

\*\*2018年10月改訂（第10版）  
\*2017年5月改訂

日本標準商品分類番号

87625

貯法：気密容器、遮光・20～25℃保存  
使用期限：ラベル、ケースに記載

抗ウイルス化学療法剤

劇薬  
処方箋医薬品<sup>注</sup>

**ノービア<sup>®</sup> 内用液8%**

〈リトナビル液剤〉

承認番号：22100AMX01335000  
薬価収載：2009年9月  
販売開始：1998年12月  
国際誕生：1996年3月  
再審査結果：2011年12月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

**Norvir<sup>®</sup>****■禁忌(次の患者には投与しないこと)**

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

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

**■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、B型肝炎、C型肝炎、トランスアミナーゼの上昇を合併している患者では肝機能障害を増悪させるおそれがある。〕
- (2)血友病及び著しい出血傾向を有する患者〔本剤投与による治療中の血友病患者において、突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。〕
- (3)器質的心疾患及び心伝導障害（房室ブロック等）のある患者、PR間隔を延長させる薬剤（ベラパミル塩酸塩、アタザナビル硫酸塩等）を使用中の患者〔本剤は軽度の無症候性PR間隔の延長が認められている〔薬物動態〕の項参照。〕

**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感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
  - 2)本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
  - 3)本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
  - 4)本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
  - 5)本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること〔相互作用〕の項参照。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
  - 6)本剤はエタノール43%を含有する。本剤の1日用量（15mL）ではエタノール約6.5mL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。経口血液凝固阻止薬（ワルファリンカリウム等）、免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス水和物等）等治療域の狭い他の薬剤を併用する場合、併用薬剤の血中濃度のモニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与すること〔相互作用〕の項及び〔薬物動態〕の項参照。
- (3)AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、CK(CPK)、尿酸、コレステロール、トリグリセリド等の上昇があらわれることがあるため、定期的に生化学的検査を行うなど観察を十分にすること。

**■組成・性状**

販売名	ノービア内用液8%
成分・含量 (1mL中)	リトナビル・80mg
添加物	プロピレングリコール、サッカリンナトリウム水和物、無水クエン酸、エタノール、ポリオキシシル35ヒマシ油、ペパーミントオイル、黄色5号、香料
色・剤形	橙色澄明な液剤

**■効能・効果**

HIV感染症

**■用法・用量**

通常、成人にはリトナビルとして1回600mg(本剤7.5mL)を1日2回食後に経口投与する。ただし、投与初日は1回300mgを1日2回、2日目、3日目は1回400mgを1日2回、4日目は1回500mgを1日2回、5日目以降は1回600mgを1日2回食後に経口投与する。

投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

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

投与日	1日投与量	1日投与回数	1日投与量
投与初日	300mg(本剤 3.75mL)	2回	600mg
2日目、3日目	400mg(本剤 5.0mL)	2回	800mg
4日目	500mg(本剤 6.25mL)	2回	1,000mg
5日目以降	600mg(本剤 7.5mL)	2回	1,200mg

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

- (4)動物実験(ラット)で、網膜障害が認められているので、**定期的に眼科検査を行う**など観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと(「その他の注意」の項参照)。
- (5)抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (6)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。

### 3. 相互作用 \*\*、\*

本剤は肝チトクロームP450(CYP3A)と強い親和性を示し、他の薬剤(特にCYP3Aで代謝される薬剤)の代謝を競合的に阻害し、血中濃度を上昇させる可能性が高い。さらに、本剤の連用により肝チトクロームP450の各種アイソザイムを誘導する可能性もある。本剤は主に肝チトクロームP450(CYP3A)で代謝されるが、他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤投与による治療中に新たに他剤を併用したりする場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど、用量に留意して慎重に投与すること(「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
キニジン硫酸塩水和物[硫酸キニジン] ペプリジル塩酸塩水和物[ペプリコール] フレカイニド酢酸塩[タンボコール等] プロパフェノン塩酸塩[プロノン等] アミオダロン塩酸塩[アンカロン等] ピモジド[オーラップ] ピロキシカム[フェルデン等] アンピロキシカム[フルカム等] エルゴタミン酒石酸塩[クリアミン] ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩[エルゴメトリン] メチルエルゴメトリンマレイン酸塩[パルタン等] エレトリアタン臭化水素酸塩[レルパックス] バルデナフィル塩酸塩水和物[レビトラ] シルденаフィルクエン酸塩[レバチオ] タダラフィル[アドシルカ] アゼルニジピン[カルブロック等] リファブチン[ミコブチン] プロナサンセリン[ロナセン] リパーロキサパン[イグザレルト]	不整脈、血液障害、血管攣縮等、これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがあるので併用しないこと。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
ジアゼパム[セルシン等] クロラゼパ酸二カリウム[メンドン] エスタゾラム[ユーロジン等] フルラゼパム塩酸塩[ダルメート] トリアゾラム[ハルシオン等] ミダゾラム[ドルミカム等]	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので併用しないこと。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの催眠鎮静薬及び抗不安薬の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

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
リオシグアト[アデムバス]	ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤のチトクロームP450阻害作用及びトランスポーター(P-gp, BCRP)阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある。
ポリコナゾール[アイフェンド等]	ポリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるので併用しないこと。	本剤のチトクロームP450の誘導作用によるものと考えられている。

#### (2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩 リドカイン塩酸塩 リドカイン エリスロマイシン カルバマゼピン イトラコナゾール ケトコナゾール ミコナゾール キニーネ カルシウム拮抗薬(アムロジピンベシル酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、フェロジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベラパミル塩酸塩、ニルバジピン等) タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 プロモクリプチンメシル酸塩 シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物 クラリスロマイシン シクロスポリン タクロリムス水和物 エベロリムス デキサメタゾン シルденаフィルクエン酸塩[バイアグラ] タダラフィル[シアリス、ザルティア] ゲフィチニブ ダサチニブ ニロチニブ イリノテカン塩酸塩水和物 ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬(ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等) アルブラゾラム サルメテロールキシナホ酸塩 ボセンタン水和物 コルヒチン テラプレビル クエチアピン fumarate 酸塩 シメプレビルナトリウム	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、十分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずること。腎機能又は肝機能障害のある患者においては、コルヒチンと本剤を併用しないこと。	本剤がCYP3Aにおけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	本剤がCYP3Aにおけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
イブルチニブ	イブルチニブ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、イブルチニブ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。	
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えるおそれがある。頻回なINRのモニタリングを行うことが望ましい。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。
テオフィリン エチニルエストラジオール エストラジオール安息香酸エステル	これら薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。これら薬剤の増量が必要となる場合がある。	本剤がこれら薬剤の肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている。
リファンピシン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	リファンピシンがCYP3Aを誘導するためと考えられている。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素(チトクロームP450)が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
フルコナゾール ホスフルコナゾール キヌプリスチン・ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これら薬剤がCYP3Aにおける本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
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。	本剤がエタノール43%を含有するため。
タバコ	喫煙により本剤のAUCが減少するおそれがある。	機序不明
ジドブジン	本剤との併用によりジドブジンのC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ減少するとの報告がある。	本剤がグルクロン酸抱合を促進するためと考えられている。
ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ネビラピン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	ネビラピンがCYP3Aを誘導するためと考えられている。
エファビレンツ	本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性がある。高頻度検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。	機序不明
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が有意に増加したとの報告がある。ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	本剤のP-gp阻害作用によるものと考えられている。
ロペラミド塩酸塩	ロペラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。	
アフアチニブマレイン酸塩	アフアチニブの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。本剤はアフアチニブと同時にアフアチニブ投与後に投与すること。	
ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のBCRP阻害作用が関与している可能性がある。
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、めまい、低血圧、失神を起こす可能性がある。本剤と併用する場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてトラゾドンの減量等を考慮すること。	本剤がCYP3Aにおけるトラゾドンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
エトラピリン	エトラピリンの血中濃度が低下したとの報告がある。本剤600mg 1日2回との併用は推奨されない。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によるものと考えられている。
サキナビルメシル酸塩	サキナビルのC <sub>max</sub> が20倍以上、AUCが50倍以上上昇するとの報告がある。	本剤がCYP3Aによるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
インジナビル硫酸塩エタノール付加物	インジナビルの血中濃度が上昇するとの報告がある。腎・尿路結石の副作用が発現しやすくなるおそれがある。適切な水分補給と患者のモニタリングを行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの血中濃度が上昇するとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕	
その他のHIVプロテアーゼ阻害薬(アタザナビル硫酸塩等)	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
マラビロク	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある。	

#### 4. 副作用

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

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

##### (1)重大な副作用

次のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。( )内は使用成績調査における発現率をあらわす。

- 1) **錯乱、痙攣発作**(痙攣：0.1%)：錯乱、痙攣発作があらわれることがある。
- 2) **脱水**(頻度不明)：下痢等に伴い、脱水、電解質異常があらわれることがある。
- 3) **高血糖**(0.2%)、**糖尿病**(0.8%)：高血糖、糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがある。
- 4) **肝炎**(0.1%)、**肝不全**(0.1%)：肝炎、肝不全があらわれることがある。
- 5) **過敏症**(頻度不明)：アナフィラキシー、蕁麻疹、皮疹、気管支痙攣、血管性浮腫を含む過敏症状があらわれることがある。
- 6) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)**、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがある。
- 7) **出血傾向**(15.5%)：本剤投与による治療中に、突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が血友病患者で報告されているので、このような症状があらわれた場合には原疾患を考慮して、血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと。

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

	2%以上	2%未満	頻度不明
<b>消化器</b>	悪心 (47.5%) 下痢 (44.9%) 嘔吐 (23.6%) 腹痛 (11.6%) 消化不良 (9.4%) 食欲不振 (8.9%) 鼓腸 (4.3%) 口渇 (2.9%) げっぷ (2.2%) 潰瘍性口内炎(2.0%)	便秘 食道炎 嚥下障害 膝炎	アミラーゼ上昇
<b>精神神経系</b>	異常感覚 (21.5%) 頭痛 (15.5%) めまい (9.3%) 傾眠 (5.1%) 不眠 (4.3%) 不安 (2.7%)	神経過敏 倦怠感 抑うつ 思考異常 末梢神経障害 異夢 失神 振戦 性欲減退 インポテンス	
<b>感覚器</b>	口周囲感覚異常 (26.6%) 味覚倒錯 (11.4%) 知覚過敏 (5.1%)	ぶどう膜炎 視覚異常 眼痛 嗅覚錯誤 耳鳴	網膜炎

	2%以上	2%未満	頻度不明
<b>全身症状</b>	無力症 (22.3%) 発熱 (4.8%) 疼痛 (4.7%) 多汗 (3.4%) 体重減少 (2.3%)	悪寒 胸痛 背部痛 インフルエンザ様症候群	体脂肪の再分布／蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部の脂肪減少、野牛肩)
<b>肝臓</b>	肝機能検査異常 (2.8%)		胆汁うっ滞性黄疸
<b>呼吸器</b>	咽頭炎 (9.8%) 咳 (2.0%)	呼吸困難	
<b>過敏症</b>	発疹 (7.6%) そう痒 (3.8%)	アレルギー反応	
<b>循環器</b>	血管拡張 (8.8%)	末梢血管障害 末梢性浮腫 心悸亢進 頻脈 低血圧	PR間隔延長
<b>代謝・栄養</b>	高脂血症 (4.5%)	高コレステロール血症	血中尿酸上昇 トリグリセリド上昇
<b>筋骨格</b>	筋肉痛 (2.8%)	関節痛 関節症 筋力低下 筋痙直	CK(CPK)上昇
<b>皮膚</b>	斑状丘疹性皮疹 (2.8%)	皮膚乾燥 ざ瘡	
<b>血液</b>		白血球減少 貧血 リンパ節症 血小板減少	好中球減少 好酸球増加
<b>腎臓</b>		排尿障害 腎不全	BUN上昇 クレアチニン上昇 腎機能障害

#### 5. 高齢者への投与

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

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与\*

(1)動物実験(ラット)で、胎盤を通過して胎児へ移行することが報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[米国疾病管理センター(CDC)は、HIV伝播を避けるため、HIVに感染している女性は授乳を避けるよう勧告している。リトナビルはヒト乳汁中に移行することが報告されている。]

#### 7. 小児等への投与

2歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

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)の代謝能が低いため、十分注意すること。

#### 8. 過量投与

過量投与時には副作用の発現に注意するとともに、患者のバイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察など一般的な支持療法を行う。必要に応じて速やかに胃洗浄等の適切な処置を行うこと。

本剤は添加物としてエタノール43.2%(v/v)及びプロピレングリコール26.57%(w/v)が含有されているので、特に小児においては十分注意すること。リトナビルの蛋白結合率がいため、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。

9. 適用上の注意

- (1)本剤は高温、低温(冷蔵)を避け、20~25℃で保存すること。また、本剤の容器はキャップをきつく締め、保存及び患者への処方には他の容器を用いないこと。なお、本剤はよく振ってから服用すること。
- (2)本剤の苦みはココアミルクと混合し、1時間以内に服用すると軽減される。
- (3)本剤の吸収に対する制酸剤の影響は検討されていない。

10. その他の注意

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

■薬物動態

<日本人による成績>

健康成人男子各6例にカプセル剤100~800mgを空腹時に単回経口投与した場合、本剤の血漿中濃度は投与約2~3時間後に最高濃度に達し、3.4~4.8時間の半減期で消失した。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は用量に伴い増加した。

用量	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
100mg	6	0.63	5.11	4.8
200mg	6	3.79	22.55	3.4
400mg	6	10.46	72.74	3.7
600mg	6	15.83	121.43	3.9
800mg	6	20.52	213.80	4.1

<外国人による成績(参考)>

1. 血中濃度

健康成人16例に本剤1回600mgを朝食後15分に水200mLで服用させたところ、C<sub>max</sub>(μg/mL)は10.26±2.16、AUC<sub>0-∞</sub>(μg・hr/mL)は112.7±40.7であり、T<sub>1/2</sub>(h)は3.8であった。

また、本剤をココアミルク、エンシュア・リキッドとともに服用し、水と服用した場合とを比較したところ、ココアミルクとともに服用した場合のC<sub>max</sub>は、水と服用した場合に比べ有意に低かったが、T<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、T<sub>1/2</sub>は3群間において統計学的有意差は認められなかった。

2. 分布

本剤は*in vitro*試験において、0.01~30.0μg/mLの濃度範囲でヒト血漿蛋白質と99%以上結合した。本剤2μg/mLにおけるヒト血液中の血球移行率は11.4%であった。

3. 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、本剤は58.7~60.4%が代謝され、主に3種類の酸化型代謝物を生成することが示された。また、本剤の代謝には主にCYP3A及びCYP2D6が関与することが示された<sup>1)</sup>。

健康被験者に<sup>14</sup>C標識リトナビルを単回経口投与し、尿、糞中の代謝物を検索した結果、未変化体及び主に4種類の酸化型代謝物が確認された。

4. 排泄

健康被験者に<sup>14</sup>C標識リトナビル600mgを単回経口投与した場合、投与後148時間までに、投与した放射能の86.4%が糞中へ、11.3%が尿中へそれぞれ排泄された。また、未変化体約33.8%が糞中へ、約3.5%が尿中へ排出された。

5. 薬物相互作用

本剤は肝ミクロソーム中のチトクロームP450(CYP)のアイソザイムのうち、主としてCYP3A及びCYP2D6により代謝される。本剤はCYP3Aと特に強い親和性を示し<sup>1)</sup>、CYP3Aで

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

CYP3Aを誘導する薬剤との併用で本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

本剤と併用する可能性の高い薬剤について、それら薬剤の血中濃度(AUC)への影響を以下に示す。

リトナビルが併用薬剤の血中濃度に及ぼす影響(予測)

薬効分類	予測される影響の程度				
	併用禁忌	AUC著明増加(>3倍)	AUC中等度増加(1.5~3倍)	AUC中等度増加 不明 あるいは減少	AUC減少の可能性
麻薬性鎮痛薬	フェンタニル アルファメタニル	オキシコドン トラマドール ハイドロコドン プロボキシフェン		レボメタジル (LAAM)	コデイン モルヒネ ハイドロモルフェン メペリジン メサドン
非ステロイド性鎮痛薬	ピロキシカム アンピロキシカム		ジクロフェナク フルルビプロフェン イブプロフェン インドメタシン	ナブメトン スリンダク	ケトプロフェン ナプロキセン ケトロラク
抗不整脈薬	アミオダロン フレカイニド プロパフェノン キニジン エンカイニド	リドカイン	ジソピラミド キシレチン		トカイニド
気管支拡張薬					テオフィリン
マクロライド系抗生物質		エリスロマイシン	クラリスロマイシン		
抗てんかん薬		カルバマゼピン	クロラゼパム エストキシミド		フェノバルビタール ジバルプロックス ラモトリギン フェニトイン
三環系抗うつ薬			アミトリプチリン クロミプラミン イミプラミン マプロチリン ノルトリプチリン トリミプラミン デジプラミン		ドキシセピン
抗うつ薬		ネファゾドン セルトラリン	フルオキセチン パロキセチン ベンラファキシン		フルボキサミン プロボキシ
止瀉薬					ジェノキシレート
制吐薬			オンダントロン ドロナビロール		プロクロラペラジン メトクロプラミド
抗真菌薬	ボリコナゾール	イトラコナゾール ケトコナゾール ミコナゾール			
抗ヒスタミン薬		ロラタジン			
血圧降下薬 排尿障害改善薬	アルファゾシン リオングアト			ロキルタン	ドキシゾシン アラゾシン テラゾシン
抗結核薬	リファブチン				エチオナミド
抗原虫薬 駆虫薬		キニーネ		プログアニル	アルベンダゾール メトロニダゾール ピリメタミン クロロキン アリマキン トリメトキシケート
消化性潰瘍 用薬				ランソプラゾール オメプラゾール	
β遮断薬			メトプロロール ベシプロロール ピンドロール チモロール	プロプラノロール	ベタネソロール
カルシウム 拮抗薬	ベラジジル アゼルニジピン	アムロジピン ジルチアゼム フェロジピン ニカルジピン ニフェジピン ニソルジピン ニトレンジピン ベラパミル ニルバジピン イストラジピン エモジピン			
腫瘍用薬	タモキシフェン トレミフェン	エトボシド ビンブラスチン ビンクリスチン バクリタキセル	シクロホスファミド イネスファミド		ダウノルビシン ドキソルビシン

薬効分類	予測される影響の程度					
	併用禁忌	AUC著明増加 (>3倍)	AUC中等度増加 (1.5~3倍)	AUC中等度増加ありは減少	不明	AUC減少の可能性
変角アルカロイド誘導体	シクロエロコタム エルゴタミン エルゴトリン メチルエルゴトリン	プロモクリプテン				メチルシジド
循環改善薬						ベントキシアリン
血液凝固阻薬	リバロキサラン					
糖尿病治療薬				トルブタミド グリメピリド グリピジド グリグリド		
高脂血症治療薬		シンバスタチン ロバスタチン アトルバスタチン			ゲンフィボジル	クロフィブラート
免疫抑制薬		シクロホリン タクロリムス水和物 シロリムス エベロリムス				
精神神経用薬	ビモジド フロナセリン		クロロプロマジン ハロペリドール ペルフェナジン リスベリドン チオリダジン			クロザピン
PDE5阻薬	バルデナフィル シルデナフィル (レバチオ) タダラフィル (アドシルカ)	シルデナフィル (バイアグラ) タダラフィル (シアリス、ザルテ イア) アバナフィル				
催眠鎮静薬 抗不安薬	クロラゼパム ジアゼパム エスタゾラム フルタセラム ミダゾラム トリアゾラム	ブスピロン	ゾルピデム			ロラゼパム オキサゾラム プロボフェール テマゼパム
ステロイド薬		デキサメタゾン	プレドニゾン			
中枢神経興奮薬			メタンフェタミン デキスフェンフル ミン			メチルフェエデート

国内未発売の薬剤を含む

### HIVプロテアーゼ阻薬との相互作用

**インジナビル**：健康被験者(n=8)を対象とした試験において、リトナビル(RTV)400mgBIDとインジナビル(IDV)400mgQDの併用では、IDV単独投与(400mgQD)と比較して、IDVのAUCが5.5倍、C<sub>max</sub>が2.1倍、C<sub>min</sub>が13.3倍に上昇した。

**ネルフィナビル**：HIV感染症患者(n=10)を対象とした試験において、ネルフィナビル(NFV)750mgBIDとRTV400mgBIDとの併用はNFV単独投与(750mgTID)と比較して、NFVのAUC(160%)、C<sub>max</sub>(121%)、C<sub>trough</sub>(123%)が上昇した。M8(NFVの活性代謝物)のAUCは347%上昇した。

### HIVインテグラーゼ阻薬との相互作用

**ラルテグラビル**：臨床的に影響のある相互作用は認められていない。

## 6. 心電図に対する影響

健康成人45例に本剤400mgBIDを3日間(4回)投与したときのQTcF間隔変化の最大平均値(及び95%上限信頼限界値)は5.5(7.6)msecであった。QTcF間隔がベースラインから60msec以上変化したか500msec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252msecであった。

## 臨床成績

### <外国人による成績(参考)>

1. **試験112**：成人のHIV感染症患者84例を対象として、本剤の各用量群(300mgBID群、400mgBID群、500mgBID群、600mgBID群)、もしくはプラセボ投与群に無作為に割り付け、28日間投与による多施設二重盲検試験を実施した。28日後の本剤投与群の血中HIV-RNA量は、投与前値と比べて0.73~1.11 log copies/mL減少し、またCD4リンパ球数は、投与前値と比べて70~140/ $\mu$ L増加し、プラセボ投与群に比べ有意に改善した。なお、この試験に引き続き行われた長期投与試験(試験169)で、同一患者に前試験と同じ用法・用量を継続して投与したところ、本剤の用量が多いほど血中HIV-RNA量の減少及び

CD4リンパ球数の増加が長期間持続する傾向がみられた<sup>2)</sup>。

2. **試験134X**：成人のHIV感染症患者67例を対象として、本剤の各用法・用量群(200mgTID群、200mgQID群、300mgTID群、300mgQID群、600mgBID群)に割り付け、52週間投与による多施設臨床試験を実施した。52週間投与期間中、血中HIV-RNA量の減少はいずれの用量群でもみられたが、高用量群で血中HIV-RNA量の減少が長期間持続する傾向がみられた。また、CD4リンパ球数の増加はいずれの用量群でもみられたが、投与量が多いほどCD4リンパ球数の増加が長期間持続する傾向がみられた。

3. **試験247**：過去9ヵ月以上逆転写酵素阻薬(単独又は併用)を服用中の12才以上のHIV感染症患者1,090例を対象として、本剤600mgBID投与群、もしくはプラセボ投与群に無作為に割り付け、16週間投与による多施設二重盲検試験を国際共同臨床試験として実施した。なお、従来からの逆転写酵素阻薬の治療はそのまま継続した。16週投与期間中の本剤投与群では、平均血中HIV-RNA量は有意に減少し(事前に定めた本剤投与群80例、プラセボ投与群79例を評価：図1)、平均CD4リンパ球数は有意に増加した(事前に定めた本剤投与群108例、プラセボ投与群103例を評価：図2)。このうち、HIV-RNA量が投与前値より90%以上減少した症例の割合は、本剤投与群で45%、プラセボ投与群では0%であった。また、CD4リンパ球数が投与前値より50/ $\mu$ L以上増加した症例の割合は、本剤投与群で29%、プラセボ投与群では2%であり、CD4リンパ球数が25/ $\mu$ L以上増加した症例の割合は、本剤投与群で45%であった。また、症状の進行度は本剤投与群がプラセボ群に比し進行のリスクを56%(P<0.01)減少させた(図3)。

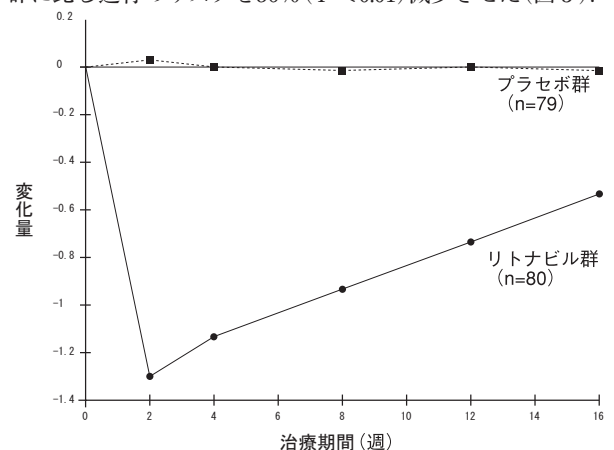


図1 試験247における投与前値からのlog HIV-RNA量の平均変化量

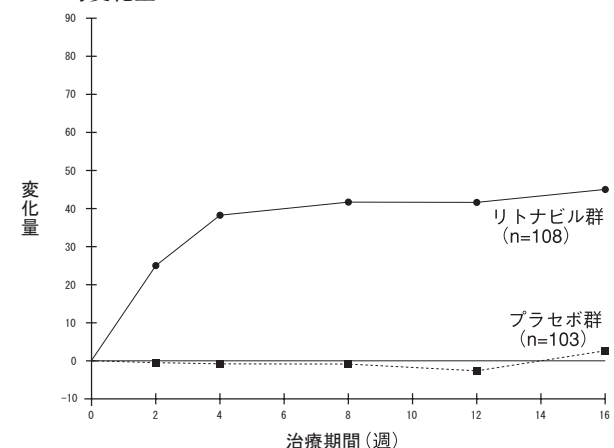


図2 試験247における投与前値からのCD4リンパ球数の平均変化量(細胞数/ $\mu$ L)

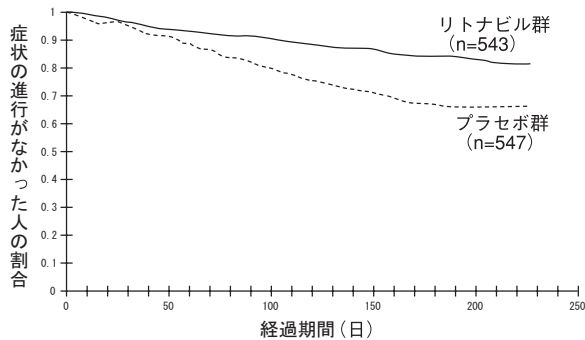


図3 試験247における症状の進行度

## ■薬効薬理

### 1. 作用機序

本剤は、HIV-1及びHIV-2のプロテアーゼの活性を競合的に阻害し、HIVプロテアーゼによるgag-pol蛋白質前駆体の産生を抑制することで抗ウイルス作用を示す。X線結晶解析で、本剤は基質遷移状態アナログとしてHIVアスパルテックプロテアーゼの活性部位Asp-Thr-Gly配列に直接的に結合することが示されている<sup>3)</sup>。

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)

ヒトTリンパ球細胞株(MT-4)における本剤のHIV-1分離株(IIIB, MN, RF, TR17)及びHIV-2分離株(MS)に対するIC<sub>50</sub>値は、それぞれ0.014~0.108μM及び0.242μMであった。HIV感染者の末梢血リンパ球を用いp24抗原産生阻害を指標にしたIC<sub>50</sub>は、0.015~0.153μMであり、同様の本剤によるHIV-1感染の阻害が認められた。

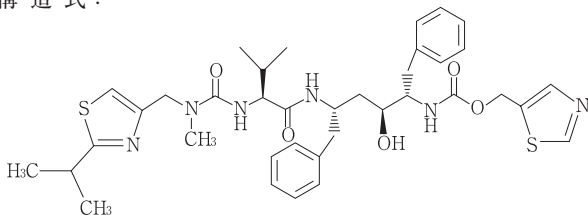
また、患者13人より分離された臨床分離株の平均IC<sub>50</sub>は、0.022μMであった。

### 3. 薬剤耐性<sup>4), 5), 6)</sup>

HIV逆転写酵素阻害薬AZT耐性株に対し、本剤は感受性を示し、交差耐性は認められなかった。本剤への耐性はウイルス・プロテアーゼ遺伝子の共通塩基配列Bによって規定されるアミノ酸のうち、主としてI84VとV82Fの変異により生じる。I84Vの変異では、IC<sub>50</sub>が約10倍、V82Fでは約4倍増加した。V82部位の変異頻度は10<sup>-4</sup>と計算されている。

## ■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：リトナビル (Ritonavir) [JAN]

化学名：(+)-5-thiazolylmethyl[(aS)-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：720.94

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。

## ■包装

ノービア内用液 8%：240mL/瓶×1

## ■主要文献

- 1) Kumar, G. N., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. **277**:423-431, 1996
- 2) Danner, S. A., et al.: N. Engl. J. Med. **333**:1528-1533, 1995
- 3) Kempf, D. J., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. **92**:2484-2488, 1995
- 4) Gulnik, S. V., et al.: Biochemistry **34**:9282-9287, 1995
- 5) Molla, A., et al.: Nature Med. **2**:760-766, 1996
- 6) Schmit, J.C., et al.: AIDS **10**:995-999, 1996

## ■文献請求先

アッヴィ合同会社 くすり相談室  
〒108-6302 東京都港区三田3-5-27  
フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie  
製造販売元 アッヴィ合同会社  
東京都港区三田 3-5-27