

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2008に準拠して作成

<p>劇薬 処方せん医薬品</p>	<p>抗ウイルス化学療法剤</p> <p>カレトラ® 配合錠</p> <p><ロピナビル・リトナビル配合剤></p> <p>Kaletra® Combination Tablets</p>
<p>劇薬 処方せん医薬品</p>	<p>カレトラ® 配合内用液</p> <p><ロピナビル・リトナビル配合剤></p> <p>Kaletra® Combination Oral Solution</p>

剤形	錠剤, 内用液剤
製剤の規制区分	劇薬, 処方せん医薬品
規格・含量	錠剤：1錠中 ロピナビル 200mg・リトナビル 50mg 内用液剤：1mL中 ロピナビル 80mg・リトナビル 20mg
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 発売年月日	錠剤：製造販売承認：2009年2月18日 (販売名変更による) 薬価基準収載：2009年9月25日 (販売名変更による) 発売：2006年9月15日 内用液剤：製造販売承認：2009年2月18日 (販売名変更による) 薬価基準収載：2009年9月25日 (販売名変更による) 発売：2000年12月25日
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売元：アボット ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アボット ジャパン株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-964-930 医療関係者向けホームページ http://www.abbott.co.jp/ (医療関係者の皆様へ)

本IFは2010年12月改訂（配合錠）、2010年7月改訂（配合内用液）の添付文書の記載に基づき作成した。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識をもつことを前提としている。

[IFの様式]

- ① 規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF 記載要領2008」と略す）により作成されたIF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体でのIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

II. 名称に関する項目

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）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
7. CAS 登録番号・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4

III. 有効成分に関する項目

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・・・・・・・・ 7
3. 有効成分の確認試験法・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
4. 有効成分の定量法・・・・・・・・・・・・・・・・ 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
2. 製剤の組成・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意・・・・・・・・ 9
4. 製剤の各種条件下における安定性・・・・・・・・ 9
5. 調製法及び溶解後の安定性・・・・・・・・ 9
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ・・・・・・・・ 9
7. 溶出性・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
8. 生物学的試験法・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法・・・・・・・・ 10
10. 製剤中の有効成分の定量法・・・・・・・・ 10
11. 力価・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
12. 混入する可能性のある夾雑物・・・・・・・・ 10
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報・・・・・・・・ 10
14. その他・・・・・・・・・・・・・・・・ 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 用法及び用量…………… 11
3. 臨床成績…………… 11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 17
2. 薬理作用…………… 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 19
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 23
3. 吸収…………… 25
4. 分布…………… 25
5. 代謝…………… 27
6. 排泄…………… 29
7. 透析等による除去率…………… 30

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…………… 31
2. 禁忌内容とその理由…………… 31
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 31
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 31
5. 慎重投与内容とその理由…………… 32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 33
7. 相互作用…………… 35
8. 副作用…………… 43
9. 高齢者への投与…………… 46
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 46
11. 小児等への投与…………… 46
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 46
13. 過量投与…………… 47
14. 適用上の注意…………… 47
15. その他の注意…………… 47
16. その他…………… 48

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 49
2. 毒性試験…………… 49

X. 管理事項に関する項目

1. 規制区分…………… 55
2. 有効期間又は使用期限…………… 55
3. 貯法・保存条件…………… 55
4. 薬剤取り扱い上の注意点…………… 55
5. 承認条件等…………… 56
6. 包装…………… 56
7. 容器の材質…………… 56
8. 同一成分・同効薬…………… 57
9. 国際誕生年月日…………… 57
10. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 57
11. 薬価基準収載年月日…………… 57
12. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容…………… 57
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容…………… 57
14. 再審査期間…………… 57
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報…………… 58
16. 各種コード…………… 58
17. 保険給付上の注意…………… 58

X I . 文 献

1. 引用文献…………… 59
2. その他の参考文献…………… 59

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況…………… 60

X III . 備 考

1. その他の関連資料…………… 62

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ^{1,2,3)}

ロピナビルはアボットラボラトリーズ（米国）の研究所でリトナビルに引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。

ロピナビルの EC₅₀（感染したウイルスの増殖を 50% 阻止するのに必要な薬物濃度）は、*in vitro* で、リトナビルの約 10 倍強い抗ウイルス活性を示す。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 P 450 の CYP 3 A 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、CYP 3 A 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。

当初、動物試験ではロピナビル・リトナビルの比率を 2 : 1 もしくは 3 : 1 に設定して試験が実施されてきた。しかしロピナビルの抗ウイルス活性はリトナビルより強いので、リトナビル含量を減少させ、ロピナビルの代謝阻害剤としての役割のみを与えることで、ロピナビルの高い臨床効果を維持するとともに、リトナビルが関係すると考えられる副作用を減少させることに成功した。従って忍容性が改善された抗 HIV 薬となっている。

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 CD 4 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 750mgTID との比較試験を実施した。試験開始時に平均 CD 4 リンパ球数が 259cells/ μ L、血中 HIV RNA 量が平均 4.9log₁₀ copies/mL であった患者群について、24 週後の血中 HIV RNA が 400copies/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%、50copies/mL 未満は、本剤群が 65%、ネルフィナビル群が 60% であった。CD 4 リンパ球数は、本剤群で平均 154cells/ μ L、ネルフィナビル群で平均 150cells/ μ L 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 50copies/mL 未満に減少したのは 78% であり、CD 4 リンパ球数は平均 256cells/ μ L 増加した。脱落症例は 4% であった。これらの成績に基づきアボット 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。

わが国では 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 200mg・リトナビル 50mg）、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、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。

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、2010 年 12 月 XX 日に一部変更承認されました。

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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・本剤はロピナビルとリトナビルの配合剤で、リトナビルを加えることによりロピナビルの有効血中濃度が維持され、抗ウイルス作用を示す。
- ・抗 HIV 薬未経験及び経験のあるいずれの患者にも血中 HIV RNA 量の減少と CD4 リンパ球数の増加を認めた。
- ・血中 HIV RNA 量が多く、CD4 リンパ球数が減少した患者にも有効である。
- ・長期投与の臨床試験において安定した抗ウイルス効果を示した。
- ・投与による CD4 リンパ球数増加が試験参加全患者で認められた。
- ・錠剤と内服液剤があるので、投与方法の選択が可能である。
- ・ロピナビル・リトナビルを 4:1 の比率にすることにより、有用性／危険性の比が向上した。
- ・本剤は主としてチトクローム P450 アイソザイムにより酸化代謝されるため、同じアイソザイムで代謝されるいくつかの薬剤に対して相互作用がある。

副作用

海外で行われた第 I/II 相及び第 III 相臨床試験(総症例 2,154 例)において認められた主な副作用は下痢, 嘔気, 嘔吐, 腹痛等であった。多くは軽度～中等度であった。重大な副作用としては、**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, 多形紅斑, 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)**(すべて頻度不明)が認められている。

- ・本剤を投与された患者での臨床検査値異常(発現率 2%以上)は、アミラーゼ, AST (GOT), ALT (GPT), GGT, ビリルビン, 総コレステロール及びトリグリセライド, ナトリウムの上昇である。

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) 名前の由来

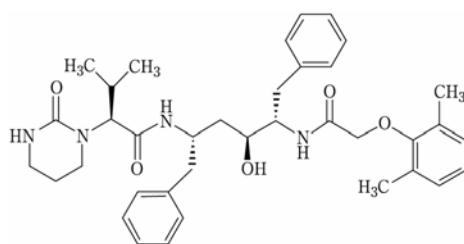
開発したアボット ラボラトリーズの販売名 (KALETRA) の名称に準じた。

2. 一般名

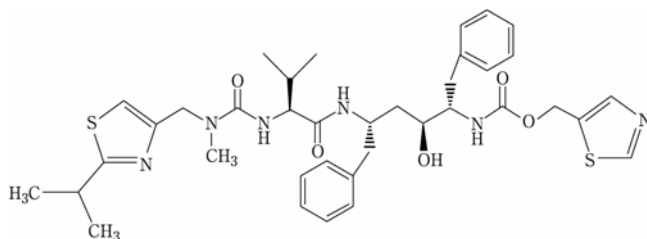
- (1) 和名(命名法)
- ロピナビル (JAN)
リトナビル (JAN)
- (2) 洋名(命名法)
- Lopinavir (JAN, INN)
Ritonavir (JAN, INN)
- (3) ステム
- ロピナビル: -vir
リトナビル: -vir

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

ロピナビル 分子式：C₃₇H₄₈N₄O₅

分子量：628.80

リトナビル 分子式：C₃₇H₄₈N₆O₅S₂

分子量：720.94

5. 化学名(命名法)

ロピナビル：(JAN)

(-)-(2S)-N-[(1S,3S,4S)-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 -[(1S,3S)-1-hydroxy-3-[(2S)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

ロピナビル：ABT-378 (治験番号), LPV (略号)

リトナビル：ABT-538 (治験番号), RTV (略号)

ロピナビル・リトナビル：LPV/r (略号)

7. CAS 登録番号

ロピナビル：192725-17-0

リトナビル：155213-67-5

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

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。

各種溶媒に対する溶解性 (室温)

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

(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°C と 94.9°C 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: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26.3^{\circ}$

紫外吸収スペクトル:

メタノール溶液 (10 $\mu\text{L/mL}$) 中での紫外吸収スペクトルは, 波長 202nm 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ノービア製剤のインタビューフォーム参照)

各種条件下における安定性

有効成分の安定性における保存方法と結果

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	特記事項
長期保存試験	25℃	60%RH	-	防水の二重プラスチック袋	18ヶ月	○	
加速試験	40℃	75%	-	防水の二重プラスチック袋	6ヶ月	○	
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ヶ月	○	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ヶ月	○	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 (リトナビルについてはノービア製剤のインタビューフォーム参照)

赤外吸収スペクトル法 (溶液法)

4. 有効成分の定量法 (リトナビルについてはノービア製剤のインタビューフォーム参照)

液体クロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

- 1) 剤形 カレトラ®配合錠：錠剤
カレトラ®配合内用液：内用液剤

2) 性状

販売名	色・剤形	黄色のフィルムコート錠			
		上面	下面	側面	
カレトラ®配合錠	外形				
	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	OKA				

販売名	色・剤形
カレトラ® 配合内用液	淡黄色～だいたい色の澄明な液体

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

カレトラ®配合錠は、表面に“**OKA**”と印字されている。
カレトラ®配合内用液は、液剤のため該当するものはない。

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

カレトラ®配合錠：該当しない。

カレトラ®配合内用液：生菌数 100CFU/mL 以下

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

カレトラ®配合錠：1錠中ロピナビル 200mg・リトナビル 50mg を含有

カレトラ®配合内用液：1 mL 中ロピナビル 80mg・リトナビル 20mg を含有

(2) 添加物

カレトラ®配合錠 : 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, ピプロメロース 2910, 酸化チタン, マクロゴール 400, ヒドロキシプロピルセルロース, タルク, マクロゴール 3350, 黄色三二酸化鉄, ポリソルベート 80

カレトラ®配合内用液 : 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, アセスルファミウム, 無水クエン酸, 1-メントール, ベンジルアルコール, バニリン, 香料

3. 混濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

カレトラ®配合錠 : 該当しない.

カレトラ®配合内用液 : よく振ってから使用すること

4. 製剤の各種条件下における安定性

カレトラ®配合錠

保存条件	保存期間	保存状態	結果
25℃ 60% RH (長期保存)	36 カ月	白色ポリエチレン瓶 又はブリスター包装	変化なし
40℃ 75% RH (加速)	6 カ月		変化なし
-15~40℃ 75% RH (苛酷)	12 日間		変化なし
25℃ 1,000 fc	8 日間	シャーレ上	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

保存条件	保存期間	保存状態	結果
5℃ (長期保存)	24 カ月	PET ボトル	変化なし
25℃ 60% RH (加速)	6 カ月		変化なし
25℃ 10,760lux (光) *	1 週間		変化なし
-15~30℃ 60% RH (苛酷)	2 週間		変化なし
30℃ 60% RH (苛酷)	6 週間		変化なし

* 10,760lux=1,000fc

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.

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

カレトラ®配合錠
溶出試験法 第2法 (パドル法)

カレトラ®配合内用液
該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

11. 力価

該当しない

12. 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

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

カレトラ®配合錠	瓶	: P E	ポリエチレン
	キャップ	: P P	ポリプロピレン
カレトラ®配合内用液	瓶	: P E T	ポリエチレンテレフタレート
	キャップ	: P P	ポリプロピレン
	カップ	: P P	ポリプロピレン

14. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV 感染症

2. 用法及び用量

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 400mg・100mg (2錠) を1日2回、又は1回 800mg・200mg (4錠) を1日1回経口投与する。

なお、体重 40kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして1回 400mg・100mg (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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 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。
- (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。
- (3) 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〔薬効薬理〕の項参照)。
- (4) 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(「相互作用」の項参照)。

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 400mg・100mg (5mL) 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 (5mL) を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。

3. 臨床成績

〈外国人における成績〉

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果 (海外)

720 試験 (初回治療, カプセル) ⁴⁾

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 I 群: 200mg・100mg BID*及び 400mg・100mg BID, 第 II 群: 400mg・100mg BID 及び 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実施した. 48~72 週が経過した時点で, 患者はすべて LPV/r400mg・100mg BID のオープンラベル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 338cells/mm³ (3~918cells/mm³), 平均血中 HIV RNA 量は 4.9log₁₀ copies/mL (3.3~6.3log₁₀ copies/mL) であった.

204 週間後, 血中 HIV RNA 量が 400 (50) copies/mL 未満であった患者は, 71% (70%) であり, CD4 リンパ球数は 440cells/mm³ 増加した. 204 週間の投与期間中, 28 例が脱落し, このうち 9 例 (9%) 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.

765 試験 (治療経験のある患者, カプセル) ⁵⁾

HIV プロテアーゼ阻害薬を 1 剤服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) の使用経験のない HIV 感染症患者 70 名を対象として, ロピナビル・リトナビル (LPV/r) の各用量群 (400mg・100mg BID, 400mg・200mg BID*) に割り付け, ネビラピン (200mg 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中である. 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 372cells/mm³ (72~807cells/mm³), 平均血中 HIV RNA 量は 4.0log₁₀ copies/mL (2.9~5.8log₁₀ 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 212cells/mm³ 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.

940 試験 (小児, 液剤) ⁶⁾

出生後 6 カ月以上 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) 230mg/m²・57.5mg/m² BID 及び 300mg/m²・75mg/m² 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 カ月~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 838cells/mm³ で平均血中 HIV RNA 量は 4.7log₁₀ copies/mL であった.

48 週間後, 未経験群で 80%, 経験群で 71%の患者で血中 HIV RNA 量が 400copies/mL 未満に減少した. CD4 リンパ球数は未経験群で平均して 404cells/mm³, 経験群で 284cells/mm³ 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 カ月以上 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 230mg/m²・

57.5mg/ m² BID, ネビラピンを併用する場合は LPV/r 300mg/ m²・57.5mg/m² BID が成人における LPV/r 400・100mg 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。

* 本剤の承認配合比と異なる。

730 試験（錠剤）⁷⁾

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・200mgQD 群と 400mg・100mg BID 群）に分け、テノホビル（TDF）300mgQD, エムトリシタビン（FTC）200mgQD を併用した。開始時の平均 CD4 リンパ球数は 216 cells/mm³（20～775 cells/mm³），平均血中 HIV-1 RNA 量は 5.0 log₁₀copies/mL（1.7～7.0 log₁₀copies/mL）であった。

48 週までの治療反応の内訳と中止理由は次の通り。

結果	LPV/r QD +TDF+FTC (n=333)	LPV/r BID +TDF+FTC (n=331)
レスポーター ¹	78%	77%
ウイルス学的失敗 (ウイルスリバウンド) (VL<50copies/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 ²	8%	11%

1. 血中 HIV-1 RNA (VL) <50copies/mL

2. 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/mm³, BID 群で 198 cells/mm³ 上昇した。

802 試験 (錠剤) ⁸⁾

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 (800/200mgQD 群と 400/100mgBID 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/mm³ (4~952 cells/mm³)、平均血中 HIV-1 RNA 量は 4.3 log₁₀copies/mL (1.7~6.6 log₁₀copies/mL) であった。48 週までの治療反応の内訳と中止理由は次の通り。

結果	LPV/r QD +NRTIs (n=300)	LPV/r BID +NRTIs (n=299)
レスポナー ¹	57%	54%
ウイルス学的失敗 ²	22%	24%
以下、ウイルス学的データが存在しない症例の内訳		
有害事象又は死亡による中止 ³	5%	7%
その他の理由による中止 ⁴	13%	12%
非中止例でデータ欠落	3%	3%

1. 血中 HIV-1 RNA (VL) <50copies/mL
2. 効果不十分により 48 週までに中止又は 48 週時に血中 HIV-1 RNA (VL) ≥50copies/mL
3. 48 週までに有害事象又は死亡で中止し、ウイルス学的データが存在しないもの
4. 同意撤回、追跡不能、コンプライアンス不良、プロトコール違反等

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験 (海外, 錠剤)

健常成人 175 名に対してロピナビル・リトナビル 400mg・100mg 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 名に対してロピナビル・リトナビル 400mg・100mg 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。

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験 (海外, カプセル)

720 試験 ⁹⁾

HIV 感染症患者 100 例を対象に、本剤 (ロピナビル・リトナビル) を第 I 群 (200mg・100mg BID* と 400mg・100mg BID) と第 II 群 (400mg・100mg BID と 400mg・200mg BID*) の用量群に割り付け、ラミブジン (150mg BID) とサニルブジン (40mg BID) を併用薬として、無作為、二重盲検、多施設臨床試験を実施した。試験開始時の患者の平均 CD4 リンパ球数は 338cells/μL (3~918cells/μL) であり、血中 HIV RNA 量は 4.9log₁₀ copies/mL (3.3~6.3log₁₀ copies/mL) であった。48 週から 72 週の間患者は 400mg・100mg BID のオープン試験に移行した。

48週目で血中 HIV RNA 量の減少に用量の差はなく、72週目には血中 HIV RNA 量が 400 (<50) copies/mL 未満の患者は 80% (78%) であった。CD4 リンパ球数は 400mg・100mgBID 用量群では 256cells/ μ L 増加した。主たる有害事象は下痢、嘔気等であった。

* 本剤の承認配合比と異なる。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

720 試験 (海外, カプセル) 参照 ((4) の項)

2) 比較試験 (海外, カプセル)

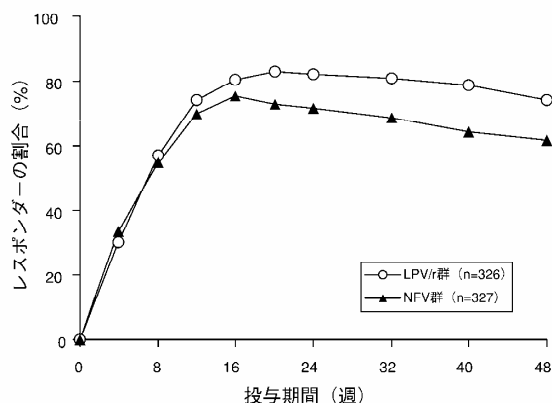
863 試験¹⁰⁾

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、ロピナビル・リトナビル (LPV/r) 400mg・100mg 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) 750mg TID, 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 259cells/mm³ (2~949cells/mm³) で, 平均血中 HIV RNA 量は 4.9log₁₀ copies/mL (2.6 ~6.8log₁₀ copies/mL) であった。

第48週の血中 HIV RNA 量が 400copies/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 50copies/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 207cells/mm³, NFV 群で 195cells/mm³増加した。

48 週までの治療反応の経過は次図の通り。



48 週までの患者分布と中止理由は次図の通り。

結果	LPV/r +d4T+3TC n=326	NFV +d4T+3TC n=327
レスポナー ¹	75%	62%
ウイルス学的失敗 (ウイルスリバウンド) (VL<400copies/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 ²	10%	8%

1. 血中 HIV RNA (VL) < 400copies/mL
2. 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

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）未了
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
 - ① 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームド・コンセントを得るよう、医師に要請すること。
 - ② 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
 - ③ 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む.）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

リトナビル
硫酸インジナビルエタノール付加物
メシル酸サキナビル
サキナビル
メシル酸ネルフィナビル
硫酸アタザナビル
ホスアンプレナビルカルシウム水和物

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， $K_i = 1\text{pM}$ 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 K_i 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	K_i 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	>10,000	>10,000
ヒトカテプシンD	2,000	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*)¹⁾

MT4 細胞を用い，HIV-1_{MB} の EC_{50} (HIV の増殖を 50% 阻止するときの薬剤濃度) について本剤の抗ウイルス作用をリトナビルと比較した．ヒト血清が 50%，子牛血清が 10% 濃度で存在するとき，本剤の抗ウイルス活性はリトナビルの 10 倍である．

臨床分離株に対する本剤の抗ウイルス作用（リトナビルとの比較）

プロテアーゼ阻害薬	n	平均 EC ₅₀ (μ M)	
		ヒト血清なし	50%ヒト血清
ロピナビル	10	0.017 ± 0.004	0.102 ± 0.044
リトナビル	10	0.058 ± 0.014	1.044 ± 0.306

2) 薬剤耐性

ロピナビルの濃度を段階的に増加させるか、ロピナビル・リトナビル比を 5 : 1 又は 15 : 1 に設定した薬剤存在下に、HIV pNL4-3 株を MT4 細胞に重複感染させることにより、突然変異株を分離した。世代を重ねると次第に薬剤感受性が低下し、EC₅₀ はロピナビルでは最大 70 倍、リトナビルでは最大 52 倍に達した。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 及び 82 又は 84 番目に変異を認めた。加えて、アミノ酸の 20, 24, 46, 53, 71 及び 90 番目のうち 3 箇所（中央値）に変異を認めた。

3) 交差耐性

臨床分離株について、EC₅₀ の対数値の相関から解析した本剤対リトナビル又はインジナビルの感受性は、R² が 0.70 と 0.64 であり、表現型が高い相関を示した。一方、本剤対サキナビル又はネルフィナビルの相関は 0.29 と 0.26 で低かった。この結果より、リトナビルとインジナビルの感受性が本剤の感受性と似ており、交差耐性が発現しやすいことが推定できる。逆にサキナビルとネルフィナビルに対しては交差耐性が発現し難く、感受性を維持していた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

In vitro 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_{MB}) に対する EC₅₀ 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 (61.0ng/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 400mg・100mg 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 600mg 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 EC₅₀ 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 400mg・100mg 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) 最高血中濃度到達時間

ロピナビル・リトナビル 400mg・100mg BID 投与の T_{max} は第 I 相及び第 II 相試験の平均 ± SD で、3 ± 2 時間である。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与

(カプセル剤：海外)

[¹⁴C] ロピナビルを用いて測定された本剤 400mg・100mg 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、AUC₀₋₂₄ 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：海外)

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 400mg・100mg を中等度の脂肪食摂取後投与した。(500～600kcal, 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				
Cmax (μg/mL)	8.0	6.5	1.235	1.118 - 1.285
AUCt (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				
Cmax (μg/mL)	0.6	0.4	1.349	1.263 - 1.441
AUCt (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：海外)

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 400mg・100 mg 投与時の PK パラメータについて下表にまとめる。

ロピナビルでは、絶食と食後投与で Tmax, Cmax, AUC など有意差が認められたが、内用液剤とカプセル剤の PK パラメータに有意差は認められなかった。

リトナビルでも内用液剤とカプセル剤に有意差は認められなかったが、絶食と食後投与ではカプセル剤について CL/F 以外のパラメータで有意差があった。

カプセル, 液剤の絶食投与と食後投与の PK 比較 (試験M98-990)

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)
Tmax (h)	3.5 ± 0.9	3.6 ± 0.9	5.6 ± 1.4	4.9 ± 1.3
Cmax (μg/mL)	5.5 ± 2.0	5.1 ± 2.1	7.6 ± 1.6	7.3 ± 1.5
AUCt (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
T1/2 (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)
Tmax (h)	3.6 ± 0.7	3.5 ± 0.9	5.4 ± 1.3	4.4 ± 1.2
Cmax (μg/mL)	0.43 ± 0.25	0.39 ± 0.23	0.59 ± 0.22	0.59 ± 0.20
AUCt (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
T1/2 (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：海外)

11名の健康人に400mg・100mg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 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Cmin ($\mu\text{g/mL}$)	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：海外)

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400mg・100mgを1日2回中等度の脂肪食摂取後投与した。(500~600kcal, 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
ロピナビル				
Tmax (h)	4.4 ± 0.8		4.5 ± 1.2	5.2 ± 2.5
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	10.56 ± 1.73		10.33 ± 1.31	10.87 ± 2.74
AUC ₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	90.6 ± 18.7		86.4 ± 14.1	100.3 ± 35.6
Cmin ($\mu\text{g/mL}$)	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				
Tmax (h)	4.0 ± 0.0		4.2 ± 0.9	4.8 ± 2.3
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	0.94 ± 0.32		0.96 ± 0.46	1.14 ± 0.49
AUC ₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	5.22 ± 1.40		4.62 ± 1.46	5.48 ± 1.37
Cmin ($\mu\text{g/mL}$)	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

LPV 暴露量の比較 (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, LPV 暴露量を比較すると, 1日1回投与および1日2回投与のいずれの用法においても LPV の AUC₀₋₂₄ の中央値はほぼ類似している. また既治療例における C_{max} および C_{trough} の予測値は 1日1回投与および1日2回投与のいずれの用法において, 未治療例に比べてわずかに低かった.

薬物動態 パラ メーター	単位	M06-802 試験	ARV 既治療	M05-730 試験	ARV 未治療
		本剤 800/200mg QD 投与 (N=252)	本剤 800/200mg BID 投与 (N=252)	SGC 800/200mg QD 投与 (N=16)	SGC 800/200mg 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) 腎機能障害患者

該当資料なし

4) 肝機能障害患者¹⁾

(カプセル)

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 400mg・100mg 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.

(4) 中毒域

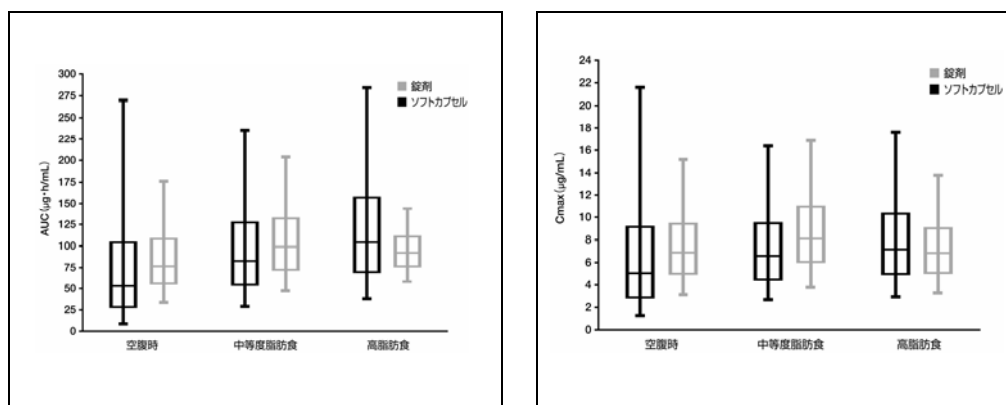
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(錠剤：海外)

健康な男子及び女子を対象とし、空腹時、中等度脂肪食（500～600kcal，20～30%は脂肪由来）、高脂肪食（～1,000kcal，50%は脂肪由来）の条件下でロピナビル・リトナビルを 400mg・100mg 単回投与した場合の PK パラメータを比較した。

その結果、空腹時に比較して中等度又は高脂肪食摂取後のパラメータが同等であることから本剤は食事の有無にかかわらず服用できると考えられた。



(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

透過性は、 $10.65 \pm 0.58 \times 10^{-6} \text{cm/sec}$ (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) バイオアベイラビリティ

[¹⁴C] ロピナビルを用いた健康男子 5 名による試験で、平均 20%が糞便中に未変化体として回収された。20%に胆汁排泄を含むと考慮すると 80%以上の吸収率と推定される。

(4) 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、2.7h, 2.9h で、消失速度定数 $k_d = 0.26/\text{h}$, $0.24/\text{h}$ と計算される。

(5) 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 $CL_r = 0.1$ L/h であった。

(6) 分布容積

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、 $(CL/F) / \beta = V/F$ として計算すると、約 20L 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 40L 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 70kg, 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

(7) 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、 $0.1 \sim 100 \mu\text{g/mL}$ 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、 $97.4 \sim 99.7\%$ であった。臨床濃度としての $0.1 \sim 10 \mu\text{g/mL}$ 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 $98 \sim 99\%$ である。ロピナビルは、 α_1 -酸性糖蛋白質 (AAG) ($> 99.3\%$; $0.1 \sim 2 \mu\text{g/mL}$) と血清アルブミン (HSA) ($96.1 \sim 96.3\%$; $0.1 \sim 4 \mu\text{g/mL}$) に結合するが、親和性は AAG の方が高い⁹⁾。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 $400\text{mg} \cdot 100 \text{mg}$ 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。

3. 吸収

溶解性が悪く静脈内投与ができないので、 $[^{14}\text{C}]$ ロピナビルを用いた健康男子5名による本剤400mg・100mg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。

4. 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 $\mu\text{g eq/g}$ 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) 乳汁中への移行性

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 [¹⁴C] ロピナビル (10mg/kg) ・リトナビル (5mg/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 μ geq/g) に、最小分布は脳 (0.046 μ geq/g) であった。

投与 4 時間目の T/P (Tissue/Plasma) 比 (ラット)

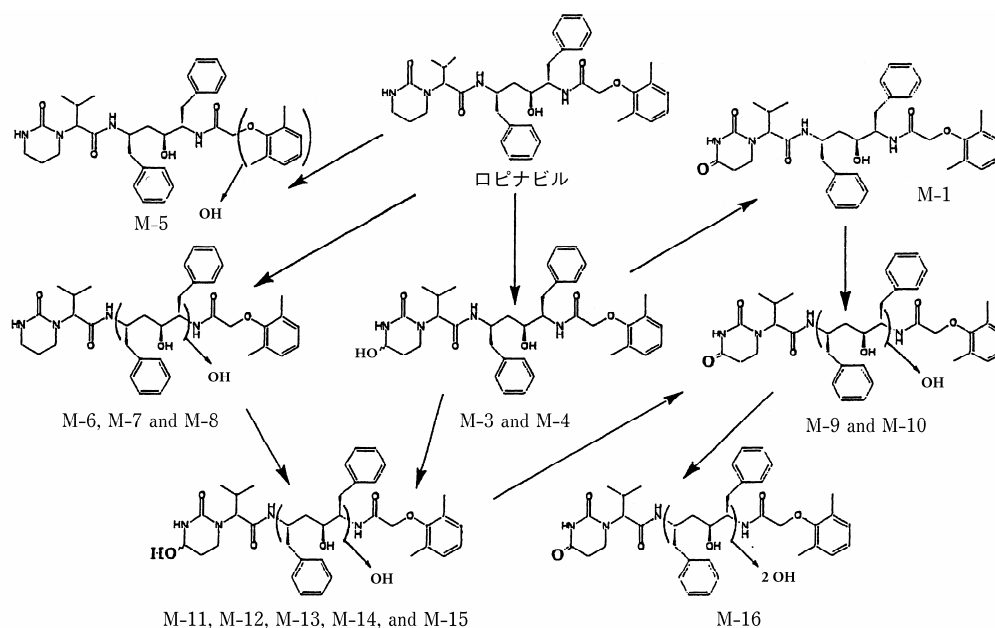
組織	骨髄	眼	腎周脂肪	心臓	腎臓	肺	腰椎リンパ節	下顎リンパ節	脾臓
T/P 比	0.13	0.16	0.78	0.52	0.92	0.51	0.15	0.61	0.94

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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{12,13)}

ヒト肝マイ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。健康人に¹⁴C 標識ロピ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。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

ヒト肝マイクロソーム 4 株による¹⁴Cロピナビルの酵素反応速度論的解析では、 $K_{mapp}=6.81\pm 3.62\ \mu\text{M}$ であり、 $V_m=9.38\pm 5.53\ \text{nmol/min/mg protein}$ 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 7400L/h と計算され、遊離分画 (f_u) を 0.005 とすると、 $f_u\cdot CL_{int}=37\text{L/h}$ となる。第 I 相試験で、400mg ロピナビル単独投与におけるクリアランスは、 $1016\ \text{L/h}$ 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)

	K _{mapp} (μ M)	V _m (nmol/min/mg protein)	K _i (μ M)
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) 代謝に関する酵素(チトクローム P450 等)の分子種¹³⁾

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, K_i=0.013 μ M), 同じ CYP3A4 阻害剤としてのケトコナゾール (K_i=0.2 μ M) 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, 12)}

ロピナビルは肝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 100mg 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。詳細は (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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

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 (%)

投与ルート	ラット		イヌ		ヒト
	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 (%)

投与ルート	ラット		イヌ		ヒト
	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

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料ないが、ヒトにおける腎クリアランスは、本剤 400mg・100mg 投与時で 0.1L/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。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

■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：ピモジド，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，ミダゾラム，トリアゾラム，バルデナフィル塩酸塩水和物，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)，ブロンランセリン，アゼルニジピン，ポリコナゾール

(解説)

- (1) 本剤に対する過敏症が起こることがある。
- (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。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

カレトラ配合錠

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 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。
- (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。
- (3) 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)
- (4) 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

(解説)

- (1) 粉碎して服用した場合，製剤設計上期待されるバイオアベイラビリティが得られない可能性があるため，本剤は噛んだり，砕いたりせずにそのまま服用すること。
- (2) 本剤は適用される疾患の背景から多くの薬剤との併用が予想され，またCYP3Aにより酸化代謝されるので，同じCYP3Aにより代謝される薬剤と相互作用を發

現する可能性があるので、併用薬剤について注意が必要である。

- (3) 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

- (4) 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するもの、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。

カレトラ配合内用液

《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。

(解説)

- (1) 食後投与により、絶食条件に比べて AUC が 48%、 C_{max} が 23%増加した。
- (2) 本剤は適用される疾患の背景から多くの薬剤との併用が予想され、また CYP3A により酸化代謝されるので、同じ CYP3A により代謝される薬剤と相互作用を発現する可能性があるため、併用薬剤について注意が必要である。

5. 慎重投与内容とその理由

- (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
[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) 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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

カレトラ配合錠

- (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ため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - 2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
 - 3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
 - 4) 本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - 5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、**服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること**（「相互作用」の項参照）。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
- (2) 本剤は、チトクローム P450 (CYP3A) に対する競合的阻害作用により、種々の薬剤との相互作用が報告されている。経口抗凝血剤（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」の項及び「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) 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。
- (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。
- (8) 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ので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

カレトラ配合内用液

- (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) カレトラ・配合内用液はエタノール 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」の項及び「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) 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。
- (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。
- (8) 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ので、これらの炎症性の症状を評価し、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

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(「薬物動態」の項参照)。

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等 (一般名 [代表的販売名])	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド [オーラップ]	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 [クリアミン] ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [ジヒデルゴット等] 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 [メテルギン等]	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] 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。	
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]	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]	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。	
ポリコナゾール [ブイフェンド]	リトナビルとの併用でポリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある。	

(解説)

主に本剤との併用により血中濃度が増加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

併用注意（併用に注意すること）

カレトラ配合錠

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]	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 ロスバスタチンカルシウム [†]	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。	
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)	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	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等があらわれるおそれがある。	
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。	

アミオダロン塩酸塩 ペ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。	リトナビルによる P 糖蛋白質阻害作用によるものと考えられている。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素 (チトクローム P450) が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
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 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。

† 相互作用の機序不明

※経口剤は国内未発売

カレトラ配合内用液

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]	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 ロスバスタチンカルシウム [†]	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。	
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 ピ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)	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	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等があらわれるおそれがある。	
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。	
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。	

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。	リトナビルによる P 糖蛋白質阻害作用によるものと考えられている。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素 (チトクローム P450) が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
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 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。
エチルエストロジオール エストロジオール安息香酸エステル	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。
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。	本剤はエタノール 42.4% を含有するため

† 相互作用の機序不明

※経口剤は国内未発売

カレトラ配合錠、カレトラ配合内用液 共通

〈抗 HIV 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 ジダノシン	相互作用は認められていない。	
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

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
インジナビル サキナビル	これら薬剤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。
ネルフィナビル アンプレナビル	これら薬剤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 におけるこれら薬剤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。
ホスアンプレナビル	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。

4) その他の抗 HIV 薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。

(解説)

本剤は主として CYP3A により酸化代謝される。本剤に含有されるリトナビルは CYP3A (3A4, 3A5, 3A7) 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ので、併用薬剤の薬物血中濃度を上昇させることがある。また、CYP3A を誘導する薬剤と併用すると本剤の血中濃度が低下し、治療に有効な血中濃度が得られないおそれもあることから、併用注意を設定した。

なお本剤は臨床用量で得られる濃度の範囲では CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, CYP2B6, CYP1A2 を阻害しない。

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。

併用薬がロピナビル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)		
				Cmax	AUC	Cmin
アンブレナビル	750BID,10日	400・100BID,21日	12	0.72	0.62	0.43
アトルバスタチン	20QD,4日	400・100BID,14日	12	0.90	0.90	0.92
エファビレンツ ¹	600QHS,9日	400・100BID,9日	11, 7*	0.97	0.81	0.61
		600・150BID [†] ,10日	23	1.36	1.36	1.32
ケトコナゾール	200 単回	400・100BID,16日	12	0.89	0.87	0.75
ネルフィナビル	1000BID,10日	400・100BID,21日	13	0.79	0.73	0.62
ネビラピン	200BID,定常 (1年以上) ²	400・100BID,定常 (1年以上)	22, 19*	0.81	0.73	0.49
	7mg/kg もしくは 4mg/kgQD,2週 ; BID1週 ³	300・75mg/m ² , BID,3週	12, 15*	0.86	0.78	0.45
オメプラゾール	40QD, 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	20QD,4日	400・100BID,14日	12	0.98	0.95	0.88
リファブチン	150QD,10日	400・100BID,20日	14	1.08	1.17	1.20
リファンピシン ⁶	600QD,10日	400・100BID,20日	22	0.45	0.25	0.01
	600QD,14日	800・200BID,9日 ⁴	10	1.02	0.84	0.43
	600QD,14日	400・400BID,9日 ⁵	9	0.93	0.98	1.03
リトナビル ²	100BID,3-4週	400・100BID, 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被験者におけるカプセル剤又は液剤の試験である。

1. 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
2. HIV 陽性成人患者の試験
3. HIV 陽性患児 (6カ月齢～12歳) の試験
4. 漸増投与 800・200BID (533・133BID×1日, 667・167BID×1日, 800・200BID×7日) と 400・100BID×10日との比較
5. 漸増投与 400・400BID (400・200BID×1日, 400・300BID×1日, 400・400BID×7日) と 400・100BID×10日との比較
6. 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

ロピナビル・リト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 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)		
				Cmax	AUC	Cmin
アンブレナビル ¹	750BID,10日併用 対 1200BID,14日単独	400・100BID,21日	11	1.12	1.72	4.57
アトルバスタチン	20QD,4日	400・100BID,14日	12	4.67	5.88	2.28
エファビレンツ	600QHS,9日	400・100BID,9日	11 , 12 *	0.91	0.84	0.84
エチニルエストラ ジオール	35 μ gQD,21日	400・100BID,14日	12	0.59	0.58	0.42
インジナビル ¹	600BID,10日併用/食後 対 800TID,5日単独/空腹	400・100BID,15日	13	0.71	0.91	3.47
ケトコナゾール	200単回	400・100BID,16日	12	1.13	3.04	NA
メタドン	5単回	400・100BID,10日	11	0.55	0.47	NA
ネルフィナビル ¹ M8代謝物	100BID,10日併用 対 1250BID,14日単独	400・100BID,21日	13	0.93 2.36	1.07 3.46	1.86 7.49
ネビラピン	200QD,14日 ; 200BID,6日	400・100BID,20日	5, 6*	1.05	1.08	1.15
ノルエチンドロン	1QD,21日	400・100BID,14日	12	0.84	0.83	0.68
プラバスタチン	20QD,4日	400・100BID,14日	12	1.26	1.33	NA
リファブチン	150QD,10日併用 対 300QD,10日単独	400・100BID,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 ²				3.46	5.73	9.53
サキナビル ¹	800BID,10日併用対 1200TID,5日単独	400・100BID,15日	14	6.34	9.62	16.74
	1200BID,5日併用 対 1200TID,5日単独	400・100BID,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。

1. 用量補正は行っていない
2. 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)

NA: データなし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

海外で行われた第 I/II 相及び第 III 相臨床試験(総症例 2,154 例)において認められた主な副作用は下痢, 嘔気, 嘔吐, 腹痛等であった。多くは軽度～中等度であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

次のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。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。]
- 2) **膵炎** (頻度不明) : 膵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, トリグリセライド等の検査値異常があらわれた場合は膵炎を疑うこと。]
- 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。
- 5) **徐脈性不整脈** (頻度不明) : 徐脈性不整脈 (洞徐脈, 洞停止, 房室ブロック) があらわれることがある。
- 6) **多形紅斑, 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)** (頻度不明) : 多形紅斑, 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがある。

(3) その他の副作用

次の症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	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, 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, 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		深在性血栓性静脈炎, 高血圧, 心悸亢進, 血栓性静脈炎, 血管炎, 血管障害, 心房細動, 体位性低血圧, 静脈瘤, 心筋梗塞, 血管拡張, 狭心症, 房室ブロック, 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, 出血性大腸炎, 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, トリグリセライド上昇, ナトリウム低下, ナトリウム上昇	後天性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, CK (CPK) 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, 関節症, 骨壊死	
精神神経系		不眠, 異夢, 激越, 健忘, 不安, 運動失調, 錯乱, 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, 斑状丘疹性皮膚疹, 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		射精異常，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	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 項目別副作用発現頻度

前項の“(3) その他の副作用” 参照.

2) 臨床検査値異常一覧

成人患者の2%以上で認められた中等度又は重度の検査値異常

		抗レトロウイルス剤 非使用例	抗レトロウイルス剤 既使用例	合計 (平均)
生化学検査	高値			
血糖	>250mg/dL	1.9%	4.3%	2.3%
尿酸	>12mg/dL	1.7%	1.4%	1.7%
AST(GOT)	>5*ULN	2.3%	8.7%	3.2%
ALT(GPT)	>5*ULN	2.4%	14.5%	4.1%
GGT	>5*ULN	3.0%	27.5%	13.1%
総コレステロール	>300mg/dL	8.4%	27.5%	11.1%
トリグリセライド	>750mg/dL	6.7%	24.6%	9.2%
アミラーゼ	>2*ULN	2.4%	4.3%	2.7%
生化学検査	低値			
リン	<1.5mg/dL	0.0%	2.9%	0.4%
血液学的検査	低値			
好中球	$0.75 \times 10^9/L$	1.2%	1.4%	1.2%

* : ULN 正常値上限

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

血友病患者において出血傾向の増加，糖尿病患者で糖尿病の悪化，肝機能障害患者で肝機能障害の悪化がみられることがある。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

■禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

（1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

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及び合併症、併用薬剤等に注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠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。[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、ロピ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（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（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。]
- (3) 妊婦に対する投与については米国 DHHS ガイドライン（2009 年 12 月版）において 1 日 2 回投与が推奨されている。

11. 小児等への投与

カレトラ配合錠

- (1) 6 ヶ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。
- (2) 体重 40kg 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

6 ヶ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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

カレトラ配合錠

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

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。
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。本剤の蛋白結合率が高いため、透析による除去効果は低い。

14. 適用上の注意

カレトラ配合錠

該当しない

カレトラ配合内用液

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。

薬剤交付時の注意

- 1) 患者には「服用情報カード」等を交付すること。
- 2) カレトラ配合内用液交付後は、なるべく速やかに、凍結を避け2～8℃に保管するよう伝えること。
- 3) カレトラ配合内用液はエタノール 42.4%を含有する。本剤の成人1回服用量（5mL）には、約 2.1mL のエタノール（ビール約 42mL に相当）が含まれているので、自動車の運転等危険を伴う作業をする際には注意をするよう伝えること。（「重要な基本的注意」に記載）

15. その他の注意

- (1) 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（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。
- (2) 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 400/100mg 1日2回投与のヒトにおけるロピナビルの暴露量のほぼ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。

16. その他

重要な基本的注意(抜粋)

- (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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当しない

(3) 安全性薬理試験

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 10mg・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若干の影響があったが、臨床的に中枢神経系や心臓循環系の副作用が発現するものではない。

(4) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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 > 1,250mg/kg・625mg/kg, ラットでも > 1,250mg/kg・625mg/kg (ロピナビル単独投与では > 2,500mg/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 400mg・100mgBID 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) = $160 \cdot 9 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 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 (CrI: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($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) ロビナビル・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みとめたが、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 ヶ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($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 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・25mg/kg/日投与（平均AUC=155・66 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ）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・25mg/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400mg・100mgBID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) 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	Seg I	受精能, 胚発生	100・50 (AUC=114・8 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
ラット	24F	0, 20・10, 50・25, 100・50	Seg II	胚発生, 胎児発育	50・25 (AUC=64・9 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
ラット	25F	0, 20・10, 40・20, 80・20	Seg III	生前生後発育	40・20(ロピナビル) (AUC=55 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
ウサギ	19-20F	0, 30・15, 50・25, 80・40	Seg II	胚発生, 胎児発育	80・40 (AUC=90・9 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)

(妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット))

100mg・50mg/kg/日 (AUC = 114・8 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) まで試験ラットに影響がなく、これは400mg・100mgBIDで達成される血中濃度 (AUC=160・9 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) の71%にあたる。

(器官形成期投与試験 (ラット, ウサギ))

ラットにおいて, 100mg・50mg/kg/日 (AUC=116・16 μ g・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, 80mg・40mg/kg/日 (AUC=90・9 μ g・hr/mL; 400mg・100mgBID の56% AUC) 投与のみで, 母体に摂食減少, 体重増加率の鈍化, 痩せが見られた。しかし催奇形性を含む胎児発育毒性は見られなかった。

(周産期及び授乳期投与試験 (ラット))

ラットにおいて, 80mg・40mg/kg/日 (ロピナビル AUC=95 μ g・hr/mL; 400mg・100mgBID 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。

(4) その他の特殊毒性

(遺伝毒性)

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	100-10,000 μ g/plate(\pm S9)	陰性		
		100-5,000 μ g + 不純物/plate(\pm S9)	陰性		
		100-5,000 μ g + 新規不純物/plate(\pm S9)	陰性		
		30-5,000 μ g + 類縁物質/plate(\pm S9)	陰性		
ヒト・リンパ球 (<i>in vitro</i>)	染色体異常	1-10 μ g/mL(+S9) 3-501-10 μ g/mL(-S9)	陰性		
		3-30 μ g/mL(-S9) 20-50 μ g/mL(+S9) + 不純物	陰性		
		10-30 μ g/mL(-S9) 10-50 μ g/mL(+S9) + 新規不純物	陰性		
		10-50 μ g/mL(-S9,4hr) 2-5 μ g/mL(-S9,24hr) 5-30 μ g/mL(+S9) + 類縁物質	陰性		
		マウス骨髄 (<i>in vitro</i>)	小核体形成	625, 1250, 2500mg/kg/day (ロピナビル単独); 39・78, 78・156, 156・313mg/kg/day	陰性
				L5178Y マウス・リンパ球 (<i>in vitro</i>)	正突然変異

(がん原性)

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、雌で支官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。

X. 管理事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：カレトラ配合錠 劇薬，処方せん医薬品^{注)}

：カレトラ配合内用液 劇薬，処方せん医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方せん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. 有効期間又は使用期限

使用期限：カレトラ配合錠 製造後 3 年

カレトラ配合内用液 製造後 2 年

(ラベル，ケースに記載)

3. 貯法・保存条件

カレトラ配合錠 : 室温保存

カレトラ配合内用液 : 気密容器，遮光・2～8℃（冷蔵庫）保存

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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. 承認条件等

カレトラ配合錠／カレトラ配合内用液

- 1) 国内における薬物動態試験については、プロトコールを遵守し、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、及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、定期的に報告すること。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 及び他のレトロウイルスの本薬に対する耐性の獲得、及び本剤と他の抗 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) 本剤の規格及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。

6. 包装

(1) カレトラ配合錠

: 120 錠／瓶×1

(2) カレトラ配合内用液

: 160mL／瓶×1

7. 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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：**核酸系逆転写酵素阻害薬**：ジドブジン，ジダノシン，ザルシタビン，サニルブジン，ラミブジン，硫酸アバカビル，フマル酸テノホビルジソプロキシル，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，メシル酸デラビルジン

プロテアーゼ阻害薬：リトナビル，硫酸インジナビルエタノール付加物，メシル酸サキナビル，サキナビル，メシル酸ネルフィナビル，硫酸アタザナビル，ホスアンプルナビルカルシウム水和物，ダルナビルエタノール付加物

9. 国際誕生年月日

2000年9月15日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

カレトラ配合錠 承認年月日：2009年2月18日

承認番号：22100AMX00433000

[注] カレトラ錠 (旧販売名) 承認年月日：2006年9月1日

承認番号：21800AMX10846000

カレトラ配合内用液 承認年月日：2009年2月18日

承認番号：22100AMX00434000

[注] カレトラ・リキッド (旧販売名) 承認年月日：2000年12月12日

承認番号：21200AMY00237000

11. 薬価基準収載年月日

カレトラ配合錠 2009年9月25日

[注] カレトラ錠 (旧販売名)：2006年9月4日

経過措置期間終了：2010年6月末日

カレトラ配合内用液 2009年9月25日

[注] カレトラ・リキッド (旧販売名)：2006年9月4日

経過措置期間終了：2010年6月末日

12. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

HIV感染症（カレトラ配合錠）に対する1日1回投与の用法を2010年12月8日に追加した。

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査及び再評価は未終了。

14. 再審査期間

2000年12月12日～2010年12月11日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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

16. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 処理コード	HOT(9)番号
カレトラ配合錠	6250101F1037	621765701	1176575
カレトラ配合内用液	6250101S1035	621384201	1138429

17. 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): 1371-79, 2000
- 2) Sham HL, et al.:Antimicrob. Agents Chemother., 42:3218-24, 1998
- 3) Jörg Breitenbach: Am J Drug Deliv, 4(2):61-64, 2004
- 4) Hicks C, et al.: AIDS, 18(5):775-79, 2004
- 5) Hicks C, et al.: 8th European Conf. on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Abstract 220, 2001
- 6) Saez-Llorens X, et al.:Pediatr Infect Dis J, 22:216-223, 2003
- 7) Gathe J ,et al: J Acquir Immune Defic Syndr 2009;50:474-481
- 8) Zajdenverg R, et al :J Acquir Immune Defic Syndr 2010;54:143-151
- 9) Murphy R, et al.:AIDS, 15(1):F1-9, 2001
- 10) Walmsley S, et al.:New Eng J Med, 346(26):2039-2046, 2002
- 11) Molla A, et al.:Virology, 250:255-62, 1998
- 12) Peng JZ, et al. : J Clin Pharmacol, 46:265-74, 2006
- 13) Kumar GN, et al.:Drug Metab. Dispos., 27:86-91,1999

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8月現在、カレトラ配合錠は、106カ国で承認されており、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、欧州を含めた海外各国で承認されている。

(2008年8月末現在)

<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

承認取得年	国名
2006年	アルゼンチン
	ベネズエラ
	ノルウェー
	韓国
	EU
	メキシコ

<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		
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		
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		

承認取得年	国名
2001年	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
2002年	ベネズエラ
	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
	タンザニア
	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

XIII. 備考

1. その他の関連資料

なし

