









11.1.2 糖尿病, 糖尿病の悪化及び高血糖

[8.4参照]

11.1.3 出血傾向

出血事象があらわれた場合には血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]

11.1.4 QT延長, 心室頻拍 (torsade de pointesを含む), 房室ブロック (第一度～第三度AVブロック)

[9.1.1参照]

11.1.5 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群), 多形紅斑, 中毒性皮膚

[8.3参照]

11.1.6 尿管間質性腎炎

尿管間質に結晶の沈着が認められた症例が報告されている。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
心臓障害		失神, 浮腫, 動悸, 心停止, 第一度AVブロック, 心筋炎	QT延長, torsade de pointes
神経系障害	頭痛 (2.7%)	末梢神経障害, 健忘, 傾眠, 浮動性めまい, 味覚異常, 灼熱感, 痙攣, 運動過多, 感覚鈍麻, 反射亢進	
眼障害	黄疽眼 (1.1%)		
耳及び迷路障害		耳鳴, 耳炎	
呼吸器, 胸部及び縦隔障害		呼吸困難, 咳嗽, しゃっくり, 低酸素症	
胃腸障害	悪心 (5.7%), 嘔吐 (2.2%), 下痢 (2.2%), 消化不良 (1.2%), 腹痛 (1.1%)	口渴, 鼓腸, 胃炎, 脾炎, アフト性口内炎, 腹部膨満, 大腸炎, 便秘, 歯痛, 食道潰瘍, 食道炎, 胃腸炎, 胃腸障害, 口腔内潰瘍形成, 消化性潰瘍	
腎及び尿路障害		血尿, 頻尿, 蛋白尿, 腎結石, 腎臓痛, 尿異常, 結晶尿, 腎不全, 乏尿, 多尿, 尿路感染	
皮膚及び皮下組織障害	発疹 (1.9%)	脱毛症, そう痒症, 蕁麻疹, 血管拡張, 水疱性皮膚炎, 湿疹, 血管浮腫, 脂肪萎縮 (顔面), 光線過敏, 多汗, 斑状出血, 紫斑, 蜂巣炎, 皮膚糸状菌症, 皮膚乾燥, 爪の障害, 脂漏	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛, 筋萎縮, 筋肉痛, ミオパチー, 背部痛, 骨痛, 四肢痛, 筋無力症, ビクビクした動き	
代謝及び栄養障害		食欲不振, 食欲亢進, 体重減少, 体重増加, 脱水, 脂質異常症, 痛風, 乳酸アシドーシス, 肥満	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)
血管障害		高血圧, 蒼白	
全身障害及び投与局所様態	疲労 (1.4%)	無力症, 胸痛, 発熱, 倦怠感, 歩行障害, 異形成, 全身浮腫, 熱過敏, 感染, 末梢性浮腫, 疼痛	
免疫系障害		アレルギー反応	
肝胆道系障害	黄疽 (4.2%)	肝腫大, 無胆汁症, 肝腫大, 肝臓細胞障害, 脂肪肝	胆石症, 胆嚢炎, 胆汁うっ滞
生殖系及び乳房障害		女性化乳房, 男性生殖能低下, 無月経, インポテンス, 月経障害, 骨盤痛	

	1%以上	1%未満	頻度不明
精神障害		不眠症, 不安, うつ病, 睡眠障害, 異常な夢, 失見当識, 激越, リビドー減退, 情動不安定, 幻覚, 敵意, 神経過敏, 精神病, 自殺企図	
臨床検査 <sup>注1)</sup>		総ビリルビン上昇 (37.2%), ALT上昇 (4.6%), AST上昇 (3.3%), CK上昇 (7.4%), アミラーゼ上昇 (11.6%), リパーゼ上昇 (2.6%), 好中球減少 (4.7%), ヘモグロビン減少 (1.5%)	

注1): グレード3-4の臨床検査値異常 (副作用として報告されたかどうかにかかわらず, 臨床試験において測定された臨床検査値異常)

13. 過量投与

13.1 症状

本剤29.2gを過量に服用したHIV感染患者において, 無症候性の二重ブロック及びPR間隔の延長が報告されている。

13.2 処置

本剤は, 主に肝臓で代謝され, 蛋白結合率が高いため, 透析は薬剤の除去に有効とは考えられない。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 がん原性, 変異原性, 生殖毒性

マウス及びラットにおけるがん原性試験において, 雌マウスの高用量で良性肝細胞腺腫の発生率が上昇したが, ラットではいかなるタイプの腫瘍の発生率にも上昇はみられなかった。雌雄マウスで腫瘍発生率の上昇がみられなかった用量における曝露量は, ヒトに400mg/日を投与した場合の曝露量の約4倍である。高用量群の雌マウスでみられた良性肝細胞腺腫の発生率上昇は, 肝臓の細胞毒性的な変化 (単細胞壊死) に対する二次的な肝細胞増殖の亢進によるものと考えられ, ヒトの臨床治療量における曝露量との関連性は低いと考えられる。本剤は, ヒト末梢血リンパ球における*in vitro*の染色体異常試験では代謝活性化の有無にかかわらず陽性であった。Ames試験, ラットにおける小核試験及び不定期DNA合成試験, 十二指腸のDNA障害試験 (コメットアッセイ) の結果は陰性であった。臨床用量 (400mg/日) と同程度 (雄ラット) 又は2倍 (雌ラット) の曝露量で, 本剤は, 交配, 受胎能及び初期胚発生に影響しなかった。

15.2.2 動物における毒性・安全性薬理

マウス, ラット及びイヌで実施した反復投与毒性試験において, 本剤投与に関連した肝臓の所見として, 血清ビリルビン及び肝酵素の増加, 肝細胞の空胞化及び肥大がみられ, 雌マウスで肝細胞の単細胞壊死が認められた。肝臓の変化がみられた用量でのマウス, ラット及びイヌにおける本剤の全身曝露量は, ヒトに400mgを1日1回投与した場合の曝露量のそれぞれ0.4~12倍, 0.4~4倍及び0.2~7倍であった。雌マウスで単細胞壊死がみられた用量での本剤の曝露量は, ヒトに400mgを1日1回投与した場合の曝露量の12倍であった。ラット及びイヌでは血清コレステロール及びグルコースの増加がみられたが, マウスではこれらの変化は認められなかった。*In vitro*眼粘膜刺激性試験で, 本剤はウシ角膜の混濁度を上昇させたことから, 眼に直接接触した場合眼粘膜刺激性を示す可能性がある。

*In vitro*安全性薬理試験において, 本剤はウサギ・プルキンエ線維の活動電位持続時間に対して弱い延長作用を示し, ナトリウムチャンネル電流並びに急速活性化遅延整流カリウム電流 (HERGによりエンコードされる) 及び緩徐活性化遅延整流カリウム電流を軽度 (IC<sub>50</sub>>30µM) に, カルシウム電流を中等度 (IC<sub>50</sub>=10.4µM) に阻害した。イヌにおける心電図の変化 (洞性徐脈, PR間隔延長, QT間隔延長及びQRS群延長) が最初に実施した2週間経口投与毒性試験で観察された。別途実施したイヌにおける2週間経口投与毒性試験及び9ヵ月間経口投与毒性試験では薬剤に関連した心電図の変化はみられなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人及びHIV感染者に対し、アタザナビル400mg又はアタザナビル300mgとリトナビル100mgを、それぞれ1日1回投与したときの薬物動態パラメータを表1に示す。(外国人における成績)

表1. 健康成人及びHIV感染者にアタザナビル又はアタザナビルとリトナビルを食事とともに投与したときの定常状態におけるアタザナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アタザナビル400mg/日		アタザナビル300mg/日 +リトナビル100mg/日	
	健康成人 (n=14)	HIV感染者 (n=13)	健康成人 (n=28)	HIV感染者 (n=10)
C <sub>max</sub> (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	5199 (26)	2298 (71)	6129 (31)	4422 (58)
T <sub>max</sub> (h) 中央値	2.5	2.0	2.7	3.0
AUC (ng・h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	28132 (28)	14874 (91)	57039 (37)	46073 (66)
半減期 (t <sub>1/2</sub> ) (h) 算術平均値 (標準偏差)	7.9 (2.9)	6.5 (2.6)	18.1 (6.2) <sup>a</sup>	8.6 (2.3)
C <sub>min</sub> (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	159 (88)	120 (109)	1227 (53)	636 (97)

a: n=26

HIV感染者に対して、アタザナビル400mg (200mgカプセル2カプセル) 又はアタザナビル300mg (150mgカプセル2カプセル) とリトナビル100mgを、1日1回、軽食とともに投与したときの定常状態におけるアタザナビルの平均血漿中濃度を図1に示す。(外国人における成績)

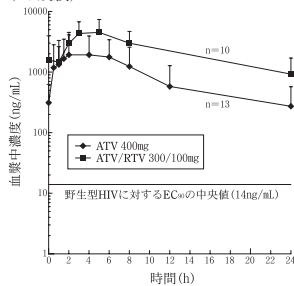


図1. HIV感染者に対するアタザナビル400mg (n=13) 又はアタザナビル300mgとリトナビル100mg (n=10) 投与時の定常状態におけるアタザナビルの平均血漿中濃度 (SD)

16.1.2 反復投与

アタザナビルは非線形の薬物動態を示し、投与量200~800mgの範囲でAUC及びC<sub>max</sub>は投与量に比例する用量比以上の増加を示した。投与開始後4~8日で定常状態に達し、累積係数は約2.3であった。1日400mgを軽食とともに反復投与したとき、健康成人 (n=214) 及び成人HIV感染者 (n=13) における定常状態の消失半減期は約7時間であった。(外国人における成績)  
日本人健康成人男子 (12例) にアタザナビル400mg (200mgカプセル2カプセル) を1日1回6日間食事とともに反復投与したときの定常状態 (6日目) の薬物動態パラメータ及び平均血漿中濃度推移を表2及び図2に示す。

表2. 健康成人にアタザナビル400mgを1日1回6日間食事とともに反復投与したときの定常状態の薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人 (n=12)
C <sub>max</sub> (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	6238 (7)
T <sub>max</sub> (h) 中央値	1.8
AUC (ng・h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	38814 (15)
半減期 (t <sub>1/2</sub> ) (h) 算術平均値 (標準偏差)	5.7 (1.7)
C <sub>min</sub> (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	245 (44)

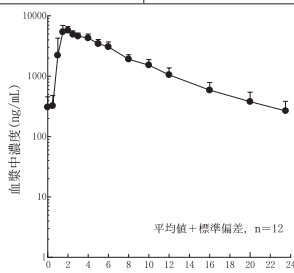


図2. 健康成人 (n=12) にアタザナビル (400mg) を反復投与したときの定常状態の平均血漿中濃度推移

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

本剤又は本剤とリトナビルを食事とともに投与すると、アタザナビルのバイオアベイラビリティが増大し、薬物動態の変動が減少する。(外国人における成績)

表3. 健康成人に絶食時、軽食あるいは高脂肪食とともにアタザナビル400mg、アタザナビル300mgとリトナビル100mgを単回経口投与したときのアタザナビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	投与量 <sup>a</sup>	幾何平均値 (変動係数%)			幾何平均値比 (90%信頼区間)	
		絶食	軽食	高脂肪食 <sup>b</sup>	軽食/絶食	高脂肪食/絶食
C <sub>max</sub> (ng/mL)	ATV400mg	1795 (66)	2824 (29)	1795 (33)	1.57 (1.28-1.93)	1.00 (0.82-1.23)
	ATV300mg + RTV100mg	2391 (49)	3341 (37)	2120 (35)	1.40 (1.17-1.66)	0.89 (0.75-1.06)
AUC (INF) (ng・h/mL)	ATV400mg	7392 (69)	12562 (37)	10000 (43)	1.70 (1.41-2.05)	1.35 (1.12-1.63)
	ATV300mg + RTV100mg	22255 (45)	29807 (37)	22430 (35)	1.33 (1.17-1.52)	1.01 (0.89-1.15)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	ATV300mg	275 (50)	388 (46)	358 (45)	1.40 (1.24-1.57)	1.33 (1.18-1.49)

a: アタザナビル400mgでは18例、アタザナビル300mg+リトナビル100mgでは40例

b: アタザナビル300mg+リトナビル100mgでは42例

16.3 分布

アタザナビルのヒト血清蛋白への結合は濃度によらず86%であった。アタザナビルはα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白 (AAG) 及びアルブミンに結合し、両者への結合率はそれぞれ89%及び86%と同程度であった。HIV感染者に軽食とともに400mgの本剤を1日1回、12週間反復投与した試験では、脳脊髄液及び精液からアタザナビルが検出された。脳脊髄液/血漿の濃度比 (n=4) は0.0021~0.0226の範囲で、精液/血漿の濃度比 (n=5) は0.11~4.42であった。(外国人における成績)

16.4 代謝

アタザナビルのヒトにおける主な代謝は一酸化及び二酸化反応である。その他、代謝経路の寄与としては大きなものではないが、アタザナビルあるいはその代謝物について、グルクロン酸抱合、N-脱アルキル化、加水分解及び脱水素を伴う酸化反応の代謝経路も存在した。血漿中からは2種の代謝物が検出されたが、いずれも *in vitro* において抗ウイルス活性を示さなかった。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験からアタザナビルはCYP3A4による代謝を受けることが示された。(外国人における成績)

16.5 排泄

<sup>14</sup>C-アタザナビル400mgを単回投与したとき、標識放射能の79%が糞便中に、13%が尿中に排泄された。また、糞便中及び尿中への未変化体の排泄率はそれぞれ投与量の約20%及び7%であった。(外国人における成績)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害

透析を施行していない重度の腎障害者 (30mL/min未満) に本剤400mgを反復投与したときのC<sub>max</sub>は腎機能正常者よりも9%低く、AUC及びC<sub>min</sub>はそれぞれ19%及び96%高かったが、透析を施行している重度の腎障害者に透析を施行しなかったとき並びに投与2時間後に透析を施行したとき、C<sub>max</sub>及びAUCは腎機能正常者よりも約30~50%低かった。透析を施行していない腎機能障害患者に用量調節の必要はない。(外国人における成績) [7.5, 9.2.1参照]

16.6.2 肝障害

アタザナビルは主に肝臓で代謝を受けて消失する。中等度~重度の肝障害成人被験者 (Child-Pugh B群14例及びC群2例) において400mg単回投与後の薬物動態を検討した結果、肝障害者のAUCは健康成人に比べて45%高かった。また、健康成人の半減期が6.4時間であるのに対し、肝障害者では12.1時間であった。(外国人における成績) [7.4, 9.3.1, 9.3.3参照]

16.6.3 高齢者

若年者 (29例, 18~40歳) と高齢者 (30例, 65歳以上) の健康成人において、単回投与時のC<sub>max</sub>及びAUCは高齢者の方が17%高かった。両者に著しい違いはなく、薬物動態を基にした年齢による投与量の調整は推奨されない。(外国人における成績) [9.8参照]

16.6.4 小児

6~18歳のHIV感染者にアタザナビルとリトナビルをそれぞれ体表面積換算で1日1回投与したときの定常状態におけるアタザナビルの薬物動態パラメータを表4に示す。(外国人における成績)

表4. 小児HIV感染者にアタザナビル (カプセル剤) とリトナビルを投与したときの定常状態におけるアタザナビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	アタザナビル205mg/m <sup>2</sup> 1日1回 +リトナビル100mg/m <sup>2</sup> 1日1回	
	6-13歳未満 (n=17)	13-18歳未満 (n=10)
投与量 (mg) 中央値 [min-max]	200mg [150-400]	400mg [250-500]
C <sub>max</sub> (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	4451 (33%)	3711 (46%)
AUC (ng・h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	42503 (36%)	44970 (34%)
C <sub>min</sub> (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	535 (62%)	1090 (60%)

16.7 薬物相互作用

アタザナビルは肝臓でCYP3A4により代謝される。アタザナビルはCYP3A4を不可逆的に阻害する。そのCYP3A4に対する阻害定数 (K<sub>i</sub>) は0.84~1.0μMである。また、UGT1A1を阻害し、そのK<sub>i</sub>値は1.9μMである。  
アタザナビルはCYP2C8の阻害剤であり、K<sub>i</sub>値は2.1μMである。アタザナビルはCYP1A2及びCYP2C9を競合的に阻害し、K<sub>i</sub>値は12μM、C<sub>max</sub>/K<sub>i</sub>値比は約0.25である。本剤はCYP1A2あるいはCYP2C9により代謝される薬物と薬物相互作用を発現する可能性が考えられる。臨床用量で得られる濃度でアタザナビルはCYP2C19あるいはCYP2E1を阻害しない。 *In vivo* において、アタザナビルは本剤自身の代謝を誘導せず、またCYP3A4で代謝される薬物の代謝を促進しない。反復投与試験において、本剤は尿中の内因性6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比を低下させ、CYP3A4を誘導しないことが示唆された。CYP3A4活性を誘導する薬物はアタザナビルのクリアランスを上昇させ、血漿中濃度を低下させる可能性がある。また、本剤とCYP3A4を阻害する他剤との併用投与によりアタザナビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用の可能性のある他剤又は薬物動態学的相互作用の指標として一般に使用されている薬剤との薬物相互作用試験を実施した。併用投与がC<sub>max</sub>、AUC及びC<sub>min</sub>に及ぼす影響を表5及び表6に示す。(外国人における成績) [10., 10.1, 10.2参照]

表5. 併用薬がアタザナビル薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の投与量/ スケジュール <sup>a</sup>	本剤の投与量/ スケジュール <sup>a</sup>	n	アタザナビルの薬物動態パラ メータ比		
				併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
アテノロール	50mg (QD) 7~11日目, 19 ~23日目	400mg (QD) 1~11日目	19	1.00 (0.89, 1.12)	0.93 (0.85, 1.01)	0.74 (0.65, 0.86)
クラリスロマイシン	500mg (BID) 7~10日目, 18 ~21日目	400mg (QD) 1~10日目	29	1.06 (0.93, 1.20)	1.28 (1.16, 1.43)	1.91 (1.66, 2.21)
ジルチアゼム	180mg (QD) 7~11日目, 19 ~23日目	400mg (QD) 1~11日目	30	1.04 (0.96, 1.11)	1.00 (0.95, 1.05)	0.98 (0.90, 1.07)
エファビレンツ (EFV)	600mg (QD) 7~20日目	400mg (QD) 1~20日目	27	0.41 (0.33, 0.51)	0.26 (0.22, 0.32)	0.07 (0.05, 0.10)
	600mg (QD) 7~20日目	400mg (QD) 1~6日目 300mg (QD) + RTV100mg (QD) (EFV投 与の2時間前) 7~20日目	13	1.14 (0.83, 1.58)	1.39 (1.02, 1.88)	1.48 (1.24, 1.76)
	600mg (QD) 11~24日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 1~10日目 400mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~24日目 (EFVと同時 投与)	14	1.17 (1.08, 1.27)	1.00 (0.91, 1.10)	0.58 (0.49, 0.69)
	40mg (BID) 7~12日目	400mg (QD) 1~12日目 (ファモチジン と同時投与)	15	0.53 (0.34, 0.82)	0.59 (0.40, 0.87)	0.58 (0.37, 0.89)
ファモチジン	40mg (BID) 7~12日目	400mg (QD, pm) 1~6日目 7~12日目 (ファモチジン 投与の10時間 後かつ2時間 前)	14	1.08 (0.82, 1.41)	0.95 (0.74, 1.21)	0.79 (0.60, 1.04)
	40mg (BID) 11~20日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 1~20日目 (ファモチジン と同時投与)	14	0.86 (0.79, 0.94)	0.82 (0.75, 0.89)	0.72 (0.64, 0.81)
	20mg (BID) 11~17日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) + テノ ホビル 300mg (QD, am) 1~17日目 (ファモチジン と同時投与)	18	0.91 (0.84, 0.99)	0.90 (0.82, 0.98)	0.81 (0.69, 0.94)
	40mg (QD, pm) 18~24日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) + テノ ホビル 300mg (QD, am) 1~10日目 18~24日目 (ファモチジン 投与の12時間 後)	20	0.89 (0.81, 0.97)	0.88 (0.80, 0.96)	0.77 (0.63, 0.93)
	40mg (BID) 18~24日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) + テノ ホビル 300mg (QD, am) 1~10日目 18~24日目 (ファモチジン 投与の10時間 後かつファモ チジン投与の2 時間前)	18	0.74 (0.66, 0.84)	0.79 (0.70, 0.88)	0.72 (0.63, 0.83)
フルコナゾール	200mg (QD) 11~20日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 1~20日目	29	1.03 (0.95, 1.11)	1.04 (0.95, 1.13)	0.98 (0.85, 1.13)

併用薬	併用薬の投与量/ スケジュール <sup>a</sup>	本剤の投与量/ スケジュール <sup>a</sup>	n	アタザナビルの薬物動態パラ メータ比		
				併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ケトコナゾール	200mg (QD) 7~13日目	400mg (QD) 1~13日目	14	0.99 (0.77, 1.28)	1.10 (0.89, 1.37)	1.03 (0.53, 2.01)
ネビラピン	200mg (BID) 1~23日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 4~13日目	23	0.72 (0.60, 0.86)	0.58 (0.48, 0.71)	0.28 (0.20, 0.40)
		400mg (QD) + RTV100mg (QD) 14~23日目	23	1.02 (0.85, 1.24)	0.81 (0.65, 1.02)	0.41 (0.27, 0.60)
オメプラゾール	40mg (QD) <sup>b</sup> 7~12日目	400mg (QD) 1~12日目	16	0.04 (0.04, 0.05)	0.06 (0.05, 0.07)	0.05 (0.03, 0.07)
	40mg (QD) <sup>b</sup> 11~20日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 1~20日目	15	0.28 (0.24, 0.32)	0.24 (0.21, 0.27)	0.22 (0.19, 0.26)
	20mg (QD, am) 17~23日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD, pm) 7~23日目	13	0.61 (0.46, 0.81)	0.58 (0.44, 0.75)	0.54 (0.41, 0.71)
	20mg (QD, am) 17~23日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD, am) 7~16日目 400mg (QD) + RTV100mg (QD, am) 17~23日目	14	0.69 (0.58, 0.83)	0.70 (0.57, 0.86)	0.69 (0.54, 0.88)
リファブチン	150mg (QD) 15~28日目	400mg (QD) 1~28日目	7	1.34 (1.14, 1.59)	1.15 (0.98, 1.34)	1.13 (0.68, 1.87)
リファンピシン	600mg (QD) 17~26日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 7~26日目	16	0.47 (0.41, 0.53)	0.28 (0.25, 0.32)	0.02 (0.02, 0.03)
リトナビル (RTV) <sup>c</sup>	100mg (QD) 11~20日目	300mg (QD) 1~20日目	28	1.86 (1.69, 2.05)	3.38 (3.13, 3.63)	11.89 (10.23, 13.82)
テノホビル ジソプロキシ ルフルマ酸塩	300mg (QD) 9~16日目	400mg (QD) 2~16日目	34	0.79 (0.73, 0.86)	0.75 (0.70, 0.81)	0.60 (0.52, 0.68)
	300mg (QD) 15~42日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 1~42日目	10	0.72 <sup>d</sup> (0.50, 1.05)	0.75 <sup>d</sup> (0.58, 0.97)	0.77 <sup>d</sup> (0.54, 1.10)
ポリコナゾール (CYP2C19 の活性型遺伝 子を1つ以上有 する被験者)	200mg (BID) 2~3日目, 22 ~30日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~30日目	20	0.87 (0.80, 0.96)	0.88 (0.82, 0.95)	0.80 (0.72, 0.90)
	50mg (BID) 2~3日目, 22 ~30日目 100mg (BID) 11~30日目 被験者)	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~30日目	8	0.81 (0.66, 1.00)	0.80 (0.65, 0.97)	0.69 (0.54, 0.87)

a: 特に明記されていない場合は食事と共に投与を実施した。  
b: 本剤を投与する2時間前の空腹時にオメプラゾールを投与。  
c: アタザナビル400mg (QD) のこれまでの成績と比較して、アタザナビル/リトナビルの300mg/100mg投与時 (QD) のC<sub>max</sub>、AUC及びC<sub>min</sub>の幾何平均値はそれぞれ18%、103%及び671%増加した。リトナビルと併用投与したときのC<sub>max</sub>、AUC及びC<sub>min</sub>の幾何平均値はそれぞれ6129ng/mL、57039ng・h/mL及び1227ng/mLであった。  
d: リトナビル/テノホビル併用時とリトナビル併用時のアタザナビル各パラメータの比率。アタザナビル/リトナビル300mg/100mg投与時のアタザナビルの曝露量は、アタザナビル400mg投与時よりも高かった (注c参照)。3剤併用時のC<sub>max</sub>、AUC及びC<sub>min</sub>の幾何平均値はそれぞれ3190ng/mL、34459ng・h/mL及び491ng/mLであった。

表6. アタザナビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の投与量/ スケジュール <sup>a</sup>	本剤の投与量/ スケジュール <sup>a</sup>	n	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
アセトアミノフェン	1g (BID) 1~20日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~20日目	10	0.87 (0.77, 0.99)	0.97 (0.91, 1.03)	1.26 (1.08, 1.46)
アテノロール	50mg (QD) 7~11日目, 19 ~23日目	400mg (QD) 1~11日目	19	1.34 (1.26, 1.42)	1.25 (1.16, 1.34)	1.02 (0.88, 1.19)
クラリスロマイシン	500mg (BID) 7~10日目, 18 ~21日目	400mg (QD) 1~10日目	21	1.50 (1.32, 1.71)	1.94 (1.75, 2.16)	2.60 (2.35, 2.88)
				水酸化体: 0.28 (0.24, 0.33)	水酸化体: 0.30 (0.26, 0.34)	水酸化体: 0.38 (0.34, 0.42)

併用薬	併用薬の投与量/スケジュール <sup>a</sup>	本剤の投与量/スケジュール <sup>a</sup>	n	併用薬の薬物動態パラメータ比併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ジルチアゼム	180mg (QD) 7~11日目, 19~23日目	400mg (QD) 1~11日目	28	1.98 (1.78, 2.19) デスアセチルジルチアゼム: 2.72 (2.44, 3.03)	2.25 (2.09, 2.16) デスアセチルジルチアゼム: 2.65 (2.45, 2.87)	2.42 (2.14, 2.73) デスアセチルジルチアゼム: 2.21 (2.02, 2.42)
エチニルエストラジオール・ノルエチステロン	Ortho-Novum 7/7/7 (QD) 1~29日目	400mg (QD) 16~29日目	19	エチニルエストラジオール: 1.15 (0.99, 1.32) ノルエチステロン: 1.67 (1.42, 1.96)	エチニルエストラジオール: 1.48 (1.31, 1.68) ノルエチステロン: 2.10 (1.68, 2.62)	エチニルエストラジオール: 1.91 (1.57, 2.33) ノルエチステロン: 3.62 (2.57, 5.09)
エチニルエストラジオール・ノルゲステメート	Ortho Tri-Cyclen (QD) 1~28日目 Ortho Tri-Cyclen LO (QD) 29~42日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 29~42日目	14	エチニルエストラジオール: 0.84 (0.74, 0.95) 17-デアセチルノルゲステメート: 1.68 (1.51, 1.88)	エチニルエストラジオール: 0.81 (0.75, 0.87) 17-デアセチルノルゲステメート: 1.85 (1.67, 2.05)	エチニルエストラジオール: 0.63 (0.55, 0.71) 17-デアセチルノルゲステメート: 2.02 (1.77, 2.31)
フルコナゾール	200mg (QD) 1~20日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~20日目	29	1.05 (0.99, 1.10)	1.08 (1.02, 1.15)	1.07 (1.00, 1.15)
ネビラピン	200mg (BID) 1~23日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 4~13日目 400mg (QD) + RTV100mg (QD) 14~23日目	23	1.17 (1.09, 1.25)	1.25 (1.17, 1.34)	1.32 (1.22, 1.43)
オメプラゾール	40mg単回 7日目, 20日目 <sup>b</sup>	400mg (QD) 1~12日目	16	1.24 (1.04, 1.47)	1.45 (1.20, 1.76)	NA
リファブチン	300mg (QD) 1~10日目 150mg (QD) 11~20日目	600mg (QD) <sup>c</sup> 11~20日目	3	1.18 (0.94, 1.48) 25-O-デスアセチルリファブチン: 8.20 (5.90, 11.40)	2.10 (1.57, 2.79) 25-O-デスアセチルリファブチン: 22.01 (15.97, 30.34)	3.43 (1.98, 5.96) 25-O-デスアセチルリファブチン: 75.6 (30.1, 190.0)
	150mg (週2回) 1~15日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 1~17日目	7	2.49 (2.03, 3.06) 25-O-デスアセチルリファブチン: 7.77 (6.13, 9.83)	1.48 (1.19, 1.84) 25-O-デスアセチルリファブチン: 10.90 (8.14, 14.61)	1.40 (1.05, 1.87) 25-O-デスアセチルリファブチン: 11.45 (8.15, 16.10)
Rosiglitazone (本邦未承認)	4mg単回 1日目, 7日目, 17日目	400mg (QD) 2~7日目 300mg (QD) + RTV100mg (QD) 8~17日目	14	1.08 (1.03, 1.13) 0.97 (0.91, 1.04)	1.35 (1.26, 1.44) 0.83 (0.77, 0.89)	NA
テノホビルジプロキシルフマル酸塩	300mg (QD) 9~16日目, 24~30日目 300mg (QD, pm) 1~7日目, 25~34日目	400mg (QD) 2~16日目 300mg (QD) + RTV100mg (QD) 25~34日目	33 12	1.14 (1.08, 1.20) 1.34 (1.20, 1.51)	1.24 (1.21, 1.28) 1.37 (1.30, 1.45)	1.22 (1.15, 1.30) 1.29 (1.21, 1.36)
ポリコナゾール (CYP2C19の活性型遺伝子を1つ以上有する被験者)	200mg (BID) 2~3日目, 22~30日目 400mg (BID) 1日目, 21日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~30日目	20	0.90 (0.78, 1.04)	0.67 (0.58, 0.78)	0.61 (0.51, 0.72)

併用薬	併用薬の投与量/スケジュール <sup>a</sup>	本剤の投与量/スケジュール <sup>a</sup>	n	併用薬の薬物動態パラメータ比併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ポリコナゾール (CYP2C19の活性型遺伝子を有さない被験者)	50mg (BID) 2~3日目, 22~30日目 100mg (BID) 1日目, 21日目	300mg (QD) + RTV100mg (QD) 11~30日目	8	4.38 (3.55, 5.39)	5.61 (4.51, 6.99)	7.65 (5.71, 10.2)
ラミブジン + ジドブジン	ラミブジン 150mg + ジドブジン 300mg (BID), 1~12日目	400mg (QD) 7~12日目	19	ラミブジン: 1.04 (0.92, 1.16) ジドブジン: 1.05 (0.88, 1.24) ジドブジソングルクロナイド: 0.95 (0.88, 1.02)	ラミブジン: 1.03 (1.08, 1.08) ジドブジン: 1.05 (0.96, 1.14) ジドブジソングルクロナイド: 1.00 (0.97, 1.03)	ラミブジン: 1.12 (1.04, 1.21) ジドブジン: 0.69 (0.57, 0.84) ジドブジソングルクロナイド: 0.82 (0.62, 1.08)

a: 特に明記されていない場合は食事と共に投与を実施した。  
b: 7日目において本剤投与2時間後にオメプラゾールを投与し、20日目には軽食摂取2時間後に投与した。  
c: 承認用量ではない。  
NA: 該当データなし。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 抗HIV薬による治療経験のない患者における海外第Ⅲ相臨床試験 (AI424-138 試験)

抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染患者883例を対象に、本剤 (300mg1日1回) + リトナビル (100mg1日1回) 投与群 (ATV/RTV群) 及びロピナビル+リトナビル (400/100mg1日2回) 投与群 (LPV/RTV群) として、それぞれテノホビルジプロキシルフマル酸塩/エムトリシタピン (300/200mg1日1回) との併用による、無作為化オープン比較試験を実施した。年齢平均値は36歳 (範囲: 19~72歳)、48%が白人、69%が男性であった。投与前の平均血漿中CD4リンパ球数は214cells/mm<sup>3</sup> (範囲: 2~810cells/mm<sup>3</sup>)、HIV-1 RNAレベルは4.94log<sub>10</sub> copies/mL (範囲: 2.60~5.88log<sub>10</sub> copies/mL) であった<sup>1)</sup>。

表1. 抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染患者を対象とした試験 (AI424-138 試験) における96週の成績

	ATV/RTV群 (n=440)		LPV/RTV群 (n=443)	
	48週	96週	48週	96週
HIV-1 RNA量が <sup>a</sup> 400copies/mL未満 50copies/mL未満 に抑制されていた患者の割合 <sup>a</sup>	86% 78%	80% 74%	82% 76%	74% 68%
HIV-1 RNA量の投与前値からの平均変化量 (log <sub>10</sub> copies/mL)	-3.09	-3.21	-3.13	-3.19
CD4リンパ球数の投与前値からの平均変化量 (cells/mm <sup>3</sup> )	203	268	219	290

a: Roche Amplicor, v 1.5 ultra-sensitive assay使用

表2. 脂質の投与前値からの変化 (AI424-138試験)

	ATV/RTV群 <sup>a</sup>				LPV/RTV群 <sup>a</sup>					
	投与前		48週		投与前		48週		96週	
	mg/dL <sup>b</sup>	mg/dL <sup>b</sup>	変化 <sup>c</sup>	mg/dL <sup>b</sup>	変化 <sup>c</sup>	mg/dL <sup>b</sup>	mg/dL <sup>b</sup>	変化 <sup>c</sup>	mg/dL <sup>b</sup>	変化 <sup>c</sup>
	(n=429 <sup>d</sup> )	(n=374 <sup>d</sup> )	(n=374 <sup>d</sup> )	(n=342 <sup>d</sup> )	(n=342 <sup>d</sup> )	(n=424 <sup>d</sup> )	(n=335 <sup>d</sup> )	(n=335 <sup>d</sup> )	(n=291 <sup>d</sup> )	(n=291 <sup>d</sup> )
LDLコレステロール <sup>e</sup>	92 (1.5)	105 (1.7)	+14% (12.1%, 15.7%)	105 (1.7)	+14% (12.4%, 16.3%)	93 (1.4)	111 (1.9)	+19% (16.8%, 20.6%)	110 (2.0)	+17% (15.3%, 18.9%)
HDLコレステロール <sup>e</sup>	37 (0.6)	46 (0.6)	+29% (26.9%, 31.1%)	44 (0.6)	+21% (19.1%, 23.4%)	36 (0.6)	48 (0.7)	+37% (34.6%, 39.2%)	46 (0.8)	+29% (26.8%, 31.6%)
総コレステロール <sup>e</sup>	149 (1.8)	169 (2.0)	+13% (12.1%, 14.4%)	169 (2.0)	+13% (12.0%, 14.6%)	150 (1.7)	187 (2.3)	+25% (24.0%, 26.6%)	186 (2.4)	+25% (23.6%, 26.3%)
トリグリセライド <sup>e</sup>	126 (3.7)	145 (4.3)	+15% (12.2%, 17.8%)	140 (4.1)	+13% (10.4%, 16.1%)	129 (3.9)	194 (6.4)	+52% (48.3%, 56.0%)	184 (5.9)	+50% (46.0%, 54.2%)

a: 高脂血症による治療を開始した症例 (投与前ATV/RTV群: 1%, LPV/RTV群: 1%, 48週においてATV/RTV群: 2%, LPV/RTV群: 8%, 96週においてATV/RTV群: 3%, LPV/RTV群: 10%) は除いて集計した。

b: 平均値 (標準誤差)

c: 投与前値と48週又は96週の両値を計測した患者における変化の平均

d: LDLコレステロール値を計測した患者数

e: 空腹時

副作用発現頻度 (中等度又は高度) は、本剤300mg/リトナビル100mgと他の抗HIV薬併用投与群で30.2% (133/441例) であった。主な副作用は、悪心4.1% (18/441例)、黄疸・黄疸眼5.0% (22/441例)、下痢2.5% (11/441例)、発疹2.7% (12/441例) 等であった。

また、グレード3-4の臨床検査値異常の主なものは、AST上昇2.5% (11/435例)、ALT上昇2.5% (11/435例)、総ビリルビン上昇44.1% (192/435例)、リパーゼ上昇2.1% (9/435例)、CK上昇7.8% (34/435例)、総コレステロール上昇10.8% (47/434例)、好中球減少4.8% (21/434例) 等であった。



17.1.2 抗HIV薬による治療経験のない患者における海外第Ⅲ相臨床試験 (AI424-034試験)

抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染患者810例を対象に、本剤 (400mg/1日1回) + ラミブジン (150mg) 及びジドブジン (300mg) 1日2回投与群 (ATV群) とエファビレンツ (600mg/1日1回) + ラミブジン (150mg) 及びジドブジン (300mg) の1日2回投与群 (EFV群) として、無作為化二重盲検比較試験を実施した。投与された805例の年齢平均値は34歳 (範囲: 18~73歳)、33%が白人、65%が男性であった。投与前の平均CD4リンパ球数は322cells/mm<sup>3</sup> (範囲: 64~1424cells/mm<sup>3</sup>)、投与前の平均血漿中HIV-1 RNAレベルは4.84log<sub>10</sub> copies/mL (範囲: 2.23~5.88log<sub>10</sub> copies/mL) であった<sup>2)</sup>。

表3. 抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染患者を対象とした試験 (AI424-034試験) における48週の成績

	ATV群 (n=404)	EFV群 (n=401)
HIV-1 RNA量が <sup>a</sup> 400copies/mL未満 50copies/mL未満	67% 31%	63% 36%
HIV-1 RNA量の投与前値からの平均変化量 (log <sub>10</sub> copies/mL)	-2.67	-2.74
CD4リンパ球数の投与前値からの平均変化量 (cells/mm <sup>3</sup> )	176	160

a: Roche Amplicor HIV-1 Monitor Assay, test version 1.0又は1.5使用

表4. 脂質の投与前値からの変化 (AI424-034試験)

	ATV群 <sup>a</sup>			EFV群 <sup>a</sup>		
	投与前	48週		投与前	48週	
	mg/dL (n=383 <sup>b</sup> )	mg/dL (n=283 <sup>b</sup> )	変化 <sup>b</sup> (n=272 <sup>b</sup> )	mg/dL (n=378 <sup>b</sup> )	mg/dL (n=264 <sup>b</sup> )	変化 <sup>b</sup> (n=253 <sup>b</sup> )
LDLコレステロール <sup>c</sup>	98	98	+1%	98	114	+18%
HDLコレステロール	39	43	+13%	38	46	+24%
総コレステロール	164	168	+2%	162	195	+21%
トリグリセリド <sup>d</sup>	138	124	-9%	129	168	+23%

a: 高脂血症による治療を開始した症例 (投与前ATV群: <1%, EFV群: 0%、48週においてATV群: 1%、EFV群: 3%) は除いて集計した。

b: 投与前値と48週の両値を計測した患者の変化の平均

c: LDLコレステロール値を計測した患者数

d: 空腹時

副作用発現頻度 (中等度又は高度) は、本剤と他の抗HIV薬併用投与群で40.8% (165/404例) であった。主な副作用は、悪心14.1% (57/404例)、頭痛5.7% (23/404例)、発疹6.2% (25/404例)、腹痛4.0% (16/404例)、黄疸・黄疸眼6.7% (27/404例)、嘔吐4.2% (17/404例) 等であった。また、グレード3-4の臨床検査値異常の主なものは、総ビリルビン上昇32.6% (131/402例)、CK上昇6.2% (25/401例)、ALT上昇3.7% (15/402例)、ヘモグロビン減少4.5% (18/402例)、好中球減少6.5% (26/402例) 等であった。

17.1.3 抗HIV薬による治療経験のある患者における海外第Ⅲ相臨床試験 (AI424-045試験)

ウイルス学的治療失敗を伴う抗HIV薬による治療経験のあるHIV-1感染患者358例を対象に、本剤 (300mg/1日1回) + リトナビル (100mg/1日1回) (ATV/RTV群)、本剤 (400mg/1日1回) + サキナビル (1200mg/1日1回) (ATV/SQV群) 及びロピナビル + リトナビル (400mg/100mg/1日2回) (LPV/RTV群) として、それぞれテノホビルジプロキシルフマル酸塩 (300mg/1日1回) とスクレオシド系逆転写酵素阻害薬1剤との併用による、無作為化非盲検比較試験を実施した。年齢平均値は41歳 (範囲: 24~74歳)、60%が白人、78%が男性であった。投与前の平均血漿中CD4リンパ球数は337cells/mm<sup>3</sup> (範囲: 14~1543cells/mm<sup>3</sup>)、HIV-1 RNAレベルは4.40log<sub>10</sub> copies/mL (範囲: 2.60~5.88log<sub>10</sub> copies/mL) であった。ATV/RTV群及びLPV/RTV群における48週の成績を表5、脂質の投与前値からの変化を表6に示す。ATV/SQV群 (115例) におけるHIV-1 RNA量の投与前値からの平均変化量は-1.55log<sub>10</sub> copies/mLであり、LPV/RTV群とのTime-Averaged Differenceは0.33であった。CD4リンパ球数の平均変化量は72cells/mm<sup>3</sup>増加し、血漿中HIV-1 RNAレベルが400copies/mL未満 (50copies/mL未満) に抑えられた患者はそれぞれ37% (24%) であった。本試験において、ATV/SQVの併用投与は十分な効果を得ることはできなかった。

また、治療期間96週を通じて、ATV/RTV群とLPV/RTV群のHIV-1 RNA量の投与前値からの平均変化量は観察した症例/例において非劣性を示した<sup>3)</sup>。

表5. 過去に2回以上の少なくとも1剤のプロテアーゼ阻害薬 (PI)、核酸逆転写酵素阻害薬 (NRTI)、非核酸逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) を含む抗HIV療法において効果不十分なHIV-1感染患者を対象とした試験 (AI424-045試験) における48週の成績

	ATV/RTV群 (n=120)	LPV/RTV群 (n=123)	Time-Averaged Difference (95%信頼区間)
HIV-1 RNA量が <sup>a</sup> 400copies/mL未満 50copies/mL未満	53% 36%	54% 42%	-1.1 (-13.7, 11.4) -6.4 (-18.7, 5.8)
HIV-1 RNA量の投与前値からの平均変化量 (log <sub>10</sub> copies/mL) <sup>b,c</sup>	-1.93	-1.87	0.13 (-0.12, 0.39) <sup>a</sup>
CD4リンパ球数の投与前値からの平均変化量 (cells/mm <sup>3</sup> ) <sup>d</sup>	110	121	-17.5 (-45.6, 10.6)

a: HIV-1 RNA量の平均変化量は97.5%信頼区間

b: Roche Amplicor HIV-1 Monitor Assay, test version 1.5使用

c: プロトコル上のprimary efficacy outcome measure

d: 投与前と48週のCD4リンパ球数を計測した患者 (ATV/RTV群, n=83; LPV/RTV群, n=94) における平均変化量

表6. 脂質の投与前値からの変化 (AI424-045試験)

	ATV/RTV群 <sup>a</sup>					LPV/RTV群 <sup>a</sup>				
	投与前	48週		96週		投与前	48週		96週	
	mg/dL <sup>b</sup> (n=111 <sup>d</sup> )	mg/dL <sup>b</sup> (n=76 <sup>d</sup> )	変化 <sup>c</sup> (n=75 <sup>d</sup> )	mg/dL <sup>b</sup> (n=52 <sup>d</sup> )	変化 <sup>c</sup> (n=52 <sup>d</sup> )	mg/dL <sup>b</sup> (n=108 <sup>d</sup> )	mg/dL <sup>b</sup> (n=76 <sup>d</sup> )	変化 <sup>c</sup> (n=73 <sup>d</sup> )	mg/dL <sup>b</sup> (n=44 <sup>d</sup> )	変化 <sup>c</sup> (n=43 <sup>d</sup> )
LDLコレステロール <sup>c</sup>	108 (4.4)	97 (4.1)	-11% (-14.4%, -7.0%)	100 (4.9)	-11% (-15.1%, -7.6%)	105 (4.0)	103 (3.8)	+1% (-3.4%, 4.6%)	102 (5.2)	+1% (-2.5%, 5.5%)
HDLコレステロール	40 (1.1)	40 (1.2)	-7% (-9.0%, -4.4%)	42 (1.5)	-5% (-8.2%, -0.7%)	39 (1.2)	41 (1.3)	+2% (-1.4%, 6.0%)	44 (1.5)	+7% (3.6%, 11.1%)
総コレステロール	188 (5.0)	170 (4.1)	-8% (-9.7%, -6.0%)	174 (4.9)	-7% (-9.0%, -4.7%)	181 (4.3)	187 (4.2)	+6% (4.3%, 8.6%)	188 (5.1)	+9% (6.0%, 11.7%)
トリグリセリド <sup>c</sup>	216 (16.3)	162 (9.4)	-3% (-8.2%, 2.2%)	168 (16.2)	-2% (-8.5%, 4.6%)	196 (11.8)	224 (14.6)	+30% (22.3%, 38.6%)	223 (18.0)	+30% (20.4%, 40.6%)

a: 高脂血症による治療を開始した症例 (投与前ATV/RTV群: 4%、LPV/RTV群: 4%、48週においてATV/RTV群: 8%、LPV/RTV群: 19%、96週においてATV/RTV群: 9%、LPV/RTV群: 20%) は除いて集計した。

b: 平均値 (標準誤差)

c: 投与前値と48週又は96週の両値を計測した患者における変化の平均

d: LDLコレステロール値を計測した患者数

e: 空腹時

副作用発現頻度 (中等度又は高度) は、本剤300mg/リトナビル100mgと他の抗HIV薬併用投与群で28.6% (34/119例) であった。主な副作用は、発熱1.7% (2/119例)、悪心2.5% (3/119例)、黄疸・黄疸眼9.2% (11/119例)、下痢2.5% (3/119例)、うつ病1.7% (2/119例)、筋肉痛4.2% (5/119例) 等であった。また、グレード3-4の臨床検査値異常の主なものは、AST上昇3.4% (4/119例)、ALT上昇4.2% (5/119例)、総ビリルビン上昇48.7% (58/119例)、リパーゼ上昇5.0% (6/119例)、CK上昇8.4% (10/119例)、総コレステロール上昇5.0% (6/119例)、トリグリセリド上昇7.8% (9/116例)、血中ブドウ糖増加5.2% (6/116例)、好中球減少6.7% (8/119例)、血小板減少1.7% (2/119例) 等であった。

17.1.4 抗HIV薬による治療経験のある患者における海外第Ⅲ相臨床試験 (AI424-043試験)

過去に1回のHIVプロテアーゼ阻害薬を1剤含む抗HIV療法において効果不十分なHIV-1感染患者300例を対象に、本剤 (400mg/1日1回) 投与群 (ATV群) とロピナビル + リトナビル (400mg/100mg/1日2回) 投与群 (LPV/RTV群) として、それぞれスクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤との併用による、無作為化オープン比較試験を実施した。治療期間48週において、血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mL未満 (50copies/mL未満) であった患者の割合は、ATV群 (n=150) で45% (32%)、LPV/RTV群 (n=150) で67% (51%) であり、HIV-1 RNA量の投与前値からの平均変化量はATV群で-1.59log<sub>10</sub> copies/mL、LPV/RTV群で-2.02log<sub>10</sub> copies/mLであった。ATV群の抗ウイルス効果はLPV/RTV群に比較して有意に低かった。副作用発現頻度 (中等度又は高度) は、本剤400mgと他の抗HIV薬併用投与群で23.6% (34/144例) であった。主な副作用は、頭痛4.2% (6/144例)、下痢2.1% (3/144例)、黄疸3.5% (5/144例)、悪心2.8% (4/144例)、腹痛2.8% (4/144例)、嘔吐2.1% (3/144例)、リボジストロフィー5.6% (8/144例)、体重減少2.1% (3/144例)、末梢神経障害2.1% (3/144例)、発疹2.1% (3/144例) 等であった。また、グレード3-4の臨床検査値異常の主なものは、AST上昇3.5% (5/143例)、ALT上昇7.0% (10/143例)、総ビリルビン上昇25.2% (36/143例)、好中球減少5.6% (8/143例)、CK上昇8.4% (12/143例)、リパーゼ上昇4.2% (6/143例)、総コレステロール上昇2.8% (4/143例)、トリグリセリド上昇5.6% (8/142例) 等であった。

17.1.5 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (小児) (AI424-020試験)

生後3ヶ月~21歳のHIV感染患者193例 (抗HIV薬による治療経験のない患者86例、抗HIV薬による治療経験のある患者107例) を対象に、本剤 (カプセル剤又は散剤) 1日1回投与群 (ATV群) 及び本剤 (カプセル剤又は散剤) 1日1回 + リトナビル投与群 (ATV/RTV群) として、それぞれスクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤との併用によるオープン試験を実施した。本剤 (カプセル剤) の投与を受けた6~18歳未満のHIV感染患者105例が評価された。投与前の平均血漿中CD4リンパ球数は、抗HIV薬による治療経験のない患者のATV群で326cells/mm<sup>3</sup>、ATV/RTV群で355cells/mm<sup>3</sup>、抗HIV薬による治療経験のある患者のATV群で430cells/mm<sup>3</sup>、ATV/RTV群で522cells/mm<sup>3</sup>であった。

表7. 6~18歳未満のHIV感染患者における96週の成績 (AI424-020試験)

	抗HIV薬による治療経験のない患者		抗HIV薬による治療経験のある患者	
	ATV群 n=26	ATV/RTV群 n=17	ATV群 n=37	ATV/RTV群 n=25
HIV-1 RNA量が <sup>a</sup> 400copies/mL未満 50copies/mL未満	38% 38%	65% 59%	30% 19%	40% 32%
CD4リンパ球数の投与前値からの平均変化量 (cells/mm <sup>3</sup> )	431 (n=16 <sup>b</sup> )	343 (n=12 <sup>b</sup> )	201 (n=19 <sup>b</sup> )	335 (n=12 <sup>b</sup> )

a: Intent-to-treat analysis

b: 投与前と96週のCD4リンパ球数を計測した患者

有害事象に基づく発現頻度 (中等度又は高度) は、本剤と他の抗HIV薬併用投与群で92.1% (58/63例) 及び本剤/リトナビルと他の抗HIV薬併用投与群で97.6% (41/42例) であった。主な有害事象は、本剤と他の抗HIV薬併用投与群では血中非結合ビリルビン増加73.0% (46/63例)、血中ビリルビン増加60.3% (38/63例)、血中ブドウ糖減少28.6% (18/63例)、発熱22.2% (14/63例)、咳嗽20.6% (13/63例) 等、本剤/リトナビルと他の抗HIV薬併用投与群では血中非結合ビリルビン増加88.1% (37/42例)、血中ビリルビン増加76.2% (32/42例)、結合ビリルビン増加28.6% (12/42例)、咳嗽21.4% (9/42例) 等であった。

また、グレード3-4の臨床検査値異常の主なものは、本剤と他の抗HIV薬併用投与群では総ビリルビン上昇52.4% (33/63例)、好中球減少4.8% (3/63例)、低血糖4.8% (3/63例)、ALT上昇3.2% (2/63例)、AST上昇3.2% (2/63例)、GGT上昇3.2% (2/63例) 等、本剤/リトナビルと他の抗HIV薬併用投与群では総ビリルビン上昇66.7% (28/42例)、好中球減少14.3% (6/42例)、GGT上昇2.4% (1/42例)、クレアチニン上昇4.8% (2/42例)、高血糖2.4% (1/42例)、低血糖2.4% (1/42例)、総コレステロール上昇2.4% (1/42例) 等であった。

### 17.3 その他

#### 17.3.1 心電図への影響

健康成人において、アタザナビルを投与した際に血中濃度及び投与量に依存したPR間隔の延長が観察されている。プラセボ対照試験 (AI424-076) において、PR間隔の投与前値からの最大変化の平均値 (±SD) はアタザナビル400mg投与群 (n=65) で24 (±15) msecで、プラセボ投与群 (n=67) で13 (±11) msecであった。この試験におけるPR間隔の延長は無症候性であった。また、アタザナビルの心電図への影響を72例の健康成人を用いた臨床薬理試験において確認した。アタザナビル400mg、800mg<sup>hi</sup>の経口投与とプラセボ投与を比較したところ、アタザナビルはQTc間隔 (Fridericiaの補正を用いた) に用量依存的な影響を及ぼさなかった。抗HIV療法を受けている1793例のHIV感染患者では、アタザナビル及び比較対照薬のQTc延長作用は同等であった。アタザナビルを投与された健康成人又はHIV感染患者のいずれにおいても、500msecを超えるQTc間隔は認められなかった。アタザナビル400mg1日1回とCYP3Aの基質であるジルチアゼム180mg1日1回投与の臨床薬理試験において、PR間隔に対して相加的な影響が認められた。また、アタザナビル400mg1日1回とアテノロール50mg1日1回投与の臨床薬理試験において、PR間隔に対して相加的な影響は認められなかった。(外国人における成績) [9.1.1. 10.2参照]

注) 承認最大用量は400mgである。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

アタザナビル (ATV) はアザペブチド系のHIV-1プロテアーゼ阻害薬 (PI) である。HIV-1に感染した細胞において、本剤はプロテアーゼ阻害作用によりHIVウイルスの構造蛋白 (Gag-Pol) に影響を及ぼし、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの産生を抑制する。

### 18.2 抗ウイルス作用 (in vitro試験)

末梢血単核細胞、マクロファージ、CEM-SS細胞及びMT-2細胞に感染させた各種HIV-1分離株におけるATVの抗ウイルス作用のEC<sub>50</sub>値は、ヒト血清非存在下で2~5nMであった。ATVは細胞培養試験において、HIV-1グループM サブタイプ A, B, C, D, AE, AG, F, G及びJの分離株に対して活性を示した。HIV-2分離株に対してはEC<sub>50</sub>値1.9~32nMの変動のある活性を示した。細胞培養試験において、ATVと非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI: デラビルジン, エファビレンツ及びネビラピン), PI (アンブレナビル, インジナビル, ロピナビル, ネルフィナビル, リトナビル及びサキナビル), 逆転写酵素阻害薬 (NRTI: アバカビル, ジダノシン, エムトリシタピン, ラミブジン, サニルブジン, テノホビル, ザルシタピン及びジドブジン), ウイルス感染治療薬であるアデホビル及びリバビリンのいずれかとの2剤併用の抗ウイルス活性試験では、併用薬剤間で拮抗作用は認められず、細胞毒性の増強もなかった。

### 18.3 薬剤耐性

#### 18.3.1 細胞培養試験

細胞培養試験において、ATVに5ヵ月間曝露した場合、ATVに対する感受性が1/183~1/93に低下した3種の異なるウイルス株が得られた。これらのATV耐性にはHIV-1ウイルスのI50L, N88S, I84V, A71V及びM46Iのアミノ酸置換が関与していた。また、アミノ酸置換はプロテアーゼ開裂部位でも認められた。I50Lを有し、PI関連の他のメジャーなアミノ酸置換を含まない組み換えウイルスでは、細胞培養試験において増殖障害が認められ、また他のPI (アンブレナビル, インジナビル, ロピナビル, ネルフィナビル, リトナビル及びサキナビル) に対する感受性増大が認められた。ATV及びアンブレナビルの選択的耐性置換としてI50LとI50Vがそれぞれ認められたが、これらに交叉耐性はなかった。

#### 18.3.2 治療経験のない患者での臨床試験

(1) 治療経験のないHIV感染患者にATV300mg1日1回+RTV100mg1日1回 (ATV/RTV群) 及びATV400mg1日1回 (ATV群) のラミブジン+徐放性サニルブジン併用下における比較試験 (AI424-089試験)

表1. 96週時におけるウイルス学的失敗例<sup>a</sup>の集計: ATV耐性によるウイルス学的失敗数及びウイルス学的失敗分離株数

	ATV/RTV群 (n=95)	ATV群 (n=105)
96週時ウイルス学的失敗数 (≥50copies/mL)	15 (16%)	34 (32%)
遺伝子型及び表現型変化を有するウイルス学的失敗数	5	17
96週時ATV耐性のウイルス学的失敗分離株	0/5 (0%) <sup>b</sup>	4/17 (24%) <sup>b</sup>
96週時I50L変異を有するウイルス学的失敗分離株 <sup>c</sup>	0/5 (0%) <sup>b</sup>	2/17 (12%) <sup>b</sup>
96週時ラミブジン耐性を有するウイルス学的失敗分離株	2/5 (40%) <sup>b</sup>	11/17 (65%) <sup>b</sup>

a: ウイルス学的失敗は96週間ウイルス量が減少しなかった患者及び96週時にウイルス学的リバウンドを生じた患者あるいはウイルス量減少不十分により治療を中止した患者を含む。

b: 遺伝子型及び表現型データが存在するウイルス学的失敗分離株の割合 (%)。

c: I50L/Lの混合変化が他のATV400mg投与患者2例で認められたが、いずれもATVに対する表現型耐性は認められなかった。

(2) 治療経験のないHIV感染患者にATVの300mg1日1回+RTV100mgを投与した試験 (AI424-138試験)

ATV/RTVの96週間治療中にウイルス学的失敗 (≥400copies/mL) を経験した患者あるいはウイルス量減少が基準値到達前に投与を中止した患者の血液サンプルについて遺伝子型及び表現型解析を実施した。解析数は39例 (9%) であった。その結果、ATV/RTV治療グループにおいて、ウイルス学的失敗分離株の1例ではATVに対する感受性が1/56に低下し、L10F, V32I, K43T, M46I, A71I, G73S, I85I/V及びL90MのPI関連の置換が認められた。また、治療失敗分離株5例では、M184I (1例) 又はM184V (4例) の置換を有するエムトリシタピン耐性が発現した。

(3) 治療経験のないHIV感染患者にATVの400mgを1日1回投与した試験  
ATV400mgのみの治療でウイルス学的失敗を経験し、耐性となった患者からの分離株では多くの場合I50Lの置換が認められ (ATV平均治療期間50週間)、またA71Vの置換を合併していた。また、1ヵ所以上のPI関連の置換 (例えばV32I, L33F, G73S, V82A, I85V又はN88S) がI50Lと同時にあるいはI50Lなしに発現していた。未治療患者において、主要なPI関連置換を有さずI50Lの置換のみが発現したウイルス分離株は、ATVに対する表現型耐性を示したが、他のPI (アンブレナビル, インジナビル, ロピナビル, ネルフィナビル, リトナビル及びサキナビル) に対しては細胞培養試験で感受性の保持が観察された。

### 18.3.3 治療経験を有する患者での臨床試験

治療経験を有するHIV-1患者にATV又はATV/RTVを投与した試験。ウイルス学的失敗を経験した患者から分離したほとんどのATV耐性分離株では、複数のPIに対する耐性と関連したアミノ酸置換が発現し、PIに対する感受性低下が認められた。ATV300mgとRTV100mgの1日1回 (同時にテノホビルと1種のNRTI) 治療で失敗した患者のウイルス分離株において、最も一般的に認められた置換は、V32I, L33F/V/I, E35D/G, M46I/L, I50L, F53L/V, I54V, A71V/T/I, G73S/T/C, V82A/T/L, I85V及びL89V/Q/M/Tであった。その他の置換として、E34K/A/Q, G48V, I84V, N88S/D/T, 及びL90Mが10%未満の患者分離株で認められた。既してATV又はATV/RTV投与開始前の患者のHIV-1ウイルスにI50Lの置換を含む複数のPI耐性置換が存在する場合には、ATVにも耐性が生じた。I50L置換は、治療経験を有する患者にATVの長期投与後にウイルス学的失敗を経験した患者でも確認されている。ATV治療によりプロテアーゼ開裂部位の変化も生じたが、これらの出現はATV耐性の程度とは相関しなかった。

### 18.4 交差耐性

PIの治療経験を有する患者にATVを投与した臨床試験において、ATV投与前にウイルス分離株の表現型及び遺伝子型解析を実施した結果、複数のPIに交差耐性を示し、ATVに対しても交差耐性を示した。I84V又はG48V置換を有する分離株の90%以上が、ATVに耐性を示した。また、L90M, G73S/T/C, A71V/T, I54V, M46I/LあるいはV82Iに置換を有する分離株の60%以上がATV耐性であり、更に他の置換に加えてD30Nを有する分離株の38%がATV耐性であった。ATVに耐性を示す分離株は他のPIに対しても交差耐性を示し、インジナビル, ロピナビル, ネルフィナビル, リトナビル及びサキナビルに対しては90%以上の分離株が、また、アンブレナビルに対しては80%が耐性を示した。治療経験を有する患者において、PI耐性に関連するアミノ酸置換に加えてI50Lを発現したPI耐性ウイルス分離株は、他の複数のPIに対しても交差耐性を示した。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

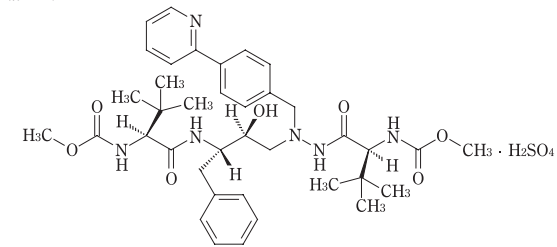
一般名: アタザナビル硫酸塩 (Atazanavir Sulfate)

化学名: Dimethyl[3S,8S,9S,12S]-9-benzyl-3,12-di-tert-butyl-8-hydroxy-4,11-dioxo-6-[4-(pyridin-2-yl)benzyl]-2,5,6,10,13-pentazetatetradecanedioate monosulfate

分子式: C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量: 802.93

構造式:



性状: アタザナビル硫酸塩は白色〜微黄色の粉末である。メタノール又はエタノール (95) に溶けやすく、水に溶けにくい。

分配係数 (Po/w): 646 (1-オクタノール/水)

## 20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

## 22. 包装

〈レリアタツツカプセル150mg〉

60カプセル [瓶, バラ]

〈レリアタツツカプセル200mg〉

60カプセル [瓶, バラ]

## 23. 主要文献

- 1) JEAN-MICHEL MOLINA et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 2010; 53 (3): 323-332
- 2) KATHLEEN SQUIRES et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 2004; 36 (5): 1011-1019
- 3) MARGARET JOHNSON et al: AIDS. 2006; 20 (5): 711-718

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ

(住所) 東京都千代田区大手町1-2-1

(TEL) 0120-093-507

## \* \* 25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない (薬価基準未記載)。

## 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社**  
東京都千代田区大手町1-2-1

®: 登録商標