTI、PI及びenfuvirtideに耐性を有するHIV-1臨床分離株に対し、抗ウイルス活性を示した。In vitroで生じたマラビロク耐性ウイルスは、enfuvirtide及びサキナビルに対し、感受性を維持していた。

(2) 臨床試験

抗HIV薬による治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者を対象とした試験 (試験A4001027及び試験A4001028) において、スクリーニング期からベースライン時までの間 (4~6週間) で、7.6%の被験者のウイルスの指向性がCCR5指向性からCXCR4指向性又は二重/混合指向性へ変化した^{(23),(24)}。

また、抗HIV薬による治療歴のない患者を対象とした試験 (試験A4001026) において、スクリーニング期からベースライン時までの間 (4~6週間) で、3.6%の被験者のウイルスの指向性がCCR5指向性からCXCR4指向性又は二重/混合指向性へ変化した。

1) CXCR4使用ウイルスを伴う治療の失敗^{(23),(24)}

マラビロクによる治療が成功しなかった患者の約60%において、治療失敗時にCXCR4使用ウイルスが検出された。これに対し、プラセボ群 (最適背景療法との併用) の治療失敗例でCXCR4使用ウイルスが検出された患者数は6%であった。これらのCXCR4使用ウイルスの起源を検討するため、治療失敗時にCXCR4使用ウイルスが検出された20例 (マラビロク群16例、プラセボ群4例) のウイルスのクローン分析を行った結果、CXCR4使用ウイルスは、指向性変異 (CCR5指向性ウイルスがCXCR4指向性に変化した) によるのではなく、治療前の指向性検査では検出することのできなかったわずかな量のCXCR4使用ウイルスに由来することが示唆された。

ベースライン時にはCCR5指向性ウイルスを有したがその後CXCR4使用ウイルスが検出され治療が失敗した患者のうち38例で、投与中止後35日間以上の追跡観察を行った。これら38例のうち、最終観察までにCCR5指向性に戻らなかった症例は、3例のみであった。CXCR4使用ウイルスが検出された治療失敗時の他の抗HIV薬に対する耐性パターンは、ベースライン時のCCR5指向性ウイルスと変わらなかった。したがって、抗HIV薬療法を選択する際には、ベースライン時には検出できないCXCR4使用ウイルスが、ベースライン時に検出されるCCR5指向性ウイルスと同じ耐性パターンを有している可能性を考慮する必要がある。

2) CCR5指向性ウイルスを伴う治療の失敗^{(23),(25),(26)}

表現型耐性: マラビロクによる治療の失敗時にCCR5指向性ウイルスが検出された58例中、22例でマラビロクに対する感受性が低下したウイルスが認められた。一方、他の36例では感受性の低下はみられなかった。これらの症例では、コンプライアンスが不良であったことを示唆する血中濃度の低値あるいはばらつきが認められた。
遺伝子型耐性: V3ループのアミノ酸変異は多様であり、また現時点では検討例が少数のため、マラビロクに対する感受性低下と関連した特定の変異は明らかではない。

【有効成分に関する理化学的知見】

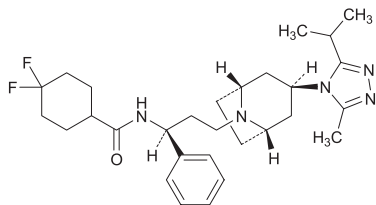
一般名: マラビロク (Maraviroc)

化学名: 4,4-Difluoro-N-[(1S)-3-[(1R,3S,5S)-3-[3-methyl-5-(propan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl]-1-phenylpropyl]cyclohexanecarboxamide

分子式: C₂₈H₄₁F₂N₅O

分子量: 513.67

構造式：



性状：マラビロクは、白色～微黄色の結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルアセトアミド又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

分配係数(log D)：2.1(pH 7.4, 1-オクタノール/水系)

【承認条件】

1. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
2. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

【包装】

シーエルセントリ錠150 mg：60錠（瓶）

【主要文献】

- 1) 社内資料：安全性薬理試験
- 2) 社内資料：反復投与毒性試験
- 3) 社内資料：健康成人及びHIV感染患者の定常状態の薬物動態パラメータ
- 4) 社内資料：健康成人を対象とした単回経口投与試験
- 5) Abel, S. et al. : Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) : 5, 2008
- 6) Abel, S. et al. : Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) : 60, 2008
- 7) Walker, D. K. et al. : Drug Metab Dispos 33(4) : 587, 2005
- 8) 社内資料：健康成人及びHIV感染患者を対象とした食事の影響の検討
- 9) 社内資料：蛋白結合に関する検討
- 10) Hyland, R. et al. : Br J Clin Pharmacol 66(4) : 498, 2008
- 11) Abel, S. et al. : Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) : 47, 2008
- 12) Abel, S. et al. : Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) : 19, 2008
- 13) 社内資料：薬物相互作用の検討
- 14) 社内資料：健康成人及び肝障害患者を対象とした薬物動態試験
- 15) 社内資料：母集団薬物動態の検討
- 16) 社内資料：薬物動態に及ぼす年齢の影響
- 17) 社内資料：アジア人及び白人健康成人を対象とした薬物動態試験
- 18) 社内資料：他の抗HIV薬による治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験
- 19) 社内資料：他の抗HIV薬による治療歴のあるCXCR4指向性HIV-1感染患者及びCCR5/CXCR4二重又は混合指向性HIV-1感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験
- 20) Dorr, P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 49(11) : 4721, 2005
- 21) 社内資料：HIV-1初代臨床分離株に対する抗ウイルス活性
- 22) Westby, M. et al. : J Virol 81(5) : 2359, 2007
- 23) 社内資料：耐性及び指向性変化のメカニズムの検討
- 24) 社内資料：治療失敗例における指向性の検討
- 25) 社内資料：治療失敗例における感受性の検討
- 26) 社内資料：治療失敗例におけるCCR5指向性ウイルスの検討

※※【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

ヴィーブヘルスケア・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（輸入）

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>



GlaxoSmithKline

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>

