

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

抗ウイルス化学療法剤

ビラセプト[®]錠250mg**Viracept[®] Tab.250mg**

(ネルフィナビルメシル酸塩錠)

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	1錠中 ネルフィナビル 250mg（ネルフィナビルメシル酸塩として292.25mg）含有
一般名	和名：ネルフィナビルメシル酸塩 洋名：Nelfinavir mesilate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：1998年3月24日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本たばこ産業株式会社 販売：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ http://www.chugai-pharm.co.jp

本IFは2013年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、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 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等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 を薬剤師等の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	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力価	8
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
1. 販売名	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
2. 一般名	2	14. その他	8
3. 構造式又は示性式	2	V. 治療に関する項目	9
4. 分子式及び分子量	2	1. 効能又は効果	9
5. 化学名(命名法)	2	2. 用法及び用量	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	3. 臨床成績	9
7. CAS登録番号	2	VI. 薬効薬理に関する項目	14
III. 有効成分に関する項目	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
1. 物理化学的性質	3	2. 薬理作用	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	VII. 薬物動態に関する項目	16
3. 有効成分の確認試験法	4	1. 血中濃度の推移・測定法	16
4. 有効成分の定量法	5	2. 薬物速度論的パラメータ	19
IV. 製剤に関する項目	6	3. 吸収	19
1. 剤形	6	4. 分布	20
2. 製剤の組成	6	5. 代謝	21
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	6. 排泄	23
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	7. 透析等による除去率	23
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	24
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	1. 警告内容とその理由	24
7. 溶出性	8	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	24
8. 生物学的試験法	8		

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24	8. 同一成分・同効薬	43
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24	9. 国際誕生年月日	43
5. 慎重投与内容とその理由	24	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25	11. 薬価基準収載年月日	43
7. 相互作用	27	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	44
8. 副作用	31	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
9. 高齢者への投与	37	14. 再審査期間	44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
11. 小児等への投与	37	16. 各種コード	44
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37	17. 保険給付上の注意	44
13. 過量投与	37	XI. 文 献	45
14. 適用上の注意	37	1. 引用文献	45
15. その他の注意	37	2. その他の参考文献	45
16. その他	38	XII. 参考資料	46
IX. 非臨床試験に関する項目	39	1. 主な外国での発売状況	46
1. 薬理試験	39	2. 海外における臨床支援情報	46
2. 毒性試験	40	XIII. 備 考	50
X. 管理的事項に関する項目	43	その他の関連資料	50
1. 規制区分	43		
2. 有効期間又は使用期限	43		
3. 貯法・保存条件	43		
4. 薬剤取扱い上の注意点	43		
5. 承認条件等	43		
6. 包装	43		
7. 容器の材質	43		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビラセプトは日本たばこ産業株式会社と米国アグロン社が共同開発したネルフィナビルメシル酸塩を主成分とするヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤である。本剤は HIV プロテアーゼを選択的に阻害することによって HIV の増殖を抑制する。臨床的には、成人 HIV 感染者において、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との併用で、血漿中 HIV RNA 量及び CD4 リンパ球数を指標とした試験において、有効性が認められている。

なお、「ビラセプト錠」の販売名を「ビラセプト錠 250mg」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 6 月 26 日製造販売承認を取得した。また、2011 年 7 月に再審査結果が通知され、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しなかった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との併用投与により、血漿中 HIV RNA 量の減少と、CD4 リンパ球数の増加が認められた。
- (2)本剤単独での使用により比較的早期に耐性 HIV が現れることが示されていることから、本剤の使用にあたっては他の抗 HIV 剤との併用療法を行う。
- (3)本剤の使用法を必要以上に変更又は中止すると副作用の発現や HIV の耐性化を促進するおそれがある。(プロテアーゼ阻害剤に対する HIV の交差耐性については十分な検討がなされていないので、本剤の投与中止後に投与されるプロテアーゼ阻害剤の活性に対してどのように影響するかは不明である。)
- (4)海外での臨床試験において、1,177 例中 965 例（82%）に副作用が認められ、主なものは、下痢、嘔気、腹部膨満感、後天性リポジストロフィー、頭痛、脱力感、腹痛、発疹等であった。また、国内での臨床試験及び製造販売後調査において、総症例 1,430 例中 831 例（58%）に副作用が認められ、主なものは、下痢、発疹、高トリグリセリド血症、高脂血症等であった（再審査終了時の集計）。なお、重大な副作用として、糖尿病、血糖値の上昇、出血傾向が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビラセプト[®]錠 250mg

(2) 洋名

Viracept[®] Tab. 250mg

(3) 名称の由来

ウイルス (virus) を妨害 (intercept) することから命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ネルフィナビルメシル酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

nelfinavir mesilate (JAN)

Nelfinavir Mesylate (USAN)

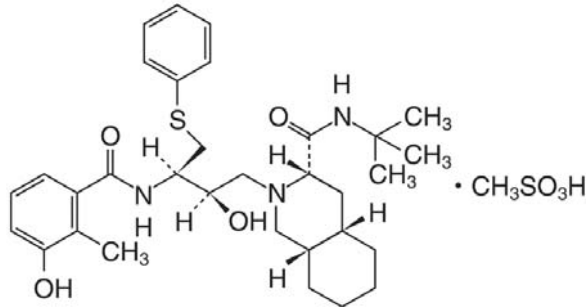
nelfinavir (INN)

(3) ステム

HIV プロテアーゼ阻害薬 (サキナビルタイプ) : -navir

3. 構造式又は示性式

構造式 :



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{32}H_{45}N_3O_4S \cdot CH_4O_3S$

分子量 : 663.89

5. 化学名 (命名法)

(-)-(3*S*, 4*aS*, 8*aS*)-*N*-*tert*-butyl-2-[(2*R*, 3*R*)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methylbenzoylamino)-4-(phenylthio)butyl]decahydroisoquinoline-3-carboxamide monomethanesulfonate
「IUPAC 命名法による」

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : NFV

治験番号 : AG-1343

7. CAS 登録番号

159989-65-8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

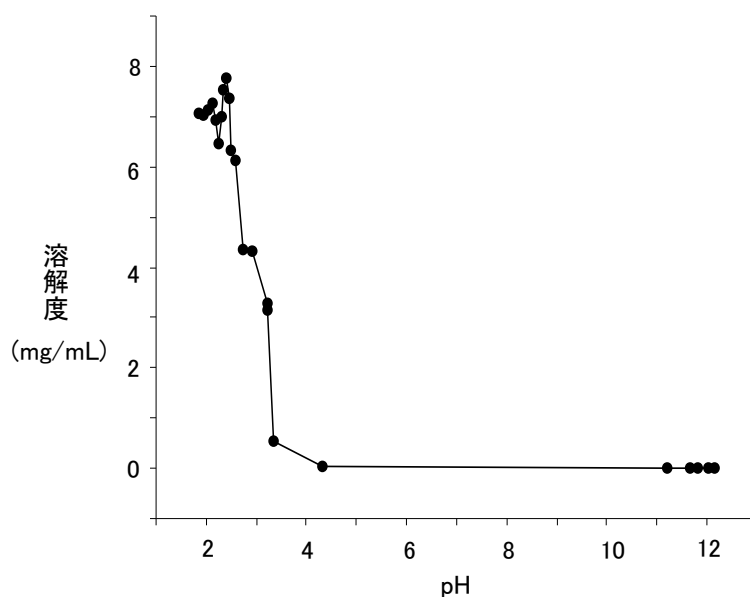
白色～帯黄白色の粉末で、わずかに刺激性のにおいがある。

(2) 溶解性

メタノール、エタノール (99.5)、アセトニトリルに溶けやすく、クロロホルムにやや溶けにくく、水 (脱イオン水) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。また、pH4 以下では、pH に依存して溶解度が増加し、pH2 付近で約 7mg/mL であった。pH4 以上ではほとんど溶解しなかった。

ネルフィナビルメシル酸塩の各種溶媒に対する溶解性 (20～25℃)

溶媒	1g を溶かすに要した量 (mL)	日本薬局方の表現
水 (脱イオン水)	約 10,000	極めて溶けにくい
メタノール	1	溶けやすい
アセトン	2	溶けやすい
テトラヒドロフラン	2	溶けやすい
アセトニトリル	2	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	2	溶けやすい
エタノール (99.5)	2	溶けやすい
2-プロパノール	3	溶けやすい
クロロホルム	20	やや溶けにくい
酢酸エチル	約 30	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10,000 以上	ほとんど溶けない
メチル-t-ブチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない



ネルフィナビルメシル酸塩の各種 pH に対する溶解度 (20～25℃)

(3) 吸湿性

相対湿度 50%で 3.5~4%の吸湿性を認めた。また相対湿度 40%、70%での平衡水分量は、それぞれ 3.29%、6.16%であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点を示さず、100~200℃で分解する。

(5) 酸塩基解離定数

(free base) pKa,1=6.00±0.10、pKa,2=11.06±0.10

(6) 分配係数

logP=4.07±0.2 P=1-オクタノール/水

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -109.9° (脱水及び脱溶媒換算したもの 0.1g、メタノール、10mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

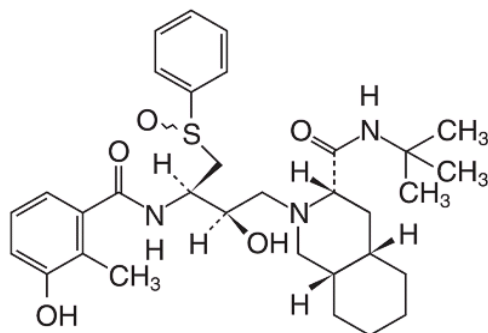
保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃、30℃ 60%RH (長期保存試験)	36ヶ月	ポリエチレン二重袋 (密閉) +高密度 ポリエチレン容器	水分の増加及び残留溶媒 (エタノール) の減少および分解物 (主に AG-1361) がわずかに増加したが規格値の範囲内であった。
40℃、 75%RH (加速試験)	6ヶ月	ポリエチレン二重袋 (密閉) +高密度 ポリエチレン容器	水分の増加及び残留溶媒 (エタノール) の減少および分解物 (主に AG-1361) がわずかに増加したが規格値の範囲内であった。

(参考)

AG-1361 (分解物)

化学名 : (3*S*,4*aS*,8*aS*)-*N*-*tert*-butyl-2-((2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methylbenzoylamino)-4-[(*RS*)-phenylsulfinyl]butyl)decahydroisoquinoline-3-carboxamide

構造式 :



3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法)

吸収波数 (単位 : cm⁻¹) : 3,600~3,100、3,080、2,930、1,676~1,682、1,653~1,655、
1,550~1,559、1,287、1,206~1,208、1,044、775、743、692

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

カラム充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：0.005mol/L 硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム溶液・アセトニトリル

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別	性状	外形			サイズ		
		上	下	側面	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)
錠剤	うすい青色の フィルムコーティング錠				約 19.1	約 6.4	約 6.1

(2) 製剤の物性

該当しない

(3) 識別コード

VIRACEPT 250mg (上面に「VIRACEPT」、下面に「250mg」と記載)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中 ネルフィナビル 250mg (ネルフィナビルメシル酸塩として 292.25mg) 含有

(2) 添加物

クロスポビドン、ケイ酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、青色 2 号、ヒプロメロース、トリアセチン

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤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

保存条件	保存期間	保存形態	結果
5℃	36ヶ月	高密度ポリエチレン瓶 包装品 未開封	崩壊時間が5.8分から1.6~2.0分に減少したが、溶出率に変化は認められなかった。また、性状（外観）、含量、分解物あるいは水分、硬度などに変化は認められなかった。
25℃・60%RH			
30℃・60%RH			
40℃・75%RH (加速試験)	6ヶ月		分解物がわずかに増加したが、規格値の範囲内であった。
60℃	6週間	高密度ポリエチレン瓶 完全開封	分解物が増加したが、規格値の範囲内であった。また、水分が減少したが、溶出率に変化は認められなかった。
25℃・60%RH	6週間		水分が増加したが、溶出率に変化は認められなかった。
40℃・75%RH	6週間		水分が増加し、7日目までに溶出率が大きく減少した。また、外観変化（ひび）、分解物が増加した。
25℃ 約10,000Lx 照射下	6週間	ガラスシャーレ 開放	分解物がわずかに増加したが、規格値の範囲内であった。

*未開封：インダクションシール+ふた、完全開封：インダクションシール除去後ふたを開けた状態

また、30℃・75%RHの保存条件下で、高密度ポリエチレン瓶（300錠入り）の各種保存形態下における水分量および溶出率などの変化は以下の通りである。

保存期間	保存形態	結果
64日	未開封	変化なし
64日	インダクションシール除去後、 ふたを閉めた状態	変化なし
45日	インダクションシール除去後、 朝夕各2分間のみ開封	水分がわずかに増加したが、溶出率に変化は認められなかった。
64日	インダクションシール除去後、 常時ふたを開けた状態	10日目までに水分が大きく増加した。

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（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

方法：日局「溶出試験法（パドル法）」

回転数 50rpm（45分）

試験液 0.1mol/L 塩酸溶液 900mL

結果：3ロット（各6錠）：89%（86.4～91.4%）（規格値75%以上）

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

液体クロマトグラフィー—吸収スペクトル法

検出器：フォトダイオードアレイ型吸光度計（測定波長範囲：200nm～300nm）

カラム充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：0.005mol/L 硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム溶液・アセトニトリル

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

カラム充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：0.005mol/L 硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム溶液・アセトニトリル

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

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

通常、成人にはネルフィナビルとして 1 回 1,250mg を 1 日 2 回、または 1 回 750mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

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

<日本人における成績>¹⁾

日本人の HIV 感染症患者 38 例に対して、ネルフィナビルとして 1 回 750mg を 1 日 3 回、ジドブジンを含む逆転写酵素阻害剤と 24 週間併用投与を行った。その結果、免疫学的評価の主要項目である CD4 リンパ球数は、投与開始後 24 週目において基準値より 75cells/mm³の上昇を示した。また、ウイルス学的評価の主要項目である血漿中 HIV RNA 量は、検出限界 (100copies/mL) 以下となった症例の HIV RNA 量を 50copies/mL と仮定したとき、投与開始後 2 週目以降基準値からの持続的な低下を示し、投与開始後 4 週目において平均 $-1.41 \log_{10}$ copies/mL と最大の低下を示した。また投与開始後 12 週目及び 24 週目においてそれぞれ平均 $-1.11 \log_{10}$ copies/mL 及び $-1.26 \log_{10}$ copies/mL の低下を示し、これらの値にはそれぞれ統計学的な有意差 ($p < 0.0001$ 及び $p = 0.0004$, Wilcoxon 検定) が認められた。血漿中 HIV RNA 量が検出限界以下となった症例の割合は、投与開始後 12 週目で 19.4%、24 週目で 28.6%を示した。

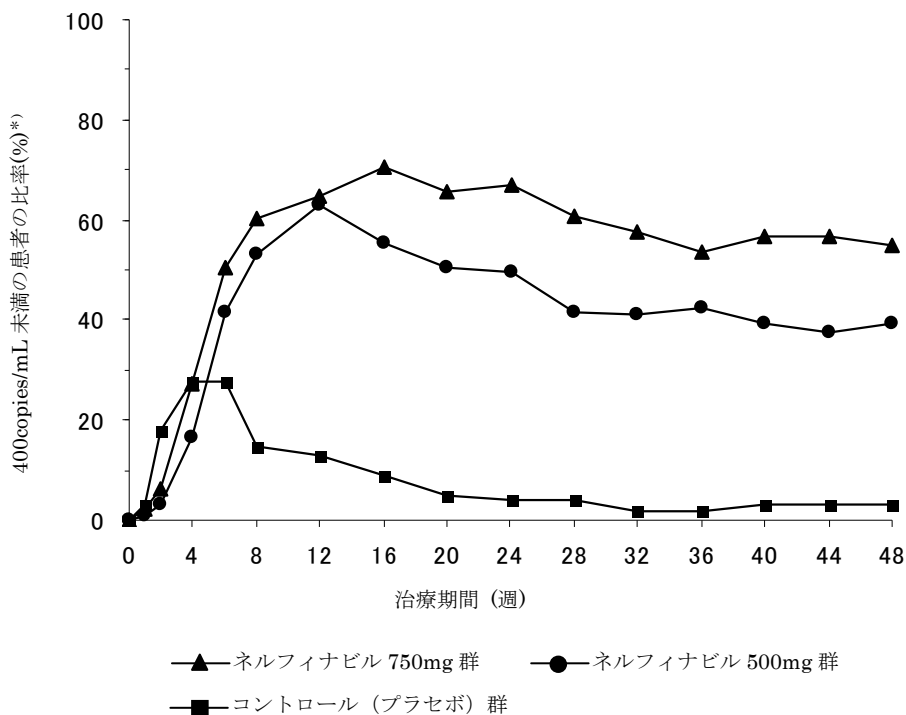
<外国人における成績> (参考)

1) 511 試験

抗レトロウイルス剤による治療経験のない 297 例の HIV 感染症患者を対象に、ジドブジン (200mg、1日3回投与) 及びラミブジン (150mg、1日2回投与) を基礎治療薬として本剤の 500mg^{注)} (500mg 群)、750mg (750mg 群) 及びプラセボ (コントロール群) を1日3回48週間投与する二重盲検比較試験により検討した。

患者の年齢の中間値は35歳 (21~63歳)、78%が白人、89%が男性であり、開始時の平均 CD4 リンパ球数は 288cells/mm³、平均血漿中 HIV RNA 量は 5.21 log₁₀copies/mL であった。投与後48週目の CD4 リンパ球数の平均増加量は、198cells/mm³ (750mg 群)、192cells/mm³ (500mg 群)、127cells/mm³ (コントロール群) であった。

また、投与48週後までの血漿中 HIV RNA 量が 400copies/mL 未満であった患者の比率^{*)} の推移を図に示した。



ジドブジン+ラミブジンとの併用療法における HIV RNA 400copies/mL 未満の患者比率の経時的変化

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

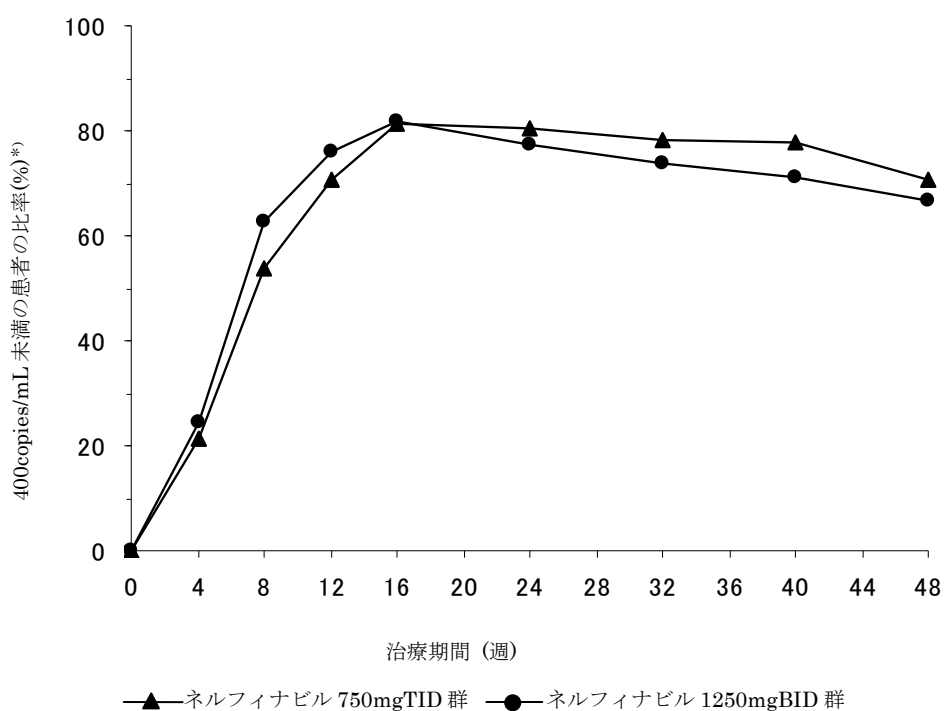
注) 本剤の HIV 感染症に対して承認されている用法及び用量は 1 回 1,250mg を 1 日 2 回、または 1 回 750mg を 1 日 3 回である。

2) 542 試験

核酸系逆転写酵素阻害剤の使用経験が 6 ヶ月以下で、かつ HIV プロテアーゼ阻害剤の使用経験のない HIV 感染症患者を対象に、サニルブジン (30~40mg、1 日 2 回投与) 及びラミブジン (150mg、1 日 2 回投与) を基礎治療薬として本剤 750mg を 1 日 3 回 (TID 群: 210 例)、又は 1,250mg を 1 日 2 回 (BID 群: 344 例) 投与する無作為化オープン試験を実施した。

患者の平均年齢は TID 群で 37 歳、BID 群で 36 歳、TID 群の 91%が白人で 82%が男性、BID 群の 91%が白人で 85%が男性であった。開始時の平均 CD4 リンパ球数は TID 群、BID 群で各々 304cells/mm³、292cells/mm³、平均血漿中 HIV RNA 量は TID 群、BID 群で各々 5.1 log₁₀copies/mL、5.0 log₁₀copies/mL であった。投与後 48 週目の CD4 リンパ球数の平均増加量は、192 cells/mm³ (TID 群)、212 cells/mm³ (BID 群) であり有意差はなかった。

また、投与 48 週後までの血漿中 HIV RNA 量が 400copies/mL 未満であった患者の比率^{*)}の推移を図に示した。



サニルブジン+ラミブジンとの併用療法における HIV RNA 400copies/mL 未満の患者比率の経時的変化

^{*)} 理由にかかわらず試験を中止した患者及び効果不十分の理由で薬剤を変更した患者については、それ以降の期間の血漿中 HIV RNA 量を 400copies/mL 以上とみなした。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験^{2),3)}

国内において、健康成人男子を対象とした単回投与試験（本剤 250、500、750、1,000mg の食後単回投与）及び反復投与試験（本剤 750mg を 1 日 3 回 7 日間食後投与）において、本剤の忍容性が確認された。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

本剤はオーファンドラッグとして許認可のため該当資料なし

〔「V. 3. (2) 臨床効果<外国人における成績>（参考）」の項〕参照

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

〔「V. 3. (2) 臨床効果」の項〕参照

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）

・使用成績調査

解析対象 1,132 例における副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 57.9%（655/1,132 例）であり、承認時までの試験（第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験、拡大臨床試験、いずれの試験も承認時は継続中で、承認後に終了している。）の副作用発現率 59.1%（176/298 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

発現した主な副作用は、下痢 255 件（排便回数増加 1 件を含む）、血中トリグリセリド増加 124 件（高トリグリセリド血症 55 件及び血中トリグリセリド増加 69 件）、肝機能異常 122 件（肝機能異常 43 件、高ビリルビン血症 2 件、血中ビリルビン増加 1 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 9 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 9 件、血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加 16 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）増加 28 件、肝機能検査異常 5 件、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加 7 件及び肝酵素上昇 2 件）、高脂血症 111 件、発疹 80 件（発疹 59 件、薬疹 13 件、蕁麻疹 2 件、全身性皮疹、そう痒性皮疹、全身紅斑、紅斑、足底紅斑及び湿疹各 1 件）であり、いずれも既知の副作用であった。

・特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）

妊産婦解析対象症例 49 例における副作用発現率は 55.1%（27/49 例、46 件）で、発現した副作用は、貧血関連 13 件（貧血 11 件、ヘモグロビン減少及び大球性貧血各 1 件）、血中トリグリセリド増加 6 件（血中トリグリセリド増加 5 件及び高トリグリセリド血症 1 件）、高脂血症及び下痢各 4 件、脂肪組織萎縮症及び発疹（皮疹 1 件を含む）各 2 件等であった。

・製造販売後臨床試験

実施していない。

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

厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発第 0704 第 1 号（平成 23 年 7 月 4 日付）において、下記承認条件を満たすと判断された。

・本剤を使用する場合は、皮疹に留意して、皮疹等の副作用が発生した場合には必ず副作用報告を行うよう、また、治療にあたっては、本剤は市販後調査において薬剤に関する科学的なデータを収集することとされていること等について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。

- 本剤の皮疹及び下痢等の副作用については、その発生機序及び対処方法について調査、検討を継続し、検討結果を定期的（1年に1回程度を目途）に報告すること。
- 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、薬物代謝酵素等の患者背景、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。なお、データの収集においては、特に、本剤の副作用の発生機序及び対処方法の検討に資するデータに留意すること。
- 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。
- 実施予定及び実施中の臨床試験については、可及的速やかに成績及び解析結果を提出すること。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

HIV プロテアーゼ阻害剤（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、リトナビル、ロピナビル、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 エタノール付加物等）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) HIV プロテアーゼ選択的阻害活性 (*in vitro*)⁴⁾

本剤の遺伝子組換え HIV-1 プロテアーゼに対する K_i の平均値は $1.71 \pm 0.62 \text{ nM}$ であった。また、見かけ上の K_i が基質濃度に依存した直線性を示したことから、本剤の HIV-1 プロテアーゼ阻害のメカニズムは、基質ペプチドに対して拮抗阻害である。一方、HIV プロテアーゼと同じくアスパラギン酸プロテアーゼであるヒトのレニン、ペプシン、ガストリンに対する阻害活性 (IC_{50} 値) は、それぞれ $> 20,000 \text{ nmol/L}$ 、 $> 1,000 \text{ nmol/L}$ 、 $> 1,000 \text{ nmol/L}$ であり、またカテプシン D、カテプシン E に対する K_i 値はそれぞれ 435 nmol/L 、 $74,000 \text{ nmol/L}$ であり、本剤の阻害活性はほとんど認められなかった。

2) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)^{4),5)}

HIV-1 (RF 及び III B) 株とヒト T リンパ球系細胞 (CEM-SS 及び MT-2) 株による急性感染系において、本剤は 31 及び 43 nmol/L の濃度で、ウイルス増殖を 50% 阻害（無処置ウイルス感染の対照と比較）した。HIV-2 (ROD) 株とヒト T リンパ球系細胞株の系においても、本剤はウイルス増殖を 9 nmol/L で 50% 阻害した。単球指向性ウイルス株 (Ba-L) を用いた試験では、培養ヒト単球/マクロファージにおいても、同様に本剤による HIV-1 感染の阻害が認められた。更に、ジドブジンあるいは非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する耐性 HIV を含む HIV 臨床分離株で感染させたヒト T リンパ球系細胞 (MT-2) 株の系において、本剤は $30 \sim 60 \text{ nmol/L}$ でウイルス増殖を 50% 阻害した⁴⁾。また、ヒト T リンパ球系細胞株と HIV-1 (RF) 株の感染系において、本剤は逆転写酵素阻害剤（ジドブジン、ラミブジン、サニルブジン等）との併用により、相乗的あるいは相加的な HIV 増殖抑制作用を示した⁵⁾。

3) 薬剤耐性⁶⁾

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

4) 交差耐性⁶⁾

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

(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

該当資料なし

<外国人における成績> (参考)

<薬物血中濃度と有効性・副作用発現の関連について>

本剤を単剤で投与した 503 試験の 65 例において、各症例の朝の投薬前の平均トラフ値と抗 HIV 活性を比較検討した結果、投与開始後 4 週間に血漿中 HIV RNA 量が $2.0 \log_{10}\text{copies/mL}$ 以上低下した症例、 $1.0\sim 2.0 \log_{10}\text{copies/mL}$ 低下した症例、一過性に $1.0 \log_{10}\text{copies/mL}$ 以上低下したが 4 週以内に再上昇した症例及び低下が $1.0 \log_{10}\text{copies/mL}$ 未満であった症例の 4 群に分けた場合の平均未変化体トラフ値は、各々 $2.10\pm 1.10 \mu\text{g/mL}$ ($n=25$)、 $1.86\pm 0.74 \mu\text{g/mL}$ ($n=27$)、 $1.37\pm 0.95 \mu\text{g/mL}$ ($n=9$) 及び $0.93\pm 0.30 \mu\text{g/mL}$ ($n=4$) であり、本剤の有効性は血中濃度依存的であることが推察された。また、ジドブジン及びラミブジンとの併用試験 (511 試験) においても、本剤の有効性が血中濃度依存的であることが認められている。

一方、同じ 503 試験において、本剤の主たる副作用である下痢、皮疹及び嘔気・嘔吐が発現した症例と発現しなかった症例における朝の投薬前の平均未変化体トラフ値を比較検討した結果、下痢発現例及び非発現例で各々 $1.86\pm 0.96 \mu\text{g/mL}$ ($n=43$) 及び $1.75\pm 0.97 \mu\text{g/mL}$ ($n=22$)、皮疹発現例及び非発現例で各々 $1.81 \mu\text{g/mL}$ ($n=2$) 及び $1.83\pm 0.97 \mu\text{g/mL}$ ($n=63$)、嘔気・嘔吐発現例及び非発現例で各々 $2.08\pm 1.20 \mu\text{g/mL}$ ($n=4$) 及び $1.81\pm 0.94 \mu\text{g/mL}$ ($n=61$) といずれも平均未変化体トラフ値に有意差は認められず、有害事象の発現は本剤のトラフ値に依存していないと推察された。

(2) 最高血中濃度到達時間

〔「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項〕参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<日本人における成績>

1) 単回投与試験

健康成人男子に本剤 250、500、750、1,000mg (各々 6 名) を食後単回投与した場合、未変化体の血漿中濃度は投与約 3~5 時間後に最高濃度に達し、消失半減期は約 2~5 時間であった (次表)²⁾。また、本試験では主代謝物の M8 (t-ブチル基の水酸化物) が検出されない被験者がみられ、この代謝物が検出されない被験者における未変化体の血漿中濃度は、検出される被験者の場合よりも高くなる傾向がみられた (M8 については〔「VII. 5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項〕を参照)。

ネルフィナビルメシル酸塩単回投与試験における薬物動態パラメータ

投与量 (mg/man)	例数	M8の有無	T _{max} (h)	C _{max} (μ g/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μ g·h/mL)
250	6	-	3.3±0.8	0.59±0.15	2.1±0.1	3.10±1.17
				(1.0)		(1.0)
500	6	有	3.5±0.5	1.91±0.64	3.4±0.9	16.30±6.44
				(3.2)		(5.3)
750	6	-	4.7±1.0	4.86±0.71	4.8±0.9	47.91±10.75
				(8.2)		(15.5)
			3	有	4.7±1.2	4.33±0.31
	3	無	4.7±1.2	5.39±0.56	5.0±0.8	55.16±8.56
				(9.1)		(17.8)
1,000	6	-	4.5±1.2	6.66±2.33	4.1±0.8	65.53±24.82
				(11.2)		(21.1)
			4	有	4.8±1.5	6.28±2.90
	2	無	4.0	7.42	3.6	63.35
				(12.5)		(20.4)

3~6例の平均値±標準偏差又は2例の平均値

()内の値は250mgの用量に対する比 LC/MS 法

2) 反復投与試験

健康成人男性（6名）に本剤750mgを1日3回7日間食後経口投与した場合、未変化体のトラフ値（毎朝第1回目投与直前の血漿中濃度）は初日投与後から4日目まで減少したが、それ以降はほぼ定常状態となった。なお、定常状態における平均トラフ値は約3 μ g/mLであった³⁾。なお、M8が検出された被験者における定常状態での濃度（約2 μ g/mL）は、M8の検出されない被験者の場合（約5 μ g/mL）の約40%と低かった。

ネルフィナビルメシル酸塩反復投与試験における薬物動態パラメータ

	C _{6h} (μ g/mL)	C _{24h} (μ g/mL)
投与1日目	3.60±1.41	5.10±2.81
2日目	—	4.68±2.98
3日目	—	3.78±2.59
4日目	4.43±2.46	3.24±1.84
5日目	—	3.03±2.16
6日目	—	2.94±2.04
7日目	3.64±2.36	0.05±0.03
投与終了後48時間目	—	N.D.

—：測定せず、N.D.：定量限界以下、平均値±標準偏差、n=6

1回投与量：750mg（1日3回6日間；7日目は1回投与）

M8の検出の有無による薬物動態パラメータ

	例数	M8の有無	C _{6h} (μ g/mL)	C _{24h} (μ g/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-6h} (μ g·h/mL)
投与1日目	4	有	3.08±1.42	3.82±2.27	—	12.24±3.31
		無	4.63	7.67	—	17.23
投与7日目	4	有	2.33±0.85	0.04±0.03	3.0±0.4	16.55±4.34
		無	6.27	0.06	2.9	39.29

平均値±標準偏差

<外国人における成績> (参考)

反復投与試験

HIV 陽性患者を対象に、本剤 1,250mg 1 日 2 回又は 750mg 1 日 3 回を反復投与した場合の、投与 28 日目の薬物動態パラメータを下表に示した。

用法・用量	例数	AUC ₂₄ ^{注1)} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{trough1} ^{注2)} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{trough2} ^{注3)} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
1,250mg 1 日 2 回投与	10	52.8±15.7	4.0±0.8	2.2±1.3	0.7±0.4
750mg 1 日 3 回投与	11	43.6±17.8	3.0±1.6	1.4±0.6	1.0±0.5

注 1) 定常状態における 24 時間 AUC 値

平均値±標準偏差

注 2) 朝の投薬前のトラフ値

注 3) 朝の投薬 12 時間後 (1,250mg 1 日 2 回投与) 又は 8 時間後 (750mg 1 日 3 回投与) のトラフ値

(4) 中毒域

該当資料なし

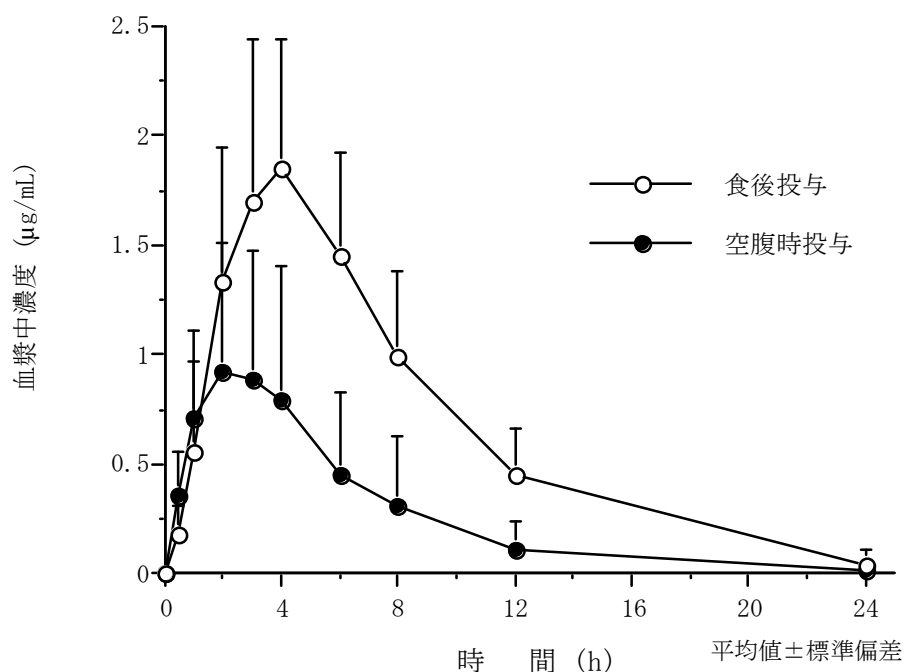
(5) 食事・併用薬の影響

<食事の影響>

<日本人における成績²⁾>

健康成人男子 (6 名) に本剤 500mg を空腹時単回投与した場合の C_{max} 及び AUC は、食後単回投与時と比べそれぞれ 51%、41%に減少した。

また、未変化体の平均尿中排泄量も食後投与時の約 1/2 に減少した。



単回投与試験における血漿中ネルフィナビル未変化体濃度の推移(食事に対する影響)

<外国人における成績> (参考)

健康成人に本剤1,250mgを投与した場合の熱量及び脂肪含有率における薬物動態パラメータを下
表に示した。

熱量 (kcal)	脂肪含有率 (%)	例数	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)
0	0	22	10.6	1.57	2.18
125	20	21	23.1	3.16	3.02
500	20	22	33.4	3.67	3.87
1,000	50	23	55.3	5.20	3.98

また、健康成人に本剤1,250mgを投与した場合の食事の脂肪含有率における薬物動態パラメータ
を下表に示した。

熱量 (kcal)	脂肪含有率 (%)	例数	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)
0	0	22	10.7	1.63	2.42
500	20	22	32.7	4.04	4.19
500	50	22	54.6	6.16	4.48

<併用薬の影響>

〔VIII. 7. 相互作用〕の項] 参照

(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

該当しない

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

(参考)

肝アベイラビリティ (推定)

約 80% (健康成人男子 750mg 単回投与時)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

血漿クリアランス 16L/h (健康成人男子 750mg 単回投与時)

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

98.7~99.3% (血清蛋白結合率; *in vitro* 平衡透析法)

3. 吸収

該当資料なし

(参考) ラットにおける吸収率

^{14}C 標識ネルフィナビルメシル酸塩をラットの胃、十二指腸及び回腸の結紮ループ内に注入した際の吸収率は、 $0.2 \pm 0.2\%$ 、 $21.0 \pm 4.6\%$ 及び $11.5 \pm 5.0\%$ であり、本剤は主に小腸から吸収され、胃ではほとんど吸収しないと考えられた。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〔「Ⅶ. 4. (5) その他の組織への移行性 (参考) ラットにおける組織内濃度」の項〕参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考) ラットにおける胎児組織内濃度

^{14}C 標識ネルフィナビルメシル酸塩 43mg/kg を妊娠 18 日目の雌性ラットに経口投与したときの投与 4 時間後の放射能の移行は胎児の血液 ($0.12 \mu\text{g eq./mL}$) と組織 ($0.12 \sim 0.86 \mu\text{g eq./g}$) 及び羊水中 ($0.16 \mu\text{g eq./mL}$) であり、それらの濃度は母体血漿中 ($4.2 \mu\text{g eq./mL}$) の約 20%以下であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考) ラットにおける乳汁中移行

^{14}C 標識ネルフィナビルメシル酸塩 43mg/kg を哺育中の雌性ラット (分娩後 12 日目) に経口投与すると、乳汁中の放射能濃度は 2 時間後に最大 ($2.73 \mu\text{g eq./mL}$) となり、以後 2.6 時間の半減期で減少し、乳汁中放射能の AUC ($14.7 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$) は血漿の AUC ($15.3 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$) とほぼ同じであり、本剤が乳汁中へ速やかに移行することが認められた。

(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

本剤の血球移行率は $4.3 \mu\text{g/mL}$ の添加濃度で 12.5%であった (*in vitro*)。

(参考) ラットにおける組織内濃度

1) 単回投与⁷⁾

^{14}C 標識ネルフィナビルメシル酸塩 43mg/kg をラットに経口投与すると放射能は各組織に広く分布し、投与 4 時間後に各組織の放射能は最高となった。この時点における濃度は、消化管で最も高く、次いで肝臓、腸間膜リンパ節、脾臓、腎臓、肺、顎下腺、脂肪などの組織に血漿中よりも高い濃度で移行した。脳にも低濃度で移行し、その濃度は、HIV-1RF ウイルスに対する抗 HIV 活性の EC_{95} 値 ($90\text{nmol/L} = 0.05 \mu\text{g/mL}$) の約 5 倍であった。その後、組織内濃度は減少し、48 時間後には大腸及び肝臓を除いた組織で $0.3 \mu\text{g eq./g}$ 以下となった。

2) 反復投与

^{14}C 標識ネルフィナビルメシル酸塩 43mg/kg をラットに 1 日 1 回 7 日間反復経口投与すると、4 回目投与 24 時間後における肝臓、腎臓、ハーダー腺、肺、皮膚などの組織内放射能濃度は、血漿中濃度の上昇に伴って、初回投与後の場合よりも高くなったが、7 回目投与 24 時間後の濃度は 4 回目投与後の濃度とほぼ同じであった。

脂肪、脾臓、腸間膜リンパ節、胸腺及び褐色脂肪における組織内放射能濃度は、7 回目投与後にお

いても上昇する傾向がみられたが、これら組織中と血漿中の濃度比は約 1.3～3.7 であり、肝臓(304 倍) 及び腎臓 (19 倍) の場合と比べて低かった。

7 日間反復投与後、投与を中止すると、組織内の放射能濃度は血漿中濃度の低下とともに低下したが、最終投与 168 時間後においても肝臓及び腎臓に比較的高い濃度の放射能が残留し、また、脾臓、皮膚及び小腸においても低い濃度ではあるが放射能が検出された。

5. 代謝

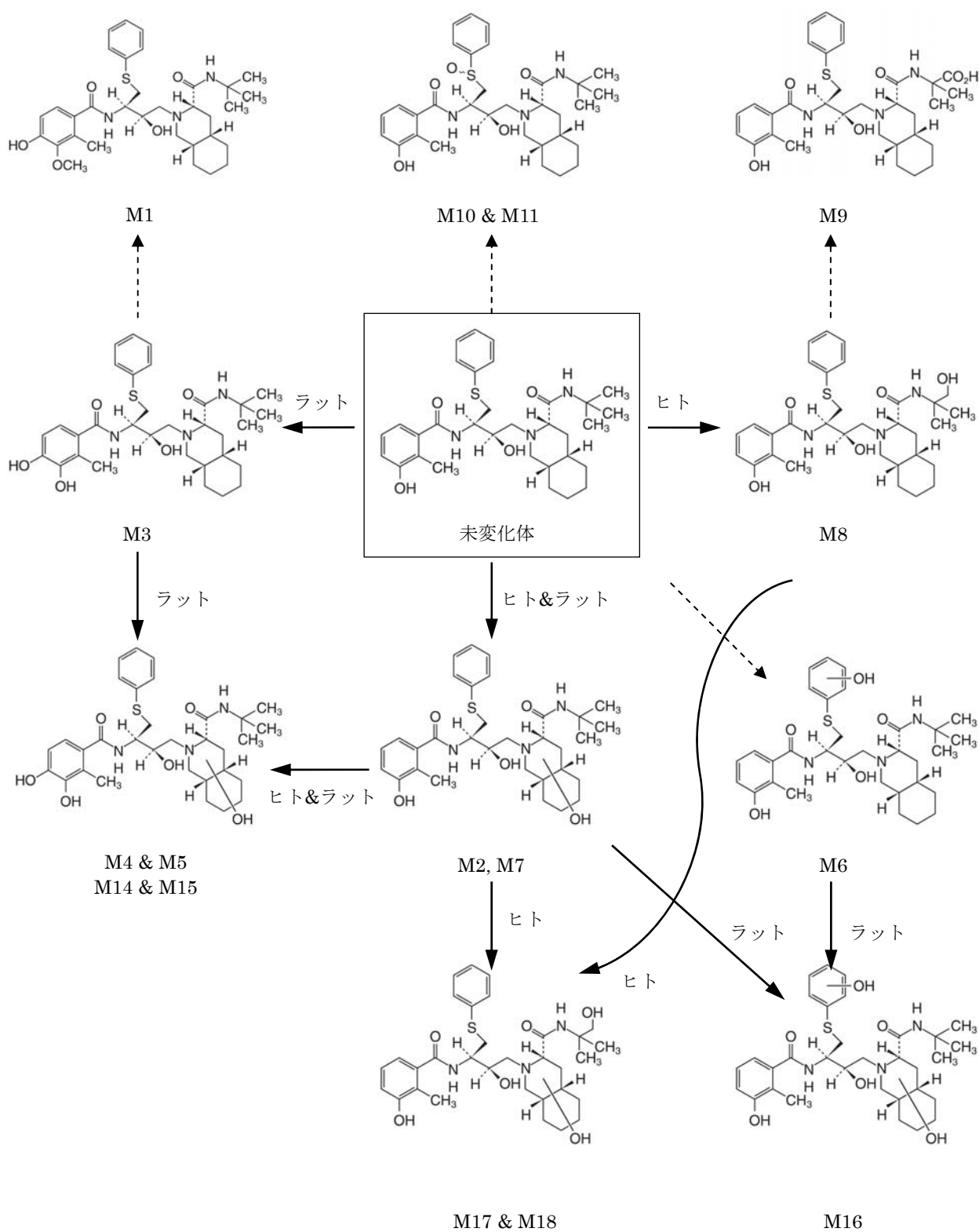
(1) 代謝部位及び代謝経路

<外国人における成績> (参考)⁸⁾

健康成人男子に ¹⁴C 標識ネルフィナビルメシル酸塩を単回経口投与し、糞中及び血漿中の代謝物を検索した結果、糞中では、ネルフィナビルは主に t-ブチル基の水酸化、デカヒドロイソキノリン環上の水酸化、ベンゾイル環上の水酸化 (カテコールの生成)、カテコールのメチル化等の代謝物が検出された。血漿中の主要代謝物は t-ブチル基の水酸化物 (M8) であり、抗ウイルス活性 (*in vitro*) は未変化体と同程度であった。

<ネルフィナビルメシル酸塩の代謝物と推定代謝経路>

主経路（糞中 ^{14}C の 5%以上）は実線矢印と動物種（ヒト/ラット）で表示



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種⁹⁾

in vitro の試験において、本剤はヒト肝ミクロソームにより代謝を受け、この代謝反応はチトクローム P450 (CYP) 3A4 の阻害剤で最も大きく阻害され、次いで 2C19 の阻害剤で阻害された。

(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⁸⁾

ラット及びヒト血漿中に同定された本剤の代謝物の中で、M8 が本剤と同等の、M1 が 1/5～1/10 の抗ウイルス活性をそれぞれ示した。

(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

主な排泄経路は糞中である。

(2) 排泄率

<日本人における成績>

健康成人男子に本剤 250、500、750、1,000mg (各 6 名) を食後単回投与した場合、投与後 24 時間までの未変化体平均尿中排泄率はいずれの投与量においても 0.2%以下であった²⁾。健康成人男子 (6 名) に本剤 750mg を 1 日 3 回 7 日間食後経口投与した場合、最終投与 48 時間後までの、総投与量に対する未変化体の尿中累積排泄率は 0.26%であった³⁾。

<外国人における成績> (参考)

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

¹⁴C 標識ネルフィナビルメシル酸塩を経口投与した米国人健康成人男性における放射能の排泄

時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する%)		
	尿	糞	尿+糞
24	1.5±0.6	34.2±24.8	35.5±24.4
48	1.6±0.6	57.2±12.8	58.8±13.2
72	1.6±0.5	74.5±16.3	76.1±16.4
96	1.6±0.5	77.2±17.2	78.8±17.2
120	1.6±0.5	78.2±17.5	79.9±17.5
144	1.6±0.5	78.7±17.9	80.3±17.8
168	1.6±0.5	79.1±18.2	80.7±18.1

投与量 : 750mg (100 μCi) 4 例の平均値±標準偏差 RA 法

(3) 排泄速度

〔「6. (2) 排泄率」の項〕参照

7. 透析等による除去率

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（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者
- (2) トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、ピモジド、バツカク誘導体、アミオダロン塩酸塩及びキニジン硫酸塩水和物を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (3) リファンピシンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (4) エレトリプタン臭化水素酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (5) エプレレノン投与中の患者（「相互作用」の項参照）

（解説）

- (1) 本剤の臨床試験において、発疹等の副作用が多く認められたため、過敏症の既往歴のある患者では重篤な過敏症の症状が発現するおそれがあるため。
- (2)、(3)、(4) 本剤は肝代謝酵素チトクローム P450 の CYP3A4 を阻害し、かつ同酵素によって代謝されることが明らかになっている。CYP3A4 に作用した場合には、薬物相互作用を受けると考えられる。
トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、ピモジド、バツカク誘導体、アミオダロン塩酸塩及びキニジン硫酸塩水和物は CYP3A4 によって代謝されることが明らかとなっており、本剤と併用することにより、これら薬剤の血中濃度が上昇することによって不整脈や持続的な鎮静などの重篤な副作用を発現するおそれがあるため。リファンピシンは CYP3A4 の強力な誘導作用を有する化合物であり、本剤の AUC 及び Cmax を低下させるため。リファンピシンの投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも 2 週間の間隔をおくことが望ましい。
エレトリプタンは CYP3A4 により代謝されることが確認されており、両剤を併用投与することによりエレトリプタンの代謝が阻害され血中濃度が上昇するおそれがあり、その結果として不整脈、虚血性心疾患等の重大な副作用が発現する可能性があるため。
- (5) エプレレノンは CYP3A4 で代謝され、また、本剤は CYP3A4 の阻害作用を有していることから、両剤を併用投与することによりエプレレノンの代謝が阻害され血中濃度が上昇するおそれがあり、その結果としてエプレレノンの副作用の発現が増加する可能性があるため。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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。〔代謝機能の低下により、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
- (2) 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者。〔血友病患者において、本剤投与による加療中に、脳内出血、縦隔内出血の発現が報告されており、また、関節内出血、皮下出血等の出血事象の増

加が報告されている。]

(解説)

- (1) 本剤は肝臓で代謝されるため、肝機能障害患者では代謝機能の低下により、高い血中濃度が持続するおそれがあるため。
- (2) ビラセプト錠の製造販売後調査（市販後調査）及び拡大臨床試験において、いずれも血友病患者で下記の副作用が報告されたため。
 - ・頭蓋内出血、縦隔内出血、腹膜出血、皮下筋肉内出血、上部消化管出血、下部消化管出血、鼻血及び歯肉出血（各々1件）
 - ・胃腸出血（2件）
 - ・脳出血（2件）
 - ・皮下出血（出血斑含む）（4件）
 - ・出血性素因（5件）
 - ・出血性関節症（6件）

(件数は2008年6月までの集計)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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ないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - 2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
 - 3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
 - 4) 本剤は必ず食後に服用すること。（空腹時に服用すると吸収が約 50%減少する。）
 - 5) 本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、医師への相談なしで、本剤の服用を変更したり、中止しないこと。
- (2) 最も頻度の高い副作用は下痢である。下痢の発現機序については本剤の腸管運動亢進作用が示唆されている。海外の二重盲検比較試験において下痢を発現した 463 症例のうち、195 例（42%）にロペラミドが投与されており、また、国内の臨床試験において、ロペラミドやタンニン酸製剤などの投与により、下痢が改善若しくは消失したとの報告がある。なお、下痢発現例と非発現例において、血中濃度に有意な差は認められておらず、本剤の有効性には影響は認められていない。
- (3) 国内での臨床試験（38 例）において、発疹が 6 例（15.8%）及び斑丘疹が 3 例（7.9%）発現している。これらの発現日は本剤の投与を開始してから、平均 10 日後（7～13 日後及び 9～10 日後）である。本剤に起因すると考えられる発疹及び斑丘疹が発現した場合には、本剤の投与を中止し、他の適切な療法を行うこと。なお、やむを得ず本剤の投与を再開する場合には、発疹、斑丘疹が軽快したことを確認のうえ、慎重に投与すること。
- (4) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- (5) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(解説)

- (1)-1)本剤投与中でも AIDS 及び AIDS 関連症候群 (ARC) が進行・発症する可能性があるため、進行を早期に発見し、適切な治療を行えるように記載した。
- (1)-2)本剤の長期投与における有効性及び安全性は確立していない。
- (1)-3)本剤投与によるウイルスの完全な駆除は確認されていない。従って、本剤投与によりウイルス量が検出限界以下となった症例や CD4 リンパ球数が増加した症例においても体内にウイルスが存在する可能性があるため、性的接触又は血液汚染等によって他者に感染する可能性が否定できないため。
- (1)-4)日本で実施した第 I 相臨床試験の成績より、本剤は空腹時投与すると、食後投与に比べ AUC 及び Cmax は各々 50%、40%程度に減少することが確認されているため。
- (2)海外での臨床試験で最も頻度が高かった副作用は下痢であり、本剤の単独投与試験では 34%の症例に、逆転写酵素阻害剤との併用を含めると 65%の症例に下痢が認められた。確立された対処法は不明であるが、ロペラミドやタンニン製剤により、消失した症例が認められたため。
- (3)国内での臨床試験において発疹及び斑丘疹の副作用が多く認められたため。
- (4)国内及び国外において、本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法による「免疫再構築症候群」の報告があることより、抗 HIV 薬の使用による本症状に関する注意として記載した。
日和見疾患を有する HIV 感染患者において、抗 HIV 療法開始後に血漿中 HIV RNA 量の減少と CD4 リンパ球数の増加に伴って発現する炎症を主体とした日和見感染症、AIDS 関連悪性腫瘍、肝炎等の増悪症状は免疫再構築症候群と呼ばれている。日和見疾患を有する HIV 感染患者において抗 HIV 療法を開始する場合には、免疫再構築症候群の発現に常に注意をする必要がある。
また、抗 HIV 薬治療による免疫機能の回復に伴い、甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等の自己免疫疾患が発現するとの報告があったことから、これらの自己免疫疾患発現に関する注意を記載した。
- (5)国内及び国外において、本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法による「体脂肪の再分布/蓄積」の報告があることより、抗 HIV 薬の使用による本症状に関する注意として記載した。なお、「その他の副作用」においても「後天的リポジストロフィー (体脂肪の再分布/蓄積；体幹部の脂肪増加、末梢部の脂肪減少、野牛肩)」として記載している。
体脂肪の分布異常 (腹部内臓脂肪の増加と、手足・顔面の皮下脂肪の減少) は抗 HIV 薬を長期継続する場合に発現する可能性のある副作用のひとつであり、本剤を長期に継続投与する場合には、その発現に留意する必要がある。

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序・危険因子
トリアゾラム（ハルシオン等） ミダゾラム（ドルミカム等） アルプラゾラム（コンスタン、ソラナックス等） ピモジド（オーラップ） バツカク誘導体 アミオダロン塩酸塩（アンカロン等） キニジン硫酸塩水和物	本剤のチトクローム P450 (CYP3A4) に対する競合により、これら薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（QT 延長、Torsade de pointes 等の不整脈や持続的な鎮静）が起こる可能性がある。
リファンピシン（アプテシン、リファジン、リマクタン等）	本剤の血中濃度が 20～30%に低下する。リファンピシンの投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも 2 週間の間隔をおくことが望ましい。
エレトリプタン臭化水素酸塩（レルパックス）	エレトリプタンの血中濃度が上昇する可能性がある。
エプレレノン（セララ）	エプレレノンの血中濃度が上昇する可能性がある。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）	
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序・危険因子
イン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	本剤及びこれら薬剤の血中濃度が上昇する。両剤の併用による安全性及び有効性は確立していない。
リトナビル	本剤の血中濃度が上昇する。両剤の併用による安全性及び有効性は確立していない。
ホスアンプレナビルカルシウム水和物	本剤の血中濃度が上昇し、アンプレナビルの血中濃度が変動する。両剤の併用による安全性及び有効性は確立していない。
デラビルジンメシル酸塩	本剤の血中濃度が約 2 倍に上昇し、デラビルジンの血中濃度が約 30%低下する。
リファブチン	本剤の血中濃度が低下し、リファブチンの血中濃度が上昇するため、リファブチンの投与量を半量以下に減量する。
エチルエストラジオール又はノルエチステロンを含む経口避妊薬	これら薬剤の血中濃度が低下するため、本剤投与中は他の避妊法の追加又は変更を行う。
フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン	本剤の血中濃度を低下させるおそれがあり、これら薬剤の血中濃度が変動する可能性がある。
シンバスタチン	シンバスタチンの AUC が約 6 倍に上昇するとの報告があり、横紋筋融解症、ミオパシー等の副作用が発現するおそれがあることから、本剤とシンバスタチンとの併用は避けることが望ましい。
アトルバスタチンカルシウム水和物	アトルバスタチンの AUC が約 1.7 倍に上昇するとの報告がある。
タクロリムス シクロスポリン エベロリムス	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ（St. John' s Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。
アジスロマイシン水和物	アジスロマイシンの血中濃度が約 2 倍に上昇するとの報告がある。
ポリコナゾール	本剤及びポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。
オメプラゾール	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
CYP3A4 の基質となる薬剤 シルデナフィルクエン酸塩 タダラフィル フルチカゾンプロピオン酸エステル トラゾドン塩酸塩 等	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(参考) 抗 HIV 薬を含む主な薬剤との併用による血中濃度(AUC、Cmax)への影響

ヒトチトクローム P450 アイソザイム (CYP3A4、CYP2C19、CYP2D6、CYP2C9、CYP1A2 及び CYP2E1) に対するネルフィナビルの阻害活性を *in vitro* 試験により検討した結果、ネルフィナビルが治療的薬効域において、CYP3A4 を阻害した¹⁰⁾。

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

ネルフィナビルが併用薬の血中濃度(AUC、Cmax)に及ぼす影響

併用薬名	ネルフィナビル投与量	例数	併用薬血中濃度の変化量	
			AUC	Cmax
ラミブジン 150mg 単回投与	750mg 8時間毎1日3回投与× 7-10日	11	↑9%	↑34%
サニルブジン 30-40mg1日2回投与×56日	750mg 1日3回投与×56日	8	変化なし	変化なし
ジドブジン 200mg 単回投与	750mg 8時間毎1日3回投与× 7-10日	11	↓34%	↓31%
インジナビル 800mg 単回投与	750mg 8時間毎1日3回投与×7日	6	↑43%	変化なし
リトナビル 500mg 単回投与	750mg 8時間毎5回	10	変化なし	変化なし
サキナビル (軟カプセル) 1,200mg 単回投与	750mg 1日3回投与×4日	14	↑416%	↑179%
エチニルエストラジオール 35µg1日1回投与×15日	750mg 8時間毎1日3回投与×7日	12	↓49%	↓30%
ノルエチステロン 0.4mg1日1回投与×15日	750mg 8時間毎1日3回投与×7日	12	↓20%	変化なし
リファブチン 150mg1日1回投与×8日	750mg 8時間毎1日3回投与× 7-8日	12	↑83% ^{注)}	↑19% ^{注)}
リファブチン 300mg1日1回投与×8日	750mg 8時間毎1日3回投与× 7-8日	10	↑200%	↑145%
シンバスタチン 20mg1日1回投与×28日	1,250mg 12時間毎1日2回投与× 14日	16	↑504%	↑517%
アトルバスタチン 10mg1日1回投与×28日	1,250mg 12時間毎1日2回投与× 14日	15	↑74%	↑122%
アジスロマイシン 1,200mg 単回投与	750mg 8時間毎1日3回投与× 11日	12	↑108%	↑107%

↑増加 ↓減少

注) リファブチン 300mg 1日1回投与×7日 単独投与に対する変化量

併用薬がネルフィナビルの血中濃度(AUC、Cmax)に及ぼす影響

併用薬名	ネルフィナビル投与量	例数	ネルフィナビル血中濃度の変化量	
			AUC	Cmax
ジダノシン 200mg 単回投与	750mg 単回投与	10	変化なし	変化なし
ジドブジン 200mg 単回投与 +ラミブジン 150mg 単回投与	750mg 8時間毎1日3回投与× 7-10日	11	変化なし	変化なし
インジナビル 800mg8時間毎1日3回投与 ×7日	750mg 単回投与	6	↑79%	↑30%
リトナビル 500mg12時間毎3回	750mg 単回投与	10	↑156%	↑44%
サキナビル(軟カプセル) 1,200mg1日3回投与×4日	750mg 単回投与	14	↑18%	変化なし
ケトコナゾール 400mg1日1回投与×7日	500mg ^{注)} 8時間毎1日3回投与× 5-6日	12	↑33%	↑23%
リファブチン 150mg1日1回投与×8日	750mg 8時間毎1日3回投与× 7-8日	11	↓23%	↓18%
	1,250mg 12時間毎1日2回投与× 7-8日	11	変化なし	変化なし
リファブチン 300mg1日1回投与×8日	750mg 8時間毎1日3回投与× 7-8日	10	↓32%	↓24%
リファンピシン 600mg1日1回投与×7日	750mg 8時間毎1日3回投与× 5-6日	12	↓82%	↓74%
アジスロマイシン 1,200mg 単回投与	750mg 8時間毎1日3回投与× 11日	12	↓16%	↓10%
オメプラゾール 40mg1日1回投与×4日	1,250mg 1日2回投与×4日	19	↓36%	↓37%

↑増加 ↓減少

注) 本剤の承認された1回用量は1,250mg又は750mgである。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

海外での臨床試験において、1,177 例中 965 例（82%）に副作用が認められ、主なものは、下痢、嘔気、腹部膨満感、後天性リポジストロフィー、頭痛、脱力感、腹痛、発疹等であった。

また、国内での臨床試験及び製造販売後調査において、総症例 1,430 例中 831 例（58%）に副作用が認められ、主なものは、下痢、発疹、高トリグリセリド血症、高脂血症等であった。

（再審査終了時の集計）

(2) 重大な副作用と初期症状

1) **糖尿病、血糖値の上昇（1.6%）**：本剤の投与により、**糖尿病、糖尿病の悪化及び血糖値の上昇**が報告されており、その中には重篤な症例やケトアシドーシスを伴う症例も報告されているので、このような症状があらわれた場合には、**投与を中止するなど適切な処置を行うこと。**

2) **出血傾向（1.3%）**：血友病患者において、本剤の投与による加療中に、**脳内出血、縦隔内出血**の発現が報告されており、また、**関節内出血、皮下出血等の出血事象の増加**が報告されているので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。また必要に応じて、血液凝固因子の投与などの処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(下表の頻度は海外の臨床試験、国内の臨床試験及び製造販売後調査等より算出した。)

種類 \ 頻度	2%以上	2%未満	頻度不明 ^{注)}
全身	後天性リポジストロフィー（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）（6.3%）	悪液質、疼痛、体重減少、体重増加、けん怠感、発熱、背部痛、胸部痛、悪寒、疲労感、頭痛、脱力感	
循環器		血管拡張、浮腫、頻脈、末梢性浮腫、動悸	QT 延長、Torsade de pointes
消化器	下痢（44.7%）、嘔気（8.1%）、腹部膨満感（5.2%）、腹痛（4.0%）、嘔吐（2.4%）	おくび、胃炎、嚥下障害、便秘、口渇、口内炎、直腸の異常、食欲亢進、便異常、舌の異常、排便障害、口腔内違和感、鼓腸、消化不良、食欲不振、膵炎	
血液、リンパ系		白血球減少、リンパ節腫脹、好中球減少、貧血、血小板減少症	
代謝、栄養系	高脂血症（5.0%）、高トリグリセリド血症（4.8%）、高尿酸血症（2.0%）	高コレステロール血症	
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、CK (CPK) 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇、Al-p 上昇、肝機能障害、肝炎	
筋骨格系		筋肉痛、関節痛、下肢の痙攣	
精神神経系		抑うつ、傾眠、不眠、情緒不安、不安、異常思考、睡眠異常、健忘症、混乱、多動、眩暈	
呼吸器		咽頭炎、呼吸困難	
皮膚	発疹（7.0%）	斑丘疹、発汗、皮膚乾燥、皮膚の異常、毛包炎、瘡瘍、蕁麻疹、そう痒感	多形紅斑
感覚器		味覚異常、視覚異常、目の異常、嗅覚異常、味覚喪失、感覚異常	
泌尿器		尿の異常、頻尿、血尿、排尿障害	
生殖器		月経異常、インポテンス	

注) 自発報告等にて報告された副作用

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時				拡大治験		一変承認時		使用成績調査		合計		
	海外 618 症例		国内 38 症例		国内 260 症例		海外 559 症例		国内 1,132 症例		2,607 症例		
	発現 症例数	発現率 (%)	発現 症例数	発現率 (%)	発現 症例数	発現率 (%)	発現 症例数	発現率 (%)	発現 症例数	発現率 (%)	発現 症例数	発現率 (%)	
総計	507	(82.0%)	20	(52.6%)	156	(60.0%)	458	(81.9%)	655	(57.9%)	1796	(68.9%)	
重大な副作用の項													
糖尿病、血糖値の上昇									43	(3.8%)	43	(1.6%)	
出血傾向					15	(5.8%)			19	(1.7%)	34	(1.3%)	
その他副作用の項													
全身	後天性リポブシトラーゼ						113	(20.2%)	52	(4.6%)	165	(6.3%)	
	脱力感	58	(9.4%)				30	(5.4%)	1	(0.1%)	89	(3.4%)	
	頭痛	53	(8.6%)			1	(0.4%)	45	(8.1%)	2	(0.2%)	101	(3.9%)
	疼痛	7	(1.1%)					5	(0.9%)	1	(0.1%)	13	(0.5%)
	背部痛	5	(0.8%)					1	(0.2%)	3	(0.3%)	9	(0.3%)
	けん怠感	4	(0.6%)	2	(5.3%)			1	(0.2%)	8	(0.7%)	15	(0.6%)
	発熱	4	(0.6%)			9	(3.5%)	3	(0.5%)	12	(1.1%)	28	(1.1%)
	胸部痛	3	(0.5%)					1	(0.2%)			4	(0.2%)
	悪寒	2	(0.3%)									2	(0.1%)
	疲労感			1	(2.6%)	2	(0.8%)					3	(0.1%)
	悪液質							18	(3.2%)	1	(0.1%)	19	(0.7%)
	体重増加							8	(1.4%)	1	(0.1%)	9	(0.3%)
体重減少							11	(2.0%)	5	(0.4%)	16	(0.6%)	
循環器	血管拡張	7	(1.1%)								7	(0.3%)	
	顔脈	2	(0.3%)					1	(0.2%)	1	(0.1%)	4	(0.2%)
	末梢性浮腫	2	(0.3%)							1	(0.1%)	3	(0.1%)
	浮腫	2	(0.3%)			1	(0.4%)	2	(0.4%)			5	(0.2%)
	動悸			1	(2.6%)					1	(0.1%)	2	(0.1%)
消化器	下痢	420	(68.0%)	7	(18.4%)	99	(38.1%)	385	(68.9%)	255	(22.5%)	1166	(44.7%)
	腹部膨満感	111	(18.0%)					22	(3.9%)	3	(0.3%)	136	(5.2%)
	鼓腸							45	(8.1%)	2	(0.2%)	47	(1.8%)
	嘔気	97	(15.7%)	6	(15.8%)	22	(8.5%)	58	(10.4%)	28	(2.5%)	211	(8.1%)
	腹痛	48	(7.8%)	3	(7.9%)	4	(1.5%)	32	(5.7%)	17	(1.5%)	104	(4.0%)
	嘔吐	22	(3.6%)	1	(2.6%)	5	(1.9%)	26	(4.7%)	9	(0.8%)	63	(2.4%)
	消化不良	14	(2.3%)					16	(2.9%)	1	(0.1%)	31	(1.2%)
	食欲不振	13	(2.1%)	3	(7.9%)	1	(0.4%)	13	(2.3%)	7	(0.6%)	37	(1.4%)
	おくび	6	(1.0%)					1	(0.2%)			7	(0.3%)
	胃炎							7	(1.3%)	5	(0.4%)	12	(0.5%)
	嚥下障害	4	(0.6%)					2	(0.4%)	1	(0.1%)	7	(0.3%)
	便秘	3	(0.5%)					2	(0.4%)	1	(0.1%)	6	(0.2%)
	口渇	3	(0.5%)					2	(0.4%)			5	(0.2%)
	口内炎	3	(0.5%)					6	(1.1%)	2	(0.2%)	11	(0.4%)
	直腸の異常	3	(0.5%)									3	(0.1%)
	食欲亢進	2	(0.3%)									2	(0.1%)
	便異常	2	(0.3%)									2	(0.1%)
	舌の異常	2	(0.3%)							1	(0.1%)	3	(0.1%)
	排便障害	2	(0.3%)									2	(0.1%)
	口腔内違和感			1	(2.6%)					1	(0.1%)	2	(0.1%)
肺炎									3	(0.3%)	3	(0.1%)	
血液, リンパ系	リンパ節腫脹	5	(0.8%)						1	(0.1%)	6	(0.2%)	
	白血球減少	4	(0.6%)			2	(0.8%)	3	(0.5%)	13	(1.1%)	22	(0.8%)
	好中球減少					1	(0.4%)			11	(1.0%)	13	(0.5%)
	貧血					2	(0.8%)	2	(0.4%)	34	(3.0%)	38	(1.5%)
	血小板減少症									16	(1.4%)	16	(0.6%)
代謝, 栄養系	高脂血症	6	(1.0%)	1	(2.6%)			12	(2.1%)	111	(9.8%)	130	(5.0%)
	高コレステロール血症							4	(0.7%)	41	(3.6%)	45	(1.7%)
	高トリグリセリド血症									124	(11.0%)	124	(4.8%)
	高尿酸血症	6	(1.0%)					2	(0.4%)	44	(3.9%)	52	(2.0%)

		承認時				拡大治験		一変承認時		使用成績調査		合計	
		海外 618 症例		国内 38 症例		国内 260 症例		海外 559 症例		国内 1,132 症例		2,607 症例	
		発現 症例数	発現率 (%)	発現 症例数	発現率 (%)	発現 症例数	発現率 (%)	発現 症例数	発現率 (%)	発現 症例数	発現率 (%)	発現 症例数	発現率 (%)
肝臓	肝機能障害							2	(0.4%)	48	(4.2%)	50	(1.9%)
	ALT(GPT)上昇	7	(1.1%)	1	(2.6%)	9	(3.5%)	7	(1.3%)	9	(0.8%)	33	(1.3%)
	AST(GOT) 上昇	6	(1.0%)	1	(2.6%)	7	(2.7%)	6	(1.1%)	9	(0.8%)	29	(1.1%)
	CK(CPK) 上昇	5	(0.8%)							2	(0.2%)	7	(0.3%)
	γ-GTP 上昇	4	(0.6%)	1	(2.6%)	3	(1.2%)			28	(2.5%)	36	(1.4%)
	LDH 上昇	2	(0.3%)	1	(2.6%)			2	(0.4%)	16	(1.4%)	21	(0.8%)
	総ビリルビン上昇			1	(2.6%)			1	(0.2%)	3	(0.3%)	5	(0.2%)
	Al-p 上昇	1	(0.2%)	1	(2.6%)	2	(0.8%)			7	(0.6%)	11	(0.4%)
	肝炎									6	(0.5%)	6	(0.2%)
筋骨格系	筋肉痛	7	(1.1%)					1	(0.2%)	3	(0.3%)	11	(0.4%)
	関節痛	3	(0.5%)			2	(0.8%)	6	(1.1%)	3	(0.3%)	14	(0.5%)
	下肢の痠痺	2	(0.3%)			2	(0.8%)			1	(0.1%)	5	(0.2%)
精神神経系	眩暈	21	(3.4%)	1	(2.6%)	1	(0.4%)	13	(2.3%)	4	(0.4%)	40	(1.5%)
	抑うつ	16	(2.6%)					3	(0.5%)	3	(0.3%)	22	(0.8%)
	情緒不安	13	(2.1%)					1	(0.2%)			14	(0.5%)
	不安	9	(1.5%)					2	(0.4%)	1	(0.1%)	12	(0.5%)
	傾眠	7	(1.1%)	1	(2.6%)	1	(0.4%)	8	(1.4%)	2	(0.2%)	19	(0.7%)
	不眠	8	(1.3%)			1	(0.4%)	7	(1.3%)	2	(0.2%)	18	(0.7%)
	異常思考	5	(0.8%)					3	(0.5%)			8	(0.3%)
	健忘症	4	(0.6%)					1	(0.2%)			5	(0.2%)
	混乱	4	(0.6%)									4	(0.2%)
	睡眠異常	3	(0.5%)					3	(0.5%)			6	(0.2%)
	多動	3	(0.5%)					1	(0.2%)			4	(0.2%)
	呼吸器	咽頭炎	3	(0.5%)					2	(0.4%)	1	(0.1%)	6
呼吸困難		2	(0.3%)	1	(2.6%)			1	(0.2%)			4	(0.2%)
皮膚	発疹	30	(4.9%)	6	(15.8%)	44	(16.9%)	24	(4.3%)	78	(6.9%)	182	(7.0%)
	そう痒感	11	(1.8%)	4	(10.5%)	7	(2.7%)	13	(2.3%)	2	(0.2%)	37	(1.4%)
	斑丘疹	7	(1.1%)	3	(7.9%)	5	(1.9%)	5	(0.9%)			20	(0.8%)
	皮膚乾燥					1	(0.4%)	9	(1.6%)			10	(0.4%)
	発汗	4	(0.6%)					6	(1.1%)			10	(0.4%)
	毛包炎	3	(0.5%)			2	(0.8%)	3	(0.5%)	1	(0.1%)	9	(0.3%)
	蕁麻疹	2	(0.3%)							2	(0.2%)	4	(0.2%)
	痒瘡	2	(0.3%)					3	(0.5%)			5	(0.2%)
	皮膚の異常	1	(0.2%)					6	(1.1%)			7	(0.3%)
感覚器	味覚異常	12	(1.9%)			1	(0.4%)	7	(1.3%)	4	(0.4%)	24	(0.9%)
	眼の異常	5	(0.8%)									5	(0.2%)
	視覚異常	4	(0.6%)					2	(0.4%)	1	(0.1%)	7	(0.3%)
	嗅覚異常	3	(0.5%)									3	(0.1%)
	味覚喪失	2	(0.3%)									2	(0.1%)
	感覚異常	23	(3.7%)					19	(3.4%)	1	(0.1%)	43	(1.6%)
泌尿器	尿の異常	7	(1.1%)									7	(0.3%)
	血尿	4	(0.6%)							6	(0.5%)	10	(0.4%)
	頻尿	5	(0.8%)									5	(0.2%)
	排尿障害	2	(0.3%)									2	(0.1%)
生殖器	月経異常	3	(0.5%)									3	(0.1%)
	インポテンス	2	(0.3%)					2	(0.4%)			4	(0.2%)

承認時：1998年3月、拡大治験時：1999年11月、一変承認時：2004年1月、使用成績調査時：2008年3月

(参考) 511 試験 (投与期間 : 48 週)

中等度 (Grade 2) 注1)以上の重篤度を示した副作用の発現頻度は以下の通りである。

		750mg 群 1日3回投与			500mg 群 1日3回投与	コントロール群
		0-48 週 発現例数 (%) (n=99)	0-24 週 発現例数 (%) (n=99)	24-48 週 発現例数 (%) (n=81)	0-48 週 発現例数 (%) (n=97)	0-24 週注2) 発現例数 (%) (n=101)
全身	脱力感	1(1.0)	1(1.0)		1(1.0)	2(2.0)
	頭痛	1(1.0)	1(1.0)		1(1.0)	2(2.0)
	疼痛				1(1.0)	
	倦怠感	1(1.0)		1(1.2)	1(1.0)	
	発熱				1(1.0)	
循環器	頻脈					1(1.0)
消化器	下痢	21(21.2)	20(20.2)	2(2.5)	19(19.6)	3(3.0)
	鼓腸	3(3.0)	2(2.0)	1(1.2)	5(5.2)	
	嘔気	8(8.1)	7(7.1)	2(2.5)	3(3.1)	5(5.0)
	腹痛	1(1.0)		1(1.2)	1(1.0)	1(1.0)
	嘔吐	3(3.0)	1(1.0)	2(2.5)	1(1.0)	2(2.0)
	消化不良				1(1.0)	
	食欲不振	2(2.0)		2(2.5)	1(1.0)	
	便秘	1(1.0)		1(1.2)		
	口内炎	1(1.0)	1(1.0)			
	直腸の異常					1(1.0)
	便異常					1(1.0)
	アミラーゼ増加				1(1.0)	
血液、リンパ系	白血球減少				2(2.1)	1(1.0)
代謝、栄養系	高脂血症				1(1.0)	
肝臓	肝機能障害					1(1.0)
	ALT (GPT) 上昇				2(2.1)	1(1.0)
	AST (GOT) 上昇				2(2.1)	1(1.0)
	CK (CPK) 増加				2(2.1)	1(1.0)
	γ-GTP 上昇				1(1.0)	
黄疸	1(1.0)		1(1.2)			
筋骨格系	関節痛	1(1.0)	1(1.0)			
	関節炎	1(1.0)	1(1.0)			
精神神経系	眩暈	1(1.0)	1(1.0)			
	抑うつ	1(1.0)	1(1.0)			
	情緒不安	1(1.0)	1(1.0)			
	不安	1(1.0)	1(1.0)		2(2.1)	
	不眠	1(1.0)	1(1.0)			
	睡眠異常	1(1.0)	1(1.0)			
呼吸器	胸膜障害	1(1.0)		1(1.2)		
皮膚	発疹	3(3.0)	3(3.0)		1(1.0)	1(1.0)
	斑丘疹					1(1.0)
感覚器	感覚異常				1(1.0)	
生殖器	性機能異常				1(1.0)	

注1) ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Toxicity Criteria に準ずる。

注2) コントロール群では 24 週以降にピラセプト投与が開始された。

(一変承認時 : 2004 年 1 月)

(参考) 542 試験 (海外第Ⅲ相臨床比較試験、投与期間：48 週)

中等度 (Grade 2) 注1)以上の重篤度を示した副作用の発現頻度は以下の通りである。

		1,250mg 1日2回投与群 発現例数 (%) (n=344)	750mg 1日3回投与群 発現例数 (%) (n=210)			1,250mg 1日2回投与群 発現例数 (%) (n=344)	750mg 1日3回投与群 発現例数 (%) (n=210)	
全身	後天性リボシトロー	4(1.2)	1(0.5)	肝臓	肝機能障害	2(0.6)		
	脱力感	1(0.3)	3(1.4)		ALT (GPT) 上昇	4(1.2)		
	頭痛	3(0.9)	4(1.9)		AST (GOT) 上昇	3(0.9)		
	背部痛	1(0.3)			LDH 上昇		1(0.5)	
	倦怠感		1(0.5)		総ビリルビン上昇	1(0.3)		
	発熱	1(0.3)	1(0.5)		肝炎	1(0.3)	1(0.5)	
	体重増加	3(0.9)			C 型肝炎ウイルス	1(0.3)		
	体重減少	1(0.3)	1(0.5)		肝腫大	1(0.3)		
	アレルギー反応	1(0.3)			筋骨格系	関節痛		2(1.0)
	真菌感染		1(0.5)		精神神経系	眩暈	1(0.3)	2(1.0)
	肥満	2(0.6)	1(0.5)	抑うつ		1(0.3)		
	偏頭痛		1(0.5)	傾眠		1(0.3)		
	循環器	静脈瘤	1(0.3)	不眠			1(0.5)	
消化器	下痢	73(21.2)	38(18.1)	異常思考		1(0.3)		
	腹部膨満感	3(0.9)		痙攣		1(0.5)		
	鼓腸	5(1.5)	2(1.0)	感覚異常	1(0.3)	1(0.5)		
	嘔気	10(2.9)	7(3.3)	呼吸器	咽頭炎	1(0.3)	1(0.5)	
	腹痛	5(1.5)	3(1.4)		呼吸困難	1(0.3)		
	嘔吐	4(1.2)	3(1.4)		気管支炎		1(0.5)	
	消化不良	3(0.9)	3(1.4)		鼻炎	1(0.3)		
	食欲不振	3(0.9)	3(1.4)	皮膚	発疹	6(1.7)	3(1.4)	
	胃炎	2(0.6)			そう痒感		1(0.5)	
	嚥下障害		1(0.5)		斑丘疹	1(0.3)	1(0.5)	
	便秘		1(0.5)		皮膚乾燥	1(0.3)		
	口渇	1(0.3)			毛包炎		1(0.5)	
	口内炎	2(0.6)	2(1.0)		瘡瘡	1(0.3)	1(0.5)	
	腹水		1(0.5)		皮膚の異常	1(0.3)		
	胃腸障害		1(0.5)		脱毛症	1(0.3)	1(0.5)	
歯肉炎		1(0.5)	湿疹		1(0.3)			
アミラーゼ増加	1(0.3)	1(0.5)	単純ヘルペス			1(0.5)		
血液、リンパ系	白血球減少		3(1.4)		白斑	1(0.3)		
	脾腫	1(0.3)		皮膚良性新生物	1(0.3)			
	血小板減少	1(0.3)		皮膚変色	2(0.6)			
代謝、栄養系	高脂血症	3(0.9)		小水疱水疱性皮疹	1(0.3)			
	高コレステロール血症	1(0.3)		感覚器	味覚異常	1(0.3)		
	高血糖	1(0.3)	1(0.5)		視覚異常		2(1.0)	
					結膜炎		1(0.5)	
			眼乾燥		1(0.3)			

注1) ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Toxicity Criteria に準ずる。

(一変承認時：2004年1月)

- (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
該当資料なし
- (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) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場
合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 本剤服用中は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

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

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

- (1) ラットを用いた癌原性試験（2年間）において、甲状腺ろ胞上皮の増殖性病変（過形成、腺腫、
腺癌）が300mg/kg投与の雄及び1,000mg/kg投与の雌雄で発現したとの報告がある。
- (2) 本剤投与中に、本剤の添加物に由来する青色の残渣が、便中に観察されることがある。

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ないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - 2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
 - 3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
 - 4) 本剤は必ず食後に服用すること。（空腹時に服用すると吸収が約 50%減少する。）
 - 5) 本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、医師への相談なしで、本剤の服用を変更したり、中止しないこと。

【取扱い上の注意】

本剤は吸湿しやすいので、開栓後は、湿気を避けて保存すること。

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

1) 一般症状観察（マウス）

86～428mg/kg p.o.の用量で影響は認められなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響（マウス、ラット）

86～428mg/kg p.o.の用量で影響は認められなかった。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

モルモット摘出回腸平滑筋のアセチルコリン、ヒスタミンによる収縮を 8.6×10^{-6} g/mL で抑制し、塩化バリウムによる収縮を 8.6×10^{-7} g/mL 以上で抑制した。またラット血管平滑筋の塩化カリウム収縮の弛緩及び子宮平滑筋自動運動の収縮高抑制を 8.6×10^{-7} g/mL 以上で示した。モルモット摘出気管平滑筋には作用せず、マウス瞳孔径では 428mg/kg p.o.で非常に弱い作用を示した。

4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

8.6mg/kg i.v.で麻酔ビーグル犬の血圧を軽度低下させ、25.7mg/kg i.v.で血圧、心拍数を低下させ、呼吸を増加させた。これらの作用は一過性で、また心電図に影響は認められなかった。またモルモット摘出右心房筋の自動収縮に対して 8.6×10^{-6} g/mL 以上で心拍数を低下させ、 8.6×10^{-5} g/mL で収縮高を抑制したが、摘出乳頭筋には作用しなかった。

5) 消化器系に及ぼす影響

214mg/kg p.o.以上でマウス炭末輸送能を促進したが、ウサギ回腸自動運動の収縮高を 8.6×10^{-6} g/mL で抑制した。

6) 水および電解質代謝に及ぼす影響

水及び電解質代謝（ラット）では 17.1mg/kg p.o.以上で尿中 Cl^- 排泄を、42.8mg/kg p.o.以上で尿量、尿中 Na^+ 排泄を、428mg/kg p.o.で尿中 K^+ 排泄を増加させた。

(4) その他の薬理試験

腎機能でラットの PSP 排泄能を 214mg/kg p.o.以上で促進したが、クレアチニークリアランスには作用しなかった。ウサギ血小板凝集能において collagen 惹起凝集を 8.6×10^{-5} g/mL で抑制したが ADP 惹起凝集には作用しなかった。ラット血液凝固系では活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間に作用しなかった。ヒト正常血漿を用いた系では血小板凝集能、血液凝固系いずれにおいても 8.6×10^{-5} g/mL まで作用しなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

動物種 (系統、週齢)	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例数	成績	
					特記所見	致死量
マウス (CrI: CD-1、約 7 週齢)	経口	100,250, 500	♂ ♀	1 1	一般状態: 特記すべき所見なし	>500mg/kg
マウス (CrI: CD-1、約 7 週齢)	経口	500	♂ ♀	6 6	一般状態: 特記すべき所見なし 体重: 特記すべき所見なし 剖検: 特記すべき所見なし	
ラット (CrI: CD、約 6 週齢)	経口	100,250, 500	♂ ♀	1 1	一般状態: 特記すべき所見なし	>500mg/kg
ラット (CrI: CD、約 6 週齢)	経口	500	♂ ♀	5 5	一般状態: 流涎 (♀) 体重: 特記すべき所見なし 剖検: 特記すべき所見なし	

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラットでの 1 ヶ月間反復経口投与試験 (20、60、200mg/kg/日) において、200mg/kg/日で流涎 (雌雄)、副腎重量の減少 (雌)、60mg/kg/日以上で肝重量の増加 (雄)、甲状腺ろ胞細胞の肥大 (雌雄) がみられ、4 週時の血中未変化体濃度 (200mg/kg/日) が投与 1 日目の約 1/3 に減少した。流涎は、投与検体の苦味に由来したものと考えられ、また、その他の変化は肝薬物代謝の亢進に関連した変化と考えられた。肝重量の増加及び甲状腺ろ胞細胞の肥大を、薬物代謝亢進による生体の適応反応と考え、ラットでの無毒性量は 200mg/kg/日以上と推定された。

サルでの 1 ヶ月間反復経口投与試験 (15、45、150mg/kg/日) において、毒性変化はみられなかった。サルでの無毒性量は 150mg/kg/日以上と推定された。

2) 慢性毒性

ラットでの 6 ヶ月間反復経口投与試験 (50、200、1,000mg/kg/日) において、200mg/kg/日以上で流涎、血中アルカリフォスファターゼ活性及び総ビリルビン濃度の低下、甲状腺刺激ホルモン値の上昇、肝重量の増加、50mg/kg/日以上で甲状腺ろ胞細胞の肥大が認められた。これらの変化は、4 週間の退薬により 200mg/kg/日以上の雌における甲状腺ろ胞細胞の肥大の部分的な残存を除いてすべて回復した。血中アルカリフォスファターゼ活性及び総ビリルビン濃度の低下については関連臓器 (腸管、肝臓等) に病理学的変化がなく、また変化が上昇ではなく低下であり、肝臓の機能低下を意味する所見ではないことから毒性学的な意義は乏しいと考えられた。また、肝重量の増加、甲状腺ろ胞細胞の肥大、甲状腺刺激ホルモン値の上昇は、主としてネルフィナビルメシル酸塩による肝薬物代謝の亢進に起因して生じたものと推定された。

サルでの 6 ヶ月間反復経口投与試験 (100、250、800mg/kg/日) において、13 週までは、250mg/kg/日以上の雌雄でまれに軟便が観察された他に一般状態の異常はなく、各投与群の雌雄で軽度のビリルビン、アルカリフォスファターゼの低下並びに 800mg/kg/日投与群の雌雄で軽度の胸腺重量の低下がみられた他は、体重、摂餌量、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査において特記すべき異常は認められなかった。11 週に体重、摂餌量減少、一般状態悪化が突発した 250mg/kg/日投与群の雌 1 例 (無治療) を切迫殺したが、リンパ組織の軽度な萎縮の他に病変は認められず、ネルフィナビルメシル酸塩投与との関係は明らかでなかった。しかし投与期間が 18 週を過ぎると、250mg/kg/日以上の雌雄で軟便が多発し、消化器症状の変化に伴って一般状態が悪化した 800mg/kg/日投与群の雄 1 例、雌 2 例を切迫殺した。切迫殺例

では血中総ビリルビン濃度及びアルカリフォスファターゼ活性の顕著な減少が認められ、また、腸管の局所的な炎症の他に全身のストレスを示唆するリンパ組織の萎縮及び副腎の腫脹等の変化がみられたが、その他の病変はみられなかった。なお、軟便に対しては治療を施したが、腸機能調整剤である Kaogel (Light Kaolin and Pectin) 及び Imodium (Loperamide hydrochloride) の投与は無効であった。一方、抗菌剤である Neomycin (Neomycin sulphate) の投与は有効で、軟便、体重・摂餌量低下、全身状態ともに改善された。この他、26 週までには生存例においても 250mg/kg/日以上の雌雄で一過性に体重低下を来たす例が散見され、摂餌量も減少したが、これらはいずれも軟便頻度の上昇と関連した変化であった。摂餌量の低値は 100mg/kg/日投与群の雌においてみられたが、軟便頻度の上昇はなく、他の変化も認められなかった。尿検査、眼科学的検査、心電図検査及び血液学的検査結果に本剤投与と関連した変化はなく、血液生化学的検査において総ビリルビン濃度及びアルカリフォスファターゼ活性の低下が各投与群の雌雄に認められたが、13 週時と比較して軽減する傾向にあった。26 週の剖検及び病理組織学的検査では 800mg/kg/日投与群の雄 1 例に大腿骨髄及び胸腺の萎縮、雌 1 例に十二指腸の軽度の炎症が認められた。100mg/kg/日の投与ではネルフィナビルメシル酸塩に起因したと考えられる消化器症状並びに全身毒性を示唆する変化は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験 (200、500、1,000mg/kg/日・経口投与) において、親動物の一般状態、体重、摂餌量、剖検所見及び臓器重量にネルフィナビルメシル酸塩に起因したと考えられる変化はみられなかった。受胎能及び着床までの初期胚発生に関しても、交尾率、受胎率、性周期、交尾までに要した日数及び精子検査結果ともに異常は認められず、黄体数、着床数、生存胎児数、着床前胚死亡率及び胚死亡率にもネルフィナビルメシル酸塩の毒性を示唆する変化は認められなかった。交尾までに要した日数、着床数及び生存胎児数には対照群と比較し有意差がみられたが、いずれも毒性学的に異常を示す変化ではなく、偶発的なものと推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

ラットでの器官形成期投与試験 (200、500、1,000mg/kg/日・経口投与) において、母ラットに一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見ともに本剤に起因したと考えられる変化はみられなかった。胚、胎児の発生に関しても子宮内発育抑制、致死、あるいは催奇形性を示唆する変化は認められなかった。一方、ウサギを用いた試験 (200、400、1,000mg/kg/日・経口投与) において、母ウサギに関しては、1,000mg 投与群で投与初期に体重減少、投与期間を通じて摂餌量減少がみられたが、一般状態に変化はみられず、ネルフィナビルメシル酸塩に起因した死亡発現及び流産もみられなかった。胚、胎児の発生に関しては子宮内発育抑制、致死、あるいは催奇形性を示唆する変化は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット)

ラットでの周産期投与試験 (200、500、1,000mg/kg/日・経口投与) において、母ラットに一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見ともに本剤に起因したと考えられる変化はみられなかった。出生児に関しても、出生率、離乳率、外表、体重、性成熟、行動機能及び生殖能力ともにネルフィナビルメシル酸塩に起因したと考えられる変化は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

本剤は、一般薬理試験において中枢神経系に対する作用がみられず、また反復投与毒性試験においても中枢作用を疑う所見が認められなかったため実施していない。

2) 抗原性

モルモット PCA 反応及びマウス PCA 反応はいずれも陰性であった。

モルモット全身性アナフィラキシー反応において弱いながら陽性反応が認められた（感作皮下、誘発静注）が、臨床投与経路である経口投与下におけるモルモット全身性アナフィラキシー反応は陰性であった（感作経口、誘発静注）。

3) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた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遺伝毒性は認められなかった。

4) がん原性

ラットを用いた癌原性試験（2年間、用量：100、300、1,000mg/kg/日）において、甲状腺ろ胞上皮の増殖性病変（過形成、腺腫、腺癌）が、300mg/kg/日投与の雄及び1,000mg/kg/日投与の雌雄で発現した。本試験において認められた甲状腺の増殖性病変は、ネルフィナビルメシル酸塩の酵素誘導能に起因したラット特異的な反応と考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ビラセプト錠 250mg

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：ネルフィナビルメシル酸塩

劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと）

3. 貯法・保存条件

室温保存 [「VIII. 16. その他【取扱い上の注意】」の項] 参照

4. 薬剤取扱い上の注意点

(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）

[「VIII. 16. その他」の項] 参照

5. 承認条件等

本剤は希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）として指定されている

6. 包装

ビラセプト錠 250mg：300錠/瓶

7. 容器の材質

プラスチック容器－容器：ポリエチレン

パッキン：ポリプロピレン

キャップ：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：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、リトナビル、アンプレナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、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

1997年3月14日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年6月26日

承認番号：22100AMX01388000

（旧販売名）ビラセプト錠：承認年月日 1998年3月6日、承認番号：21000AMY00046000

11. 薬価基準収載年月日

ビラセプト錠 250mg（新販売名）：2009年9月25日

(旧販売名) ビラセプト錠：1998年3月6日 経過措置期間終了：2010年6月末日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法・用量変更追加（2004年1月）

変 更 後	変 更 前
通常、成人にはネルフィナビルとして1回1,250mgを1日2回、または1回750mgを1日3回食後に経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。	通常、成人にはネルフィナビルとして1回750mgを1日3回食後に経口投与する。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2011年7月4日（薬食審査発第0704第1号）

再審査結果：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

14. 再審査期間

10年：1998年3月6日～2008年3月5日（希少疾病用医薬品）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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
ビラセプト錠 250mg	6250012F1037	621143701	111437903

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 木村哲 他 : HIV プロテアーゼ阻害薬 AG-1343(メシル酸ネルフィナビル)の日本人 HIV 感染症患者に対するウイルス学および免疫学的効果の検討
医学のあゆみ 192(9) 915-939, 2000
- 2) 木村哲 他 : 新規 HIV プロテアーゼ阻害剤 メシル酸ネルフィナビルの第 I 相臨床試験—単回投与における安全性および薬物動態の検討—
臨床医薬 14(11) 1989-2004, 1998
- 3) 木村哲 他 : 新規 HIV プロテアーゼ阻害剤 メシル酸ネルフィナビルの第 I 相臨床試験—反復投与における安全性および薬物動態の検討—
臨床医薬 14(11) 2005-2017, 1998
- 4) Patick A.K. et al. : Antiviral and resistance studies of AG1343, an orally bioavailable inhibitor of human immunodeficiency virus protease.
Antimicrob. Agents Chemother. 40(2): 292-297, 1996
- 5) Patick A.K. et al. : Activities of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) protease inhibitor nelfinavir mesylate in combination with reverse transcriptase and protease inhibitors against acute HIV-1 infection in vitro.
Antimicrob. Agents Chemother. 41(10): 2159-2164, 1997
- 6) Patick A.K. et al. : Genotypic and phenotypic characterization of human immunodeficiency virus type 1 variants isolated from patients treated with the protease inhibitor nelfinavir.
Antimicrob. Agents Chemother. 42(10): 2637-2644, 1998
- 7) Shetty B.V. et al. : Preclinical pharmacokinetics and distribution to tissue of AG1343, an inhibitor of human immunodeficiency virus type protease.
Antimicrob. Agents Chemother. 40(1): 110-114, 1996
- 8) Zhang K.E. et al. : Circulating metabolites of the human immunodeficiency virus protease inhibitor nelfinavir in humans: structural identification, levels in plasma, and antiviral activities.
Antimicrob. Agents Chemother. 45(4) 1086-1093, 2001
- 9) Wu E.Y. et al. : Cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of nelfinavir mesylate, an HIV-1 protease inhibitor.
ISSX Proceedings, 5th International ISSX Meeting, Cairns,Australia, Oct. 27-29. Vol.13, p.55, 1998
- 10) Lillibridge J.H. et al. : Characterization of the selectivity and mechanism of human cytochrome P450 inhibition by the human immunodeficiency virus-protease inhibitor nelfinavir mesylate.
Drug Metab. Dispos. 26(7) 609-616, 1998

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2011年3月現在で、以下を含め約50ヶ国において発売している。

国名	販売名	会社名	発売年	剤形	含量	効能又は効果	用法及び用量
米 国	Viracept	ViiV Helthcare	1997年	経口剤： 錠剤、散剤	1錠中： ネルフィナビル 250mg, <u>625mg</u> 1g中： ネルフィナビル <u>50mg</u>	HIV感染症	錠剤：通常、成人にはネルフィナビルとして1回1,250mgを1日2回、または1回750mgを1日3回食後に経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。 <u>散剤：2～13歳の小児には、45～55mg/kgを1日2回、または25～35mg/kg1日3回食後に経口投与する。</u>
英 国	Viracept	Hoffmann- La Roche	1998年	経口剤： 錠剤	1錠中： ネルフィナビル 250mg	HIV感染症	錠剤：通常、成人にはネルフィナビルとして1回1,250mgを1日2回、または1回750mgを1日3回食後に経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

注：_____部については日本の承認事項と異なる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 本剤服用中は授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2012 年 5 月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (1999 年 12 月)

参考：分類の概要

FDA Pregnancy Category

B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women or Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

オーストラリアの分類 : (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び EU の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

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

出 典	記 載 内 容
米国の添付文書 (2012 年 5 月)	<p>Pediatric Patients (2 to less than 13 years): In children 2 years of age and older, the recommended oral dose of VIRACEPT Oral Powder or 250 mg tablets is 45 to 55 mg/kg twice daily or 25 to 35 mg/kg three times daily. All doses should be taken with a meal. Doses higher than the adult maximum dose of 2500 mg per day have not been studied in children.</p> <p>For children unable to swallow tablets, VIRACEPT 250 mg tablet(s) may be dissolved in a small amount of water or, VIRACEPT Oral Powder may be administered.</p> <p>The healthcare provider should assess appropriate formulation and dosage for each patient. Tables 1 and 2 provide dosing guidelines for VIRACEPT tablets and powder based on age and body weight.</p>

出 典	記 載 内 容																																																															
米国の添付文書 (2012年5月)	<p>Table 1: Dosing Table for Children 2 to less than 13 years of age (tablets)</p> <table border="1" data-bbox="507 264 1348 667"> <thead> <tr> <th data-bbox="512 271 740 421">Body weight Kg</th> <th data-bbox="745 271 1043 421">Twice daily (BID) 45 – 55 mg/kg ≥2 years</th> <th data-bbox="1048 271 1343 421">Three times daily (TID) 25 – 35 mg/kg ≥2 years</th> </tr> <tr> <th></th> <th data-bbox="745 427 1043 501">Number of tablets (250 mg)</th> <th data-bbox="1048 427 1343 501">Number of tablets (250 mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="512 508 740 539">10 – 12</td> <td data-bbox="745 508 1043 539">2</td> <td data-bbox="1048 508 1343 539">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 546 740 577">13 – 18</td> <td data-bbox="745 546 1043 577">3</td> <td data-bbox="1048 546 1343 577">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 584 740 616">19 – 20</td> <td data-bbox="745 584 1043 616">4</td> <td data-bbox="1048 584 1343 616">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 622 740 654">≥21</td> <td data-bbox="745 622 1043 654">4 – 5*</td> <td data-bbox="1048 622 1343 654">3†</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="512 674 1315 705">* For BID dosing, the maximum dose per day is 5 tablets BID</p> <p data-bbox="512 712 1315 743">† For TID dosing, the maximum dose per day is 3 tablets TID</p> <p>Table 2: Dosing Table for Children 2 less than 13 years of age (powder)</p> <table border="1" data-bbox="507 831 1422 1397"> <thead> <tr> <th data-bbox="512 837 683 898">Body weight</th> <th colspan="2" data-bbox="687 837 1098 898">Twice daily (BID) 45 – 55 mg/kg</th> <th colspan="2" data-bbox="1102 837 1417 898">Three times daily (TID) 25 – 35 mg/kg</th> </tr> <tr> <th data-bbox="512 904 683 981">Kg</th> <th data-bbox="687 904 890 981">Scoops of powder (50 mg/1 g)</th> <th data-bbox="895 904 1098 981">Teaspoons* of powder</th> <th data-bbox="1102 904 1257 981">Scoops of powder (50 mg/1 g)</th> <th data-bbox="1262 904 1417 981">Teaspoons* of powder</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="512 987 683 1041">9.0 to <10.5</td> <td data-bbox="687 987 890 1041">10</td> <td data-bbox="895 987 1098 1041">2½</td> <td data-bbox="1102 987 1257 1041">6</td> <td data-bbox="1262 987 1417 1041">1½</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1048 683 1102">10.5 to <12</td> <td data-bbox="687 1048 890 1102">11</td> <td data-bbox="895 1048 1098 1102">2¾</td> <td data-bbox="1102 1048 1257 1102">7</td> <td data-bbox="1262 1048 1417 1102">1¾</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1108 683 1162">12 to <14</td> <td data-bbox="687 1108 890 1162">13</td> <td data-bbox="895 1108 1098 1162">3¼</td> <td data-bbox="1102 1108 1257 1162">8</td> <td data-bbox="1262 1108 1417 1162">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1169 683 1223">14 to <16</td> <td data-bbox="687 1169 890 1223">15</td> <td data-bbox="895 1169 1098 1223">3¾</td> <td data-bbox="1102 1169 1257 1223">9</td> <td data-bbox="1262 1169 1417 1223">2¼</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1229 683 1283">16 to <18</td> <td data-bbox="687 1229 890 1283">Not recommended†</td> <td data-bbox="895 1229 1098 1283">Not recommended†</td> <td data-bbox="1102 1229 1257 1283">10</td> <td data-bbox="1262 1229 1417 1283">2½</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1290 683 1344">18 to <23</td> <td data-bbox="687 1290 890 1344">Not recommended†</td> <td data-bbox="895 1290 1098 1344">Not recommended†</td> <td data-bbox="1102 1290 1257 1344">12</td> <td data-bbox="1262 1290 1417 1344">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1350 683 1404">≥23</td> <td data-bbox="687 1350 890 1404">Not recommended†</td> <td data-bbox="895 1350 1098 1404">Not recommended†</td> <td data-bbox="1102 1350 1257 1404">15</td> <td data-bbox="1262 1350 1417 1404">3¾</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="512 1404 1430 1496">* If a teaspoon is used to measure VIRACEPT oral powder, 1 level teaspoon contains 200 mg of VIRACEPT (4 level scoops equals 1 level teaspoon)</p> <p data-bbox="512 1503 938 1534">† Use VIRACEPT 250 mg tablet</p>	Body weight Kg	Twice daily (BID) 45 – 55 mg/kg ≥2 years	Three times daily (TID) 25 – 35 mg/kg ≥2 years		Number of tablets (250 mg)	Number of tablets (250 mg)	10 – 12	2	1	13 – 18	3	2	19 – 20	4	2	≥21	4 – 5*	3†	Body weight	Twice daily (BID) 45 – 55 mg/kg		Three times daily (TID) 25 – 35 mg/kg		Kg	Scoops of powder (50 mg/1 g)	Teaspoons* of powder	Scoops of powder (50 mg/1 g)	Teaspoons* of powder	9.0 to <10.5	10	2½	6	1½	10.5 to <12	11	2¾	7	1¾	12 to <14	13	3¼	8	2	14 to <16	15	3¾	9	2¼	16 to <18	Not recommended†	Not recommended†	10	2½	18 to <23	Not recommended†	Not recommended†	12	3	≥23	Not recommended†	Not recommended†	15	3¾
	Body weight Kg	Twice daily (BID) 45 – 55 mg/kg ≥2 years	Three times daily (TID) 25 – 35 mg/kg ≥2 years																																																													
	Number of tablets (250 mg)	Number of tablets (250 mg)																																																														
10 – 12	2	1																																																														
13 – 18	3	2																																																														
19 – 20	4	2																																																														
≥21	4 – 5*	3†																																																														
Body weight	Twice daily (BID) 45 – 55 mg/kg		Three times daily (TID) 25 – 35 mg/kg																																																													
Kg	Scoops of powder (50 mg/1 g)	Teaspoons* of powder	Scoops of powder (50 mg/1 g)	Teaspoons* of powder																																																												
9.0 to <10.5	10	2½	6	1½																																																												
10.5 to <12	11	2¾	7	1¾																																																												
12 to <14	13	3¼	8	2																																																												
14 to <16	15	3¾	9	2¼																																																												
16 to <18	Not recommended†	Not recommended†	10	2½																																																												
18 to <23	Not recommended†	Not recommended†	12	3																																																												
≥23	Not recommended†	Not recommended†	15	3¾																																																												
EU の SPC (2012年5月)	<p>Patients older than 13 years: the recommended dose of VIRACEPT 250mg film-coated tablets is 1250 mg (five tablets) twice a day (BID) or 750 mg (three tablets) three times a day (TID) by mouth.</p> <p>The efficacy of the BID (twice daily) regimen has been evaluated versus the TID (three times daily) regimen primarily in patients naïve to PIs.</p> <p>Patients aged 3 to 13 years: for children, the recommended starting dose is 50 – 55 mg/kg BID or, if using a TID regimen, 25 – 30 mg/kg body weight per dose.</p>																																																															

出 典	記 載 内 容																																																					
EU の SPC (2012 年 5 月)	The recommended dose of VIRACEPT film-coated tablets to be administered BID to children aged 3 to 13 years is as follows:																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="496 262 1436 293">Dose to be administered two times a day to children aged 3 to 13</th> </tr> <tr> <th data-bbox="496 300 911 353">Body Weight of the patient in kg</th> <th data-bbox="916 300 1436 353">Number of VIRACEPT 250 mg Film-coated tablets per dose*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="496 360 911 392">18 to 22 kg</td> <td data-bbox="916 360 1436 392">4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 398 911 427">over 22 kg</td> <td data-bbox="916 398 1436 427">5</td> </tr> </tbody> </table>	Dose to be administered two times a day to children aged 3 to 13		Body Weight of the patient in kg	Number of VIRACEPT 250 mg Film-coated tablets per dose*	18 to 22 kg	4	over 22 kg	5																																													
	Dose to be administered two times a day to children aged 3 to 13																																																					
	Body Weight of the patient in kg	Number of VIRACEPT 250 mg Film-coated tablets per dose*																																																				
	18 to 22 kg	4																																																				
	over 22 kg	5																																																				
	The recommended dose of VIRACEPT film-coated tablets to be administered TID to children aged 3 to 13 years is shown in the table below. Children with weights between 10.5 – 12 kg, 12 – 14 kg and 18 – 22 kg will receive a different number of tablets with each meal. The table provides a schedule assuring that the appropriate total daily dose of Viracept is taken each day based on the child's weight.																																																					
	The prescriber should advise the caregiver to carefully monitor increases in weight of the child to ensure that the appropriate total daily dose is taken. The prescriber should also advise the caregiver about the importance of adhering to the dosing instructions and that the appropriate number of tablets should be taken at each dose with a meal.																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5" data-bbox="496 896 1436 927">Dose to be administered three times a day to children aged 3 to 13</th> </tr> <tr> <th data-bbox="496 934 719 1099" rowspan="2">Body weight of the patient in kg</th> <th colspan="3" data-bbox="724 934 1235 987">Recommended number of tablets at each meal</th> <th data-bbox="1240 934 1436 1099" rowspan="2">Total number of tablets per day</th> </tr> <tr> <th data-bbox="724 994 895 1099">Number of tablets at breakfast</th> <th data-bbox="900 994 1070 1099">Number of tablets at lunch</th> <th data-bbox="1075 994 1235 1099">Number of tablets at dinner</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="496 1106 719 1137">7.5 to 8.5 kg</td> <td data-bbox="724 1106 895 1137">1</td> <td data-bbox="900 1106 1070 1137">1</td> <td data-bbox="1075 1106 1235 1137">1</td> <td data-bbox="1240 1106 1436 1137">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1144 719 1176">8.5 to 10.5 kg</td> <td data-bbox="724 1144 895 1176">1</td> <td data-bbox="900 1144 1070 1176">1</td> <td data-bbox="1075 1144 1235 1176">1</td> <td data-bbox="1240 1144 1436 1176">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1182 719 1214">10.5 to 12 kg*</td> <td data-bbox="724 1182 895 1214">2</td> <td data-bbox="900 1182 1070 1214">1</td> <td data-bbox="1075 1182 1235 1214">1</td> <td data-bbox="1240 1182 1436 1214">4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1220 719 1252">12 to 14 kg*</td> <td data-bbox="724 1220 895 1252">2</td> <td data-bbox="900 1220 1070 1252">1</td> <td data-bbox="1075 1220 1235 1252">2</td> <td data-bbox="1240 1220 1436 1252">5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1258 719 1290">14 to 16 kg</td> <td data-bbox="724 1258 895 1290">2</td> <td data-bbox="900 1258 1070 1290">2</td> <td data-bbox="1075 1258 1235 1290">2</td> <td data-bbox="1240 1258 1436 1290">6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1296 719 1328">16 to 18 kg</td> <td data-bbox="724 1296 895 1328">2</td> <td data-bbox="900 1296 1070 1328">2</td> <td data-bbox="1075 1296 1235 1328">2</td> <td data-bbox="1240 1296 1436 1328">6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1335 719 1366">18 to 22 kg*</td> <td data-bbox="724 1335 895 1366">3</td> <td data-bbox="900 1335 1070 1366">2</td> <td data-bbox="1075 1335 1235 1366">2</td> <td data-bbox="1240 1335 1436 1366">7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1373 719 1404">over 22 kg</td> <td data-bbox="724 1373 895 1404">3</td> <td data-bbox="900 1373 1070 1404">3</td> <td data-bbox="1075 1373 1235 1404">3</td> <td data-bbox="1240 1373 1436 1404">9</td> </tr> </tbody> </table>	Dose to be administered three times a day to children aged 3 to 13					Body weight of the patient in kg	Recommended number of tablets at each meal			Total number of tablets per day	Number of tablets at breakfast	Number of tablets at lunch	Number of tablets at dinner	7.5 to 8.5 kg	1	1	1	3	8.5 to 10.5 kg	1	1	1	3	10.5 to 12 kg*	2	1	1	4	12 to 14 kg*	2	1	2	5	14 to 16 kg	2	2	2	6	16 to 18 kg	2	2	2	6	18 to 22 kg*	3	2	2	7	over 22 kg	3	3	3	9
	Dose to be administered three times a day to children aged 3 to 13																																																					
Body weight of the patient in kg	Recommended number of tablets at each meal			Total number of tablets per day																																																		
	Number of tablets at breakfast	Number of tablets at lunch	Number of tablets at dinner																																																			
7.5 to 8.5 kg	1	1	1	3																																																		
8.5 to 10.5 kg	1	1	1	3																																																		
10.5 to 12 kg*	2	1	1	4																																																		
12 to 14 kg*	2	1	2	5																																																		
14 to 16 kg	2	2	2	6																																																		
16 to 18 kg	2	2	2	6																																																		
18 to 22 kg*	3	2	2	7																																																		
over 22 kg	3	3	3	9																																																		
*Children with these weights will be given an uneven number of tablets during the day. The virologic and immunologic responses should be monitored to assure these children achieve response to therapy.																																																						
For patients unable to swallow the tablets, VIRACEPT tablets may be dispersed in a half cup of water while thoroughly stirring with a spoon. Once dispersed, the cloudy bluish liquid should be thoroughly mixed and consumed immediately. The glass should be rinsed with a half cup of water and the rinse should be swallowed to ensure that the entire dose is consumed.																																																						
Acidic food or juice (e.g. orange juice, apple juice or apple sauce) are not recommended to be used in combination with VIRACEPT, because the combination may result in a bitter taste. The VIRACEPT suspension should be taken with a meal.																																																						
The prescriber should assure that the caregiver understands the importance of monitoring adherence and the appropriate method to prepare and administer Viracept tablets to children in each weight band.																																																						

XIII. 備 考

その他の関連資料

なし

