

# 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

劇薬 処方せん医薬品	抗ウイルス化学療法剤 <b>ノービア<sup>®</sup>錠 100mg</b> <b>Norvir<sup>®</sup> Tablets 100mg</b>
劇薬 処方せん医薬品	<b>ノービア<sup>®</sup>内用液 8%</b> <b>Norvir<sup>®</sup> Oral Solution 8%</b>

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錠中リトナビル 100mg 内用液剤：1mL中リトナビル 80mg
一般名	和名：リトナビル（JAN） 洋名：Ritonavir（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	錠剤：製造販売承認：2011年 2月 28日 薬価基準収載：2011年 3月 18日 発売：2011年 3月 31日 内用液剤：製造販売承認：2009年 6月 26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：1998年 12月 14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 <a href="http://www.abbott.co.jp/">http://www.abbott.co.jp/</a> （医療関係者の皆様へ）

本IFは2011年3月作成（錠）、2010年7月改訂（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があり、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)



## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	13

## 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	15
2. 薬理作用	15

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	17
2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 吸収	26
4. 分布	26
5. 代謝	27
6. 排泄	29
7. 透析等による除去率	29

## 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	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	30
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	30
5. 慎重投与内容とその理由	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
7. 相互作用	34
8. 副作用	41
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	46
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	52
2. 有効期間又は使用期限	52
3. 貯法・保存条件	52
4. 薬剤取り扱い上の注意点	52
5. 承認条件	53
6. 包装	53
7. 容器の材質	53
8. 同一成分・同効薬	54
9. 国際誕生年月日	54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	54
11. 薬価基準収載年月日	54
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	54
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	54
14. 再審査期間	54
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	54
16. 各種コード	55
17. 保険給付上の注意	55

## X I . 文 献

1. 引用文献	56
2. その他の参考文献	56

## X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況	57
---------------	----

## X III . 備 考

1. その他の関連資料	59
-------------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

リトナビルは米国アボット ラボラトリーズで発見・開発された抗 HIV（ヒト免疫不全ウイルス）作用を有する化合物であり、HIV プロテアーゼ活性を阻害することにより抗ウイルス作用を発揮する。

アボット ラボラトリーズでは高血圧に関係する酵素、レニンの研究を基礎として、同じファミリーの HIV アスパルテック・プロテアーゼ阻害剤のドラッグデザインに取り組み<sup>1)2)</sup>、合成した化合物をスクリーニングした結果<sup>3)</sup>、本剤は HIV-1 及び HIV-2 の保存ウイルス株、さらに HIV の臨床分離株にも強い抗 HIV 活性を示すことが判明した。マウス、ラットでの経口投与における概略の致死量は 2500mg/kg 以上で、生体内利用率は他の同種薬（HIV プロテアーゼ阻害剤）に比べても優れ、経口投与時の血中消失半減期も長いことが示された<sup>4)</sup>。

その後の臨床試験では、本剤投与患者における CD4 リンパ球数増加及び血中 HIV-RNA レベルの減少とに有意な改善がみとめられた。病状の進行した HIV 感染症患者（平均 CD4 リンパ球数 31/mm<sup>3</sup>）における、従来治療法に本剤又はプラセボを加えた比較試験でも、病勢の進行及び死亡率の評価項目について本剤投与群で優れた結果が得られた<sup>5)</sup>。これらの成績に基づきアボット ラボラトリーズでは 1995 年 12 月 21 日に FDA へ新薬承認申請を提出し、1996 年 3 月 1 日に硬カプセル剤及び内服液剤の承認を得た。

日本においてはアボットジャパンがアボット ラボラトリーズ社のデータをもとに 1995 年 11 月 2 日に希少疾病用医薬品指定申請を行い、1996 年 4 月 1 日に指定を受けた後、硬カプセル剤について 1996 年 7 月 23 日に承認申請し、1997 年 11 月 20 日に販売名「ノービア・カプセル 100mg」として承認を取得した。その後、カプセル剤中にリトナビルの結晶が析出する問題が発生し、その供給に支障を来す事態が発生したことから、日本においても安定供給の確保のため、内服液剤を急遽申請することとなった。このため 1998 年 8 月 21 日に承認申請し、1998 年 9 月 25 日に販売名「ノービア・リキッド」として承認を取得した。しかしながら、「ノービア・リキッド」はエタノールを大量に含むために服薬上の問題があったことから、アボット社において別の剤型の開発が進められた。その後、リトナビルの結晶が全て溶解するように改良したソフトカプセル剤 (SGC) が開発され、米国において SGC の承認申請が行われ、1999 年 6 月 29 日に承認された。日本においても 1999 年 7 月 27 日に承認申請が行われ、1999 年 8 月 25 日に販売名「ノービア・ソフトカプセル 100mg」として承認を取得した。しかしながら、ソフトカプセル剤は冷蔵保存する必要があるため、携帯に不便であることから、アボット社は室温で安定なフィルムコーティング錠であるノービア錠 (100 mg/錠) を新たに開発した。各種薬物動態試験成績に基づき、米国及び欧州連合 (EU) において 2008 年 12 月 19 日及び 11 月 21 日にそれぞれノービア錠剤の承認申請を行い、2010 年 2 月 10 日及び 1 月 25 日にそれぞれ承認を取得した。日本においても、米国及び EU で承認されたことを受け、EU において販売承認申請に用いた資料の改定版で 2010 年 9 月 7 日に承認申請し、2011 年 2 月 28 日に販売名「ノービア錠 100mg」として承認を取得した。

なお、最初に承認された初代剤型のノービア・カプセル 100mg は、2002 年 2 月 22 日付けで承認を整理した。その後、ノービア・リキッドは、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）に基づき、医療事故防止対策として販売名変更のための代替新規申請を行い、2009 年 6 月 26 日に販売名「ノービア内用液 8%」として承認を取得している。

現在、ノービア製剤として、ソフトカプセル剤（100mg/カプセル）、錠剤（100mg/錠）及び液剤（80mg/mL）が世界各国で承認されており、リトナビルとして 1 回 600 mg を 1 日 2 回の用法・用量で処方されている。また、HIV の進行に関する臨床的及び／又は免疫学的エビデンスに基づき治療を確かなものとするため、他の抗レトロウイルス薬との併用で HIV 感染患者の治療に使用されている。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性<sup>5)</sup>

- ・本剤は HIV の成熟過程に必須な蛋白質の生成を阻害する HIV プロテアーゼ阻害剤である。
- ・本剤は HIV-1, HIV-2 に抗 HIV 作用を発揮する。
- ・本剤の抗 HIV 作用は ddC, ddI より強く AZT と同等である。
- ・本剤は AZT 耐性 HIV にも抗 HIV 活性を有し、交差耐性を認めない。
- ・本剤は HIV プロテアーゼの Asp-Thr-Gly に結合し、酵素作用を競合的に阻害するが、同じアスパルテック・プロテアーゼであるヒト由来酵素への親和性はほとんどないか弱い。
- ・本剤の経口投与時の生物学的利用率は高く、血中消失半減期は 3 ～4 時間と長く、1 日 2 回投与である。
- ・本剤とプラセボとの比較試験において本剤投与群（600mg 1 日 2 回投与）では、CD4 リンパ球数、血中 HIV-RNA レベルの有意な改善が認められた。
- ・本剤 1 回 600mg 1 日 2 回投与により CD4 リンパ球数及び血中 HIV-RNA レベルは投与 48 週目においても投与前に比べ著明な改善を認めた。また、AZT 投与群に比べ有意に優る結果であった。
- ・進行した HIV 感染患者（CD4 リンパ球数 100/ $\mu$ L 以下）1,090 例に従来の治療に加え、本剤 1 回 600mg 1 日 2 回あるいはプラセボを投与した比較試験において、6 ヶ月目の結果、病勢の進行、死亡率とも本剤投与群がプラセボ投与群に比べ有意に優る結果であった。
- ・本剤と AZT, ddC などの逆転写酵素阻害剤との併用投与により、CD4 リンパ球数、血中 HIV-RNA レベルは顕著に改善され、投与 6 ヶ月においても投与前に比べ有意な改善が維持されていることを認めた。
- ・ノービア錠 100 mg はリトナビルを高分子/界面活性マトリックスに溶解し、これを冷却して固溶体を形成している。この技術により、リトナビルが非結晶体として高分子/界面活性マトリックス中に存在することで、溶解性が改善され、錠剤化が可能となった。なお、本技術はカレトラ配合錠（承認番号：22100AMX00433000、承認年月日：平成 21 年 2 月 18 日）の製造で利用しているものと同様である。

## 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。
- ・ **再審査申請時**：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 件(9.2%)、悪心 70 件(7.7%)、血中ビリルビン増加 56 件（6.1%）、下痢 54 件（5.9%）、血中トリグリセリド増加 53 件（5.8%）であった。

重大な副作用として、**錯乱**、**痙攣発作**（痙攣：0.1%）、**脱水**（頻度不明）、**高血糖**（0.2%）、**糖尿病**（0.8%）、**肝炎**(0.1%)、**肝不全**（0.1%）、**過敏症**（頻度不明）、**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。

※ 注意：ノービア・カプセル 100mg は、現在販売中止ですが、本インタビューフォームには参考としてデータ記載した項目があります。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

- (1) 和名 ノービア錠 100mg  
ノービア内用液 8%
- (2) 洋名 NORVIR®Tablets 100mg  
NORVIR®Oral Solution

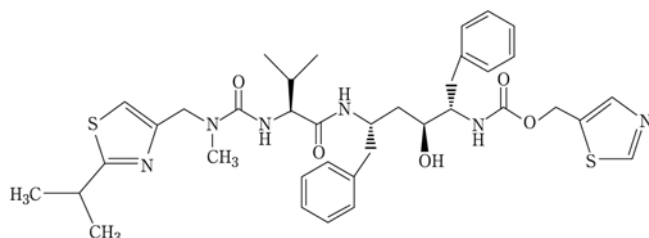
### (3) 名前の由来

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

### 2. 一般名

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

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

### 5. 化学名(命名法)

(+)-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  
ABT-538 (治験番号) RTV (略号)

7. CAS 登録番号  
155213-67-5

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～淡黄褐色の粉末で，柔らかい塊を含むこともある。

##### (2) 溶解性

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にくく，水にほとんど溶けない。

各種溶媒に対する溶解性（室温）

溶媒名	溶解度 (mg/mL)
水	<0.001
アセトニトリル	18.9
アセトニトリル/ 水 (1:1)	66.4
ジメチルホルムアミド	593
メタノール	573
エタノール	165
イソプロパノール	41.7
ジクロロメタン	602
テトラヒドロフラン	456
酢酸エチル	1.5
クロロホルム	675
トルエン	2.2
ヘプタン	0.1

各種 pH 溶液に対する溶解性（室温）

pH	溶解度 (w/v%)
pH 3.0 0.05 mol/L KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	<0.001
pH 6.0 0.05 mol/L K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	<0.001
pH 9.1 0.05 mol/L K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	<0.001

##### (3) 吸湿性

1 ヶ月間，25℃，75%RH の加湿条件では吸湿しない。

##### (4) 融点(分解点)，沸点，凝固点

123℃付近（融点）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_1=pK_2=2.8 \pm 0.2$  (吸光法 : 268~278nm)

(6) 分配係数

1-オクタノール-リン酸緩衝液 (0.05mol/L, pH=7.4) 系での分配係数は  $4.7 \times 10^4$

(7) その他の主な示性値

旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} : +8.8^\circ$  (2.5% (w/v) メタノール溶液中)

紫外吸収スペクトル :

アセトニトリル/水 (1:1) 中での紫外吸収スペクトルは、波長 197.5nm と 240nm に極大吸収を示し、210nm 付近に肩が出現する。

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) (弱塩基性)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

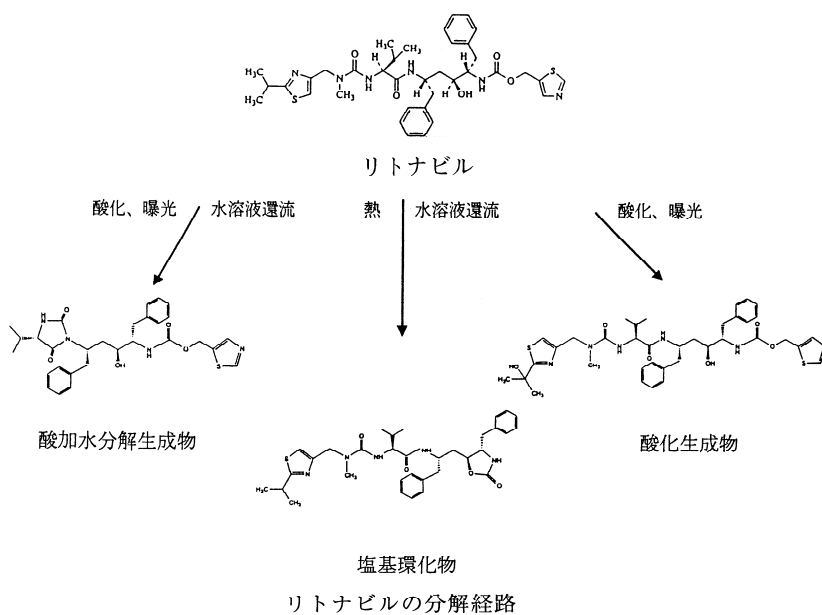
試験	温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果	特記事項
苛酷試験	40℃	-	-	褐色バイアル テフロン被覆した ゴム栓 アルミシール	52 週	○	
	50℃				26 週	○	
	60℃				13 週	○	
	80℃				13 週	△	4 週以降僅かに分解
	105℃				6 週	×	6 週で含量 10%以下
	室温	-	自然光下	ふた付き	6 週	×	6 週で規格値以下*
			蛍光灯下 (10,760lux)#	シャーレ上に散布	1 週	×	1 週で規格値以下*
	25℃	75%RH	-	開放バイアル	31 週	○	
	25℃	60%RH		二重ポリエチレン袋 に入れファイバード ラム又はふた付きプ ラスチック瓶	3 ヵ月	○	
5℃	-	プラスチック瓶		12 ヵ月	○		
長期保存 試験	30℃	-	-	二重ポリエチレン袋 に入れファイバード ラム又はふた付きプ ラスチック瓶	12 ヵ月	○	
加速試験	40℃	-	-	二重ポリエチレン袋 に入れファイバード ラム又はふた付きプ ラスチック瓶	6 ヵ月	○	
	60℃				1 ヵ月	○	

\*原液は遮光を要する。 # 10,760lux=1,000fc

### 強制分解による生成物

- ・ 通常実験室条件下，加湿条件下，80℃までの加温条件下では13週間安定。
- ・ 苛酷条件下-

水中での還流条件下では酸加水分解生成物と塩基環化物， 光照射あるいは過酸化剤への曝露により酸化生成物と酸加水分解生成物，105℃の加熱条件下では塩基環化物が生じた。



### 3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

### 4. 有効成分の定量法

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) 区別 ノービア錠 100mg : 錠剤  
 ノービア内用液 8% : 内用液剤

#### 2) 性状


販売名	外形	長径(mm)	短径(mm)	重さ(g)	色調
ノービア錠 100mg		約 17	約 6	約 0.79	白色、 微黄白色
識別コード	 NK				

販売名	性状
ノービア内用液 8%	橙色澄明な液剤

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

ノービア錠 100mg は、表面に “  NK ” と印字されている。  
 ノービア内用液 8% 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

ノービア錠 100mg : 該当しない。  
 ノービア内用液 8% : pH3.7~4.7 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

ノービア錠 100mg : 1 錠中リトナビルを 100mg 含有  
 ノービア内用液 8% : 1mL 中リトナビルを 80mg 含有

#### (2) 添加物

ノービア錠 100mg : コポリビドン, モノラウリン酸ソルビタン,  
 軽質無水ケイ酸, フマル酸ステアリルナトリウム,  
 無水リン酸水素カルシウム, ヒプロメロース 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 4000, ポリソルベート 80

ノービア内用液 8% : 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

### 3. 混濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

ノービア錠 100mg : 該当しない.

ノービア内用液 8% : よく振ってから服用すること

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

ノービア錠 100mg

各種条件下における安定性

保存条件	包装形態*	保存期間	結果
25°C/60%RH	60 mL HDPE ボトル	24 カ月	適合
	100 mL HDPE ボトル	24 カ月	適合
30°C/75%RH	60 mL HDPE ボトル	24 カ月	適合
	100 mL HDPE ボトル	24 カ月	適合

\*日本での包装形態は 60mL HDPE ボトル(30 錠入り)

HDPE (高密度ポリエチレン) ボトル保存におけるノービア錠 100mg の安定性試験の結果, 室温保存で 24 カ月間安定であることが確認されている。

#### ノービア®内用液 8%

##### 長期保存試験

##### 1) 方法

本剤を 25°C±2 °C, 60%±5%RH において正立及び倒立で 12 カ月間, 性状, 純度試験 (類縁物質), 定量試験の検討をおこなった。

##### 2) 結果

##### ① 性状

内容物の外観は, 貯蔵期間において開始時と変化がなかった。

##### ② リトナビル含量

経時的に含量の低下傾向が認められたが, 12 カ月目においても 97%以上であった。

##### ③ 類縁物質

経時的に含量の低下傾向が認められた。12 カ月目で類縁物質合計は, 3%を超えた。

##### ④ その他

エタノール及びプロピレングリコールの含量に変化は認められなかった。

##### 3) まとめ

本剤を 25°C±2 °C で保存した場合, 少なくとも 6 カ月間は安定であると考えられたので 6 カ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

ノービア錠 100mg

溶出試験法 第2法 (パドル法)

ノービア内用液 8%

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測定法

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

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

ノービア錠 100mg	瓶	: PE	ポリエチレン
	キャップ	: PE,PP	ポリプロピレン

ノービア内用液 8%	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

14. その他

なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

(ノービア錠 100mg, ノービア®内用液 8%共通)

下記疾患におけるヌクレオシド系 HIV 逆転写酵素阻害剤との併用療法

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

### 2. 用法及び用量

(ノービア錠 100mg, ノービア®内用液 8%共通)

通常、成人にはリトナビルとして 1 回 600mg (6 錠又は液剤 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 日目には 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。

<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<sup>6)</sup>と副作用が高頻度に発現する傾向<sup>5,7,8)</sup>が認められている。投与初期における高い血中濃度と副作用発現を回避するため、低用量から投与を開始すること。

投与日	1 回投与量	1 日投与回数	1 日投与量
投与初日	300mg (3 錠又は液剤 3.75mL)	2 回	600mg
2 日目, 3 日目	400mg (4 錠又は液剤 5.0mL)	2 回	800mg
4 日目	500mg (5 錠又は液剤 6.25mL)	2 回	1,000mg
5 日目以降	600mg (6 錠又は液剤 7.5mL)	2 回	1,200mg

- (2) 本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤を嚙んだり砕いたりせずそのまま服用すること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

日本における臨床効果（ノービア・カプセル 100mg）

1996年4月より健常男子30例による第I相臨床試験を実施，同6月より国内第II/III相臨床試験（コア試験）及び拡大臨床試験を開始し，1998年10月投薬は完了し，1999年7月に臨床試験終了届及び総括報告書を厚生省へ提出し，臨床試験を終了した。

#### (3) 臨床薬理試験：認容試験

日本人の健康成人6名に対して本剤100～800mgを空腹時に単回投与（カプセル・リキッド）した結果，口周囲感覚異常，嘔気，水様性下痢を訴えた。また外国人のHIV陽性患者10例に対して本剤600mg（カプセル）を1日2回食後，28日間反復投与した結果，単回投与と同様，嘔気等の消化器系の症状が出現した。

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験（海外における臨床効果：134X試験）

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，300mgTID群，200mgQID群，300mgQID群，600mgBID群）に割り付け10，52週間投与による多施設臨床試験を実施した。52週投与期間中，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。

注）ノービア錠100mg，ノービア内用液8%に対して，承認されている用法・用量は600mg～1,200mg，1日2回分服である。

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験（海外における臨床効果：112試験）

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70～140/ $\mu$ L増加し，プラセボ投与群に比べて有意に改善した。なお，この試験に引き続き行われた長期投与試験（169試験）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。

注）ノービア錠100mg，ノービア内用液8%に対して，承認されている用法・用量は600mg～1,200mg，1日2回分服である。

2) 比較試験（海外における臨床効果：247 試験）

過去9ヵ月以上逆転写酵素阻害剤（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（うち4例は治験薬を服用せず解析から除外）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、試験前から行われていた逆転写酵素阻害剤による治療はそのまま継続した。16週投与期間中の本剤投与群では、平均血中HIV-RNA量は有意に減少し（事前に定めた本剤群80例、プラセボ群79例を評価）、平均CD4リンパ球数は有意に増加した（同様に本剤群108例、プラセボ群103例を評価）。このうち、血中HIV-RNA量が投与前値より90%以上減少した症例の割合は、本剤投与群で45%、プラセボ投与群では0%であった。

また、CD4リンパ球数が投与前値より50/μL以上増加した症例の割合は、本剤投与群で29%、プラセボ投与群では2%であり、CD4リンパ球数が25/μL以上増加した症例の割合は、本剤投与群で45%、プラセボ投与群で3%であった。また、症状の進行度は本剤投与群がプラセボ投与群に比し進行のリスクを56%（P<0.01）減少させた<sup>5)</sup>。

247 試験で併用されていた逆転写酵素阻害剤

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

\* 2剤併用例あり

\*\*治験薬を服用しなかった4例を除外

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）

該当資料なし

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

該当資料なし

## 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

インジナビル硫酸塩エタノール付加物

メシル酸サキナビル, サキナビルメシル酸塩

ネルフィナビルメシル酸塩

アンブレナビル

ロピナビル

アタザナビル硫酸塩

ホスアンブ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

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<sup>26)</sup> を用いて測定された HIV プロテアーゼ阻害活性は  $K_i=0.015\text{nM}$  である<sup>3)</sup>. X線結晶回折像の解析によると, 本剤は基質遷移状態アナログとして HIV のアスパルティック・プロテアーゼの活性部位 Asp-Thr-Gly 配列に直接的に結合することが示されている<sup>3)</sup>. 本剤は特異的に HIV プロテアーゼに親和性を示し, ヒトアスパルティック・プロテアーゼへの阻害は小さい.

本剤による HIV-1 プロテアーゼの特異的阻害効果 (*in vitro*)

プロテアーゼ	相対 IC <sub>50</sub> (nM)
HIV-1 Protease	< 1 ( $K_i=15\text{pM}$ )
Human Gastricin	> 100,000
Human Pepsin	10,000
Human Cathepsin D	24
Human Cathepsin E	8
Human Renin	53,000

#### (2) 効力を裏付ける試験成績

##### 1) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

MT4 細胞を用い, 各種 HIV-1 分離株 (HIV/IIIB, HIV/MN, HIV/RF, HIV/TR17) 及び HIV-2 (HIV/MS) の IC<sub>50</sub> (HIV の増殖を 50%阻害するときの濃度) について本剤の抗ウイルス作用を検討した. MOI (感染多重度) =0.0032 のとき, HIV-1 に対する IC<sub>50</sub> はほぼ 0.014-0.108  $\mu\text{M}$ , HIV-2 に対する IC<sub>50</sub> は 0.242  $\mu\text{M}$  であった.

各種 HIV 分離株に対するリトナビルの抗ウイルス作用 (*in vitro*)

株	IC <sub>50</sub> (μ M)		IC <sub>90</sub> (μ M)	
	MOI=0.001	MOI=0.0032	MOI=0.001	MOI=0.0032
HIV-1/IIIB	0.025	0.039	0.081	0.183
HIV-1/MN	0.006	0.014	0.156	0.205
HIV-1/RF	0.057	0.108	0.27	0.55
HIV-1/TR17	0.041	0.046	0.297	0.476
HIV-2/MS	0.113	0.242	0.834	2.809

MOI : Multiplicity of Infection (感染多重度)

TCID<sub>50</sub> : 50% of Tissue Culture Infectious Doses (50% 培養細胞 (組織培養) 感染用量)

MOI = [1,000 (3,200) TCID<sub>50</sub> 単位]/[1x10<sup>6</sup>MT4 細胞] = 0.001 (0.0032)

## 2) 薬剤耐性

HIV の増殖阻害濃度以下のリトナビル存在下に MT4 細胞に感染を繰り返すことで得られた耐性変異株は、19 代、22 代の継代培養では初代株の IC<sub>50</sub> が 0.03 μ M であるとき、それぞれ 0.18 μ M、0.8 μ M に増加していた。これらのウイルス株の塩基配列を調べると、I84V 及び M46I の変異頻度が高かった。

また、部位特異的突然変異誘発 (site-directed mutagenesis) により得られた変異株のリトナビルに対する感受性変化では、次表に示すように I84V と V82F の変異が感受性を低下させる。V82F/I84V や L63P/V82F/I84V の二重、三重の変異ではウイルスの増殖阻害が生じた。他の株における結果では V82F、V82A の変異は阻害定数 (K<sub>i</sub>) を 1 オーダー大きくしており、耐性の出現に対応している<sup>27,28)</sup>。

本剤を投与された患者から分離された HIV の塩基配列が PCR 法で調べられた。ウイルスプロテアーゼ遺伝子中の共通塩基配列 B の変異は本剤による治療前にも観察されたが、本剤による治療前後の分離ウイルスとの比較がなされた。解析結果として 36 番目と 82 番目のアミノ酸残基変異は本剤に誘導された変異であると考えられた<sup>29)</sup>。またこれらの変異は単一変異の蓄積によると考えられる<sup>29)</sup>。

一般に血中に本剤の濃度が高い時には、変異は感受性に向かって出現する傾向がある<sup>29)</sup>。既存の変異が必ずしも耐性を付与しているとは限らないので、解析の結果から、(1) 本剤への耐性変異は患者の HIV に既存のものであるとは限らず、血中に本剤が存在する時にも生じる。(2) 高濃度の本剤の存在は耐性株出現を抑制すると推定される。よって、投与量の増加や逆転写酵素阻害剤との併用が耐性株を出現させ難くしていると考えられる。

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

*in vitro* の結果では本剤に対する感受性が比較的低い HIV-2/MS 株の IC<sub>90</sub> は、2.809  $\mu$  M であったので、临床上必要な血中濃度は 3.0  $\mu$  M (2.1  $\mu$  g/mL)<sup>8)</sup> と考えられる。600mgBID の反復投与用量では 3.0  $\mu$  M を超える血中濃度<sup>7)</sup> が維持されている。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

2～3 時間 (国内健康成人, 空腹時 100～800mg 単回経口投与)

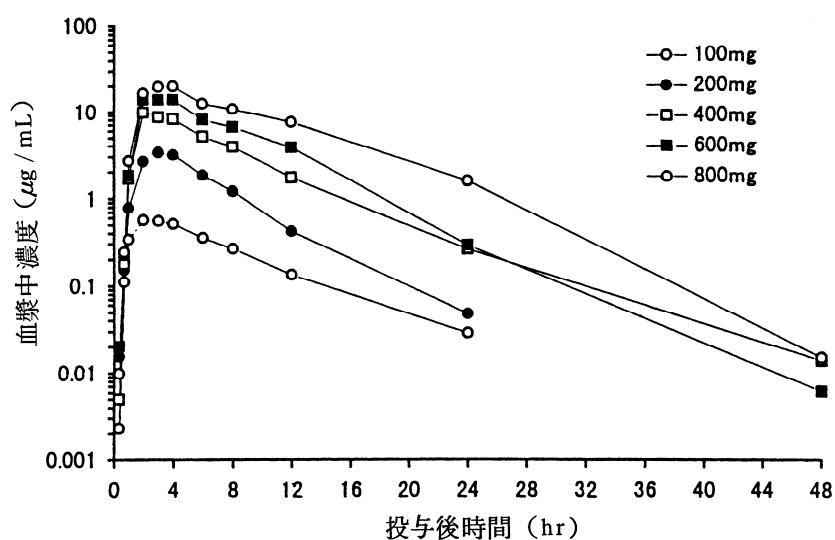
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回経口投与

(カプセル剤：国内)

健康男子 30 例を 5 群に分け、本剤 100mg, 200mg, 400mg, 600mg, 800mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度はいずれの用量においても投与 2～3 時間で最高濃度に達し、3.4～4.8 時間の半減期で消失した (下図)。C<sub>max</sub> ならびに AUC<sub>0-∞</sub> は用量に伴い増加したが、被験者間の変動があった。尿中へは投与後 48 時間までに投与量の 0.4～2.5% が未変化体として排泄された。

国内の単回投与試験における C<sub>max</sub>, AUC の値は、海外の 200～500mg 投与試験における対応用量の C<sub>max</sub>, AUC とほぼ同様であった。



単回投与時の血漿中濃度推移 (平均値, n=6)

用量	係数	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	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

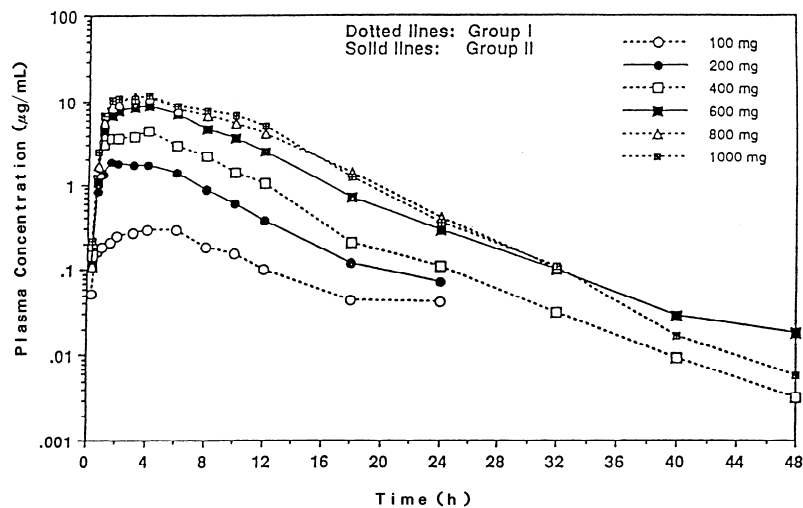
(内用液剤：海外)

16名の健康な成人男子及び女子を対象とし本剤の血中濃度を測定した。1回600mgを朝食後15分に水200mLで服用させたところ、Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )は $10.26 \pm 2.16$ 、AUC<sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )は $112.7 \pm 40.7$ であり、T<sub>1/2</sub> (h)は3.8であった。

(カプセル剤：海外)

HIV陽性、無症候性男子志願者(18-45才)12例を1群とし、本剤投与8例、プラセボ投与4例で試験を行った。600mg投与群では空腹時投与と食後投与に無作為に割付けた。その他は空腹時投与である。

空腹時投与の成績を下図に示す。本剤は投与後速やかに吸収され、用量依存的にCmax、AUCは上昇するが、かならずしも用量比は成立しなかった。Tmaxは投与後約3時間でピークに達した。



単回投与後の血漿中濃度推移 (平均値, n=8)

単回（空腹時）投与後の薬物動態パラメータ（平均±SD, n=8）

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

(ソフトカプセル剤：海外)

60名の健康な成人男子及び女子を対象とし、クロスオーバー法によりソフトカプセル剤と内用液剤の生物学的同等性を検討した。各製剤はリトナビルとして1回600mgを投与した。その結果、いずれも両製剤間に統計学的な有意差は認められなかった。

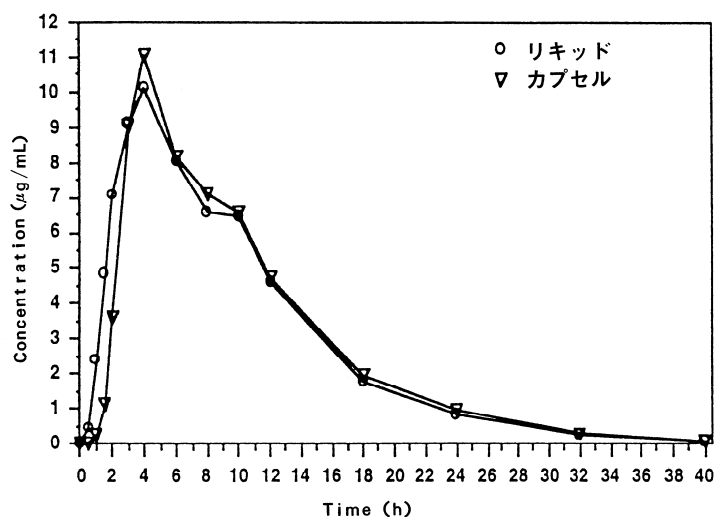
パラメータ	内用液 (食後) (n=57)	ソフトカプセル (食後) (n=57)
T <sub>max</sub> (h)	4.1±1.6	5.5±2.0
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	11.92±5.31	13.64±5.40
AUC <sub>0-t<sub>p</sub></sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	109.3±59.5	121.4±53.7
AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	109.6±59.7	121.7±53.8
$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	0.164±0.034 <sup>(*)</sup>	0.175±0.032
T <sub>1/2</sub> (h)	4.23 <sup>(*)</sup>	3.96

(\*) n=56

(カプセル剤：海外)

16名の健康な成人男子及び女子を対象とし、クロスオーバー法によりカプセル剤と内用液剤の生物学的同等性を検討した。各製剤はリトナビルとして1回600mgを朝食後15分に水200mLとともに投与した。

その結果、いずれも両製剤間に統計学的な有意差は認められなかった



カプセルとリキッドのリトナビル血中濃度推移

薬物動態学的パラメータ

パラメータ	内用液	カプセル
Tmax (h)	3.8±1.4	3.9±0.3
Cmax (μg/mL)	10.26±2.16	11.24±2.49
AUC <sub>0-t</sub> (μg·hr/mL)	112.3±40.4	112.6±41.1
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)	112.7±40.7	113.0±41.5
β (h <sup>-1</sup> )	0.1810±0.0316	0.1857±0.0393
T <sub>1/2</sub> (h)	3.8	3.7
CL/F (L/h)	5.96±2.00	5.96±1.90

(錠剤：海外)

健康成人を対象に、ノービア錠又はソフトカプセル剤を食事（中脂肪食）摂取約 30 分後に 100mg 単回経口投与し、既承認のソフトカプセル剤に対するノービア錠の生物学的同等性の評価を行った。その結果、リトナビルの薬物動態パラメータ AUC<sub>t</sub> 及び AUC<sub>∞</sub> について生物学的に同等であった。しかしながら、リトナビル C<sub>max</sub> の点推定値は基準の上限 1.25 をわずかに上回り、C<sub>max</sub> の中央値はソフトカプセル剤に比べ 26% の上昇がみられた

リトナビルの薬物動態パラメータの比及びその 92.8%信頼区間

薬物動態 パラメータ	中央値*		相対的バイオアベイラビリティ	
	ノービア錠 100 mg	ソフトカプセル剤	点推定値 <sup>+</sup>	92.8%信頼区間
C <sub>max</sub>	0.367	0.290	1.264	1.150 ~ 1.389
AUC <sub>t</sub>	3.154	2.780	1.134	1.068 ~ 1.205
AUC <sub>∞</sub>	3.253	2.949	1.103	1.040 ~ 1.170

\* 対数の最小二乗平均の逆対数変換値

+ 対数の最小二乗平均の差（ノービア錠 100 mg－ソフトカプセル剤）の逆対数変換値

## 2) 反復投与

(カプセル剤：海外)

HIV 陽性患者 10 例に本剤 1 回 600mg, 1 日 2 回食後, 28 日間反復投与した場合, 投与 21 日目の Cmax は 11.2  $\mu$ g/mL, AUC<sub>0-12</sub> は 77.5  $\mu$ g·hr/mL, 投与直前のトラフ濃度は 3.5  $\mu$ g/mL であった.

(内用液剤：海外)

HIV 陽性患者 72 名を 6 群に分け, プラセボ (2 群) を含む投与群ごとに, 1 日 2 回 28 日間反復投与し, 投与 21 日目の薬物動態パラメータを測定した. 100mg 当たりの Cmax, AUC はほぼ用量比に見合った推移を示した. CL/F もほぼ一定であった.

反復投与时 (21 日目) の薬物動態 (平均値, n=12)

1 日投与量 パラメータ	300mg BID	400mg BID	500mg BID	600mg BID
Cmax ( $\mu$ g/mL)	5.69	7.14	10.93	11.19
AUC <sub>0-12</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	35.56	48.76	71.60	77.46
Cmax/dose	1.90	1.79	2.19	1.87
AUC <sub>0-12</sub> /dose	11.85	12.19	14.32	12.91
CL/F	10.0	9.48	7.66	8.85

Cmax/dose, AUC<sub>12</sub>/dose は投与量 100mg 当たり

3) 腎機能障害患者  
該当資料なし

4) 肝機能障害患者  
該当資料なし

## (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

(ソフトカプセル剤：海外)

空腹時投与と食後投与との比較(600mg 単回投与)では、AUC、C<sub>max</sub>とも両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

パラメータ	食後 (n=57)	空腹時 (n=57)
T <sub>max</sub> (h)	5.5±2.0	4.4±3.1
C <sub>max</sub> (μg/mL)	13.64±5.40	14.53±5.83
AUC <sub>0-<math>t_p</math></sub> (μg·hr/mL)	121.4±53.7	108.5±51.7
AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> (μg·hr/mL)	121.7±53.8	108.7±51.8
$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	0.175±0.032	0.165±0.036
T <sub>1/2</sub> (h)	3.96	4.21

(錠剤：海外)

ノービア錠 100mg の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討するため、健康成人を対象に高脂肪食摂取約 30 分後、中脂肪食摂取約 30 分後及び空腹時に 100mg 単回経口投与を行い、バイオアベイラビリティについて評価を行った。その結果、高脂肪食並びに中脂肪食の摂取時のリトナビル C<sub>max</sub> 及び AUC は、空腹時に比べ、約 20~23%減少したが、食事の内容（例：高脂肪食 vs 中脂肪食）による影響は認められなかった

なお、ソフトカプセル剤における食事の影響は、C<sub>max</sub> 及び AUC とも統計学的に有意な差は認められなかった

ノービア錠 100mg の食後投与時の薬物動態は、ソフトカプセル剤の食後投与時の薬物動態に類似しており、ノービア錠 100mg はソフトカプセル剤と同様に食後に経口投与することが推奨される。また、ソフトカプセル剤よりも食事の影響を受けやすいことから、食後投与とすることが重要であると考えられる。

食事の内容 (試験 vs 対照)	薬物動態 パラメータ	中央値*		相対的バイオアベイラビリティ	
		ノービア錠 100mg(試験)	ノービア錠 100mg(対照)	点推定値 <sup>+</sup>	90.0% 信頼区間
試験：高脂肪食 vs 対照：空腹	C <sub>max</sub>	0.384	0.501	0.766	0.659~0.891
	AUC <sub>t</sub>	3.044	3.981	0.765	0.694~0.842
	AUC <sub>∞</sub>	3.137	4.049	0.775	0.704~0.853
試験：中脂肪食 vs 対照：空腹	C <sub>max</sub>	0.392	0.501	0.782	0.675~0.907
	AUC <sub>t</sub>	3.135	3.981	0.788	0.717~0.866
	AUC <sub>∞</sub>	3.218	4.049	0.795	0.724~0.873
試験：高脂肪食 vs 対照：中脂肪食	C <sub>max</sub>	0.384	0.392	0.980	0.866~1.108
	AUC <sub>t</sub>	3.044	3.135	0.971	0.886~1.064
	AUC <sub>∞</sub>	3.137	3.218	0.975	0.890~1.068

\* 対数の最小二乗平均の逆対数変換値

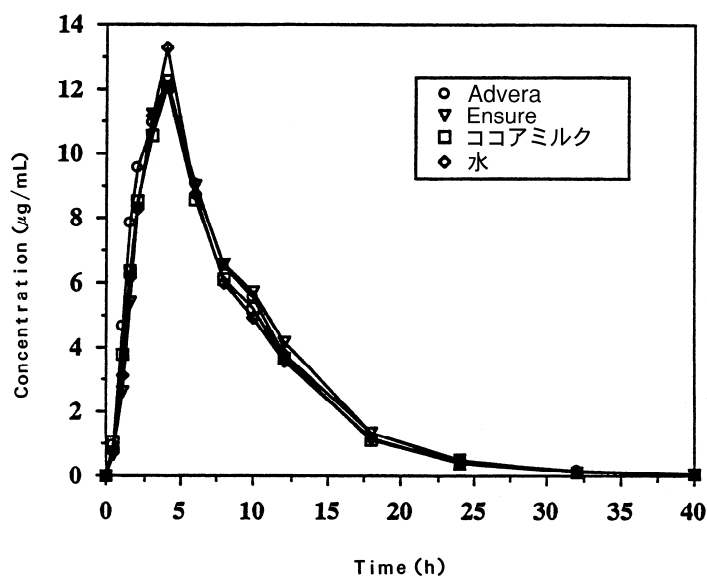
+ 対数の最小二乗平均の差（ノービア錠 100 mg－対照剤）の逆対数変換値

(栄養剤又は嗜好品の影響<sup>注)</sup>：海外)

16名の健康な成人男子及び女子を対象とし、クロスオーバー法によりリトナビルの吸収に対する2種類の栄養剤(Ensure：一般病態患者用栄養剤, Advera：HIV患者用栄養剤)及びココアミルクの影響を水と比較した。リトナビルとして1回600mgを朝食15分後に試験液240mLとともに服用させた。

その結果、Tmax, AUC $\infty$ , T $_{1/2}$ については、4試験液間に統計学的な有意差は認められなかったが、Cmaxはココアミルクとともに服用すると、水と服用した時に比べ有意(P=0.048)に低かったが、その差はわずかであり、AUC $\infty$ には差がないことから、臨床問題になるとは考えられない。またすべての試験液で腹痛症状を訴える症例は少なく、味が悪いと訴えた症例はなかった。

<sup>注)</sup> 2種類の栄養剤(Ensure, Advera)は、アボット ラボラトリーズにて発売している。本試験はリキッド服用上の味の悪さを軽減する目的で実施したものである。



4種の試験液とともに服用した時のリトナビル血中濃度推移

薬物動態学的パラメータ

パラメータ	Advera	Ensure	ココアミルク	水
Tmax(h)	3.7±0.5	4.0±0.0	3.7±0.6	3.9±0.3
Cmax(µg/mL)	12.19±2.964	12.23±2.610	12.11±3.078	13.27±3.657
AUC $\infty$ (µg·h/mL)	112.0±40.78	111.5±35.77	105.1±35.68	106.4±36.66
$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	0.1825±0.0271	0.1863±0.0367	0.1848±0.0265	0.1915±0.0322
T $_{1/2}$ (h)	3.8	3.7	3.8	3.6
CL/F(L/h)	6.014±2.176	6.051±2.489	6.529±2.784	6.314±2.319
V $\beta$ /F(L)	33.95±15.82	32.85±12.50	35.20±12.94	32.63±8.564

(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

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし (ヒトでは測定されていない. マウスで 74.2%, 雄ラットで 70.7%<sup>4)</sup>, イヌで 37.4%, サルで 29.9%であった). 投与量(mg/kg) 補正による C<sub>max</sub>/D, AUC/D をヒトと比較すると, C<sub>max</sub>/D ではヒトはイヌと同様, AUC/D ではいずれの動物よりヒトが高値であった.

### (4) 消失速度定数

空腹時 600mg 単回投与の血中半減期 T<sub>1/2</sub> は 2.9 時間, 食後投与のそれは 2.7 時間であった. 消失速度定数は kd=1.25/hr<sup>6)</sup> と推定されている.

### (5) クリアランス

該当資料なし[試験 M93-107 で求められた結果<sup>7)</sup> では, 尿排泄における CL<sub>R</sub>=0.08L/h であり, 見かけのクリアランス CL/F(=AUC/dose)=6.6±2.0~6.8±2.7L/h (初回投与~投与 16 日目) であった. ]

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

#### 1) 血漿蛋白質との結合率

本剤は血漿蛋白質と高率で結合する. 動物とヒト血漿蛋白質への <sup>14</sup>C-リトナビルの結合率<sup>4)</sup> を下表に示す.

血漿蛋白質との結合率

動物	薬剤濃度 (μg/mL)	結合率 (%)
ラット	0.01 ~30.0	97.2~99.2
イヌ		98.9~99.4
サル		69.2~99.2
ヒト		99.3~99.5

HIV 陽性の無症候性男子に本剤を反復投与した場合、初日単回投与では 98.13%、8 日目が 98.09%、16 日目が 97.81%と安定して高い結合率を示した。

ヒト  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質 (AAG) およびヒト血清アルブミン (HSA) に  $^{14}\text{C}$ -リトナビルを 0.1~100  $\mu\text{g/mL}$  になるよう添加して結合率を測定した。AAG は 0.1~2.6  $\mu\text{g/mL}$  の範囲で 96.2~97.5%の結合率であったが、7  $\mu\text{g/mL}$  以上では低下し、50~100  $\mu\text{g/mL}$  では 59.2~63.0%の結合率であった。HSA は  $^{14}\text{C}$ -リトナビルが 1~10  $\mu\text{g/mL}$  では 97.8~98.2、50~100  $\mu\text{g/mL}$  でも 96.3~97.0%であった。

## 2) 他剤との結合における競合

リトナビルと、競合薬としてクラリスロマイシン、サリチル酸、ワルファリン、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトコナゾールとのヒト血漿蛋白質結合の相互作用を検討した。各薬剤の血漿中濃度は、本剤 (200  $\mu\text{g/mL}$ )、サリチル酸 (250  $\mu\text{g/mL}$ )、ワルファリン (10  $\mu\text{g/mL}$ )、イブプロフェン (25  $\mu\text{g/mL}$ )、ナプロキセン (50  $\mu\text{g/mL}$ )、ケトコナゾール (3.5  $\mu\text{g/mL}$ )、クラリスロマイシン (5.0  $\mu\text{g/mL}$ ) となるよう調整した。結果として、本剤の血漿蛋白質への結合は試験された他剤の血漿蛋白質の結合による影響を受けなかった。

また、ワルファリン (2  $\mu\text{g/mL}$ ) を血漿に加え、さらに  $^{14}\text{C}$ -リトナビルを 10~40  $\mu\text{g/mL}$  になるように加えたとき、ワルファリンの血漿蛋白質との結合率はリトナビル濃度に関係なく 99%以上であり、リトナビルはワルファリンの結合率に影響しなかった。

血漿蛋白質との結合率における薬物相互作用

薬剤その他	リトナビルの平均結合率 (%)
リトナビル単独	98.9
クラリスロマイシン	98.6
ワルファリン	98.6
イブプロフェン	99.0
ナプロキセン	99.2
サリチル酸	98.9
ケトコナゾール	98.8
水	99.0
50% エタノール	98.8

### 3. 吸収

吸収部位 : 消化管

カプセル剤 : 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.  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は用量に伴い増加した. (日本人データ)

内用液剤 : 16 名の健康な成人男子及び女子を対象とし本剤の血中濃度を測定した. 1 回 600mg を朝食後 15 分に水 200mL で服用させたところ,  $C_{max}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) は  $10.26 \pm 2.16$ ,  $AUC_{0-\infty}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ) は  $112.7 \pm 40.7$  であり,  $T_{1/2}$  (h) は 3.8 であった. (外国人データ)

両製剤とも, 消化管からの吸収が良好であることが示唆されている.

### 4. 分布

$^{14}\text{C}$ -リトナビル 50mg/kg をラットに単回経口投与したとき, 肝臓, 副腎, 脾臓, 腎臓, 甲状腺で投与 3 時間後に最高組織中放射能濃度を認めたが, 48 時間後に放射能が認められたのは肝臓だけであった<sup>4)</sup>.

#### (1) 血液-脳関門通過性

$^{14}\text{C}$ -リトナビル 50mg/kg をラットに単回経口投与したとき, 最高組織中放射能濃度を認める投与 3 時間後の脳内濃度は, 0.88mg/g で分布組織中最も少ないものであった. 脳-血中濃度比は, 0.12 (0.88/7.62) であった<sup>4)</sup>.

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

ラットの妊娠中期と後期にリトナビルを 15, 35, 75mg/kg/日をそれぞれ経口投与したとき, いずれも胎児への移行を認めた. しかし, 投与が関係した奇形は認められなかった.

#### (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし [他の HIV プロテアーゼ阻害剤 (硫酸インジナビル) で乳汁中への移行 (ラット) が報告されている.]

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

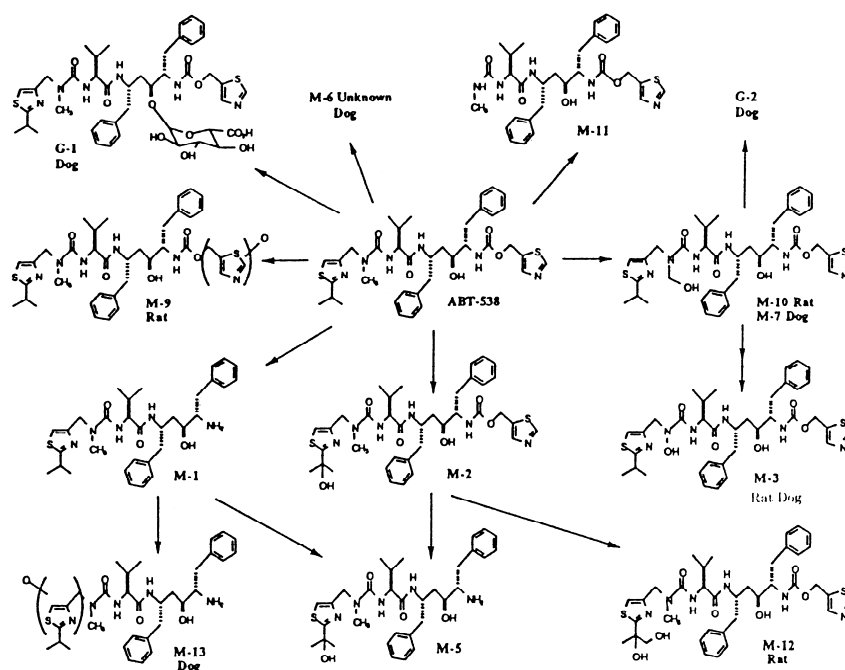
#### (5) その他の組織への移行性

$^{14}\text{C}$ -リトナビル 50mg/kg をラットに単回経口投与したとき, 上記の分布組織以外に, 肺, 心臓, 卵巣, 上腕リンパ節, 脾臓, 胸腺, 前立腺などへの移行を認めた<sup>4)</sup>.

## 5. 代謝

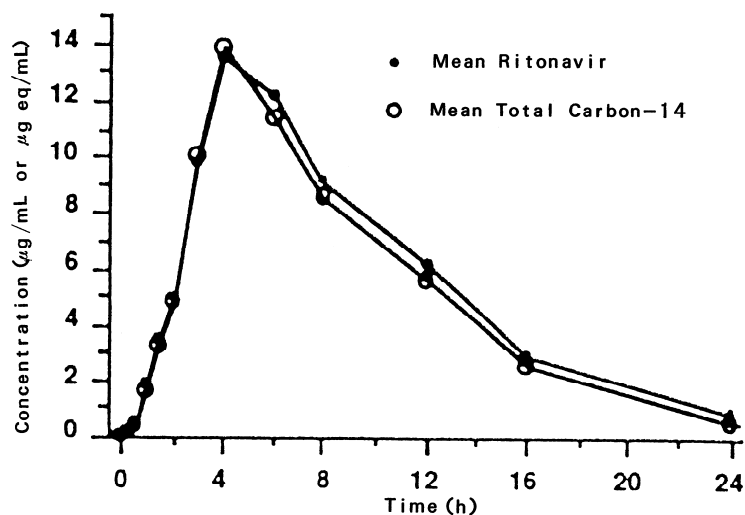
### (1) 代謝部位及び代謝経路

動物実験から推定された代謝経路<sup>4)</sup>を次図に示す。イヌでは未変化体と未知代謝物(M6)がグルクロン酸抱合体(G-1)として代謝される。ラット、イヌ及びヒトでは des-thiazolyl carbamate 化合物(M-1), isopropylthiazolyl 酸化物(M-2), desisopropylthiazolyl 化合物(M-11), またラットとイヌでは N-hydroxymethylurea 代謝物(M-10 ラット, M-7 イヌ)の少なくとも4種の主要酸化代謝物が認められる。thiazolyl heteroatom 酸化体である M-9 はラットだけに生成する。二次代謝では, M-1 と M-2 は更に酸化され, ラット, イヌ, ヒトでは M-5 を生じる。ラットでは M-2 から M-12 が生じる。イヌでは M-1 から M-13 となる。ラットとイヌでは M-10 と M-7 が N-hydroxyurea 代謝物(M-3)となる。M-7 はイヌでは抱合体 G-2 となる。なお, M-2 は未変化体と同様の抗 HIV 活性を示す。



リトナビルの推定代謝経路

5名の健常志願者に<sup>14</sup>C-リトナビル 600mg (100 $\mu$  Ci) 1回経口投与し、投与後6日間にわたり血液、尿及び糞を採取し、放射能濃度より換算した本剤の濃度と、HPLC法で測定した本剤濃度はほとんど差がないため、血中を循環しているのは大部分が未変化体であると推定した。



<sup>14</sup>C-リトナビル 600mg 単回投与後の平均血漿中放射能及び未変化体濃度推移 (n=5)

## (2) 代謝に関する酵素 (チトクローム P450 等) の分子種

リトナビルは、主に肝チトクローム P450 (CYP3A4) で代謝されるが、CYP2D6においても代謝される。

ヒト肝ミクロソーム、ヒトリンパ芽球細胞ミクロソームに発現させた cDNA-CYP3A4 及び CYP2D6 の反応性を酵素反応速度論として検討した。CYP3A4 では M-1 生成に対する  $K_m$  は  $0.08\mu M$ 、M-2 は  $0.71\mu M$ 、M-11 は  $0.49\mu M$  であり、 $V_m$  は M-2 生成に対し大きかった。CYP2D6 では M-2 のみ生成し、 $K_m$  は  $10.0\mu M$  と基質親和性は低い  $V_m$  は  $1.41\text{pmol}/\text{min}/\text{pmolCYP}$  と大きかった<sup>9)</sup>。

肝ミクロソーム及びチトクローム P450 サブタイプの反応性

		M-1	M-2	M-11
FRX710*	$K_m$	30.8	23.8	13.9
	$V_m$	0.19	0.54	0.04
CYP3A4	$K_m$	0.08	0.71	0.49
	$V_m$	0.03	0.12	0.06
CYP2D6	$K_m$	-	10.0	-
	$V_m$	-	1.41	-

$K_m$  ( $\mu M$ ) :  $V_m$  (pmol/min/pmol CYP)

\* ドナーから得たヒト肝ミクロソーム

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物 M-2 は未変化体と同様の抗 HIV 活性をもつ。

ヒトにおける代謝については、血漿、尿、糞中に代謝物が調べられた。投与後 148 時間までに放射能の 97.6% が排泄され、糞中から 86.4%、尿中から 11.3% であった<sup>4)</sup>。

下表に代謝物を示すが、主要代謝物は M-1、M-2、M-11 であった<sup>4)</sup>。

<sup>14</sup>C-リトナビル 600mg 単回投与後の未変化体及び代謝物に関する薬物動態パラメータ

	リトナビル	M-1	M-2	M-11	M-5	other
plasma AUC <sub>2-12</sub>	95.64 ± 10.25	ND	3.19±2.82	ND	ND	ND
%dose in Urine	3.5 ± 1.8	0.6 ± 0.2	6.4 ± 2.0	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.2
%dose in Feces	33.8 ± 10.8	3.5 ± 1.2	24.0 ± 5.5	9.4 ± 3.0	3.9 ± 1.1	11.7 ± 2.2

平均±SD AUC (μg·eq·h/mL) ND (検出せず)

%dose (0-148 時間の糞, 尿サンプル中)

#### (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) 排泄部位経路

尿及び糞中<sup>4)</sup>。

#### (2) 排泄率

5名の健康人志願者に<sup>14</sup>C-リトナビルを投与したとき、148時間まで、投与した放射能の86.4%が糞中へ、11.3%が尿中へ排泄された<sup>4)</sup>。

#### (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

該当資料なし

#### (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

該当なし

### 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：キニジン硫酸塩水和物、ベプリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、アミオダロン塩酸塩、ピモジド、ピロキシカム、アンピロキシカム、エルゴタミン酒石酸塩、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、ブロナンセリン、ジアゼパム、クロラゼブ酸二カリウム、エスタゾラム、フルラゼパム、フルラゼパム塩酸塩、トリアゾラム、ミダゾラム、ポリコナゾール〔「相互作用」の項参照〕

(解説)

- (1) 本剤に対する過敏症が報告されていることから設定した。
- (2) 本剤と併用した場合、重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した<sup>5,11,12,16</sup>。

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当なし

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

#### ノービア錠 100mg

《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回投与量	1日投与回数	1日投与量
投与初日	300mg(本剤3錠)	2回	600mg
2日目, 3日目	400mg(本剤4錠)	2回	800mg
4日目	500mg(本剤5錠)	2回	1,000mg
5日目以降	600mg(本剤6錠)	2回	1,200mg

- (2) 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。

## ノービア内用液 8%

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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

投与日	1回投与量	1日投与回数	1日投与量
投与初日	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

(解説)

用量試験では、用量の増加とともに血中 HIV-RNA の減少及び CD4 リンパ球数の増加は長期間継続する傾向が認められ、600mg1日2回 (BID) 投与が設定された。ヒトにおける薬物動態試験の解析結果では、本剤代謝酵素 (CYP3A) の自己誘導が示唆され、投与初期の高い血中濃度は連続投与により2週目には低下し、以後定常状態となる。血中濃度の高い投与初期に比較的高頻度に副作用が発現するため、投与量を漸増して初期の副作用発現をさけることになっている。

## 5. 慎重投与内容とその理由

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)。〕

(解説)

本剤は肝臓で代謝・排出されること<sup>4,9,13)</sup>、また血友病患者で突発性出血<sup>21)</sup>が発現していることから慎重投与とした

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### ノービア錠 100mg

#### 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。経口血液凝固阻止剤(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) AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、CK(CPK)、尿酸、コレステロール、トリグリセライド等の上昇があらわれることがあるので、**定期的に生化学的検査を行うなど観察を十分に行うこと。**
- (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) サキナビルメシル酸塩等 HIV プロテアーゼ阻害剤との併用に関しては、現時点では有効性及び安全性に関するデータは不十分であるため、推奨する用法・用量が確立されるまでは併用しないことが望ましい（「相互作用」の項参照）。
- (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) 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<sup>5, 7-9, 15-17)</sup>。また、類薬<sup>14, 15)</sup>での記載内容も参考とした。

## ノービア内用液 8%

### 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) AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -GTP, CK (CPK), 尿酸, コレステロール, トリグリセライド等の上昇があらわれることがあるので、**定期的に生化学的検査を行うなど観察を十分に行うこと**。
- (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) ナビルメシル酸塩等 HIV プロテアーゼ阻害剤との併用に関しては、現時点では有効性及び安全性に関するデータは不十分であるため、推奨する用法・用量が確立されるまでは併用しないことが望ましい（「相互作用」の項参照）。
- (6) 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) 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、薬理的及び臨床的特性、対象疾患の性質より設定した<sup>5-8, 11-13)</sup>。また、類薬<sup>14, 15)</sup>での記載内容も参考とした。

## 7. 相互作用

本剤は肝チトクローム P450(CYP3A)と強い親和性を示し<sup>9)</sup>、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<sup>5,11,12)</sup>、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<sup>6, 10, 13, 22)</sup>。本剤は主に肝チトクローム P450(CYP3A)で代謝される<sup>4, 6, 13)</sup>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
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] 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] 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 [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] エレトリプタン臭化水素酸塩 [レルパックス] バルデナフィル塩酸塩水和物 [レビトラ] シルデナフィルクエン酸塩 [レバチオ] タダラフィル[アドシルカ] アゼルニジピン [カルブロック等] リファブチン[ミコブティン] プロナンセリン [ロナセン]	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] クロラゼパ酸ニカリウム[メンドン] エスタゾラム [ユーロジン等] フルラゼパム, フルラゼパム塩酸塩 [インスミン, ダルメート等] 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剤及び抗不安剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
ポリコナゾール [ブイフェンド]	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。

(解説)

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、そのために重篤な副作用を若起する恐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)

ノービア錠 100mg

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンタニル, フェンタニルクエン酸塩 リドカイン塩酸塩 リドカイン エリスロマイシン カルバマゼピン イトラコナゾール ケトコナゾール ミコナゾール キニーネ カルシウム拮抗剤 (アムロジピンベシル酸塩, ジルチアゼム塩酸塩, フェロジピン, ニカルジピン塩酸塩, ニフェジピン, ニソルジピン, ニトレンジピン, ベラパミル塩酸塩, ニルバジピン等) タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 プロモクリブチンメシル酸塩 シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物 ロバスタチン (国内未発売) 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] ゲフィチニブ ダサチニブ ニロチニブ	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。	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剤 (ピンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等) アルプラゾラム サルメテロールキシナホ酸塩	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。	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。
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。本剤とフルチカゾンとの併用において、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。
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。	機序不明
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。
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。	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ため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素 (チトクローム P450) が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
フルコナゾール ホスフルコナゾール キヌプリスチン・ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これら薬剤がCYP3Aにおける本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
タバコ	喫煙により本剤のAUCが減少するおそれがある。	機序不明
ジダノシン (腸溶性カプセル剤を除く)	ジダノシンはpH調整剤が処方されており、本剤と併用した場合、胃内pHの上昇により本剤の溶出性が低下するため、本剤との投与間隔を2.5時間以上あけること。	
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誘導するためと考えられている。
ネビラピン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	ネビラピンがCYP3Aを誘導するためと考えられている。

エファビレンツ	本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるため、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。	機序不明
デラビルジン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	デラビルジンが本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシシン	ジゴキシ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糖蛋白質阻害作用によるものと考えられている。
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ため、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。
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 プロテアーゼ阻害剤 (アンプレナビル、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。	

#### ノービア内用液 8%

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩 リドカイン塩酸塩 リドカイン エリスロマイシン カルバマゼピン イトラコナゾール ケトコナゾール ミコナゾール キニーネ カルシウム拮抗剤 (アムロジピンベシル酸塩、ジルチア	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。	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。

<p>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)</p> <p>タモキシフェンクエン酸塩      トレミフェンクエン酸塩      プロモクリプテンメシル酸塩      シンバスタチン      アトルバスタチンカルシウム水和物      ロバスタチン (国内未発売)      クラリスロマイシン      シクロスボリン      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]      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剤      (ビンクリスチン硫酸塩, ビンブラスチン硫酸塩等)      アルプラゾラム      サルメテロールキシナホ酸塩</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>フルチカゾンプロピオン酸エステル      ブデソニド</p>	<p>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とフルチカゾンとの併用において、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。</p>	<p>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。</p>
<p>ロスバスタチンカルシウム</p>	<p>ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。</p>	<p>機序不明</p>
<p>ワルファリンカリウム</p>	<p>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。</p>	<p>肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。</p>
<p>ロベラミド塩酸塩</p>	<p>ロベラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。</p>	<p>機序不明</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>リファンピシン</p>	<p>本剤の血中濃度が減少するおそれがある。</p>	<p>リファンピシンがCYP3Aを誘導するためと考えられている。</p>

セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素 (チトクローム P450) が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
フルコナゾール ホスフルコナゾール キヌプリスチン・ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これら薬剤が CYP3A における本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
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
ジダノシン (腸溶性カプセル剤を除く)	ジダノシンは pH 調整剤が処方されており、本剤と併用した場合、胃内 pH の上昇により本剤の溶出性が低下するため、本剤との投与間隔を 2.5 時間以上あけること。	
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誘導するためと考えられている。
ネビラピン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	ネビラピンが CYP3A を誘導するためと考えられている。
エファビレンツ	本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるため、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。	機序不明
デラビルジン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	デラビルジンが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 糖蛋白質阻害作用によるものと考えられている。
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ため、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。

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 プロテアーゼ阻害剤 (アンプレナビル, アタザナビル硫酸塩等)	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある.	
マラビロク	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある.	

(解説)

本剤は主に CYP3A と CYP2D6 で代謝され<sup>9)</sup>・CYP3A に対する親和性が特に高い<sup>9)</sup>ことから, 他の薬剤 (特に CYP3A で代謝される薬剤や CYP3A を誘導する薬剤<sup>13, 23-25)</sup>と相互作用を起こす可能性が高いことから併用注意とした.

併用薬剤の血中濃度の変化量	
併用薬剤	変化量
クラリスロマイシン	AUC 77% ↑
テオフィリン	AUC 43% ↓
エチニルエストラジオール	AUC 40% ↓
ジドブジン	AUC 25% ↓ C <sub>max</sub> 27% ↓

併用薬剤によるリトナビルの血中濃度の変化量	
併用薬剤	リトナビルの変化量
リファンピシン	AUC 35% ↓
フルコナゾール	AUC 12% ↑

食物, 嗜好品等による影響

ヒトに対する単回投与試験の結果では, ソフトカプセル剤の, C<sub>max</sub> はともに, 空腹時と食後投与に差はなかった. (薬物動態の項参照) また, 喫煙により本剤の AUC が 18% 減少するとの報告がある.

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 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。

**再審査申請時**：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 件 (9.2%)，悪心 70 件 (7.7%)，血中ビリルビン増加 56 件 (6.1%)，下痢 54 件 (5.9%)，血中トリグリセリド増加 53 件 (5.8%) 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。

- 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，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがある。
- 6) 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。

### (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。( )内は海外での第Ⅱ及び第Ⅲ相臨床試験において，本剤の投与により 2%以上の患者(1,033 例中)に認められた副作用の発現率をあらわす。

	2%以上	2%未満	頻度不明
消化器	悪心 (47.5%) 下痢 (44.9%) 嘔吐 (23.6%) 腹痛 (11.6%) 消化不良 (9.4%) 食欲不振 (8.9%) 鼓腸 (4.3%) 口渇 (2.9%) げっぷ (2.2%) 潰瘍性口内炎 (2.0%)	便秘 食道炎 嚥下障害 膵炎	アミラーゼ上昇

神経系	異常感覚 (21.5%) 頭痛 (15.5%) めまい (9.3%) 傾眠 (5.1%) 不眠 (4.3%) 不安 (2.7%)	神経過敏 倦怠感 抑うつ 思考異常 末梢神経障害 異夢 失神 振戦 性欲減退 インポテンス	
感覚器	口周囲感覚異常 (26.6%) 味覚倒錯 (11.4%) 知覚過敏 (5.1%)	ぶどう膜炎 視力異常 眼痛 嗅覚錯誤 耳鳴	網膜炎
全身症状	無力症 (22.3%) 発熱 (4.8%) 疼痛 (4.7%) 多汗 (3.4%) 体重減少 (2.3%)	悪寒 胸痛 背部痛 インフルエンザ様症候群	体脂肪の再分布/ 蓄積 (胸部, 体幹部の脂肪増加, 末梢部の脂肪減少, 野牛肩)
肝臓	肝機能検査異常 (2.8%)		胆汁うっ滞性黄疸
呼吸器	咽頭炎 (9.8%) 咳 (2.0%)	呼吸困難	
過敏症	発疹 (7.6%) そう痒 (3.8%)	アレルギー反応	
循環器	血管拡張 (8.8%)	末梢血管障害 末梢性浮腫 心悸亢進 頻脈 低血圧	
代謝・栄養	高脂血症 (4.5%)	高コレステロール血症	血中尿酸上昇 トリグリセライド上昇
筋骨格	筋肉痛 (2.8%)	関節痛 関節症 筋力低下 筋痙直	CK (CPK) 上昇
皮膚	斑状丘疹性皮疹 (2.8%)	皮膚乾燥 痤瘡	
血液		白血球減少 貧血 リンパ節症 血小板減少	好中球減少 好酸球増加
腎臓		排尿障害 腎不全	BUN 上昇 クレアチニン上昇 腎機能障害

(解説)

海外での臨床試験をもとに副作用を集計した米国添付文書ならびに企業中核安全性情報より設定した<sup>5-8, 16-21)</sup>。

(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

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験結果

① 臨床検査値

評価対象症例 16 例のうち 11 例 (68.8%) に何らかの臨床検査値異常が認められた。3 例以上に認められた項目は、トリグリセライドの上昇 7 例, AST (GOT), ALT (GPT) の上昇各 5 例, LDH 上昇 3 例であった。

② 有害事象

評価対象症例 16 例中 13 例 (81.3%) に 53 件の有害事象が認められた。

そのうち薬剤との関連が否定されなかった副作用 51 件の内訳は表 1 のとおりである。主なものは、口周囲や手指の異常感覚であり、嘔気・嘔吐、下痢・軟便等の消化管障害が次に多く認められた。

表 1 発現した有害事象 (件数)

皮膚・皮膚附属器障害	呼吸器系障害
発疹 (2)	息切れ (1)
中枢・末梢神経系障害	赤血球障害
異常感覚 (13), 口周囲感覚異常 (2)	貧血 (1)
精神障害	血小板・出血凝血障害
思考力低下 (1), いらいら感 (1)	出血事象 (5)
消化管障害	泌尿器系障害
嘔気 (4), 下痢・軟便 (各 3), 嘔吐 (2), 食欲不振 (2)	尿沈渣異常 (1)
肝臓・胆管系障害	一般的全身障害
肝機能異常 (1), AST・ALT 上昇 (各 1)	熱感 (2), 脱力感 (1)
代謝・栄養障害	
CK (CPK) 上昇 (1), 血糖値上昇 (1), 尿糖 (1), トリグリセライド上昇 (1)	

国内拡大臨床試験結果

発現率が 5% 以上であった副作用を発現時期別に表 2 に示した。

表 2 拡大臨床試験において 5%以上に認められた副作用  
—各症状の発現率と、期間毎の発現件数

有害事象の内容	発現例数* (発現率**)	投与開始から発現までの期間				
		2 週未満 (件数)	2 週以上 4 週未満	4 週以上 8 週未満	8 週以上 12 週未満	12 週以上
		発現件数				
嘔気・悪心	30 (29.4)	24	4	2	3	2
下痢・軟便	22 (21.6)	12	5	2	0	5
肝機能異常	14 (13.7)	2	1	3	1	8
血友病症例における出血	14 (13.7)	9	2	2	1	7
嘔吐	13 (12.7)	11	3	0	1	0
異常感覚	12 (11.8)	7	1	1	1	2
口周囲感覚異常	10 ( 9.8)	6	0	1	1	2
味覚異常	9 ( 8.8)	6	0	2	0	1
食欲不振	7 ( 6.9)	4	2	1	2	3
CK (CPK) 上昇	6 ( 5.9)	2	1	0	0	3
倦怠 (感)	6 ( 5.9)	3	1	0	0	2

\*発現例数：同一症状で同じ有害事象が複数回発現した場合は 1 例として取扱った。

\*\*発現率：(発現例数/102 例) ×100 (%)

主な臨床検査値の異常変動は、トリグリセライド上昇が 102 例中 34 例 (33.3%)、AST (GOT) あるいは ALT (GPT) 上昇が 32 例 (31.3%) であった。

海外で行われた第Ⅱ及び第Ⅲ相試験において、本剤を投与した 1,033 名 (男性 92%、女性 8%) の患者の 2%以上に現れた投与に関係すると考えられる副作用は、「2)その他の副作用」の項目の表 (p38-39) に示されている。

## 2) 臨床検査値異常一覧

海外の臨床試験において臨床検査値に異常な変動を示した患者の頻度 (%) は下表のようであった。血液学的検査ではヘマトクリット低値、赤血球数低値、白血球数低値が認められ、生化学的検査では AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、トリグリセライド等脂質代謝、筋肉系の検査項目に異常が認められた。

試験別臨床検査値の異常 (正常範囲を超える症例数)

項目	第Ⅲ相比較試験			プラセボとの比較試験			オープン試験			その他の比較試験			総合計		
	例数	発現例数	発現率	例数	発現例数	発現率	例数	発現例数	発現率	例数	発現例数	発現率	例数	発現例数	発現率
ヘモグロビン 高値	106	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	899	0	0
ヘモグロビン 低値	106	0	0	505	14	2.8	144	9	6.3	144	0	0	899	23	2.6
ヘマトクリット 高値	106	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	899	0	0
ヘマトクリット 低値	106	0	0	505	68	13.5	144	14	9.7	144	7	4.9	899	89	9.9
赤血球数 高値	106	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	899	0	0
赤血球数 低値	106	0	0	505	92	18.2	144	13	9	144	5	3.5	899	110	12.2
白血球数 高値	106	0	0	505	8	1.6	144	0	0	144	0	0	899	8	0.9
白血球数 低値	106	0	0	505	181	35.8	144	18	12.5	144	6	4.2	899	205	22.8

血小板数 低値	105	0	0	505	2	0.4	144	1	0.7	144	1	0.7	899	4	0.4
好中球 高値	106	0	0	505	9	1.8	144	0	0	144	0	0	899	9	1
好中球 低値	106	0	0	505	21	4.2	144	5	3.5	144	0	0	899	26	2.9
好酸球 高値	106	2	1.9	505	9	1.8	143	4	2.9	142	0	0	896	15	1.7
プロトロン時間延長	106	0	0	499	5	1	144	0	0	143	0	0	892	5	0.6
APTT 延長	106	0	0	499	0	0	144	3	2.1	143	3	2.1	892	6	0.7
血糖値 高値	107	0	0	503	3	0.6	144	2	1.4	144	1	0.7	898	6	0.7
血糖値 低値	107	0	0	503	0	0	144	1	0.7	144	1	0.7	898	2	0.2
BUN 高値	107	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	900	0	0
クレアチニン 高値	107	0	0	505	1	0.2	144	0	0	144	0	0	900	1	0.1
尿酸 低値	107	0	0	505	18	3.6	144	1	0.7	144	1	0.7	900	20	2.2
Na 高値	107	0	0	505	0	0	144	2	1.4	144	1	0.7	900	3	0.3
Na 低値	107	0	0	505	1	0.2	144	0	0	144	1	0.7	900	2	0.2
K 高値	107	0	0	504	2	0.4	144	2	1.4	144	1	0.7	899	5	0.6
K 低値	107	1	0.9	504	10	2	144	4	2.8	144	1	0.7	899	16	1.8
Cl 高値	107	1	0.9	505	0	0	144	3	2.1	143	0	0	899	4	0.4
Cl 低値	107	1	0.9	505	0	0	144	0	0	143	0	0	899	1	0.1
炭酸塩 高値	-	-	-	-	-	-	62	0	0	41	0	0	103	0	0
炭酸塩 低値	-	-	-	-	-	-	62	0	0	41	0	0	103	0	0
Ca 高値	107	0	0	505	0	0	144	1	0.7	144	0	0	900	1	0.1
Ca 低値	107	0	0	505	6	1.2	144	2	1.4	144	0	0	900	8	0.9
無機リン 高値	-	-	-	-	-	-	144	1	0.7	144	0	0	288	1	0.3
無機リン 低値	-	-	-	-	-	-	144	0	0	144	0	0	288	0	0
Mg 高値	107	0	0	505	0	0	144	10	6.9	144	1	0.7	900	11	1.2
Mg 低値	107	0	0	505	2	0.4	144	3	2.1	144	0	0	900	5	0.6
総蛋白質 高値	107	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	900	0	0
総蛋白質 低値	107	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	900	0	0
アルブミン 高値	107	0	0	505	0	0	144	0	0	144	0	0	900	0	0
アルブミン 低値	107	0	0	505	2	0.4	144	0	0	144	1	0.7	900	3	0.3
総ビリルビン 高値	107	0	0	505	6	1.2	144	5	3.5	144	2	1.4	900	13	1.4
ALP 高値	107	1	0.9	505	7	1.4	144	1	0.7	144	0	0	900	9	1
AST (GOT) 高値	107	7	6.5	505	19	3.8	144	8	5.6	144	0	0	900	34	3.8
ALT (GPT) 高値	107	7	6.5	505	31	6.1	144	10	6.9	144	2	1.4	900	50	5.6
LDH 高値	107	0	0	504	5	1	144	0	0	144	0	0	899	5	0.6
γ-GTP 高値	107	3	2.8	504	75	14.9	144	22	15.3	97	2	2.1	852	102	12
コレステロール 高値	107	0	0	505	0	0	144	0	0	143	0	0	899	0	0
遊離 Chol 高値	72	0	0	229	0	0	-	-	-	-	-	-	301	0	0
トリグリセライド 高値	107	3	2.8	505	52	10.3	144	14	9.7	144	4	2.8	900	73	8.1
遊離TG 高値	72	1	1.4	228	18	7.9	-	-	-	-	-	-	300	19	6.3
アミラーゼ 高値	107	4	3.7	505	10	2	144	4	2.8	144	2	1.4	900	20	2.2
CK (CPK) 高値	107	8	7.5	499	44	8.8	140	13	9.3	92	3	3.3	838	68	8.1

(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がみられることがある<sup>17)</sup>

(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

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。

## 10. 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) 他の HIV プロテアーゼ阻害剤（硫酸インジナビル）で乳汁中への移行（ラット）が報告されているので、授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

（解説）

開発時に妊婦・授乳婦への投与試験がなく、安全性は確立していません。ラットでは胎児移行が報告されています。類薬硫酸インジナビルで乳汁移行が報告されているため、新生児・幼児への乳汁を通じたの移行を避けるため、授乳を中止させるようにしてください。

## 11. 小児等への投与

ノービア錠 100mg

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

小児等における使用経験が少ない。

ノービア内用液 8%

2 歳未満の小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

2 歳未満の小児等における使用経験がない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

## 13. 過量投与

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、できるだけ速やかに胃洗浄等の適切な処置を行うこと。

## 14. 適用上の注意

### (1) 適用上の注意

#### ノービア錠 100mg

本剤の吸収に対する制酸剤の影響は検討されていない。

#### ノービア内用液 8%

- (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一緒に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。

### 薬剤交付時の注意

患者には「服薬情報カード」等を交付すること。

ノービア内用液 8%:薬剤を交付後、高温、低温（冷蔵）を避け、20～25℃に保管するよう伝えること。

## 15. その他の注意

- (1) 海外において、本剤とメシル酸サキナビル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年間長期投与癌原性試験で、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。

## 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。

## 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

リトナビル的一般薬理作用を検討した結果、中枢神経系、循環器系、平滑筋に対する特記すべき作用は認められなかった。

(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

マウスの経口投与における概略の致死量は雌雄とも 2,500mg/kg 以上であり、静脈内投与における概略の致死量は雄で 65mg/kg、雌で 80mg/kg であった。ラットの経口投与による概略の致死量は雌雄とも 2,500mg/kg 以上であり、静脈内投与では雌雄とも 35mg/kg であった。

経口投与で 320mg/kg 以上（マウス）、静脈内投与では 20mg/kg（ラット）以上で中枢神経系への作用と思われる自発運動低下、異常歩行、振戦、呼吸数の減少、間代性痙攣が投与後 24-72 時間以内にみられた。

下表は単回投与による急性毒性試験の結果である。

マウス及びラット単回投与毒性試験成績

動物種 (系統, 週令)	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	成績	
				概略の致死量	特記所見
マウス (CrI:CD-1系, 4-5 週令)	経口	200,320, 500,800, 1260,2000, 2500	雄 雌	> 2500 > 2500	自発運動の低下, 異常歩行, 呼吸数の 減少, 斜視, 腹臥, 振戦
	静脈内	5,20,35, 50,65,80	雄 雌	65 80	自発運動の低下, 異常歩行, 呼吸数の 減少, 眼球突出, 間代性痙攣
ラット (CrI:CD 系, 6 週令)	経口	250,500, 1000,1500, 2000,2500	雄 雌	> 2500 > 2500	自発運動の低下, 異常歩行, 呼吸数の 減少, 眼球突出, 流涙, 斜視, 振戦, 腹部の尿汚染
	静脈内	5,20,35, 50,65,80	雄 雌	65 80	自発運動の低下, 異常歩行, 呼吸数の 減少, 眼球突出, 腹臥, 痂皮

## (2) 反復投与毒性試験

ラットにリトナビルを1, 3, 6ヵ月間経口投与した。いずれの試験においても高投与量群では一般状態の悪化, 体重増加の抑制, 摂餌量減少がみられた。

1ヵ月以上の投与において剖検ならびに病理組織学的検査で, 肝臓, 眼, 甲状腺に異常がみられ, 3, 6ヵ月投与では肝機能検査値異常を伴った。肝臓と眼の異常は3ヵ月間投与後の3ヵ月の回復期間においても回復しなかった。また, 3, 6ヵ月の高投与量群では, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 赤血球数への影響も示唆された。無毒性量は1ヵ月間投与で15mg/kg/日, 3, 6ヵ月間投与で25mg/kg/日未満と推定された。

イヌにリトナビルを1, 3, 6ヵ月, 1年間経口投与した。高投与量群では一般状態の悪化, 体重増加抑制, 肝臓の異常等, ラットで得られた所見とほぼ同様な所見が得られたが, 回復試験によりこれらの異常は回復した。また, イヌでは眼の異常は認められなかった。無毒性量は1, 3ヵ月間投与で50mg/kg/日, 6ヵ月間投与で10mg/kg/日, 1年間投与で5mg/kg/日と推定された。

## (3) 生殖発生毒性試験

(妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット))

親動物に, 一般状態の悪化, 体重増加の抑制, 摂餌量減少などの一般毒性試験で得られた症状が発現する用量を投与しても, 胎児への影響は認められなかった。無毒性量は親動物では20mg/kg/日, 胎児には本試験における最高投与量の雄125mg/kg/日, 雌75mg/kg/日と考えた。

(器官形成期投与試験(ラット、ウサギ))

ラットを用いた器官形成期投与試験で、母動物に毒性症状が発現する用量を投与すると、胎児体重の減少や着床後死亡数の増加が認められ、化骨化遅延、停留嚢丸などの出現率が増加したことから、無毒性量は母動物、胎児とも 15mg/kg/日と考えた。

ウサギを用いた試験でも母動物に毒性症状が出現する用量で胎児体重が減少し、同腹児全例死亡動物が多かったことから、無毒性量は母動物、胎児とも 50mg/kg/日と考えた。

(周産期及び授乳期投与試験(ラット))

周産期及び授乳期投与試験で、母動物に体重増加抑制や摂餌量減少が見られる用量でも出生児に対する影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 15mg/kg/日、出生児で 60mg/kg/日と考えた。

#### (4) その他の特殊毒性

(遺伝毒性)

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いたマウス小核試験及びマウスリンフォーマ試験のいずれにおいてもリトナビルに変異原性は認められなかった。

(がん原性)

マウス、ラットを用いた試験を実施されている。

ラットの3ヵ月間経口投与試験において、中高用量群の病理組織学的検査で網膜色素上皮細胞肥大、網膜変性、眼球内炎症性細胞の浸潤が観察された。

イヌの3ヵ月、6ヵ月間投与試験では眼の異常は認められなかった。

ラットの3ヵ月及び6ヵ月間経口投与試験において病理組織学的に多核性肝細胞、単細胞壊死が認められた。イヌの3ヵ月と6ヵ月間投与試験では、高用量群で肝重量増加と水腫性変性等が観察された。

ラットの3ヵ月間投与試験では高用量群で電子顕微鏡観察により封入体が観察されている。ラットの6ヵ月間投与では各用量群で尿細管の肥大と変性が報告されている。イヌでは腎臓への影響は観察されなかった。

## X. 管理事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤 : ノービア錠 100mg 劇薬, 処方せん医薬品注)

: ノービア内用液 8% 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: リトナビル 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限 ノービア錠 100mg : 24 カ月

ノービア内用液 8% : 6 カ月

(ラベル, ケースに記載)

### 3. 貯法・保存条件

ノービア錠 100mg : 気密容器, 室温保存

ノービア内用液 8% : 気密容器, 遮光・20～25℃ 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)

ノービア内用液 8%

○ボトルの開け方

キャップの上に表示されている矢印の方向に押しながら廻して開けること.

用時よく振って服用すること.

## 5. 承認条件

### ノービア錠 100mg/ ノービア内用液 8%

- 1) 本剤はチトクローム P450 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、併用薬の薬物血中濃度測定を実施する等慎重を期す必要があるということを確実に情報提供するとともに、患者に対しても、本薬と他の医薬品との併用には厳重な注意が必要であることを含め、併用薬に関する情報が適切に提供され、注意が喚起されるよう、可能な限りの措置を講ずること
- 2) 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、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、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。  
なお、データの収集においては、特に、HIV プロテアーゼ阻害剤を含む他の医薬品との併用による相互作用について十分な注意が必要であることに留意すること。
- 3) 市販後、本薬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。
- 4) 治療にあたっては、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も要請すること。
- 5) 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整備を行い、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) ノービア錠 100mg

1 錠 100mg : 30 錠(30 錠/瓶×1)

### (2) ノービア内用液 8%

1mL 80mg : 240mL/瓶×1

## 7. 容器の材質

### ノービア錠 100mg

瓶 : PE ポリエチレン  
キャップ : PE,PP ポリプロピレン

### ノービア内用液 8%

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，アバカビル硫酸塩，テノホビルジソプロキシルフマル酸塩，エムトリシタビン

非核酸系逆転写酵素阻害薬：ネビラピン，エファビレンツ，メシル酸デラビルジン

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

## 9. 国際誕生年月日

1996年3月1日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ノービア錠 100mg 承認年月日：2011年2月28日  
承認番号：22300AMX00484000

ノービア内用液 8% 承認年月日：2009年6月26日  
承認番号：22100AMX01335000

[注] ノービア・リキッド (旧販売名) 承認年月日：1998年9月25日  
承認番号：21000AMY00236000

## 11. 薬価基準収載年月日

ノービア錠 100mg 2011年3月18日  
ノービア内用液 8% 2009年9月25日  
[注] ノービア・リキッド (旧販売名)：1998年9月25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

該当しない。

## 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査又は再評価は未終了。

## 14. 再審査期間

10年：1997年11月20日～2007年11月19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 番号
ノービア錠 100mg	6250011F1024	622054801	1205480010101
ノービア内用液 8%	6250011S1030	621143601	111436202

## 17. 保険給付上の注意

該当しない。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Kempf DJ, et al.:Antimicrob Agents Chemother, 35:2209-14, 1991.
- 2) Kempf DJ, et al.:Bioorg Medici Chem, 2:847-58, 1994.
- 3) Kempf DJ, et al.:Proc Natl Acad Sci USA, 92:2484-8, 1995.
- 4) Denissen JF, et al.:Drug Metab Dispos, 25:489-501, 1997.
- 5) Lea AP and Faulds D:Drugs, 52:541-6, 1996.
- 6) Hsu A, et al.:Antimicrob Agents Chemother, 41, 898-905, 1997.
- 7) Danner SA, et al.:N Engl J Med, 333:1528-33, 1995.
- 8) Mueller BU:Curr Opin Pediatr, 9:178-183, 1997.
- 9) Kumar GN, et al.:J Pharmacol Exp Ther, 277:423-31, 1996.
- 10) Markowitz M, et al.:N Engl J Med, 333:1534-9, 1995.
- 11) Sahai J:AIDS, 10 (suppl 1):S21-5, 1996.
- 12) Heylen R and Miller R:Genitourin Med, 73:5-11, 1997.
- 13) Barry M, et al.:Clin Pharmacokinet, 32:194-209, 1997.
- 14) Kempf DJ, et al.:Antimicrob Agents Chemother, 41:654-60, 1997.
- 15) Merry C, et al.:AIDS, 11:F29-F33, 1997.
- 16) Caballero-Granado FJ, et al.:Antimicrob Agents Chemother, 41:p1207, 1997
- 17) Ginsburg C, et al.:AIDS, 11:388-9, 1997.
- 18) Duong M, et al.:Lancet, 348:693-4, 1996.
- 19) Chugh S, et al.:N Engl J Med, 336:p138, 1997.
- 20) Witzke O, et al.:AIDS, 11:836-8, 1997.
- 21) Sullivan AK and Nelson MR:AIDS, 11, 938-9, 1997.
- 22) Kumar GN, et al.:Drug Metab Dispos, 24:615-7, 1996.
- 23) Li AP, et al.:Toxicology, 104:1-8, 1995.
- 24) Schuetz EG, et al.:Hepatology, 18:1254-62, 1993.
- 25) Barry M and Feely J:Pharmacol Ther, 48:71-94, 1990.
- 26) Matayoshi ED, et al.:Science, 247:954-8, 1990.
- 27) Gulnik SV, et al.:Biochemistry, 34:9282-7, 1995.
- 28) Schock HB, et al.:J Biol Chem, 271:31957-63, 1996.
- 29) Molla A, et al.:Nature Med, 2:760-6, 1996.

### 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

<ノービア錠 100 mg>

欧州連合（EU）及び米国において、それぞれ 2008 年 11 月 21 日及び 2008 年 12 月 19 日に承認申請を行い、2010 年 1 月 25 日及び 2010 年 2 月 10 日に承認された。

2010 年 7 月時点での承認国は以下のとおり。

承認国	承認年月日
オーストラリア	2009 年 11 月 30 日
EU	2010 年 1 月 25 日
ノルウェー	2010 年 2 月 9 日
米国	2010 年 2 月 10 日
アイスランド	2010 年 2 月 12 日
ウクライナ	2010 年 2 月 15 日
スイス	2010 年 7 月 7 日

その他、アルゼンチン、ブラジル、カナダ、コロンビア、ニュージーランド、ロシア、南アフリカ及びウルグアイにおいても承認申請中である。

更に、世界各国で承認申請を行うべく準備中である。錠剤上市後は、米国を除く全ての市場において、ソフトカプセルから錠剤へ販売を切替える予定。

<ノービア内用液 8%>

承認取得年	国名
1996年	米国
	プエルトリコ
	ペルー
	ブラジル
	ガテマラ
	コロンビア
	アルゼンチン
	スイス
	タイ
	カナダ
	エルサルバドル
	コスタリカ
	オーストリア
	ベルギー
	デンマーク
	フィンランド
	フランス
	ドイツ
	ギリシャ
	アイルランド
	イタリア
	ルクセンブルグ
	オランダ
	ポルトガル
	スペイン
	スウェーデン
	英国
	オーストラリア
	香港
	トリニダード・トバゴ
	チェコ
	パナマ
シンガポール	
1997年	ニュージーランド
	ベネズエラ
	マレーシア
	ルーマニア
	インドネシア
	スイス
	南アフリカ
	台湾
	ブルガリア
	韓国
ハンガリー	
1998年	メキシコ
	イスラエル
	アラブ首長国連邦
	ノルウェー
ウルグアイ	
1999年	マラウイ

承認取得年	国名
2000年	ジンバブエ
	サウジアラビア
	パキスタン
	アイスランド
2001年	ボツワナ
	ナミビア
	ケニア
2002年	ブルンジ
	ルワンダ
	ソマリア
	シエラレオネ
	タンザニア
	ギニア
	ガボン
	ウガンダ
	ジブチ
	マダガスカル
	トーゴ
	ベナン
2003年	リベリア
	アンゴラ
	ガンビア
	カボベルデ
	ハイチ
	キリバス
	サモア
	ソロモン諸島
	ツバル
バヌアツ	

### XIII. 備考

#### 1. その他の関連資料

なし

