2023年10月改訂（第10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2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

リトナビル錠

ノービア®錠 100 mg

Norvir®Tablets 100 mg

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)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中リトナビル・100 mg
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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年 2月28日 薬価基準収載年月日：2011年 3月18日 販売開始年月日：2011年 3月31日
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2023年8月改訂の電子化された添付文書（電子添文）（第5版）の記載に基づき改訂した．
最新の情報は，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください．

IF 利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

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）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り，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，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・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，ＩＦ記載要領 2018 が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・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造販売又は販売に携わる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．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，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の提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・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利用者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，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供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ＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．5. 臨床成績」や「ＸⅡ．参考資料」，「ＸⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り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いただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない．販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
　１．開発の経緯 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
　２．製品の治療学的特性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
　３．製品の製剤学的特性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
　４．適正使用に関して周知すべき特性 ・・・・・・・・・・ 2
　５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ・・・・・・ 3
　６．ＲＭＰの概要 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3

Ⅱ．名称に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
　１．販売名 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
　２．一般名 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
　３．構造式又は示性式 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
　４．分子式及び分子量 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
　５．化学名（命名法）又は本質 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
　６．慣用名，別名，略号，記号番号 ・・・・・・・・・・・・ 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
　１．物理化学的性質 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
　２．有効成分の各種条件下における安定性 ・・・・・・ 6
　３．有効成分の確認試験法，定量法 ・・・・・・・・・・・・ 7

Ⅳ．製剤に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
　１．剤形 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
　２．製剤の組成 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
　３．添付溶解液の組成及び容量 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
　４．力価 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
　５．混入する可能性のある夾雑物 ・・・・・・・・・・・・・・ 9
　６．製剤の各種条件下における安定性 ・・・・・・・・・・ 9
　７．調製法及び溶解後の安定性 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
　８．他剤との配合変化（物理化学的変化） ・・・・・・ 9
　９．溶出性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
　10．容器・包装 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
　11．別途提供される資材類 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
　12．その他 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9

Ⅴ．治療に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
　１．効能又は効果 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
　２．効能又は効果に関連する注意 ・・・・・・・・・・・・・ 10
　３．用法及び用量 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
　４．用法及び用量に関連する注意 ・・・・・・・・・・・・・ 10
　５．臨床成績 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ・・・ 21
　２．薬理作用 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21

Ⅶ．薬物動態に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
　１．血中濃度の推移 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
　２．薬物速度論的パラメータ ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
　３．母集団（ポピュレーション）解析 ・・・・・・・・・ 30
　４．吸収 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
　５．分布 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
　６．代謝 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32
　７．排泄 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34
　８．トランスポーターに関する情報 ・・・・・・・・・・・ 34
　９．透析等による除去率 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34
　10．特定の背景を有する患者 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34
　11．その他 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 ・・35
　１．警告内容とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35
　２．禁忌内容とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由 ・・・・ 35
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由 ・・・・ 35
　５．重要な基本的注意とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・ 35
　６．特定の背景を有する患者に関する注意 ・・・・・・ 36
　７．相互作用 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
　８．副作用 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 42
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 44
　10．過量投与 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 44
　11．適用上の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 44
　12．その他の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 45

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・46
　１．薬理試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 46
　２．毒性試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 46

Ⅹ．管理的事項に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・48
　１．規制区分 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
　２．有効期間 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
　３．包装状態での貯法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
　４．取扱い上の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
　５．患者向け資材 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
　６．同一成分・同効薬 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
　７．国際誕生年月日 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
　８．製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準
　　収載年月日，販売開始年月日 ・・・・・・・・・・・・・ 48
　９．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 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
　10．再審査結果，再評価結果公表年月日及びその
　　内容 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49
　11．再審査期間 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49
　12．投薬期間制限に関する情報 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 49
　13．各種コード ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49
　14．保険給付上の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49

ⅩⅠ．文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・50
　１．引用文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50
　２．その他の参考文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50

ⅩⅡ．参考資料 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・51
　１．主な外国での発売状況 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 51
　２．海外における臨床支援情報 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 51

ⅩⅢ．備考 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・54
　１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
　　あたっての参考情報 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 54
　２．その他の関連資料 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 54

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（現米国アッヴィ社）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関係する酵素，レニンの研究を基礎として，同じファミリーの HIV アスパルティック・プロテアーゼ阻害剤のドラック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 2500 mg/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）に比べても高く，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（現アッヴィ合同会社）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 100 mg」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 100 mg」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り，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（100 mg/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 100 mg」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 100 mg は，2002 年 2 月 22 日付けで，ノービア・ソフトカプセル 100 mg 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「ノービア内用液 8%」として承認を取得し，また 2018 年 3 月に販売中止，2019 年 3 月に経過措置期間を満了した．

現在，ノービア製剤として，ソフトカプセル剤（100 mg/カプセル），錠剤（100 mg/錠）及び液剤（80 mg/mL）が世界各国で承認されており，リトナビルとして 1 回 600 mg を 1 日 2 回の用法・用量で承認されている．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．

注）本邦で承認されている用法及び用量は「通常，成人にはリトナビルとして 1 回 600 mg（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 300 mg を 1 日 2 回，2 日目，3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 500 mg を 1 日 2 回，5 日目以降は 1 回 600 mg 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．」である．

２．製品の治療学的特性

1. 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．

（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）

2. 本剤はHIV-1，HIV-2に抗HIV作用を発揮する（*in vitro*）．

（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）

3. 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（*in vitro*）．

（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）

4. 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，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（*in vitro*）．

（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）

5. 血中消失半減期は3～4時間であり，1日2回投与である．

（「Ⅶ．1．血中濃度の推移」の項参照）

6. 本剤とプラセボとの比較試験において本剤投与群（600 mg 1日2回投与）では，CD4リンパ球数，血中HIV-RNAレベルの改善が認められた．

（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

7. 本剤1回600 mg 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改善を認めた．

（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

8. 主な副作用として，悪心，下痢，異常感覚，嘔吐，口周囲感覚異常，肝機能異常，食欲不振，味覚倒錯，CK上昇，倦怠感（承認時），高脂血症，悪心，下痢，血中トリグリセリド増加（再審査終了時）が報告されている．
また，重大な副作用として，錯乱，痙攣発作，脱水，高血糖，糖尿病，肝炎，肝不全，過敏症，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），出血傾向が報告されている．

（「Ⅴ．5．臨床成績」及び「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

注）本邦で承認されている用法及び用量は「通常，成人にはリトナビルとして1回600 mg（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300 mgを1日2回，2日目，3日目は1回400 mgを1日2回，4日目は1回500 mgを1日2回，5日目以降は1回600 mg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．」である．

３．製品の製剤学的特性

1. 本剤は白色～微黄白色のフィルムコーティング錠である．

（「Ⅳ．1．剤形」の項参照）

2. ノービア錠100 mg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．

４．適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名：

ノービア®錠 100 mg

(2) 洋名：

Norvir®Tablets 100 mg

(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）

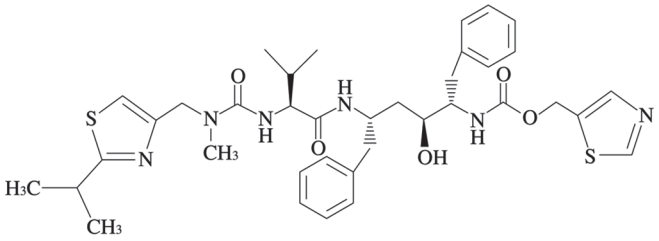
(2) 洋名（命名法）

Ritonavir（JAN，INN）

(3) ステム

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤：-navir

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

分子量：720.94

５．化学名（命名法）又は本質

(+)-5-thiazolylmethyl[(*αS*)-*α*-[(1*S*, 3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-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

治験番号：ABT-538

略号：RTV

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

各種溶媒中リトナビルの溶解性

溶媒	溶解性（mg/mL）	日本薬局方の溶解度表記
水	＜0.001	ほとんど溶けない
アセトニトリル	18.9	やや溶けにくい
アセトニトリル／水（1：1）	66.4	やや溶けやすい
ジメチルホルムアミド	593	溶けやすい
メタノール	573	溶けやすい
エタノール	165	溶けやすい
イソプロパノール	41.7	やや溶けやすい
ジクロロメタン	602	溶けやすい
テトラヒドロフラン	456	溶けやすい
酢酸エチル	1.5	溶けにくい
クロロホルム	675	溶けやすい
トルエン	2.2	溶けにくい
ヘプタン	0.1	ほとんど溶けない

異なる pH におけるリトナビルの溶解性（室温）

溶解後の pH	溶解度（w/v%）
pH 3.0　0.05 mol/L KH_2PO_4	＜0.001
pH 6.0　0.05 mol/L K_2HPO_4	＜0.001
pH 9.1　0.05 mol/L K_2HPO_4	＜0.001

(3) 吸湿性

1 ヵ月間，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

融点：123℃付近

(5) 酸塩基解離定数

pK_1＝pK_2＝2.8±0.2（吸光法：268～278 nm）

(6) 分配係数

1-オクタノール-リン酸緩衝液（0.05 mol/L，pH 7.4）における分配係数：4.7×10^4

(7) その他の主な示性値

pH：

該当資料なし（水にほとんど溶けないため）（弱塩基性）

旋光度：

［α］$^{25}_{D}$：＋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 197.5 nm と 240 nm に極大吸収を示し，210 nm 付近に肩が出現する．

等電点：

該当資料なし

2．有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験

有効成分の安定性における保存方法と結果

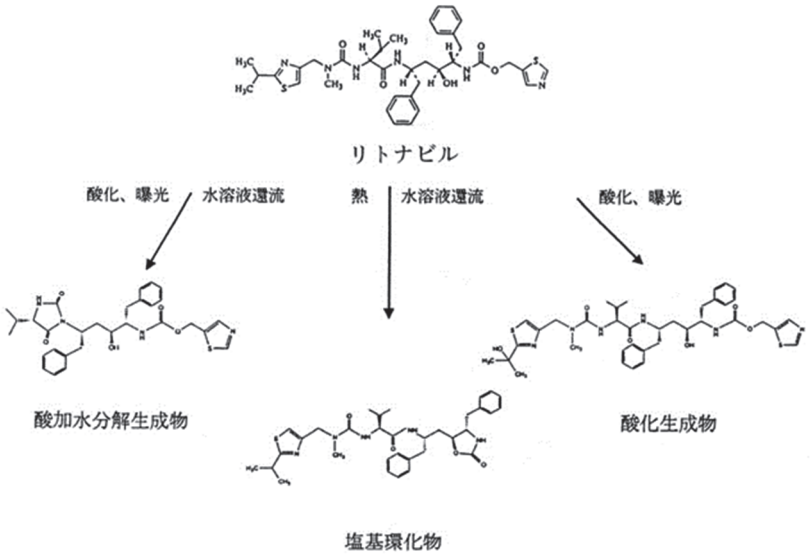
試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	40℃	—	—	褐色バイアル テフロン被覆したゴム栓 アルミシール	52 週	変化なし
	50℃				26 週	変化なし
	60℃				13 週	変化なし
	80℃				13 週	4 週以降わずかに分解
	105℃				6 週	6 週で含量 10%以下
	室温	—	自然光下	ふた付き シャーレ上に散布	6 週	6 週で規格値以下
			蛍光灯下 （10760 lux）		1 週	1 週で規格値以下
	25℃	75%RH	—	開放バイアル	31 週	変化なし
	25℃	60%RH		二重ポリエチレン袋に入れファイバードラム又はふた付きプラスチック瓶	3 ヵ月	変化なし
	5℃	—			12 ヵ月	変化なし
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 ヵ月	変化なし
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 ヵ月	変化なし
	60℃				1 ヵ月	変化なし

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.



リトナビルの分解経路

３．有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

剤形・性状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠			
外　　観	上面	下面	側面	
大　き　さ	長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）	重さ（g）
	約 17	約 9	約 6	約 0.79
識別コード	NK			

(3) 識別コード

表示場所：（「Ⅳ．1．（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

(4) 製剤の物性

溶出性：「Ⅳ．9．溶出性」の項参照

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販　売　名	ノービア錠 100 mg
有 効 成 分	1 錠中リトナビル 100 mg
添　加　剤	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，フマル酸ステアリルナトリウム，無水リン酸水素カルシウム，ヒプロメロース，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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

リトナビル類縁物質

６．製剤の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℃/60%RH	60 mL HDPE ボトル	24 ヵ月	適合
	100 mL HDPE ボトル	24 ヵ月	適合
30℃/75%RH	60 mL HDPE ボトル	24 ヵ月	適合
	100 mL HDPE ボトル	24 ヵ月	適合

＊日本での包装形態は 60 mL HDPE（高密度ポリエチレン）ボトル（30 錠入り）

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

日局「溶出試験法　第 2 法（パドル法)」により試験を行うとき，規格に適合する．

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

30 錠［瓶，バラ］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

HIV 感染症

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常，成人にはリトナビルとして 1 回 600 mg（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 300 mg を 1 日 2 回，2 日目，3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 500 mg を 1 日 2 回，5 日目以降は 1 回 600 mg 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．

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

初代剤形であるノービア・カプセル申請時の臨床試験の結果より設定した．

（「Ⅴ．5．(3) 用量反応探索試験」の項参照）

４．用法及び用量に関連する注意

7.　用法及び用量に関連する注意

7.1 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	300 mg（本剤 3 錠）	2 回	600 mg
2 日目，3 日目	400 mg（本剤 4 錠）	2 回	800 mg
4 日目	500 mg（本剤 5 錠）	2 回	1,000 mg
5 日目以降	600 mg（本剤 6 錠）	2 回	1,200 mg

7.2 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．

7.3 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．

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1）忍容性試験

日本人の健康成人 6 例に対して本剤 100～800 mg 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 600 mg（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．

2）薬力学試験

該当資料なし

3）QT/QTc 評価試験（外国人データ）

健康成人 45 例にリトナビルのカプセル剤 400 mg BID を 3 日間（4 回）投与したときの QTcF 間隔変化の最大平均値（及び 95%上限信頼限界値）は 5.5（7.6）msec であった．QTcF 間隔がベースラインから 60 msec 以上変化したか 500 msec を超えた例はなかった．また，3 日目において軽度の PR 間隔延長が認められた．最大 PR 間隔は 252 msec であった．

注）本邦で承認されている用法及び用量は「通常，成人にはリトナビルとして 1 回 600 mg（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 300 mg を 1 日 2 回，2 日目，3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 500 mg を 1 日 2 回，5 日目以降は 1 回 600 mg 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．」である．

(3) 用量反応探索試験

1）海外第Ⅲ相試験（112 試験）

試験概要

目　的	HIV 感染症患者における本剤の有効性，安全性及び薬物動態をプラセボと比較検討する
試験デザイン	多施設共同，二重盲検，無作為化，プラセボ対照試験
対　象	成人の HIV 感染症患者 84 例
主な選択基準	・18 歳以上の患者 ・HIV-1 型感染症であり，3 週間のスクリーニング期間中に 2 回以上 CD4 リンパ球数＞50 /mm^3 が測定された患者 ・血漿中の HIV p24 抗原≧10 pg/mL の患者 ・HIV-1 プロテアーゼ阻害剤治療歴を有しない患者 ・KPS（カルノフスキー一般全身状態スコア）が 70 以上 ・出産の可能性がない女性患者 ＊抗レトロウイルス療法を受けている患者は試験開始前に 2 週間の休薬期間を設けた
試験方法	成人の HIV 感染症患者 84 例を対象として，グループ 1（本剤の各用 300 mg BID 群，400 mg BID 群，及びプラセボ群）に無作為に割り付け，該当用量をされた．グループ 1 の過半数が，少なくとも 2 週間投与され，安全性に問題ないと判断されたのち，グループ 2（500 mg BID 群，600 mg BID 群）が割り付けられ，規定用量を投与された．投与期間はいずれも 4 週間とした．
解析方法	人口学的特性は，フィッシャーの正確検定または一元配置分散分析のいずれかによって比較することとした． 免疫学的およびウイルス学的測定については，クラスカル・ワリス検定と一元配置分散分析によって，それぞれの用量群間で比較することとし，有効性評価項目のベースラインからの平均値又は中央値の変化は，それぞれ t 検定および Wilcoxon 順位和検定によって比較することとした．
有効性評価項目	・CD4 リンパ球数 ・HIV-1 p24 抗原 ・HIV-RNA 量
安全性評価項目	有害事象 等
薬物動態評価項目	最高血漿中濃度到達時間，最大濃度，トラフ値，半減期，見かけのクリアランス 等

【結　果】

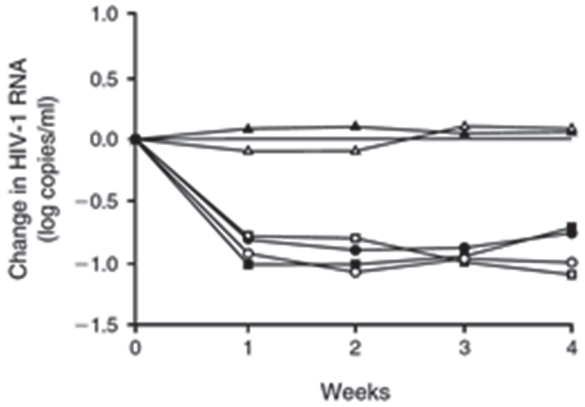
84 例の被験者が登録され，グループ 1 に 39 例（300 mg BID 群 13 例，400 mg BID 群 13 例，プラセボ群 13 例），グループ 2 に 45 例（500 mg BID 群 15 例，600 mg BID 群 15 例，プラセボ群 15 例）が割り付けられた．ベースラインの人口統計学的特性は 6 つのサブグループすべてで同様の傾向を示した．

有 効 性

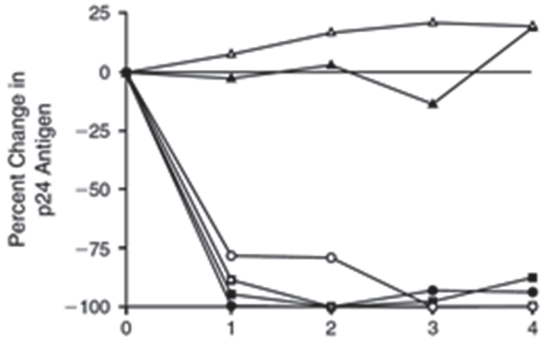
CD4 リンパ球数，HIV-RNA 量

4 週時点の血中 HIV-RNA 量（平均値±標準偏差）は，ベースラインに比較して 1 週目で HIV-RNA と p24 抗原に有意な減少を認め，本剤サブグループすべてで 4 週目まで持続した.（両グループともいずれもプラセボ群との比較で P＜0.01，t 検定）2 週目以降，400 mg BID 群，500 mg BID 群，600 mg BID 群において，CD4 リンパ球数の増加が観察された．これらの増加は，4 週目まで続き，すべての測定時点でプラセボ群よりも有意に高かった（P＜0.05，t 検定）.

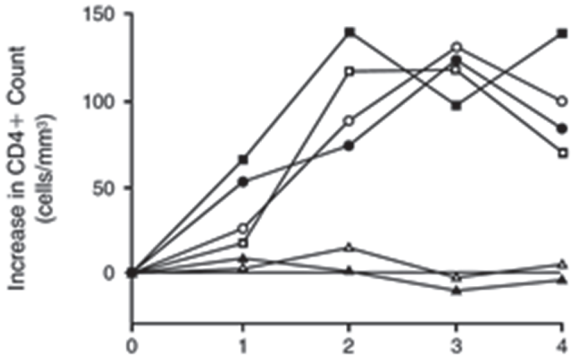
HIV-1 RNA 量の平均値の推移



HIV-1 p24 抗原の中央値の推移



CD4 陽性リンパ球数の中央値の推移



Rotpnavir	Placebo
●300 mg (N＝13)	△Group 1 (N＝13)
■400 mg (N＝13)	▲Group 2 (N＝15)
○500 mg (N＝15)	
□600 mg (N＝15)	

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 /μL 増加した.

ベースライン CD4 リンパ球数が 100 cells/mm^3 未満の 29 例中 22 例で最大で 100 cells/mm^3，そのうち 8 例は 200 cells/mm^3 増加が認められた.

安 全 性

4 週目までに本剤投与群の 300 mg BID 群 88%，400 mg BID 群 94%，500 mg BID 群 95%及び 600 mg BID 群 100%で少なくとも 1 つの有害事象が報告され，主な有害事象は 300 mg BID 群，400 mg BID 群，500 mg BID 群においてはいずれも下痢（各 4/13 例（31%），7/13 例（54%），7/15 例（47%））等であり，600 mg BID 群においては下痢，口周囲感覚異常が各 7/15 例（47%）であった.

ALT，AST，コレステロール及び TG 値上昇は，本剤の 500 mg BID 群及び 600 mg BID 群において，投与開始 1 週目に増加していた.

コレステロール及び TG 値上昇は, 試験期間を通じて持続しており, すべての投与群でベースラインからコレステロール値が 30～40%，TG 値が 200～300%増加していた.

薬物動態

リトナビルの血漿中濃度は，投与量に比例して高くなり，21 日目の薬物の平均の見かけのクリアランスは，投与量サブグループ間で比較的一定のままであった．血漿中濃度は，400 mg BID 群，500 mg BID 群及び 600 mg BIDg 群でほとんどすべての測定時点において *in vitro* で 90%の効果があると推定された濃度の 2.1 mg/mL を超えたままであった．

投与 3 週間後における薬物動態パラメータ（平均値±SD）

	300 mg （N＝12）	400 mg （N＝13）	500 mg （N＝13）	600 mg （N＝10）
T_{max}（hr）	2.1±1.1	2.8±1.1	3.3±1.8	3.3±2.2
C_{max}（mg/ml）	5.7±2.5	7.1±2.7	10.9±2.6	11.2±3.6
AUC（mg/hr/ml）	29.7±14.6	39.7±16.4	58.5±18.5	60.8±23.4
Degree of fluctuation*	1.26±0.24	1.09±0.36	1.19±0.38	1.14±0.36
C_{trough}（mg/ml）	1.23±0.88	1.90±1.09	2.81±2.14	3.03±2.13
$T_{1/2}$（hr）	3.1	3.2	2.7	3.2
CLr（liters/hr）	10.0±3.9	9.5±3.7	7.7±2.4	8.9±3.2

＊曲線下領域

注）本邦で承認されている用法及び用量は「通常，成人にはリトナビルとして 1 回 600 mg（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 300 mg を 1 日 2 回，2 日目，3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 500 mg を 1 日 2 回，5 日目以降は 1 回 600 mg 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．」である．

6）Danner SA, et al.:N Engl J Med, 333:1528-33, 1995.

2）海外第Ⅱ相試験（134X 試験）[7)]

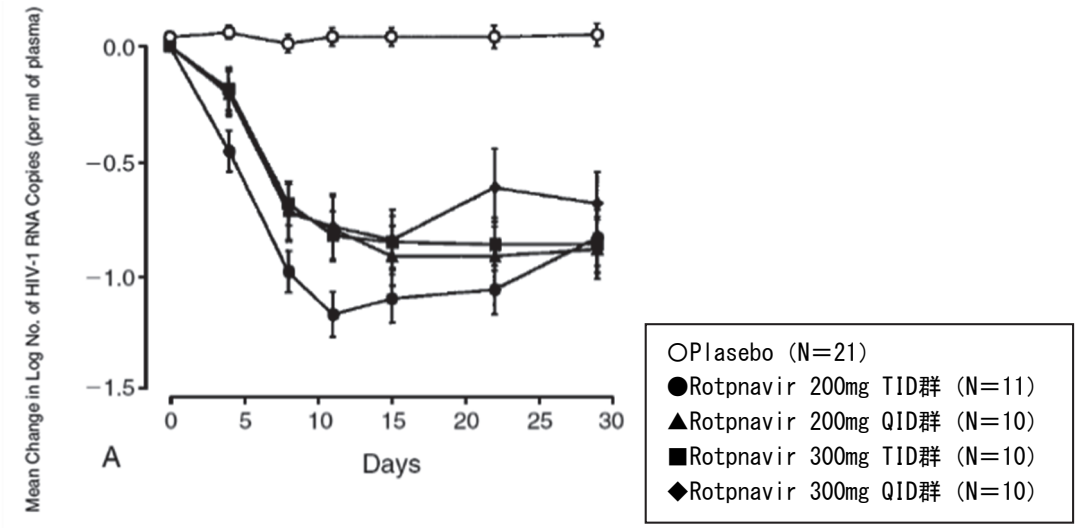
試験概要

目　的	HIV 感染症患者における本剤の有効性，安全性及び薬物動態をプラセボと比較検討する
試験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験
対　象	成人の HIV 感染症患者 67 例
主な選択基準	・HIV-1 型感染症患者 ・CD4 リンパ球数が 50～500 /mm³ と測定された患者 ・血漿中の HIV ウイルス量が≧25000 /mL の患者 ＊ニューモシスティスカリニに対する予防以外のすべての抗ウイルス療法と併用薬を中止することとした
主な除外基準	実質的な肝異常がある患者
試験方法	試験は，ウォッシュアウト期間（2 週間），無作為化プラセボ対照二重盲検期（4 週間，「投薬期」），用量盲検相（8 週間，「拡張相」）に分けられ，12 週間の試験を完了した被験者には，オープンラベルのリトナビルが提供された． 投薬期 グループ 1 は本剤 200 mg 又は 300 mg を 1 日 3 回投与（200 mg TID 群，300 mg TID 群それぞれ 1 日の総投与量はそれぞれ 600 及び 900 mg），もしくはプラセボ群に無作為に割り当てられた． グループ 2 は本剤 200 mg 又は 300 mg を 1 日 4 回（200 mg QID 群，300 mg QID 群，それぞれ 1 日の総投与量は 800 及び 1200 mg），もしくはプラセボ群に割り当てられた． 拡張期 投薬期の本剤群はそのままの用量を継続し，グループ 1 および 2 のプラセボ群の被験者は，200 または 300 mg の本剤投与群のいずれかにランダムに割り当てられた．
有効性評価項目	抗レトロウイルス活性 ・CD4 リンパ球数 ・HIV RNA 量
安全性評価項目	有害事象
薬物動態評価項目	血清中のリトナビル濃度

統計手法	ベースライン特性の投与群間差はカテゴリー変数のフィッシャーの正確確率検定，ベースライン CD4 リンパ球数についてはクラスカル・ウォリス検定，および他の連続変数の分散分析を用いて解析した． 血漿中のウイルス RNA のベースラインからの平均変化の投与群間差については，一方向分散分析を用いた． CD4 リンパ球数のベースラインからの変化の投与群間差は，Wilcoxon 検定によって比較し，応答率はフィッシャーの正確確率検定を用いた．

【結　果】

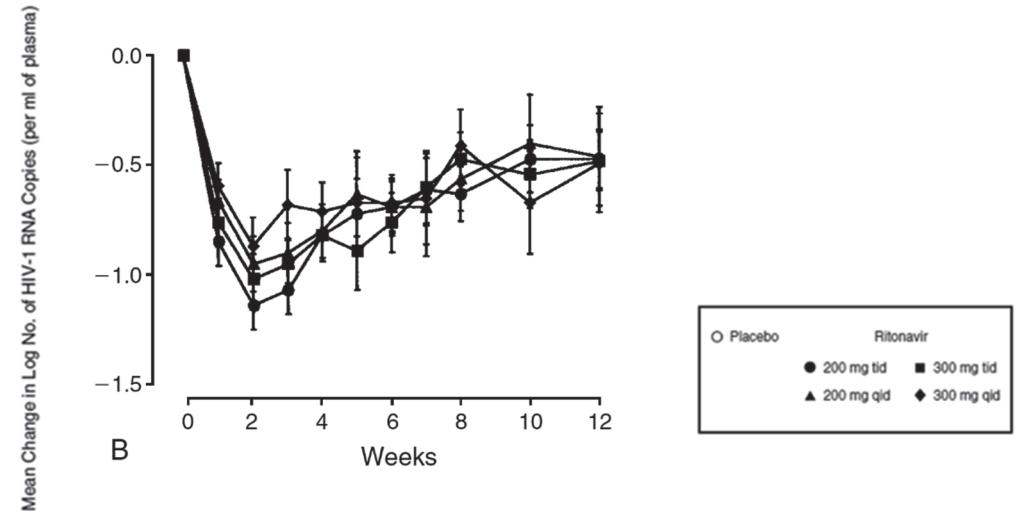
4 週目までの血漿中の HIV-1 RNA 量の経時的変化（平均値±SD）



投与開始からの 2～3 週間で HIV-1 RNA は最大で約 1.7 log 減少し，4 週目までの本剤群の HIV-1 RNA は平均で 0.83 log 減少した．

血漿中 HIV-1 RNA の減少の持続性については．200 mg TID 群が最も少なく，0.5 log 以上を維持したものは 7 例中 1 例であったが，300 mg TID 群では 5 例中 4 例が維持できた．

12 週間の血漿中の HIV-1 RNA 量の経時的変化（平均値±SD）



グループ 1 の本剤投与群の CD4 リンパ球数（中央値）は 114 及び 90 cells/mm^3 であった．グループ 2 では本剤投与群では 25 及び 63 cells /mm^3 で，プラセボ群では 20 cells /mm^3 であった．
4 週目までの CD4 リンパ球数の増加の中央値は，74 cells/mm^3 であった．12 週間を通して本剤の 600，800，900，及び 1200 mg/日投与群の CD4 リンパ球数の増加の中央値は，それぞれ 137，60，140，及び 59 cells/mm^3 であり，全体 83 cells/mm^3 であった．

安 全 性

試験期間において，もっとも多く報告された有害事象はいずれの投与群においても下痢と頭痛であった．
8 週間の拡張期間中，ほぼすべての被験者が有害事象を報告し，最も多く報告されたのは下痢で，続いて悪心，頭痛，脱力感であった．
臨床検査値において，血清トリグリセリド及び血清アミノトランスフェラーゼの上昇がみとめられた．有害事象のため 3 例が被験薬の投与を中止し，その内訳は 1 例が嘔気及び腹痛，2 例がめまい，嘔気及び知覚異常であった．

有害事象の一覧

有害事象	プラセボ群（4 週目）（N＝21）［n（%）］	本剤投与群	
		4 週目（N＝41）［n（%）］	12 週目＊（N＝60）［n（%）］
すべての有害事象	18（86）	39（95）	59（98）
下痢	5（24）	19（46）	37（62）
味覚異常	1（5）	6（15）	9（15）
嘔気	3（14）	10（24）	18（30）
嘔吐	0	5（12）	9（15）
食欲不振	1（5）	2（5）	3（5）
脱力感	1（5）	4（10）	10（17）
めまい	1（5）	4（10）	7（12）
知覚異常			
口周囲	0	6（15）	9（15）
末梢	0	3（7）	3 5）
発疹	2（10）	8（20）	13（22）
頭痛	6（29）	11（27）	17（28）
発熱	5（24）	3（7）	10（17）
腹部膨満感	1（5）	2（5）	2（3）
消化不良	4（19）	3（7）	9（15）
腹痛	3（14）	4（10）	6（10）

＊本剤投与群の 4 週間及び拡張期の 8 週間で発生するすべての事象を含む

薬物動態

本剤の血清中濃度は，投与後 2～4 時間以内にピークに達し，全用量レベルでの最大濃度は 2.1 mg/mL を超えていた．

4 週間の投与期間の 4～11 日及び 22～29 日に行われた 2 つの薬物動態試験

	200 mg TID 群（n）		300 mg TID 群		200 mg QID 群		300 mg QID 群	
	1 回目（n）	2 回目（n）	1 回目（n）	2 回目（n）	1 回目（n）	2 回目（n）	1 回目（n）	2 回目（n）
T_{max}（hr）	2.6±1.0（11）	2.4±1.4（10）	3.2±1.4（10）	3.1±1.5（9）	2.0±2.2（9）	3.8±1.8（9）	3.6±2.1（9）	3.6±1.9（8）
C_{max}（μg/mL）	6.7±3.6（11）	5.3±2.9（10）	8.7±3.7（10）	6.2±3.5（9）	5.0±3.1（9）	4.2±2.5（9）	9.0±9.5（9）	7.8±5.9（8）

	200 mg TID 群（n）		300 mg TID 群		200 mg QID 群		300 mg QID 群	
	1 回目 （n）	2 回目 （n）	1 回目 （n）	2 回目 （n）	1 回目 （n）	2 回目 （n）	1 回目 （n）	2 回目 （n）
C_{trough}（μg/mL）	2.5±1.9 （11）	1.4±0.9 （10）	3.6±2.1 （10）	1.9±1.6 （9）	3.1±2.8 （9）	2.3±1.5 （9）	3.7±4.0 （9）	4.4±4.6 （8）
AUC ［per dose interval］ （μg/hr/mL）†	35.1±19.5 （11）	24.4±12.7 （10）	49.9±21.8 （10）	35.6±22.2 （9）	23.6±18.1 （9）	18.3±11.1 （9）	37.9±41.9 （9）	36.9±29.5 （8）

＊平均値±SD
†2 つの連続する投与群間の時間-濃度曲線の下の平均面積

注）本邦で承認されている用法及び用量は「通常，成人にはリトナビルとして 1 回 600 mg（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 300 mg を 1 日 2 回，2 日目，3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 500 mg を 1 日 2 回，5 日目以降は 1 回 600 mg 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.」である．

7）Markowitz M, et al.:N Engl J Med, 333:1534-9, 1995.

(4) 検証的試験

1）有効性検証試験

①海外第Ⅲ相試験（247 試験）

過去 9 ヵ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 1090 例を対象（うち 4 例は被験薬を服用せず解析から除外）として，本剤 600 mg 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 /μL 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 /μL 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)]．

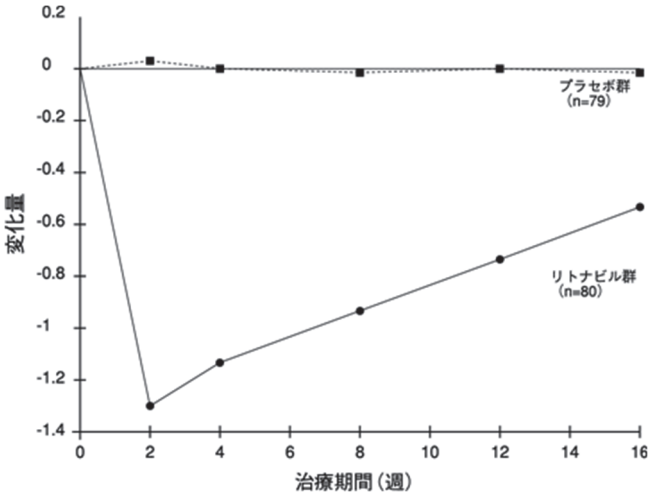
本剤投与群（541 例）における主な有害事象は，下痢 287 例（53.0%），嘔気 275 例（50.8%），嘔吐 152 例（28.1%），口周囲感覚異常 139 例（25.7%），手足の感覚異常 103 例（19.0%）等であった．

247 試験で併用されていた逆転写酵素阻害薬

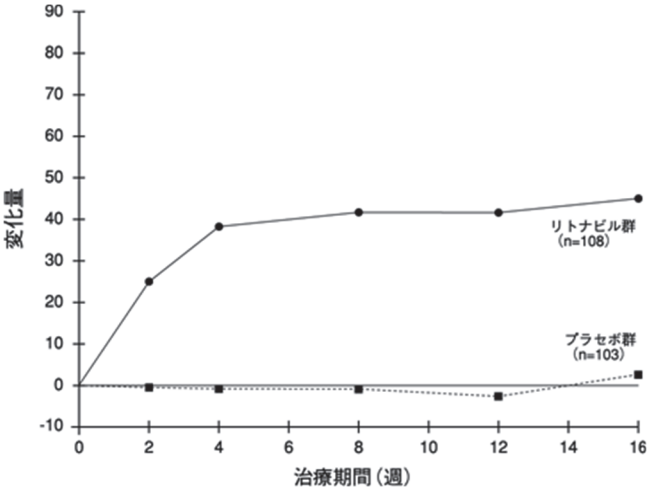
	プラセボ（n＝545）＊＊	本剤（n＝541）＊＊
	n*	n*
ジドブジン（AZT）	262	261
サニルブジン（d4T）注	137	158
ザルシタビン（ddC）注	105	120
ジダノシン（ddI）注	110	81

＊2 剤併用例あり
＊＊被験薬を服用しなかった 4 例を除外
注：現在は販売終了

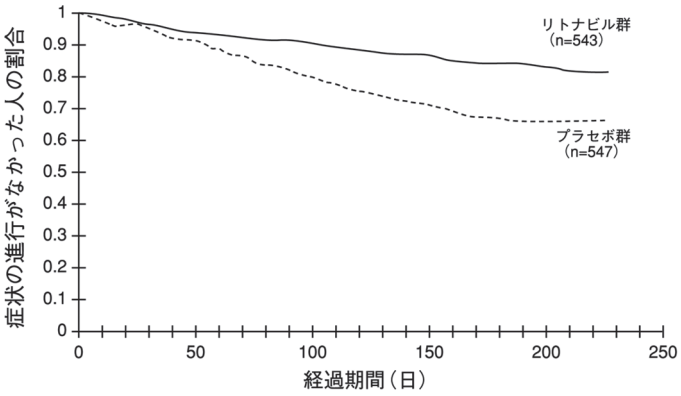
投与前値からのlog HIV-RNA量の平均変化量



投与前値からのCD4リンパ球数（細胞数/μL）の平均変化量



症状の進行度



5）Lea AP and Faulds D:Drugs, 52:541-6, 1996.

2）安全性試験

海外第Ⅲ相試験（169試験）

試験概要

目　的	HIV感染症患者における本剤の長期投与における有効性及び安全性を検討する
試験デザイン	多施設共同，二重盲検試験
対　象	成人のHIV感染症患者76例
主な選択基準	・18歳以上の患者 ・HIV-1型感染症であり，3週間のスクリーニング期間中に2回以上CD4リンパ球数＞50/mm^{3}が測定された患者 ・血漿中のHIV p24抗原≧10 pg/mLの患者 ・HIV-1プロテアーゼ阻害剤治療歴を有しない患者 ・KPS（カルノフスキー一般全身状態スコア）が70以上 ・出産の可能性がない女性患者 ＊抗レトロウイルス療法を受けている患者は試験開始前に2週間の休薬期間を設けた
主な除外基準	記載なし

試験方法	成人の HIV 感染症患者 76 例を対象として，先行する 112 試験に引き続き，同一患者に前試験と同じ用法・用量を継続して投与し，プラセボを投与していた患者には同じ群の本剤の用量を割り付けた． ・グループ 1（本剤 300 mg BID 群，400 mg BID 群） ・グループ 2（本剤 500 mg BID 群，600 mg BID 群）
解析方法	人口学的特性は，フィッシャーの正確検定または一元配置分散分析のいずれかによって比較することとした． 免疫学的およびウイルス学的測定については，クラスカル・ワリス検定と一元配置分散分析によって，それぞれの用量群間で比較することとし， 有効性評価項目のベースラインからの平均値又は中央値の変化は，それぞれ t 検定および Wilcoxon 順位和検定によって比較することとした．
有効性評価項目	・CD4 リンパ球数 ・HIV-RNA 量 等
安全性評価項目	有害事象 等

【結　果】

112 試験に引き続き投与を受けた計 76 例を対象とした．

<u>有 効 性</u>

16 週目以降，300 mg BID 群及び 400 mg BID 群の HIV-RNA の平均濃度は，再びベースライン値に近づき，32 週目までのいずれの時点でも，この両群間に有意な差は認められなかった．20 週間目以降，500 mg BID 群では HIV-RNA の平均減少幅は小さくなったが，600 mg BID 群では減少幅は持続した．32 週目において，この両群間の HIV-RNA の濃度には統計的に有意な差が認められた（P＝0.010）．600 mg BID 群では，HIV-RNA のベースラインからの血漿濃度の減少幅の平均は 0.81 log であった（95％ CI，0.40～1.22）．

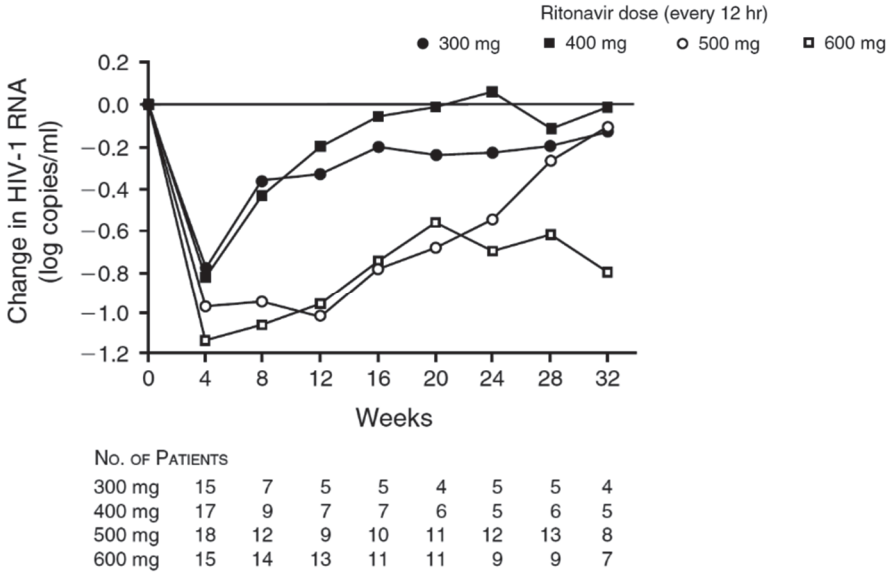
さらに 600 mg BID 群では，32 週間の投与で CD4 リンパ球の中央値が持続的に増加し，7 例ではベースラインから 230 /mm^3 の増加が認められ，500 mg BID 群との間に有意差が認められた（P＝0.030，いずれも t 検定）．

CD4 リンパ球数のベースラインからの変化量（中央値）

No. of Patients

300 mg	15	6	4	3	4	4	4	3
400 mg	17	9	7	7	6	5	6	4
500 mg	19	13	11	10	11	13	13	7
600 mg	16	15	14	13	12	10	9	7

HIV-1 RNA の平均濃度



安 全 性

4 週以降継続した 76 例のうち，32 週目以前に 25 例が投与中止し，そのうち本剤との因果関係が「関連あり」と判断されたものは，嘔気 3 例，ALT 増加 3 例であった．

主な有害事象は 300 mg BID 群，400 mg BID 群，500 mg BID 群においてはいずれも下痢（各 9/17 例（53%），11/17 例（65%），12/21 例（57%））等であり，600 mg BID 群においては下痢 12/21 例（57%），口周囲感覚異常 11/21 例（52%）であった．

6）Danner SA, et al.:N Engl J Med, 333:1528-33, 1995.

注）本邦で承認されている用法及び用量は「通常，成人にはリトナビルとして 1 回 600 mg（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 300 mg を 1 日 2 回，2 日目，3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 500 mg を 1 日 2 回，5 日目以降は 1 回 600 mg 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．」である．

(5) 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（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

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
※インジナビル，サキナビル及びネルフィナビルは現在販売中止

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[8]を用いて測定された HIV プロテアーゼ阻害活性は Ki＝0.015 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（Ki＝15pM）
Human Gastricin	＞100000
Human Pepsin	10000
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 IC_{50}（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 IC_{50} は以下の通りであった．

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）
$TCID_{50}$：50％ of Tissue Culture Infectious Doses（50%培養細胞（組織培養）感染用量）
MOI＝［1000（3200）$TCID_{50}$ 単位］／［1×10^6MT4 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 IC_{50} 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（Ki）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[9), 10)]．

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[11)]．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[11)]．

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[11)]．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

(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 IC_{90} は，2.809 μM であったので，臨床上必要な血中濃度は 3.0 μM（2.1 μg/mL）[12] と考えられる．600 mg BID の反復投与用量では 3.0 μM を超える血中濃度 [6] が維持されている．

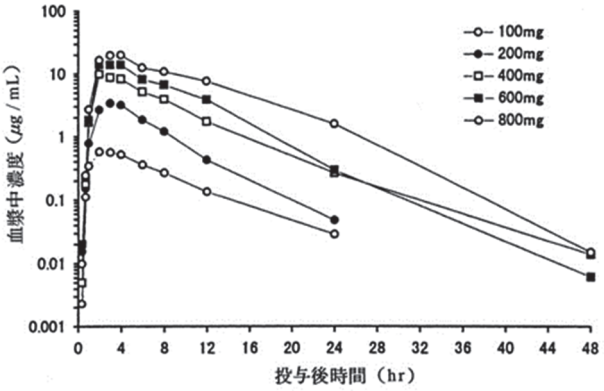
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）単回経口投与

（カプセル剤：国内）

健常男子 30 例を 5 群に分け，本剤 100 mg，200 mg，400 mg，600 mg，800 mg 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 200～500 mg 投与試験における対応用量の 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	例数	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg･hr/mL）	$T_{1/2}$（hr）
100 mg	6	0.63	5.11	4.8
200 mg	6	3.79	22.55	3.4
400 mg	6	10.46	72.74	3.7
600 mg	6	15.83	121.43	3.9
800 mg	6	20.52	213.80	4.1

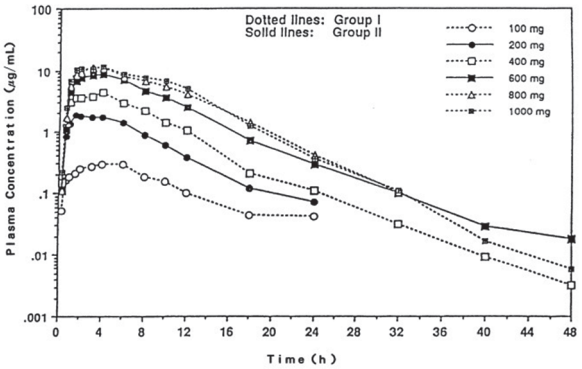
注）本邦で承認されている用法及び用量は「通常，成人にはリトナビルとして 1 回 600 mg（本剤 6 錠）を 1 日 2 回食後に経口投与する．ただし，投与初日は 1 回 300 mg を 1 日 2 回，2 日目，3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 500 mg を 1 日 2 回，5 日目以降は 1 回 600 mg を 1 日 2 回食後に経口投与する．投与に際しては，必ず他の抗 HIV 薬と併用すること．」である．

（カプセル剤：外国人データ）

HIV 陽性，無症候性男子被験者（18～45 歳）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．600 mg 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（平均値±SD，n＝8）

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

（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 100 mg 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 100 mg	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 100 mg－ソフトカプセル剤）の逆対数変換値

注）本邦で承認されている用法及び用量は「通常，成人にはリトナビルとして 1 回 600 mg（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 300 mg を 1 日 2 回，2 日目，3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 500 mg を 1 日 2 回，5 日目以降は 1 回 600 mg 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．」である．

2）反復投与

（カプセル剤：外国人データ）

HIV 陽性患者 10 例に本剤 1 回 600 mg，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 11.2 μg/mL，AUC_{0-12} は 77.5 μg･hr/mL，投与直前のトラフ濃度は 3.5 μg/mL であった．

（内用液剤：外国人データ）

HIV 陽性患者 72 例を 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．薬物動態パラメータは以下の通りであった．

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	300 mg BID	400 mg BID	500 mg BID	600 mg BID
C_{max}（μg/mL）	5.69	7.14	10.93	11.19
$AUC_{0\text{-}12}$（μg･hr/mL）	35.56	48.76	71.60	77.46
C_{max}/dose	1.90	1.79	2.19	1.87
$AUC_{0\text{-}12}$/dose	11.85	12.19	14.32	12.91
CL/F	10.0	9.48	7.66	8.85

C_{max}/dose，AUC_{12}/dose は投与量 100 mg 当たり

注）本邦で承認されている用法及び用量は「通常，成人にはリトナビルとして 1 回 600 mg（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 300 mg を 1 日 2 回，2 日目，3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 500 mg を 1 日 2 回，5 日目以降は 1 回 600 mg 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．」である．

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1）食事の影響

（ソフトカプセル剤：外国人データ）

空腹時投与と食後投与との比較（600 mg 単回投与）した際の薬物動態パラメータは下記の通りであった．

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
$AUC_{0\text{-}\tau}$（μg･hr/mL）	121.4±53.7	108.5±51.7
$AUC_{0\text{-}\infty}$（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

注）本邦で承認されている用法及び用量は「通常，成人にはリトナビルとして 1 回 600 mg（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 300 mg を 1 日 2 回，2 日目，3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 500 mg を 1 日 2 回，5 日目以降は 1 回 600 mg 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．」である．

（錠剤：外国人データ）

ノービア錠 100 mg 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 100 mg 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 100 mg 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 100 mg 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考える．

リトナビルの錠剤とカプセル剤をそれぞれ 100 mg 食後単回投与し比較したところ，$AUC_{0\text{-}\infty}$は同等であったが，C_{max} は錠剤が 26％（92.8％CI：15～39％）上昇した．

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 100 mg	ソフト カプセル剤	点推定値+	90.0%信頼区間
高脂肪食 vs 空腹	C_{max}	0.384	0.501	0.766	0.659～0.891
	AUC_t	3.044	3.981	0.765	0.694～0.842
	AUC_∞	3.137	4.049	0.775	0.704～0.853
中脂肪食 vs 空腹	C_{max}	0.392	0.501	0.782	0.675～0.907
	AUC_t	3.135	3.981	0.788	0.717～0.866
	AUC_∞	3.218	4.049	0.795	0.724～0.873
高脂肪食 vs 中脂肪食	C_{max}	0.384	0.392	0.980	0.866～1.108
	AUC_t	3.044	3.135	0.971	0.886～1.064
	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 100 mg－ソフトカプセル剤）の逆対数変換値

注）本邦で承認されている用法及び用量は「通常，成人にはリトナビルとして 1 回 600 mg（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 300 mg を 1 日 2 回，2 日目，3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 500 mg を 1 日 2 回，5 日目以降は 1 回 600 mg 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．」である．

2）薬物相互作用（外国人データ）

(1) *in vitro*試験

本剤は CYP3A と特に強い親和性を示し[1)]，CYP3A で酸化される種々の併用薬剤の代謝を競合的に阻害する．
本剤はグルクロン酸抱合を促進し，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19 を誘導することがわかっている．併用薬剤の血中濃度を低下させ，薬効が減弱する場合には併用薬剤の用量調節が必要となる可能性がある．

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%↑

本剤が併用薬剤の血中濃度に及ぼす影響（予測）

薬効分類	予測される影響の程度					
	併用禁忌	AUC 著明 増加（>3 倍）	AUC 中等度 増加（1.5～3 倍）	AUC 中等度増加 あるいは減少	不明	AUC 減少の 可能性
麻薬性鎮痛薬	――	フェンタニル アルフェンタニル	オキシコドン トラマドール ハイドロコドン プロポキシフェン	――	レボメタジル （LAAM）	コデイン モルヒネ ハイドロモルフォン メペリジン メサドン
非ステロイド性鎮痛薬	ピロキシカム アンピロキシカム	――	――	ジクロフェナク フルルビプロフェン イブプロフェン インドメタシン	ナブメトン スリンダク	ケトプロフェン ナプロキセン ケトロラク
抗不整脈用薬	アミオダロン フレカイニド プロパフェノン キニジン エンカイニド	リドカイン	ジソピラミド メキシレチン	――	トカイニド	――

薬効分類	予測される影響の程度					
	併用禁忌	AUC 著明 増加（＞3 倍）	AUC 中等度 増加（1.5～3 倍）	AUC 中等度増加 あるいは減少	不明	AUC 減少の 可能性
気管支拡張薬	——	——	——	——	——	テオフィリン
マクロライド系抗生物質	——	エリスロマイシン	クラリスロマイシン	——	——	——
抗てんかん薬	——	カルバマゼピン	クロナゼパム エトスクシミド	——	フェノバルビタール	ジバルプロックス ラモトリギン フェニトイン
三環系抗うつ薬	——	——	アミトリプチリン クロミプラミン イミプラミン マプロチリン ノルトリプチリン トリミプラミン デシプラミン	——	ドキセピン	——
抗うつ薬	——	ネファゾドン セルトラリン	フルオキセチン パロキセチン ベンラファキシン	——	フルボキサミン	ブプロピオン
止瀉薬	——	——	——	——	——	ジフェノキシレート
制吐薬	——	——	オンダンセトロン ドロナビノール	——	プロクロルペラジン プロメタジン	メトクロプラミド
抗真菌薬	ボリコナゾール	イトラコナゾール ケトコナゾール ミコナゾール	——	——	——	——
抗ヒスタミン薬	——	ロラタジン	——	——	——	——
血圧降下薬 排尿障害改善薬	アルフゾシン	——	——	ロサルタン	ドキサゾシン プラゾシン テラゾシン	——
抗結核薬	リファブチン	——	——	——	エチオナミド	——
抗原虫薬 駆虫薬	——	キニーネ	——	プログアニル	アルベンダゾール メトロニダゾール ピリメタミン クロロキン プリマキン トリメトレキセート	アトバクオン
消化性潰瘍用薬	——	——	——	ランソプラゾール オメプラゾール	——	——
β遮断薬	——	——	メトプロロール ペンブトロール ピンドロール チモロール	プロプラノロール	ベタキソロール	——

薬効分類	予測される影響の程度					
	併用禁忌	AUC 著明 増加（>3 倍）	AUC 中等度 増加（1.5～3 倍）	AUC 中等度増加 あるいは減少	不明	AUC 減少の 可能性
カルシウム拮抗薬	ベプリジル アゼルニジピン	アムロジピン ジルチアゼム フェロジピン ニカルジピン ニフェジピン ニソルジピン ニトレンジピン ベラパミル ニルバジピン イスラジピン ニモジピン	――	――	――	――
腫瘍用薬	――	タモキシフェン トレミフェン	エトポシド ビンブラスチン ビンクリスチン パクリタキセル	シクロホスファミド イホスファミド	ダウノルビシン ドキソルビシン	――
麦角アルカロイド誘導体	ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン エルゴメトリン メチルエルゴメトリン	ブロモクリプチン	――	――	メチセルジド	――
循環改善薬	――	――	――	――	ペントキシフィリン	――
血液凝固阻止薬	リバーロキサバン	――	――	――	――	――
糖尿病治療用薬	――	――	――	トルブタミド グリメピリド グリピジド グリブリド	――	――
高脂血症治療用薬	――	シンバスタチン ロバスタチン アトルバスタチン	――	――	ゲンフィブロジル	クロフィブラート
免疫抑制薬	――	シクロスポリン タクロリムス水和物 シロリムス エベロリムス	――	――	――	――
精神神経用薬	ピモジド ブロナンセリン	――	クロルプロマジン ハロペリドール ペルフェナジン リスペリドン チオリダジン	――	――	クロザピン
PDE5 阻害薬	バルデナフィル シルデナフィル (レバチオ) タダラフィル (アドシルカ)	シルデナフィル (バイアグラ) タダラフィル (シアリス，ザルティア) アバナフィル	――	――	――	――

薬効分類	予測される影響の程度					
	併用禁忌	AUC 著明増加（＞3 倍）	AUC 中等度増加（1.5～3 倍）	AUC 中等度増加あるいは減少	不明	AUC 減少の可能性
催眠鎮静薬 抗不安薬	クロラゼプ酸 ジアゼパム エスタゾラム フルラゼパム ミダゾラム トリアゾラム	ブスピロン	ゾルピデム	――	――	ロラゼパム オキサゾラム プロポフォール テマゼパム
ステロイド薬	――	デキサメタゾン	プレドニゾン	――	――	――
中枢神経興奮薬	――	――	メタンフェタミン デキスフェンフルラミン	――	メチルフェニデート	――

国内未発売の薬剤を含む

(2) HIV プロテアーゼ阻害薬との相互作用

インジナビル※：健康被験者（n＝8）を対象とした試験において，リトナビルのカプセル剤 400 mg BID とインジナビル（IDV）400 mg QD の併用では，IDV 単独投与（400 mg QD）と比較して，IDV の AUC が 5.5 倍，C_{max} が 2.1 倍，C_{min} が 13.3 倍に上昇した（外国人データ）．

ネルフィナビル※：HIV 感染症患者（n=10）を対象とした試験において，ネルフィナビル※（NFV）750 mg BID とリトナビルのカプセル剤 400 mg BID との併用は NFV 単独投与（750 mg TID）と比較して，NFV の AUC（160%），C_{max}（121%），C_{trough}（123%）が上昇した．M8（NFV の活性代謝物）の AUC は 347%上昇した（外国人データ）．

※インジナビル，ネルフィナビルは現在販売中止

注）本邦で承認されている用法及び用量は「通常，成人にはリトナビルとして 1 回 600 mg（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 300 mg を 1 日 2 回，2 日目，3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 500 mg を 1 日 2 回，5 日目以降は 1 回 600 mg 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．」である．

(3) HIV インテグラーゼ阻害薬との相互作用

ラルテグラビル：臨床的に影響のある相互作用は認められていない（外国人データ）．

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) 消失速度定数

空腹時 600 mg 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 /hr[26)] と推定されている.

(4) クリアランス

該当資料なし

＜参考＞

M93-107 試験で求められた結果[6)]では, 尿排泄における CL_R＝0.08 L/h であり, 見かけのクリアランス CL/F（＝AUC/dose）＝6.6±2.0～6.8±2.7 L/h（初回投与～投与 16 日目）であった.

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

特になし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4．吸収

<u>バイオアベイラビリティ</u>

該当資料なし（ヒトでは測定されていない.）

＜参考＞

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 ではいずれの動物よりヒトが高値であった．

<u>吸 収 部 位</u>：消化管

カプセル剤： 健康成人男子各 6 例にカプセル剤 100～800 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 2～3 時間後に最高濃度に達し，3.4～4.8 時間の半減期で消失した．C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量に伴い増加した．（日本人データ）

注）本邦で承認されている用法及び用量は「通常，成人にはリトナビルとして 1 回 600 mg（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 300 mg を 1 日 2 回，2 日目，3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 500 mg を 1 日 2 回，5 日目以降は 1 回 600 mg 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.」である．

5．分布

^{14}C-リトナビル 50 mg/kg をラットに単回経口投与したとき，肝臓，副腎，膵臓，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 50 mg/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，0.88 mg/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 15，35，75 mg/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[13]．

(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

^{14}C-リトナビル 50 mg/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)]．

本剤 2 μg/mL におけるヒト血液中の血球移行率は 11.4%であった（*in vitro*）．

(6) 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 ^{14}C-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（has）に ^{14}C-リトナビルを 0.1～100 g/mL になるよう添加して結合率を測定した．AAG は 0.1～2.6 μg/mL の範囲で 96.2～97.5%の結合率であったが，7 μg/mL 以上では低下し，50～100 μg/mL では 59.2～63.0%の結合率であった．HSA は ^{14}C-リトナビルが 1～10 μg/mL では 97.8～98.2，50～100 μg/mL でも 96.3～97.0%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 μg/mL），サリチル酸（250 μg/mL），ワルファリン（10 μg/mL），イブプロフェン（25 μg/mL），ナプロキセン（50 μg/mL），ケトコナゾール（3.5 μg/mL），クラリスロマイシン（5.0 μg/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 μg/mL）を血漿に加え，さらに ^{14}C-リトナビルを 10～40 μg/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

６．代謝

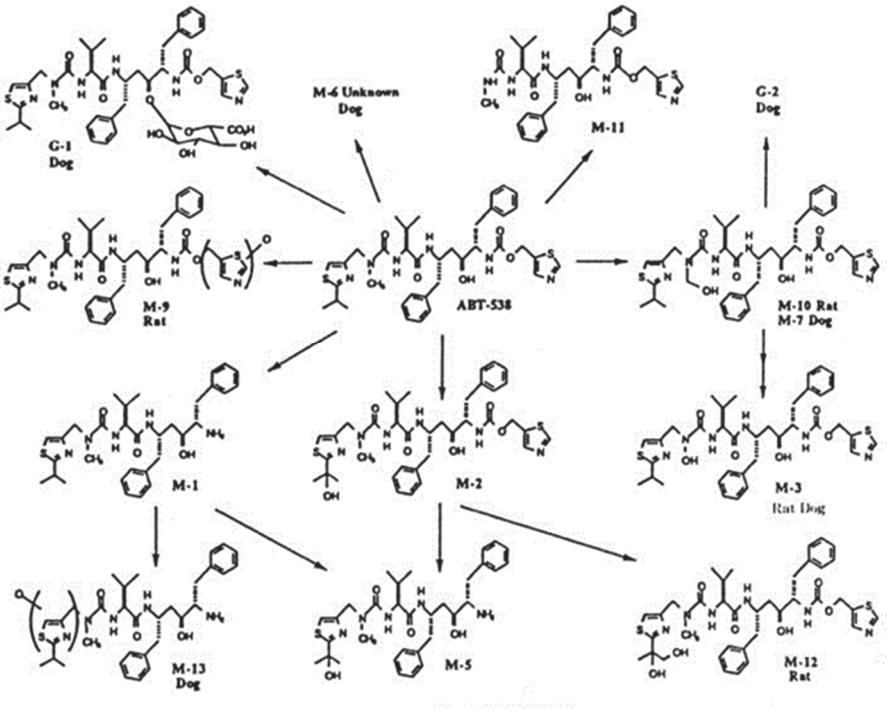
(1) 代謝部位及び代謝経路

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），desisopropylthiazoly 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．

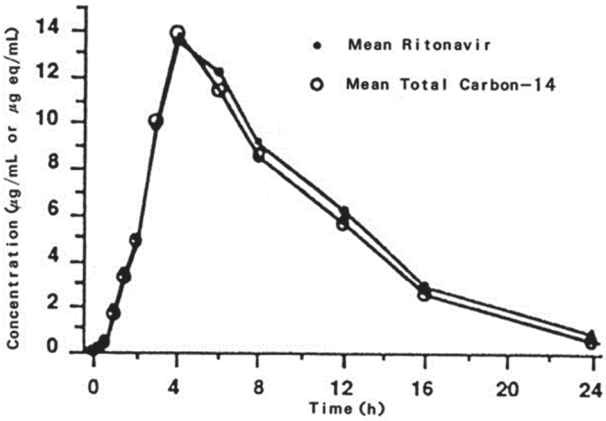
なお，M-2 は未変化体と同様の抗 HIV 活性を示す．

リトナビルの推定代謝経路



5 例の健康被験者に ^{14}C-リトナビル 600 mg（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 600 mg 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) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種，寄与率

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 Km は 0.08 μM，M-2 は 0.71 μM，M-11 は 0.49 μM であり，Vm は M-2 生成に対し大きかった．CYP2D6 では M-2 のみ生成し，Km は 10.0 μM と基質親和性は低いが Vm は 1.41 pmol/min/pmol CYP と大きかった [17]．

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*			
Km	30.8	23.8	13.9
Vm	0.19	0.54	0.04
CYP3A4			
Km	0.08	0.71	0.49
Vm	0.03	0.12	0.06
CYP2D6			
Km	－	10.0	－
Vm	－	1.41	－

Km（μM）：Vm（pmol/min/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活性比，存在比率

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)]．

^{14}C-リトナビル 600 mg 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

平均値±SD
AUC（μg･eq･h/mL），ND：検出せず
%dose（0-148 時間の糞，尿サンプル中）

７．排泄

健康被験者に ^{14}C 標識リトナビル 600 mg を単回経口投与した場合，投与後 148 時間までに，投与した放射能の 86.4%が糞中へ，11.3%が尿中へそれぞれ排泄された．また，未変化体約 33.8%が糞中へ，約 3.5%が尿中へ排泄された．（カプセル剤）

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

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

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）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 次の薬剤を投与中の患者：キニジン硫酸塩水和物，ベ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・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，エレ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，アゼルニジピン・オルメサルタン メドキソミル，リファブチン，ブロナンセリン，リバーロキサバン，ロミタピドメシル酸塩，ベネトクラクス〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉，ジアゼパム，クロラゼプ酸二カリウム，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，ルラシドン塩酸塩，ボリコナゾール［10.1 参照］

2.3 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［9.2.1，9.3.1，10.2 参照］

（解説）

2.1 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．

2.2 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)，14)，15)，16)]．

2.3 コルヒチン電子添文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注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」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．2．用法及び用量に関連する注意」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 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．

8.1.1 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ので，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．

8.1.2 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．

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

8.1.4 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．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．［10.，16.7.1 参照］

8.2 AST，ALT，γ-GTP，CK，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．［11.1.4 参照］

8.3 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．［15.2.2 参照］

8.4 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)，6)，12)，16～19)]．また，類薬[18)，20)]での記載内容も参考とした．

8.1 国内外のガイドラインには，効果的なウイルス抑制の具体的な目安を含め，重要な基本的注意に関連する詳細な情報が記載されている．

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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．［11.1.7 参照］

9.1.2 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

本剤は軽度の無症候性 PR 間隔の延長が認められている［10.2，17.3.1 項参照］

9.1.3 B 型肝炎，C 型肝炎を合併している患者

肝機能障害を増悪させるおそれがある．

（解説）

9.1.1 血友病患者で突発性出血[21)]が発現していることから設定することとした．

9.1.2 健康成人 45 例にリトナビルのカプセル剤 400 mg BID を 3 日間投与した際に，3 日目において軽度の PR 間隔延長が認められたことより設定した．

(2) 腎機能障害患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者で，コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと．コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある．［2.3，10.2 参照］

(3) 肝機能障害患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者で，コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと．コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある．［2.3，10.2 参照］

9.3.2 肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

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，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．

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

> 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．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．

（解説）

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ため設定した．

(6) 授乳婦

> 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
>
> 9.6 授乳婦
>
> 授乳を避けさせること．
>
> 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）

ヒト乳汁中に移行することが報告されている[13)]．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，授乳を避けるよう注意喚起した．

(7) 小児等

> 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．

（解説）

小児等における使用経験が少なく，安全性が確立していないため設定した．

(8) 高齢者

> 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
>
> 9.8 高齢者
>
> 用量に留意して慎重に投与すること．本剤は，主として肝臓で代謝されるが，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．［16.4 参照］

（解説）

一般的に高齢者では生理機能の低下がみられることが多いことから設定した．

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，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，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．本剤は主に肝チトクロームP450（CYP3A）で代謝されるが，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．［8.1.4，16.4，16.7.1参照］

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キニジン硫酸塩水和物 ［硫酸キニジン］ ベプリジル塩酸塩水和物 ［ベプリコール］ 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，バキソ］ アンピロキシカム ［フルカム］ エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン ［クリアミン］ 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］ 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］ アゼルニジピン･オルメサルタン メドキソミル ［レザルタス配合錠］ 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］ ルラシドン塩酸塩 ［ラツーダ］ ［2.2 参照］	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．

ベネトクラクス 〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉 ［ベネクレクスタ］ ［2.2 参照］	ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期に本剤を併用した場合，腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある．	本剤がCYP3Aにおけるベネトクラクスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている．
ジアゼパム ［セルシン，ホリゾン］ クロラゼプ酸二カリウム ［メンドン］ エスタゾラム ［ユーロジン］ 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］ ミダゾラム ［ドルミカム，ミダフレッサ］ ［2.2 参照］	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．
ボリコナゾール ［ブイフェンド］ ［2.2 参照］	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

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
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	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，充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．	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．

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 ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬（ビンクリスチン硫酸塩，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 クエチアピンフマル酸塩 シメプレビルナトリウム ［2.3，9.2.1，9.3.1 参照］		
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．	
イブルチニブ 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．	
ベネトクラクス 〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期，急性骨髄性白血病〉	ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期又は急性骨髄性白血病に対してベネトクラクス投与中に本剤を併用した場合，ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるので，ベネトクラクスを減量するとともに，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．	
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ので，本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること．	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素（チトクローム P450）が本剤の代謝を促進し，クリアランスを上昇させるためと考えられている．
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ので，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
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある．本剤との併用が必要な場合は，患者の状態に注意し，必要に応じてリオシグアトの減量を考慮すること．	本剤の CYP1A1 及び CYP3A 阻害によりリオシグアトのクリアランスが低下する．
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．	
アファチニブマレイン酸塩	アファ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．本剤はアファチニブと同時かアファ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ので，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．
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 ［9.1.2，17.3.1参照］	PR間隔が延長するおそれがある．	本剤は軽度の無症候性PR間隔の延長が認められている．
エトラビリン	エトラビリンの血中濃度が低下したとの報告がある．本剤600 mg 1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 ［16.7.3参照］	ネルフィナビルの血中濃度が上昇するとの報告がある．	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[17]，CYP3Aに対する親和性が特に高い[17]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[22~25]）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．

注）ネルフィナビルは現在販売中止

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 **錯乱，痙攣発作**（いずれも頻度不明）

11.1.2 **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．

11.1.3 **高血糖，糖尿病**（いずれも頻度不明）

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．

11.1.4 **肝炎，肝不全**（いずれも頻度不明）

［8.2 参照］

11.1.5 **過敏症**（頻度不明）

アナフィラキシー，蕁麻疹，皮疹，気管支痙攣，血管性浮腫を含む過敏症状があらわれることがある．

11.1.6 **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）**（いずれも頻度不明）

11.1.7 **出血傾向**（頻度不明）

出血事象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．［9.1.1 参照］

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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 筋痙直	CK 上昇
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 腎結石	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)，6)，12)，16)，19)，21)，26～29)].

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

13. 過量投与

13.1 処置

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.

（解説）

本剤は *in vitro* 試験において，0.01～30.0 μg/mL の濃度範囲でヒト血漿蛋白質と 99%以上結合することが示されているため，透析による除去効果は低いと考えられる.

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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.

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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．

注）サキナビルは現在販売中止

(2)非臨床試験に基づく情報

15.その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの反復投与毒性試験において，25 mg/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．

15.2.2 ラットの反復投与毒性試験において，75 mg/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．［8.3参照］

15.2.3 2年間長期投与がん原性試験で，雄性マウスの高用量200 mg/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．

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

リトナビルの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．

(3) 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 2500 mg/kg 以上であり，静脈内投与における概略の致死量は雄で 65 mg/kg，雌で 80 mg/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 2500 mg/kg 以上であり，静脈内投与では雌雄とも 35 mg/kg であった．

経口投与で 320 mg/kg 以上（マウス），静脈内投与では 20 mg/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（Crl：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（Crl：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，痂皮

(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 ヵ月の回復期間を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 15 mg/kg/日，3，6 ヵ月間投与で 25 mg/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 50 mg/kg/日，6 ヵ月間投与で 10 mg/kg/日，1 年間投与で 5 mg/kg/日と推定された．

(3) 遺伝毒性試験

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．

(4) がん原性試験

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．

(5) 生殖発生毒性試験

1）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 20 mg/kg/日，胎児には本試験における最高投与量の雄 125 mg/kg/日，雌 75 mg/kg/日と考えた．

2）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 15 mg/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 50 mg/kg/日と考えた．

3）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 15 mg/kg/日，出生児で 60 mg/kg/日と考えた．

4）胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1）幼若動物毒性試験

該当資料なし

2）光毒性試験

該当資料なし

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：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　劇薬

２．有効期間

2 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

該当資料なし

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

６．同一成分・同効薬

同一成分：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，テノホビルアラフェナミドフマル酸塩

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，ドラビリン，リルピビリン

プロテアーゼ阻害薬：

リトナビル，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

インテグラーゼ阻害薬：

ラルテグラビルカリウム，エルビテグラビル，ビクテグラビル，ドルテグラビルナトリウム

CCR5 阻害薬：

マラビロク

７．国際誕生年月日

1996 年 3 月 1 日

８．製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ノービア錠 100 mg	2011 年 2 月 28 日	22300AMX00484000	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 31 日

９．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

10. 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.

11. 再審査期間

1997 年 11 月 20 日～2007 年 11 月 19 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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.

13. 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

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．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） Danner SA, et al.:N Engl J Med, 333:1528-33, 1995.
7） Markowitz M, et al.:N Engl J Med, 333:1534-9, 1995.
8） Matayoshi ED, et al.:Science, 247:954-8, 1990.
9） Gulnik SV, et al.:Biochemistry, 34:9282-7, 1995.
10） Schock HB, et al.:J Biol Chem, 271:31957-63, 1996.
11） Molla A, et al.:Nature Med, 2:760-6, 1996.
12） Mueller BU:Curr Opin Pediatr, 9:178-183, 1997.
13） Palombi L, et al.: Antiviral Therapy, 17:1511-1519, 2012.
14） Sahai J:AIDS, 10（suppl 1）:S21-5, 1996.
15） Heylen R and Miller R:Genitourin Med, 73:5-11, 1997.
16） Caballero-Granado FJ, et al.:Antimicrob Agents Chemother, 41:p1207, 1997
17） Kumar GN, et al.:J Pharmacol Exp Ther, 277:423-31, 1996.
18） Merry C, et al.:AIDS, 11:F29-F33, 1997.
19） Ginsburg C, et al.:AIDS, 11:388-9, 1997.
20） Kempf DJ, et al.:Antimicrob Agents Chemother, 41:654-60, 1997.
21） Sullivan AK and Nelson MR:AIDS, 11, 938-9, 1997.
22） Barry M, et al.:Clin Pharmacokinet, 32:194-209, 1997.
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） Hsu A, et al.:Antimicrob Agents Chemother, 41, 898-905, 1997.
27） Duong M, et al.:Lancet, 348:693-4, 1996.
28） Chugh S, et al.:N Engl J Med, 336:p138, 1997.
29） Witzke O, et al.:AIDS, 11:836-8, 1997.

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．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

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

NORVIR TABLETS：B3（2023 年 8 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.

＜米国及び EU の添付文書情報＞

出典	記載内容
米国の添付文書 （2022 年 12 月）	**8.1 Pregnancy** <u>Risk Summary</u> Prospective pregnancy data from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) are not sufficient to adequately assess the risk of birth defects or miscarriage. Available data from the APR show no difference in the rate of overall birth defects for ritonavir compared to the background rate for major birth defects of 2.7% in the U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) *[see Data]*. In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with oral administration of ritonavir to pregnant rats and rabbits. During organogenesis in the rat and rabbit, systemic exposure (AUC) was approximately 1/3 lower than human exposure at the recommended daily dose. In the rat pre- and post-natal developmental study, maternal systemic exposure to ritonavir was approximately 1/2 of the exposure in humans at the recommended daily dose, based on a body surface area conversion factor *[see Data]*. NORVIR oral solution is not recommended during pregnancy because there is no known safe level of ethanol exposure during pregnancy *[see Clinical Considerations, Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.2)]*. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, 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 2-4% and 15-20%, respectively.

出典	記載内容
	8.2 Lactation Risk Summary The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV. Limited published data reports that ritonavir is present in human milk. There is no information on the effects of ritonavir on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. 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, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving NORVIR. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** Contraception Use of NORVIR may reduce the efficacy of combined hormonal contraceptives. Advise patients using combined hormonal contraceptives to use an effective alternative contraceptive method or an additional barrier method of contraception *[see Drug Interactions (7.2)]*.
EU の添付文書 （2022 年 10 月）	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy A large amount (6100 live births) of pregnant women were exposed to ritonavir during pregnancy; of these, 2800 live births were exposed during the first trimester. These data largely refer to exposures where ritonavir was used in combination therapy and not at therapeutic ritonavir doses but at lower doses as a pharmacokinetic enhancer for other PIs. These data indicate no increase in the rate of birth defects compared to rates observed in population-based birth defect surveillance systems. Animal data have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Norvir can be used during pregnancy if clinically needed. Ritonavir adversely interacts with oral contraceptives (OCs). Therefore, an alternative, effective and safe method of contraception should be used during treatment. Breast-feeding Limited published data reports that ritonavir is present in human milk. There is no information on the effects of ritonavir on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. Because of the potential for (1) HIV transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-postive infants) and (3) serious adverse reactions in a breastfed infant, women living with HIV should not breast-feed their infants if they are receiving Norvir. Fertility No human data on the effect of ritonavir on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of ritonavir on fertility (see section 5.3).

注）本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦」及び「授乳婦」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並びに米国及び EU の添付文書とは異なる．

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．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．

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること．

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．

(2) 小児に関する海外情報

＜米国及び EU の添付文書情報＞

出典	記載内容
米国の添付文書 （2022 年 12 月）	**8.4 Pediatric Use** In HIV-infected patients age greater than 1 month to 21 years, the antiviral activity and adverse event profile seen during clinical trials and through postmarketing experience were similar to that for adult patients.
EU の添付文書 （2022 年 10 月）	**4.2 Posology and method of administration** Paediatric population The safety and efficacy of Norvir in children aged below 2 years has not been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

注）本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」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．

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．

XⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる．試験方法等が確立していない内容も含まれており，あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している．
医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり，加工等の可否を示すものではない．

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3)」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

ノービア錠 100 mg を 1 錠とり，常温の水 10，20 及び 60 mL 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．

２．その他の関連資料

該当資料なし

2023年10月改訂
JP-NORV-190002-6.0