2023年10月改訂（第8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

ロピナビル・リトナビル配合剤

カレトラ®配合錠

Kaletra® Combination Tablets

カレトラ®配合内用液

Kaletra® Combination Oral solution

剤形	フィルムコーティング錠，内用液剤
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	カレトラ配合錠：1錠中 ロピナビル200 mg・リトナビル50 mg含有 カレトラ配合内用液：1mL中 ロピナビル80 mg・リトナビル20 mg含有
一般名	和　名：ロピナビル（JAN），リトナビル（JAN） 洋　名：Lopinavir（JAN，INN），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	薬価基準収載年月日	発売年月日
配合錠	2009年2月18日 （販売名変更による）	2009年9月25日 （販売名変更による）	2006年 9月15日
配合内用液	2009年2月18日 （販売名変更による）	2009年9月25日 （販売名変更による）	2000年12月25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（配合錠：第4版，配合内用液：第4版）の電子化された添付文書（電子添文）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 ･････････････････ 1
　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 ･･････ 2
　６．ＲＭＰの概要 ････････････････････････ 2

Ⅱ．名称に関する項目 ･････････････････････ 3
　１．販売名 ･････････････････････････････ 3
　２．一般名 ･････････････････････････････ 3
　３．構造式又は示性式 ･･･････････････････ 3
　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 ･･･････････ 9
　４．力価 ･･･････････････････････････････ 9
　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 ･････････････････････････ 10
　11．別途提供される資材類 ･･･････････････ 10
　12．その他 ･････････････････････････････ 10

Ⅴ．治療に関する項目 ･････････････････････ 11
　１．効能又は効果 ･･･････････････････････ 11
　２．効能又は効果に関連する注意 ･････････ 11
　３．用法及び用量 ･･･････････････････････ 11
　４．用法及び用量に関連する注意 ･････････ 12
　５．臨床成績 ･･･････････････････････････ 12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ･････････････････ 19
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ･･･ 19
　２．薬理作用 ･･･････････････････････････ 19

Ⅶ．薬物動態に関する項目 ･････････････････ 22
　１．血中濃度の推移 ･････････････････････ 22
　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 ･･･････････････････････････････ 31
　７．排泄 ･･･････････････････････････････ 33
　８．トランスポーターに関する情報 ･･･････ 33
　９．透析等による除去率 ･････････････････ 33
　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･････ 37
　７．相互作用･････････････････････････････ 39
　８．副作用･･･････････････････････････････ 47
　９．臨床検査結果に及ぼす影響･･･････････ 49
　10．過量投与･････････････････････････････ 49
　11．適用上の注意･････････････････････････ 49
　12．その他の注意･････････････････････････ 49

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 ･･････････････50
　１．薬理試験･････････････････････････････ 50
　２．毒性試験･････････････････････････････ 50

Ⅹ．管理的事項に関する項目 ･･････････････55
　１．規制区分･････････････････････････････ 55
　２．有効期間･････････････････････････････ 55
　３．包装状態での貯法･････････････････････ 55
　４．取扱い上の注意･･･････････････････････ 55
　５．患者向け資材･････････････････････････ 55
　６．同一成分・同効薬･････････････････････ 55
　７．国際誕生年月日･･･････････････････････ 55
　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･･････････ 56
　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･･･････････････ 56
　10．再審査結果，再評価結果公表年月日及びその
　　内容･･･････････････････････････････ 56
　11．再審査期間･･･････････････････････････ 56
　12．投薬期間制限に関する情報･･･････････ 56
　13．各種コード･･･････････････････････････ 56
　14．保険給付上の注意･････････････････････ 56

ⅩⅠ．文献 ･･･････････････････････････････57
　１．引用文献･････････････････････････････ 57
　２．その他の参考文献･････････････････････ 57

ⅩⅡ．参考資料 ･･･････････････････････････58
　１．主な外国での発売状況･････････････････ 58
　２．海外における臨床支援情報･････････････ 61

ⅩⅢ．備考 ･･･････････････････････････････64
　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･･･････････････････ 64
　２．その他の関連資料･････････････････････ 64

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯[1), 2), 3)]

ロピ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）の研究所でリトナビルに引き続き開発された抗ウイルス（ヒト免疫不全ウイルス）作用を有する薬剤である．ロピナビルはHIVプロテアーゼの活性を阻害し，HIVプロテアーゼによる *gag-pol* ポリ蛋白質の開裂を抑制することで，感染性を持つ成熟したHIVの産生を抑制する．

しかし，ロピナビルは主として肝ミクロソームのチトクロームP450のCYP3Aにより容易に酸化代謝され，肝臓における初回通過効果のため血中出現率が不良で有効な治療濃度が維持されない．そこで，CYP3A阻害剤としてリトナビルを加えることにより，ロピナビルの有効な血中濃度を実現した．配合比率はロピナビルとリトナビルが4:1となっている．

米国での申請前に実施された逆転写酵素阻害薬との併用臨床試験において，本剤は血中HIV RNA量の減少及びCD4リンパ球数の増加に効果を示した．例えば，抗HIV薬未経験の653人のHIV感染症患者に対して，サニルブジン※とラミブジンを併用薬として，ネルフィナビル※750 mg TIDとの比較試験を実施した．試験開始時に平均CD4リンパ球数が259 cells/μL，血中HIV RNA量が平均4.9 $\log_{10}$ copies/mLであった患者群について，24週後の血中HIV RNAが400 copies/mL未満になった患者は本剤群が79%であり，ネルフィナビル※群が71%，50 copies/mL未満は，本剤群が65%，ネルフィナビル※群が60%であった．CD4リンパ球数は，本剤群で平均154 cells/μL，ネルフィナビル※群で平均150cells/μL増加した．このとき臨床試験からの脱落症例は4%であった．

また，抗HIV薬未経験者を対象に，逆転写酵素阻害薬を併用した臨床試験においても，本剤投与72週後に血中HIV RNA量が50 copies/mL未満に減少したのは78%であり，CD4リンパ球数は平均256 cells/μL増加した．脱落症例は4%であった．これらの成績に基づき米国アボット・ラボラトリーズは2000年5月31日にFDA（米国）の新薬承認申請を提出し，2000年9月15日に軟カプセル剤及び内用液剤の承認を得た．

本邦では2000年8月23日に希少疾病用医薬品指定申請を提出し，米国で得られた非臨床試験及び臨床試験のデータをもとに，2000年12月12日カレトラ・ソフトカプセル及びカレトラ・リキッドが承認された．

その後ソフトカプセルが汎用されていたが，患者の服用の負担の軽減，服用率の向上を目指し，錠剤を開発した．錠剤はmelt extrusion（融解押し出し）技術を利用して，ロピナビル・リトナビルを高分子・界面活性剤マトリックスに溶解し，冷却後ロピナビルとリトナビルの固溶体を形成する．この製造方法により1製剤での薬物含有量を増加させることができ（1錠中ロピナビル200 mg・リトナビル50 mg），服用個数を減らすことが可能になった．また食後服用から食事の有無に関わらず服用が可能となるとともに，従来の冷蔵保存の必要性がなくなり，室温保存が可能となった．

カレトラ錠はカレトラ・ソフトカプセルと薬物学的動態の同等性が認められたことから，米国アボット・ラボラトリーズは2005年10月28日にFDAの承認を得た．わが国では2006年9月1日に承認された．なお，最初に承認されたカレトラ・ソフトカプセルは，2007年11月13日付けで承認を整理した．

さらに，これまでの1日2回投与での治療に加えて，医療現場のニーズおよびHIV感染患者様のQOL向上に寄与することを目的として，1日1回投与の用法追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行い，「成人にはロピナビル・リトナビルとして1回400 mg・100 mg（2錠）を1日2回，又は1回800 mg・200 mg（4錠）を1日1回経口投与する」として，2010年12月8日に一部変更承認された．

なお，「カレトラ錠」の販売名を「カレトラ配合錠」に変更し（2004年6月2日付厚生労働省薬食発第0602009号「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づく），2009年2月18日製造販売承認を取得した．

※サニルブジン及びネルフィナビルは現在販売中止

２．製品の治療学的特性

1. 本剤は，抗HIV薬治療経験なしのHIV陽性患者に対して，360週にわたる臨床試験成績を有し，360週時に血中HIV RNA量が400（50）copies/mL未満であった患者割合は，61%（59%）であり，360週時におけるCD4リンパ球数のベースラインからの平均変化量（全体）は501 cells/mm^{3}であったプロテアーゼ阻害薬である．

   注）本剤の承認配合比と異なる配合比が使用された症例を含む

（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

2. カレトラ配合錠は1日1回，又は，1日2回投与が可能で，食事に関係なく服用できる．

（「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照）

3. 本剤は，妊産婦を対象とした特定使用成績調査が報告されている．

（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

4. リトナビルの存在はロピナビル耐性株の出現に影響を及ぼさないことが示唆された（*in vitro*）．

（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）

5. 重大な副作用として，高血糖，糖尿病，膵炎，出血傾向，肝機能障害，肝炎，徐脈性不整脈，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），多形紅斑があらわれることがある．主な副作用は，頭痛，下痢，嘔気，腹痛，嘔吐，アミラーゼ上昇，鼓腸，肝機能検査異常，ビリルビン値上昇，血小板減少，好中球減少，総コレステロール上昇，トリグリセリド上昇，ナトリウム低下，ナトリウム上昇であった．

（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

1. 錠剤と内用液剤があるので，投与方法の選択が可能である．

（「Ⅳ．1．剤形」の項参照）

2. 錠剤は黄色のフィルムコーティング錠，内用液剤は淡黄色～だいだい色の澄明な液体である．

（「Ⅳ．1．剤形」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

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：

カレトラ®配合錠

カレトラ®配合内用液

(2) 洋名：

Kaletra® Combination Tablets

Kaletra® Combination Oral Solution

(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）の販売名（KALETRA）の名称に準じた.

２．一般名

(1) 和名（命名法）

ロピナビル（JAN）

リトナビル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Lopinavir（JAN，INN）

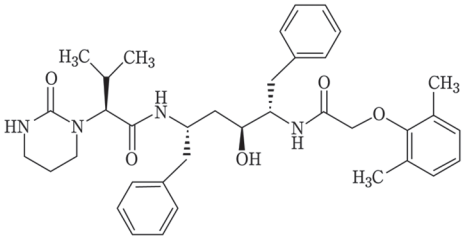
Ritonavir（JAN，INN）

(3) ステム

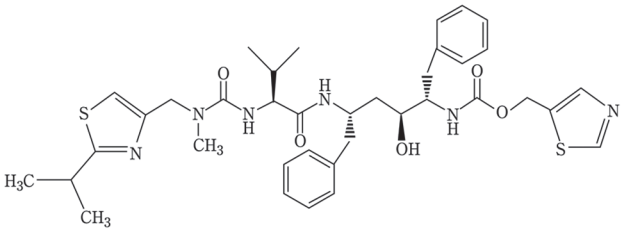
ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤：-navir

３．構造式又は示性式

ロピナビル



リトナビル



４．分子式及び分子量

分子式：

ロピナビル：$C_{37}H_{48}N_4O_5$

リトナビル：$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

分子量：

ロピナビル：628.80

リトナビル：720.94

５．化学名（命名法）又は本質

ロピナビル：（JAN）

(−)−(2*S*)−N−{(1*S*,3*S*,4*S*)−1−benzyl−4−[2−(2,6−dimethylphenoxy) acetylamino]−3−hydroxy−5−phenylpentyl}−3−methyl−2−(2−oxotetrahydropyrimidin−1−yl) butyramide

リトナビル：（JAN）

(+)−5−thiazolylmethyl[(*α*S)−*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

ロピナビル：

ABT-378（治験番号），LPV（略号），192725-17-0（CAS 登録番号）

リトナビル：

ABT-538（治験番号），RTV（略号），155213-67-5（CAS 登録番号）

ロピナビル・リトナビル：

LPV/r（略号）

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（リトナビルについてはリトナビル製剤のインタビューフォーム参照）

ロピナビル：

(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

各種溶媒中の溶解性（室温）

溶媒	溶解性（mg/mL）	日本薬局方の溶解度表記
アセトン	90±1	やや溶けやすい
アセトニトリル	1042±7	極めて溶けやすい
アセトニトリル／水，(95： 5)	527±6	溶けやすい
アセトニトリル／水，(75：25)	468±5	溶けやすい
アセトニトリル／水，(50：50)	21±1	溶けにくい
ヒマシ油	67±1	やや溶けやすい
クロロホルム	796±2	溶けやすい
ジクロロメタン	885±78	溶けやすい
ジメチルスルフォキシド	1154±7	極めて溶けやすい
エチル酢酸	21±1	やや溶けにくい
エタノール	442±7	溶けやすい
イソプロパノール	126±1	溶けやすい
イソプロピルアルコール	4±0	溶けにくい
ヘプタン	0.033±0.001	ほとんど溶けない
メタノール	1039±4	極めて溶けやすい
N-メチルピロリドン	1068±4	極めて溶けやすい
オクタノール	246±0	溶けやすい
オレイン酸	556±2	溶けやすい
プロピレングリコール	219±1	溶けやすい
テトラヒドロフラン	410±83	溶けやすい
水	0.042±0.002	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

湿度を 5%ずつ増加させ 95%RH になったとき，4.5%～5.0%の重量増加を示した．

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

示差走査熱量分析（DSC）で，ロピナビルのロット 39-934-TL では，38.3℃と 94.9℃にピークが見られた．結晶形が異なると DSC ピークも異なる．

(5) 酸塩基解離定数

ロピナビルは解離を示さない．

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：

［α］$^{25}_{D}$：－26.3°

紫外吸収スペクトル：

メタノール溶液（10 μL/mL）中での紫外吸収スペクトルは，波長 202 nm に極大吸収を示し，モル吸光係数（ε）は 4.0×10^4 である．

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）

2．有効成分の各種条件下における安定性

（リトナビルについてはリトナビル製剤のインタビューフォーム参照）

ロピナビル：

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	特記事項
長期保存試験	25℃	60%RH	－	防水の二重プラスチック袋	18 ヵ月	－
加速試験	40℃	75%	－	防水の二重プラスチック袋	6 ヵ月	－
苛酷試験	80℃	－	－	シャーレ上に散布	29 時間	98.6%残存
	室温	－	UV ランプ（433 ワット）	シャーレ上に散布	3 時間	94.6%残存
	40℃	75%	－	防水の二重プラスチック袋をプラスチックドラムに入れる	8 週	4.1%の重量増加
	20～27℃（平均 23℃）	10～65%（平均 40%）	－	防水の二重プラスチック袋をプラスチックドラムに入れる	30 ヵ月	保管倉庫の条件
	40℃	75%	－	防水の二重プラスチック袋をプラスチックドラムに入れる	3 ヵ月	最大 3.1%の重量増加

強制分解による生成物

・加湿条件下では，吸湿するものの安定である．80℃（29 時間）では 98.6%の残存活性．

・苛酷条件下

水中での還流条件下では 0.44%の類縁物質が認められた．紫外線照射下（3 時間）では 2.73%の類縁物質が生成し，残存活性は 94.6%であった．

室温で 21 時間の酸加水分解では，0.73%の類縁物質が認められた．30%過酸化水素添加，3 時間では 3.54%の類縁物

質が認められた．塩酸酸性条件の還流（5 分）では 39.33%の類縁物質が認められた．水酸化ナトリウム添加塩基条件下の還流（3 時間）では 0.97%の類縁物質が認められた．

３．有効成分の確認試験法，定量法

（リトナビルについてはリトナビル製剤のインタビューフォーム参照）

ロピナビル：

確認試験法：赤外吸収スペクトル法（溶解法）

定量法：液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

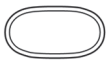
１．剤形

(1) 剤形の区別

カレトラ配合錠：フィルムコーティング錠

カレトラ配合内用液：内用液剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・性状	黄色のフィルムコーティング錠			
カレトラ配合錠	外観	上面	下面	側面	
					
	大きさ	長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）	重さ（g）
		約 19	約 10	約 8	約 1.24
	識別コード	KA			

販売名	剤形・性状
カレトラ配合内用液	淡黄色～だいだい色の澄明な液体

(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

該当資料なし

(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	カレトラ配合錠	カレトラ配合内用液
有効成分	1 錠中 ロピナビル 200 mg・リトナビル 50 mg	1 mL 中 ロピナビル 80 mg・リトナビル 20 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，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 3350，黄色三二酸化鉄，ポリソルベート 80	エタノール，プロピレングリコール，サッカリンナトリウム水和物，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40，ポビドン，グリセリン，トウモロコシシロップ，塩化ナトリウム，クエン酸ナトリウム水和物，アセスルファムカリウム，無水クエン酸，l-メントール，ベンジルアルコール，バニリン，香料

(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

ロピナビル・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

＜カレトラ配合錠＞

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃60%RH	白色ポリエチレン瓶又はブリスター包装	36 ヵ月	変化なし
加速試験	40℃75%RH		6 ヵ月	変化なし
苛酷試験（温度）	－15～40℃75%RH		12 日間	変化なし
光安定性試験	25℃1000 fc	シャーレ上	8 日間	変化なし

本剤は 25℃の保存条件下で 36 ヵ月の安定性が示されたので，36 ヵ月を有効期間とした．

＜カレトラ配合内用液＞

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	PET ボトル	24 ヵ月	変化なし
加速試験	25℃60%RH		6 ヵ月	変化なし
苛酷試験（温度）	－15～30℃60%RH		2 週間	変化なし
	30℃60%RH		6 週間	変化なし
光安定性試験*	25℃10760 lux*		1 週間	変化なし

＊：10760 lux＝1000 fc

本剤は 5℃の保存条件下で 24 ヵ月の安定性が示されたので，24 ヵ月を有効期間とした．

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

カレトラ配合錠：

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．

カレトラ配合内用液：

該当しない

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

カレトラ配合錠：120 錠［瓶，バラ］

カレトラ配合内用液：160 mL［1 瓶］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カレトラ配合錠：

瓶：PE ポリエチレン

キャップ：PP ポリプロピレン

カレトラ配合内用液：

瓶：PET ポリエチレンテレフタレート

キャップ：PP ポリプロピレン

カップ：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

特になし

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

カレトラ配合錠：

通常，成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（2 錠）を 1 日 2 回，又は 1 回 800 mg・200 mg（4 錠）を 1 日 1 回経口投与する．

なお，体重 40 kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（2 錠）を 1 日 2 回投与できる．

本剤は，食事の有無にかかわらず投与できる．

カレトラ配合内用液：

通常，成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（5 mL）を 1 日 2 回食後に経口投与する．

通常，小児には，体重 7 kg 以上 15 kg 未満で 1 kg あたり 12 mg・3 mg，15 kg 以上 40 kg 以下で 1 kg あたり 10 mg・2.5 mg を 1 日 2 回食後に経口投与する．最大投与量は 400 mg・100 mg（5 mL）を 1 日 2 回投与とする．

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

カレトラ配合錠：

初代剤形であるカレトラ・カプセル申請時の臨床試験の結果より設定した．第Ⅱ相試験［720 試験では，一部の有効性の指標（HIV-1 RNA が 50 copies/mL 未満の患者の割合）］において，第 1 群のロピナビル・リトナビル 400/100 mg arm において，HIV RNA が 50 copies/mL 未満の患者の割合は，第 1 群のロピナビル・リトナビル 200/100 mg arm よりも少ない［50%（8/16）versus 100%（16/16）ITT analysis，P＝0.002］との結果も得られたが，耐性株の出現を抑制する観点からより高い血中濃度を維持する必要があり，投与量をロピナビル・リトナビル 400 mg/100 mg に設定した．

ロピナビル・リトナビル 800 mg/200 mg QD 投与は，730 試験および 802 試験において主要な評価項目である HIV-1 RNA が 50 copies/mL 未満の患者の割合において，ロピナビル・リトナビル 400/100 mg BID 投与に対して非劣性が示されたことから承認された．

カレトラ配合内用液：

カレトラ配合内用液（承認当時はカレトラ・リキッド）の小児用量の設定は一律に体表面積あたり 1 回 300 mg/75 mg とされていたが，2 歳未満の乳幼児では体重が小さくても体表面積は大きいことから，米国 FDA において体重に基づく投与量に変更されたため，国内でもそれに併せ「通常，小児には，体重 7 kg 以上 15 kg 未満で 1 kg あたり 12 mg・3 mg，15 kg 以上 40 kg 以下で 1 kg あたり 10 mg・2.5 mg を 1 日 2 回食後に経口投与する．最大投与量は 400 mg・100 mg（5 mL）1 日 2 回投与とする．」とすることとした．

４．用法及び用量に関連する注意

カレトラ配合錠：

7.1 1日1回投与は薬剤耐性検査を実施した上でロピナビル由来の耐性変異数が2以下の場合に限ること（耐性変異数が3以上の場合の成人1日1回投与データが少ない）．［18.3.2，18.3.4参照］

7.2 本剤との併用によりロピナビルの血中濃度が低下するおそれのある薬剤（カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，ネビラピン，エファビレンツ，ネルフィナビル等）と併用する場合には，1日2回投与とすること．［10.2参照］

（解説）

7.1 耐性変異数が3以上の場合の成人1日1回投与データが少なく，十分な検討が行われていない．また，DHHSガイドライン（米国保健福祉省ガイドライン）において，「PI阻害剤耐性を伴うHIV変異が認められる患者の場合には，耐性ウイルスを抑制するためにロピナビルのトラフ値を高く維持する必要があると考えられるため」と記載されていることから，1日1回投与は，ロピナビル由来の耐性変異数が2以下の場合に限ることが妥当である．

7.2 1日1回投与のロピナビルのC_{trough}及びC_{min}は，未治療及び既治療HIV-1感染患者に対するウイルス学的効果への影響はないものと考えるものの，ロピナビルの血中濃度を低下させるおそれのある薬剤との併用においては，1日2回投与で薬物相互作用試験の結果からロピナビルの血中薬物動態が影響を受けることが明らかであるので，これらの薬剤と併用する場合には，1日2回投与とする．

※ネルフィナビルは現在販売中止

カレトラ配合内用液：

本剤の吸収を高めるため，食後に服用すること．［16.2.1参照］

（解説）

健康被験者で脂肪含量が中等度の食事（500～682 kcal，22.7～25.1%は脂肪由来）の後にロピナビル・リトナビル3カプセル（400 mg・100 mg）を単回投与した場合，ロピナビルのAUCが48%，C_{max}が23%上昇した（空腹時投与との比較）．高脂肪食（872 kcal，55.8%が脂肪由来）の摂取後のカプセル剤投与ではAUCは97%，C_{max}は43%上昇した（空腹時投与との比較）．本剤は食後投与すること．（外国人データ）

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

（海外，錠剤）

健常成人175例に対してロピナビル・リトナビル400 mg･100 mgを単回投与したところ，下痢（25.9%）などの有害事象が認められた．また，健常成人23例に対してロピナビル・リトナビル400 mg･100 mg BIDを10日間投与した結果，有害事象（＞5%）の発現は腹痛（13%），下痢（17.4%），おくび（8.7%），嘔気（8.7%），鼻炎（8.7%），事故による外傷（8.7%）であった．

2) 薬力学試験

該当項目なし

3) QT/QTc 評価試験

健康成人 39 例に本剤 400 mg・100 mg BID 及び 800 mg・200 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）はそれぞれ 3.6（6.3）msec 及び 13.1（15.8）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 286 msec であった（外国人データ）．

注）カレトラ配合錠の国内における承認された用法及び用量は「通常，成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（2 錠）を 1 日 2 回，又は 1 回 800 mg・200 mg（4 錠）を 1 日 1 回経口投与する．なお，体重 40 kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（2 錠）を 1 日 2 回投与できる．本剤は，食事の有無にかかわらず投与できる．」である．
カレトラ配合内用液の国内における承認された用法及び用量は「通常，成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（5 mL）を 1 日 2 回食後に経口投与する．通常，小児には，体重 7 kg 以上 15 kg 未満で 1 kg あたり 12 mg・3 mg，15 kg 以上 40 kg 以下で 1 kg あたり 10 mg・2.5 mg を 1 日 2 回食後に経口投与する．最大投与量は 400 mg・100 mg（5 mL）1 日 2 回投与とする．」である．

(3) 用量反応探索試験

1) 720 試験（海外，カプセル剤）[4),5)]

HIV 感染症患者 100 例を対象として，ロピナビル・リトナビル（LPV/r）の各用量群（第 1 群：200 mg・100 mg BID 及び 400 mg・100 mg BID，第 2 群：400 mg・100 mg BID 及び 400 mg・200mg BID）に割り付け，ラミブジン（150 mg BID）とサニルブジン※（40 mg BID）を併用する多施設二重盲検試験を実施した．48～72 週が経過した時点で，患者はすべて LPV/r 400mg・100 mg BID のオープンラベル臨床試験に移行した．試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は 338 cells/mm^3（3～918 cells/mm^3），平均血中 HIV RNA 量は 4.9 $\log_{10}$ copies/mL（3.3～6.3 $\log_{10}$ copies/mL）であった．
48 週時の ITT 解析において，第 1 群では HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満の患者は 91%，50 copies/mL 未満の患者は 75%，第 2 群では 400 copies/mL 未満の患者は 82%，50 copies/mL 未満の患者は 79%であった．第 1 群の 400/100 mg arm において，HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合は，第 1 群の 200/100 mg arm よりも少なかった［50%（8/16）versus 100%（16/16）ITT analysis，P＝0.002］．第 1 群の HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満の患者は，200/100 mg arm において 100%（16/16），400/100 mg arm において 81%（13/16）であったが有意な差は認められなかった［P＝0.226］．また第 2 群の HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満の患者は 400/100 mg arm で 100%（32/32），400/200 mg arm で 80%（24/30）［P＝0.01］であった．（P 値はいずれも Fisher exact test）
360 週間後，血中 HIV RNA 量が 400（50） copies/mL 未満であった患者は，61%（59%）であり，CD4 リンパ球数は 501 cells/mm^3 増加した．360 週間の投与期間中，39 例が脱落し，このうち 15 例（15%）は有害事象による中止，1 例（1%）は死亡による中止であった．LPV/r 400 mg・100 mg BID 投与例（51 例）における主な有害事象は，下痢 29 例（56.9%），異常便 27 例（52.9%），頭痛，咳嗽増加各 21 例（41.2%），であった．

※サニルブジンは現在販売中止

注）カレトラ配合錠の国内における承認された用法及び用量は「通常，成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（2 錠）を 1 日 2 回，又は 1 回 800 mg・200 mg（4 錠）を 1 日 1 回経口投与する．なお，体重 40 kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（2 錠）を 1 日 2 回投与できる．本剤は，食事の有無にかかわらず投与できる．」である．
カレトラ配合内用液の国内における承認された用法及び用量は「通常，成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（5 mL）を 1 日 2 回食後に経口投与する．通常，小児には，体重 7 kg 以上 15 kg 未満で 1 kg あたり 12 mg・3 mg，15 kg 以上 40 kg 以下で 1 kg あたり 10 mg・2.5 mg を 1 日 2 回食後に経口投与する．最大投与量は 400 mg・100 mg（5 mL）1 日 2 回投与とする．」である．

4）Murphy R，et al.：AIDS，15（1）：F1-9，2001［承認時評価資料］
5）Murphy RL，et al.：HIV Clin Trials，9（1）：1-10，2008［承認時評価資料］

2) 海外 I/II 相試験

765 試験（カプセル剤）[6)]

HIV プロテアーゼ阻害薬を 1 剤使用した経験があるが非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）治療未経験の HIV 感染症患者 70 例を対象として，ロピナビル・リトナビル（LPV/r）の各用量群（400 mg・100 mg BID，400 mg・200 mg BID）に割り付け，ネビラピン（200 mg BID）と 2 剤のヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）を併用する多施設二重盲検試験を実施した．試験開始時における平均 CD4 リンパ球数は 372 cells/mm^3（72～807 cells/mm^3），平均血中 HIV RNA 量は 4.0 $\log_{10}$ copies/mL（2.9～5.8 $\log_{10}$ copies/mL）であった．144 週後，血中 HIV RNA 量が 400（50）copies/mL 未満であった患者は，54%（50%）であり，CD4 リンパ球数は両群平均で 212 cells/mm^3 増加した．144 週間の投与期間中，27 例（39%）が脱落し，このうち，9 例（13%）は有害事象による中止，2 例（3%）は死亡による中止例であった．主な有害事象は 400 mg・100 mg BID 群（36 例）で下痢 21 例（58.3%），悪心 14 例（38.9%），咳嗽増加 13 例（36.1%），疼痛，嘔吐各 12 例（33.3%）等であった．

注）カレトラ配合錠の国内における承認された用法及び用量は「通常，成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（2 錠）を 1 日 2 回，又は 1 回 800 mg・200 mg（4 錠）を 1 日 1 回経口投与する．なお，体重 40 kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（2 錠）を 1 日 2 回投与できる．本剤は，食事の有無にかかわらず投与できる．」である．カレトラ配合内用液の国内における承認された用法及び用量は「通常，成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（5 mL）を 1 日 2 回食後に経口投与する．通常，小児には，体重 7 kg 以上 15 kg 未満で 1 kg あたり 12 mg・3 mg，15 kg 以上 40 kg 以下で 1 kg あたり 10 mg・2.5 mg を 1 日 2 回食後に経口投与する．最大投与量は 400 mg・100 mg（5 mL）1 日 2 回投与とする．」である．

6）Hicks C，et al.：8th European Conf on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection．Abstract 220，2001［承認時評価資料］

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①海外第Ⅲ相試験

863 試験（カプセル剤）[7)]

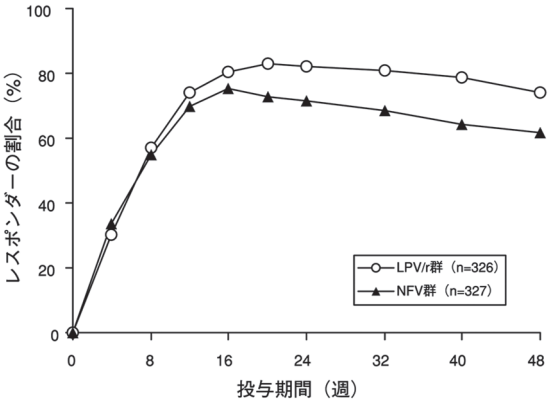
抗 HIV 薬治療未経験の成人 HIV 感染症患者 653 例を対象として，ロピナビル・リトナビル（LPV/r）400 mg・100 mg BID，サニルブジン※（d4T）及びラミブジン（3TC）の併用群，もしくはネルフィナビル※（NFV）750 mgTID，サニルブジン※及びラミブジンの併用群に無作為に割り付け，多施設二重盲検試験を実施した．開始時の平均 CD4 リンパ球数は 259 cells/mm^3（2～949 cells/mm^3）で，平均血中 HIV RNA 量は 4.9 $\log_{10}$ copies/mL（2.6～6.8 $\log_{10}$ copies/mL）であった．

第 48 週の血中 HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満であった患者の比率は，LPV/r 群 75%，NFV 群 62%であった．血中 HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の比率は LPV/r 群 67%，NFV 群 52%であった．CD4 リンパ球数は，開始時に比べ，LPV/r 群で 207 cells/mm^3，NFV 群で 195 cells/mm^3 増加した．

主な有害事象は LPV/r 群（326 例）で下痢 180 例（55.2%），悪心 80 例（24.5%），咽頭炎 58 例（17.8%），無力症 50 例（15.3%）等であった．

※サニルブジン及びネルフィナビルは現在販売中止

48 週までの治療反応の経過



48 週までの治療反応の内訳と中止理由

結果	LPV/r ＋d4T＋3TC n＝326	NFV ＋d4T＋3TC n＝327
レスポンダー[a]	75%	62%
ウイルス学的失敗 （ウイルスリバウンド） （VL＜400 copies/mL に抑制不能）	9% （7%） （2%）	25% （15%） （9%）
死亡	2%	1%
有害事象による中止	4%	4%
その他の理由による中止[b]	10%	8%

a：血中 HIV RNA（VL）＜400 copies/mL

b：追跡不能，脱落，コンプライアンス不良，プロトコール違反等

7）Walmasley S，et al.：New Eng J Med，346（26）：2039-2046，2002

②海外第Ⅲ相試験

730 試験（錠剤）[8)]

抗 HIV 薬による治療未経験患者 664 例を対象とした無作為化オープンラベル比較試験を実施した．ロピナビル・リトナビル（LPV/r）投与群を 2 群（800 mg・200 mg QD 群と 400 mg・100mg BID 群）に分け，テノホビル（TDF）300 mg QD, エムトリシタビン(FTC)200 mg QD を併用した. 開始時の平均 CD4 リンパ球数は 216 cells/mm^3(20～775 cells/mm^3)，平均血中 HIV-1 RNA 量は 5.0 $\log_{10}$ copies/mL（1.7～7.0 $\log_{10}$ copies/mL）であった．48 週間後に血中 HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合の群間差が非劣性マージン（－12%）を上回ったことにより，800 mg・200 mg QD 群の 400 mg・100mg BID 群に対する非劣性が示された.

48 週までの治療反応の内訳と中止理由

結果	LPV/r QD +TDF+FTC （n＝333）	LPV/r BID +TDF+FTC （n＝331）
レスポンダー[a]	78%	77%
ウイルス学的失敗 （ウイルスリバウンド） （VL＜50 copies/mL に抑制不能）	10% （5%） （5%）	8% （5%） （3%）
死亡	1%	1%未満
有害事象による中止	4%	3%
その他の理由による中止 [b]	8%	11%

a：血中 HIV-1 RNA（VL）＜50 copies/mL
b：追跡不能，脱落，コンプライアンス不良，プロトコール違反等

48 週で平均 CD4 リンパ球数は QD 群で 186 cells/mm^3，BID 群で 198 cells/mm^3 上昇した.

主な有害事象は 800/200 mg QD 群（333 例）で下痢 210 例（63.1%），悪心 105 例（31.5%），鼻咽頭炎 58 例（17.4%），嘔吐 46 例（13.8%），疲労 45 例（13.5%），頭痛 44 例（13.2%）等であった．400/100 mg BID 群（331 例）で下痢 198 例（59.8%），悪心 86 例（26.0%），鼻咽頭炎 61 例（18.4%），嘔吐 46 例（13.9%），疲労 37 例（11.2%），咳嗽 36 例（10.9%）等であった.

8）Gathe J，et al.：J Acquir Immune Defic Syndr，50（5）：474-481，2009［承認時評価資料］

③海外第Ⅲ相試験

802 試験（錠剤）[9)]

抗 HIV 薬による治療経験があり, 試験前の治療でウイルスが検出されている 599 例の患者を対象とした無作為化オープンラベル比較試験を実施した．ロピナビル・リトナビル（LPV/r）投与群を 2 群（800/200 mg QD 群と 400/100 mg BID 群）に分け，少なくとも 2 種類のヌクレオシド／ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬（NRTIs）を併用した．開始時の平均 CD4 リンパ球数は 254 cells/mm^3（4～952 cells/mm^3），平均血中 HIV-1 RNA 量は 4.3 $\log_{10}$ copies/mL（1.7～6.6 $\log_{10}$ copies/mL）であった．48 週後に，主要評価項目である血中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合は，800 mg/200 mg QD 群で 55.3%，400 mg/100mg BID 群で 51.8%であり（P＝0.413，Fisher exact test），その群間差が非劣性マージン（－12%）を上回ったことにより，800 mg/200 mg QD 群の 400 mg/100mg BID 群に対する非劣性が示された.

主な有害事象は 800/200 mg QD 群（300 例）で下痢 150 例（50.0%），悪心 49 例（16.3%），嘔吐 37 例（12.3%）等であった．400/100 mg BID 群（299 例）で下痢 116 例（38.8%），悪心 67 例（22.4%），嘔吐 38 例（12.7%）等であった.

9）Zajdenverg R，et al.：J Acquir Immune Defic Syndr，54（2）：143-151，2010［承認時評価資料］

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験（外国人データ）

①940 試験（小児，液剤）[10)]

出生後 6 ヵ月以上 12 歳以下の HIV 感染症小児 100 例，抗 HIV 化学療法未経験者 44 例，経験者 56 例，（共に NNRTI の使用経験なし）を，ロピナビル・リトナビル（LPV/r）230 mg/m^2・57.5 mg/m^2 BID 及び 300 mg/m^2・75 mg/m^2 BID の 2 群にわけ，逆転写酵素阻害薬（未経験群はサニルブジン※とラミブジンを併用し，経験群はネビラピンに加え 2 剤までのヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬）を併用投与した．患者は平均 5 歳（6 ヵ月～12 歳）で 14%が 2 歳以下，試験開始時における平均 CD4 リンパ球数は 838 cells/mm^3 で平均血中 HIV RNA 量は 4.7 $\log_{10}$ copies/mL であった．

48 週間後，血中 HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満に減少した患者は，未経験群で 84%，経験群で 75%であった．CD4 リンパ球数は未経験群で平均して 404 cells/mm^3, 経験群で 284 cells/mm^3 増加した. 48 週の投与期間中 2 例が脱落した．

この試験結果により 6 ヵ月以上 12 歳以下の小児では，ネビラピンを併用しない場合は LPV/r 230 mg/m^2・57.5 mg/m^2 BID，ネビラピンを併用する場合は LPV/r 300 mg/m^2・57.5 mg/m^2 BID が成人における LPV/r 400・100 mg BID の投与（ネビラピンを併用しない場合）に相当するロピナビル血中濃度を得られると考えられた．

安全性評価対象 100 例のうち，主な有害事象は咽頭炎 46 例（46.0%），感染 38 例（38.0%），咳嗽増加 32 例（32.0%），嘔吐，中耳炎各 27 例（27.0%）等であった．

※サニルブジンは現在販売中止

10）Sàez-Llorens X，et al.：Pediatr Infect Dis J，22（3）：216-224，2003［承認時評価資料］

(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

①妊産婦を対象とした使用成績調査（終了）[11)]

試験の目的	承認前の臨床試験において十分な検討が行われていない妊産婦及びその児における本剤の適正使用情報の収集
調査方式	レトロスペクティブ調査（出生児に対しては追跡調査を行い，生後 1 年間の可能な限りの期間において安全性の調査を実施）
症例数	登録症例：22 症例（計 24 回の妊娠例） ※同一症例で 2 回の妊娠が収集された場合は 1 回の妊娠を 1 例とした
調査期間等	2000 年 12 月 12 日～2010 年 12 月 11 日
主な評価項目	妊産婦に対する調査項目： 患者背景，HIV 感染症治療薬，併用薬，併用療法，HIV RNA 量，CD4 陽性リンパ球数，CDC 分類，出産状況，転帰，臨床検査値異常変動，有害事象等 出生児の追跡調査に対する調査項目： 患者背景，処方された薬剤，併用療法，抗 HIV 抗体，HIV RNA 量，CD4 陽性リンパ球数，CDC 分類，身長・体重，臨床検査値異常変動，有害事象等
主な試験結果	5 施設から 22 症例，計 24 回の妊娠例が登録された． 24 例中 21 例が分娩に至り，妊娠中に AIDS 関連疾患の発症は認められなかった． 本剤投与中に妊娠が判明したのは 5 例，妊娠判明後に本剤投与を開始した 19 例における本剤の投与開始時期は first trimester（15 週）1 例，second trimester（17～27 週）11 例，third trimester（29～34 週）7 例であった． 本剤との併用薬剤は，ラミブジン 18 例，ジドブジン 15 例，アバカビル 5 例，テノホビル 4 例，ジダノシン※3 例，ネビラピン 2 例，サニルブジン※2 例であった． ※ジダノシン及びサニルブジンは現在販売中止

	分娩した 21 例の出産時の年齢は 22～40 歳，全例に帝王切開が行われた．出生児に HIV 感染は認められず，母子感染は認められなかった． 妊産婦における副作用発現率は 37.5%（9/24 例，11 件）で，「貧血」「悪心」各 2 例，「高コレステロール血症」「高脂血症」「下痢」「発疹」「稽留流産」「早産」「分娩開始切迫」各 1 例であった．重篤な副作用は，出産に関わる入院が 3 例に認められた． 出生時における副作用発現率は，28.6%（6/21 例，14 件）で，「貧血」5 例，「好中球減少症」「低血糖症」「心肺停止」「無呼吸」「新生児呼吸窮迫症候群」「新生児一過性頻呼吸」「発疹」「妊娠週に比して小さい児」「発熱」各 1 例であった．心肺停止の 1 例は早期産・低体重出生児で，出産から 5 ヵ月後に心肺停止となった．心肺停止に関する情報は乏しく，本剤との因果関係は不明であった．

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

該当しない

(7) その他

該当しない

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

リトナビル
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
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 [2)]

本剤は HIV プロテアーゼの競合的（拮抗的）阻害剤であり，蛍光標識基質を用いて測定された野性株での HIV プロテアーゼ阻害活性（pH4.0）は，Ki＝1pM であり，リトナビルの 12 倍の阻害活性を示す．また頻繁に見られる V82A と V82F の突然変異株に対しては，リトナビルでは Ki 値が 12 倍及び 60 倍に増加するのに対して，本剤では 2～3 倍の増加にとどまる．また，本剤は HIV プロテアーゼに特異的な阻害作用を示し，ヒトのアスパルティックプロテアーゼに対してはほとんど阻害作用を示さない．

ロピナビルとリトナビルの HIV プロテアーゼとヒトプロテアーゼへの阻害定数

プロテアーゼの種類	Ki値（nM）	
	ロピナビル	リトナビル
野性株HIVプロテアーゼ	0.0010	0.012
V82A突然変異株	0.0022	0.14
V82F突然変異株	0.0030	0.72
ヒト血漿レニン	＞10000	＞10000
ヒトカテプシンD	2000	20
ヒトカテプシンE	200	8

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）抗ウイルス作用（*in vitro*）[12)]

HIV 標準株による感染後早期のリンパ芽球細胞株及び臨床分離株に感染した末梢血リンパ球細胞におけるロピナビルの抗ウイルス作用を検討した．ヒト血清非存在下では，5 種類の HIV-1 標準株に対するロピナビルの平均 EC_{50} は 10～27 nM（0.006～0.017 μg/mL）であり [2)]，6 種類の HIV-1 臨床分離株に対するロピナビルの平均 EC_{50} は 4～11 nM（0.003～0.007 μg/mL）であった．50%ヒト血清存在下では HIV-1 標準株に対するロピナビルの平均 EC_{50} は 65～289 nM（0.04～0.18 μg/mL）であり，7～11 倍の効力低下がみられた（*in vitro*）．

2）薬剤耐性

ロピナビルに対する感受性が低下した HIV-1 変異株を分離し，ロピナビル単独，あるいは臨床投与時の血中濃度でのロピナビルとリトナビルの存在下に HIV-1 の *in vitro* 継代培養を行った．継代培養で分離された株の表現型と遺伝子型を検討したところ，リトナビルの存在はロピナビル耐性株の出現に影響を及ぼさないことが示唆された（*in vitro*）．

3）交差耐性

HIV プロテアーゼ阻害薬（PI）間で観察される交差耐性は多様であった．本剤の治療によってロピナビルに対する感受性が低下したウイルスの交差耐性に関する情報はほとんど得られていない．ロピナビルに対する表現型耐性の増加を認めた PI 使用歴のある 4 例から得られた分離株は本剤投与前からリトナビル，インジナビル※，ネルフィナビル※に対する交差耐性が維持されていたか，本剤投与後に交差耐性を獲得した．リバウンドしたすべてのウイルスはアンプレナビル※に対する感受性を十分に維持していたか，弱い感受性の低下が認められたにとどまった（ロピナビルの最大 99 倍と比較し，アンプレナビル※では最大 8.5 倍）．ウイルスのリバウンドを経験した被験者のうち，サキナビル※の使用経験のない被験者由来の 2 株はサキナビル※に対する感受性を維持していた．

※ネルフィナビル，インジナビル，アンプレナビル及びサキナビルは現在販売中止

4）ロピナビル・リトナビルを含む併用療法を開始した抗レトロウイルス療法経験患者における抗ウイルス作用減少と遺伝子型との関連

HIV プロテアーゼにアミノ酸置換（L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, I84V）が 3 以上存在すると本剤のウイルス学的反応に影響を及ぼすことがわかっている．複数の本剤臨床試験における HIV プロテアーゼ阻害薬（PI）耐性変異数と併用療法におけるウイルス学的反応との関係は以下の通りであった．

PI 耐性変異数 [a]（試験開始時）	ウイルス学的反応（HIV RNA＜400 copies/mL）が認められた割合（48 週時）		
	888 試験 [13)]（1 種類の PI 治療経験者 [b], NNRTI 未経験者）n＝130	765 試験（1 種類の PI 治療経験者 [c], NNRTI 未経験者）n＝56	957 試験 [14)]（複数の PI 治療経験者 [d], NNRTI 未経験者）n＝50
0～2	76/103（74%）	34/45（76%）	19/20（95%）
3～5	13/26（50%）	8/11（73%）	18/26（69%）
6 以上	0/1（0%）	N/A	1/4（25%）

a：本分析で検討した置換には，L10F/I/R/V，K20M/N/R，L24I，L33F，M36I，I47V，G48V，I54L/T/V，V82A/C/F/S/T，I84V が含まれる
b：IDV 43%，NFV 42%，RTV 10%，SQV 15%
c：IDV 41%，NFV 38%，RTV 4%，SQV 16%
d：IDV 86%，NFV 54%，RTV 80%，SQV 70%

802 試験における耐性変異数とウイルス学的反応の関係は次の通り．耐性変異数が 3 以上の場合の成人 1 日 1 回投与のデータは少ない．

PI 耐性変異数 [a]（試験開始時）	ウイルス学的反応（HIV RNA＜50 copies/mL）が認められた割合（48 週時）	
	治療経験者 [b] LPV/r QD+NRTIs n＝268	治療経験者 [c] LPV/r BID+NRTIs n＝264
0～2	167/255（65%）	154/250（62%）
3～5	4/13（31%）	8/14（57%）
6 以上	N/A	N/A

a：本分析で検討した置換には，L10F/I/R/V，K20M/N/R，L24I，L33F，M36I，I47V，G48V，I54L/T/V，V82A/C/F/S/T，I84V が含まれる
b：NNRTI 投与経験者 88%，PI 投与経験者 47%（NFV 24%，IDV 19%，ATV 13%）
c：NNRTI 投与経験者 81%，PI 投与経験者 45%（NFV 20%，IDV 17%，ATV 13%）

5) HIV プロテアーゼ阻害薬（PI）既使用例における抗ウイルス作用

ロピナビルに対する *in vitro* 感受性低下の臨床的意義を検討するため，複数の PI による治療にもかかわらず血中 HIV RNA 量が 1000 copies/mL を超えた患者 56 例に対し本剤を投与し，ウイルスの遺伝子型と表現型を評価した．開始時に分離した 56 株に対するロピナビルの EC_{50} は，野性株に対する EC_{50} の 0.5～96 倍であった．48 週間にわたり本剤，エファビレンツ及びヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬を投与した後，血中 HIV RNA 量が 400 copies/mL 以下となった患者は，開始時ロピナビル感受性が 10 倍以下，10 倍超～40 倍未満，及び 40 倍以上の患者群でそれぞれ 93%（25/27 例），73%（11/15 例），25%（2/8 例）であった．また，これら開始時ロピナビル感受性患者群で血中の HIV RNA 量が 50 copies/mL 以下となった患者は，それぞれ 81%（22/27 例），60%（9/15 例），25%（2/8 例）であった．

6) 本剤投与中の耐性ウイルスの選択

227 例の抗レトロウイルス療法未経験者及び HIV プロテアーゼ阻害薬（PI）既使用例を対象にした第Ⅱ相臨床試験では，12～100 週間にわたり本剤を服用した後にウイルス量が定量可能（＞400 copies/mL）であった患者のうち 4 例の分離株は，試験開始時の分離株に比べ，ロピナビルに対する感受性が著しく低下していた．試験開始時におけるこれら患者 4 例すべての分離株には，PI 耐性に関連する変異が少なくとも 4 箇所認められた．また，ウイルスリバウンド後では，全ての分離株で変異数が増加しており，PI 耐性に関連する変異も含まれていた．しかし，現時点ではデータが不十分なため本剤投与患者における変異パターンがロピナビルによるものかどうかは同定できていない．

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

In vitro で測定されたロピナビルの 50%血清蛋白質存在下の野性株（HIV-1_{IIIB}）に対する EC_{50} は，0.102±0.044 μM（64.1±27.8 ng/mL）であり，臨床分離耐性株に対して 0.097 μM（61.0 ng/mL）と報告されている．98%以上血漿蛋白質に結合する場合の血中濃度は 0.9 μg/mL と計算されている．

一方，血中薬物動態試験において，ロピナビル・リトナビル 400 mg・100 mg BID を投与した HIV 陽性患者におけるロピナビルの定常期血中濃度は，リトナビル濃度の 15～20 倍であった．リトナビルの血中濃度は，リトナビル 600 mg BID を投与した場合の血中濃度の 7%未満であった．ロピナビルの *in vitro* における EC_{50} は，リトナビルの約 10 分の 1 である．すなわち本剤の抗ウイルス活性は，ロピナビルによるものである．

第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で，ロピナビル・リトナビル 400 mg・100 mg を 1 日 2 回，3～4 週間にわたり投与した場合のロピナビルとリトナビルの定常期血中濃度は，C_{max}＝9.58±4.41 μg/mL，C_{min}＝3.83±3.44 μg/mL であり，治療上必要な血中濃度は蛋白結合を考慮して，約 0.9 μg/mL 以上と推定されている．

(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：外国人データ）

［^{14}C］ロピナビルを用いて測定された本剤 400 mg・100 mg 単回経口投与における，健康人男子の平均 C_{max} は 9.0±1.6 μg/mL であり，T_{max} は約 6 時間であり，AUC_{0-24} は 136.4 μg･h/mL であった．また，HPLC 法により測定された用量比較試験における単回経口投与試験の PK パラメータは次表のようであった．

試験	n	AUC (μg･h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	C_{12} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
552	10	105.3±34.3	8.5±2.0	5.2±1.0	5.41±1.63	2.4	4.1±1.1

（錠剤：外国人データ）

健康な男子及び女子を対象とし，クロスオーバー試験によりカプセルと錠剤の生物学的同等性を検討した．各製剤はロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg を中等度の脂肪食摂取後投与した．（500～600 kcal，20～30%は脂肪由来）その結果，錠剤とカプセルの生物学的同等性が認められた．

カプセル剤，錠剤の PK 比較（616，703 試験）

パラメータ	中央値		相対的生物学的利用率	
	錠剤	カプセル	点推定値	90%信頼区間
ロピナビル				
C_{max}（μg/mL）	8.0	6.5	1.235	1.118-1.285
AUC_t（μg･hr/mL）	95.8	80.9	1.184	1.131-1.239
AUC_∞（μg･hr/mL）	96.2	81.5	1.181	1.129-1.236
リトナビル				
C_{max}（μg/mL）	0.6	0.4	1.349	1.263-1.441
AUC_t（μg･hr/mL）	4.3	3.6	1.202	1.146-1.261
AUC_∞（μg･hr/mL）	4.4	3.7	1.193	1.139-1.249

（内用液剤：外国人データ）
カレトラ・カプセルとカレトラ配合内用液の生物学的同等性（健康成人）
本剤 400 mg・100 mg 投与時の PK パラメータについて下表にまとめる．

カプセル，液剤の絶食投与と食後投与の PK 比較（M98-990 試験）

パラメータ	ロピナビル			
	絶食		食後	
	カプセル剤（n＝30）	液剤（n＝30）	カプセル剤（n＝17）	液剤（n＝16）
T_{max}（h）	3.5±0.9	3.6±0.9	5.6±1.4	4.9±1.3
C_{max}（μg/mL）	5.5±2.0	5.1±2.1	7.6±1.6	7.3±1.5
AUC_t（μg･h/mL）	56.5±27.8	54.6±27.6	97.0±33.0	93.4±22.8
AUC_∞	56.8±28.0	54.8±27.6	97.6±33.1	94.8±23.8
$T_{1/2}$（h）	2.7±0.6	2.9±1.2	3.0±0.6	4.3±1.7
CL/F（L/h）	9.0±4.9	11.3±13.1	4.6±1.5	4.4±0.9

パラメータ	リトナビル			
	絶食		食後	
	カプセル剤（n＝30）	液剤（n＝30）	カプセル剤（n＝17）	液剤（n＝16）
T_{max}（h）	3.6±0.7	3.5±0.9	5.4±1.3	4.4±1.2
C_{max}（μg/mL）	0.43±0.25	0.39±0.23	0.59±0.22	0.59±0.20
AUC_t（μg･h/mL）	3.0±1.6	2.8±1.5	4.7±2.1	5.2±2.2
AUC_∞	3.1±1.6	3.0±1.5	4.9±2.0	5.3±2.3
$T_{1/2}$（h）	5.0±1.0	4.8±1.9	4.3±0.8	5.3±1.4
CL/F（L/h）	40.5±17.9	48.8±41.6	24.3±9.8	21.2±6.2

2）反復経口投与

（カプセル剤：外国人データ）
11 名の健康人に 400 mg・100 mg を反復経口投与した 11 日目の PK パラメータは下表のようであった．

試験	用量（BID）	n	Day	AUC_{24}（μg･h/mL）	C_{max}（μg/mL）	C_{min}（μg/mL）	CL/F（L/h）
806	400・100	11	11	171±55	10.4±2.9	4.66±2.25	5.3±2.1

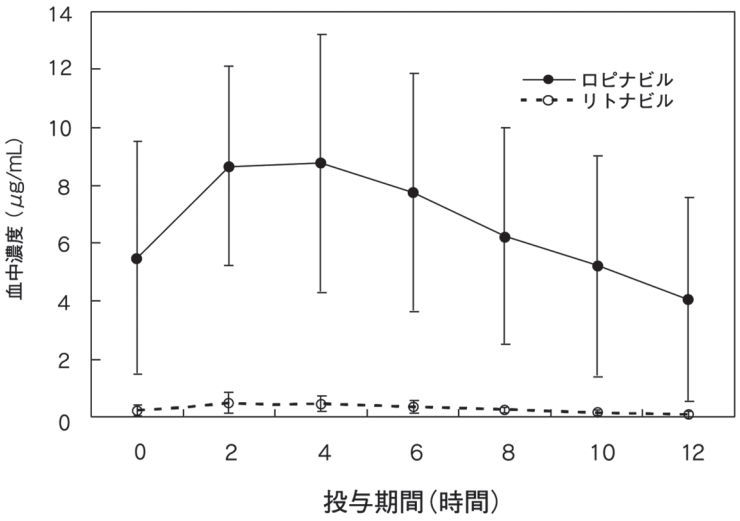
（錠剤：外国人データ）
健康な男子及び女子を対象とし，クロスオーバー試験によりカプセル剤と錠剤の生物学的同等性を検討した．各製剤はロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg を 1 日 2 回中等度の脂肪食摂取後投与した．（500～600 kcal，20～30%は脂肪由来）その結果，錠剤とカプセル剤の生物学的同等性が認められた．

剤形	錠剤	カプセル剤	
試験番号	580	299	341
投与日数	11	11	11
n	23	12	13

剤形	錠剤	カプセル剤	
ロピナビル			
T_{max}（h）	4.4±0.8	4.5±1.2	5.2±2.5
C_{max}（μg/mL）	10.56±1.73	10.33±1.31	10.87±2.74
AUC_{12}（μg･h/mL）	90.6±18.7	86.4±14.1	100.3±35.6
C_{min}（μg/mL）	4.86±1.61	4.64±1.34	6.15±2.88
CL/F（L/h）	4.61±1.03	4.75±0.83	4.32±1.09
リトナビル			
T_{max}（h）	4.0±0.0	4.2±0.9	4.8±2.3
C_{max}（μg/mL）	0.94±0.32	0.96±0.46	1.14±0.49
AUC_{12}（μg･h/mL）	5.22±1.40	4.62±1.46	5.48±1.37
C_{min}（μg/mL）	0.19±0.08	0.13±0.05	0.17±0.09
CL/F（L/h）	20.8±6.6	23.2±5.5	19.5±5.5

（HIV 陽性患者）

ロピナビル・リトナビル 400 mg・100 mg BID を投与した HIV 陽性患者におけるロピナビルの定常期血中濃度は，リトナビル濃度の 15～20 倍であった．（ロピナビルの各パラメータ：AUC＝160 μg･hr/mL，C_{max}＝9.58±4.41 μg/mL，C_{min}＝3.83±3.44 μg/mL，T_{max}＝3±2hr，$T_{1/2}$＝平均 5～6 時間，見かけの経口クリアランス（CL/F）＝6.4±4.4 L/hr）リトナビルの血中濃度は，リトナビル 600 mg BID を投与した場合の血中濃度の 7%未満であった．ロピナビルの *in vitro* EC_{50} は，リトナビルの約 10 分の 1 である．HIV 陽性成人患者 21 名に対し，ロピナビル・リトナビル 400 mg・100 mg を 1 日 2 回，3～4 週間にわたり投与した場合のロピナビルとリトナビルの定常状態血中濃度の平均値を下図に示す．



ロピナビル・リトナビルの錠剤 2 錠（1 錠あたり 200 mg・50 mg）投与で得られる血中濃度は食後投与のロピナビル・リトナビルカプセル剤 3 カプセル（1 カプセルあたり 133 mg・33 mg）と同等であり，薬物動態に差は認められなかった（外国人データ）．

LPV 曝露量の比較（M06-802 試験：既治療例，M05-730 試験：未治療例）

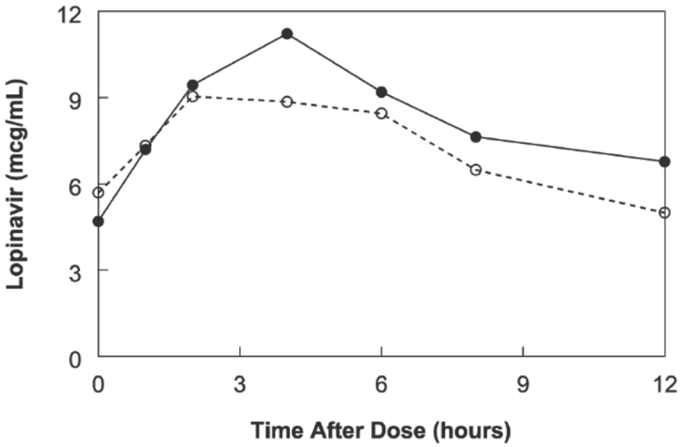
HIV 感染者（既治療例と未治療例）を対象とした試験の成績より，HIV 感染者（既治療例と未治療例）を対象とした試験において，各薬物動態パラメータは下表のとおりであった．

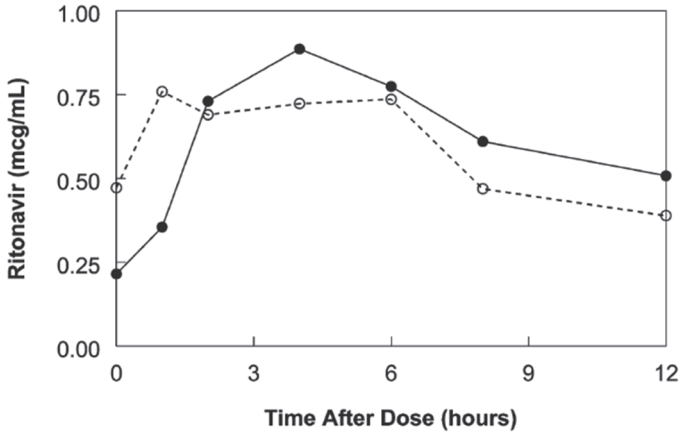
薬物動態 パラメータ	単位	M06-802試験 ARV既治療		M05-730試験 ARV未治療	
		本剤 800/200 mg QD投与 （n＝252）	本剤 800/200 mg BID投与 （n＝252）	SGC 800/200 mg QD投与 （n＝16）	SGC 800/200 mg QD投与 （n＝18）
AUC_{24}	μg･h/mL	195.9 （121.4～486.8）	191.26 （91.48～506.18）	200.08 （99.5～483.7）	206.89 （87.5～621.2）
C_{max}	μg･h/mL	12.49 （9.94～24.5）	9.67 （5.66～22.8）	15.12 （8.02～24.83）	10.99 （6.4～28.8）
C_{trough}	μg･h/mL	3.79 （1.06～16.03）	6.33 （2.13～19.47）	4.18 （0.93～22.63）	7.09 （0.92～26.99）

3）小児患者における血中濃度[15]（外国人データ）

10 歳から 16 歳の小児患者 12 例に，1 日あたりロピナビル・リトナビル 400 mg・100 mg（9 例）又は 300 mg・75 mg（3 例）を投与し，薬物動態を検討した．

ロピナビル及びリトナビルの投与後の最高血漿中濃度（C_{max}）は，ロピナビル 11.3 mg/L，リトナビル 0.9 mg/L，CL/F は，ロピナビル 2.3 $L \cdot hr^{-1} \cdot m^{-2}$，リトナビル 5 $L \cdot hr^{-1} \cdot m^{-2}$．投与後 12 時間のロピナビル及びリトナビルのトラフ血漿濃度（C_{12}）は，ロピナビル 6.8 mg/L，リトナビル 0.5 mg/L であった．





錠剤投与及び粉砕投与時の PK パラメータ

パラメータ	錠剤*	粉砕*	P‡
ロピナビル			
AUC（mg･hr･L^{-1}）	144（101 to 202）	92（79 to 103）	0.003‡
CL/F（L･hr^{-1}･m^{-2}）	2.3（1.3 to 2.6）	3.2（2.5 to 3.5）	0.003‡
T_{max}（hr）	4（2 to 4）	2（1.5 to 4）	NA
C_{max}（mg/L）	11.3（9.3 to 13.8）	9.4（7.2 to 11.4）	0.021‡
C_0（mg/L）	4.7（＜0.1 to 8.8）	5.7（4.2 to 8）	0.505
C_{12}（mg/L）	6.8（5.2 to 10.1）	5（2.8 to 5.9）	0.016‡
リトナビル			
AUC（mg･hr･L^{-1}）	13.3（9.6 to 17.9）	7（4.5 to 11.1）	0.006‡
CL/F（L･hr^{-1}･m^{-2}）	5（4.5 to 7.1）	8.2（6.7 to 16.1）	0.008‡
T_{max}（hr）	4（3 to 5）	2（2 to 4）	NA
C_{max}（mg/L）	0.9（0.8 to 1.7）	0.8（0.6 to 1.2）	0.075
C_0（mg/L）	0.2（＜0.1 to 0.8）	0.5（0.2 to 0.8）	0.69
C_{12}（mg/L）	0.5（0.3 to 0.6）	0.4（0.2 to 0.6）	0.45

＊：中央値（四分位範囲）
‡：P＜0.05

4）腎機能障害患者における血中濃度

該当資料なし

(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（外国人データ）

カレトラ配合錠：

健康被験者でロピナビル・リトナビルの錠剤 400 mg・100 mg の単回投与における薬物動態を食後投与（高脂肪食，872 kcal，56%が脂肪由来）と空腹時投与とで比較したところ，C_{max} 及び AUC_{∞} で有意差は認められなかった．このため本剤は食事の有無に関わらず投与することができる．また，ロピナビル・リトナビルの錠剤はカプセル剤と比較して，全ての食事の種類において薬物動態に変動をもたらさなかった（外国人データ）．

カレトラ配合内用液：

健康被験者で脂肪含量が中等度の食事（500～682 kcal，22.7～25.1%は脂肪由来）の後にロピナビル・リトナビル 3 カプセル（400 mg・100 mg）を単回投与した場合，ロピナビルの AUC が 48%，C_{max} が 23%上昇した（空腹時投与との比較）．高脂肪食（872 kcal，55.8%が脂肪由来）の摂取後のカプセル剤投与では AUC は 97%，C_{max} は 43%上昇した（空腹時投与との比較）．本剤は食後投与すること（外国人データ）．

2）薬物相互作用

①*in vitro* 試験

本剤は，主として CYP3A により代謝される．本剤に含まれるリトナビルは CYP3A と特に強い親和性を示し，主に CYP3A（3A4, 3A5, 3A7）で代謝される薬剤の代謝を競合的に阻害する．臨床用量で得られる濃度の範囲では CYP2D6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2E1，CYP2B6，CYP1A2 を阻害しない．

②薬物相互作用臨床試験

本剤と併用する可能性の高い薬剤について，それら薬剤の薬物動態への影響を以下に示す．

併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量（mg）	ロピナビル・リトナビルの用量（mg）	n	ロピナビル薬物動態の変化率（本剤併用／非併用時）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
アンプレナビル※	750 BID，10 日	400･100 BID，21 日	12	0.72	0.62	0.43
アトルバスタチン	20 QD，4 日	400･100 BID，14 日	12	0.90	0.90	0.92
エファビレンツ [a]	600 QHS，9 日	400･100 BID，9 日	11，7*	0.97	0.81	0.61
		500･125 BID†，10 日	19	1.12	1.06	0.90
		600･150 BID†，10 日	23	1.36	1.36	1.32
ケトコナゾール	200 単回	400･100 BID，16 日	12	0.89	0.87	0.75
ネルフィナビル※	1000 BID，10 日	400･100 BID，21 日	13	0.79	0.73	0.62
ネビラピン	200 BID，定常（1 年以上）[b]	400･100 BID，定常（1 年以上）	22，19*	0.81	0.73	0.49
	7mg/kg もしくは 4mg/kg QD，2 週；BID，1 週 [c]	300･75mg/m^2, BID，3 週	12，15*	0.86	0.78	0.45
オメプラゾール	40 QD，5 日	400･100 BID†，10 日	12	1.08	1.07	1.03
		800･200 QD†，10 日	12	0.94	0.92	0.71
ラニチジン	150 単回	400･100 BID†，10 日	12	0.98	0.98	0.93
		800･200 QD†，10 日	11	0.98	0.96	0.85
プラバスタチン	20 QD，4 日	400･100 BID，14 日	12	0.98	0.95	0.88
リファブチン	150 QD，10 日	400･100 BID，20 日	14	1.08	1.17	1.20
リファンピシン [f]	600 QD，10 日	400･100 BID，20 日	22	0.45	0.25	0.01
	600 QD，14 日	800･200 BID，9 日 [d]	10	1.02	0.84	0.43
	600 QD，14 日	400･400 BID，9 日 [e]	9	0.93	0.98	1.03
リトナビル [b]	100 BID，3-4 週	400･100 BID，3-4 週	8，21*	1.28	1.46	2.16
テラプレビル※	750 TID，10 日	400･100 BID，20 日	12	0.96	1.06	1.14

特に断りのない限りすべて健康被験者におけるカプセル剤又は液剤の試験である．
a：リトナビルの薬物動態はエファビレンツ併用の影響を受けない
b：HIV 陽性成人患者の試験
c：HIV 陽性患児（6 カ月齢～12 歳）の試験
d：漸増投与 800・200 BID（533・133 BID×1 日，667・167 BID×1 日，800・200 BID×7 日）と 400・100 BID×10 日との比較
e：漸増投与 400・400 BID（400・200 BID×1 日，400・300 BID×1 日，400・400 BID×7 日）と 400・100 BID×10 日との比較
f：標準用量の本剤との併用は推奨されない
＊：平行法による検討（n：ロピナビル・リトナビル＋併用薬投与例，ロピナビル・リトナビル単独投与例）
†：錠剤による試験
※アンプレナビル，ネルフィナビル及びテラプレビルは現在販売中止

注）カレトラ配合錠の国内における承認された用法及び用量は「通常，成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（2 錠）を 1 日 2 回，又は 1 回 800 mg・200 mg（4 錠）を 1 日 1 回経口投与する．なお，体重 40 kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（2 錠）を 1 日 2 回投与できる．本剤は，食事の有無にかかわらず投与できる．」である．カレトラ配合内用液の国内における承認された用法及び用量は「通常，成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（5 mL）を 1 日 2 回食後に経口投与する．通常，小児には，体重 7 kg 以上 15 kg 未満で 1 kg あたり 12 mg・3 mg，15 kg 以上 40 kg 以下で 1 kg あたり 10 mg・2.5 mg を 1 日 2 回食後に経口投与する．最大投与量は 400 mg・100 mg（5 mL）1 日 2 回投与とする．」である．

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量（mg）	ロピナビル・リトナビルの用量（mg）	n	併用薬の薬物動態変化率（本剤併用／非併用時）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
アンプレナビル[a] ※	750 BID，10 日併用対 1200 BID，14 日単独	400･100 BID，21 日	11	1.12	1.72	4.57
アトルバスタチン	20 QD，4 日	400･100 BID，14 日	12	4.67	5.88	2.28
エファビレンツ	600 QHS，9 日	400･100 BID，9 日	11，12*	0.91	0.84	0.84
エチニルエストラジオール	35 μg QD，21 日	400･100 BID，14 日	12	0.59	0.58	0.42
ケトコナゾール	200 単回	400･100 BID，16 日	12	1.13	3.04	N/A
ラモトリギン	100 BID，12 日対 100 BID，8 日単独	400･100 BID，12 日	18	0.54	0.5	0.44
	200 BID，9 日対 100 BID，8 日単独	400･100 BID，9 日	15	1.03	0.91	0.79
マラビロク	300 BID	400･100 BID	11	1.97	3.95	9.24
メサドン	5 単回	400･100 BID，10 日	11	0.55	0.47	N/A
ネルフィナビル[a] ※ M8 代謝物	1000 BID，10 日併用対 1250 BID，14 日単独	400･100 BID，21 日	13	0.93 2.36	1.07 3.46	1.86 7.49
ネビラピン	200 QD，14 日； 200 BID，6 日	400･100 BID，20 日	5，6*	1.05	1.08	1.15
ノルエチンドロン	1 QD，21 日	400･100 BID，14 日	12	0.84	0.83	0.68
プラバスタチン	20 QD，4 日	400･100 BID，14 日	12	1.26	1.33	N/A
リファブチン	150 QD，10 日併用対 300 QD，10 日単独	400･100 BID，10 日	12	2.12	3.03	4.90
25-O 脱アセチルリファブチン				23.6	47.5	94.9
リファブチン＋25-O 脱アセチルリファブチン[b]				3.46	5.73	9.53
テラプレビル※	750 TID，10 日	400･100 BID，20 日	12	0.47	0.46	0.48
サキナビル[a] ※	800 BID，10 日併用対 1200 TID，5 日単独	400･100 BID，15 日	14	6.34	9.62	16.74
	1200 BID，5 日併用対 1200 TID，5 日単独	400･100 BID，20 日	10	6.44	9.91	16.54

特に断りのない限りすべて健康被験者におけるカプセル剤又は液剤の試験である．
a：用量補正は行っていない
b：用量補正後の合計
＊：平行法による検討（n：ロピナビル・リトナビル＋併用薬投与例，併用薬単独投与例）
N/A：データなし
※アンプレナビル，ネルフィナビル，テラプレビル及びサキナビルは現在販売中止

③他の抗 HIV 薬との併用

カレトラ配合錠：

本剤（400 mg・100 mg BID）とエファビレンツ，ネビラピン，アンプレナビル※，ホスアンプレナビル，ネルフィナビル※との併用については現時点の知見においては用量調節の必要は認められていない（外国人データ）．

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）．

※アンプレナビル及びネルフィナビルは現在販売中止

カレトラ配合内用液：

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

透過性は，10.65±0.58×10^{-6}cm/sec（pH6.8）と測定され，この透過性から本剤の吸収は良好と推定される．しかし吸収速度定数については該当資料なし．

(3) 消失速度定数

絶食時投与の時，ソフトカプセルと液剤では，ロピナビルの $T_{1/2}$ はそれぞれ，2.7 h，2.9 h で，消失速度定数 kd＝0.26/h，0.24/h と計算される．

(4) クリアランス

薬物動態試験における平均的 CL/F（Dose/AUC）は，ロピナビルに関して，単回投与で 4.1±1.1 L/h，反復投与で 6.4±4.4 L/h である．また腎クリアランスは CLr＝0.1 L/h であった．

(5) 分布容積（外国人データ）

本剤は溶解性が悪く静脈内投与が不可能なので，ヒト単回投与試験から，（CL/F）/β＝V/F として計算すると，約 20 L となる．しかし血中濃度が 1/8 に減少したところで計算すると 40 L 以上となる．

ラットの組織分布実験から外挿して，ヒトの体重を 70 kg，脂肪容積を 25％として推定された組織への分布容積は次表のようであった．

分布容積

	重量（kg）	Tissue/Plasma比	容積Vapp（L）
血漿	3.00	1.00	3.00
筋肉	35.00	0.25	8.75
腎臓	0.28	0.92	0.26
肝臓	1.70	2.00	3.40
消化管	2.10	1.00	2.10
心臓	0.30	0.52	0.16
脾臓	0.16	0.36	0.06
脂肪	17.50	0.73	12.78
骨髄	1.40	0.30	0.42
脳	1.50	0.02	0.03
その他	7.06	1.00	7.06
合計	70.00	－	38.02

(6) その他

特になし

３．母集団（ポピュレーション）解析

該当資料なし

４．吸収

溶解性が悪く静脈内投与ができないので，［^{14}C］ロピナビルを用いた健康男子 5 例による本剤 400 mg・100 mg 経口単回投与試験で，平均 20%が糞便中に未変化体として回収された．胆汁排泄を考慮すると 80%以上の吸収率と推定される．動物試験では，ラットの静脈内投与で，糞便中の未変化体は 28.1%であり，胆汁中には 2%以下の存在であった．イヌの静脈内投与では糞便中の未変化体は 4.0～4.4%であり，胆汁中には 7.3%であった．吸収の日内変動については，単回投与試験では，朝方の投与が夕方の投与より若干 AUC と 24 時間後の血中濃度が高かった．反復投与でも夕方投与の吸収は遅延した．

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

ラットによる試験では，中枢神経系へのロピナビルの移行は小さく，脳／血漿 AUC 比は約 2%である．また，脳中の放射能は血漿遊離分画と同等である．よって血液－脳関門通過は蛋白質への結合により制限されている．

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

ラットの試験では，母体組織へのロピナビルの移行は，経口投与後約 6 時間で最大であった．しかし，羊水への移行は T/P 比が 0.03 であり，相関的に胎児への移行も小さい（0.14 μgeq/g 組織以下）．胎児／母体血漿比は 6 時間後 0.08 であった．胎児組織での放射活性は，母体投与 72 時間後には，検出されなくなった．胎児の器官中肝臓への移行が最も大きい．ただしリトナビル（胎児／母体血漿比＞1）の移行性に比べて十分に小さい．

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

ラットの試験ではロピナビルは乳汁に移行する．ヒト乳汁への移行は不明である．

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

＜参考＞

ヒト脊髄液への移行は検討中である．ラットの試験で，本剤の脳／血漿分布比が 0.02 であることから，血漿遊離分画と同濃度の移行と推定されている．

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞

ラットに［^{14}C］ロピナビル（10 mg/kg）・リトナビル（5 mg/kg）を投与すると，4 時間目のロピナビル最大分布は肝臓（52.3 μgeq/g）に，最小分布は脳（0.046 μgeq/g）であった．

投与 4 時間目の T/P（Tissue/Plasma）比（ラット）

組織	骨髄	眼	腎周脂肪	心臓	腎臓	肺	腰椎リンパ節	下顎リンパ節	膵臓
T/P比	0.13	0.16	0.78	0.52	0.92	0.51	0.15	0.61	0.94

組織	前立腺	骨格筋	皮膚	脾臓	精巣	胸腺	膀胱	副腎	甲状腺
T/P比	0.45	0.25	0.29	0.41	0.17	0.42	0.55	2.07	1.90

(6) 血漿蛋白結合率

1) 血漿蛋白質との結合率

ロピナビルの血中濃度, 0.1～100 μg/mL の範囲で, 平衡透析法により測定された血漿蛋白質との結合率は, 97.4～99.7%であった．臨床濃度としての 0.1～10 μg/mL の範囲で結合率は変化しない．また，反復投与の定常期におけるロピナビルの血漿蛋白結合率は約 98～99%である．ロピナビルは，α1-酸性糖蛋白質（AAG）（＞99.3%；0.1～2 μg/mL）と血清アルブミン（HSA）（96.1～96.3%；0.1～4 μg/mL）に結合するが，親和性は AAG の方が高い[12]．血漿蛋白質全体での結合率は，HSA や AAG より高いので，HSA や AAG の増減に結合率が影響されることはない．ロピナビル・リトナビル 400 mg・100 mg BID の投与後に認められる濃度範囲では，定常期におけるロピナビルの血漿蛋白結合率は一定であり，健常人と HIV 陽性患者との間に差はなかった．

2) 他剤との結合における競合

イブプロフェン，ネルフィナビル※，アンプレナビル※，サキナビル※など血漿蛋白質と強く結合する薬剤が共存した時にも，ロピナビルの遊離分画は殆ど変化しなかった．ロピナビルの血漿蛋白質への結合率は他剤により殆ど影響されない．血漿蛋白質への結合部位を異にすると推定される．

※ネルフィナビル，アンプレナビル及びサキナビルは現在販売中止

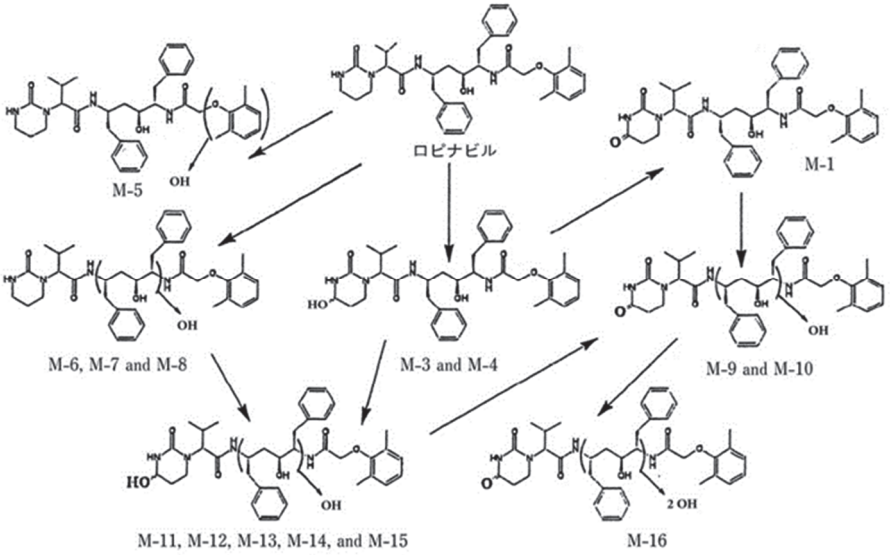
6．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（*in vitro*）[16),17)]

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で，ロピナビルは主に酸化代謝を受けることが示された．ロピナビルは肝チトクローム P450 のアイソザイムのうち，主として CYP3A により代謝される．リトナビルは CYP3A と強い親和性を示し，CYP3A によるロピナビルの代謝を阻害するためロピナビルの血中濃度が上昇する．健常人に［^{14}C］標識ロピナビルを用いた本剤 400 mg・100 mg を単回投与した場合，血中放射活性の 89%が未変化体に由来した．ロピナビルの酸化代謝物は，ヒトでは少なくとも 13 種類認められている．M-1 と M-3～M-12 は，ラット，イヌ，ヒトで，M-13～M-15 はイヌとヒトで同定されている（下図参照）．4-oxo 体（M-1）及び 4-水酸化体のエピマー各 2 種（M-3，M-4）が抗ウイルス活性をもつ代謝物であるが，血中の総放射活性物量のごく一部を占めるにとどまる．リトナビルは代謝酵素を誘導して自身の代謝を誘導するため，ロピナビルの代謝も誘導すると考えられる[2),18)]．反復投与を開始するとロピナビルの血中濃度は徐々に低下し約 10～16 日後に安定する．

ロピナビルの代謝経路

＜ロピナビルの代謝経路＞



ヒト肝ミクロソーム 4 株による［^{14}C］ロピナビルの酵素反応速度論的解析では，Kmapp＝6.81±3.62 μM であり，Vm＝9.38±5.53 nmol/min/mg protein であった．この値をヒト肝臓サイズに外挿すると，固有クリアランス（CL_{int}）は 7400 L/h と計算され，遊離分画（fu）を 0.005 とすると，fu・CL_{int}＝37L/h となる．第 I 相試験で，400 mg ロピナビル単独投与におけるクリアランスは，1016 L/h と計算され初回通過効果による代謝が大きいことがわかる．

酵素反応速度定数（ヒト肝ミクロソーム）

	Kmapp（μM）	Vm（nmol/min/mg protein）	Ki（μM）
ロピナビル	6.81±3.62	9.38±5.53	130
リトナビル	0.08	0.0401±0.0222	0.013

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種，寄与率 [17)]

CYP3A4 又は CYP3A5 のみを含むミクロソームは，ヒト肝ミクロソーム，肝細胞，肝スライス，患者の代謝物と同様のロピナビルの代謝物を与える．速度論的に CYP3A4 が主たる酸化酵素である．B-リンパ芽球に発現した CYP1A1，1A2，2A6，2B6，2C8，2C9-arg，2C9-cys，2C19，2D6，2E1 は本剤を代謝しない．

S-mephenytoin-4'-hydroxylation との相関から CYP2C19 も本剤代謝酵素と推定されたが，阻害剤実験から CYP1A, CYP2A6, CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 は本剤代謝酵素ではないと考えられる．

リトナビルは本剤代謝の強力な阻害剤であり（ロピナビルに対し，Ki＝0.013 μM），同じ CYP3A4 阻害剤としてのケトコナゾール（Ki＝0.2 μM）より強い阻害を示す．

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 [2), 16)]

ロピナビルは肝臓における初回通過効果のため血中出現率は悪いが，リトナビル 100 mg を共存させて，CYP3A を阻害することにより，治療上有効な血中濃度を実現している．

（「Ⅶ．6．(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

代謝物のうち，4-oxo 体と 4-水酸化体は抗ウイルス活性を示すとされるが，代謝上の量は極めてわずかである．

7．排泄

(1) 排泄部位及び経路

ロピナビルの主な排泄ルートは肝胆道排泄である．動物では静脈内投与，経口投与とも 89%以上が糞中に排泄される．ヒトでは糞中，尿中に排泄された．

(2) 排泄率

排泄率は下表参照．

動物とヒトにおける排泄率（%）

	ラット		イヌ		ヒト
投与ルート	静脈内	経口	静脈内	経口	経口
糞	99.56	107.15	98.36	95.81	82.6
尿	1.41	1.1	1.31	0.79	10.4
ケージ洗浄	0.22	0.23	1.38	0.68	―
総排泄率	101.19	108.48	101.08	95.81	93

代謝物別の糞中（尿）排泄率（%）

	ラット		イヌ		ヒト
投与ルート	静脈内	経口	静脈内	経口	経口
未変化体	28.07	52.8	4.2	32.5	19.8（2.2）
M-1	5.29	4.19	3.7	1.4	3.2（0.2）
M-2	0	0	0	0	0
M-3/4	21.67	18.4	12.7	6.9	10.1
M-5	1.32	0.7	3.5	1.5	0
M-6/7/8	0	0	8.4	4.1	3.9（0.1）
M-9/10	8.26	7.78	17.8	9.7	7.4（0.1）
M-11/12/13/14/15	8.87	7.47	23.7	13.2	8.9（0.1）
M-16	0	0	1.9	1.7	0
その他（尿）	26.07（1.41）	15.76（1.10）	22.6（1.0）	23.4（0.5）	29.3（7.5）

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

（錠剤・液剤）

該当資料はないが，ヒトにおける腎クリアランスは，本剤 400 mg・100 mg 投与時で 0.1 L/h であり，本剤の約 2.2%が尿中に排泄されるので，透析患者等腎障害のある患者に使用しても排泄負荷は少ない．リトナビルも約 3.5%が尿中排泄される．ロピナビルとリトナビルは血漿蛋白結合率が高く（遊離分画は 1～2%），透析による除去率は小さい．

（液剤）

含有されるエタノール及びプロピレングリコールは透析によって除去できる．

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者における血中濃度[12)]

（カプセル剤）

HIV と HCV に感染している軽度～中等度の肝機能障害患者（n＝12）と肝機能障害のない HIV 感染症患者（n＝12）に対する薬物動態臨床試験（ロピナビル・リトナビル 400 mg・100 mg BID）において，肝機能障害患者群では非肝機能障害患者群と比較して，ロピナビルの AUC が約 30%，C_{max} が約 20%上昇し，蛋白結合率は低下した（HIV・HCV 感染患者：99.09%，HIV・非肝機能障害患者：99.31%）．なお，重度の肝機能障害患者における臨床試験は行われていない．

(2) 妊婦[19)]

HIV 感染症の妊婦（n＝12）を対象とした薬物動態臨床試験（ロピナビル・リトナビル 400・100 mg BID）で得られたロピナビルの薬物動態パラメータの中央値は，妊娠 20～24 週時で $AUC_{0\text{-}12h}$＝61.3 μg･hr/mL，C_{max}＝7.4 μg/mL，C_{12h}＝5.2 μg/mL, 妊娠 30 週時で $AUC_{0\text{-}12h}$＝64.1 μg･hr/mL, C_{max}＝7.5 μg/mL, C_{12h}＝4 μg/mL, 出産後 8 週時で $AUC_{0\text{-}12h}$＝98 μg･hr/mL, C_{max}＝9.6 μg/mL，C_{12h}＝7.2 μg/mL であった．

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：ピモジド，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，ミダゾラム，トリアゾラム，ルラシドン塩酸塩，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），ブロナンセリン，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〉，ボリコナゾール，グラゾプレビル水和物［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起こることがある．

2.2 本剤と併用した場合，重篤な副作用等が発現するおそれがあることから設定した．

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

設定されていない

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4. 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

カレトラ配合錠：

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 感染症の根本的治療薬ではないことから，日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので，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.，16.7.1，16.7.2 参照］

8.2 HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者において糖尿病の発症や悪化，もしくは高脂血症（コレステロール，トリグリセリドの上昇）が報告されているので，定期的な検査等を行うこと．［11.1.1 参照］

8.3 本剤の使用例で著しいトリグリセリド上昇を伴う膵炎が報告されている．血清リパーゼ，アミラーゼ，トリグリセリド等の定期的な検査を行うこと．［11.1.2 参照］

8.4 使用期間の長短を問わず定期的な肝機能検査値等の測定を行い，観察を十分に行うこと．［9.3.2，16.6.1 参照］

8.5 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．また，類薬での記載内容も参考にした．

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．

カレトラ配合内用液：

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 感染症の根本的治療薬ではないことから，日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので，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.，16.7.1，16.7.2 参照］

8.1.5 本剤はエタノール 42.4%を含有する．本剤の成人 1 日用量（10 mL）ではエタノール約 4.3 mL に相当するので，自動車の運転等危険を伴う作業をする際には注意すること．［9.7.2，10.2，13.2 参照］

8.2 HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者において糖尿病の発症や悪化，もしくは高脂血症（コレステロール，トリグリセリドの上昇）が報告されているので，定期的な検査等を行うこと．［11.1.1 参照］

8.3 本剤の使用例で著しいトリグリセリド上昇を伴う膵炎が報告されている．血清リパーゼ，アミラーゼ，トリグリセリド等の定期的な検査を行うこと．［11.1.2 参照］

8.4 使用期間の長短を問わず定期的な肝機能検査値等の測定を行い，観察を十分に行うこと．［9.3.2，16.6.1 参照］

8.5 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．また，類薬での記載内容も参考にした．

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

HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病の患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている．［11.1.3 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 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．

(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）

定期的に肝機能検査値や薬物血中濃度測定等を行い，慎重に投与すること．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．［8.4，16.6.1 参照］

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

カレトラ配合錠：

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

9.5.1 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）では，ロピナビルとリトナビル（2：1）を最大耐量で投与し，推奨臨床用量で到達しうる濃度よりやや低い血中濃度に到達させたが，妊孕性への影響は認めなかった．

妊娠動物（ラット及びウサギ）にロピナビル・リトナビルを投与した試験では，投与に関連した形成異常を認めなかった．ラットにおける検討では，母動物に毒性があらわれる用量（100 mg/kg/日・50 mg/kg/日）において，発生毒性（吸収胚，胎児生存率の低下，胎児体重の低下，骨格変異及び骨化遅延の発現率上昇）が認められた．周産期ラットにおいては発生毒性（生後 21 日目までの胎児生存率低下）が認められた．ウサギにおける検討では，母動物に毒性があらわれる用量（80 mg/kg/日・40 mg/kg/日）において，発生毒性を認めなかった．［16.6.2 参照］

9.5.2 米国 DHHS ガイドライン（2014 年 5 月版）は，妊婦に対して 1 日 1 回投与をすべきでないとしている．

カレトラ配合内用液：

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）では，ロピナビルとリトナビル（2：1）を最大耐量で投与し，推奨臨床用量で到達しうる濃度よりやや低い血中濃度に到達させたが，妊孕性への影響は認めなかった．

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

(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 陽性の母親は授乳を避けるよう勧告している．ロピナビルは乳汁に移行することが報告されている（ラット）．ヒト乳汁への本剤の移行は不明である．

(7) 小児等

カレトラ配合錠：

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7.1 12 歳未満の HIV 感染症小児を対象とした臨床試験は実施していないが，有害事象の発生状況においては成人との差は認められていない．

9.7.2 体重 40 kg 未満の小児には本剤の液剤を使用すること．

カレトラ配合内用液：

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7.1 6ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない．6ヵ月以上12歳未満のHIV感染症小児を対象とした国内臨床試験は実施していないが，有害事象の発生状況においては成人との差は認められていない．

9.7.2 特に新生児や乳児においては本剤に含有されるエタノールやプロピレングリコール（エタノールはプロピレングリコールの代謝を阻害する）の代謝能が低い．［8.1.5，10.2，13.2参照］

(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

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

7．相互作用

本剤は肝チトクロームP450（CYP）のアイソザイムであるCYP3Aとの親和性が強い（*in vitro*）．主にCYP3Aで代謝される薬剤を本剤と併用することにより，併用薬剤の代謝を競合的に阻害し，併用薬剤の血中濃度を上昇させることがある．一方でCYP3Aを誘導する薬剤を本剤と併用すると，本剤の血中濃度が低下することがある．また，CYP3Aを阻害する薬剤との併用で本剤の血中濃度が上昇することがある．

他の薬剤との相互作用は，可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので，併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること．［8.1.4，16.4，16.7.1，16.7.2参照］

(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
ピモジド ［オーラップ］ ［2.2参照］	不整脈のような重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある．	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．
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］ ［2.2参照］	血管攣縮などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある．	
ミダゾラム ［ドルミカム，ミダフレッサ］ トリアゾラム ［ハルシオン］ ［2.2参照］	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある．	

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］ ［2.2 参照］	低血圧などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある．	
ブロナンセリン ［ロナセン］ アゼルニジピン ［カルブロック等］ 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］	これら薬剤の血中濃度上昇により，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある．	
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 によるベネトクラクスの代謝を競合的に阻害するため．
ボリコナゾール ［ブイフェンド］ ［2.2 参照］	リトナビルとの併用でボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある．	リトナビルのチトクローム P450 の誘導作用によるものと考えられている．
グラゾプレビル水和物 ［グラジナ］ ［2.2 参照］	グラゾプレビルの血中濃度が上昇したとの報告がある．	ロピナビルの OATP1B 阻害作用によるものと考えられている．

（解説）

主に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，かつ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

カレトラ配合錠：

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
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］	これら薬剤の血中濃度が上昇し，低血圧，失神，視覚障害や勃起持続等のこれら薬剤の副作用が発現するおそれがある．	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．
シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物 ［16.7.2 参照］	これら薬剤の血中濃度が上昇し，これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある．特にシンバスタチンとの併用はなるべく避けること．	

イトラコナゾール ケトコナゾール※ ［16.7.2 参照］	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．高用量（200 mg/日をこえる）投与は避けること．	
ジヒドロピリジン骨格を有する Ca 拮抗剤（フェロジピン，ニフェジピン，ニカルジピン塩酸塩等） リファブチン サルメテロールキシナホ酸塩 ダサチニブ ニロチニブ ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤（ビンブラスチン硫酸塩，ビンクリスチン硫酸塩等） 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 ［2.3，9.2.1，9.3.1，16.7.2 参照］	これら薬剤の血中濃度が上昇し，これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある．	
クラリスロマイシン	腎機能障害のある患者ではクラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある．	
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．治療域のモニタリングを行うことが望ましい．	
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し，副作用が発現しやすくなるおそれがある．トラゾドンの減量を考慮すること	
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．	
フェンタニル フェンタニルクエン酸塩	フェンタニル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．副作用（呼吸抑制等）に対する十分なモニタリングを行うことが望ましい．	
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．
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．
アミオダロン塩酸塩 ベプリジル塩酸塩水和物 リドカイン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物 フレカイニド酢酸塩 プロパフェノン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい．	本剤が肝薬物代謝酵素によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている．
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある．血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい．	リトナビルの P-gp 阻害作用によるものと考えられている．
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し，ロスバスタチンの副作用が発現しやすくなるおそれがある．	主としてロピナビルの OATP1B1 阻害作用によるものと考えられている．リトナビルの BCRP 阻害作用も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 OATP1B，P-gp 又は BCRP 阻害作用によるものと考えられる．
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．

リファンピシン ［16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が低下し，治療効果を減弱させるおそれがある．併用はなるべく避けること．	これら薬剤が CYP3A を誘導するため．
カルバマゼピン フェノバルビタール デキサメタゾン ［7.2 参照］	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある．	
フェニトイン ［7.2 参照］	ロピナビル及びフェニトインの血中濃度が低下するおそれがある	相互に肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている．
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ことがある．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．
エルバスビル	エルバスビルの血中濃度が上昇したとの報告がある．	
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 ［16.7.2 参照］	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある． エストロゲンをベースとする避妊剤と併用する場合は，他の避妊法に変更するか避妊法を追加する必要がある．	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．
ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム ［16.7.2 参照］	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある．	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．
メサドン塩酸塩 ［16.7.2 参照］		機序不明
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．
ジドブジン アバカビル硫酸塩	これら薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある．臨床的な影響は不明である．	本剤がグルクロン酸抱合を誘導するためと考えられている．
テノホビル	テノホビルの血中濃度が上昇し，腎機能障害等の副作用があらわれやすくなるおそれがある．	機序不明
マラビロク ［16.7.2 参照］	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある．	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．
リルピビリン塩酸塩	リルピビリンの血中濃度が上昇したとの報告がある．リルピビリンの用量調節の必要性は認められていない．	
ネルフィナビル ［7.2，16.7.2，16.7.3 参照］	ネルフィナビルの血中濃度が上昇するおそれがある． ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある．	本剤が CYP3A におけるネルフィナビルの代謝を競合的に阻害するため． ロピナビル血中濃度低下の機序は不明．
ネビラピン エファビレンツ ［7.2，16.7.2，16.7.3 参照］	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある．	これら薬剤が CYP3A を誘導するため．
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．エトラビリンの用量調節の必要性は認められていない．	リトナビル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．

ホスアンプレナビル ［7.2，16.7.3 参照］	アンプレナビルの血中濃度が低下するおそれがある． 併用に関する推奨用量は確立されていない．	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明．

※経口剤は国内未発売

カレトラ配合内用液：

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
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］	これら薬剤の血中濃度が上昇し，低血圧，失神，視覚障害や勃起持続等のこれら薬剤の副作用が発現するおそれがある．	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．
シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物 ［16.7.2 参照］	これら薬剤の血中濃度が上昇し，これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある．特にシンバスタチンとの併用はなるべく避けること．	
イトラコナゾール ケトコナゾール※ ［16.7.2 参照］	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．高用量（200 mg/日をこえる）投与は避けること．	
ジヒドロピリジン骨格を有する Ca 拮抗剤（フェロジピン，ニフェジピン，ニカルジピン塩酸塩等） リファブチン サルメテロールキシナホ酸塩 ダサチニブ ニロチニブ ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤（ビンブラスチン硫酸塩，ビンクリスチン硫酸塩等） 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 ［2.3，9.2.1，9.3.1，16.7.2 参照］	これら薬剤の血中濃度が上昇し，これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある．	
クラリスロマイシン	腎機能障害のある患者ではクラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある．	
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．治療域のモニタリングを行うことが望ましい．	
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し，副作用が発現しやすくなるおそれがある． トラゾドンの減量を考慮すること	
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．	

フェンタニル フェンタニルクエン酸塩	フェンタニル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．副作用（呼吸抑制等）に対する十分なモニタリングを行うことが望ましい．	
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．
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．
アミオダロン塩酸塩 ベプリジル塩酸塩水和物 リドカイン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物 フレカイニド酢酸塩 プロパフェノン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい．	本剤が肝薬物代謝酵素によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている．
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある．血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい．	リトナビルの P-gp 阻害作用によるものと考えられている．
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し，ロスバスタチンの副作用が発現しやすくなるおそれがある．	主としてロピナビルのOATP1B1 阻害作用によるものと考えられている．リトナビルの BCRP 阻害作用も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 OATP1B，P-gp 又は BCRP 阻害作用によるものと考えられる．
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．
リファンピシン ［16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が低下し，治療効果を減弱させるおそれがある．併用はなるべく避けること．	これら薬剤が CYP3A を誘導するため．
カルバマゼピン フェノバルビタール デキサメタゾン	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある．	
フェニトイン	ロピナビル及びフェニトインの血中濃度が低下するおそれがある．	相互に肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている．
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ことがある．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．
エルバスビル	エルバスビルの血中濃度が上昇したとの報告がある．	
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 ［16.7.2 参照］	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある． エストロゲンをベースとする避妊剤と併用する場合は，他の避妊法に変更するか避妊法を追加する必要がある．	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．
ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム ［16.7.2 参照］	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある．	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．
メサドン塩酸塩 ［16.7.2 参照］		機序不明
ジスルフィラム様作用を有する薬剤 ジスルフィラム，シアナミド，メトロニダゾール　等 ［8.1.5，9.7.2 参照］	ジスルフィラムあるいはシアナミドーアルコール反応を起こすおそれがある．	本剤はエタノール 42.4%を含有するため．
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．
ジドブジン アバカビル硫酸塩	これら薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある．臨床的な影響は不明である．	本剤がグルクロン酸抱合を誘導するためと考えられている．
テノホビル	テノホビルの血中濃度が上昇し，腎機能障害等の副作用があらわれやすくなるおそれがある．	機序不明

マラビロク ［16.7.2 参照］	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある．	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．
リルピビリン塩酸塩	リルピビリンの血中濃度が上昇したとの報告がある．リルピビリンの用量調節の必要性は認められていない．	
ネルフィナビル ［7.，16.7.2，16.7.3 参照］	ネルフィナビルの血中濃度が上昇するおそれがある． ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある．	本剤が CYP3A におけるネルフィナビルの代謝を競合的に阻害するため． ロピナビル血中濃度低下の機序は不明．
ネビラピン エファビレンツ ［7.，16.7.2，16.7.3 参照］	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある．	これら薬剤がCYP3Aを誘導するため．
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．エトラビリンの用量調節の必要性は認められていない．	リトナビル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．
ホスアンプレナビル ［7.，16.7.3 参照］	アンプレナビルの血中濃度が低下するおそれがある． 併用に関する推奨用量は確立されていない．	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明．

※経口剤は国内未発売

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 **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．HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者に糖尿病，糖尿病の悪化及び高血糖があらわれたとの報告がある．一部の例ではインスリン又は経口糖尿病薬の投与開始や用量調節が必要となった．一部では糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれている．HIV プロテアーゼ阻害薬を中止した例の一部では，高血糖が持続した．［8.2 参照］

11.1.2 **膵炎**（頻度不明）

嘔気，嘔吐，腹痛等の臨床症状や血清リパーゼ，アミラーゼ，トリグリセリド等の検査値異常があらわれた場合は膵炎を疑うこと．［8.3 参照］

11.1.3 **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］

11.1.4 **肝機能障害，肝炎**（いずれも頻度不明）

11.1.5 **徐脈性不整脈**（頻度不明）

洞徐脈，洞停止，房室ブロック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），多形紅斑**（いずれも頻度不明）

(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
全身症状	頭痛	無力症，疼痛，背部痛，胸痛，悪寒，嚢胞，浮腫，末梢性浮腫，顔面浮腫，発熱，インフルエンザ，倦怠感，ウイルス感染，細菌感染，過敏症，肥大，薬物過敏症，免疫再構築症候群，四肢痛，顔面腫脹	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）
循環器	—	深部静脈血栓症，高血圧，心悸亢進，血栓性静脈炎，血管炎，血管障害，心房細動，起立性低血圧，静脈瘤，心筋梗塞，血管拡張，狭心症，三尖弁閉鎖不全症	—
消化器	下痢，嘔気，腹痛，嘔吐，アミラーゼ上昇，鼓腸	消化不良，食欲不振，胆嚢炎，便秘，口内乾燥，嚥下障害，腸炎，おくび，食道炎，大便失禁，胃炎，胃腸炎，出血性腸炎，食欲亢進，唾液腺炎，口内炎，潰瘍性口内炎，異常便，腹部膨満感，小腸炎，歯周炎，胆管炎，上腹部痛，リパーゼ上昇，腹部不快感，下腹部痛，十二指腸炎，胃潰瘍，胃食道逆流性疾患，痔核，直腸出血	—
肝臓	肝機能検査異常，ビリルビン値上昇	黄疸，肝腫大	—
血液	血小板減少，好中球減少	貧血，白血球減少症，リンパ節症，脾腫，ヘモグロビン減少	—
代謝・栄養	総コレステロール上昇，トリグリセリド上昇，ナトリウム低下，ナトリウム上昇	ビタミン欠乏症，脱水，耐糖能低下，乳酸性アシドーシス，肥満，体重減少，血中尿酸上昇，無機リン低下，CK上昇	—
内分泌系	—	クッシング症候群，甲状腺機能低下，女性型乳房，乳房腫大	—
筋骨格	—	筋肉痛，関節痛，骨関節炎，骨壊死	—
精神神経系	—	不眠，異夢，激越，健忘，不安，運動失調，錯乱状態，抑うつ，浮動性めまい，回転性めまい，ジスキネジア，感情不安定，脳症，緊張亢進，リビドー減退，神経過敏，ニューロパチー，末梢性ニューロパチー，感覚異常，末梢神経炎，傾眠，思考異常，振戦，無感情，脳梗塞，痙攣，顔面神経麻痺，片頭痛，錐体外路症状，失見当識，気分動揺，平衡障害	—
皮膚	—	発疹，ざ瘡，脱毛，皮膚乾燥，剥脱性皮膚炎，せつ腫症，斑状丘疹性皮疹，爪疾患，そう痒，良性皮膚腫瘍，皮膚変色，多汗症，湿疹，脂漏，皮膚潰瘍，蜂巣炎，毛包炎，脂肪腫症，アレルギー性皮膚炎，特発性毛細血管炎，皮膚肥厚	—
呼吸器	—	呼吸困難，肺水腫，副鼻腔炎，咽頭炎，喘息，鼻炎，気管支炎，気管支肺炎	—
感覚器	—	視覚障害，眼疾患，中耳炎，味覚異常，耳鳴，聴覚過敏	—
泌尿器・生殖器	—	射精障害，男性性腺機能低下，腎結石，尿異常，腎炎，無月経，会陰膿瘍，血尿，尿臭異常，月経過多，クレアチニンクリアランス低下	—

（解説）

海外第Ⅰ／Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験（総症例 2154 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．

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

カレトラ配合錠：

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．

カレトラ配合内用液：

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与では，急性アルコール中毒を起こす可能性がある．

13.2 処置

有効成分ロピナビル・リトナビルの蛋白結合率が高いため，透析による除去効果は低い．本剤に含有されるエタノール及びプロピレングリコールは透析によって除去できる．［8.1.5，9.7.2 参照］

11. 適用上の注意

カレトラ配合錠：

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．

カレトラ配合内用液：

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤は，冷蔵庫内（2～8℃）で保存すること．なお，携帯の目的で一時的に冷蔵庫外に出す場合，25℃以上を避けること．

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

一般薬理試験においては，イオン輸送，中枢神経系（CNS），心臓循環系（CV）へのロピナビルの影響が検討された．ロピナビル 10 mg･リトナビル 5 mg を経口投与したマウスでは, ペントバルビタール誘発睡眠時間増加（相互作用による），エタノール睡眠時間延長，電気ショック閾値の低下などが認められた．一方治療域以上の血中濃度では CNS，CV，受容体，イオンチャンネルへの影響が認められた．

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ロピナビル・リトナビルを 2：1 の比で経口投与した時の概略致死量は，マウスで＞1250 mg/kg・625 mg/kg，ラットでも＞1250 mg/kg・625 mg/kg（ロピナビル単独投与では＞2500 mg/kg）である．投与による一時的な所見として，自発運動の低下，運動失調，呼吸困難，流涎，斜視がみられた．試験用量範囲でマウス，ラットとも死亡個体はなかった．
下表に急性毒性試験結果をまとめる．

単回投与毒性試験結果

動物種	投与経路	性	結果	
			概略の致死量（mg/kg）	無影響量（mg/kg）
マウス	経口	雌雄	＞1250・625	＜20・10
	静脈内	雄	＞62.5・31.3	＜1.0・0.5
	静脈内	雌	＞62.5・31.3	2.0・1.0
ラット	経口	雌雄	＞1250・625	39・20
	経口（ロピナビル単独）	雌雄	＞2500	100
	静脈内	雄	31.3・15.6	3.9・2.0
	静脈内	雌	31.3・15.6	1.0・0.5

(2) 反復投与毒性試験

（マウスにおける反復投与毒性試験）
マウスで 3 ヵ月の反復投与毒性試験が実施された．

マウスの反復投与毒性試験

動物種	個体数（雄，雌）	期間	用量（mg/kg/day）	無影響量（mg/kg/day）	標的器官
マウス	10M，10F	13 週間	0，20･10，60･30，200･100	20・10	肝臓，腎臓

ヒト 400 mg・100 mg BID の投与量は，ほぼ動物における無毒性用量であるが，薬物動態試験における平均 AUC＝（ロピナビル・リトナビル）＝160・9 μg･h/mL で，動物（特にラット）無毒性量（無影響量）の AUC より大きい．これは肝初回通過における動物種差を反映しており, ヒトの場合, CYP3A4 へのリトナビル阻害効果が大きいためにロピナビル AUC

は大きくなっている（その後リトナビルは代謝され血中出現率は低い）．しかし，動物の毒性所見は，AUC の大きさでなく用量依存的に発現している．その理由は，初回通過における肝代謝の過負荷が肝機能障害を招き，その結果として体内生成物・老廃物の代謝異常のため毒性発現をみたと考えられる．

（ラットにおける反復投与毒性試験）
ラット（Crl:CD/BR）で，2 週間～6 ヵ月の反復投与毒性試験が実施された．

ラットの反復投与毒性試験

動物種	個体数 （雄，雌）	期間	用量 （mg/kg/day）	無影響量 （mg/kg/day）	標的器官
ラット	10M，10F	2 週間	0，10･5，30･15， 100･50	30・15	肝臓，甲状腺， 脾臓
ラット	15M，15F	13 週 （4 週回復）	0，10･5，50･25， 150･75	10・5	肝臓，甲状腺， 赤血球
ラット	20M，20F	26 週	0，10･5，50･25， 100･50，150･75	＜10・5	肝臓，甲状腺， 脾臓，赤血球
新生ラット	10M，10F	2 週	0，10･5，20･10， 40･20	40・20	肝重量
幼若ラット	10M，10F	4 週	0，10･5，30･15， 100･50	30・15	肝臓，甲状腺

ラットの反復投与毒性試験の結果を下表にまとめる．

ラットの反復投与毒性試験

器官	毒性所見	投与期間	AUC（μg･h/mL） ロピナビル・リトナビル
肝臓	肝細胞変化	2 週間	121・10
	肝細胞変化，コレステロール，GGT，ALT（GPT）の上昇	4 週間	172・10
	肝細胞変化，コレステロール上昇	13 週間	65・7
	肝細胞変化，ALP，AST（GOT），ALT（GPT），GGT， コレステロールの上昇	26 週間	73・8
甲状腺	濾胞細胞肥大，T4 減少，TSH 上昇	2 週間	121・10
	なし	4 週間	172・10
	なし	13 週間	65・14
	なし	26 週間	73・8
赤血球系	赤血球形態変化，赤血球数，ヘマトクリット値， ヘモグロビンの減少	13 週間	65・14
	なし	26 週間	73・8
脾臓	組織球増殖	26 週間	73・8

肝臓では肝細胞変化のほか肝機能検査値の上昇を認めた．甲状腺では 2 週目に甲状腺機能の変化を認めたが，4 週目以降は回復している．赤血球指数は 13 週目の検査で異常が認められたが 26 週目には回復していた．脾臓では 26 週目に組織球増殖を認めた．
中用量・高用量で肝細胞変化，肝機能検査値異常が出現しているが，高用量投与に伴う肝代謝負荷によるものと考えられる．甲状腺濾胞細胞肥大は長期投与中に回復するが，リトナビルの抱合酵素誘導により一過性の T4 抱合排泄が起こるため TSH が増加し，濾胞細胞肥大が発生したものと推定される．赤血球異常はコレステロール，トリグリセライド上昇により，脂質バランスの変化が赤血球膜組成変化を起こしたものと理解される．
脾臓組織球増加はこの赤血球異常に伴い造血のために起こると考えられる．

（イヌにおける反復投与毒性試験）
イヌ（ビーグル犬）では 2 週～9 ヵ月の経口反復投与毒性試験が実施された．

イヌの反復投与毒性試験

動物種	個体数	期間	用量 （mg/kg/day）	無影響量 （mg/kg/day）	標的器官
イヌ	3M，3F	2 週	0，5･2.5，15･7.5， 50･25	50・25	特定せず
イヌ	4-6M，4-6F	13 週 （4 週回復）	0，10･5，30･15， 70･35，100･50	10・5	肝臓
イヌ	4M，4F	26 週	0，10･3，25･8， 45･15，60･20	10・3	肝臓，精巣
イヌ	4M，4F	36 週	0，15･5，25･12.5， 50･25	50・25	肝重量増加， ALP 上昇

3～9 ヵ月間投与の毒性所見は下表にまとめる．

イヌの反復投与毒性試験の結果

器官	毒性所見	投与期間	AUC（μg･h/mL） ロピナビル・リトナビル
肝臓	肝細胞変化，ALP，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇	13 週間	189/65
	肝細胞変化，ALP，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇	26 週間	172/10
	肝重量変化，ALP の上昇	39 週間	68/19
赤血球系	赤血球形態変化，赤血球，ヘマトクリット値， ヘモグロビンの減少	26 週間	206/53
精巣	生殖細胞減少，生殖細胞の退化と管状空胞	26 週間	20/2

イヌでは，2 週間の 50・25 mg/kg/日投与（平均 AUC＝155・66 μg･h/mL）まで毒性発現はみられなかった．精巣における変化は高用量（50・25 mg/kg/day）では認められていない．
なおイヌ 3 ヵ月反復投与試験において，ロピナビルとリトナビルに規格値として 0.2%以上含まれる可能性がある製造不純物と分解生成物（類縁物質）を 400 mg・100 mg BID で投与した場合の毒性所見は認められなかった．また類縁物質を毒性発現する用量を投与したときの所見はロピナビル，リトナビルと同じであった．

(3) 遺伝毒性試験

ロピナビル単独もしくはロピナビル・リトナビルによる変異原性試験が *in vitro* と *in vivo* で実施された．次表にまとめを示す．結果から変異原性，染色体異常誘発性は認められなかった．また，不純物および類縁物質も変異原性，染色体異常誘発性を示さなかった．

変異原性試験のまとめ

試験	試験対象	濃度／投与	結果
エイムス試験 （細菌）	復帰突然変異	100-10000 μg/plate（±S9）	陰性
		100-5000 μg＋不純物/plate（±S9）	陰性
		100-5000 μg＋新規不純/plate（±S9）	陰性
		30-5000 μg＋類縁物質/plate（±S9）	陰性

試験	試験対象	濃度／投与	結果
ヒト・リンパ球 （*in vitro*）	染色体異常	1-10 μg/mL（＋S9） 3-501-10 μg/mL（－S9）	陰性
		3-30 μg/mL（－S9） 20-50 μg/mL（＋S9）＋不純物	陰性
		10-30 μg/mL（－S9） 10-50 μg/mL（＋S9）＋新規不純物	陰性
		10-50 μg/mL（－S9，4hr） 2-5 μg/mL（－S9，24hr） 5-30 μg/mL（＋S9）＋類縁物質	陰性
マウス骨髄 （*in vitro*）	小核体形成	625，1250，2500 mg/kg/day（ロピナビル単独）； 39･78，78･156，156･313 mg/kg/day	陰性
L5178Y マウス･リンパ球 （*in vitro*）	正突然変異	1-20 μg/mL（－S9） 25-120 μg/mL（＋S9）	陰性

(4) がん原性試験

マウス及びラットにおける 2 年間がん原性試験が実施されている．

マウスにおいては雌雄とも高用量群で腺腫及び腺腫と癌腫を合わせた肝腫瘍の発生率に軽度の増加が認められた．これらの肝腫瘍の増加は，本剤の代謝に関連した適応性の過形成ならびに肝細胞傷害性に起因した再生性の増殖によるものと考えられ，遺伝毒性を有さない本剤において発生するこれらのマウス肝腫瘍はヒトに対する外挿性が低いと考えられた．

ラットにおいては雄で肝細胞腺腫及び甲状腺濾胞腺腫，雌で子宮の間質腫瘍の発生率の増加傾向がみられたが有意差はなかった．肝腫瘍については本剤の肝毒性，甲状腺腫瘍についてはチロキシンの代謝亢進との関連性が示唆されたが，いずれの腫瘍についても試験施設での背景値の範囲内あるいは背景値の上限をわずかに上回る程度の発生率であることから，本剤の催腫瘍性を示すものでないと考えられた．

(5) 生殖発生毒性試験

ロピナビル・リトナビルの生殖発生への影響が，生殖・発生の各段階について調べられた．ラット及びウサギについての結果を下表に示す．

母体影響量では，ある種の発育障害が見られるが，ロピナビル起因の形成異常はなく，併用投与においても特別な生殖発生毒性は認められなかった．

生殖発生毒性試験のまとめ

動物種	個体数	経口投与量 (mg/kg/day)	試験 タイプ	対象	無影響量 (mg/kg/day)
ラット	24M，24F	0，10･5，30･15， 100･50	SegI	受精能，胚発生	100･50 （AUC＝114･8 μg･hr/mL）
ラット	24F	0，20･10，50･25， 100･50	SegII	胚発生，胎児発育	50･25 （AUC＝64･9 μg･hr/mL）
ラット	25F	0，20･10，40･20， 80･20	SegIII	生前生後発育	40･20 （ロピナビル AUC＝55 μg･hr/mL）
ウサギ	19-20F	0，30･15，50･25， 80･40	SegII	胚発生，胎児発育	80･40 （AUC＝90･9 μg･hr/mL）

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）

100 mg・50 mg/kg/日（AUC＝114・8 μg･hr/mL）まで試験ラットに影響がなく，これは 400 mg・100 mg BID で達成される血中濃度（AUC＝160・9 μg･hr/mL）の 71％にあたる．

2) 器官形成期投与試験（ラット，ウサギ）

ラットにおいて，100 mg・50 mg/kg/日（AUC＝116・16 μg･hr/mL）経口投与の場合に胎児運動性低下，胎児体重減少，骨格形成遅延，骨格変形（第 14 肋骨，仙骨前椎）増加が生じた．

ウサギでは，80 mg・40 mg/kg/日（AUC＝90・9 μg･hr/mL；400 mg・100 mg BID の 56%AUC）投与のみで，母体に摂食減少，体重増加率の鈍化，痩せがみられた．しかし催奇形性を含む胎児発育毒性はみられなかった．

3) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）

ラットにおいて，80 mg・40 mg/kg/日（ロピナビル AUC＝95 μg･hr/mL；400 mg・100 mg BID の 59%AUC）投与でのみ，授乳期に生後生存率低下が生じた．母体には摂食減少と若干の体重増加率の鈍化がみられた．

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

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：**カレトラ配合錠**　劇薬，処方箋医薬品[注)]

：**カレトラ配合内用液**　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：ロピナビル　劇薬

：リトナビル　劇薬

２．有効期間

カレトラ配合錠：3 年

カレトラ配合内用液：2 年

３．包装状態での貯法

カレトラ配合錠：室温保存

カレトラ配合内用液：遮光・2～8℃保存

４．取扱い上の注意

カレトラ配合錠：

20. 取扱い上の注意 ボトル開封後は湿気を避けて保存すること（高湿度において外観の変化が認められるおそれがある）.

５．患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：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

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，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

７．国際誕生年月日

2000 年 9 月 15 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

カレトラ配合錠：

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
旧販売名 カレトラ錠	2006 年 9 月 1 日	21800AMX10846000	2006 年 9 月 4 日	2006 年 9 月 15 日
販売名変更 カレトラ配合錠	2009 年 2 月 18 日	22100AMX00433000	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日

経過措置期間終了：2010 年 6 月末日

カレトラ配合内用液：

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
旧販売名 カレトラ・リキッド	2000 年 12 月 12 日	21200AMY00237000	2006 年 9 月 4 日	2000 年 12 月 25 日
販売名変更 カレトラ配合内用液	2009 年 2 月 18 日	22100AMX00434000	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日

経過措置期間終了：2010 年 6 月末日

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

用法及び用量変更追加：2010 年 12 月 8 日

追加された用法・用量

＜HIV 感染症（カレトラ配合錠）の場合＞

1 日 1 回投与の用法追加

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］

2013 年 4 月 4 日 薬食審査発 0404 第 11 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

2000 年 12 月 12 日～2010 年 12 月 11 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の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	HOT（9 桁）番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
カレトラ配合錠	117657502	6250101F1037	621765701
カレトラ配合内用液	113842903	6250101S1035	621384201

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) Hurst M and Faulds D：ADIS New Drug Profile，60（6）：1371-1379，2000
2) Sham HL，et al.：Antimicrob Agents Chemother，42（12）：3218-3224，1998
3) Jörg Breitenbach：Am J Drug Deliv，4（2）：61-64，2004
4) Murphy R，et al.：AIDS，15（1）：F1-9，2001［承認時評価資料］
5) Murphy RL，et al.：HIV Clin Trials，9（1）：1-10，2008［承認時評価資料］
6) Hicks C，et al.：8th European Conf on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection．Abstract 220，2001［承認時評価資料］
7) Walmasley S，et al.：New Eng J Med，346（26）：2039-2046，2002
8) Gathe J，et al.：J Acquir Immune Defic Syndr，50（5）：474-481，2009［承認時評価資料］
9) Zajdenverg R，et al.：J Acquir Immune Defic Syndr，54（2）：143-151，2010［承認時評価資料］
10) Sàez-Llorens X，et al.：Pediatr Infect Dis J，22（3）：216-224，2003［承認時評価資料］
11) 久保忠道，星野洋.：Jpn pharmacol Ther（薬理と治療），41（10）：975-979，2013
12) Molla A，et al.：Virology，250（2）：255-262，1998
13) Pollard RB，et al.：7th Int Cong Drug Ther HIV，Abstract PL 3.2，2004［承認時評価資料］
14) Kempf DJ，et al.：Antivir Ther，7（3）：165-174，2002［承認時評価資料］
15) Brookie M. Best，et al.：J Acquir Immune Defic Syndr，58（4）：385-391，2011
16) Peng JZ，et al.：J Clin Pharmacol，46（3）：265-274，2006
17) Kumar GN，et al.：Drug Metab Dispos，27（1）：86-91，1999
18) Kumar GN，et al.：Drug Metab Dispos，27（8）：902-908，1999
19) Patterson KB，et al.：J Acquir Immune Defic Syndr，63（1）：51-58，2013

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

2010 年 12 月時点で 120 ヵ国以上で承認されており，抗 HIV 薬未治療の患者又は抗 HIV 治療経験のある患者に対する 1 日 1 回投与は，米国，欧州（EU）を含めた海外各国で承認されている．

外国における主な承認状況

カレトラ配合錠：

承認取得年	国　名
2005 年	米国
	プエルトリコ
2006 年	ペルー
	コロンビア
	オーストラリア
	スウェーデン
	アルゼンチン
	ベネズエラ
	ノルウェー
	韓国
	EU
	メキシコ

カレトラ配合内用液：

承認取得年	国　名
2000 年	アルゼンチン
	ブラジル
	コロンビア
	ドミニカ
	ガテマラ
	メキシコ
	ペルー
	プエルトリコ
	スイス
	ウルグアイ
2001 年	アルジェリア
	アルバ
	オーストラリア
	オーストリア
	バーレーン
	ベルギー
	カナダ
	チリ
	コスタリカ
	キュラソー

承認取得年	国　名
	チェコ
	デンマーク
	エクアドル
	エルサルバドル
	エストニア
	フィンランド
	フランス
	ドイツ
	ギリシャ
	ホンジュラス
	香港
	ハンガリー
	ルクセンブルグ
	オランダ
	ニカラグア
	ノルウェー
	パナマ
	ポルトガル
	ルーマニア
	シンガポール
	スロバキア
	スペイン
	スウェーデン
	台湾
	タイ
	トリニダード・トバゴ
	英国
	ベネズエラ
2002 年	ブルガリア
	コンゴ共和国
	ジブチ
	ガボン
	韓国
	ラトビア
	リトアニア
	マラウイ
	マレーシア
	ナミビア
	ポーランド
	カタール
	シエラレオネ
	南アフリカ
	スワジランド

承認取得年	国　名
	タンザニア
	アイスランド
	インド
	アイルランド
	イスラエル
	イタリア
	ジャマイカ
	ヨルダン
	ケニア
	クウェート
	トーゴ
	ベトナム
2003 年	中国
	ガーナ
	ニュージーランド
	パキスタン
	ザンビア
	ジンバブエ

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

4. 効能又は効果

HIV 感染症

6. 用法及び用量

カレトラ配合錠：

通常，成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（2 錠）を 1 日 2 回，又は 1 回 800 mg･200 mg（4 錠）を 1 日 1 回経口投与する．

なお，体重 40 kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（2 錠）を 1 日 2 回投与できる．

本剤は，食事の有無にかかわらず投与できる．

カレトラ配合内用液：

通常，成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400 mg・100 mg（5 mL）を 1 日 2 回食後に経口投与する．

通常，小児には，体重 7 kg 以上 15 kg 未満で 1 kg あたり 12 mg・3 mg，15 kg 以上 40 kg 以下で 1 kg あたり 10 mg・2.5 mg を 1 日 2 回食後に経口投与する．最大投与量は 400 mg・100 mg（5 mL）を 1 日 2 回投与とする．

カレトラ配合錠：

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1 日 1 回投与は薬剤耐性検査を実施した上でロピナビル由来の耐性変異数が 2 以下の場合に限ること（耐性変異数が 3 以上の場合の成人 1 日 1 回投与データが少ない）．［18.3.2，18.3.4 参照］

7.2 本剤との併用によりロピナビルの血中濃度が低下するおそれのある薬剤（カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，ネビラピン，エファビレンツ，ネルフィナビル等）と併用する場合には，1 日 2 回投与とすること．

カレトラ配合内用液：

7. 用法及び用量に関連する注意 本剤の吸収を高めるため，食後に服用すること．［16.2.1 参照］

注）ネルフィナビルは現在販売中止

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＞

Lopinavir with ritonavir：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 （2020 年 10 月）	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.1 Pregnancy** Risk Summary Available data from the Antiretroviral Pregnancy Registry show no difference in the risk of overall major birth defects 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)*. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15-20%. The background risk for major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. Methodological limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates women and infants from a limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at <20 weeks gestation *(see Data)*. No treatment-related malformations were observed when lopinavir in combination with ritonavir was administered to pregnant rats or rabbits; however embryonic and fetal developmental toxicities occurred in rats administered maternally toxic doses. **8.2 Lactation** Risk Summary The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1 infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1. Because of the potential for: 1) HIV transmission (in HIV-negative infants), 2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and 3) adverse reactions in the breastfed infant, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving KALETRA. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** Contraception Use of KALETRA 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 (7.3)]*.

出典	記載内容
EU の添付文書 （2020 年 10 月）	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy As a general rule, when deciding to use antiretroviral agents for the treatment of HIV infection in pregnant women and consequently for reducing the risk of HIV vertical transmission to the newborn, the animal data as well as the clinical experience in pregnant women should be taken into account in order to characterise the safety for the foetus. Lopinavir/ritonavir has been evaluated in over 3000 women during pregnancy, including over 1000 during the first trimester. In post-marketing surveillance through the Antiretroviral Pregnancy Registry, established since January 1989, an increased risk of birth defects exposures with Kaletra has not been reported among over 1000 women exposed during the first trimester. The prevalence of birth defects after any trimester exposure to lopinavir is comparable to the prevalence observed in the general population. No pattern of birth defects suggestive of a common etiology was seen. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Based on the data mentioned, the malformative risk is unlikely in humans. Lopinavir can be used during pregnancy if clinically needed. Breast-feeding Studies in rats revealed that lopinavir is excreted in the milk. It is not known whether this medicinal product is excreted in human milk. As a general rule, it is recommended that women living with HIV do not breast-feed their babies in order to avoid transmission of HIV. Fertility Animal studies have shown no effects on fertility. No human data on the effect of lopinavir/ritonavir on fertility are available.

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」「授乳婦」に関する注意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．

カレトラ配合錠：

9.5 妊婦

9.5.1 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）では，ロピナビルとリトナビル（2：1）を最大耐量で投与し，推奨臨床用量で到達しうる濃度よりやや低い血中濃度に到達させたが，妊孕性への影響は認めなかった．

妊娠動物（ラット及びウサギ）にロピナビル・リトナビルを投与した試験では，投与に関連した形成異常を認めなかった．ラットにおける検討では，母動物に毒性があらわれる用量（100 mg/kg/日・50 mg/kg/日）において，発生毒性（吸収胚，胎児生存率の低下，胎児体重の低下，骨格変異及び骨化遅延の発現率上昇）が認められた．周産期ラットにおいては発生毒性（生後 21 日目までの胎児生存率低下）が認められた．ウサギにおける検討では，母動物に毒性があらわれる用量（80 mg/kg/日・40 mg/kg/日）において，発生毒性を認めなかった．［16.6.2 参照］

9.5.2 米国 DHHS ガイドライン（2014 年 5 月版）は，妊婦に対して 1 日 1 回投与をすべきでないとしている．

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 陽性の母親は授乳を避けるよう勧告している．ロピナビルは乳汁に移行することが報告されている（ラット）．ヒト乳汁への本剤の移行は不明である．

カレトラ配合内用液：

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）では，ロピナビルとリトナビル（2：1）を最大耐量で投与し，推奨臨床用量で到達しうる濃度よりやや低い血中濃度に到達させたが，妊孕性への影響は認めなかった．

妊娠動物（ラット及びウサギ）にロピナビル・リトナビルを投与した試験では，投与に関連した形成異常を認めな

かった．ラットにおける検討では，母動物に毒性があらわれる用量（100 mg/kg/日・50 mg/kg/日）において，発生毒性（吸収胚，胎児生存率の低下，胎児体重の低下，骨格変異及び骨化遅延の発現率上昇）が認められた．周産期ラットにおいては発生毒性（生後 21 日目までの胎児生存率低下）が認められた．ウサギにおける検討では，母動物に毒性があらわれる用量（80 mg/kg/日・40 mg/kg/日）において，発生毒性を認めなかった．［16.6.2 参照］

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 陽性の母親は授乳を避けるよう勧告している．ロピナビルは乳汁に移行することが報告されている（ラット）．ヒト乳汁への本剤の移行は不明である．

(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 （2020 年 10 月）	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.4 Pediatric Use** The safety, efficacy, and pharmacokinetic profiles of KALETRA in pediatric patients below the age of 14 days have not been established. KALETRA should not be administered once daily in pediatric patients.
EU の添付文書 （2020 年 10 月）	**4.8 Undesirable effects** d. Paediatric populations In children 14 days of age and older, the nature of the safety profile is similar to that seen in adults (see Table in section b).

本邦における小児等に関する注意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．

カレトラ配合錠：

9.7 小児等

9.7.1 12 歳未満の HIV 感染症小児を対象とした臨床試験は実施していないが，有害事象の発生状況においては成人との差は認められていない．

9.7.2 体重 40 kg 未満の小児には本剤の液剤を使用すること．

カレトラ配合内用液：

9.7.1 6 ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない．6 ヵ月以上 12 歳未満の HIV 感染症小児を対象とした国内臨床試験は実施していないが，有害事象の発生状況においては成人との差は認められていない．

9.7.2 特に新生児や乳児においては本剤に含有されるエタノールやプロピレングリコール（エタノールはプロピレングリコールの代謝を阻害する）の代謝能が低い．［8.1.5，10.2，13.2 参照］

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 [13)]

10 歳から 16 歳の小児患者 12 例に，1 日あたりロピナビル・リトナビル 400 mg・100 mg（9 例）又は 300 mg・75 mg（3 例）を投与し，薬物動態を検討した．

ロピナビル及びリトナビルの投与後の最高血漿中濃度（C_{max}）は，ロピナビル，リトナビルいずれも錠剤投与時（11.3 及び 0.9）に比べ粉砕投与時は低く（9.4 及び 0.8），ロピナビルでは有意に低値を示した（P＝0.021）．

ロピナビル及びリトナビルの経口投与時の CL/F は，錠剤投与時（2.3 及び 5）に比べ粉砕投与時（3.2 及び 8.2）は，それぞれ 1.4 倍と 1.6 倍に増加した．

投与後 12 時間のロピナビル及びリトナビルのトラフ血漿濃度（C_{12}）は，錠剤投与時（6.8 及び 0.5）に比べ粉砕投与時が低く（5 及び 0.4），ロピナビルでは有意に低値を示した（P＝0.016）．

錠剤投与及び粉砕投与時の PK パラメータ

パラメータ	錠剤*	粉砕*	P‡
ロピナビル			
AUC（mg・hr・L^{-1}）	144（101 to 202）	92（79 to 103）	0.003‡
CL/F（L・hr^{-1}・m^{-2}）	2.3（1.3 to 2.6）	3.2（2.5 to 3.5）	0.003‡
T_{max}（hr）	4（2 to 4）	2（1.5 to 4）	NA
C_{max}（mg/L）	11.3（9.3 to 13.8）	9.4（7.2 to 11.4）	0.021‡
C_0（mg/L）	4.7（＜0.1 to 8.8）	5.7（4.2 to 8）	0.505
C_{12}（mg/L）	6.8（5.2 to 10.1）	5（2.8 to 5.9）	0.016‡
リトナビル			
AUC（mg・hr・L^{-1}）	13.3（9.6 to 17.9）	7（4.5 to 11.1）	0.006‡
CL/F（L・hr^{-1}・m^{-2}）	5（4.5 to 7.1）	8.2（6.7 to 16.1）	0.008‡
T_{max}（hr）	4（3 to 5）	2（2 to 4）	NA
C_{max}（mg/L）	0.9（0.8 to 1.7）	0.8（0.6 to 1.2）	0.075
C_0（mg/L）	0.2（＜0.1 to 0.8）	0.5（0.2 to 0.8）	0.69
C_{12}（mg/L）	0.5（0.3 to 0.6）	0.4（0.2 to 0.6）	0.45

＊：中央値（四分位範囲）
‡：P＜0.05（Wilcoxon signed-rank test）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

該当資料なし

2023年10月改訂
JP-KALE-190003-5.0