

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

抗ウイルス化学療法剤
ノービア®錠 100mg
Norvir® Tablets 100mg

剤形	錠剤
製剤の規制区分	劇薬，処方箋医薬品
規格・含量	1錠中リトナビル100mg
一般名	和名：リトナビル [JAN] 洋名： Ritonavir [JAN, INN]
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：2011年 2月28日 薬価基準収載：2011年 3月18日 発売：2011年 3月31日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アッヴィ合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アッヴィ合同会社 くすり相談室 〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21 フリーダイヤル 0120-587-874 医療関係者向けホームページ http://www.abbvie.co.jp/

本IFは2019年8月改訂（第11版）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「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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。ただし、添付文書で赤字・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もあり，その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

また製薬企業は，IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり，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	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	25
1. 開発の経緯	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	25
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ⁵⁾	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	25
II. 名称に関する項目	3	5. 慎重投与内容とその理由	26
1. 販売名	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
2. 一般名	3	7. 相互作用	27
3. 構造式又は示性式	3	8. 副作用	32
4. 分子式及び分子量	3	9. 高齢者への投与	36
5. 化学名（命名法）	3	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	37
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	11. 小児等への投与	37
7. CAS登録番号	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
III. 有効成分に関する項目	4	13. 過量投与	37
1. 物理化学的性質	4	14. 適用上の注意	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	15. その他の注意	37
3. 有効成分の確認試験法	6	16. その他	38
4. 有効成分の定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	39
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	39
1. 剤形	7	2. 毒性試験	39
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	41
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	8	1. 規制区分	41
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	2. 有効期間又は使用期限	41
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	3. 貯法・保存条件	41
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	41
7. 溶出性	8	5. 承認条件等	41
8. 生物学的試験法	8	6. 包装	41
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	7. 容器の材質	41
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	8. 同一成分・同効薬	41
11. 力価	8	9. 国際誕生年月日	41
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	11. 薬価基準収載年月日	42
14. その他	8	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	42
V. 治療に関する項目	10	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	42
1. 効能又は効果	10	14. 再審査期間	42
2. 用法及び用量	10	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
3. 臨床成績	10	XI. 文献	43
VI. 薬効薬理に関する項目	13	1. 引用文献	43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	2. その他の参考文献	43
2. 薬理作用	13	XII. 参考資料	44
VII. 薬物動態に関する項目	15	1. 主な外国での発売状況	44
1. 血中濃度の推移・測定法	15	2. 海外における臨床支援情報	44
2. 薬物速度論的パラメータ	19	XIII. 備考	45
3. 吸収	20	その他の関連資料	45
4. 分布	20		
5. 代謝	22		
6. 排泄	24		
7. トランスポーターに関する情報	24		
8. 透析等による除去率	24		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25		
1. 警告内容とその理由	25		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リトナビルは米国アボット・ラボラトリーズ（現米国アヅヴィ社）で発見・開発された抗 HIV（ヒト免疫不全ウイルス）作用を有する化合物であり、HIV プロテアーゼ活性を阻害することにより抗ウイルス作用を発揮する。

米国アボット・ラボラトリーズでは高血圧に係る酵素、レニンの研究を基礎として、同じファミリーの HIV アスパルテック・プロテアーゼ阻害剤のドラッグデザインに取り組み^{1), 2)}、合成した化合物をスクリーニングした結果³⁾、本剤は HIV-1 及び HIV-2 の保存ウイルス株、さらに HIV の臨床分離株にも強い抗 HIV 活性を示すことが判明した。マウス、ラットでの経口投与における概略の致死量は 2500mg/kg 以上で、生体内利用率は他の同種薬（HIV プロテアーゼ阻害薬）に比べても優れ、経口投与時の血中消失半減期も長いことが示された⁴⁾。

その後の臨床試験では、本剤投与患者における CD4 リンパ球数増加及び血中 HIV-RNA レベルの減少に有意な改善がみとめられた。病状の進行した HIV 感染症患者（平均 CD4 リンパ球数 31/mm³）における、従来治療法に本剤又はプラセボを加えた比較試験でも、病勢の進行及び死亡率の評価項目について本剤投与群で優れた結果が得られた⁵⁾。これらの成績に基づき米国アボット・ラボラトリーズでは 1995 年 12 月 21 日に FDA へ新薬承認申請を提出し、1996 年 3 月 1 日に硬カプセル剤及び内服液剤の承認を得た。

日本においては、ダイナボット株式会社（現アヅヴィ合同会社）が米国アボット・ラボラトリーズのデータをもとに 1995 年 11 月 2 日に希少疾病用医薬品指定申請を行い、1996 年 4 月 1 日に指定を受けた後、硬カプセル剤について 1996 年 7 月 23 日に承認申請し、1997 年 11 月 20 日に販売名「ノービア・カプセル 100mg」として承認を取得した。その後、カプセル剤中にリトナビルの結晶が析出する問題が発生し、その供給に支障を来す事態が発生したことから、日本においても安定供給の確保のため、内服液剤を急遽申請することとなった。このため 1998 年 8 月 21 日に承認申請し、1998 年 9 月 25 日に販売名「ノービア・リキッド」として承認を取得した。しかしながら、「ノービア・リキッド」はエタノールを大量に含むために服薬上の問題があったことから、米国アボット・ラボラトリーズにおいて別の剤型の開発が進められた。その後、リトナビルの結晶が全て溶解するように改良したソフトカプセル剤（SGC）が開発され、米国において SGC の承認申請が行われ、1999 年 6 月 29 日に承認された。日本においても 1999 年 7 月 27 日に承認申請が行われ、1999 年 8 月 25 日に販売名「ノービア・ソフトカプセル 100mg」として承認を取得した。しかしながら、ソフトカプセル剤は冷蔵保存する必要があるため、携帯に不便であることから、米国アボット・ラボラトリーズは室温で安定なフィルムコーティング錠であるノービア錠（100mg/錠）を新たに開発した。各種薬物動態試験成績に基づき、米国及び欧州連合（EU）において 2008 年 12 月 19 日及び 11 月 21 日にそれぞれノービア錠剤の承認申請を行い、2010 年 2 月 10 日及び 1 月 25 日にそれぞれ承認を取得した。日本においても、米国及び EU で承認されたことを受け、EU において販売承認申請に用いた資料の改定版で 2010 年 9 月 7 日に承認申請し、2011 年 2 月 28 日に販売名「ノービア錠 100mg」として承認を取得した。

なお、最初に承認された初代剤型のノービア・カプセル 100mg は、2002 年 2 月 22 日付けで、ノービア・ソフトカプセル 100mg は 2012 年 5 月 31 日付けで承認を整理した。また、ノービア・リキッドは、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）に基づき、医療事故防止対策として販売名変更のための代替新規申請を行い、2009 年 6 月 26 日に販売名「ノービア内服液 8%」として承認を取得している。

現在、ノービア製剤として、ソフトカプセル剤（100mg/カプセル）、錠剤（100mg/錠）及び液剤（80mg/mL）が世界各国で承認されており、リトナビルとして 1 回 600mg を 1 日 2 回の用法・用量で処方されている。また、HIV の進行に関する臨床的及び／又は免疫学的エビデンスに基づき治療を確かなものとするため、他の抗レトロウイルス薬との併用で HIV 感染患者の治療に使用されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性⁵⁾

- ・本剤は HIV の成熟過程に必須な蛋白質の生成を阻害する HIV プロテアーゼ阻害薬である。
- ・本剤は HIV-1, HIV-2 に抗 HIV 作用を発揮する。
- ・本剤の抗 HIV 作用は ddC, ddI より強く AZT と同等である。
- ・本剤は AZT 耐性 HIV にも抗 HIV 活性を有し、交差耐性を認めない。
- ・本剤は HIV プロテアーゼの Asp-Thr-Gly に結合し、酵素作用を競合的に阻害するが、同じアスパルティック・プロテアーゼであるヒト由来酵素への親和性はほとんどないか弱い。
- ・本剤の経口投与時の生物学的利用率は高く、血中消失半減期は 3~4 時間と長く、1 日 2 回投与である。
- ・本剤とプラセボとの比較試験において本剤投与群（600mg 1 日 2 回投与）では、CD4 リンパ球数、血中 HIV-RNA レベルの有意な改善が認められた。
- ・本剤 1 回 600mg 1 日 2 回投与により CD4 リンパ球数及び血中 HIV-RNA レベルは投与 48 週目においても投与前に比べ著明な改善を認めた。また、AZT 投与群に比べ有意に優る結果であった。
- ・進行した HIV 感染患者（CD4 リンパ球数 100/ μ L 以下）1,090 例に従来の治療に加え、本剤 1 回 600mg 1 日 2 回あるいはプラセボを投与した比較試験において、6 ヶ月目の結果、病勢の進行、死亡率とも本剤投与群がプラセボ投与群に比べ有意に優る結果であった。
- ・本剤と AZT, ddC などの逆転写酵素阻害薬との併用投与により、CD4 リンパ球数、血中 HIV-RNA レベルは顕著に改善され、投与 6 ヶ月においても投与前に比べ有意な改善が維持されていることを認めた。
- ・ノービア錠 100mg はリトナビルを高分子/界面活性マトリックスに溶解し、これを冷却して固溶体を形成している。この技術により、リトナビルが非結晶体として高分子/界面活性マトリックス中に存在することで、溶解性が改善され、錠剤化が可能となった。なお、本技術はカレトラ配合錠（承認番号：22100AMX00433000、承認年月日：2009 年 2 月 18 日）の製造で利用しているものと同様である。

副作用

- ・**承認時**：国内臨床試験での総症例 118 例中 87 例（73.7%）、303 件に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は悪心 40 件（33.9%）、下痢 30 件（25.4%）、異常感覚 23 件（19.5%）、嘔吐 17 件（14.4%）、口周囲感覚異常 15 件（12.7%）、肝機能異常 14 件（11.9%）、食欲不振 14 件（11.9%）、味覚倒錯 9 件（7.6%）、CK（CPK）上昇 7 件（5.9%）、倦怠感 6 件（5.1%）であった。また、血友病患者における出血事象が 24.7%（発現症例数/血友病症例数）に認められた。
- ・**再審査終了時**：使用成績調査での総症例 915 例中 446 例（48.7%）、974 件に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は高脂血症 84 例（9.2%）、悪心 70 例（7.7%）、血中ビリルビン増加 56 例（6.1%）、下痢 54 例（5.9%）、血中トリグリセリド増加 53 例（5.8%）であった。

重大な副作用として、錯乱、痙攣発作（痙攣：0.1%）、脱水（頻度不明）、高血糖（0.2%）、糖尿病（0.8%）、肝炎（0.1%）、肝不全（0.1%）、過敏症（頻度不明）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、出血傾向（15.5%）があらわれることがある。

※注意：ノービア・カプセル 100mg、ノービア・ソフトカプセル 100mg、ノービア内用液 8%は、現在販売中止だが、本インタビューフォームには参考としてデータ記載した項目がある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ノービア[®]錠 100mg

(2) 洋名

NORVIR[®]Tablets 100mg

(3) 名称の由来

開発した米国アボット・ラボラトリーズ（現米国アッヴィ社）の販売名（NORVIR）の名称に準じた。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リトナビル（JAN）

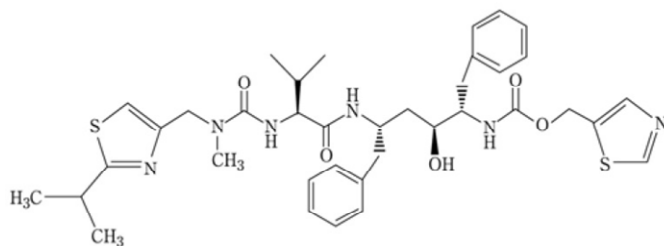
(2) 洋名（命名法）

Ritonavir（JAN, INN）

(3) ステム

リトナビル：-vir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₇H₄₈N₆O₅S₂

分子量：720.94

5. 化学名（命名法）

(+)-5-thiazolylmethyl[(αS)-α-[(1S, 3S)-1-hydroxy-3-[(2S)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ABT-538（治験番号）、RTV（略号）

7. CAS 登録番号

155213-67-5

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～淡黄褐色の粉末で，柔らかい塊を含むこともある。

(2) 溶解性

メタノール，エタノールに溶けやすく，アセトニトリルにやや溶けにくく，水にほとんど溶けない。

各種溶媒に対する溶解性（室温）

溶媒名	溶解度 (mg/mL)
水	< 0.001
アセトニトリル	18.9
アセトニトリル/水 (1:1)	66.4
ジメチルホルムアミド	593
メタノール	573
エタノール	165
イソプロパノール	41.7
ジクロロメタン	602
テトラヒドロフラン	456
酢酸エチル	1.5
クロロホルム	675
トルエン	2.2
ヘプタン	0.1

各種 pH 溶液に対する溶解性（室温）

pH	溶解度 (w/v%)
pH 3.0 0.05mol/L KH ₂ PO ₄	< 0.001
pH 6.0 0.05mol/L K ₂ HPO ₄	< 0.001
pH 9.1 0.05mol/L K ₂ HPO ₄	< 0.001

(3) 吸湿性

1 ヶ月間，25℃，75%RH の加湿条件では吸湿しない。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

123℃付近（融点）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_1 = pK_2 = 2.8 \pm 0.2$ （吸光法：268～278nm）

(6) 分配係数

1-オクタノール-リン酸緩衝液（0.05mol/L，pH=7.4）系での分配係数は 4.7×10^4

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ ：+8.8°（2.5%（w/v）メタノール溶液中）

紫外吸収スペクトル：

アセトニトリル／水（1：1）中での紫外吸収スペクトルは、波長 197.5nm と 240nm に極大吸収を示し、210nm 付近に肩が出現する。

等電点：該当資料なし

pH：該当資料なし（水にほとんど溶けないため）（弱塩基性）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

有効成分の安定性における保存方法と結果

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	特記事項
苛酷試験	40℃	-	-	褐色バイアル テフロン被覆した ゴム栓 アルミシール	52 週	○	
	50℃				26 週	○	
	60℃				13 週	○	
	80℃				13 週	△	4 週以降わずかに分解
	105℃				6 週	×	6 週で含量 10% 以下
	室温	-	自然光下	ふた付き シャーレ上に散布	6 週	×	6 週で規格値以下*
			蛍光灯下 (10,760lux) #		1 週	×	1 週で規格値以下*
	25℃	75%RH	-	開放バイアル	31 週	○	
	25℃	60%RH		二重ポリエチレン袋 に入れファイバード ラム又はふた付きプ ラスチック瓶	3 ヶ月	○	
	5℃	-		プラスチック瓶	12 ヶ月	○	
長期保存 試験	30℃	-	-	二重ポリエチレン袋 に入れファイバード ラム又はふた付きプ ラスチック瓶	12 ヶ月	○	
加速試験	40℃	-	-	二重ポリエチレン袋 に入れファイバード ラム又はふた付きプ ラスチック瓶	6 ヶ月	○	
	60℃				1 ヶ月	○	

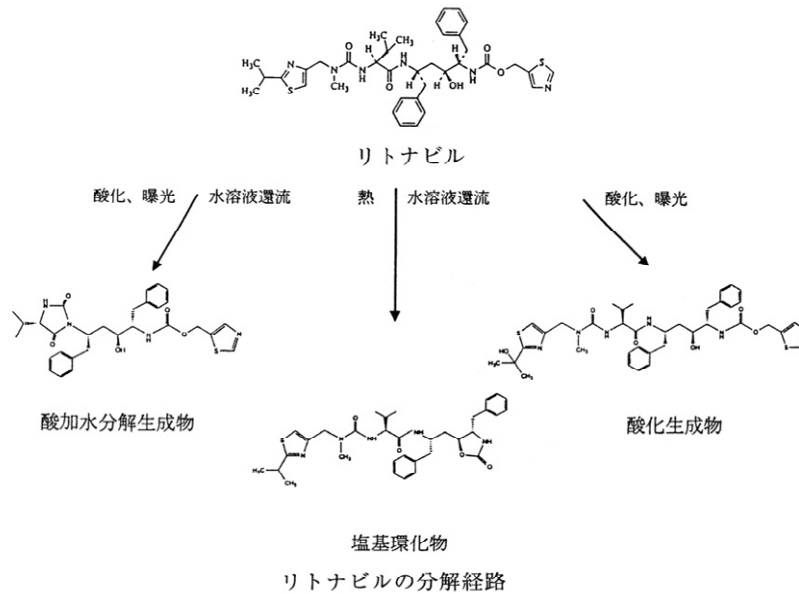
*原液は遮光を要する。 # 10,760lux=1,000fc

強制分解による生成物

- ・通常実験室条件下，加湿条件下，80℃までの加温条件下では 13 週間安定。

・苛酷条件下

水中での還流条件下では酸加水分解生成物と塩基環化物，光照射あるいは過酸化物への曝露により酸化生成物と酸加水分解生成物，105℃の加熱条件下では塩基環化物が生じた。



3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別 : 錠剤

2) 性状

販売名	外形	長径 (mm)	短径 (mm)	重さ (g)	色調
ノービア錠 100mg		約 17	約 9	約 0.79	白色～ 微黄白色
識別コード	☐ NK				

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

表面に “ ☐ NK ” と印字されている。

(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 錠中リトナビルを 100mg 含有

(2) 添加物

コポリビドン, モノラウリン酸ソルビタン, 軽質無水ケイ酸, フマル酸ステアрилナトリウム, 無水リン酸水素カルシウム, ヒプロメロース 2910, 酸化チタン, マクロゴール 400, ヒドロキシプロピルセルロース, タルク, マクロゴール 4000, ポリソルベート 80

(3) その他

該当資料なし

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

各種条件下における安定性

保存条件	包装形態*	保存期間	結果
25°C/60%RH	60mL HDPE ボトル	24 カ月	適合
	100mL HDPE ボトル	24 カ月	適合
30°C/75%RH	60mL HDPE ボトル	24 カ月	適合
	100mL HDPE ボトル	24 カ月	適合

*日本での包装形態は 60mL HDPE ボトル (30 錠入り)

HDPE (高密度ポリエチレン) ボトル保存におけるノービア錠 100mg の安定性試験の結果、室温保存で 24 ヶ月間安定であることが確認されている。

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 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

溶出試験法 第 2 法 (パドル法)

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

下記 3 つの試験方法のうち 2 つで確認する

- ①液体クロマトグラフィー
- ②薄層クロマトグラフィー
- ③紫外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

リトナビル類縁物質

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

瓶 : PE ポリエチレン
キャップ : PP ポリプロピレン

14. その他

<参考>ノービア錠 100mg を使った懸濁液の調整

ノービア錠 100mg を 1 錠とり、常温の水 10, 20 及び 60mL にそれぞれ加えて室温で静置したところ、4 時間で完全に崩

壊した。1 時間に一度攪拌を行っても、崩壊時間に変化はなかった。また、温水を用いても崩壊時間に大きな変化はなかった。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV 感染症

2. 用法及び用量

通常、成人にはリトナビルとして1回 600mg（本剤 6錠）を1日 2回食後に経口投与する。ただし、投与初日は1回 300mg を1日 2回、2日目、3日目は1回 400mg を1日 2回、4日目は1回 500mg を1日 2回、5日目以降は1回 600mg を1日 2回食後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 本剤の投与初期において、高い血中濃度⁶⁾と副作用が高頻度に発現する傾向^{5, 7, 8)}が認められている。投与初期における高い血中濃度と副作用発現を回避するため、低用量から投与を開始すること。

投与日	1回投与量	1日投与回数	1日投与量
投与初日	300mg（本剤 3錠）	2回	600mg
2日目、3日目	400mg（本剤 4錠）	2回	800mg
4日目	500mg（本剤 5錠）	2回	1,000mg
5日目以降	600mg（本剤 6錠）	2回	1,200mg

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

(3) 本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。併用に際しては最新のガイドラインを確認すること。

(4) 本剤を薬物動態学的増強因子（ブースター）として使用する場合には、併用薬の添付文書（用法・用量、使用上の注意等）及び最新のガイドラインを確認すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

日本における臨床効果（ノービア・カプセル 100mg）

1996年4月より健康男子30例による第I相臨床試験を実施、同6月より国内第II/III相臨床試験（コア試験）及び拡大臨床試験を開始し、1998年10月投薬は完了し、1999年7月に臨床試験終了届及び総括報告書を厚生省へ提出し、臨床試験を終了した。

(3) 臨床薬理試験

日本人の健康成人6名に対して本剤 100～800mg を空腹時に単回投与（カプセル・リキッド）した結果、口周囲感覚異常、嘔気、水様性下痢を訴えた。また外国人の HIV 陽性患者 10 例に対して本剤 600mg（カプセル）を1日 2回食後、28日間反復投与した結果、単回投与と同様、嘔気等の消化器系の症状が出現した。

(4) 探索的試験

（海外における臨床効果：134X 試験）

成人の HIV 感染症患者 67 例を対象として、本剤の各用法・用量群（200mg TID 群、300mg TID 群、200mg QID 群、300mg QID 群、600mg BID 群）に割り付け¹⁰⁾、52 週間投与による多施設臨床試験を実施した。52 週投与期間中、血中 HIV-RNA 量の減少はいずれの用量群でもみられたが、高用量群で血中 HIV-RNA 量の減少が長期間持続する傾向がみられた。また、CD4 リンパ球数の増加はいずれの用量群でもみられたが、投与量が多いほど CD4 リンパ球数の増加が長期間持続

する傾向がみられた。

注) ノービア錠 100mg に対して、承認されている用法・用量は 600 mg～1,200mg, 1 日 2 回分服である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

(海外における臨床効果：112 試験)

成人の HIV 感染症患者 84 例を対象として、本剤の各用量群 (300mg BID 群, 400mg BID 群, 500mg BID 群, 600mg BID 群), もしくはプラセボ投与群に無作為に割り付け, 28 日間投与による多施設二重盲検試験を実施した。28 日後の本剤投与群の血中 HIV-RNA 量は, 投与前値と比べて 0.73～1.11 log copies/mL 減少し, また CD4 リンパ球数は投与前値と比べ 70～140/ μ L 増加し, プラセボ投与群に比べて有意に改善した。なお, この試験に引き続き行われた長期投与試験 (169 試験) で, 同一患者に前試験と同じ用法用量を継続して投与したところ, 本剤の用量が多いほど血中 HIV-RNA 量の減少及び CD4 リンパ球数の増加が長期間持続する傾向がみられた。

注) ノービア錠 100mg に対して、承認されている用法・用量は 600 mg～1,200mg, 1 日 2 回分服である。

2) 比較試験

(海外における臨床効果：247 試験)

過去 9 ヶ月以上逆転写酵素阻害薬 (単独又は併用) を服用中の 12 才以上の HIV 感染症患者 1,090 例を対象 (うち 4 例は治験薬を服用せず解析から除外) として, 本剤 600mg BID 投与群, もしくはプラセボ投与群に無作為に割り付け, 16 週間投与による多施設二重盲検試験を国際共同臨床試験として実施した。なお, 試験前から行われていた逆転写酵素阻害薬による治療はそのまま継続した。16 週投与期間中の本剤投与群では, 平均血中 HIV-RNA 量は有意に減少し (事前に定めた本剤群 80 例, プラセボ群 79 例を評価), 平均 CD4 リンパ球数は有意に増加した (同様に本剤群 108 例, プラセボ群 103 例を評価)。このうち, 血中 HIV-RNA 量が投与前値より 90%以上減少した症例の割合は, 本剤投与群で 45%, プラセボ投与群では 0%であった。また, CD4 リンパ球数が投与前値より 50/ μ L 以上増加した症例の割合は, 本剤投与群で 29%, プラセボ投与群では 2%であり, CD4 リンパ球数が 25/ μ L 以上増加した症例の割合は, 本剤投与群で 45%, プラセボ投与群で 3%であった。また, 症状の進行度は本剤投与群がプラセボ投与群に比し進行のリスクを 56% ($P < 0.01$) 減少させた⁵⁾。

247 試験で併用されていた逆転写酵素阻害薬

	プラセボ (n=545) **	本剤 (n=541) **
	n*	n*
ジドブジン (AZT)	262	261
サンルブジン (d4T)	137	158
ザルシタビン (ddC)	105	120
ジタノシン (ddI)	110	81

*2 剤併用例あり

**治験薬を服用しなかった 4 例を除外

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)

使用成績調査

承認条件に基づき, 平成 9 年 11 月 20 日から全投与症例に実施された。平成 12 年 4 月からは, 特定の施設 (国内 30 施設) での全例を対象とした調査にて平成 19 年 11 月 19 日まで実施され, 国内 59 施設より 916 例が収集され

た。副作用発現率は、48.7% (446/915 例) であり、本邦における承認時までの試験の副作用発現率 73.7% (87/118 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。主な副作用及び副作用発現率は、臨床検査 16.5% (151 例)、代謝及び栄養障害 15.6% (143 例)、胃腸障害 15.5% (142 例)、肝胆道系障害 10.5% (96 例) で、発現した主な副作用は、高脂血症 84 件、悪心 70 件、血中ビリルビン増加 56 件、下痢 54 件、血中トリグリセリド増加 53 件、高ビリルビン血症 42 件、肝機能異常 35 件、高トリグリセリド血症 33 件、嘔吐 23 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 22 件、肝障害 20 件であった。

特定使用成績調査

3 例の妊産婦及び 3 例の出生児の調査票が収集され、2 例の妊婦に 6 件の副作用 (高脂血症 2 件、貧血、下痢、肝障害及び高血糖各 1 件)、1 例の出生児に 3 件の副作用 (新生児一過性多呼吸、低血糖及び低カルシウム血症各 1 件) が認められた。いずれも非重篤であり、転帰未回復の 2 件 (高脂血症及び高血糖各 1 件) 以外は回復又は軽快であった。

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インジナビル硫酸塩エタノール付加物
 サキナビルメシル酸塩
 ネルフィナビルメシル酸塩
 ロピナビル
 アタザナビル硫酸塩
 ホスアンプレナビルカルシウム水和物
 ダルナビルエタノール付加物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は HIV プロテアーゼの競合的（拮抗的）阻害薬であり、蛍光標識基質²⁶⁾を用いて測定された HIV プロテアーゼ阻害活性は $K_i=0.015\text{nM}$ である³⁾。X線結晶回折像の解析によると、本剤は基質遷移状態アナログとして HIV のアスパルティック・プロテアーゼの活性部位 Asp-Thr-Gly 配列に直接的に結合することが示されている³⁾。本剤は特異的に HIV プロテアーゼに親和性を示し、ヒトアスパルティック・プロテアーゼへの阻害は小さい。

本剤による HIV-1 プロテアーゼの特異的阻害効果 (*in vitro*)

プロテアーゼ	相対 IC ₅₀ (nM)
HIV-1 Protease	< 1 (K _i =15pM)
Human Gastricin	> 100,000
Human Pepsin	10,000
Human Cathepsin D	24
Human Cathepsin E	8
Human Renin	53,000

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

MT4 細胞を用い、各種 HIV-1 分離株 (HIV/IIIB, HIV/MN, HIV/RF, HIV/TR17) 及び HIV-2 (HIV/MS) の IC₅₀ (HIV の増殖を 50% 阻害するときの濃度) について本剤の抗ウイルス作用を検討した。MOI (感染多重度) = 0.0032 のとき、HIV-1 に対する IC₅₀ はほぼ 0.014-0.108 μM 、HIV-2 に対する IC₅₀ は 0.242 μM であった。

各種 HIV 分離株に対するリトナビルの抗ウイルス作用 (*in vitro*)

株	IC ₅₀ (μM)		IC ₉₀ (μM)	
	MOI=0.001	MOI=0.0032	MOI=0.001	MOI=0.0032
HIV-1/IIIB	0.025	0.039	0.081	0.183
HIV-1/MN	0.006	0.014	0.156	0.205
HIV-1/RF	0.057	0.108	0.27	0.55
HIV-1/TR17	0.041	0.046	0.297	0.476
HIV-2/MS	0.113	0.242	0.834	2.809

MOI : Multiplicity of Infection (感染多重度)

TCID₅₀ : 50% of Tissue Culture Infectious Doses (50% 培養細胞 (組織培養) 感染用量)

MOI = [1,000 (3,200) TCID₅₀ 単位] / [1×10⁶MT4 細胞] = 0.001 (0.0032)

2) 薬剤耐性

HIV の増殖阻害濃度以下のリトナビル存在下に MT4 細胞に感染を繰り返すことで得られた耐性変異株は、19 代、22 代の継代培養では初代株の IC₅₀ が 0.03 μM であるとき、それぞれ 0.18 μM、0.8 μM に増加していた。これらのウイルス株の塩基配列を調べると、I84V 及び M46I の変異頻度が高かった。

また、部位特異的突然変異誘発 (site-directed mutagenesis) により得られた変異株のリトナビルに対する感受性変化では、次表に示すように I84V と V82F の変異が感受性を低下させる。V82F/I84V や L63P/V82F/I84V の二重、三重の変異ではウイルスの増殖阻害が生じた。他の株における結果では V82F、V82A の変異は阻害定数 (K_i) を 1 オーダー大きくしており、耐性の出現に対応している^{27), 28)}。

本剤を投与された患者から分離された HIV の塩基配列が PCR 法で調べられた。ウイルスプロテアーゼ遺伝子中の共通塩基配列 B の変異は本剤による治療前にも観察されたが、本剤による治療前後の分離ウイルスとの比較がなされた。解析結果として 36 番目と 82 番目のアミノ酸残基変異は本剤に誘導された変異であると考えられた²⁹⁾。またこれらの変異は単一変異の蓄積によると考えられる²⁹⁾。

一般に血中に本剤の濃度が高い時には、変異は感受性に向かって出現する傾向がある²⁹⁾。既存の変異が必ずしも耐性を付与しているとは限らないので、解析の結果から、(1) 本剤への耐性変異は患者の HIV に既存のものであるとは限らず、血中に本剤が存在する時にも生じる。(2) 高濃度の本剤の存在は耐性株出現を抑制すると推定される。よって、投与量の増加や逆転写酵素阻害薬との併用が耐性株を出現させ難くしていると考えられる。

(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

in vitro の結果では本剤に対する感受性が比較的低い HIV-2/MS 株の IC₉₀ は、2.809 μ M であったので、临床上必要な血中濃度は 3.0 μ M (2.1 μ g/mL)⁸⁾ と考えられる。600mgBID の反復投与用量では 3.0 μ M を超える血中濃度⁷⁾ が維持されている。

(2) 最高血中濃度到達時間

2～3 時間 (国内健康成人, 空腹時 100～800mg 単回経口投与)

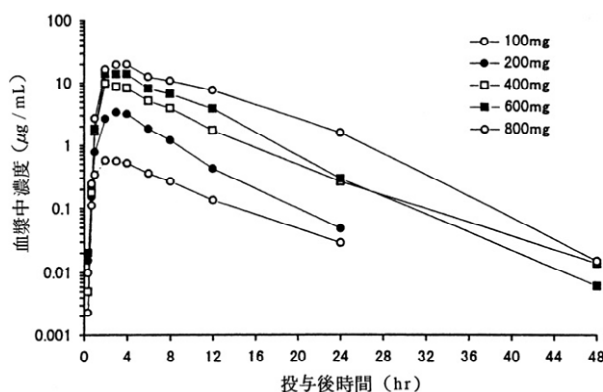
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与

(カプセル剤：国内)

健康男子 30 例を 5 群に分け、本剤 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度はいずれの用量においても投与 2～3 時間で最高濃度に達し、3.4～4.8 時間の半減期で消失した (下図)。C_{max} ならびに AUC_{0-∞} は用量に伴い増加したが、被験者間の変動があった。尿中へは投与後 48 時間までに投与量の 0.4～2.5% が未変化体として排泄された。

国内の単回投与試験における C_{max}, AUC の値は、海外の 200～500mg 投与試験における対应用量の C_{max}, AUC とほぼ同様であった。



単回投与時の血漿中濃度推移 (平均値, n=6)

用量	係数	C _{max} (μ g/mL)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
100mg	6	0.63	5.11	4.8
200mg	6	3.79	22.55	3.4
400mg	6	10.46	72.74	3.7
600mg	6	15.83	121.43	3.9
800mg	6	20.52	213.80	4.1

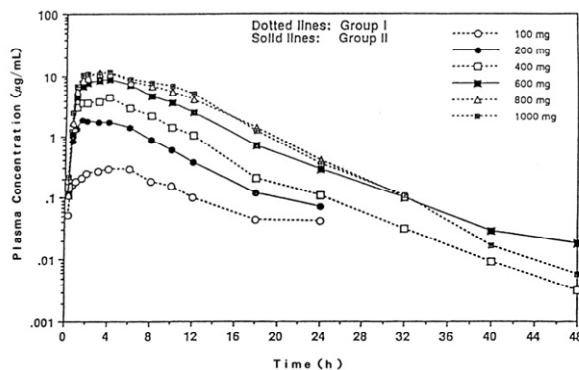
(内用液剤：海外)

16 名の健康な成人男子及び女子を対象とし本剤の血中濃度を測定した。1 回 600mg を朝食後 15 分に水 200mL で服用させたところ、C_{max} (μ g/mL) は 10.26±2.16, AUC_{0-∞} (μ g·hr/mL) は 112.7±40.7 であり、T_{1/2} (h) は 3.8 であった。

(カプセル剤：海外)

HIV 陽性、無症候性男子志願者（18-45 才）12 例を 1 群とし、本剤投与 8 例、プラセボ投与 4 例で試験を行った。600mg 投与群では空腹時投与と食後投与に無作為に割付けた。その他は空腹時投与である。

空腹時投与の成績を下図に示す。本剤は投与後速やかに吸収され、用量依存的に C_{max} 、 AUC は上昇するが、かならずしも用量比は成立しなかった。 T_{max} は投与後約 3 時間でピークに達した。



単回投与後の血漿中濃度推移（平均値，n=8）

単回（空腹時）投与後の薬物動態パラメータ（平均±SD，n=8）

(Fasting)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Clr (L/h)
100mg	3.92 ± 1.73	0.416 ± 0.146	3.8 ± 1.6	6.4	31.0 ± 15.2	0.084 ± 0.025
200mg	15.4 ± 10.7	2.10 ± 1.50	2.2 ± 0.9	5.1	19.0 ± 11.3	0.064 ± 0.035
400mg	36.3 ± 9.68	5.30 ± 1.76	3.4 ± 1.4	4.9	11.7 ± 3.21	0.045 ± 0.026
600mg	81.1 ± 52.6	9.34 ± 4.00	2.8 ± 1.1	2.9	10.7 ± 6.53	0.077 ± 0.027
800mg	111 ± 49.2	12.6 ± 4.61	3.0 ± 1.2	3.3	8.66 ± 3.85	0.088 ± 0.037
1000mg	123 ± 31.3	12.7 ± 2.36	3.1 ± 1.1	3.5	8.61 ± 2.21	0.103 ± 0.034

(ソフトカプセル剤：海外)

60 名の健康な成人男子及び女子を対象とし、クロスオーバー法によりソフトカプセル剤と内用液剤の生物学的同等性を検討した。各製剤はリトナビルとして 1 回 600mg を投与した。その結果、いずれも両製剤間に統計学的な有意差は認められなかった。

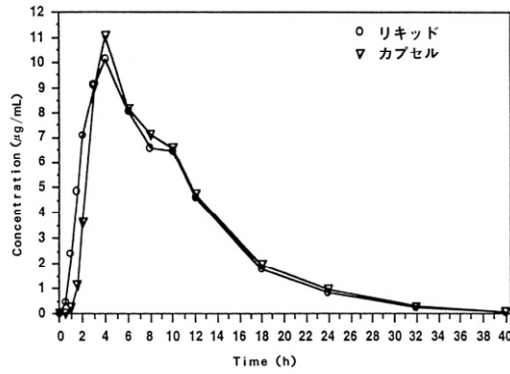
パラメータ	内用液 (食後) (n=57)	ソフトカプセル (食後) (n=57)
T_{max} (h)	4.1 ± 1.6	5.5 ± 2.0
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	11.92 ± 5.31	13.64 ± 5.40
AUC_{0-4} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	109.3 ± 59.5	121.4 ± 53.7
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	109.6 ± 59.7	121.7 ± 53.8
β (h^{-1})	0.164 ± 0.034 (*)	0.175 ± 0.032
$T_{1/2}$ (h)	4.23 (*)	3.96

(*) n=56

(カプセル剤：海外)

16 名の健康な成人男子及び女子を対象とし、クロスオーバー法によりカプセル剤と内用液剤の生物学的同等性を検討した。各製剤はリトナビルとして 1 回 600mg を朝食後 15 分に水 200mL とともに投与した。

その結果、いずれも両製剤間に統計学的な有意差は認められなかった。



カプセルとリキッドのリトナビル血中濃度推移

薬物動態学的パラメータ

パラメータ	内用液	カプセル
T _{max} (h)	3.8±1.4	3.9±0.3
C _{max} (µg/mL)	10.26±2.16	11.24±2.49
AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	112.3±40.4	112.6±41.1
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	112.7±40.7	113.0±41.5
β (h ⁻¹)	0.1810±0.0316	0.1857±0.0393
T _{1/2} (h)	3.8	3.7
CL/F (L/h)	5.96±2.00	5.96±1.90

(錠剤：海外)

健康成人を対象に、ノービア錠又はソフトカプセル剤を食事（中脂肪食）摂取約30分後に100mg単回経口投与し、ソフトカプセル剤に対するノービア錠の生物学的同等性の評価を行った。その結果、リトナビルの薬物動態パラメータAUC_t及びAUC_∞について生物学的に同等であった。しかしながら、リトナビルC_{max}の点推定値は基準の上限1.25をわずかに上回り、C_{max}の中央値はソフトカプセル剤に比べ26%の上昇がみられた。

リトナビルの薬物動態パラメータの比及びその92.8%信頼区間

薬物動態パラメータ	中央値*		相対的バイオアベイラビリティ	
	ノービア錠100mg	ソフトカプセル剤	点推定値 ⁺	92.8%信頼区間
C _{max}	0.367	0.290	1.264	1.150~1.389
AUC _t	3.154	2.780	1.134	1.068~1.205
AUC _∞	3.253	2.949	1.103	1.040~1.170

* 対数の最小二乗平均の逆対数変換値

+ 対数の最小二乗平均の差（ノービア錠100mg－ソフトカプセル剤）の逆対数変換値

2) 反復投与

(カプセル剤：海外)

HIV陽性患者10例に本剤1回600mg、1日2回食後、28日間反復投与した場合、投与21日目のC_{max}は11.2µg/mL、AUC₀₋₁₂は77.5µg·hr/mL、投与直前のトラフ濃度は3.5µg/mLであった。

(内用液剤：海外)

HIV陽性患者72名を6群に分け、プラセボ（2群）を含む投与群ごとに、1日2回28日間反復投与し、投与21日目の薬物動態パラメータを測定した。100mg当たりのC_{max}、AUCはほぼ用量比に見合った推移を示した。CL/Fもほぼ一定であった。

反復投与時（21日目）の薬物動態（平均値，n=12）

パラメータ \ 1日投与量	300mg BID	400mg BID	500mg BID	600mg BID
C _{max} (μg/mL)	5.69	7.14	10.93	11.19
AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	35.56	48.76	71.60	77.46
C _{max} /dose	1.90	1.79	2.19	1.87
AUC ₀₋₁₂ /dose	11.85	12.19	14.32	12.91
CL/F	10.0	9.48	7.66	8.85

C_{max}/dose, AUC₁₂/dose は投与量 100mg 当たり

3) 腎機能障害患者

該当資料なし

4) 肝機能障害患者

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(ソフトカプセル剤：海外)

空腹時投与と食後投与との比較（600mg 単回投与）では，AUC, C_{max}とも両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

パラメータ	食後 (n=57)	空腹時 (n=57)
T _{max} (h)	5.5±2.0	4.4±3.1
C _{max} (μg/mL)	13.64±5.40	14.53±5.83
AUC _{0-τ} (μg·hr/mL)	121.4±53.7	108.5±51.7
AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	121.7±53.8	108.7±51.8
β (h ⁻¹)	0.175±0.032	0.165±0.036
T _{1/2} (h)	3.96	4.21

(錠剤：海外)

ノービア錠 100mg の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討するため，健康成人を対象に高脂肪食摂取約 30 分後，中脂肪食摂取約 30 分後及び空腹時に 100mg 単回経口投与を行い，バイオアベイラビリティについて評価を行った。その結果，高脂肪食並びに中脂肪食の摂取時のリトナビル C_{max} 及び AUC は，空腹時に比べ，約 20～23%減少したが，食事の内容（例：高脂肪食 vs 中脂肪食）による影響は認められなかった。

なお，ソフトカプセル剤における食事の影響は，C_{max} 及び AUC とも統計学的に有意な差は認められなかった。

ノービア錠 100mg の食後投与時の薬物動態は，ソフトカプセル剤の食後投与時の薬物動態に類似しており，ノービア錠 100mg はソフトカプセル剤と同様に食後に経口投与することが推奨される。また，ソフトカプセル剤よりも食事の影響を受けやすいことから，食後投与とすることが重要であるとする。

食事の内容 (試験 vs 対照)	薬物動態 パラメータ	中央値*		相対的バイオアベイラビリティ	
		ノービア錠 100mg	ソフト カプセル剤	点推定値 ⁺	90.0%信頼区間
高脂肪食	C _{max}	0.384	0.501	0.766	0.659～0.891
vs	AUC _t	3.044	3.981	0.765	0.694～0.842
空腹	AUC _∞	3.137	4.049	0.775	0.704～0.853

食事の内容 (試験 vs 対照)	薬物動態 パラメータ	中央値*		相対的バイオアベイラビリティ	
		ノービア錠 100mg	ソフト カプセル剤	点推定値 ⁺	90.0%信頼区間
中脂肪食	C _{max}	0.392	0.501	0.782	0.675~0.907
vs	AUC _t	3.135	3.981	0.788	0.717~0.866
空腹	AUC _∞	3.218	4.049	0.795	0.724~0.873
高脂肪食	C _{max}	0.384	0.392	0.980	0.866~1.108
vs	AUC _t	3.044	3.135	0.971	0.886~1.064
中脂肪食	AUC _∞	3.137	3.218	0.975	0.890~1.068

* 対数の最小二乗平均の逆対数変換値

+ 対数の最小二乗平均の差（ノービア錠 100mg－ソフトカプセル剤）の逆対数変換値

(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

該当資料なし（ヒトでは測定されていない。マウスで 74.2%，雄ラットで 70.7%⁴⁾，イヌで 37.4%，サルで 29.9%であった。）投与量 (mg/kg) 補正による C_{max}/D，AUC/D をヒトと比較すると，C_{max}/D ではヒトはイヌと同様，AUC/D ではないずれの動物よりヒトが高値であった。

(4) 消失速度定数

空腹時 600mg 単回投与の血中半減期 T_{1/2} は 2.9 時間，食後投与のそれは 2.7 時間であった。消失速度定数は kd=1.25/hr⁶⁾ と推定されている。

(5) クリアランス

該当資料なし [試験 M93-107 で求められた結果⁷⁾ では，尿排泄における CL_R=0.08L/h であり，見かけのクリアランス CL/F (=AUC/dose) =6.6±2.0~6.8±2.7L/h (初回投与~投与 16 日目) であった。]

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

1) 血漿蛋白質との結合率

本剤は血漿蛋白質と高率で結合する。動物とヒト血漿蛋白質への ¹⁴C-リトナビルの結合率⁴⁾ を下表に示す。

血漿蛋白質との結合率

動物	薬剤濃度 (μg/mL)	結合率 (%)
ラット	0.01~30.0	97.2~99.2
イヌ		98.9~99.4
サル		69.2~99.2
ヒト		99.3~99.5

HIV 陽性の無症候性男子に本剤を反復投与した場合，初日単回投与では 98.13%，8 日目が 98.09%，16 日目が 97.81%

と安定して高い結合率を示した。ヒト α 1-酸性糖蛋白質 (AAG) およびヒト血清アルブミン (HSA) に ^{14}C -リトナビルを $0.1\sim 100\ \mu\text{g/mL}$ になるよう添加して結合率を測定した。AAG は $0.1\sim 2.6\ \mu\text{g/mL}$ の範囲で $96.2\sim 97.5\%$ の結合率であったが、 $7\ \mu\text{g/mL}$ 以上では低下し、 $50\sim 100\ \mu\text{g/mL}$ では $59.2\sim 63.0\%$ の結合率であった。HSA は ^{14}C -リトナビルが $1\sim 10\ \mu\text{g/mL}$ では $97.8\sim 98.2$ 、 $50\sim 100\ \mu\text{g/mL}$ でも $96.3\sim 97.0\%$ であった。

2) 他剤との結合における競合

リトナビルと、競合薬としてクラリスロマイシン、サリチル酸、ワルファリン、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトコナゾールとのヒト血漿蛋白質結合の相互作用を検討した。各薬剤の血漿中濃度は、本剤 ($200\ \mu\text{g/mL}$)、サリチル酸 ($250\ \mu\text{g/mL}$)、ワルファリン ($10\ \mu\text{g/mL}$)、イブプロフェン ($25\ \mu\text{g/mL}$)、ナプロキセン ($50\ \mu\text{g/mL}$)、ケトコナゾール ($3.5\ \mu\text{g/mL}$)、クラリスロマイシン ($5.0\ \mu\text{g/mL}$) となるよう調整した。結果として、本剤の血漿蛋白質への結合は試験された他剤の血漿蛋白質の結合による影響を受けなかった。また、ワルファリン ($2\ \mu\text{g/mL}$) を血漿に加え、さらに ^{14}C -リトナビルを $10\sim 40\ \mu\text{g/mL}$ になるように加えたとき、ワルファリンの血漿蛋白質との結合率はリトナビル濃度に関係なく 99% 以上であり、リトナビルはワルファリンの結合率に影響しなかった。

血漿蛋白質との結合率における薬物相互作用

薬剤その他	リトナビルの平均結合率 (%)
リトナビル単独	98.9
クラリスロマイシン	98.6
ワルファリン	98.6
イブプロフェン	99.0
ナプロキセン	99.2
サリチル酸	98.9
ケトコナゾール	98.8
水	99.0
50%エタノール	98.8

3. 吸収

吸収部位：消化管

カプセル剤：健康成人男子各 6 例にカプセル剤 $100\sim 800\text{mg}$ を空腹時に単回経口投与した場合、本剤の血漿中濃度は投与約 $2\sim 3$ 時間後に最高濃度に達し、 $3.4\sim 4.8$ 時間の半減期で消失した。 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は用量に伴い増加した。(日本人データ)

4. 分布

^{14}C -リトナビル 50mg/kg をラットに単回経口投与したとき、肝臓、副腎、脾臓、腎臓、甲状腺で投与 3 時間後に最高組織中放射能濃度を認めたが、48 時間後に放射能が認められたのは肝臓だけであった⁴⁾。

(1) 血液-脳関門通過性

^{14}C -リトナビル 50mg/kg をラットに単回経口投与したとき、最高組織中放射能濃度を認める投与 3 時間後の脳内濃度は、 0.88mg/g で分布組織中最も少ないものであった。脳-血中濃度比は、 0.12 ($0.88/7.62$) であった⁴⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

ラットの妊娠中期と後期にリトナビルを 15 、 35 、 75mg/kg/日 をそれぞれ経口投与したとき、いずれも胎児への移行を認めた。しかし、投与が関係した奇形は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性

リトナビルはヒト乳汁中に移行することが報告されている³⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

¹⁴C-リトナビル 50mg/kg をラットに単回経口投与したとき、上記の分布組織以外に、肺、心臓、卵巣、上腕リンパ節、脾臓、胸腺、前立腺などへの移行を認めた⁴⁾。

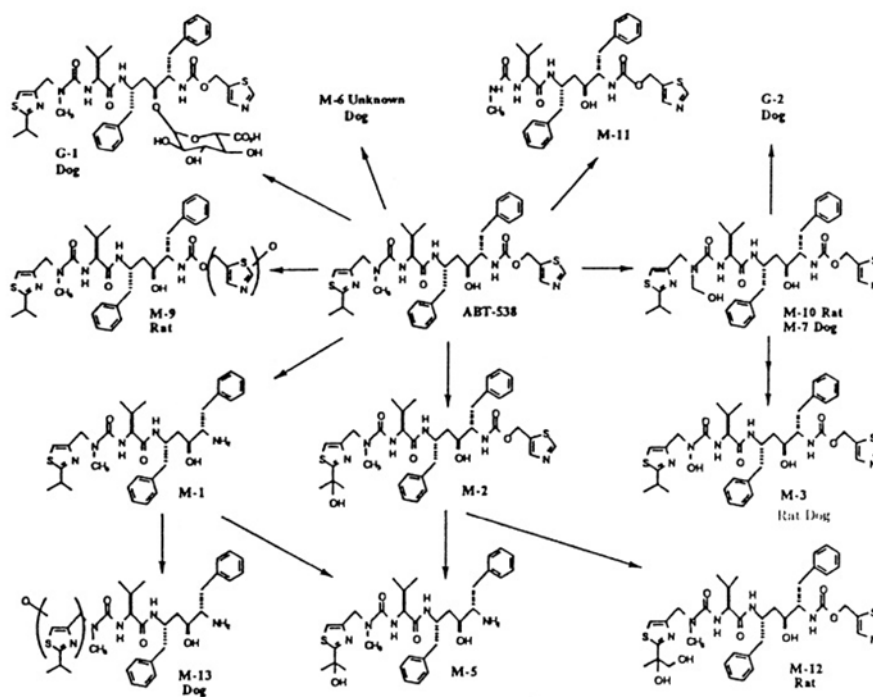
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

動物実験から推定された代謝経路⁴⁾を次図に示す。イヌでは未変化体と未知代謝物 (M6) がグルクロン酸抱合体 (G-1) として代謝される。ラット、イヌ及びヒトでは des-thiazolyl carbamate 化合物 (M-1), isopropylthiazolyl 酸化物 (M-2), desisopropylthiazolyl 化合物 (M-11), またラットとイヌでは N-hydroxymethylurea 代謝物 (M-10 ラット, M-7 イヌ) の少なくとも 4 種の主要酸化代謝物が認められる。

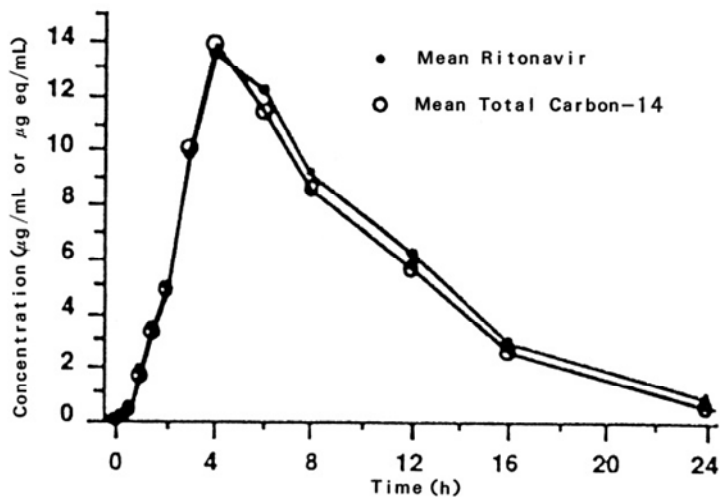
thiazolyl heteroatom 酸化体である M-9 はラットだけに生成する。二次代謝では, M-1 と M-2 は更に酸化され, ラット, イヌ, ヒトでは M-5 を生じる。ラットでは M-2 から M-12 が生じる。イヌでは M-1 から M-13 となる。ラットとイヌでは M-10 と M-7 が N-hydroxyurea 代謝物 (M-3) となる。M-7 はイヌでは抱合体 G-2 となる。

なお, M-2 は未変化体と同様の抗 HIV 活性を示す。



リトナビルの推定代謝経路

5名の健康志願者に ^{14}C -リトナビル 600mg (100 μCi) 1回経口投与し、投与後6日間にわたり血液、尿及び糞を採取し、放射能濃度より換算した本剤の濃度と、HPLC法で測定した本剤濃度はほとんど差がないため、血中を循環しているのは大部分が未変化体であると推定した。



^{14}C -リトナビル 600mg 単回投与後の平均血漿中放射能及び未変化体濃度推移 (n=5)

(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

リトナビルは、主に肝チトクローム P450 (CYP3A4) で代謝されるが、CYP2D6 においても代謝される。ヒト肝ミクロソーム、ヒトリンパ芽球細胞ミクロソームに発現させた cDNA-CYP3A4 及び CYP2D6 の反応性を酵素反応速度論として検討した。CYP3A4 では M-1 生成に対する K_m は $0.08 \mu\text{M}$ 、M-2 は $0.71 \mu\text{M}$ 、M-11 は $0.49 \mu\text{M}$ であり、 V_m は M-2 生成に対し大きかった。CYP2D6 では M-2 のみ生成し、 K_m は $10.0 \mu\text{M}$ と基質親和性は低いが V_m は $1.41 \text{pmol}/\text{min}/\text{pmolCYP}$ と大きかった⁹⁾。

肝ミクロソーム及びチトクローム P450 サブタイプの反応性

	M-1	M-2	M-11
FRX710* K_m	30.8	23.8	13.9
V_m	0.19	0.54	0.04
CYP3A4 K_m	0.08	0.71	0.49
V_m	0.03	0.12	0.06
CYP2D6 K_m	-	10.0	-
V_m	-	1.41	-

K_m (μM) : V_m ($\text{pmol}/\text{min}/\text{pmol CYP}$)

*ドナーから得たヒト肝ミクロソーム

(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

代謝物 M-2 は未変化体と同様の抗 HIV 活性をもつ。ヒトにおける代謝については、血漿、尿、糞中の代謝物が調べられた。投与後 148 時間までに放射能の 97.6% が排泄され、糞中から 86.4%、尿中から 11.3% であった⁴⁾。

下表に代謝物を示すが、主要代謝物は M-1、M-2、M-11 であった⁴⁾。

¹⁴C-リトナビル 600mg 単回投与後の未変化体及び代謝物に関する薬物動態パラメータ

	リトナビル	M-1	M-2	M-11	M-5	other
plasma AUC ₂₋₁₂	95.64 ± 10.25	ND	3.19 ± 2.82	ND	ND	ND
%dose in Urine	3.5 ± 1.8	0.6 ± 0.2	6.4 ± 2.0	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.2
%dose in Feces	33.8 ± 10.8	3.5 ± 1.2	24.0 ± 5.5	9.4 ± 3.0	3.9 ± 1.1	11.7 ± 2.2

平均±SD AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h/mL}$) ND (検出せず)
%dose (0-148 時間の糞, 尿サンプル中)

(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

尿及び糞中⁴⁾

(2) 排泄率

5 名の健康人志願者に ¹⁴C-リトナビルを投与したとき、148 時間まで、投与した放射能の 86.4% が糞中へ、11.3% が尿中へ排泄された⁴⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 次の薬剤を投与中の患者：キニジン硫酸塩水和物、ペプリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、アミオダロン塩酸塩、ピモジド、ピロキシカム、アンピロキシカム、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、エレクトリプタン臭化水素酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アゼルニジピン、リファブチン、ブロナンセリン、リバーロキサパン、ロミタピドメシル酸塩、ジアゼパム、クロラゼパ酸二カリウム、エスタゾラム、フルラゼパム塩酸塩、トリアゾラム、ミダゾラム、リオシグアト、ポリコナゾール〔「相互作用」の項参照〕
- (3) 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

（解説）

- (1) 本剤に対する過敏症が報告されていることから設定した。
- (2) 本剤と併用した場合、重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した^{5), 11), 12), 16)}。
- (3) コルヒチン添付文書との整合により設定した。これらの患者では、コルヒチンのクリアランスが大幅に低下するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 本剤の投与初期において、高い血中濃度と副作用が高頻度に発現する傾向が認められている。投与初期における高い血中濃度と副作用発現を回避するため、低用量から投与を開始すること。

投与日	1回投与量	1日投与回数	1日投与量
投与初日	300mg（本剤3錠）	2回	600mg
2日目、3日目	400mg（本剤4錠）	2回	800mg
4日目	500mg（本剤5錠）	2回	1,000mg
5日目以降	600mg（本剤6錠）	2回	1,200mg

- (2) 本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤を噛んだり砕いたりせずそのまま服用すること。
- (3) 本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。併用に際しては最新のガイドラインを確認すること。
- (4) 本剤を薬物動態学的増強因子（ブースター）として使用する場合には、併用薬の添付文書（用法・用量、使用上の注意等）及び最新のガイドラインを確認すること。

（解説）

用量試験では、用量の増加とともに血中 HIV-RNA の減少及び CD4 リンパ球数の増加は長期間継続する傾向が認められ、600mg1日2回（BID）投与が設定された。ヒトにおける薬物動態試験の解析結果では、本剤代謝酵素（CYP3A）の自己誘導が示唆され、投与初期の高い血中濃度は連続投与により2週目には低下し、以後定常状態となる。血中濃度の高い投

与初期に比較的高頻度に副作用が発現するため、投与量を漸増して初期の副作用発現をさけることになっている。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 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〔本剤投与による治療中の血友病患者において、突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。〕
- (3) 器質的心疾患及び心伝導障害（房室ブロック等）のある患者、PR間隔を延長させる薬剤（ベラパミル塩酸塩、アタザナビル硫酸塩等）を使用中の患者〔本剤は軽度の無症候性PR間隔の延長が認められている（「薬物動態」の項参照）。〕

（解説）

本剤は肝臓で代謝されること^{4), 9), 13)}、また血友病患者で突発性出血²¹⁾が発現していることから慎重投与とした。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、**使用すること**。
 - 1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の**身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること**。
 - 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。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。経口血液凝固阻害剤（ワルファリンカリウム等）、免疫抑制薬（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**（「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）。
- (3) AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、CK（CPK）、尿酸、コレステロール、トリグリセリド等の上昇があらわれることがあるので、**定期的に生化学的検査を行う**など観察を十分に行うこと。
- (4) 動物実験（ラット）で、網膜障害が認められているので、**定期的に眼科検査を行う**など観察を十分に行い、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（「その他の注意」の項参照）。
- (5) 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）

本剤の製剤学的、薬理学的及び臨床的特性、対象疾患の性質より設定した^{5), 7) ~9), 15) ~17)}。また、類薬^{14), 15)}での記載

内容も参考とした。

7. 相互作用

本剤は肝チトクローム P450 (CYP3A) と強い親和性を示し⁹⁾、他の薬剤 (特に CYP3A で代謝される薬剤) の代謝を競合的に阻害し^{5, 11, 12)}、血中濃度を上昇させる可能性が高い。さらに、本剤の連用により肝チトクローム P450 の各種アイソザイムを誘導する可能性もある^{6, 10, 13, 22)}。本剤は主に肝チトクローム P450 (CYP3A) で代謝される^{4, 6, 13)}が、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、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤投与による治療中に新たに他剤を併用したりする場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど、用量に留意して慎重に投与すること (「薬物動態」の項参照)。

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等（一般名〔代表的販売名〕）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キニジン硫酸塩水和物 [硫酸キニジン] ペプリジル塩酸塩水和物 [ペプリコール] フレカイニド酢酸塩 [タンボコール等] プロパフェノン塩酸塩 [プロノン等] アミオダロン塩酸塩 [アンカロン等] ピモジド [オーラップ] ピロキシカム [フェルデン等] アンピロキシカム [フルカム等] エルゴタミン酒石酸塩 [クリアミン] ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩 [エルゴメトリン] メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 [パルタン等] エレトリプタン臭化水素酸塩 [レルパックス] バルデナフィル塩酸塩水和物 [レビトラ] シルデナフィルクエン酸塩 [レバチオ] タダラフィル [アドシルカ] アゼルニジピン [カルブロック等] リファブチン [ミコブティン] ブロナンセリン [ロナセン] リバーロキサバン [イグザレルト] ロミタピドメシル酸塩 [ジャクスタピッド]	不整脈、血液障害、血管攣縮等、これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがあるので併用しないこと。	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。
ジアゼパム [セルシン等] クロラゼパム酸ニカリウム [メンドン] エスタゾラム [ユーロジン等] フルラゼパム塩酸塩 [ダルメート] トリアゾラム [ハルシオン等] ミダゾラム [ドルミカム等]	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので併用しないこと。	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催眠鎮静薬及び抗不安薬の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
リオシグアト [アデムパス]	ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤のチトクローム P450 阻害作用及びトランスポーター（P-gp, BCRP）阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある。
ボリコナゾール [ブイフェンド等]	ボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるので併用しないこと。	本剤のチトクローム P450 の誘導作用によるものと考えられている。

(解説)

本剤との併用により血中濃度が上昇することが予想され、そのために重篤な副作用を惹起するおそれがある薬剤を併用禁忌とした。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩 リドカイン塩酸塩 リドカイン エリスロマイシン カルバマゼピン イトラコナゾール ケトコナゾール ミコナゾール キニーネ カルシウム拮抗剤 （アムロジピンベシル酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、フェロジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベラパミル塩酸塩、ニルバジピン等） タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 ブロモクリプチンメシル酸塩 シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物 クラリスロマイシン シクロスポリン タクロリムス水和物 エベロリムス デキサメタゾン シルデナフィルクエン酸塩 [バイアグラ] タダラフィル [シアリス、ザルティア] ゲフィチニブ ダサチニブ ニロチニブ イリノテカン塩酸塩水和物 ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬 （ビנקリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等） アルプラゾラム サルメテロールキシナホ酸塩 ボセンタン水和物 コルヒチン ケチアピソフマル酸塩 シメプレビルナトリウム	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、十分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずること。 腎機能又は肝機能障害のある患者においては、コルヒチンと本剤を併用しないこと。	本剤が CYP3A におけ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。
フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド トリアムシノロンアセトニド	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤との併用において、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イブチニブ エンコラフェニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。本剤から CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、これら薬剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A におけ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。
アパルタミド	アパルタミドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。また、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。本剤から CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、アパルタミドの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現や本剤の効果の減弱に十分に注意すること。	本剤が CYP3A によるアパルタミドの代謝を競合的に阻害するため。また、アパルタミドが CYP3A を誘導するため。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えるおそれがある。頻回な INR のモニタリングを行うことが望ましい。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。
テオフィリン エチニルエストラジオール エストラジオール安息香酸エステル	これら薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。これら薬剤の増量が必要となる場合がある。	本剤がこれら薬剤の肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている。
リファンピシン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	リファンピシンが CYP3A を誘導するためと考えられている。
セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素 (チトクローム P450) が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
フルコナゾール ホスフルコナゾール キヌプリスチン・ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これら薬剤が CYP3A における本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
タバコ	喫煙により本剤の AUC が減少するおそれがある。	機序不明
ジドブジン	本剤との併用によりジドブジンの C _{max} 及び AUC がそれぞれ減少するとの報告がある。	本剤がグルクロン酸抱合を促進するためと考えられている。
ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	
ネビラピン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	ネビラピンが CYP3A を誘導するためと考えられている。
エファビレンツ	本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるため、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が有意に増加したとの報告がある。ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	本剤の P-gp 阻害作用によるものと考えられている。
ロペラミド塩酸塩	ロペラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。	
アフアチニブマレイン酸塩	アフアチニブ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。本剤はアフアチニブと同時にアフアチニブ投与後に投与すること。	
ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の BCRP 阻害作用が関与している可能性がある。
グレカプレビル・ピブレンタスビル	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の P-gp 又は BCRP 阻害作用によるものと考えられる。
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、めまい、低血圧、失神を起こす可能性があるため、本剤と併用する場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてトラゾドンの減量等を考慮すること。	本剤が CYP3A におけるトラゾドンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
エトラピリン	エトラピリンの血中濃度が低下したとの報告がある。本剤 600mg1 日 2 回との併用は推奨されない。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によるものと考えられている。
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの血中濃度が上昇するとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕	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と考えられている。
その他の HIV プロテアーゼ阻害薬（アタザナビル硫酸塩等）	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
マラビロク	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある。	

(解説)

本剤は主に CYP3A と CYP2D6 で代謝され⁹⁾、CYP3A に対する親和性が特に高い⁹⁾ことから、他の薬剤（特に CYP3A で代謝される薬剤や CYP3A を誘導する薬剤^{13)、23)~25)}）と相互作用を起こす可能性が高いことから併用注意とした。

併用薬剤の血中濃度の変化量	
併用薬剤	変化量
クラリスロマイシン	AUC 77% ↑
テオフィリン	AUC 43% ↓
エチニルエストラジオール	AUC 40% ↓
ジドブジン	AUC 25% ↓ C _{max} 27% ↓

併用薬剤によるリトナビルの血中濃度の変化量	
併用薬剤	リトナビルの変化量
リファンピシン	AUC 35% ↓
フルコナゾール	AUC 12% ↑

食物、嗜好品等による影響

ヒトに対する単回投与試験の結果では、ソフトカプセル剤の C_{max} はともに、空腹時と食後投与に差はなかった（薬物動態の項参照）。また、喫煙により本剤の AUC が 18% 減少するとの報告がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

承認時：国内臨床試験での総症例 118 例中 87 例 (73.7%)，303 件に副作用が認められた。主な副作用 (5%以上) は悪心 40 件 (33.9%)，下痢 30 件 (25.4%)，異常感覚 23 件 (19.5%)，嘔吐 17 件 (14.4%)，口周囲感覚異常 15 件 (12.7%)，肝機能異常 14 件 (11.9%)，食欲不振 14 件 (11.9%)，味覚倒錯 9 件 (7.6%)，CK (CPK) 上昇 7 件 (5.9%)，倦怠感 6 件 (5.1%) であった。また，血友病患者における出血事象が 24.7% (発現症例数/血友病症例数) に認められた。

再審査終了時：使用成績調査での総症例 915 例中 446 例 (48.7%)，974 件に副作用が認められた。主な副作用 (5%以上) は高脂血症 84 例 (9.2%)，悪心 70 例 (7.7%)，血中ビリルビン増加 56 例 (6.1%)，下痢 54 例 (5.9%)，血中トリグリセリド増加 53 例 (5.8%) であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

次のような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。() 内は使用成績調査における発現率をあらわす。

- 1) **錯乱，痙攣発作** (痙攣：0.1%)：錯乱，痙攣発作があらわれることがある。
- 2) **脱水** (頻度不明)：下痢等に伴い，脱水，電解質異常があらわれることがある。
- 3) **高血糖** (0.2%)，**糖尿病** (0.8%)：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。
- 4) **肝炎** (0.1%)，**肝不全** (0.1%)：肝炎，肝不全があらわれることがある。
- 5) **過敏症** (頻度不明)：アナフィラキシー，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがある。6) **出血傾向** (15.5%)：本剤投与による治療中に，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血友病患者で報告されているので，このような症状があらわれた場合には原疾患を考慮して，血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)**，**皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)** (頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがある。
- 7) **出血傾向** (15.5%)：本剤投与による治療中に，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血友病患者で報告されているので，このような症状があらわれた場合には原疾患を考慮して，血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次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。下表の頻度は海外での第Ⅱ及び第Ⅲ相臨床試験（総症例 1,033 例）において認められた副作用の発現率をあらわす。頻度不明は自発報告における副作用である。

	2%以上	2%未満	頻度不明
消化器	悪心 (47.5%) 下痢 (44.9%) 嘔吐 (23.6%) 腹痛 (11.6%) 消化不良 (9.4%) 食欲不振 (8.9%) 鼓腸 (4.3%) 口渇 (2.9%) げっぷ (2.2%) 潰瘍性口内炎 (2.0%)	便秘 食道炎 嚥下障害 膵炎	アミラーゼ上昇
精神神経系	異常感覚 (21.5%) 頭痛 (15.5%) めまい (9.3%) 傾眠 (5.1%) 不眠 (4.3%) 不安 (2.7%)	神経過敏 倦怠感 抑うつ 思考異常 末梢神経障害 異夢 失神 振戦 性欲減退 インポテンス	
感覚器	口周囲感覚異常 (26.6%) 味覚倒錯 (11.4%) 知覚過敏 (5.1%)	ぶどう膜炎 視覚異常 眼痛 嗅覚錯誤 耳鳴	網膜炎
全身症状	無力症 (22.3%) 発熱 (4.8%) 疼痛 (4.7%) 多汗 (3.4%) 体重減少 (2.3%)	悪寒 胸痛 背部痛 インフルエンザ様症候群	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）
肝臓	肝機能検査異常 (2.8%)		胆汁うっ滞性黄疸
呼吸器	咽頭炎 (9.8%) 咳 (2.0%)	呼吸困難	
過敏症	発疹 (7.6%) そう痒 (3.8%)	アレルギー反応	
循環器	血管拡張 (8.8%)	末梢血管障害 末梢性浮腫 心悸亢進 頻脈 低血圧	PR 間隔延長
代謝・栄養	高脂血症 (4.5%)	高コレステロール血症	血中尿酸上昇 トリグリセリド上昇
筋骨格	筋肉痛 (2.8%)	関節痛 関節症 筋力低下 筋癒直	CK (CPK) 上昇

	2%以上	2%未満	頻度不明
皮膚	斑状丘疹性皮疹 (2.8%)	皮膚乾燥 ざ瘡	
血液		白血球減少 貧血 リンパ節症 血小板減少	好中球減少 好酸球増加
腎臓		排尿障害 腎不全	BUN 上昇 クレアチニン上昇 腎機能障害

(解説)

海外での臨床試験をもとに副作用を集計した米国添付文書ならびに企業中核安全性情報より設定した^{5)~8)}、^{16)~21)}。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 項目別副作用発現頻度

国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験結果

①臨床検査値

評価対象症例 16 例のうち 11 例 (68.8%) に何らかの臨床検査値異常が認められた。3 例以上に認められた項目は、トリグリセライドの上昇 7 例，AST (GOT)，ALT (GPT) の上昇各 5 例，LDH 上昇 3 例であった。

②有害事象

評価対象症例 16 例中 13 例 (81.3%) に 53 件の有害事象が認められた。

そのうち薬剤との関連が否定されなかった副作用 51 件の内訳は表 1 のとおりである。主なものは、口周囲や手指の異常感覚であり、嘔気・嘔吐，下痢・軟便等の消化管障害が次に多く認められた。

表 1 発現した有害事象 (件数)

皮膚・皮膚附属器障害 発疹 (2)	呼吸器系障害 息切れ (1)
中枢・末梢神経系障害 異常感覚 (13)，口周囲感覚異常 (2)	赤血球障害 貧血 (1)
精神障害 思考力低下 (1)，いらいら感 (1)	血小板・出血凝血障害 出血事象 (5)
消化管障害 嘔気 (4)，下痢・軟便 (各 3)， 嘔吐 (2)，食欲不振 (2)	泌尿器系障害 尿沈渣異常 (1)
肝臓・胆管系障害 肝機能異常 (1)，AST・ALT 上昇 (各 1)	一般的全身障害 熱感 (2)，脱力感 (1)
代謝・栄養障害 CK (CPK) 上昇 (1)，血糖値上昇 (1)， 尿糖 (1)，トリグリセライド上昇 (1)	

国内拡大臨床試験結果

発現率が 5%以上であった副作用を発現時期別に表 2 に示した。

表 2 拡大臨床試験において 5%以上に認められた副作用

—各症状の発現率と、期間毎の発現件数

有害事象の内容	発現例数* (発現率%* *)	投与開始から発現までの期間				
		2週未満 (件数)	2週以上 4週未満	4週以上 8週未満	8週以上 12週未満	12週以上
		発現件数				
嘔気・悪心	30 (29.4)	24	4	2	3	2
下痢・軟便	22 (21.6)	12	5	2	0	5
肝機能異常	14 (13.7)	2	1	3	1	8
血友病症例における出血	14 (13.7)	9	2	2	1	7
嘔吐	13 (12.7)	11	3	0	1	0
異常感覚	12 (11.8)	7	1	1	1	2
口周囲感覚異常	10 (9.8)	6	0	1	1	2
味覚異常	9 (8.8)	6	0	2	0	1
食欲不振	7 (6.9)	4	2	1	2	3
CK (CPK) 上昇	6 (5.9)	2	1	0	0	3
倦怠 (感)	6 (5.9)	3	1	0	0	2

*発現例数：同一症状で同じ有害事象が複数回発現した場合は1例として取扱った。

**発現率：(発現例数/102例)×100(%)

主な臨床検査値の異常変動は、トリグリセライド上昇が102例中34例(33.3%)、AST(GOT)あるいはALT(GPT)上昇が32例(31.3%)であった。

海外で行われた第Ⅱ及び第Ⅲ相試験において、本剤を投与した1,033名(男性92%、女性8%)の患者の2%以上に現れた投与に関係すると考えられる副作用は、「(3)その他の副作用」の項目の表(p37~38)に示されている。

2) 臨床検査値異常一覧

海外の臨床試験において臨床検査値に異常な変動を示した患者の頻度(%)は下表のようであった。血液学的検査ではヘマトクリット低値、赤血球数低値、白血球数低値が認められ、生化学的検査ではAST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、トリグリセライド等脂質代謝、筋肉系の検査項目に異常が認められた。

試験別臨床検査値の異常(正常範囲を超える症例数)

項目	第Ⅲ相 比較試験			プラセボとの 比較試験			オープン 試験			その他の 比較試験			総合計		
	例数	発現例数	発現率	例数	発現例数	発現率	例数	発現例数	発現率	例数	発現例数	発現率	例数	発現例数	発現率
ヘモグロビン 高値	106	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	899	0	0
ヘモグロビン 低値	106	0	0	505	14	2.8	144	9	6.3	144	0	0	899	23	2.6
ヘマトクリット 高値	106	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	899	0	0
ヘマトクリット 低値	106	0	0	505	68	13.5	144	14	9.7	144	7	4.9	899	89	9.9
赤血球数 高値	106	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	899	0	0
赤血球数 低値	106	0	0	505	92	18.2	144	13	9	144	5	3.5	899	110	12.2
白血球数 高値	106	0	0	505	8	1.6	144	0	0	144	0	0	899	8	0.9
白血球数 低値	106	0	0	505	181	35.8	144	18	12.5	144	6	4.2	899	205	22.8
血小板数 低値	105	0	0	505	2	0.4	144	1	0.7	144	1	0.7	899	4	0.4
好中球 高値	106	0	0	505	9	1.8	144	0	0	144	0	0	899	9	1
好中球 低値	106	0	0	505	21	4.2	144	5	3.5	144	0	0	899	26	2.9
好酸球 高値	106	2	1.9	505	9	1.8	143	4	2.9	142	0	0	896	15	1.7
プロトロンビン時間延長	106	0	0	499	5	1	144	0	0	143	0	0	892	5	0.6

APTT 延長	106	0	0	499	0	0	144	3	2.1	143	3	2.1	892	6	0.7
血糖値 高値	107	0	0	503	3	0.6	144	2	1.4	144	1	0.7	898	6	0.7
血糖値 低値	107	0	0	503	0	0	144	1	0.7	144	1	0.7	898	2	0.2
BUN 高値	107	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	900	0	0
クレアチニン 高値	107	0	0	505	1	0.2	144	0	0	144	0	0	900	1	0.1
尿酸 低値	107	0	0	505	18	3.6	144	1	0.7	144	1	0.7	900	20	2.2
Na 高値	107	0	0	505	0	0	144	2	1.4	144	1	0.7	900	3	0.3
Na 低値	107	0	0	505	1	0.2	144	0	0	144	1	0.7	900	2	0.2
K 高値	107	0	0	504	2	0.4	144	2	1.4	144	1	0.7	899	5	0.6
K 低値	107	1	0.9	504	10	2	144	4	2.8	144	1	0.7	899	16	1.8
Cl 高値	107	1	0.9	505	0	0	144	3	2.1	143	0	0	899	4	0.4
Cl 低値	107	1	0.9	505	0	0	144	0	0	143	0	0	899	1	0.1
炭酸塩 高値	-	-	-	-	-	-	62	0	0	41	0	0	103	0	0
炭酸塩 低値	-	-	-	-	-	-	62	0	0	41	0	0	103	0	0
Ca 高値	107	0	0	505	0	0	144	1	0.7	144	0	0	900	1	0.1
Ca 低値	107	0	0	505	6	1.2	144	2	1.4	144	0	0	900	8	0.9
無機リン 高値	-	-	-	-	-	-	144	1	0.7	144	0	0	288	1	0.3
無機リン 低値	-	-	-	-	-	-	144	0	0	144	0	0	288	0	0
Mg 高値	107	0	0	505	0	0	144	10	6.9	144	1	0.7	900	11	1.2
Mg 低値	107	0	0	505	2	0.4	144	3	2.1	144	0	0	900	5	0.6
総蛋白質 高値	107	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	900	0	0
総蛋白質 低値	107	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	900	0	0
アルブミン 高値	107	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	900	0	0
アルブミン 低値	107	0	0	505	2	0.4	144	0	0	144	1	0.7	900	3	0.3
総ビリルビン 高値	107	0	0	505	6	1.2	144	5	3.5	144	2	1.4	900	13	1.4
ALP 高値	107	1	0.9	505	7	1.4	144	1	0.7	144	0	0	900	9	1
AST (GOT) 高値	107	7	6.5	505	19	3.8	144	8	5.6	144	0	0	900	34	3.8
ALT (GPT) 高値	107	7	6.5	505	31	6.1	144	10	6.9	144	2	1.4	900	50	5.6
LDH 高値	107	0	0	504	5	1	144	0	0	144	0	0	899	5	0.6
γ-GTP 高値	107	3	2.8	504	75	14.9	144	22	15.3	97	2	2.1	852	102	12
コレステロール 高値	107	0	0	505	0	0	144	0	0	143	0	0	899	0	0
遊離 Chol 高値	72	0	0	229	0	0	-	-	-	-	-	-	301	0	0
トリグリセライド 高値	107	3	2.8	505	52	10.3	144	14	9.7	144	4	2.8	900	73	8.1
遊離 TG 高値	72	1	1.4	228	18	7.9	-	-	-	-	-	-	300	19	6.3
アミラーゼ 高値	107	4	3.7	505	10	2	144	4	2.8	144	2	1.4	900	20	2.2
CK (CPK) 高値	107	8	7.5	499	44	8.8	140	13	9.3	92	3	3.3	838	68	8.1

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

血友病患者において出血傾向の増加がみられることがある¹⁷⁾。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

■禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

本剤は，主として肝臓で代謝される（「薬物動態」の項参照）が，高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので，用量に留意して慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 動物実験（ラット）で、胎盤を通過して胎児へ移行することが報告されているので、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。
- (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 に感染している女性は授乳を避けるよう勧告している。リトナビルはヒト乳汁中に移行することが報告されている.]

(解説)

- (1) 開発時に妊婦への投与試験がなく、安全性は確立していない。ラットでは胎児移行が報告されている。
- (2) ヒト乳汁中に移行することが報告されている³⁰⁾。また、米国疾病管理センター（CDC）は、HIV 伝播を避けるため、HIV に感染している女性は授乳を避けるよう勧告している。このため、授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

(解説)

小児等における使用経験が少ない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

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一般的な支持療法を行う。必要に応じて速やかに胃洗浄等の適切な処置を行うこと。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。

14. 適用上の注意

本剤の吸収に対する制酸剤の影響は検討されていない。

薬剤交付時の注意

患者には「服薬情報カード」等を交付すること。

15. その他の注意

- (1) 海外において、本剤とサキナビルメシル酸塩を併用中の患者で糖尿病性ケトアシドーシスが発現したとの報告がある。
- (2) ラットの反復投与毒性試験において、25mg/kg/日投与で単細胞壊死を含む肝障害が認められ、この変化は3ヵ月の休薬によっても回復しなかったとの報告がある。
- (3) ラットの反復投与毒性試験において、75mg/kg/日投与で網膜色素上皮細胞の肥大等の網膜障害が認められ、この変化は3ヵ月の休薬によっても回復しなかったとの報告がある。
- (4) 2年間長期投与がん原性試験で、雄性マウスの高用量200mg/kg/日群において肝細胞性腫瘍の発生頻度に有意な増加が認められたとの報告がある。

16. その他

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。経口血液凝固阻止薬（ワルファリンカリウム等）、免疫抑制薬（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（「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）。
- (3) AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, CK (CPK), 尿酸, コレステロール, トリグリセリド等の上昇があらわれることがあるので、定期的に生化学的検査を行うなど観察を十分に行うこと。
- (4) 動物実験（ラット）で、網膜障害が認められているので、定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行い、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（「その他の注意」の項参照）。
- (5) 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（マイコプラズマ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。

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

該当しない

(3) 安全性薬理試験

リトナビル的一般薬理作用を検討した結果、中枢神経系、循環器系、平滑筋に対する特記すべき作用は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウスの経口投与における概略の致死量は雌雄とも 2,500mg/kg 以上であり、静脈内投与における概略の致死量は雄で 65mg/kg、雌で 80mg/kg であった。ラットの経口投与による概略の致死量は雌雄とも 2,500mg/kg 以上であり、静脈内投与では雌雄とも 35mg/kg であった。

経口投与で 320mg/kg 以上（マウス）、静脈内投与では 20mg/kg（ラット）以上で中枢神経系への作用と思われる自発運動低下、異常歩行、振戦、呼吸数の減少、間代性痙攣が投与後 24～72 時間以内にみられた。

下表は単回投与による急性毒性試験の結果である。

マウス及びラット単回投与毒性試験成績

動物種 (系統, 週令)	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	成績	
				概略の致死量	特記所見
マウス (CrI : CD-1 系, 4-5 週令)	経口	200, 320, 500, 800, 1260, 2000, 2500	雄 雌	> 2500 > 2500	自発運動の低下, 異常歩行, 呼吸数の減少, 斜視, 腹臥, 振戦
	静脈内	5, 20, 35, 50, 65, 80	雄 雌	65 80	自発運動の低下, 異常歩行, 呼吸数の減少, 眼球突出, 間代性痙攣
ラット (CrI : CD 系, 6 週令)	経口	250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500	雄 雌	> 2500 > 2500	自発運動の低下, 異常歩行, 呼吸数の減少, 眼球突出, 流涙, 斜視, 振戦, 腹部の尿汚染
	静脈内	5, 20, 35, 50, 65, 80	雄 雌	65 80	自発運動の低下, 異常歩行, 呼吸数の減少, 眼球突出, 腹臥, 痙皮

(2) 反復投与毒性試験

ラットにリトナビルを1, 3, 6ヵ月間経口投与した。いずれの試験においても高投与量群では一般状態の悪化, 体重増加の抑制, 摂餌量減少がみられた。

1ヵ月以上の投与において剖検ならびに病理組織学的検査で, 肝臓, 眼, 甲状腺に異常がみられ, 3, 6ヵ月投与では肝機能検査値異常を伴った。肝臓と眼の異常は3ヵ月間投与後の3ヵ月の回復期間においても回復しなかった。また, 3, 6ヵ月の高投与量群では, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 赤血球数への影響も示唆された。無毒性量は1ヵ月間投与で15mg/kg/日, 3, 6ヵ月間投与で25mg/kg/日未満と推定された。

イヌにリトナビルを1, 3, 6ヵ月, 1年間経口投与した。高投与量群では一般状態の悪化, 体重増加抑制, 肝臓の異常等, ラットで得られた所見とほぼ同様な所見が得られたが, 回復試験によりこれらの異常は回復した。また, イヌでは眼の異常は認められなかった。無毒性量は1, 3ヵ月間投与で50mg/kg/日, 6ヵ月間投与で10mg/kg/日, 1年間投与で5mg/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

[妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット)]

親動物に, 一般状態の悪化, 体重増加の抑制, 摂餌量減少などの一般毒性試験で得られた症状が発現する用量を投与しても, 胎児への影響は認められなかった。無毒性量は親動物では20mg/kg/日, 胎児には本試験における最高投与量の雄125mg/kg/日, 雌75mg/kg/日と考えた。

[器官形成期投与試験 (ラット, ウサギ)]

ラットを用いた器官形成期投与試験で, 母動物に毒性症状が発現する用量を投与すると, 胎児体重の減少や着床後死亡数の増加が認められ, 化骨化遅延, 停留睾丸などの出現率が増加したことから, 無毒性量は母動物, 胎児とも15mg/kg/日と考えた。ウサギを用いた試験でも母動物に毒性症状が出現する用量で胎児体重が減少し, 同腹児全例死亡動物が多かったことから, 無毒性量は母動物, 胎児とも50mg/kg/日と考えた。

[周産期及び授乳期投与試験 (ラット)]

周産期及び授乳期投与試験で, 母動物に体重増加抑制や摂餌量減少が見られる用量でも出生児に対する影響は認められなかったことから, 無毒性量は母動物で15mg/kg/日, 出生児で60mg/kg/日と考えた。

(4) その他の特殊毒性

(遺伝毒性)

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験, ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験, マウス骨髄細胞を用いたマウス小核試験及びマウスリンフォーマ試験のいずれにおいてもリトナビルに変異原性は認められなかった。

(がん原性)

マウス, ラットを用いた試験を実施されている。ラットの3ヵ月間経口投与試験において, 中高用量群の病理組織学的検査で網膜色素上皮細胞肥大, 網膜変性, 眼球内炎症性細胞の浸潤が観察された。イヌの3ヵ月, 6ヵ月間投与試験では眼の異常は認められなかった。ラットの3ヵ月及び6ヵ月間経口投与試験において病理組織学的に多核性肝細胞, 単細胞壊死が認められた。イヌの3ヵ月と6ヵ月間投与試験では, 高用量群で肝重量増加と水腫性変性等が観察された。ラットの3ヵ月間投与試験では高用量群で電子顕微鏡観察により封入体が観察されている。ラットの6ヵ月間投与では各用量群で尿細管の肥大と変性が報告されている。イヌでは腎臓への影響は観察されなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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：リトナビル

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：24 ヶ月
(ラベル，ケースに記載)

3. 貯法・保存条件

気密容器，室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

(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

1 錠 100mg : 30 錠/瓶 × 1

7. 容器の材質

瓶 : PE ポリエチレン
キャップ : PP 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：核酸系逆転写酵素阻害薬：ジドブジン，ラミブジン，アバカビル硫酸塩，テノホビルジソプロキシルフマル酸塩，エムトリシタビン

非核酸系逆転写酵素阻害薬：ネビラピン，エファビレンツ，エトラビリン，リルピビリン塩酸塩

プロテアーゼ阻害薬：リトナビル，ネルフィナビルメシル酸塩，アタザナビル硫酸塩，ホスアンプレナビルカルシウム水和物，ダルナビルエタノール付加物

インテグラーゼ阻害薬：ラルテグラビルカリウム

CCR5 阻害薬：マラビロク

9. 国際誕生年月日

1996 年 3 月 1 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2011年2月28日

承認番号：22300AMX00484000

11. 薬価基準収載年月日

2011年3月18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]

2011年12月21日 薬食審査発 1221 第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知により，薬事法第14条4第3項の規定による再審査が終了した。

14. 再審査期間

1997年11月20日～2007年11月19日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は，厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 処理コード	HOT 番号
ノービア錠 100mg	6250011F1024	622054801	120548002

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Kempf DJ, et al.:Antimicrob Agents Chemother, 35:2209-14, 1991.
- 2) Kempf DJ, et al.:Bioorg Medici Chem, 2:847-58, 1994.
- 3) Kempf DJ, et al.:Proc Natl Acad Sci USA, 92:2484-8, 1995.
- 4) Denissen JF, et al.:Drug Metab Dispos, 25:489-501, 1997.
- 5) Lea AP and Faulds D:Drugs, 52:541-6, 1996.
- 6) Hsu A, et al.:Antimicrob Agents Chemother, 41, 898-905, 1997.
- 7) Danner SA, et al.:N Engl J Med, 333:1528-33, 1995.
- 8) Mueller BU:Curr Opin Pediatr, 9:178-183, 1997.
- 9) Kumar GN, et al.:J Pharmacol Exp Ther, 277:423-31, 1996.
- 10) Markowitz M, et al.:N Engl J Med, 333:1534-9, 1995.
- 11) Sahai J:AIDS, 10 (suppl 1) :S21-5, 1996.
- 12) Heylen R and Miller R:Genitourin Med, 73:5-11, 1997.
- 13) Barry M, et al.:Clin Pharmacokinet, 32:194-209, 1997.
- 14) Kempf DJ, et al.:Antimicrob Agents Chemother, 41:654-60, 1997.
- 15) Merry C, et al.:AIDS, 11:F29-F33, 1997.
- 16) Caballero-Granado FJ, et al.:Antimicrob Agents Chemother, 41:p1207, 1997
- 17) Ginsburg C, et al.:AIDS, 11:388-9, 1997.
- 18) Duong M, et al.:Lancet, 348:693-4, 1996.
- 19) Chugh S, et al.:N Engl J Med, 336:p138, 1997.
- 20) Witzke O, et al.:AIDS, 11:836-8, 1997.
- 21) Sullivan AK and Nelson MR:AIDS, 11, 938-9, 1997.
- 22) Kumar GN, et al.:Drug Metab Dispos, 24:615-7, 1996.
- 23) Li AP, et al.:Toxicology, 104:1-8, 1995.
- 24) Schuetz EG, et al.:Hepatology, 18:1254-62, 1993.
- 25) Barry M and Feely J:Pharmacol Ther, 48:71-94, 1990.
- 26) Matayoshi ED, et al.:Science, 247:954-8, 1990.
- 27) Gulnik SV, et al.:Biochemistry, 34:9282-7, 1995.
- 28) Schock HB, et al.:J Biol Chem, 271:31957-63, 1996.
- 29) Molla A, et al.:Nature Med, 2:760-6, 1996.
- 30) Palombi L, et al.: Antiviral Therapy, 17:1511-1519, 2012.

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2018年10月時点での主な承認国は以下のとおり。

承認国	承認年月日
オーストラリア	2009年11月30日
EU	2010年1月25日
ノルウェー	2010年2月9日
米国	2010年2月10日
アイスランド	2010年2月12日
ウクライナ	2010年2月15日
スイス	2010年7月7日

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 動物実験（ラット）で、胎盤を通過して胎児へ移行することが報告されているので、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。
- (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に感染している女性は授乳を避けるよう勧告している。リトナビルはヒト乳汁中に移行することが報告されている。]

	分類
オーストラリアの分類：NORVIA TABLETS AND ORAL SOLUTION (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2018年3月 TGA* database)

*TGA：Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3：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 shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

ノービア錠 100mg：小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年9月)	通常、生後1か月以上の小児に対し、体表面積に基づき、1日2回食後に投与する、なお、1回600mg1日2回食後投与を超えないこと。
EUの添付文書 (2017年8月)	2歳以上のHIV-1感染小児に対し、他の抗HIVレトロウイルス薬と併用投与する。

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

