2022年9月改訂（第9版）

日本標準商品分類番号　87625

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（2013年）に準拠して作成（一部2018に準拠）

抗ウイルス化学療法剤（CCR5阻害剤）
マラビロク錠

シーエルセントリ錠150mg

CELSENTRI Tablets 150mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中にマラビロク150mgを含有する
一般名	和名：マラビロク（JAN） 洋名：Maraviroc（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年12月25日 薬価基準収載年月日：2009年1月16日 発売年月日：2009年1月22日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィーブヘルスケア株式会社 販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス TEL：0120-066-525（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-128-525（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://glaxosmithkline.co.jp/viiv/medical/medical.html

本IFは2021年5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.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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

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があり、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。

（2013 年 4 月改訂）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

Ⅱ．名称に関する項目 …… 3
1. 販売名 …… 3
(1) 和名 …… 3
(2) 洋名 …… 3
(3) 名称の由来 …… 3
2. 一般名 …… 3
(1) 和名（命名法） …… 3
(2) 洋名（命名法） …… 3
(3) ステム …… 3
3. 構造式又は示性式 …… 3
4. 分子式及び分子量 …… 3
5. 化学名（命名法） …… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4
7. CAS登録番号 …… 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 5
1. 物理化学的性質 …… 5
(1) 外観・性状 …… 5
(2) 溶解性 …… 5
(3) 吸湿性 …… 5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 5
(5) 酸塩基解離定数 …… 5
(6) 分配係数 …… 5
(7) その他の主な示性値 …… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 5
3. 有効成分の確認試験法 …… 5
4. 有効成分の定量法 …… 5

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 6
1. 剤形 …… 6
(1) 剤形の区別、外観及び性状 …… 6
(2) 製剤の物性 …… 6
(3) 識別コード …… 6
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 …… 6
2. 製剤の組成 …… 6
(1) 有効成分（活性成分）の含量 …… 6
(2) 添加物 …… 6
(3) その他 …… 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 7
5. 調製法及び溶解後の安定性 …… 7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 7
7. 溶出性 …… 7
8. 生物学的試験法 …… 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 7
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 7
11. 力価 …… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 8
14. その他 …… 8

Ⅴ．治療に関する項目 …… 9
1. 効能又は効果 …… 9
2. 用法及び用量 …… 10
3. 臨床成績 …… 15
(1) 臨床データパッケージ …… 15
(2) 臨床効果 …… 16
(3) 臨床薬理試験 …… 18
(4) 探索的試験 …… 18
(5) 検証的試験 …… 19
(6) 治療的使用 …… 19

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 20
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 20
2. 薬理作用 …… 20
(1) 作用部位・作用機序 …… 20
(2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 20
(3) 作用発現時間・持続時間 …… 21

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 22
1. 血中濃度の推移・測定法 …… 22
(1) 治療上有効な血中濃度 …… 22
(2) 最高血中濃度到達時間 …… 22
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 22
(4) 中毒域 …… 25
(5) 食事・併用薬の影響 …… 25
(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 …… 26
2. 薬物速度論的パラメータ …… 26
(1) 解析方法 …… 26
(2) 吸収速度定数 …… 26
(3) バイオアベイラビリティ …… 26
(4) 消失速度定数 …… 27
(5) クリアランス …… 27
(6) 分布容積 …… 27
(7) 血漿蛋白結合率 …… 27
3. 吸収 …… 27
4. 分布 …… 27
(1) 血液－脳関門通過性 …… 27
(2) 血液－胎盤関門通過性 …… 28
(3) 乳汁への移行性 …… 28
(4) 髄液への移行性 …… 28
(5) その他の組織への移行性 …… 28
5. 代謝 …… 30
(1) 代謝部位及び代謝経路 …… 30

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 ･･････････････････････ 31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ･･ 31
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 ･･････ 31
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ ･･ 31
6. 排泄 ･･････････････････････････････ 31
(1) 排泄部位及び経路 ･･････････････････ 31
(2) 排泄率 ････････････････････････････ 31
(3) 排泄速度 ･･････････････････････････ 31
7. トランスポーターに関する情報 ･･････ 31
8. 透析等による除去率 ･･････････････････ 31

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目･･ 32
1. 警告内容とその理由 ･･････････････････ 32
2. 禁忌内容とその理由 ･･････････････････ 32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ･･････････････････････････ 32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ･･････････････････････････ 32
5. 重要な基本的注意とその理由 ･･････････ 32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ･ 35
(1) 合併症・既往歴等のある患者 ･･････ 35
(2) 腎機能障害患者 ･･････････････････ 36
(3) 肝機能障害患者 ･･････････････････ 37
(4) 生殖能を有する者 ･･････････････････ 37
(5) 妊婦 ･･････････････････････････････ 37
(6) 授乳婦 ････････････････････････････ 38
(7) 小児等 ････････････････････････････ 38
(8) 高齢者 ････････････････････････････ 38
7. 相互作用 ･･････････････････････････ 38
(1) 併用禁忌とその理由 ･･････････････ 38
(2) 併用注意とその理由 ･･････････････ 39
8. 副作用 ････････････････････････････ 42
(1) 重大な副作用と初期症状 ･･････････ 42
(2) その他の副作用 ･･････････････････ 45
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ･･････････ 53
10. 過量投与 ･･････････････････････････ 54
11. 適用上の注意 ･･････････････････････ 54
12. その他の注意 ･･････････････････････ 54
(1) 臨床使用に基づく情報 ･･････････････ 54
(2) 非臨床試験に基づく情報 ･･････････ 54

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目･････････････････ 56
1. 薬理試験 ･･････････････････････････ 56
(1) 薬効薬理試験 ･･････････････････････ 56
(2) 副次的薬理試験 ･･････････････････ 56
(3) 安全性薬理試験 ･･････････････････ 56
(4) その他の薬理試験 ･･････････････････ 56
2. 毒性試験 ･･････････････････････････ 56
(1) 単回投与毒性試験 ･･････････････････ 56
(2) 反復投与毒性試験 ･･････････････････ 57
(3) 生殖発生毒性試験 ･･････････････････ 58
(4) その他の特殊毒性 ･･････････････････ 58

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ･･････････････････ 60
1. 規制区分 ･･････････････････････････ 60
2. 有効期間又は使用期限･･････････････････ 60
3. 貯法・保存条件 ････････････････････ 60
4. 薬剤取扱い上の注意点･･････････････････ 60
(1) 薬局での取扱い上の留意点について ･･････････････････････････ 60
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） ･･････････････････････････ 60
(3) 調剤時の留意点について･･････････････ 60
5. 承認条件等 ････････････････････････ 60
6. 包装 ･･････････････････････････････ 60
7. 容器の材質 ････････････････････････ 60
8. 同一成分・同効薬･･････････････････････ 60
9. 国際誕生年月日 ････････････････････ 61
10. 製造販売承認年月日及び承認番号･･････ 61
11. 薬価基準収載年月日･･････････････････ 61
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･･････ 61
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ････････････････････ 61
14. 再審査期間 ････････････････････････ 61
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報･･････ 61
16. 各種コード ････････････････････････ 61
17. 保険給付上の注意････････････････････ 61

ⅩⅠ. 文献 ･･････････････････････････････ 62
1. 引用文献 ･･････････････････････････ 62
2. その他の参考文献･･････････････････････ 63

ⅩⅡ. 参考資料 ･･････････････････････････ 64
1. 主な外国での発売状況･･････････････････ 64
2. 海外における臨床支援情報･･････････････ 68
(1) 妊婦に関する海外情報･･････････････ 68
(2) 小児等に関する記載･･････････････････ 69

ⅩⅢ. 備考 ･･････････････････････････････ 71
その他の関連資料 ･･････････････････････ 71

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

90 年代後半の HAART（Highly active anti-retroviral therapy）導入以来、核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、及びプロテアーゼ阻害剤の 3 系統の薬剤が HIV 感染症に対する薬物療法を支えてきた。これら 3 剤以上の併用療法により HIV 感染者の生命予後は大きく改善したものの、長期に及ぶ服薬を余儀なくされる HIV 感染症の治療において、耐性ウイルスの出現や、多様な副作用による忍容性の低下及び併用薬との相互作用などが治療上の障害となり、さらなる新規薬剤の登場が切望されていた。

新規薬剤の開発を進める上で、HIV が宿主細胞に感染する過程を阻止する物質が HIV 感染症の予防・治療に応用できるだろうと考えることは自然な着想であった。その着想が具体的な薬剤開発に結びついたきっかけは、1996 年に HIV に曝露されても極めて感染が成立しにくい個体が存在することが認識され、これらの個体には C-C ケモカイン受容体 5（CC chemokine receptor 5：CCR5）の 32 塩基の欠失変異があるという事実が明らかになったことからであった（*CCR5* Δ 32 mutant）。HIV のエンベロープタンパクが細胞表面に結合するためには CD4 分子とともに CCR5 が重要な役割を果たしていることが解明され、さらに *CCR5* 遺伝子の変異型と野生型のヘテロ接合体の個体は HIV に感染するものの病勢進行が野生型のホモ接合体個体に比べて有意に遅いことが報告された。こうして CCR5 は HIV の治療・予防薬の分子標的として、にわかに脚光を浴びることとなった。

シーエルセントリ（一般名：マラビロク）は米国ファイザー社により開発された CCR5 を標的とする新規の抗 HIV 薬である。2000 年から前臨床試験を、2001 年には臨床第Ⅰ相試験を開始し、主軸となる 2 つの第Ⅲ相試験（A4001027 試験及び A4001028 試験）は 2004 年より実施された。この試験により、シーエルセントリが他の抗 HIV 薬と併用投与しても有効かつ忍容性が良好であること、治療歴がある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者に対しても有用であることが確認された。また、治療歴のある二重/混合指向性又は CXCR4 指向性 HIV に感染した患者を対象とした臨床試験（A4001029 試験）においても忍容性は良好であった。以上の結果に基づき、2006 年 12 月に米国食品医薬品局並びに欧州医薬品庁に対して承認申請を行い、シーエルセントリは 2007 年 8 月に世界初の CCR5 阻害剤・経口投与可能な侵入阻害剤として承認されるに至った。2010 年 8 月現在、米国、欧州各国をはじめ 73 の国と地域で承認されている。本邦での開発にあたっては、国内臨床試験を実施せず、海外の第Ⅲ相臨床試験で得られた安全性及び有効性の解析結果に基づき承認申請を行い、2008 年 12 月に CCR5 指向性 HIV-1 感染症に対する治療薬として承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 世界初の経口投与可能な HIV 侵入阻害剤である。
   既存の経口抗 HIV 薬は HIV が宿主細胞内に侵入した後で作用するが、シーエルセントリ（一般名：マラビロク）は HIV の宿主細胞内への侵入を阻害するという新規作用機序を有している。

2. 感染早期に優勢な CCR5 指向性 HIV-1 の宿主細胞内への侵入を阻害する（*in vitro*）。
   シーエルセントリは宿主細胞表面の C-C ケモカイン受容体 5（CCR5）に特異的に結合することで、CCR5 指向性 HIV-1 の宿主細胞への侵入を阻害する。なお、感染早期（急性期及び無症候期）に検出される HIV のほとんどは CCR5 指向性であるが、CD4 陽性リンパ球数の減少に伴って CXCR4 指向性及び二重/混合指向性 HIV が検出される患者の割合が増加することが知られている。

3．既存の抗 HIV 薬に耐性の HIV 感染症にもウイルス学的、免疫学的効果が期待できる。
他の抗 HIV 薬による治療歴のある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者を対象に実施した 2 つの海外臨床試験において、シーエルセントリと最適背景療法*の併用投与を行ったところ、45%の症例で血中ウイルス量が検出限界以下（50 copies/mL 未満）に減少するウイルス学的効果を認めた。また、CD4 陽性リンパ球数の平均増加幅は 124.07/mm^3 であり、免疫学的効果も認められた。（いずれも投与後 48 週目のデータ）

4．安全性
海外臨床試験（試験 A4001027 及び試験 A4001028）において、本剤（300mg、1 日 2 回）と最適背景療法 *の併用投与群（n=426）でプラセボ投与群（最適背景療法の併用）より高頻度に報告された主な副作用（3%以上）は、疲労（7.3%）、発疹（5.6%）、浮動性めまい（4.7%）、不眠症（3.3%）、便秘（3.1%）であった。［承認時］
重大な副作用として心筋虚血、肝硬変、肝不全、肝酵素上昇、肝機能検査異常、肺炎、食道カンジダ症、胆管癌、骨転移、肝転移、腹膜転移、汎血球減少症、好中球減少症、リンパ節症、幻覚、脳血管発作、意識消失、てんかん、小発作てんかん、痙攣、顔面神経麻痺、多発ニューロパシー、反射消失、白内障、呼吸窮迫、気管支痙攣、膵炎、直腸出血、筋炎、腎不全、多尿、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が報告されている。

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

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

（1）和名

シーエルセントリ錠 150mg

（2）洋名

CELSENTRI Tablets 150mg

（3）名称の由来

CCR5 レセプターに結合することにより、HIV の細胞（Cell）内への侵入（entry）を阻害することから、Celsentri とした。

2. 一般名

（1）和名（命名法）

マラビロク（JAN）

（2）洋名（命名法）

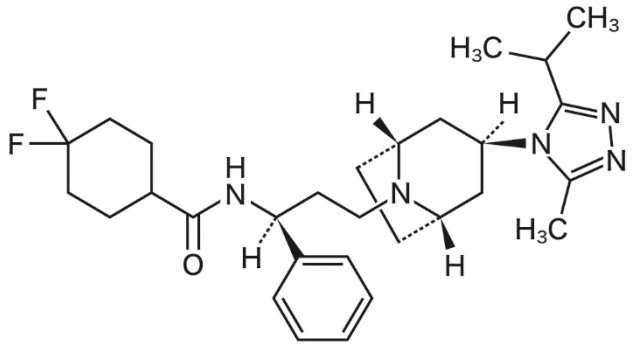
Maraviroc（JAN）

maraviroc（INN）

（3）ステム

-viroc：CCR5（Chemokine CC motif receptor 5）受容体アンタゴニスト

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{29}H_{41}F_2N_5O$

分子量：513.67

5. 化学名（命名法）

4,4-Difluoro-*N*-[(1*S*)-3-{ (1*R*,3*s*,5*S*)-3-[3-methyl-5-(propan-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl}-1-phenylpropyl] cyclohexanecarboxamide（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

UK−427,857

7. CAS 登録番号

376348−65−1

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

（1）外観・性状

白色～微黄色の結晶性の粉末

（2）溶解性

メタノールに極めて溶けやすく、アセトニトリル、*N*,*N*-ジメチルアセトアミド又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

（3）吸湿性

吸湿性は認められない。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

（5）酸塩基解離定数

pKa=3.3、7.9

（6）分配係数

分配係数（log）：2.1（pH 7.4、1- オクタノール/水系）

（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

測定項目：性状（外観）、含量、類縁物質、水分

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ /60% RH	ポリエチレン袋	36 ヵ月	変化なし
	30℃ /65% RH	ポリエチレン袋	36 ヵ月	変化なし
加速試験	40℃ /75% RH	ポリエチレン袋	6 ヵ月	変化なし
苛酷試験	25℃ /80% RH	ポリエチレン袋	3 ヵ月	変化なし
	50℃ /20% RH	ポリエチレン袋	3 ヵ月	変化なし
光安定性試験	白色蛍光灯 a) 近紫外蛍光ランプ b)	石英硝子シャーレ （蓋付き）	－	変化なし

a）総照度：120 万 lux·h

b）総近紫外放射エネルギー：200W·h/m^2

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

高速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、外観及び性状

外形・大きさ（mm）	
質量	624mg
剤形・性状	青色のフィルムコーティング錠

（2）製剤の物性

該当資料なし

（3）識別コード

MVC 150

（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

1 錠中にマラビロク 150mg を含有する。

（2）添加物

結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン、マクロゴール 4000、大豆レシチン、青色 2 号

（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

測定項目：性状（外観）、含量、類縁物質、水分

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ /60% RH	ポリエチレン瓶	36 ヵ月	変化なし
	30℃ /65% RH	ポリエチレン瓶	36 ヵ月	変化なし
加速試験	40℃ /75% RH	ポリエチレン瓶	6 ヵ月	変化なし
苛酷試験	25℃ /80% RH	ポリエチレン瓶	3 ヵ月	変化なし
	50℃ /20% RH	ポリエチレン瓶	3 ヵ月	変化なし
光安定性試験	白色蛍光灯 a) 近紫外蛍光ランプ b)	－	－	変化なし

a）総照度：120 万 lux·h

b）総近紫外放射エネルギー：200W·h/m^2

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

日局一般試験法溶出試験法（回転バスケット法）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

高速液体クロマトグラフィー

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

通常の保存条件において分解生成物を認めない

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

シーエルセントリ錠は乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐための CRSF（Child Resistant & Senior Friendly）包装*を採用している（プッシュアンドターンタイプ）。

*乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐため、乳幼児には容易に開けられない一方、高齢者でも取り出すことができるように設計した包装である。

CRSF包装（プッシュアンドターンタイプ）の開け方

・ボトルのキャップを押しながら回し、キャップを取る。

14. その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果

CCR5 指向性 HIV-1 感染症

5.効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤による治療にあたっては、指向性検査を実施すること。［8.3、8.4 参照］
5.2 CXCR4 指向性ヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 感染患者、CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性 HIV-1 感染患者には、投与しないこと。なお、急性期及び無症候期の患者では主に CCR5 指向性ウイルスが検出されるが、進行した HIV-1 感染症では CXCR4 指向性及び二重/混合指向性ウイルスが検出される患者の割合が増加することが知られている。

（解説）
海外における第Ⅲ相臨床試験（試験 A4001027、試験 A4001028 及び試験 A4001026）の結果をもとに設定した。

5.1 本剤は CCR5 阻害剤のため、CCR5 指向性ウイルスによる HIV-1 感染症にのみ効果が期待できる。臨床試験では、CCR5 指向性 HIV-1 に感染した治療歴のある成人患者を対象として、他の抗レトロウイルス薬と併用した場合における有効性を確認している。よって、本剤による治療を行うにあたり、ウイルスの指向性及び治療歴の確認が必要となる。

5.2 A4001029 試験[1)] では、CXCR4 指向性 HIV-1 感染患者、CCR5/CXCR4 二重[注1)] 又は混合指向性[注2)] HIV-1 に感染した治療経験のある患者を対象としている。この試験では、本剤投与群ではプラセボ投与群に比べて CD4 リンパ球数の増加がみられたものの、ウイルス量の減少は認められなかった。したがって、CXCR4 指向性及び CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性ウイルスが検出された場合、本剤の投与は推奨できないため記載した。

注 1）CCR5 及び CXCR4 の両受容体に指向性を示す HIV-1 による感染
注 2）CCR5 指向性 HIV-1、CXCR4 指向性 HIV-1 又は CCR5/CXCR4 二重指向性 HIV-1 による混合感染

〈参考〉
CCR5 が抗 HIV-1 療法の標的になりうるという示唆は、以下の知見から得られている。
CCR5 遺伝子のホモ接合体 32 塩基対の欠損（*CCR5* Δ 32）があるヒトは、CCR5 受容体タンパク質が正常に機能しないため、HIV-1 に感染しないこと、ヘテロ接合体の *CCR5* Δ 32 の欠損があるヒトは、感染にある程度の抵抗性を示し、エイズの発症が遅くなるという報告がある[2)、3)]。
指向性に関する疫学調査から、HIV-1 の新規感染のほとんどが CCR5 指向性ウイルスによるものであり[4)、5)、6)]、治療経験のない患者で CCR5 指向性ウイルスがより多く認められるものの（80～85%）、治療経験のある患者でも約 50%程度は CCR5 指向性であることが知られている。一部の HIV-1 感染者では、時間経過とともに CXCR4 指向性ウイルスが出現する可能性が増加する。CXCR4 指向性ウイルスの検出率の増加と CCR5 指向性ウイルスの検出率の低下は、ウイルス量の増加並びに CD4 リンパ球数の減少と相関する[7)、8)]。二重/混合指向性ウイルスは早期の症状がない患者より、CD4 リンパ球数が減少して病勢が進行した患者でより多く検出され、CXCR4 指向性ウイルスが単独で検出されることはまれである。
病状の進行にしたがって CCR5 指向性ウイルスが減少していくというこのような疫学データからは、治療経験のある患者に対する CCR5 阻害剤の投与はできるだけ早期に開始することが望ましいと臨床的には考えられる。しかし、そのような推奨の根拠となる臨床試験データは現時点では得られていない。
また、ウイルスが CCR5 指向性を維持しているにもかかわらず本剤による治療が不成功であった患者のウイルスは本剤に対する耐性を獲得している可能性がある。本剤に対する薬剤感受性試験（PhenoSense TM HIV Entry Assay）において、最大阻害率（maximal percent inhibition：MPI）が定常状態に達することが本剤の耐

性と関連するというデータがあるが、臨床的に本剤耐性が疑われる患者から分離された全てのウイルスでこの変化が認められているわけではない[9)]。耐性獲得が疑われる下部では CCR5 と結合する V3 ループに変異が現出されることが多いものの、共通の変異パターンは同定されておらず、遺伝子検査による薬剤耐性検査は現在のところ確立されていない。
なお、A4001029 試験では、CXCR4 指向性 HIV-1 感染患者、CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性 HIV-1 に感染した治療経験のある患者に本剤を投与しているが、ウイルス学的又は免疫学的な悪影響は認められなかった。

2. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 CYP3A 阻害剤又は CYP3A 誘導剤と併用する場合には、下表を参照し、本剤の用量調整を行うこと。［10.、10.2、16.4.1 参照］

併用薬	本剤の用量
以下の強力な CYP3A 阻害剤（CYP3A 誘導剤の有無を問わない）： ・プロテアーゼ阻害剤（tipranavir＋リトナビルを除く） ・テラプレビル ・デラビルジン ・イトラコナゾール、ケトコナゾール、クラリスロマイシン ・その他の強力な CYP3A 阻害剤（nefazodone、テリスロマイシン等）	150mg 1 日 2 回
tipranavir＋リトナビル、ネビラピン、ラルテグラビル、あらゆるヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）及び enfuvirtide 等のその他の併用薬	300mg 1 日 2 回
以下の強力な CYP3A 誘導剤（強力な CYP3A 阻害剤の併用なし）： ・エファビレンツ、エトラビリン ・リファンピシン ・カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン 等	600mg 1 日 2 回

7.2 1 回 300mg、1 日 2 回を上回る用法・用量での有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。

7.3 腎機能障害（クレアチニンクリアランス（Ccr）＜80mL/min）があり、強力な CYP3A4 阻害剤を投与している患者では、腎機能の低下に応じて、次の投与間隔及び投与量を目安に投与すること。ただし、これらの投与間隔の調節に対する有効性及び安全性は確立されていないため、患者の臨床症状等を十分に観察すること（外国人データ）。［9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照］

併用薬	Ccr ＜80mL/min
強力な CYP3A4 阻害剤を併用しない時 又は tipranavir＋リトナビル併用時	投与間隔の調節は必要ない （300mg を 12 時間毎）
ホスアンプレナビル＋リトナビル併用時	150mg を 12 時間毎
以下の強力な CYP3A4 阻害剤の併用時： ・サキナビル＋リトナビル併用時 ・ロピナビル・リトナビル、ダルナビル＋リトナビル、アタザナビル＋リトナビル、ケトコナゾール等	150mg を 24 時間毎

（解説）
本剤の用法及び用量は海外で実施した、第Ⅱa 相単剤投与試験、薬物相互作用試験、及び第Ⅱb/Ⅲ相試験のデータに基づき投与量及び投与回数を設定した。

本剤は CYP3A4 の基質となっているため、併用する薬剤との薬物相互作用を考慮し、用量を変更する必要がある。なお本剤の臨床試験において 300mg 単剤投与の C_{max} を超えると、起立性低血圧が生じる可能性が高くなることが示唆されていることから、300mg 単剤投与の C_{max} を用量調節の指標としている。

【薬物相互作用試験】[10)]
CYP3A 阻害剤を併用した場合に、本剤の用量を調節し 1 回 150mg、1 日 2 回で投与したときの平均血中血漿中濃度（C_{ave}）は、300mg 単回投与時の C_{ave} を維持し、C_{max} を著しく上回らないことが確認された[注 1)]。

7.1 1）強力な CYP3A 阻害剤と併用

a）本剤を強力な CYP3A 阻害作用を持つ HIV プロテアーゼ阻害剤（tipranavir＋リトナビルを除く）又はデラビルジンと併用投与する場合、本剤の代謝は抑制されるため用法及び用量を 1 回 150mg を 1 日 2 回とした。これにより、本剤の C_{max} は 300mg 単剤投与時の治療域に補正することが可能となる。

b）本剤を強力な CYP3A 阻害作用を持つテラプレビルと併用した場合、本剤の C_{max}、AUC_{tau} 及び C_{tau} が本剤単独投与時と比較して 8～9 倍に上昇した。この結果から、強力な CYP3A 阻害作用を持つテラプレビルと併用した場合には、本剤を 1 回 150mg を 1 日 2 回とした。

2）強力な CYP3A 阻害剤と CYP3A 誘導剤と併用
本剤を強力な CYP3A 阻害作用を持つ HIV プロテアーゼ阻害剤（tipranavir＋リトナビルを除く）等と CYP3A 誘導剤を合わせて併用した場合には、本剤の代謝は抑制される。そのため、最適背景療法（OBT）として強力な CYP3A 誘導剤及び HIV プロテアーゼ阻害剤（tipranavir＋リトナビルを除く）等両方が含まれる場合においても本剤を 1 回 150mg を 1 日 2 回とした。

3）強力な CYP3A 誘導剤と併用
本剤を強力な CYP3A 誘導剤と併用する場合、本剤の代謝が促進され曝露量が 45%以上減少するが、本剤の用量を 2 倍にすると、曝露量（AUC）は約 100%に回復した。この結果から、強力な CYP3A4 誘導剤（強力な CYP3A 阻害剤を併用しない）と併用した場合には、本剤を 1 回 600mg を 1 日 2 回とした。

注 1)マラビロク 300mg 以上を投与したときの C_{ave} 推定増加量の中央値はマラビロク 1 日 1 回及び 1 日 2 回で、それぞれ 1.56 倍及び 1.73 倍であった。

7.2 臨床試験では、1 回 300mg、1 日 2 回を上回る用法及び用量での症例がなかったため記載した。

7.3 本剤の腎クリアランスは総クリアランスの約 23%であり、本剤の消失に対する腎クリアランスの関与は少ないと考えられる。一方、CYP3A4 や P 糖蛋白（Pgp）の阻害剤を併用した場合には、CYP3A4 阻害剤により肝代謝が阻害され、Pgp 阻害剤により消化管トランスポーターによる排出が阻害されることが考えられる。そのため、CYP3A4 阻害剤や CYP3A4/Pgp 阻害剤を併用したときの腎クリアランスは増加する（総クリアランスの約 70%まで）と考えられた。そこで、腎機能障害患者を対象に薬物動態に関する試験（A4001075 試験）を実施し、その結果から投与間隔及び投与量を調節する目安を設定した[11)、12)]。

A4001075 試験（腎機能障害患者を対象にしたマラビロクの薬物動態試験）

〈単回投与〉
腎機能正常被験者 6 名、重度（Ccr＜30mL/min）腎機能障害患者 6 名、及び週 3 回透析を行っている患者 6 名に本剤 300mg 単回投与を行った（表）。

腎機能の異なる患者に本剤 300mg 単回投与した場合の薬物動態学的パラメータ：幾何平均（CV%）

薬物動態パラメータ	腎機能正常被験者	重度（Ccr＜30 mL/min）腎機能障害患者	透析患者（透析前投与）	透析患者（透析後投与）
患者数	6	6	6	6
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	1348（61）	4368（52）	2806（45）	2677（40）
C_{max}（ng/mL）	335.6（87）	801.16（56）	478.5（38）	576.7（51）
T_{max}[a)]（h）	2.500 （0.50 - 4.02）	2.500 （0.50 - 4.00）	2.000 （0.50 - 4.17）	3.000 （1.00 - 4.00）
$t_{1/2}$（h）	14.36（28）	17.29（24）	13.86（8）	15.3（22）
透析クリアランス（mL/min）	NA	NA	36.4（33）	

a）中央値（範囲）

$AUC_{0-\infty}$（CV%）は、腎機能正常被験者 1348ng・h/mL（61%）、重度腎機能障害患者 4368ng・h/mL（52%）、透析患者（透析後投与時）2677ng・h/mL（40%）、透析患者（透析前投与時）2806ng・h/mL（45%）であった。C_{max}（CV%）はそれぞれ、335.6ng/mL（87%）、801.2ng/mL（56%）、576.7ng/mL（51%）、478.5ng/mL（38%）であった。本試験における腎機能正常被験者の曝露量は、過去に実施された腎機能正常被験者を対象にした試験結果と比較して低かった（参考：生物学的同等試験（A4001040）での、$AUC_{0-\infty}$は 2720ng・h/mL）。なお、本剤の透析クリアランス（CV%）は 36.4mL/min（33%）であり、透析による本剤の薬物動態の変化は、臨床的な影響として少ないと考えられた。重度腎機能障害患者及び透析患者における本剤 300mg 単回投与での曝露量は、腎機能正常被験者を対象とした複数の薬物動態試験で観察された曝露量の範囲内であった。したがって、腎機能障害患者に対して、CYP3A4 阻害剤を併用しない場合の本剤の用量調整は不要と考えられた。

〈反復投与〉
腎機能正常被験者 6 名に本剤 150mg（12 時間毎）と強力な CYP3A4 阻害剤であるサキナビル/リトナビル（SQV/r）1000/100mg BID（1 日 2 回）の併用、軽度（Ccr＞50～≦80mL/min）腎機能障害患者 6 名に本剤 150mg（24 時間毎）と SQV/r 1000/100mg BID の併用、中等度（Ccr≧30～≦50mL/min）腎機能障害患者 6 名に本剤 150mg（48 時間毎）と SQV/r 1000/100mg BID の併用にて 7 日間経口投与をした（表）。

腎機能の異なる患者に本剤と SQV/r を併用して反復投与した場合のマラビロクの薬物動態学的パラメータ：幾何平均（CV%）

薬物動態パラメータ	腎機能正常被験者	軽度（Ccr＞50～≦80mL/min）腎機能障害患者	中等度（Ccr≧30～≦50mL/min）腎機能障害患者
	マラビロク 150mg（12 時間毎）＋SQV/r 1000/100mg BID	マラビロク 150mg（24 時間毎）＋SQV/r 1000/100mg BID	マラビロク 150mg（48 時間毎）＋SQV/r 1000/100mg BID
患者数	6	6	6
AUC_{tau}（ng・h/mL）	5341.4（27）	8118.7（35）	6193.3（27）
C_{max}（ng/mL）	950.9（23）	1151（32）	674.2（38）
C_{min}（ng/mL）	126.4（46）	72.64（36）	18.33（22）
T_{max} a)（h）	1.000（0.50 - 2.00）	1.500（0.50 - 4.00）	2.000（0.50 - 4.02）
$t_{1/2}$（h）	14.22（8）	16.84（33）	16.99（18）
$C_{avg,}$0-24h（ng/mL）	445.1	338.3	223.7
$C_{avg,}$24-48h（ng/mL）	445.1	338.3	32.8

a）中央値（範囲）

上記の腎機能の異なる患者において、本剤曝露による臨床的な影響が考えられる薬物動態の変化は認められなかった。本剤の T_{max} は投与後 1.0-2.0 時間であり、程度の異なる腎機能の群間で類似していた。C_{max} に達した後の消失半減期は、14.2-17.0 時間であった。
腎機能正常被験者と比べて軽度腎機能障害患者では AUC_{tau}、C_{max} はそれぞれ 52%、21%上昇し、C_{min} は 43%低下した。また、中等度腎機能障害患者では AUC_{tau} は 16%上昇し、C_{max} 及び C_{min} はそれぞれ 29%、85%低下した。
また、投与後 0～24 時間の本剤の C_{avg} は、腎機能正常被験者で 445.1ng/mL、軽度腎機能障害患者 338.3ng/mL 及び中程度腎機能障害患者 223.7ng/mL であったのに対し、投与後 24 ～ 48 時間では中程度腎機能障害患者において 32.8ng/mL と低下した。このことから、投与間隔を 24 時間以上とした場合は、投与後 24～48 時間の本剤の曝露が不十分になる可能性がある。したがって、腎機能障害があり、強力な CYP3A4 阻害剤を投与している患者では、本剤の投与量を 150mg24 時間毎に調整する必要がある。

＜母集団モデル解析＞
単回投与及び反復投与試験の薬物動態データを用いて母集団モデル解析を実施した。NONMEM 解析により得られた母集団モデルパラメータを用い、種々の薬剤の組み合わせ及び腎機能障害の程度に対するシミュレーションを行なった。シミュレーションは、Ccr 5-160mL/min の範囲における 3 通りの薬剤レジメン（本剤のみ、本剤と SQV/r などの強力な CYP3A4 阻害剤の併用、本剤とホスアンプレナビル/リトナビル（FPV/r）などの強力ではない CYP3A4 阻害剤の併用）で実施した。下記にシミュレーションにより得られたパラメータ（AUC_{tau}、C_{ave}、C_{max}、C_{min}、及び平均ウイルス抑制率）を示す（表）。

マラビロク用量/レジメン	パラメータ（定常状態）	重度腎機能障害（Ccr 15 mL/min）	腎機能正常（Ccr 120 mL/min）
マラビロク 300mg BID 併用薬なし	AUC_{tau}（h.ng/mL）	2666	2083
	C_{ave}（ng/mL）	222	174
	C_{max}（ng/mL）	664	578
	C_{min}（ng/mL）	51	32
	平均ウイルス抑制率（%）	94.2	91.7
マラビロク 150mg 48 時間毎＋SQV/r	AUC_{tau}（h.ng/mL）	9877	5175
	C_{ave}（ng/mL）	206	108
	C_{max}（ng/mL）	1069	838
	C_{min}（ng/mL）	47	12
	平均ウイルス抑制率（%）	93.1	81.6
マラビロク 150mg QD＋SQV/r	AUC_{tau}（h.ng/mL）	9715	5150
	C_{ave}（ng/mL）	405	215
	C_{max}（ng/mL）	1187	915
	C_{min}（ng/mL）	156	48
	平均ウイルス抑制率（%）	97.4	93.3
マラビロク 150mg BID＋SQV/r	AUC_{tau}（h.ng/mL）	9704	5148
	C_{ave}（ng/mL）	809	429
	C_{max}（ng/mL）	1442	1007
	C_{min}（ng/mL）	441	155
	平均ウイルス抑制率（%）	98.9	97.6
マラビロク 150mg BID＋FPV/r	AUC_{tau}（h.ng/mL）	2986	2146
	C_{ave}（ng/mL）	249	179
	C_{max}（ng/mL）	638	533
	C_{min}（ng/mL）	77	42
	平均ウイルス抑制率（%）	95.6	93.0
マラビロク 150mg QD＋FPV/r	AUC_{tau}（h.ng/mL）	2987	2147
	C_{ave}（ng/mL）	124	89
	C_{max}（ng/mL）	592	507
	C_{min}（ng/mL）	23	12
	平均ウイルス抑制率（%）	87.7	80.3
マラビロク 300mg QD＋FPV/r	AUC_{tau}（h.ng/mL）	5974	4293
	C_{ave}（ng/mL）	249	179
	C_{max}（ng/mL）	1183	1014
	C_{min}（ng/mL）	46	23
	平均ウイルス抑制率（%）	93.3	88.5
マラビロク 300mg BID＋FPV/r	AUC_{tau}（h.ng/mL）	5972	4292
	C_{ave}（ng/mL）	498	358
	C_{max}（ng/mL）	1277	1065
	C_{min}（ng/mL）	155	83
	平均ウイルス抑制率（%）	97.7	96.3

注）Central CLr=12L/h（ABS=92.4%）としてシミュレーション
BID：1 日 2 回、QD：1 日 1 回

本剤 300mg BID 投与の場合、腎機能正常と比較して重度腎機能障害では AUC_{tau} が 28%、C_{max} が 15%増加した。これは、これまでに実施された薬物動態試験と同様の結果であった。
重度腎機能障害において本剤 150mg QD に SQV/r を併用した場合の C_{max}、C_{min}、C_{ave} 及びウイルス抑制は、腎機能正常での本剤 150mg BID に SQV/r を併用した場合と同等であった。
CYP3A4 阻害が強力ではない FPV/r との併用では本剤 150mg BID で重度腎機能障害でのウイルス抑制（＞90%）が確認され、曝露量は腎機能正常における本剤 150mg BID で予測される量と同様であった。
重度腎機能障害で、本剤 300mg QD と FPV/r の併用を本剤 150mg BID と FPV/r の併用と比較した場合、C_{ave} は類似したものの、C_{max} 増加、C_{min} 減少が予測され、ウイルス抑制が劣る結果が予測された。
単回投与、反復投与及び母集団モデル解析によるシミュレーションの結果より、腎機能障害患者への本剤の投与は下記の用法及び用量が推奨される。

併用薬	Ccr ＜80mL/min
強力な CYP3A4 阻害剤を併用しない時 又は tipranavir＋リトナビル併用時	投与間隔の調節は必要ない （300mg を 12 時間毎）
ホスアンプレナビル＋リトナビル併用時	150mg を 12 時間毎
以下の強力な CYP3A4 阻害剤の併用時： ・サキナビル＋リトナビル併用時 ・ロピナビル・リトナビル、ダルナビル＋リトナビル、アタザナビル＋リトナビル、ケトコナゾール等	150mg を 24 時間毎

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

海外臨床試験＜外国人データ＞

1）他の抗 HIV 薬による治療歴のある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者における成績[13)]

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

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

	マラビロク＋OBT[注1)] 300mg、1 日 2 回 （n=426）	プラセボ＋OBT[注1)] （n=209）
HIV-1 RNA 量ベースラインからの変化量（$\log_{10}$ copies/mL）	−1.84	−0.78
	−1.05（−1.33, −0.78）[注2)]	
HIV-1 RNA 量が＜400 copies/mL となった症例数の割合	56.1%	22.5%
	オッズ比：4.76（3.24, 7.00）[注2)]	
HIV-1 RNA 量が＜50 copies/mL となった症例数の割合	45.5%	16.7%
	オッズ比：4.49（2.96, 6.83）[注2)]	
CD4 陽性リンパ球数ベースラインからの変化量（/mm³）	124.07	60.93
	63.13（44.28, 81.99）[注2)]	

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

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

	マラビロク＋OBT[注1)] 300mg、1 日 2 回 （n=426）	プラセボ＋OBT[注1)] （n=209）
ベースライン HIV-1 RNA 量		
＜5.0 $\log_{10}$ copies/mL	58.4%	26.0%
≧5.0 $\log_{10}$ copies/mL	34.7%	9.5%
ベースライン CD4 陽性リンパ球数（/mm³）		
＜50	16.5%	2.6%
50 － 100	36.4%	12.0%
101 － 200	56.7%	21.8%
201 － 350	57.8%	21.0%
≧350	72.9%	38.5%
併用した抗 HIV 薬の数[注2)、注3)]		
0	32.7%	2.0%
1	44.5%	7.4%
2	58.2%	31.7%
≧3	62.0%	38.6%

注 1）OBT（最適背景療法）との併用
注 2）治療中断又はウイルス学的効果がなかった場合は治療失敗とした。
注 3）遺伝子型感受性スコアに基づく

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

マラビロク（300mg、1 日 2 回）及び最適背景療法を併用した際にみられた副作用発現頻度は 50.0%（213/426 例）であった。主な副作用は、悪心 12.0%（37/426 例）、下痢 8.7%（51/426 例）、疲労 7.3%（31/426 例）及び頭痛 7.0%（30/426 例）であった。

2）他の抗 HIV 薬による治療歴のある CXCR4 指向性及び CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性 HIV-1 感染患者における成績 [1)]

他の抗 HIV 薬による治療歴のある CXCR4 指向性 HIV-1 感染患者、CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性 HIV-1 感染患者を対象に、マラビロク（300mg、1 日 1 回又は 1 日 2 回）又はプラセボと最適背景療法を併用した多施設共同二重盲検試験（試験 A4001029）を実施した。

その結果、マラビロクは CXCR4 指向性、CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性の HIV-1 感染患者において、HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数に対し、有意な影響を及ぼさないことが確認された。

3）他の抗 HIV 薬による治療歴のない CCR5 指向性 HIV-1 感染患者における成績

他の抗 HIV 薬による治療歴のない CCR5 指向性 HIV-1 感染患者を対象に、マラビロク（300mg、1 日 1 回又は 1 日 2 回）又はエファビレンツと併用薬（ジドブジン 300mg 及びラミブジン 150mg、各 1 日 2 回）を投与した多施設共同二重盲検試験（試験 A4001026）を実施した。高精度指向性検査を用いて CCR5 指向性 HIV-1 感染例を選択した結果、以下の成績が得られた。

他の抗 HIV 薬による治療歴のない CCR5 指向性 HIV-1 感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験における臨床成績（HIV-1 RNA 量が検出限界未満となった症例の割合：高精度指向性検査）

項目	マラビロク投与群（N=311）	エファビレンツ投与群（N=303）	両投与群間の差	
			割合の差	片側 97.5% CI の下限
48 週後				
＜400 copies/mL	73.3%（228）	72.3%（219）	0.6	－6.4
＜50 copies/mL	68.5%（213）	68.3%（207）	－0.2	－7.4
96 週後				
＜400 copies/mL	64.0%（199）	64.4%（195）	－0.4	－7.9
＜50 copies/mL	58.8%（183）	62.7%（190）	－3.9	－11.5

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

他の抗 HIV 薬による治療歴のない CCR5 指向性 HIV-1 感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験における臨床成績注1)（検出限界 50copies/mL 未満：高精度指向性検査）

項目	48 週		96 週	
	マラビロク投与群	エファビレンツ投与群	マラビロク投与群	エファビレンツ投与群
レスポンダー	213 例	216 例	188 例	184 例
ノンレスポンダー	98 例	87 例	123 例	119 例
ウイルス学的な治療失敗	26%	9%	22%	7%
リバウンド	22%	14%	31%	24%
（治療中止例）				
有害事象	13%	49%	15%	40%
不参加	20%	16%	20%	15%
死亡症例	1%	0	2%	2%
その他	11%	9%	11%	13%

注 1）TLOVR（ウイルス学的効果消失までの期間）法による評価

ウイルス学的失敗症例の薬剤耐性及び指向性解析結果（高精度指向性結果による）

治療	治療失敗例での耐性	Tropism Status		
		R5	X4/DM	NA
マラビロク投与群 300mg BID (N=39)	チミジン誘導体関連変異	5.1%	5.1%	0
	M184VI 注1)	25.6%	20.5%	5.1%
	エファビレンツ耐性	0	0	0
エファビレンツ投与群 600mg QD (N=18)	チミジン誘導体関連変異	11.1%	0	0
	M184VI 注1)	27.8%	0	16.7%
	エファビレンツ耐性	38.9%	0	22.2%

DM=dual/mixed，NA=not available，BID=twice daily，QD=once daily
注 1）M184VI：ラミブジン高度耐性変異

(3) 臨床薬理試験

単回投与試験＜外国人データ＞[14)]

外国人健康男性（21～45 歳）24 例を対象にマラビロク 1～1200mg を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した。その結果、有害事象による中止例及び薬剤を減量した例はなく、900mg までの単回経口投与での忍容性は良好であった。最もよく認められた有害事象は無力症と頭痛であり、有害事象の大多数が軽度～中等度であった。臥位血圧及び脈拍数は 900mg までの用量では影響を受けなかった。臨床的に問題となる臨床検査値異常はなく、また 900mg までの単回経口投与では臨床的に問題となる QTc の変化は認められなかった。1200mg 群で認められた体位性低血圧（4/9 例）が、本試験の用量制限有害事象と考えられた。

(4) 探索的試験

＜外国人データ＞[15)]

治療歴がないか又は試験開始前 8 週間の抗 HIV 薬休薬期間をおいた CCR5 指向性 HIV-1 感染患者を対象として、マラビロク単独療法の抗ウイルス活性及び薬物動態/薬力学関係（A4001007 試験）並びに食事及び投与方法（1 日 1 回又は 1 日 2 回）が抗ウイルス活性及び薬物動態/薬力学関係に及ぼす影響（A4001015 試験）

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

を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅱa 相試験を行った。両試験は、試験デザイン及び患者背景が類似しているので、併合解析を行った。
マラビロク（25mg 1 日 1 回、50mg 1 日 2 回、100mg 1 日 1 回及び 1 日 2 回、150mg 1 日 2 回空腹時及び食後、300mg 1 日 1 回及び 1 日 2 回）又はプラセボを二重盲検下で 10 日間反復投与した後、ベースラインから Day11 までの HIV-1 RNA 量の変化を調査した結果、マラビロクの全用量群で、プラセボ群と比べて統計学的に有意なベースラインからの HIV-1 RNA 量の減少が認められ、≧100mg 1 日 1 回のマラビロクでは、ベースラインから Day11 までに≧1.0 $\log_{10}$ copies/mL の HIV-1 RNA 量の平均減少が認められた。ベースラインからの HIV-1 RNA 量の変化量は、マラビロク 150mg 1 日 1 回（空腹時）投与群と 300mg 1 日 1 回（空腹時）投与群で差は認められなかった（差－0.099 $\log_{10}$ copies/mL［90％信頼区間：－0.387，0.188］）。
マラビロクの 10 日間単独療法では、≧200mg/日の用量で、投与開始 10～15 日（中央値）後に≧1.6 $\log_{10}$ copies/mL の HIV-1 RNA 量の最大減少が得られた。抗ウイルス活性は投与頻度や食事の影響を受けなかったことから、第Ⅱb/Ⅲ相臨床プログラムでは、食事制限なしで、1 日 1 回と 1 日 2 回の両投与法を用いて検討を行うべきであるとした。

臨床第Ⅱb/Ⅲ相試験の用量設定は、本用量反応探索試験の抗ウイルス活性、薬物動態/薬力学モデリング、臨床試験シミュレーション、薬物動態、薬物相互作用、非臨床連続継代耐性試験及び 400 例超の患者における最長 4 週間の安全性データベースをもとに決定した。臨床第Ⅰ/Ⅱa 相試験の安全性評価では、用量制限有害事象として起立性低血圧が認められ、1 回投与量が 300mg を超える用量でプラセボより高頻度に発現し、一般に AUC 又は C_{min} よりむしろ C_{max} に時間的に関連していた。これらのデータから、300mg 投与時の曝露量が安全性と有効性の最適バランスを提供すると判断し、以後の試験では 300mg 1 日 1 回及び 300mg 1 日 2 回を選択することにした。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

「(2) 臨床効果」の項参照

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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）

該当資料なし

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

該当資料なし

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

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当物質なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[16)]

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用（*in vitro*）[16)、17)]

CCR5 指向性 HIV-1 初代臨床分離株 43 株においてマラビロクの抗ウイルス活性を評価した結果、マラビロクの IC_{90} 値はウイルスのサブタイプ間で有意な差はなく、その平均値は血清補正後の非結合型濃度として 0.57ng/mL であった。一方、CXCR4 使用ウイルス[注)] に対する抗ウイルス作用は示さなかった。HIV-2 に対するマラビロクの抗ウイルス活性は検討されていない。

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

注）CXCR4 使用ウイルス：CXCR4 指向性又は CCR5/CXCR4 二重指向性ウイルス

2) 耐性

a) *In vitro* 試験[18)]

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

ⅰ) 表現型耐性

マラビロク耐性ウイルスの特徴は、*in vitro* 抗ウイルス作用試験でマラビロクが 100%阻害作用を示さないことであった。表現型耐性の指標として通常用いられる IC_{50} 値は、マラビロクに対する感受性の低下にもかかわらず変動しない場合があり、表現型耐性の判定には有用ではない。

ⅱ) 遺伝子型耐性

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

ⅲ) 交差耐性[19)]

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

b）臨床試験

抗 HIV 薬による治療歴のある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者を対象とした試験（試験 A4001027 及び試験 A4001028）において、スクリーニング期からベースライン時までの間（4～6 週間）で、7.6%の被験者のウイルスの指向性が CCR5 指向性から CXCR4 指向性又は二重/混合指向性へ変化した[19)、20)]。

また、抗 HIV 薬による治療歴のない患者を対象とした試験（試験 A4001026）において、スクリーニング期からベースライン時までの間（4～6 週間）で、3.6%の被験者のウイルスの指向性が CCR5 指向性から CXCR4 指向性又は二重/混合指向性へ変化した。

i）CXCR4 使用ウイルスを伴う治療の失敗[19)、20)]

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

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

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

ii）CCR5 指向性ウイルスを伴う治療の失敗[9)、19)、21)]

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

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

(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

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

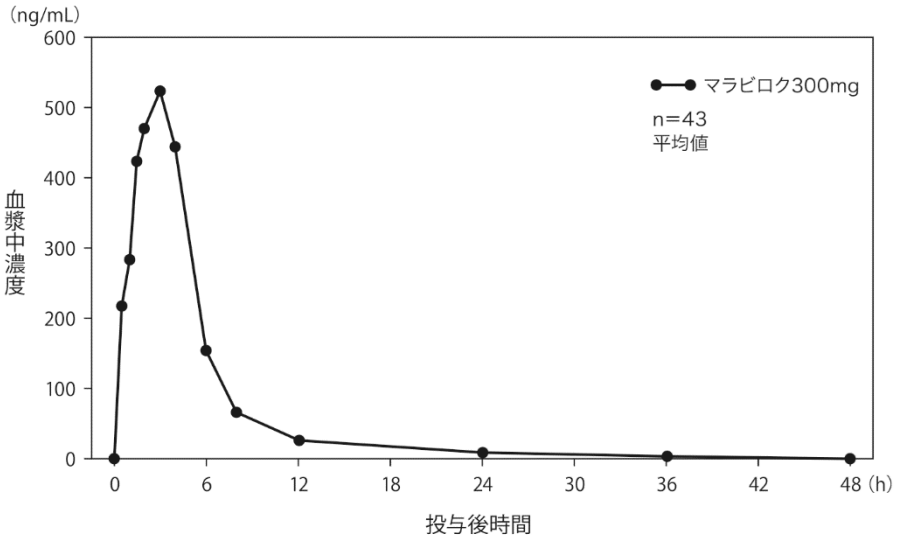
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

＜外国人データ＞

健康成人を対象にマラビロク 300mg を単回経口投与した時、マラビロクは投与後約 0.5～4 時間（中央値では 2 時間）で C_{max} に到達した [22]。

平均血漿中マラビロク濃度の推移（単回投与）



	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL) a)	C_{max} (ng/mL) a)	T_{max} (h) b)	$t_{1/2}$ (h) b)
マラビロク 300mg 単回投与 (n=43)	2720（1470－4740）	638（343－1330）	2.47（0.50－4.00）	10.4（8.51－14.7）

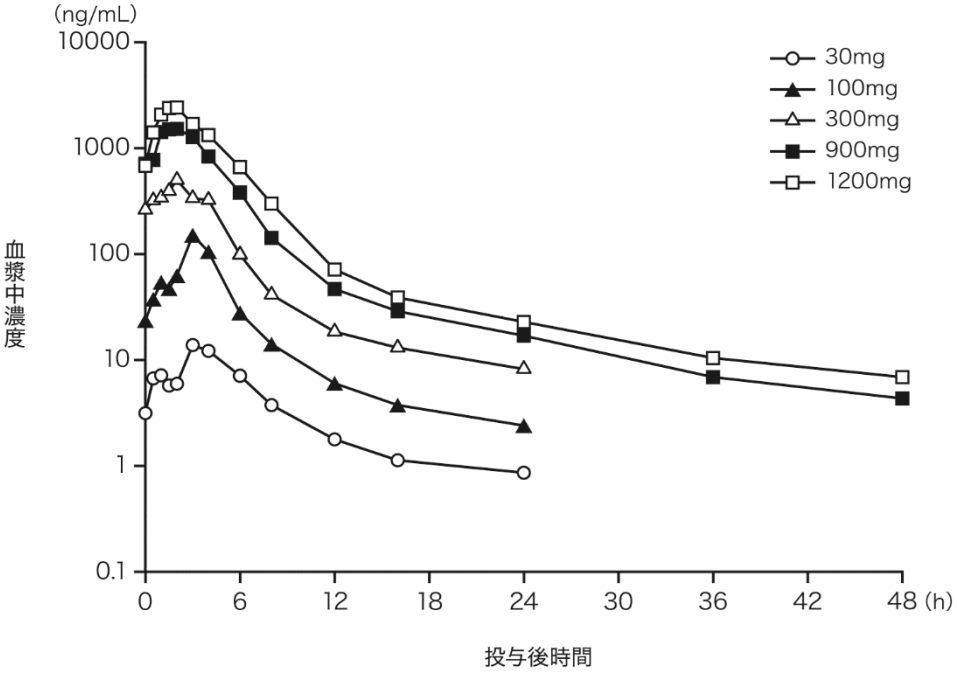
平均値（範囲）

a）幾何平均値、b）算術平均値

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

また、健康成人を対象にマラビロク 1～1200mg を単回経口投与したとき、マラビロクの薬物動態は投与量に比例しなかった[14)]。

平均血漿中マラビロク濃度の推移（単回投与）



対象：健康成人 24 例
方法：マラビロク又はプラセボを無作為化二重盲検法により単回経口投与した。なお、対象は 2 群に分け、マラビロク投与は一方の群では 1、10、100、900mg、もう一方の群では 3、30、300、1200mg と増量した。

＜日本人データ＞
健康成人男性（n=12）に本剤 300mg を空腹時単回経口投与したとき、マラビロクは投与後 1.5～5.0 時間（中央値では 3.0 時間）に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した。C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）の幾何平均値（変数係数%）はそれぞれ 736ng/mL（42%）及び 2763ng・h/mL（29%）であり、終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）の算術平均値（変数係数%）は 13.0 時間（23%）であった。

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

2）反復投与

＜外国人データ＞[23)]

健康成人及び HIV 感染患者にマラビロクを投与した時の定常状態の薬物動態パラメータを下表に示す。

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

	マラビロクの用量	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{12} (ng・h/mL)	C_{min} (ng/mL)
健康成人（第Ⅰ相）	300mg 1 日 2 回	64	888	2908	43.1
無症候性 HIV 感染患者（第Ⅱa 相）	300mg 1 日 2 回	8	618	2550	33.6
治療歴のある HIV 感染患者（第Ⅲ相）注)	300mg 1 日 2 回	94	266	1513	37.2
	150mg 1 日 2 回 (CYP3A4 阻害剤併用)	375	332	2463	101

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

3）腎機能障害患者における薬物動態

＜外国人データ＞

マラビロクの腎クリアランスは、CYP3A4 を阻害する薬剤の非併用時では総クリアランスの約 23%であるが、併用時では約 70%を占める可能性がある。腎機能障害患者における薬物動態のシミュレーション検討結果から、強力な CYP3A4 阻害剤との併用時には、マラビロクの血中濃度が増加するため、投与量を減量する必要がある。

〈単回投与〉

腎機能正常被験者 6 例、重度（Ccr＜30mL/min）腎機能障害患者 6 例、及び週 3 回透析を行っている患者 6 例にマラビロク 300mg 単回投与を行った。AUC_{inf}（変動係数%）は、腎機能正常被験者 1348.4ng・h/mL（61%）、重度腎機能障害患者 4367.7ng・h/mL（52%）、透析患者（透析後投与時）2677.4ng・h/mL（40%）、透析患者（透析前投与時）2805.5ng・h/mL（45%）であった。C_{max}（変動係数%）はそれぞれ、335.6ng/mL（87%）、801.2ng/mL（56%）、576.7ng/mL（51%）、478.5ng/mL（38%）であった。なお、マラビロクの透析クリアランス（変動係数%）は 36.4mL/min（33%）であった。

〈反復投与〉

腎機能正常被験者 6 例にマラビロク 150mg（12 時間毎）とサキナビル 1000mg＋リトナビル 100mg BID の併用、軽度（Ccr＞50～≦80mL/min）腎機能障害患者 6 例にマラビロク 150mg（24 時間毎）とサキナビル 1000mg＋リトナビル 100mg BID の併用、中等度（Ccr≧30～≦50mL/min）腎機能障害患者 6 例にマラビロク 150mg（48 時間毎）とサキナビル 1000mg＋リトナビル 100mg BID の併用にて 7 日間経口投与をしたとき、腎機能正常被験者と比べて軽度腎機能障害患者では AUC_{tau}、C_{max} はそれぞれ 52%、21%上昇し、C_{min} は 43%低下した。また、中等度腎機能障害患者では AUC_{tau} は 16%上昇し、C_{max} 及び C_{min} はそれぞれ 29%、85%低下した。したがって、腎機能障害があり、強力な CYP3A4 阻害剤を投与している患者では、マラビロクの投与量を 150mg QD に調整する必要がある。なお、投与間隔を 24 時間以上とした場合は、投与後 24～48 時間のマラビロクの曝露が不十分になる可能性がある（「Ⅴ. 治療に関する項目　2. 用法及び用量」の項参照）。

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

4）肝機能障害患者における薬物動態

＜外国人データ＞[24)]

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

5）年齢

＜外国人データ＞[25)、26)]

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

6）性別

＜外国人データ＞[25)]

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

7）人種

＜外国人データ＞[25)、27)]

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

（4）中毒域

該当資料なし

（5）食事・併用薬の影響

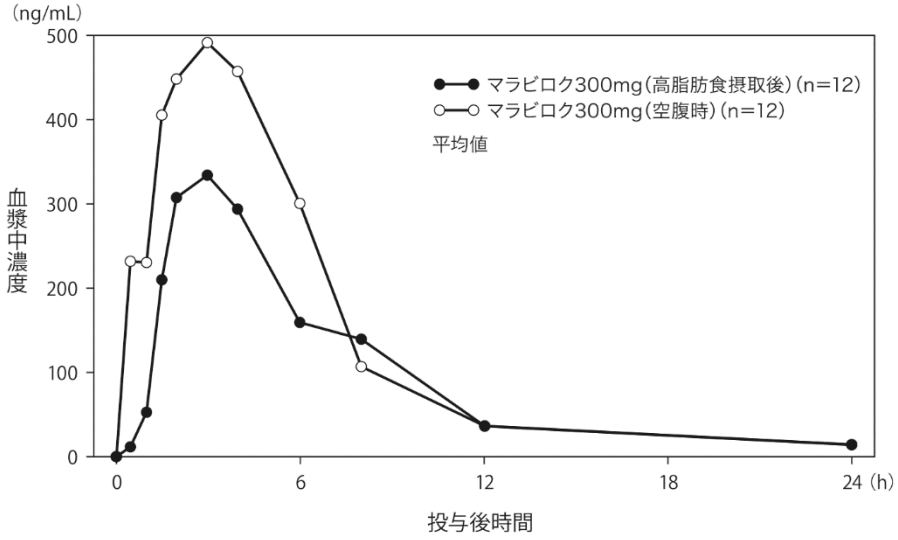
1）食事の影響

＜外国人データ＞[28)]

健康成人を対象にマラビロク 300mg を高脂肪食（朝食）と共に投与したとき、マラビロクの C_{max} 及び AUC は 33%低下した。HIV-1 感染患者を対象とした海外臨床試験（「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床成績」の項参照）では食事制限を設定することなく有効性及び安全性が示されているため、マラビロクは食事の有無にかかわらず定められた用法及び用量を投与することができる（「Ⅴ．治療に関する項目　2．用法及び用量」の項参照）。

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

空腹時及び高脂肪食摂取後における血中マラビロク濃度の推移（単回投与）



	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）[a]	C_{max}（ng/mL）[a]	T_{max}（h）[b]
空腹時（n=12）	3117（2280－4710）	674（345－1350）	3.00（1.50－6.00）
高脂肪食摂取後（n=12）	2084（944－4060）	454（85－1180）	4.00（1.50－8.00）
平均値の比又は差 （90%信頼区間）	67% （57 ～ 78%）	67% （49 ～ 93%）	0.90 （－0.60 ～ 2.40）

平均値（範囲）
a）幾何平均値、b）算術平均値

2）併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　7. 相互作用」の項参照

（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

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

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

＜外国人データ＞[11)]

健康成人にマラビロク 100mg を経口投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは 23%であり、300mg では 33%と推定されている。

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

(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
〈参考〉[11]
健康成人 8 例にマラビロク 30mg を静脈内投与したときのクリアランスは 44.0（L/h）であった。

(6) 分布容積
＜外国人データ＞[11]
健康成人にマラビロク 100mg を投与した時の分布容積は約 194L であった。

(7) 血漿蛋白結合率
＜*In vitro*＞[29]、[30]
マラビロクはヒト血漿蛋白と結合し（約 76%）、アルブミン及び α_1 酸性糖蛋白と中等度の親和性を示す。

3. 吸収
該当資料なし

4. 分布
(1) 血液－脳関門通過性
〈参考：ラット〉[31]
ラット（SD、雄、n=4）にマラビロク 1.3mg/kg を単回静脈内投与後、30μg/min/kg で 75 分間（マラビロクの分布が定常状態に達するのに十分な時間）静脈内に持続投与したところ、静注終了直後のマラビロクの平均血漿中濃度は 196±34（ng/mL）、脳脊髄液中濃度は 9.6±5.2（ng/mL）であった。ラットにおける血漿蛋白結合率が 51%であることから [29]、マラビロクの脳脊髄液中濃度は非結合型血漿中濃度の約 10%であり、中枢神経系への移行は限られていることが示された（表）。
ヒトにおいて、治療用量（300mg 1 日 2 回）投与時の定常状態のトラフ血漿中濃度は 40-55ng/mL であり、ヒトにおける血漿蛋白結合率が 76%、脳脊髄液中濃度が非結合型血漿中濃度の 10%とすると、脳脊髄液中濃度は 1.9-2.6nM と推定される。この値は、CCR5 指向性ウイルスに対するマラビロクの IC_{90} 値 2.0nM に近い値である [32]。よって、マラビロクの中枢神経系への移行は限られているものの、CCR5 指向性 HIV の細胞間伝播を防ぐ薬理学的に意義のある濃度は中枢神経系内に存在するものと思われる。

マラビロク点滴静注終了直後の血漿中及び脳脊髄液中濃度（ラット）

マラビロクの脳脊髄液中濃度（ng/mL）	9.6±5.2
マラビロクの血漿中濃度（ng/mL）	196±34
ラット血漿中の非結合型マラビロクの割合*	0.49
非結合型マラビロクの血漿中濃度（ng/mL）	96±16
脳脊髄液中濃度/非結合型血漿中濃度比	0.10±0.06

＊ラットにおける血漿蛋白結合率 51%に基づく [29]。　　平均値±標準偏差、n=4

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考：ラット、ウサギ〉[33)]

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験において、母体及び胎児の血漿中マラビロク濃度は用量依存的に増加し、マラビロクが胎盤を通過することが示された。

(3) 乳汁への移行性

〈参考：ラット〉[34)]

哺育中（分娩後 12 日目）のラットに、放射性同位元素で標識したマラビロク 100mg/kg を強制単回経口投与したところ、放射能濃度は、投与後 24 時間までの全ての時点で乳汁中のほうが血漿中より高かった。放射能濃度の T_{max} は、血漿中で 1 時間（1.1μg eq./mL）、乳汁中で 1 時間（2.7μg eq./mL）であった。

(4) 髄液への移行性

「（1）血液－脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

〈参考：ラット〉[31)]

雄性の Lister Hooded 系ラットに ^{3}H-マラビロク 3mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の全身組織分布を検討した。全ての組織で投与後速やかに放射能が検出され、投与 5 分後までに大抵の組織で血中と同等か又はそれ以上の放射能濃度が確認された。特に膀胱、前立腺、腎臓、肝臓、精嚢、小腸及び小腸内容物で高い濃度が認められた。組織中濃度は、投与 1 時間後には 1/2～1/13 まで減少したが、脳（血中濃度の約 25%）を除く全ての組織で血中より高濃度であった。その後ほとんどの組織で放射能濃度は減少し、48 時間後までに多くの組織で定量限界未満となった。例外として眼では、マラビロク及びその代謝物のメラニンに対する親和性を反映し、放射能濃度の減少は緩やかであった。組織内放射能の総曝露量においても、脳（AUC 値は血中の約 1/4）を除き高い組織分布が認められた（表）。

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

雄ラット（Lister Hooded 系）に ^{3}H-マラビロク 3mg/kg を
静脈内投与したときの組織内放射能濃度

組織/器官	放射能濃度（μg eq./g）				
	0.1h	1h	6h	24h	48h
脂肪組織	0.402	0.198	0.015	0.008	BLQ
膀胱	38.334	6.955	0.049	0.053	0.013
血液	1.209	0.093	0.005	BLQ	BLQ
脳	0.064	0.026	0.006	BLQ	BLQ
心臓	2.949	0.235	0.014	BLQ	BLQ
腎臓	10.200	1.278	0.082	0.015	0.009
肝臓	8.069	1.045	0.200	0.019	0.009
肺	3.914	1.026	0.066	0.013	0.005
筋肉	2.417	0.382	0.015	BLQ	BLQ
前立腺	21.552	1.713	0.038	0.009	BLQ
精嚢	7.841	3.058	0.058	0.006	0.006
精巣	0.525	0.405	0.229	0.226	0.110
眼	1.012	0.591	0.472	0.498	0.387
大腸	1.461	0.745	4.033	0.095	0.007
大腸内容物	0.909	3.270	66.081	0.569	0.027
小腸	11.769	11.517	0.389	0.023	0.005
小腸内容物	8.652	82.320	3.289	0.073	0.012

各時点　n=1
BLQ：定量限界未満（＜0.001～0.05μg eq./g）

HIV の主な貯蔵部位と考えられる腸管関連リンパ組織（GALT）及びその関連組織への分布を特に検討する目的で、雄性 Long Evans 系ラットに ^{14}C-マラビロク 3mg/kg を単回静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーにより放射能分布を検討したところ、投与 1 時間後及び 4 時間後のリンパ節の放射能濃度は血中濃度の約 7 倍であった。またリンパ管の最終経路である胸管の内容物（リンパ及び chyle）の放射能濃度は、投与 1 時間後においては血中と同等であったが、4 時間後には定量限界未満となった。

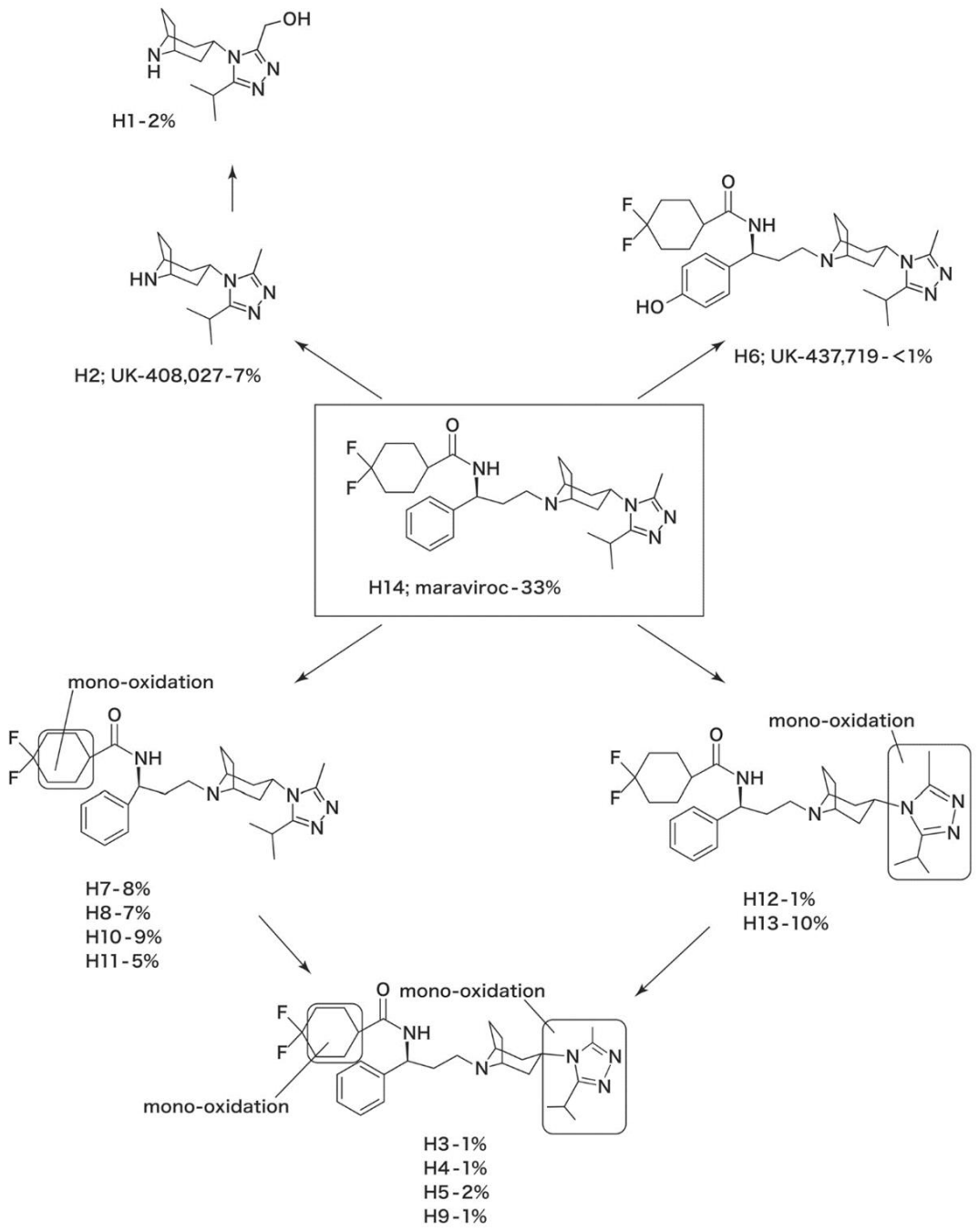
本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはマラビロクとして 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬を併用し、併用薬に応じて適宜増減すること。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。」である。

5. 代謝 [11)、14)、35)]

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにおける試験及びヒト肝ミクロソームと発現酵素系ミクロソームにおける *in vitro* 試験から、マラビロクは主にチトクローム P450 系を介し、HIV-1 に対する効果を持たない代謝物に変換されることが示されている。

マラビロクの代謝経路 [11)]



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

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

In vitro 試験から、マラビロクの主な代謝酵素は CYP3A4 であり、 遺伝的多型を示す CYP2C9、CYP2D6、及び CYP2C19 の代謝への寄与は小さいことが示されている。

(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

＜外国人データ＞[11)、14)、35)]

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

(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

＜外国人データ＞

主に糞中

(2) 排泄率

＜外国人データ＞[11)]

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

(3) 排泄速度

「（2）排泄率」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

マラビロクは P 糖蛋白及び OATP1B1 の基質であり、*in vitro* で P 糖蛋白を阻害する（IC_{50}：183 μM）。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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

（解説）
一般的な注意事項として設定した。
本剤成分に過敏症の既往歴のある場合、再投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられる。よって、これらの薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては禁忌とした。
問診等によってこれらの薬剤に対する過敏症の既往歴を事前に確認し、該当する患者に対しては本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「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注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 健康成人を対象とした臨床試験において、本剤によると疑われるアレルギー症状を伴う肝障害が 1 例報告されている。また、治療歴の有無に関わらず HIV 感染患者を対象とした臨床試験において、肝機能検査値異常の増加や肝障害が報告されたが、グレード 3 及び 4 注) の肝機能検査値異常の増加は認められなかった。本剤投与後に肝炎あるいは全身性アレルギー症状（そう痒性皮疹、好酸球増加、IgE 上昇等）が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注）エイズ臨床試験グループ（ACTG）分類

（解説）
健康成人を対象とした臨床試験において、本剤の投与により、アレルギー症状を伴う肝障害が 1 例報告された。本剤の投与中は、肝機能検査を定期的に行うとともに、全身性アレルギー症状の発現についても十分に観察を行いながら、慎重に投与するよう、注意喚起することとした。
異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈症例概要〉
20 代の白人女性、HIV 陰性。マラビロク 600mg 1 日 1 回投与の安全性と忍容性を検討する試験に参加した健康成人である。試験 1 日目から試験 7 日目までのプラセボ投与期間のあと、本剤を、試験 8 日目から 25 日間、600mg を 1 日 1 回経口投与された。

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

試験 4 日目（プラセボ期）から 4 日間にわたり、咽頭痛及び脱力がみられたが、その他の症状の発現はなくプラセボ期を終了した。本剤投与期の 14 日目（試験 21 日目）に、被験者はインフルエンザ様症状、左僧帽筋の圧痛並びに触知可能な頚部及び顎下リンパ節腫脹が認められた。症状は持続し、17 日目に微熱（37.5℃）が明らかになり、また肝酵素値が異常域に達した。18 日目、高熱（40.1℃）及び発疹及び好酸球増多が発現し、肝酵素のさらなる増加が認められ、本剤の投与は中止された。同日入手した咽頭培養からは化膿レンサ球菌が分離され発熱性外毒素[注 1)]を産生する株であることが明らかになった。その後被験者の症状は肝機能検査値と共に改善を示し、化膿レンサ球菌感染の治療を受け完治した。

注 1：レンサ球菌発熱毒素（A SpeA），SpeB，SpeC，SpeG，SpeJ，streptococcal mitogenic exotoxinZ（SmeZ）

8.2 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
- 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化については全て担当医に報告すること。
- 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
- 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。
- 抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への HIV 感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。
- 抗 HIV 療法が、血液等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
- 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中の全ての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医師に相談すること。

（解説）

本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、次の事項について、患者又は患者に代わる適切な方によく説明し、同意を得た後に使用すること。
- 本剤と他の有効な抗 HIV 薬との併用投与療法は、HIV 感染症に対する根治療法ではない。本剤と他の有効な抗 HIV 薬との併用投与により血中 HIV RNA 量の低下や CD4 リンパ球数の増加が認められた場合でも、その後、HIV 感染症が進行し、日和見感染等のエイズ関連症候群が発症する場合がある。したがって、HIV 感染症の進行、エイズ関連症候群の発症を早期に発見し、適切な対処が出来るよう、患者の身体状況の変化について、全て担当医に報告するように指導すること。
- 決められた用法及び用量を変更又は中止するなど、不適切な使用により本剤耐性 HIV が発現するおそれが高いため、本剤の投与に先立ち、患者に対して必ず医師の指示通りの用法及び用量を守るよう十分に指導することが重要である。
- 本剤の長期投与における有効性、安全性に関する知見が十分に得られていない。
- 効果的なウイルス抑制が HIV 感染リスクを低下させることは、最近の多くの研究により確認されている。一方、これらの研究では、それぞれ限界も指摘されている。本剤を含む抗 HIV 療法により**血中 HIV RNA 量が検出限界以下に減少している場合であっても、患者体液、精液、膣液中の HIV 量とは必ずしも相関しない場合があり[36)]、現時点では、抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への HIV 感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできない。性的接触又は血液等による感染に関する情報については、国内外のガイドラインも参照すること。**
- 本剤は主として肝薬物代謝酵素の CYP3A を阻害し、かつ同酵素により代謝される。したがって、同一代謝経路をもつ薬物を併用すると相互の代謝が影響されることが考えられる。一般薬やサプリメントを含め、服用中の薬剤は全て担当医に報告するように指導すること。

8.3 ウイルスの指向性検査は、有用性が確立された高感度な方法により行うこと。ウイルスの指向性は、患者の治療歴又は保存検体の検査から推測することはできないため、最新の検体で指向性検査を実施すること。［5.1、8.4 参照］

（解説）

本剤の臨床試験全体を通じて、指向性の表現型検査（Trofile™, Monogram Biosciences モノグラムバイオサイエンス社、サンフランシスコ）が、ウイルス指向性の評価に用いられた。この検査法は患者血漿由来のウイルスエンベロープ（gp 160）を増幅し、CD4 と CXCR4 又は CD4 と CCR5 を発現した細胞に偽ウイルス粒子を感染させるものである。どちらの補受容体が使われたかは、これらの細胞内におけるレポーター遺伝子の発現を反映する発光の有無により判定される。

8.4 ウイルスの指向性が変化することがあるため、指向性検査後、直ちに治療を開始すること。［5.1、8.3 参照］

（解説）

第Ⅲ相臨床試験において、投与前のスクリーニング時にCCR5指向性を示した患者1042例のうち、79例（7.6%）は治療開始の時点では指向性が変化していた。このことは、既治療群の患者では、指向性検査から試験薬の投与を受ける前の 4～6 週という短い期間に指向性が変化してしまうということを示している。そのため、指向性検査後、直ちに治療を開始することが治療において重要であるため記載した。

8.5 ウイルス学的効果が認められなかった場合は、指向性検査の結果にかかわらず本剤の継続投与は推奨されない。

（解説）

耐性ウイルス発現を可能な限り回避するためにも、本剤によるウイルス学的効果が認められない場合には投与中止を検討すること。

第Ⅲ相臨床試験において、治療無効の判定に使われた基準を以下に示す。最終被験者が 48 週目に到達し、全ての被験者と治験責任医師に対する盲検が解除されるまでこの基準が用いられた。

- 2 週目の来院時又はそれ以降に、ウイルス量が治療開始前の値［投与開始前、スクリーニング時、無作為割り付け時（Day 1）の 3 つの値の平均値］から 3 倍以上増加（初回測定時から 14 日以内に施行された 2 回目の測定により判定すること）
- 8 週目以降に行われた連続した 2 回の測定でウイルス量の治療開始前の値からの減少が 0.5 $\log_{10}$ 以下（1 回目の測定から 14 日以内に 2 回目の測定を実施すること）
- 治療開始前の値から 2.0 $\log_{10}$ 以上の減少を示した被験者においては、8 週目以降に行われた 2 回の連続した測定でウイルス量の治療開始前の値からの減少が 1.0 $\log_{10}$ 以下（1 回目の測定から 14 日以内に 2 回目の測定を実施すること）
- 2 回の連続した受診でウイルス量 400copies/mL 未満を達成した被験者においては、14 日以内に実施された 2 回の連続した測定でウイルス量の増加幅が 5,000copies/mL 以上

8.6 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。

（解説）
本剤を含む抗HIV薬の他剤併用療法を開始後に、血中HIV RNA量の低下及びCD4リンパ球数の増加に伴い、免疫機能が回復し、日和見感染の症状が再燃あるいは新たに出現することがある。これは、免疫再構築症候群と呼ばれている。免疫再構築症候群は、非結核性抗酸菌症、結核、ニューモシスチス肺炎、クリプトコッカス髄膜炎は、抗HIV療法開始後の比較的早期に発生する。したがって、これらの感染症の治療後に抗HIV療法を開始する場合は、免疫再構築症候群の発生に常に注意する必要がある。

8.7 本剤は、免疫細胞のCCR5コレセプターを阻害することから、感染症発症の危険性を増大させる可能性がある。本剤投与中は、感染症の徴候について十分な観察を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

（解説）
臨床試験において、プラセボ群と比較して感染症の発現率に差は認められなかった。
しかし本剤の作用機序として、免疫細胞のCCR5コレセプターを阻害することから、感染症発症の危険性を増大させる可能性があるため、本剤投与中は、感染症の徴候について十分な観察を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.8 本剤投与に伴う悪性腫瘍の増加は認められていないが、免疫機構に影響を及ぼす可能性があるため、悪性腫瘍発症の危険性が増大するおそれがある。

（解説）
臨床試験において、本剤投与に伴う悪性腫瘍の増加は認められていないが、本剤の作用機序から免疫機構に影響を及ぼす可能性があるため、悪性腫瘍発症の危険性が増大するおそれがある。
本剤投与中は、患者の状態について十分な観察を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.9 めまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者
心筋虚血等をおこすおそれがある。［11.1.1参照］

（解説）
臨床試験において、本剤の副作用として心筋虚血が報告されている（「8. 副作用」の項参照）。心筋虚血の副作用発現リスクが高い患者として、重篤な心疾患又はその既往歴のある患者への投与の際は、本剤投与中は十分に観察を行うよう、注意喚起することとした。

9.1.2 B 型・C 型肝炎の患者
肝機能が悪化するおそれがある。［9.3、11.1.2 参照］

（解説）
臨床試験では、B 型及び（又は）C 型肝炎に同時感染していた患者の数は少なく、これらの患者において肝毒性の発現リスクについての知見は得られていないが、本剤の使用対象は、ほとんど又はまったく治療オプションが残っていないために新たな治療法が不可欠な、治療経験のある HIV-1 感染患者であることから、抗レトロウイルス療法を必要とする B 型・C 型肝炎の患者に対して本剤を投与する際は、患者の状態を十分に観察することが重要と考え注意喚起することとした。

9.1.3 起立性低血圧の既往歴のある患者
起立性低血圧をおこすおそれがある。
9.1.4 降圧作用を有する併用薬の投与を受けている患者
［10.2 参照］

（解説）
血中濃度の上昇に相関して、起立性低血圧が発現することが確認されている。
そのため、既往歴に起立性低血圧のある患者や血圧低下作用を有する薬剤を併用中の患者は、起立性低血圧及び低血圧に関連する症状の発現に十分注意する必要がある。また、めまい等の症状が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止する等適切な処置を行うこと。

(2) 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者
患者の臨床症状等を十分に観察すること。ブーストした本剤とプロテアーゼ阻害剤を併用する時は、本剤の血中濃度が上昇し、起立性低血圧を起こす危険性が高まるおそれがある。特に強力な CYP3A4 阻害作用を有するプロテアーゼ阻害剤と併用する時は注意すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［7.3、9.2.2、16.6.1 参照］

（解説）
本剤の血中濃度上昇に相関して起立性低血圧が発現することが確認されている。重度の腎機能障害患者に強力な CYP3A4 阻害作用を有するプロテアーゼ阻害剤と併用する際、本剤の血中濃度が上昇し、起立性低血圧を起こす危険性が高まる可能性がある。
本剤投与中は、患者の状態について十分な観察を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9.2.2 腎機能障害（Ccr＜80mL/min）のある患者（重度の腎機能障害のある患者を除く）
本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［7.3、9.2.1、16.6.1 参照］

（解説）
腎機能障害を有する患者における本剤の薬物動態試験を実施していない。本剤の腎クリアランスは、CYP3A4 を阻害する薬剤の非併用時では総クリアランスの約 23%であるが、併用時では約 70%を占める可能性がある。そのため、高度の腎機能障害患者においては、本剤の投与時に血中濃度が増加するリスクがあることから注意喚起を行うこととした。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
肝機能が悪化するおそれがある。［9.1.2、11.1.2 参照］

（解説）
臨床試験において、本剤の副作用として肝硬変、肝不全、肝酵素上昇、肝機能検査異常が報告されているため肝機能障害のある患者において注意喚起している（「8. 副作用」の項参照）。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

（解説）
妊婦を対象とした本剤の臨床試験は実施されておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。本剤は、他の抗 HIV 薬と同様に、妊娠中の投与は推奨されない。妊婦における本剤の薬物動態は検討されていない。

〈非臨床試験データ〉[33)、34)]

1）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
雌雄ラット（20 例/群）にマラビロク 0、100、300 及び 1000mg/kg/日を投与し検討している。雌雄ラットへのマラビロク 100、300 及び 1000mg/kg/日の経口投与では、交尾能や受胎能に影響はなかったが、雌で着床前胚損失率の増加からなる軽度の毒性が認められた。（「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目　2. 毒性試験　（3）生殖発生毒性試験」の項参照）

2）胚・胎児発生に関する試験
ラットの試験において、妊娠 Sprague-Dawley 系ラット（20 例/群）にマラビロク 0、100、300 及び 1000mg/kg/日を、妊娠 6 日から 17 日まで経口投与した。
母体及び胎児の血漿中薬物濃度は用量に依存して増加し、本剤の経胎盤移行性が示された。また、1000mg/kg/日群では、摂餌量の減少に伴い、平均体重の減少、平均体重増加及び補正後平均体重増加の抑制で示される軽度の母体毒性が認められている。生殖パラメータ、胚・胎児発生及び発育に対して投与の影響は認められなかった。
ウサギの試験では、妊娠 New-Zealand White ウサギ（20 例/群）にマラビロク 0、30、75 及び 200mg/kg/日を、妊娠 7 日から 19 日まで経口投与した。ラットと同様に、母体及び胎児の血漿中薬物濃度は用量に依存して増加し、本剤の経胎盤移行性が示された。200mg/kg/日群でマラビロク投与に関連すると考えられる死亡が認められた（妊娠 8 日～20 日に 20 例中 6 例が死亡）。その他、関連する一般状態の変化や顕微鏡的所見、生殖パラメータや胎児に対して投与の影響は認められなかった。（「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目　2. 毒性試験　（3）生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁への移行が報告されている。また、HIV 感染女性患者は、乳児の HIV 感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。

（解説）
本剤がヒトの乳汁中へ移行するか否かは検討されていないため不明であるが、ラットでは本剤が乳汁中に移行することが報告されている。また、HIV や HIV 感染細胞が乳汁へ移行し、乳児が感染する可能性があることから、本剤投与中は授乳を中止すること。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　4. 分布　(3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
本剤の小児患者における安全性及び有効性を検討した臨床試験の結果が得られていないため、小児に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
一般に生理機能が低下していることが多い。

（解説）
「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」（平成 4 年 4 月 1 日、薬安第 30 号）に従って設定した。高齢者に投与する際には、注意すること。
海外臨床試験において、65 歳を超える患者はほとんどいなかったため、現在、本剤の薬物動態が高齢患者で異なるかについては不明である。

7. 相互作用

10. 相互作用
本剤は CYP3A4 の基質である。［7.1、16.4.1 参照］

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル硫酸塩 アタザナビル硫酸塩＋リトナビル ロピナビル・リトナビル サキナビル＋リトナビル ダルナビルエタノール付加物＋リトナビル ネルフィナビルメシル酸塩 インジナビル硫酸塩 ホスアンプレナビルカルシウム水和物＋リトナビル ［7.1、16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の用量を 150mg 1 日 2 回に減量すること。	これらのプロテアーゼ阻害剤は CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
HIV プロテアーゼ阻害剤＋非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI） HIV プロテアーゼ阻害剤（tipranavir＋リトナビルを除く）＋エファビレンツ又はエトラビリン ［7.1、16.7.2 参照］		
HIV プロテアーゼ阻害剤（tipranavir＋リトナビルを除く）＋リファブチン ［7.1 参照］		
NNRTI デラビルジンメシル酸塩 ［7.1 参照］		これらの薬剤は CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
抗真菌剤 イトラコナゾール ケトコナゾール ［7.1、16.7.2 参照］		
抗菌剤 クラリスロマイシン テリスロマイシン ［7.1 参照］		
テラプレビル ［7.1、16.7.2 参照］		
nefazodone		
NNRTI エファビレンツ エトラビリン ［7.1、16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、強力な CYP3A4 阻害剤を併用せずにこれらの薬剤を併用投与する場合、本剤の用量を 600mg 1 日 2 回に増量すること。	これらの薬剤は CYP3A4 の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
抗菌剤 リファンピシン ［7.1、16.7.2 参照］		
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン ［7.1 参照］		

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＋エファビレンツ ［7.1、16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が著しく低下して至適水準を下回り、ウイルス学的効果の消失や本剤に対する耐性が生じる可能性があるので、本剤とこれらの薬剤の併用は推奨されない。	これらの薬剤等は CYP3A4 の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が著しく低下するおそれがある。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が著しく低下して至適水準を下回り、ウイルス学的効果の消失や本剤に対する耐性が生じる可能性があるので、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に注意すること。	
降圧作用を有する薬剤 アムロジピン オルメサルタン ビソプロロール等 ［9.1.4 参照］	本剤の血中濃度の上昇に相関して、起立性低血圧が発現することが確認されている。本剤と降圧作用を有する薬剤とを併用した場合に起立性低血圧が発現することを示す試験はないものの、降圧作用を有する薬剤を併用中の患者は、起立性低血圧及び低血圧に関連する症状の発現に十分注意する必要がある。	機序不明

（解説）

本剤は、主に CYP3A4 で代謝される。CYP3A4 の活性に影響を及ぼす薬剤や、CYP3A4 によって代謝される薬剤と併用する際は、薬物動態が変化する可能性があることに注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう注意喚起することとした。

薬物相互作用

1）併用薬がマラビロクの薬物動態に及ぼす影響

＜外国人データ＞

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

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

マラビロクの腎クリアランスは CYP3A4 阻害剤の非併用時では、総クリアランスの約 23％であった[11)]。腎で消失する薬剤とマラビロクの消失が競合する可能性があるが、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤（トリメトプリムは腎カチオン輸送を阻害）及びテノホビル（腎で消失）は、マラビロクの薬物動態に影響を及ぼさなかった[37)]。

併用薬がマラビロクの薬物動態に及ぼす影響 [10)]

併用薬及び用量	例数	マラビロクの用量	マラビロクの薬物動態パラメータの比（併用薬の併用時/非併用時）及び90%信頼区間（影響なし=1.00）		
			C_{max}	AUC_{tau}	C_{min}
CYP3A4 又は、CYP3A4 及び P 糖蛋白を阻害する薬剤					
ケトコナゾール 400mg QD	12	100mg BID	3.38 (2.38, 4.78)	5.00 (3.98, 6.29)	3.75 (3.01, 4.69)
リトナビル 100mg BID	8	100mg BID	1.28 (0.79, 2.09)	2.61 (1.92, 3.56)	4.55 (3.37, 6.13)
サキナビル（ソフトゲルカプセル）/リトナビル 1000mg/100mgBID	11	100mg BID	4.78 (3.41, 6.71)	9.77 (7.87, 12.14)	11.3 (8.96, 14.1)
ロピナビル/リトナビル 400mg/100mg BID	11	300mg BID	1.97 (1.66, 2.34)	3.95 (3.43, 4.56)	9.24 (7.98, 10.7)
アタザナビル 400mg QD	12	300mg BID	2.09 (1.72, 2.55)	3.57 (3.30, 3.87)	4.19 (3.65, 4.80)
アタザナビル/リトナビル 300mg/100mg QD	12	300mg BID	2.67 (2.32, 3.08)	4.88 (4.40, 5.41)	6.67 (5.78, 7.70)
ダルナビル/リトナビル 600mg/100mg BID	12	150mg BID	2.29 (1.46, 3.59)	4.05 (2.94, 5.59)	8.00 (6.35, 10.1)
テラプレビル 750mg TID	14	150mg BID	7.81 (5.92, 10.32)	9.49 (7.94, 11.34)	10.17 (8.73, 11.85)
CYP3A4 又は、CYP3A4 及び P 糖蛋白を誘導する薬剤					
エファビレンツ 600mg QD	12	100mg BID	0.486 (0.377, 0.626)	0.552 (0.492, 0.620)	0.55 (0.43, 0.72)
エトラビリン 200mg BID	14	300mg BID	0.400 (0.282, 0.566)	0.468 (0.381, 0.576)	0.609 (0.525, 0.707)
リファンピシン 600mg QD	12	100mg BID	0.335 (0.260, 0.431)	0.368 (0.328, 0.413)	0.22 (0.17, 0.28)
ネビラピン 200mg BID [注)]（＋ラミブジン 150mg BID、テノホビル 300mg QD）	8	300mg 単回	1.54 (0.94, 2.51)	1.01 (0.65, 1.55)	－
CYP3A4 又は、CYP3A4 及び P 糖蛋白を阻害及び誘導する薬剤					
ロピナビル/リトナビル＋エファビレンツ 400mg/100mg BID＋600mg QD	11	300mg BID	1.25 (1.01, 1.55)	2.53 (2.24, 2.87)	6.29 (4.72, 8.39)
サキナビル（ソフトゲルカプセル）/リトナビル＋エファビレンツ 1000mg/100mg BID＋600mg QD	11	100mg BID	2.26 (1.64, 3.11)	5.00 (4.26, 5.87)	8.42 (6.46, 10.97)
ダルナビル/リトナビル＋エトラビリン 600mg/100mg BID＋200mg BID	10	150mg BID	1.77 (1.20, 2.60)	3.10 (2.57, 3.74)	5.27 (4.51, 6.15)
tipranavir/リトナビル 500mg/200mg BID	12	150mg BID	0.86 (0.61, 1.21)	1.02 (0.850, 1.23)	1.80 (1.55, 2.09)
CYP3A4 又は、CYP3A4 及び P 糖蛋白を阻害及び誘導しない薬剤					
ラルテグラビル 400mg BID	17	300mg BID	0.79 (0.67, 0.94)	0.86 (0.80, 0.92)	0.90 (0.85, 0.96)

注）マラビロク単独療法の試験成績との比較
BID：1 日 2 回、QD：1 日 1 回、TID：1 日 3 回

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

2）マラビロクが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

＜外国人データ＞

マラビロクは *in vitro* で P 糖蛋白を阻害する（IC_{50}：183μM）。しかしながら、*in vivo* において、マラビロクはジゴキシン（P 糖蛋白の基質）の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから、P 糖蛋白の輸送能を阻害又は誘導する可能性は低いものと考えられる。

マラビロクは、*in vitro* では臨床的に意味のある濃度でチトクローム P450（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）の活性を阻害しないため、これらの酵素により代謝される併用薬の代謝を阻害しないと考えられる[35)]。

マラビロクは、ジドブジン（チトクローム P450 以外による代謝及び腎で消失）又はラミブジン（主に腎で消失）の薬物動態に影響を及ぼさなかった[38)]。マラビロクは、ミダゾラム、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）の薬物動態には臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[38)]。また、尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比にも影響はなく、マラビロクは *in vivo* において CYP3A4 を誘導しないことが示唆された[14)]。マラビロクの曝露量が増加した場合にマラビロクが CYP2D6 を阻害する可能性は否定できないが、*in vitro* 試験及び臨床試験成績から併用薬の薬物動態に影響を与える可能性は低いものと考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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など適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **心筋虚血**（0.5%未満）

［9.1.1 参照］

11.1.2 **肝硬変、肝不全、肝酵素上昇、肝機能検査異常**（いずれも 0.5%未満）

［9.1.2、9.3 参照］

11.1.3 **肺炎、食道カンジダ症**（いずれも 0.5%未満）

11.1.4 **胆管癌、骨転移、肝転移、腹膜転移**（いずれも 0.5%未満）

11.1.5 **汎血球減少症、好中球減少症、リンパ節症**（いずれも 0.5%未満）

11.1.6 **幻覚**（0.5%未満）

11.1.7 **脳血管発作、意識消失、てんかん、小発作てんかん、痙攣、顔面神経麻痺、多発ニューロパシー、反射消失**（いずれも 0.5%未満）

11.1.8 **白内障**（0.5%未満）

11.1.9 **呼吸窮迫、気管支痙攣**（いずれも 0.5%未満）

11.1.10 **膵炎、直腸出血**（いずれも 0.5%未満）

11.1.11 **筋炎**（0.5%未満）

11.1.12 **腎不全、多尿**（いずれも 0.5%未満）

11.1.13 **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（0.5%未満）

（解説）

第Ⅲ相臨床試験で発現した副作用に基づいて記載した。

11.1.1 心筋虚血

第Ⅲ相臨床試験において、本剤 1 日 2 回投与群で 1 件の報告があった。

心血管系血栓塞栓性事象は致命的な経過をたどることがあるため、観察を十分に行い、これらが疑われた場合には直ちに休薬又は投与を中止するなど本剤の投与継続の可否を検討し、画像診断等の検査を行うと共に適切な処置を行うこと。

11.1.2 肝硬変、肝不全、肝酵素上昇、肝機能検査異常

第Ⅲ相臨床試験において、肝硬変 1 件、肝不全 1 件、肝酵素上昇 2 件、肝機能検査異常 3 件の報告があった。これらの事象の徴候となるような、全身倦怠感、食欲不振等の症状がみられた場合や、定期的に肝機能検査を行い、AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビンの増加等の臨床検査値異常があらわれた場合には投与継続の可否について慎重に検討し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

〈参考〉

本剤の第 I 相臨床試験では薬剤との関連が疑われた発疹、発熱、好酸球増多を伴った肝障害の症例が報告されている。また、本剤の海外臨床試験において、マラビロクとの関連が疑われ、肝移植に至った肝障害の症例が報告されている。

11.1.3 肺炎、食道カンジダ症

第Ⅲ相臨床試験において、肺炎 1 件、食道カンジダ症 3 件の報告があった。本剤の作用機序として、免疫細胞の CCR5 レセプターを阻害することから、呼吸困難や発熱等の感染症の所見や、臨床検査値異常があらわれた場合には、投与継続の可否について慎重に検討し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

11.1.4 胆管癌、骨転移、肝転移、腹膜転移

第Ⅲ相臨床試験において、胆管癌、骨転移、肝転移、腹膜転移が 1 件報告されている。

既往歴の有無に係わらず、定期的な検査を行うこと。

〈参考〉

臨床試験において、1 件の胆管癌が報告されている。50 代黒人男性は、計 250 日間にわたるマラビロク 1 日 2 回投与を受けたのち、肝臓、骨及び腹膜転移を伴う細胆管癌のため試験中断に至り、治験薬の投与中止から約 5 週間後、肝臓、骨及び腹膜転移を伴う細胆管癌のため死亡した。

この患者は枯葉剤への曝露歴があったが、本剤の作用機序から免疫機構に影響を及ぼす可能性があるため、重大な副作用として記載している。

11.1.5 汎血球減少症、好中球減少症、リンパ節症

第Ⅲ相臨床試験において、汎血球減少症 1 件、好中球減少症 1 件、リンパ節症 3 件の報告があった。定期的に血液検査を行うなど、患者の状態に十分に注意し、貧血症状、出血等の異常が認められた場合には、投与継続の可否について慎重に検討し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

11.1.6 幻覚

第Ⅲ相臨床試験において、幻覚が 1 件報告されている。症状が認められた場合には、投与継続の可否について慎重に検討し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

11.1.7 脳血管発作、意識消失、てんかん、小発作てんかん、痙攣、顔面神経麻痺、多発ニューロパシー、反射消失

第Ⅲ相臨床試験において、脳血管発作 1 件、意識消失 1 件、てんかん 1 件、小発作てんかん 1 件、痙攣 2 件、顔面神経麻痺 1 件、多発ニューロパシー3 件、反射消失 2 件の報告があった。これらの症状が認められた場合には、投与継続の可否について慎重に検討し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

11.1.8 白内障

第Ⅲ相臨床試験において、白内障が 1 件報告されている。
定期的に眼科検診を行うなど、患者の状態に十分注意し、まぶしさやかすみ、視力低下等の異常が認められた場合には、投与継続の可否について慎重に検討し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

11.1.9 呼吸窮迫、気管支痙攣

第Ⅲ相臨床試験において、呼吸窮迫 1 件、気管支痙攣 1 件の報告があった。
息切れや呼吸困難感等の呼吸器症状が認められた場合には、投与継続の可否について慎重に検討し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

11.1.10 膵炎、直腸出血

第Ⅲ相臨床試験において、膵炎 2 件、直腸出血 1 件の報告があった。
膵炎においては、激しい上腹部痛、発熱、悪心、嘔吐等があらわれる。
本剤投与中は、血中アミラーゼ、リパーゼ等の検査値の推移にも注意しながら十分に観察を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与継続の可否について慎重に検討し、絶食、輸液、疼痛管理、感染症等の合併予防など重症度に応じて適切な処置を行うこと。

11.1.11 筋炎

第Ⅲ相臨床試験において、筋炎が 1 件報告されている。
定期的に血液検査を行うなど、患者の状態に十分に注意し、筋肉痛や脱力感等の筋肉の障害や赤褐色尿（ミオグロビン尿）が認められた場合には、本剤の投与継続の可否について慎重に検討し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

11.1.12 腎不全、多尿

第Ⅲ相臨床試験において、腎不全 2 件、多尿 3 件の報告があった。
電解質、尿蛋白等の検査値にも注意し、異常が認められた場合には、本剤の投与継続の可否について慎重に検討し、電解質補正、栄養管理、透析など適切な処置を行うこと。

11.1.13 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）

海外において、本剤発売後に皮膚粘膜眼症候群が報告されている。
自発報告で収集されたことから発現頻度や本剤との関連性は明確ではない。
症状が認められた場合には、投与継続の可否について慎重に検討し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	2%以上	2%未満
血液	貧血	ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少
感染症及び寄生虫症		鼻咽頭炎、耳感染、真菌感染、感染性筋炎、インフルエンザ、ウイルス感染
代謝及び栄養障害		高トリグリセリド血症、高血糖、食欲亢進、食欲減退、インスリン抵抗性糖尿病、多飲症
精神障害	不眠症	異常な夢、うつ病、感情障害、気分循環性障害、失見当識、多幸気分、リビドー減退、気分変動
神経系障害	浮動性めまい、味覚異常、頭痛	錯感覚、傾眠、感覚鈍麻、末梢性ニューロパシー、失神、精神運動亢進、レストレスレッグス症候群、振戦、味覚消失、健忘、記憶障害、異常感覚、副鼻腔炎に伴う頭痛、三叉神経痛
眼障害		眼刺激、眼乾燥、眼痛、弱視、アレルギー性結膜炎
耳及び迷路障害		耳痛、乗物酔い、耳漏、鼓膜充血
心臓障害		第一度房室ブロック、徐脈、頻脈、動悸
血管障害		ほてり、レイノー現象、起立性低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	鼻閉、鼻乾燥、季節性鼻炎、呼吸困難、発声障害、肺気腫、肺障害、咽頭紅斑、咽喉頭不快感、咽喉頭疼痛、咽喉絞扼感、低音性連続性ラ音、上気道うっ血
胃腸障害	便秘、腹痛、消化不良、悪心、鼓腸、嘔吐、下痢	口の錯感覚、口の感覚鈍麻、口唇水疱、口腔内潰瘍形成、口唇のひび割れ、舌痛、歯痛、嚥下障害、おくび、レッチング、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、消化器痛、白色便、異常便、排便痛
肝胆道系障害		肝脾腫大、黄疸
皮膚及び皮下組織障害	発疹	脱毛症、紅斑、体脂肪の再分布／蓄積、ざ瘡、冷汗、湿疹、過角化、爪の障害、爪変色、皮膚灼熱感、皮膚剥脱、皮膚刺激、そう痒症、毛包炎
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛、頚部痛、筋痙縮、四肢痛、筋痛、肋軟骨炎、鼡径部腫瘤、筋緊張、筋骨格痛、ミオパシー
腎及び尿路障害		夜間頻尿、尿失禁、蛋白尿、着色尿、血尿
生殖系及び乳房障害		勃起不全、良性前立腺肥大症、乳房腫瘤、乳房圧痛、不正子宮出血、乳頭痛、骨盤痛
全身障害及び投与局所様態	疲労	無力症、異常感、胸部不快感、胸痛、易刺激性、口渇、脂肪織増加、全身性浮腫、炎症、インフルエンザ様疾患、薬物不耐性、注射部位反応、注射部位硬結、注射部位疼痛
臨床検査		ALT 増加、AST 増加、γ GTP 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中クレアチニン増加、血中鉄減少、血中カリウム減少、血中カリウム増加、ウイルス負荷増加、心電図 QT 延長、体温上昇、体重増加、体重減少
傷害、中毒及び処置合併症		転倒、筋損傷、肋骨骨折

（解説）
第Ⅲ相臨床試験（試験 A4001027、試験 A4001028 及び試験 A4001026）で発現した副作用に基づいて設定した。治療経験患者を対象とした試験で本剤 300mg、1 日 2 回投与と最適背景療法の併用群（n=426）においてプラセボと最適背景療法投与群より高頻度に発現した副作用及び治療未経験患者を対象とした試験で本剤 300mg 1 日 2 回投与群（n=360）において、対照群のエファビレンツ 600mg 1 日 1 回投与群より高頻度に発現した副作用（発現率 1%以上）を記載している。
詳細な情報については「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

第Ⅲ相臨床試験（試験 A4001027 及び試験 A4001028）において、発現した副作用を以下に示す。

器官分類	副作用	マラビロク 1 日 2 回＋OBT（n=426）		プラセボ（OBT）（n=209）	
		n	（%）	n	（%）
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	2	（0.5）	0	
	鼻炎	0		1	（0.5）
	耳感染	1	（0.2）	0	
	皮下組織膿瘍	0		1	（0.5）
	気管支炎	0		2	（1.0）
	上気道感染	1	（0.2）	1	（0.5）
	尿路感染	0		1	（0.5）
	感染性筋炎	1	（0.2）	0	
	胃腸炎	0		1	（0.5）
	アメーバ性大腸炎	0		1	（0.5）
	真菌感染	1	（0.2）	0	
	口腔カンジダ症	0		1	（0.5）
	口腔真菌感染	0		1	（0.5）
	帯状疱疹	0		1	（0.5）
	インフルエンザ	1	（0.2）	0	
	ウイルス感染	1	（0.2）	0	
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	胆管癌	1	（0.2）	0	
	骨転移	1	（0.2）	0	
	肝転移	1	（0.2）	0	
	腹膜転移	1	（0.2）	0	
血液及びリンパ系障害	貧血	3	（0.7）	2	（1.0）
	リンパ節症	2	（0.5）	1	（0.5）
	好中球減少症	1	（0.2）	1	（0.5）
	汎血球減少症	1	（0.2）	0	
代謝及び栄養障害	食欲不振	9	（2.1）	5	（2.4）
	食欲減退	8	（1.9）	4	（1.9）
	食欲亢進	1	（0.2）	0	
	脱水	1	（0.2）	1	（0.5）
	痛風	0		1	（0.5）
	高血糖	2	（0.5）	0	
	高脂血症	0		2	（1.0）
	高トリグリセリド血症	3	（0.7）	0	
	インスリン抵抗性糖尿病	1	（0.2）	0	
	鉄欠乏	0		1	（0.5）
	多飲症	1	（0.2）	0	
精神障害	異常な夢	3	（0.7）	0	
	悪夢	1	（0.2）	1	（0.5）
	睡眠障害	2	（0.5）	2	（1.0）
	不眠症	14	（3.3）	4	（1.9）
	感情障害	1	（0.2）	0	

器官分類	副作用	マラビロク 1日2回＋OBT (n=426)		プラセボ（OBT） (n=209)	
		n	(%)	n	(%)
精神障害	攻撃性	0		1	(0.5)
	激越	1	(0.2)	1	(0.5)
	不安	1	(0.2)	2	(1.0)
	錯乱状態	0		1	(0.5)
	気分循環性障害	1	(0.2)	0	
	うつ病	2	(0.5)	0	
	失見当識	1	(0.2)	0	
	多幸気分	1	(0.2)	0	
	リビドー減退	1	(0.2)	0	
	気分変動	1	(0.2)	0	
神経系障害	浮動性めまい	20	(4.7)	8	(3.8)
	体位性めまい	1	(0.2)	2	(1.0)
	味覚消失	1	(0.2)	0	
	味覚異常	9	(2.1)	2	(1.0)
	傾眠	5	(1.2)	0	
	嗜眠	3	(0.7)	2	(1.0)
	感覚鈍麻	3	(0.7)	1	(0.5)
	顔面神経麻痺	1	(0.2)	0	
	痙攣	1	(0.2)	0	
	振戦	2	(0.5)	0	
	末梢性ニューロパシー	5	(1.2)	1	(0.5)
	多発ニューロパシー	1	(0.2)	0	
	注意力障害	3	(0.7)	3	(1.4)
	異常感覚	1	(0.2)	0	
	錯感覚	7	(1.6)	2	(1.0)
	頭痛	30	(7.0)	21	(10.0)
	失神	4	(0.9)	0	
	意識消失	1	(0.2)	0	
	記憶障害	0		1	(0.5)
	健忘	1	(0.2)	0	
	感覚障害	1	(0.2)	1	(0.5)
	会話障害	1	(0.2)	1	(0.5)
	片頭痛	0		2	(1.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.2)	0	
	精神運動亢進	2	(0.5)	0	
	レストレスレッグス症候群	2	(0.5)	0	
	鎮静	1	(0.2)	1	(0.5)
	坐骨神経痛	2	(0.5)	1	(0.5)
	一過性脳虚血発作	0		1	(0.5)
	三叉神経痛	1	(0.2)	0	
眼障害	弱視	1	(0.2)	0	
	結膜炎	2	(0.5)	2	(1.0)
	アレルギー性結膜炎	1	(0.2)	0	

器官分類	副作用	マラビロク 1日2回＋OBT (n=426)		プラセボ（OBT） (n=209)	
		n	(%)	n	(%)
眼障害	複視	1	(0.2)	1	(0.5)
	眼乾燥	4	(0.9)	1	(0.5)
	眼脂	0		1	(0.5)
	眼刺激	4	(0.9)	0	
	眼痛	2	(0.5)	0	
	眼充血	1	(0.2)	1	(0.5)
	霧視	3	(0.7)	2	(1.0)
	視力低下	0		1	(0.5)
	視覚障害	0		1	(0.5)
耳及び迷路障害	耳痛	1	(0.2)	0	
	乗物酔い	1	(0.2)	0	
	耳漏	1	(0.2)	0	
	耳鳴	1	(0.2)	2	(1.0)
	鼓膜充血	1	(0.2)	0	
	回転性めまい	1	(0.2)	3	(1.4)
心臓障害	第一度房室ブロック	1	(0.2)	0	
	徐脈	1	(0.2)	0	
	心筋虚血	1	(0.2)	0	
	頻脈	1	(0.2)	0	
血管障害	潮紅	2	(0.5)	1	(0.5)
	ほてり	3	(0.7)	1	(0.5)
	高血圧	3	(0.7)	2	(1.0)
	起立性低血圧	2	(0.5)	1	(0.5)
	レイノー現象	1	(0.2)	0	
	血栓性静脈炎	0		1	(0.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻閉	4	(0.9)	0	
	鼻乾燥	1	(0.2)	0	
	季節性鼻炎	1	(0.2)	0	
	鼻出血	1	(0.2)	1	(0.5)
	気管支痙攣	1	(0.2)	0	
	咳嗽	9	(2.1)	1	(0.5)
	咽頭紅斑	1	(0.2)	0	
	咽喉頭不快感	1	(0.2)	0	
	咽喉頭疼痛	1	(0.2)	1	(0.5)
	咽喉絞扼感	1	(0.2)	0	
	発声障害	1	(0.2)	0	
	しゃっくり	0		3	(1.4)
	呼吸困難	3	(0.7)	1	(0.5)
	肺気腫	1	(0.2)	0	
	肺障害	1	(0.2)	0	
	ラ音	0		1	(0.5)
	低音性連続性ラ音	1	(0.2)	0	
	呼吸窮迫	1	(0.2)	0	
	上気道うっ血	1	(0.2)	0	

器官分類	副作用	マラビロク 1日2回＋OBT (n=426)		プラセボ（OBT） (n=209)	
		n	(%)	n	(%)
胃腸障害	口の錯感覚	2	(0.5)	0	
	口の感覚鈍麻	1	(0.2)	0	
	口唇水疱	1	(0.2)	0	
	口腔内潰瘍形成	2	(0.5)	0	
	口唇乾燥	0		1	(0.5)
	口唇のひび割れ	1	(0.2)	0	
	口内乾燥	5	(1.2)	3	(1.4)
	舌痛	1	(0.2)	0	
	歯痛	1	(0.2)	0	
	歯の知覚過敏	1	(0.2)	1	(0.5)
	歯肉炎	0		1	(0.5)
	嚥下障害	1	(0.2)	0	
	嘔吐	17	(4.0)	9	(4.3)
	悪心	50	(11.7)	25	(12.0)
	おくび	1	(0.2)	0	
	レッチング	1	(0.2)	0	
	胃食道逆流性疾患	4	(0.9)	0	
	腹部不快感	2	(0.5)	0	
	胃不快感	0		1	(0.5)
	腹痛	11	(2.6)	3	(1.4)
	上腹部痛	8	(1.9)	5	(2.4)
	消化器痛	1	(0.2)	0	
	腹部圧痛	0		1	(0.5)
	腹部膨満	7	(1.6)	3	(1.4)
	腸憩室	0		1	(0.5)
	鼓腸	10	(2.3)	7	(3.3)
	消化不良	10	(2.3)	2	(1.0)
	腸間膜動脈狭窄	0		1	(0.5)
	下痢	37	(8.7)	26	(12.4)
	便秘	13	(3.1)	3	(1.4)
	異常便	1	(0.2)	0	
	白色便	1	(0.2)	0	
	血便排泄	0		1	(0.5)
	排便痛	1	(0.2)	0	
	膵炎	1	(0.2)	0	
肝胆道系障害	肝細胞融解性肝炎	0		1	(0.5)
	肝硬変	1	(0.2)	0	
	肝不全	1	(0.2)	0	
	肝脾腫大	1	(0.2)	0	
	黄疸	1	(0.2)	0	

器官分類	副作用	マラビロク 1日2回＋OBT (n=426)		プラセボ（OBT） (n=209)	
		n	(%)	n	(%)
皮膚及び皮下組織障害	発疹	24	(5.6)	4	(1.9)
	蕁麻疹	0		1	(0.5)
	そう痒性皮疹	1	(0.2)	1	(0.5)
	そう痒症	7	(1.6)	3	(1.4)
	湿疹	1	(0.2)	0	
	紅斑	4	(0.9)	0	
	後天性リポジストロフィー	3	(0.7)	0	
	ざ瘡	1	(0.2)	0	
	冷汗	1	(0.2)	0	
	寝汗	7	(1.6)	4	(1.9)
	肢端皮膚炎	0		1	(0.5)
	皮膚炎	1	(0.2)	2	(1.0)
	皮膚乾燥	2	(0.5)	2	(1.0)
	滴状乾癬	0		1	(0.5)
	過角化	1	(0.2)	0	
	皮膚灼熱感	1	(0.2)	0	
	皮膚剥脱	1	(0.2)	0	
	皮膚刺激	1	(0.2)	0	
	皮膚小結節	0		1	(0.5)
	皮膚異常臭	0		1	(0.5)
	脂肪組織萎縮症	2	(0.5)	0	
	脂肪肥大症	3	(0.7)	0	
	顔面感覚鈍麻	0		1	(0.5)
	爪変色	0		1	(0.5)
	爪の障害	1	(0.2)	0	
	脱毛症	4	(0.9)	0	
	毛包炎	3	(0.7)	1	(0.5)
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	7	(1.6)	4	(1.9)
	背部痛	7	(1.6)	0	
	骨痛	0		1	(0.5)
	肋軟骨炎	1	(0.2)	0	
	鼡径部腫瘤	1	(0.2)	0	
	筋痙縮	6	(1.4)	2	(1.0)
	筋緊張	1	(0.2)	0	
	筋力低下	0		3	(1.4)
	筋骨格系胸痛	0		1	(0.5)
	筋骨格痛	1	(0.2)	0	
	筋骨格硬直	2	(0.5)	2	(1.0)
	筋痛	2	(0.5)	0	
	ミオパシー	1	(0.2)	0	
	四肢痛	3	(0.7)	1	(0.5)

器官分類	副作用	マラビロク 1日2回＋OBT (n=426)		プラセボ（OBT） (n=209)	
		n	(%)	n	(%)
腎及び尿路障害	腎不全	1	(0.2)	0	
	急性腎不全	0		1	(0.5)
	蛋白尿	2	(0.5)	0	
	着色尿	1	(0.2)	0	
	血尿	1	(0.2)	0	
	排尿困難	1	(0.2)	1	(0.5)
	尿意切迫	0		1	(0.5)
	夜間頻尿	4	(0.9)	0	
	頻尿	3	(0.7)	2	(1.0)
	多尿	3	(0.7)	2	(1.0)
	尿失禁	1	(0.2)	0	
生殖系及び乳房障害	乳頭痛	1	(0.2)	0	
	乳房腫瘤	1	(0.2)	0	
	乳房圧痛	1	(0.2)	0	
	骨盤痛	1	(0.2)	0	
	良性前立腺肥大症	1	(0.2)	0	
	勃起不全	4	(0.9)	0	
	不正子宮出血	1	(0.2)	0	
	会陰痛	0		1	(0.5)
全身障害及び投与局所様態	胸部不快感	1	(0.2)	0	
	脂肪織増加	1	(0.2)	0	
	酩酊感	1	(0.2)	1	(0.5)
	炎症	1	(0.2)	0	
	易刺激性	1	(0.2)	0	
	口渇	1	(0.2)	0	
	インフルエンザ様疾患	1	(0.2)	0	
	異常感	1	(0.2)	0	
	疼痛	3	(0.7)	2	(1.0)
	全身性浮腫	1	(0.2)	0	
	末梢性浮腫	2	(0.5)	2	(1.0)
	無力症	5	(1.2)	1	(0.5)
	疲労	31	(7.3)	15	(7.2)
	倦怠感	1	(0.2)	3	(1.4)
	悪寒	1	(0.2)	2	(1.0)
	発熱	7	(1.6)	6	(2.9)
	熱感	2	(0.5)	1	(0.5)
	薬物不耐性	1	(0.2)	0	
	注射部位硬結	1	(0.2)	0	
	注射部位疼痛	1	(0.2)	0	
	注射部位反応	3	(0.7)	0	

器官分類	副作用	マラビロク 1日2回＋OBT (n=426)		プラセボ（OBT） (n=209)	
		n	（%）	n	（%）
臨床検査	ALT（GPT）増加	5	(1.2)	0	
	AST（GOT）増加	8	(1.9)	0	
	γGTP 増加	6	(1.4)	0	
	肝酵素上昇	3	(0.7)	1	(0.5)
	肝機能検査異常	1	(0.2)	1	(0.5)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.2)	1	(0.5)
	血中アミラーゼ増加	0		2	(1.0)
	血中コレステロール増加	1	(0.2)	0	
	血中トリグリセリド増加	3	(0.7)	1	(0.5)
	血中クレアチン増加	1	(0.2)	1	(0.5)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(0.9)	0	
	血中クレアチニン増加	1	(0.2)	0	
	血中尿酸増加	1	(0.2)	1	(0.5)
	血中ブドウ糖増加	2	(0.5)	1	(0.5)
	血中鉄減少	1	(0.2)	0	
	血中カリウム減少	1	(0.2)	0	
	血中カリウム増加	1	(0.2)	0	
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0		1	(0.5)
	遊離サイロキシン減少	0		1	(0.5)
	ヘマトクリット減少	1	(0.2)	0	
	ヘモグロビン減少	1	(0.2)	0	
	白血球数減少	1	(0.2)	0	
	好中球数減少	1	(0.2)	0	
	血小板数減少	1	(0.2)	0	
	ウイルス負荷増加	2	(0.5)	0	
	心電図 QT 延長	1	(0.2)	0	
	体温上昇	1	(0.2)	0	
	体重減少	6	(1.4)	2	(1.0)
	体重増加	1	(0.2)	0	
傷害、中毒及び処置合併症	転倒	2	(0.5)	0	
	筋損傷	1	(0.2)	0	
	肋骨骨折	1	(0.2)	0	
外科及び内科処置	白内障手術	0		1	(0.5)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

＜参考＞

第Ⅰ相臨床試験では、最高用量 1200mg までの単回投与における安全性について検討した。用量漸増試験において、健康成人男子に Cohort A として 1、10、100、900mg、Cohort B として 3、30、300、1200mg の本剤の投与を行ったところ、1200mg 投与 9 例中 4 例に起立性低血圧が発現し、この事象は C_{max} と一過性に関連して発現していた。なお、起立性低血圧は、対症療法で改善している。また、単回投与試験において 300mg 以下では、起立性低血圧の発現頻度はプラセボ群と同程度であったことから、本剤の用量は 300mg 単回投与時の C_{max} を超えないよう、用量調節が必要となっている。

過量投与の場合は、患者の安全性を考慮し、消化管からの未吸収物質の除去、心電図測定を含む臨床的モニタリング、必要に応じた対症療法などの標準的処置を行うこと。

なお、本剤の血漿タンパク結合率は約 75%程度となっている。また、血液透析による本剤除去の程度は不明である。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌ及びサルにおいて、ヒトに 300mg を 1 日 2 回投与した場合のそれぞれ 6 倍及び 12 倍の血漿中濃度で、QT 間隔の延長が認められた[39)、40)]。

（解説）

本剤は、治療濃度を超える血漿中濃度で、QTc 延長を引き起こす可能性がある hERG カリウムチャネルを遮断する可能性がある。

非臨床試験：*In vitro* 試験において、治療量での C_{max} の約 10 倍である 3μM 又は 155ng/mL 以上の濃度で、ドフェチリドの結合を阻害し、ヒト心臓の hERG チャネルで活性であり、イヌのプルキンエ線維活動電位を延長した。この結果は、イヌ及びサルにおいてそれぞれ 15mg/kg 以上及び 200mg/kg 以上の用量で QTc 間隔を延長させていた毒性試験の結果と一致している。それぞれの血漿中濃度（899 及び 1815ng/mL）は、治療濃度の 6 及び 12 倍の曝露を表している。

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

臨床試験：第Ⅰ相 QTc 試験[41]においてモキシフロキサシン 400mg を陽性対照とし、本剤 100～900mg の単回投与試験を実施した。この試験の結果は、検討した全ての本剤の用量で、プラセボ群との間に臨床的に意味のある差はないことを示した。治療経験のある患者を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験での心電図測定結果は、QTc 間隔延長のベースラインからの平均変化は、各来院日での測定において、全ての投与群について同様であった（マラビロク 1 日 1 回投与群、マラビロク 1 日 2 回投与群及びプラセボ投与群の第 24 週でそれぞれ＋1.7、＋1.3 及び＋2.2msec、並びにマラビロク 1 日 1 回投与群、マラビロク 1 日 2 回投与群及びプラセボ投与群の第 48 週でそれぞれ－0.5、＋0.6 及び＋5.2msec）。本剤の臨床試験の期間中、Torsade de Pointes の事象の報告はなかった。非臨床試験は、高い血漿中濃度でマラビロクが QTc 間隔を延長する可能性があることを示唆していたが、第Ⅱb/Ⅲ相臨床プログラムにおける治療濃度では臨床的に問題となる影響は観察されなかった。

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

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 [39]

試験項目		動物種（数）	投与経路	投与量（mg/kg）	結果
中枢神経系	ペントバルビタール誘発睡眠時間への影響	マウス（20）	経口	1、3、10	影響なし
	運動協調性への影響	マウス（12-20）	経口	1、3、10	影響なし
呼吸・循環器系	動脈血 pH、pO_2、pCO_2への影響	ラット（4）	静注	1	影響なし
	血圧、心拍数への影響				投与 10 分後にわずかだが有意な減少
	血圧、心拍数、心電図への影響	イヌ（4）	経口	0.05、0.15、0.5、1.5	影響なし

(4) その他の薬理試験 [39]

試験項目		動物種（数）	投与経路	投与量（mg/kg）	結果
最大耐量	一般症状・行動	ラット（2）	経口	1000、2000	1000mg/kg : 軽度な影響（流涎、一過性の呼吸数増加及び活動性低下） 2000mg/kg : 立毛、一過性の呼吸数増加及び活動性低下、流涎、呼吸困難
泌尿器系	尿量と尿中電解質排泄への影響	ラット（12）	経口	10、20、60	影響なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [42]

概略の致死量（mg/kg）	経口	静脈内
マウス ♂♀	＞2000	200
ラット ♂♀	＞2000	200

（2）反復投与毒性試験[40)]

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
マウス	2 週間	経口	20、200、1000、2000	200	1000mg/kg/日以上：死亡もしくは瀕死期屠殺（投与 14 日、1000mg/kg/日で♀2/10 匹、2000mg/kg/日で♀3/10 匹）、白血球数増加、盲腸表層上皮の変性 2000mg/kg/日：フィブリノーゲンの増加
	1 ヵ月間	経口	200、500、750	750	特記すべき所見なし
	3 ヵ月間	経口	200、500、750	750	特記すべき所見なし
ラット	1 ヵ月間	経口	100、300、1500	300	1500mg/kg/日：下痢、体重及び摂餌量の減少、ALT、AST、ALP 及び GGT の増加、盲腸及び結腸の拡張、肝細胞の壊死、胆管及び下垂体の空胞化
	6 ヵ月間	経口	30、100、300、900	100	300mg/kg/日以上：ビリルビンの減少、総コレステロール及び HDL コレステロールの増加（♀）、トリグリセリドの減少（♂）、甲状腺ホルモン（T4）の減少及び甲状腺刺激ホルモンの増加（♂）、盲腸の拡張、胆管の空胞化を伴う過形成、甲状腺濾胞細胞の肥大 900mg/kg/日：被毛（泌尿生殖器領域）の汚れ（♀）、体重の減少（♂）、GGT、ALT、総コレステロール及び HDL コレステロールの増加、甲状腺ホルモン（T4）の減少、尿量の増加（♂）、副腎重量の増加（♂）、肝重量の増加（♀）、多核肝細胞、変異細胞巣（♀）
イヌ	2 週間	経口	10、50、250	10	50mg/kg/日以上：嘔吐、皮膚発赤、散瞳、結膜発赤、半眼、瞬膜突出、血圧低下、QTc 間隔の延長
	6 ヵ月間	経口	5、15、40	5	15mg/kg/日以上：嘔吐、瞬膜突出、散瞳、心拍数の増加及び QTc 間隔の延長（投与 1 時間後） 40mg/kg/日：半眼、結膜発赤
サル	1 ヵ月間	経口	100、200、400、800（BID）	100（BID）	200mg/kg/日以上：QTc 間隔の延長（♀） 400mg/kg/日以上：心拍数の減少、QTc 間隔の延長 800mg/kg/日：半眼、自発運動量の低下、虚脱、平衡感覚の喪失、嘔吐、白血球数の増加、血清蛋白の低下、ビリルビン及びクレアチニン並びに AST の軽度上昇、安楽死（投与 2 日、全例）
	9 ヵ月間	経口	30、120、400（BID）	120（BID）	400mg/kg/日：体重の減少（♂）、半眼、自発運動量の低下/行動抑制、虚脱、嘔吐、液状便、赤血球数及びヘモグロビン量並びにヘマトクリット値の低下、トリグリセリドの増加（♂）、心拍数の減少、QTc 間隔の延長、血圧の低下

BID：1 日 2 回投与

(3) 生殖発生毒性試験[33)]

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラット（20 例/群）にマラビロク 0、100、300 及び 1000mg/kg/日を、雄には交配前 29 日から雌の安楽死まで（63～66 日間）、雌には交配前 15 日から妊娠 7 日まで（23～28 日間）経口投与し、受胎能及び着床までの初期胚発生について評価したところ、交尾能や受胎能に影響はなかった。1000mg/kg/日群では、雄で下痢及び平均体重の軽度減少、雌で着床前胚損失率の増加からなる軽度の毒性が認められたことから、雌雄親ラットの無毒性量は300mg/kg/日、雌雄ラットの受胎能に対する無影響量は1000mg/kg と推察された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠 Sprague-Dawley 系ラット（20 例/群）にマラビロク 0、100、300 及び 1000mg/kg/日を、妊娠 6 日から 17 日まで経口投与した。母体及び胎児の血漿中薬物濃度は用量に依存して増加し、本剤の経胎盤移行性が示された。300 及び 1000mg/kg/日群で、用量に依存した流涎の増加が認められた。1000mg/kg/日群では、対照群に比して、摂餌量の減少に伴い、平均体重の減少、平均体重増加及び補正後平均体重増加の抑制で示される軽度の母体毒性が認められた。以上の結果から、ラット母体に対する無毒性量は 300mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 1000mg/kg/日と推察された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠 New-Zealand White ウサギ（20 例/群）にマラビロク 0、30、75 及び 200mg/kg/日を、妊娠 7 日から 19 日まで経口投与した。母体及び胎児の血漿中薬物濃度は用量に依存して増加し、本剤の経胎盤移行性が示された。200mg/kg/日群で投与に関連した死亡が認められた（妊娠 8 日～20 日に 20 例中 6 例が死亡）。200mg/kg/日群では、平均摂餌量の軽度減少が認められた。以上の結果から、ウサギ母体に対する無毒性量は 75mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 200mg/kg/日と推察された。

4) ラット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

妊娠ラット（24 例/群）にマラビロク 0、100、300 及び 1000mg/kg/日を、妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与し、F_0 母動物の妊娠、分娩及び哺育、並びに F_1 出生児の生存、成長、身体的・機能的発達、性成熟及び生殖能に対する影響を評価した。

F_0 母動物において、1000mg/kg/日群で、妊娠中の体重増加抑制及び摂餌量の減少による母体毒性が認められたが、生殖能に対する影響は認められなかった。

F_1 出生児において、1000mg/kg/日群の雄で、離乳期と成熟期の両方で自発運動の軽度亢進が認められたが、雌では認められなかった。以上の結果から、F_0 雌に対する無毒性量は 300mg/kg/日、F_0 生殖能に対する無毒性量は 1000mg/kg/日、F_1 発生毒性に対する無毒性量は 300mg/kg/日と考えられた。

(4) その他の特殊毒性[43)]

1) 遺伝毒性、変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験やヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄での小核試験をはじめとする一連の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験において、マラビロクは変異原性も遺伝毒性も示さなかった。

2) がん原性

トランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間試験及びラットを用いた 24 ヵ月間試験においてマラビロクのがん原性を検討した。マウスでは、ヒトでの最高治療用量（300mg 1 日 2 回）での曝露量（1.275μg・h/mL）の 39 倍（雄）及び 70 倍（雌）に相当する全身曝露量（1500mg/kg/日）で、統計的に有意な腫瘍発生率の上昇は報告されなかった。

一方、ラットでは、500 及び 900mg/kg/日群の雄、900mg/kg/日群の雌で平均体重の減少が認められた。また 900mg/kg/日群で肝臓の適応性変化に関連した甲状腺腫が認められたが、ヒトにおけるがん原性は示されなかった。さらに、ラットを用いた試験では、500mg/kg/日群雌 1 例の胆管腫、900mg/kg/日群雄の胆管癌、皮膚基底細胞腺腫、精巣の Leydig 細胞腺腫、及び副甲状腺腺腫（各腫瘍 2 例ずつ）があったが、いずれも自然発生による偶発的なものと考えられた。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：シーエルセントリ錠 150mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：マラビロク　劇薬

2．有効期間又は使用期限

有効期間：4 年

3．貯法・保存条件

室温保存

4．薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　5．重要な基本的注意とその理由」の項 8.2 参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

（3）調剤時の留意点について

該当しない

5．承認条件等

該当しない

6．包装

60 錠［瓶、バラ］

7．容器の材質

瓶：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

同一成分薬：なし

同　効　薬：侵入阻害剤；なし

9. 国際誕生年月日

2007 年 8 月 6 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造/輸入承認年月日：2008 年 12 月 25 日
承認番号：22000AMX02448

11. 薬価基準収載年月日

2009 年 1 月 16 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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2020 年 9 月 9 日

14. 再審査期間

10 年（2008 年 12 月 25 日～2018 年 12 月 24 日）（満了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販　売　名	HOT 番号（9 桁）	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
シーエルセントリ錠 150mg	118937702	6250034F1025	620009087

17. 保険給付上の注意

本製剤の特殊性にかんがみ、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、患者の秘密の保護に十分配慮すること。

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1） 社内資料：他の抗HIV薬による治療歴のあるCXCR4指向性HIV-1感染患者及びCCR5/CXCR4二重又は混合指向性HIV-1感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験
2） de Roda Husman AM，et al.：Ann Intern Med．1997；127（10）：882（PMID：9382366）
3） Marmor M，et al.：J Acquir Immune Defic Syndr．2001；27（5）：472（PMID：11511825）
4） Schuitemaker H，et al.：J Virol．1991；65（1）：356（PMID：1985204）
5） Shankarappa R，et al.：J Virol．1999；73（12）：10489（PMID：10559367）
6） Zhu T，et al.：Science．1993；261（5125）：1179（PMID：8356453）
7） Brumme ZL，et al.：J Infect Dis．2005；192（3）：466（PMID：15995960）
8） Moyle GJ，et al.：J Infect Dis．2005；191（6）：866（PMID：15717260）
9） 社内資料：治療失敗例におけるCCR5指向性ウイルスの検討
10） 社内資料：薬物相互作用の検討（2008年12月25日承認、CTD2.7.2.2.6）
11） Abel S，et al.：Br J Clin Pharmacol．2008；65（Suppl. 1）：60（PMID：18333867）
12） 社内資料：腎障害患者の体内動態における薬物相互作用の影響
13） 社内資料：他の抗HIV薬による治療歴のあるCCR5指向性HIV-1感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験
14） Abel S，et al.：Br J Clin Pharmacol．2008；65（Suppl. 1）：5（PMID：18333861）
15） 社内資料：用量反応探索試験
16） Dorr P，et al.：Antimicrob Agents Chemother．2005；49（11）：4721（PMID：16251317）
17） 社内資料：HIV-1 初代臨床分離株に対する抗ウイルス活性（2008年12月25日承認、CTD2.6.2.2.1）
18） Westby M，et al.：J Virol．2007；81（5）：2359（PMID：17182681）
19） 社内資料：耐性及び指向性変化のメカニズムの検討（2008年12月25日承認、CTD2.6.2.2）
20） 社内資料：治療失敗例における指向性の検討
21） 社内資料：治療失敗例における感受性の検討
22） 社内資料：健康成人を対象とした単回経口投与試験（2008年12月25日承認、CTD2.7.2.2.2）
23） 社内資料：健康成人及びHIV感染患者の定常状態の薬物動態パラメータ（2008年12月25日承認、CTD2.7.2.2）
24） 社内資料：健康成人及び肝障害患者を対象とした薬物動態試験
25） 社内資料：母集団薬物動態の検討（2008年12月25日承認、CTD2.7.2.1.3）
26） 社内資料：薬物動態に及ぼす年齢の影響（2008年12月25日承認、CTD2.7.2.3.4.1）
27） 社内資料：アジア人及び白人健康成人を対象とした薬物動態試験（2008年12月25日承認、CTD2.7.2.2.4）
28） 社内資料：健康成人及びHIV感染患者を対象とした食事の影響の検討（2008年12月25日承認、CTD2.7.1.2.3）
29） Walker DK，et al.：Drug Metab Dispos．2005；33（4）：587（PMID：15650075）
30） 社内資料：蛋白結合に関する検討（2008年12月25日承認、CTD2.6.4.4.3）
31） Walker DK，et al.：Xenobiotica．2008；38（10）：1330（PMID：18853388）
32） Fadel H，et al.：Drugs Today（Barc）．2007；43（11）：749（PMID：18174962）
33） 社内資料：生殖発生毒性試験
34） 社内資料：乳汁中への移行性
35） Hyland R，et al.：Br J Clin Pharmacol．2008；66（4）：498（PMID：18647303）
36） Kovacs A，et al.：Lancet．2001；358（9293）：1593（PMID：11716886）
37） Abel S，et al.：Br J Clin Pharmacol．2008；65（Suppl. 1）：47（PMID：18333865）
38） Abel S，et al.：Br J Clin Pharmacol．2008；65（Suppl. 1）：19（PMID：18333862）
39） 社内資料：安全性薬理試験（2008年12月25日承認、CTD2.6.2.4）
40） 社内資料：反復投与毒性試験（2008年12月25日承認、CTD2.6.6.3）
41） Davis JD，et al.：Br J Clin Pharmacol．2008；65（Suppl. 1）：68（PMID：18333868）

42）　社内資料：単回投与毒性試験
43）　社内資料：その他の特殊毒性

2. その他の参考文献

特になし

ＸⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は 2007 年 8 月、米国において最初の承認を取得して以来、2010 年 8 月現在、英国をはじめとするヨーロッパ諸国を含む 73 の国と地域で Celsentri 又は、Selzentry の名称で承認を取得している。海外での承認国一覧を表に示す。

海外での承認国一覧（2010 年 8 月現在）

国名	販売名	剤形・含量	承認日
米国	Selzentry	錠剤・150mg、300mg	2007 年 8 月
オーストリア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
ベルギー	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
ブルガリア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
キプロス	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
チェコ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
デンマーク	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
エストニア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
フィンランド	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
フランス	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
ドイツ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
ギリシア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
ハンガリー	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
アイスランド	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
アイルランド	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
イタリア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
ラトビア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
リトアニア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
ルクセンブルグ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
マルタ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
オランダ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
ノルウェー	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
ポーランド	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
ポルトガル	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
ルーマニア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
スロバキア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
スロベニア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
スペイン	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
スウェーデン	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
英国	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
カナダ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
ブラジル	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2007 年 9 月
スイス	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 1 月
オーストラリア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 2 月

国名	販売名	剤形・含量	承認日
アルゼンチン	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 2 月
韓国	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 3 月
コロンビア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 4 月
ペルー	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 4 月
ウルグアイ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 6 月
コスタリカ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 7 月
香港	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 7 月
ドミニカ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 7 月
グアテマラ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 8 月
エルサルバドル	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 8 月：150mg 製剤 2008 年 9 月：300mg 製剤
トーゴ	Celsentri	錠剤・150mg	2008 年 9 月
ケニア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 9 月
ニュージーランド	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 10 月
ボリビア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 10 月
イスラエル	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 11 月
チリ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 11 月
ホンジュラス	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 11 月
マレーシア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 11 月
メキシコ	Selzentry	錠剤・150mg、300mg	2008 年 11 月
コンゴ共和国	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 11 月
台湾	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 12 月
ウガンダ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2008 年 12 月
マダガスカル	Celsentri	錠剤・150mg	2008 年 12 月
日本	Celsentri	錠剤・150mg	2008 年 12 月
中国	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2009 年 1 月
エクアドル	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2009 年 3 月
ニカラグア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2009 年 3 月
クラサオ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2009 年 3 月
アルバニア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2009 年 3 月
クロアチア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2009 年 3 月
アルバ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2009 年 4 月
シンガポール	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2009 年 4 月
フィリピン	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2009 年 5 月
セルビア	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2009 年 8 月
インド	－	錠剤・150mg、300mg	2009 年 11 月
バングラディッシュ	－	錠剤・150mg	2010 年 1 月
オマーン	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2010 年 4 月
バーレーン	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2010 年 5 月
モロッコ	Celsentri	錠剤・150mg、300mg	2010 年 8 月

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

CCR5 指向性 HIV-1 感染症

6. 用法及び用量

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

〔米国における承認状況〕（2020 年 10 月）

（剤形・規格）150-mg blue, oval, film-coated tablets

（効能・効果）SELZENTRY is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of only CCR5-tropic human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adult and pediatric patients weighing at least 2 kg.

Limitations of Use

・SELZENTRY is not recommended in patients with dual/mixed- or CXCR4-tropic HIV-1.

（用法・用量）・SELZENTRY tablets and oral solution are taken twice daily by mouth and may be taken with or without food.

・SELZENTRY must be given in combination with other antiretroviral medications.

・The recommended dosage of SELZENTRY differs based on concomitant medications due to drug interactions.

Recommended Dosage in Adult Patients with Normal Renal Function

Table 1 displays oral dosage of SELZENTRY based on different concomitant medications.

Table 1. Recommended Dosage in Adults

Concomitant Medications	Dosage of SELZENTRY
Potent cytochrome P450 (CYP)3A inhibitors (with or without a potent CYP3A inducer) [a]	150 mg twice daily
Noninteracting concomitant medications [b]	300 mg twice daily
Potent and moderate CYP3A inducers (without a potent CYP3A inhibitor) [c]	600 mg twice daily

a Potent CYP3A inhibitors (with or without a potent CYP3A inducer) including: clarithromycin, cobicistat, elvitegravir/ritonavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, protease inhibitors (except tipranavir/ritonavir), telithromycin.

b Noninteracting concomitant medications include all medications that are not potent CYP3A inhibitors or inducers such as: dolutegravir, enfuvirtide, nevirapine, all nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), raltegravir, and tipranavir/ritonavir.

c Potent and moderate CYP3A inducers (without a potent CYP3A inhibitor) including: carbamazepine, efavirenz, etravirine, phenobarbital, phenytoin, and rifampin.

〔英国における承認状況〕（2021 年 1 月）

（剤形・規格）Each film-coated tablet contains 150mg of maraviroc.

（効能・効果）CELSENTRI, in combination with other antiretroviral medicinal products, is indicated for treatment-experienced adults, adolescents and children of 2 years of age, and older and weighing at least 10 kg infected with only CCR5-tropic HIV-1 detectable.

（用法・用量）Adults

The recommended dose of CELSENTRI is 150 mg (with potent CYP3A inhibitor with or without a potent CYP3A inducer), 300 mg (without potent CYP3A inhibitors or inducers) or 600 mg twice daily (with potent CYP3A inducer without a potent CYP3A inhibitor) depending on interactions with concomitant antiretroviral therapy and other medicinal products.

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA やオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9. 6 授乳婦

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

出典	記載内容
米国の添付文書 （2020 年 10 月）	**8.1 Pregnancy** <u>Risk Summary</u> Limited data on the use of SELZENTRY during pregnancy from the APR and case reports are not sufficient to inform a drug-associated risk of birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with maraviroc. During organogenesis in the rat and rabbit, systemic exposures (AUC) to maraviroc were approximately 20 times (rats) and 5 times (rabbits) the exposure in humans at the recommended 300-mg twice-daily dose. In the rat pre- and post-natal development study, maternal systemic exposure (AUC) to maraviroc was approximately 14 times the exposure in humans at the recommended 300-mg twice-daily dose. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. **8.2 Lactation** <u>Risk Summary</u> The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1-infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. There are no data on the presence of maraviroc in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. When administered to lactating rats, maraviroc was present in milk. Because of the potential for (1) HIV transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) serious adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving SELZENTRY.

出典	記載内容
オーストラリア分類 （An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy） （2022 年 8 月*）	B1： 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 have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

*確認した年月

（2）小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2020 年 10 月）	**8.4 Pediatric Use** The safety and efficacy of SELZENTRY have been established in pediatric patients aged from birth to less than 18 years. The use of SELZENTRY in pediatric patients was supported by pharmacokinetic and safety data described below and by previous demonstration of efficacy in adult patients. *HIV-1–Infected Pediatric Patients Aged 2 to Less Than 18 Years:* The safety, pharmacokinetic profile, and antiviral activity of SELZENTRY were evaluated in treatment-experienced, CCR5-tropic, HIV-1–infected pediatric subjects aged 2 to less than 18 years weighing at least 10 kg in an open-label, multicenter clinical trial, A4001031. Pharmacokinetics were evaluated in a total of 98 pediatric subjects: 85 subjects received SELZENTRY and concomitant medications that included potent CYP3A inhibitors with or without potent CYP3A inducers, 10 subjects received SELZENTRY and noninteracting medications (not containing potent CYP3A inhibitors or potent CYP3A inducers), and three subjects received SELZENTRY and medications that included potent CYP3A inducers without potent CYP3A inhibitors. *HIV-1–Infected Pediatric Patients Aged Older Than 6 Weeks to Less Than 2 Years:* No clinical trials have been conducted in children aged older than 6 weeks to less than 2 years. Dosing recommendations for SELZENTRY in this population when concomitantly receiving noninteracting medications are based on population pharmacokinetic modeling and simulation only. *HIV-1–Infected Neonates Aged from Birth to 6 Weeks:* The recommendation of SELZENTRY for the treatment of HIV-1 infection in this pediatric population is based on safety and pharmacokinetic data obtained from clinical trial IMPAACT P2007. In IMPAACT P2007, the safety and

出典	記載内容
	pharmacokinetic profiles of SELZENTRY were evaluated in full-term HIV-1–exposed neonates (born to HIV-1–infected mothers) aged from birth through 6 weeks. Pharmacokinetics were evaluated in 38 of 47 enrolled neonates who received SELZENTRY as a single dose (n = 13) or multiple doses (n = 25) up to 6 weeks of age concomitantly with other antiretrovirals (mostly zidovudine and/or nevirapine) with or without maternal exposure to efavirenz. HIV-1 status was assessed by nucleic acid test at birth, Week 6, and Week 16; all 47 enrolled neonates were HIV-1 negative at completion of the study. There are insufficient data to make dosing recommendations for use of SELZENTRY in pediatric patients concomitantly receiving potent CYP3A inhibitors and weighing less than 10 kg, or in any pediatric patients concomitantly receiving potent CYP3A inducers without a potent CYP3A inhibitor. SELZENTRY is not recommended in pre-term neonates or in pediatric patients weighing less than 2 kg.
英国の SPC （2021 年 1 月）	**4.2 Posology and method of administration** *Children from 2 years of age and weighing at least 10kg* The recommended dose of CELSENTRI should be based on body weight (kg) and should not exceed the recommended adult dose. If a child is unable to reliably swallow CELSENTRI tablets, the oral solution (20 mg per mL) should be prescribed (refer to Summary of Product Characteristics for CELSENTRI oral solution). The recommended dose of CELSENTRI differs depending on interactions with concomitant antiretroviral therapy andother medicinal products. Refer to section 4.5 for corresponding adult dosage.

ＸⅢ．備考

その他の関連資料

特になし

＜資料請求・問い合わせ先＞
グラクソ・スミスクライン株式会社
ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス
TEL：0120-066-525（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-128-525（24時間受付）

製造販売元
ヴィーブヘルスケア株式会社
〒107-0052　東京都港区赤坂1－8－1

販売元
グラクソ・スミスクライン株式会社
〒107-0052　東京都港区赤坂1－8－1

CLXTIF01-D2209D
改訂年月2022年9月