



【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

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等についてはP6～11をご参照ください。

抗ウイルス化学療法剤 (CCR5 阻害剤)

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) | 薬価基準収載

シーエルセントリ錠 150mg

Celsentri® Tablets

一般名：マラビロク

製造販売元 (輸入)

ヴィーブヘルスケア株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

開発の経緯	4
製品特性	5
ドラッグ・インフォメーション	6
禁忌	6
組成・性状	6
有効成分に関する理化学的知見	6
効能・効果	7
用法・用量	7
使用上の注意	8
臨床成績	12
第Ⅲ相臨床試験	12
安全性	18
副作用(臨床検査値異常を含む)	18
CXCR4指向性、二重指向性および混合指向性HIV-1感染患者における安全性	22
薬物動態	23
血中濃度	23
分布	26
代謝	27
排泄	28
薬物相互作用	28
その他の薬物速度論的パラメータ	29
非臨床試験	30
薬効薬理	30
一般薬理	35
毒性試験	35
製剤学的事項/取扱い上の注意/包装/関連情報等	37
主要文献	38

90年代後半のHAART(Highly active anti-retroviral therapy)導入以来、核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、およびプロテアーゼ阻害剤の3系統の薬剤がHIV感染症に対する薬物療法を支えてきました。これら3剤以上の併用療法によりHIV感染者の生命予後は大きく改善したものの、長期に及ぶ服薬を余儀なくされるHIV感染症の治療において、耐性ウイルスの出現や、多様な副作用による忍容性の低下および併用薬との相互作用などが治療上の障害となり、さらなる新規薬剤の登場が切望されていました。

新規薬剤の開発を進める上で、HIVが宿主細胞に感染する過程を阻止する物質がHIV感染症の予防・治療に応用できるだろうと考えることは自然な着想でした。その着想が具体的な薬剤開発に結びついたきっかけは、1996年にHIVに曝露されても極めて感染が成立しにくい個体が存在することが認識され、これらの個体にはC-Cケモカイン受容体5(C-C chemokine receptor 5:CCR5)の32塩基の欠失変異があるという事実が明らかになったことからでした(CCR5Δ32 mutant)。HIVのエンベロープタンパクが細胞表面に結合するためにはCD4分子とともにCCR5が重要な役割を果たしていることが解明され、さらにCCR5遺伝子の変異型と野生型のヘテロ接合体の個体はHIVに感染するものの病勢進行が野生型のホモ接合体個体に比べて有意に遅いことが報告されました。こうしてCCR5はHIVの治療・予防薬の分子標的として、にわかに脚光を浴びることとなりました。

シーエルセントリ(一般名:マラビロク)は米国ファイザー社により開発されたCCR5を標的とする新規の抗HIV薬です。2000年から前臨床試験を、2001年には臨床第I相試験を開始し、主軸となる2つの第III相試験(A4001027試験およびA4001028試験)は2004年より実施されました。この試験により、シーエルセントリが他の抗HIV薬と併用投与しても有効かつ忍容性が良好であること、治療歴があるCCR5指向性HIV-1感染患者に対しても有用であることが確認されました。また、治療歴のある二重/混合指向性またはCXCR4指向性HIVに感染した患者を対象とした臨床試験(A4001029試験)においても忍容性は良好でした。以上の結果に基づき、2006年12月に米国食品医薬品局ならびに欧州医薬品庁に対して承認申請を行い、シーエルセントリは2007年8月に世界初のCCR5阻害剤・経口投与可能な侵入阻害剤として承認されるに至りました。2008年11月現在、米国、欧州各国をはじめ49の国と地域で承認されています。

本邦での開発にあたっては、国内臨床試験を実施せず、海外の第III相臨床試験で得られた安全性および有効性の解析結果に基づき承認申請を行い、2008年12月にCCR5指向性HIV-1感染症に対する治療薬として承認されました。

1 世界初の経口投与可能なHIV侵入阻害剤です。(P30)
 既存の経口抗HIV薬はHIVが宿主細胞内に侵入した後で作用しますが、シーエルセントリ(一般名:マラビロク)はHIVの宿主細胞内への侵入を阻害するという新規作用機序を有しています。

2 感染早期に優勢なCCR5指向性HIV-1の宿主細胞内への侵入を阻害します(in vitro)。(P30)
 シーエルセントリは宿主細胞表面のC-Cケモカイン受容体5(CCR5)に特異的に結合することで、CCR5指向性HIV-1の宿主細胞への侵入を阻害します。なお、感染早期(急性期および無症候期)に検出されるHIVのほとんどはCCR5指向性ですが、CD4陽性リンパ球数の減少に伴ってCXCR4指向性および二重/混合指向性HIVが検出される患者の割合が増加することが知られています。

3 既存の抗HIV薬に耐性のHIV感染症にもウイルス学的、免疫学的効果が期待できます。(P12)
 他の抗HIV薬による治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者を対象に実施した2つの海外臨床試験において、シーエルセントリと最適背景療法(OBT)*の併用投与を行ったところ、45%の症例で血中ウイルス量が検出限界以下(50copies/mL未満)に減少するウイルス学的効果を認めました。また、CD4陽性リンパ球数の平均増加幅は124.07/mm³であり、免疫学的効果も認められました。(いずれも投与後48週目のデータ)

4 安全性
 海外臨床試験(試験A4001027および試験A4001028)において、本剤(300mg、1日2回)とOBT*の併用投与群(n=426)でプラセボ投与群(OBT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(7.3%)、発疹(5.6%)、浮動性めまい(4.7%)、不眠症(3.3%)、便秘(3.1%)でした。[承認時] 重大な副作用^{注)}として心筋虚血、肝硬変、肝不全、肝酵素上昇、肝機能検査異常、肺炎、食道カンジダ症、胆管癌、骨転移、肝転移、腹膜転移、汎血球減少症、好中球減少症、リンパ節症、幻覚、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、白内障、呼吸窮迫、気管支痙攣、痔炎、直腸出血、筋炎、腎不全、多尿が報告されています。

注)本剤300mg、1日1回(n=414)または1日2回(n=426)とOBTの併用投与群に発現した副作用

*表現型および遺伝子型薬剤感受性試験の結果、並びに治療歴および安全性/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。

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等についてはP6~11を、副作用の詳細についてはP18~21をご参照ください。

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

2010年9月改訂(第3版、製造販売元社名変更)

禁忌

【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
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/Pfizer MVC 150

有効成分に関する理化学的知見

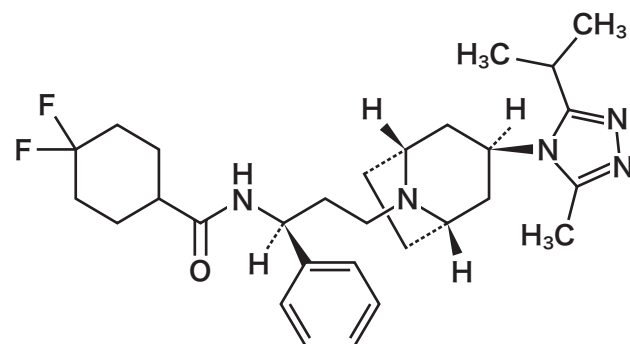
一般名: マラビロク(Maraviroc)

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: C₂₉H₄₁F₂N₅O

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(logD): 2.1(pH 7.4、1-オクタノール/水系)

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】

- (1)他の抗HIV薬にて十分な効果が期待できない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に限り使用すること。
- (2)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。
- (3)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。
- (4)抗HIV薬による治療経験のない成人HIV-1感染症及び小児HIV-1感染症に対する有効性及び安全性は確立していない。

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】

- (1)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]
- (2)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) •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、あらゆるNRTI及びenfuvirtide等のその他の併用薬	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	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。[「薬物動態」の項参照]

併用薬	クレアチニンクリアランス(CLcr)	本剤の投与間隔
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	50~80mL/min	投与間隔の調節は必要ない
	30~<50mL/min	
	<30mL/min	
ロピナビル/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、ケトコナゾール等の強力なCYP3A4阻害剤の併用時	50~80mL/min	24時間毎
	30~<50mL/min	
	<30mL/min	
サキナビル/リトナビル併用時	50~80mL/min	24時間毎
	30~<50mL/min	48時間毎
	<30mL/min	72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)

- (1) 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)
- (2) 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)
- (3) 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)
- (4) 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、治療歴のある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生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。
- (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ので、これらの炎症性の症状を評価し、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。

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 ホスアンプレナビル/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150mg 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ルン		
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150mg 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		
nefazodone		
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エファビレンツ エトラビルン	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、強力なCYP3A4阻害剤を併用せずこれらの薬剤を併用投与する場合、本剤の用量を600mg 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 フェントイン		
リファンピシン+エファビレンツ	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

海外臨床試験(試験A4001027及び試験A4001028)において、本剤(300mg、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。

(1) 重大な副作用(0.5%未満)^{注1)}

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) 肺炎、直腸出血
- 11) 筋炎
- 12) 腎不全、多尿

(2) その他の副作用^{注2)}

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
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、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	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、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
血管障害		ほてり、レイノー現象
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	口の錯感覚、口感覚鈍麻、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、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、筋痙攣、四肢痛、筋痛、肋軟骨炎、単径部腫瘍、筋緊張、筋骨格痛、ミオパシー

	2%以上	2%未満
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、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、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、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

注1) 本剤300mg、1日1回(n=414)又は1日2回(n=426)と最適背景療法の併用投与群に発現した副作用

注2) 本剤300mg、1日2回投与と最適背景療法の併用投与群(n=426)において、プラセボ投与群(最適背景療法の併用)より高頻度に発現した副作用

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1200mg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300mg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)}。

本剤は海外データに基づき承認されたため、審査に用いられた海外臨床試験の結果を紹介いたします。なお、本試験では併用薬として、日本未発売の薬剤が含まれています。

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等につきましてはP6~11をご参照ください。副作用の詳細につきましてはP18~21をご参照ください。

第Ⅲ相臨床試験³⁾

1. 試験方法

本試験は、最適背景療法(OBT)^{**}にシーエルセントリ300mg/回を標準用量^{***}として1日1回(QD)または1日2回(BID)併用投与したときの効果および安全性について、プラセボ併用投与と比較検討した試験である。ここでは、シーエルセントリの日本での用法・用量であるシーエルセントリ300mg BID+OBT、およびプラセボ+OBTのデータのみを示した。

対象: 他の抗HIV薬による治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者^{***}635例

試験方法: 第Ⅲ相臨床試験2試験における併合解析を実施した。

両試験とも、2:1の割合でシーエルセントリ300mg^{**}BID+OBT群(n=426)またはプラセボ+OBT群(n=209)に無作為に割付け、二重盲検法により投与した。

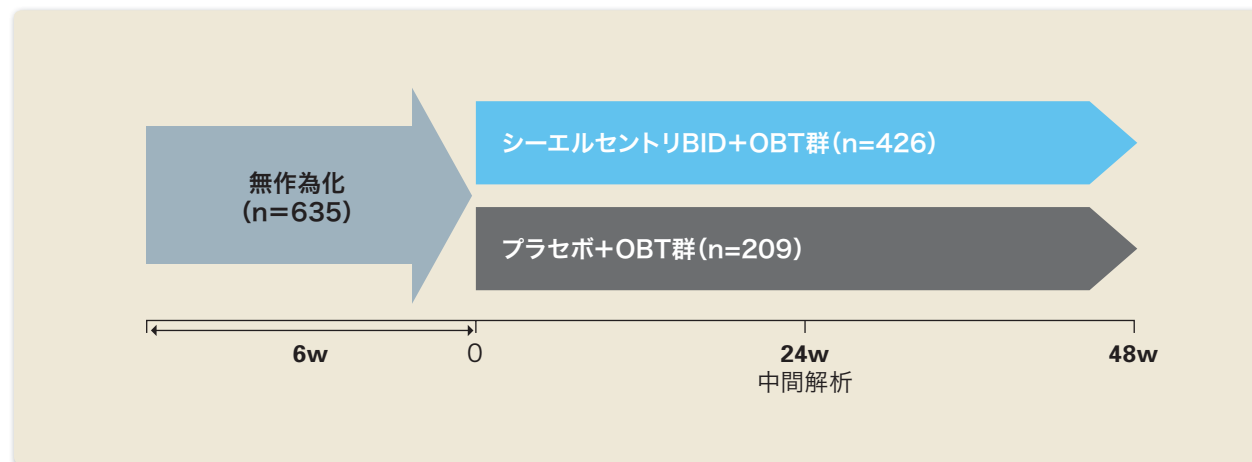
投与期間: 48週間

主要評価項目: HIV-1 RNA量の変化

副次評価項目: HIV-1 RNA量が400copies/mL未満となった症例の割合

HIV-1 RNA量が50copies/mL未満となった症例の割合

CD4陽性リンパ球数の変化 など



※最適背景療法(optimised background therapy: OBT): 薬剤耐性試験、治療歴、安全性/有害事象を考慮した3~6剤(低用量リトナビルは薬剤剤に含まない)の抗HIV薬による治療

※OBTにPIおよび/またはデラビルジンを含む場合は150mg BID

※治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者

4クラス(NRTI、NNRTI、PI、融合阻害剤(日本未発売))の抗HIV薬のうち3クラスから少なくとも1剤(PIは少なくとも2剤)を使用した治療を6か月以上行っているか、4クラスのうち3クラスの薬剤に耐性が認められており、少なくとも無作為化の4週間前まで持続的に治療を行っているにもかかわらず血中ウイルス量が5000copies/mL以上のHIV-1感染者のうち、CXCR4指向性または二重指向性ウイルスの感染の証拠がないHIV-1感染患者

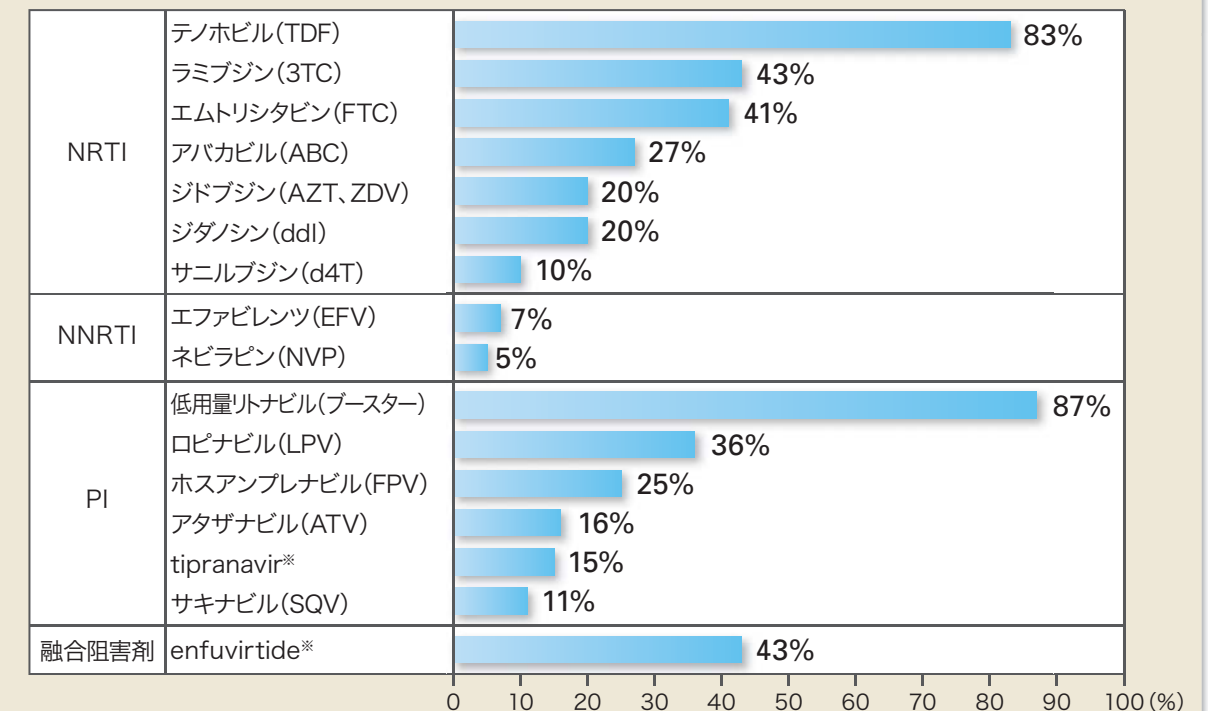
2. 患者背景

● 患者背景

項目	シーエルセントリBID+OBT群 (n=426)	プラセボ+OBT群 (n=209)
平均年齢(歳) [範囲]	46.3 [21~73]	45.7 [29~72]
男性	89.7%	88.5%
人種:白人/黒人/その他	85.2%/12%/2.8%	85.2%/12.4%/2.4%
HIV-1 RNA量(平均、log ₁₀ copies/mL)	4.85	4.86
CD4陽性リンパ球数(中央値、/mm ³) [範囲]	166.8 [2.0~820.0]	171.3 [1.0~675.0]
HIV-1 RNA量 ≥ 5.0 log ₁₀ copies/mLの例数(%)	179 (42.0%)	84 (40.2%)
CD4陽性リンパ球数 ≤ 200 /mm ³ の例数(%)	250 (58.7%)	118 (56.5%)
GSSスコア [*] 別例数(%) : 0	102 (23.9%)	50 (23.9%)
1	138 (32.4%)	54 (25.8%)
2	80 (18.8%)	41 (19.6%)
3以上	104 (24.4%)	59 (28.2%)

※GSSスコア(遺伝子型感受性スコア): 遺伝子型による感受性の認められる薬剤を合計した数

● OBTに使用した抗HIV薬の内訳



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
PI: プロテアーゼ阻害剤

※日本未発売

【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】(抜粋)

(1)CYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合には、別表(P7)を参照し、本剤の用量調整を行うこと。[「相互作用」の項参照]

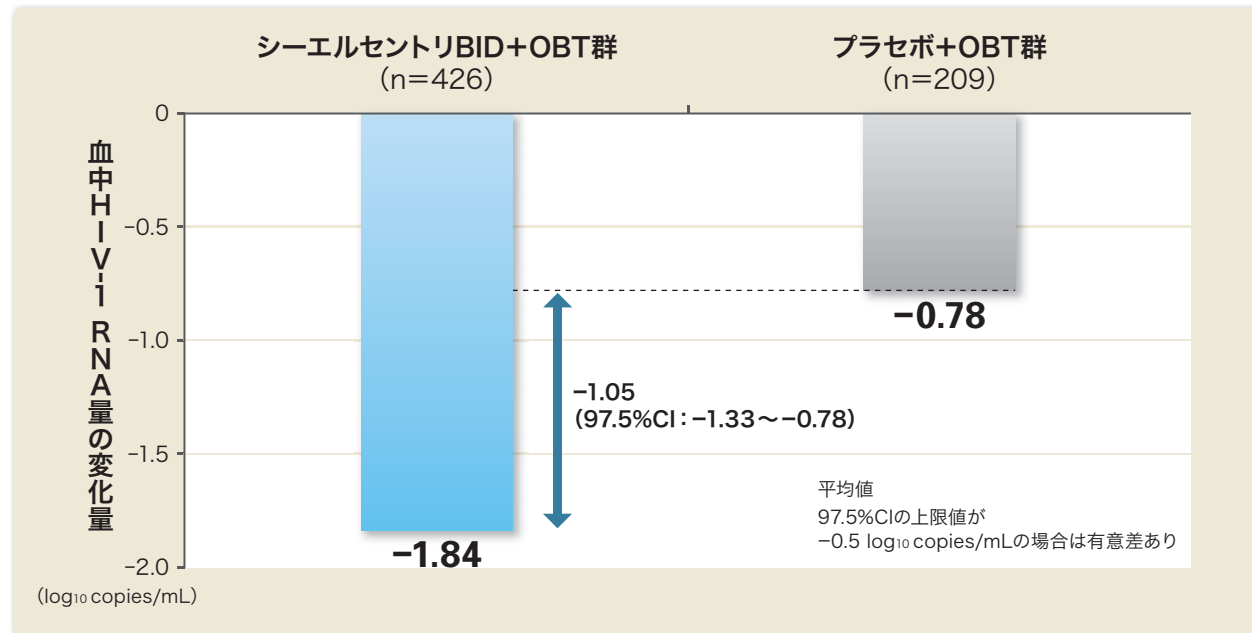
(4)併用する抗HIV薬の用法及び用量に関する情報は、それらの薬剤の添付文書を参照すること。

3. 有効性

(1) HIV-1 RNA量の変化

投与開始48週後におけるベースラインからのHIV-1 RNA量の変化量は、シーエルセントリBID+OBT群で-1.84 log₁₀ copies/mL、プラセボ+OBT群で-0.78 log₁₀ copies/mLであり、両群間の差は-1.05[97.5%信頼区間(CI) : -1.33~-0.78]であった。

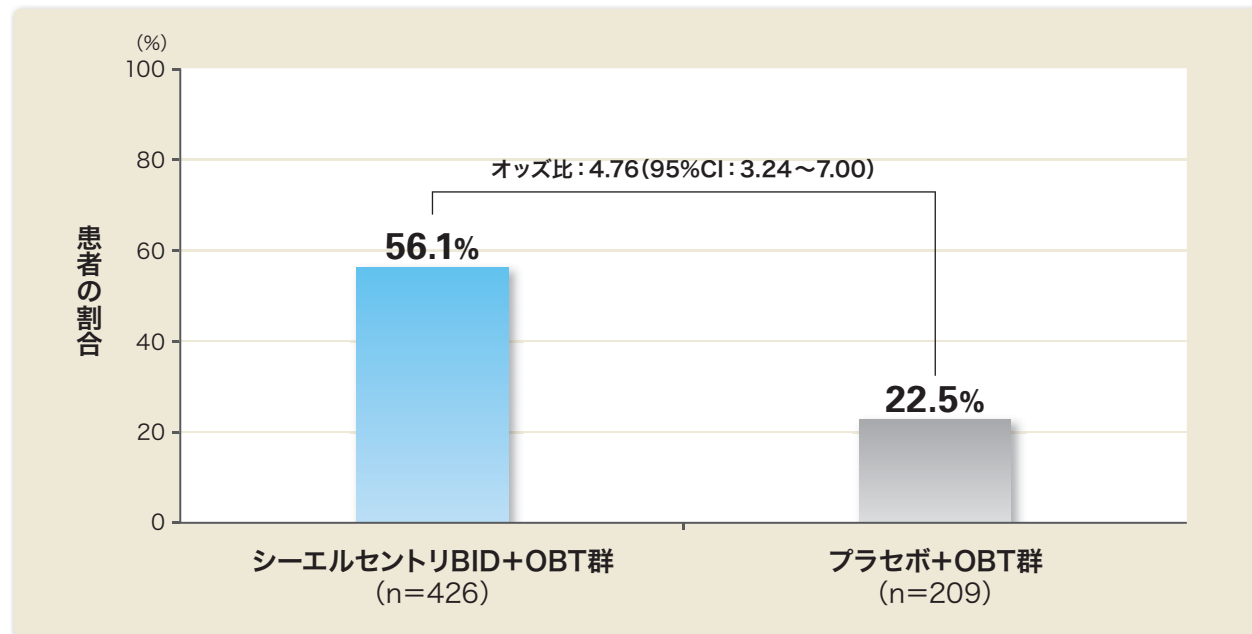
● ベースラインからのHIV-1 RNA量の変化量(投与開始48週後)



(2) HIV-1 RNA量が400copies/mL未満となった症例の割合

投与開始48週後にHIV-1 RNA量が400copies/mL未満となった症例の割合は、シーエルセントリBID+OBT群56.1%、プラセボ+OBT群22.5%であり、シーエルセントリBID+OBT群で有意に高かった(オッズ比: 4.76、95%CI: 3.24~7.00)。

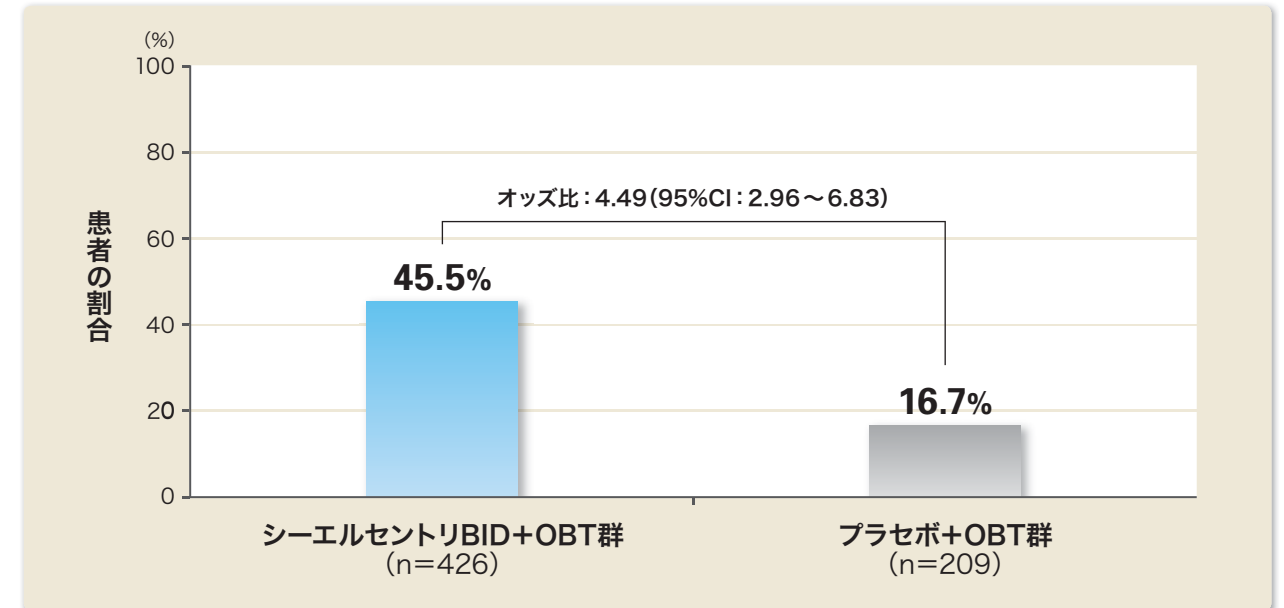
● HIV-1 RNA量が400copies/mL未満となった症例の割合(投与開始48週後)



(3) HIV-1 RNA量が50copies/mL未満となった症例の割合

投与開始48週後にHIV-1 RNA量が50copies/mL未満となった症例の割合は、シーエルセントリBID+OBT群45.5%、プラセボ+OBT群16.7%であり、シーエルセントリBID+OBT群で有意に高かった(オッズ比: 4.49、95%CI: 2.96~6.83)。

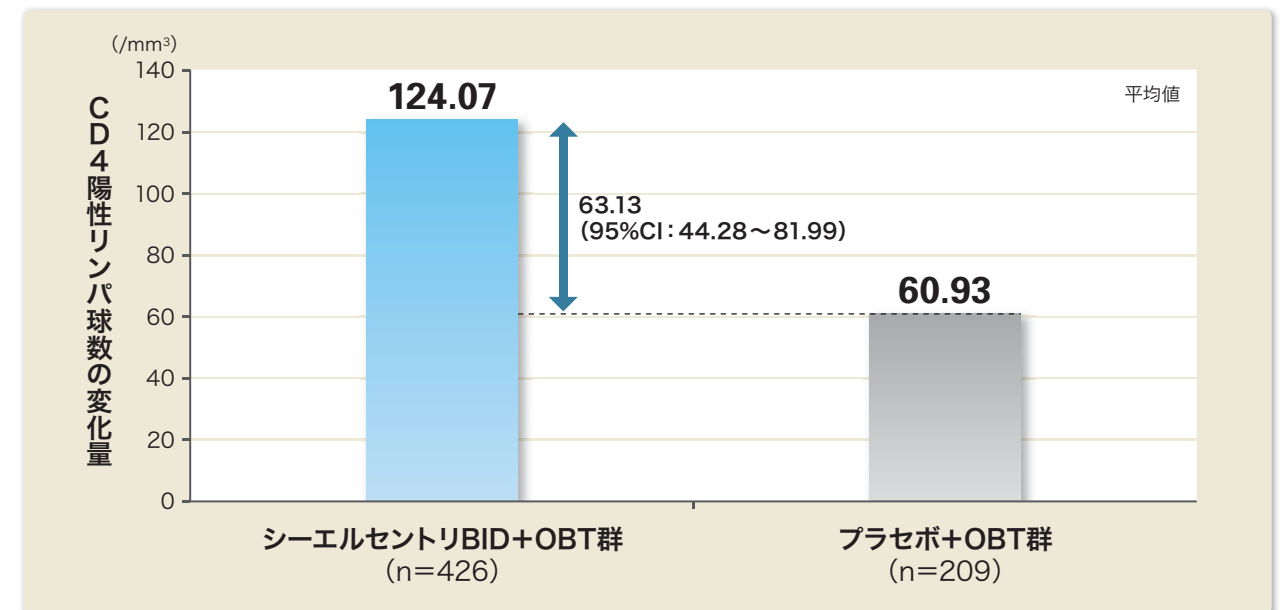
● HIV-1 RNA量が50copies/mL未満となった症例の割合(投与開始48週後)



(4) CD4陽性リンパ球数の変化

投与開始48週後におけるベースラインからのCD4陽性リンパ球数の変化量は、シーエルセントリBID+OBT群124.07/mm³、プラセボ+OBT群60.93/mm³であり、両群間の差は63.13/mm³(95%CI: 44.28~81.99)であった。

● ベースラインからのCD4陽性リンパ球数の変化量(投与開始48週後)



【用法・用量に関連する使用上の注意】(抜粋)

(1) CYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合には、別表(P7)を参照し、本剤の用量調整を行うこと。[「相互作用」の項参照]

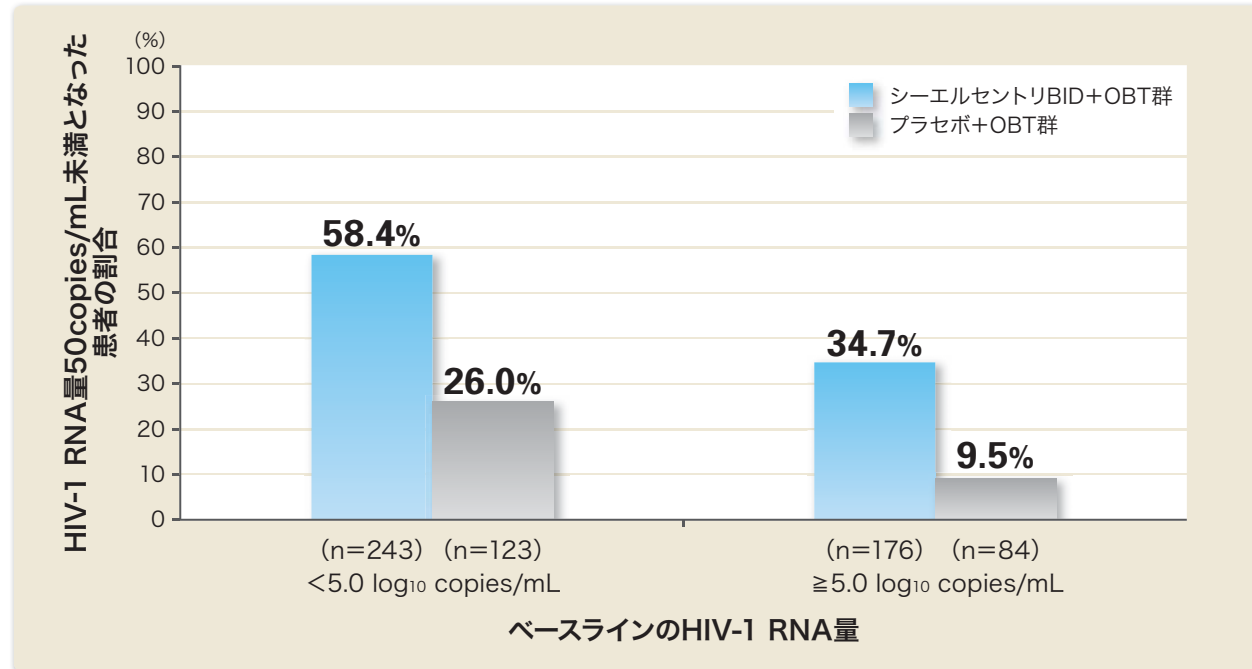
(4) 併用する抗HIV薬の用法及び用量に関する情報は、それらの薬剤の添付文書を参照すること。

(5) HIV-1 RNA量が50copies/mL未満となった患者の背景

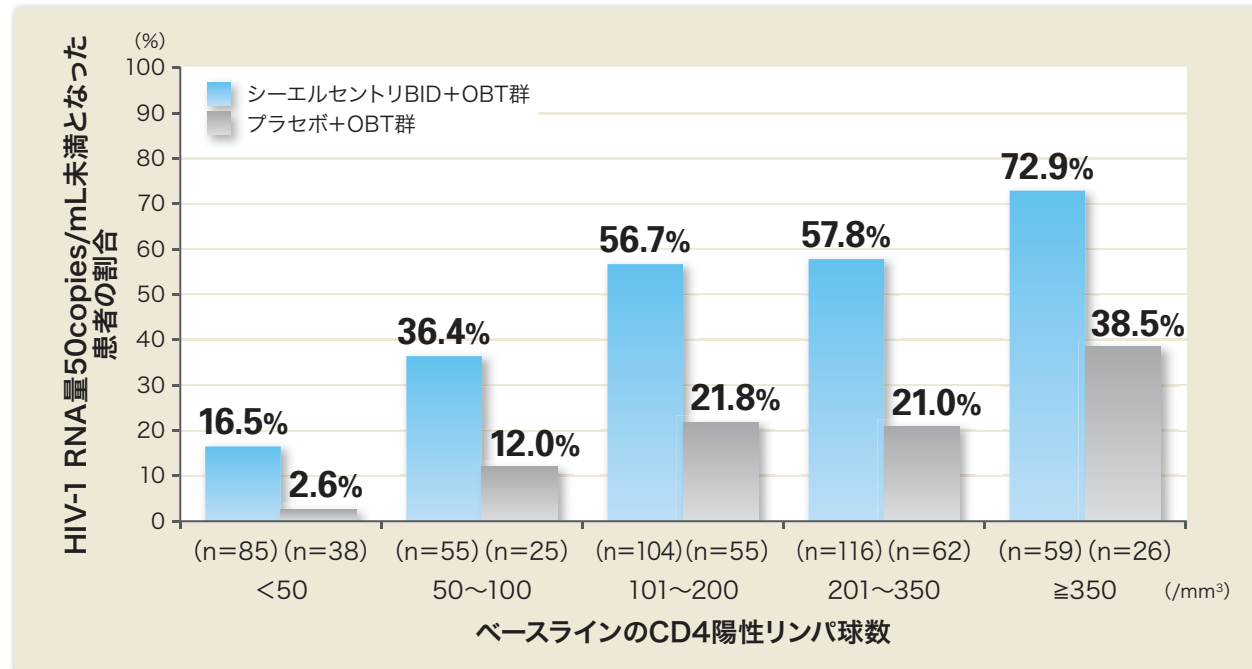
投与開始48週後の転帰をベースラインの患者背景別に検討したところ、ベースラインのHIV-1 RNA量が多い患者、CD4陽性リンパ球数が少ない患者、および感受性のある併用薬*が少ない患者では、HIV-1 RNA量が50copies/mL未満となった患者の割合が低かった。しかし、いずれの条件においても、シーエルセントリBID+OBT群におけるウイルス学的効果はプラセボ+OBT群と比べて高かった。

*遺伝子型薬剤感受性試験により感受性の確認された薬剤

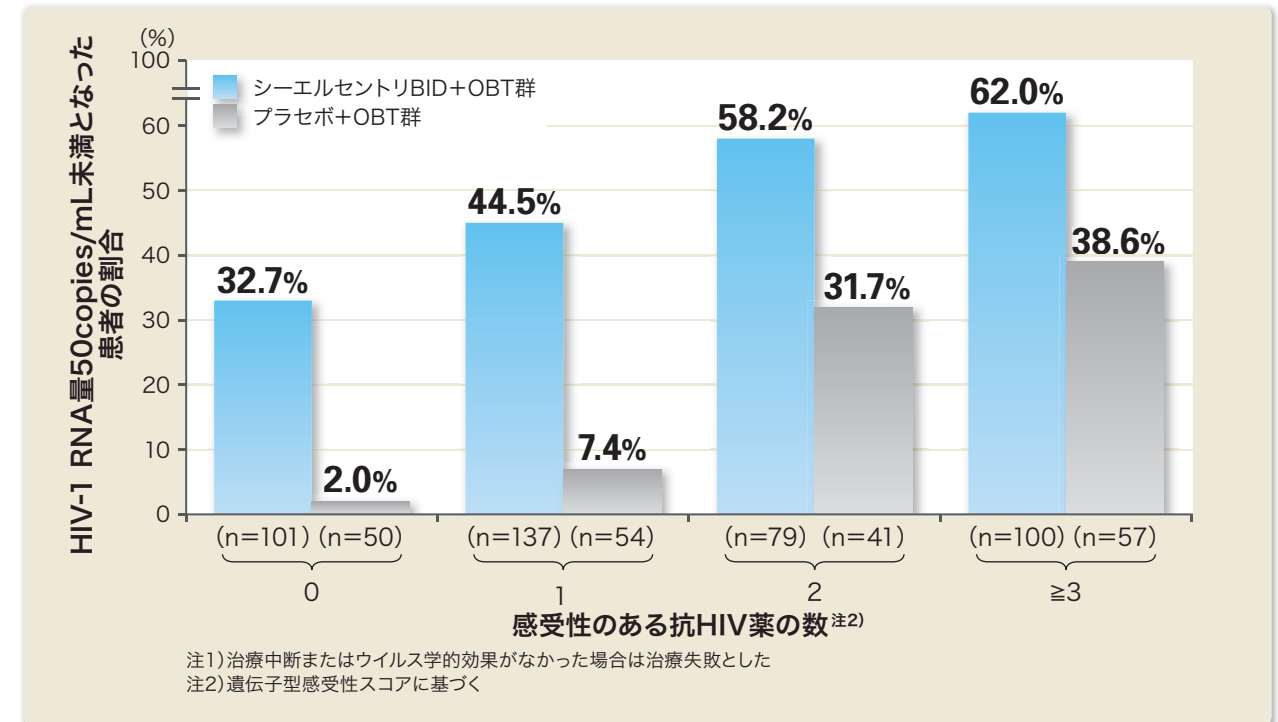
● ベースラインのHIV-1 RNA量別ウイルス学的効果(投与開始48週後)



● ベースラインのCD4陽性リンパ球数別ウイルス学的効果(投与開始48週後)



● OBTで使用した薬剤のうち感受性のある抗HIV薬の数別ウイルス学的効果(投与開始48週後)^{注1), 注2)}



4. 安全性

シーエルセントリ300mg BID+OBT群(n=426)でプラセボ+OBT群(n=209)よりも高頻度に報告された主な副作用(3%以上)は、疲労(7.3%)、発疹(5.6%)、浮動性めまい(4.7%)、不眠症(3.3%)、便秘(3.1%)であった。

また、シーエルセントリ300mg QD+OBT群(n=414)を含むシーエルセントリ投与群で認められた重大な副作用(0.5%未満)は、心筋虚血、肝硬変、肝不全、肝酵素上昇、肝機能検査異常、肺炎、食道カンジダ症、胆管癌、骨転移、肝転移、腹膜転移、汎血球減少症、好中球減少症、リンパ節症、幻覚、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、白内障、呼吸窮迫、気管支痙攣、膵炎、直腸出血、筋炎、腎不全、多尿であった。

【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】(抜粋)

(1)CYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合には、別表(P7)を参照し、本剤の用量調整を行うこと。[「相互作用」の項参照]

(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。

1. 副作用(臨床検査値異常を含む)

海外臨床試験(試験A4001027及び試験A4001028)において、本剤(300mg、1日2回)と最適背景療法(OBT)*の併用投与群(n=426)でプラセボ投与群(OBT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(7.3%)、発疹(5.6%)、浮動性めまい(4.7%)、不眠症(3.3%)、便秘(3.1%)であった。(承認時)

*: 表現型および遺伝子型薬剤感受性試験の結果、並びに治療歴および安全性/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。

● 副作用発現状況一覧表

器官分類	副作用	マラビロク 1日2回+OBT (n=426)	プラセボ (OBT) (n=209)	器官分類	副作用	マラビロク 1日2回+OBT (n=426)	プラセボ (OBT) (n=209)	
		n (%)	n (%)			n (%)	n (%)	
感染症および 寄生虫	鼻咽頭炎	2 (0.5)	0	精神障害	不眠症	14 (3.3)	4 (1.9)	
	鼻炎	0	1 (0.5)		感情障害	1 (0.2)	0	
	耳感染	1 (0.2)	0		攻撃性	0	1 (0.5)	
	皮下組織膿瘍	0	1 (0.5)		激越	1 (0.2)	1 (0.5)	
	気管支炎	0	2 (1.0)		不安	1 (0.2)	2 (1.0)	
	上気道感染	1 (0.2)	1 (0.5)		錯乱状態	0	1 (0.5)	
	尿路感染	0	1 (0.5)		気分循環性障害	1 (0.2)	0	
	感染性筋炎	1 (0.2)	0		うつ病	2 (0.5)	0	
	胃腸炎	0	1 (0.5)		失見当識	1 (0.2)	0	
	アメーバ性大腸炎	0	1 (0.5)		多幸気分	1 (0.2)	0	
	真菌感染	1 (0.2)	0		リビドー減退	1 (0.2)	0	
	口腔カンジダ症	0	1 (0.5)		気分変動	1 (0.2)	0	
	口腔真菌感染	0	1 (0.5)		神経系障害	浮動性めまい	20 (4.7)	8 (3.8)
	帯状疱疹	0	1 (0.5)			体位性めまい	1 (0.2)	2 (1.0)
	インフルエンザ	1 (0.2)	0			味覚消失	1 (0.2)	0
	ウイルス感染	1 (0.2)	0			味覚異常	9 (2.1)	2 (1.0)
	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)	胆管癌	1 (0.2)			0	傾眠	5 (1.2)
骨転移		1 (0.2)	0	嗜眠		3 (0.7)	2 (1.0)	
肝転移		1 (0.2)	0	感覚鈍麻		3 (0.7)	1 (0.5)	
腹膜転移		1 (0.2)	0	顔面神経麻痺		1 (0.2)	0	
血液および リンパ系障害	貧血	3 (0.7)	2 (1.0)	痙攣		1 (0.2)	0	
	リンパ節症	2 (0.5)	1 (0.5)	振戦		2 (0.5)	0	
	好中球減少症	1 (0.2)	1 (0.5)	末梢性ニューロパシー		5 (1.2)	1 (0.5)	
	汎血球減少症	1 (0.2)	0	多発ニューロパシー		1 (0.2)	0	
代謝および 栄養障害	食欲不振	9 (2.1)	5 (2.4)	注意力障害		3 (0.7)	3 (1.4)	
	食欲減退	8 (1.9)	4 (1.9)	異常感覚		1 (0.2)	0	
	食欲亢進	1 (0.2)	0	錯感覚		7 (1.6)	2 (1.0)	
	脱水	1 (0.2)	1 (0.5)	頭痛		30 (7.0)	21 (10.0)	
	痛風	0	1 (0.5)	失神		4 (0.9)	0	
	高血糖	2 (0.5)	0	意識消失	1 (0.2)	0		
	高脂血症	0	2 (1.0)	記憶障害	0	1 (0.5)		
	高トリグリセリド血症	3 (0.7)	0	健忘	1 (0.2)	0		
	インスリン抵抗性糖尿病	1 (0.2)	0	感覚障害	1 (0.2)	1 (0.5)		
	鉄欠乏	0	1 (0.5)	会話障害	1 (0.2)	1 (0.5)		
	多飲症	1 (0.2)	0	片頭痛	0	2 (1.0)		
精神障害	異常な夢	3 (0.7)	0	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2)	0		
	悪夢	1 (0.2)	1 (0.5)	精神運動亢進	2 (0.5)	0		
	睡眠障害	2 (0.5)	2 (1.0)	レストレスレッグス症候群	2 (0.5)	0		

器官分類	副作用	マラビロク 1日2回+OBT (n=426)	プラセボ (OBT) (n=209)	器官分類	副作用	マラビロク 1日2回+OBT (n=426)	プラセボ (OBT) (n=209)
		n (%)	n (%)			n (%)	n (%)
神経系障害	鎮静	1 (0.2)	1 (0.5)	呼吸器、胸郭 および縦隔障害	肺気腫	1 (0.2)	0
	坐骨神経痛	2 (0.5)	1 (0.5)		肺障害	1 (0.2)	0
	一過性脳虚血発作	0	1 (0.5)		ラ音	0	1 (0.5)
	三叉神経痛	1 (0.2)	0		低音性連続性ラ音	1 (0.2)	0
弱視	1 (0.2)	0	呼吸窮迫		1 (0.2)	0	
結膜炎	2 (0.5)	2 (1.0)	上気道うっ血		1 (0.2)	0	
眼障害	アレルギー性結膜炎	1 (0.2)	0	胃腸障害	口の錯感覚	2 (0.5)	0
	複視	1 (0.2)	1 (0.5)		口の感覚鈍麻	1 (0.2)	0
	眼乾燥	4 (0.9)	1 (0.5)		口唇水疱	1 (0.2)	0
	眼脂	0	1 (0.5)		口腔内潰瘍形成	2 (0.5)	0
	眼刺激	4 (0.9)	0		口唇乾燥	0	1 (0.5)
	眼痛	2 (0.5)	0		口唇のひび割れ	1 (0.2)	0
	眼充血	1 (0.2)	1 (0.5)		口内乾燥	5 (1.2)	3 (1.4)
	霧視	3 (0.7)	2 (1.0)		舌痛	1 (0.2)	0
	視力低下	0	1 (0.5)		歯痛	1 (0.2)	0
	視覚障害	0	1 (0.5)		歯の知覚過敏	1 (0.2)	1 (0.5)
	耳および 迷路障害	耳痛	1 (0.2)		0	歯肉炎	0
乗物酔い		1 (0.2)	0		嚥下障害	1 (0.2)	0
耳漏		1 (0.2)	0		嘔吐	17 (4.0)	9 (4.3)
耳鳴		1 (0.2)	2 (1.0)		悪心	50 (11.7)	25 (12.0)
鼓膜充血		1 (0.2)	0		おくび	1 (0.2)	0
回転性めまい		1 (0.2)	3 (1.4)		レッチング	1 (0.2)	0
心臓障害	第一度房室ブロック	1 (0.2)	0		胃食道逆流性疾患	4 (0.9)	0
	徐脈	1 (0.2)	0	腹部不快感	2 (0.5)	0	
	心筋虚血	1 (0.2)	0	胃不快感	0	1 (0.5)	
血管障害	頻脈	1 (0.2)	0	腹痛	11 (2.6)	3 (1.4)	
	潮紅	2 (0.5)	1 (0.5)	上腹部痛	8 (1.9)	5 (2.4)	
	ほてり	3 (0.7)	1 (0.5)	消化器痛	1 (0.2)	0	
	高血圧	3 (0.7)	2 (1.0)	腹部圧痛	0	1 (0.5)	
	起立性低血圧	2 (0.5)	1 (0.5)	腹部膨満	7 (1.6)	3 (1.4)	
	レイノー現象	1 (0.2)	0	腸憩室	0	1 (0.5)	
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	血栓性静脈炎	0	1 (0.5)	鼓腸	10 (2.3)	7 (3.3)	
	鼻閉	4 (0.9)	0	消化不良	10 (2.3)	2 (1.0)	
	鼻乾燥	1 (0.2)	0	腸間膜動脈狭窄	0	1 (0.5)	
	季節性鼻炎	1 (0.2)	0	下痢	37 (8.7)	26 (12.4)	
	鼻出血	1 (0.2)	1 (0.5)	便秘	13 (3.1)	3 (1.4)	
	気管支痙攣	1 (0.2)	0	異常便	1 (0.2)	0	
	咳嗽	9 (2.1)	1 (0.5)	白色便	1 (0.2)	0	
	咽頭紅斑	1 (0.2)	0	血便排泄	0	1 (0.5)	
	咽喉頭不快感	1 (0.2)	0	排便痛	1 (0.2)	0	
	咽喉頭疼痛	1 (0.2)	1 (0.5)	肺炎	1 (0.2)	0	
	咽喉絞扼感	1 (0.2)	0	肝胆道系障害	肝細胞融解性肝炎	0	1 (0.5)
	発声障害	1 (0.2)	0		肝硬変	1 (0.2)	0
	しゃっくり	0	3 (1.4)		肝不全	1 (0.2)	0
	呼吸困難	3 (0.7)	1 (0.5)	肝脾腫大	1 (0.2)	0	

(次ページへ続く)

● 副作用発現状況一覧表(続き)

器官分類	副作用	マラビロク 1日2回+OBT (n=426)	プラセボ (OBT) (n=209)	
		n (%)	n (%)	
肝胆道系障害	黄疸	1 (0.2)	0	
皮膚および 皮下組織障害	発疹	24 (5.6)	4 (1.9)	
	蕁麻疹	0	1 (0.5)	
	そう痒性皮疹	1 (0.2)	1 (0.5)	
	そう痒症	7 (1.6)	3 (1.4)	
	湿疹	1 (0.2)	0	
	紅斑	4 (0.9)	0	
	後天性リポストロフィー	3 (0.7)	0	
	ざ瘡	1 (0.2)	0	
	冷汗	1 (0.2)	0	
	寝汗	7 (1.6)	4 (1.9)	
	肢端皮膚炎	0	1 (0.5)	
	皮膚炎	1 (0.2)	2 (1.0)	
	皮膚乾燥	2 (0.5)	2 (1.0)	
	滴状乾癬	0	1 (0.5)	
	過角化	1 (0.2)	0	
	皮膚灼熱感	1 (0.2)	0	
	皮膚剥脱	1 (0.2)	0	
	皮膚刺激	1 (0.2)	0	
	皮膚小結節	0	1 (0.5)	
	皮膚異常臭	0	1 (0.5)	
	脂肪組織萎縮症	2 (0.5)	0	
	脂肪肥大症	3 (0.7)	0	
	顔面感覚鈍麻	0	1 (0.5)	
	爪変色	0	1 (0.5)	
	爪の障害	1 (0.2)	0	
	脱毛症	4 (0.9)	0	
	毛包炎	3 (0.7)	1 (0.5)	
	筋骨格系および 結合組織障害	関節痛	7 (1.6)	4 (1.9)
背部痛		7 (1.6)	0	
骨痛		0	1 (0.5)	
肋軟骨炎		1 (0.2)	0	
単径部腫瘍		1 (0.2)	0	
筋痙攣		6 (1.4)	2 (1.0)	
筋緊張		1 (0.2)	0	
筋力低下		0	3 (1.4)	
筋骨格系胸痛		0	1 (0.5)	
筋骨格痛		1 (0.2)	0	
筋骨格硬直		2 (0.5)	2 (1.0)	
筋痛		2 (0.5)	0	
ミオパシー		1 (0.2)	0	
四肢痛		3 (0.7)	1 (0.5)	
腎および 尿路障害		腎不全	1 (0.2)	0
		急性腎不全	0	1 (0.5)

器官分類	副作用	マラビロク 1日2回+OBT (n=426)	プラセボ (OBT) (n=209)	
		n (%)	n (%)	
腎および 尿路障害	蛋白尿	2 (0.5)	0	
	着色尿	1 (0.2)	0	
	血尿	1 (0.2)	0	
	排尿困難	1 (0.2)	1 (0.5)	
	尿意切迫	0	1 (0.5)	
	夜間頻尿	4 (0.9)	0	
	頻尿	3 (0.7)	2 (1.0)	
	多尿	3 (0.7)	2 (1.0)	
	尿失禁	1 (0.2)	0	
	生殖系および 乳房障害	乳頭痛	1 (0.2)	0
		乳房腫瘍	1 (0.2)	0
		乳房圧痛	1 (0.2)	0
骨盤痛		1 (0.2)	0	
良性前立腺肥大症		1 (0.2)	0	
勃起不全		4 (0.9)	0	
不正子宮出血		1 (0.2)	0	
会陰痛		0	1 (0.5)	
全身障害および 投与局所様態		胸部不快感	1 (0.2)	0
		脂肪織増加	1 (0.2)	0
	酩酊感	1 (0.2)	1 (0.5)	
	炎症	1 (0.2)	0	
	易刺激性	1 (0.2)	0	
	口渴	1 (0.2)	0	
	インフルエンザ様 疾患	1 (0.2)	0	
	異常感	1 (0.2)	0	
	疼痛	3 (0.7)	2 (1.0)	
	全身性浮腫	1 (0.2)	0	
	末梢性浮腫	2 (0.5)	2 (1.0)	
	無力症	5 (1.2)	1 (0.5)	
	疲労	31 (7.3)	15 (7.2)	
	倦怠感	1 (0.2)	3 (1.4)	
	悪寒	1 (0.2)	2 (1.0)	
	発熱	7 (1.6)	6 (2.9)	
	熱感	2 (0.5)	1 (0.5)	
	薬物不耐性	1 (0.2)	0	
	注射部位硬結	1 (0.2)	0	
	注射部位疼痛	1 (0.2)	0	
注射部位反応	3 (0.7)	0		
臨床検査	ALT(GPT)増加	5 (1.2)	0	
	AST(GOT)増加	8 (1.9)	0	
	γGTP増加	6 (1.4)	0	
	肝酵素上昇	3 (0.7)	1 (0.5)	
	肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.5)	

器官分類	副作用	マラビロク 1日2回+OBT (n=426)	プラセボ (OBT) (n=209)
		n (%)	n (%)
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素 増加	1 (0.2)	1 (0.5)
	血中アマラーゼ増加	0	2 (1.0)
	血中コレステロール増加	1 (0.2)	0
	血中トリグリセリド増加	3 (0.7)	1 (0.5)
	血中クレアチン増加	1 (0.2)	1 (0.5)
	血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	4 (0.9)	0
	血中クレアチニン増加	1 (0.2)	0
	血中尿酸増加	1 (0.2)	1 (0.5)
	血中ブドウ糖増加	2 (0.5)	1 (0.5)
	血中鉄減少	1 (0.2)	0
	血中カリウム減少	1 (0.2)	0
	血中カリウム増加	1 (0.2)	0
	血中甲状腺刺激 ホルモン増加	0	1 (0.5)
	遊離サイロキシン減少	0	1 (0.5)
	ヘマトクリット減少	1 (0.2)	0
	ヘモグロビン減少	1 (0.2)	0
	白血球数減少	1 (0.2)	0
	好中球数減少	1 (0.2)	0
	血小板数減少	1 (0.2)	0
	ウイルス負荷増加	2 (0.5)	0
	心電図QT延長	1 (0.2)	0
	体温上昇	1 (0.2)	0
体重減少	6 (1.4)	2 (1.0)	
体重増加	1 (0.2)	0	
傷害、中毒および 処置合併症	転倒	2 (0.5)	0
	筋損傷	1 (0.2)	0
	肋骨骨折	1 (0.2)	0
外科および 内科処置	白内障手術	0	1 (0.5)

2. CXCR4指向性、二重指向性および混合指向性HIV-1感染患者における安全性(海外データ)⁴⁾

CXCR4指向性、二重指向性および混合指向性HIV-1感染患者を対象として、OBTにシーエルセントリまたはプラセボを併用した試験における、安全性の結果を以下に示す。

●CXCR4指向性、二重指向性および混合指向性HIV-1感染患者における安全性

項目	シーエルセントリ+OBT群 (n=61)	プラセボ+OBT群 (n=62)
総治療期間(患者・年)	36	30
有害事象発現率	93%	94%
有害事象による試験中止率	3%	8%
グレード3の有害事象発現率	18%	21%
グレード4の有害事象発現率	13%	13%
重大な有害事象発現率	16%	18%
カテゴリー Cイベント*発現率	7%	3%
悪性腫瘍発現率	2%	2%
死亡率**	2%	3%

*カテゴリー Cイベント:米国疾患管理予防センター (CDC) が、1993年に公衆衛生での使用目的で発効したHIV感染症の分類のうち、従来のAIDSに相当するもの。気管支・気管・肺のカンジダ症、播種性MAC症、結核症、カポジ肉腫など25疾患が含まれる。一度カテゴリー Cに分類されたら、症状が改善してもCのままとする

**試験薬服薬中止後28日以内に報告された死亡を含む

対象: 既治療のCXCR4指向性、二重指向性および混合指向性HIV-1感染患者123例

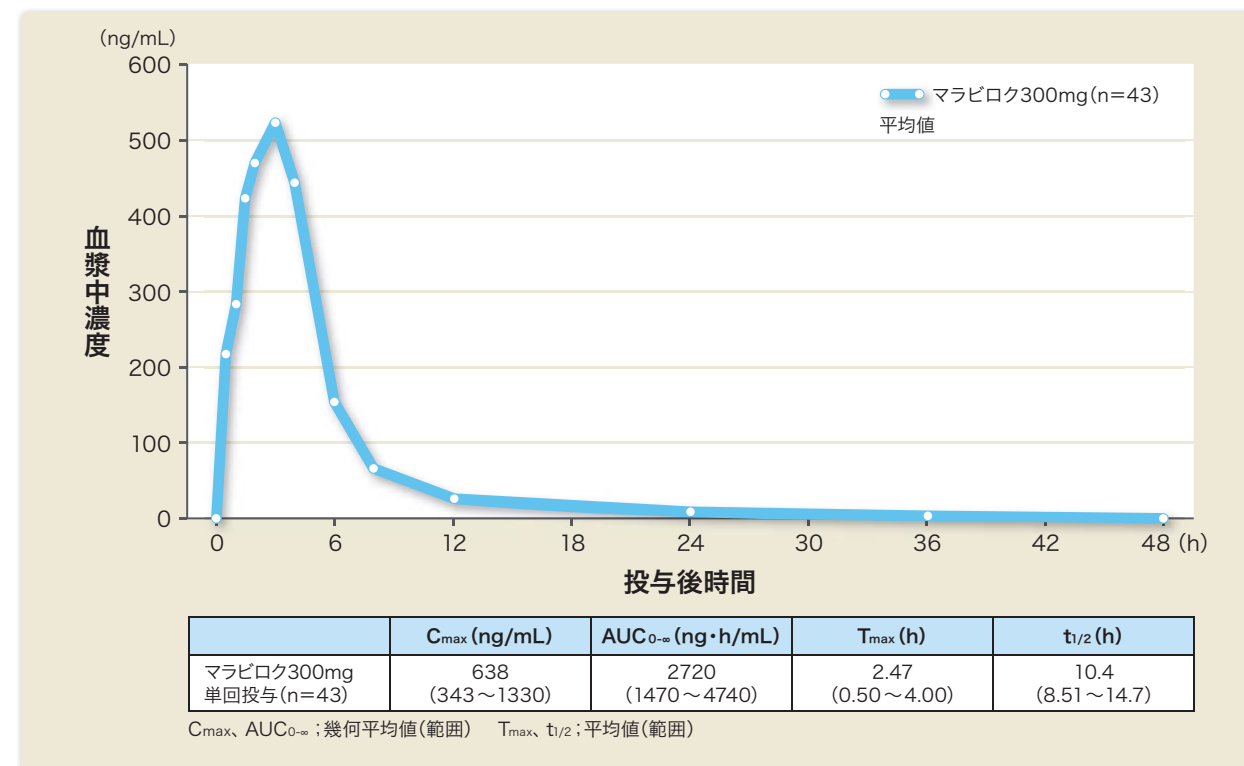
方法: OBTにシーエルセントリ300mg(OBTにPIおよび/またはデラビルジンを含む場合には1回150mg/回)またはプラセボを1日2回48週間経口投与した。

1. 血中濃度

(1) 単回投与(海外データ)⁵⁾

健康成人43例にマラビロク300mgを単回経口投与したところ、マラビロクは投与後約2.5時間でC_{max}に到達し、消失半減期は10.4時間であった。

●血中マラビロク濃度の推移(単回投与)



対象: 健康成人43例

方法: マラビロク300mg錠を空腹時単回経口投与し、マラビロクの血漿中濃度を測定した。

(2) 反復投与(海外データ)^{6), 7)}

健康成人にマラビロク300mg 1日2回を反復経口投与したところ、投与開始後7日目までに定常状態に達した。また、治療歴のあるHIV感染患者にマラビロク300mg 1日2回を反復経口投与したところ、定常状態における最高血中濃度は266ng/mL、最低血中濃度は37.2ng/mLであった。

●健康成人および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(反復投与)

	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)	300mg 1日2回	64	888	2908	43.1
無症候性HIV感染患者(第IIa相)	300mg 1日2回	8	618	2550	33.6
治療歴のあるHIV感染患者(第III相) ^{注)}	300mg 1日2回	94	266	1513	37.2
	150mg 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

平均値

【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】(抜粋)

(2)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。

(3)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。

【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。

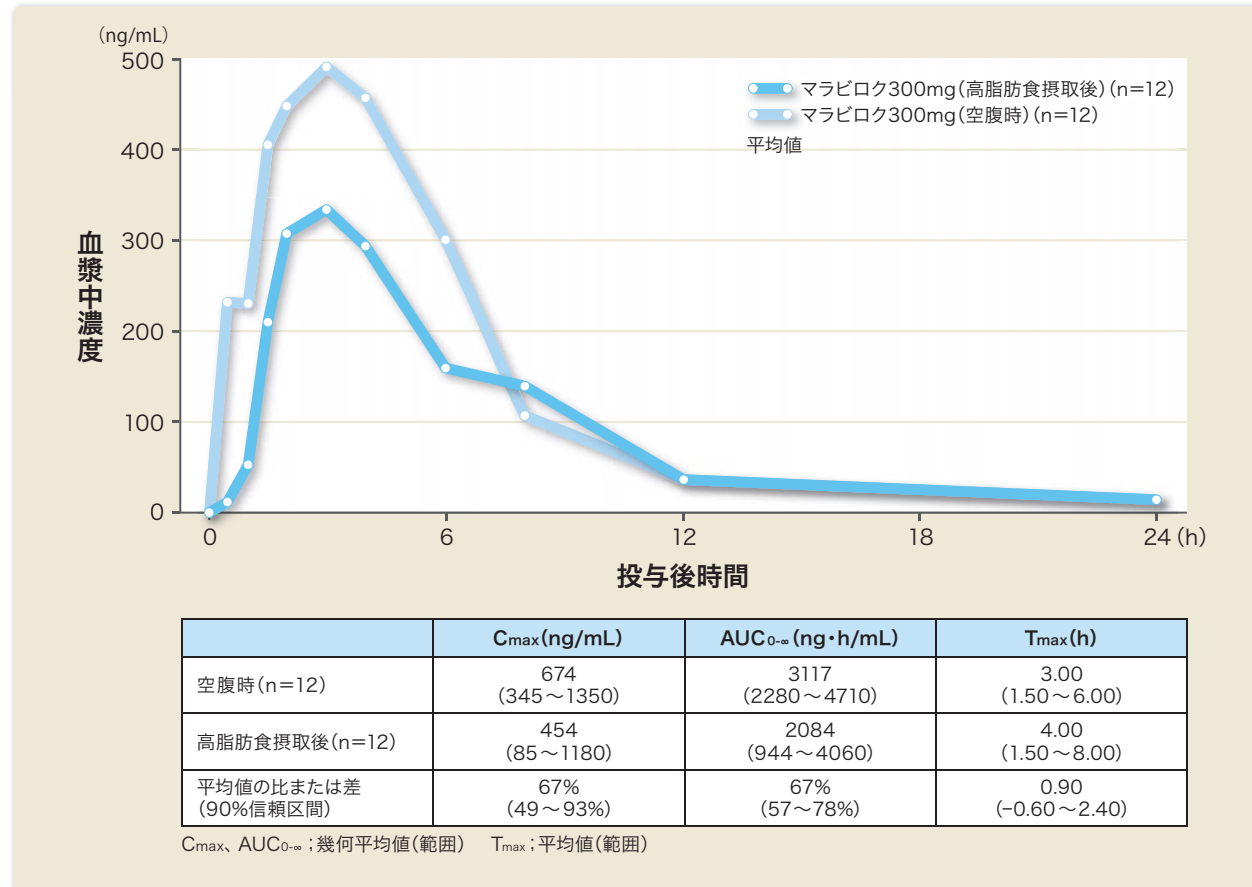
【用法・用量に関連する使用上の注意】(抜粋)

(1)CYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合には、別表(P7)を参照し、本剤の用量調整を行うこと。[「相互作用」の項参照]

(3) 食事の影響(海外データ)^{3), 8)}

健康成人にマラビロク300mgを高脂肪食(朝食)とともに経口投与したところ、空腹時と比較してマラビロクのC_{max}およびAUCは33%低下した。しかし、HIV-1感染患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験では食事制限を設定することなく有効性および安全性が示されたため、マラビロクは食事の有無にかかわらず、定められた用法および用量を投与することができると考えられた。

● 空腹時および高脂肪食摂取後における血中マラビロク濃度の推移(単回投与)



対 象: 健康成人12例

方 法: 非盲検無作為化クロスオーバー法により、一晩絶食後または高脂肪食(朝食)摂取後にマラビロク300mgを単回経口投与し、マラビロクの血漿中濃度を測定した。

(4) 肝機能障害患者(海外データ)⁹⁾

軽度または中等度の肝機能障害を有する患者(各8名)にマラビロク300mgを単回投与したところ、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}およびAUC(平均値)はそれぞれ11%および25%、中等度の肝機能障害患者ではそれぞれ32%および46%高い値を示した。なお、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。

(5) 腎機能障害患者(海外データ)

腎機能障害を有する患者におけるマラビロクの薬物動態は検討されていない。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。腎機能障害によりマラビロクの血中濃度が増加する可能性がある。

(6) 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。

(7) 年齢(海外データ)^{10), 11)}

第Ⅰ相、第Ⅱa相および第Ⅲ相臨床試験データを用いて、年齢が薬物動態に与える影響について検討したところ、年齢による影響は認められなかった(16~65歳)。

(8) 性別(海外データ)¹⁰⁾

第Ⅰ相および第Ⅱa相臨床試験データを用いて、性別が薬物動態に与える影響について検討したところ、性別による影響は認められなかった(女性:96名、全集団の23.2%)。

(9) 人種(海外データ)^{10), 12)}

第Ⅰ相および第Ⅱa相臨床試験データを用いて、アジア人(95名)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。しかし、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。

【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】(抜粋)

(3) 腎機能障害(CL_{cr}<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、別表(P7)の投与間隔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。[「薬物動態」の項参照]

【使用上の注意】(抜粋)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (2) 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)]
- (3) 腎機能障害(CL_{cr}<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)]

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、治療歴のある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。

注)エイズ臨床試験グループ(ACTG)分類

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。

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。

2. 分布

(1) 血液-脳関門通過性(海外データ、ラット)^{13), 14), 15)}

ラット(4例)にマラビロク1.3mg/kgを単回静脈内投与後、30µg/min/kgで75分間(マラビロクの分布が定常状態に達するのに十分な時間)静脈内に持続投与したところ、静注終了直後のマラビロクの平均血漿中濃度は196±34ng/mL、脳脊髄液中濃度は9.6±5.2ng/mLであった。ラットにおける血漿蛋白結合率が51%であることから、マラビロクの脳脊髄液中濃度は非結合型血漿中濃度の約10%であり、中枢神経系への移行は限られていることが示された。

ヒトにおいて、治療用量(300mg BID)投与時の定常状態のトラフ血漿中濃度は40~55ng/mLであり、ヒトにおける血漿蛋白結合率が76%、脳脊髄液中濃度が非結合型血漿中濃度の10%とすると、脳脊髄液中濃度は1.9~2.6nMと推定される。この値は、CCR5指向性ウイルスに対するマラビロクのIC₉₀値2.0nMに近い値である。よって、マラビロクの中枢神経系への移行は限られているものの、CCR5指向性HIVの細胞間伝播を防ぐ薬理的に意義のある濃度は中枢神経系内に存在するものと思われる。

(2) 胎児への移行性(ラット、ウサギ)¹⁶⁾

ラット(20例/群)およびウサギ(20例/群)を用いた胚・胎児発生試験において、母体および胎児の血漿中マラビロク濃度は用量依存的に増加し、マラビロクが胎盤を通過することが示された。

(3) 乳汁中への移行性(ラット)¹⁷⁾

ラットにおいて、乳汁への移行が報告されている。

(4) 腸管関連リンパ組織(GALT)およびその関連組織への移行性(ラット)¹³⁾

ラット(雄)に¹⁴C-マラビロク3mg/kgを単回静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーにより放射能分布を検討したところ、投与1時間後および4時間後のリンパ節の放射能濃度は血中濃度の約7倍であった。またリンパ管の最終経路である胸管の内容物(リンパおよびchyle)の放射能濃度は、投与1時間後においては血中と同等であったが、4時間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(ラット)¹³⁾

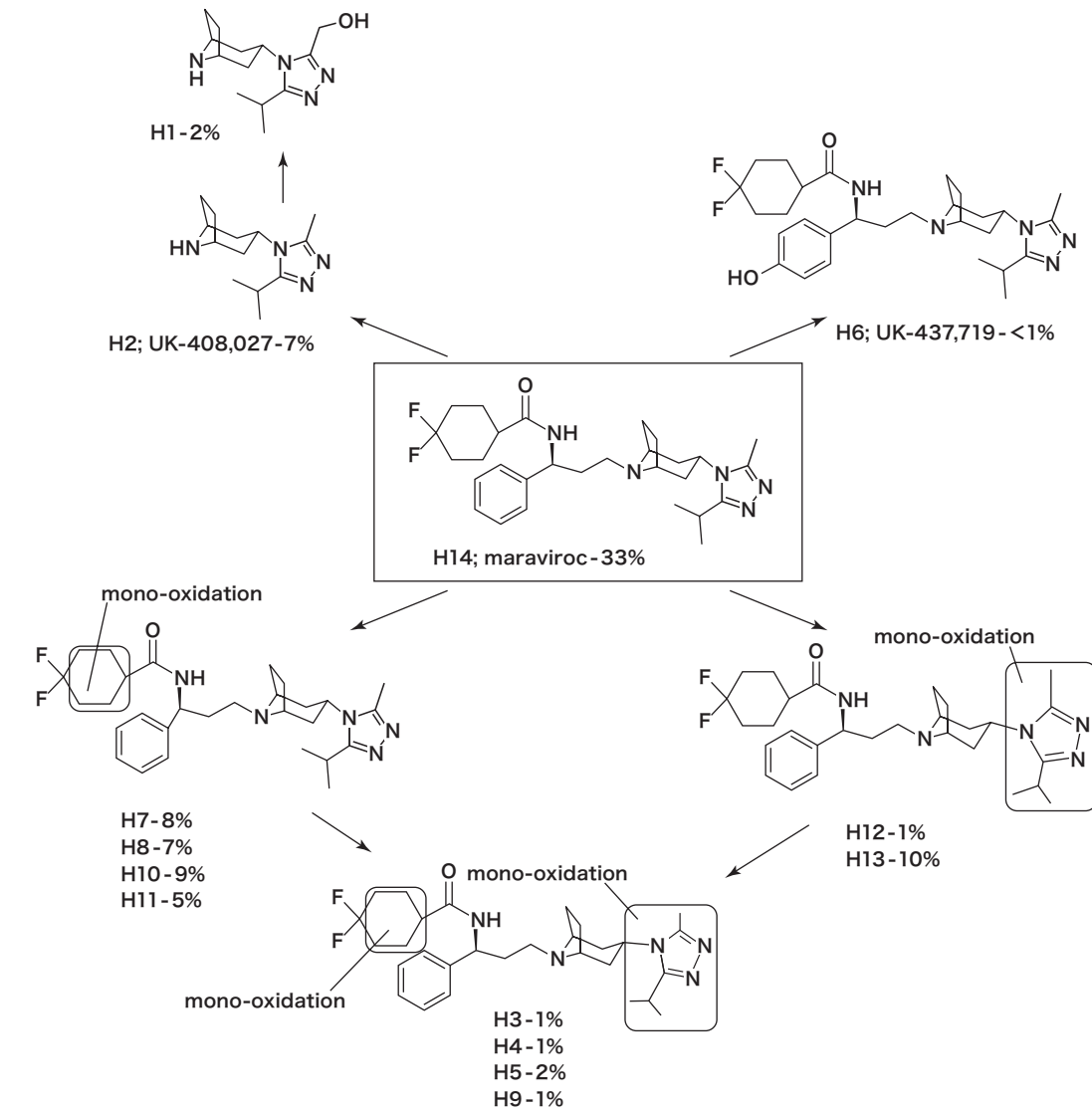
ラット(雄)に³H-マラビロク3mg/kgを単回静脈内投与し、放射能の全身組織分布を検討したところ、全ての組織で投与後速やかに放射能が検出され、投与5分後までに大抵の組織で血中と同等またはそれ以上の放射能濃度が確認された。特に膀胱、前立腺、腎臓、肝臓、精嚢、小腸および小腸内容物で高い濃度が認められた。組織中濃度は、投与1時間後には1/2~1/13まで減少したが、脳(血中濃度の約25%)を除く全ての組織で血中より高濃度であった。その後ほとんどの組織で放射能濃度は減少し、48時間後までに多くの組織で定量限界未満となった。例外として、眼では、マラビロクおよびその代謝物のメラニンに対する親和性を反映し、放射能濃度の減少は緩やかであった。組織内放射能の総曝露量においても、脳(AUC値は血中の約1/4)を除き高い組織分布が認められた。

3. 代謝

(1) 代謝部位および代謝経路(海外データ、*in vitro*)^{6), 18), 19)}

ヒトにおける試験およびヒト肝ミクロソームと発現酵素系ミ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。

● マラビロクの代謝経路



(2) 代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種(*in vitro*)¹⁹⁾

*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、およびCYP2C19の代謝への寄与は小さいことが示されている。

(3) 代謝物の活性の有無および比率(海外データ)¹⁸⁾

¹⁴C-マラビロク300mgをヒトに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。

4. 排泄(海外データ)¹⁸⁾

健康成人を対象にマラビロクを経口投与したところ、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。また、¹⁴C-マラビロク300mgを単回投与したところ、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。尿中およ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%および25% (平均値) であった。その他は代謝物として排泄された。

5. 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(海外データ)^{14), 18), 20), 21)}

マラビロクはCYP3A4および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およ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または、CYP3A4および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、およびダルナビルは、いずれもマラビロクのC_{max}およびAUCを増大させた。また、CYP3A4誘導薬剤のエファビレンツ、エトラピリンおよびリファンピシンはマラビロクのC_{max}およびAUCを低下させた。

しかし、tipranavir*/リトナビル(CYP3A4阻害および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。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)およびテノホビル(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。

*日本未発売

● 併用薬がマラビロクの薬物動態に及ぼす影響

併用薬および用量	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)および90%信頼区間(影響なし=1.00)		
			C _{max}	AUC _{tau}	C _{min}
CYP3A4または、CYP3A4およびP糖蛋白を阻害する薬剤					
ケトコナゾール400mg QD	12	100mg BID	3.38 (2.38~4.78)	5.00 (3.98~6.29)	3.75 (3.01~4.69)
リトナビル100mg BID	8	100mg 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1000mg/100mg BID	11	100mg 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400mg/100mg BID	11	300mg BID	1.97 (1.66~2.34)	3.95 (3.43~4.56)	9.24 (7.98~10.7)
アタザナビル400mg QD	12	300mg BID	2.09 (1.72~2.55)	3.57 (3.30~3.87)	4.19 (3.65~4.80)
アタザナビル/リトナビル300mg/100mg QD	12	300mg BID	2.67 (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600mg/100mg BID	12	150mg BID	2.29 (1.46~3.59)	4.05 (2.94~5.59)	8.00 (6.35~10.1)
CYP3A4または、CYP3A4およびP糖蛋白を誘導する薬剤					
エファビレンツ600mg QD	12	100mg 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200mg BID	14	300mg 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600mg QD	12	100mg BID	0.335 (0.260~0.431)	0.368 (0.328~0.413)	0.22 (0.17~0.28)
ネビラピン ^{注)} 200mg BID(+ラミブジン150mg BID、テノホビル300mg QD)	8	300mg 単回	1.54 (0.94~2.51)	1.01 (0.65~1.55)	—

注) マラビロク単独療法との比較
QD: 1日1回投与 BID: 1日2回投与

● 併用薬がマラビロクの薬物動態に及ぼす影響(続き)

併用薬および用量	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)および90%信頼区間(影響なし=1.00)		
			C _{max}	AUC _{tau}	C _{min}
CYP3A4または、CYP3A4およびP糖蛋白を阻害および誘導する薬剤					
ロピナビル/リトナビル+エファビレンツ400mg/100mg BID+600mg QD	11	300mg 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1000mg/100mg BID+600mg QD	11	100mg 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600mg/100mg BID+200mg BID	10	150mg 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500mg/200mg BID	12	150mg BID	0.86 (0.61~1.21)	1.02 (0.850~1.23)	1.80 (1.55~2.09)

QD: 1日1回投与 BID: 1日2回投与
*日本未発売

(2) マラビロクが併用薬の薬物動態に及ぼす影響(海外データ)^{6), 19), 22)}

マラビロクは、*in vitro*では臨床的に意味のある濃度でチクローム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。

マラビロクは、ジドブジン(チクロームP450以外による代謝および腎で消失)またはラミブジン(主に腎で消失)の薬物動態に影響を及ぼさなかった。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およ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。また、尿中6β-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。

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*試験およ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。

6. その他の薬物速度論的パラメータ

(1) バイオアベイラビリティ(海外データ)¹⁸⁾

マラビロク100mg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、300mgでは33%と推定されている。

(2) 分布容積(海外データ)¹⁸⁾

約194L

(3) 血漿蛋白結合率(海外データ)^{14), 23)}

マラビロクはヒト血漿蛋白と結合し(約76%)、アルブミンおよびα₁酸性糖蛋白と中等度の親和性を示す。

【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】(抜粋)

- (1) CYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合には、別表(P7)を参照し、本剤の用量調整を行うこと。[「相互作用」の項参照]
- (3) 腎機能障害(CL_{cr}<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、別表(P7)の投与間隔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。[「薬物動態」の項参照]
- (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。

薬効薬理

1. 作用機序²⁴⁾

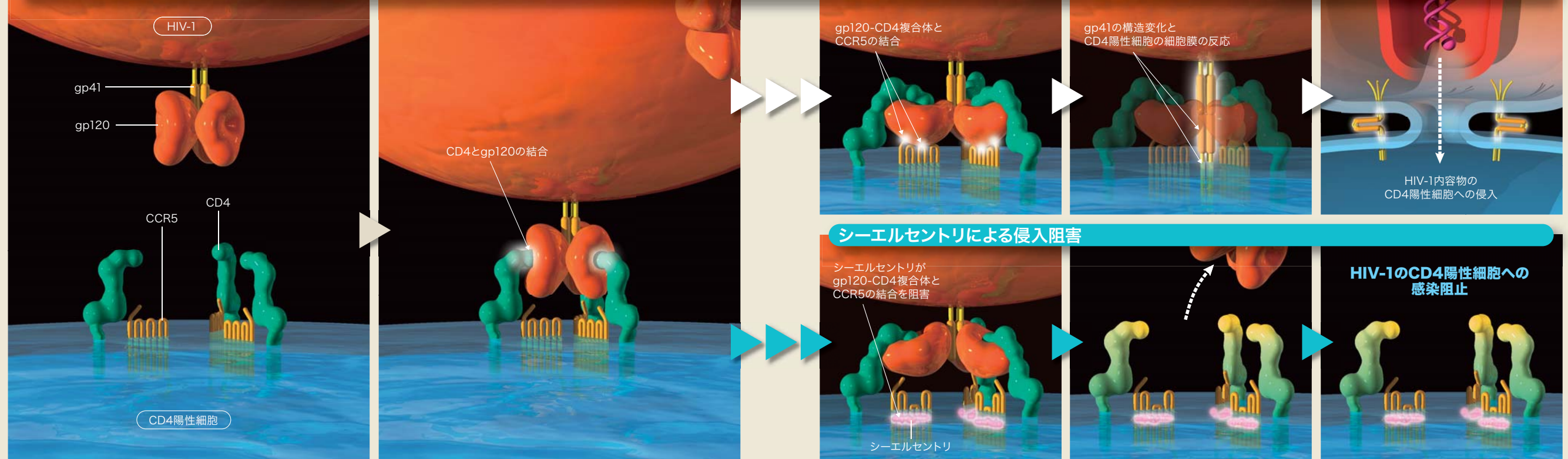
シーエルセントリは、HIVが細胞に侵入する際に利用する補受容体であるC-Cケモカイン受容体5(C-C chemokine receptor 5:CCR5)阻害剤である。

HIV-1が宿主細胞であるCD4陽性細胞に侵入する際には、まずHIV-1エンベロープ糖蛋白のgp120がCD4と結合する。続いて、gp120-CD4複合体がCD4陽性細胞の細胞膜上にあるヒトケモカイン受容体のCCR5またはCXCR4に選択的に結合し、それによってHIV-1エンベロープ糖蛋白のgp41の反応を引き起こす。その結果、HIV-1エンベロープとCD4陽性細胞の細胞膜が融合し、HIV-1内容物がCD4陽性細胞に侵入する。

シーエルセントリはCCR5に選択的に結合してその立体構造を変化させ、gp120-CD4複合体とCCR5の結合を阻害することで、CCR5指向性HIV-1の細胞内への侵入を阻害する。なお、シーエルセントリは、CXCR4指向性およびCCR5/CXCR4二重指向性HIV-1の細胞内への侵入を阻害しない。

● シーエルセントリの作用機序

HIV-1のCD4陽性細胞への侵入



監修:熊本大学大学院医学薬学研究部
血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部
教授 満屋 裕明 先生

2. 抗ウイルス作用

(1) CCR5指向性HIV-1初代臨床分離株における抗ウイルス活性(*in vitro*)²⁵⁾

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IC₉₀値の平均値は、血清補正後の非結合型濃度として0.57ng/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認められなかった。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。

*非結合型は化合物全体の54.8%と推定
注)CXCR4指向性またはCCR5/CXCR4二重指向性ウイルス

● CCR5指向性HIV-1初代臨床分離株に対するマラビロクの抗ウイルス活性

サブタイプ ^{a)} (臨床分離株数)	n ^{c)}	平均 IC ₅₀ (nM) (95% CI)	平均 IC ₅₀ (ng/mL) (95% CI)	平均 IC ₉₀ (nM) (95% CI)	平均 IC ₉₀ (ng/mL) (95% CI)
Ba-L	20	1.25 (0.81~1.93)	0.64 (0.42~0.99)	5.57 (3.98~7.78)	2.85 (2.04~4.0)
A (4)	16	0.40 (0.23~0.70)	0.21 (0.12~0.36)	1.09 (0.66~1.80)	0.56 (0.34~0.92)
B (21)	94	0.42 (0.36~0.50)	0.22 (0.18~0.26)	1.83 (1.53~2.18)	0.94 (0.78~1.12)
C (4)	20	0.69 (0.37~1.28)	0.37 (0.17~0.82)	3.02 (1.67~5.48)	1.54 (0.85~2.79)
D (4)	10	0.68 (0.39~1.19)	0.35 (0.20~0.61)	2.65 (1.72~4.07)	1.36 (0.88~2.09)
E (1)	4	0.10 (0.08~0.12)	0.05 (0.04~0.06)	0.51 (0.37~0.71)	0.26 (0.19~0.36)
F (1)	2	1.11 (0.50~2.46)	0.57 (0.26~1.26)	2.95 (0.92~9.46)	1.52 (0.47~4.86)
G (2)	14	1.11 (0.50~2.46)	0.57 (0.26~1.26)	4.44 (2.18~9.06)	2.28 (1.12~4.65)
J (2)	10	0.52 (0.18~1.47)	0.27 (0.09~0.75)	3.51 (1.25~9.85)	1.24 (0.40~3.91)
O (4)	20	0.73 (0.47~1.13)	0.37 (0.24~0.58)	1.80 (1.14~2.85)	0.92 (0.59~1.46)
全ての株	210	0.56 (0.48~0.65)	0.29 (0.25~0.33)	2.24 (1.94~2.58)	1.15 (0.99~1.32)
全ての初代臨床分離株 ^{b)} (43)	190	0.51 (0.44~0.60)	0.26 (0.23~0.31)	2.03 (1.75~2.36)	1.04 (0.90~1.22)
CXCR4指向性(4)	9	10 nM (5.13ng/mL) で効果なし			
二重指向性(2)	3	10 nM (5.13ng/mL) で効果なし			

a)英国国立生物研究所(NIBSC: National Institute for Biological Standards and Control)のAIDS Reagent Programmeの情報に基づいてサブタイプを分類した。なお、サブタイプEは、現在はCRF01_AEに再分類されている
b)CCR5指向性の実験室適応株であるBa-L株を除く
c)独立した測定数

試験方法:末梢血リンパ球にCCR5指向性の実験室適応株Ba-LおよびCCR5指向性HIV-1初代臨床分離株(43株)を感染させ、各ウイルス株についてマラビロク処理後のIC₅₀およびIC₉₀を求めた。また、抗ウイルス活性の特異性を確認するため、CXCR4指向性およびCCR5/CXCR4二重指向性HIV-1分離株(12株)についても同様の検討を行った。

(2) 種々の臨床分離株に対する抗ウイルス作用(*in vitro*)²⁵⁾

*In vitro*においてマラビロクは、系統の異なるCCR5指向性臨床分離株に対して有効性を示した。また、マラビロクは、既存のプロテアーゼ阻害剤/逆転写酵素阻害剤に耐性を示すCCR5指向性臨床分離株に対しても同様に抗ウイルス活性を示した。

● 種々の臨床分離株に対する抗ウイルス作用

臨床分離株	幾何平均、nM (ng/mL) 平均値の95% CI 範囲	IC ₅₀	IC ₉₀
全HIV-1(n=200)	1.6 (0.82) 1.5~1.7 0.3~8.9	1.6 (0.82) 1.5~1.8 0.5~6.9	13.7 (7.04) 12.3~15.1 1.0~95.5
HIV-1 サブタイプB(n=160)	1.6 (0.82) 1.3~1.9 0.3~8.9	1.6 (0.82) 1.3~1.9 0.3~8.9	14.2 (7.29) 8.8~15.6 1.0~95.5
HIV-1 非サブタイプB(n=40)	1.6 (0.82) 1.9~2.3 0.7~8.9	1.6 (0.82) 1.9~2.3 0.7~8.9	11.7 (6.01) 15.3~20.5 2.5~95.5
PI/RTI耐性HIV-1(n=100)	1.3 (0.67) 1.2~1.4 0.3~3.0	1.3 (0.67) 1.2~1.4 0.3~3.0	10.5 (5.39) 9.2~12.0 1.0~39.9
野生型HIV-1(n=100)			

試験方法:CD4およびCCR5を高頻度に発現しているU87セルラインを用いて、既存のプロテアーゼ阻害剤および逆転写酵素阻害剤に表現型感受性のHIV-1(野生株)100株および表現型耐性のHIV-1 100株に対するマラビロクの抗ウイルス作用を検討した。

(3) 他の抗HIV薬との併用下における抗ウイルス活性(*in vitro*)²⁴⁾

核酸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)、非核酸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)、または融合阻害剤(enfuvirtide*)とマラビロクを併用したところ、抗ウイルス活性に拮抗作用は認められなかった。

*日本未発売

● 他の抗HIV薬との併用下におけるマラビロクの抗ウイルス活性

併用薬	測定数	Volume(μM ² %) ^{c)}		併用効果
		相乗作用	拮抗作用	
ラミブジン(NRTI) ^{a)}	2	41	-34	相加作用
エファビレンツ(NNRTI) ^{a)}	2	63	-18	わずかな相乗作用
ネルフィナビル(PI) ^{a)}	2	74	-23	わずかな相乗作用
アバカビル(NRTI) ^{b)}	2	10.4±14.6	-0.2±0.3	相加作用
ジダノシン(NRTI) ^{b)}	2	4.0±4.6	-0.9±1.3	相加作用
エムトリシタビン(NRTI) ^{b)}	2	0.1±0.2	-1.2±1.7	相加作用
スタブジン(NNRTI) ^{b)}	2	1.6±1.5	0.0	相加作用
テノホビル(NRTI) ^{b)}	3	5.2±7.2	-8.0±13.9	相加作用
ザルシタビン(NRTI) ^{b)}	2	0.0	-4.3±1.2	相加作用
ジドブジン(NRTI) ^{b)}	2	0.1±0.1	-0.1±0.1	相加作用
デラビルジン(NNRTI) ^{b)}	2	7.1±3.4	-0.2±0.3	相加作用
エファビレンツ(NNRTI) ^{b)}	3	0.0	-4.1±4.5	相加作用
ネビラピン(NNRTI) ^{b)}	2	5.7±8.0	-3.2±2.8	相加作用
アンブレナビル(PI) ^{b)}	2	3.5±2.4	-1.6±1.4	相加作用
アタザナビル(PI) ^{b)}	2	35.4±43.2 ^{d)}	-0.2±0.3 ^{d)}	わずかな相乗作用
インジナビル(PI) ^{b)}	2	19.6±27.7 ^{e)}	-6.5±4.0 ^{e)}	相加作用
ロピナビル(PI) ^{b)}	2	12.5±17.6	-11.0±15.2	相加作用
リトナビル(PI) ^{b)}	2	0.0	-0.3±0.4	相加作用
サキナビル(PI) ^{b)}	3	10.7±12.6	-1.0±0.2	相加作用
enfuvirtide*(融合阻害剤) ^{b)}	2, 1	14.4±12.2 ^{f)}	-0.9±1.5 ^{f)}	相加作用

Volume: 平均値±標準偏差

a) HIV-1 Ba-L株を感染させた末梢血リンパ球を用いて抗ウイルス作用を計測
Volume(μM²%)による併用効果の判断基準: 強い相乗作用: >100、わずかな相乗作用: 50~100、相加作用: -50~50、わずかな拮抗作用: -100~-50、強い拮抗作用: <-100
b) HIV-1 Ba-L株を感染させたPM-1セルラインを用いて抗ウイルス作用を計測
Volume(μM²%)による併用効果の判断基準: 強い相乗作用: >100、中等度の相乗作用: 50~100、わずかな相乗作用: >25、相加作用: -25~25、わずかな拮抗作用: <-25、中等度の拮抗作用: -100~-25、強い拮抗作用: <-100
c) 2剤併用時の併用効果の解析値
d) アタザナビルの各値: 相加作用: 65.9、4.9、拮抗作用: -0.4、-0.0
e) インジナビルの各値: 相加作用: 39.2、0.0、拮抗作用: -9.3、-3.6
f) enfuvirtideの各値: 相加作用: 27.9、4.2、11.2、拮抗作用: -2.5、-0.0、-0.0
*日本未発売

試験方法: HIV-1 Ba-Lを感染させた末梢血リンパ球およびPM-1セルラインを用い、各種NRTI、NNRTI、PIおよび融合阻害剤との併用時におけるマラビロクの抗ウイルス活性について検討した。

3. 耐性(*in vitro*)^{26), 27)}

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指向性または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において、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

培養細胞を用いた系で、マラビロクは、NRTI、NNRTI、PIおよび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。一方、*in vitro*で生じたマラビロク耐性ウイルスは、enfuvirtideおよびサキナビルに対し、感受性を維持していた。

*日本未発売

<参考> 第Ⅲ相臨床試験における耐性の検討^{27), 28), 29), 30)}

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第Ⅲ相臨床試験において、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指向性または二重/混合指向性へ変化した。

なお、抗HIV薬による治療歴のない患者における指向性の変化または耐性発現に関する検討は行われていない。

1) CXCR4使用ウイルスを伴う治療の失敗

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

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。

一般薬理¹⁾

試験項目	動物種(数)	投与経路	投与量(mg/kg)	結果	
最大耐量				1000mg/kg: 軽度な影響(流涎、一過性の呼吸数増加および活動性低下) 2000mg/kg: 立毛、一過性の呼吸数増加および活動性低下、流涎、呼吸困難	
中枢神経系	一般症状・行動	ラット (2)	経口	1000, 2000	
	ベントバルビタール誘発睡眠時間への影響	マウス (20)	経口	1, 3, 10	影響なし
呼吸・循環器系	運動協調性への影響	マウス (12~20)	経口	1, 3, 10	影響なし
	動脈血pH、pO ₂ 、pCO ₂ への影響	ラット (4)	静注	1	影響なし
	血圧、心拍数への影響	イヌ (4)	経口	0.05, 0.15, 0.5, 1.5	投与10分後にわずかに有意な減少 影響なし
泌尿器系	血圧、心拍数、心電図への影響	イヌ (4)	経口	0.05, 0.15, 0.5, 1.5	影響なし
泌尿器系	尿量と尿中電解質排泄への影響	ラット (12)	経口	10, 20, 60	影響なし

毒性試験

1. 単回投与毒性試験(マウス、ラット)³¹⁾

概略の致死量 (mg/kg)	経口	静脈内
マウス ♂♀	>2000	200
ラット ♂♀	>2000	200

2. 反復投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ、サル)²⁾

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	2週間	経口	20, 200, 1000, 2000	200	1000mg/kg/日以上: 死亡もしくは瀕死期屠殺(投与14日、1000mg/kg/日で♀2/10匹、2000mg/kg/日で♀3/10匹)、白血球数増加、盲腸表層上皮の変性 2000mg/kg/日: フィブリノーゲンの増加
	1ヵ月間	経口	200, 500, 750	750	特記すべき所見なし
	3ヵ月間	経口	200, 500, 750	750	特記すべき所見なし
ラット	1ヵ月間	経口	100, 300, 1500	300	1500mg/kg/日: 下痢、体重および摂食量の減少、ALT、AST、ALPおよびGGTの増加、盲腸および結腸の拡張、肝細胞の壊死、胆管および下垂体の空胞化
	6ヵ月間	経口	30, 100, 300, 900	100	300mg/kg/日以上: ビリルビンの減少、総コレステロールおよびHDLコレステロールの増加(♀)、トリグリセリドの減少(♂)、甲状腺ホルモン(T4)の減少および甲状腺刺激ホルモンの増加(♂)、盲腸の拡張、胆管の空胞化を伴う過形成、甲状腺濾胞細胞の肥大 900mg/kg/日: 被毛(泌尿生殖器領域)の汚れ(♀)、体重の減少(♂)、GGT、ALT、総コレステロールおよびHDLコレステロールの増加、甲状腺ホルモン(T4)の減少、尿量の増加(♂)、副腎重量の増加(♂)、肝重量の増加(♀)、多核肝細胞、変異細胞集(♀)
イヌ	2週間	経口	10, 50, 250	10	50mg/kg/日以上: 嘔吐、皮膚発赤、散瞳、結膜発赤、半眼、瞬膜突出、血圧低下、QTc間隔の延長
	6ヵ月間	経口	5, 15, 40	5	15mg/kg/日以上: 嘔吐、瞬膜突出、散瞳、心拍数の増加およびQTc間隔の延長(投与1時間後) 40mg/kg/日: 半眼、結膜発赤
サル	1ヵ月間	経口	100, 200, 400, 800 (BID)	100 (BID)	200mg/kg/日以上: QTc間隔の延長(♀) 400mg/kg/日以上: 心拍数の減少、QTc間隔の延長 800mg/kg/日: 半眼、自発運動量の低下、虚脱、平衡感覚の喪失、嘔吐、白血球数の増加、血清蛋白の低下、ビリルビンおよびクレアチニンならびにASTの軽度上昇、安楽死(投与2日、全例)
	9ヵ月間	経口	30, 120, 400 (BID)	120 (BID)	400mg/kg/日: 体重の減少(♂)、半眼、自発運動量の低下/行動抑制、虚脱、嘔吐、液状便、白血球数およびヘモグロビン量ならびにヘマトクリット値の低下、トリグリセリドの増加(♂)、心拍数の減少、QTc間隔の延長、血圧の低下

BID: 1日2回投与

3. 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)¹⁶⁾

マラビロクは雄雌ラットの交配能や受胎能を低下させず、1000mg/kgまでの用量を投与した雄ラットの精子に影響を及ぼすこともなかった。

ラットおよびウサギを用いた胚・胎児発生試験において、ラット母体に対する無毒性量は300mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は1000mg/kg/日、ウサギ母体に対する無毒性量は75mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は200mg/kg/日と推察された。

ラットを用いた出生前および出生後発生試験において、高用量で投与した雄ラットでは、離乳期と成熟期の両方で自発運動の軽度亢進が認められたが、雌ラットではこのような作用は認められなかった。これらのラットで観察したその他の発達パラメータ(受胎能や生殖能など)には、母体ラットへのマラビロクの投与による影響はみられなかった。

4. その他特殊毒性³²⁾

(1) 遺伝毒性、変異原性試験(マウス、*in vitro*)

細菌を用いた復帰突然変異試験やヒトリンパ球を用いた染色体異常試験およびマウス骨髄での小核試験をはじめとする一連の試験において、マラビロクは変異原性も遺伝毒性も示さなかった。

(2) がん原性試験(マウス、ラット)

トランスジェニックマウスを用いた6か月間試験およびラットを用いた24か月間試験においてマラビロクのがん原性を検討した。マウスでは、1500mg/kg/日の投与により、統計的に有意な腫瘍発生率の上昇は報告されなかった(one-tailed Cochran-Armitage trend test, NS)。一方、ラットでは、500および900mg/kg/日群の雄、900mg/kg/日群の雌で平均体重の減少が認められた。また900mg/kg/日群で肝臓の適応性変化に関連した甲状腺腫が認められた。さらに、ラットを用いた試験では、500mg/kg/日群雌1例の胆管腫、900mg/kg/日群雄の胆管癌、皮膚基底細胞腺腫、精巢のLeydig細胞腺腫、および副甲状腺腺腫(各腫瘍2例ずつ)があったが、いずれも自然発生による偶発的なものと考えられた。

製剤学的事項

● 製剤の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C /60%RH	ポリエチレン瓶	36ヵ月	変化なし
	30°C /65%RH	ポリエチレン瓶	36ヵ月	変化なし
加速試験	40°C /75%RH	ポリエチレン瓶	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	25°C /80%RH	ポリエチレン瓶	3ヵ月	変化なし
	50°C /20%RH	ポリエチレン瓶	3ヵ月	変化なし
光安定性試験	白色蛍光灯 ^{a)} 近紫外蛍光灯 ^{b)}	—	—	変化なし

測定項目:性状(外観)、含量、類縁物質、水分

a) 総照度:120万lux・hr

b) 総近紫外放射エネルギー:200W・hr/m²

取扱い上の注意

規制区分:劇薬、処方せん医薬品^{注)}

注)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:4年(最終年月を外箱に記載)

包装

シーエルセントリ錠150mg:60錠(瓶)

関連情報

承認番号:22000AMX02448

薬価基準収載年月:2009年1月

承認年月:2008年12月

販売開始年月:2009年1月

国際誕生年月:2007年8月

再審査期間:10年(2008年12月~2018年12月)

- 承認条件:1. 本剤については、我が国において、承認後に薬物動態試験が実施されることから、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. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、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も、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。

製造販売元(輸入)

ヴィーブヘルスケア株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

文献請求先

グラクソ・スミスクライン株式会社 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL:0120-066-525(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く) FAX:0120-128-525(24時間受付)

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: 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
- 4) 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
- 5) 社内資料: 健康成人を対象とした単回経口投与試験
- 6) Abel, S. et al.: Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) :5, 2008
- 7) 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
- 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: 健康成人及び肝障害患者を対象とした薬物動態試験
- 10) 社内資料: 母集団薬物動態の検討
- 11) 社内資料: 薬物動態に及ぼす年齢の影響
- 12) 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
- 13) Walker, D. K. et al.: Xenobiotica 38(10) :1330, 2008
- 14) Walker, D. K. et al.: Drug Metab Dispos 33(4) :587, 2005
- 15) Fadel, H. et al.: Drugs Today(Barc) 43(11) :749, 2007
- 16) 社内資料: 生殖発生毒性試験
- 17) 社内資料: 乳汁中への移行性
- 18) Abel, S. et al.: Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) :60, 2008
- 19) Hyland, R. et al.: Br J Clin Pharmacol 66(4) :498, 2008
- 20) Abel, S. et al.: Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) :47, 2008
- 21) 社内資料: 薬物相互作用の検討
- 22) Abel, S. et al.: Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) :19, 2008
- 23) 社内資料: 蛋白結合に関する検討
- 24) Dorr, P. et al.: Antimicrob Agents Chemother 49(11) :4721, 2005
- 25) 社内資料: HIV-1初代臨床分離株に対する抗ウイルス活性
- 26) Westby, M. et al.: J Virol 81(5) :2359, 2007
- 27) 社内資料: 耐性及び指向性変化のメカニズムの検討
- 28) 社内資料: 治療失敗例における指向性の検討
- 29) 社内資料: 治療失敗例における感受性の検討
- 30) 社内資料: 治療失敗例におけるCCR5指向性ウイルスの検討
- 31) 社内資料: 単回投与毒性試験
- 32) 社内資料: その他の特殊毒性