

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領2008に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

## レクシヴァ<sup>®</sup>錠700

### Lexiva<sup>®</sup> 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、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せん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	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（9：00～18：00／土日祝日及び当社休業日を除く） FAX 0120-128-525（24時間受付）

本 I F は、2011年2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.info.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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

### 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。
- ② IF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]

- ① IF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。
- ② IF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2008」（以下、「IF 記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008年9月)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の特徴及び有用性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 2
  - (1) 和 名 ..... 2
  - (2) 洋 名 ..... 2
  - (3) 名称の由来 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
  - (1) 和 名 (命名法) ..... 2
  - (2) 洋 名 (命名法) ..... 2
  - (3) ステム ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名 (命名法) ..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 2
7. CAS登録番号 ..... 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 4
  - (1) 外観・性状 ..... 4
  - (2) 溶解性 ..... 4
  - (3) 吸湿性 ..... 4
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 ..... 4
  - (5) 酸塩基解離定数 ..... 4
  - (6) 分配係数 ..... 4
  - (7) その他の主な示性値 ..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 4
3. 有効成分の確認試験法 ..... 4
4. 有効成分の定量法 ..... 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 ..... 5
  - (1) 剤形の区別、規格及び性状 ..... 5
  - (2) 製剤の物性 ..... 5
  - (3) 識別コード ..... 5
  - (4) pH、浸透圧比、粘度、無菌の旨及び安定な pH 域等 ..... 5
2. 製剤の組成 ..... 5
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 ..... 5
  - (2) 添加物 ..... 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 5
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) ..... 5
7. 溶出性 ..... 5
8. 生物学的試験法 ..... 6

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 6
11. 力価 ..... 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 6
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ..... 6
14. その他 ..... 6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 7
2. 用法及び用量 ..... 7
3. 臨床成績 ..... 9
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 9
  - (2) 臨床効果 ..... 9
  - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 ..... 12
  - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 ..... 12
  - (5) 検証的試験 ..... 12
  - (6) 治療的使用 ..... 12

## 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 ..... 13
2. 薬理作用 ..... 13
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 13
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 13
  - (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 14

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 15
  - (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 15
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 15
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 15
  - (4) 中毒域 ..... 17
  - (5) 食事・併用薬の影響 ..... 17
  - (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変動要因 ..... 17
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 18
  - (1) コンパートメントモデル ..... 18
  - (2) 吸収速度定数 ..... 18
  - (3) バイオアベイラビリティ ..... 18
  - (4) 消失速度定数 ..... 18
  - (5) クリアランス ..... 18
  - (6) 分布容積 ..... 18
  - (7) 血漿蛋白結合率 ..... 18
3. 吸 収 ..... 18
4. 分 布 ..... 18
  - (1) 血液-脳関門通過性 ..... 18
  - (2) 血液-胎盤関門通過性 ..... 18
  - (3) 乳汁への移行性 ..... 18

(4) 髄液への移行性	19
(5) その他の組織への移行性	19
5. 代謝	19
(1) 代謝部位及び代謝経路	19
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	19
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19
(4) 代謝物の活性の有無	19
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	19
6. 排泄	19
(1) 排泄部位及び経路	19
(2) 排泄率	19
(3) 排泄速度	20
7. 透析等による除去率	20

## 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	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由	22
4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由	22
5. 慎重投与内容とその理由	22
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	23
7. 相互作用	24
(1) 併用禁忌とその理由	24
(2) 併用注意とその理由	25
8. 副作用	33
(1) 副作用の概要	33
(2) 重大な副作用と初期症状	33
(3) その他の副作用	34
(4) 項目別副作用発生頻度及び臨床 検査値異常一覧	35
(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	38
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	38
9. 高齢者への投与	38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
11. 小児等への投与	38
12. 臨床検査値結果に及ぼす影響	38
13. 過量投与	38
14. 適用上の注意	39
15. その他の注意	39

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	40
---------	----

(1) 薬効薬理試験	40
(2) 副次的薬理試験	40
(3) 安全性薬理試験	40
(4) その他の薬理試験	40
2. 毒性	40
(1) 単回投与毒性試験	40
(2) 反復投与毒性試験	40
(3) 生殖発生毒性試験	40
(4) その他の特殊毒性	41

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	42
2. 有効期間又は使用期限	42
3. 貯法・保存条件	42
4. 薬剤取扱い上の注意点	42
(1) 薬局での取り扱いについて	42
(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意 すべき必須事項等)	42
5. 承認条件等	42
6. 包装	42
7. 容器の材質	42
8. 同一成分・同効薬	42
9. 国際誕生年月	43
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
11. 薬価基準収載年月日	43
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	43
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	43
14. 再審査期間	43
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	43
16. 各種コード	43
17. 保険給付上の注意	43

## XI. 文献

1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	44

## XII. 参考資料

主な外国での承認状況	45
------------	----

# 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って、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）<sup>1)</sup>や、厚生労働科学研究班の抗HIV治療ガイドライン<sup>2)</sup>、HIV感染症「治療の手引き」〈第13版〉（2009.12発行）<sup>3)</sup>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。

本剤は国内における臨床試験は実施しておらず、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、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）上昇があらわれることがある。

## 2. 製品の特徴及び有用性

- (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。
- (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錠または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。
- (3) 本剤単独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うために、抗HIV療法で重要とされている服薬アドヒアランス<sup>注)</sup>（コンプライアンス）の向上が期待できる。
- (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において、本剤単独もしくは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。
- (5) 海外で実施されたHIV感染症を対象とした臨床試験において、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。

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® Tablets 700

(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)

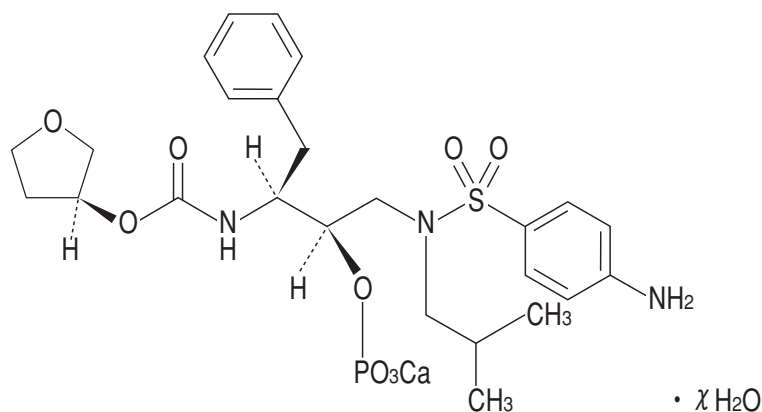
(2) 洋名 (命名法)

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

### 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-(phosphonatoxy)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

$pK_{a1} = 1.4$

$pK_{a2} = 1.6$

$pK_{a3} = 6.3$

$pK_{a4} = 11.4$

(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(℃)	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 <sup>2</sup>	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



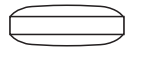
液体クロマトグラフ法

## Ⅳ. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

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

販売名	表	裏	側面	重量
レクシヴァ錠700	 長径：20.5mm 短径：9.5mm		 厚さ：7.4mm	1,174mg

#### (2) 製剤の物性

#### (3) 識別コード

錠剤表 GX LL7

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、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. 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(℃)	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、全て85%以上であった。

#### IV. 製剤に関する項目

### 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法

### 11. 力価

該当しない

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

### 13. 治療上注意が必要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

#### 効能又は効果に関連する使用上の注意

- (1) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、他の抗HIV薬と併用すること。
- (2) 無症候性HIV感染症に関する治療開始については、CD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量が指標とされている。よって、本剤の使用にあたっては、患者のCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認するとともに、最新のガイドライン<sup>1), 2), 3)</sup>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（NRTI 2剤+PI 1剤～2剤又はNRTI 2剤+NNRTI 1剤又はNRTI 3剤）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<sup>1), 2), 4)</sup>、又は「治療の手引き」<sup>3)</sup>を参照のこと。
- (2) 米国のHIV感染症治療ガイドライン（DHHS）<sup>1)</sup>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<sup>1), 2), 4)</sup>、又は「治療の手引き」<sup>3)</sup>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1,400mg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1,400mg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

#### 用法及び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1,400mg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

## V. 治療に関する項目

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（NRTI 2剤+PI 1剤～2剤又はNRTI 2剤+NNRTI 1剤又はNRTI 3剤）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/mm<sup>3</sup>（2-1,171cells/mm<sup>3</sup>）、HIV RNA量：4.14 log<sub>10</sub>copies/mL（1.69～6.41 log<sub>10</sub>copies/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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>はわずかに高く（それぞれ17%及び22%高い）、C<sub>τ</sub>は同様であった。

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

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<sub>0-∞</sub>（25.76 μg・h/mL）は、健康成人（12.00 μg・h/mL）と比較して有意に高値を示した。また、重度の肝硬変患者のAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>（AUC<sub>0-∞</sub>：38.66 μg・h/mL、C<sub>max</sub>：9.43 μg/mL）は、健康成人（AUC<sub>0-∞</sub>：12.00 μg・h/mL、C<sub>max</sub>：4.90 μg/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. (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（2009年4月以降承認品目）

該当しない

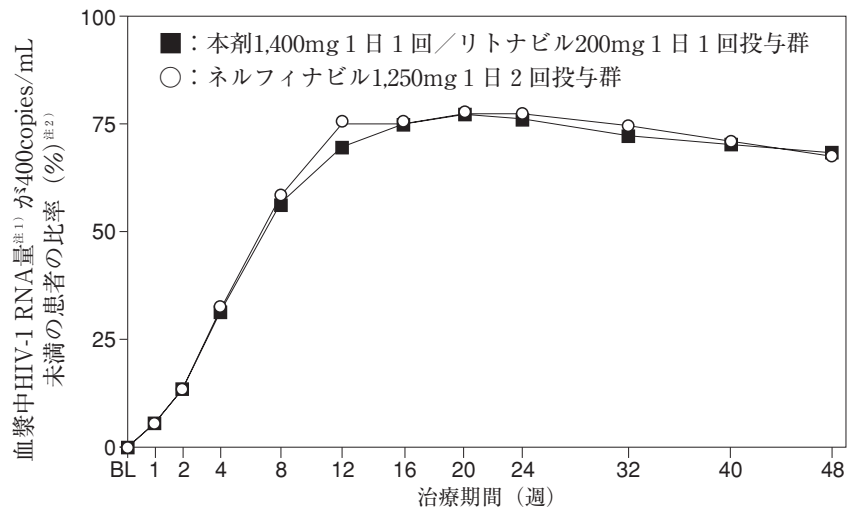
#### (2) 臨床効果 <外国人における成績>

[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<sup>3</sup>、ネルフィナビル群で207cells/mm<sup>3</sup>であった。

## V. 治療に関する項目



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

図 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。

表 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)
レスポンド率 <sup>注1)</sup>	69% (58%)	68% (55%)
ウイルス学的な治療失敗 <sup>注2)</sup>	6%	16%
死亡	1%	0%
有害事象による中止	9%	6%
その他の理由による中止 <sup>注3)</sup>	15%	10%

(n = Intent-to-treat-analysis)

注1) 血漿中HIV-1 RNA量が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、プロトコール違反、データ欠測等

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

ウイルス学的な治療失敗を伴う HIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験 (2種類以下) がある患者315例を対象とした無作為オープン比較試験において、本剤700mg 1日2回/リトナビル100mg 1日2回投与群107例、本剤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/mm<sup>3</sup>、61cells/mm<sup>3</sup>、91cells/mm<sup>3</sup>であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表に示した。

表 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)
レスポンド <sup>注1)</sup>	58% (46%)	50% (37%)	61% (50%)
ウイルス学的な治療失敗 <sup>注2)</sup>	29%	41%	27%
死亡	< 1%	0%	0%
有害事象による中止	5%	2%	7%
その他の理由による中止 <sup>注3)</sup>	9%	8%	5%

(n = Intent-to-treat-analysis)

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

注2) リバウンドを起こした患者、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-1 RNA量が検出限界未満（400copies/mL未満）の患者の比率は本剤投与群で66%、ネルフィナビル投与群で52%であった。血漿中HIV-1 RNA量が $\leq 50$ copies/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/mm<sup>3</sup>、ネルフィナビル群で216cells/mm<sup>3</sup>であった。

なお、本試験における試験成績の要約を表に示した。

表 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 <sup>注1)</sup>	66% (57%)	52% (42%)
ウイルス学的な治療失敗 <sup>注2)</sup>	19%	32%
症状の進行	1%	1%
死亡	0%	1%
有害事象による中止	4%	2%
その他の理由による中止 <sup>注3)</sup>	10%	10%

(n = Intent-to-treat-analysis)

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

注2) リバウンドを起こした患者、48週を通じて血漿中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

## V. 治療に関する項目

プロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者で43%であった（APV20003での成績）。

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

### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

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：用量反応探索試験

該当資料なし

### (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

「V. 治療に関する項目3. (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）

該当資料なし

#### 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、フマル酸 テノホビル ジソプロキシル、エムトリシタビン

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

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 メキル酸塩、リトナビル、メキル酸 ネルフィナビル、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

インテグラーゼ阻害薬：ラルテグラビル カリウム

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<sup>5)</sup>

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<sup>6)</sup>

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、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 80nM 及び 340nM であった。また、末梢血白血球における臨床分離 HIV-1 の複製を IC<sub>50</sub> 値 12～19nM で抑制した。

アンプレナビルは、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<sup>7), 8), 9)</sup>

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 IC<sub>50</sub> 値は 10 倍以上上昇する<sup>7)</sup>。また、この変異ウイルスをサキナビルの存在下で培養すると I47V の変異が消失し、サキナビルに対する耐性を獲得すると共にアンプレナビルに対する感受性が回復した<sup>8)</sup>。一方、インジナビル、ネルフィナビルあるいはリトナビルの存在下ではそれぞれに特有の変異が出現し、2 剤に耐性を示すようになる。また、*in vitro* では I54M、V32I + I47V 及び I84V の変異も同定されている。

HIV プロテアーゼ阻害剤（PI）未治療患者において、NRTI であるアバカビル及びラミブジンの治療下でホスアン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、NRTI 2 剤の治療下でネルフィナビルを投与すると 31%（17/54 例）にネルフィナビル耐性 HIV が発現したのに対して、ホスアンプレナビル/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

## VI. 薬効薬理に関する項目

可能性が示唆されている<sup>9)</sup>。

### 3. 交差耐性

アンブレナビルによって発現する変異の組み合わせはアンブレナビルに特有であり、他のPIではみられない。これらの変異HIVはリトナビルに対しては多少の交差耐性を示すものの、サキナビル、インジナビル及びネルフィナビルに対する感受性は変化しない。

PI既治療患者から分離したHIV中の耐性HIVの割合は、アンブレナビルが15%であり最も低かった(ロピナビル22%、サキナビル25%、インジナビル30%、リトナビル35%、ネルフィナビル55%)。また、PIに対して交差耐性を示す変異HIVの74%(322/433株)がアンブレナビルに感受性を示した。アンブレナビルに対する交差耐性に関連する主な変異としてはI84V+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<sup>10)</sup>

PI 治療未経験者の HIV に対する アンプレナビルの IC<sub>50</sub> 値 (0.146 μg/mL)

PI 治療経験者の HIV に対する アンプレナビルの IC<sub>50</sub> 値 (0.90 μg/mL)

#### (2) 最高血中濃度到達時間

次項を参照

#### (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。

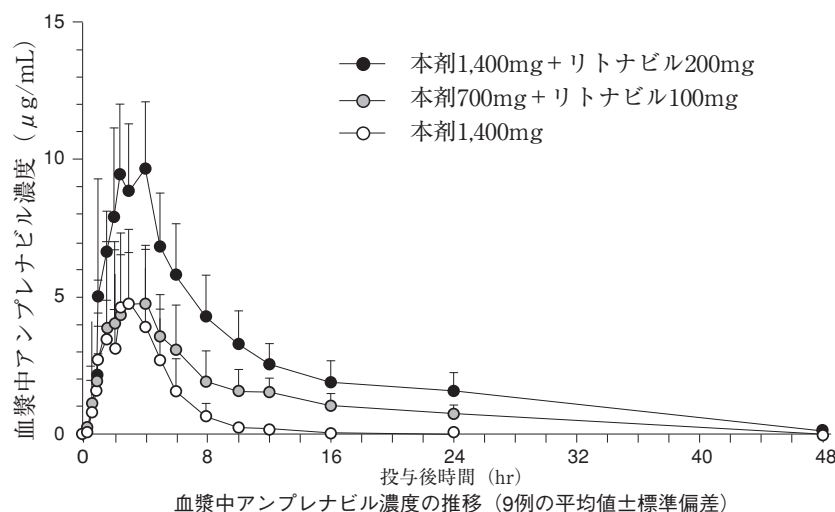


表-1 本剤単回経口投与時のアンプレナビルの薬物動態パラメータ

投与方法	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (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

##### 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プ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プレナビルの薬物動態パラメータ

投与方法	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (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プレナビル

## VII. 薬物動態に関する項目

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プレナビルの薬物動態パラメータ

投与方法	n	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	C <sub>min</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
本剤1,400mg 1日2回	12	4.91 $\pm$ 1.94	1.8 $\pm$ 0.7	36.4 $\pm$ 12.6*	0.25 $\pm$ 0.12
本剤1,400mg 1日1回+リトナビル200mg 1日1回	70	7.56 $\pm$ 2.01	2.3 $\pm$ 1.1	67.3 $\pm$ 18.2	1.33 $\pm$ 0.57
本剤700mg 1日2回+リトナビル100mg 1日2回	24	6.31 $\pm$ 1.72	2.0 $\pm$ 1.3	83.2 $\pm$ 27.4*	2.33 $\pm$ 1.13

\* AUC<sub>12</sub>を2倍した値

平均値 $\pm$ 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プ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、アンプ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プレナビルの薬物動態パラメータ

投与方法	n	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	C <sub>min</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
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)、T<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)

### 5) HIV 感染患者 (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プレナビルの薬物動態に差は認められなかった。

### 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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はわずかに高く (それぞれ 17% 及び 22% 高い)、C<sub>τ</sub> は同様であった。

中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類の合計点数: 7~9) を有する HIV 感染症患者に本剤 700mg 1日1回/リトナビル 100mg 1日1回を併用投与した結果、肝機能の正常な HIV 感染症患者に本剤 700mg 1日2回/リトナビル 100mg 1日2回を併用投与した場合と比較して、血漿中アンプレナビルの C<sub>avg</sub>、C<sub>τ</sub> 及び非結合アンプレナビルの C<sub>τ</sub> は、それぞれ 24%、65% 及び 42% 低かった。重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類の合計点数: 10~13) を有する HIV 感染症患者に本剤 300mg 1日2回/リトナビル 100mg 1日1回を併用投与した結果を本剤 700mg に標準化し、肝機能の正常な HIV 感染症患者に本剤 700mg 1日2回/リトナビル 100mg 1日2回を併用投与した場合と比較すると、アンプレナビルの AUC<sub>0-∞</sub> が約 80% 増加することが示された。

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

人 ( $AUC_{0-\infty}$  :  $12.00 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $C_{\text{max}}$  :  $4.90 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) 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
$AUC_{0-24} (\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL})$	8	31.4 (13.7-72.4)	9	93.4 (67.8-129)	8	58.8 (38.8-89.0)
$C_{\text{max}} (\mu\text{g}/\text{mL})$	8	5.00 (1.95-12.8)	9	6.07 (4.40-8.38)	8	4.33 (2.82-6.65)
$C_{\tau} (\mu\text{g}/\text{mL})$	17	0.454 (0.342-0.604)	17	2.69 (2.15-3.36)	24	1.61 (1.21-2.15)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

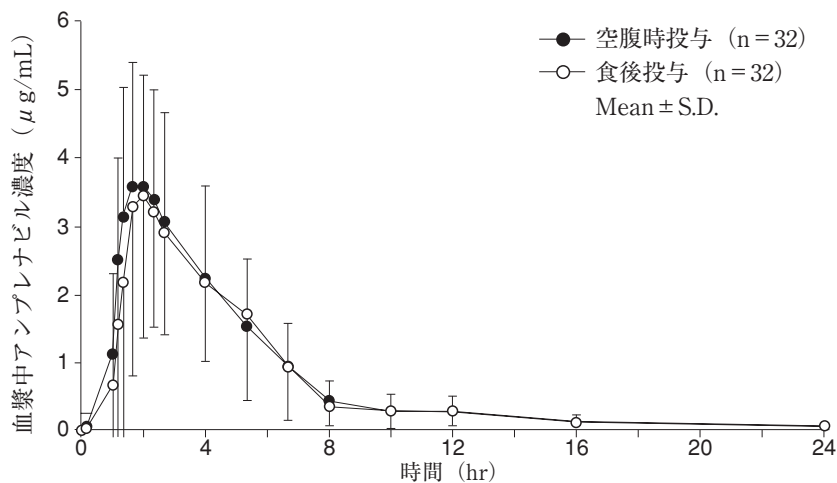
(外国人における成績)

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プレナビル濃度推移は下記の通りであった。本剤投与時のアンプレナビルの  $C_{\text{max}}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  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プレナビルの薬物動態パラメータ

投与条件	n	$C_{\text{max}} (\mu\text{g}/\text{mL})$	$T_{\text{max}} (\text{h})$	$AUC_{0-\infty} (\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL})$	$t_{1/2} (\text{h})$
空腹時	32	$4.37 \pm 1.83$	$1.83 \pm 0.69$	$18.18 \pm 8.66$	$4.31 \pm 1.72$
食後		$4.70 \pm 1.69$	$2.42 \pm 1.26$	$17.39 \pm 7.99$	$5.57 \pm 2.01$

平均値 ± 標準偏差



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プ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変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) コンパートメントモデル

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (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<sup>14</sup>C-アンプレナビル 50mg/kg を単回経口投与したとき、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<sup>11)</sup>。

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠ラットに<sup>14</sup>C-アンプレナビル 100mg/kg を単回経口投与したとき、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<sup>14</sup>C-アンプレナビル 100mg/kg を単回経口投与したとき、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。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに<sup>14</sup>C-アンプレナビル50mg/kgを単回投与したとき、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<sup>14</sup>C-ホスアンプレナビルをそれぞれ112及び35mg/kg単回経口投与したとき、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<sub>max</sub>では0.79%、AUCでは0.3%であり、イヌのC<sub>max</sub>では1.72%、AUCでは0.85%であった<sup>12)</sup>。

#### (4) 代謝物の活性の有無

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<sup>14</sup>C-ホスアンプレナビル110mg/kgを単回経口投与したとき、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<sup>14</sup>C-アンプレナビル50mg/kgを単回経口投与したとき、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。

#### (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

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

た。健康成人に<sup>14</sup>C-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. 透析等による除去率

該当資料なし

## 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

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分、アンプレナビルあるいはリト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（ペ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等）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5 mg未満の製剤が発売されておらず、5 mg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<sup>13)</sup>、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・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・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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。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。

表 海外臨床試験における発疹の発現率<sup>16)</sup>

	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ため、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがあるため、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。

### 〈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、日和見感染症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症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

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、腔液中の HIV 量とは必ずしも相関しない場合があり<sup>17)</sup>、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

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 <sub>min</sub> 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5 mg未満の製剤が発売されておらず、5 mg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ブレナビルの肝代謝酵素であるCYP3A4を誘導するため、アンブレナビルのC<sub>min</sub>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。

以下にアンブ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。

表 アンブ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）

アンブレナビルの用量	リファンピシンの用量	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率（%）（n=13）			リファンピシンの薬物動態パラメータの変化率（%）（n=14）		
		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
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1,400mg及びリトナビル200mgの1日1回投与とエファビレンツ600mg 1日1回を併用した場合、アンブレナビルのAUCが13%、C <sub>min</sub> が36%低下したが、リトナビルを300mgに増量すると、アンブレナビルの血中濃度は維持された。また、本剤700mg及びリトナビル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、アンブレナビルの血中濃度に著しい変化はなかった。	これら薬剤はCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進される。
ネビラピン	本剤1,400mg 1日2回とネビラピン200mg 1日2回を併用した場合、アンブレナビルのC <sub>max</sub> 、AUC、C <sub>min</sub> はそれぞれ25%、33%、35%低下し、ネビラピンのC <sub>max</sub> 、AUC、C <sub>min</sub> はそれぞれ25%、29%、34%上昇した。また、本剤700mg/リトナビル100mg 1日2回とネビラピン200mg 1日2回を併用した場合、アンブレナビルのAUC及びC <sub>min</sub> はそれぞれ11%、19%低下し、ネビラピンのC <sub>max</sub> 、AUC、C <sub>min</sub> 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。	
デラビルジン	アンブレナビルの血中濃度が上昇し、デラビルジンの血中濃度が低下し、デラビルジンの効果が減弱する可能性がある。なお、デラビルジン併用時の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。

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 $C_{max}$ 、AUC、 $C_{min}$ がそれぞれ18%、33%、25%上昇し、インジナビルの $C_{max}$ 、AUC、 $C_{min}$ がそれぞれ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 $C_{max}$ 、AUC、 $C_{min}$ がそれぞれ37%、32%、14%低下し、サキナビルの $C_{max}$ が21%上昇し、AUC及び $C_{min}$ がそれぞれ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 $C_{max}$ が14%低下し、 $C_{min}$ が189%上昇し、ネルフィナビルの $C_{max}$ 、AUC、 $C_{min}$ 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 $C_{max}$ 、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	ロピナビル・リトナビル（400mg・100mg）と本剤700mg及びリトナビル100mgを併用した場合（全て1日2回）、ロピナビルの $C_{max}$ 、AUC、 $C_{min}$ はそれぞれ30%、37%、52%上昇し、アンブレナビルの $C_{max}$ 、AUC、 $C_{min}$ はそれぞれ58%、63%、65%低下した。 また、ロピナビル・リトナビル（533mg・133mg）と本剤1,400mgを併用した場合（全て1日2回）、ロピナビルの $C_{max}$ 、AUC、 $C_{min}$ は変化しなかったが、アンブレナビルの $C_{max}$ 、AUC、 $C_{min}$ はそれぞれ13%、26%、42%低下した。 なお、ロピナビル・リトナビルと本剤及び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 rapamycin（国内未発売）	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性があるため、血液凝固能検査のモニタリングを行うことが望ましい。	
カルシウム拮抗剤 アムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ベラパミル等	これら薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。	
ジアゼパム フルラゼパム アルプラゾラム クロラゼパ酸二カリウム	これら薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。	

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
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。アトルバスタチン10mg 1日1回と本剤700mg/リトナビル100mg 1日2回を併用した場合、アトルバスタチンのC <sub>max</sub> 、AUC、C <sub>min</sub> が、それぞれ184%、153%、73%上昇した。一方、アンブレナビルのC <sub>max</sub> 、AUC、C <sub>min</sub> は変化しなかった。アトルバスタチン10mg 1日1回と本剤1,400mg 1日2回を併用した場合、アトルバスタチンのC <sub>max</sub> 及びAUCが、それぞれ304%、130%上昇し、C <sub>min</sub> が10%低下した。一方、アンブレナビルのC <sub>max</sub> 、AUC、C <sub>min</sub> は、それぞれ18%、27%、12%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。	アンブレナビルとこれら薬剤はCYP3A4で代謝されるため、併用により代謝が競合的に阻害される。
シ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。	
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。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ ジョーンズ・ワート) 含有食 品	アンブレナビルの代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	
デキサメタゾン	アンブレナビルの血中濃度を低下させる可能性がある。	
ラルテグラビル	本剤1400mg 1日2回とラルテグラビル400mg 1日2回を併用した場合、アンブレナビルのC <sub>max</sub> 、AUC、C <sub>min</sub> はそれぞれ27%、36%、43%低下し、ラルテグラビルのC <sub>max</sub> 、AUC、C <sub>min</sub> 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
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
経口避妊薬 エチニルエストラジオール、 ノルエチステロン等	本剤及びリトナビルと経口避妊薬の併用により、リトナビルの血中濃度の上昇及び経口避妊薬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。本剤投与時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。	機序不明

## 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C<sub>min</sub>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<sup>18)</sup>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。

表 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 (%)		
		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
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）

表 本剤または本剤/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 (%)		
		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
本剤1,400mg 1日2回、2週間	200mg 1日2回、2週間 <sup>注)</sup>	↓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 <sup>注)</sup>	⇔	↓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。

### ◆デラビルジン（抗ウイルス化学療法剤（NNRTI））、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/リトナビル併用時およ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。

表 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)		
		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
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	⇔

表 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	アンプ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(%)		
		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
本剤1,400mg 1日2回、2週間	533mg/133mg 1日2回、2週間	↓13 <sup>注1)</sup>	↓26 <sup>注1)</sup>	↓42 <sup>注1)</sup>	↔ <sup>注2)</sup>	↔ <sup>注2)</sup>	↔ <sup>注2)</sup>
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

表 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	アンプ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(%)		
		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
本剤1,400mg 1日2回、2週間	本剤400mg 1日2回、2週間	↓27	↓36	↓43	↓29	↓37	↓38

また、本剤とデラビルジン、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、アンプ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。

表 アンプ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	アンプレナビルの用量	併用薬剤の用量	n	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(%)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
デラビルジン	600mg 1日2回、10日間	600mg 1日2回、10日間	9	↑40	↑130	↑125	↓47	↓61	↓88
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プ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、アンプレナビルは、リファブチンのAUCを193%上昇させる<sup>10)</sup>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

表 アンプ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）

アンプレナビルの用量	リファブチンの用量	アンプレナビルの薬物動態パラメータの変化率(%)			リファブチンの薬物動態パラメータの変化率(%)		
		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
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<sup>19)</sup>。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）、塩酸アミオダロン、キニジン硫酸塩、三環系抗うつ剤、シクロスポリン、タクロリムス、rapamycin（国内未発売）、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、クロラゼブ酸二カリウム、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、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。

表 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	アンプ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(%)		
		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
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<sup>20)</sup>。

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。

表 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（%）		
		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
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。

表 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（%）（n=13）			クラリスロマイシンの薬物動態パラメータの変化率（%）（n=14）		
		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
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。

表 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）		
		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
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<sup>21)</sup>。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆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20mg1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。

ホスアンピレナビル、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、ホスアンピレナビル、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。

### ◆経口避妊薬

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経口避妊薬の併用により、これら薬剤の血中濃度が変化する。以下に、アンプレナビルと経口避妊薬併用時の薬物動態パラメータの変化を表に示す。

表 アンプレナビルと経口避妊薬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 (%)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
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）

また本剤とリトナビル及び経口避妊薬の併用時における経口避妊薬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、経口避妊薬（エチニルエストラジオール（EE）、ノルエチステロン（NE））の血中濃度が低下した。本剤とリトナビル及び経口避妊薬を併用した場合に、経口避妊薬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経口避妊薬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、本剤投与時は経口避妊薬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また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/リトナビルと経口避妊薬併用時の薬物動態パラメータの変化を表に示す。

表 本剤/リトナビルと経口避妊薬併用時の薬物動態パラメータの変化(n=25)

	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 (%)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
エチニルエストラジオール（EE）/ノルエチステロン*（NE）	本剤700mg1日2回+リトナビル <sup>注)</sup> 100mg1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C<sub>max</sub>、AUC、C<sub>min</sub>は、それぞれ63%、45%、13%上昇した（他の臨床試験で得られたデータとの比較）。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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。

### (2) 重大な副作用と初期症状

- 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、糖尿病性ケトアシドーシス（いずれも頻度不明）及び高血糖（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、インスリン又は経口糖尿病薬の投与開始や用量調節など適切な処置を行うこと（HIVプロテアーゼ阻害剤にて治療中の患者において、糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれたとの報告がある）。
- 3) 出血傾向：皮下血腫、出血性関節症等の出血事象の増加（頻度不明）があらわれることがあるので、本剤投与中は出血事象の増加に注意し、このような症状があらわれた場合は、血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと（HIVプロテアーゼ阻害剤にて治療中の患者において、皮下血腫、出血性関節症等の出血事象の増加があらわれたとの報告がある）。
- 4) 横紋筋融解症、筋炎、筋痛、CK（CPK）上昇：横紋筋融解症、筋炎、CK（CPK）上昇（いずれも頻度不明）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）。

#### 〈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<sup>22)</sup>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、ケトーシス、

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、 $\text{NaHCO}_3$ 15mEq/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。

### (3) 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、痒痒	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) 項目別副作用発生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		事象名	例数	(%)
調査症例数	166		臨床検査		
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%	トランスアミナーゼ上昇	2	(1.2)
事象名	例数	(%)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)
胃腸障害			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)
下痢	8	(4.8)	リパーゼ増加	1	(0.6)
悪心	9	(5.4)	体重増加	1	(0.6)
嘔吐	3	(1.8)	神経系障害		
上腹部痛	2	(1.2)	頭痛	3	(1.8)
腹部膨満	2	(1.2)	めまい	1	(0.6)
腹痛	2	(1.2)	末梢性ニューロパシー	1	(0.6)
悪心増悪	2	(1.2)	傾眠	1	(0.6)
大腸炎	1	(0.6)	精神障害		
鼓腸	1	(0.6)	不眠症	3	(1.8)
胃炎	1	(0.6)	うつ病	2	(1.2)
免疫系障害			不安	1	(0.6)
薬物過敏症	15	(9.0)	代謝及び栄養障害		
皮膚及び皮下組織障害			食欲不振	2	(1.2)
発疹	12	(7.2)	食欲亢進	2	(1.2)
ステイブンス・ジョンソン症候群	1	(0.6)	血液及びリンパ系障害		
蕁麻疹	1	(0.6)	好中球減少症	1	(0.6)
全身障害及び投与局所様態			筋骨格系及び結合組織障害		
疲労	4	(2.4)	関節痛	1	(0.6)
脱力	3	(1.8)	背部痛	1	(0.6)
発熱	2	(1.2)	末梢腫張	1	(0.6)
胸部絞扼感	1	(0.6)	感染症及び寄生虫症		
意味不明な障害	1	(0.6)	肝炎	1	(0.6)
嗜眠	1	(0.6)	副鼻腔炎	1	(0.6)
倦怠感	1	(0.6)	眼障害		
悪寒	1	(0.6)	眼乾燥	1	(0.6)
口渇	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	(%)
<b>胃腸障害</b>		
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)
<b>免疫系障害</b>		
薬物過敏症	24	(7.5)
<b>臨床検査</b>		
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)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>		
発疹（rash）	5	(1.6)
痒疹症	3	(0.9)
発疹（exanthem）	3	(0.9)
リポジストロフィー	2	(0.6)
全身性痒疹	2	(0.6)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.3)
痒疹性皮疹	2	(0.6)
蕁麻疹	2	(0.6)
瘰癧	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	(%)
<b>全身障害及び投与局所様態</b>		
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)
<b>神経系障害</b>		
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)
<b>代謝及び栄養障害</b>		
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)
<b>精神障害</b>		
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)
<b>血液及びリンパ系障害</b>		
好中球減少症	2	(0.6)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>		
関節痛	1	(0.3)
骨痛	1	(0.3)
<b>感染症及び寄生虫症</b>		
蜂巣炎	1	(0.3)
胃腸炎	1	(0.3)
<b>眼障害</b>		
アレルギー性結膜炎	1	(0.3)
眼瞼浮腫	1	(0.3)
<b>耳及び迷路障害</b>		
耳痛	1	(0.3)
<b>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）</b>		
唾液腺の良性新生物	1	(0.3)

◆ 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 1日1回投与群		本剤700mg/ RTV100mg 1日2回投与群	
	例数	(%)	例数	(%)
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	(%)
<b>胃腸障害</b>				
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)
<b>代謝及び栄養障害</b>				
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)
<b>神経系障害</b>				
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	(%)
<b>全身障害及び投与局所状態</b>				
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)
<b>臨床検査</b>				
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)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>				
発疹	1	(0.9)	3	(2.8)
痒疹症	2	(1.9)	1	(0.9)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(0.9)
紅斑	0	(0.0)	1	(0.9)
全身性痒疹症	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)
<b>精神障害</b>				
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)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>				
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)
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>				
関節捻挫	1	(0.9)	0	(0.0)
頸椎部脊髄損傷	0	(0.0)	1	(0.9)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>				
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.9)
<b>血液及びリンパ系障害</b>				
リンパ節症	0	(0.0)	1	(0.9)
<b>腎、及び尿路障害</b>				
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

### (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

- (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。]

〈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、児に感染するとの報告<sup>23)</sup>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

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. 臨床検査値結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 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、必要に応じて対症療法を行うこと。

なお、本剤とリトナビルを併用したときの、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

- (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、 $\gamma$ -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。

## Ⅸ. 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  $\mu$  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

### 2. 毒性

#### (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、雄の腎皮質尿管上皮細胞に硝子滴がみられたが、雄ラットに特有の $\alpha_2\mu$ 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なら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ブ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、処方せん医薬品<sup>※</sup>

注）注意－医師等の処方せん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) 薬局での取り扱いについて
- (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

### 5. 承認条件等

【承認条件】

1. 本剤については、現在、海外において臨床試験を実施中であることから、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. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、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。

### 6. 包装

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

〈同効薬〉

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、フマル酸 テノホビル ジソプロキシル、エムトリシタビン

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

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 メキル酸塩、リトナビル、メキル酸 ネルフィナビル、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

インテグラーゼ阻害薬：ラルテグラビル カリウム

侵入阻害薬（CCR5阻害薬）：マラビロク

**9. 国際誕生年月**

2003年10月

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造承認年月日：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**

該当しない

**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。

**16. 各種コード**

販売名	HOT（9桁）番号	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。

## XI. 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, SM., et al. : JAMA 300 (5) , 555-570 (2008)
- 5) Painter, GR., et al. : Drugs of the Future, 21, 347-350 (1996)
- 6) St. Clair, MH., et al. : Antiviral Res., 29, 53-56 (1996)
- 7) Partaledis, JA., et al., : J Virol, 69, 5228-5235 (1995)
- 8) Markland, W., et al. : J Virol, 74, 7636-7641 (2000)
- 9) Maguire, M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 46, 731-738 (2002)
- 10) Back, D., et al. : AIDS 16 (Suppl. I) , S5-S37, 2002
- 11) Polli, JW., et al. : Pharm Res, 16, 1206-1212, 1999
- 12) Furfine, ES., et al. : Antimicrob Agents Chemother 48, 791-798, 2004
- 13) Polk, RP., et al. : Antimicrob Agents Chemother 45 (2) , 502-508 (2001)
- 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 156, 90 (1997)
- 16) Lexiva Tablets 米国添付文書
- 17) Kovacs A., et al. : Lancet 358 (9293) , 1593-1601 (2001)
- 18) Wire MB., et al. : AIDS 18 (6) , 897-907 (2004)
- 19) Allen Cato III., et al. : Clin Pharmacol Therap 63 (4), 414-421, 1998
- 20) Gary J., et al. : Br J Clin Pharmacol 50, 99-107 (2004)
- 21) Stephan CP., et al. : Lancet 355, 547-548 (2000)
- 22) Lumpkin MM., 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.
- 23) Bertolli J., et al. : J Infect Dis 174, 722-726 (1996)

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 主な外国での承認状況

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

#### 【米国における承認内容】

(剤形・規格) 700mg錠、50mg/mL経口懸濁剤

(効能・効果) HIV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（2～18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。レクシヴァ単独またはリトナビルとの1日1回の併用投与のデータと2歳～5歳の治療経験ありの患者のデータは不十分である。

##### 2歳～5歳の未治療患者

レクシヴァ懸濁液 30mg/kg を1日2回。成人用量レクシヴァ 1,400mg 1日2回を超えない。

##### 6歳以上の未治療患者

レクシヴァ懸濁液 30mg/kg を1日2回。成人用量レクシヴァ 1,400mg 1日2回を超えない。レクシヴァ懸濁液 18mg/kg を1日2回、リトナビル 3mg/kg 1日2回と併用投与。成人用量レクシヴァ 700mg 1日2回、リトナビル 100mg 1日2回を超えない。

##### 6歳以上の治療経験ありの患者

レクシヴァ懸濁液 18mg/kg を1日2回、リトナビル 3mg/kg 1日2回と併用投与。成人用量レクシヴァ 700mg 1日2回、リトナビル 100mg 1日2回を超えない。

#### 3. 肝機能障害患者

軽度の肝障害（Child-Plugh Score：5-6）

レクシヴァをリトナビルを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）。またはレクシヴァ 700mg 1日2回とリトナビル 100mg 1日1回に減量

## XII. 参考資料

し、注意して投与すること（未治療患者または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）。またはレクシヴァ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（未治療患者またはPI治療経験者）。

重度の肝障害（Child-Pugh Score：10-12）

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）。重度の肝障害患者においてレクシヴァとリトナビルを併用して投与した報告はない（未治療患者またはPI治療経験者）。

<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（9:00～18:00／土日祝日およ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**

〒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