

(新聞発表用)

輸 入

1	販 売 名	レイアタツカプセル 150mg レイアタツカプセル 200mg
2	一 般 名	硫酸アタザナビル (Atazanavir Sulfate)
3	申 請 者 名	Bristol製薬有限会社
4	成 分 ・ 分 量	1カプセル中、それぞれ硫酸アタザナビル 170.84mg、227.79mg (アタザナビルとして 150mg、200mg に相当) を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常成人には、アタザナビルとして 400mg を 1日 1回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。 なお、中等度の肝障害患者には 300mg を 1日 1回に減量して投与することが推奨される。
6	効 能 ・ 効 果	HIV-1 感染症
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付 本薬は HIV-1 プロテアーゼ阻害薬である。

貯 法：室温保存
 開封後は湿気を避けて保存すること
 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。)

	150mg	200mg
承認番号	承認	承認
薬価収載	収載	収載
販売開始		
国際誕生	2003年6月	2003年6月

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
 注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

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
 (硫酸アタザナビルカプセル)

【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、塩酸イリノテカン、ミダゾラム、トリアゾラム、塩酸ペプリジル、酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、マレイン酸エルゴメトリン、マレイン酸メチルエルゴメトリン、シサプリド、ピモジド、シンバスタチン、インジナビル、プロトンポンプ阻害剤(「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)

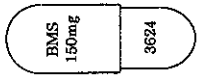
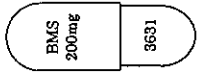
【組成・性状】

1. 組成

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

なお、添加物として、クロスロビドン、乳糖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。

2. 製剤の性状

製 剤	色	内容物	形 状	サイズ	識別コード (印字色)
レイアタッツ カプセル 150mg	キャップ：青色 ボディ：淡青色	白色～淡黄色 の顆粒		1号 カプセル	BMS 150mg (白色) 3624 (青色)
レイアタッツ カプセル 200mg	キャップ：青色 ボディ：青色	白色～淡黄色 の顆粒		0号 カプセル	BMS 200mg (白色) 3631 (白色)

【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を考慮する指標は CD4 リンパ球数 $350/\text{mm}^3$ 以下若しくは血漿中 HIV RNA 量 $55,000\text{copies/mL}$ (RT-PCR 法)以上との米国 DHHS のガイドライン(2003 年 11 月版)がある。本剤の使用にあたっては、CD4 リンパ球数及びその変動、血漿中 HIV RNA 量及びその変動、患者のアドヒアランス、本剤及び併用薬の副作用並びに相互作用を考慮して、治療開始すべきかどうか個別に考慮することが望ましい。
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。

【用法及び用量】

通常成人には、アタザナビルとして 400mg を 1 日 1 回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。

なお、中等度の肝障害患者には 300mg を 1 日 1 回に減量して投与することが推奨される。

＜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. 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、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。重度の肝障害患者(Child-Pugh 分類 C)には本剤を投与しないこと (【薬物動態】の項参照)。
3. ジダノシンと併用する場合には、ジダノシンは食間に投与することとされているので、本剤を食事中又は食直後に投与後、2 時間以上の間隔をあけてジダノシンを空腹時に投与すること(「相互作用」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。

【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) 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)
2. 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、処方せん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ので、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) 本剤を含む抗 HIV 薬の使用により体脂肪の再分布/蓄積があらわれる可能性があること。
 - 8) 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。心伝導障害は無症候性であり、まれな例外を除いて第一度 AV ブロックに限られていたとの報告がある。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) 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。
 - (6) 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。
 - (7) 抗 HIV 薬を服用した患者に体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部の脂肪減少、顔のやせ、野牛肩、「クッシング様容貌」)があらわれたとの報告がある。

3. 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(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(アプテシン、リファジン、リマクタン等)	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。	リファンピシンがチトクローム P450(CYP3A4)を誘導することによる。
塩酸イリノテカン	塩酸イリノテカンの副作用を増強することがある。	本剤のUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(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(ハルシオン等)	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。	チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。
塩酸ベプリジル(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。	
酒石酸エルゴタミン(カフェルゴット等) メシル酸ジヒドロエルゴタミン(ジヒデルゴット等) マレイン酸エルゴメトリン(エルゴメトリンF) マレイン酸メチルエルゴメトリン(メテルギン等)	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。	
シサプリド(アセナリン等) ピモジド(オーラップ)	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(不整脈等)が起こる可能性がある。	
シンバスタチン(リポバス等)	シンバスタチンの代謝が抑制され、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シー等)が起こる可能性がある。	
インジナビル	本剤とインジナビルともに非抱合型高ビリルビン血症が関連している。現在、この併用に関する試験は行われていないので、インジナビルとの併用は推奨されない。	

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 オメプラゾール等	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。

(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
ジダノシン (緩衝剤が処方されている錠剤)	本剤 400mg とジダノシン(錠剤)200mg を同時に投与した場合に本剤の Cmax、AUC が約 1/10 に低下するとの報告がある。本剤とジダノシンの錠剤を併用する場合は、本剤を食事中又は食直後に投与後、2 時間以上の間隔をあけてジダノシンを空腹時に投与すること。なお、ジダノシンのカプセル剤においても食間に投与することとされているので、本剤と同時に投与しないこと。	ジダノシンの錠剤に処方されている緩衝剤により胃内の pH が上昇し、本剤の吸収が抑制されるおそれがある。
Tenofovir disoproxil fumarate (国内未承認)	本剤の AUC、Cmin が低下するおそれがある。本剤と tenofovir を併用する場合、本剤 300mg、リトナビル 100mg、tenofovir 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、tenofovir の使用は推奨されない。	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
エファビレンツ	本剤 300mg、リトナビル 100mg、エファビレンツ 600mg をそれぞれ 1 日 1 回投与した場合と本剤 400mg を 1 日 1 回単剤投与した場合の曝露量がほぼ同じであるとの報告がある。リトナビルを併用しない場合には、エファビレンツの使用は推奨されない。	
サキナビル	効果と安全性に関して、この併用の至適用量は確立されていない。	サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。
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。
制酸剤、緩衝作用を有する薬剤	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。
H ₂ 受容体拮抗剤	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。H ₂ 受容体拮抗剤の影響を減少させるために、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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 Cmax、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。
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	シルденаフィルに関連する有害事象(低血圧、視覚異常、持続勃起症等)を起こすおそれがあるので、シルденаフィルを併用する場合には、シルденаフィルの用量を48時間に1回25mgまで減量し、有害事象のモニタリングを行うなど注意すること。	シルденаフィルの血中濃度が上昇するおそれがある。
アトルバスタチン	本剤を含む HIV プロテアーゼ阻害薬とアトルバスタチンを併用した場合、横紋筋融解症を含むミオパシー等の危険性が高くなるおそれがあるので、注意すること。	アトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。
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。
クラリスロマイシン	本剤(400mg1日1回)とクラリスロマイシン(500mg1日1回)を併用した場合にクラリスロマイシンの Cmax 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ので、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</i> complex 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。

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、ノルエチステロンを含む経口避妊薬	本剤(400mg 1日1回)とエチニルエストラジオール(0.035mg 1日1回)を併用した場合のエチニルエストラジオールの平均血中濃度は、0.035mgと0.050mg 投与時の平均血中レベルの間まで上昇するとの報告がある。また、ノルエチステロンの平均血中濃度の上昇に伴い、特に糖尿病の女性に併用した場合、HDLの減少、インスリン耐性の増加を起こすおそれがある。経口避妊薬の各成分の避妊に有効な最低用量を投与することが推奨される。	エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血中濃度が上昇するおそれがある。
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。

4. 副作用

副作用の概要(承認時まで)

<未治療の HIV 感染患者での試験>

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>

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, -045: n=229)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。

(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(3%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。

(2) 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	3%以上 ^a	3%未満 ^b
全身症状	頭痛(14%)、背部痛(6%)、発熱(5%)、疼痛(3%)、疲労(3%)	アレルギー反応、血管浮腫、無力症、灼熱感、胸痛、異形成、浮腫、脂肪萎縮(顔面)、全身浮腫、熱過敏、感染、倦怠感、蒼白、末梢性浮腫、光線過敏、多汗
循環器		心停止、心ブロック、高血圧、心筋炎、動悸、失神、血管拡張

種類\頻度	3%以上 ^a	3%未満 ^b
消化器	悪心(16%)、腹痛(10%)、嘔吐(8%)、下痢(8%)、アミラーゼ上昇(14%)、リパーゼ上昇(4%)	食欲不振、アフタ性口内炎、大腸炎、便秘、歯痛、消化不良、腹部膨満、食道潰瘍、食道炎、鼓腸、胃炎、胃腸炎、胃腸障害、食欲亢進、口腔内潰瘍形成、膵炎、消化性潰瘍
肝臓	黄疸・黄疸眼(8%)、総ビリルビン上昇(47%)、ALT(GPT)上昇(9%)、AST(GOT)上昇(7%)	無胆汁症、肝炎、肝腫大、肝脾腫大、肝臓細胞障害、脂肪肝
内分泌		男性生殖能低下
血液	好中球減少(7%)、ヘモグロビン減少(5%)	斑状出血、紫斑
代謝・栄養	リポジストロフィー(8%)	野牛肩、脱水、糖尿病、異脂肪血症、痛風、乳酸アシドーシス、リポハイパートロフィー、肥満、体重減少、体重増加
筋骨格	関節痛(4%)	骨痛、四肢痛、筋萎縮、筋痛、筋無力症、ミオパシー
精神神経系	うつ病(8%)、末梢神経障害(8%)、不眠症(3%)、浮動性めまい(3%)	異常な夢、歩行異常、激越、健忘、不安、錯乱、痙攣、リビドー減退、情動不安定、幻覚、敵意、運動過多、感覚鈍麻、反射亢進、神経過敏、精神病、睡眠障害、傾眠、自殺企図、ピクピクした動き
呼吸器	咳嗽(5%)	呼吸困難、しゃっくり、低酸素症
皮膚	発疹(10%)	脱毛症、蜂巣炎、皮膚糸状菌症、皮膚乾燥、湿疹、爪の障害、そう痒症、脂漏、蕁麻疹、水疱性皮膚炎
感覚器		耳炎、味覚倒錯、耳鳴
泌尿器・生殖系		尿異常、無月経、結晶尿、女性化乳房、血尿、インポテンス、腎結石、腎不全、腎臓痛、月経障害、乏尿、骨盤痛、多尿、蛋白尿、頻尿、尿路感染

a: 海外の治療経験のない HIV 感染患者を対象とした臨床第Ⅱ、Ⅲ相試験において、本剤を含む併用群（以下に示す）において 3%以上に報告された中等度又は高度な副作用及びグレード 3-4 の臨床検査値異常を「3%以上」の欄に示した。発現率(%)は、両試験での高値の発現率を記載した。

臨床第Ⅲ相試験(AI424-034)	臨床第Ⅱ相試験(AI424-007, -008)
64 週(投与期間中央値) ATV 群(アタナビル 400mg 1 日 1 回) ラミブジン 150mg、ジドブジン 300mg 1 日 2 回) (n=404)	120 週(投与期間中央値、長期フォローアップを含む) ATV 群(アタナビル 400mg 1 日 1 回) ガレソジン/ダラシ 又はガレソジン/ラミブジン) (n=279)

b: 海外で実施したすべての臨床第Ⅱ、Ⅲ相試験における本剤を含む併用群(n=1597)において 3%未満に報告された重症度が中等度以上の副作用で上記「3%以上」にリストされないものを「3%未満」の欄に示した。

5. 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。

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。

6. 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ること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。本剤がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは不明である。〕

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(小児等への投与については十分な検討がなされていない。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。)

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(無症候性的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。

9. その他の注意

- (1) **がん原性、変異原性、生殖毒性**：動物における本剤の長期がん原性試験は終了していない。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400mgを1日1回投与した場合の曝露量のそれぞれ0.4~12

倍、0.4～4 倍及び 0.2～7 倍であった。雌マウスで単細胞壊死がみられた用量での本剤の曝露量は、ヒトに 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、ナトリウムチャンネル電流並びに急速活性化遅延整流カリウム電流(HERGによりエンコードされる)及び緩徐活性化遅延整流カリウム電流を軽度 ($IC_{50}>30 \mu M$) 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 ヶ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。

【薬物動態】

<外国人における成績(参考)>

健康成人と HIV 感染患者においてアタザナビル[®]の薬物動態を評価した(表 1)。

表 1. 健康成人又は HIV 感染患者にアタザナビル 400mg を 1 日 1 回食事とともに投与した時の定常状態の薬物動態

パラメータ	健康成人(n=14)	HIV 感染患者(n=13)
C_{max} (ng/mL)		
幾何平均値 (変動係数%)	5199 (26)	2298 (71)
算術平均値(標準偏差)	5358 (1371)	3152 (2231)
T_{max} (h)		
中央値	2.5	2.0
AUC (ng·h/mL)		
幾何平均値 (変動係数%)	28132 (28)	14874 (91)
算術平均値(標準偏差)	29303 (8263)	22262 (20159)
半減期($t_{1/2}$) (h)		
算術平均値(標準偏差)	7.9 (2.9)	6.5 (2.6)
C_{min} (ng/mL)		
幾何平均値 (変動係数%)	159 (88)	120 (109)
算術平均値(標準偏差)	218 (191)	273 (298) ^a

a: n=12

成人 HIV 感染患者に 1 日 1 回の用法で本剤 400mg(200mg カプセル 2 カプセル)を軽食とともに反復投与したときの 29 日目(定常状態時)の平均血漿中濃度推移を図 1 に示す。