

ルと他のPR間隔を延長させる薬物との薬力学的相互作用については十分な情報が得られていない(「使用上の注意」の項参照)。  
 また、アタザナビルは心電図への影響を72例の健康成人を用いた臨床薬理試験において確認した。アタザナビル400mg、800mg(承認外用量)の経口投与とプラセボ投与を比較したところ、アタザナビルはQTc間隔(Fridericiaの補正を用いた)に用量依存的な影響を及ぼさなかった。抗HIV療法を受けている1793例のHIV感染患者では、アタザナビル及び比較対照薬のQTc延長作用は同等であった。アタザナビルを投与された健康成人又はHIV感染患者のいずれにおいても、500msecを超えるQTc間隔は認められなかった。

6. 特殊集団

腎障害:

健康成人において、未変化体の腎を介した排泄は投与量の約7%であった。腎障害患者における薬物動態は検討されていない。

肝障害:

アタザナビルは主に肝臓で代謝を受けて消失する。中等度～重度の肝障害成人被験者(Child-Pugh B群14例及びC群2例)において400mg単回投与後の薬物動態を検討した結果、肝障害者のAUCは健康成人に比べて45%高かった。また、健康成人の半減期が6.4時間であるのに対し、肝障害者では12.1時間であった。したがって、中等度あるいは重度の肝障害患者についてはアタザナビルの血漿中濃度が上昇すると予想される(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。

7. 薬物相互作用

アタザナビルは肝臓でCYP3A4により代謝され、臨床用量で得られる濃度でCYP3A4及びUGT1A1を阻害し、その阻害定数(Ki)はそれぞれ2.35μM(CYP3A4)、1.9μM(UGT1A1)である。CYP3A4あるいはUGT1A1により代謝される治療域が狭い薬剤との併用は避けること(「併用禁忌」の項参照)。

アタザナビルはCYP1A2及びCYP2C9を競合的に阻害し、Ki値は12μM、Cmax/Ki値比は約0.25である。本剤はCYP1A2あるいはCYP2C9により代謝される薬物と薬物相互作用を発現する可能性が考えられる。臨床用量で得られる濃度でアタザナビルはCYP2C19あるいはCYP2E1を阻害しない。In vivoにおいて、アタザナビルは本剤自身の代謝を誘導せず、またCYP3A4で代謝される薬剤の代謝を促進しない。反復投与試験において、本剤は尿中の内因性β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比を低下させ、CYP3A4を誘導しないことが示唆された。

CYP3A4活性を誘導する薬剤はアタザナビルのクリアランスを上昇させ、血漿中濃度を低下させる可能性がある。また、本剤とCYP3A4を阻害する他剤との併用投与によりアタザナビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

本剤と併用の可能性のある他剤又は薬物動態学的相互作用の指標として一般に使用されている薬剤又は薬物相互作用試験を実施した。併用投与がCmax、AUC及びCminに及ぼす影響を表2及び表3に示す。

表2. 併用薬がアタザナビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の投与量/スケジュール	本剤の投与量/スケジュール	n	アタザナビルの薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時(90%信頼区間)		
				Cmax	AUC	Cmin
アテノロール	50mg(QD) 7~11日目、 19~23日目	400mg(QD) 1~11日目	19	1.00 (0.89, 1.12)	0.93 (0.85, 1.01)	0.74 (0.65, 0.86)
クラリスロマイシン	500mg(QD) 7~10日目、 18~21日目	400mg(QD) 1~10日目	29	1.06 (0.93, 1.20)	1.28 (1.16, 1.43)	1.91 (1.66, 2.21)
ジダノシン(ddI) (緩衝剤が処方されている錠剤) +サニルプジン(d4T)	ddI:200mg ×1回 d4T:40mg ×1回	400mg×1回 ddI及びd4Tとの同時投与	32 <sup>a</sup>	0.11 (0.06, 0.18)	0.13 (0.08, 0.21)	0.16 (0.10, 0.27)
		400mg×1回 ddI, d4Tの投与後1時間	32 <sup>a</sup>	1.12 (0.67, 1.18)	1.03 (0.64, 1.67)	1.03 (0.61, 1.73)
ジルチアゼム	180mg(QD) 7~11日目、 19~23日目	400mg(QD) 1~11日目	30	1.04 (0.96, 1.11)	1.00 (0.95, 1.05)	0.98 (0.90, 1.07)
エファビレンツ	600mg(QD) 7~20日目	400mg(QD) 1~20日目	27	0.41 (0.33, 0.51)	0.26 (0.22, 0.32)	0.07 (0.05, 0.10)
エファビレンツ及びリトナビル	エファビレンツ600mg(QD)を本剤投与後2時間に投与し、リトナビル100mg(QD)を本剤と同時に投与、7~20日目	400mg(QD) 1~6日目 300mg(QD) 7~20日目	13	1.14 (0.83, 1.58)	1.39 (1.02, 1.88)	1.48 (1.24, 1.76)

併用薬	併用薬の投与量/スケジュール	本剤の投与量/スケジュール	n	アタザナビルの薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時(90%信頼区間)		
				Cmax	AUC	Cmin
ケトコナゾール	200mg(QD) 7~13日目	400mg(QD) 1~13日目	14	0.99 (0.77, 1.28)	1.10 (0.89, 1.37)	1.03 (0.53, 2.01)
リトナビル <sup>b</sup>	100mg(QD) 11~20日目	300mg(QD) 1~20日目	28	1.86 (1.69, 2.05)	3.38 (3.13, 3.63)	11.89 (10.23, 13.82)
tenofovir <sup>c</sup>	300mg(QD)を食事中に投与、9~16日目	400mg(QD)を食事中に投与、2~16日目	34	0.79 (0.73, 0.86)	0.75 (0.70, 0.81)	0.60 (0.52, 0.68)
tenofovir <sup>c</sup> 及びリトナビル	300mg(QD) 15~42日目	300mg(QD)をリトナビル100mg(QD)と併用、1~42日目	10	0.72 <sup>d</sup> (0.50, 1.05)	0.75 <sup>d</sup> (0.58, 0.97)	0.77 <sup>d</sup> (0.54, 1.10)

a: 被験者1例が本剤を服用せず

b: アタザナビル400mg(QD)のこれまでの成績と比較して、アタザナビル/リトナビルの300mg/100mg投与時(QD)のCmax、AUC及びCminの幾何平均値はそれぞれ18%、103%及び671%増加した。リトナビルと併用投与したときのCmax、AUC及びCminの幾何平均値はそれぞれ6129ng/mL、57039ng・h/mL及び1227ng/mLであった。

c: tenofovir disoproxil fumarate(国内未承認)

d: リトナビル/tenofovir併用時とリトナビル併用時のアタザナビル各パラメータの比率。アタザナビル/リトナビル300mg/100mg投与時のアタザナビルの曝露量は、アタザナビル400mg投与時よりも高かった(注b参照)。

表3. アタザナビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の投与量/スケジュール	本剤の投与量/スケジュール	n	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時(90%信頼区間)		
				Cmax	AUC	Cmin
アテノロール	50mg(QD) 7~11日目、 19~23日目	400mg(QD) 1~11日目	19	1.34 (1.26, 1.42)	1.25 (1.16, 1.34)	1.02 (0.88, 1.19)
クラリスロマイシン	500mg(QD) 7~10日目、 18~21日目	400mg(QD) 1~10日目	21	1.50 (1.32, 1.71)	1.94 (1.75, 2.16)	0.38 (0.35, 0.43)
ジダノシン(ddI) (緩衝剤が処方されている錠剤) +サニルプジン(d4T)	ddI:200mg ×1回 d4T:40mg ×1回	400mg×1回 ddI及びd4Tとの同時投与	32 <sup>a</sup>	ddI:0.92 (0.84, 1.02)	ddI:0.98 (0.91, 1.05)	NA
		d4T:1.08 (0.96, 1.22)	d4T:1.00 (0.97, 1.03)	d4T:1.04 (0.94, 1.16)		
ジルチアゼム	180mg(QD) 7~11日目、 19~23日目	400mg(QD) 1~11日目	28	1.98 (1.78, 2.19)	2.25 (2.09, 2.16)	0.41 (0.37, 0.47)
エチニルエストロジオール・ノルエチステロン	Ortho-Novum <sup>TM</sup> 7/7/7(QD) 1~29日目	400mg(QD) 16~29日目	19	エチニルエストロジオール:1.15 (0.99, 1.32)	エチニルエストロジオール:1.48 (1.31, 1.68)	エチニルエストロジオール:1.91 (1.57, 2.33)
			ノルエチステロン:1.67 (1.42, 1.96)	ノルエチステロン:2.10 (1.68, 2.62)	ノルエチステロン:3.62 (2.57, 5.09)	
サキナビル(ソフトゼラチンカプセル) <sup>b</sup>	1200mg(QD) 1~13日目	400mg(QD) 7~13日目	7	4.39 (3.24, 5.95)	5.49 (4.04, 7.47)	6.86 (5.29, 8.91)
tenofovir <sup>c</sup>	300mg(QD)を食事中に投与、9~16日目、24~30日目	400mg(QD)を食事中に投与、2~16日目	33	1.14 (1.08, 1.20)	1.24 (1.21, 1.28)	1.22 (1.15, 1.30)
ラムピジン+ジドブジン	ラムピジン150mg+ジドブジン300mg(BID)、1~12日目	400mg(QD) 7~12日目	19	ラムピジン:1.04 (0.92, 1.16)	ラムピジン:1.03 (0.98, 1.08)	ラムピジン:1.12 (1.04, 1.21)
			ジドブジン:1.05 (0.88, 1.24)	ジドブジン:1.05 (0.96, 1.14)	ジドブジン:0.69 (0.57, 0.84)	
ラムピジン+ジドブジン	ラムピジン150mg+ジドブジン300mg(BID)、1~12日目	400mg(QD) 7~12日目	19	グルクロナイド:0.95 (0.88, 1.02)	グルクロナイド:1.00 (0.97, 1.03)	グルクロナイド:0.82 (0.62, 1.08)
			グルクロナイド:0.95 (0.88, 1.02)	グルクロナイド:1.00 (0.97, 1.03)	グルクロナイド:0.82 (0.62, 1.08)	

a: 被験者1例が本剤を服用せず

b: アタザナビルとサキナビル1200mgの併用投与(QD)で、サキナビルの1日曝露量は標準的な臨床用量・用法である1200mg(TID)と同程度の値を示したが、Cmaxはサキナビル(ソフトゼラチンカプセル)の単剤投与時(1200mg、TID)よりも約79%高い。

c: tenofovir disoproxil fumarate(国内未承認)

NA: データが得られていない

## 【臨床成績】

### 〈海外の臨床試験〉

AI424-034試験：未治療のHIV感染患者810例を対象として、本剤(400mg 1日1回)+ラミブジン(150mg)及びジドブジン(300mg)1日2回投与群(ATV群)とエファビレンツ(600mg 1日1回)+ラミブジン(150mg)及びジドブジン(300mg)の1日2回投与群(EFV群)に無作為に割り付けた多施設二重盲検比較試験が実施された。未治療のHIV感染患者805例の年齢中央値は34歳(範囲：18~73歳)、33%が白人、65%が男性であった。投与前の平均CD4リンパ球数は322cells/mm<sup>3</sup>(範囲：64~1424cells/mm<sup>3</sup>)、投与前の平均血漿中HIV-1 RNAレベルは4.8log<sub>10</sub>copies/mL(範囲：2.2~5.9log<sub>10</sub>copies/mL)であった。治療期間48週における成績を表4に示す。また、脂質パラメータの投与前値からの変化を表5に示す。

表4. 未治療のHIV感染患者を対象とした試験(AI424-034試験)における48週の結果

	ATV群 <sup>a</sup> (n=404)	EFV群 <sup>b</sup> (n=401)
HIV-1 RNA量が 400copies/mL <sup>c</sup> 未満 50copies/mL <sup>c</sup> 未満 に48週時点において抑制されていた患者 の割合	67% 31%	63% 36%
HIV-1 RNA量の投与前値からの平均変化 量(log <sub>10</sub> copies/mL) <sup>c</sup>	-2.67	-2.74
CD4リンパ球数の投与前値からの平均変化 量(cells/mm <sup>3</sup> )	176	160

a: アタザナビル400mg 1日1回, ラミブジン150mg, ジドブジン300mg 1日2回投与  
b: エファビレンツ600mg 1日1回, ラミブジン150mg, ジドブジン300mg 1日2回投与  
c: Roche Amplificor HIV-1 Monitor™バージョン1.0又は1.5使用

表5. 脂質の投与前値からの変化(AI424-034試験)

	ATV群 <sup>a</sup>			EFV群 <sup>b</sup>		
	投与前	48週	変化 <sup>c</sup>	投与前	48週	変化 <sup>c</sup>
	mg/dL (n=383 <sup>d</sup> )	mg/dL (n=283 <sup>d</sup> )	(n=272 <sup>d</sup> )	mg/dL (n=378 <sup>d</sup> )	mg/dL (n=264 <sup>d</sup> )	(n=253 <sup>d</sup> )
LDLコレステロール <sup>e</sup>	98	98	+1%	98	114	+18%
HDLコレステロール	39	43	+13%	38	46	+24%
総コレステロール	164	168	+2%	162	195	+21%
トリグリセライド <sup>f</sup>	138	124	-9%	129	168	+23%

a: アタザナビル400mg 1日1回, ラミブジン150mg, ジドブジン300mg 1日2回投与  
b: エファビレンツ600mg 1日1回, ラミブジン150mg, ジドブジン300mg 1日2回投与  
c: 投与前値と48週の間値を計測した患者の平均変化の平均  
d: LDLコレステロール値を計測した患者数  
e: 空腹時

AI424-043試験(中間成績)：過去に1回のHIVプロテアーゼ阻害薬を1剤含む抗HIV療法において効果の不十分だった患者300例を対象として、本剤(400mg 1日1回)+ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤投与群(ATV群)とロビナビル・リトナビル(400mg/100mg 1日2回)+ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤投与群(LPV/RTV群)に無作為に割り付けた多施設オープン比較試験が実施された。有効性評価症例229例の過去に行った抗HIV薬による治療期間の平均は、HIVプロテアーゼ阻害薬(Pis)140週、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTIs)180週、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NNRTIs)85週であった。年齢中央値は38歳(範囲：23~64歳)、41%が白人、81%が男性であった。投与前の平均CD4リンパ球数は318cells/mm<sup>3</sup>(範囲：18~1118cells/mm<sup>3</sup>)、投与前の平均血漿中HIV-1 RNAレベルは4.17log<sub>10</sub>copies/mL(範囲：2.60~5.87log<sub>10</sub>copies/mL)であった。治療期間24週における中間成績を表6に示す。ATV群はLPV/RTV群と比較して有意に低い抗ウイルス効果を示した。また、脂質パラメータの投与前値からの変化を表7に示す。

表6. 過去に1回のHIVプロテアーゼ阻害薬を1剤含む抗HIV療法において効果の不十分だった患者を対象とした試験(AI424-043試験)における24週の結果(中間成績)

	ATV群 <sup>a</sup> (n=114)	LPV/RTV群 <sup>b</sup> (n=115)
HIV-1 RNA量が 400copies/mL <sup>c</sup> 未満 50copies/mL <sup>c</sup> 未満 に24週時点において抑制されていた患者 の割合	55% 34%	78% 50%
HIV-1 RNA量の投与前値からの平均変化 量(log <sub>10</sub> copies/mL) <sup>c,d</sup>	-1.73	-2.16
CD4リンパ球数の投与前値からの平均変化 量(cells/mm <sup>3</sup> ) <sup>e</sup>	101	121

a: アタザナビル400mg 1日1回, ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤投与  
b: ロビナビル・リトナビル(400/100mg) 1日2回, ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬

## 2 剤投与

c: Roche Amplificor HIV-1 Monitor™バージョン1.5使用  
d: プロトコル上のCo-primary efficacy outcome measure: time-averaged difference = 0.31 投与前と24週の間HIV RNA量値を計測した患者における平均変化量(ATV群, n=95; LPV/RTV群, n=102)  
e: 投与前と24週の間CD4リンパ球数を計測した患者における平均変化量(ATV群, n=92; LPV/RTV群, n=100)

表7. 脂質の投与前値からの変化(AI424-043試験)

	ATV群 <sup>a</sup>			LPV/RTV群 <sup>b</sup>		
	投与前	24週	変化 <sup>c</sup>	投与前	24週	変化 <sup>c</sup>
	mg/dL (n=143 <sup>d</sup> )	mg/dL (n=123 <sup>d</sup> )	(n=123 <sup>d</sup> )	mg/dL (n=144 <sup>d</sup> )	mg/dL (n=107 <sup>d</sup> )	(n=106 <sup>d</sup> )
LDLコレステロール <sup>e,f</sup>	106	95	-6%	103	107	+5%
HDLコレステロール	39	41	+12%	37	45	+18%
総コレステロール	181	170	-2%	175	201	+17%
トリグリセライド <sup>f</sup>	192	193	-2%	192	262	+55%

a: アタザナビル400mg 1日1回, ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤投与  
b: ロビナビル・リトナビル(400/100mg) 1日2回, ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤投与  
c: 投与前値と24週の間値を計測した患者の平均変化の平均  
d: LDLコレステロール値を計測した患者数  
e: プロトコル上のCo-primary safety outcome measure  
f: 空腹時

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

アタザナビルはアザペプチド系のHIV-1プロテアーゼ阻害薬である。本剤はHIV-1に感染した細胞において、ウイルスに特異的なGag及びGag-Polポリタンパク質の切断を選択的に阻害し、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの産生を抑制する。

### 2. 抗ウイルス作用(*in vitro*試験)

末梢血単核球、マクロファージ、CEM-SS細胞及びMT-2細胞を宿主とした各種実験室的及び臨床的HIV-1分離株におけるアタザナビルの抗ウイルス活性は、ヒト血清非存在下で平均EC<sub>50</sub>(50%ウイルス増殖阻害濃度)2~5nMであった。アタザナビルを含む2剤併用試験の結果、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(デラビルジン、エファビレンツ及びネビラピリン)及びHIV-1プロテアーゼ阻害薬(アンブレナビル、インジナビル、ロビナビル、ネルフィナビル、リトナビル及びサキナビル)との併用の場合には、相加的な抗ウイルス作用が、また、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(アバカビル、ジダノシン、ラミブジン、サニルブジン、tenofovir(国内未承認)、ザルシタピン及びジドブジン)との併用の場合には相加的又は相加的から相乗的な抗ウイルス作用が、いずれも細胞毒性の増強なしに認められた。なお、HIV-2株への抗ウイルス作用は認められていない。

### 3. 薬剤耐性

*In vitro*試験：3種類のHIV-1ウイルス株にアタザナビルを5ヵ月間適用することにより、本剤に対する感受性が1/93~1/183に低下した耐性株が得られた。これらのアタザナビル耐性株では、N88S、I50L、I84V、A71V及びM46Iのアミノ酸置換が認められた。また、HIV-1プロテアーゼの切断部位にも置換が認められた。アタザナビルの耐性にI50L置換又はA71V及びI50L置換が関与していることが、種々の遺伝的背景を有する組替えウイルスにおいて確認された。I50Lのアミノ酸置換を有する組替えウイルスには増殖障害があり、また、他のHIV-1プロテアーゼ阻害薬(アンブレナビル、インジナビル、ロビナビル、ネルフィナビル、リトナビル及びサキナビル)に対する感受性の増大が認められた。

*In vivo*試験：アタザナビル治療によりウイルス学的耐性を生じた患者から、アタザナビル耐性分離株が得られている。アタザナビルの耐性発現には2つの異なる経路が確認されている。第一の経路は、独特なI50Lアミノ酸置換の出現が関与し、その結果、アタザナビルに特異的な耐性が生じ、また同時に、他のHIV-1プロテアーゼ阻害薬(アンブレナビル、インジナビル、ロビナビル、ネルフィナビル、リトナビル及びサキナビル)に対する感受性増大が生じる。この経路によるアタザナビルの耐性発現は、アタザナビル又はアタザナビルとリトナビルのboosted(ATV/r)治療を実施した前治療歴のない患者のすべて及び前治療歴のある患者の21%で認められた。一方、2番目の経路による耐性は、前治療歴のある患者のうち、アタザナビル又はATV/r治療により耐性化した患者の残りの79%、及び前治療歴のある患者にアタザナビル及びサキナビルを投与し、アタザナビルに耐性を生じたすべての患者で認められ、これらの患者からの分離株ではI50L置換の発現はなかった。代わりに、これらの分離株では、多種のHIV-1プロテアーゼ阻害薬に対する感受性低下と多種のHIV-1プロテアーゼ阻害薬の耐性に関連するアミノ酸置換が認められた。このアミノ酸置換はI84V、L90M、A71V/T、N88S/D及びM46Iであり、アタザナビルに耐性を示し、本剤に対する臨床効果を減弱させた。これらのことから、治療前の患者のHIV-1において、既にHIV-1プロテアーゼ阻害薬によるアミノ酸置換

が存在していた場合、アタザナビルに対する耐性はI50L置換の代わりに他のHIV-1プロテアーゼ阻害薬の耐性に関与するアミノ酸置換を介して発現すると考えられる。I50L経路を介した耐性の発現に関連する要因は、治療開始前のアタザナビル感受性、治療開始前にL90M置換がなく、14、46及び88番目のアミノ酸残基の置換が存在すること、及び初期治療のHIV-1プロテアーゼ阻害薬としてアタザナビルを含んだ治療が実施されていることであった。治療前におけるHIV-1ウイルスの遺伝子型解析及び/又は表現型解析は、アタザナビル治療開始前の本剤に対する感受性決定の一助となるであろう。

#### 4. 交差耐性

アタザナビル未治療患者から得られた551種類の臨床分離株パネルを用いて、アタザナビルの感受性を検討した。これらの分離株は、既存のHIV-1プロテアーゼ阻害薬の少なくとも1剤に対し耐性( $EC_{50}$ 値が標準株の2.5倍以上)を示した。全体的にアタザナビル感受性の低下には数箇のアミノ酸置換が必要であり、感受性低下の程度は軽度であった。また、既承認のHIV-1プロテアーゼ阻害薬の1又は2剤に耐性を有する分離株でも、本剤に対する感受性は保持されていた。アタザナビルは試験に用いたHIV-1プロテアーゼ阻害薬6剤と比較して特異な耐性様式を示したが、分離株が多種類のHIV-1プロテアーゼ阻害薬に対する交差耐性の程度を上昇させるにつれて、アタザナビルに対する感受性に明白な低下傾向が認められた。HIV-1プロテアーゼ阻害薬感受性及び耐性臨床分離株943株の遺伝子型解析により、101/V/F、20R/M/I、24I、33I/F/V、36I/L/V、46I/L、48V、54V/L、63P、71V/T/I、73C/S/T/A、82A/F/S/T、84V及び90Mアミノ酸残基の特異的な変化とアタザナビルに対する感受性低下の相関が確認された。1カ所又は複数のアミノ酸置換ではアタザナビルの耐性を予測できないが、最低5カ所の置換が存在した場合は、アタザナビルに対する感受性低下と強い相関があった。I50L及びI50Vの置換はそれぞれアタザナビル及びアンブレナビルに選択的な耐性をもたらすが、両薬剤は交差耐性を示さなかった。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

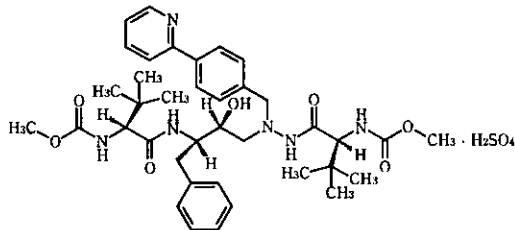
一般名：硫酸アタザナビル (Atazanavir Sulfate)

化学名：Dimethyl (3S, 8S, 9S, 12S)-9-benzyl-3, 12-di-*tert*-butyl-8-hydroxy-4, 11-dioxo-6-[4-(pyridin-2-yl)benzyl]-2, 5, 6, 10, 13-pentaazatetradecanedioate monosulfate

分子式： $C_{38}H_{52}N_6O_7 \cdot H_2SO_4$

分子量：802.93

構造式：



性状：硫酸アタザナビルは白色～微黄色の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水に溶けにくい。

分配係数(Po/w)：646(1-オクタノール/水)

### 【承認条件】

- 1) 国内における薬物動態試験については、試験終了後、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 2) 臨床試験については、定期的に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 3) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設的全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 5) 治療にあたっては、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

### 【包装】

レイアタツカプセル150mg：60カプセル(瓶入)

レイアタツカプセル200mg：60カプセル(瓶入)

### 【文献請求先】

プリストル・マイヤーズ株式会社 学術情報室

(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1

(TEL) 03-5323-8355

Ⓢ：登録商標



販売元 プリストル・マイヤーズ株式会社

輸入元 プリストル製薬有限会社  
東京都新宿区西新宿6-5-1

360671

承認番号	20900AMY00065000
薬価-収載	1997年4月
販売開始	1997年4月

HIV プロテアーゼ阻害剤

劇薬  
 指定医薬品

要指示医薬品：注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

# クリキシバン®カプセル

貯法：室温保存(本剤は吸湿性があるため、専用の容器にて保存し、常時乾燥剤を入れておくこと。)

使用期間：3年  
 使用期限：外箱に表示

CRIXIVAN® Capsules  
 インジナビルカプセル

<b>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</b>
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
※※(2)テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、ピモジド、 <u>酒石酸エリゴタミン・無水カフェイン及びメシル酸ジヒドロエルゴタミンを投与中の患者</u> 〔「相互作用」の項参照〕
(3)リファンピシンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
※※(4) <u>臭化水素酸エレド립タン及びアゼルニジピンを投与中の患者</u> 〔「相互作用」の項参照〕

※ **【組成・性状】**

販売名	クリキシバン®カプセル
剤形	硬カプセル剤
有効成分の名称	硫酸インジナビルエタノール付加物
含量：インジナビルとして	200mg ( <u>硫酸インジナビルエタノール付加物として250mg</u> )
添加物	ステアリン酸 Mg、乳糖、ラウリル硫酸 Na(カプセル本体)
外観色調	キャップ/ボディ：白色/白色
識別コード	CRIXIVAN™200mg
カプセル号数	1号

**【効能・効果】**

- 後天性免疫不全症候群 (エイズ)
- 治療前の CD4 リンパ球数 500/mm<sup>3</sup> 以下の症候性及び無症候性 HIV 感染症

**【用法・用量】**

通常、成人にはインジナビルとして1回800mgを8時間ごと、1日3回空腹時(食事の1時間以上前又は食後2時間以降)に経口投与する。単独投与、若しくはHIV逆転写酵素阻害剤との併用投与のいずれにおいても通常量を用いる。なお、患者の肝機能により減量を考慮する。  
 また、腎石症の発現を防止する目的で、治療中は通常の生活で摂取する水分に加え、さらに24時間に少なくとも1.5リットルの水分を補給すること。

**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

- (1)本剤は【用法・用量】の記載に従って服用すること。本剤の使用法を必要以上に変更、又は中止するとHIVの耐性化の促進や副作用が発現するおそれがある。〔「薬効薬理」の項参照〕
- ※※(2)ジダノシン(カプセル剤を除く)と併用する場合には、2時間以上の間隔を空けて空腹時(食事の1時間以上前又は食後2時間以降)に投与すること。〔「相互作用」の項参照〕

**【使用上の注意】**

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
- ※※(1)肝硬変による肝機能不全患者〔代謝能の低下により、高い血中濃度が持続するおそれがある。軽症から中等症(Child-Pugh診断)の肝機能不全患者には減量(1回600mgを1日3回)を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕〕

- (2)腎機能異常のある患者〔使用経験が少なく、安全性が確立されていない。健常人で20%程度の尿中排泄が認められていることから、排泄能の低下により、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
- (3)血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者〔本剤投与により、関節内出血をはじめとする出血事象の増加が血友病患者で報告されている。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与によって腎石症の徴候及び症状があらわれることがある。血尿(顕微鏡的血尿を含む)あるいは側腹部痛が認められた場合には、一時的(2~3日)な休業又は投薬の中止等の処置を考慮すること。休業後は600mg 1日3回に減量して投与を再開する。腎石症の発現を抑えるため、本剤を投与したすべての患者に対して、十分な水分補給を指導すること。〔【用法・用量】の項参照〕
- (2)本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
  - 1)本剤はHIV感染症の根治療法ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
  - 2)本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明である。
  - 3)本剤が性的接触又は血液汚染による他の人への感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。
  - 4)高カロリー、高脂肪、高タンパク食摂取後に本剤を投与すると、吸収が約80%減少するので、空腹時(食事の1時間以上前又は食後2時間以降)に水又は脱脂乳、ジュース、コーヒー、茶とともに投与すること。なお、軽食(例えば、バターなしのトースト、ジュース、脱脂乳と砂糖入りコーヒー、又は脱脂乳と砂糖入りコーンフレークのような低脂肪食)を服用の前後に摂取してもよい。
  - 5)腎石症の発現を防止する目的で、治療中は通常の生活で摂取する水分に加え、さらに24時間に少なくとも1.5リットルの水分を補給すること。
  - 6)本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、医師への相談なしで、本剤の服用を変更したり、中止しないこと。
- (3)無症候性の高ビリルビン血症があらわれることがあるが、主として、間接型ビリルビンの上昇であり、AST(GOT)、ALT(GPT)、アルカリフォスファターゼの上昇とほとんど無関係であり、本剤を減量することなく継続投与中に回復したとの報告がある。

3. 相互作用

※※本剤は肝代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) の阻害作用を有する。また、本剤は、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、CYP3A4 が本剤の酸化的代謝において主要な役割を担う唯一の P450 アイソザイムであることが示された。

※※【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
<p>テルフェナジン： トリルダン アステミゾール： ヒスマナール シサプリド： アセナリン、 リサモール トリアゾラム： ハルシオン等 ミダゾラム： ドルミカム アルプラゾラム： コンスタン、 ソラナックス等 ピモジド： オーラップ 酒石酸エルゴタミ ン・無水カフェイ ン： カフェルゴット メシル酸ジヒドロ エルゴタミン： ジヒデルゴット</p>	<p>これらの薬剤の代 謝が抑制され、重篤 な又は生命に危険 を及ぼすような事 象(不整脈や持続的 な鎮静)が起こる可 能性がある。</p>	<p>CYP3A4 に対する競 合による。</p>
<p>リファンピシン： アプテシン、 リファジン、 リマクタン等</p>	<p>本剤の代謝が促進 され、血中濃度が 1/10以下に低下す るとの報告がある。 リファンピシンの 投与を受けた患者 に本剤を投与する 場合には、少なくと も2週間の間隔を 置くことが望まし い。</p>	<p>リファンピシンが CYP3A4 を誘導する ことによる。</p>
<p>臭化水素酸エトレ ト リプタン： レルパックス アゼルニジピン： カルブロック</p>	<p>これらの薬剤の代 謝が阻害され血中 濃度が上昇するお それがある。</p>	<p>本剤の CYP3A4 阻害 作用により、これら の薬剤のクリアラ ンスが減少する。</p>

※※【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
<p>ジダノシン(カプセ ル剤を除く)</p>	<p>併用する場合には、 2時間以上の間隔を あけて空腹時(食事 の1時間以上前又は 食後2時間以降) に投与すること。</p>	<p>ジダノシンは酸に より速やかに分解 されることから、 pH を上げるために 緩衝剤が処方され ている。この緩衝剤 により、本剤の吸収 が抑制されるおそ れがある。</p>
<p>ケトコナゾール ミコナゾール デラビルジン</p>	<p>本剤の血中濃度が 上昇するおそれ がある。本剤とケト コナゾール 2 剤併用 の場合には、本剤の 減量(600mg、8 時 間毎)を考慮するこ と。【薬物動態】の 項参照</p>	<p>CYP3A4 に対する競 合による。</p>

<p>リファブチン</p>	<p>本剤の血中濃度が 低下し、リファブチ ンの血中濃度が上 昇するため、リファ ブチンの投与量の 半減を考慮するこ と。インジナビル (800mg、8 時間毎) とリファブチン 300mg 1 日 1 回又は 150mg 1 日 1 回との 併用投与について、 異なる 2 つの臨床 試験において評価 した。これらの試験 では、インジナビル の AUC の減少(イン ジナビル 800mg、8 時間毎の単剤投与 に比べ、それぞれ 34%及び 33%) 及 びリファブチンの AUC の増加(リファ ブチン 300mg、1 日 1 回単剤投与に比 べ、それぞれ 173% 及び 55%) が認め られた。</p>	<p>リファブチンが CYP3A4 を誘導する。</p>
<p>HIV プロテアーゼ 阻害剤： サキナビル リトナビル ネルフィナビル イトラコナゾール</p>	<p>本剤もしくはこれ らの薬剤の血中濃 度が上昇する。本剤 とイトラコナゾー ル 2 剤併用の場合 には本剤の減量 (600mg、8 時間毎) を考慮すること。 【薬物動態】の項 参照</p>	<p>CYP3A4 に対する競 合による。</p>
<p>デキサメタゾン フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン ネビラピン</p>	<p>本剤の血中濃度が 低下するおそれ がある。</p>	<p>これらの薬剤が CYP3A4 を誘導する ことにより、本剤の 代謝が促進される 可能性がある。</p>
<p>エファビレンツ</p>	<p>本剤の血中濃度が 低下するおそれ がある。本剤(800mg、 8 時間毎)をエファ ビレンツ(200mg 1 回/日)と併用した 場合、酵素誘導の結 果として、インジナ ビルの AUC と C<sub>max</sub> は、それぞれ約 31% と 16%まで減少し た。</p>	
<p>シルデナフィル</p>	<p>この薬剤の C<sub>max</sub>、 AUC が上昇するお それがある。</p>	<p>CYP3A4 に対する競 合による。</p>
<p>セイヨウトギリソウ (St. John's Wort、 セント・ジョーン ズ・ワート) 含有食 品</p>	<p>本剤の血中濃度が 低下し、抗ウイルス 作用の欠如及び本 剤又は他の HIV プ ロテアーゼ阻害剤 の耐性化がおこる おそれがあるので、 本剤投与時はセイ ヨウトギリソウ 含有食品を摂取し ないよう注意する こと。</p>	<p>セイヨウトギリ ソウにより誘導さ れた肝薬物代謝酵 素(CYP3A4)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。</p>

カルシウム拮抗剤： フェロジピン ジルチアゼム ベラパミル	カルシウム拮抗剤 の血中濃度が上昇 し、治療効果及び副 作用を増加又は延 長させることがあ る。	カルシウム拮抗剤 は本剤で阻害され るCYP3A4によって 代謝される。
--	---	---

#### 4. 副作用

##### 臨床試験（治験）

総症例 205 例中、副作用は 143 例（69.76%）に認められた。主なものは、腎石症 60 件（29.26%）、血清総ビリルビン上昇 50 件（24.39%）、血尿 50 件（24.39%）、嘔気 39 件（19.02%）、背部痛 34 件（16.59%）、出血傾向 18 件（8.78%）、血清間接ビリルビン上昇 14 件（6.83%）、嘔吐 14 件（6.83%）、AST（GOT）上昇 13 件（6.34%）であった。

##### 使用成績調査（第 2 年次迄の累計）

総症例 391 例中、副作用は 190 例（48.59%）に認められた。主なものは、嘔気 49 件（12.54%）、腎石症 36 件（9.21%）、血尿 29 件（7.42%）、血清総ビリルビン上昇 23 件（5.89%）、背部痛 19 件（4.86%）、嘔吐 17 件（4.35%）、出血傾向 12 件（3.07%）、味覚倒錯 12 件（3.07%）、下痢 12 件（3.07%）、貧血 11 件（2.82%）であった。

##### (1) 重大な副作用

次のような症状があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 腎石症（16.10%）：本剤の投与（単独及び併用）によって、血尿（顕微鏡的血尿を含む）あるいは側腹部痛を含む腎石症があらわれることがある。一般的に腎石症は水分の補給及び一時的（2～3 日）な休業で回復する。〔重要な基本的注意〕の項参照
- 出血傾向（5.03%）：本剤の投与により、関節内出血をはじめとする出血事象の増加が血友病患者で報告されているので、このような症状があらわれた場合には原疾患を考慮して、血液凝固因子の投与などの適切な処置を行うこと。
- 肝炎（頻度不明）、肝不全（1.51%）：重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 貧血（2.01%）、溶血性貧血（頻度不明）：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 腎不全（2.85%）、水腎症（頻度不明）、間質性腎炎（頻度不明）、腎盂腎炎（0.17%）
- アナフィラキシー様反応（頻度不明）
- 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）
- 血糖値の上昇（1.01%）、糖尿病（0.34%）：定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 肺炎（0.17%）：定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 狭心症、心筋梗塞等の冠動脈疾患（頻度不明）
- アンドーシス（頻度不明）

※※12) 白血球減少（頻度不明）

※※13) 脳梗塞、一過性脳虚血発作（いずれも頻度不明）：脳梗塞や一過性脳虚血発作等の虚血性脳血管障害があらわれることがある。

##### ※※(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	5%以上* 又は頻度不明	1%以上 5% 未満	1%未満
全身症状		発熱、倦怠感	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）、無力症/疲労感

消化器	嘔気*、嘔吐*	下痢、腹痛、食欲不振、口内炎、口渇	消化不良、胃酸逆流、鼓腸放屁、便秘、口内及び口周囲の感覚異常
肝臓	血清総ビリルビン上昇*、血清アマラーゼ上昇	血清間接ビリルビン上昇、血清直接ビリルビン上昇、AST（GOT）上昇、LDH 上昇、AI-P 上昇、ALT（GPT）上昇、総コレステロール上昇	血清トリグリセライド上昇、黄疸
腎臓	血尿*、尿沈渣上皮細胞増加、腎機能障害（BUN 上昇、血清クレアチニン上昇等）	尿中タンパク上昇	結晶尿、尿中白血球増加
血液			平均赤血球容積上昇、好中球減少、リンパ節症、血小板減少
精神神経系	不眠、末梢神経障害（四肢の疼痛・しびれ等）	頭痛、感覚異常	めまい
筋・骨格系	背部痛*		筋肉痛
皮膚	紅斑、爪障害	皮疹、乾燥肌、掻痒症	色素沈着異常、脱毛、脂漏、蕁麻疹、帯状ヘルペス、皮膚炎
その他	脱水、血管炎	味覚倒錯	視力異常、高尿酸血症、体重減少

##### 5. 高齢者への投与

高齢者における安全性及び有効性は確立していない。一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

##### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤を妊娠期間中に用いる場合には、治療上の有用性が胎児への危険性を上回ると判断される場合に限定すること。〔妊婦への投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験においてウサギ、イヌでは認められていないが、ラットにおいて胎児の過剰肋骨の発現頻度が対照群よりも増加したとの報告がある。〕

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

##### 7. 小児等への投与

小児等における安全性及び有効性は確立されていない。

##### 8. 過量投与

過量投与により消化器系（嘔気、嘔吐、下痢）、腎臓系（腎石症、側腹部痛、血尿）の症状が報告されている。本剤が腹膜又は血液透析によって除去可能か否かは不明である。

##### 9. 適用上の注意

(1) 本剤は吸湿性があるため、専用の容器にて保存し、常時乾燥剤を入れておくこと。なお、本剤に添付の容器（蓋に乾燥剤入り）は、必要に応じて小分けの際に使用すること。添付容器以外でも、本剤の保存に適した容器であれば小分けに使用して差し支えない。また、添付容器は本剤の小分け以外の用途に用いないこと。

(2) 本剤に添付の患者向け説明書は、必要に応じて使用すること。

## 【薬物動態】

(日本人における成績)<sup>1)</sup>

### 1. 血中濃度

健康成人男子に本剤の400～1,000mgを空腹時に単回投与した場合、本剤の血中濃度は、投与約0.8～1.3時間後にピークに達し、半減期は約1.5時間であった(各n=6)。又、800mg単回投与において、AUC(血中濃度曲線下面積)は30,489±8,320nmol/L・hr C<sub>max</sub>(最高血中濃度)は11,986±1,870nmol/L、投与後8時間の血中濃度は184±73nmol/Lであった(n=6)。一方、食事摂取後の800mg単回投与では、空腹時と比べC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ43%及び24%減少した(n=6)。

### 2. 排泄

健康成人男子に本剤の600～1,000mgを空腹時に単回投与した場合、投与後24時間までの平均尿回収率は21～23%であった(各n=6)。

(外国人における成績(参考))

### 1. 血中濃度

(1)本剤は、空腹時に速やかに吸収され、最高血中濃度への到達時間は投与0.8±0.3時間後であった(n=11)。健康者及びHIV-1感染症患者の両方に対して、200～1,000mgの用量範囲で投与したとき、用量比よりやや大きな血中薬物濃度の上昇が認められた。HIV-1感染症患者へ800mg、8時間ごとの用法・用量で15日間投与した場合の15日目において、AUCは27,813nmol/L・hr(n=16)、C<sub>max</sub>は11,144nmol/L(n=16)、投与後8時間のトラップ血中濃度は211nmol/L(n=16)であった。

経口吸収に及ぼす食事の影響：高カロリー、高脂肪、高タンパク食後に本剤を投与すると、空腹時投与と比較してAUCが約80%、C<sub>max</sub>が約85%低下(n=10)することが認められている。軽食(例えば、バターなしのトースト、ジュース、脱脂乳と砂糖入りコーヒー、又は脱脂乳と砂糖入りコンフレック)後に投与した場合、AUC及びC<sub>max</sub>の低下は2～8%であった。軽食時投与の6及び8時間後の血中濃度は、空腹時投与の場合と類似した値が得られた。

### ※※(2)肝硬変が原因の肝機能不全患者

軽度～中等度の肝機能不全、及び肝硬変の臨床的所見を有する患者では、インジナビルの代謝が低下することが証明されており、400mg単回投与後では平均AUCが約60%高くなった。平均消失半減期も約2.8時間に延長された。重篤な肝機能不全患者を対象とした試験は実施されていない。

### 2. 分布

本剤は81～16,300nmol/Lの濃度範囲において、ヒト血漿蛋白と約60%が結合する。

### 3. 代謝<sup>2)</sup>

健康人に対して、<sup>14</sup>C標識インジナビル400mgを経口投与した結果、総放射活性の83±1%(n=4)が糞便中に、19±3%(n=6)が尿中に回収された。本剤の未変化体由来する糞便中及び尿中放射活性は、それぞれ19.1%及び9.4%であった。7種類の代謝物が同定され、ひとつはグルクロン酸抱合体、他の6種は酸化的代謝物である。*in vitro*試験において、チトクロームP450 3A4(CYP3A4)が本剤の酸化的代謝に関与する主要な酵素であることが示された。更に、本剤の投与を受けたヒト血漿及び尿検体を用いた試験により、本剤の代謝物には、プロテアーゼ阻害活性がほとんどみられないことが示された。

### 4. 排泄

健康人及びHIV-1感染症患者に対して、200～1,000mgの用量範囲で投与したところ、本剤未変化体の尿中排泄率は20%未満であった。700mg及び1,000mg単回投与後の未変化体の平均尿中排泄量は、それぞれ10.4±4.9%(n=10)及び12.0±4.9%(n=10)であった。本剤は速やかに排泄され、その半減期は1.8±0.4時間(n=10)であった。800mg、8時間ごとの反復投与による薬剤の蓄積はみられなかった。

### ※※5. 他剤との併用

#### リファブチン

インジナビル(800mg、8時間毎)とリファブチン300mg 1日1回又は150mg 1日1回との併用投与について、異なる2つの臨床試験において評価した。これらの試験では、インジナビルのAUCの減少(インジナビル800mg、8時間毎の単回投与に比べ、それぞれ34%及び33%)及びリファブチンのAUCの増加(リファブチン300mg 1日1回単回投与に比べ、それぞれ173%及び55%)が認められた。

#### ケトコナゾール

単回投与試験において、ケトコナゾール400mgとインジナビル400mgを併用投与した結果、インジナビル400mg単回投与に比べ、インジナビルのAUCが68%±48%増加した。多回投与試験において、ケトコナゾール400mg 1日1回とインジナビル600mg、8時間毎の併用投与は、インジナビル800mg、8時間毎の単回投与時と同等のインジナビルのAUCを示した。

#### イトラコナゾール

イトラコナゾールカプセル200mg 1日2回とインジナビル600mg、8時間毎を飽食状態で併用投与した結果、インジナビル800mg、8時間毎の単回投与を1週間行った場合と同等のインジナビルのAUCを示した。

#### エファビレンツ

インジナビル(800mg、8時間毎)をエファビレンツ(200mg、1日1回)と併用した場合、酵素誘導の結果として、インジナビルのAUCとC<sub>max</sub>は、それぞれ約31%と16%まで減少した。

(注)本剤の承認された用量は1回800mg、8時間ごとである。

## 【臨床成績】

(国内臨床試験成績)

国内において第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験および拡大臨床試験を実施した。

### 1. 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験：

HIV-1感染患者41例を対象に、本剤(1回800mg、8時間ごと)単独投与、若しくはHIV逆転写酵素阻害剤(AZT：ジドブジン、ddI：ジダノシン、ddC：ザルシタピン)のうち1剤若しくは2剤との併用投与による、多施設臨床試験を実施した。

治療開始24週における解析データでは、血中HIV-RNA量が、検出限界(100copies/mL)未満に減少した患者の割合は、40.0%であった。CD4陽性細胞数の投与前値からの変動の平均値は、46.1cells/mm<sup>3</sup>の上昇であった。安全性調査では、41例中11例(26.8%)が腎石症の徴候を示し、そのため3例が投与を中止した。また、血友病患者の5例(12.2%)で出血がみられた。高ビリルビン血症は12例(29.3%)でみられたが、治療を継続した。

### 2. 拡大臨床試験：

HIV-1感染患者を対象に、本剤(1回800mg、8時間ごと)単独投与、若しくはHIV逆転写酵素阻害剤(AZT、ddI、ddC、3TC：ラミブジン)のうち1剤若しくは2剤との併用投与による拡大臨床試験を実施した。

安全性調査で、195例中45例(23.1%)が腎石症の徴候を示し、そのため9例が投与を中止した。また、血友病患者の12例(6.2%)で出血がみられ、2例が投与を中止した。高ビリルビン血症は45例でみられた。

(海外臨床試験成績(参考))

### 1. 試験 ACTG320<sup>3)</sup>

CD4陽性細胞数が200cells/mm<sup>3</sup>以下のHIV-1感染患者1,156例(平均年齢39歳)を対象に、病態進行または死亡に対する有効性を評価するため、多施設二重盲検比較試験を実施した。

本剤(1回800mg、8時間ごと)+AZT(1回200mg、8時間ごと)〔またはd4T：スタブジン(1回40mg、12時間ごと)〕+3TC(1回150mg、12時間ごと)の3剤併用投与群、AZT(またはd4T)+3TCの二つの併用投与群に無作為に割り付けた。

治療開始後中央値で38週間、最長で52週間の時点での解析では病態の進行または死亡に至った患者は、本剤+AZT(またはd4T)+3TCの3剤併用投与群で577例中33例(6%)、AZT(またはd4T)+3TCの併用投与群で579例中63例(11%)であった。

本剤+AZT(またはd4T)+3TCの3剤併用投与群では、AZT(またはd4T)+3TC併用投与群に比し病態の進行または死亡へのリスクが約50%低下した(p=0.001)。

血漿中HIV-RNA量の減少およびCD4陽性細胞数の上昇に及ぼす効果とともに、本剤+AZT(またはd4T)+3TCの3剤併用投与群はAZT(またはd4T)+3TC併用投与群を上回る成績であった。

### 2. 試験 028

抗レトロウイルス薬治療歴のないHIV-1感染患者996例(中央値33歳)を対象に、本剤(1回800mg、8時間ごと)+AZT(1回200mg、8時間ごと)投与群、AZT(1回200mg、8時間ごと)単独投与群、又は本剤(1回800mg、8時間ごと)単独投与群に無作為に割り付けた。多施設二重盲検比較試験が行われた。治療期間が中央値で56週間(最長97週間)の時点での成績では、病態の悪化または死亡に至った患者数は本剤+AZT投与群、AZT単独投与群、又は本剤単独投与群で、それぞれ20例(6%)、61例(18%)、26例(8%)であった。死亡に至った患者数はそれぞれ8例(2.4%)、11例(3.3%)、5例(1.5%)であった。

AZT単独投与群に比して、本剤+AZT投与群及び本剤単独投与群における病態の悪化または死亡への進行のリスクはそれぞれ70%、61%低下した(p<0.0001)。また本剤単独投与群と本剤+AZT併用投与群の2群間に有意差は認められなかった。

血中HIV-RNA量の減少及びCD4陽性細胞数の上昇に及ぼす効果は本剤+AZT投与群、本剤単独投与群、AZT単独投与群の順に高い成績であった。

### 3. 試験 035<sup>4,5)</sup>

AZT治療歴のあるHIV-1感染患者97例(平均年齢40歳、AZT治療期間の中央値29.7ヶ月)を対象とし、本剤(1回800mg、8時間ごと)+AZT(1回200mg、8時間ごと)+3TC(1回150mg、1日2回)投与群、AZT(1回200mg、8時間ごと)+3TC(1回150mg、1日2回)投与群、又は本剤(1回800mg、8時間ごと)単独投与群に無作為に割り付けた。多施設二重盲検比較試験が現在進行中である。治療開始前から24週間後の血漿中HIV-RNA量の減少に及ぼす効果を中央値と比較すると本剤+AZT+3TC併用投与群が、他の2群より高い成績であった。検出限界(500copies/mL)未満に減少した患者の割合は本剤+AZT+3TC併用投与群で90%(28例/31例)、AZT+3TC投与群で0%(0例/30例)、本剤単独投与群で43%(12例/28例)であった。100週間後では78%(25例/32例)の患者が検出限界未満を維持している。またCD4陽性細胞数の上昇は本剤+AZT+3TC併用投与群が、他の2群より高い成績であった。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>6)</sup>

本剤は、HIV-1及びHIV-2由来のプロテアーゼの活性を選択的に阻害する。本剤は、ヒト由来のアスパラギン酸プロテアーゼ(レニン、カテプシンD等)やヒトエラスターゼ、ヒト第Xa因子などのプロテアーゼ活性は阻害しない。本剤は、プロテアーゼ活性中心において、HIV前駆体ポリ蛋白質と競合してプロテアーゼ活性を阻害する。その結果、ウイルス粒子の成熟過程において、HIV前駆体ポリ蛋白質の切断が妨げられ、感染性を持つHIVの産生を抑制する。

## 2. 抗ウイルス作用 (in vitro)<sup>7)</sup>

HIV-1 (LAI, MN, RF) 株とヒトTリンパ球細胞 (MT-4) による感染系において、本剤は50~100nmol/Lの濃度で、ウイルス増殖を95%阻害 (無処理ウイルス感染の対照と比較) した。マクロファージ指向性ウイルス株 (SF162) を用いた初代培養ヒト単球/マクロファージにおいても、同様の本剤によるHIV-1感染の阻害が認められた。更に、ジドブジンあるいは非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する耐性HIVを含むHIV-1初代臨床分離株の感染させたマイトジェン活性化ヒト末梢血単核細胞の系において、本剤は25~100nmol/Lの濃度でウイルス増殖を95%阻害した。また、ヒトTリンパ球とHIV-1 (LAI) 株の感染系において、本剤は逆転写酵素阻害剤 (ジドブジン、ジダノシン等) との併用により、相乗的なHIV増殖抑制作用を示した。

## 3. 薬剤耐性<sup>8)</sup>

本剤が投与された患者において、本剤に対する感受性が低下したHIVが単離された。本剤に対する耐性HIVの発現は、HIVプロテアーゼのアミノ酸置換に基づくことが確認されている。耐性化に関与するアミノ酸置換の部位は、11箇所が認められており、これらのアミノ酸置換の数や組み合わせと耐性の発現、強度との間には相関性が認められている。また、通常用量 (2.400mg/日) 未満での低用量の投与では薬剤耐性が発現しやすい。

## 4. 交差耐性<sup>9), 10)</sup>

本剤とHIV逆転写酵素阻害剤の間には、交差耐性は認められていない。一方、本剤と他のHIVプロテアーゼ阻害剤の間には、概ね交差耐性が認められている。特にリトナビルとの間には強い交差耐性が認められている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：硫酸インジナビルエタノール付加物 (Indinavir sulfate ethanolate)  
(WHO proposed INN: Indinavir)

化学名：(+)-(αR, γS, 2S)-α-benzyl-2-(tert-butylcarbonyl)-γ-hydroxy-N-[(1S, 2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-4-(3-pyridylmethyl)piperazine-1-valeramide monosulfate monoethanolate

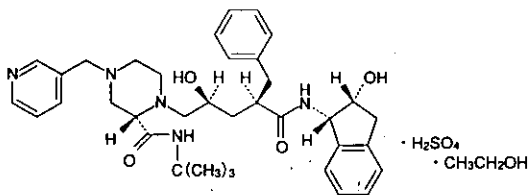
分子式：C<sub>36</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O

分子量：757.95

融点：約152°C (分解)

性状：白色の粉末で、水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

構造式：



## 【承認条件】

- (1) 実施中の臨床試験、あるいは市販後の使用において、重篤な有害事象が発生した際には速やかに報告を行うこと。
- (2) 実施中の臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的 (3ヶ月に1回程度を目的) に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- (3) 今後、再審査期間終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、臨床結果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- (4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- (5) 治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを取集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

## 【包装】

1カプセル200mg：1瓶360カプセル

(小分け調剤用容器4本及び患者向け説明書を添付)

## 【主要文献】

- 1) 矢島忠孝 他：臨床医薬, 13(4) : 875, 1997
- 2) Chiba, M. et al. : Drug Metab. Disposition, 24(3) : 307, 1996
- 3) Hammer, S. M. et al. : N. Engl. J. Med., 337(11) : 725, 1997
- 4) Gulick, R. M. et al. : N. Engl. J. Med., 337(11) : 734, 1997
- 5) Gulick, R. M. et al. : J. Am. Med. Assoc. 280(1) : 35, 1998
- 6) West, M. L. et al. : TIPS, 16 : 67, 1995
- 7) Vacca, J. P. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91 : 4096, 1994
- 8) Condra, J. H. et al. : Nature, 374(6) : 569, 1995
- 9) Gulnik, S. V. et al. : Biochemistry, 34 : 9282, 1995
- 10) Rose, R. E. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 : 1648, 1996

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

万有製薬株式会社 情報サービスセンター

〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2-2-3

医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961

保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962

<受付時間> 9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)



輸入発売元 萬有製薬株式会社

〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2-2-3, 電話 03(5203)8111

® Trademark of Merck & Co., Inc.  
Whitehouse Station, N. J., U. S. A.

AD0350-11



\*2003年2月改訂(第2版)下線部:今回追記  
2000年12月作成  
貯法:気密容器, 遮光・2~8℃(冷蔵庫)保存  
使用期限:ラベル, ケースに記載

日本標準商品分類番号

87625

抗ウイルス化学療法剤

創薬  
指定医薬品  
要指示医薬品\*

カレトラ®ソフトカプセル

〈ロビナビル・リトナビル配合剤〉

創薬  
指定医薬品  
要指示医薬品\*

カレトラ®リキッド

〈ロビナビル・リトナビル配合剤〉

承認番号:ソフトカプセル  
21200AMY00236000  
リキッド  
21200AMY00237000  
薬価収載:ソフトカプセル  
2000年12月  
リキッド  
2000年12月  
販売開始:ソフトカプセル  
2000年12月  
リキッド  
2000年12月  
国際誕生:2000年9月

注)注意-医師等の処方せん・指示  
により使用すること


®登録商標  
(アボット ラボラトリーズ所有)

## KALETRA® SOFT CAPSULES KALETRA® LIQUID

### ■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)次の薬剤を投与中の患者:酢酸フレカイニド, 塩酸プロパフェノン, ビモジド, アステミゾール, テルフェナジン, シサプリド, 酒石酸エルゴタミン, メシル酸ジヒドロエルゴタミン, ミダゾラム, トリアゾラム

### ■組成・性状\*

販売名	カレトラ・ソフトカプセル			
成分・含量	1カプセル中 ロビナビル133.3mg・リトナビル33.3mg			
添加物	プロピレングリコール, オレイン酸, ポリオキシシル35ヒマシ油, セラチン, 黄色5号, 酸化チタン			
色・剤形	橙色・長楕円の軟カプセル			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(g)	外形
	約21	約9	約1.55	
識別コード	□PK			

販売名	カレトラ・リキッド			
成分・含量	1 mL中 ロビナビル80mg・リトナビル20mg			
添加物	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, 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, アセスルファミカリウム, 無水クエン酸, dl-メントール, ベンジルアルコール, バニリン, 香料			
色・剤形	淡黄色~淡褐色の澄明な液体			
におい・味	ペパーミントのにおい, 味は清涼感があり, 甘く苦い			

### ■効能・効果

HIV感染症

### ■用法・用量

ソフトカプセル:

通常, 成人にはロビナビル・リトナビルとして1回400mg・100mg(3カプセル)を1日2回食後に経口投与する。

リキッド:

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

通常, 小児には, 体重7kg以上15kg未満で1kgあたり12mg・3mg, 15kg以上40kg以下で1kgあたり10mg・2.5mgを1日2

回食後に経口投与する。最大投与量は400mg・100mg(5 mL)1日2回投与とする。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1)本剤の吸収を高めるため, 食後に服用すること。
- 2)併用薬剤の用法・用量, 使用上の注意については, それらの薬剤の製品情報を参照すること。

### ■使用上の注意

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため, 高い血中濃度が持続するおそれがある。また, 肝機能障害を増悪させるおそれがある。]
- (2)血友病およ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。]

#### 2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の使用に際しては, 患者またはそれに代わる適切な者に, 次の事項についてよく説明し同意を得た後, 使用すること。
  - 1)本剤はHIV感染症の根本的治療薬ではないことから, 日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発生し続ける可能性があるため, 本剤投与開始後の身体状況の変化については, すべて担当医に報告すること。
  - 2)本剤の長期投与による影響については, 現在のところ不明であること。
  - 3)本剤による治療が, 性的接触または血液汚染等による他者へのHIV感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
  - 4)本剤投与開始後, 担当医の指示なしに用量を変更したり, 服用を中止したりしないこと。
  - 5)本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため, 服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること(「相互作用の項参照」)。また, 本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合, 事前に担当医に相談すること。
  - 6)本剤を含むHIV感染症治療薬の使用により体脂肪の再分布/蓄積があらわれる可能性があること。
  - 7)カレトラ・リキッドはエタノール42.4%を含有する。本

剤の成人1日用量(10mL)ではエタノール約4.3mL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(「相互作用」の項参照)。

- (2)本剤は、チトクロームP450(CYP3A)に対する競合的阻害作用により、種々の薬剤との相互作用が報告されている。経口抗凝血剤(ワルファリンカリウム等)、免疫抑制剤(シクロスポリン、タクロリムス水和物等)等治療域の狭い他の薬剤を併用する場合、併用薬剤の血中濃度のモニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与すること(「相互作用」の項および「薬物動態」の項参照)。
- (3)HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者において糖尿病の発症や悪化、もしくは高脂血症(コレステロール、トリグリセライドの上昇)が報告されているので、定期的な検査等を行うこと。
- (4)本剤の使用例で著しいトリグリセライド上昇を伴う肺炎が報告されている。血清リパーゼ、アミラーゼ、トリグリセライド等の定期的な検査を行うこと。
- (5)本剤は肝臓で代謝されるため、特に肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので定期的に肝機能検査値や薬物血中濃度測定等を行い、慎重に投与すること。また肝機能障害のない患者においても使用期間の長短を問わず定期的な肝機能検査値等の測定を行い、観察を十分に行うこと。
- (6)HIV感染症治療薬を服用した患者に体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部の脂肪減少、野牛肩、「クッシング様容貌」)があらわれたとの報告がある。
- (7)HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病の患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。

### 3. 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(「薬物動態」の項参照)。

#### (1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等(一般名[代表的販売名])	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
酢酸フレカイニド [タンボコール] 塩酸プロパフェノン [プロノン] ピモジド [オーラップ] アステミゾール [ヒスマナール] テルフェナジン [トリルダン] シサプリド [アセナリン等]	不整脈のような重篤なまた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。
酒石酸エルゴタミン [カフェルゴット] メシル酸ジヒドロエルゴタミン [ジヒデルゴット等]	末梢血管攣縮などの重篤なまた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] トリアゾラム [ハルシオン]	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	

#### (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
シルデナフィール	シルデナフィールの血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害や勃起持続等のシルデナフィール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 セリバスタチン	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*	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。高用量(200mg/日をこえる)投与は避けること。	
フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等のジヒドロピリジン骨格を有するCa拮抗剤	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
リファブチン(国内未発売)		
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	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。	
アミオダロン ペプリジル リドカイン キニジン	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。
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。併用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	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 フェニトイン 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。	
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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオール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経口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。	
ジスルフィラム、シアナミド、メトロニダゾール等のジスルフィラム様作用を有する薬剤	ジスルフィラムあるいはシアナミド-アルコール反応を起こすおそれがある。	カレトラ・リキッドはエタノール42.4%を含有するため。

※経口剤は国内未発売

#### < HIV感染症治療薬との相互作用 >

##### 1)ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サニルブジン ラミブジン	相互作用は認められていない。	
ジダノシン	本剤の吸収に影響を与えるおそれがある。ジダノシンは空腹時に服用することが望ましい。ジダノシンは本剤服用(食後投与)の1時間前または2時間後に服用するなど適宜投与間隔を空けること。	ジダノシン製剤に含まれるpH調整剤により胃内pHが上昇し、本剤の吸収に影響を与えるおそれがある。
ジドブジン アバカビル	これら薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。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。

##### 2)非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ネビラピン エファビレンツ	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。
デラビルジン	ロピナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	デラビルジンがCYP3Aによるロピナビルの代謝を競合的に阻害するため。

##### 3) HIVプロテアーゼ阻害薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンブレナビル インジナビル サキナビル ネルフィナビル	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	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。

#### 4. 副作用

海外で行われた第I/II相および第III相臨床試験(総症例612例)において認められた主な副作用は下痢、嘔気、無力症等であった。多くは軽度～中等度であった。

##### (1)重大な副作用

次のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。これら副作用との因果関係は確立されていない。

1)高血糖、糖尿病(頻度不明):高血糖、糖尿病およ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、糖尿病の悪化およ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または経口糖尿病薬の投与開始や用量調節が必要

となった。一部では糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれている。HIVプロテアーゼ阻害薬を中止した例の一部では、高血糖が持続した。]

- 2)肺炎(頻度不明):肺炎があらわれることがある。[嘔気、嘔吐、腹痛等の臨床症状や血清リパーゼ、アミラーゼ、トリグリセリド等の検査値異常があらわれた場合は肺炎を疑うこと。]
- 3)出血傾向(頻度不明):HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病の患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。このような症状があらわれた場合には血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 4)肝機能障害、肝炎(頻度不明):肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。

##### (2)その他の副作用

次の症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	2%以上	2%未満	頻度不明
全身症状	無力症、頭痛	疼痛、背部痛、胸痛、胸骨下痛、悪寒、嚢胞、浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫、発熱、インフルエンザ様症候群、倦怠感、ウイルス感染	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		深在性血栓性静脈炎、高血圧、心悸亢進、血栓性静脈炎、血管炎	
消化器	下痢、嘔気、腹痛、嘔吐、異常便、アミラーゼ上昇	消化管障害、消化不良、鼓腸、食欲不振、胆嚢炎、便秘、口内乾燥、嚥下障害、腸炎、おくび、食道炎、大便失禁、胃炎、胃腸炎、出血性大腸炎、食欲亢進、唾液腺炎、口内炎、潰瘍性口内炎	
肝臓	肝機能検査異常、ビリルビン値上昇		
血液	血小板減少	貧血、白血球減少症、リンパ節症、好中球減少	
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	リポジストロフィー、ビタミン欠乏、脱水、耐糖能低下、乳酸性アシドーシス、肥満、体重減少、血中尿酸上昇、無機リン低下	
内分泌系		クッシング症候群、甲状腺機能低下、女性型乳房	
筋骨格		筋肉痛、関節痛、関節症	
精神神経系		不眠、異夢、激越、健忘、不安、運動失調、錯乱、抑うつ、めまい、ジスキネジア、感情不安定、脳症、緊張亢進、リビドー減退、神経過敏、ニューロパシー、感覚異常、末梢神経炎、傾眠、思考異常、振戦	
皮膚		発疹、瘡瘍、脱毛、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、癬腫症、斑状丘疹性皮膚炎、爪疾患、瘙癢、良性皮膚腫毒、皮膚変色、発汗	

	2%以上	2%未満	頻度不明
呼吸器		気管支炎, 呼吸困難, 肺水腫, 副鼻腔炎	
感覚器		視力異常, 眼疾患, 中耳炎, 味覚倒錯, 耳鳴	
泌尿器		射精異常, 男性機能低下, 腎結石, 尿異常	

### 5. 高齢者への投与

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

### 6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ヒトにおいては、妊婦を対象とした適切かつ十分な比較試験が行われていない。動物実験(ラット)では、ロビナビルとリトナビル(2:1)を最大耐容量で投与し、推奨臨床用量で到達しうる濃度よりやや低い血中濃度に到達させたが、妊孕性への影響は認めなかった。]

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

(2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[米国疾病管理センター(CDC)は、HIV伝播を避けるため、HIV陽性の母親は授乳を避けるよう勧告している。ロビ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. 小児等への投与

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

### 8. 癌原性と変異原性

動物における長期癌原性試験は終了していない。しかし、*S. typhimurium* と *E. coli* を用いる復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いる試験、マウスを用いる小核試験およびヒトリンパ腫細胞を用いる染色体異常試験では、変異原性や染色体異常誘発能は認められなかった。

### 9. 過量投与

カレトラ・リキッドの過量投与では、急性アルコール中毒を起こす可能性がある。

本剤のヒトにおける急性過量投与の経験は少ない。過量投与時には副作用の発現に注意するとともに、患者のバイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察などの一般的な支持療法を行う。必要に応じて催吐や胃洗浄を行い、未吸収の薬剤を除去する。活性炭を未吸収薬剤の除去に使用しても良い。本剤の蛋白質結合率が高いため、透析による除去効果は低い。

### 10. 適用上の注意

(1)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。

(2)本剤の吸収に対する制酸剤の影響は検討されていない。

### 11. その他の注意

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

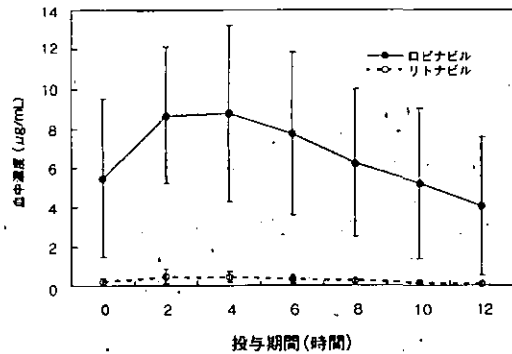
### ■薬物動態

<外国人による成績(参考)>

#### 1. 薬物動態

男性健康人およびHIV陽性患者に対しリトナビルの併用の有無によりロビナビルの薬物動態を検討したところ、健康人-患者間で差を認めなかった。ロビナビルは主にCYP3Aにより代謝される。リトナビルはCYP3Aにおけるロビナビルの代謝を競合的に阻害することでロビナビルの血中濃度を上昇させる。本剤400mg・100mg BIDを投与したHIV陽性患者におけるロビ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600mg BIDを投与した場合の血中濃度の7%未満であった。ロビナビルの *in vitro* EC<sub>50</sub>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、ロビナビルによるものである。

HIV陽性成人患者21名に対し、本剤400mg・100mgを1日2回、3~4週間にわたり投与した場合のロビナビルとリトナビルの定常状態血中濃度の平均値を下图に示す。



#### 食事が経口投与に及ぼす影響

脂肪含量が中等度の食事(500~682 kcal, 22.7~25.1%は脂肪由来)の後に本剤3カプセル(400mg・100mg)を単回投与した場合、ロビナビルのAUCが48%、C<sub>max</sub>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)の摂取後に本剤を投与すると、カプセル剤の場合はAUCは97%、C<sub>max</sub>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。

#### 2. 分布

定常期におけるロビナビルの血漿蛋白結合率は約98~99%である。ロビナビルは、 $\alpha$ -1-酸性糖蛋白質(AAG)とアルブミンに結合するが、親和性はAAGの方が高い。本剤400mg・100mgの投与後に認められる濃度範囲では、定常期におけるロビナビルの血漿蛋白結合率は一定であり、健康人とHIV陽性患者との間に差は認められていない。

#### 3. 代謝

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験で、ロビナビルは主に酸化代謝を受けることが示された。ロビ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によるロビナビルの代謝を阻害するためロビナビルの血中濃度が上昇する。健康人に<sup>14</sup>C標識ロビナビルを用いた本剤400mg・100mgを単回投与した場合、血中放射活性の89%が未変化体由来した。ロビナビルの酸化代謝物は、ヒトでは13種類以上認められている。4-oxo体および4-水酸化体のエピマー各2種が抗ウイルス活性をもつ代謝物であるが、その量は血中の総放射活性物量のごく一部である。リト

ロビナビルは代謝酵素を誘導して自らの代謝を誘導するため、ロビナビルの代謝も誘導すると考えられる。反復投与を開始するとロビナビルの血中濃度は徐々に低下し約10~14日後に安定する。

#### 4. 排泄

<sup>14</sup>C標識ロビナビル・リトナビルの400mg・100mgを単回投与した場合、10.4±2.3%が尿中へ、82.6±2.5%が糞中へ排泄された。また、未変化体約2.2%が尿中へ、19.8%が糞中へ排泄された。反復投与した場合は、投与したロビナビルの3%未満が未変化体として尿中に排泄された。投与間隔を12時間とした場合のロビナビルの有効半減期は平均5~6時間で、見かけの経口クリアランス(CL/F)は6~7 L/hrであった。

ヒトにおける主な薬物動態パラメータ(本剤 400mg・100mg BID)

パラメータ	平均値±SD	単位
C <sub>max</sub>	9.58±4.41	μg/mL
T <sub>max</sub>	3±2	hr
C <sub>min</sub>	3.83±3.44	μg/mL
AUC	160	μg・hr/mL
CL/F	6.4±4.4	L/hr
T <sub>1/2</sub>	5~6	hr
CLr(腎クリアランス)	0.1	L/hr
Fu(血漿遊離分画)	1~2	%

#### 5. 薬物相互作用

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で代謝される薬剤の代謝を競合的に阻害する。本剤はCYP2D6を阻害するが(*in vitro*)、CYP3Aほど強く阻害しない。本剤の臨床用量においてCYP2D6で代謝される薬剤と臨床的な相互作用を発現する可能性があるが、その程度は不明である。本剤は臨床用量で得られる濃度の範囲ではCYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、CYP2B6またはCYP1A2を阻害しない。本剤は自らの代謝を誘導し、CYPおよびグルクロン酸抱合で代謝される一部の併用薬剤の代謝も促進させることが明らかにされている(*in vivo*)。CYP3Aを誘導する薬剤は、ロビナビルのクリアランスを上昇させ、ロビナビルの血中濃度を低下させると考えられる。

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。

#### 併用薬がロビナビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量(mg)	本剤の用量(mg)	n	ロビナビル薬物動態の変化率(併用薬併用/非併用時)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
アンブレナビル	450BID, 5H 750BID, 5H	400・100 BID, 22H	12 10	0.89	0.85	0.81
アトルバスタチン	20QD, 4H	400・100 BID, 14H	12	0.90	0.90	0.92
エファビレンツ	600QHS, 9H	400・100 BID, 9H	11, 7*	0.97	0.81	0.61
ケトコナゾール	200単回	400・100 BID, 16H	12	0.89	0.87	0.75
ネビラピン	200QD, 14H 200BID, 6H	400・100 BID, 20H	5, 9*	0.95	0.99	1.02
	7 mg/kgもしくは 4 mg/kg QD, 2週 1週 <sup>2</sup>	300・75mg/m <sup>2</sup> BID, 3週	12, 15*	0.86	0.78	0.45
プラバスタチン	20QD, 4H	400・100 BID, 14H	12	0.98	0.95	0.88
リファブチン	150QD, 10H	400・100 BID, 20H	14	1.08	1.17	1.20
リファンピシン	600QD, 10H	400・100 BID, 20H	22	0.45	0.25	0.01
リトナビル <sup>1</sup>	100BID, 3-4週	400・100 BID, 3-4週	8, 21*	1.28	1.46	2.16

特に断りのない限りすべて健康人による試験である

1. アンブレナビル450mgおよび750mgを総合した影響
2. 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
3. HIV陽性患児(6ヵ月齢~12歳)の試験
4. HIV陽性成人患者の試験

\* 平行法による検討(n: 本剤+併用薬投与例, 本剤単独投与例)

#### 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)	本剤の用量(mg)	n	併用薬の薬物動態変化率(本剤併用/非併用時)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
アンブレナビル	450BID, 5H 750BID, 5H	400・100 BID, 22H	12 10	下記参照		
アトルバスタチン	20QD, 4H	400・100 BID, 14H	12	4.67	5.88	2.28
エファビレンツ	600QHS, 9H	400・100 BID, 9H	11, 12*	0.91	0.84	0.84
エナニルエストラジオール	35 μg QD, 21H	400・100 BID, 14H	12	0.59	0.58	0.42
インジナビル	600単回	400・100 BID, 10H	11	下記参照		
ケトコナゾール	200単回	400・100 BID, 16H	12	1.13	3.04	N/A
メタドン	5 単回	400・100 BID, 10H	11	0.55	0.47	N/A
ネビラピン	200QD, 14H 200BID, 6H	400・100 BID, 20H	5, 6*	1.05	1.08	1.15
ノルエチンドロン	1QD, 21H	400・100 BID, 14H	12	0.84	0.83	0.68
プラバスタチン	20QD, 4H	400・100 BID, 14H	12	1.26	1.33	N/A
リファブチン	150QD, 10H	400・100 BID, 20H	14	2.12	3.03	4.90
リファブチン 25-O-脱アセチル リファブチン <sup>1</sup>	300QD, 10H 150QD, 10H	400・100 BID, 10H	12	3.46	5.73	9.53
サキナビル	800単回	400・100 BID, 10H	11	下記参照		

特に断りのない限りすべて健康人による試験である

1. リファブチンの未変化体と25-O-脱アセチル体を合計し、用量について補正したもについて影響を求めた。

\* 平行法による検討(n: 本剤+併用薬投与例, 併用薬単独投与例)

N/A: データなし

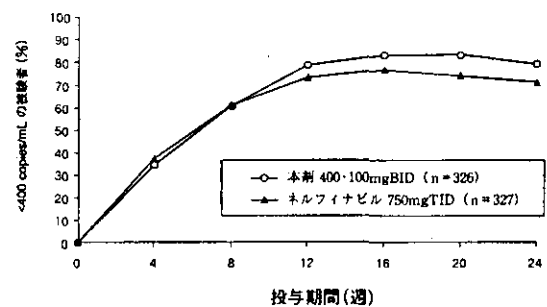
健康人を対象とした薬物動態試験においては、アンブレナビル750mg BIDと本剤400mg・100mg BIDの併用で、アンブレナビル1,200mg BID投与時と同様のAUCがみられ、C<sub>max</sub>の低下とC<sub>min</sub>の上昇がみられた。インジナビル600mg BIDと本剤400mg・100mg BIDの併用で、インジナビル800mg TID投与時と同様のAUCがみられ、C<sub>max</sub>の低下とC<sub>min</sub>の上昇がみられた。サキナビル800mg BIDと本剤400mg・100mgの併用でサキナビル1,200mg TID投与時と同様のAUCがみられ、C<sub>min</sub>の上昇がみられる可能性が示唆された。(C<sub>max</sub>に関する比較データなし) 臨床的な影響については不明である。

#### 臨床成績

##### <外国人による成績(参考)>

1. 試験M98-863: 抗HIV薬の使用経験のない成人のHIV感染症患者653例を対象として、本剤400mg・100mg BID、サニルブジンおよびラミブジンの併用群、もしくはネルフィナビル750mg TID、サニルブジンおよ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中である。患者は平均38歳(19~84歳)、57%は白人、80%は男性であった。開始時の平均CD4リンパ球数は259 cells/mm<sup>3</sup> (2~949 cells/mm<sup>3</sup>)で、平均血中HIV RNA量は4.9 log<sub>10</sub> copies/mL (2.6~6.8 log<sub>10</sub> copies/mL)であった。

第24週のHIV RNA量が400 copies/mL未満であった患者の比率は、カレトラ群79%、ネルフィナビル群71%であった(p=0.015)。HIV RNA量の経過は次図の通り。



HIV RNA量の分布と中止理由は次の通り。

結果	本剤	ネルフィナビル
	+d4T+3TC n=326	+d4T+3TC n=327
HIV RNA<400copies/mL	79%	71%
HIV RNA>400copies/mL	8%	16%
被験薬の有害事象による中止*	2%	2%
他剤の有害事象による中止*	2%	1%
その他**	10%	9%

\* 検査値異常を含む

\*\* 治癒不能例、コンプライアンス不良例、同意撤回、データ欠落

24週間投与後の血中HIV RNA量が50 copies/mL未満であった被験者の比率はカレトラ群65%、ネルフィナビル群60%であった。CD4リンパ球数は、開始時に比べ、カレトラ群で154 cells/mm<sup>3</sup>、ネルフィナビル群で150 cells/mm<sup>3</sup>増加した。

2. 試験M97-720：HIV感染症患者100例を対象として、本剤の各用量群(第I群：200mg・100mg BIDおよび400mg・100mg BID、第II群：400mg・100mg BIDおよび400mg・200mg BID)に割り付け、ラミブジン(150mg BID)とサニルブジン(40mg BID)を併用する多施設二重盲検試験を行った。48~72週が経過した時点で、患者はすべて本剤400mg・100mg BIDの一般臨床試験に移行した。患者の平均年齢は35歳(21~59歳)、70%は白人、96%が男性であった。開始時の平均CD4リンパ球数は338 cells/mm<sup>3</sup>(3~918 cells/mm<sup>3</sup>)、平均血中HIV RNA量は4.9 log<sub>10</sub> copies/mL(3.3~6.3 log<sub>10</sub> copies/mL)であった。72週間後、HIV RNA量が400(50)copies/mL未満であった患者は、80%(78%)であり、本剤400mg・100mg群に割り付けられた51名でCD4リンパ球数は平均して256 cells/mm<sup>3</sup>増加した。4例(4%)が有害事象または検査値異常のため脱落し、このうち1例(1%)は本剤の有害事象による中止例であった。

3. 試験M97-765：HIVプロテアーゼ阻害薬を1剤服用した経験があるが非スクレオンド系逆転写阻害薬(NNRTI)の使用経験のないHIV感染症患者70名を対象として、本剤の各用量群(400mg・100mg BID、400mg・200mg BID)に割り付け、ネビラピン(200mg BID)とNNRTI 2剤を併用する多施設二重盲検試験を実施した。患者は平均40歳(22~66歳)、73%が白人で90%が男性であった。試験開始時における平均CD4リンパ球数は372 cells/mm<sup>3</sup>(72~807 cells/mm<sup>3</sup>)、平均血中HIV RNA量は4.0 log<sub>10</sub> copies/mL(2.9~5.8 log<sub>10</sub> copies/mL)であった。72週後、HIV RNA量が400(50)copies/mL未満であった患者は、75%(58%)であり、本剤400mg・100mg群の36例ではCD4リンパ球数が平均して174 cells/mm<sup>3</sup>増加した。72週間の投与期間中、13例(19%)が脱落した。6例(9%)が有害事象または検査値異常によるもので、このうち3例(4%)は本剤の有害事象による中止例であった。

4. 試験M98-940：出生後3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、本剤230mg/m<sup>2</sup>・57.5mg/m<sup>2</sup> BIDおよび300mg/m<sup>2</sup>・75mg/m<sup>2</sup> BIDの2群にわけ、逆転写酵素阻害薬(未経験群はd4Tと3TCを併用し、経験群はネビラピンに加え2剤までのスクレオン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<sup>3</sup>で平均血中HIV RNA量は4.7 log<sub>10</sub> copies/mLであった。24週後、未経験群で82%、経験群で66%の患者でHIV RNA量が400 copies/mL未満に減少し、平均減少量は1.77 log<sub>10</sub> copies/mLであった。CD4リンパ球数は平均して332 cells/mm<sup>3</sup>増加した。用量、年齢に有意差はなかったが、HIVプロテアーゼ阻害薬未経験患者では有効率が高かった。1例がHIV感染症に関連した症状により脱落した。

## ■薬効薬理

### 1. 作用機序

本剤はロピナビルとリトナビルの配合剤である。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ウイルスの産生を抑制する。リトナビルは、CYP3Aによるロピナビルの代謝を競合的に阻害し、ロピナビルの血中濃度の上昇をもたらす。本剤の抗ウイルス活性は、ロピナビルによるものである([薬物動態]の項参照)。

本剤はHIVプロテアーゼに対する選択的親和性を有し、ヒトのアスパルテ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。

### 2. 抗ウイルス作用(in vitro)

HIV標準株による感染後早期のリンパ芽球細胞株およ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<sub>50</sub>は10-27nM(0.006-0.017 μg/mL)であり、6種類のHIV-1臨床分離株に対するロピナビルの平均EC<sub>50</sub>は4-11nM(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<sub>50</sub>は65-289nM(0.04-0.18 μg/mL)であり、7-11倍の効力低下がみられた。

### 3. 薬剤耐性

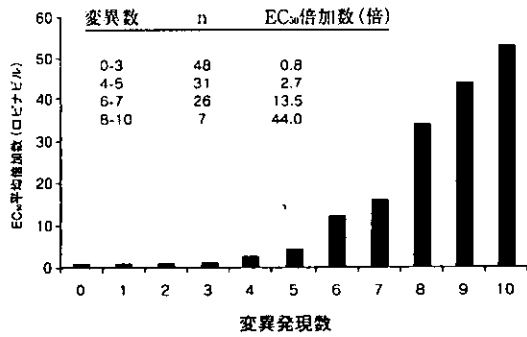
ロピナビルに対する感受性が低下したHIV-1変異株を分離し、ロピナビル単独、あるいは臨床投与時の血中濃度でのロピナビルとリトナビルの存在下にHIV-1のin vitro継代培養を行った。継代培養で分離された株の表現型と遺伝子型を検討したところ、リトナビルの存在はロピナビル耐性株の出現に影響を及ぼさないことが示唆された(in vitro)。

**交差耐性：**HIVプロテアーゼ阻害薬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HIVプロテアーゼ阻害薬使用歴のある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ブ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、アンブレナビルでは最大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。

本剤以外のHIVプロテアーゼ阻害薬で分離された耐性株のロピナビルに対する感受性低下と遺伝子型との関連：1種類以上のHIVプロテアーゼ阻害薬による治療を行ってもHIV RNA量が1,000 copies/mLを超えていた患者から得た臨床分離株112株に対するロピナビルのin vitro抗ウイルス活性を検討したところ、ロピナビルに対するin vitro感受性低下との関連がみられたHIVプロテアーゼ遺伝子変異は、L10F/I/R/V、K20M/R、L24I、M46I/L、F53L、I54L/T/V、L63P、A71I/L/T/V、V82A/F/T、I84VおよびL90Mであった。

これら変異の発現数とロピナビルEC<sub>50</sub>の中央値の関係を下図に示す。本剤に対する感受性に20倍を超える変動を示した16株はいずれも10、54、63および82または84番目に変異を認めた。加えて、アミノ酸の20、24、46、53、71および90番目のうち3箇所(中央値)に変異を認めた。

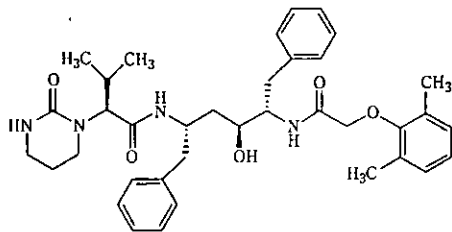


HIVプロテアーゼ阻害薬既使用例における抗ウイルス作用：ロピナビルに対する*in vitro*感受性低下の臨床的意義を検討するため、複数のHIVプロテアーゼ阻害薬による治療にもかかわらずHIV RNA量が1,000 copies/mLを超えた患者56名に対し本剤を投与し、ウイルスの遺伝子型と表現型を評価した。開始時に分離した56株に対するロピナビルのEC<sub>50</sub>は、野性株に対するEC<sub>50</sub>の0.5～96倍であった。24週間にわたり本剤、エファビレンツおよびスクレオシド系逆転写酵素阻害薬を投与した後、血中のHIV RNA量が400 copies/mL以下となった患者は、開始時ロピナビル感受性が10倍未満、10～20倍、20～40倍、および40倍超の患者群でそれぞれ93% (27/29)、78% (7/9)、67% (4/6) および50% (4/8)であった。さらにロピナビルに対する*in vitro*感受性低下と関連するHIVプロテアーゼの変異数が0～5、6～7、8～10の患者のうちそれぞれ96% (24/25)、76% (16/21) および33% (2/6) でウイルス学的効果を認めた。

本剤投与中の耐性ウイルスの選択：227名の抗HIV化学療法未経験者およびHIVプロテアーゼ阻害薬既使用例を対象にした第II相臨床試験では、12週間以上にわたり本剤を服用した後、ウイルス量が定量可能(>400 copies/mL)であった患者4名より分離株を得たところ、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。これら4種の開始時分離株に対するロピナビルのEC<sub>50</sub>の平均は、野性株におけるEC<sub>50</sub>の2.78倍(範囲：0.7～5.2倍)であり、これら開始時におけるすべての分離株では、HIVプロテアーゼ阻害薬に対して耐性をもたらす変異が4箇所以上に認められた。これら4例の患者に対し本剤を投与した場合、ロピナビルのEC<sub>50</sub>の平均は、野性株の55倍(範囲9.4～99倍)まで上昇し、アミノ酸配列の10, 24, 33, 46, 54, 63, 71および/または82番目のうち2～3箇所新たな変異がみられた。

### ■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ロピナビル (Lopinavir)

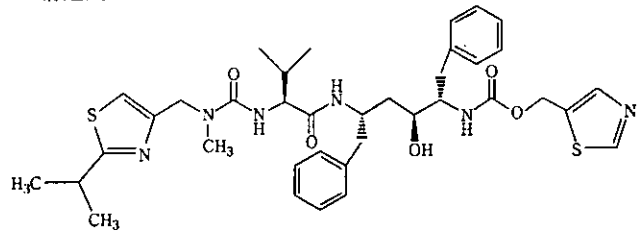
化学名：(-)-(2S)-N-[(1S, 3S, 4S)-1-benzyl-4-[2-(2, 6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-(2-oxotetrahydropyrimidin-1-yl)butyramide

分子式：C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

分子量：628.80

性状：白色～淡黄褐色の粉末または塊である。メタノール、エタノールに溶けやすく、イソプロパノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

構造式：



一般名：リトナビル (Ritonavir)

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

分子式：C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

分子量：720.96

性状：白色～淡黄褐色の結晶性の粉末である。メタノール、エタノールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

### ■承認条件

- 1) 国内における薬物動態試験については、プロトコルを遵守し、定期的に進捗状況を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、および解析結果を提出すること。
- 2) 本剤に配合されているリトナビルはCYP3A4との親和性が高く、他の医薬品と併用した場合、併用薬の体内動態に多大な影響を与える可能性が大きい。このため、医療機関に対し、本剤に他の医薬品を併用する場合には、併用薬の血中濃度測定を実施する等慎重を期す必要があることを含め、併用薬に関する情報が適切に提供され、注意喚起されるよう、可能な限り措置を行うこと。
- 3) 治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること、本剤は他の医薬品との併用には厳重な注意が必要であり、治療には併用されている医薬品の把握が不可欠であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。
- 4) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設の全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 5) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的な報告すること。併用薬剤の副作用と思われるものについても注意深く情報収集を行い、医療機関に適切に情報を提供すること。
- 6) 本剤のHIV以外のレトロウイルスに対する作用、HIVおよび他のレトロウイルスの本薬に対する耐性の獲得、および本剤と他の抗HIV薬との併用による耐性ウイルスの発現について情報収集を行い、適宜結果を報告すること。
- 7) 本剤の規格および試験方法等については、本邦の品質規格のあり方に沿って所要の再調整を行い、可及的速やかに承認事項一部変更承認申請を行うこと。

### ■包装

カレトラ・ソフトカプセル  
：180カプセル/瓶×1


カレトラ・リキッド  
：160mL/瓶×1


■主要文献


1) Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, et al. The use of plasma RNA as a study endpoint efficacy trials of antiretroviral drugs.: AIDS 1999; 13 (7): 797-804

■文献請求先

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室  
〒540-0001 大阪市中央区城見2-2-53  
TEL (06)6942-2065

輸入元  
 **アボット ジャパン株式会社**  
本社 東京都港区六本木1-9-9  
医薬品事業部本社 大阪市中央区城見2-2-53

販売元  
 **大日本製薬株式会社**  
大阪市中央区道修町2-6-8

提携  
 **アボット ラボラトリーズ**  
米国イリノイ州アボットパーク



\*\* 2004年 1月改訂 (第10版)  
\* 2003年 2月改訂

日本標準商品分類番号
87625

劇薬  
指定医薬品  
要指示医薬品<sup>※</sup>

HIVプロテアーゼ阻害剤  
**ビラセプト錠**  
Viracept Tab.  
(メシル酸ネルフィナビル)

承認番号	21000AMY00046000
薬価収載	1998年3月
販売開始	1998年3月

\*\*貯法: 室温保存  
(「取り扱い上の注意」の項参照)

\*\*使用期限: 3年  
(外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと)



- \*\*【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】
- (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者
  - (2) テルフェナジン, シサプリド, トリアゾラム, ミダゾラム, アルプラゾラム, ピモジド, パッカク誘導体, アミオダロン及び硫酸キニジンを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)
  - (3) リファンピンを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)
  - (4) 臭化水素酸エトトリプタンを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)

\*\*【組成・性状】

\*\*1. 組成  
ビラセプト錠は、1錠中にネルフィナビル250mg (メシル酸ネルフィナビルとして292.25mg) を含有するうすい青色のフィルムコーティング錠である。添加物としてクロスポビドン、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、青色2号、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、トリアセチン含有する。

\*\*2. 性状

外形			サイズ			識別コード
上	下	側面	長径mm	短径mm	厚さmm	
			約19.1	約6.4	約6.1	VIRACEPT 250mg

\*\*【効能・効果】

HIV感染症

\*\*【用法・用量】

通常、成人にはネルフィナビルとして1回1250mgを1日2回、または1回750mgを1日3回食後に経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

- <用法・用量に関連する使用上の注意>
- (1) 本剤の使用法を必要以上に変更又は中止すると副作用の発現やHIVの耐性化を促進するおそれがある。〔プロテアーゼ阻害剤に対するHIVの交差耐性については十分な検討がなされていないので、本剤の投与中止後に投与されるプロテアーゼ阻害剤の活性に対してどのように影響するかは不明である。〕
  - (2) ジダノシンは食前に投与されることとされているので、ジダノシンと本剤を併用する場合は、ジダノシンの投与と2時間以上の間隔を空けて投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 肝機能障害のある患者。〔代謝機能の低下により、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
  - (2) 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者。〔血友病患者において、本剤投与による加療中に、脳内出血、縦隔内出血の発現が報告されており、また、関節内出血、皮下出血等の出血事象の増加が報告されている。〕
2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
    - 1) 本剤はHIV感染症の根治療法でないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
    - 2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
    - 3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険を減少させることは明らかではない

注) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

- こと。
- 4) 本剤は必ず食後に服用すること。(空腹時に服用すると吸収が約50%減少する。)
  - 5) 本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、医師への相談なしで、本剤の服用を変更したり、中止しないこと。
  - (2) 最も頻度の高い副作用は下痢である。下痢の発現機序については本剤の腸管運動亢進作用が示唆されている。海外の二重盲検比較試験において下痢を発現した463症例のうち、195例 (42%) にロペラミドが投与されており、また、国内の臨床試験において、ロペラミドやタンニン酸製剤などの投与により、下痢が改善若しくは消失したとの報告がある。なお、下痢発現例と非発現例において、血中濃度に有意な差は認められておらず、本剤の有効性には影響は認められていない。
  - (3) 国内での臨床試験 (38例) において、発疹が6例 (15.8%) 及び斑丘疹が3例 (7.9%) 発現している。これらの発現日は本剤の投与を開始してから、平均10日後 (7~13日後及び9~10日後) である。本剤に起因すると考えられる発疹及び斑丘疹が発現した場合には、本剤の投与を中止し、他の適切な療法を行うこと。なお、やむを得ず本剤の投与を再開する場合には、発疹、斑丘疹が軽快したことを確認のうえ、慎重に投与すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2C19で代謝され、また、CYP3A4の阻害作用を持つ。

\*\* (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
** テルフェナジン (国内未発売) シサプリド (アセナリン, リサモール) トリアゾラム (ハルシオン等) ミダゾラム (ドルミカム) アルプラゾラム (コンスタン, ソラナックス等) ピモジド (オーラップ) パッカク誘導体 アミオダロン (アンカロン) 硫酸キニジン	本剤のチトクロームP450 (CYP3A4) に対する競合により、これら薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (QT延長、Torsade de Pointes等の不整脈や持続的な鎮静) が起こる可能性がある。
リファンピシン (アプテシン, リファジン, リマクタン等)	本剤の血中濃度が20~30%に低下する。リファンピシンの投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおくことが望ましい。
臭化水素酸エトトリプタン (レルパックス)	エトトリプタンの血中濃度が上昇する可能性がある。

\*\* (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
インゾナビル サキナビル	本剤及びインゾナビル又はサキナビルの血中濃度が上昇する。両剤の併用による安全性及び有効性は確立していない。
リトナビル	本剤の血中濃度が上昇する。両剤の併用投与による安全性及び有効性は確立していない。
アンブレナビル	本剤の血中濃度が上昇し、アンブレナビルの血中濃度が変動する。両剤の併用による安全性及び有効性は確立していない。

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序・危険因子
デラビルジン	本剤の血中濃度が約2倍に上昇し、デラビルジンの血中濃度が約30%低下する。
** リファブチン (国内未発売)	本剤の血中濃度が低下し、リファブチンの血中濃度が上昇するため、リファブチンの投与量を半量以下に減量する。
エチニルエストラジオール又はノルエチンドロン (国内未発売) を含む経口避妊薬	エチニルエストラジオールとノルエチンドロンの血中濃度が低下するため、本剤投与中は他の避妊法の追加又は変更を行う。
フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン	本剤の血中濃度を低下させるおそれがあり、これら薬剤の血中濃度が変動する可能性がある。
シルデナフィル	シルデナフィルの血中濃度が上昇する可能性がある。
シンバスタチン	シンバスタチンのAUCが約6倍に上昇するとの報告があり、横紋筋融解症、ミオパシー等の副作用が発現するおそれがあることから、本剤とシンバスタチンとの併用は避けることが望ましい。
アトルバスタチン	アトルバスタチンのAUCが約1.7倍に上昇するとの報告がある。
タクロリムス シクロスポリン	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の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
アジスロマイシン	アジスロマイシンの血中濃度が約2倍に上昇するとの報告がある。

\*\*4. 副作用

海外での臨床試験において、1177例中965例 (82%) に副作用が認められ、主なものは、下痢、嘔気、腹部膨満感、後天性リポジストロフィー、頭痛、脱力感、腹痛、発疹等であった。

また、国内での臨床試験において、総症例38例中20例 (53%) に副作用が認められ、主なものは、下痢、嘔気、発疹、悪寒感、腹痛であった。

(承認時及び用法・用量に係る一変承認時の集計)

\*\* (1) 重大な副作用

\*\* 1) 糖尿病、血糖値の上昇 (頻度不明) : 本剤の投与により、糖尿病、糖尿病の悪化及び血糖値の上昇が報告されており、その中には重篤な症例やケトアシドーシスを伴う症例も報告されているので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

\*\* 2) 出血傾向 (頻度不明) : 血友病患者において、本剤の投与による加療中に、脳内出血、硬膜内出血の発現が報告されており、また、関節内出血、皮下出血等の出血事象の増加が報告されているので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。また必要に応じて、血液凝固因子の投与などの処置を行うこと。

\*\* (2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。(下表の頻度は海外及び国内の臨床試験より算出した。)

頻度	2%以上	2%未満	頻度不明
** 全身	後天性リポジストロフィー (体脂肪の再分布/蓄積: 腹部、体幹部の脂肪増加、末梢部の脂肪減少、野牛角) (9.3%)、頭痛 (8.1%)、脱力感 (7.2%)	悪液質、疼痛、体重減少、体重増加、倦怠感、発熱、背部痛、胸部痛、悪寒、疲労感	
** 循環器		血管拡張、浮腫、頻脈、末梢性浮腫、動悸	
** 消化器	下痢 (66.8%)、嘔気 (13.3%)、腹部膨満感 (10.9%)、腹痛 (6.8%)、嘔吐 (4.0%)、酸嘔 (3.7%)、消化不良 (2.5%)、食欲不振 (2.4%)	おくび、胃炎、嚥下障害、便秘、口渇、口内炎、直腸の異常、食欲亢進、便異常、舌の異常、排便障害、口内炎違和感	肺炎
** 血液、リンパ系		白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、貧血	
** 代謝、栄養系		高脂血症、高尿酸血症、高コレステロール血症	高トリグリセリド血症

頻度	2%以上	2%未満	頻度不明
** 肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、CK (CPK) 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇、Al-p 上昇、肝機能障害	
筋骨格系		筋肉痛、関節痛、下肢の痙攣	
** 精神神経系	眩暈 (2.9%)	抑うつ、傾眠、不眠、情緒不安、不安、異常思考、睡眠異常、健忘症、混乱、多動	
** 呼吸器		咽頭炎、呼吸困難	
** 皮膚	発疹 (4.9%)、悪痒感 (2.3%)	斑丘疹、発汗、皮膚乾燥、皮膚の異常、毛包炎、痤瘡、蕁麻疹	
感覚器	感覚異常 (3.5%)	味覚異常、視覚異常、眼の異常、嗅覚異常、味覚喪失	
泌尿器		尿の異常、頻尿、血尿、排尿障害	
生殖器		月経異常、インポテンス	

\*注) 市販後調査、自発報告等にて報告された副作用

5. 高齢者への投与

高齢者における安全性及び有効性は確立していない。一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 本剤服用中は授乳を中止させること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少なくない)。

8. 過量投与

本剤の過剰量をごく短時間に服用した症例の報告は殆どない。本剤の特別な解毒法はない。過剰に投与した場合、吸収されていない薬剤は嘔吐、胃洗浄又は活性炭で除去する。本剤はタンパク結合率が高いため、血中からの除去法として透析は不適切である。

\*\*9. その他の注意

(1) ラットを用いた癌原性試験 (2年間) において、甲状腺ろ胞上皮の増殖性病変 (過形成、腺腫、腺癌) が、300mg/kg 投与の雄及び1,000mg/kg 投与の雌雄で発現したとの報告がある。

(2) 本剤投与中に、本剤の添加物に由来する青色の残渣が、便中に観察されることがある。

【薬物動態】

〈日本人における成績〉

\*\*1. 血中濃度・排泄<sup>2)</sup>

健康成人男子に本剤250, 500, 750, 1000mg (各々6名) を食後単回投与した場合、未変化体の血漿中濃度は投与約3~5時間後に最高濃度に達し、消失半減期は約2~5時間であった。(下表)

投与量 (mg)	例数	Tmax (h)	Cmax (µg/mL)	T1/2 (h)	AUC (µgh/mL)
250	6	3.3±0.8	0.59±0.15	2.1±0.1	3.10±1.17
500	6	3.5±0.5	1.91±0.64	3.4±0.9	16.30±6.44
750	6	4.7±1.0	4.86±0.71	4.8±0.9	47.91±10.75
1000	6	4.5±1.2	6.66±2.33	4.1±0.8	65.53±24.82

平均値±S.D.

また、投与後24時間までの未変化体の平均尿中排泄率はいずれの投与量においても0.2%以下であった。

一方、健康成人男子 (6名) に本剤750mgを1日3回7日間食後経口投与した場合、未変化体のトラフ値 (毎朝第1回目投与直前の血漿中濃度) は初日投与後から4日目まで減少したが、それ以降はほぼ定常状態となった。なお、定常状態における平均のトラフ値は約3 µg/mLであった。

また、未変化体の累積尿中排泄率は単回投与時と同様に微量であり、投与後48時間までに総投与量の0.26%が排泄された。

\*\*2. 食事の影響<sup>2)</sup>

健康成人男子に本剤500mgを空腹時単回投与した場合のCmax及びAUCは、食後単回投与時と比べそれぞれ51%、41%に減少した。

また、未変化体の平均尿中排泄量も食後投与時の約1/2に減少した。

〈外国人における成績（参考）〉

\*\*\*1. 血中濃度

HIV陽性患者を対象に、本剤1250mg 1日2回又は750mg 1日3回を反復投与した場合の、投与28日目の薬物動態パラメータを下表に示した。

用法・用量	例数	AUC <sub>24</sub> <sup>注1)</sup> (μg・h/mL)	Cmax (μg/mL)	Ctrough1 <sup>注2)</sup> (μg/mL)	Ctrough2 <sup>注3)</sup> (μg/mL)
1250mg 1日2回投与	10	52.8±15.7	4.0±0.8	2.2±1.3	0.7±0.4
750mg 1日3回投与	11	43.6±17.8	3.0±1.6	1.4±0.6	1.0±0.5

注1) 定常状態における24時間AUC値 平均値±S.D.

注2) 朝の投与前のトラフ値

注3) 朝の投与12時間後(1250mg 1日2回投与)又は8時間後(750mg 1日3回投与)のトラフ値

2. タンパク結合率・血球移行率 (in vitro)

本剤はin vitro試験において、1.0~2.15 μg/mLの濃度範囲で98.7~99.3%がヒト血清タンパクと結合し、そのタンパクは主にアルブミン、α1-酸性糖タンパクであった。また、本剤の血球移行率は4.3 μg/mLの添加濃度で12.5%であった。

\*\*\*3. 代謝

健康成人男子に<sup>14</sup>C標識メシル酸ネルフィナビルを単回経口投与し、糞中及び血漿中の代謝物を検索した結果、糞中では、ネルフィナビルは主にt-ブチル基の水酸化、デカヒドロイソキノリン環上の水酸化、ベンゾイル環上の水酸化(カテコールの生成)、カテコールのメチル化等の代謝物が検出された。血漿中の主要代謝物はt-ブチル基の水酸化物であり、抗ウイルス活性 (in vitro) は未変化体と同程度であった。

in vitroの試験において、本剤は肝ミクロソームにより酸化的な代謝反応を受け、その代謝はチトクロームP450 (CYP) 3A4の阻害剤で最も大きく阻害された。

4. 排泄

健康成人男子(4名)に750mgの<sup>14</sup>C標識メシル酸ネルフィナビルを単回経口投与した場合、投与後120時間までに投与した放射能の78.2%が糞便中に、1.6%が尿中にそれぞれ排泄された。

\*\*\*5. 薬物相互作用

ヒトチトクロームP450アイソザイム (CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2及びCYP2E1) に対するネルフィナビルの阻害活性をin vitro試験により検討した結果、ネルフィナビルが治療的薬効域において、CYP3A4を阻害した。

抗HIV剤を含む主な薬剤との併用による血中濃度 (AUC, Cmax) への影響を以下に示す。

ネルフィナビルが併用薬の血中濃度 (AUC, Cmax) に及ぼす影響

併用薬名	ネルフィナビル投与量	例数	併用薬血中濃度の変化量	
			AUC	Cmax
ラミブジン 150mg単回投与	750mg 8時間 毎1日3回投与× 7-10日	11	↑9%	↑34%
サニルブジン 30-40mg1日2回 投与×56日	750mg 1日3回 投与×56日	8	変化なし	変化なし
ジドブジン 200mg単回投与	750mg 8時間 毎1日3回投与× 7-10日	11	↓34%	↓31%
インジナビル 800mg単回投与	750mg 8時間 毎1日3回投与× 7日	6	↑43%	変化なし
リトナビル 500mg単回投与	750mg 8時間 毎5回	10	変化なし	変化なし
サキナビル (数カプセル) 1200mg単回投 与	750mg 1日3回 投与×4日	14	↑416%	↑179%
エチニルエスト ラジオール 35μg1日1回投 与×15日	750mg 8時間 毎1日3回投与× 7日	12	↓49%	↓30%
ノルエチンドロン 0.4mg1日1回投 与×15日	750mg 8時間 毎1日3回投与× 7日	12	↓20%	変化なし
*** リファブチン 150mg1日1回 投与×8日	750mg 8時間 毎1日3回投与× 7-8日	12	↑83% <sup>型</sup>	↑19% <sup>型</sup>

↑増加 ↓減少

併用薬名	ネルフィナビル投与量	例数	併用薬血中濃度の変化量	
			AUC	Cmax
リファブチン 300mg1日1回投 与×8日	750mg 8時間 毎1日3回投与× 7-8日	10	↑200%	↑145%
シンバスタチン 20mg1日1回投 与×28日	1250mg 12時 間毎1日2回投与 ×14日	16	↑504%	↑517%
アトルバスタチン 10mg1日1回投 与×28日	1250mg 12時 間毎1日2回投与 ×14日	15	↑74%	↑122%
* アジスロマイシン 1200mg単回投 与	750mg 8時間 毎1日3回投与× 11日	12	↑108%	↑107%

↑増加 ↓減少

\*\*\*注) リファブチン300mg 1日1回投与×7日 単独投与に対する変化量

併用薬名	ネルフィナビル投与量	例数	併用薬がネルフィナビルの血中濃度 (AUC, Cmax) に及ぼす影響	
			AUC	Cmax
ジダノシン 200mg単回投与	750mg 単回投 与	10	変化なし	変化なし
ジドブジン 200mg単回投与 +ラミブジン 150mg単回投与	750mg 8時間 毎1日3回投与 ×7-10日	11	変化なし	変化なし
インジナビル 800mg8時間毎 1日3回投与×7日	750mg 単回投 与	6	↑79%	↑30%
リトナビル 500mg12時間毎 3回	750mg 単回投 与	10	↑156%	↑44%
*** サキナビル (数カプセル) 1200mg1日3回 投与×4日	750mg 単回投 与	14	↑18%	変化なし
ケトコナゾール 400mg1日1回 投与×7日	500mg 8時間 毎1日3回投与× 5-6日	12	↑33%	↑23%
*** リファブチン 150mg1日1回 投与×8日	750mg 8時間 毎1日3回投与× 7-8日	11	↓23%	↓18%
	1250mg 12時 間毎1日2回投与 ×7-8日	11	変化なし	変化なし
リファブチン 300mg1日1回 投与×8日	750mg 8時間 毎1日3回投与× 7-8日	10	↓32%	↓24%
リファンピシン 600mg1日1回 投与×7日	750mg 8時間 毎1日3回投与× 5-6日	12	↓82%	↓74%
* アジスロマイシン 1200mg単回投 与	750mg 8時間 毎1日3回投与× 11日	12	↓16%	↓10%

↑増加 ↓減少

\*\*\*【臨床成績】

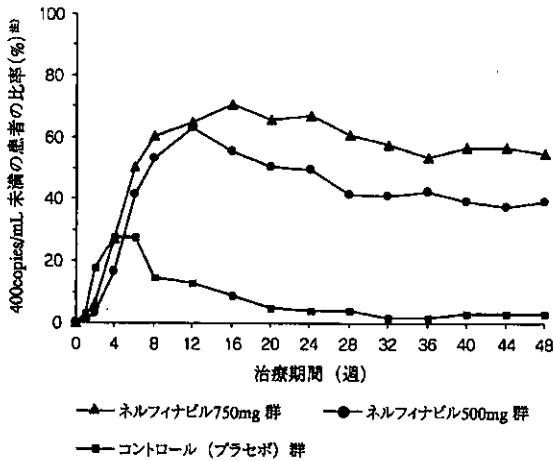
\*\*\*〈日本人における成績〉

日本人のHIV感染症患者38例に対して、ネルフィナビルとして1回750mgを1日3回、ジドブジンを含む逆転写酵素阻害剤と24週間併用投与を行った。その結果、免疫学的評価の主要項目であるCD4リンパ球数は、投与開始後24週目において基準値より75cells/mm<sup>3</sup>の上昇を示した。また、ウイルス学的評価の主要項目である血漿中HIV RNA量は、検出限界(100copies/mL)以下となった症例のHIV RNA量を50copies/mLと仮定したとき、投与開始後2週目以降基準値からの持続的な低下を示し、投与開始後4週目において平均-1.41log<sub>10</sub>copies/mLと最大の低下を示した。また、投与開始後12週目および24週目においてそれぞれ平均-1.11log<sub>10</sub>copies/mLおよび-1.26log<sub>10</sub>copies/mLの低下を示し、これらの値にはそれぞれ統計学的な有意差 (p<0.0001およびp=0.0004) が認められた。血漿中HIV RNA量が検出限界以下となった症例の割合は、投与開始後12週目で19.4%、24週目で28.6%を示した。

〈外国人における成績〉 (参考)

\*\*1. 511試験

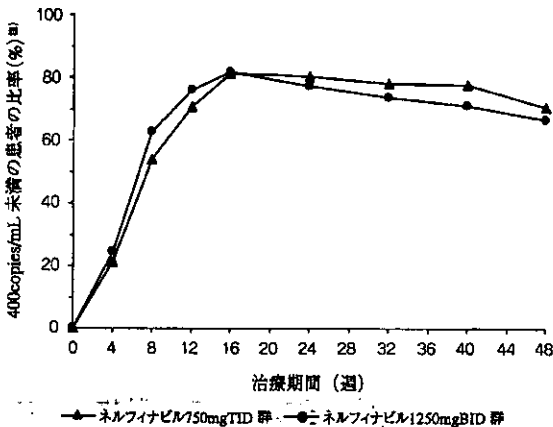
抗レトロウイルス剤による治療経験のない297例のHIV感染症患者を対象に、ジドブジン (200mg, 1日3回投与) 及びラミブジン (150mg, 1日2回投与) を基礎治療薬として本剤の500mg (500mg群), 750mg (750mg群) 及びプラセボ (コントロール群) を1日3回48週間投与する二重盲検比較試験により検討した。  
患者の年齢の中間値は35歳 (21~63歳); 78%が白人, 89%が男性であり, 開始時の平均CD4リンパ球数は288 cells/mm<sup>3</sup>, 平均血漿中HIV RNA量は5.21log<sub>10</sub>copies/mLであった。投与後48週目のCD4リンパ球数の平均増加量は, 198cells/mm<sup>3</sup> (750mg群), 192cells/mm<sup>3</sup> (500mg群), 127cells/mm<sup>3</sup> (コントロール群) であった。  
また, 投与48週後までの血漿中HIV RNA量が400copies/mL未満であった患者の比率<sup>2)</sup>の推移を図に示した。



注) 理由がかわらず試験を中止した患者および効果不十分の理由で薬剤を変更した患者については, それ以降の期間の血漿中HIV RNA量を400copies/mL以上とみなした

\*\*2. 542試験

核酸系逆転写酵素阻害剤の使用経験が6ヶ月以下で, かつHIVプロテアーゼ阻害剤の使用経験のないHIV感染症患者を対象に, サニルブジン (30~40mg, 1日2回投与) 及びラミブジン (150mg, 1日2回投与) を基礎治療薬として本剤750mgを1日3回 (TID群: 210例), 又は1250mgを1日2回 (BID群: 344例) 投与する無作為化オープン試験を実施した。  
患者の平均年齢はTID群で37歳, BID群で36歳, TID群の91%が白人で82%が男性, BID群の91%が白人で85%が男性であった。開始時の平均CD4リンパ球数はTID群, BID群で各々304cells/mm<sup>3</sup>, 292cells/mm<sup>3</sup>, 平均血漿中HIV RNA量はTID群, BID群で各々5.1log<sub>10</sub>copies/mL, 5.0log<sub>10</sub>copies/mLであった。投与後48週目のCD4リンパ球数の平均増加量は, 192cells/mm<sup>3</sup> (TID群), 212 cells/mm<sup>3</sup> (BID群) であり有意差はなかった。  
また, 投与48週後までの血漿中HIV RNA量が400copies/mL未満であった患者の比率<sup>2)</sup>の推移を図に示した。



注) 理由がかわらず試験を中止した患者および効果不十分の理由で薬剤を変更した患者については, それ以降の期間の血漿中HIV RNA量を400copies/mL以上とみなした

\*\*3. 薬物血中濃度と有効性・副作用発現の関連について  
本剤を単剤で投与した503試験の65例において, 各症例の朝の投薬前の平均トラフ値と抗HIV活性を比較検討した結果, 投与開始後4週間血漿中HIV RNA量が2.0log<sub>10</sub>copies/mL以上低下した症例, 1.0~2.0log<sub>10</sub>copies/mL低下した症例, 一過性に1.0log<sub>10</sub>copies/mL以上低下したが4週以内に再上昇した症例及び低下が1.0log<sub>10</sub>copies/mL未満であった症例の4群に分けた場合の平均未変化体トラフ値は, 各々2.10±1.10µg/mL (n=25), 1.86±0.74µg/mL (n=27), 1.37±0.95µg/mL (n=9) 及び0.93±0.30µg/mL (n=4) であり, 本剤の有効性は血中濃度依存的であることが推察された。また, ジドブジン及びラミブジンとの併用試験(511試験)においても, 本剤の有効性が血中濃度依存的であることが認められている。  
一方, 同じ503試験において, 本剤の主たる副作用である下痢, 皮疹及び嘔気・嘔吐が発現した症例と発現しなかった症例における朝の投薬前の平均未変化体トラフ値を比較検討した結果, 下痢発現例及び非発現例で各々1.86±0.96µg/mL (n=43) 及び1.75±0.97µg/mL (n=22), 皮疹発現例及び非発現例で各々1.81µg/mL (n=2) 及び1.83±0.97µg/mL (n=63), 嘔気・嘔吐発現例及び非発現例で各々2.08±1.20µg/mL (n=4) 及び1.81±0.94µg/mL (n=61) といずれも平均未変化体トラフ値に有意差は認められず, 有害事象の発現は本剤のトラフ値に依存していないと推察された。

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は, HIV-1由来のプロテアーゼの活性を選択的に阻害する。本剤は, ヒト由来のアスパラギン酸プロテアーゼ (レニン, ペプシン, ガストリン, カテパシン等) に対する阻害活性はほとんどなく, HIVプロテアーゼに対して高い酵素特異性を示す。本剤は, プロテアーゼの活性中心において, HIV前駆体ポリタンパク質と競合してプロテアーゼ活性を阻害し, その結果, ウイルス粒子の成熟過程において, HIV前駆体ポリタンパク質の切断が妨げられ, 感染性を持つHIVの産生を抑制する。

\*\*2. 抗ウイルス作用 (in vitro) <sup>2)</sup>

HIV-1 (RF及びIII B) 株とヒトTリンパ球系細胞 (CEM-SS及びMT-2) 株による急性感染系において, 本剤は31及び43nmol/Lの濃度で, ウイルス増殖を50%阻害 (無処置ウイルス感染の対照と比較) した。HIV-2 (ROD) 株とヒトTリンパ球系細胞株の系においても, 本剤はウイルス増殖を9nmol/Lで50%阻害した。単球指向性ウイルス株 (Ba-L) を用いた試験では, 培養ヒト単球/マクロファージにおいても, 同様に本剤によるHIV-1感染の阻害が認められた。更に, ジドブジンあるいは非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する耐性HIVを含むHIV臨床分離株で感染させたヒトTリンパ球系細胞 (MT-2) 株の系において, 本剤は30~60nmol/Lでウイルス増殖を50%阻害した。また, ヒトTリンパ球系細胞株とHIV-1 (RF) 株の感染系において, 本剤は逆転写酵素阻害剤 (ジドブジン, ラミブジン等) との併用により, 相乗的あるいは相加的なHIV増殖抑制作用を示した。

\*\*3. 薬剤耐性<sup>3)</sup>

本剤が投与された患者において, 本剤に対する感受性が低下したHIVが単離された。本剤に対する耐性HIVの発現は, HIVプロテアーゼのアミノ酸置換に基づくことが確認されており, プロテアーゼ領域の30番目のアミノ酸の変異が最も頻度が高く, 本剤に対する耐性化に最も重要であることが判っている。また, その他さらに数か所に変異がおこる場合があることも確認されている。なお, 30番目のアミノ酸に変異を有する耐性ウイルスの発現頻度は, 逆転写酵素阻害剤であるジドブジンとラミブジンを併用した場合に着しく抑制されることが認められている。

\*\*4. 交差耐性<sup>3)</sup>

本剤に対する感受性が低下した30番目のアミノ酸変異をもつ耐性ウイルスは, 他のプロテアーゼ阻害剤に対する感受性を維持していることが確認されている。また, 他のプロテアーゼ阻害剤に対する耐性を発現した患者から分離したウイルスのうち, その61% (14/23株) は本剤に対する感受性を維持していることが確認されているが, 遺伝子変異との関係については十分な検討はなされていない。本剤とHIV逆転写酵素阻害剤との間の交差耐性については, 薬剤の作用点が異なること, 及びジドブジン抵抗性HIV株やピリシノン系の非核酸系逆転写酵素阻害剤抵抗性HIV株に対して本剤の抗ウイルス作用の減弱が認められないことから, 発現する可能性は低いと推定されている。