

(新聞発表用)

[製剤：輸入]

1	販 売 名	シーエルセントリ錠 150mg
2	一 般 名	マラビロク
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中、マラビロク 150.0mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはマラビロクとして1回 300 mg を1日2回経口投与する。 なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬を併用し、併用薬に応じて適宜増減すること。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。
6	効 能 ・ 効 果	CCR5 指向性 HIV-1 感染症
7	備 考	本剤は CCR5 阻害作用を有する抗 HIV 薬である。 別紙：添付文書（案）

抗ウイルス化学療法剤（CCR5 阻害剤）

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品⁽¹⁾シーエルセントリ[®]錠 150mgCELSENTRI[®] Tablets

マラビロク錠

貯 法：室温保存

使用期限：4年（最終年月を外箱に記載）

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	●●●●
薬価収載	●●●●年●●月
販売開始	●●●●年●●月
国際誕生	2007年8月

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者


【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

販売名	シーエルセントリ錠 150mg
成分	マラビロク（150.0 mg）
有効成分	マラビロク（150.0 mg）
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、青色2号、大豆レシチン、マクロゴール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン

2. 性状

外形・大きさ (mm)	
色／剤形／ 識別コード	青色／フィルムコート錠／Pfizer MVC 150

【効能・効果】

CCR5 指向性 HIV-1 感染症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 他の抗 HIV 薬にて十分な効果が期待できない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に限り使用すること。
- 本剤による治療にあたっては、指向性検査を実施すること。
- CXCR4 指向性 HIV-1 感染患者、CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性 HIV-1 感染患者には、投与しないこと。なお、急性期及び無症候期の患者では主に CCR5 指向性ウイルスが検出されるが、進行した HIV-1 感染症では CXCR4 指向性及び二重/混合指向性ウイルスが検出される患者の割合が増加することが知られている。
- 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症及び小児 HIV-1 感染症に対する有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはマラビロクとして1回 300 mg を1日2回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬を併用し、併用薬に応じて適宜増減すること。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- CYP3A 阻害剤と併用する場合には本剤の曝露が増加する可能性があるため、1回 150 mg に減量すること。
- CYP3A 誘導剤と併用する場合には本剤の曝露が減少する可能性があるため、リスク・ベネフィットを考慮して、増量の可否について慎重に判断すること。〔「相互作用」の項参照〕
- 1回 300 mg、1日2回を上回る用法・用量での有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。
- 本剤の用量調節の際には、下表を参照のこと。

併用薬	本剤の用量
以下の強力なCYP3A阻害剤（CYP3A誘導剤の有無を問わない）： <ul style="list-style-type: none"> プロテアーゼ阻害剤（tipranavir/リトナビルを除く） デラビルジン イトラコナゾール、ケトコナゾール、クラリスロマイシン その他の強力なCYP3A阻害剤（nefazodone、テリスロマイシン等） 	150 mg 1日2回
tipranavir/リトナビル、ネビラピン、あらゆるNRTI及びenfuvirtide等のその他の併用薬	300 mg 1日2回
以下の強力なCYP3A誘導剤（強力なCYP3A阻害剤の併用なし）： <ul style="list-style-type: none"> エファビレンツ リファンピシン カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン 	600 mg 1日2回

- 腎機能障害（CL_{cr} < 80 mL/min）があり、強力な CYP3A4 阻害剤を投与している患者では、腎機能の低下に応じて、次の投与間隔を目安に投与すること。ただし、これらの投与間隔の調節に対する有効性及び安全性は確立されていないため、患者の臨床症状等を十分に観察すること。〔「薬物動態」の項参照〕

併用薬	クレアチニン クリアランス (CLcr)	本剤の投与間隔
強力な CYP3A4 阻害剤を併用しない時又は tipranavir/リトナビル併用時	50 ~ 80 mL/min	投与間隔の調節は必要ない
	30 ~ <50 mL/min	
	<30 mL/min	
ロビナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、アタザナビル/リトナビル、ケトコナゾール等の強力な CYP3A4 阻害剤の併用時	50 ~ 80 mL/min	24 時間毎
	30 ~ <50 mL/min	
	<30 mL/min	
サキナビル/リトナビル併用時	50 ~ 80 mL/min	24 時間毎
	30 ~ <50 mL/min	48 時間毎
	<30 mL/min	72 時間毎

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者〔心筋虚血等をおこすおそれがある。〔「重大な副作用」の項参照〕〕
- 肝機能障害のある患者又は B 型・C 型肝炎の患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〔「重大な副作用」の項参照〕〕
- 腎機能障害 (CLcr <80 mL/min) のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕、〔「薬物動態」の項参照〕〕
- 起立性低血圧の既往歴がある患者又は降圧作用を有する併用薬の投与を受けている患者〔起立性低血圧をおこすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 健康成人を対象とした臨床試験において、本剤によると疑われるアレルギー症状を伴う肝障害が 1 例報告されている。また、治療歴のある HIV 感染患者を対象とした臨床試験において、肝機能検査値異常の増加が報告されたが、グレード 3 及び 4^(注) の肝機能検査値異常の増加は認められなかった。本剤投与後に肝炎あるいは全身性アレルギー症状（そう痒性皮疹、好酸球増加、IgE 上昇等）が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 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。
 - 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発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全て担当医に報告すること。**
 - 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。
 - 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
 - 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、**服用中の全ての薬剤を担当医に報告すること。**また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医師に相談すること。（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）
- ウイルスの指向性検査は、有用性が確立された高感

度な方法により行うこと。ウイルスの指向性は、患者の治療歴又は保存検体の検査から推測することはできない。

- ウイルスの指向性が変化することがあるため、指向性検査後、直ちに治療を開始すること。
- ウイルス学的効果が認められなかった場合は、指向性検査の結果にかかわらず本剤の継続投与は推奨されない。（「薬効薬理」の項参照）
- 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- 本剤は、免疫細胞の CCR5 コレセプターを阻害することから、感染症発症の危険性を増大させる可能性がある。本剤投与中は、感染症の徴候について十分な観察を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 本剤投与に伴う悪性腫瘍の増加は認められていないが、免疫機構に影響を及ぼす可能性があるため、悪性腫瘍発症の危険性が増大するおそれがある。

注) エイズ臨床試験グループ (ACTG) 分類

3. 相互作用

本剤は CYP3A4 の基質であるため、この酵素を阻害又は誘導する薬剤を併用する場合、本剤の用量調節が必要になることがある。（「用法・用量」、「用法・用量」に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照）

(1) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル アタザナビル/リトナビル ロビナビル・リトナビル 配合剤 サキナビル/リトナビル ダルナビル/リトナビル	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。本剤の用量を 150 mg 1 日 2 回に減量すること。	これらのプロテアーゼ阻害剤又はケトコナゾールは CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する。
HIV プロテアーゼ阻害剤+非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ロビナビル・リトナビル 配合剤+エファビレンツ サキナビル/リトナビル+エファビレンツ		
抗真菌剤 ケトコナゾール		
HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンプレナビル/リトナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の用量を 150 mg 1 日 2 回に減量すること。	これらのプロテアーゼ阻害剤は CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
リファブチン+HIV プロテアーゼ阻害剤 (tipranavir/リトナビルを除く)		
HIV プロテアーゼ阻害剤+非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 アタザナビル/リトナビル+エファビレンツ ダルナビル/リトナビル+エファビレンツ	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の用量を 150 mg 1 日 2 回に減量すること。	これらのプロテアーゼ阻害剤は CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
抗真菌剤 イトラコナゾール		
抗菌剤 クラリスロマイシン テリスロマイシン		
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 デラビルジン nefazodone	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の用量を 150 mg 1 日 2 回に減量すること。	これらの薬剤は CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エファビレンツ	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。プロテアーゼ阻害剤又は強力なCYP3A4阻害剤を併用せずこれら薬剤を併用投与する場合、本剤の用量を600 mg 1日2回に増量すること。	これらの薬剤はCYP3A4の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する。
抗菌剤 リファンピシン	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。強力なCYP3A4阻害剤を併用せずこれら薬剤を併用投与する場合、本剤の用量を600 mg 1日2回に増量すること。	
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、強力なCYP3A4阻害剤を併用せずこれら薬剤を併用投与する場合、本剤の用量を600 mg 1日2回に増量すること。	これらの薬剤はCYP3A4の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
リファンピシン+エファビレンツ	本剤の血中濃度が著しく低下して至適水準を下回り、ウイルス学的効果の消失や本剤に対する耐性が生じる可能性があるため、本剤とこれらの薬剤の併用は推奨されない。	これらの薬剤等はCYP3A4の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が著しく低下するおそれがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が著しく低下して至適水準を下回り、ウイルス学的効果の消失や本剤に対する耐性が生じる可能性があるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないように注意すること。	

4. 副作用

海外臨床試験（試験 A4001027 及び試験 A4001028）において、本剤（300 mg、1日2回）と最適背景療法*の併用投与群（n=426）でプラセボ投与群（最適背景療法の併用）より高頻度に報告された主な副作用（頻度^{注1)}：3件以上/100人・年）は、発疹、不眠症、便秘、腹痛、消化不良、味覚異常、咳嗽であった。

*：表現型及び遺伝子型薬剤感受性試験の結果、並びに治療歴及び安全性/忍容性を考慮して、最適な組み合わせの抗HIV薬が投与された。

(1) 重大な副作用（頻度^{注1)}：1件未満/100人・年^{注2)}

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じ、休業又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) 心筋虚血
- 2) 肝硬変、肝不全、肝酵素上昇、肝機能検査値異常
- 3) 肺炎、食道カンジダ症
- 4) 胆管癌、骨転移、肝転移、腹膜転移
- 5) 汎血球減少症、好中球減少症、リンパ節症
- 6) 幻覚
- 7) 脳血管発作、意識消失、てんかん、小発作てんかん、痙攣、顔面神経麻痺、多発ニューロパシー、反射消失、
- 8) 白内障
- 9) 呼吸窮迫、気管支痙攣

- 10) 肺炎、直腸出血
- 11) 筋炎
- 12) 腎不全、多尿

(2) その他の副作用^{注3)}

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じ、休業又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1件～10件未満/100人・年 ^{注1)}
肝臓	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、 γ -GTP増加
精神系	不眠症、異常な夢
神経系	末梢性ニューロパシー、失神、感覚鈍麻、錯覚、味覚異常、傾眠
眼	眼刺激、眼乾燥
呼吸器	咳嗽、呼吸困難、鼻閉
消化器	腹痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、便秘
皮膚	発疹、後天性リポジストロフィー、脂肪肥大症、紅斑、脱毛症、毛包炎
筋骨格	筋痙攣、背部痛、四肢痛、クレアチンホスホキナーゼ増加
その他	高トリグリセリド血症、ほてり、勃起不全、夜間頻尿、無力症、体重減少

注1) 曝露で調整した頻度（100人に1年間投与したときの副作用発現件数）

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

注3) 本剤 300mg、1日2回投与と最適背景療法の併用投与群(n=426)において、プラセボ投与群（最適背景療法の併用）より高頻度に発現した副作用

5. 高齢者への投与

高齢者に対する本剤の使用経験は少ない。一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 本剤服用中は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁への移行が報告されている。また、HIV感染女性患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

臨床試験では最高 1200 mg まで投与された。推奨用量より高い用量では、症候性起立性低血圧がプラセボ投与群に比べ、高頻度に認められた。本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤は存在しない。過量投与時には副作用の発現に注意するとともに、患者のバイタルサイン、血圧、心電図を慎重に観察する等の一般的な支持療法を行うこと。必要に応じて催吐又は胃洗浄を行い、未吸収の薬剤を除去すること。未吸収の薬剤の除去の補助手段として、活性炭を投与してもよい。本剤の蛋白結合率は中等度であるため、本剤の除去には透析が有効となることもある。

9. その他の注意

イヌ及びサルにおいて、ヒトに 300 mg を 1日2回投与した場合のそれぞれ6倍及び12倍の血漿中濃度で、QT間隔の延長が認められた^{1),2)}。

【薬物動態】

外国人のデータ

1. 血中濃度

(1) 吸収

健康成人及びHIV感染患者にマラビロクを投与したときの定常状態の薬物動態パラメータを表1に示す。

表 1. 健康成人及び HIV 感染者にマラビロクを投与したときの定常状態の薬物動態パラメータ (平均値)³⁾

	マラビロクの用量	例数	Cmax (ng/mL)	AUC12 (ng·h/mL)	Cmin (ng/mL)
健康成人 (第 I 相)	300 mg 1日2回	64	888	2908	43.1
無症候性 HIV 感染者 (第 II a相)	300 mg 1日2回	8	618	2550	33.6
治療歴のある HIV感染者 (第 III 相) 注)	300 mg 1日2回	94	266	1513	37.2
	150 mg 1日2回 (CYP3A4阻害剤併用)	375	332	2463	101

注) 患者の血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析により各パラメータを推定した。

健康成人を対象にマラビロク 300 mg 錠を単回経口投与したとき、マラビロクは投与後 0.5~4 時間 (中央値では 2 時間) で最高血漿中濃度に到達した⁴⁾。健康成人を対象にマラビロク 1~1200 mg を単回経口投与したとき、マラビロクの薬物動態は投与量に比例しなかった⁵⁾。マラビロク 100 mg 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 23% であり⁶⁾、300 mg では 33% と推定されている⁶⁾。マラビロクは、排出トランスポーターの P 糖蛋白の基質である⁷⁾。

健康成人を対象にマラビロク 300 mg 錠を高脂肪食 (朝食) と共に投与したとき、マラビロクの Cmax 及び AUC は 33% 低下した⁸⁾。HIV-1 感染者を対象とした海外臨床試験 (「臨床成績」の項参照) では食事制限を設定することなく有効性及び安全性が示されているため、マラビロクは食事の有無にかかわらず定められた用法及び用量を投与することができる (「用法・用量」の項参照)⁸⁾。

(2) 分布

マラビロクはヒト血漿蛋白と結合し (約 76%)、アルブミン及び α_1 酸性糖蛋白と中等度の親和性を示す^{7),9)}。マラビロクの分布容積は約 194 L であった⁶⁾。

(3) 代謝

ヒトにおける試験及びヒト肝ミクロソームと発現酵素系ミクロソームにおける *in vitro* 試験から、マラビロクは主にチトクローム P450 系を介し、HIV-1 に対する効果を持たない代謝物に変換されることが示されている。また、*in vitro* 試験から、マラビロクの主な代謝酵素は CYP3A4 であり、遺伝的多型を示す CYP2C9、CYP2D6、及び CYP2C19 の代謝への寄与は小さいことが示されている。

¹⁴C-マラビロク 300 mg を単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体 (マラビロク) が存在し、体循環している放射能の約 42% を占めた。血漿中の主な代謝物は N-脱アルキル化によって形成される 2 級アミンであり、体循環している放射能の約 22% を占めた。この極性代謝物に顕著な薬理活性はない。その他の代謝物はモノ酸化物であるが、血漿中の放射能としては微量成分であった^{5),6),10)}。

(4) 排泄

健康成人を対象にマラビロクを経口投与したとき、定常状態におけるマラビロクの終末相の半減期は、14~18 時間であった。¹⁴C-マラビロク 300 mg を単回投与したマスバランス試験において、投与後 168 時間で放射能の約 20% が尿中に回収され、76% が糞便中に回収された。尿中及び糞便中へは主として未変化体として排泄され、それぞれ投与量の 8% 及び 25% (平均値) であった。その他は代謝物として排泄された⁶⁾。

2. 薬物相互作用

(1) 併用薬がマラビロクの薬物動態に及ぼす影響

本剤は CYP3A4 及び P 糖蛋白の基質であり、これらの酵素もしくはトランスポーターを阻害する薬剤及び誘導する薬剤によりマラビロクの薬物動態が変化する可能性がある。CYP3A4 又は、CYP3A4 及び P 糖蛋白を阻害する薬剤のケトコナゾール、リトナビル、サキナビル、ロピナビル/リトナビル、アタザナビル、及びダルナビルは、いずれもマラビロクの Cmax 及び AUC を増大させた (表 2)。CYP3A4 誘導薬剤のエファビレンツ及びリファンピシンはマラビロクの Cmax 及び AUC を低下させた。

tipranavir/リトナビル (CYP3A4 阻害及び P 糖蛋白誘導作用を有する) は、マラビロクの定常状態の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

マラビロクの腎クリアランスは CYP3A4 阻害剤の非併用時では、総クリアランスの約 23% であった⁶⁾。腎で消失する薬剤とマラビロクの消失が競合する可能性があるが、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤 (トリメトプリムは腎カチオン輸送を阻害) 及びテノホビル (腎で消失) は、マラビロクの薬物動態に影響を及ぼさなかった¹¹⁾。

(2) マラビロクが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

マラビロクは *in vitro* で P 糖蛋白を阻害する (IC₅₀: 183 μ M)。循環血中のマラビロクが P 糖蛋白に影響を及ぼす可能性は低い。消化管ではマラビロクが P 糖蛋白を阻害することにより P 糖蛋白の基質薬剤のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性がある。

マラビロクは、*in vitro* では臨床的に意味のある濃度でチトクローム P450 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) の活性を阻害しないため、これらの酵素により代謝される併用薬の代謝を阻害しないと考えられる¹⁰⁾。

マラビロクは、ジドブジン (チトクローム P450 以外による代謝及び腎で消失) 又はラミブジン (主に腎で消失) の薬物動態に影響を及ぼさなかった¹²⁾。マラビロクは、ミダゾラム、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル) の薬物動態には臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった¹²⁾。また、尿中 6 β -ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比にも影響はなく、マラビロクは *in vivo* において CYP3A4 を誘導しないことが示唆された⁵⁾。マラビロクの曝露量が増加した場合にマラビロクが CYP2D6 を阻害する可能性は否定できないが、*in vitro* 試験及び臨床試験成績から併用薬の薬物動態に影響を与える可能性は低いものと考えられる。

表 2. 併用薬がマラビロクの薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	例数	マラビロクの用量	マラビロクの薬物動態パラメータの比 (併用薬の併用時/非併用時) 及び 90% 信頼区間 (影響なし=1.00)		
			Cmax	AUCtau	Cmin
CYP3A4 又は、CYP3A4 及び P 糖蛋白を阻害する薬剤					
ケトコナゾール 400 mg QD ¹³⁾	12	100 mg BID	3.38 (2.38, 4.78)	5.00 (3.98, 6.29)	3.75 (3.01, 4.69)
リトナビル 100 mg BID ¹³⁾	8	100 mg BID	1.28 (0.79, 2.09)	2.61 (1.92, 3.56)	4.55 (3.37, 6.13)
サキナビル (ソフトゲルカプセル)/リトナビル 1000 mg/100 mg BID ¹³⁾	11	100 mg BID	4.78 (3.41, 6.71)	9.77 (7.87, 12.14)	11.3 (8.96, 14.1)
ロピナビル/リトナビル 400 mg/100 mg BID ¹³⁾	11	300 mg BID	1.97 (1.66, 2.34)	3.95 (3.43, 4.56)	9.24 (7.98, 10.7)

併用薬及び用量	例数	マラビロクの用量	マラビロクの薬物動態パラメータの比(併用薬の併用時/非併用時)及び90%信頼区間(影響なし=1.00)		
			Cmax	AUCtau	Cmin
アタザナビル 400 mg QD ¹³⁾	12	300 mg BID	2.09 (1.72, 2.55)	3.57 (3.30, 3.87)	4.19 (3.65, 4.80)
アタザナビル/リトナビル 300 mg/100 mg QD ¹³⁾	12	300 mg BID	2.67 (2.32, 3.08)	4.88 (4.40, 5.41)	6.67 (5.78, 7.70)
ダルナビル/リトナビル 600 mg/100 mg BID ¹³⁾	12	150 mg BID	2.29 (1.46, 3.59)	4.05 (2.94, 5.59)	8.00 (6.35, 10.1)
CYP3A4又は、CYP3A4及びP糖蛋白を誘導する薬剤					
エファビレンツ600 mg QD ¹³⁾	12	100 mg BID	0.486 (0.377, 0.626)	0.552 (0.492, 0.620)	0.55 (0.43, 0.72)
リファンピシン600 mg QD ¹³⁾	12	100 mg BID	0.335 (0.260, 0.431)	0.368 (0.328, 0.413)	0.22 (0.17, 0.28)
ネビラピン200 mg BID ¹³⁾ (+ラミブジン 150 mg BID、テノホビル 300 mg QD) ¹³⁾	8	300 mg 単回	1.54 (0.94, 2.51)	1.01 (0.65, 1.55)	-
CYP3A4又は、CYP3A4及びP糖蛋白を阻害及び誘導する薬剤					
ロピナビル/リトナビル +エファビレンツ400 mg/100 mg BID+600 mg QD ¹³⁾	11	300 mg BID	1.25 (1.01, 1.55)	2.53 (2.24, 2.87)	6.29 (4.72, 8.39)
サキナビル(ソフトゲル カプセル)/リトナビル +エファビレンツ1000 mg/100 mg BID+600 mg QD ¹³⁾	11	100 mg BID	2.26 (1.64, 3.11)	5.00 (4.26, 5.87)	8.42 (6.46, 10.97)
tipranavir/リトナビル 500 mg/200 mg BID ¹³⁾	12	150 mg BID	0.86 (0.61, 1.21)	1.02 (0.850, 1.23)	1.80 (1.55, 2.09)

注) マラビロク単独療法の試験成績との比較

3. 肝機能障害患者

マラビロクは主に肝臓で代謝され消失する。軽度(Child-Pugh分類A:8名)又は中等度(Child-Pugh分類B:8名)の肝機能障害を有する患者にマラビロク300mgを単回投与したときのマラビロクの薬物動態が検討されている。肝機能の正常な被験者(8名)と比較して軽度の肝機能障害患者のCmax及びAUC(平均値)はそれぞれ11%及び25%、中等度の肝機能障害患者ではそれぞれ32%及び46%高い値を示した¹⁴⁾。重度の肝機能障害を有する患者の薬物動態は検討されていない。

4. 腎機能障害患者

腎機能障害を有する患者におけるマラビロクの薬物動態は検討されていない。マラビロクの腎クリアランスは、CYP3A4を阻害する薬剤の非併用時では総クリアランスの約23%であるが、併用時では約70%を占める可能性がある。腎機能障害によりマラビロクの血中濃度が増加する可能性がある。

5. 小児

小児患者における本剤の薬物動態は確立されていない。

6. 年齢

臨床第I相、第IIa相及び第III相試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、年齢(16~65歳)の影響は認められなかった^{15),16)}。

7. 性別

臨床第I相及び第IIa相試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、性別(女性:96名、全集団の23.2%)はマラビロクの血中濃度には影響を及ぼさないことが示されている¹⁵⁾。性別による用量調節は不要である。

8. 人種

臨床第I相及び第IIa相試験データを用いた母集団薬物動態解析では、アジア人(95名)及び黒人(14名)が含まれた。母集団薬物動態解析においてアジア人と非アジア人(318名)で人種の影響を検討したところアジア人の曝露量が26.5%高いことが示されたが、薬物動態試験による白人(12名)とアジア人(12名)の比較では、両集団に薬物動態の相違は認められなかった^{15),17)}。人種に基づく用量調節は不要である。

【臨床成績】

〈海外における臨床試験〉

1. 他の抗HIV薬による治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者における成績¹⁸⁾

他の抗HIV薬による治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者を対象に、マラビロク(300mg、1日1回又は1日2回)又はプラセボと最適背景療法を併用した多施設共同二重盲検試験2試験(試験A4001027及び試験A4001028、n=1076)を実施した結果、以下の成績が得られた。

表3. 他の抗HIV薬による治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験における臨床成績(投与48週後)

	マラビロク+OBT ^{注1)} 300 mg, 1日2回 (n=426)	プラセボ+OBT ^{注1)} (n=209)
HIV-1 RNA量 ベースラインからの変化量(log ₁₀ copies/mL)	-1.84 -1.05 (-1.33, -0.78) ^{注2)}	-0.78
HIV-1 RNA量が<400 copies/mLとなった症例数の割合	56.1% オッズ比: 4.76 (3.24, 7.00) ^{注2)}	22.5%
HIV-1 RNA量が<50 copies/mLとなった症例数の割合	45.5% オッズ比: 4.49 (2.96, 6.83) ^{注2)}	16.7%
CD4陽性リンパ球数 ベースラインからの変化量(/mm ³)	124.07 63.13 (44.28, 81.99) ^{注2)}	60.93

注1) OBT(最適背景療法)との併用

注2) プラセボ投与群との差。括弧内は95%信頼区間を示す。ただし、HIV-1 RNA量のベースラインからの変化量では97.5%信頼区間を示す。

表4. 他の抗HIV薬による治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験においてHIV-1 RNA量が<50 copies/mL(投与48週後)となった患者の背景

	マラビロク+OBT ^{注1)} 300 mg, 1日2回 (n=426)	プラセボ+OBT ^{注1)} (n=209)
ベースライン HIV-1 RNA量 <5.0 log ₁₀ copies/mL ≥5.0 log ₁₀ copies/mL	58.4% 34.7%	26.0% 9.5%
ベースライン CD4陽性リンパ球数(/mm ³) <50 50-100 101-200 201-350 ≥350	16.5% 36.4% 56.7% 57.8% 72.9%	2.6% 12.0% 21.8% 21.0% 38.5%
併用した抗HIV薬の数 ^{注2), 注3)} 0 1 2 ≥3	32.7% 44.5% 58.2% 62.0%	2.0% 7.4% 31.7% 38.6%

注1) OBT(最適背景療法)との併用

注2) 治療中断又はウイルス学的効果がなかった場合は治療失敗とした。

注3) 遺伝子型感受性スコアに基づく

2. 他の抗 HIV 薬による治療歴のある非 CCR5 指向性 HIV-1 感染患者における成績¹⁹⁾
 他の抗 HIV 薬による治療歴のある CXCR4 指向性 HIV-1 感染患者、CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性 HIV-1 感染患者を対象に、マラビロク (300 mg、1 日 1 回又は 1 日 2 回) 又はプラセボと最適背景療法を併用した多施設共同二重盲検試験 (試験 A4001029) を実施した。
 その結果、マラビロクは CXCR4 指向性、CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性の HIV-1 感染患者において、HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数に対し、有意な影響を及ぼさないことが確認された。

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁰⁾

マラビロクは、HIV が細胞に侵入する際に利用する補受容体である CC Chemokine Receptor 5 (CCR5) 阻害剤である。マラビロクは、細胞膜上の CCR5 に選択的に結合し、HIV-1 エンベロープ糖タンパク質 gp120 と CCR5 との相互作用を遮断することにより、CCR5 指向性 HIV-1 の細胞内への侵入を阻害する。なお、マラビロクは、CXCR4 指向性及び CCR5/ CXCR4 二重指向性 HIV-1 の細胞内への侵入を阻害しない。

2. 抗ウイルス作用 (*in vitro*)^{20),21)}

CCR5 指向性 HIV-1 初代臨床分離株 43 株においてマラビロクの抗ウイルス活性を評価した結果、マラビロクの IC₅₀ 値はウイルスのサブタイプ間で有意な差はなく、その平均値は血清補正後の非結合型濃度として 0.57 ng/mL であった。一方、CXCR4 使用ウイルス²²⁾ に対する抗ウイルス作用は示さなかった。HIV-2 に対するマラビロクの抗ウイルス活性は検討されていない。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI: アバカビル、ジダノシン、エムトリシタピン、ラミブジン、スタブジン、テノホビル、ザルシタピン、ジドブジン)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI: デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン)、プロテアーゼ阻害剤 (PI: アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル)、又は HIV 融合阻害剤 (enfuvirtide) とマラビロクを併用した場合、抗ウイルス活性に拮抗作用は認められなかった。
 注) CXCR4 使用ウイルス: CXCR4 指向性又は CCR5/CXCR4 二重指向性ウイルス

3. 耐性

(1) *In vitro* 試験²²⁾

CCR5 指向性 HIV-1 臨床分離株 2 株を連続継代培養した結果、マラビロクに対する感受性が低下した変異株が分離された。これらのマラビロク耐性ウイルスは CCR5 指向性を維持しており、CXCR4 指向性又は CCR5/CXCR4 二重指向性への変化は認められなかった。

1) 表現型耐性

マラビロク耐性ウイルスの特徴は、*in vitro* 抗ウイルス作用試験でマラビロクが 100% 阻害作用を示さないことであった。表現型耐性の指標として通常用いられる IC₅₀ 値は、マラビロクに対する感受性の低下にもかかわらず変動しない場合があり、表現型耐性の判定には有用ではない。

2) 遺伝子型耐性

アミノ酸残基の変異は gp120 に集中していた。しかしながら、変異の部位は分離株ごとに異なっており、これらの変異とマラビロク感受性との関連は明らかではない。

3) 交差耐性²³⁾

培養細胞を用いた系で、マラビロクは、NRTI、NNRTI、PI 及び enfuvirtide に耐性を有する HIV-1 臨床分離株に対し、抗ウイルス活性を示した。*In vitro* で生じたマラビロク耐性ウイルスは、enfuvirtide 及びサ

- キナビルに対し、感受性を維持していた。
 (2) **臨床試験**

抗 HIV 薬による治療歴のある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者を対象とした試験 (試験 A4001027 及び試験 A4001028) において、スクリーニング期からベースライン時までの間 (4~6 週間) で、7.6% の被験者のウイルスの指向性が CCR5 指向性から CXCR4 指向性又は二重/混合指向性へ変化した^{23),24)}。
 なお、抗 HIV 薬による治療歴のない患者における指向性の変化又は耐性発現に関する検討は行われていない。

1) CXCR4 使用ウイルスを伴う治療の失敗^{23),24)}

マラビロクによる治療が成功しなかった患者の約 60% において、治療失敗時に CXCR4 使用ウイルスが検出された。これに対し、プラセボ群 (最適背景療法の併用) の治療失敗例で CXCR4 使用ウイルスが検出された患者数は 6% であった。これらの CXCR4 使用ウイルスの起源を検討するため、治療失敗時に CXCR4 使用ウイルスが検出された 20 例 (マラビロク群 16 例、プラセボ群 4 例) のウイルスのクローン分析を行った結果、CXCR4 使用ウイルスは、指向性変異 (CCR5 指向性ウイルスが CXCR4 指向性に変化した) によるのではなく、治療前の指向性検査では検出することのできなかったわずかな量の CXCR4 使用ウイルスに由来することが示唆された。

ベースライン時には CCR5 指向性ウイルスを有したがその後 CXCR4 使用ウイルスが検出され治療が失敗した患者のうち 38 例で、投与中止後 35 日間以上の追跡観察を行った。これら 38 例のうち、最終観察までに CCR5 指向性に戻らなかった症例は、3 例のみであった。

CXCR4 使用ウイルスが検出された治療失敗時の他の抗 HIV 薬に対する耐性パターンは、ベースライン時の CCR5 指向性ウイルスと変わらなかった。したがって、抗 HIV 薬療法を選択する際には、ベースライン時には検出できない CXCR4 使用ウイルスが、ベースライン時に検出される CCR5 指向性ウイルスと同じ耐性パターンを有している可能性を考慮する必要がある。

2) CCR5 指向性ウイルスを伴う治療の失敗^{23),25),26)}

表現型耐性: マラビロクによる治療の失敗時に CCR5 指向性ウイルスが検出された 58 例中、22 例でマラビロクに対する感受性が低下したウイルスが認められた。一方、他の 36 例では感受性の低下はみられなかった。これらの症例では、コンプライアンスが不良であったことを示唆する血中濃度の低値あるいはばらつきが認められた。

遺伝子型耐性: V3 ループのアミノ酸変異は多様であり、また現時点では検討例が少数のため、マラビロクに対する感受性低下と関連した特定の変異は明らかではない。

【有効成分に関する理化学的知見】

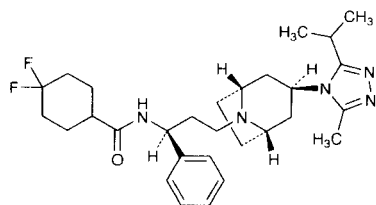
一般名: マラビロク (Maraviroc)

化学名: 4,4-Difluoro-N-[(1S)-3-((1R,3s,5S)-3-[3-methyl-5-(propan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-phenylpropyl]cyclohexanecarboxamide

分子式: C₂₉H₄₁F₂N₅O

分子量: 513.67

構造式：



性状：マラビロクは、白色～微黄色の結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルアセトアミド又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

分配係数（log D）：2.1（pH 7.4、1-オクタノール/水系）

【包装】

シーエルセントリ錠 150mg：60錠（瓶）

【主要文献】

- 社内資料：安全性薬理試験 [L20081113122]
- 社内資料：反復投与毒性試験 [L20081113123]
- 社内資料：健康成人及び HIV 感染患者の定常状態の薬物動態パラメータ [L20081113124]
- 社内資料：健康成人を対象とした単回経口投与試験 [L20081113125]
- Abel, S. et al. : Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) : 5, 2008 [L20080804135]
- Abel, S. et al. : Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) : 60, 2008 [L20080804129]
- Walker, D. K. et al. : Drug Metab Dispos 33(4) : 587, 2005 [L20080804231]
- 社内資料：健康成人及び HIV 感染患者を対象とした食事の影響の検討 [L20081113127]
- 社内資料：蛋白結合に関する検討 [L20081113126]
- Hyland R. et al. : Br J Clin Pharmacol 66(4) : 498, 2008 [L20081006006]
- Abel, S. et al. : Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) : 47, 2008 [L20080804131]
- Abel, S. et al. : Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) : 19, 2008 [L20080804134]
- 社内資料：薬物相互作用の検討 [L20081113130]
- 社内資料：健康成人及び肝障害患者を対象とした薬物動態試験 [L20081113131]
- 社内資料：母集団薬物動態の検討 [L20081113132]
- 社内資料：薬物動態に及ぼす年齢の影響 [L20081113133]
- 社内資料：アジア人及び白人健康成人を対象とした薬物動態試験 [L20081113134]
- 社内資料：他の抗 HIV 薬による治療歴のある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験 [L20081113135]
- 社内資料：他の抗 HIV 薬による治療歴のある CXCR4 指向性 HIV-1 感染患者及び CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性 HIV-1 感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験 [L20081113136]
- Dorr P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 49 (11) : 4721, 2005 [L20070308015]

- 社内資料：HIV-1 初代臨床分離株に対する抗ウイルス活性 [L20081113137]
- Westby M. et al. : J Virol 81 (5) : 2359, 2007 [L20080804210]
- 社内資料：耐性及び指向性変化のメカニズムの検討 [L20081113138]
- 社内資料：治療失敗例における指向性の検討 [L20081113139]
- 社内資料：治療失敗例における感受性の検討 [L20081113140]
- 社内資料：治療失敗例における CCR5 指向性ウイルスの検討 [L20081113141]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、平成●年●月末日までは投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。



【製造販売（輸入）】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7