

医療事故後の HIV 感染防止のための予防服用マニュアル

国立国際医療センター病院 エイズ治療・研究開発センター

(2007 年 7 月：改訂版)

このマニュアルは、2003 年 9 月に改訂された「針刺し事故後の HIV 感染防止のための予防服用マニュアル」を改訂したものです。

このマニュアル (改訂版) には、以下の項目が含まれています。

職業的暴露を受けた医療従事者用チャート	2 ページ
針刺し・切創チャート	3 ページ
粘膜・皮膚チャート	4 ページ
予防内服決定チャート	5 ページ
責任者用チェックリスト例 (ツルバダ)	10 ページ
責任者用チェックリスト例 (ツルバダ+カレトラ)	11 ページ
本人用例：服用のための説明文書と同意書 (ツルバダ)	12 ページ
本人用例：服用のための説明文書と同意書 (ツルバダ+カレトラ)	14 ページ
医療事故後の初期フローチャート	17 ページ
使用薬剤の添付文書情報からの抜粋	18 ページ

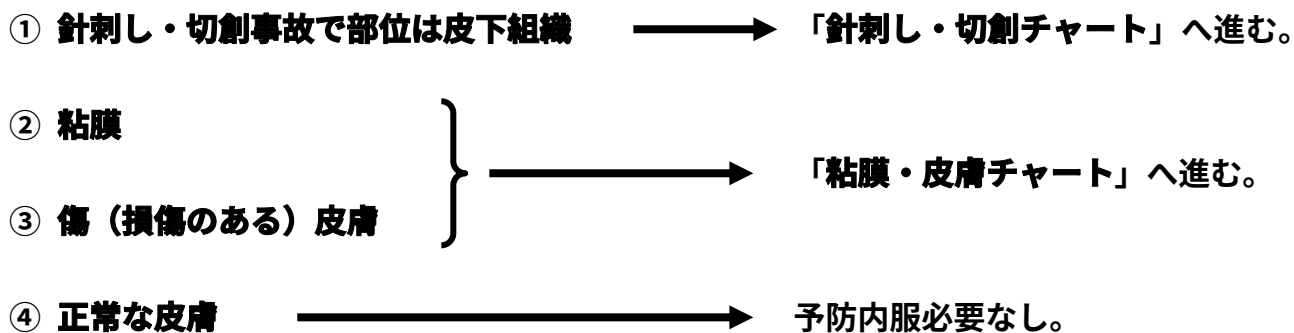
「CDC MMWR Recommendations and Reports September 30, 2005 / Vol 54 / No. RR-9 Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis の日本語意訳 (要約)」は別ファイルにしております。

注：

治療薬の選択に関しては、米国 DHHS より 2006 年 10 月 10 日に「Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents - July 14, 2003」が出されています。必要時はこちらも参照してください (<http://www.aidsinfo.nih.gov/>)。

職業的暴露を受けた医療従事者用チャート

質問 暴露した部位は何処ですか？



針刺し・切創チャート

☐ = チェック欄 (☐ にチェックを入れ、確認しながら進んでください。)

☐ このチャートは「針刺し・切創事故」を起こした場合の早見指針です。

☐ 「暴露源の状態」を以下のどれかに区別してください。

①暴露源患者の HIV 抗体陽性が確認されている。

→→→この場合は以下の class 1, class 2 に区別してください。

class 1 : 「無症候性 HIV 感染症者」や「血中 HIV RNA 量が 1500 コピー/ml 未満」

class 2 : 「AIDS 発症者」や「急性感染者」や「血中 HIV RNA 量が高値」

②暴露源患者の HIV 抗体の状態が不明または未確定。

③暴露源検体の由来患者が不明（誰の検体か分からない）。

④暴露源患者の HIV 抗体陰性が確認されている。

☐ 「暴露の軽傷、重傷」を区別してください。

暴露が軽傷とは、以下などの例である。

- 非中空針による浅い傷

暴露が重傷とは、以下などの例である。

- 太い中空針による針刺し
- 肉眼で血液付着が確認できる針・器具による針刺し・切創
- 血管に刺入された針による針刺し
- 深い針刺し

☐ 「暴露源の状態」と「暴露の軽傷、重傷」で以下の表 1 に従い判断してください。

表 1 経皮的 HIV 暴露時の感染予防

	軽傷	重傷
HIV 感染者 (class 1)	基本治療 を勧める。	拡大治療 を勧める。
HIV 感染者 (class 2)	拡大治療 を勧める。	
暴露源患者の HIV 抗体不明	通常予防内服は不必要。しかし HIV 陽性患者由来が考えられえる場合には 基本治療 を考慮する。 HIV 陰性が判明したら中止。	
暴露源患者 が不明	通常予防内服は不必要。しかし HIV 陽性患者由来が考えられえる場合には 基本治療 を考慮する。	
HIV 抗体陰性	予防不要。	

予防内服が勧められた (recommend)、考慮された (consider) 場合には、さらに先の「予防内服薬決定チャート」へ進んでください。

粘膜・皮膚チャート

☐ = チェック欄 (☐ にチェックを入れ、確認しながら進んでください。)

- ☐ このチャートは「粘膜または損傷した皮膚への暴露」を起こした場合の早見指針です。
- ☐ 皮膚暴露に関しては、正常ではない皮膚（皮膚炎、擦過傷、開放創など）への暴露の場合のみ、予防内服の検討が必要であり、フォローアップが必要です。
- ☐ 「暴露源の状態」を以下のどれかに区別してください。
 - ① 暴露源患者の HIV 抗体陽性が確認されている。
 - この場合は以下の class 1, class 2 に区別してください。
 - class 1: 「無症候性 HIV 感染者」や「血中 HIV RNA 量が 1500 ㎖⁻¹/ml 未満」
 - class 2: 「AIDS 発症者」や「急性感染者」や「血中 HIV RNA 量が高値」
 - ② 暴露源患者の HIV 抗体の状態が不明または未確定。
 - ③ 暴露源検体の由来患者が不明（誰の検体かわからない）。
 - ④ 暴露源患者の HIV 抗体陰性が確認されている。
- ☐ 「暴露検体量の少量、多量」を区別してください。
 - 暴露検体量が少量とは、以下などの例である。
 - 2～3 滴の体液
 - 暴露検体量が多量とは、以下などの例である。
 - 噴き出した体液
- ☐ 「暴露源の状態」と「暴露検体量の少量、多量」で以下の表 2 に従い判断してください。

表 2 粘膜および正常でない皮膚への HIV 暴露時の感染予防

	少量	多量
HIV 感染者 (class 1)	基本治療 を考慮する。	基本治療 を勧める。
HIV 感染者 (class 2)	基本治療 を勧める。	拡大治療 を勧める
暴露源患者の HIV 抗体不明	通常予防内服は不必要。しかし HIV 陽性患者由来が考えられえる場合には 基本治療 を考慮する。 HIV 陰性が判明したら中止。	
暴露源患者 が不明	通常予防内服は不必要。しかし HIV 陽性患者由来が考えられえる場合には 基本治療 を考慮する。	
HIV 抗体陰性	予防不要。	

予防内服が勧められた (recommend)、考慮された (consider) 場合には、さらに先の「予防内服薬決定チャート」へ進んでください。

予防内服薬決定チャート

☐ = チェック欄 (☐ にチェックを入れ、確認しながら進んでください。)

☐ このチャートは「針刺し・切創チャート」または「粘膜・皮膚チャート」で予防内服を勧められた、または考慮された場合の早見指針です。

☐ 皮膚暴露に関しては、正常ではない皮膚（皮膚炎、擦過傷、開放創など）への暴露の場合のみ、予防内服の検討が必要であり、フォローアップが必要です。

☐ **基本治療**を勧められた、または考慮された場合*****

基本治療は核酸系逆転写酵素阻害剤を 2 種類併用します。

以前の選択は AZT/3TC または d4T/3TC でした。しかし最近のガイドライン（米国 DHHS 06 年 10 月）で推奨される 2 剤の組み合わせは以下の組み合わせです。

AZT/3TC（レトロビル+エピビルまたはコンビビル）

TDF/FTC（ツルバダ）または TDF/3TC（ビリアード+エピビル）

AZT/3TC（レトロビル+エピビルまたはコンビビル）の内服は吐き気・全身倦怠感が強く、内服継続は難しい場合もあります。下記の条件に問題がなければ、**TDF/FTC（ツルバダ）または TDF/3TC（ビリアード+エピビル）**の選択が良いと考えられます。

TDF/FTC（ツルバダ）または TDF/3TC（ビリアード+エピビル）において注意すべき条件は、1 つは暴露をうけた医療者の B 型肝炎の有無です。TDF（ビリアード）、FTC（エムトリバ）、3TC（エピビル）には抗 B 型肝炎ウイルス効果があります。しかし、B 型肝炎治療において TDF（ビリアード）、FTC（エムトリバ）、3TC（エピビル）の使用方法はまだ不確定です。

HBs 抗体が陽性である職業的暴露者ではこれらの薬剤は使用可能です。慢性 B 型肝炎や急性 B 型肝炎や B 型肝炎ウイルス肝硬変の職業的暴露者では、これらの薬剤の使用は専門家と十分な相談が必要と考えられます。

但しこの問題は AZT/3TC（レトロビル+エピビルまたはコンビビル）の組み合わせにおいても存在します。3TC に抗 B 型肝炎ウイルス効果があるためです。

他の問題は TDF による腎障害の問題です。通常の腎機能の方々では問題にはならないと考えられますが、既に腎機能低下が存在する場合には、TDF により腎機能障害が出現する可能性があります。職業的暴露前に腎機能低下や糖尿病が考慮される場合には専門家と十分な相談が必要と考えられます。

2 剤の薬剤選択については以下の結論になります。

検討事項 1

活動性 B 型肝炎 (慢性 B 型肝炎や急性 B 型肝炎や B 型肝炎ウイルス肝硬変) に関して。

☐ 活動性 B 型肝炎が存在しない。

→→→TDF/FTC (ツルバダ) または TDF/3TC (ビリアード+エビビル) を選択。

☐ 活動性 B 型肝炎が存在する。

→→→速やかに専門家に相談してください。

検討事項 2

腎機能低下や糖尿病が考慮されるか否かに関して。

☐ 腎機能低下や糖尿病が存在しない。

→→→TDF/FTC (ツルバダ) または TDF/3TC (ビリアード+エビビル) を選択。

☐ 腎機能低下や糖尿病が存在する。

→→→速やかに専門家に相談してください。

検討事項 3

☐ 暴露源患者の HIV ウイルスの抗 HIV 薬に対する耐性や予想される副作用などを考慮し、専門家からのアドバイスを受けた上で、自己決定してください。

☐ 妊婦に対する安全性は不明です。

☐ 内服開始は可及的速やかに (できれば2時間以内に) 開始してください。24～36 時間以後では効果が減弱します。

☐ 4 週間の内服を目指してください。

注:3TC (エビビル) と、FTC (エムトリバ) は、職業的暴露予防の観点からは、ほぼ同様の薬剤と考えられます。

□ 拡大治療を勧められた、または考慮された場合*****

拡大治療は核酸系逆転写酵素阻害剤を 2 種類（=**基本治療**）にプロテアーゼ阻害剤を追加します。

以前の選択、AZT/3TC+NfV（ビラセプト）または d4T/3TC+NfV（ビラセプト）でした。しかし最近のガイドライン（米国 DHHS 06 年 10 月）で推奨される 3 剤の組み合わせは以下の組み合わせです。

LPVrtv（カレトラ錠）+上記 2 剤

ATV（レイアタツ）+RTV（ノービア）+上記 2 剤

FPV（レクシヴァ）+RTV（ノービア）+上記 2 剤

EFV（ストックリン）+上記 2 剤

注：EFV（ストックリン）は非核酸系逆転写酵素阻害剤に属します。職業的暴露において選択される場合は稀だと考えられます。

薬剤の抗 HIV 効果、室温保存の可能性、食事と無関係に内服可能であるかどうか、を考慮する **LPVrtv（カレトラ錠）+上記 2 剤**とが良いと考えられます。

3 剤の薬剤選択については以下の結論になります。

LPVrtv（カレトラ錠）+TDF/FTC（ツルバダ）

LPVrtv（カレトラ錠）+TDF/3TC（ビリアード+エピビル）

LPVrtv（カレトラ錠）は lopinavir と ritonavir（ノービア）を含みます。Lopinavir と ritonavir（ノービア）は肝臓で代謝される薬剤です。複数の肝酵素が関与していますが、CYP3A4 が代表的な酵素と考えられています。特に ritonavir（ノービア）は CYP3A4 を強力に阻害する作用があります。臨床で使用される薬剤の多くが肝臓で代謝される薬剤です。肝臓で代謝される薬剤は、LPVrtv（カレトラ錠）を併用することにより、効果が増加するまたは効果が長引く可能性があります。注意すべき併用薬は添付文書より以下に列挙してあります。既に、内服薬を使用している職業的暴露者では専門家と相談してください。

LPVrtv（カレトラ錠）には上記 2 剤を併用します。上記 2 剤での検討事項は上記同様に問題となります。

検討事項 1

活動性 B 型肝炎（慢性 B 型肝炎や急性 B 型肝炎や B 型肝炎ウイルス肝硬変）に関して。

□ 活動性 B 型肝炎が存在しない。

→→→**LPVrtv（カレトラ錠）+TDF/FTC（ツルバダ）**を選択、

または、

LPVrtv（カレトラ錠）+TDF/3TC（ビリアード+エピビル）を選択。

□ 活動性 B 型肝炎が存在する。

→→→速やかに専門家に相談してください。

検討事項 2

腎機能低下や糖尿病が考慮されるか否かに関して。

□ 腎機能低下や糖尿病が存在しない。

→→→LPVrtv（カレトラ錠）+TDF/FTC（ツルバダ）を選択、

または、

LPVrtv（カレトラ錠）+TDF/3TC（ビリアード+エピビル）を選択。

☐ 腎機能低下や糖尿病が存在する。

→→→速やかに専門家に相談してください。

検討事項 3

既に常用する内服薬があるか否かに関して。

☐ 常用する内服薬が存在しない。

→→→LPVrtv（カレトラ錠）+TDF/FTC（ツルバダ）を選択、

または、

LPVrtv（カレトラ錠）+TDF/3TC（ビリアード+エピビル）を選択。

☐ 常用する内服薬が存在する。

→→→速やかに専門家に相談してください。

検討事項 4

☐ 暴露源患者の HIV ウィルの抗 HIV 薬に対する耐性や予想される副作用などを考慮し、専門家からのアドバイスを受けた上で、自己決定してください。

☐ 妊婦に対する安全性は不明です。

☐ 内服開始は可及的速やかに（できれば 2 時間以内に）開始してください。24～36 時間以後では効果が減弱します。

☐ 4 週間の内服を目指してください。

注：3TC（エピビル）と、FTC（エムトリバ）は、職業的暴露予防の観点からは、ほぼ同様の薬剤と考えられます。

参考資料

① 基本治療 (TDF/FTC (ツルバダ) または TDF/3TC (ビリアード+エピビル)) の服用方法は以下の通りです。

- TDF/FTC（ツルバダ） 1 日 1 回 1 錠。食事は無関係。
剤型は 1 錠ですがこの中に 2 剤が含まれています。
- TDF（ビリアード）+3TC（エピビル）
 - ◆ TDF（ビリアード）は 1 日 1 回 1 錠、食事は無関係。
 - ◆ 3TC（エピビル）は 300mg の剤型と 150mg の剤型があります。1 日の総量として 300mg が必要です。300mg の剤型では 1 日 1 回 1 錠、食事は無関係です。150mg の剤型では 1 日 2 回、1 回 1 錠、食事は無関係です。

② 拡大治療 (LPVrtv(カレトラ錠)+TDF/FTC (ツルバダ)) の服用方法は以下の通りです。

- LPVrtv (カレトラ)
- TDF/FTC (ツルバダ)

1日2回、1回2錠。1日の総量として4錠。食事は無関係。

1日1回1錠。食事は無関係。

剤型は1錠ですがこの中に2剤が含まれています。

責任者用チェックリスト例

基本治療：TDF/FTC（ツルバダ）内服の場合

1. ガイドラインについて

CDC MMWR Recommendations and Reports September 30, 2005 / Vol 54 / No. RR-9 Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis の日本語意訳 (要約)

およびその日本語意訳 (別ファイル) を読みましたか？

2. 検査について

可能な限り早期に HIV 抗体のチェックをしてください。

必要な場合は慢性 B 型肝炎に関してチェックしてください。

同時に血清を 1ml 冷凍保存してください。

以後は、HIV 抗体について、6 週後、12 週後、6 ヶ月後に検査してください。

3. 基本治療について

標準的な薬剤の服用方法例は以下の通りです。

TDF/FTC (ツルバダ) 1 日 1 回 1 錠。食事は無関係。

針刺し後の有効な予防のためには第 1 回目の服用が最も大事と考えられます。できるだけ速やかに第 1 回目 (少なくとも 1～2 時間以内) を服用させてください。24～36 時間以後では効果が減弱すると考えられます。服用する場合の投与期間は、4 週間です。

4. 対象者が女性の場合妊娠に注意してください。

妊婦に投与した場合の安全性、特に妊娠初期 (最後に生理のあった日から 14 週間) での胎児への安全性は確認されていません。従って、妊婦が服用を決意するには十分な自己決定が不可欠です。また、対象者が妊娠していなかった場合には、予防薬を服用する対象者に対しては少なくとも 4 週間は避妊するよう勧告してください。

責任者用チェックリスト例

拡大治療：LPVrtv（カレトラ錠）/TDF/FTC（ツルバダ）内服の場合

1. ガイドラインについて

CDC MMWR Recommendations and Reports September 30, 2005 / Vol 54 / No. RR-9 Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis の日本語意訳 (要約)

およびその日本語意訳（別ファイル）を読みましたか？

2. 検査について

可能な限り早期に HIV 抗体のチェックをしてください。

3TC の使用を考える場合は慢性 B 型肝炎に関してチェックしてください。

同時に血清を 1ml 冷凍保存してください。

以後は、HIV 抗体について、6 週後、12 週後、6 ヶ月後に検査してください。

3. 拡大治療について

標準的な薬剤の服用方法例は以下の通りです。

TDF/FTC（ツルバダ） 1 日 1 回 1 錠。食事は無関係。

LPVrtv（カレトラ） 1 日 2 回、1 回 2 錠。1 日の総量として 4 錠。食事は無関係。

針刺し後の有効な予防のためには第 1 回目の服用が最も大事と考えられます。できるだけ速やかに第 1 回目（少なくとも 1～2 時間以内）を服用させてください。24～36 時間以後では効果が減弱すると考えられます。服用する場合の投与期間は、4 週間です。

LPVrtv（カレトラ）では下痢を合併します。必要時はロペラミド（ロペミン）1 日 1 カプセルから 4 カプセルを併用することで内服継続可能となります。

4. 対象者が女性の場合妊娠に注意してください。

妊婦に投与した場合の安全性、特に妊娠初期（最後に生理のあった日から 14 週間）での胎児への安全性は確認されていません。従って、妊婦が服用を決意するには十分な自己決定が不可欠です。また、対象者が妊娠していなかった場合には、予防薬を服用する対象者に対しては少なくとも 4 週間は避妊するよう勧告してください。

本人用例：服用のための説明文書とチェックリスト例

基本治療：TDF/FTC（ツルバダ）内服の場合

以下、チェックリストに従い感染予防のための服薬についての説明文書を良く読み、服用の意義、注意点等について確認して下さい。

☐ = チェック欄

☐ 服用の意義

針刺し事故などで HIV 汚染血液に暴露された場合の感染のリスクは、最も高い場合でも 0.3～0.5%とされており、B型肝炎やC型肝炎の同じ様な事故の場合の感染リスクに比べそれぞれ 1/100～1/10 と低いことは知られています。しかし、低いとはいえこの数字は感染リスクが 0%ではなく、1000 回の事故につき 3～5 人は感染するということを意味しています。しかも、今のところ感染が成立してしまった場合、治療できるような治療法は確立されておりません。しかし一方、感染直後に AZT を服用することで感染のリスクを約 80%低下させることが示されました。今回奨めている**基本治療**であればさらに効果的であると考えられます。予防服用により 100%感染を防げるわけでは ありませんが、予防服用を強くすすめる理由はこのためです。服用の意義を理解し、次に進んで下さい。

☐ 服用に当たっての注意点

感染予防の効果をあげるためには、事故後できるだけ早くできれば 1～2 時間以内に予防薬を服用するのが望ましく、24～36 時間以後では効果が減弱する可能性があります。このため専門家に相談できる前に自己判断で服用を開始せざるを得ない場合もあります。どうして良いかわからない場合、妊娠の可能性がなければ、とりあえず第 1 回目の服用をする事をすすめます。

☐ 妊娠の可能性のある場合

大至急妊娠の有無を調べて下さい。今回の**基本治療**については、特に妊娠初期（最後に生理のあった日から 14 週間）の胎児に対する安全性は確立されておりません。妊婦の場合、責任医師と大至急服薬について相談して下さい。

☐ 予防服用される抗 HIV 薬の注意点及び副作用

● TDF/FTC：ツルバダ

この薬剤は、1 錠の剤型に 2 種類の薬剤が HIV の治療において、もっとも基本的な薬です。以下のような副作用があります。

TDF

TDF は単剤型ではビリアードという薬剤で販売されています。ツルバダは TDF と FTC の合剤です。合剤でも単剤の場合でも、1 日 1 回の服用で良く、食事とも無関係に内服可能です。副作用の

少ない薬剤です。

FTC

FTC は単独剤型ではエムトリバという薬剤で販売されています。ツルバダは TDF と FTC の合剤です。1 日 1 回の服用で良く、副作用の少ない薬剤です。患者さんへの治療の場合にも TDF との合剤（ツルバダ）で用いられます。

副作用（下記「薬剤添付文書情報」相当部分参照）

注意点

両剤とも抗 B 型肝炎ウイルス効果があります。しかし、B 型肝炎患者がこの薬剤を半年以上服用した後
の中止後、肝炎が悪化することがあり、その中で激症化し死亡した例もありました。従って、この薬剤
を服用する前には、必ず B 型肝炎の有無を確認することが必要です。B 型肝炎患者の場合には、担当医
師医と相談してください。

他の問題は TDF による腎障害の問題です。通常の腎機能の方々では問題にはならないと考えられます
が、既に腎機能低下が存在する場合には、TDF により腎機能障害が出現する可能性があります。職業的
暴露前に腎機能低下や糖尿病が考慮される場合には専門家と十分な相談が必要と考えられます。

☐ チェックリストに従い感染予防のための服薬についての説明文書を読みました。

予防服用の重要性を理解し、予防服用フローチャートに従い服薬を開始します。

☐ はい

☐ いいえ

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏名： _____

本人用例：服用のための説明文書とチェックリスト例

拡大治療：LPVrtv（カレトラ錠）/TDF/FTC（ツルバダ）内服の場合

以下、チェックリストに従い感染予防のための服薬についての説明文書を良く読み、服用の意義、注意点等について確認して下さい。

以下、チェックリストに従い感染予防のための服薬についての説明文書を良く読み、服用の意義、注意点等について確認して下さい。

☐ = チェック欄

☐ 服用の意義

針刺し事故などで HIV 汚染血液に暴露された場合の感染のリスクは、最も高い場合でも 0.3～0.5%とされており、B型肝炎やC型肝炎の同じ様な事故の場合の感染リスクに比べそれぞれ 1/100～1/10 と低いことは知られています。しかし、低いとはいえこの数字は感染リスクが 0%ではなく、1000 回の事故につき 3～5 人は感染するということを意味しています。しかも、今のところ感染が成立してしまった場合、治療できるような治療法は確立されておりません。しかし一方、感染直後に AZT を服用することで感染のリスクを約 80%低下させることが示されました。今回奨めている**拡大治療**であればさらに効果的であると考えられます。予防服用により 100%感染を防げるわけでは ありませんが、予防服用を強くすすめる理由はこのためです。服用の意義を理解し、次に進んで下さい。

☐ 服用に当たっての注意点

感染予防の効果をあげるためには、事故後できるだけ早くできれば 1～2 時間以内に予防薬を服用するのが望ましく、24～36 時間以後では効果が減弱する可能性があります。このため専門家に相談できる前に自己判断で服用を開始せざるを得ない場合もあります。どうして良いかわからない場合、妊娠の可能性がなければ、とりあえず第 1 回目の服用をする事をすすめます。

☐ 妊娠の可能性のある場合

大至急妊娠の有無を調べて下さい。今回の**拡大治療**については、特に妊娠初期（最後に生理のあった日から 14 週間）の胎児に対する安全性は確立されておりません。妊婦の場合、責任医師と大至急服薬について相談して下さい。

☐ 予防服用される抗 HIV 薬の注意点及び副作用

● TDF/FTC：ツルバダ

この薬剤は、1 錠の剤型に 2 種類の薬剤が HIV の治療において、もっとも基本的な薬です。以下のような副作用があります。

TDF

TDF は単独剤型ではビリアードという薬剤で販売されています。ツルバダは TDF と FTC の合剤です。合剤でも単独の場合でも、1 日 1 回の服用で良く、食事とも無関係に内服可能です。副作用の少ない薬剤です。

FTC

FTC は単独剤型ではエムトリバという薬剤で販売されています。ツルバダは TDF と FTC の合剤です。1 日 1 回の服用で良く、副作用の少ない薬剤です。患者さんへの治療の場合にも TDF との合剤（ツルバダ）で用いられます。

副作用（下記「薬剤添付文書情報」相当部分参照）

注意点

両剤とも抗 B 型肝炎ウイルス効果があります。しかし、B 型肝炎患者がこの薬剤を半年以上服用した後の中止後、肝炎が悪化することがあり、その中で激症化し死亡した例もありました。従って、この薬剤を服用する前には、必ず B 型肝炎の有無を確認することが必要です。B 型肝炎患者の場合には、担当医師と相談してください。

他の問題は TDF による腎障害の問題です。通常の腎機能の方々では問題にはならないと考えられますが、既に腎機能低下が存在する場合には、TDF により腎機能障害が出現する可能性があります。職業的暴露前に腎機能低下や糖尿病が考慮される場合には専門家と十分な相談が必要と考えられます。

● LPVrtv：カレトラ錠

LPVrtv はカレトラという薬剤で販売されています。以前はカプセルでしたが、冷蔵庫保存が必要であり、また下痢の副作用が多く認められました。最近、剤型が進歩し錠剤となっています。内服時には錠剤のカレトラを使用してください。

副作用（下記「薬剤添付文書情報」相当部分参照）

注意点

LPVrtv（カレトラ錠）は lopinavir と ritonavir（ノービア）を含みます。Lopinavir と ritonavir（ノービア）は肝臓で代謝される薬剤です。複数の肝酵素が関与していますが、CYP3A4 が代表的な酵素と考えられています。特に ritonavir（ノービア）は CYP3A4 を強力に阻害する作用があります。臨床で使用される薬剤の多くが肝臓で代謝される薬剤です。肝臓で代謝される薬剤は、LPVrtv（カレトラ錠）を併用することにより、効果が増加するまたは効果が長引く可能性があります。

既に、内服薬を使用している医療者では担当医師と相談してください。

☐ チェックリストに従い感染予防のための服薬についての説明文書を読みました。

予防服用の重要性を理解し、予防服用フローチャートに従い服薬を開始します。

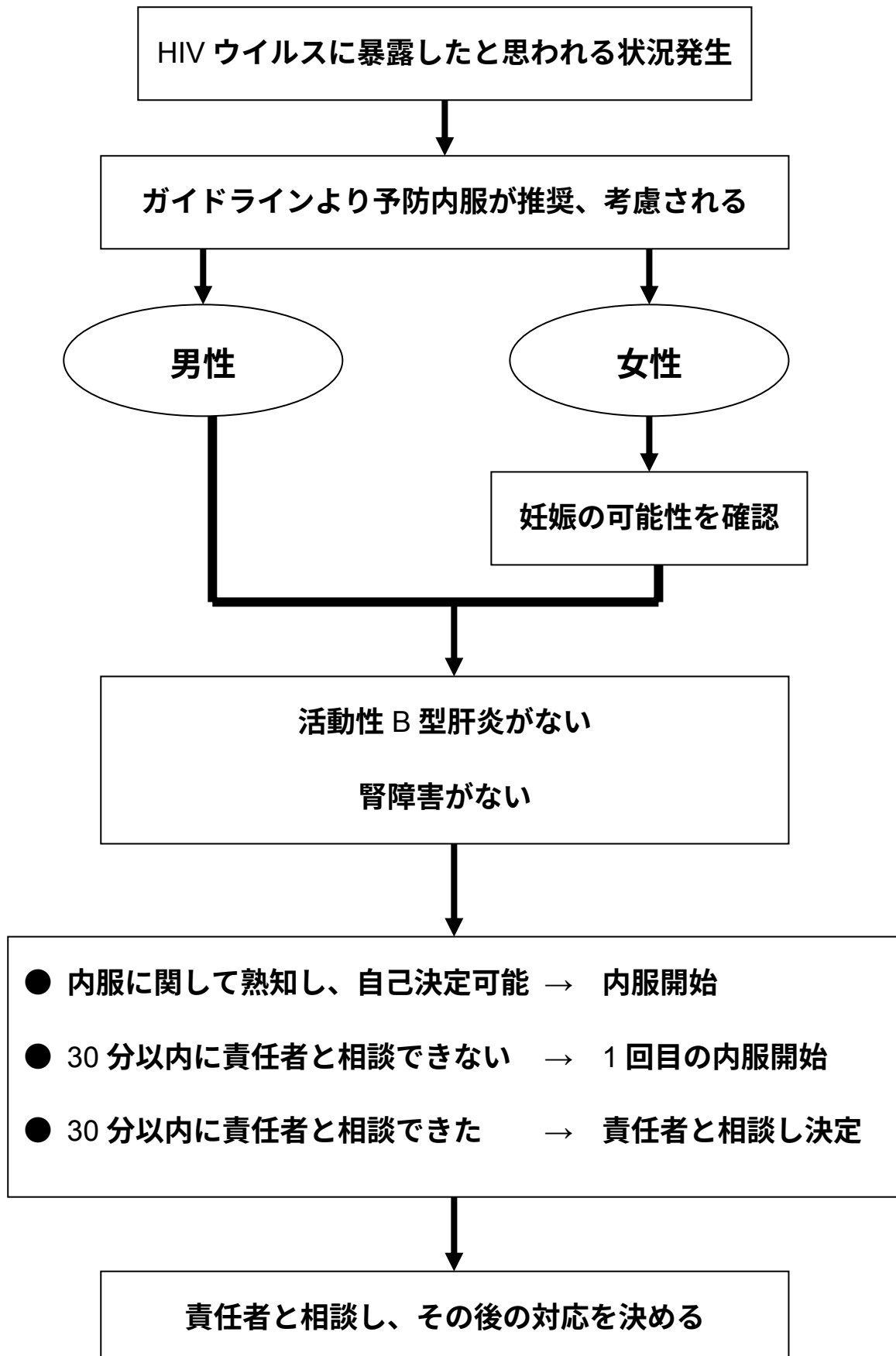
☐:はい

☐:いいえ

平成 年 月 日

氏名: _____

医療事故後の初期フローチャート



使用薬剤の添付文書情報からの抜粋

添付文書は改定されます。最新の添付文書情報は独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページ：医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）にて確認してください。

ツルバダ（2006年7月改訂（第3版））抜粋情報*****

1. 警告

B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。

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

3. 用法及び用量に関連する使用上の注意

1.

本剤はエムトリシタビン及びフマル酸テノホビル ジソプロキシルの固定用量を含有する配合剤であるので、エムトリシタビン又はフマル酸テノホビル ジソプロキシルの個別の用法・用量の調節が必要な患者には、個別のエムトリシタビン製剤（エムトリバカプセル 200mg）又はフマル酸テノホビル ジソプロキシル製剤（ビリアード錠 300mg、以下「テノホビル製剤」と略す）を用いること。なお、エムトリシタビン製剤及びテノホビル製剤の使用にあたっては、それぞれの製品添付文書を熟読すること。

2.

本剤に加えてエムトリシタビン製剤又はテノホビル製剤を併用投与しないこと。

3.

腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン製剤及びテノホビル製剤の薬物動態試験においてエムトリシタビンとテノホビルの血中濃度が上昇したとの報告があるので、腎機能の低下に応じて、次の投与方法を目安とする（外国人における薬物動態試験成績による）。

クレアチニンクリアランス (CL _{Cr})	投与方法
50mL/min以上	本剤1錠を1日1回投与
30～49mL/min	本剤1錠を2日間に1回投与
30mL/min未満 又は血液透析患者	本剤は投与せず。エムトリシタビン製剤及びテノホビル製剤により、個別に用法・用量の調節を行う

4. 使用上の注意

慎重投与

（次の患者には慎重に投与すること）

腎障害のある患者〔中等度及び重篤な腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する。

5. 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 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ため、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。**

(2)

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。

(3)

本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。

2.

本剤を含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、女性に多く報告されているため、**乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。**特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。

3.

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ので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。**

4.

腎障害の既往、合併又はリスクを有する患者に本剤を投与する場合には、**血中クレアチニン、血中リン酸塩の変動を注意深く観察し、投与法を調節する等の適切な処置を行うこと。**また、腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。

5.

テノホビル製剤の試験において、144 週間の投与により腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少が見られている。骨密度の減少した患者の大部分は、投与開始後 24～48 週目にかけて発現し、以降は 144 週目まで安定していた。臨床的意義は不明であるが、**病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、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。**

6.

核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）3成分のみを用いる一部の治療は，NRTI2成分に非核酸系逆転写酵素阻害薬又は HIV-1 プロテアーゼ阻害薬を併用する併用療法と比べて，概して効果が低いことが報告されているので，本剤と他の NRTI1 成分のみによる治療で効果が認められない場合には他の組み合わせを考慮すること。

7.

本剤の有効成分であるエムトリシタビンの薬剤耐性を含むウイルス学的特性はラミブジンと類似しているため，**本剤とラミブジンを含む製剤を併用しないこと**。また，ラミブジン及びフマル酸テノホビル ジソプロキシルを含む抗 HIV 療法においてウイルス学的効果が得られず，HIV-1 逆転写酵素遺伝子の M184V/I 変異が認められた場合，ラミブジン及びフマル酸テノホビル ジソプロキシルを本剤に変更することのみで効果の改善は期待できない。

8.

アジア系人種におけるエムトリシタビン製剤の薬物動態は十分検討されていないが，少数例の健康成人及び B 型慢性肝炎のアジア系人種において，Cmax の上昇を示唆する成績が得られているので，HBV 感染症合併患者を含め，副作用の発現に注意すること。

9.

抗 HIV 薬の使用により，**体脂肪の再分布/蓄積**があらわれることがあるので，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

10.

エムトリシタビン製剤の試験において**皮膚変色**が発現し，その発現頻度は有色人種に高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明であり，外国の規制当局からの指示により，発現機序等について検討中である。

6. 副作用

6-1 副作用等発現状況の概要

外国における抗レトロウイルス薬による未治療患者を対象としたエムトリシタビン製剤とテノホビル製剤の併用による比較試験において，257 例中 84 例（32.7%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心，下痢，疲労等であった。

臨床検査値異常では，血中アミラーゼ増加，CK（CPK）増加，血中トリグリセリド増加等が多かった。

6-2 重大な副作用

1.

腎不全又は重度の腎機能障害（＜1%）

腎機能不全，腎不全，急性腎不全，近位腎尿細管機能障害，ファンコニー症候群，急性腎尿細管壊死，腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害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い，**臨床検査値に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**。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。

2.

膵炎（頻度不明）

膵炎があらわれることがあるので、血中アミラーゼ，リパーゼ，血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、**投与を中止するなど適切な処置を行うこと。**

3.

乳酸アシドーシス（頻度不明）

乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、**投与を中止するなど適切な処置を行うこと。**

注）エムトリシタビン製剤又はテノホビル製剤の臨床試験，市販後の調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。

6-3 その他の副作用

下記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は適切な処置を行うこと。

6-3-1 胃腸障害

2%以上：悪心（10.9%），下痢（7.0%）

2%未満：嘔吐，鼓腸，腹部膨満，口内乾燥，腹痛，上腹部痛

頻度不明：消化不良，便秘，胃炎，胃腸障害，口臭，アフタ性口内炎，おくび

6-3-2 全身障害及び投与局所様態

2%以上：疲労（3.1%）

2%未満：発熱，ほてり

頻度不明：無力症，疼痛，倦怠感，悪寒，胸痛，末梢性浮腫

6-3-3 神経系障害

2%以上：頭痛（2.7%）

2%未満：浮動性めまい，不眠症，傾眠

頻度不明：錯感覚，異常な夢，ニューロパシー，末梢性ニューロパシー，前庭障害，思考異常，味覚異常，振戦

6-3-4 精神障害

頻度不明：うつ病，神経過敏，不安，リビドー減退，睡眠障害，感情不安定

6-3-5 皮膚及び皮下組織障害

2%以上：皮膚色素過剰（2.3%）

2%未満：発疹

頻度不明：そう痒症，皮膚変色，多汗症，皮膚乾燥，脱毛症，湿疹，ざ瘡，脂漏，带状疱疹，単純ヘルペス，皮膚良性新生物

6-3-6 代謝及び栄養障害

2%未満：食欲不振，食欲亢進，食欲減退

頻度不明：高脂血症，後天性リポジストロフィー，体重減少，高コレステロール血症，高血糖，低リン酸血症

6-3-7 筋骨格系及び結合組織障害

頻度不明：筋痛，関節痛，骨障害，背部痛，側腹部痛，筋痙攣，骨軟化症，ミオパシ

—

6-3-8 呼吸器，胸郭及び縦隔障害

頻度不明：気管支炎，鼻炎，呼吸困難，咽頭炎

6-3-9 臨床検査

2%以上：血中アミラーゼ増加（7.5%），CK（CPK）増加（7.1%），血中トリグリセリド増加（4.3%），AST（GOT）増加（2.8%），好中球数減少（2.8%），ALT（GPT）増加（2.0%），血尿（2.0%）

2%未満：Al-P 増加，血中ブドウ糖増加，尿糖

頻度不明：リパーゼ増加，血中ビリルビン増加，血中リン減少，血小板数減少，蛋白尿，血中クレアチニン増加，γ-GTP 増加

6-3-10 その他

頻度不明：白血球減少症，血管拡張，感染，頻尿，インフルエンザ症候群，視覚異常，多尿，肝炎，アレルギー反応，肝機能異常

7. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては，患者の肝，腎及び心機能の低下，合併症，併用薬等を十分考慮すること。

8. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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されていない。〕

2.

本剤服用中は授乳を中止させること。〔フマル酸テノホビル ジソプロキシルを用いた動物実験（ラット）で，テノホビルの乳汁中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。〕

9. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（18 歳未満の患者に対する使用経験がない）。

10. 過量投与

本剤を過量投与した症例は報告されておらず，過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。過量投与時には，本剤の副作用（「副作用」の項参照）について十分に観察を行い，必要に応じ一般的な対症療法を行うこと。エムトリシタビン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。

11. その他の注意

フマル酸テノホビル ジソプロキシルのマウスを用いたがん原性試験(2 年間)において，臨床用量におけるヒトの全身曝露量の 16 倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。

1. 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. 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド，シサプリド（国内承認整理済），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，ミダゾラム，トリアゾラム，塩酸バルデナフィル水和物，ポリコナゾール

2. 用法及び用量に関連する使用上の注意

1.

本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので，本剤を嚙んだり砕いたりせずそのまま服用すること。

2.

併用薬剤の用法・用量，使用上の注意については，それらの薬剤の製品情報を参照すること。

3. 使用上の注意

慎重投与

（次の患者には慎重に投与すること）

1.

肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため，高い血中濃度が持続するおそれがある。また，B 型肝炎，C 型肝炎，トランスアミナーゼの上昇を合併している患者では肝機能障害を増悪させるおそれがある。〕

2.

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の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. 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 感染症の根本的治療薬ではないことから，日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため，本剤投与開始後の身体状況の変化については，すべて担当医に報告すること。

(2)

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。

(3)

本剤による治療が，性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険を減少させる

ことは明らかではないこと。

(4)

本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。

(5)

本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。

2.

本剤は、チトクローム P450（CYP3A）に対する競合的阻害作用により、種々の薬剤との相互作用が報告されている。経口抗凝血剤（ワルファリンカリウム等）、免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス水和物等）等治療域の狭い他の薬剤を併用する場合、併用薬剤の血中濃度のモニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与すること。

3.

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、もしくは高脂血症（コレステロール、トリグリセライドの上昇）が報告されているので、定期的な検査等を行うこと。

4.

本剤の使用例で著しいトリグリセライド上昇を伴う膵炎が報告されている。血清リパーゼ、アミラーゼ、トリグリセライド等の定期的な検査を行うこと。

5.

本剤は肝臓で代謝されるため、特に肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので定期的に肝機能検査値や薬物血中濃度測定等を行い、慎重に投与すること。また肝機能障害のない患者においても使用期間の長短を問わず定期的な肝機能検査値等の測定を行い、観察を十分に行うこと。

6.

抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布／蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

7.

HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病の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。

8.

本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

5. 併用禁忌

（併用しないこと）

本剤は肝チトクローム P450 (CYP) のアイソザイムである CYP3A との親和性が強い (*in vitro*)。主に CYP3A で代謝される薬剤を本剤と併用することにより、併用薬剤の代謝を競合的に阻害し、併用薬剤の血中濃度を上昇させることがある。一方で CYP3A を誘導する薬剤を本剤と併用すると、本剤の血中濃度が低下することがある。また、CYP3A を阻害する薬剤との併用で本剤の血中濃度が上昇することがある。他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること。

● **ピモジド** [オーラップ]

臨床症状・措置方法：不整脈のような重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。

機序・危険因子：本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

● **シサプリド** (国内承認整理済)

臨床症状・措置方法：不整脈のような重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。

機序・危険因子：本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

● **酒石酸エルゴタミン** [カフェルゴット]

臨床症状・措置方法：末梢血管攣縮などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。

機序・危険因子：本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

● **メシル酸ジヒドロエルゴタミン** [ジヒデルゴット等]

臨床症状・措置方法：末梢血管攣縮などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。

機序・危険因子：本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

● **マレイン酸エルゴメトリン** [エルゴメトリン]

臨床症状・措置方法：末梢血管攣縮などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。

機序・危険因子：本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

● **マレイン酸メチルエルゴメトリン** [メテルギン等]

臨床症状・措置方法：末梢血管攣縮などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。

機序・危険因子：本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

● **ミダゾラム** [ドルミカム]

臨床症状・措置方法：過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。

機序・危険因子：本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により，併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

- **トリアゾラム** [ハルシオン]

臨床症状・措置方法：過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。

機序・危険因子：本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により，併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

- **塩酸バルデナフィル水和物** [レビトラ]

臨床症状・措置方法：低血圧などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。

機序・危険因子：本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により，併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

- **ポリコナゾール** [ブイフェンド]

臨床症状・措置方法：リトナビルとの併用でポリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある。

機序・危険因子：リトナビルのチトクローム P450 の誘導作用によるものと考えられている。

6. 併用注意

（併用に注意すること）

本剤は肝チトクローム P450 (CYP) のアイソザイムである CYP3A との親和性が強い (*in vitro*)。主に CYP3A で代謝される薬剤を本剤と併用することにより，併用薬剤の代謝を競合的に阻害し，併用薬剤の血中濃度を上昇させることがある。一方で CYP3A を誘導する薬剤を本剤と併用すると，本剤の血中濃度が低下することがある。また，CYP3A を阻害する薬剤との併用で本剤の血中濃度が上昇することがある。他の薬剤との相互作用は，可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので，併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。

- **シルデナフィル**

臨床症状・措置方法：シルデナフィルの血中濃度が上昇し，低血圧，失神，視覚障害や勃起持続等のシルデナフィルの副作用が発現するおそれがある。

機序・危険因子：本剤が CYP3A によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。

- **シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン**

臨床症状・措置方法：これら薬剤の血中濃度が上昇し，これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。特にシンバスタチンとの併用はなるべく避けること。

機序・危険因子：本剤が CYP3A によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。

- **イトラコナゾール、ケトコナゾール**

臨床症状・措置方法：これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。高用量（200mg/日をこえる）投与は避けること。

機序・危険因子：本剤が CYP3A によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。

- **フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等のジヒドロピリジン骨格を有する Ca 拮抗剤、リファブチン（国内未発売）**

臨床症状・措置方法：これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

機序・危険因子：本剤が CYP3A によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。

- **クラリスロマイシン**

臨床症状・措置方法：腎機能障害のある患者では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。

機序・危険因子：本剤が CYP3A によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。

- **シクロスポリン、タクロリムス水和物**

臨床症状・措置方法：これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。治療域のモニタリングを行うことが望ましい。

機序・危険因子：本剤が CYP3A によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。

- **トラゾドン**

臨床症状・措置方法：トラゾドンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。トラゾドンの減量を考慮すること。

機序・危険因子：本剤が CYP3A によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。

- **フルチカゾン、ブデソニド**

臨床症状・措置方法：これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等があらわれるおそれがある。

機序・危険因子：本剤が CYP3A によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。

- **アミオダロン、ベプリジル、リドカイン、キニジン、フレカイニド、プロパフェノン**

臨床症状・措置方法：これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。

機序・危険因子：本剤が肝薬物代謝酵素によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。

- **ジゴキシン**

臨床症状・措置方法：ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある。血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。

- **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**

臨床症状・措置方法：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。

機序・危険因子：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。

- **リファンピシン**

臨床症状・措置方法：本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。併用はなるべく避けること。

機序・危険因子：これら薬剤が CYP3A を誘導するため。

- **カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、デキサメタゾン**

臨床症状・措置方法：ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある。

機序・危険因子：これら薬剤が CYP3A を誘導するため。

- **ワルファリンカリウム**

臨床症状・措置方法：ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。INR のモニタリングを行うことが望ましい。

- **エチニルエストラジオール、エストラジオール**

臨床症状・措置方法：これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。

エストロゲンをベースとする避妊剤と併用する場合は、他の避妊法に変更するか避妊法を追加する必要がある。

7. 副作用

7-1 副作用等発現状況の概要

海外で行われた第 I/II 相及び第 III 相臨床試験（総症例 701 例）において認められた主な副作用は下痢，嘔気，無力症等であった。多くは軽度～中等度であった。

7-2 重大な副作用

1. 高血糖，糖尿病（頻度不明）

高血糖，糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがある。〔HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者に糖尿病，糖尿病の悪化及び高血糖があらわれたとの報告がある。一部の例ではインスリン又は経口糖尿病薬の投与開始や用量調節が必要となった。一部では糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれている。HIV プロテアーゼ阻害薬を中止した例の一部では，高血糖が持続した。〕

2. 膵炎（頻度不明）

膵炎があらわれることがある。〔嘔気，嘔吐，腹痛等の臨床症状や血清リパーゼ，アミラーゼ，トリグリセライド等の検査値異常があらわれた場合は膵炎を疑うこと。〕

3. 出血傾向（頻度不明）

HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病の患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。このような症状があらわれた場合には血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと。

4. 肝機能障害，肝炎（頻度不明）

肝機能障害，肝炎があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。

5. 徐脈性不整脈（頻度不明）

徐脈性不整脈（洞徐脈，洞停止，房室ブロック）があらわれることがある。

6. 多形紅斑，皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

多形紅斑，皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがある。

以上のような症状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。これら副作用との因果関係は確立されていない。

7-3 その他の副作用

7-3-1 全身症状

2%以上：無力症，頭痛

2%未満：疼痛，背部痛，胸痛， 胸骨下痛， 悪寒， 嚢胞， 浮腫，末梢性浮腫，顔面浮腫， 発熱， インフルエンザ様症候群，倦怠感，ウイルス感染，細菌感染，アレルギー反応，肥大

頻度不明：体脂肪の再分布／蓄積（胸部，体幹部の脂肪増加，末梢部の脂肪減少，野牛肩）

7-3-2 循環器

2%未満：深在性血栓性静脈炎，高血圧，心悸亢進，血栓性静脈炎，血管炎，血管障害，心房細動，体位性低血圧，静脈瘤

7-3-3 消化器

2%以上：下痢，嘔気，腹痛，嘔吐，アミラーゼ上昇，消化不良

2%未満：鼓腸，食欲不振，胆嚢炎，便秘，口内乾燥，嚥下障害，腸炎，おくび，食道炎，大便失禁，胃炎，胃腸炎，出血性大腸炎，食欲亢進，唾液腺炎，口内炎，潰瘍性口内炎，異常便，腹部膨満感，小腸炎，歯周炎，胆管炎

7-3-4 肝臓

2%以上：肝機能検査異常，ビリルビン値上昇

2%未満：黄疸

7-3-5 血液

2%以上：血小板減少

2%未満：貧血，白血球減少症，リンパ節症，好中球減少

7-3-6 代謝・栄養

2%以上：総コレステロール上昇，トリグリセライド上昇，ナトリウム低下，ナトリウム上昇，リポジストロフィー

2%未満：ビタミン欠乏，脱水，耐糖能低下，乳酸性アシドーシス，肥満，体重減少，血中尿酸上昇，無機リン低下

7-3-7 内分泌系

2%未満：クッシング症候群，甲状腺機能低下，女性型乳房，乳房腫大

7-3-8 筋骨格

2%未満：筋肉痛，関節痛，関節症，骨壊死

7-3-9 精神神経系

2%未満：不眠，異夢，激越，健忘，不安，運動失調，錯乱，抑うつ，浮動性めまい，回転性めまい，ジスキネジア，感情不安定，脳症，緊張亢進，リビドー減退，神経過敏，ニューロパシー，感覚異常，末梢神経炎，傾眠，思考異常，振戦，無感情，脳梗塞，痙攣，顔面麻痺，片頭痛

7-3-10 皮膚

2%未満：発疹，ざ瘡，脱毛，皮膚乾燥，剥脱性皮膚炎，せつ腫症，斑状丘疹性皮疹，爪疾患，そう痒，良性皮膚腫瘍，皮膚変色，発汗，湿疹，脂漏，皮膚潰瘍

7-3-11 呼吸器

2%未満：呼吸困難，肺水腫，副鼻腔炎，咽頭炎，喘息，鼻炎

7-3-12 感覚器

2%未満：視力異常，眼疾患，中耳炎，味覚倒錯，耳鳴

7-3-13 泌尿器

2%未満：射精異常，男性性腺機能低下，腎結石，尿異常

以上の症状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。

8. 高齢者への投与

高齢者における薬物動態については十分な検討がなされていない。高齢者への投与に際しては生理機能の低下及び合併症，併用薬剤等に注意すること。

9. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔ヒトにおいては，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。動物実験（ラット）では，ロピナビルとリトナビル（2：1）を最大耐容量で投与し，推奨臨床用量で到達しうる濃度よりやや低い血中濃度に到達させたが，妊孕性への影響は認めなかった。

妊娠動物（ラット及びウサギ）にロピナビル・リトナビルを投与した試験では，投与に関連した形成異常を認めなかった。ラットにおける検討では，母動物に毒性があらわれる用量（100mg/kg/日・50mg/kg/日）において，発生毒性（吸収胚，胎児生存率の低下，胎児体重の低下，骨格変異及び骨化遅延の発現率上昇）が認められた。周産期ラットにおいては発生毒性（生後 21 日目までの胎児生存率低下）が認められた。ウサギにおける検討では，母動物に毒性があらわれる用量（80mg/kg/日・40mg/kg/日）において，発生毒性を認めなかった。〕

2.

授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。〔米国疾病管理センター（CDC）は，HIV 伝播を避けるため，HIV 陽性の母親は授乳を避けるよう勧告している。ロピナビルは乳汁に移行することが報告されている（ラット）。ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。〕

10. 小児等への投与

1.

6 ヶ月以下の乳児に対する安全性は確立していない。12 歳以下の HIV 感染症小児に対する使用経験は少ないが，有害事象の発生状況においては成人との差は認められていない。

2.

体重 40kg 未満の小児には本剤の液剤を使用すること。

11. 過量投与

本剤のヒトにおける急性過量投与の経験は少ない。過量投与時には副作用の発現に注意するとともに，患者のバイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察など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

収薬剤の除去に使用しても良い。本剤の蛋白結合率が高いため、透析による除去効果は低い。

12. その他の注意

1.

HIV プロテアーゼ阻害薬（特に逆転写酵素阻害薬との併用例において）により CK（CPK）上昇，筋肉痛，筋炎，まれに横紋筋融解症を発現したとの報告がある。

2.

長期がん原性試験で，最大耐量（通常用量 ロピナビル・リトナビル 400/100mg 1 日 2 回投与のヒトにおけるロピナビルの暴露量のほぼ 2 倍）を投与したマウスで肝腫瘍の軽度の増加が認められている。