

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（2013年）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

レクシヴァ[®]錠700

Lexiva[®] Tablets 700

ホスアンプレナビルカルシウム水和物錠

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1錠中にホスアンプレナビルカルシウム水和物をホスアンプレナビルとして700mg含有する。
一般名	和名：ホスアンプレナビルカルシウム水和物（JAN） 洋名：Fosamprenavir Calcium Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2004年12月24日 薬価基準収載年月日：2005年1月7日 発売年月日：2005年1月7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィーブヘルスケア株式会社 販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 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） 医療関係者向けホームページ http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/medical/medical.html

本IFは2017年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従う

ものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材でありインターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して

情報を活用する必要がある。
訂)

(2013年4月改

目 次

I. 概要に関する項目 1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	7
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
II. 名称に関する項目 2	V. 治療に関する項目 8	
1. 販売名	1. 効能又は効果	8
(1) 和名	2. 用法及び用量	8
(2) 洋名	3. 臨床成績	10
(3) 名称の由来	(1) 臨床データパッケージ	10
2. 一般名	(2) 臨床効果	10
(1) 和名(命名法)	(3) 臨床薬理試験	13
(2) 洋名(命名法)	(4) 探索的試験	13
(3) ステム	(5) 検証的試験	14
3. 構造式又は示性式	(6) 治療的使用	14
4. 分子式及び分子量		
5. 化学名(命名法)	VI. 薬効薬理に関する項目 16	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	16
7. CAS登録番号	2. 薬理作用	16
III. 有効成分に関する項目 4	(1) 作用部位・作用機序	16
1. 物理化学的性質	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(1) 外観・性状	(3) 作用発現時間・持続時間	17
(2) 溶解性		
(3) 吸湿性	VII. 薬物動態に関する項目 18	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	1. 血中濃度の推移・測定法	18
(5) 酸塩基解離定数	(1) 治療上有効な血中濃度	18
(6) 分配係数	(2) 最高血中濃度到達時間	18
(7) その他の主な示性値	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	(4) 中毒域	21
3. 有効成分の確認試験法	(5) 食事・併用薬の影響	21
4. 有効成分の定量法	(6) 母集団(ポピュレーション)解析 により判明した薬物体内動態変動 要因	21
IV. 製剤に関する項目 6	2. 薬物速度論的パラメータ	21
1. 剤形	(1) 解析方法	21
(1) 剤形の区別、外観及び性状	(2) 吸収速度定数	21
(2) 製剤の物性	(3) バイオアベイラビリティ	22
(3) 識別コード	(4) 消失速度定数	22
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	(5) クリアランス	22
2. 製剤の組成	(6) 分布容積	22
(1) 有効成分(活性成分)の含量	(7) 血漿蛋白結合率	22
(2) 添加物	3. 吸収	22
(3) その他	4. 分布	22
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	(1) 血液-脳関門通過性	22
4. 製剤の各種条件下における安定性	(2) 血液-胎盤関門通過性	22
5. 調製法及び溶解後の安定性	(3) 乳汁への移行性	22
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	(4) 髄液への移行性	23
7. 溶出性	(5) その他の組織への移行性	23
8. 生物学的試験法	5. 代謝	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	(1) 代謝部位及び代謝経路	23
10. 製剤中の有効成分の定量法	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等) の分子種	23
11. 力価	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23
12. 混入する可能性のある夾雑物		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23	X. 管理的事項に関する項目	52
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23	1. 規制区分	52
6. 排泄	23	2. 有効期間又は使用期限	52
(1) 排泄部位及び経路	23	3. 貯法・保存条件	52
(2) 排泄率	24	4. 薬剤取扱い上の注意点	52
(3) 排泄速度	24	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	52
7. トランスポーターに関する情報	24	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	52
8. 透析等による除去率	24	(患者等に留意すべき必須事項等)	52
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25	(3) 調剤時の留意点について	52
1. 警告内容とその理由	25	5. 承認条件等	52
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	25	6. 包装	52
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	25	7. 容器の材質	52
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	25	8. 同一成分・同効薬	53
5. 慎重投与内容とその理由	26	9. 国際誕生年月日	53
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	53
7. 相互作用	28	11. 薬価基準収載年月日	53
(1) 併用禁忌とその理由	28	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	53
(2) 併用注意とその理由	29	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	53
8. 副作用	40	14. 再審査期間	53
(1) 副作用の概要	40	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	53
(2) 重大な副作用と初期症状	41	16. 各種コード	54
(3) その他の副作用	42	17. 保険給付上の注意	54
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	43	X I. 文献	55
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	47	1. 引用文献	55
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	47	2. その他の参考文献	55
9. 高齢者への投与	47	X II. 参考資料	56
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	47	1. 主な外国での発売状況	56
11. 小児等への投与	47	2. 海外における臨床支援情報	58
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	47	(1) 妊婦に関する海外情報	58
13. 過量投与	48	(2) 小児等に関する記載	59
14. 適用上の注意	48	X III. 備考	60
15. その他の注意	48	その他の関連資料	60
16. その他	49		
IX. 非臨床試験に関する項目	50		
1. 薬理試験	50		
(1) 薬効薬理試験	50		
(2) 副次的薬理試験	50		
(3) 安全性薬理試験	50		
(4) その他の薬理試験	50		
2. 毒性試験	50		
(1) 単回投与毒性試験	50		
(2) 反復投与毒性試験	50		
(3) 生殖発生毒性試験	51		
(4) その他の特殊毒性	51		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療は、プロテアーゼ阻害剤（PI）の登場により大きく変貌を遂げた。従来の核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）の単剤もしくは2剤併用療法では十分な抗ウイルス効果が得られなかったが、PIを含む3剤併用療法を行うことにより、非常に強力な抗ウイルス治療が実施可能となったためである。これはHAART（highly active anti-retroviral therapy）と呼ばれ、この治療法の普及に伴い後天性免疫不全症候群（AIDS）で死亡する患者は激減し、HIV感染症に対する早期治療が積極的に行われた。しかし、HAARTは1日に服用する薬剤数も多く、その服用方法も複雑で、かつ、耐性発現の問題からその服薬率を常に高く維持する必要があり、長期にわたって服薬し続けることは患者にとって非常に困難である。このような背景から、服薬の容易な薬剤の開発が切望されてきた。

レクシヴァ錠（ホスアンプレナビルカルシウム水和物製剤）はグラクソ・スミスクライン社が開発した新しいPIであり、アンプレナビル（APV）のプロドラッグである。本剤はDHHS（Department of Health and Human Services）のHIV感染症治療ガイドライン（2009.12.1改訂版）¹⁾や、厚生労働科学研究班の抗HIV治療ガイドライン²⁾、HIV感染症「治療の手引き」〈第13版〉（2009.12発行）³⁾にも初回治療に推奨される多剤併用療法の1薬剤として掲載されている。

レクシヴァ錠は2005年7月現在米国、EU加盟国を含む30カ国以上で承認されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はHIVのプロテアーゼを特異的に阻害することにより、その増殖を抑制する。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) 本剤はアンプレナビル（APV）のプロドラッグであり、1日の服薬剤数を4錠又は2錠（リトナビル1カプセル又は2カプセル併用時）に低減した。（「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照）
- (3) 本剤単剤もしくはリトナビルとの併用で、1日1回もしくは1日2回の服薬が可能であり、また、食事の影響も受けないために、抗HIV療法で重要とされている服薬アドヒアランス^{注)}（コンプライアンス）の向上が期待できる。（「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照）
- (4) 海外で実施された未治療のHIV感染者を対象とした臨床試験（APV30002）において、本剤とリトナビルとの併用療法をネルフィナビル（NFV）と比較したところ、同様の抗ウイルス効果が得られている。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照）
- (5) 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。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）。
重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、高血糖、糖尿病、出血傾向、横紋筋融解症、筋炎、筋痛、CK（CPK）上昇が報告されている。
（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用」の項参照）

注) アドヒアランス：服薬遵守を意味する。患者が積極的に治療方針の決定に参加し、自らの決定に従って服薬する、という点がコンプライアンスと異なる。

本書で使用する主な略号

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、PI：HIVプロテアーゼ阻害剤、NRTI：核酸系逆転写酵素阻害剤、NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害剤

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レクシヴァ®錠 700

(2) 洋名

Lexiva®Tablets700

(3) 名称の由来

特に無し

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ホスアンプレナビルカルシウム水和物（JAN）

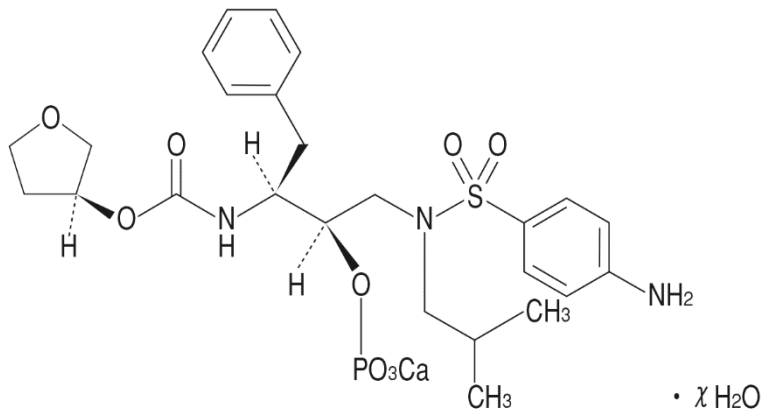
(2) 洋名（命名法）

Fosamprenavir Calcium Hydrate（JAN）

(3) ステム

抗ウイルス化学療法剤 -vir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₅H₃₄CaN₃O₉PS · xH₂O

5. 化学名（命名法）

和名：(1*S*, 2*R*)-3-[[4-アミノフェニル]スルホニル](2-メチルプロピル)アミノ}-1-ベンジル-2-(ホスホナトオキシ)プロピルカルバミン酸(3*S*)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル 一カルシウム塩 水和物

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：GW433908G（海外） 略号：FPV

7. CAS 登録番号

226700-81-8（ホスアンプレナビルカルシウム）

226700-79-4（ホスアンプレナビル）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末

(2) 溶解性

メタノールにやや溶けやすく、0.1mol/L 塩酸試液に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：160℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=1.4

pKa₂=1.6

pKa₃=6.3

pKa₄=11.4

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件			保存期間 (カ月)	保存形態	試験結果
	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光			
長期保存条件	30	60	規定なし	36	LDPE	変化なし
加速試験	40	75	規定なし	6	LDPE	変化なし
苛酷試験	-20	規定なし	規定なし	1	LDPE	変化なし
	40	75	規定なし	3	LDPE (開封)	変化なし
	50	規定なし	規定なし	3	LDPE	変化なし
	凍結/解凍の繰り返し			1	LDPE	変化なし
	規定なし	規定なし	曝光	120万lux・h + 200W・h/m ²	LDPE	変化なし

LDPE (Low-density polyethylene) : 低密度ポリエチレン袋

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 炎色反応試験

4. 有効成分の定量法



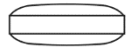
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

本剤は淡紅白色のフィルムコート錠で、形状は以下のとおりである。

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

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

錠剤表 GXLL7

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中にホスアンプレナビルカルシウム水和物をホスアンプレナビルとして 700mg 含有する。

(2) 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、三二酸化鉄を含有する。

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件			保存期間 (カ月)	保存形態	試験結果
	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光			
長期保存試験	30	60	規定なし	36	HDPE	変化なし
加速試験	40	75	規定なし	6	HDPE	変化なし

HDPE (high-density polyethylene) : 高密度ポリエチレンボトル

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

（方法）日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：75rpm、試験液 0.1mol/L 塩酸試液

本品 6 ロットにつき試験を行った結果、30 分間の溶出率は、すべて 85%以上であった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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^{1)~3)}を確認すること。

〈解説〉

- (1) HIV は感染初期から突然変異が非常に起きやすく、薬剤耐性が非常に早期から発現することが知られている。ウイルスの変異を抑制するためには、HIV の増殖を強力に抑えることが合理的であり、3~4 剤の抗 HIV 薬を併用する多剤併用療法が推奨されている。なお、推奨される薬剤の組み合わせについては、海外及び本邦の最新のガイドライン^{1), 2), 4)}、又は「治療の手引き」³⁾を参照のこと。
- (2) 米国の HIV 感染症治療ガイドライン (DHHS)¹⁾ では、無症候性 HIV 感染症に対する治療開始の指標として、CD4 リンパ球数と血中 HIV RNA 量が用いられている。これらは、HIV 感染症の予後や抗 HIV 薬の効果を評価するための指標としても使用されている。
また、国内外では種々の HIV 感染症治療ガイドラインが発表されており、新しい知見に基づき改訂が繰り返されている。したがって、治療にあたっては、最新の海外や本邦のガイドライン^{1), 2), 4)}、又は「治療の手引き」³⁾を参照のこと。また、必要に応じ経験の豊富な医師に照会することも考慮すること。

2. 用法及び用量

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

- ・ホスアンプレナビルとして 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
- ・ホスアンプレナビルとして 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
- ・ホスアンプレナビルとして 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

- ・ホスアンプレナビルとして 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 (ホスアンプレナビルとして 1 回 1400mg を 1 日 2 回) の適用を考慮すること。
- (3) ホスアンプ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）

- ・ホスアンプレナビルとして 1 回 700mg を 1 日 2 回投与
 - ・ホスアンプレナビルとして 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）
- ・ホスアンプレナビルとして 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。

〈解説〉

HIV 感染症の治療においては、3～4 剤の抗 HIV 薬を併用する多剤併用療法が推奨されている。

本剤と併用する低用量のリトナビルは、本剤のバイオアベイラビリティの向上を目的とするものであり、抗ウイルス効果を期待するものではない。したがって、本剤をリトナビルと併用して使用する場合でも、必ず他の抗 HIV 薬を併用すること。

- (1) 海外臨床試験（APV30003）において、HIV プロテアーゼ阻害剤を投与し、ウイルス学的な治療の失敗を経験した患者を対象とし、本剤とリトナビルの併用群とロピナビル/リトナビル群の臨床効果を比較している。本試験に組み込まれた患者の背景は、年齢：42 歳（24～72 歳）、性別：男性が 85%、CDC 分類 C：33%、CD4 数：263cells/mm³（2-1,171cells/mm³）、HIV RNA 量：4.14log₁₀copies/mL（1.69～6.41log₁₀copies/mL）であった。
48 週間の治療により、血漿中の HIV-1 RNA 量が 400copies/mL 未満（50copies/mL 未満）であった患者の比率は、本剤/リトナビル 1 日 2 回投与群で 58%（46%）、ロピナビル/リトナビル 1 日 2 回投与群で 61%（50%）であったのに対し、本剤/リトナビル 1 日 1 回投与群では 50%（37%）であった。また、ウイルス学的な治療の失敗に至った患者の比率は、本剤/リトナビル 1 日 2 回投与群で 29%、ロピナビル/リトナビル 1 日 2 回投与群で 27%であったのに対し、本剤/リトナビル 1 日 1 回投与群では 41%であった。したがって、現時点では、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とリトナビルの 1 日 1 回併用投与は推奨されていない。
- (2) 抗 HIV 薬の治療歴がない患者に対する長期投与に関しては、投与期間中の血漿中アンプレナビル濃度をより高く維持することができるリトナビル併用投与が適切であることが示唆されている。しかしながら、リトナビルの使用が困難な患者に対する場合は、リトナビルと併用しない用法・用量（ホスアンプレナビルとして 1 回 1,400mg を 1 日 2 回）の適用を考慮すること。
- (3) 本剤とリトナビルを併用投与した場合、リトナビルの強力な CYP3A4 阻害作用により、アンプレナビルの代謝が阻害される結果、血漿中アンプレナビル濃度が上昇する。すなわち、本剤と併用する低用量のリトナビルは、本剤のバイオアベイラビリティの向上を目的としている。本剤とリトナビルを併用した海外の薬物動態試験で、本剤 1 回 1,400mg とリトナビル 1 回 200mg をそれぞれ 1 日 2 回併用投与した症例において、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇が認められた。本剤 1 回 1,400mg の 1 日 2 回投与は本剤単独で投与する際の用法・用量であり、更にリトナビルを併用すると、本剤の曝露量が承認用量投与時の曝露量を上回る。したがって、本剤及びリトナビルを併用投与する際には、「用法・用量」で定められた用量を超過して投与しないこと。
- (4) 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、血漿中アンプレナビルの C_{max} 及び AUC_{0-∞}はわずかに高く（それぞれ 17%及び 22%高い）、C_t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、血漿中アンプレナビルの C_{avg}、C_t 及び非結合アンプレナビルの C_tは、それぞれ 24%、65%及び 42%低かった。

投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

V. 治療に関する項目

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ムプレナビル 600mg の単回経口投与において、中等度の肝硬変患者の $AUC_{0-\infty}$ ($25.76\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) は、健康成人 ($12.00\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 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 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} ($AUC_{0-\infty}$: $38.66\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, C_{max} : $9.43\mu\text{g/mL}$) は、健康成人 ($AUC_{0-\infty}$: $12.00\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, C_{max} : $4.90\mu\text{g/mL}$) と比較して有意に高値を示した。

(5) HIV 感染症治療における薬剤変更に関する一般的な注意事項である。

HIV 感染症治療中に発現した有害事象については、下記のようにその原因を特定することが困難である。

- ・多剤併用療法を行っている場合、有害事象と個々の薬剤との因果関係を特定することが困難である。
- ・HIV 感染症は多彩な病態を示し、治療中に発現した有害事象が抗 HIV 薬の副作用であるのか、原疾患に起因する症状であるのか、又は合併している日和見感染症の進行過程の症状であるのかを判定することは困難である。

一方、副作用のため、本剤若しくは他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬したまま継続投与することは、抗 HIV 薬の効果を減弱させるだけでなく、不十分な血中薬物濃度が耐性ウイルスを容易に発現させてしまうおそれがある。したがって、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、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。

服用時間及びその理由

本剤は、食事摂取による有意な影響は認められないため、服用時間は特に設定していないが、患者個人のアドヒアランスの向上につながる服用方法が望ましい。(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響」の項参照)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

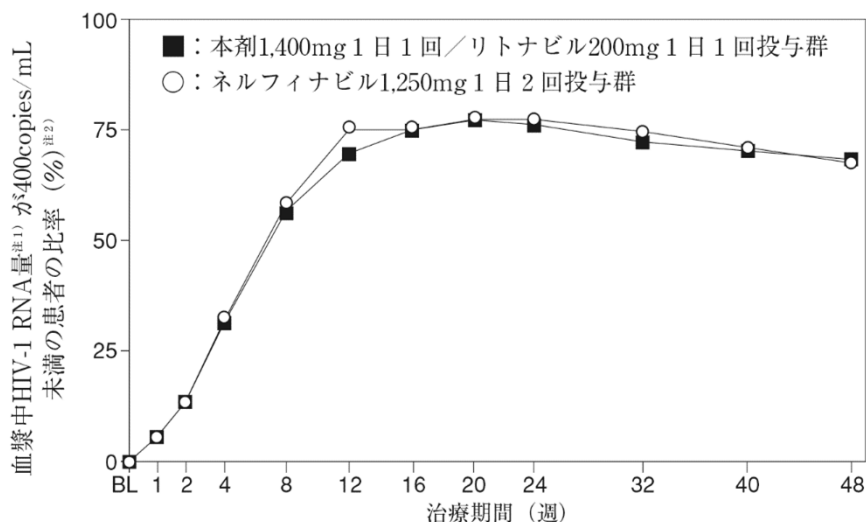
(2) 臨床効果

<外国人における成績>

[現時点では日本人における成績はなく、以下、外国人における成績を記す。]

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 (アパカビル 300mg 1 日 2 回とラミブジン 150mg 1 日 2 回の併用による、本剤 1,400mg 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 1,250mg 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 50copies/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 203cells/mm^3 、ネルフィナビル群で 207cells/mm^3 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 400copies/mL 以上とみなした

血漿中 HIV-1 RNA 量が 400copies/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に示した。

試験成績の要約

結果	本剤 1,400mg 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 1,250mg 1日2回 + アバカビル+ラミブジン (n=327)
レスポンス ^{注1)}	69% (58%)	68% (55%)
ウイルス学的な治療失敗 ^{注2)}	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 ^{注3)}	15%	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 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

V. 治療に関する項目

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 1,400mg 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 400copies/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 81cells/mm³、61cells/mm³、91cells/mm³ であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表に示した。

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 1,400mg 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 ^{注1)}	58% (46%)	50% (37%)	61% (50%)
ウイルス学的な治療失敗 ^{注2)}	29%	41%	27%
死亡	<1%	0%	0%
有害事象による中止	5%	2%	7%
その他の理由による中止 ^{注3)}	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 1,400mg 1 日 2 回投与群 166 例又はネルフィナビル 1,250mg 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-1RNA 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 201cells/mm³、ネルフィナビル群で 216cells/mm³ であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表に示した。

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、HIV プロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者の場合、ホスアンプレナビルとして 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」である。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

試験成績の要約

結果	本剤 1,400mg 1 日 2 回 + アバカビル+ラミブジン (n=166)	ネルフィナビル 1,250mg 1 日 2 回 + アバカビル+ラミブジン (n=83)
レスポンド ^{注1)}	66% (57%)	52% (42%)
ウイルス学的な治療失敗 ^{注2)}	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 ^{注3)}	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/mm³（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/mm³（APV20003）、131/mm³（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/mm³（APV20003）、149/mm³（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/mm³、HIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者で145/mm³であった（APV20003での成績）。

(3) 臨床薬理試験

健康成人に本剤1,400mg 1日1回とリトナビル200mg 1日1回、あるいは本剤700mg 1日2回とリトナビル100mg 1日2回を併用反復経口投与した時、有害事象で頻度が高かった症状は、下痢、頭痛、悪心等であった。重篤な有害事象は認められなかった。

(4) 探索的試験

該当資料なし

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、抗HIV薬の治療経験がない患者の場合、ホスアンプレナビルとして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、ホスアンプレナビルとして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、又はホスアンプレナビルとして1回1400mgを1日2回投与」又は、「通常、成人には、HIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者の場合、ホスアンプレナビルとして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」である。

投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 小児等への投与」の項参照

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

「(1) 臨床効果」の項参照

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

【使用成績調査】

本剤の安全性については、収集された 365 例から未投与例 1 例を除外した 364 例が安全性解析対象症例とされた。発現した副作用は 159 例 276 件であり、副作用発現症例の安全性解析対象症例に占める割合は 43.7% (159/364 例) であった。主な副作用は下痢 38 件、高脂血症 31 件、高トリグリセリド血症 25 件、発疹 18 件、悪心 13 件であった。また、重篤な副作用は 26 例 32 件あり、これらの転帰は死亡（肝不全）1 件、未回復 12 件（糖尿病、後天性リポジストロフィー各 2 件、免疫再構築炎症反応症候群、汎血球減少症、肺感染、高ビリルビン血症、慢性肝炎、腎機能障害、2 型糖尿病、播種性結核各 1 件）、回復若しくは軽快 19 件であった。

有効性については、安全性解析症例 364 例から 28 例（本剤投与前後の血漿中 HIV RNA コピー数及び CD4 陽性リンパ球数のいずれも記載なし）を除く 336 例が解析対象とされた。本剤の投与期間が 60 日以上で、投与前及び投与後の HIV RNA コピー数又は CD4 陽性リンパ球数が記載された症例の有効性は下表^{注)}のとおりであった。

血漿中 HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数

	本剤投与後月数						
	0 カ月	12 カ月	24 カ月	36 カ月	48 カ月	60 カ月	96 カ月
例数	184	104	88	70	44	25	4
HIV RNA 量 (log copies/mL)	3.7±1.2	2.4±0.7	2.3±0.7	2.2±0.6	2.1±0.7	1.9±0.6	1.9±0.8
例数	185	104	88	71	44	24	4
CD4 陽性リンパ 球数 (/mm ³)	388.8± 1,245.3	437.7± 208.8	483.4± 216.5	514.6± 279.8	569.4± 225.7	541.5± 162.3	664.5± 149.9

平均値±標準偏差

注) HIV RNA コピー数の測定は、本剤の発売開始当時、検出限界 2.6 又は 1.7 log copies/mL のアンプリコア法が用いられていたが、平成 19 年 12 月以降、検出限界が 1.6 又は 1.3 log copies/mL のタックマン法が導入された。このことから、HIV RNA コピー数は平成 20 年 4 月より、検出限界を 1.6 log copies/mL とし読み替え、それ以降、タックマン法の検出限界が 1.3 log copies/mL となった時点で、施設ごとの検出限界変更日をもって 1.3 log copies/mL と読み替えて集計された。

【特定使用成績調査】

本調査において収集された妊産婦は1例であった。妊娠経過中に発現した副作用はなかった。本症例は妊娠9週で人工中絶を施行しており、それ以上の情報は収集されなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

核酸系逆転写酵素阻害薬：ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン、サニルブジン（スタブジン）、アバカビル硫酸塩、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、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

非核酸系逆転写酵素阻害薬：ネビラピン、エファビレンツ、デラビルジンメシル酸塩、エトラビリン、リルピビリン

プロテアーゼ阻害薬：インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビルメシル酸塩、リトナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、ロビナビル、アタザナビル硫酸塩、ダルナビル エタノール付加物

インテグラーゼ阻害薬：ラルテグラビルカリウム、ドルテグラビルナトリウム、エルビテグラビル
侵入阻害薬（CCR5 阻害薬）：マラビロク

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁵⁾

ホスアンプレナビルは、アンプ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プレナビルに変換される。アンプレナビルは、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、アンプレナビルの代謝がリトナビルにより阻害される結果、血漿中アンプ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プレナビルによるものである。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用⁶⁾

アンプレナビルは MT-4 細胞及び末梢血白血球における HIV-1 III_B 及び HIV-2 ZY の複製を抑制し、IC₅₀ 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 IC₅₀ 値 12～19nM で抑制した。

アンプレナビルは、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。

2) 薬剤耐性^{7)～9)}

HIV をアンプ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 変異によりアンプレナビルの抗ウイルス活性の IC₅₀ 値は 10 倍以上上昇する⁷⁾。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プレナビルに対する感受性が回復した⁸⁾。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プレナビルを併用投与すると、17% (5/29 例) にアンプレナビル耐性 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、NRTI2 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、ホスアンプレナビル/低用量リトナビルを併用投与してもアンプレナビル耐性 HIV は発現せず (0/32 例)、さらに、ホスアンプレナビル/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プレナビル耐性 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⁹⁾。

3) 交差耐性

アンプレナビルによって発現する変異の組み合わせはアンプ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、アンプレナビルが 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) がアンプレナビルに感受性を示した。アンプ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+L10I/V/F が考えられている。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度¹⁰⁾

PI 治療未経験者の HIV に対するアンプレナビルの IC₅₀ 値 (0.146µg/mL)

PI 治療経験者の HIV に対するアンプレナビルの IC₅₀ 値 (0.90µg/mL)

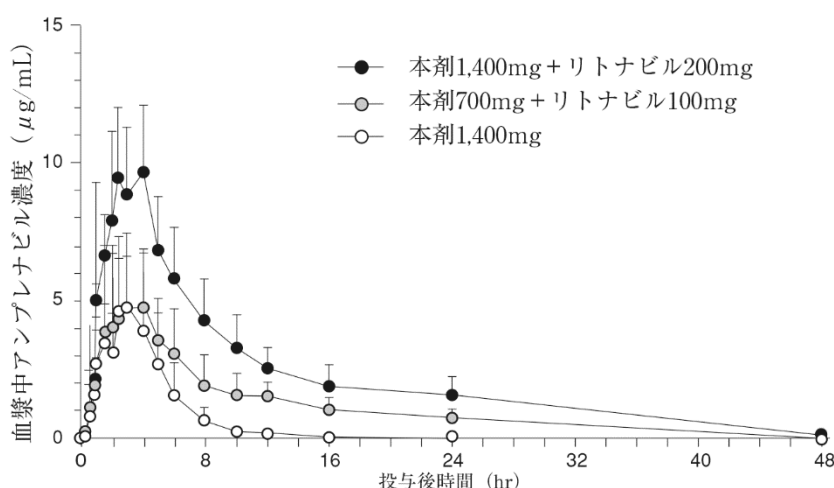
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時の血漿中濃度推移

日本人健康成人男性 (n=9) に本剤 1,400mg、本剤 1,400mg 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プレナビル濃度推移を下図に、アンプレナビルの薬物動態パラメータを下表に示した。アンプレナビルは投与約 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。



血漿中アンプレナビル濃度の推移 (9 例の平均値±標準偏差)

本剤単回経口投与時のアンプレナビルの薬物動態パラメータ

投与方法	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
本剤 1,400mg	5.79±2.41	3.08±1.35	23.05±7.83	6.47±2.98
本剤 1,400mg+リトナビル 200mg	11.12±2.64	3.17±1.12	101.20±27.94	7.19±1.86
本剤 700mg+リトナビル 100mg	6.69±1.89	2.89±1.54	50.65±14.49	6.16±1.16

平均値±標準偏差、n=9

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、抗 HIV 薬の治療経験がない患者の場合、ホスアンプレナビルとして 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、ホスアンプレナビルとして 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、又はホスアンプレナビルとして 1 回 1400mg を 1 日 2 回投与」である。
投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

2) 単回投与時の血漿中濃度推移（リトナビルとの併用投与）

＜外国人における成績＞

健康成人に本剤 700mg とリトナビル 100mg を併用単回経口投与した時の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。（APV10013）

リトナビル併用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	n	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
本剤 700mg+リトナビル 100mg	14	4.32±1.31	1.68±0.46	45.86±24.85	11.98±6.90

平均値±標準偏差

3) 反復投与時の血漿中濃度推移

＜外国人における成績＞

健康成人に本剤 1,400mg を 1 日 2 回、本剤 1,400mg 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。

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 ₂₄ (µg·h/mL)	Cmin (µg/mL)
本剤 1,400mg 1 日 2 回	12	4.91±1.94	1.8±0.7	36.4±12.6*	0.25±0.12
本剤 1,400mg 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

*AUC₁₂ を 2 倍した値

平均値±標準偏差

4) リトナビル 100mg あるいは 200mg 併用時の薬物動態パラメータ

＜外国人における成績＞

健康成人に本剤 1,400mg 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 1,400mg 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。

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 ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	Cmin (µg/mL)
本剤 1,400mg+ 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 1,400mg+ 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)

5) HIV 感染症患者

＜外国人における成績＞

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。

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、抗 HIV 薬の治療経験がない患者の場合、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、又はホスアンブレナビルとして 1 回 1400mg を 1 日 2 回投与」である。
投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

VII. 薬物動態に関する項目

6) 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、腎排泄はアンプ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。

7) 肝機能障害患者

＜外国人における成績＞

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、血漿中アンプレナビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はわずかに高く（それぞれ 17% 及び 22% 高い）、 C_{τ} 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、血漿中アンプレナビルの C_{avg} 、 C_{τ} 及び非結合アンプレナビルの C_{τ} 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、アンプレナビルの $AUC_{0-\tau}$ 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プレナビル 600mg の単回経口投与において、中等度の肝硬変患者の $AUC_{0-\infty}$ (25.76 μ g \cdot h/mL) は、健康成人 (12.00 μ g \cdot 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 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} ($AUC_{0-\infty}$: 38.66 μ g \cdot h/mL、 C_{max} : 9.43 μ g/mL) は、健康成人 ($AUC_{0-\infty}$: 12.00 μ g \cdot h/mL、 C_{max} : 4.90 μ g/mL) と比較して有意に高値を示した。

8) 小児

＜外国人における成績＞

2～18 歳の HIV 感染症患者におけるアンプ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プレナビルの薬物動態パラメータを以下に示す。

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	本剤 30mg/kg	n	本剤 18mg/kg +リトナビル 3mg/kg	n	本剤 700mg +リトナビル 100mg
AUC_{0-24} (μ g \cdot h/mL)	8	31.4 (13.7-72.4)	9	93.4 (67.8-129)	8	58.8 (38.8-89.0)
C_{max} (μ g/mL)	8	5.00 (1.95-12.8)	9	6.07 (4.40-8.38)	8	4.33 (2.82-6.65)
C_{τ} (μ g/mL)	17	0.454 (0.342-0.604)	17	2.69 (2.15-3.36)	24	1.61 (1.21-2.15)

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、抗 HIV 薬の治療経験がない患者の場合、ホスアンプレナビルとして 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、ホスアンプレナビルとして 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、又はホスアンプレナビルとして 1 回 1400mg を 1 日 2 回投与」又は、「通常、成人には、HIV プロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者の場合、ホスアンプレナビルとして 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」である。

投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項 用法・用量に関連する使用上の注意 (4) 参照

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)」の項 (2) 参照

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由」の項 (1) 参照

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 11. 小児等への投与」の項参照

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

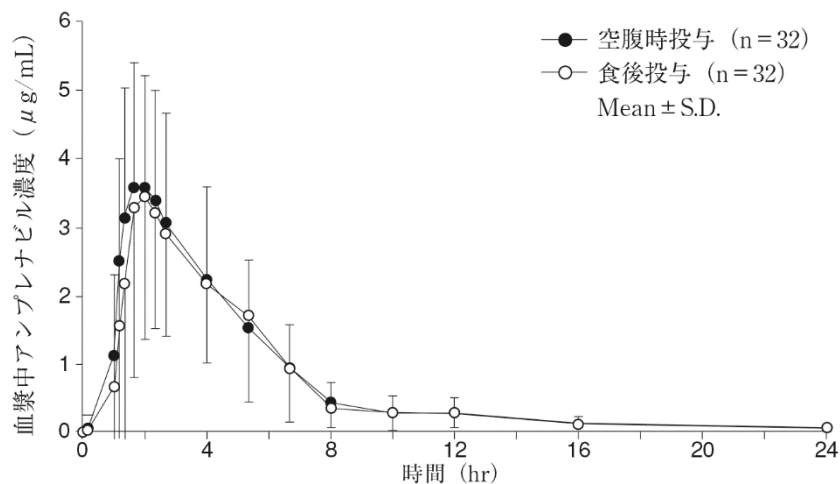
<外国人における成績>

健康成人に本剤 1,400mg を空腹時あるいは食後に単回経口投与した時の薬物動態パラメータ及び血漿中アンブレナビル濃度推移は下記の通りであった。本剤投与時のアンブレナビルの Cmax 及び AUC_{0-∞}は、食事によって影響されなかった。(APV10016)

空腹時あるいは食後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

投与条件	n	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
空腹時	32	4.37 ± 1.83	1.83 ± 0.69	18.18 ± 8.66	4.31 ± 1.72
食後		4.70 ± 1.69	2.42 ± 1.26	17.39 ± 7.99	5.57 ± 2.01

平均値 ± 標準偏差



空腹時あるいは食後単回経口投与時の血漿中アンブレナビル濃度推移

更に、健康成人に本剤 700mg 1日2回とリトナビル 100mg 1日2回を空腹時 (APV10010 及び APV10013) あるいは食後 (APV10011 及び APV10012) に併用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にも類似性が認められた。

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、抗 HIV 薬の治療経験がない患者の場合、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、又はホスアンブレナビルとして 1回 1400mg を 1日2回投与」である。
投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

HIV 感染症患者に本剤を単回経口投与した時のアンプレナビルの消失半減期は約 8.5 時間であった (APV20001)。健康成人に本剤とリトナビルを併用単回経口投与した時、アンプレナビルの消失半減期は 12 時間に延長した (APV10013)。

(5) クリアランス

健康成人に本剤とリトナビルを併用反復経口投与した時の定常状態におけるアンプレナビルの経口クリアランスは約 300mL/分であった (APV10009 及び APV10010)。

(6) 分布容積

見かけの分布容積は約 600L であった (APV10015)。リトナビルとの併用投与により、アンプレナビルの見かけの分布容積は約 40%低下した (APV10013)。

(7) 血漿蛋白結合率

約 90% (*in vitro* におけるアンプレナビルの血漿蛋白結合率)

3. 吸収

吸収部位：消化管上皮（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プレナビルと無機リン酸に加水分解される）

吸収率：該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

マウスに ^{14}C -アンプレナビル 50mg/kg を単回経口投与した時、投与 2 時間後の脳に放射能が検出されたが、血液中放射能の 12 分の 1 であったことから、脳への移行性は低いことが示唆された¹¹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠ラットに ^{14}C -アンプレナビル 100mg/kg を単回経口投与した時、放射能の胎児への移行がみられたが、母動物の胎盤及び血液中濃度より低かった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

US Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention は、HIV に感染している女性は未感染小児への出生後の HIV 感染を避けるため、授乳を避けるよう助言している。授乳ラットに ^{14}C -アンプレナビル 100mg/kg を単回経口投与した時、アンプレナビルの乳汁/血漿中濃度比は 0.44～2.52 であり、乳汁への移行がみられた。

投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに ^{14}C -アンプレナビル 50mg/kg を単回投与した時、脳脊髄液中の放射能は投与 4 時間後に最高 (5.19 μg Eq/g) となり、投与 7 日後には定量限界未満となった。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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プレナビルと無機リン酸に加水分解される。アンプレナビルは、主に肝臓において CYP3A4 により代謝される。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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、アンプレナビルの代謝がリトナビルにより阻害される結果、血漿中アンプ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プレナビルによるものである。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

〈参考〉

ラット及びイヌに ^{14}C -ホスアンプレナビルをそれぞれ 112 及び 35mg/kg 単回経口投与した時、内脈血漿中のホスアンプレナビル/アンプレナビル濃度比は、ラットの C_{max} では 0.79%、AUC では 0.3% であり、イヌの C_{max} では 1.72%、AUC では 0.85% であった¹²⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に胆汁

〈参考〉

ラットに ^{14}C -ホスアンプレナビル 110mg/kg を単回経口投与した時、投与 168 時間後までに投与放射能の 90% が糞中に排泄された。

また、胆管カニューレラットに ^{14}C -アンプレナビル 50mg/kg を単回経口投与した時、投与 48 時間後までに投与放射能の 64% が胆汁中に排泄された。

投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

HIV 感染症患者に本剤を経口投与した時のアンプ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、アンプレナビルの消失半減期は 12 時間に延長した。アンプレナビルの主要な消失経路は肝代謝であり、未変化体（アンプレナビル）の尿中排泄率は 1%未満であった。健康成人に ¹⁴C-アンプ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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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プ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プ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（ベプリジル塩酸塩水和物、シサプリド、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〕

（解説）

- (2) 本剤の活性代謝物であるアンプレナビルは主に、肝代謝酵素である CYP3A4 により代謝されるため、肝障害患者においてはアンプレナビルの高い血中濃度が持続するおそれがある。したがって、特に、重度の肝障害患者に対しては、安全性を考慮の上「禁忌」とし、その他の肝機能障害患者は「慎重投与」とした。
- (3) 本剤の活性代謝物であるアンプレナビルは主として CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 で代謝される治療域の狭い薬剤との併用により、これら薬剤の代謝が競合的に阻害され、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。したがって、本剤処方前には、これらの薬剤が投与されていないことを確認し、本剤使用中も併用されることのないよう注意すること。なお、本剤及びリトナビルとこれらの薬剤を併用した薬物動態試験は行われていない。
- (4) 本剤の代謝活性物であるアンプレナビルとバルデナフィル塩酸塩（以下、バルデナフィル）は CYP3A4 で代謝されるため、併用により代謝が競合的に拮抗される。したがって、併用した場合にバルデナフィルの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とバルデナフィルの薬物相互作用試験成績は得られていないが、類薬の薬物相互作用試験成績より、本剤をバルデナフィルと併用する場合には、バルデナフィルの用量（通常用量：10mg）を大幅に減量する必要がある。しかしながら、本邦においてバルデナフィルは 5mg 未満の製剤が発売されておらず、5mg 以下に減量することは不可能であることから併用は禁忌とした。
- (5) リファンピシンは本剤の活性代謝物であるアンプレナビルの肝代謝酵素である CYP3A4 を誘導するため、アンプレナビルの C_{min} 及び AUC が著しく低下し¹³⁾、本剤の抗ウイルス効果が大幅に減弱するおそれがある。したがって、本剤処方前には、リファンピシンが投与されていないことを確認し、本剤使用中も併用されないよう注意すること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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既往歴のある患者〔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）

（解説）

- (1) 肝機能障害のある患者では、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プレナビルの高い血中濃度が持続するおそれがあるため、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。特に、重度の肝障害患者に対しては、投与禁忌である。
また、軽度又は中等度の肝機能障害患者に、リトナビルを併用せずに本剤を投与する場合には、1回700mgを1日2回に減量すること。
なお、肝機能障害患者に本剤あるいはアンプレナビルとリトナビルを併用投与した場合の薬物動態の成績は得られていないため、肝機能障害患者に本剤とリトナビルを併用投与する場合の推奨用量を規定することはできない。
また、海外臨床試験において、B型肝炎及びC型肝炎合併患者は、非合併患者と比較して、トランスアミナーゼの上昇が高頻度に認められている。したがって、これらの患者に投与する場合は、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) 機序は不明だが、HIV プロテアーゼ阻害剤（PI）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¹⁴⁾。これらの患者には、血液凝固因子の追加投与が必要になった例も報告されているが、適切な処置を行うことで、ほとんどの症例において、PIの投与継続が可能であった¹⁵⁾。これらの患者に投与する際には、出血増加の危険性を考慮し、十分に注意すること。
- (3) 本剤はスルホンアミド基を有しているため、理論的にはスルホンアミド系薬剤との交叉過敏が推測される。したがって、スルホンアミド系薬剤に対してアレルギー歴のある患者に対して本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。なお、海外臨床試験における、スルホンアミド系薬剤のアレルギー歴がある患者とない患者の発疹の発現率は以下のとおり。

海外臨床試験における発疹の発現率¹⁶⁾

	スルホンアミド系薬剤のアレルギー歴	
	あり	なし
APV30001 試験の本剤投与群	2/10 (20%)	42/126 (33%)
APV30002 試験及び APV30003 試験の本剤/リトナビル投与群	8/50 (16%)	50/412 (12%)

- (4) 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化する可能性がある。したがって、高齢者に対し本剤を投与する際には、必要に応じ、肝、腎機能検査、心電図等の検査を行い、患者の状態を十分に観察した上で慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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 感染症治療の経験を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（マイコプラズマ肺炎、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。

（解説）

- (1) HIV には、HIV-1 と HIV-2 の 2 種類のウイルスの存在が知られている。本剤の【効能・効果】は「HIV 感染症」であるが、HIV-2 感染症に対する臨床試験は実施されていない。したがって、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旨を記載した。
- (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、相互作用、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- (3) HIV 感染症は**進行性の疾患**であり、急性感染期、無症候期、症候期のどの病期においても HIV は活発に増殖し、CD4 リンパ球を含めた免疫系の破壊に伴う**様々な合併症**が発現する。また、本剤の使用中には、様々な相互作用及び副作用が発現する可能性がある。したがって、本剤の投与は、**HIV 感染症の治療に十分な知識と経験を有する医師の下で行うこと**。
- (4) 本剤の使用に際しては、次の事項について、患者又はそれに代わる適切な代理人等に十分説明し、同意を得た後に使用すること。
 - 1) 本剤は、発売時点で更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること。
 - 2) 本剤の投与により HIV の増殖を抑制し、CD4 リンパ球数の増加及び血中 HIV RNA 量の低下が認められる。しかし、**本剤は HIV 感染症に対する根治療法薬ではないため、HIV 感染症が進行し、日和見感染の発症に至る場合がある**。また、免疫機構の再構築に伴い、**一過性に日和見感染の症状が増悪する場合もみられる**。したがって、これらの発症及び病態進行を早期に発見し、適切な対処ができるよう患者の身体状況の変化に十分注意するとともに、患者に、身体状況の変化については、すべて担当医に報告するよう指導すること。
 - 3) 性的接触又は血液汚染を介した他者への HIV 感染防止に対する、抗 HIV 薬服用の効果は証明されていない。

本剤を含む抗 HIV 療法により血中 HIV RNA 量が検出限界以下に減少している場合であっても、患者体液、精液、膣液中の HIV 量とは必ずしも相関しない場合があり¹⁷⁾、性的接触又は血液汚染を介して患者から他者への HIV 感染の可能性がある。したがって、本剤服用中も他者への感染の危険性がある旨、患者又はそれに代わる適切な者に十分説明すること。

7. 相互作用

相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

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		アンプ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プレナビルの C _{min} 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、アンプレナビルの代謝が促進される。

（解説）

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

◆治療域が狭く CYP3A4 で代謝される薬剤

アンプレナビルは主として CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 で代謝される治療域の狭い薬剤との併用により、これら薬剤の代謝が競合的に阻害され、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

本剤の代謝活性物であるアンプレナビルとバルデナフィル塩酸塩（以下、バルデナフィル）は CYP3A4 で代謝されるため、併用により代謝が競合的に拮抗される。したがって、併用した場合にバルデナフィルの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とバルデナフィルの薬物相互作用試験成績は得られていないが、類薬の薬物相互作用試験成績より、本剤をバルデナフィルと併用する場合には、バルデナフィルの用量（通常用量：10mg）を大幅に減量する必要がある。しかしながら、本邦においてバルデナフィルは 5mg 未満の製剤が発売されておらず、5mg 以下に減量することは不可能であることから併用は禁忌とした。

◆リファンピシン

リファンピシンは本剤の活性代謝物であるアンプレナビルの肝代謝酵素である CYP3A4 を誘導するため、アンプレナビルの Cmin 及び AUC が大きく減少し、本剤の抗ウイルス効果が大幅に減弱するおそれがある。以下にアンプレナビルとリファンピシン併用時の薬物動態パラメータの変化を示す。

アンプレナビルとリファンピシン併用時の薬物動態パラメータの変化 (n=11)

アンプレナビルの用量	リファンピシンの用量	アンプレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			リファンピシンの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
		Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
1,200mg 1日2回、4日間	300mg 1日1回、4日間	↓70	↓82	↓92	⇔	⇔	ND

↓：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

(2) 併用注意とその理由

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
エファビレンツ	本剤 1400mg/リトナビル 200mg 1日1回とエファビレンツ 600mg 1日1回を併用した場合、アンプレナビルの AUC は 13%、Cmin は 36%低下したが、リトナビルを 300mg に増量すると、アンプ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回投与とエファビレンツ 600mg 1日1回を併用した場合、アンプ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、アンプレナビルの 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、アンプレナビルの 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。	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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） アミオダロン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物 三環系抗うつ剤 シクロスポリン タクロリムス 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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
ジアゼパム フルラゼパム アルプラゾラム クロラゼブ酸二 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。	
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 C _{max} 、AUC、C _{min} 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 C _{max} 、AUC、C _{min} はそれぞれ 18%、27%、12% 低下した。一方、アトルバスタチンの C _{max} 、AUC はそれぞれ 304%、130% 上昇し、C _{min} 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。	
シルデナフィルクエン酸塩 タダラフィル	シルデナフィルクエン酸塩、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、持続勃起症等）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。	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

CYP3A4 誘導作用を有する抗けいれん薬（フェノバルビタール、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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
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 C _{max} 、AUC、C _{min} はそれぞれ 27%、36%、43%低下し、ラルテグラビルの C _{max} 、AUC、C _{min} 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
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 C _{min} 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 C _{min} 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 C _{max} で 24%、C _τ 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

<p>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</p>	<p>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おらず、有効性・安全性は確立していない。</p>	<p>機序不明</p>
--	---	-------------

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

◆エファビレンツ及びネビラピン（抗ウイルス化学療法剤（NNRTI））

エファビレンツ及びネビラピンは、本剤の活性代謝物であるアンプレナビルの肝代謝酵素である CYP3A4 を誘導するため、アンプレナビルの AUC 及び Cmin を減少させ、抗ウイルス効果を減弱させる可能性がある。したがって、本剤とこれら薬剤との併用時には患者の状態の変化に注意すること。

以下に、本剤/リトナビルとエファビレンツを併用した場合の薬物動態パラメータの変化¹⁸⁾と、本剤とネビラピンを併用した場合の薬物動態パラメータの変化を示す。

本剤/リトナビルとエファビレンツ併用時のアンプレナビルの薬物動態パラメータの変化 (n=16)

本剤/リトナビルの用量	エファビレンツの用量	アンプレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
		Cmax	AUC	Cmin
本剤 1,400mg 1 日 1 回+リトナビル 200mg 1 日 1 回、2 週間	600mg 1 日 1 回、2 週間	⇔	↓ 13	↓ 36
本剤 700mg 1 日 2 回+リトナビル 100mg 1 日 2 回、2 週間	600mg 1 日 1 回、2 週間	⇔	⇔	↓ 17

↓：低下、⇔：変化なし（変化率が 10%未満）

本剤又は本剤/リトナビルとネビラピン併用時の薬物動態パラメータの変化 (n=17)

本剤/リトナビルの用量	ネビラピンの用量	アンプレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			ネビラピンの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
		Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
本剤 1,400mg 1 日 2 回、2 週間	200mg 1 日 2 回、2 週間 ^{注)}	↓ 25	↓ 33	↓ 35	↑ 25	↑ 29	↑ 34
本剤 700mg 1 日 2 回+リトナビル 100mg 1 日 2 回、2 週間	200mg 1 日 2 回、2 週間 ^{注)}	⇔	↓ 11	↓ 19	↑ 13	↑ 14	↑ 22

↑：上昇、↓：低下、⇔：変化なし（変化率が 10%未満）

注) 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。

◆インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤（抗ウイルス化学療法剤（PI））、ラルテグラビル（抗ウイルス化学療法剤（HIV インテグラーゼ阻害剤））

本剤の活性代謝物であるアンプレナビルとこれら薬剤は CYP3A4 で代謝されるため、併用により競合的に代謝が阻害される。その結果、アンプレナビル及びこれら薬剤の血中濃度を低下又は上昇させ、抗ウイルス効果の減弱や、副作用の発現を招く可能性がある。したがって、本剤とこれら薬剤との併用時には患者の状態の変化に注意のこと。なお、本剤及びリトナビルとの併用における、これら薬剤の推奨用量は確立していない。

以下に、本剤/リトナビルとアタザナビル併用時、本剤又は本剤/リトナビルとロピナビル/リトナビル併用時及び本剤とラルテグラビル併用時の薬物動態パラメータの変化を示す。

本剤/リトナビルとアタザナビル併用時の薬物動態パラメータの変化

本剤/リトナビルの用量	アタザナビルの用量	アンプレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%) (n=22)			アタザナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%) (n=21)		
		Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
本剤 700mg 1 日 2 回+リトナビル 100mg 1 日 2 回、10 日間	300mg 1 日 1 回、10 日間	⇔	⇔	⇔	↓ 24	↓ 22	⇔

本剤とロピナビル/リトナビル併用時の薬物動態パラメータの変化 (n=18)

本剤/リトナビルの用量	ロピナビル/リトナビルの用量	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			ロピナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
		Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
本剤 1,400mg 1日2回、2週間	533mg/133mg 1日2回、2週間	↓13 ^{注1)}	↓26 ^{注1)}	↓42 ^{注1)}	⇔ ^{注2)}	⇔ ^{注2)}	⇔ ^{注2)}
本剤 700mg 1日2回 +リトナビル 100mg 1日2回、2週間	400mg/100mg 1日2回、2週間	↓58	↓63	↓65	↑30	↑37	↑52

↑：上昇、↓：低下、⇔：変化なし（変化率が10%未満）

注1) 本剤 700mg 1日2回+リトナビル 100mg 1日2回投与時との比較

注2) ロピナビル 400mg/リトナビル 100mg 1日2回投与時との比較

本剤とラルテグラビル併用時の薬物動態パラメータの変化（空腹時、n=14）

本剤の用量	ラルテグラビルの用量	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			ラルテグラビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
		Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
本剤 1,400mg 1日2回、2週間	400mg 1日2回、2週間	↓27	↓36	↓43	↓29	↓37	↓38

また、本剤とインジナビル、サキナビル、ネルフィナビルを併用した薬物動態試験成績は得られていないが、参考として、アンブレナビルとこれら薬剤を併用した場合の、薬物動態パラメータの変化を表に示す。

アンブレナビルと各種薬剤併用時の薬物動態パラメータの変化

併用薬剤	アンブレナビルの用量	併用薬剤の用量	n	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			併用薬剤の薬物動態パラメータの変化率 (%)		
				Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
インジナビル	750mg 又は 800mg 1日3回、2週間（空腹時）	800mg 1日3回、2週間（空腹時）	9	↑18	↑33	↑25	↓22*	↓38*	↓27*
サキナビル	750mg 又は 800mg 1日3回、2週間（食後）	800mg 1日3回、2週間（食後）	7	↓37	↓32	↓14	↑21*	↓19*	↓48*
ネルフィナビル	750mg 又は 800mg 1日3回、2週間（食後）	750mg 1日3回、2週間（食後）	6	↓14	⇔	↑189	↑12*	↑15*	↑14*

↑：上昇、↓：低下、⇔：変化なし（変化率が10%未満）

*：既存データとの比較

◆リファブチン

本剤とリファブチンを併用した試験成績は得られていないが、本剤の活性代謝物であるアンブレナビルとリファブチンはともに 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と考えられる。以下に示すとおり、アンブレナビルは、リファブチンの AUC を 193% 上昇させる¹⁰⁾ ため、本剤とリファブチンを併用する場合は、リファブチンの投与量を少なくとも半量に減量し、患者の臨床症状等を十分に観察すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

アンブレナビルとリファブチン併用時の薬物動態パラメータの変化 (n=6)

アンブレナビルの用量	リファブチンの用量	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			リファブチンの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
		Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
1,200mg 1日2回、 10日間	300mg 1日1回、 10日間	⇔	↓15	↓15	↑119	↑193	↑271

↑：上昇、↓：低下、⇔：変化なし（変化率が10%未満）

また、リトナビルとリファブチンを併用した薬物動態試験において、リファブチンの AUC が 4 倍に上昇した¹⁹⁾。本剤、リトナビル、リファブチンの 3 剤を併用する場合には、リファブチンの AUC が大幅に上昇するおそれがあるため、リファブチンの投与量を少なくとも推奨用量の 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）、アミオダロン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、三環系抗うつ剤、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、ワルファリン
これら薬剤は主に CYP3A4 で代謝されることが知られている。本剤とこれら薬剤の併用により、これら薬剤の代謝が競合的に阻害され、血中濃度を増加させ、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。したがって、これら薬剤との併用時には、血中濃度測定（ワルファリン併用時には、血液凝固能の測定）を考慮し、患者の状態の変化に注意すること。なお、本剤とこれら薬剤を併用した薬物動態試験成績は得られていない。

- ◆カルシウム拮抗剤、ジアゼパム、フルラゼパム、アルプラゾラム、クロラゼプ酸二カリウム、シンバスタチン、アトルバスタチン、lovastatin（国内未発売）（HMG-CoA 還元酵素阻害剤）、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル

本剤の活性代謝物で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、これら薬剤の血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。したがって、これらの薬剤を併用する場合は、患者の状態を注意深く観察すること。

表に、本剤及びリトナビルとアトルバスタチン併用時の薬物動態パラメータの変化を示す。アトルバスタチン等の CYP3A4 により代謝される HMG-CoA 還元酵素阻害剤と本剤を併用する場合には、これら薬剤の血中濃度が上昇し、ミオパシーや横紋筋融解症などの副作用の発現が考えられるため、患者の状態に十分注意し投与すること。なお、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する場合には、CYP3A4 が代謝に関与しないプラバスタチンやフルバスタチンの投与が推奨される。

本剤/リトナビルとアトルバスタチン併用時の薬物動態パラメータの変化 (n=16)

本剤/リトナビルの用量	アトルバスタチンの用量	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			アトルバスタチンの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
		Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
本剤 700mg 1日2回 +リトナビル 100mg 1日2回、2週間	10mg 1日1回、 4日間	⇔	⇔	⇔	↑184	↑153	↑73
本剤 1,400mg 1日2回、2週間	10mg 1日1回、 4日間	↓18	↓27	↓12	↑304	↑130	↓10

↑：上昇、↓：低下、⇔：変化なし（変化率が10%未満）

本剤とシルデナフィルクエン酸塩との併用に関するデータはないが、クエン酸シルデナフィルとサキナビル又はリトナビル(いずれも本剤と同様に CYP3A4 で代謝される HIV プロテアーゼ阻害剤)を併用し、シルデナフィル及びその活性代謝物の血中濃度が上昇したとの報告がある²⁰⁾。

したがって、本剤及びリトナビルとの併用により、シルデナフィルクエン酸塩の血中濃度が上昇することが予測されるため、併用する際は作用の増強や副作用の発現に注意すること。

本剤とタダラフィルを併用した薬物動態試験成績は得られていないが、CYP3A4で代謝されるHIVプロテアーゼ阻害剤であるリトナビルとタダラフィルを併用し、タダラフィルの血中濃度（AUC）が上昇したとの報告がある。本剤はリトナビルと同様にCYP3A4で代謝されるHIVプロテアーゼ阻害剤であるため、本剤とタダラフィルの併用によりタダラフィルの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。クエン酸シルデナフィルと同様に、本剤とタダラフィルを併用する場合にはタダラフィル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、エリスロマイシン、クラリスロマイシン（感染症治療剤）

本剤の活性代謝物であるアンプ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。その結果、これら薬剤の血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性があるため、併用に際しては患者の状態に十分注意すること。

高用量のケトコナゾール、イトラコナゾールは、**有益性が危険性を上回る場合のみ、十分な観察の下で投与すること**。なお、本邦ではケトコナゾールの外用剤は販売されているが、経口剤は販売されていない。以下に、アンプレナビルとケトコナゾールの併用における薬物動態試験成績を示す。

アンプレナビルとケトコナゾールの薬物動態パラメータの変化 (n=12)

アンプレナビルの用量	ケトコナゾールの用量	アンプレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			ケトコナゾールの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
		Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
1,200mg、単回	400mg、単回	↓16	↑31	NA	↑19	↑44	NA

↑：上昇、↓：低下、NA：単回投与試験のため算出せず

以下にアンプレナビルとクラリスロマイシン併用時の薬物動態パラメータの変化を示す。

アンプレナビルとクラリスロマイシン併用時の薬物動態パラメータの変化 (n=12)

アンプレナビルの用量	クラリスロマイシンの用量	アンプレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			クラリスロマイシンの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
		Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
1,200mg 1日2回、 4日間	500mg 1日2回、 4日間	↑15	↑18	↑39	↓10	⇔	⇔

↑：上昇、↓：低下、⇔：変化なし（変化率が10%未満）

また、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減量を考慮すること。なお、本剤及びリトナビルとエリスロマイシン又はクラリスロマイシンとの併用における、薬物動態試験結果は得られていない。

- ◆CYP3A4誘導作用を有する抗けいれん薬、セイヨウオトギリソウ含有食品、デキサメタゾン

本剤とこれら薬剤との併用における、薬物動態試験成績は得られていないが、これら薬剤はCYP3A4の誘導作用を有するため、本剤の活性代謝物であるアンプレナビルの血中濃度を低下させ、抗ウイルス効果を減弱させる可能性がある。したがって、本剤とこれら薬剤との併用時にはCD4リンパ球数や血漿中HIV RNA量の変化に注意すること。

以下に本剤/リトナビルとフェニトイン併用時の薬物動態パラメータの変化を示す。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤/リトナビルとフェニトイン併用時の薬物動態パラメータの変化

本剤/リトナビルの用量	フェニトインの用量	アンプレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%) (n=13)			フェニトインの薬物動態パラメータの変化率 (%) (n=14)		
		Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
本剤 700mg 1日2回＋ リトナビル 100mg 1日2回、10日間	300mg 1日1回、 10日間	⇔	↑20	↑19	↓20	↓22	↓29

↑：上昇、↓：低下、⇔：変化なし（変化率が10%未満）

なお、本剤とセイヨウオトギリソウの併用時の薬物動態パラメータの変化に関するデータは得られていないが、インジナビル（本剤と同様に CYP3A4 で代謝される HIV プロテアーゼ阻害剤）とセイヨウオトギリソウの併用により、インジナビルの血中濃度が低下したとの報告がある²¹⁾。

◆マラビロク

薬物動態試験（A4001103 試験）の結果、アンプレナビル濃度の低下及びマラビロク濃度の上昇が認められた。

以下に本剤/リトナビルとマラビロク併用時の薬物動態パラメータの変化を示す。

本剤/リトナビルとマラビロク併用時の薬物動態パラメータの変化 (n=14)

本剤/リトナビルの用量	マラビロクの用量	アンプレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			マラビロクの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
		Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
本剤 700mgBID＋リトナビル 100mgBID、10日間	300mgBID、 10日間	↓34	↓35	↓36	↑52	↑149	↑374
本剤 1,400mgQD＋リトナビル 100mgQD、10日間	300mgQD、 10日間	↓29	↓30	↓15	↑45	↑126	↑80

これらのデータに基づき、ホスアンプレナビルと併用する場合のマラビロクの推奨用量は 150mgBID とされ、ホスアンプレナビル/リトナビルの用量調節は不要とされた。

◆テラプレビル

公表文献から得られた PK データ及びテラプレビルの添付文書の記載状況に基づき追加した。

Seden らの総説論文では、テラプレビルなどの新規の直接作用型抗 HCV 薬及び抗レトロウイルス薬と HIV プロテアーゼ阻害剤との相互作用の可能性を指摘している。HCV プロテアーゼ阻害薬と HIV プロテアーゼ阻害剤は構造が類似しているため、これらは同じ代謝経路（CYP3A）で代謝されることを示唆するエビデンスがある。

Kempf らは、ヒト肝ミクロソームにおいて、テラプレビルの代謝は比較的低濃度のリトナビルの存在下で大きく阻害され、テラプレビルとリトナビルをラットに併用投与した結果、テラプレビルの血漿中曝露量が顕著に増加したと報告している。

また、2報の学会抄録において、健康志願者を対象とした CYP3A の基質・阻害薬・誘導薬等の試験に基づくテラプレビルの薬物相互作用プロファイルに関するデータが発表されている。

Varun らは、健康志願者を対象として実施された複数の相互作用試験の結果をまとめ、注目すべき相互作用のひとつとしてホスアンプレナビル/リトナビルとの相互作用（テラプレビルとホスアンプレナビル/リトナビルの併用投与によりホスアンプレナビルの曝露量（AUC）が47%低下し、テラプレビルの曝露量（AUC）が32%低下した）を報告している。

Van Heeswijk R らは、リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害剤（アタザナビル、ダルナビル、ロビナビル/リトナビル及びホスアンプレナビル）に関する非盲検無作為化クロスオーバー相互作用試験の PK データを報告し、リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害剤との相互作用が認められたものの、適切な用量はまだ確立していないと結論した。

◆シメプレビル

ホスアンプレナビルと同じ HIV プロテアーゼ阻害剤であるリトナビル及びダルナビル/リトナビルとシメプレビルとの併用によりシメプレビルの AUC_(0-t) 等が上昇したとの相互作用試験が報告された²²⁾、²³⁾。シメプレビルを HIV プロテアーゼ阻害剤と併用した場合に HIV プロテアーゼ阻害剤による CYP3A4 阻害/誘導作用によりシメプレビルの血中濃度が変化する可能性があることから、本剤との併用によりシメプレビルの血中濃度が変化する可能性があることを注意喚起した。

◆ドルテグラビル

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可能性がある。健康被験者を対象とした本剤 1 回 700mg 及びリトナビル 100mg の 1 日 2 回投与と、ドルテグラビル 1 回 50mg 1 日 1 回を併用したオープンラベル第 I 相試験において、ドルテグラビルの曝露量が減少することが確認されたため、HIV インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者では、ドルテグラビルを本剤と併用しないよう注意すること。

本剤/リトナビルとドルテグラビル併用時の薬物動態パラメータの変化を表に示す²⁴⁾。

本剤/リトナビルとドルテグラビル併用時の薬物動態パラメータの変化 (n=12)

本剤/リトナビルの用量	ドルテグラビルの用量	ドルテグラビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
		Cmax	AUC	Cmin
本剤 700mg 1 日 2 回 + リトナビル 100mg 1 日 2 回、10 日間	50mg 1 日 1 回、15 日間	↓ 24	↓ 35	↓ 49

↓：低下

◆パロキセチン塩酸塩水和物（以下、パロキセチン）

健康被験者を対象とした本剤 1 回 700mg 及びリトナビル 100mg の 1 日 2 回投与と、パロキセチン 1 回 20mg 1 日 1 回を併用した薬物相互作用試験において、パロキセチンの血漿中濃度が約 60% 減少した。

作用機序は不明であるが、パロキセチンの吸収の抑制、あるいは代謝の亢進によると考えられている。この試験において、重篤な有害事象は認められなかった。

ホスアンプレナビル、リトナビル及びパロキセチンの併用により、安全性に大きな問題があることは示されていないが、パロキセチンの血漿中濃度が低下することから、パロキセチンの期待される効果が認められない可能性がある。したがって、ホスアンプレナビル、リトナビル及びパロキセチンの併用時には、患者の臨床症状に応じて、パロキセチンの投与量を調節（増量）すること。

なお、本剤の活性代謝物であるアンプレナビルの血中濃度は変化がないため、本剤の投与量の調節は必要ない。

◆黄体・卵胞ホルモン剤

機序は不明であるが、本剤の代謝活性物であるアンプレナビルと黄体・卵胞ホルモン剤の併用により、これら薬剤の血中濃度が変化する。以下に、アンプレナビルと黄体・卵胞ホルモン剤併用時の薬物動態パラメータの変化を表に示す。

アンプレナビルと黄体・卵胞ホルモン剤併用時の薬物動態パラメータの変化 (n=10)

併用薬剤	アンプレナビルの用量	併用薬剤の用量	アンプレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			併用薬剤の薬物動態パラメータの変化率 (%)		
			Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
エチニルエストラジオール/ノルエチステロン	1,200mg 1 日 2 回、28 日間	0.035mg/1mg、1 サイクル	⇔	↓ 22	↓ 20	⇔/⇔	⇔/↑ 18	↑ 32/ ↑ 45

↑：上昇、↓：低下、⇔：変化なし（変化率が 10% 未満）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

また本剤とリトナビル及び黄体・卵胞ホルモン剤の併用時における黄体・卵胞ホルモン剤の薬物動態を検討した海外の薬物相互作用試験において、アンプレナビルの血中濃度に影響はみられなかったが、リトナビルの血中濃度が上昇し、黄体・卵胞ホルモン剤（エチニルエストラジオール（EE）、ノルエチステロン（NE））の血中濃度が低下した。本剤とリトナビル及び黄体・卵胞ホルモン剤を併用した場合に、黄体・卵胞ホルモン剤の血中濃度低下による、黄体・卵胞ホルモンレベルの変動や黄体・卵胞ホルモン剤の効果減弱がみられる可能性がある。また、本試験において肝トランスアミナーゼの上昇の副作用が報告された。これらのことにより、本剤投与時は黄体・卵胞ホルモン剤以外の避妊法を行うよう、患者を指導すること。

なお、ホルモン補充療法などの高用量のエストロゲン又はプロゲステゲンと本剤及びリトナビルを併用した場合のデータは得られておらず、本剤及びリトナビルを併用した際のこれらの療法の有効性・安全性は確立していない。

以下に、本剤/リトナビルと黄体・卵胞ホルモン剤併用時の薬物動態パラメータの変化を表に示す。

本剤/リトナビルと黄体・卵胞ホルモン剤併用時の薬物動態パラメータの変化（n=25）

併用薬剤	本剤/リトナビルの用量	併用薬剤の用量	アンプレナビルの薬物動態パラメータの変化率（%）			併用薬剤の薬物動態パラメータの変化率（%）		
			Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
エチニルエストラジオール（EE）/ノルエチステロン*（NE）	本剤 700mg 1日2回+リトナビル ^注 100mg 1日2回、21日間	0.035mg/0.5mg 1日1回、 21日間	⇔	⇔	⇔	EE: ↓ 28 NE: ↓ 38	EE: ↓ 37 NE: ↓ 34	EE: ND NE: ↓ 26

↓：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

*：既存データとの比較

注) リトナビルのCmax、AUC、Cmin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）。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) 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。
- 2) 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血友病の患者において、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。

（解説）

1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

海外の臨床試験において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）が報告されている。重度の発疹、あるいは全身的症状や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。

スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群：SJS）は、重症型多形滲出性紅斑（erythema exsudativum multiforme major：EEMM）と同義語とされており、これらの皮膚疾患の中でもっとも重篤とされているのが中毒性表皮壊死症（TEN）であり、ライエル症候群（Lyell syndrome）とも呼ばれる。

2) 高血糖、糖尿病

HIVプロテアーゼ阻害剤（PI）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²⁵⁾がある。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。

糖尿病性ケトアシドーシスはインスリン欠乏、拮抗ホルモン上昇に基づく高血糖、ケトアシドーシスからなる病態と定義づけられる。一般に動脈血 pH7.3 以下、NaHCO₃15mEq/L 以下、血糖値 250mg/dL 以上、血中ケトン体の上昇、アセトン尿が認められるが、一定の基準があるわけではない。ケトアシドーシス性昏睡に至る症例は必ずしも多くはない。

4) 横紋筋融解症、筋炎、筋痛、CK（CPK）上昇

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。したがって、本剤投与中は、これらの事象の発現に注意し、症状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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

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
皮膚	発疹、癢痒	紅斑、斑状丘疹性皮疹	血管浮腫
精神神経系	頭痛		
心臓障害			心筋梗塞
消化器	下痢、悪心、嘔吐、腹痛	鼓腸、口の錯感覚	
肝臓	肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇）		
代謝・栄養障害	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
腎及び尿路障害		腎結石症	
全身症状	疲労		

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<副作用発現件数及び頻度>

◆抗 HIV 薬の治療経験がない患者における、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)

APV30001 試験	本剤 1,400mg 1日2回投与群	
調査症例数	166	
中等度及び重度（グレード 2-4） の副作用発現症例数	50 例	30.1%
事象名	例数	(%)
胃腸障害		
下痢	8	(4.8)
悪心	9	(5.4)
嘔吐	3	(1.8)
上腹部痛	2	(1.2)
腹部膨満	2	(1.2)
腹痛	2	(1.2)
悪心増悪	2	(1.2)
大腸炎	1	(0.6)
鼓腸	1	(0.6)
胃炎	1	(0.6)
免疫系障害		
薬物過敏症	15	(9.0)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	12	(7.2)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1	(0.6)
蕁麻疹	1	(0.6)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	4	(2.4)
脱力	3	(1.8)
発熱	2	(1.2)
胸部絞扼感	1	(0.6)
意味不明な障害	1	(0.6)
嗜眠	1	(0.6)
倦怠感	1	(0.6)
悪寒	1	(0.6)
口渇	1	(0.6)

事象名	例数	(%)
臨床検査		
トランスアミナーゼ上昇	2	(1.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)
リパーゼ増加	1	(0.6)
体重増加	1	(0.6)
神経系障害		
頭痛	3	(1.8)
めまい	1	(0.6)
末梢性ニューロパシー	1	(0.6)
傾眠	1	(0.6)
精神障害		
不眠症	3	(1.8)
うつ病	2	(1.2)
不安	1	(0.6)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	2	(1.2)
食欲亢進	2	(1.2)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	1	(0.6)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	1	(0.6)
背部痛	1	(0.6)
末梢腫張	1	(0.6)
感染症及び寄生虫症		
肝炎	1	(0.6)
副鼻腔炎	1	(0.6)
眼障害		
眼乾燥	1	(0.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	1	(0.6)
咽喉頭疼痛	1	(0.6)
血管障害		
高血圧	1	(0.6)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆抗 HIV 薬の治療経験がない患者における、本剤とリトナビル（RTV）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）

APV30002 試験	本剤 1,400mg/RTV200mg 1日1回投与群	
調査症例数	322	
中等度及び重度（グレード2-4） の副作用発現症例数	133例	41.3%
事象名	例数	(%)
胃腸障害		
下痢	28	(8.7)
悪心	21	(6.5)
嘔吐	19	(5.9)
腹痛	8	(2.5)
上腹部痛	4	(1.2)
下痢の増悪	1	(0.3)
軟便	3	(0.9)
腹部膨満	3	(0.9)
消化不良	1	(0.3)
おくび	2	(0.6)
腹部不快感	1	(0.3)
下腹部痛	1	(0.3)
アフタ性口内炎	1	(0.3)
腸雑音異常	1	(0.3)
心窩部不快感	1	(0.3)
胃炎	1	(0.3)
舌痛	1	(0.3)
麻痺性イレウス	1	(0.3)
急性膵炎	1	(0.3)
免疫系障害		
薬物過敏症	24	(7.5)
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8	(2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(2.5)
血中トリグリセリド増加	6	(1.9)
トランスアミナーゼ増加	2	(0.6)
リパーゼ増加	3	(0.9)
体重減少	3	(0.9)
体重増加	1	(0.3)
血中コレステロール増加	1	(0.3)
血中ブドウ糖増加	1	(0.3)
肝機能検査異常	1	(0.3)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹（rash）	5	(1.6)
痒痒症	3	(0.9)
発疹（exanthem）	3	(0.9)
リボジストロフィー	2	(0.6)
全身性痒痒	2	(0.6)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.3)
痒痒性皮疹	2	(0.6)
蕁麻疹	2	(0.6)
痤瘡	1	(0.3)
脂肪萎縮	1	(0.3)
光線過敏症	1	(0.3)
紅斑性皮疹	1	(0.3)

事象名	例数	(%)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	11	(3.4)
発熱	3	(0.9)
脱力	2	(0.6)
無力症	2	(0.6)
疲労増悪	1	(0.3)
インフルエンザ様疾患	1	(0.3)
神経系障害		
頭痛	8	(2.5)
めまい	4	(1.2)
頭痛増悪	2	(0.6)
錯感覚	1	(0.3)
口の錯感覚	2	(0.6)
痙攣	1	(0.3)
意識消失	1	(0.3)
末梢性ニューロパシー	1	(0.3)
傾眠	1	(0.3)
失神	1	(0.3)
振戦	1	(0.3)
代謝及び栄養障害		
高トリグリセリド血症	3	(0.9)
食欲減退	3	(0.9)
食欲不振	3	(0.9)
高血糖	1	(0.3)
高乳酸血症	1	(0.3)
高脂血症	1	(0.3)
精神障害		
不眠症	2	(0.6)
うつ病	1	(0.3)
リビド消失	1	(0.3)
気分障害	1	(0.3)
気分動揺	1	(0.3)
パニック発作	1	(0.3)
睡眠障害	1	(0.3)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	2	(0.6)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	1	(0.3)
骨痛	1	(0.3)
感染症及び寄生虫症		
蜂巣炎	1	(0.3)
胃腸炎	1	(0.3)
眼障害		
アレルギー性結膜炎	1	(0.3)
眼瞼浮腫	1	(0.3)
耳及び迷路障害		
耳痛	1	(0.3)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 （嚢胞及びポリープを含む）		
唾液腺の良性新生物	1	(0.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆HIV プロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者における、本剤とリトナビル（RTV）の併用療法とロピナビル/RTV を比較した無作為オープン比較試験（APV30003）

APV30003 試験	本剤 1,400mg/ RTV200mg		本剤 700mg/ RTV100mg	
	1 日 1 回投与群		1 日 2 回投与群	
調査症例数	106		106	
中等度及び重度（グレード 2-4）の副作用発現症例数	23 例	21.7%	40 例	37.7%
事象名	例数	(%)	例数	(%)
胃腸障害				
下痢	5	(4.7)	12	(11.3)
悪心	4	(3.8)	3	(2.8)
嘔吐	3	(2.8)	3	(2.8)
腹痛	4	(3.8)	1	(0.9)
腹部膨満	1	(0.9)	3	(2.8)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.9)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(0.9)
軟便	0	(0.0)	2	(1.9)
消化不良	1	(0.9)	1	(0.9)
胃炎	0	(0.0)	2	(1.9)
口の感覚鈍麻	2	(1.9)	0	(0.0)
唾液欠乏	1	(0.9)	0	(0.0)
口内乾燥	1	(0.9)	0	(0.0)
鼓腸	0	(0.0)	1	(0.9)
腸管機能障害	0	(0.0)	1	(0.9)
逆流性食道炎	0	(0.0)	1	(0.9)
代謝及び栄養障害				
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	4	(3.8)
高脂血症	1	(0.9)	2	(1.9)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.9)
神経系障害				
頭痛	0	(0.0)	3	(2.8)
片頭痛	1	(0.9)	1	(0.9)
注意力障害	0	(0.0)	1	(0.9)
めまい	0	(0.0)	1	(0.9)
味覚異常	1	(0.9)	0	(0.0)
記憶障害	0	(0.0)	1	(0.9)
感覚障害	0	(0.0)	1	(0.9)
傾眠	0	(0.0)	1	(0.9)
失神	0	(0.0)	1	(0.9)

事象名	例数	(%)	例数	(%)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	4	(3.8)	1	(0.9)
無力症	0	(0.0)	1	(0.9)
萎縮	1	(0.9)	0	(0.0)
意味不明な障害	0	(0.0)	1	(0.9)
嗜眠	0	(0.0)	1	(0.9)
臨床検査				
リパーゼ増加	1	(0.9)	1	(0.9)
血中トリグリセリド増加	2	(1.9)	0	(0.0)
体重増加	1	(0.9)	0	(0.0)
アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	1	(0.9)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	1	(0.9)	0	(0.0)
血中アルカリホスファ ターゼ異常	0	(0.0)	1	(0.9)
肝機能検査値異常	0	(0.0)	1	(0.9)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	1	(0.9)	3	(2.8)
痒痒症	2	(1.9)	1	(0.9)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(0.9)
紅斑	0	(0.0)	1	(0.9)
全身性痒痒症	0	(0.0)	1	(0.9)
全身性皮疹	1	(0.9)	0	(0.0)
多汗	1	(0.9)	0	(0.0)
精神障害				
不眠症	1	(0.9)	1	(0.9)
抑うつ気分	1	(0.9)	0	(0.0)
うつ	0	(0.0)	1	(0.9)
易刺激性	0	(0.0)	1	(0.9)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	1	(0.9)	0	(0.0)
頭部変形	0	(0.0)	1	(0.9)
筋萎縮	1	(0.9)	0	(0.0)
筋痛	0	(0.0)	1	(0.9)
傷害、中毒及び処置合併症				
関節捻挫	1	(0.9)	0	(0.0)
頸椎部脊髄損傷	0	(0.0)	1	(0.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.9)
血液及びリンパ系障害				
リンパ節症	0	(0.0)	1	(0.9)
腎、及び尿路障害				
腎結石症	0	(0.0)	1	(0.9)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆レクシヴァ錠 700 使用成績調査における副作用発現状況一覧

調査施設数	26 施設
調査症例数	364 症例
副作用等の発現症例数	159 症例
副作用等の発現件数	276 件
副作用等の発現症例率	43.68%
副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
感染症および寄生虫症	7 (1.92)
播種性結核	1 (0.27)
B 型肝炎	1 (0.27)
帯状疱疹	2 (0.55)
尿道炎	1 (0.27)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (0.27)
クラミジア感染	1 (0.27)
肺感染	1 (0.27)
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.27)
耳帯状疱疹	1 (0.27)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	3 (0.82)
結腸癌	1 (0.27)
リンパ腫	1 (0.27)
骨腫	1 (0.27)
血液およびリンパ系障害	1 (0.27)
汎血球減少症	1 (0.27)
免疫系障害	2 (0.55)
免疫再構築炎症反応症候群	2 (0.55)
代謝および栄養障害	68 (18.68)
糖尿病	2 (0.55)
高コレステロール血症	9 (2.47)
高血糖	2 (0.55)
高トリグリセリド血症	25 (6.87)
高尿酸血症	5 (1.37)
亜鉛欠乏	1 (0.27)
脂質異常症	3 (0.82)
脂質代謝障害	1 (0.27)
高脂血症	31 (8.52)
2 型糖尿病	1 (0.27)
精神障害	3 (0.82)
不眠症	3 (0.82)
神経系障害	6 (1.65)
浮動性めまい	2 (0.55)
味覚異常	1 (0.27)
頭痛	2 (0.55)
感覚鈍麻	1 (0.27)
傾眠	1 (0.27)
神経学的症状	1 (0.27)
心臓障害	1 (0.27)
狭心症	1 (0.27)
血管障害	6 (1.65)
高血圧	6 (1.65)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.27)
アレルギー性鼻炎	1 (0.27)
胃腸障害	53 (14.56)
腹部不快感	5 (1.37)
腹部膨満	1 (0.27)
上腹部痛	1 (0.27)
慢性胃炎	1 (0.27)
便秘	1 (0.27)

副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
下痢	38 (10.44)
十二指腸潰瘍	1 (0.27)
十二指腸炎	1 (0.27)
悪心	13 (3.57)
口内炎	1 (0.27)
口の感覚鈍麻	1 (0.27)
腹部症状	1 (0.27)
肝胆道系障害	12 (3.30)
胆石症	1 (0.27)
慢性肝炎	1 (0.27)
肝不全	1 (0.27)
肝機能異常	4 (1.10)
脂肪肝	1 (0.27)
高ビリルビン血症	2 (0.55)
肝障害	4 (1.10)
皮膚および皮下組織障害	35 (9.62)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.27)
薬疹	8 (2.20)
湿疹	1 (0.27)
脂肪組織萎縮症	1 (0.27)
痒疹	1 (0.27)
そう痒症	2 (0.55)
発疹	18 (4.95)
全身性皮膚疹	1 (0.27)
蕁麻疹	1 (0.27)
後天性リポジストロフィー	2 (0.55)
中毒性皮膚疹	1 (0.27)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.27)
筋肉内出血	1 (0.27)
腎および尿路障害	4 (1.10)
尿管結石	1 (0.27)
腎障害	2 (0.55)
腎機能障害	1 (0.27)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.10)
異常感	1 (0.27)
倦怠感	1 (0.27)
発熱	2 (0.55)
臨床検査	27 (7.42)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	1 (0.27)
β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	1 (0.27)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.27)
血中クレアチニン増加	3 (0.82)
血中乳酸増加	1 (0.27)
血中ビリルビン酸増加	1 (0.27)
血中トリグリセリド増加	8 (2.20)
血中尿酸増加	8 (2.20)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.82)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.27)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.27)
脂質異常	1 (0.27)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.27)
尿中蛋白陽性	2 (0.55)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.55)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.27)
肋骨骨折	1 (0.27)

MedDRA/J version (17.1)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
該当資料なし

9. 高齢者への投与

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。

(解説)

高齢者における本剤の薬物動態は検討されていないが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用発現頻度の増加や副作用の症状が重症化する可能性がある。したがって、高齢者に対し本剤を投与する際には、必要に応じて肝、腎機能検査、心電図等の検査を行い、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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）でアンプレナビルは乳汁中へ移行すると報告がある。また、HIV が乳汁へ移行する可能性がある。]

(解説)

(2) 本剤の活性代謝物であるアンプレナビルがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明だが、ラットにおいてアンプレナビルが乳汁中に分泌されることが確認されている。また HIV は乳汁移行し、児に感染すると報告²⁶⁾があり、米国疾病管理予防センター（CDC）は、HIV に感染している母親に対し、児への HIV 伝播を避けるために授乳しないことを勧めている。したがって、本剤投与中は、授乳を避けること。

11. 小児等への投与

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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与

本剤に対する解毒剤は知られていない。また、アンプ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。

（解説）

本剤に特異的な解毒薬は知られていない。

また、本剤のタンパク結合率は約90%と高いため、血液透析又は腹膜透析により除去できる可能性は低いと考えられる。過量投与直後に嘔吐が発現していない場合には、薬剤の吸収を阻害する処置等（胃洗浄、活性炭投与）の一般的な処置を行うこと。また、症状が認められている場合には、必要に応じ対症療法を行うこと。

なお、本剤とリトナビルを併用した時の、アンプレナビルの消失半減期は、約12時間である。

14. 適用上の注意

該当資料なし

15. その他の注意

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關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）及び子宮内膜腺癌（2250mg/kg/日）の軽度な増加がみられたが、子宮内膜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。

（解説）

(1) 本剤の長期がん原性試験においてみられた上記所見の臨床的な意義は不明であるが、以下の理由より、本剤の安全性プロファイルに影響を与えるものではない。

- ・肝細胞腺腫及び肝細胞癌はアンプレナビルの長期がん原性試験においてみられた所見と一致する。
- ・ラットにおいてみられた甲状腺濾胞細胞腺腫は肝薬物代謝酵素誘導に関連しており、ラットに特異的な所見と考えられる。

- ・ラットでは対照群に比べ子宮内膜癌及び精巣間細胞過形成の軽度な増加がみられたが、子宮内膜腺癌の発現率は背景値範囲内であった。また、これらの所見はホルモンバランスの変動によるものと考えられるが、本剤及びアンプレナビルの臨床試験や市販後の使用試験において、これらの所見に関連した安全性の問題を示唆する証拠は得られていない。
 - ・本剤は遺伝毒性試験において遺伝毒性を示さなかった。
 - ・本剤及びアンプレナビルの臨床試験や市販後の使用試験において、本剤のがん原性を示唆する証拠は得られていない。
- (2) ラット（最長 6 カ月間）及びイヌ（最長 9 カ月間）における、本剤の反復経口投与毒性試験では、イヌの 75mg/kg/日以上において、嘔吐、軟便、液状便などがみられ、これらに関連して脱水症状及び血清電解質の低値が認められている。また、ラット及びイヌのそれぞれ 149mg/kg/日以上及び 75mg/kg/日以上では、肝酵素（AST、ALT、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ、 γ -GTP 又は ALP）の高値、肝重量の高値又は肝細胞の単細胞壊死などが観察されている。

16. その他

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

ホスアンプレナビルカルシウム及びアンプレナビルは、合計 60 種類以上の受容体、トランスポーターあるいは酵素と対応するリガンドとの結合に対して 10 μ M までほとんど影響を与えなかった。

アンプレナビルは *in vitro* で脂肪生成を阻害せず、マウスにおいてグルコースや脂肪酸代謝にほとんど影響を与えなかった。

(3) 安全性薬理試験

ホスアンプレナビルナトリウムは *in vivo* において、中枢神経系（ラット、イヌ）、呼吸系（ラット）及び心血管系（ラット、イヌ）に関して、臨床的に意義があると思われる影響はみられなかった。ホスアンプレナビルカルシウムは *in vitro* で、摘出イヌプルキンエ線維の活動電位持続時間に対して臨床的に意義があると思われる影響はみられなかった。アンプレナビルは、活動電位の再分極相を短縮したが、イヌの安全性薬理試験や反復毒性試験では、ECG において関連する影響はみられなかった。どちらの化合物も、*in vitro* で hERG 電流に対しては全く影響を与えなかったことより、ホスアンプレナビルカルシウムはヒトにおいて、QTc を延長する可能性は低いと考えられた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス、ラットの単回経口投与毒性試験では、概略の致死量はともに 2,986mg/kg を超えるものと考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

ラット（最長 6 カ月間）及びイヌ（最長 9 カ月間）の反復経口投与毒性試験では、イヌの 75mg/kg/日以上において、嘔吐、軟便、液状便などがみられ、これらに関連して脱水症状及び血清電解質の低値が認められた。また、ラット及びイヌのそれぞれ 149mg/kg/日以上及び 75mg/kg/日以上では、肝酵素（AST、ALT、GD、GGT あるいは ALP）の高値、肝重量の高値あるいは肝細胞の単細胞壊死などが観察された。長期反復投与時の無毒性量は、ラット（6 カ月間）では、雌で 149mg/kg/日、雄で 149mg/kg/日未満、イヌ（9 カ月間）では 75mg/kg/日未満であった。

幼若ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験では、300mg/kg/日において、胃内乳汁量の減少及び体重の低値がみられた。また、雄の 300mg/kg/日及び雌の 100mg/kg/日以上で、成熟動物を用いた反復投与毒性試験と同様に、肝酵素（ALT・AST）あるいは肝重量の高値がみられたが、肝臓に関連する組織所見は認められなかった。そのほか、雄の腎皮質尿細管上皮細胞に硝子滴がみられたが、雄ラットに特有の α_{2u} グロブリンによるものと考えられた。無毒性量は、175mg/kg/日と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雌雄受胎能に対する影響はそれぞれ 820mg/kg/日及び 2,240mg/kg/日までの投与において認められなかった。雌では、2,240mg/kg/日で、黄体数、着床数及び子宮重量の低値が認められた。

胚・胎児発生に関する試験では、ラットの 300mg/kg/日以上において、母動物に対する毒性（体重増加抑制及び摂餌量の低下）がみられたが、2,240mg/kg/日では本剤に関連すると考えられる胚・胎児に対する影響は認められなかった。

ウサギにおいては、224.3mg/kg/日以上で、母動物に体重減少及び摂餌量の低値がみられ、672.8mg/kg/日では、妊娠後期に流産が認められたが、胚・胎児に対する影響は認められなかった。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する検討では、出生児に対する影響として、300mg/kg/日以上では体重増加抑制がみられ、2,240mg/kg/日では生存率の低値が認められた。また、体重増加抑制に関連すると考えられる変化として、300mg/kg/日以上において発育分化の遅延及び 2,240mg/kg/日で生殖能に対する影響（着床数の低値、交配所要期間及び妊娠期間の延長）がみられた。

(4) その他の特殊毒性**1) 遺伝毒性**

本剤は *in vitro*（サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験）及び *in vivo*（ラット小核試験）の検討において遺伝毒性を示さなかった。

2) がん原性

ラット及びマウスを用いたがん原性試験は現在実施中であり、試験成績は得られていない。なお、本剤の活性代謝物であるアンプレナビルについては、腫瘍性病変として、マウス及びラットで、雄のそれぞれ 500mg/kg/日及び 750mg/kg/日において肝細胞腺腫、非腫瘍性病変として雄のマウスの 275mg/kg/日以上において変異肝細胞巣が観察されている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年 使用期限：包装に表示

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（4）」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

レクシヴァ錠 700：60錠 瓶

7. 容器の材質

ボトル ポリエチレン

キャップ ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：プロテアーゼ阻害薬：インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビルメシル酸塩、リトナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、ロピナビル、アタザナビル硫酸塩、ダルナビル エタノール付加物

9. 国際誕生年月日

2003年10月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

2004年12月24日

承認番号：21600AMZ00652000

11. 薬価基準収載年月日

2005年1月7日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2008年11月26日 用法用量の変更（ホスアンプレナビルとして1回1,400mg とリトナビル1回100mg を1日1回併用投与）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

再審査結果通知年月日：2016年6月24日

14. 再審査期間

10年：2004年12月24日～2014年12月23日満了

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販 売 名	HOT 番号 (9 桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
レクシヴァ錠 700	116569201	6250027F1025	620002465

17. 保険給付上の注意

HIV 感染者の障害者認定が実施された患者には医療費の公費負担制度が適用される。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Guidelines for Using Antiretroviral Agetns Among HIV-Infected Adults and Adolescents. (DHHS, <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>)
- 2) 抗 HIV 治療ガイドライン (<http://www.haart-support.jp/guideline.htm>)
- 3) HIV 感染症「治療の手引き」(<http://www.hivjp.org/>)
- 4) Hammer, S. M. et al. : JAMA. 2008 ; 300 (5) : 555-570.
- 5) Painter, G. R. et al. : Drugs of the Future. 1996 ; 21 : 347-350.
- 6) St. Clair, M. H. et al. : Antiviral Res. 1996 ; 29 : 53-56.
- 7) Partaledis, J. A. et al. : J Virol. 1995 ; 69 : 5228-5235.
- 8) Markland, W. et al. : J Virol. 2000 ; 74 : 7636-7641.
- 9) Maguire, M. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2002 ; 46 : 731-738.
- 10) Back, D. et al. : AIDS. 2002 ; 16 (Suppl. I) : S5-S37.
- 11) Polli, J. W. et al. : Pharm Res. 1999 ; 16 : 1206-1212.
- 12) Furfine, E. S. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2004 ; 48 : 791-798.
- 13) Polk, R. P. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2001 ; 45 (2) : 502-508.
- 14) Department of Health and Human Resources. HIV protease inhibitors and patients with hemophilia [Letter]. Washington, DC : Food and Drug Administration. 1996
- 15) Helal, A. : Can Med Assoc J. 1997 ; 156 : 90.
- 16) Lexiva Tablets 米国添付文書
- 17) Kovacs, A. et al. : Lancet. 2001 ; 358 (9293) : 1593-1601.
- 18) Wire, M. B. et al. : AIDS. 2004 ; 18 (6) : 897-907.
- 19) Allen Cato III. et al. : Clin Pharmacol Therap. 1998 ; 63 (4) : 414-421.
- 20) Gary, J. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2004 ; 50 : 99-107.
- 21) Stephan, CP. et al. : Lancet. 2000 ; 355 : 547-548.
- 22) Sekar, V. et al. : 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). 2010 April 14-18.
- 23) Ouwerkerk-Mahadevan, S. et al. : Presented at Infectious Diseases Week. 2012 ; abstract 36620.
- 24) Song, I. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2014 ; 58 (11) : 6696-6700.
- 25) Lumpkin, M. M. : Report of Diabets and Hyperglycemia in Patients Receiving Protease Inhibitors for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV). FDA Public Health Advisory 1997 June 11.
- 26) Bertolli, J. et al. : J Infect Dis. 1996 ; 174 : 722-726.

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	承認日
米国	2003年10月20日
オーストラリア	2004年5月24日
英国	2004年7月12日
フランス	2004年7月12日
イタリア	2004年7月12日
スペイン	2004年7月12日
アルゼンチン	2004年7月28日
ノルウェー	2004年10月15日
カナダ	2004年12月10日
コロンビア	2005年1月31日
ジャマイカ	2005年6月13日
メキシコ	2005年7月13日

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

HIV 感染症

【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
 - ・ホスアンプレナビルとして 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
 - ・ホスアンプレナビルとして 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
 - ・ホスアンプレナビルとして 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
 - ・ホスアンプレナビルとして 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

[米国における承認状況] (2017 年 12 月)

(剤形・規格) 700mg 錠、50mg/mL 経口懸濁剤

(効能・効果) HIV-1 感染症 (他の抗 HIV 薬と併用)

(用法・用量)

1. 成人

未治療患者：レクシヴァ 1,400mg を 1 日 2 回投与 (リトナビルと併用しない場合)
レクシヴァ 1,400mg 1 日 1 回をリトナビル 200mg 1 日 1 回と併用投与
レクシヴァ 1,400mg 1 日 1 回をリトナビル 100mg 1 日 1 回と併用投与
レクシヴァ 700mg 1 日 2 回をリトナビル 100mg 1 日 2 回と併用投与
PI 治療経験者：レクシヴァ 700mg 1 日 2 回をリトナビル 100mg 1 日 2 回と併用投与

2. 小児（生後 4 週以上～18 歳）

体重に応じて用量を設定する。ただし成人の用量は超えない（下表）。

レクシヴァ懸濁液をリトナビルと併用投与した、未治療の小児患者（生後 4 週以上）及び PI 治療経験のある小児患者（生後 6 カ月以上）の体重による 1 日 2 回投与における用量

体重	1 日 2 回投与における用量
< 11kg	レクシヴァ 45mg/kg + リトナビル 7mg/kg ^a
11kg - < 15kg	レクシヴァ 30mg/kg + リトナビル 3mg/kg ^a
15kg - < 20kg	レクシヴァ 23mg/kg + リトナビル 3mg/kg ^a
≥ 20kg	レクシヴァ 18mg/kg + リトナビル 3mg/kg ^a

^a リトナビルを投与した場合、レクシヴァ 700mg/リトナビル 100mg 1 日 2 回の成人用量を超えない。

あるいは、未治療の 2 歳以上の患者はレクシヴァ（リトナビルを併用投与しない）を 30mg/kg を 1 日 2 回投与することができる。

レクシヴァは妊娠 38 週以上で生まれた、生後 28 日以上の子にのみ投与することができる。

小児患者による薬物動態学的データ及び臨床データ：

- ・レクシヴァ単独又はリトナビルとの併用投与において、レクシヴァの 1 日 1 回の投与は適応外である。
- ・レクシヴァ単独又はリトナビルとの併用投与において、PI 治療経験のある生後 6 カ月未満の小児への投与は適応外である。
- ・リトナビルを併用投与しない、レクシヴァの投与において、2 歳未満の小児患者への 1 日 2 回の投与は適応外である。

その他の投与に関する注意事項

- ・リトナビルを併用投与しない場合、レクシヴァ錠 1 日 2 回 1,400mg の成人用量は、体重 47kg 以上の小児患者に投与することができる。
- ・リトナビルとの併用投与の場合、レクシヴァ錠は、体重 39kg 以上の小児患者に投与することができ、リトナビルカプセルは、体重 33kg 以上の小児患者に投与することができる。

3. 肝機能障害患者

軽度の肝障害（Child-Pugh Score：5-6）

レクシヴァをリトナビルと併用しないで投与する際には、700mg を 1 日 2 回に減量し、注意して投与すること（未治療患者）。又はレクシヴァ 700mg 1 日 2 回とリトナビル 100mg 1 日 1 回に減量し、注意して投与すること（未治療患者又は PI 治療経験者）。

中等度の肝障害（Child-Pugh Score：7-9）

レクシヴァをリトナビルと併用しないで投与する際には、700mg を 1 日 2 回に減量し、注意して投与すること（未治療患者）。又はレクシヴァ 450mg 1 日 2 回とリトナビル 100mg 1 日 1 回に減量し、注意して投与すること（未治療患者又は PI 治療経験者）。

重度の肝障害（Child-Pugh Score：10-15）

レクシヴァをリトナビルと併用しないで投与する際には、350mg を 1 日 2 回に減量し、注意して投与すること（未治療患者）。又はレクシヴァ 300mg 1 日 2 回とリトナビル 100mg 1 日 1 回に減量し、注意して投与すること（未治療患者又は PI 治療経験者）。

小児の肝機能障害患者への推奨投与量の報告はない。

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項 用法・用量に関連する使用上の注意（4）参照
 「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項（2）参照
 「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由」の項（1）参照
 「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 小児等への投与」の項参照

[英国における承認状況] (2018年10月)

(剤形・規格) Each film-coated tablet contains 700mg of fosamprenavir as fosamprenavir calcium (equivalent to approximately 600mg of amprenavir).

(効能・効果) Telzir in combination with low dose ritonavir is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) infected adults, adolescents and children of 6 years and above in combination with other antiretroviral medicinal products.

(用法・用量) Telzir tablet can be taken with or without food.

Adults

The recommended dose is 700mg fosamprenavir twice daily with 100mg ritonavir twice daily.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDAやオーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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)でアンプ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。]

	分類
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2018年12月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「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）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017 年 12 月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety, pharmacokinetic profile, virologic, and immunologic responses of LEXIVA with and without ritonavir were evaluated in protease inhibitor-naïve and-experienced HIV-1-infected pediatric subjects aged at least 4 weeks to younger than 18 years and weighing at least 3kg in 3 open-label trials.</p> <p>Treatment with LEXIVA is not recommended in protease inhibitor-experienced pediatric patients younger than 6 months. The pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy of LEXIVA in pediatric patients younger than 4 weeks have not been established. Available pharmacokinetic and clinical data do not support once-daily dosing of LEXIVA alone or in combination with ritonavir for any pediatrics or twice-daily dosing without ritonavir in pediatric patients younger than 2 years.</p>
英国の SPC (2018 年 10 月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Paediatric patients from 6 years of age</u></p> <p>The adult dose of Telzir tablet 700mg twice daily with ritonavir 100mg twice daily may be used in children weighing at least 39kg and able to swallow tablets.</p> <p>For children weighing less than 39kg, Telzir oral suspension is the recommended option for the most accurate dosing in children based on body weight (please refer to the Summary of Product Characteristics for Telzir oral suspension).</p> <p><u>Children less than 6 years of age</u></p> <p>Telzir with ritonavir is not recommended in children below 6 years due to insufficient data on pharmacokinetics, safety and antiviral response.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

<資料請求・問い合わせ先>

グラクソ・スミスクライン株式会社

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

ヴィーブヘルスケア株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1