

(新聞発表用)

製剤：製造（小分け）

1	販売名	レクシヴァ錠700
2	一般名	ホスアンプレナビルカルシウム水和物
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・分量	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。
5	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
6	効能・効果	HIV感染症
7	備考	輸入先国名：英国 製造業者名：Glaxo Operations 社 本剤はHIVプロテアーゼ阻害剤である。 添付文書（案）を別紙として添付。

日本標準商品分類番号

87625

HIV プロテアーゼ阻害剤
レクシヴァ[®]錠 700
 Lexiva[®]Tablets
 ホスアンブレナビルカルシウム水和物錠

規制区分：

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2003年10月

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

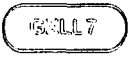

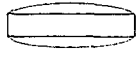
- (1)本剤の成分、アンブレナビルあるいはリトナビルに対して過敏症の既往歴のある患者
- (2)重度の肝障害患者 [肝臓の代謝機能の低下により、本剤の活性代謝物であるアンブレナビルの高い血中濃度が持続するおそれがある (「薬物動態」の項参照)。]
- (3)肝代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 3A4 で代謝される薬剤で治療域が狭い薬剤 (塩酸ペプリジル、シサプリド、ピモジド、トリアゾラム、ミダゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン等) を投与中の患者 [アンブレナビルとこれら薬剤は CYP3A4 で代謝されるため、併用により代謝が競合的に阻害され、重篤な又は生命に危険を及ぼすよ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、アンブ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)。]

【組成・性状】**1.組成**

成分・含量	1錠中にホスアンブレナビルカルシウム水和物をホスアンブレナビルとして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

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¹⁾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 シサプリド（国内承認整理済） ピモジド オーラップ 塩酸ベプリジル ベプリコール	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。 塩酸ベ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。	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。
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 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、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。 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。	
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。
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 600mg 1 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 600mg 1 日 1 回を併用した場合、アンブレナビルの血中濃度に著しい変化はなかった。	これら薬剤は CYP3A4 を誘導するため、本剤の代謝が促進される。
ネビラピン	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減弱する可能性がある。 なお、デラビルジン併用時の推奨用量は確立していない。	アンブレナビルとこれら薬剤は CYP3A4 で代謝されるため、併用により代謝が競合的に阻害される。
インジナビル	アンブレナビルの C_{max} 、AUC、 C_{min} がそれぞれ 18%、33%、25%上昇し、インジナビルの C_{max} 、AUC、 C_{min} がそれぞれ 22%、38%、27%低下した。 なお、本剤及びリトナビルとインジナビルとの併用における推奨用量は確立していない。	
サキナビル	アンブレナビルの C_{max} 、AUC、 C_{min} がそれぞれ 37%、32%、14%低下し、サキナビルの C_{max} が 21%上昇し、AUC 及び C_{min} がそれぞれ 19%、48%低下した。 本剤及びリトナビルとサキナビルとの併用における推奨用量は確立していない。	
ネルフィナビル	アンブレナビルの C_{max} が 14%低下し、 C_{min} が 189%上昇し、ネルフィナビルの C_{max} 、AUC、 C_{min} はそれぞれ 12%、15%、14%上昇した。 本剤及びリトナビルとネルフィナビルとの併用における推奨用量は確立していない。	
ロピナビル・リトナビル配合剤	ロピナビル・リトナビル (400mg・100mg) と本剤 700mg 及びリトナビル 100mg を併用した場合 (全て 1 日 2 回)、ロピナビルの C_{max} 、AUC、 C_{min} はそれぞれ 30%、37%、52%上昇し、アンブレナビルの C_{max} 、AUC、 C_{min} はそれぞれ 58%、63%、65%低下した。 また、ロピナビル・リトナビル (533mg・133mg) と本剤 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、アンブレナビルの C_{max} 、AUC、 C_{min} はそれぞれ 13%、26%、42%低下した。 なお、ロピナビル・リトナビルと本剤及びリトナビルとの併用における推奨用量は確立していない。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
rifabutin (国内未発売)	アンプレナビルは、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。	
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。	
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。	
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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ピタール、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。	
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。

(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。
- 2)高血糖、糖尿病：糖尿病、糖尿病の悪化、糖尿病性ケトアシドーシス（いずれも頻度不明）及び高血糖（1%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は、インスリン又は経口糖尿病薬の投与開始や用量調節など適切な処置を行うこと（HIV プロテアーゼ阻害剤にて治療中の患者において、糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれたとの報告がある）。
- 3)出血傾向：皮下血腫、出血性関節症等の出血事象の増加（頻度不明）があらわれることがあるので、本剤投与中は出血事象の増加に注意し、このような症状があらわれた場合は、血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと（HIV プロテアーゼ阻害剤にて治療中の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）。
- 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）。

(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、そう痒	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
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。

【薬物動態】

〈外国人における成績〉

1.吸収

本剤は経口投与後、主に消化管上皮において速やかにアンプレナビルと無機リン酸に加水分解される。健康成人に本剤 1400mg を 1 日 2 回、本剤 1400mg とリトナビル 200mg を 1 日 1 回、あるいは本剤 700mg とリトナビル 100mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の定常状態におけるアンプレナビルの薬物動態パラメータは下記の通りであった。