

図 1. 成人 HIV 感染患者(n=13)にアタザナビル(400mg)を反復投与したときの定常状態時の平均血漿中濃度推移

1. 吸収

アタザナビルは速やかに吸収され、投与後 2.5 時間付近で最高血中濃度に達する。アタザナビルは非線形の薬物動態を示し、投与量 200~800 mg の範囲で AUC 及び Cmax は投与量に比例する以上の増加を示した。定常状態には投与 4~8 日目で達し、累積係数は約 2.3 であった。

食事の影響：本剤を食事とともに投与すると、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。本剤 400mg を軽食(357kcal, 脂肪 8.2g, 蛋白質 10.6g)とともに単回投与したとき、絶食時に比べて AUC は 70%、Cmax は 57%増加した。本剤 400mg を高脂肪食(721kcal, 脂肪 37.3g, 蛋白質 29.4g)とともに単回投与したとき、絶食時に比べて Cmax に変化はみられなかったが AUC は 35%増加した。軽食あるいは高脂肪食とともに本剤を投与したとき、Cmax 及び AUC の変動係数は絶食時の約 1/2 まで減少した。

2. 分布

アタザナビルのヒト血清蛋白への結合は濃度に依らず 86%であった。アタザナビルは α_1 -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 感染患者に軽食とともに 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。

3. 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。

4. 排泄

^{14}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。1 日 400mg を軽食とともに反復投与したとき、定常状態時での健康成人(n=214)及び成人 HIV 感染患者(n=13)における消失半減期は約 7 時間であった。

5. 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 400 mg 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。ヒトにおけるアタザナビルと他の PR 間隔を延長させる薬物との薬力学的相互作用については十分な情報が得られていない(【使用上の注意】の項参照)。

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 (承認外用量)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、500 msec を超える QTc 間隔は認められなかった。

6. 特殊集団

腎障害：

健康成人において、未変化体の腎を介した排泄は投与量の約 7%であった。腎障害患者における薬物動態は検討されていない。

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。したがって、中等度あるいは重度の肝障害患者についてはアタザナビルの血漿中濃度が上昇すると予想される (<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照)。

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、臨床用量で得られる濃度で CYP3A4 及び UGT1A1 を阻害し、その阻害定数(Ki)はそれぞれ 2.35 µM(CYP3A4)、1.9 µM(UGT1A1)である。CYP3A4 あるいは UGT1A1 により代謝される治療域が狭い薬剤との併用は避けること(「併用禁忌」の項参照)。

アタザナビルは CYP1A2 及び CYP2C9 を競合的に阻害し、Ki 値は 12 µM、Cmax/Ki 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 で代謝される薬剤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 活性を誘導する薬剤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 Cmax、AUC 及び Cmin に及ぼす影響を表 2 及び表 3 に示す。

表 2. 併用薬がアタザナビル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	本剤の投与量/ スケジュール	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)		
				Cmax	AUC	Cmin
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 (QD) 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)
ジダノシン(ddI) (緩衝剤が処方されてい る錠剤) +サニルプジン(d4T)	ddI: 200mg×1 回 d4T: 40mg×1 回	400mg×1 回 ddI 及び d4T と の同時投与	32 ^a	0.11 (0.06, 0.18)	0.13 (0.08, 0.21)	0.16 (0.10, 0.27)
	ddI: 200mg×1 回 d4T: 40mg×1 回	400mg×1 回 ddI, d4T の投与 後 1 時間	32 ^a	1.12 (0.67, 1.18)	1.03 (0.64, 1.67)	1.03 (0.61, 1.73)
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	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)
エファビレンツ及び リトナビル	エファビレンツ 600mg (QD)を本 剤投与後 2 時間に 投与し、リトナビ ル 100mg (QD)を 本剤と同時に投 与。7~20 日目	400mg (QD) 1~6 日目 300mg (QD) 7~20 日目	13	1.14 (0.83, 1.58)	1.39 (1.02, 1.88)	1.48 (1.24, 1.76)
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)
リトナビル ^b	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)
tenofovir ^c	300mg (QD)を食 事に投与。 9~16 日目	400mg (QD)を食 事に投与。 2~16 日目	34	0.79 (0.73, 0.86)	0.75 (0.70, 0.81)	0.60 (0.52, 0.68)
tenofovir ^c 及びリトナ ビル	300mg (QD) 15~42 日目	300mg (QD)をリ トナビル 100mg(QD)と併 用。 1~42 日目	10	0.72 ^d (0.50, 1.05)	0.75 ^d (0.58, 0.97)	0.77 ^d (0.54, 1.10)

a: 被験者 1 例が本剤を服用せず

b: 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 Cmax、AUC 及び Cmin 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 Cmax、AUC 及び Cmin の幾何平均値はそれぞれ 6129ng/mL、57039ng・h/mL 及び 1227ng/mL であった。

c: tenofovir disoproxil fumarate (国内未承認)

d: リトナビル/tenofovir 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 b 参照)。

表3. 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	本剤の投与 量/ スケジュー ル	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)		
				Cmax	AUC	Cmin
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 (QD) 7~10 日目, 18~21 日目	400mg (QD) 1~10 日目	21	1.50 (1.32, 1.71) 水酸化体: 0.28 (0.24, 0.33)	1.94 (1.75, 2.16) 水酸化体: 0.30 (0.26, 0.34)	0.38 (0.35, 0.43) 水酸化体: 2.64 (2.36, 2.94)
ジダノシン(ddI) (緩衝剤が処方されてい る錠剤) +サニルブジン(d4T)	ddI: 200mg×1 回 d4T: 40mg×1 回	400mg×1 回 ddI 及び d4T との同時投 与	32 ^a	ddI: 0.92 (0.84, 1.02)	ddI: 0.98 (0.92, 1.05)	NA
				d4T: 1.08 (0.96, 1.22)	d4T: 1.00 (0.97, 1.03)	d4T: 1.04 (0.94, 1.16)
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)	0.41 (0.37, 0.47) デスアセチル-ジル チアゼム: 0.45 (0.41, 0.49)
エチニルエストラジ オール・ノルエチステ ロン	Ortho-Novum TM 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)	エチニルエストラ ジオール: 1.48 (1.31, 1.68)	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: 1.67 (1.42, 1.96)	ノルエチステロン: 2.10 (1.68, 2.62)	ノルエチステロン: 3.62 (2.57, 5.09)
サキナビル(ソフトゼラ チンカプセル) ^b	1200mg (QD) 1~13 日目	400mg (QD) 7~13 日目	7	4.39 (3.24, 5.95)	5.49 (4.04, 7.47)	6.86 (5.29, 8.91)
tenofovir ^c	300mg (QD)を食 事に投与. 9~16 日目, 24~ 30 日目	400mg (QD) を食事に 投与. 2~16 日目	33	1.14 (1.08, 1.20)	1.24 (1.21, 1.28)	1.22 (1.15, 1.30)
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)	ラミブジン: 1.03 (0.98, 1.08)	ラミブジン: 1.12 (1.04, 1.21)
				ジドブジン: 1.05 (0.88, 1.24) ジドブジングルク ロナイド: 0.95 (0.88, 1.02)	ジドブジン: 1.05 (0.96, 1.14) ジドブジングルク ロナイド: 1.00 (0.97, 1.03)	ジドブジン: 0.69 (0.57, 0.84) ジドブジングルク ロナイド: 0.82 (0.62, 1.08)

a: 被験者 1 例が本剤を服用せず

b: アタザナビルとサキナビル 1200mg の併用投与(QD)で、サキナビルの 1 日曝露量は標準的な臨床用量・用法である 1200mg(TID)と同程度の値を示したが、Cmax はサキナビル(ソフトゼラチンカプセル)の単剤投与時(1200mg, TID)よりも約 79%高い。

c: tenofovir disoproxil fumarate (国内未承認)

NA: データが得られていない

【臨床成績】

<海外の臨床試験>

AI424-034 試験：未治療の HIV 感染患者 810 例を対象として、本剤(400mg1 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(600mg1 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)に無作為に割り付けた多施設二重盲検比較試験が実施された。未治療の HIV 感染患者 805 例の年齢中央値は 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/mm³(範囲：64~1424cells/mm³)、投与前の平均血漿中 HIV-1 RNA レベルは 4.8 log₁₀copies/mL(範囲：2.2~5.9 log₁₀copies/mL)であった。

治療期間 48 週における成績を表 4 に示す。また、脂質パラメータの投与前値からの変化を表 5 に示す。

表 4. 未治療の HIV 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 ^a (n=404)	EFV 群 ^b (n=401)
HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL ^c 未満 50 copies/mL ^c 未満 に 48 週時点において抑制されていた患者の割合	67% 31%	63% 36%
HIV-1 RNA 量の投与前値からの平均変化量 (log ₁₀ copies/mL) ^c	-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 ³)	176	160

a: アタザナビル 400mg 1 日 1 回、ラミブジン 150mg、ジドブジン 300mg 1 日 2 回投与

b: エファビレング 600mg 1 日 1 回、ラミブジン 150mg、ジドブジン 300mg 1 日 2 回投与

c: Roche Amplicor HIV-1 MonitorTM バージョン 1.0 又は 1.5 使用

表 5. 脂質の投与前値からの変化 (AI424-034 試験)

	ATV 群 ^a			EFV 群 ^b		
	投与前	48 週		投与前	48 週	
	mg/dL (n=383 ^d)	mg/dL (n=283 ^d)	変化 ^c (n=272 ^d)	mg/dL (n=378 ^d)	mg/dL (n=264 ^d)	変化 ^c (n=253 ^d)
LDL コレステロール ^e	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%
トリグリセライド ^e	138	124	-9%	129	168	+23%

a: アタザナビル 400mg 1 日 1 回、ラミブジン 150mg、ジドブジン 300mg 1 日 2 回投与

b: エファビレング 600mg 1 日 1 回、ラミブジン 150mg、ジドブジン 300mg 1 日 2 回投与

c: 投与前値と 48 週の両値を計測した患者の変化の平均

d: LDL コレステロール値を計測した患者数

e: 空腹時

AI424-043 試験(中間成績) : 過去に 1 回の HIV プロテアーゼ阻害薬を 1 剤含む抗 HIV 療法において効果の不十分だった患者 300 例を対象として、本剤(400mg1 日 1 回)+ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 2 剤投与群(ATV 群)とロピナビル・リトナビル (400mg/100mg1 日 2 回)+ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 2 剤投与群(LPV/RTV 群)に無作為に割り付けた多施設オープン比較試験が実施された。有効性評価症例 229 例の過去に行った抗 HIV 薬による治療期間の平均は、HIV プロテアーゼ阻害薬(PIs)140 週、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTIs)180 週、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTIs) 85 週であった。年齢中央値は 38 歳 (範囲 : 23~64 歳) 、41%が白人、81%が男性であった。投与前の平均 CD4 リンパ球数は 318cells/mm³(範囲:18~1118cells/mm³)、投与前の平均血漿中 HIV-1 RNA レベルは 4.17 log₁₀copies/mL(範囲 : 2.60~5.87 log₁₀copies/mL)であった。治療期間 24 週における中間成績を表 6 に示す。ATV 群は LPV/RTV 群と比較して有意に低い抗ウイルス効果を示した。また、脂質パラメータの投与前値からの変化を表 7 に示す。

表 6. 過去に1回の HIV プロテアーゼ阻害薬を1剤含む抗 HIV 療法において効果の不十分だった患者を対象とした試験 (AI424-043 試験) における 24 週の成績 (中間成績)

	ATV 群 ^a (n=114)	LPV/RTV 群 ^b (n=115)
HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL ^c 未満 50 copies/mL ^c 未満 に 24 週時点において抑制されていた 患者の割合	55% 34%	78% 50%
HIV-1 RNA 量の投与前値からの平均変化量 (log ₁₀ copies/mL) ^{c,d}	-1.73	-2.16
CD4 リンパ球数の投与前値からの平均変化量 (cells/mm ³) ^e	101	121

a: アタザナビル 400mg 1 日 1 回、ズレオド[®] 系逆転写酵素阻害薬 2 剤投与

b: ロビナビル・リトナビル (400/100mg) 1 日 2 回、ズレオド[®] 系逆転写酵素阻害薬 2 剤投与

c: Roche Amplicor HIV-1 MonitorTM バージョン 1.5 使用

d: プロトコル上の co-primary efficacy outcome measure: time-averaged difference = 0.31 投与前と 24 週の HIV RNA 量値を計測した患者における平均変化量 (ATV 群, n=95; LPV/RTV 群, n=102)

e: 投与前と 24 週の CD4 リンパ球数を計測した患者における平均変化量 (ATV 群, n=92; LPV/RTV 群, n=100)

表 7. 脂質の投与前値からの変化 (AI424-043 試験)

	ATV 群 ^a			LPV/RTV 群 ^b		
	投与前	24 週		投与前	24 週	
	mg/dL (n=143 ^d)	mg/dL (n=123 ^d)	変化 ^c (n=123 ^d)	mg/dL (n=144 ^d)	mg/dL (n=107 ^d)	変化 ^c (n=106 ^d)
LDL コレステロール ^{e,f}	106	95	-6%	103	107	+5%
HDL コレステロール	39	41	+12%	37	45	+18%
総コレステロール	181	170	-2%	175	201	+17%
トリグリセライド ^f	192	193	-2%	192	262	+55%

a: アタザナビル 400mg 1 日 1 回、ズレオド[®] 系逆転写酵素阻害薬 2 剤投与

b: ロビナビル・リトナビル (400/100mg) 1 日 2 回、ズレオド[®] 系逆転写酵素阻害薬 2 剤投与

c: 投与前値と 24 週の両値を計測した患者の変化の平均

d: LDL コレステロール値を計測した患者数

e: プロトコル上の co-primary safety outcome measure

f: 空腹時

【薬効薬理】

1. 作用機序

アタザナビルはアザペプチド系の HIV-1 プロテアーゼ阻害薬である。本剤は HIV-1 に感染した細胞において、ウイルスに特異的な Gag 及び Gag-Pol ポリ蛋白の切断を選択的に阻害し、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。

2. 抗ウイルス作用 (in vitro 試験)

末梢血単核球、マクロファージ、CEM-SS 細胞及び MT-2 細胞を宿主とした各種実験室的及び臨床的 HIV-1 分離株におけるアタザナビルの抗ウイルス活性は、ヒト血清非存在下で平均 EC₅₀ 値 (50%ウイルス増殖阻害濃度) 2~5 nM であった。アタザナビルを含む 2 剤併用試験の結果、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (デラビルジン、エファビレンツ及びネビラピン) 及び HIV-1 プロテアーゼ阻害薬 (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) との併用の場合には、相加的な抗ウイルス作用が、また、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (アバカビル、ジダノシン、ラミブジン、サニルブジン、tenofovir (国内未承認)、ザルシタピン及びジドブジン) との併用の場合には相加的又は相加的から相乗的な抗ウイルス作用が、いずれも細胞毒性の増強なしに認められた。なお、HIV-2 株への抗ウイルス作用は認められていない。

3. 薬剤耐性

In vitro 試験：3種類の HIV-1 ウイルス株にアタザナビルを5ヵ月間適用することにより、本剤に対する感受性が1/93～1/183に低下した耐性株が得られた。これらのアタザナビル耐性株では、N88S、I50L、I84V、A71V及びM46Iのアミノ酸置換が認められた。また、HIV-1 プロテアーゼの切断部位にも置換が認められた。アタザナビルの耐性にI50L置換又はA71V及びI50L置換が関与していることが、種々の遺伝的背景を有する組替えウイルスにおいて確認された。I50Lのアミノ酸置換を有する組替えウイルスには増殖障害があり、また、他の HIV-1 プロテアーゼ阻害薬（アンプレナビル、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）に対する感受性の増大が認められた。

In vivo 試験：アタザナビル治療によりウイルス学的耐性を生じた患者から、アタザナビル耐性分離株が得られている。アタザナビルの耐性発現には2つの異なる経路が確認されている。第一の経路は、独特なI50Lアミノ酸置換の出現が関与し、その結果、アタザナビルに特異的な耐性が生じ、また同時に、他の HIV-1 プロテアーゼ阻害薬（アンプレナビル、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生じる。この経路によるアタザナビルの耐性発現は、アタザナビル又はアタザナビルとリトナビルの boosted (ATV/r) 治療を実施した前治療歴のない患者のすべて及び前治療歴のある患者の21%で認められた。一方、2番目の経路による耐性は、前治療歴のある患者のうち、アタザナビル又はATV/r治療により耐性化した患者の残りの79%、及び前治療歴のある患者にアタザナビル及びサキナビルを投与し、アタザナビルに耐性を生じたすべての患者で認められ、これらの患者からの分離株ではI50L置換の発現はなかった。代わりに、これらの分離株では、多種の HIV-1 プロテアーゼ阻害薬に対する感受性低下と多種の HIV-1 プロテアーゼ阻害薬の耐性に関連するアミノ酸置換が認められた。このアミノ酸置換はI84V、L90M、A71V/T、N88S/D 及び M46I であり、アタザナビルに耐性を示し、本剤に対する臨床効果を減弱させた。これらのことから、治療前の患者の HIV-1 において、既に HIV-1 プロテアーゼ阻害薬によるアミノ酸置換が存在していた場合、アタザナビルに対する耐性はI50L置換の代わりに他の HIV-1 プロテアーゼ阻害薬の耐性に関与するアミノ酸置換を介して発現すると考えられる。I50L 経路を介した耐性の発現に関連する要因は、治療開始前のアタザナビル感受性、治療開始前にL90M置換がなく、14、46及び88番目のアミノ酸残基の置換が存在すること、及び初期治療の HIV-1 プロテアーゼ阻害薬としてアタザナビルを含んだ治療が実施されていることであった。治療前における HIV-1 ウイルスの遺伝子型及び/又は表現型解析は、アタザナビル治療開始前の本剤に対する感受性決定の一助となるであろう。

4. 交差耐性

アタザナビル未治療患者から得られた551種類の臨床分離株パネルを用いて、アタザナビルの感受性を検討した。これらの分離株は、既存の HIV-1 プロテアーゼ阻害薬の少なくとも1剤に対し耐性 (EC₅₀ 値が標準株の2.5倍以上) を示した。全体的にアタザナビル感受性の低下には数個のアミノ酸置換が必要であり、感受性低下の程度は軽度であった。また、既承認の HIV-1 プロテアーゼ阻害薬の1又は2剤に耐性を有する分離株でも、本剤に対する感受性は保持されていた。アタザナビルは試験に用いた HIV-1 プロテアーゼ阻害薬6剤と比較して特異な耐性様式を示したが、分離株が多種の HIV-1 プロテアーゼ阻害薬に対する交差耐性の程度を上昇させるにつれて、アタザナビルに対する感受性に明白な低下傾向が認められた。HIV-1 プロテアーゼ阻害薬感受性及び耐性臨床分離株943株の遺伝子型解析により、10I/V/F、20R/M/I、24I、33I/F/V、36I/L/V、46I/L、48V、54V/L、63P、71V/T/I、73C/S/T/A、82A/F/S/T、84V及び90Mアミノ酸残基の特異的な変化とアタザナビルに対する感受性低下の相関が確認された。1ヵ所又は複数のアミノ酸置換ではアタザナビルの耐性を予測できないが、

最低 5 カ所の置換が存在した場合は、アタザナビルに対する感受性低下と強い相関があった。I50L 及び I50V の置換はそれぞれアタザナビル及びアンプレナビルに選択的な耐性をもたらずが、両薬剤は交差耐性を示さなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

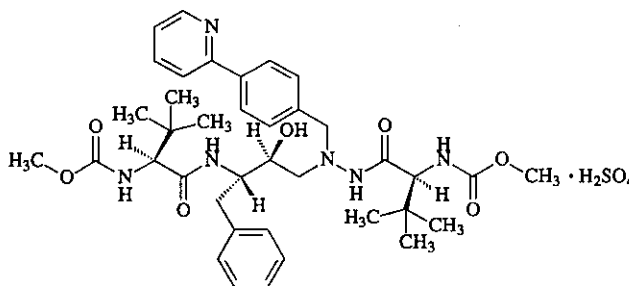
一般名：硫酸アタザナビル(Atazanavir Sulfate)

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

分子式：C₃₈H₅₂N₆O₇·H₂SO₄

分子量：802.93

構造式：



性状：硫酸アタザナビルは白色～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)

【承認条件】

- 1) 国内における薬物動態試験については、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 2) 臨床試験については、定期的に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 3) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設の全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 5) 治療にあたっては、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

【包装】

レイアタツカプセル 150mg：60 カプセル(瓶入)

レイアタツカプセル 200mg：60 カプセル(瓶入)

【文献請求先】

ブリistol・マイヤーズ株式会社 学術情報室

(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1

(TEL) 03-5323-8355

®:登録商標

販売元 ブリストル・マイヤーズ株式会社

輸入元 ブリストル製薬有限会社
東京都新宿区西新宿 6-5-1