

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

HIV プロテアーゼ阻害剤

レイアタッツカプセル150mg

レイアタッツカプセル200mg

REYATAZ® CAPSULES

剤形	硬カプセル
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品
規格・含量	レイアタッツカプセル150mg：アタザナビルとして150mg/カプセル レイアタッツカプセル200mg：アタザナビルとして200mg/カプセル
一般名	和名：アタザナビル硫酸塩 洋名：Atazanavir Sulfate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売年月日： レイアタッツカプセル150mg：2003年12月18日 レイアタッツカプセル200mg：2003年12月18日 薬価基準収載年月日： レイアタッツカプセル150mg：2003年12月25日 レイアタッツカプセル200mg：2003年12月25日 発売年月日： レイアタッツカプセル150mg：2004年1月6日 レイアタッツカプセル200mg：2004年1月6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部 TEL:0120-093-507 (9:00～17:30/土日祝日および当社休業日を除く) FAX:03-6705-7954 医療関係者向けホームページ URL http://www.bmshealthcare.jp

本 IF は 2020 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	6	1. 効能又は効果	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 用法及び用量	13
II. 名称に関する項目		3. 臨床成績	15
1. 販売名	7	VI. 薬効薬理に関する項目	
2. 一般名	7	1. 薬理的に関連ある化合物又は	
3. 構造式又は示性式	7	化合物群	22
4. 分子式及び分子量	7	2. 薬理作用	22
5. 化学名（命名法）	7	VII. 薬物動態に関する項目	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	1. 血中濃度の推移・測定法	26
7. CAS登録番号	7	2. 薬物速度論的パラメータ	30
III. 有効成分に関する項目		3. 吸収	31
1. 物理化学的性質	8	4. 分布	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	5. 代謝	31
3. 有効成分の確認試験法	9	6. 排泄	32
4. 有効成分の定量法	9	7. 透析等による除去率	33
IV. 製剤に関する項目		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 剤形	10	1. 警告内容とその理由	34
2. 製剤の組成	10	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	34
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	11	3. 効能又は効果に関連する使用上の	
4. 製剤の各種条件下における安定性	11	注意とその理由	34
5. 調整法及び溶解後の安定性	11	4. 用法及び用量に関連する使用上の	
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	注意とその理由	34
7. 溶出性	11	5. 慎重投与内容とその理由	35
8. 生物学的試験法	11	6. 重要な基本的注意とその理由及び	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	処置方法	35
10. 製剤中の有効成分の定量法	12	7. 相互作用	37
11. 力価	12	8. 副作用	52
12. 混入する可能性のある夾雑物	12	9. 高齢者への投与	55
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	12	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	55
14. その他	12	11. 小児等への投与	56
		12. 臨床検査結果に及ぼす影響	56
		13. 過量投与	56
		14. 適用上の注意	57

15. その他の注意	57
16. その他	58
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	59
2. 毒性試験	59
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	62
2. 有効期間又は使用期限	62
3. 貯法・保存条件	62
4. 薬剤取扱い上の注意点	62
5. 承認条件等	62
6. 包装	62
7. 容器の材質	62
8. 同一成分・同効薬	62
9. 国際誕生年月日	62
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	63
11. 薬価基準収載年月日	63
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	63
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	63
14. 再審査期間	63
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	63
16. 各種コード	63
17. 保険給付上の注意	63
X I . 文献	
1. 引用文献	64
2. その他の参考文献	65
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	66
2. 海外における臨床支援情報	66
X III . 備考	
その他の関連資料	67

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 アタザナビル硫酸塩は、米国 Bristol-Myers Squibb 社が開発した HIV プロテアーゼ阻害活性を有するアザペプチド化合物である。

本剤は、HIV-1 プロテアーゼを IC₅₀ 値 1.0nM で阻害し、各種 HIV 分離株に対してヒト血清非存在下で EC₅₀ 値 2 ~ 5nM で阻害活性を示した (*in vitro*)。一方、本剤に特徴的なアミノ酸変異 (I50L) により耐性を引き起こしたウイルスでは、他の HIV プロテアーゼ阻害薬に対する感受性が增大することが示されている (*in vitro*)。

海外においては、1998年2月から臨床第I～III相試験が実施された。

それらの臨床試験成績を基に、米国では2002年12月20日にFDAに承認申請を行い、2003年6月20日に承認を取得した。

日本国内においては、2003年8月1日に希少疾病用医薬品指定を受け、国内における臨床成績は得られていないため、上記海外臨床試験成績を基に2003年10月27日に承認申請を行い、2003年12月18日に輸入承認を取得した。同年12月25日に薬価収載され、2004年1月6日に発売された。

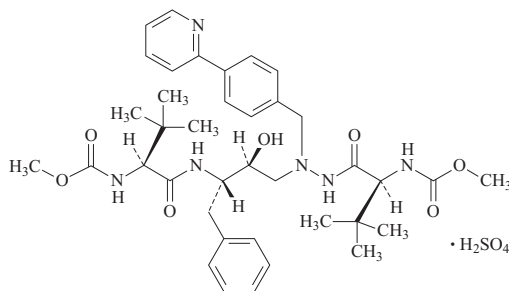
2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は HIV プロテアーゼ阻害薬で初めての1日1回投与であり、1日服用カプセル数も2カプセルと少ない。そのため高いアドヒアランスが期待され、HIV 感染症の治療効果の最大化に寄与すると考えられる。
- (2) 脂質（コレステロール、トリグリセライド）に対する影響が少ないことが、臨床比較試験で示されている。
- (3) 初回治療として本剤の投与を受け本剤に特徴的なアミノ酸変異 (I50L) により耐性化したウイルスでは、他の HIV プロテアーゼ阻害薬に対する感受性が增大することが示されており (*in vitro*)、他の HIV プロテアーゼ阻害薬を用いた将来の治療オプションが制限されにくい。
- (4) 重大な副作用は、重度の肝機能障害、肝炎、糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖、出血傾向、QT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、房室ブロック、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、中毒性皮疹、尿細管間質性腎炎である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名 (1) 和名：レイアタツツカプセル 150mg
レイアタツツカプセル 200mg
(2) 洋名：REYATAZ CAPSULES 150mg
REYATAZ CAPSULES 200mg
(3) 名称の由来
諸外国での名称になった。
REYは同じ発音のRAY由来で、希望と長寿をもたらす“ray of light”を暗示、ATAZは一般名“Atazanavir”由来。
2. 一般名 (1) 和名(命名法)：アタザナビル硫酸塩 (JAN)
(2) 洋名(命名法)：Atazanavir Sulfate (JAN)
(3) ステム：不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{38}H_{52}N_6O_7 \cdot H_2SO_4$

分子量：802.93

5. 化学名(命名法)

(1) 和名：(3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-9-ベンジル-3,12-ジ-三級ブチル-8-ヒドロキシ-4,11-ジオキソ-6-[4-(ピリジン-2-イル)ベンジル]-2,5,6,10,13-ペンタアザテトラデカンジカルボン酸ジメチルエステル 一硫酸塩 (JAN)

(2) 洋名：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 (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：ATV

開発番号：BMS-232632

7. CAS登録番号

229975-97-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

アタザナビル硫酸塩は白色～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

各種溶媒に対する溶解性 (24 ± 3°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL) *
水	45
メタノール	>100
エタノール (95)	151

溶解度のpH依存性 (24 ± 3°C)

pH	溶解度 (mg/mL) *
0.8	3.2
1.1	3.7
1.7	4.3
1.9	5.2
3.0	0.77
3.1	0.37
4.3	0.001
5.4	0.002
8.7	0.002
12.1	0.001

* 溶解度は遊離塩基の量として示されている。

(3) 吸湿性

25 ± 0.5°C / 75% RH で0.9%、25 ± 0.5°C / 95% RH で17.4%の水分吸着が認められ、高湿度条件において吸湿性を認めた。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

ホットステージ顕微鏡で、毎分10°Cの昇温速度で観察したとき、170°Cで融け始め、205°Cで分解を伴いながら完全に融解した。

(5) 酸塩基解離定数

24 ± 3°Cでのpkaは4.7であった。

(6) 分配係数

646 (1-オクタノール/水、24 ± 3°C、pH3.3)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件			保存期間	保存形態	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所・気密	13, 26, 39, 52, 78週	二重の ポリエチレン袋/ ファイバードラム	変化なし*)	
中間試験	30℃	60%RH	暗所・気密	13, 26, 39, 52週			
加速試験	40℃	75%RH	暗所・気密	4, 13, 26週			
苛酷試験	熱	50℃	—	暗所・気密	4, 13日		
	湿度	40℃	75%	暗所・開放	4, 13, 26週		二重の ポリエチレン袋
	光	高照度光 紫外線		4, 14日	シャーレ		

ICHガイドラインに基づいて検討

*) 外観、含量、不純物、水分及び結晶形で安定を確認

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

商品名	区別	色	サイズ
レイアタツツカプセル 150mg	硬カプセル剤	キャップ：青色 ボディ：淡青色	1号カプセル
レイアタツツカプセル 200mg	硬カプセル剤	キャップ：青色 ボディ：青色	0号カプセル

(2) 製剤の物性

商品名	内容物の性状
レイアタツツカプセル 150mg	白色～淡黄色の顆粒
レイアタツツカプセル 200mg	白色～淡黄色の顆粒

(3) 識別コード

商品名	識別コード（印字色）
レイアタツツカプセル 150mg	キャップ：BMS 150mg（白色） ボディ：3624（青色）
レイアタツツカプセル 200mg	キャップ：BMS 200mg（白色） ボディ：3631（白色）

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 該当しない

2. 製剤の組成 (1) 有効成分（活性成分）の含量

レイアタツツカプセル 150mg、レイアタツツカプセル 200mg は 1 カプセル中、それぞれアタザナビル硫酸塩 170.84mg、227.79mg（アタザナビルとして 150mg、200mg に相当）を含有する。

(2) 添加物

添加物として、クロスポビドン、乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウム、また、カプセル本体にゼラチン及び青色二号を含有する。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件			保存期間	保存形態	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所・気密	13, 26, 39, 52, 78, 104週	HDPEボトル	変化なし*)	
冷蔵保存試験	5℃	—	—	2, 4, 9, 13, 26, 39, 52, 78, 104週			
加速試験	40℃	75%RH	暗所・気密	4, 9, 13, 26週			
苛酷試験	温度	50℃		—	4, 9, 13週		
	温湿度	25℃	60%RH	暗所・開放	4, 9, 13, 26, 39, 52週	シャーレ	低下**)
		40℃	75%RH				
	熱	50℃	—	暗所・気密	4, 9, 13週	HDPEボトル	変化なし*)
	光	高照度光 紫外線		4, 14, 16日	シャーレ		

ICHガイドラインに基づいて検討

*) 外観、含量、不純物、溶出率で安定を確認

**）安定性試験で、規格不適合となる溶出率低下が認められた。

25℃/60%RH→52週後

40℃/75%RH→4週後

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

試験法：溶出試験法第2法

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法
液体クロマトグラフィー
11. 力価 該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報
該当資料なし
14. その他 該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV-1 感染症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 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。
- (2) 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、本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。

2. 用法及び用量

通常、成人には以下の用法・用量に従い食事中又は食直後に経口投与する。

投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

(1) 抗 HIV 薬による治療経験のない患者

- ・アタザナビルとして 300mg とリトナビルとして 100mg をそれぞれ 1 日 1 回併用投与
- ・アタザナビルとして 400mg を 1 日 1 回投与

(2) 抗 HIV 薬による治療経験のある患者

- ・アタザナビルとして 300mg とリトナビルとして 100mg をそれぞれ 1 日 1 回併用投与

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
- (2) リトナビル 100mg を超えて併用投与した際の有効性と安全性は確立していない。リトナビルを高用量で併用投与した場合には本剤の安全性プロファイル（心伝導障害、高ビリルビン血症）に影響をあたえる可能性がある。
- (3) 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患者に、本剤をリトナビルと併用せずに投与することは推奨されない（【臨床成績】の項参照）。
- (4) 抗 HIV 薬による治療経験のない患者で、リトナビルの投与が適用できない患者に対しては、リトナビルと併用しない用法・用量（アタザナビルとして 400mg を 1 日 1 回投与）を考慮すること（【臨床成績】の項参照）。

- (5) 軽度～中等度の肝障害のある患者には、慎重に投与すること。中等度の肝障害患者（Child-Pugh分類B）には、リトナビルを併用せずに、本剤の投与量を300mg、1日1回に減量して投与することを考慮する。中等度の肝障害のある患者には、本剤とリトナビルの併用は推奨されない。重度の肝障害患者（Child-Pugh分類C）には、リトナビルの併用の有無にかかわらず本剤を投与しないこと（【薬物動態】の項参照）。
- (6) 透析を施行している腎障害患者の場合、抗HIV薬による治療経験のない患者には、本剤をリトナビルと併用して投与すること。なお、抗HIV薬による治療経験のある患者には、本剤を投与しないこと（【薬物動態】の項参照）。
- (7) 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定でき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すること。

3. 臨床成績 (1) 臨床データパッケージ
該当しない

(2) 臨床効果

【臨床成績】

〈海外の臨床試験〉

1. 抗HIV薬による治療経験のない患者における成績 (AI424-138 試験)¹⁾

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(300mg 1日1回)+リトナビル(100mg 1日1回)投与群(ATV/RTV群)及びロピナビル+リトナビル(400/100mg 1日2回)投与群(LPV/RTV群)として、それぞれテノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン(300/200mg 1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/mm³(範囲:2~810cells/mm³)、HIV-1 RNAレベルは4.94log₁₀copies/mL(範囲:2.60~5.88log₁₀copies/mL)であった。

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 ^a 400copies/mL未満 50copies/mL未満 に抑制されていた患者の割合 ^a	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 ₁₀ 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 ³)	203	268	219	290

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

脂質の投与前値からの変化 (AI424-138 試験)

	ATV/RTV 群 ^a					LPV/RTV 群 ^a				
	投与前	48 週		96 週		投与前	48 週		96 週	
	mg/dL ^b	mg/dL ^b	変化 ^c	mg/dL ^b	変化 ^c	mg/dL ^b	mg/dL ^b	変化 ^c	mg/dL ^b	変化 ^c
	(n = 429 ^d)	(n = 374 ^d)	(n = 374 ^d)	(n = 342 ^d)	(n = 342 ^d)	(n = 424 ^d)	(n = 335 ^d)	(n = 335 ^d)	(n = 291 ^d)	(n = 291 ^d)
LDL コレステロール ^e	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 ^e	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 ^e	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 ^e	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 : 高脂血症薬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

2. 抗HIV薬による治療経験のない患者における成績 (AI424-034試験)²⁾

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/mm³(範囲:64~1424cells/mm³)、投与前の平均血漿中HIV-1 RNAレベルは4.84log₁₀copies/mL(範囲:2.23~5.88log₁₀copies/mL)であった。

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 ^a 400copies/mL未満 50copies/mL未満 に48週時点において抑制されていた患者の割合 ^a	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)	- 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: Roche Amplicor HIV-1 Monitor Assay, test version 1.0又は1.5使用

脂質の投与前値からの変化 (AI424-034試験)

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

a: 高脂血症薬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

3. 抗HIV薬による治療経験のある患者における成績 (AI424-045試験)³⁾

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ソプロキシルフマル酸塩(300mg 1日1回)とヌ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/mm³(範囲:14~1543cells/mm³)、HIV-1 RNAレベルは4.40log₁₀copies/mL(範囲:2.60~5.88log₁₀copies/mL)であった。ATV/RTV群及びLPV/RTV群における48週の成績を表1、脂質の投与前値からの変化を表2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-1.55log₁₀copies/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/mm³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において非劣性を示した。

表1. 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)、核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害薬(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 400copies/mL未満 50copies/mL未満 に抑制されていた患者の割合 ^b	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 ₁₀ copies/mL) ^{b,c}	- 1.93	- 1.87	0.13 (- 0.12, 0.39) ^a
CD4リンパ球数の投与前値からの 平均変化量(cells/mm ³) ^d	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: プロトコール上の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2. 脂質の投与前値からの変化 (AI424-045 試験)

	ATV/RTV群 ^a					LPV/RTV群 ^a				
	投与前	48週		96週		投与前	48週		96週	
	mg/dL ^b	mg/dL ^b	変化 ^c	mg/dL ^b	変化 ^c	mg/dL ^b	mg/dL ^b	変化 ^c	mg/dL ^b	変化 ^c
	(n=111 ^d)	(n=76 ^d)	(n=75 ^d)	(n=52 ^d)	(n=52 ^d)	(n=108 ^d)	(n=76 ^d)	(n=73 ^d)	(n=44 ^d)	(n=43 ^d)
LDLコレステロール ^e	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%)
トリグリセライド ^e	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: 高脂血症薬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

4. 抗HIV薬による治療経験のある患者における成績 (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、それぞれヌ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 $-1.59\log_{10}\text{copies/mL}$ 、LPV/RTV群で $-2.02\log_{10}\text{copies/mL}$ 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。

5. 小児における成績 (AI424-020 試験)

生後3ヵ月～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、それぞれヌ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/mm³、ATV/RTV群で355cells/mm³、抗HIV薬による治療経験のある患者のATV群で430cells/mm³、ATV/RTV群で522cells/mm³であった。

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	ATV/RTV群	ATV群	ATV/RTV群
	n=26	n=17	n=37	n=25
HIV-1 RNA量が ^s 400copies/mL未満	38%	65%	30%	40%
50copies/mL未満 に抑制されていた患者の割合 ^a	38%	59%	19%	32%
CD4リンパ球数の投与前値からの平均変化量 (cells/mm ³)	431 (n=16 ^b)	343 (n=12 ^b)	201 (n=19 ^b)	335 (n=12 ^b)

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

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

実施せず

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

実施せず

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

実施せず

2) 比較試験

実施せず

3) 安全性試験

実施せず

4) 患者・病態別試験

実施せず

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

完了

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件に基づき、使用成績調査（全例調査）を実施した。

平成30年3月29日付薬生薬審発0329第26号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「新医薬品等の再審査結果 平成29年度（その4）について」により再審査結果が通知され、下記の承認条件を満たしたものと考えられた。

【承認条件】（解除済み）

- 1) 国内における薬物動態試験については、試験終了後、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。

（「X. 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照）

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

HIV プロテアーゼ阻害薬

(硫酸インジナビル、メシル酸サキナビル、リトナビル、メシル酸ネルフィナビル、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ロピナビル／リトナビル、ダルナビル)

2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序

アタザナビル (ATV) はアザペプチド系の 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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 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_{50} 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_{50} 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)、逆転写酵素阻害薬 (NRTI: アバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、テノホビル、ザルシタビン及びジドブジン)、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。

2) 薬剤耐性

(1) 細胞培養試験:

細胞培養試験において、ATV に 5 ヶ月間曝露した場合、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認められた。ATV及びアンプ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。

(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ATV300mg 1日1回+RTV100mg 1日1回（ATV/RTV群）及びATV400mg 1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）。

96週時におけるウイルス学的失敗例の集計：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（ ≥ 50 copies/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%） ^b	4/17（24%） ^b
96週時I50L変異を有するウイルス学的失敗分離株 ^c	0/5（0%） ^b	2/17（12%） ^b
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%） ^b	11/17（65%） ^b

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：I50I/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（ ≥ 400 copies/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ビン耐性が発現した。

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関連置換を有さずに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）に対しては細胞培養試験で感受性の保持が観察された。

(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。概して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耐性の程度とは関連しなかった。

3) 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V82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、アンプ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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「2. 薬物速度論的パラメータ」の項を参照

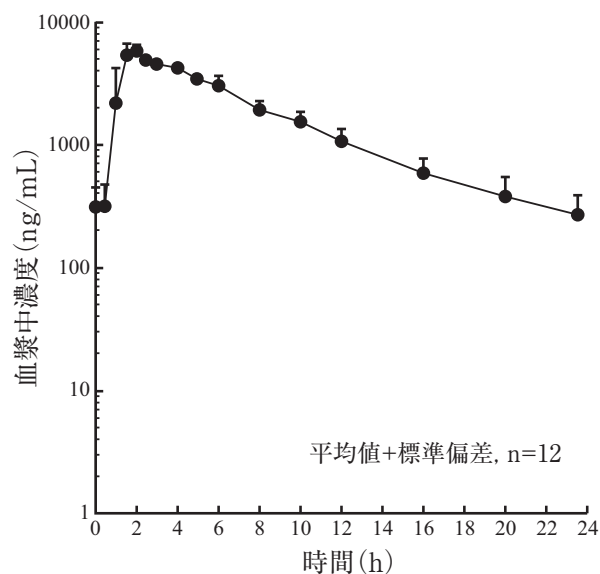
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<日本人における成績>

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）の薬物動態及び平均血漿中濃度推移を示す。

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	健康成人 (n=12)
C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	6238 (7)
T_{max} (h) 中央値	1.8
AUC (ng・h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	38814 (15)
半減期 ($t_{1/2}$) (h) 算術平均値 (標準偏差)	5.7 (1.7)
C_{min} (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	245 (44)



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時の平均血漿中濃度推移

<外国人における成績（参考）>

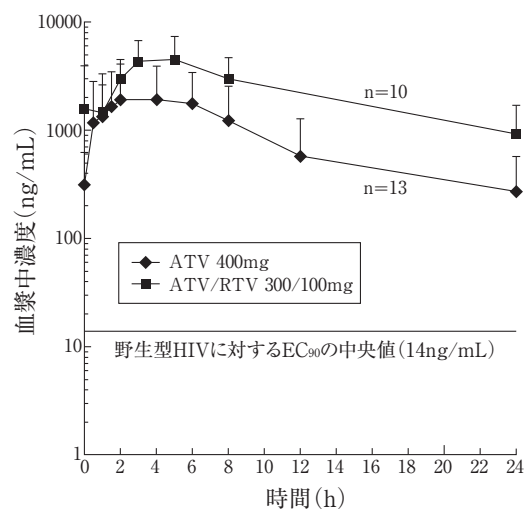
健康成人及びHIV感染患者に対し、アタザナビル400mg又はアタザナビル300mgとリトナビル100mgを、それぞれ1日1回投与したときの薬物動態パラメータを示す。

健康成人及びHIV感染患者に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感染患者 (n = 13)	健康成人 (n = 28)	HIV感染患者 (n = 10)
C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	5199 (26)	2298 (71)	6129 (31)	4422 (58)
T_{max} (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 ($t_{1/2}$) (h) 算術平均値 (標準偏差)	7.9 (2.9)	6.5 (2.6)	18.1 (6.2) ^a	8.6 (2.3)
C_{min} (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	159 (88)	120 (109)	1227 (53)	636 (97)

a : n = 26

HIV感染患者に対して、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示す。



HIV感染患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)

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200～800mgの範囲でAUC及び C_{max} 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：本剤又は本剤とリトナビル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。

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薬物動態

パラメータ	投与量 ^a	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 ^b	軽食/絶食	高脂肪食/絶食
C_{max} (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_{min} (ng/mL)	ATV300mg + RTV100mg	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

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_{max} は腎機能正常者よりも9%低く、AUC及び C_{min} 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_{max} 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。

「V. 治療に関する項目」2-〈用法・用量に関連する使用上の注意〉-(6)を参照

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。

「V. 治療に関する項目」2-〈用法・用量に関連する使用上の注意〉- (5) を参照

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Cmax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。

小児：

6～18歳のHIV感染患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に示す。

小児HIV感染患者にアタザナビル（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

	アタザナビル 205mg/m ² 1日1回 +リトナビル 100mg/m ² 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]
Cmax (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%)
Cmin (ng/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	535 (62%)	1090 (60%)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事の影響：「Ⅷ. 薬物動態に関する項目」3-(1) 吸収を参照

併用薬の影響：「Ⅷ. 薬物動態に関する項目」7-(1), (2) を参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

(参考) 外国人による成績

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。

3. 吸収

(参考) 外国人による成績

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200～800mgの範囲でAUC及び C_{max} 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。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

(参考) 動物実験

動物実験（ラット）で、乳汁中に移行することが報告されている。本剤がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは不明である。

(4) 髄液への移行性

(参考) 外国人による成績

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の範囲であった。

(5) その他の組織への移行性

(参考) 外国人によるデータ

精液への移行：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、精液からアタザナビルが検出された。精液/血漿の濃度比（n=5）は0.11～4.42であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アタザナビルは主に肝臓で代謝を受けて消失する。

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。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(参考) 外国人による成績

主に糞便中。

(2) 排泄率

(参考) 外国人による成績

¹⁴C-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。

(3) 排泄速度

(参考) 外国人による成績

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。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

本剤は、主に肝臓で代謝され、蛋白結合率が高いため、透析膜は通過しにくいと考えられる。

(2) 血液透析

該当資料なし

本剤は、主に肝臓で代謝され、蛋白結合率が高いため、透析膜は通過しにくいと考えられる。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当資料なし

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重度の肝障害のある患者（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- (3) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、イリノテカン塩酸塩水和物、ミダゾラム、トリアゾラム、ベプリジル塩酸塩水和物、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ピモジド、シンバスタチン、ロバスタチン（国内未発売）、ロミタピドメシル酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、プロナンセリン、アスナプレビル、アゼルニジピン、リバーロキサバン、リオシグアト、グラゾプレビル水和物、グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル、プロトンポンプ阻害剤（オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラザンフマル酸塩）、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）（「相互作用」の項参照）

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心伝導障害（房室ブロック）のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 軽度～中等度の肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。また、B型・C型肝炎の患者又は投与前に著しいトランスアミナーゼの上昇が認められた患者では、トランスアミナーゼがさらに上昇する又は肝機能が悪化するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態をモニタリングすること。〕（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- (3) 血友病及び著しい出血傾向を有する患者〔HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。〕
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 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) 本剤はHIV-1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-1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的状況の変化については、すべて担当医に報告すること。**
 - 2) 本剤を空腹時に服用すると血中濃度が低くなり抗ウイルス作用を発揮できないことがあるため、本剤を**食事中又は食直後に服用すること。**
 - 3) 本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりせず、**処方された用量を守る**こと。
 - 4) 本剤は一部の薬剤と相互作用を起こすことがあるため、処方箋の有無にかかわらず服用している薬剤を**すべて担当医及び薬剤師に報告すること**（「相互作用」の項参照）。
 - 5) 本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者へのHIV感染の危険を減少させるかどうかは証明されていないこと。
 - 6) 無症候性の高ビリルビン血症があらわれることがあるため、本剤服用中に**眼球・皮膚の黄染がみられた場合には担当医に報告すること。**
 - 7) 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。

- (2) 本剤の投与により、心電図検査でPR間隔の延長を示すことがある。心伝導障害は第一～三度AVブロックの報告がある。臨床試験データが十分でないため、心伝導障害（房室ブロック）のある患者には慎重に投与すること。本剤とPR間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用する場合は注意すること（「過量投与」、【薬物動態】の項参照）。
- (3) 本剤にて治療中、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ（UGT）阻害により無症候性の非抱合型ビリルビン上昇が高頻度にあられる。この高ビリルビン血症は本剤投与中止により回復する。高ビリルビン血症とともに肝トランスアミナーゼの上昇を認める場合には、他の原因を疑うこと。総ビリルビンの正常範囲の上限より5倍を超える上昇が認められた患者での長期的な安全性データは得られていない。ビリルビン上昇による黄疸・黄疸眼があらわれ、患者の美容上の観点より、本剤から他の抗HIV療法への切り換えを考慮することがある。なお、本剤の減量投与に対する長期的な有効性は確立されていないので、本剤を減量して投与することは推奨されない。
- (4) 無酸症等著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある（「相互作用」の項参照）。
- (5) 本剤の投与による軽・中等度の発疹が報告されている。一般に投与開始3週間以内に斑状又は丘疹状の発疹が生じ、通常は投与継続中に2週間以内で消失する。重度の発疹が発現したり、持続する場合には本剤の投与を中止すること。
- (6) 他のHIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者において糖尿病の発症や悪化及び高血糖が発現し、その中には糖尿病性ケトアシドーシスを伴っていた症例が市販後調査で報告されている。
- (7) 本剤と乳酸アシドーシスの危険性を増大させることが知られているヌクレオシドアナログを併用投与した患者（妊婦を含む）に、致死性の乳酸アシドーシス及び高乳酸血症が報告されている。
- (8) 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。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

- (9) 市販後において本剤の投与による腎結石症、胆石症が報告されている。腎結石症、胆石症の徴候あるいは症状が認められた場合には、一時的な休薬又は投与の中止等を考慮すること。
- (10) 本剤をリトナビルと併用して投与する場合には、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。

7. 相互作用

本剤はチトクローム P450 (CYP3A4) 及び UDP - グルクロニルトランスフェラーゼ (UGT) の阻害作用を有する (【薬物動態】の項参照)。併用禁忌薬剤による治療中に新たに本剤による治療を開始する場合又は本剤による治療中に新たに併用禁忌薬剤による治療を開始する場合には、患者の状態を十分に考慮し、本剤又は併用禁忌薬剤のどちらを投与すべきかを判断すること。

(1) 併用禁忌とその理由

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 (リファジン)	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンがCYP3A4を誘導することによる。
イリノテカン塩酸塩水和物 (カンプト、トポテシン)	イリノテカンの副作用を増強することがある。	本剤のUGT阻害によりイリノテカンの代謝が抑制されるおそれがある。
ミダゾラム (ドルミカム) トリアゾラム (ハルシオン)	これらの薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (持続的又は過度の鎮静、呼吸抑制等) が起こる可能性がある。	CYP3A4に対する競合による。
ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール)	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。	
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン配合錠) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリンF) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (パルタン)	これらの薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (末梢血管収縮、四肢の虚血等を特徴とする急性の毒性作用) が起こる可能性がある。	
ピモジド (オーラップ)	ピモジドの代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (不整脈等) 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
シンバスタチン（リポバス） ロバスタチン（国内未発売）	これらの薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こる可能性がある。	CYP3A4に対する競合による。
ロミタピドメシル酸塩（ジャクスタピッド）	本剤によりロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ）	本剤との併用に関する試験は行われていないが、バルデナフィルの血中濃度が上昇し、有害事象（低血圧、視覚障害、持続勃起症、失神等）の発現が増加するおそれがある。	
プロナンセリン（ロナセン）	本剤によりプロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アスナプレビル（スンベプラ、ジメンシー配合錠）	アスナプレビルの血中濃度が上昇する。肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化するおそれがある。	
アゼルニジピン（カルブロック）	本剤によりアゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
リバーロキサバン（イグザレルト）	本剤によりリバーロキサバンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	CYP3A4及びP糖蛋白（P-gp）の強力な阻害作用によりリバーロキサバンのクリアランスが減少する。
リオシグアト（アデムパス）	ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	複数のCYP分子種（CYP1A1, CYP3A等）及びP-gp/乳癌耐性蛋白（BCRP）阻害によりリオシグアトのクリアランスが低下する。
グラゾプレビル水和物（グラジナ）	グラゾプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のOATPIBに対する阻害作用によるものと考えられている。
グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル（マヴィレット配合錠）	グレカプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 ALT（GPT）上昇のリスクが増加するおそれがある。	本剤のOATPIBに対する阻害作用によるものと考えられている。 ALT（GPT）上昇の機序は不明。

薬 剤 名 等	臨 床 症 状 ・ 措 置 方 法	機 序 ・ 危 険 因 子
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール（オメ プラール、オメプラゾ ン） ランソプラゾール（タ ケプロン） ラベプラゾール（パリ エット） エソメプラゾール（ネ キシウム） ボノプラザンフマル酸 塩（タケキャブ）	本剤とこれら薬剤の併用により、血中 濃度が低下し、本剤の効果が減弱する おそれがある。	本剤の溶解性がpHに依存 することから、胃酸分泌 抑制により本剤の吸収が 抑制されるおそれがある。
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。	セイヨウオトギリソウに より誘導された肝薬物代 謝酵素（チトクローム P450）が本剤の代謝を促 進し、クリアランスを上 昇させるためと考えられ ている。

(2) 併用注意とその理由

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
テノホビルジソプロキシ ルフマル酸塩	本剤のAUC、 C_{min} が低下し、テノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。テノホビルに関連した有害事象（腎障害等）を増強するおそれがあるため、併用する場合にはテノホビルに関連した有害事象のモニタリングを行うこと。 本剤とテノホビルを併用する場合、本剤300mg、リトナビル100mg、テノホビル300mgをそれぞれ1日1回食事中又は食直後に投与することが推奨される。 リトナビルを併用しない場合には、本剤とテノホビルの併用は推奨されない。	機序不明
エファビレンツ	本剤とエファビレンツの併用は推奨されない。	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
ネビラピン	本剤の血中濃度が低下し、ネビラピンの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とネビラピンの併用は推奨されない。	ネビラピンがCYP3A4を誘導し、また代謝が阻害されることによる。
リトナビル	本剤とリトナビルを併用する場合、本剤300mgとリトナビル100mgをそれぞれ1日1回食事中又は食直後に投与することが推奨される。	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
ホスアンプレナビルカル シウム水和物	ホスアンプレナビル700mg/リトナビル100mg 1日2回と本剤300mg 1日1回を併用した場合、本剤の C_{max} 、AUCはそれぞれ24%、22%減少した。	CYP3A4に対する競合による。
制酸剤、緩衝作用を有する 薬剤 乾燥水酸化アルミニウム ゲル、沈降炭酸カルシウム 等	本剤はこれらの薬剤投与の2時間前又は1時間後に投与すること。	本剤の吸収が抑制されるおそれがある。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等	本剤とこれら薬剤の併用により、本剤の血中濃度が著しく低下し、効果が減弱するおそれがある。H ₂ 受容体拮抗剤の影響を減少させるために、必ず本剤とリトナビルを併用して投与し、本剤とH ₂ 受容体拮抗剤は可能な限り間隔をあけて投与することが推奨される。また、抗HIV薬による治療経験のある患者に、本剤/リトナビルとテノホビルを併用する場合は、H ₂ 受容体拮抗剤の併用は推奨されない。	胃内pHの上昇により、本剤の吸収が抑制されるおそれがある。
アミオダロン キニジン リドカイン 三環系抗うつ薬	本剤とこれら薬剤の併用により重篤な又は生命に危険を及ぼすような有害事象があらわれるおそれがあり、この併用に関する試験は行われていない。併用する場合には、これらの薬剤の血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
トラゾドン	トラゾドンの血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、患者の状態に注意し、必要に応じてトラゾドンの減量を考慮すること。	本剤がCYP3A4を阻害する。
リファブチン	リファブチンの作用が増強するおそれがあるので、リファブチンの用法・用量を150mg隔日投与又は1週間に3回投与とすることが推奨される。併用する場合には、副作用のモニタリングを十分に行うこと。	本剤がCYP3A4を阻害することにより、リファブチンの血中濃度を上昇させる。
ワルファリン	本剤との併用により重篤な又は生命に危険を及ぼすような出血があらわれるおそれがあり、この併用に関する試験は行われていない。併用する場合には、INRのモニタリングを行うことが望ましい。	ワルファリンの血中濃度が上昇するおそれがある。
ジルチアゼム	本剤（400mg 1日1回）とジルチアゼム（180mg 1日1回）を併用した場合にジルチアゼム及びデスアセチル-ジルチアゼムのC _{max} 、AUCが約2～3倍に増加するとの報告がある。ジルチアゼムを半量に減量して投与することを考慮すること。併用する場合には心電図のモニタリングを行うことが望ましい。	本剤の投与により、心電図検査でPR間隔の延長を示すことがある。ジルチアゼム及びデスアセチル-ジルチアゼム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
フェロジピン ニフェジピン ニカルジピン ベラパミル	フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピンあるいはベラパミルと本剤を併用する場合にはこれらの薬剤を減量するなど用量に注意すること。併用する場合には心電図のモニタリングを行うことが望ましい。	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
シルденаフィルクエン酸塩 タダラフィル	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、有害事象(低血圧、視覚障害、持続勃起症、失神等)を起こすおそれがある。併用する場合には、有害事象のモニタリングを行うなど注意すること。	CYP3A4に対する競合による。
アトルバスタチン ロスバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 本剤を含むHIVプロテアーゼ阻害薬とこれらの薬剤を併用した場合、横紋筋融解症を含むミオパチー等の事象発現の危険性が高くなる可能性があるため、注意すること。	CYP3A4に対する競合による。
シクロスポリン タクロリムス	併用する場合には、治療域のモニタリングを行うことが望ましい。	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
テムシロリムス	テムシロリムス及びその活性代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。	CYP3A4に対する阻害による。
クラリスロマイシン	本剤(400mg 1日1回)とクラリスロマイシン(500mg 1日1回)を併用した場合にクラリスロマイシンのC _{max} が約1.5倍、AUCが約2倍に増加するとの報告がある。クラリスロマイシンに関連する有害事象(QTc延長等)を起こすおそれがあるため、クラリスロマイシンを半量に減量して投与することを考慮すること。また、活性代謝物である14位水酸化体の濃度が顕著に低下するとの報告があり、 <i>Mycobacterium avium complex</i> による感染症以外の症状に対しては代替の治療法を考慮すること。	本剤及びクラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある。
ブプレノルフィン塩酸塩	ブプレノルフィンの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤/リトナビルと併用する場合は、鎮静状態及び認知機能のモニタリングを行い、ブプレノルフィンの減量を考慮すること。また、リトナビルを併用しない場合には、本剤の血中濃度が減少するおそれがあるため、本剤とブプレノルフィンの併用は推奨されない。	本剤がCYP3A4及びUGT1A1を阻害する。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エチニルエストラジオール及びノルエチステロン又はノルゲステメートを含む経口避妊薬	<p>本剤/リトナビルと併用する場合は、エチニルエストラジオールとして0.035mg以上の経口避妊薬を投与することが望ましい。</p> <p>また、リトナビルを併用せずに本剤と併用する場合は、エチニルエストラジオールとして0.030mg以下の経口避妊薬を投与することが望ましい。</p> <p>黄体ホルモン薬の血中濃度上昇による長期的な影響は不明であるが、インスリン抵抗性、脂質異常症、ざ瘡のリスクを上昇させるおそれがあるので、注意すること。本剤投与時は他の避妊法を行うことが望ましい。</p>	<p>本剤/リトナビルとエチニルエストラジオール及びノルゲステメートを含む経口避妊薬の併用により、エチニルエストラジオールの平均血中濃度が低下し、17-デアセチルノルゲステメートの平均血中濃度が上昇するおそれがある。</p> <p>本剤（リトナビルの併用なし）とエチニルエストラジオール及びノルエチステロンを含む経口避妊薬の併用により、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの平均血中濃度が上昇するおそれがある。</p>
エトラピリン	<p>本剤の血中濃度が減少し、エトラピリンの血中濃度が上昇するおそれがある。</p>	<p>CYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4阻害作用により、エトラピリンの代謝が阻害される。</p>
マラビロク、ダサチニブ水和物	<p>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</p>	<p>本剤がCYP3A4の活性を阻害する。</p>
ケトコナゾール（国内未発売） イトラコナゾール	<p>本剤/リトナビルとケトコナゾール又はイトラコナゾールを併用する場合は、注意すること。</p>	<p>これらの薬剤はCYP3A4を阻害し、またCYP3A4により代謝される。</p>
ポリコナゾール	<p>CYP2C19の活性型遺伝子を1つ以上有する患者（Extensive Metabolizer：EM）^{注1)} に本剤/リトナビル（300mg/100mg1日1回）とポリコナゾール（200mg1日2回）を併用した場合、ポリコナゾール及び本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。一方、CYP2C19の活性型遺伝子を有さない患者（Poor Metabolizer：PM）^{注2)} に本剤/リトナビル（300mg/100mg1日1回）とポリコナゾール（50mg1日2回）を併用した場合、ポリコナゾールの血漿中濃度が上昇し、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。</p> <p>併用する場合には、ポリコナゾールに関連した有害事象、及びポリコナゾールあるいは本剤の有効性の減弱について注意深く観察すること。</p>	<p>CYP2C19のEMでは、リトナビルが、ポリコナゾールの主な肝薬物代謝酵素であるCYP2C19を誘導することにより、ポリコナゾールの血漿中濃度が低下する。</p> <p>CYP2C19のPMでは、リトナビル及び本剤が、CYP3A4による代謝を阻害することにより、ポリコナゾールの血漿中濃度が上昇する。</p> <p>本剤の血漿中濃度が低下する機序は不明である。</p>

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4の基質となる薬 剤 ボセンタン水和物等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するお それがある。	本剤がCYP3A4を阻害す る。
エルバスビル	エルバスビルの血中濃度が上昇するお それがある。	CYP3A4に対する競合に よる。

注) : CYP2C19遺伝子型

EM : CYP2C19 *1/*1、CYP2C19 *1/*2、CYP2C19 *1/*3、CYP2C19 *1/*17、
CYP2C19 *2/*17、CYP2C19 *3/*17、CYP2C19 *17/*17

PM : CYP2C19 *2/*2、CYP2C19 *2/*3、CYP2C19 *3/*3

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_i) は $0.84 \sim 1.0 \mu\text{M}$ である。また、UGT1A1を阻害し、その K_i 値は $1.9 \mu\text{M}$ である。CYP3A4及び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CYP2C8の阻害剤であり、 K_i 値は $2.1 \mu\text{M}$ である。アタザナビルはCYP1A2及びCYP2C9を競合的に阻害し、 K_i 値は $12 \mu\text{M}$ 、 C_{max}/K_i 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 C_{max} 、AUC及び C_{min} に及ぼす影響を示す。

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 ^a	本剤の投与量/スケジュール ^a	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_{max}	AUC	C_{min}
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)

併用薬	併用薬の投与量 / スケジュール ^a	本剤の投与量 / スケジュール ^a	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 _{max}	AUC	C _{min}
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)+RTV 100mg(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)+RTV 100mg(QD) 1～10日目 400mg(QD)+RTV 100mg(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)
ファモチジン	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)
	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)+RTV 100mg(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)+RTV 100mg(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)

併用薬	併用薬の投与量 / スケジュール ^a	本剤の投与量 / スケジュール ^a	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 _{max}	AUC	C _{min}
ファモチジン	40mg(QD, pm) 18～24日目	300mg(QD)+RTV 100mg(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)+RTV 100mg(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)
	40mg(BID) 11～20日目	300mg(QD)+RTV 100mg(QD, am) 1～10日目 400mg(QD)+RTV 100mg(QD, am) 11～20日目	15	1.02 (0.87, 1.18)	1.03 (0.86, 1.22)	0.86 (0.68, 1.08)
フルコナゾール	200mg(QD) 11～20日目	300mg(QD)+RTV 100mg(QD) 1～20日目	29	1.03 (0.95, 1.11)	1.04 (0.95, 1.13)	0.98 (0.85, 1.13)
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)+RTV 100mg(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)+RTV 100mg(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) ^b 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) ^b 11～20日目	300mg(QD)+RTV 100mg(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)+RTV 100mg(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)

併用薬	併用薬の投与量 / スケジュール ^a	本剤の投与量 / スケジュール ^a	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 _{max}	AUC	C _{min}
オメプラゾール	20mg(QD, am) 17～23日目	300mg(QD)+RTV 100mg(QD, am) 7～16日目 400mg(QD)+RTV 100mg(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)+RTV 100mg(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) ^c	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 ルフマル酸塩	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)+RTV 100mg(QD) 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)
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)+RTV 100mg(QD) 11～30日目	20	0.87 (0.80, 0.96)	0.88 (0.82, 0.95)	0.80 (0.72, 0.90)
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)+RTV 100mg(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_{max}、AUC及びC_{min}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_{max}、AUC及びC_{min}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_{max}、AUC及びC_{min}の幾何平均値はそれぞれ3190ng/mL、34459ng・h/mL及び491ng/mLであった。

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 ^a	本剤の投与量 / スケジュール ^a	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 _{max}	AUC	C _{min}
アセトアミノフェン	1g(BID) 1～20日目	300mg(QD)+RTV 100mg(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) 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)	2.60 (2.35, 2.88) 水酸化体: 0.38 (0.34, 0.42)
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)	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)
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)+RTV 100mg(QD) 29～42日目	14	エチニルエストラジオール: 0.84 (0.74, 0.95)	エチニルエストラジオール: 0.81 (0.75, 0.87)	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: 1.68 (1.51, 1.88)	17-デアセチルノルゲステメート: 1.85 (1.67, 2.05)	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)+RTV 100mg(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)+RTV 100mg(QD) 4～13日目	23	1.17 (1.09, 1.25)	1.25 (1.17, 1.34)	1.32 (1.22, 1.43)
		400mg(QD)+RTV 100mg(QD) 14～23日目		1.21 (1.11, 1.32)	1.26 (1.17, 1.36)	1.35 (1.25, 1.47)
オメプラゾール	40mg 単回 7日目, 20日目 ^b	400mg(QD) 1～12日目	16	1.24 (1.04, 1.47)	1.45 (1.20, 1.76)	NA

併用薬	併用薬の投与量 / スケジュール ^a	本剤の投与量 / スケジュール ^a	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 _{max}	AUC	C _{min}
リファブチン	300mg(QD) 1～10日目 150mg(QD) 11～20日目	600mg(QD) ^c 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)+RTV 100mg(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	14	1.08 (1.03, 1.13)	1.35 (1.26, 1.44)	NA
		300mg(QD)+RTV 100mg(QD) 8～17日目		0.97 (0.91, 1.04)	0.83 (0.77, 0.89)	NA
テノホビル ジソプロキシ ルフマル酸塩	300mg(QD) 9～16日目, 24～30日目	400mg(QD) 2～16日目	33	1.14 (1.08, 1.20)	1.24 (1.21, 1.28)	1.22 (1.15, 1.30)
	300mg(QD, pm) 1～7日目, 25～34日目	300mg(QD)+RTV 100mg(QD) 25～34日目	12	1.34 (1.20, 1.51)	1.37 (1.30, 1.45)	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)+RTV 100mg(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 ^a	本剤の投与量 / スケジュール ^a	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 _{max}	AUC	C _{min}
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)+RTV 100mg(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)	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: 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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

〈未治療の HIV 感染患者での試験〉

リトナビルを併用した試験

海外において実施された治療経験のない HIV 感染患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (AI424-138 : n = 441) において、本剤 300mg/リトナビル 100mg と他の抗 HIV 薬併用投与群の 2% 以上に報告された中等度又は高度な副作用の主なものは、悪心、黄疸・黄疸眼、下痢、発疹等であった。また、グレード 3-4 の臨床検査値異常の主なものは、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、リパーゼ上昇、CK/CPK 上昇、総コレステロール上昇、好中球減少等であった。

リトナビルを併用しない試験

海外において実施された治療経験のない HIV 感染患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験 (AI424-007、-008 : n = 279) 及び第Ⅲ相試験 (AI424-034 : n = 404) において、本剤と他の抗 HIV 薬併用投与群の 3% 以上に報告された中等度又は高度な副作用の主なものは、悪心、頭痛、発疹、腹痛、黄疸等であった。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、ALT (GPT) 上昇、好中球減少等であった。

〈前治療歴のある HIV 感染患者での試験〉

リトナビルを併用した試験

海外において実施された治療経験のある HIV 感染患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (AI424-045 : n = 119) において、本剤 300mg/リトナビル 100mg と他の抗 HIV 薬併用投与群の 2% 以上に報告された中等度又は高度な副作用の主なものは、発熱、悪心、黄疸・黄疸眼、下痢、うつ病、筋肉痛、発疹等であった。また、グレード 3-4 の臨床検査値異常の主なものは、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、リパーゼ上昇、CK/CPK 上昇、総コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、血中ブドウ糖増加、好中球減少、血小板減少等であった。

リトナビルを併用しない試験

海外において実施された前治療歴のある HIV 感染患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (AI424-043 : n = 144) において、安全性の評価を行った。中等度又は高度な副作用はこれら前治療歴のある患者と治療経験のない患者で同等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (1) **重度の肝機能障害、肝炎**：重度の肝機能障害、肝炎（1%未満）等があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。
- (2) **糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖**：糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。
- (3) **出血傾向**：HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。このような症状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。
- (4) **QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、房室ブロック**：QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、房室ブロック（第一度～第三度AVブロック）があらわれることがある。
- (5) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、中毒性皮膚疹**：皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑及び中毒性皮膚疹があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- (6) **尿細管間質性腎炎**：尿細管間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。なお、腎間質に結晶の沈着が認められた症例が報告されている。

(3) その他の副作用

次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。

種類\頻度	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、torsades 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	黄疸眼（1.1%）		
耳及び迷路障害		耳鳴、耳炎	

種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		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%)	口渇、鼓腸、胃炎、膣炎、アフタ性口内炎、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%) ^{注1)}	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、ピクピクした動き	
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	黄疸 (4.2%)	肝脾腫大、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	
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 ^{注2)}	総ビリルビン上昇 (37.2%)、ALT (GPT) 上昇 (4.6%)、AST (GOT) 上昇 (3.3%)、CK (CPK) 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)： 重度の発疹が発現したり、持続する場合には本剤の投与を中止すること。

注2)： 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)

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」 8. 副作用 (3) その他の副作用を参照

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

9. 高齢者への投与

65歳以上の高齢者への投与については、若年者と比較するのに十分な検討がなされていない (使用経験が少ない)。また、薬物動態試験で高齢者は特に用量調節の必要性はないとされている (【薬物動態】の項参照)。

一般に高齢者では生理機能 (肝機能、腎機能、心機能等) が低下しており、また、合併症を有し、若しくは他の薬剤を併用している場合が多いので注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦への投与

- 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していない。妊婦を対象とした適切かつ十分な比較試験が行われていない。]
- 2) 動物実験 (ラット、ウサギ) では、母動物の曝露量が臨床用量 (400mg/日) と同程度 (ウサギ) 又は2倍 (ラット) で催奇形性は認められなかった。ラットの周産期及び授乳期に投与すると、母動物に毒性が発現する用量 (曝露量で臨床用量の2倍に相当) で、産児に体重減少又は体重増加抑制が認められた。母動物の曝露量がヒトに400mg/日投与した場合の曝露量と同程度の用量では、産児に対する影響は認められなかった。
- 3) 本剤投与中に高ビリルビン血症が高頻度に発現することから、分娩前に追加検査及び代替治療の実施を考慮すること。[本剤を妊婦に投与した場合、新生児や乳幼児に生理的高ビリルビン血症の悪化及び核黄疸の発現がみられるか否かは不明である。]

(2) 授乳婦への投与

乳汁を介してHIV母児感染の可能性があり、及び本剤の乳汁中への移行により乳児に重篤な有害事象が発現する可能性があることから、授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で、乳汁中に移行することが報告されている。また、本剤がヒトの乳汁中に移行するとの報告がある。]

11. 小児等への投与

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない。新生児、月齢3ヵ月未満の乳児には、核黄疸の発現の危険性があるので本剤を投与しないこと。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

8. 過量投与

本剤のヒトにおける急性過量投与の経験は非常に少ない。
本剤29.2gを過量に服用したHIV感染患者において、無症候性の二束ブロック及びPR間隔の延長が報告されている。
過量投与時には、黄疸(無症候性の高ビリルビン血症であり、主として非抱合型ビリルビン上昇によるもので、AST(GOT)、ALT(GPT)等の肝機能検査値の変動と無関係)、PR間隔の延長があらわれるおそれがある。過量投与時の処置には、患者のバイタルサイン及び心電図のモニタリングや臨床症状の観察等の一般的な支持療法を行う。必要に応じて催吐や胃洗浄を行い、未吸収の薬剤を除去する。活性炭を未吸収の薬剤の除去に使用してもよい。本剤の過量投与に対する特異的解毒剤はない。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。

14. 適用上の注意

特記なし

15. その他の注意

- (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。
- (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400 mg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400 mg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（ $IC_{50}>30\mu M$ ）に、カルシウム電流を中等度（ $IC_{50}=10.4\mu M$ ）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. その他 なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理試験に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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 ($IC_{50} > 30 \mu M$) に、カルシウム電流を中等度 ($IC_{50} = 10.4 \mu M$) に阻害した。ラット及びイヌの二週間経口投与毒性試験において、アタザナビルはラットで1,200mg/kg/日、イヌで360mg/kg/日まで中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に有害な影響を及ぼさなかった。なお、最初に実施したイヌの2週間経口投与毒性試験 (90, 180, 360mg/kg/日) において、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) がみられたが、別途実施した2週間経口投与毒性試験 (10, 30, 75mg/kg/日) 及び9ヵ月経口投与毒性試験 (30, 90, 180mg/kg/日) では、薬剤に関連した心電図の変化は認められなかったことから、心臓に対する直接作用ではなく、嘔吐、摂餌量減少、体重減少等の臨床兆候に起因した二次的な変化と推察された。

試験項目	動物種	濃度又は用量	成績
中枢神経系	ラット	300,600,1200mg/kg/日	影響なし
	イヌ	90,180,360mg/kg/日	影響なし
心血管系	ラット	300,600,1200mg/kg/日	影響なし
	イヌ	90,180,360mg/kg/日	影響なし
呼吸器系	ラット	300,600,1200mg/kg/日	影響なし
	イヌ	90,180,360mg/kg/日	影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットに200～1600mgを単回投与した毒性試験の結果、マウスにおける致死量は雄で1600mg/kg、雌で800mg/kg、ラットでは雌雄とも1600mg/kgを超えると推定された。死亡したマウスでは、排糞量の減少、振戦、活動性低下、泌尿生殖器の汚れ、正向反射の消失、横臥、呼吸困難、眼瞼下垂などがみられた。

(2) 反復投与毒性試験

マウス（3ヶ月）、ラット（2週間・6ヶ月）及びイヌ（2週間・9ヶ月）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、臨床用量（400mg/日）における曝露量のそれぞれ0.4～12倍、0.4～4倍及び0.2～7倍であった。また、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、臨床用量（400mg/日）における曝露量の12倍であった。なお、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。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で、本剤は臨床用量（400mg/日）と同程度（雄）又は2倍（雌）の曝露量で、交配、受胎能及び初期胚発生に影響を及ぼさなかった。

ラット及びウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験で、本剤は臨床用量と同程度（ウサギ）又は2倍（ラット）の曝露量で、胚・胎児の発生に影響を及ぼさなかった。

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で、本剤は母動物に毒性を発現する用量（曝露量で臨床用量の2倍に相当）では、産児に体重減少又は体重増加抑制を誘起したが、臨床用量と同程度の曝露量では、産児に対する影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

- 1) 遺伝毒性 : 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遺伝毒性陽性であったが、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。
- 2) 局所刺激性 : *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。
- 3) がん原性 : 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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 製剤：レイアタツカプセル150mg 劇薬、処方箋医薬品
レイアタツカプセル200mg 劇薬、処方箋医薬品
有効成分：アタザナビル
2. 有効期間又は使用期限
使用期限 2年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）
3. 貯法・保存条件
室温保存
開封後は湿気を避けて保存すること
4. 薬剤取扱い上の注意点
(1) 薬局での取り扱いについて
注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）
5. 承認条件等
該当なし
「V-3 (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要」の項参照
6. 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）
7. 容器の材質 ボトル：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン
8. 同一成分・同効薬
同一成分：なし
同効薬：HIVプロテアーゼ阻害薬（メシル酸ネルフィナビル、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ロピナビル／リトナビル、ダルナビル）
9. 国際誕生年月日
2003年6月20日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

レイアタツカプセル 150mg : 2003年12月18日

レイアタツカプセル 200mg : 2003年12月18日

承認番号 レイアタツカプセル 150mg : 21500AMY00158000

レイアタツカプセル 200mg : 21500AMY00159000

11. 薬価基準収載年月日

2003年12月25日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2011年2月

本剤とリトナビルを併用投与する場合の用法・用量が追加された。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日 : 2018年3月29日

再審査結果の内容 : 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

14. 再審査期間 10年 (2003年12月18日～2013年12月17日)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

投与日数の制限なし

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
レイアタツカプセル 150mg	115727701	6250023M1026	620000454
レイアタツカプセル 200mg	115728401	6250023M2022	620000455

17. 保険給付上の注意

なし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Molina JM, CASTLE Study Team. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010; 53(3): 323-32.
- 2) Squires K, Giordano M, et al; Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004; 36(5):1011-9.
- 3) Johnson M, McLaren C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. AIDS. 2006; 20(5): 711-8.

対象	概要	参考文献
抗HIV薬による治療経験のない患者における成績（海外・AI424-138）	未治療患者でのATV/RTV群とLPV/RTV群での比較試験	1)
抗HIV薬による治療経験のない患者における成績（海外・AI424-034）	未治療患者でのATV群とEFV群での比較試験	2)
抗HIV薬による治療経験のある患者における成績（海外・AI424-045）	治療経験のあるATV/RTV群とLPV/RTV群での比較試験	3)
抗HIV薬による治療経験のある患者における成績（海外・AI424-043）	治療経験のある患者でのATV群とEFV群での比較試験	—

2. その他の参考文献

- ・抗HIV治療ガイドライン
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班
<http://www.haart-support.jp/guideline.htm>

- ・米国DHHS
<http://www.aidsinfo.nih.gov/default.aspx>

- ・米国IAS-USA
<http://www.iasusa.org/guidelines/index.html>

- ・英国BHIVA
<http://www.bhiva.org/cms1191540.asp>

- ・欧州EACS
<http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp>

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アメリカ合衆国（2003年6月20日承認取得）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する海外情報	概要
FDA: Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule (2014年12月3日)	Atazanavir has been evaluated in a limited number of women during pregnancy. Available human and animal data suggest that atazanavir does not increase the risk of major birth defects overall compared to the background rate [see Data]. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. No treatment-related malformations were observed in rats and rabbits, for which the atazanavir exposures were 0.7-1.2 times of those at the human clinical dose (300 mg/day atazanavir boosted with 100 mg/day ritonavir). When atazanavir was administered to rats during pregnancy and throughout lactation, reversible neonatal growth retardation was observed [see Data].*
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B2 (2011年03月04日) Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

*) REYATAZ[®] PRESCRIBING INFORMATION (Bristol-Myers Squibb Company, USA, 2016/06)

本邦における【原則禁忌】の項の記載は以下のとおりである。

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

（「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照（p54））

XIII. 備考

その他の関連資料

特になし

資料請求先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部
東京都新宿区西新宿6-5-1
TEL 0120-093-507

製造販売元： **ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社**

資料請求先
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部
〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1 新宿アイランドタワー
フリーダイヤル 0120-093-507

MI/RA/20-04/012