701023/R3

＊＊2012年１月改訂（第３版）
＊2010年７月改訂
貯法：気密容器，遮光・２～８℃（冷蔵庫）保存
使用期限：ラベル，ケースに記載

日本標準商品分類番号
87625

承認番号：22100AMX00434000
薬価収載：2009年９月
販売開始：2000年12月
国際誕生：2000年９月

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方せん医薬品注）

カレトラ®配合内用液

〈ロピナビル・リトナビル配合剤〉

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

®登録商標
（アボット ラボラトリーズ所有）

Kaletra®

■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，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），タダラフィル（アドシルカ），ブロナンセリン，アゼルニジピン，ボリコナゾール〔「相互作用」の項参照〕

■組成・性状

販　売　名	カレトラ配合内用液
成分・含量	１mL中 ロピナビル80mg・リトナビル20mg
添　加　物	エタノール，プロピレングリコール，サッカリンナトリウム水和物，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40，ポビドン，グリセリン，トウモロコシシロップ，塩化ナトリウム，クエン酸ナトリウム水和物，アセスルファムカリウム，無水クエン酸，l－メントール，ベンジルアルコール，バニリン，香料
色・剤形	淡黄色～だいだい色の澄明な液体

■効能・効果

HIV感染症

■用法・用量

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）１日２回投与とする．

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

■使用上の注意**,***

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）*

(1)肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため，高い血中濃度が持続するおそれがある．また，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（「薬物動態」の項参照）．〕

2. 重要な基本的注意

(1)本剤の使用に際しては，患者又はそれに代わる適切な者に，次の事項について**よく説明し同意を得た後，使用する**こと．
1）本剤はHIV感染症の根本的治療薬ではないことから，日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので，本剤投与開始後の身体状況の変化については，すべて担当医に報告すること．
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．

⑹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．
⑺HIV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．
⑻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．

3. 相互作用**,***

本剤は肝チトクロームP450（CYP）のアイソザイムであるCYP3Aとの親和性が強い（*in vitro*）．主にCYP3Aで代謝される薬剤を本剤と併用することにより，併用薬剤の代謝を競合的に阻害し，併用薬剤の血中濃度を上昇させることがある．一方でCYP3Aを誘導する薬剤を本剤と併用すると，本剤の血中濃度が低下することがある．また，CYP3Aを阻害する薬剤との併用で本剤の血中濃度が上昇することがある．
他の薬剤との相互作用は，可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので，併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）．

⑴**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．	
ボリコナゾール ［ブイフェンド］	リトナビルとの併用でボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある．	リトナビルのチトクロームP450の誘導作用によるものと考えられている．

⑵**併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルデナフィルクエン酸塩 ［バイアグラ］ **タダラフィル** ［シアリス］	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（200 mg/日をこえる）投与は避けること．	
ジヒドロピリジン骨格を有するCa拮抗剤（フェロジピン，ニフェジピン，ニカルジピン塩酸塩等） **リファブチン** **サルメテロールキシナホ酸塩** **ダサチニブ** **ニロチニブ** **ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤（ビンブラスチン硫酸塩，ビンクリスチン硫酸塩等）** **ボセンタン水和物** **コルヒチン**	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．	

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	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．	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．
アミオダロン塩酸塩 ベプリジル塩酸塩水和物 リドカイン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物 フレカイニド酢酸塩 プロパフェノン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい．	本剤が肝薬物代謝酵素によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている．
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある．血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい．	リトナビルによる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．
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

＜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．

4. 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．

⑴**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)**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），多形紅斑**（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがある．

⑵**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，悪寒，嚢胞，浮腫，末梢性浮腫，顔面浮腫，発熱，インフルエンザ，倦怠感，ウイルス感染，細菌感染，過敏症，肥大，薬物過敏症，免疫再構築症候群，四肢痛，顔面腫脹	体脂肪の再分布／蓄積（胸部，体幹部の脂肪増加，末梢部の脂肪減少，野牛肩）
循環器		深部静脈血栓症，高血圧，心悸亢進，血栓性静脈炎，血管炎，血管障害，心房細動，起立性低血圧，静脈瘤，心筋梗塞，血管拡張，狭心症，三尖弁閉鎖不全症	
消化器	下痢，嘔気，腹痛，嘔吐，アミラーゼ上昇，鼓腸	消化不良，食欲不振，胆嚢炎，便秘，口内乾燥，嚥下障害，腸炎，おくび，食道炎，大便失禁，胃炎，胃腸炎，出血性腸炎，食欲亢進，唾液腺炎，口内炎，潰瘍性口内炎，異常便，腹部膨満感，小腸炎，歯周炎，胆管炎，上腹部痛，リパーゼ上昇，腹部不快感，下腹部痛，十二指腸炎，胃潰瘍，胃食道逆流性疾患，痔核，直腸出血	
肝臓	肝機能検査異常，ビリルビン値上昇	黄疸，肝腫大	
血液	血小板減少，好中球減少	貧血，白血球減少症，リンパ節症，脾腫，ヘモグロビン減少	
代謝・栄養	総コレステロール上昇，トリグリセライド上昇，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，ビタミン欠乏症，脱水，耐糖能低下，乳酸性アシドーシス，肥満，体重減少，血中尿酸上昇，無機リン低下，CK（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，骨関節炎，骨壊死	
精神神経系		不眠，異夢，激越，健忘，不安，運動失調，錯乱状態，抑うつ，浮動性めまい，回転性めまい，ジスキネジア，感情不安定，脳症，緊張亢進，リビドー減退，神経過敏，ニューロパチー，末梢性ニューロパチー，感覚異常，末梢神経炎，傾眠，思考異常，振戦，無感情，脳梗塞，痙攣，顔面神経麻痺，片頭痛，錐体外路症状，失見当識，気分動揺，平衡障害	
皮膚		発疹，ざ瘡，脱毛，皮膚乾燥，剥脱性皮膚炎，せつ腫症，斑状丘疹性皮疹，爪疾患，そう痒，良性皮膚腫瘍，皮膚変色，多汗症，湿疹，脂漏，皮膚潰瘍，蜂巣炎，毛包炎，脂肪腫症，アレルギー性皮膚炎，特発性毛細血管炎，皮膚肥厚	
呼吸器		呼吸困難，肺水腫，副鼻腔炎，咽頭炎，喘息，鼻炎，気管支炎，気管支肺炎	
感覚器		視覚障害，眼疾患，中耳炎，味覚異常，耳鳴，聴覚過敏	
泌尿器・生殖器		射精障害，男性性腺機能低下，腎結石，尿異常，腎炎，無月経，会陰膿瘍，血尿，尿臭異常，月経過多，クレアチニンクリアランス低下	

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

⑴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．〔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．〕

⑵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．〕

7. 小児等への投与**

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

特に新生児や乳児においては本剤に含有されるエタノールやプロピレングリコール(エタノールはプロピレングリコールの代謝を阻害する)の代謝能が低いため，十分注意すること．

8. 過量投与**

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．

本剤は添加物としてエタノール42.4%(v/v)及びプロピレングリコール15.3%(w/v)が含有されているので，特に小児においては十分注意すること．

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．

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

9. 適用上の注意*

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

10. その他の注意

⑴HIV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．

⑵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．

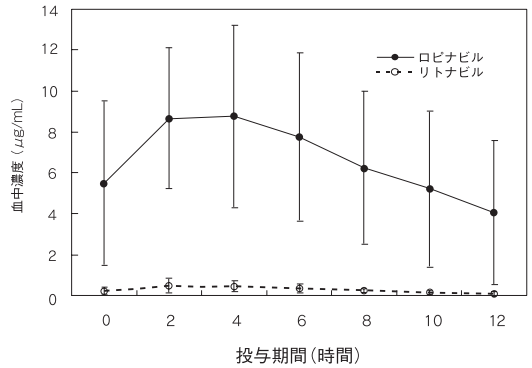
■薬物動態*

＜外国人による成績(参考)＞

1. 薬物動態

男性健康被験者及びHIV陽性患者に対しリトナビルの併用の有無によりロピナビルの薬物動態を検討したところ，健康被験者－患者間で差を認めなかった．ロピナビルは主にCYP3Aにより代謝される．リトナビルはCYP3Aにおけるロピナビルの代謝を競合的に阻害することでロピナビルの血中濃度を上昇させる．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．(ロピナビルの各パラメータ：AUC=160μg・hr/mL，C_{max}=9.58±4.41μg/mL，C_{min}=3.83±3.44μg/mL，T_{max}=3±2hr)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* EC_{50}は，リトナビルの約10分の1である．すなわち本剤の抗ウイルス活性は，ロピナビルによるものである．

HIV陽性成人患者21名に対し，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状態血中濃度の平均値を下図に示す．



食事が経口投与に及ぼす影響

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

2. 分布

定常期におけるロピナビルの血漿蛋白結合率は約98～99%(血漿遊離分画(Fu)：約1～2%)である．ロピナビルは，α_1-酸性糖蛋白質(AAG)とアルブミンに結合するが，親和性はAAGの方が高い[1]．ロピナビル・リトナビル400mg・100mg 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，健康被験者とHIV陽性患者との間に差は認められていない．

3. 代謝[2),3)]

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で，ロピナビルは主に酸化代謝を受けることが示された．ロピナビルはCYP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．健康被験者に^{14}C標識ロピナビルを用いたロピナビル・リトナビル400mg・100mgを単回投与した場合，血中放射活性の89%が未変化体に由来した．ロピナビルの酸化代謝物は，ヒトでは少なくとも13種類認められている．4-oxo体及び4-水酸化体のエピマー各2種が抗ウイルス活性をもつ代謝物であるが，その量は血中の総放射活性物量のごく一部である．リトナビルは代謝酵素を誘導して自らの代謝を誘導するため，ロ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．

4. 排泄

^{14}C標識ロピナビル・リトナビルの400mg・100mgを単回投与した場合，10.4±2.3%が尿中へ，82.6±2.5%が糞中へ排泄された．また，未変化体約2.2%が尿中へ，19.8%が糞中へ排泄された．反復投与した場合は，投与したロピナビルの3%未満が未変化体として尿中に排泄された．投与間隔を12時間とした場合のロピナビルの半減期($T_{1/2}$)は平均5～6時間，見かけの経口クリアランス(CL/F)は6.4±4.4L/hrであった．

軽度～中等度の肝機能障害患者における薬物動態[4)]

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．

5. 薬物相互作用[3)]

本剤は，主としてCYP3Aにより代謝される．本剤に含まれるリトナビルはCYP3Aと特に強い親和性を示し，主にCYP3A(3A4，3A5，3A7)で代謝される薬剤の代謝を競合的に阻害する．臨床用量で得られる濃度の範囲ではCYP2D6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2E1，CYP2B6，CYP1A2を阻害しない．また，自らの代謝を誘導し，CYP及びグルクロン酸抱合で代謝される一部の併用薬剤の代謝も促進させることが明らかにされている(*in vivo*)．CYP3Aを誘導する薬剤は，ロピナビルのクリアランスを上昇させ，ロピナビルの血中濃度を低下させると考えられる．

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

併用薬がロ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（併用薬併用/非併用時）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
アンプレナビル	750BID, 10日	400･100 BID, 21日	12	0.72	0.62	0.43
アトルバスタチン	20QD, 4日	400･100 BID, 14日	12	0.90	0.90	0.92
エファビレンツ[1]	600QHS, 9 日	400･100 BID, 9日	11，7 *	0.97	0.81	0.61
ケトコナゾール	200単回	400･100 BID, 16日	12	0.89	0.87	0.75
ネルフィナビル	1000BID, 10日	400･100 BID, 21日	13	0.79	0.73	0.62
ネビラピン	200BID，定常（1年以上)[2]	400･100 BID，定常(1年以上)	22，19 *	0.81	0.73	0.49
	7 mg/kgもしくは4 mg/kg QD，2週;BID 1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･100 BID, 14日	12	0.98	0.95	0.88
リファブチン	150QD，10日	400･100 BID, 20日	14	1.08	1.17	1.20
リファンピシン[6]	600QD，10日	400･100 BID, 20日	22	0.45	0.25	0.01
	600QD，14日	800･200 BID, 9日[4]	10	1.02	0.84	0.43
	600QD，14日	400･400 BID, 9日[5]	9	0.93	0.98	1.03
リトナビル[2]	100BID，3 - 4 週	400･100 BID，3 - 4 週	8，21*	1.28	1.46	2.16

特に断りのない限りすべて健康被験者による試験である
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ヵ月齢～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･100 BID×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･100 BID×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）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
アンプレナビル[1]	750BID, 10日 併用 対 1200BID，14日単独	400･100 BID, 21日	11	1.12	1.72	4.57
アトルバスタチン	20QD, 4 日	400･100 BID, 14日	12	4.67	5.88	2.28
エファビレンツ	600QHS, 9 日	400･100 BID, 9日	11，12 *	0.91	0.84	0.84
エチニルエストラジオール	35 μgQD, 21日	400･100 BID, 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･100 BID, 15日	13	0.71	0.91	3.47
ケトコナゾール	200単回	400･100 BID, 16日	12	1.13	3.04	NA
メタドン	5 単回	400･100 BID, 10日	11	0.55	0.47	NA
ネルフィナビル[1]	1000BID，10日併用 対 1250BID，14日単独	400･100 BID, 21日	13	0.93	1.07	1.86
M8代謝物				2.36	3.46	7.49
ネビラピン	200QD, 14日; 200BID, 6日	400･100 BID, 20日	5，6 *	1.05	1.08	1.15
ノルエチンドロン	1QD, 21日	400･100 BID, 14日	12	0.84	0.83	0.68
プラバスタチン	20QD, 4 日	400･100 BID, 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･100 BID, 10日	12	2.12	3.03	4.90
25-O脱アセチルリファブチン				23.6	47.5	94.9
リファブチン+25-O脱アセチルリファブチン[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･100 BID，15日	14	6.34	9.62	16.74
	1200BID，5日 併用 対 1200TID，5日 単独	400･100 BID，20日	10	6.44	9.91	16.54

特に断りのない限りすべて健康被験者による試験である
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

6. 心電図に対する影響

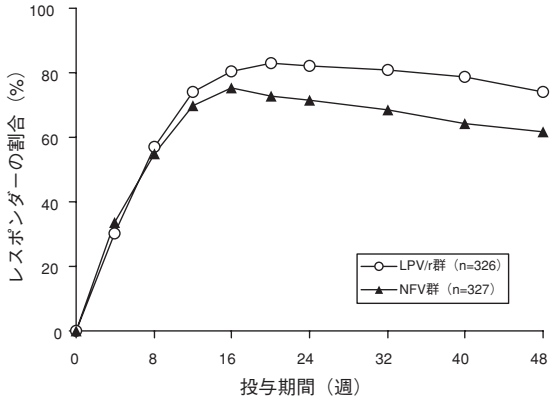
健康成人39例に本剤400mg・100mg BID及び800mg・200mg BID※を3日間（4回）投与したときのQTcF間隔変化の最大平均値（及び95%上限信頼限界値）はそれぞれ3.6(6.3)msec及び13.1(15.8)msecであった．QTcF間隔がベースラインから60msec以上変化したか500msecを超えた例はなかった．また，3日目において軽度のPR間隔延長が認められた．最大PR間隔は286msecであった．
※本剤の承認配合比と異なる．

■臨床成績*

＜外国人による成績(参考)＞

1. 試験863（カプセル剤）：抗HIV薬治療未経験の成人HIV感染症患者653例を対象として，ロピナビル・リトナビル(LPV/r) 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した．開始時の平均CD4リンパ球数は259 cells/mm^3（2～949 cells/mm^3）で，平均血中HIV RNA量は4.9 $\log_{10}$ copies/mL(2.6～6.8$\log_{10}$ copies/mL)であった．
第48週の血中HIV RNA量が400 copies/mL未満であった患者の比率は，LPV/r群75%，NFV群62%であった．
血中HIV RNA量が50 copies/mL未満であった患者の比率はLPV/r群67%，NFV群52%であった．CD4リンパ球数は，開始時に比べ，LPV/r群で207 cells/mm^3，NFV群で195 cells/mm^{3}増加した．

48週までの治療反応の経過は次図の通り．



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 +d4T+3TC n=326	NFV +d4T+3TC n=327
レスポンダー[1]	75%	62%
ウイルス学的失敗	9 %	25%
（ウイルスリバウンド）	（7 %）	（15%）
（VL<400copies/mLに抑制不能）	（2 %）	（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

2. 試験720[5]（カプセル剤）：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/r 400mg・100mg BIDのオープンラベル臨床試験に移行した．試験開始時の平均CD4リンパ球数は338 cells/mm^3（3～918 cells/mm^3），平均血中HIV RNA量は4.9 $\log_{10}$ copies/mL(3.3～6.3 $\log_{10}$ copies/mL)であった．

360週間後，血中HIV RNA量が400(50)copies/mL未満であった患者は，61%(59%)であり，CD4リンパ球数は501 cells/mm³増加した．360週間の投与期間中，39例が脱落し，このうち15例(15%)は有害事象による中止，1例(1%)は死亡による中止であった．

3. 試験765(カプセル剤)：HIVプロテアーゼ阻害薬を1剤使用した経験があるが非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)治療未経験のHIV感染症患者70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した．試験開始時における平均CD4リンパ球数は372 cells/mm³(72～807 cells/mm³)，平均血中HIV RNA量は4.0 $\log_{10}$ copies/mL(2.9～5.8 $\log_{10}$ copies/mL)であった．
144週後，血中HIV RNA量が400(50)copies/mL未満であった患者は，54%(50%)であり，CD4リンパ球数は両群平均で212 cells/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．

4. 試験940[6](液剤)：出生後6ヵ月以上12歳以下のHIV感染症小児100例，抗HIV化学療法未経験者44例，経験者56例，(共にNNRTIの使用経験なし)を，ロピナビル・リトナビル(LPV/r)230 mg/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．試験開始時における平均CD4リンパ球数は838 cells/mm³で平均血中HIV RNA量は4.7 $\log_{10}$ copies/mLであった．
48週後，未経験群で80%，経験群で71%の患者で血中HIV RNA量が400 copies/mL未満に減少した．CD4リンパ球数は未経験群で平均して404 cells/mm³，経験群で284 cells/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ヵ月以上12歳以下の小児では，ネビラピンを併用しない場合はLPV/r 230 mg/m²·57.5 mg/m²BID，ネビラピンを併用する場合はLPV/r 300 mg/m²·57.5 mg/m²BIDが成人におけるLPV/r400·100mgBID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．

■薬効薬理**,*

1. 作用機序

本剤はロピナビルとリトナビルの配合剤である．ロピナビルはHIVプロテアーゼの活性を阻害し，HIVプロテアーゼによる*gag-pol*ポリ蛋白質の開裂を抑制することで，感染性を持つ成熟したHIVの産生を抑制する．リトナビルは，CYP3Aによるロピナビルの代謝を競合的に阻害し，ロピナビルの血中濃度の上昇をもたらす．本剤の抗ウイルス活性は，ロピナビルによるものである(「薬物動態」の項参照)．
本剤はHIVプロテアーゼに対する選択的親和性を有し，ヒトのアスパルテ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．

2. 抗ウイルス作用(*in vitro*)

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

3. 薬剤耐性

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

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

ロピナビル・リトナビルを含む併用療法を開始した抗レトロウイルス療法経験患者における抗ウイルス作用減少と遺伝子型との関連：HIVプロテアーゼにアミノ酸置換(L10F/I/R/V，K20M/N/R，L24I，L33F，M36I，I47V，G48V，I54L/T/V，V82A/C/F/S/T，I84V)が3以上存在すると本剤のウイルス学的反応に影響を及ぼすことがわかっている．複数の本剤臨床試験におけるHIVプロテアーゼ阻害薬(PI)耐性変異数と併用療法におけるウイルス学的反応との関係は以下の通りであった．

PI耐性変異数[1](試験開始時)	ウイルス学的反応(HIV RNA <400copies/mL)が認められた割合(48週時)		
	試験888[8](1種類のPI治療経験者[2]，NNRTI未経験者)n=130	試験765(1種類のPI治療経験者[3]，NNRTI未経験者)n=56	試験957[9](複数のPI治療経験者[4]，NNRTI未経験者)n=50
0～2	76/103(74%)	34/45(76%)	19/20(95%)
3～5	13/26(50%)	8/11(73%)	18/26(69%)
6以上	0/1(0%)	N/A	1/4(25%)

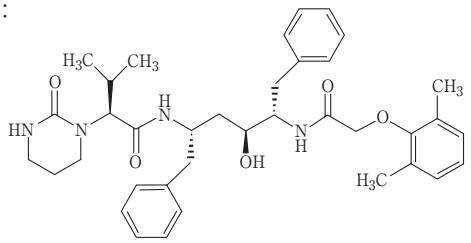
1. 本分析で検討した置換には，L10F/I/R/V，K20M/N/R，L24I，L33F，M36I，I47V，G48V，I54L/T/V，V82A/C/F/S/T，I84Vが含まれる
2. IDV43%，NFV42%，RTV10%，SQV15%
3. IDV41%，NFV38%，RTV4%，SQV16%
4. IDV86%，NFV54%，RTV80%，SQV70%

HIVプロテアーゼ阻害薬(PI)既使用例における抗ウイルス作用：ロピナビルに対する*in vitro*感受性低下の臨床的意義を検討するため，複数のPIによる治療にもかかわらず血中HIV RNA量が1,000 copies/mLを超えた患者56名に対し本剤を投与し，ウイルスの遺伝子型と表現型を評価した．開始時に分離した56株に対するロピナビルのEC_{50}は，野性株に対するEC_{50}の0.5～96倍であった．48週間にわたり本剤，エファビレンツ及びヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬を投与した後，血中HIV RNA量が400 copies/mL以下となった患者は，開始時ロピナビル感受性が10倍以下，10倍超～40倍未満，及び40倍以上の患者群でそれぞれ93%(25/27)，73%(11/15)，25%(2/8)であった．また，これら開始時ロピナビル感受性患者群で血中のHIV RNA量が50 copies/mL以下となった患者は，それぞれ81%(22/27)，60%(9/15)，25%(2/8)であった．

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

■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ロピナビル（Lopinavir）[JAN]

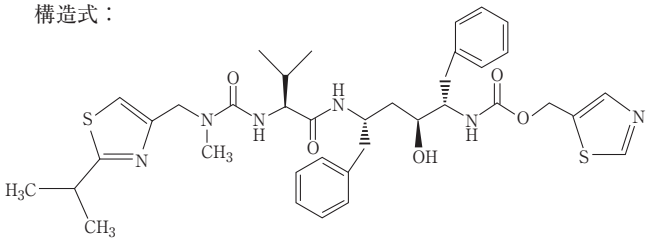
化学名：(-)-(2*S*)-N-{(1*S*, 3*S*, 4*S*)-1-benzyl-4-[2-(2, 6-dimethylphenoxy)acetylamino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl}-3-methyl-2-(2-oxotetrahydropyrimidin-1-yl)butyramide

分子式：$C_{37}H_{48}N_4O_5$

分子量：628.80

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．

構造式：



一般名：リトナビル（Ritonavir）[JAN]

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

分子式：$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

分子量：720.94

性　状：白色～淡黄褐色の粉末で，柔らかい塊を含むこともある．

■承認条件

1）国内における薬物動態試験については，プロトコールを遵守し，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．

■包装

カレトラ配合内用液

：160mL／瓶×1

■主要文献**,*

1）Molla, A., et al. : Virology, 1998 ; **250**, 255-262

2）Kumar, GN., et al. : Drug Metab. Dispos., 1999 ; **27**, 86-91

3）Kumar, GN., et al. : Drug Metab. Dispos., 1999 ; **27**, 902-908

4）Peng, JZ., et al. : J. Clin. Pharmacol., 2006 ; **46**, 265-274

5）Murphy, RL., et al. : HIV Clin. Trials, 2008 ; **9**,1-10

6）Saez-Llorens, X., et al. : Pediatr. Infect. Dis. J., 2003 ; **22**, 216-223

7）Sham, HL., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1998 ; **42**, 3218-3224

8）Pollard, RB., et al. : 7th Int. Cong. Drug Ther. HIV, Nov 2004, Abstract PL3.2

9）Kempf, DJ., et al. : Antivir. Ther., 2002 ; **7**, 165-174

■文献請求先

アボット ジャパン株式会社　くすり相談室

〒108-6303　東京都港区三田3-5-27

フリーダイヤル 0120-964-930

Abbott

アボット ジャパン株式会社

製造販売元 東京都港区三田3-5-27

A007055R2