

市販直後調査

平成17年1月～平成17年7月

2004年12月作成

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

新医薬品の「使用上の注意」の解説

HIV プロテアーゼ阻害剤

劇薬

指定医薬品

要指示医薬品（注意－医師等の処方せん・指示により使用すること）

レクシヴァ錠700

Lexiva® Tablets

ホスアンプレナビルカルシウム水和物錠

【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（塩酸ベプリジル、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〔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、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（「相互作用」の項参照）。〕
- (4)リファンピシンを投与中の患者〔リファンピシンは CYP3A4 を誘導するため、アンプレナビルの代謝が促進され、本剤の作用が減弱する（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。〕
- (5)主に CYP2D6 で代謝される薬剤（フレカイニド、プロパフェノン等）を投与中の患者〔併用薬であるリトナビルは、CYP2D6 阻害作用を有するため、これら薬剤の代謝が阻害され、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（「相互作用」の項参照）。〕

グラクソ・スミスクライン株式会社

はじめに

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HIVプロテアーゼ阻害剤（PI）であり、既に臨床使用されているアンプレナビル（APV）のプロドラッグです。APVは長径 25.7mmと大サイズの軟カプセル剤であり、さらには1日 16 カプセル服用する必要がありました。一方、レクシヴァ®錠は長径 20.5mmで、1日 2錠* ~ 4錠の服用に改善されております。海外においては既に臨床使用されており、その有用性が確認されています。なお、本剤はDHHS(Department of Health and Human Services)のHIV感染症治療ガイドライン(2004.10.29 改訂版)¹や、HIV感染症「治療の手引き」<第 8 版>²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ます。

本剤は、消化管上皮から吸収される過程で、活性代謝物である APV に変換されます。アンプレナビルは HIV プロテアーゼ阻害剤であり、ウイルスの前駆体ポリ蛋白質の開裂に關与する 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します。

本剤は、肝代謝酵素 CYP3A4 を介して代謝されるため、CYP3A4 の基質、阻害剤や誘導剤となる薬剤との併用により、本剤及びこれら併用薬剤の体内動態が変化します。したがって、本剤の使用にあたっては、「使用上の注意」の「併用禁忌」「併用注意」に十分ご留意ください。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項等を製品添付文書の「使用上の注意」の項目に応じて解説致しました。

本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

* リトナビル 2 カプセル併用の場合

目次

効能・効果/用法・用量	1	4 . 副作用	44
禁 忌	2	5 . 高齢者への投与	58
効能・効果に關連する使用上の注意...	12	6 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与...	60
用法・用量に關連する使用上の注意...	14	7 . 小児等への投与	62
使用上の注意		8 . 過量投与	62
1 . 慎重投与	20	9 . その他の注意	64
2 . 重要な基本的注意	24	参考文献	66
3 . 相互作用	28		

【効能・効果】

HIV 感染症

【用法・用量】

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

1. 抗HIV薬の治療経験がない患者

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

2. HIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者

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

【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

(1)

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

本剤の成分あるいは活性代謝物であるアンプレナビル（プローゼ[®]カプセル）に対して過敏症の既往歴のある患者では本剤の投与により、更に重篤な過敏症状が発現するおそれがあります。

したがって、本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のあることが判明した患者には本剤を投与しないで下さい。

また、本剤をリトナビル（ノービア[®]・ソフトカプセル、ノービア[®]・リキッド）との併用で使用する場合は、リトナビルに対して過敏症の既往がある患者に対しても、投与しないで下さい。

< 本剤の成分 >

成分・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。
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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、酸化チタン、トリアセチン、三二酸化鉄

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

(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）。〕

(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ります^{注)}。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」(p20-21 参照)と致しました。

なお、軽度又は中等度の肝障害患者への投与については、用法・用量に関連する使用上の注意 (3) p18-19 をご参照ください。

注) アンプレナビルの肝障害患者における薬物動態試験結果³

アンプレナビル 600mg 単回投与にて肝障害患者と健康成人の薬物動態を比較した結果、中等度及び重度の肝障害患者(定義については次頁参照)の血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-∞})は、健康成人と比較して2.5~4.5倍を示し、AUC_{0-∞}と Child-Pugh による肝硬変の重症度分類のスコア⁴との間に線形性が認められました(下図参照)。

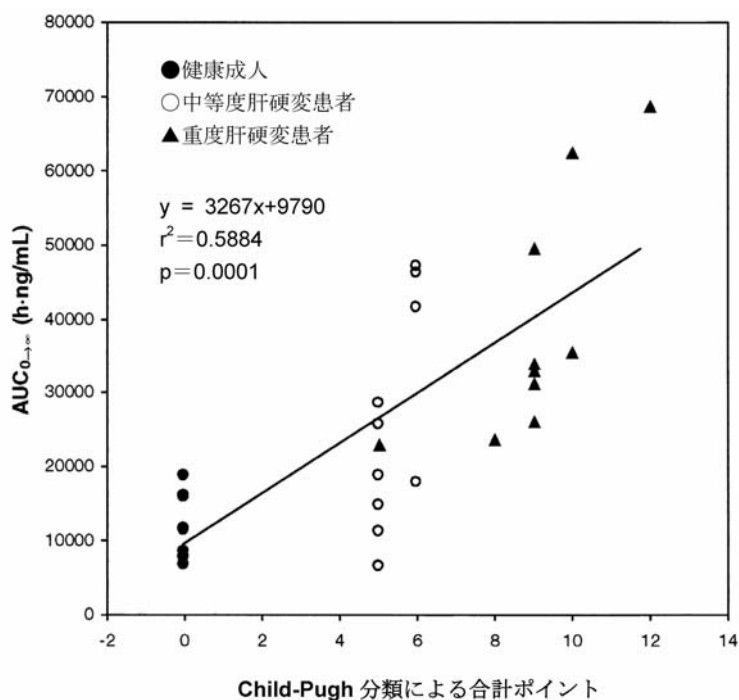


図 アンプレナビルの AUC_{0-∞} と Child-Pugh 分類のスコアとの相関図

薬物動態試験における中等度及び重度の肝障害患者の定義

前述の、本剤の活性代謝物であるアンプレナビルを肝障害患者に投与した薬物動態試験においては、以下のとおり、中等度及び重度の肝障害患者を分類しています。

中等度の肝障害患者

生検により肝硬変と証明されているか、又は重度の肝障害の既往がある患者で、アルブミン濃度が2.8g/dL以上、かつプロトロンビン活性が55%以上かつビリルビン濃度が60 μmol/L (3.5mg/dL) 以下である患者。

重度の肝障害患者

腹水、肝性脳症、食道静脈瘤（ステージ 以上）のいずれかの既往のある患者で、アルブミン濃度が2.8g/dL未満又はプロトロンビン活性が55%未満又はビリルビン濃度が60 μmol/L (3.5mg/dL) を越える患者。

< 参考 : Child-Pughによる肝硬変の重症度分類のスコア >

Child-Pugh による肝硬変の重症度分類のスコアは、以下の表に基づき算出される。合計点数が5-6点が Grade A、7-9点が Grade B、10-15点が Grade C に分類される。

肝硬変のChild-Pugh分類

臨床症状と検査所見	重症度に応じた点数		
	1	2	3
脳症のグレード*	なし	1と2	3と4
腹水	なし	少量	中等量
ビリルビン (mg/dL)	1-2	2-3	>3
アルブミン (g/dL)	> 3.5	2.8 - 3.5	< 2.8
プロトロンビン時間 (秒 > 正常値)	1-4	4-6	> 6
原発性胆汁性肝硬変のときのビリルビン (mg/dL)	1-4	4-10	> 10

*脳症のグレード (Trey, Burns, Saunders (1966) らの基準による)

ステージ	精神症状	振 戦	脳波所見
1: 前駆期	多幸症、ときに抑うつ 軽度の錯乱 知能と感情の鈍麻 だらしな 不明瞭な話し方 睡眠リズムの乱れ	わずかにあり	通常異常なし
2: 切迫昏睡	ステージ1の増強 傾眠 異常行動 失禁を認めず	あり (簡単に誘発しうる)	異常あり 一般的に徐波を示す
3: 昏迷	ほとんど眠っているが起こしうる 話しのつじつまが合わない 錯乱著明	常に認める	常に異常を示す
4: 昏睡	刺激に対する反応は+又は-	通常認めず	常に異常を示す

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

(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(塩酸ペプリジル、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[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、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（「相互作用」の項参照）。]

(3)

本剤の活性代謝物であるアンブレナビルは主として CYP3A4 で代謝されるため、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障害され、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ります。

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ないようご注意ください（「相互作用」p28-29 参照）。

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おりません。

CYP3A4 で代謝される治療域の狭い薬剤には、以下のようなものがあります。

一般名	商品名	効能・効果
塩酸ペプリジル	ペプリコール	1. 下記の状態での抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 頻脈性不整脈（心室性） 2. 狭心症
シサプリド*		1. 下記疾患に伴う消化器症状（胸やけ、食欲不振、悪心・嘔吐、上腹部痛、腹部膨満感） 慢性胃炎、胃切除後症候群 2. 逆流性食道炎 3. 偽性腸閉塞（特発性）
ピモジド	オーラップ	1. 統合失調症 2. 小児の自閉性障害、精神遅滞に伴う下記の症状 動き、情動、意欲、対人関係等にみられる異常行動 睡眠、食事、排泄、言語等にみられる病的症状 常同症等がみられる精神症状
トリアゾラム	ハルシオン等	1. 不眠症 2. 麻酔前投薬
ミダゾラム	ドルミカム等	1. 麻酔前投薬 2. 全身麻酔の導入及び維持 3. 集中治療における人工呼吸中の鎮静
酒石酸エルゴタミン	カフェルゴット等	片頭痛
メシル酸ジヒドロエルゴタミン	ジヒデルゴット等	1. 片頭痛（血管性頭痛） 2. 起立性低血圧
マレイン酸エルゴメトリン	エルゴメトリン	子宮収縮の促進ならびに子宮出血の予防および治療の目的で次の場合に使用する。 胎盤娩出前後、弛緩出血、子宮復古不全、帝王切開術、流産、人工妊娠中絶
マレイン酸メチルエルゴメトリン	メテルギン等	子宮収縮の促進並びに子宮出血の予防及び治療の目的で次の場合に使用する。 胎盤娩出後、子宮復古不全、流産、人工妊娠中絶

*国内承認整理済。

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

(4)リファンピシンを投与中の患者 [リファンピシンは CYP3A4 を誘導するため、アンプレナビルの代謝が促進され、本剤の作用が減弱する（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。]

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

(5)主に CYP2D6 で代謝される薬剤（フレカイニド、プロパフェノン等）を投与中の患者 [併用薬であるリトナビルは、CYP2D6 阻害作用を有するため、これら薬剤の代謝が阻害され、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（「相互作用」の項参照）。]

(4)

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(下表参照)⁵、本剤の抗ウイルス効果が大幅に減弱するおそれがあります。

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ご注意ください(「相互作用」p30-31参照)。

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

アンプレナビルの用量	リファンピシンの用量	アンプレナビルの薬物動態パラメータの変化率(%)			リファンピシンの薬物動態パラメータの変化率(%)		
		C_{max}	AUC	C_{min}	C_{max}	AUC	C_{min}
1200 mg 1日2回, 4日間	300 mg 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

(本剤の添付文書【薬物動態】より引用)

(5)

本剤と併用されるリトナビルは、CYP2D6阻害作用を有するため、主にCYP2D6で代謝される薬剤の代謝が阻害され、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ります。

したがって、本剤をリトナビルと併用投与する際には、これらの薬剤を併用しないようご注意ください(「相互作用」p30-31参照)。

主にCYP2D6で代謝される薬剤には、以下のようなものがあります。

一般名	商品名	効能・効果
酢酸フレカイニド	タンボコール	下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 頻脈性不整脈(心室性) ^{注)}
塩酸プロパフェノン	プロノン ソビラール ロパフル	下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか又は無効の場合 頻脈性不整脈

注)錠剤における効能・効果

なお、本剤をリトナビルと併用投与する際には、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】も必ず確認してください(「重要な基本的注意」p24-25参照)。

【効能・効果】

HIV 感染症

効能・効果に関連する使用上の注意

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

効能・効果に関連する使用上の注意

- (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を確認すること。

(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ます。

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) が推奨されています。

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^{6,7}、又は「治療の手引き」をご参照下さい。

NRTI：ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤

PI：プロテアーゼ阻害剤

NNRTI：非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤

(2)

米国の HIV 感染症治療ガイドライン (DHHS) 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 量が用いられています。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ます。

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ます。

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⁸、又は「治療の手引き」をご参照下さい。また、必要に応じ経験の豊富な医師に照会することもご考慮下さい。

【用法・用量】

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

1. 抗HIV薬の治療経験がない患者

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

2. HIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者

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

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) HIV プロテアーゼ阻害剤投与経験のある患者に対する本剤及びリトナビル 1日1回併用投与は推奨されない。

本剤の用法・用量

患者群	推奨される用法・用量
抗 HIV 薬の治療経験がない患者	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 700mg/リトナビル 100mg , 1 日 2 回併用投与 ・本剤 1400mg/リトナビル 200mg , 1 日 1 回併用投与 ・本剤 1400mg , 1 日 2 回投与^{注)}
HIV プロテアーゼ阻害剤投与経験のある患者	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 700mg/リトナビル 100mg , 1 日 2 回併用投与

注)用法・用量に関連する使用上の注意 (2) p16-17 参照

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）が推奨されています。

本剤と併用する低用量（100mg , 1 日 2 回又は 200mg , 1 日 1 回）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ありません。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 薬を併用してください。

< 参考：食事による影響について >

健康成人に本剤 1400mg を経口投与したときの薬物動態は、食事によって影響されませんでした。

（本剤の添付文書【薬物動態】より引用）

(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ました。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：263 cells/mm³（2-1171 cells/mm³）、HIV RNA量：4.14 log₁₀copies/mL（1.69-6.41 log₁₀copies/mL）でした。

48週間の治療により、血漿中のHIV-1 RNA量が400 copies/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%）でした（下表参照）。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%でした（下表参照）。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おりません。

表 APV30003 試験成績の要約

結果	本剤 700mg 1 日 2 回 /リトナビル 100mg 1 日 2 回 (n = 107)	本剤 1400mg 1 日 1 回 /リトナビル 200mg 1 日 1 回 (n = 105)	ロピナビル/リトナビル 400mg/100mg 1 日 2 回 (n = 103)
レスポナー ^{注1)}	58% (46%)	50% (37%)	61% (50%)
ウイルス学的な治療失敗 ^{注2)}	29%	41%	27%
死亡	<1%	0%	0%
有害事象による中止	5%	2%	7%
その他の理由による中止 ^{注3)}	9%	8%	5%

(n = Intent-to-treat-analysis)

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

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

注3) 同意の撤回、試験途中でフォローアップ不可、プロトコール違反等

（本剤の添付文書【臨床成績】より引用）

用法・用量に関連する使用上の注意

(2)抗 HIV 薬の治療経験がない患者でリトナビル[®]の投与が困難な患者に対しては、リトナビルと併用しない用法・用量（ホスアンプレナビルとして1回 1400mg を1日2回）の適用を考慮すること。

(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、以下に示すとおり、投与期間中の血漿中アンブレナビル (APV) 濃度をより高く維持することができるリトナビル (RTV) 併用投与が適切であることが示唆されています。

しかしながら、RTVの使用が困難な患者に投与する場合は、RTVと併用しない用法・用量 (ホスアンブレナビルとして1回1400mgを1日2回) の適用を考慮してください。

< 定常状態の最低血中濃度の比較 >

本剤投与時の有効性及び安全性と関連する重要な薬物動態パラメータは、定常状態のAPVの最低血中濃度 ($C_{\tau, ss}$) であると考えられています。

健康成人あるいはHIV感染症患者に、本剤1400mg (1日2回)、本剤1400mgとRTV 200mg (1日1回)、あるいは本剤700mgとRTV 100mg (1日2回) を反復経口投与した時の薬物動態パラメータを比較したところ、本剤単独投与時の $C_{\tau, ss}$ は、RTV併用投与時の約1/6 ~ 1/4でした。

< 薬剤耐性発現のリスク >

抗HIV薬の治療歴がない患者を対象とした臨床試験 (APV30002試験) において、本剤 1400mgとRTV 200mg (1日1回) を48週間併用投与した場合、プロテアーゼインヒビターに対する耐性変異を発現した症例は1例もみられませんでした。一方、同じく抗HIV薬の治療歴がない患者を対象とした臨床試験 (APV30001試験) では、本剤 1400mg (1日2回) の単独投与群において、ウイルス学的に無効になった患者30例中、5例においてAPV耐性変異が検出されました。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (3)軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類の合計点数：5～8）に対し、リトナビルを併用せずに本剤を投与する場合には、ホスアンプレナビルとして 1 回 700mg を 1 日 2 回に減量し、注意して投与すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (4)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。

(3)

肝機能障害患者に本剤を単独投与したときの薬物動態の成績は得られていません。しかしながら、肝機能障害患者に対するアンブレナビル600mgの単回経口投与において、中等度の肝硬変患者のAUC₀₋ (25.76 μg・hr/mL)は、健康成人(12.00 μg・hr/mL)と比較して有意に高値を示しました(p5-6参照)。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類の合計点数:5~8、p6参照)にリトナビルを併用せず本剤を投与する場合には、1回700mgを1日2回に減量してください。

なお、肝機能障害患者に本剤あるいはアンブレナビルとリトナビンを併用投与したとき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ンを併用投与する場合の推奨用量を規定することはできません。

(4)

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す。

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す。

- 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ります。

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して下さい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)肝機能障害のある患者〔肝臓の代謝機能の低下により、高い血中濃度が持続するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。また、肝炎の患者ではトランスアミナーゼが上昇する危険性があるため、本剤治療前及び治療中は定期的に臨床検査を実施すること。〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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）。〕

(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ブ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、慎重に投与してください。

特に、重度の肝障害患者に対しては、投与禁忌となっております。詳しくは「禁忌」

(2) p4-5をご覧ください。

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回に減量してください（「用法・用量に関連する使用上の注意」(3) p18-19）。

なお、肝機能障害患者に本剤あるいはアンブ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ません。

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ました。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してください。

(2)

機序は不明ですが、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ります⁸。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ますが、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した⁹。

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、十分ご注意ください（「副作用」p48-49 参照）。

【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）
- (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。]

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
- (4)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(3)

本剤はスルホンアミド基を有しているので、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ます。

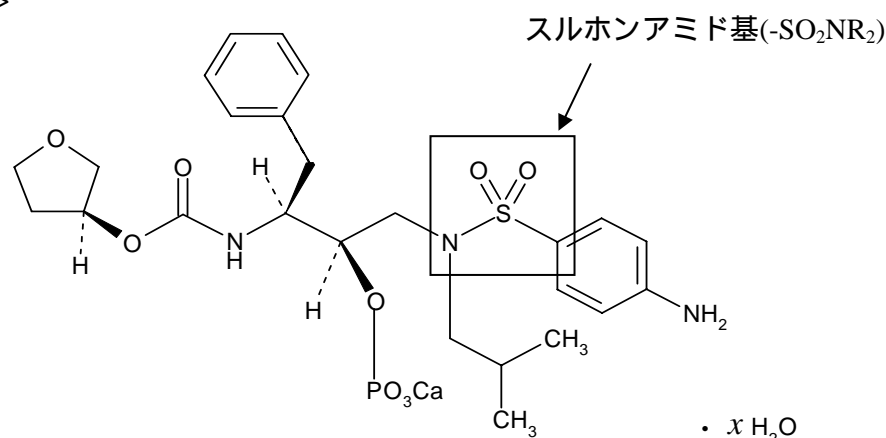
したがって、スルホンアミド系薬剤に対してアレルギー歴のある患者に対して本剤を投与する場合には、慎重に投与して下さい。

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を以下に示します。

表 海外臨床試験における発疹の発現率¹⁰

	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%)

< 構造式 >



ホスアンプレナビルカルシウム水和物 (Fosamprenavir Calcium Hydrate)

< 参考 >

スルホンアミド系薬剤 (化学構造上スルホンアミド基を有する薬剤)

- ┌ サルファ剤：スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ等
- ├ チアジド系降圧利尿剤：ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド等
- └ スルホニル尿素系血糖降下剤：トルブタミド、クロルプロパミド、グリベンクラミド等

(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ります。

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して下さい(「高齢者への投与」p58-59 参照)。

【使用上の注意】

2．重要な基本的注意

(1)本剤の HIV-2 感染症患者に対する有効性・安全性は確認されていない。

2．重要な基本的注意

(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。

2．重要な基本的注意

(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。

(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ます。

本剤の【効能・効果】は「HIV感染症」ですが、HIV-2感染症に対する臨床試験は実施されていません。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ました。

なお、現時点で、本邦におけるHIV感染症患者の大部分がHIV-1感染症患者であり、HIV-2感染症例はほとんど報告されていません。

(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】を必ず確認してください。

(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します。また、「禁忌」(p2～)「3.相互作用」(p28～)「4.副作用」(p44～)に記載していますように、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ります。

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って下さい。

【使用上の注意】

2．重要な基本的注意

(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。

(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して下さい。

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す。

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ます。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ります。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ます。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ご注意頂くとともに、患者に、身体状況の変化については、すべて担当医に報告するよう指導してください。

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おられません。

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ます¹¹、性的接触又は血液汚染を介して患者から他者へのHIV感染の可能性があります。

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してください。

< 参考 >

DHHS発行のFact Sheets (HIV and Its Treatment: What You Should Know)¹²には以下の記載があります。

Q: 私は抗 HIV 薬を服用しており、ウイルス量は検出限界以下になっています。私は治癒したのでしょうか。また、他者に感染させる危険性はあるのでしょうか。

A: ウイルス量が検出限界以下であることは、治癒したことを意味しません。血中のウイルス量が少ないために、検出できないということです。このような状態でも、あなたはまだ HIV に感染しており、他者に感染させる可能性があります。引き続き、他者への感染防止に努め、定期的に受診してください。

【使用上の注意】

3. 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。

また、併用薬であるリトナビルは非常に強力な CYP3A 阻害作用を有する。また、リトナビルは CYP2D6 を阻害し、CYP3A4、CYP1A2、CYP2C9 及びグルクロノシルトランスフェラーゼを誘導する。

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
治療域が狭く CYP3A4 で代謝される薬剤		
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。	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。
塩酸ペプリジル ペプリコール	塩酸ペプリジル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。	
メシル酸ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット等 酒石酸エルゴタミン カフェルゴット等 マレイン酸エルゴメトリン エルゴメトリン マレイン酸メチルエルゴメトリン 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。	

本剤の活性代謝物であるアンブレナビルは、主として CYP3A4 で代謝されます。また CYP3A4 の阻害作用も有します。

本剤と併用されるリトナビルは、非常に強力な CYP3A 阻害作用を有します。また、リトナビルは CYP2D6 を阻害し、CYP3A4、CYP1A2、CYP2C9 及びグルクロノシルトランスフェラーゼを誘導します。

◆ 治療域が狭く CYP3A4 で代謝される薬剤

アンブ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ります。

詳しくは「禁忌」(3) p8-9 をご参照下さい。

【使用上の注意】

3．相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン アプテシン、リファジン、 リマクタン等	リファンピシンはアンブレナビルの C_{min} 及びAUCをそれぞれ92%及び82% 低下させるため、本剤の作用が減弱す る。	リファンピシンは CYP3A4 の強力な誘導剤であるた め、アンブレナビルの代謝が 促進される。

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主に CYP2D6 で代謝される 薬剤 フレカイニド、プロパ フェノン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、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。	リトナビルは CYP2D6 阻害 作用を有するため、これら薬 剤の代謝が阻害される。

◆ リファンピシン

リファンピシンは本剤の活性代謝物であるアンプレナビルの肝代謝酵素であるCYP3A4を誘導するため、アンプレナビルの C_{min} 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ります。

詳しくは「禁忌」(4) p10-11をご参照下さい。

◆ 主にCYP2D6で代謝される薬剤

本剤と併用されるリトナビルは、CYP2D6阻害作用を有するため、主にCYP2D6で代謝される薬剤の代謝が阻害され、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ります。

詳しくは「禁忌」(5) p10-11をご参照下さい。

【使用上の注意】

3．相互作用

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ	本剤 1400mg及びリトナビル 200mgの 1 日 1 回投与とエファビレンツ 600mg1 日 1 回を併用した場合、アンブレナビルのAUCが 13%、 C_{min} 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 600mg1 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	アンブレナビルの血中濃度を低下させる可能性がある。	

◆ エファビレンツ及びネビラピン

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_{min}を減少させ、抗ウイルス効果を減弱させる可能性があります。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ご注意ください。

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を示します¹³。

なお、本剤とネビラピンを併用した薬物動態試験成績は得られておりません。

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

本剤/リトナビルの用量	エファビレンツの用量	n	アンプレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
本剤 1400mg 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	16		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	16			17

：低下， ：変化なし（変化率が10%未満）

（本剤の添付文書【薬物動態】より引用）

【使用上の注意】

3. 相互作用

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デラビルジン	アンプ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。
インジナビル	アンプレナビルの 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。	
サキナビル	アンプレナビルの 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	アンプレナビルの 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。	
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、アンプレナビルの 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 1400mg 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、アンプレナビルの 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。	

◆ デラビルジン、インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤

本剤の活性代謝物であるアンブレナビルとこれら薬剤はCYP3A4で代謝されるため、併用により競合的に代謝が阻害されます。その結果、アンブ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ります。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ご注意ください。

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おりません。

以下に、本剤又は本剤/リトナビルとロピナビル/リトナビル併用時の薬物動態パラメータの変化を示します。

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

本剤/リトナビルの用量	ロピナビル/リトナビルの用量	n	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			ロピナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
			C _{max}	AUC	C _{min}	C _{max}	AUC	C _{min}
本剤 1400mg 1日2回, 2週間	533mg / 133mg 1日2回, 2週間	18	13 ^{注1)}	26 ^{注1)}	42 ^{注1)}	注2)	注2)	注2)
本剤 700mg 1日2回 + リトナビル 100mg 1日2回, 2週間	400mg / 100mg 1日2回, 2週間	18	58	63	65	30	37	52

：上昇，：低下，：変化なし（変化率が10%未満）

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

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

（本剤の添付文書【薬物動態】より引用）

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おりませんが、参考として、アンブレナビルとこれら薬剤を併用した場合の、薬物動態パラメータの変化を以下に示します。

表 アンブレナビルと各種薬剤併用時の薬物動態パラメータの変化

併用薬剤	アンブレナビルの用量	併用薬剤の用量	n	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			併用薬剤の薬物動態パラメータの変化率 (%)		
				C _{max}	AUC	C _{min}	C _{max}	AUC	C _{min}
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

（本剤の添付文書【薬物動態】より引用）

【使用上の注意】

3. 相互作用

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
rifabutin（国内未発売）	アンブレナビルは、rifabutin の AUC を 193% 上昇させるため、rifabutin 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。	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。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リドカイン（全身投与） 塩酸アミオダロン 硫酸キニジン 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。	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。
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。	

◆ rifabutin (国内未発売)

本剤とrifabutinを併用した試験成績は得られておりませんが、本剤の活性代謝物であるアンブレナビルとrifabutin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ます。

以下に示すとおり、アンブレナビルは、rifabutinのAUCを193%上昇させるため、本剤とrifabutinを併用する場合は、**rifabutin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してください。

表 アンブレナビルと rifabutin 併用時の薬物動態パラメータの変化 (n=6)

アンブレナビルの用量	rifabutin の用量	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率(%)			rifabutin の薬物動態パラメータの変化率(%)		
		C _{max}	AUC	C _{min}	C _{max}	AUC	C _{min}
1200mg 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)

(本剤の添付文書【薬物動態】より引用)

◆ リドカイン(全身投与)、塩酸アミオダロン、硫酸キニジン、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ます。したがって、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ります。

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ご注意ください。

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おりません。

【使用上の注意】

3. 相互作用

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム拮抗剤 アムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ベラパミル等	これら薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。	アン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。
ジアゼパム フルラゼパム アルプラゾラム クロラゼブ酸ニカリウム	これら薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。	
シンバスタチン アトルバスタチン lovastatin（国内未発売）	これら薬剤の血中濃度が上昇し、ミオパシー及び横紋筋融解症を起こす可能性がある。アトルバスタチン 10mg 1日1回と本剤及びリトナビルをそれぞれ 700mg 及び 100mg、1日2回投与した場合、アトルバスタチンのC _{max} 、AUC、C _{min} が、それぞれ 184%、153%、73%上昇した。一方、アンプレナビルのC _{max} 、AUC、C _{min} は変化しなかった。本剤及びリトナビルと 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。	
ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害剤 クエン酸シルデナフィル 塩酸バルデナフィル	PDE5 阻害剤（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル）の血中濃度が上昇し、PDE5 阻害剤に関連する事象（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。	

解 説

- ◆ 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、クロラゼブ酸ニカリウム、シンバスタチン、アトルバスタチン、lovastatin（国内未発売）、ホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害剤

本剤の活性代謝物であるアンブレナビルとこれら薬剤はCYP3A4で代謝されるため、併用により代謝が競合的に阻害され、これら薬剤の血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性があります。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してください。

以下に、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します。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ます。

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	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率 (%)			アトルバスタチンの薬物動態パラメータの変化率 (%)		
		C _{max}	AUC	C _{min}	C _{max}	AUC	C _{min}
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

：上昇， ：変化なし（変化率が10%未満）

（本剤の添付文書【薬物動態】より引用）

本剤とクエン酸シルденаフィル又は塩酸バルденаフィルとの併用に関するデータはありませんが、クエン酸シルдена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дена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ります¹⁴。

したがって、本剤及びリトナビルとの併用により、これら薬剤の血中濃度が上昇することが予測されますので、併用する際は作用の増強や副作用の発現にご注意下さい。

【使用上の注意】

3. 相互作用

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
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。	

◆ 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

本剤の活性代謝物であるアンブレナビルとこれら薬剤はCYP3A4で代謝されるため、併用により代謝が競合的に阻害されます。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ご注意ください。

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してください。なお、本邦ではケトコナゾールの外用剤は販売されておりますが、経口剤は販売されていません。

以下に、アンブ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します。

表 アンブ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)

アンブレナビルの用量	ケトコナゾールの用量	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率(%)			ケトコナゾールの薬物動態パラメータの変化率(%)		
		C _{max}	AUC	C _{min}	C _{max}	AUC	C _{min}
1200mg, 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

（本剤の添付文書【薬物動態】より引用）

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してください。

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おりません。

【使用上の注意】

3．相互作用

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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)	アンプ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	アンプ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	アンプレナビルの血中濃度を低下させる 可能性がある。	

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	これら薬剤の血中濃度が変化し、有効性が変化する 恐れがある。本剤投与時は別の避妊法を行うことが 望ましい。	機序不明
methadone (国内未発売)	methadone の血中濃度を低下させるため、併用する 場合は血中濃度をモニタリングし、禁断症状の発現 に十分注意すること。	機序不明

◆ CYP3A4誘導作用を有する抗いれん薬、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おりませんが、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ブ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ります。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量の変化にご注意ください。

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おりませんが、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ります¹⁵。

◆ 経口避妊薬

機序は不明ですが、アンブ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ため、本剤投与時は別の避妊法を行うよう、患者を指導してください。

表 アンブ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	アンブレナビルの用量	併用薬剤の用量	アンブレナビルの薬物動態パラメータの変化率(%)			併用薬剤の薬物動態パラメータの変化率(%)		
			C _{max}	AUC	C _{min}	C _{max}	AUC	C _{min}
エチニルエストラジオール/ノルエチステロン	1200mg 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）

（本剤の添付文書【薬物動態】より引用）

◆ methadone（国内未発売）

機序は不明ですが、アンブレナビルとmethadoneの併用により、methadoneの血中濃度が低下するため、併用する場合は血中濃度をモニタリングし、methadoneの禁断症状の発現に十分注意してください。

表 アンブレナビルと methadone 併用時の併用薬剤の薬物動態パラメータの変化（n=16）

methadone の用量	アンブレナビルの用量	methadone の薬物動態パラメータの変化率(%)		
		C _{max}	AUC	C _{min}
44～100mg 1日1回, 30日超	1200mg 1日2回, 10日間	R-methadone（活性体）		
		25	13	21
		S-methadone（不活性体）		
		48	40	53

：低下

（本剤の添付文書【薬物動態】より引用）

【使用上の注意】

4．副作用

(1)重大な副作用

- 1)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：Stevens-Johnson 症候群等の重度又は生命に危険を及ぼすような発疹があらわれたとの報告がある（1%未満）。重度の発疹、及び全身的症状又は粘膜症状を伴う中等度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

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) が報告されています。

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、適切な処置を行ってください。

用語解説

<皮膚粘膜眼症候群>

スティーブンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群: Stevens-Johnson syndrome: SJS) は、重症型多形滲出性紅斑 (erythema exsudativum multiforme major: EEMM) と同義語とされている。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 (toxic epidermal necrolysis: TEN) であり、TEN はライエル症候群 (Lyell syndrome) とも呼ばれる。

● 初期症状と臨床経過

SJS: 発熱、左右非対称的に関節背面を中心に紅斑が出現し、急速に紅斑の数を増し、重症化するにつれ、水疱、びらんを生じ、融合する。外陰部などの粘膜疹を伴うことも多く、検査所見では、白血球増多、赤沈亢進、CRP 陽性などを示す。発熱などの全身症状とともに、多形滲出性紅斑様皮疹、広範な粘膜疹が急激に生じることにより診断は困難ではない。呼吸器障害 (肺炎等) や肝障害等の合併症を来し、その死亡率は 6.3% との報告がある。

TEN: 発熱や腋窩、外陰部、体幹などに広範囲な紅斑が出現した後、急速に水疱を生じ、水疱は破れやすく (ニコルスキー現象) 全身びらん症状を呈する。度熱傷に似て、疼痛も著明である。検査所見では血液、肝、電解質などに異常を認めることが多い。多臓器障害の合併症 (肝障害、腎障害、呼吸器障害、消化器障害等) を来し、死亡率も高く 20-30% とする報告が多い。

● 治療

医薬品による SJS、TEN に対しては、発熱や発疹等の初期症状を認めた場合、原因と推定される医薬品の投与を直ちに中止することが最も重要で最良の治療法である。しかし、投与を中止しても SJS、TEN へと重症化する場合があるので注意が必要である。一般に SJS、TEN が発症した場合、副腎皮質ホルモン剤の全身投与、あるいは血漿交換療法、ビタミン類の投与、さらに二次感染予防の目的で抗生物質製剤投与が行われ、皮膚面に対しては、外用抗生物質製剤、外用副腎皮質ホルモン製剤が用いられている。粘膜面にはこれらとともに、うがい、洗眼など開口部の処置が行われている。なお、これらの治療は、皮膚科の入院施設のある病院で行うことが望ましいとされている。

厚生労働省医薬局: 医薬品・医療用具等安全性情報 No.177 (2002年5月) より引用

【使用上の注意】

4．副作用

(1)重大な副作用

- 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）。

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¹⁶があります。

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ってください。

< 1997年にFDAより発行されたDear Health Care Professional Letterの概略 >

プロテアーゼインヒビターを投与中の患者における、糖尿病及び高血糖の報告

- 1997年5月12日時点で、PIで治療中の患者における83例の糖尿病又は高血糖の症例が、FDAに報告されている。27例は入院が必要であった。14例は治療開始前より糖尿病であることが知られている患者であった。
- 発現までの平均期間は、PI治療開始から76日であったが、早い症例では4日目に発現していた。5例は糖尿病性ケトアシドーシスを発現し、これらの中には、治療開始前に糖尿病が認められなかった患者も含まれていた。
- 一部の患者では、インスリンや経口糖尿病薬の開始又は用量調節が必要であった。平均50%の患者において、この副作用のためPIによる治療が中止された。PI投与中止後も高血糖が持続している患者には、PI開始前に糖尿病であることが知られていなかった患者も含まれていた。しかしながら、PIによる治療とこれら事象の関連性は確立されていない。
- これらの報告の多くは、交絡する病状を有する患者において発現しており、糖尿病や高血糖の発現が知られている薬剤を服用している患者もいた。
- 糖尿病及び高血糖は硫酸インジナビルエタノール付加物(クリキシバン[®]カプセル)、メシル酸サキナビル(インビラーゼ[®]カプセル)、リトナビル(ノービア[®]・ソフトカプセル、ノービア[®]・リキッド)、メシル酸ネルフィナビル(ピラセプト[®]錠)において、様々な程度で報告されている。

用語解説

< 糖尿病性ケトアシドーシス¹⁷ >

インスリン欠乏、拮抗ホルモン上昇に基づく高血糖、ケトアシドーシス、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pH 7.3以下、NaHCO₃ 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。

• 症状と徴候

症状：口渇、多尿、・怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、筋痙攣

徴候：過呼吸、頻脈、脱水、低血圧、低体温、意識障害、昏睡、温かく乾燥した皮膚

【使用上の注意】

4 . 副作用

(1)重大な副作用

- 3)出血傾向：皮下血腫、出血性関節症等の出血事象の増加（頻度不明）があらわれることがあるので、本剤投与中は出血事象の増加に注意し、このような症状があらわれた場合は、血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと（HIV プロテアーゼ阻害剤にて治療中の血友病の患者において、皮下血腫、出血性関節症等の出血事象の増加があらわれたとの報告がある）。

3)出血傾向

p20-21「慎重投与」(2)をご参照ください。

以下に、海外文献¹⁸⁾にて報告された、HIVプロテアーゼ阻害剤(PI)による出血の症例概要を示します。

概要	
	15歳男性、血友病A合併患者。
1991年8月	CD4数12/mLを認め、HIV感染症と診断された。以後、ジドブジン、ジダノシンの単剤投与、ザルシタピンとジドブジンの併用療法が行われた。また、再発性肺炎に対し免疫グロブリンが投与され、カリニ肺炎予防のためペンタミジンが投与された。
	患者は第8因子の活性が1%未満の重症な血友病患者であった。
1996年8月	HIV-1RNAコピー数は95,488/mL、CD4数は8/mLとなった。
1996年11月	ジドブジン(200mg×3/日)、ラミブジン(150mg×2/日)、リトナビルの投与に変更。リトナビルの用量は3週間のうちに600mg×2/日まで増量。本治療開始後、12週間に第8因子の投与を必要とする出血が7回発現した。1回目はリトナビル開始1週間以内に認められた。関節血症は、右肘、右膝(右大腿部の軟組織出血を伴う)、左右の腓腹筋に認められた。第8因子(50units/kg、静注)を出血発現毎に3日間投与した。3日間の投与終了時、頻回に他の部位に出血が認められたため、再治療の必要性を判断することが困難であった。阻害因子の発生の既往はなかった。
	この期間にHIV RNAコピー数は200/mL以下になり、CD4数は98/mLに増加した。
1997年2月	出血が頻回に起こるためリトナビルの治療を中止し、ジドブジン(200mg×3/日)、ラミブジン(150mg×2/日)、ネビラピン(400mg/日)の投与に変更した。本治療を3カ月間施行したが、出血は認められなかった。しかし、CD4数が33/mLに減少し、HIV-RNAコピー数が87,295/mLに増加した。
1997年6月	ネビラピンを中止した。
1997年10月	ネルフィナビル(750mg×3/日)の投与を開始(ジドブジン、ラミブジンは継続)。その後、CD4数は105/mLに増加し、HIV-1RNAコピー数は400未満に減少した。
	本患者におけるPIの投与はCD4の増加及びHIV-1RNAコピー数の減少に効果的であったが、リトナビル服用時のみ出血が認められた。
	血友病患者に対しリトナビル等のPIが投与され、出血が認められた症例はあるが、いずれの場合もその因果関係は不明である。これを証明するためには、コントロールを用いた試験が必要である。

【使用上の注意】

4 . 副作用

(1)重大な副作用

- 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）。

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ります。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ってください。

用語解説

<横紋筋融解症¹⁷>

薬物により急激に骨格筋細胞が崩壊・壊死に陥り、筋膜の透過性が破綻し、筋細胞内のミオグロビンが血中に逸脱し、ミオグロビン尿を生じる。通常、こわばり、筋肉痛、筋腫脹、筋力低下などの筋症状を認めるが、血中CKの軽度上昇のみを認める無症候性のものから、急性腎不全をきたし死に至る重症例までさまざまである。

上記の筋症状とともにミオグロビン尿症を認めれば、横紋筋融解症を疑い、直ちに血中、尿中のミオグロビンを測定する。治療には原因薬剤を中止し、安静を保ち、十分な補液を行う。一般に回復はよく、筋力は数週間で正常にもどるが、重症例では筋力の回復も悪く、重篤な腎不全を伴う症例では、しばしば多臓器不全やその他の合併症で死亡する。

【使用上の注意】

4. 副作用

HIV 感染症を対象とした海外臨床試験において、700 例中 246 例（35.1%）に中等度又は重度の副作用が認められ、その主なものは下痢 53 例（7.6%）、悪心 37 例（5.3%）、嘔吐 28 例（4.0%）であった。なお、硫酸アバカビル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)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、掻痒	紅斑、斑状丘疹性皮疹	
精神神経系	頭痛		
消化器	下痢、悪心、嘔吐、腹痛	鼓腸	
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、末梢部の脂肪減少、 野牛肩)、リパーゼ上昇	インスリン 抵抗性
全身症状	疲労		

海外臨床試験において認められた、中等度及び重度の副作用（本剤との関連が否定されていない有害事象）に基づき、副作用の頻度を算出致しました。

なお、本剤は国内における臨床試験は行われておりません。

次頁以降に、海外臨床試験において発現した副作用の一覧を掲載致します。

用語解説

< インスリン抵抗性 >

主に筋骨格でのインスリンによる糖の取り込み能が選択的に低下している状態である。その機序としてインスリン受容体異常、GLUT4などの糖輸送担体異常、インスリン拮抗物質（カテコールアミン、遊離脂肪酸、ステロイド）などの関与、骨格筋 Type b fiber の増加や筋血流量の低下などが考えられているが、現在のところは詳細は不明である。インスリン抵抗性の原因としては遺伝的素因のほか、肥満、運動不足、過食などの環境的因子の影響を受けることが知られている。

< 体脂肪の再分布 / 蓄積¹⁹⁾ >

多剤併用療法の導入に伴って、リポジストロフィーといわれる体脂肪分布異常が目立つようになっている。脂肪萎縮又は蓄積がみられ、インスリン抵抗性、高血糖や高脂血症のような代謝異常と合わせて、リポジストロフィー症候群と呼ばれる。動脈硬化や心血管障害を促す恐れがある。

リポジストロフィーは端的には容姿の変化（中心性肥満と四肢の痩せ）として捉えられる。脂肪蓄積と脂肪消失の側面が一人の患者に混在する。脂肪蓄積とは、内臓臓器への脂肪沈着、頸背部への脂肪沈着（バッファロー・ハンプ：野牛肩）、乳房肥大、脂肪腫出現などである。脂肪消失とは、臀部・四肢の皮下脂肪の消失、四肢の静脈の強調化、顔面の皮下脂肪の消失（頬のコケ）などである。これは HIV プロテアーゼ阻害薬を服用している患者の 13～84%に合併する（この頻度はリポジストロフィーの定義の方法によって異なる）。

< 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1400mg 1日2回投与群	
症例数		166	
中等度及び重度 (グレード2-4) の副作用 発現症例数		50例	30.1%
事象名	例数	%	
胃腸障害			
下痢	8	4.8	
悪心	9	5.4	
嘔吐	3	1.8	
上腹部痛	2	1.2	
腹部膨満	2	1.2	
腹痛	2	1.2	
悪心増悪	2	1.2	
大腸炎	1	0.6	
鼓腸	1	0.6	
胃炎	1	0.6	
免疫系障害			
薬物過敏症	15	9.0	
皮膚および皮下組織障害			
発疹	12	7.2	
スティーブンス・ジョンソン症候群	1	0.6	
蕁麻疹	1	0.6	
全身障害および投与局所様態			
疲労	4	2.4	
脱力	3	1.8	
発熱	2	1.2	
胸部絞扼感	1	0.6	
意味不明な障害	1	0.6	
嗜眠	1	0.6	
・怠感	1	0.6	
悪寒	1	0.6	
口渇	1	0.6	
臨床検査			
トランスアミナーゼ 上昇	2	1.2	
アラニン・アミトランスフェラーゼ 増加	1	0.6	
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ 増加	1	0.6	
リパーゼ 増加	1	0.6	
体重増加	1	0.6	
神経系障害			
頭痛	3	1.8	
めまい	1	0.6	
末梢性ニューロパシー	1	0.6	
傾眠	1	0.6	
精神障害			
不眠症	3	1.8	
うつ病	2	1.2	
不安	1	0.6	
代謝および栄養障害			
食欲不振	2	1.2	
食欲亢進	2	1.2	
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症	1	0.6	
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	1	0.6	
背部痛	1	0.6	
末梢腫張	1	0.6	
感染症および寄生虫症			
肝炎	1	0.6	
副鼻腔炎	1	0.6	
眼障害			
眼乾燥	1	0.6	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	1	0.6	
咽喉頭疼痛	1	0.6	
血管障害			
高血圧	1	0.6	

◆ 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1400mg/ RTV200mg 1日1回投与群	
調査症例数		322	
中等度及び重度 (グレード2-4) の副作用発現症例数		133例	41.3%
事象名	例数	%	
胃腸障害			
下痢	28	8.7	
悪心	21	6.5	
嘔吐	19	5.9	
腹痛	8	2.5	
上腹部痛	4	1.2	
下痢の増悪	1	0.3	
軟便	3	0.9	
腹部膨満	3	0.9	
消化不良	1	0.3	
おくび	2	0.6	
腹部不快感	1	0.3	
下腹部痛	1	0.3	
アタ性口内炎	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	
麻痺性けいこ	1	0.3	
急性膵炎	1	0.3	
免疫系障害			
薬物過敏症	24	7.5	
臨床検査			
アミノ・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上昇	2	0.6	
リパーゼ増加	3	0.9	
体重減少	3	0.9	
体重増加	1	0.3	
血中コレステロール増加	1	0.3	
血中ブドウ糖増加	1	0.3	
肝機能検査異常	1	0.3	
皮膚および皮下組織障害			
発疹(rash)	5	1.6	
そう痒症	3	0.9	
発疹(exanthem)	3	0.9	
リシストロフィー	2	0.6	
全身性そう痒	2	0.6	
斑状丘疹状皮疹	1	0.3	
そう痒性皮疹	2	0.6	
蕁麻疹	2	0.6	
ざ瘡	1	0.3	
脂肪萎縮	1	0.3	
光線過敏症	1	0.3	
紅斑性皮疹	1	0.3	
全身障害および投与局所様態			
疲労	11	3.4	
発熱	3	0.9	
脱力	2	0.6	
無力症	2	0.6	
疲労増悪	1	0.3	
インフルエンザ様疾患	1	0.3	
神経系障害			
頭痛	8	2.5	
めまい	4	1.2	
頭痛増悪	2	0.6	
錯感覚	1	0.3	
口の錯感覚	2	0.6	
痙攣	1	0.3	
意識消失	1	0.3	
末梢性ニューロパシー	1	0.3	
傾眠	1	0.3	
失神	1	0.3	
振戦	1	0.3	
代謝および栄養障害			
高トリグリセリド血症	3	0.9	
食欲減退	3	0.9	
食欲不振	3	0.9	
高血糖	1	0.3	
高乳酸血症	1	0.3	
高脂血症	1	0.3	
精神障害			
不眠症	2	0.6	
うつ病	1	0.3	
此下消失	1	0.3	
気分障害	1	0.3	
気分動揺	1	0.3	
パニック発作	1	0.3	
睡眠障害	1	0.3	
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症	2	0.6	
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	1	0.3	
骨痛	1	0.3	
感染症および寄生虫症			
蜂巣炎	1	0.3	
胃腸炎	1	0.3	
眼障害			
アレルギー性結膜炎	1	0.3	
眼瞼浮腫	1	0.3	
耳および迷路障害			
耳痛	1	0.3	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびホリブを含む)			
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1400mg/ RTV200mg 1日1回投与群		本剤700mg/ RTV100mg 1日2回投与群	
調査症例数	106		106	
中等度及び重度(グレード2-4)の副作用発現症例数	23例	21.7%	40例	37.7%
事象名	例数	%	例数	%
胃腸障害				
下痢	5	4.7	12	11.3
悪心	4	3.8	3	2.8
嘔吐	3	2.8	3	2.8
腹痛	4	3.8	1	0.9
腹部膨満	1	0.9	3	2.8
上腹部痛	0	0.0	1	0.9
胃食道逆流性疾患	0	0.0	1	0.9
軟便	0	0.0	2	1.9
消化不良	1	0.9	1	0.9
胃炎	0	0.0	2	1.9
口の感覚鈍麻	2	1.9	0	0.0
唾液欠乏	1	0.9	0	0.0
口内乾燥	1	0.9	0	0.0
鼓腸	0	0.0	1	0.9
腸管機能障害	0	0.0	1	0.9
逆流性食道炎	0	0.0	1	0.9
代謝および栄養障害				
高トリグリセリド血症	0	0.0	4	3.8
高脂血症	1	0.9	2	1.9
高コレステロール血症	0	0.0	1	0.9
神経系障害				
頭痛	0	0.0	3	2.8
片頭痛	1	0.9	1	0.9
注意力障害	0	0.0	1	0.9
めまい	0	0.0	1	0.9
味覚異常	1	0.9	0	0.0
記憶障害	0	0.0	1	0.9
感覚障害	0	0.0	1	0.9
傾眠	0	0.0	1	0.9
失神	0	0.0	1	0.9
全身障害および投与局所様態				
疲労	4	3.8	1	0.9
無力症	0	0.0	1	0.9
萎縮	1	0.9	0	0.0
意味不明な障害	0	0.0	1	0.9
嗜眠	0	0.0	1	0.9
臨床検査				
リッパセ [®] 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
アランin・アミノトランスフェラーゼ [®] 増加	1	0.9	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [®] 増加	1	0.9	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ [®] 異常	0	0.0	1	0.9
肝機能検査値異常	0	0.0	1	0.9
皮膚および皮下組織障害				
発疹	1	0.9	3	2.8
そう痒症	2	1.9	1	0.9
皮膚乾燥	0	0.0	1	0.9
紅斑	0	0.0	1	0.9
全身性そう痒症	0	0.0	1	0.9
全身性皮疹	1	0.9	0	0.0
多汗	1	0.9	0	0.0
精神障害				
不眠症	1	0.9	1	0.9
抑うつ気分	1	0.9	0	0.0
うつ病	0	0.0	1	0.9
易刺激性	0	0.0	1	0.9
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	1	0.9	0	0.0
頭部変形	0	0.0	1	0.9
筋萎縮	1	0.9	0	0.0
筋痛	0	0.0	1	0.9
傷害、中毒および処置合併症				
関節捻挫	1	0.9	0	0.0
頸椎部脊髄損傷	0	0.0	1	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	0	0.0	1	0.9
血液およびリンパ系障害				
リンパ節症	0	0.0	1	0.9
腎、および尿路障害				
腎結石症	0	0.0	1	0.9

【使用上の注意】

5 . 高齢者への投与

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

高齢者における本剤の薬物動態は検討されておりません。しかし、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ります。

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ながら慎重に投与して下さい(「慎重投与」(4) p22-23 参照)。

【使用上の注意】

6 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

6 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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。]

(1)

妊娠中の投与に関する安全性が確立されていないので、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ように注意して下さい。

参考として、本剤の動物における生殖発生毒性試験の結果を以下に示します。

<参考：生殖発生毒性試験結果>

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：

雌雄受胎能に対する影響はそれぞれ 820 及び 2240mg/kg/日までの投与において認められなかった。雌では、2240mg/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：

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、2240mg/kg/日においても、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：

出生児に対する影響として、300mg/kg/日以上において体重増加抑制がみられ、2240mg/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 2240mg/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。

(2)

本剤の活性代謝物であるアンブレナビルがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明ですが、ラットにおいてアンブレナビルが乳汁中に分泌されることが確認されています。

また、HIVは乳汁移行し、児に感染するとの報告²⁰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ます。

したがって、本剤投与中は、授乳を避けてください。

【使用上の注意】

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

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

7 .

小児等に対する使用経験はなく、安全性は確立していません。

8 .

本剤に特異的な解毒薬は知られていません。

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ます。

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って下さい。また、症状が認められている場合には、必要に応じ対症療法を行ってください。

なお、本剤とリトナビルを併用したときの、アンブレナビルの消失半減期は、約 12 時間です。

【使用上の注意】

9 . その他の注意

- (1)本剤の活性代謝物であるアンプレナピルの長期がん原性試験において、マウス（500mg/kg）及びラット（750mg/kg）の雄で、肝細胞腺腫の増加がみられた。また、マウス（275mg/kg以上）の雄で、変異肝細胞巣がみられた。

9 . その他の注意

- (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。

(1)

本剤のがん原性試験のデータは得られておりません。

なお、本剤の活性代謝物であるアンプレナビルの長期がん原性試験では、マウス (500mg/kg) 及びラット (750mg/kg) の雄において、腫瘍性病変として肝細胞腺腫の増加が観察されています。また、マウス (275mg/kg以上) の雄において、非腫瘍性病変として変異肝細胞巣が観察されています。

(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ました。

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、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ、 γ -GTP 又は ALP) の高値、肝重量の高値又は肝細胞の単細胞壊死などが観察されました。

- 1 The US. Department of Health and Human Services(DHHS). Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. October 29, 2004
- 2 HIV感染症治療研究会 . HIV感染症「治療の手引き」第8版 , 2004年12月
- 3 Veronese L, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(4):821-826.
- 4 Pugh RNH, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit. J. Surg* 1973; 60(8): 646-649.
- 5 Polk RE, et al. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and rifabutin or rifampin in healthy males. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(2): 502-508.
- 6 Yeni PG, et al. Treatment for Adult HIV Infection. 2004 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2004; 292(2): 251-265.
- 7 平成15年度厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業 HIV感染症の医療体制の整備に関する研究班 . HIV感染症治療ガイドライン , 2004年3月
- 8 Department of Health and Human Resources. HIV protease inhibitors and patients with hemophilia [Letter]. Washington, DC: Food and Drug Administration, 1996
- 9 Helal A. HIV protease inhibitors and increased bleeding in hemophilia? *Can Med Assoc J* 1997; 156: 90.
- 10 Lexiva® Tablets 米国添付文書, May 2004
- 11 Kovacs A, et al. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet* 2001; 358(9293): 1593-1601.
- 12 The U.S. Department of Health and Human Services(DHHS). HIV and Its Treatment: What You Should Know; Health Information for Patients. *AIDS info* Oct 2004.
- 13 Wire MB, et al. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. *AIDS* 2004;18(6):897-907.
- 14 Gary J, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 99-107.
- 15 Stephan CP, et al. Indinavir concentrations and St John's wort; *Lancet* 2000; 355: 547-548.
- 16 Lumpkin M M. Reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV). *FDA Public Health Advisory* 1997 June 11.
- 17 内科学 第八版 , 朝倉書店
- 18 Hagerty SL, et al. Spontaneous bleeding associated with the use of the protease inhibitor ritonavir in a hemophiliac patient with human immunodeficiency virus infection. *Pediat Infect Dis J* 1998; 17: 929-930.
- 19 島田馨 監修、岡慎一 編集 . HIV Q&A , 医薬ジャーナル社
- 20 Bertolli J et al. Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 1996; 174: 722-726.



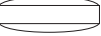
レクシヴァ錠700

(詳細は添付文書をご参照下さい)

販売名	和名	レクシヴァ錠700
	洋名	Lexiva Tablets 700
一般名	和名	ホスアンプレナビルカルシウム水和物
	洋名	Fosamprenavir Calcium Hydrate
承認番号		21600AMZ00652000
承認年月		2004年12月
薬価収載		2005年1月
販売開始		2005年1月
規制区分		劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
再審査期間		10年

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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
- 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)。]
- 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(塩酸ペプリジル、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[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、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(「相互作用」の項参照)。]
- リファンピシンを投与中の患者[リファンピシンはCYP3A4を誘導するため、アンプレナビルの代謝が促進され、本剤の作用が減弱する(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。]
- 主にCYP2D6で代謝される薬剤(フレカイニド、プロパフェノン等)を投与中の患者[併用薬であるリトナビルは、CYP2D6阻害作用を有するため、これら薬剤の代謝が阻害され、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(「相互作用」の項参照)。]

組成・性状	1. 組成	成分・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。
		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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、酸化チタン、トリアセチン、三酸化鉄
組成・性状	2. 性状	本剤は淡紅白色のフィルムコート錠で、識別コード及び形状は以下のとおりである。					
		販売名	識別コード	表	裏	側面	重量
		レクシヴァ錠700	GXLL7	 長径：20.5mm 短径：9.5mm		 厚さ：7.4mm	1174mg
効能・効果	HIV感染症	効能・効果に関連する使用上の注意 (1) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、他の抗HIV薬と併用すること。 (2) 無症候性HIV感染症に関する治療開始については、CD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量が指標とされている。よって、本剤の使用にあたっては、患者のCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認するとともに、最新のガイドラインを確認すること。					
	用法・用量	通常、成人には以下の用法・用量に従い経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。 1. 抗HIV薬の治療経験がない患者 ・ホスアンプレナビルとして1回700mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日2回併用投与 ・ホスアンプレナビルとして1回1400mgとリトナビル1回200mgをそれぞれ1日1回併用投与 ・ホスアンプレナビルとして1回1400mgを1日2回投与 2. HIVプロテアーゼ阻害剤の投与経験がある患者 ・ホスアンプレナビルとして1回700mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日2回併用投与 用法・用量に関連する使用上の注意 (1) HIVプロテアーゼ阻害剤投与経験のある患者に対する本剤及びリトナビル1日1回併用投与は推奨されない。 (2) 抗HIV薬の治療経験がない患者でリトナビルの投与が困難な患者に対しては、リトナビルと併用しない用法・用量(ホスアンプレナビルとして1回1400mgを1日2回)の適用を考慮すること。 (3) 軽度又は中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類の合計点数：5～8)に対し、リトナビルを併用せずに本剤を投与する場合には、ホスアンプレナビルとして1回700mgを1日2回に減量し、注意して投与すること(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。 (4) 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定されない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。					

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤のHIV-2感染症患者に対する有効性・安全性は確認されていない。
- (2) 本剤をリトナビルと併用投与する場合には、リトナビルの添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- (3) 本剤はHIV感染症治療の経験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。

3. 相互作用

本剤の活性代謝物であるアンブレナビルは、主としてCYP3A4で代謝される。また、アンブレナビルはCYP3A4の阻害作用を有する。また、併用薬であるリトナビルは非常に強力なCYP3A阻害作用を有する。また、リトナビルはCYP2D6を阻害し、CYP3A4、CYP1A2、CYP2C9及びグルクロノシルトランスフェラーゼを誘導する。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
治療域が狭くCYP3A4で代謝される薬剤		
シサブリド(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。	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。
塩酸ペブリジル ペブリコール	塩酸ペブリジル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。	
メシル酸ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット等 酒石酸エルゴタミン カフェルゴット等 マレイン酸エルゴメトリン エルゴメトリン マレイン酸メチルエルゴメトリン 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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン アプテシン、リファンジン、リマクタン等	リファンピシンはアンブレナビルのCmin及びAUCをそれぞれ92%及び82%低下させるため、本剤の作用が减弱する。	リファンピシンはCYP3A4の強力な誘導剤であるため、アンブレナビルの代謝が促進される。
主にCYP2D6で代謝される薬剤 フレカイニド、プロパフェノン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、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。	リトナビルはCYP2D6阻害作用を有するため、これら薬剤の代謝が阻害される。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファピレンツ	本剤1400mg及びリトナビル200mgの1日1回投与とエファピレンツ600mg1日1回を併用した場合、アンブレナビルのAUCが13%、Cmin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回投与とエファピレンツ600mg1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	アンブレナビルの血中濃度を低下させる可能性がある。	
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减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。
インジナビル	アンブレナビルのCmax、AUC、Cminがそれぞれ18%、33%、25%上昇し、インジナビルのCmax、AUC、Cmin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。	
サキナビル	アンブレナビルのCmax、AUC、Cminがそれぞれ37%、32%、14%低下し、サキナビルのCmaxが21%上昇し、AUC及びCmin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Cmaxが14%低下し、Cminが189%上昇し、ネルフィナビルのCmax、AUC、Cminはそれぞれ12%、15%、14%上昇した。 本剤及びリトナビルとネルフィナビルとの併用における推奨用量は確立していない。	
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Cmax、AUC、Cminはそれぞれ30%、37%、52%上昇し、アンブレナビルのCmax、AUC、Cmin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1400mgを併用した場合(全て1日2回)、ロピナビルのCmax、AUC、Cminは変化しなかったが、アンブレナビルのCmax、AUC、Cminはそれぞれ13%、26%、42%低下した。 なお、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。	
rifabutin(国内未発売)	アンブレナビルは、rifabutinのAUCを193%上昇させるため、rifabutin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。	

使用上の注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リドカイン(全身投与) 塩酸アミオダロン 硫酸キニジン 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。	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。
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 クロラゼパム ニカルリウム	これら薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。	
シンバスタチン アトルバスタチン lovastatin(国内未発売)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、ミオパシー及び横紋筋融解症を起こす可能性がある。アトルバスタチン10mg 1日1回と本剤及びリトナビルをそれぞれ700mg及び100mg、1日2回投与した場合、アトルバスタチンのCmax、AUC、Cminが、それぞれ184%、153%、73%上昇した。一方、アンブレナビルのCmax、AUC、Cminは変化しなかった。本剤及びリトナビルと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。	
ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害剤 クエン酸シルデナフィ 塩酸バルデナ フィ	PDE5阻害剤(クエン酸シルデナフィ、塩酸バルデナフィ)の血中濃度が上昇し、PDE5阻害剤に関連する事象(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。	
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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	これら薬剤の血中濃度が変化し、有効性が変化する恐れがある。本剤投与時は別の避妊法を行うことが望ましい。	機序不明
methadone(国内未発売)	methadoneの血中濃度を低下させるため、併用する場合は血中濃度をモニタリングし、禁断症状の発現に十分注意すること。	機序不明

4. 副作用

HIV感染症を対象とした海外臨床試験において、700例中246例(35.1%)に中等度又は重度の副作用が認められ、その主なものは下痢53例(7.6%)、悪心37例(5.3%)、嘔吐28例(4.0%)であった。なお、硫酸アパカビル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。

(1) 重大な副作用

- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群) : Stevens-Johnson症候群等の重度又は生命に危険を及ぼすような発疹があらわれたとの報告がある(1%未満)。重度の発疹、及び全身的症状又は粘膜症状を伴う中等度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- 高血糖、糖尿病 : 糖尿病、糖尿病の悪化、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)。
- 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)。
- 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)。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%~10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹、痒痒	紅斑、斑状丘疹性皮膚疹	
精神神経系	頭痛		
消化器	下痢、悪心、嘔吐、腹痛	鼓腸	
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、末梢部の脂肪減少、野牛肩)、リパーゼ上昇	インスリン抵抗性

使用上の注意		1%~10%未満	1%未満	頻度不明
	全身症状	疲労		

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)でアン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。]

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
 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。

9. その他の注意
 (1) 本剤の活性代謝物であるアンプレナビルの長期がん原性試験において、マウス(500mg/kg)及びラット(750mg/kg)の雄で、肝細胞腺腫の増加がみられた。また、マウス(275mg/kg以上)の雄で、変異肝細胞巣がみられた。
 (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。

製造発売元

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

カスタマー・ケア・センター :  0120-561-007

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

作成年月 2004 年 12 月