

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要項(1998 年 9 月)に準拠して作成

劇薬 処方せん医薬品	HIV プロテアーゼ阻害剤
	インビラーゼ[®]カプセル 200mg
	インビラーゼ[®]錠 500mg
	INVIRASE[®]
	サキナビルメシル酸塩製剤

剤	形	硬カプセル、フィルムコート錠
規 格 ・ 含 量		カプセル 200mg：1 カプセル中にサキナビルメシル酸塩 228.7mg (サキナビルとして 200mg)含有 錠 500mg：1 錠中にサキナビルメシル酸塩 571.5mg (サキナビルとして 500mg)含有
一 般 名		和名：サキナビルメシル酸塩（JAN） 洋名：Saquinavir Mesilate（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日		カプセル 200mg 承認年月日：2005 年 11 月 4 日 薬価基準収載年月日：2006 年 6 月 9 日 発売年月日：1997 年 9 月 16 日 錠 500mg 承認年月日：2006 年 9 月 1 日 薬価基準収載年月日：2006 年 9 月 4 日 発売年月日：2006 年 9 月 15 日
開 発 ・ 製 造 ・ 輸 入 ・ 発 売 ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名		製造販売元 中外製薬株式会社
担 当 者 の 連 絡 先 ・ 電 話 番 号		

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

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の作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自ら加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取り扱いには慎重を要する。

目 次

I.概要に関する項目	1	VI.薬効薬理に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	11
2. 製品の特徴及び有用性.....	1	2. 薬理作用.....	11
II.名称に関する項目	2	VII.薬物動態に関する項目	13
1. 販売名.....	2	1. 血中濃度の推移・測定法.....	13
2. 一般名.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	14
3. 構造式又は示性式.....	2	3. 吸収.....	15
4. 分子式及び分子量.....	2	4. 分布.....	15
5. 化学名（命名法）.....	2	5. 代謝.....	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	6. 排泄.....	17
7. CAS 登録番号.....	3	7. 透析等による除去率.....	18
III.有効成分に関する項目	4	VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 有効成分の規制区分.....	4	1. 警告内容とその理由.....	19
2. 物理化学的性質.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	19
3. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	4	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由.....	20
4. 有効成分の確認試験法.....	5	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由.....	20
5. 有効成分の定量法.....	5	5. 慎重投与内容とその理由.....	20
IV.製剤に関する項目	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	21
1. 剤形.....	6	7. 相互作用.....	23
2. 製剤の組成.....	6	8. 副作用.....	27
3. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 高齢者への投与.....	35
4. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	35
5. 溶出試験.....	7	11. 小児等への投与.....	36
6. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	36
7. 製剤中の有効成分の定量法.....	7	13. 過量投与.....	36
8. 容器の材質.....	7	14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）.....	36
9. その他.....	7		
V.治療に関する項目	8		
1. 効能又は効果.....	8		
2. 用法及び用量.....	8		
3. 臨床成績.....	8		

15.その他の注意	36
16.その他	36
IX.非臨床試験に関する項目	37
1. 一般薬理.....	37
2. 毒性.....	37
X.取扱い上の注意等に関する項目	40
1. 有効期間又は使用期限	40
2. 貯法・保存条件.....	40
3. 薬剤取扱い上の注意点	40
4. 承認条件.....	40
5. 包装.....	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	40
9. 薬価基準収載年月日	40
10. 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	41
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容.....	41
12. 再審査期間.....	41
13. 長期投与の可否	41
14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	41
15. 保険給付上の注意.....	41
XI.文献	43
1. 引用文献.....	43
2. その他の参考文献	43
XII.参考資料.....	44
XIII.備考	45

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インビラーゼ（サキナビルメシル酸塩）は、1986年に英国ロシュ社が世界で初めて開発した HIV（ヒト免疫不全ウイルス）プロテアーゼ阻害剤である。

その後の検討により、本剤とヌクレオシド系 HIV 逆転写酵素阻害剤との併用療法において、それぞれの単独療法よりも優れた有効性を示すことが確認され、米国 FDA において 1995 年 12 月に併用療法が承認されたことを皮切りに、世界各国で承認を取得した。

国内においては、1996 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定され、海外の臨床成績をもとに 1997 年 9 月に承認を取得した。

しかし、初回承認時の用法用量（1 回 600mg / 1 日 3 回、食後 2 時間以内に経口投与）ではバイオアベイラビリティが低いことが知られていたため、引き続き、サキナビル製剤における有効性と薬物動態パラメータの関連性とその改善策の検討が行なわれた。

この過程で、サキナビル製剤と他剤との併用経験が蓄積するにつれて、サキナビル製剤とリトナビル（HIV プロテアーゼ阻害剤）の併用により肝薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）に対する競合が生じ、サキナビルの血中濃度が顕著に上昇することが判明し、この血中濃度上昇を臨床的に利用する検討が開始された。その結果、1 回インビラーゼ 1,000mg・リトナビル 100mg / 1 日 2 回が推奨用量とされ、欧州で 2002 年 9 月、米国では 2003 年 12 月に承認を取得した。

しかし、その用量で 200mg 製剤を使用した場合、1 回の服用カプセル数量が多くなるため、患者の服用時の負担軽減及び服用アドヒアランスの向上を図るために「インビラーゼ錠 500mg」を開発し、米国で 2004 年 12 月、欧州では 2005 年 5 月に承認を取得した。

国内では、2006 年に用法・用量変更（インビラーゼとリトナビルの併用療法）と、インビラーゼ錠 500mg の剤形追加について申請を行い、2006 年 9 月に承認を取得した。

また、2011 年 7 月には、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

2. 製品の特徴及び有用性

カプセル剤の承認取得時に実施されていた臨床試験 40 例において、副作用は 18 例（45.0%）に認められた。主な副作用は、LDH 増加 5 件（12.5%）、ALT(GPT)増加 4 件（10.0%）、AST(GOT)増加 3 件（7.5%）、貧血 3 件（7.5%）であった。

製造販売後の調査 277 例において、副作用は 133 例（48.0%）に認められた。主な副作用は、肝機能異常・肝障害 32 件（11.6%）、高トリグリセリド血症 26 件（9.4%）、高脂血症 24 件（8.7%）、下痢 18 件（6.5%）、悪心 16 件（5.8%）であった。（再審査終了時）なお、重大な副作用として、自殺企図、錯乱、痙攣、協調運動障害、肺炎、腸管閉塞、腹水、重度の肝機能障害、黄疸、肝炎、門脈圧亢進、高血糖、糖尿病、汎血球減少症、溶血性貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、出血、血栓性静脈炎、末梢血管収縮、急性骨髄性白血病、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）腎結石症、無力症、多発性関節炎が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

インビラーゼ® カプセル 200mg

インビラーゼ® 錠 500mg

(2) 洋名

INVIRASE® Capsule 200mg

INVIRASE® Tablet 500mg

(3) 名称の由来

<u>I N</u>	<u>V I R</u>	<u>A S E</u>
↓	↓	↓
Inhibition	of VIRUS	Protease

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

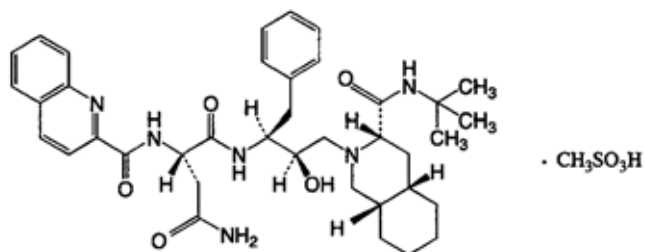
サキナビルメシル酸塩(JAN)

(2) 洋名（命名法）

Saquinavir Mesilate (JAN)

saquinavir (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$

分子量：766.95

5. 化学名（命名法）

(-)-*cis*-*N*-*tert*-butyldecahydro-2-[(2*R*,3*S*)-2-hydroxy-4-phenyl-3-[[*N*-(2-quinolyl-carbonyl)-*L*-asparaginy]amino]butyl]-(3*S*,4*aS*,8*aS*)-isoquinoline-3-carboxamide monomethanesulfonate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略名：SAQ (SQV)

記号番号：Ro31-8959

7. CAS 登録番号

CAS-149845-06-7

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

(3) 吸湿性

サキナビルメシル酸塩をあらかじめ乾燥した後、25℃で相対湿度 85%で放置した結果、重量増加は 0.6%未満であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：約 241

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 7.01

(6) 分配係数（pH、水-オクタノール系）

分配係数 = logP = 2.12（n - オクタノール / 水）

(7) その他の主な示性値

旋光度：[α]₄₃₆²⁰：- 66.8 ~ - 69.6°（水分を補正したもの 0.25g、メタノール 50mL）

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

保存条件			容 器	保存期間	結果
苛酷試験	温度	60	気密の褐色ガラス瓶	2 週間	経時的変化を認めない
		100		48 時間	
	湿度	60 80%RH	気密の褐色ガラス瓶	2 週間	
			開栓の褐色ガラス瓶		
	光	キセノンランプ (900W,290 ~ 600nm)	-	24 時間	
長期保存試験		25 60%RH	ポリエチレン袋に入れ、気密の金属缶	18 カ月	
		30 75%RH			
加 速 試 験		40 75%RH	ポリエチレン袋に入れ、気密の金属缶	6 カ月	

(2) 強制分解による生成物

メタノール溶液にキセノンランプを 24 時間照射したとき約 0.4%の分解物が認められた。また、過酸化水素溶液を遮光して 24 時間及び昼光下に数時間保存したとき 10%及び 13%の分解物が認められた。

4. 有効成分の確認試験法

日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」による。

5. 有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による。

IV. 製剤に関する項目

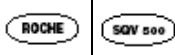

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

・インビラーゼカプセル 200mg

色		剤形	外形	平均重量
キャップ	ボディー			
緑色	淡褐色	硬カプセル (0号)		約 505mg

・インビラーゼ錠 500mg

色	剤形	外形		長径	約 19.0mm
		平面	側面	短径	約 8.9mm
うすい黄赤色～明るい灰黄赤色又はうすい赤みの黄色	フィルムコート錠			厚さ	約 7.2mm
				平均重量	約 820mg

(2) 製剤の物性

日局一般試験法の質量偏差試験法により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

- ・インビラーゼカプセル 200mg： ROCHE 0245 (カプセル表面)
- ・インビラーゼ錠 500mg： ROCHE / SQV 500 (錠剤表面)

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

- ・インビラーゼカプセル 200mg：
 - 1 カプセル中にサキナビルメシル酸塩 228.7mg (サキナビルとして 200mg) を含有する。
- ・インビラーゼ錠 500mg：
 - 1 錠中にサキナビルメシル酸塩 571.5mg (サキナビルとして 500mg) を含有する。

(2) 添加物

- ・インビラーゼカプセル 200mg
 - 内容物：無水乳糖、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム
 - カプセル：ゼラチン、黒酸化鉄、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、酸化チタン、食用青色 2 号、ラウリル硫酸ナトリウム
- ・インビラーゼ錠 500mg
 - 乳糖水和物、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、トリアセチン

3. 製剤の各種条件下における安定性

・インビラーゼカプセル 200mg

条 件	温 湿 度	保 存 形 態	保存期間	結 果
加速試験	40 75%RH	気密 褐色ガラス瓶	6 カ月	分解物のわずかな増加が認められたが規格範囲内であった。その他の項目は経時的変化を認めない
長期保存試験	25 60%RH	気密 褐色ガラス瓶	36 カ月	経時的変化を認めない
	30 75%RH		24 カ月	

試験項目：性状、溶出性、純度試験、定量等

・インビラーゼ錠 500mg

条 件	温 湿 度	保 存 形 態	保存期間	結 果
加速試験	40 75%RH	気密 ポリエチレン ボトル	6 カ月	経時的変化を認めない
長期保存試験	25 60%RH		60 カ月	
	30 75%RH		36 カ月	

試験項目：性状、溶出性、純度試験、定量等

4. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

5. 溶出試験

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」(回転数：50rpm、試験液：クエン酸緩衝液(pH3))により試験を行い、下記の溶出規格を満たすとき適合とする。

	規格時間	溶出率
インビラーゼカプセル 200mg	45 分	80%以上
インビラーゼ錠 500mg	20 分	85%以上

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」による。

7. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による。

8. 容器の材質

- ・インビラーゼカプセル 200mg：褐色ガラス瓶、金属キャップ
- ・インビラーゼ錠 500mg：ポリエチレンボトル、ポリプロピレンキャップ

9. その他

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、サキナビルとして 1 回 1,000mg を 1 日 2 回、リトナビルとして 1 回 100mg を 1 日 2 回、同時に、食後 2 時間以内に経口投与する。
投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

リトナビル及び他の抗 HIV 薬との併用に際しては、併用薬剤の用法・用量、使用上の注意等を必ず確認すること。

3. 臨床成績

(1)臨床効果

<外国人における成績>

HIV 感染成人患者（148 例）にサキナビル/リトナビル 1,000/100mg 1 日 2 回投与に、更に 2 つの逆転写酵素阻害剤を併用して、臨床第 IV 相試験（MaxCmin1 試験、デンマーク、他 12 カ国）がおこなわれた。

その結果、血漿中 HIV-RNA が 400copies/mL 以下の患者は、投与前で 38%、48 週では 69%であった。48 週での CD4 リンパ球数の増加は 85cells/ μ L（中央値）であった。

(2)臨床薬理試験：忍容性試験

希少疾病用医薬品として許認可のため該当資料なし

(3)探索的試験：用量反応探索試験

希少疾病用医薬品として許認可のため該当資料なし

(4)検証的試験

1)無作為化平行用量反応試験

2)比較試験

3)安全性試験

4)患者・病態別試験

希少疾病用医薬品として許認可のため該当資料なし

(5)治療的使用

1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

本剤の使用成績調査は、HIV 感染症治療薬及び HIV 関連疾患治療薬（HIV Related Drugs、以下「HRD」という）の承認を有する会社の共同使用成績調査（以下、HRD 共同調査）として、納入全施設の全投与症例を対象とする調査を、発売日である 1997 年 9 月 16 日から開始した。なお、2000 年 4 月 1 日から 2007 年 4 月 25 日までの期間は、地域の拠点施設 30 施設における共同使用成績調査に変更し実施した。

安全性

HRD 共同調査として契約施設から症例登録のあった症例のうち、277 例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象 277 例における副作用発現症例率は 48.01% (133/277 例)、発現件数は 342 件であった。

発現した主な副作用の器官別大分類 (発現率 5%以上) は、胃腸障害 16.61% (46/277 例)、代謝および栄養障害 16.25% (45/277 例)、臨床検査 15.88% (44/277 例)、肝胆道系障害 11.55% (32/277 例)、血液およびリンパ系障害、神経系障害各 7.22% (20/277 例) であった。

発現した主な副作用の種類 (発現件数 5 件以上) は、高脂血症 24 件、肝機能異常 20 件、血中トリグリセリド増加 19 件、下痢 18 件、悪心 16 件、嘔吐、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 9 件、貧血、肝細胞障害、血中コレステロール増加各 8 件、出血性素因、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 7 件、乳酸アシドーシス、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加各 6 件、味覚異常、感覚鈍麻、血小板数減少、血中アルカリホスファターゼ増加各 5 件であった。なお、副作用の詳細については、「 γ -8-(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照のこと。

有効性

CD4 リンパ球数の増加数

使用成績調査において、0 週と 16 週の CD4 リンパ球数のデータが存在する 37 症例を対象として、0 週と 16 週の CD4 リンパ球数を比較した結果、16 週目の CD4 リンパ球の増加量 (平均 \pm 標準偏差) は 58.72 ± 106.84 cells/mm³ (95%信頼区間 (23.10、94.35)) であり、投与開始前に比べ有意な増加が認められた (1 標本 t 検定 $p=0.019$)。

HIV-RNA 量の減少量

使用成績調査において、0 週と 16 週の HIV-RNA 量のデータが存在する 31 症例を対象として、0 週と 16 週の HIV-RNA 量を比較した結果、16 週目の HIV-RNA 量の減少量 (平均値 \pm 標準偏差) は -0.60 ± 1.00 log copies/ml (95%信頼区間 (-0.96、-0.23)) であり、投与開始前に比べ有意な減少が認められた (1 標本 t 検定 $p=0.0024$)。

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

承認条件として実施した試験はないが、本剤は国内臨床試験の治験期間中に承認されたため、「実施中の臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的 (3 カ月に 1 回程度を目的) に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること」という承認条件が付された。以下に、当該国内臨床試験の試験内容、試験結果等を示す。

国内臨床第 1/2 相試験

治験期間：1996 年 9 月 1 日～1997 年 9 月 30 日

目的：抗 HIV 治療が必要な患者に対するサキナピルの有効性を、代用指標 (CD4 リンパ球数、血漿中 HIV-RNA 量) を主要評価項目として、逆転写酵素阻害薬併用下における探索的検討及び安全性の検討を 16 週間投与にて行う。また、可能な症例については血中薬物動態を検討する。

試験結果：有効性について、本剤 (1 回 600mg 1 日 3 回) と逆転写酵素阻害薬の併用は投与開始前に比べ、16 週間の投与中において有意に CD4 リンパ球数を増加させ (1 標本 t 検定； $p=0.0195$)、有意に HIV-RNA 量を減少させた (1 標本 t 検定； $p<0.0195$)。

安全性について、副作用は 40 例中 18 例 (45.0%) に報告され、主な副作

用はLDH 増加 5 件(12.5%)、ALT(GPT)増加 4 件(10.0%)、AST(GOT)増加 3 件 (7.5%)、貧血 3 件 (7.5%) であった。

なお、血中薬物動態については、-1-(3)「通常用量での血中濃度<日本人における成績(参考)>」の項を参照のこと。

本剤(サキナビルメシル酸塩製剤)の承認された用法・用量は1回サキナビル 1,000mg/リトナビル 100 mg を1日2回投与である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

リトナビル、インジナビル

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

1)作用部位

HIV RNA は逆転写酵素により DNA に逆転写され、2 本鎖 DNA となり、宿主細胞の核内 DNA に組み込まれる。宿主細胞の転写機能を利用して、組み込まれた HIV DNA から HIV RNA 及び mRNA が転写される。mRNA から翻訳された前駆体ポリ蛋白質は HIV プロテアーゼにより機能性蛋白質にプロセッシングされ、最終的に細胞膜近傍でウイルス粒子が組み立てられ、細胞外に出芽する。サキナビルは翻訳された前駆体ポリ蛋白質が機能性蛋白質にプロセッシングされる際に働く HIV プロテアーゼを阻害する。

2)作用機序¹⁾

HIV プロテアーゼは、HIV に感染した細胞においてウイルスの前駆体ポリ蛋白質を切断し、ウイルス酵素及び構造蛋白質を生じさせる。この過程を経てウイルスは成熟し感染性を示すようになる。サキナビルは HIV-1 及び HIV-2 プロテアーゼの活性を阻害するペプチド様合成基質アナログであり、HIV プロテアーゼによる前駆体ポリ蛋白質の切断を阻害することで感染性をもつウイルスの産生を阻害する。サキナビルの阻害作用は HIV プロテアーゼに選択的であり、ヒトのプロテアーゼ（レニン、カテプシン D、エラスターゼ、コラゲナーゼ等）活性には阻害作用を示さない。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)抗ウイルス作用²⁾

ヒトリンパ芽球系細胞株及び単球系細胞株、末梢血リンパ球におけるサキナビルの *in vitro* 抗ウイルス作用を検討した。サキナビルは各種 HIV-1 株（GB8、RF、MN 等）あるいは HIV-2_{ROD} 株を急性感染させた細胞において HIV の増殖を阻害し、IC₅₀ 値（50% 阻害濃度）は 1～30nM の範囲であった。また、HIV-1_{LAV} 株を慢性感染させたヒト前単球系細胞株（U1）において、サキナビルは 100nM 以上の濃度でウイルス粒子の成熟化を阻害した。さらに HIV-1_{GB8} 株を感染させたヒト T リンパ芽球系細胞株（CEM）の培養系において、サキナビルと核酸系逆転写酵素阻害剤ジドブジン（AZT）あるいはザルシタピン（ddC）との 2 剤ないし 3 剤の併用投与は相乗的な増殖阻害効果を示した。

2)薬剤耐性

in vitro で作成したサキナビル耐性 HIV 分離株のプロテアーゼには、48 番目及び 90 番目のアミノ酸部位に置換突然変異が認められた（48 番目はグリシンからバリンへの置換：G48V、90 番目はロイシンからメチオニンへ置換：L90M）³⁾。ヒトにおいても、サキナビル投与患者由来の HIV 分離株のプロテアーゼで同様の突然変異が認められた。サキナビル単独、サキナビル/AZT（ジドブジン）併用又はサキナビル/AZT/ddC（ザルシタピン）併用による臨床試験における HIV プロテアーゼの突然変異（G48V と L90M）の発現率は、臨床第Ⅰ相試験（16～74 週間投与）では 36%（31/85 例）、また、臨床第Ⅱ相試験では、20～29 週間投与での発現率は 20%（16/81 例）、40～72 週間投与での発現率は 32%（24/75 例）であった⁴⁾。この G48V と L90M の突然変異は、サキナビルに対する感受性をわずかに低下させる（この変異による IC₅₀ 値の上昇は、概ね 10 倍以下であった）⁵⁾。

リトナビルやインジナビルに耐性を示す患者 26 例を含むサキナビル未治療患者 32 例におけるサキナビル/リトナビル（1,000/100mg 1 日 2 回投与）/エファビレンツ/核酸系

逆転写酵素阻害剤との併用投与試験において、32 例中 19 例がベースライン時点でサキナビルに感受性があった。24 週目の時点で、投与開始時にサキナビルに感受性があった患者の 58%、サキナビルに対する感受性が低下していた患者（ IC_{50} 値の上昇は 10 倍以上であった）の 25%で HIV-RNA 量が 50 copies/mL 以下となった⁶⁾。

3)交差耐性

HIV プロテアーゼ阻害剤間における交差耐性については、サキナビルを核酸系逆転写酵素阻害剤と併用、又は併用せずに 20～147 週間投与した患者から分離したサキナビル耐性 HIV 株の 18%が他の HIV プロテアーゼ阻害剤（インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル）に対する幅広い交差耐性を示し、55%が他のプロテアーゼ阻害剤の少なくとも 1 種類に対して耐性を示した⁵⁾。

一方、リトナビル、ネルフィナビル、アンブレナビルのいずれかに顕著な耐性を示す分離 HIV 株は、サキナビルに対しては耐性を示さなかった⁷⁻⁹⁾。

核酸系逆転写酵素阻害剤との交差耐性に関しては、AZT 耐性 HIV 分離株がサキナビルに感受性をもつことが *in vitro* で示されている¹⁰⁾。

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

血中濃度：50～100ng/mL 以上 (AUC₀₋₂₄：20,000 ng・hr/mL 以上)

(2) 最高血中濃度到達時間

約 4 時間 (外国人における成績、リトナビル併用時)

(3) 通常用量での血中濃度

< 外国人における成績 >

1) HIV 感染患者 (n=24) にサキナビルメシル酸塩 (サキナビルとして 1 回 1,000mg) とリトナビル (1 回 100mg) を 1 日 2 回投与時の定常状態における AUC₀₋₂₄ 及び C_{min} はそれぞれ 29214 ng・hr/mL、371ng/mL であった。

また、HIV 感染患者にサキナビルメシル酸塩またはサキナビル単独で 1 日 3 回投与時及びサキナビルとリトナビルとの併用で 1 日 2 回投与時の定常状態における薬物動態パラメータについても下表に示した。¹¹⁾

表 HIV 感染患者におけるサキナビルメシル酸塩またはサキナビル単独
またはリトナビル併用時におけるサキナビルの薬物動態パラメータ

投与方法	n	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{min} (ng/mL)
サキナビルメシル酸塩カプセル 600 mg 1 日 3 回投与 (算術平均値)	10	866*	79
サキナビルカプセル 1,200 mg 1 日 3 回投与 (算術平均値)	31	21,747	216
サキナビルメシル酸塩カプセル 1,000mg + リトナビル 100 mg 1 日 2 回投与 (幾何平均値)	24	29,214	371
サキナビルカプセル 1,000mg + リトナビル 100 mg 1 日 2 回投与 (幾何平均値)	24	38,170	433

サキナビルメシル酸塩の投与量はサキナビル換算量、*：AUC₀₋₈

本剤 (サキナビルメシル酸塩製剤) の承認された用法・用量は 1 回サキナビル 1,000mg / リトナビル 100 mg を 1 日 2 回投与である。

なお、インビラーゼカプセル 200mg とインビラーゼ錠 500mg は、両剤形をそれぞれ 1,000mg とリトナビル 100mg を併用した海外の試験において、生物学的同等性が証明されている

2) 食事の影響

HIV 感染患者 (n=22) に 1 日 2 回、サキナビルとして 1,000mg のサキナビルメシル酸塩と 100mg のリトナビルを 3 回投与後の絶食及び高脂肪食 (脂肪 46g、1,091kcal) 時の AUC₀₋₁₂ はそれぞれ 10,320 ng・h/mL 及び 34,926 ng・h/mL であった。

投与方法	N	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{min} (ng/mL)
サキナビルメシル酸塩 1,000mg+リトナビル 100mg 1 日 2 回投与 (絶食時投与、幾何平均値)	22	20,640	313
サキナビルメシル酸塩 1,000mg+リトナビル 100mg 1 日 2 回投与 (高脂肪食時投与、幾何平均値)	22	69,852	1,179

<日本人における成績（参考）>

HIV 感染患者(n=6)にサキナビルメシル酸塩カプセル(サキナビルとして 1 回 600mg) を 1 日 3 回反復経口投与（測定時点：投与開始 4～12 週）したときの薬物動態学的パラメータは下表のとおりであった。

表 日本人の HIV 感染患者におけるサキナビルメシル酸塩（サキナビルとして 1 回 600mg）を 1 日 3 回投与時の血漿中サキナビルの薬物動態パラメータ

	Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)	AUC _{0-s} (ng・hr/mL)
最小値	2.00	94.9	401.1
平均値	3.92	211.0	855.1
最大値	6.00	595.0	2,035.7

本剤（サキナビルメシル酸塩製剤）の承認された用法・用量は 1 回サキナビル 1,000mg / リトナビル 100 mg を 1 日 2 回投与である。

(4)中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)吸収速度定数

該当資料なし

(2)バイオアベイラビリティ

<外国人における成績（参考）>

高脂肪の朝食（蛋白質 48g、炭水化物 60g、脂肪 57g、1,006kcal）を摂取後、サキナビルとして 600mg（3×200mg）の単回投与を受けた健康成人（n=8）における絶対バイオアベイラビリティ（BA）の平均値は 4%（変動係数 73%、範囲 1～9%）であった。サキナビルの吸収が不完全であり、活発な初回通過代謝をうけるためこのような低い BA を示したと考えられる。¹¹⁾

本剤（サキナビルメシル酸塩製剤）の承認された用法・用量は 1 回サキナビル 1,000mg / リトナビル 100 mg を 1 日 2 回投与である。

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

サキナビルの全身クリアランスは速やかで、6、36、72mg 静脈内投与後の値は 1.14 L/h/kg（変動係数 12%）であった。平均滞留時間は 7 時間（n=8）であった。¹¹⁾

(5)分布容積

サキナビル 12mg 静脈内投与（n=8）後の定常状態の分布容積は 700L（変動係数 39%）であった。¹¹⁾

(6)血漿蛋白結合率

約 98%¹¹⁾

3. 吸収

< 外国人における成績（参考） >

健康成人（n=6）にサキナビルとして 600 mg（6×100 mg）を単回経口投与した際の平均 AUC_{0-24} は、絶食時投与の $24\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ （変動係数 33%）から高脂肪食（蛋白質 48g、炭水化物 60g、脂肪 57g、1,006kcal）摂取後投与の $161\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ （変動係数 35%）まで増加した。¹¹⁾

本剤（サキナビルメシル酸塩製剤）の承認された用法・用量は 1 回サキナビル 1,000mg / リトナビル 100 mg を 1 日 2 回投与である。

< 動物のデータ（参考） >

サキナビルをラット、ウサギ、イヌ、ブタ、マーモセット及びアカゲザルに単回経口投与すると、血漿中未変化体は投与後 1～2 時間で最高濃度を示し、その後静脈内投与時（1～3 時間）とほぼ同様の半減期で消失した。経口投与後の血漿中未変化体濃度には、いずれの動物種においてもかなり大きな個体間変動が認められ、これはサキナビルの吸収、及び初回通過代謝の個体間変動によると考えられた。サキナビル静脈内投与時と経口投与時の未変化体の AUC の比から求めたサキナビルのバイオアベイラビリティ（BA）は低く、ラット、イヌ、ブタ、マーモセット及びアカゲザルでそれぞれ 1～2%、7～8%、3.5%、2～9% 及び 1% 程度であった。BA は摂餌により変化しないかあるいは増加した。しかし、摂餌の BA に及ぼす影響はヒトと比較し小さかった。サキナビルをマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びマーモセットに反復経口投与した際、血漿中未変化体濃度の増加は高用量投与時にプラトーに達すると予測され、低用量では代謝、高用量では吸収が飽和することが示唆された。また、反復投与による顕著な蓄積は認められなかった。

4. 分布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

< 動物のデータ（参考） >

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -サキナビルを 2.25mg/kg の用量で単回静脈内投与した結果、投与後 0.25 及び 6 時間では、胎児中に放射能は検出されなかったが、投与後 24 時間では微量の放射能が胎児消化管内に認められ、痕跡量のサキナビル代謝物が胎盤を通過することが示唆された。

妊娠 16 日目及び 25 日目のウサギに ^{14}C -サキナビルを 2mg/kg を単回静脈内投与した結果、妊娠 16 日目の投与後 1 及び 6 時間の胎児中に、それぞれ母獣血中濃度（1 時間： 648ng eq/mL 、6 時間： 45.4ng eq/mL ）の 3.7% 及び 24% の放射能が認められ、投与後 6 時間では 11 例の胎児の内、7 例で放射能濃度は定量限界以下であった。投与後 24 時間にはすべての胎児中に放射能は検出されなかった。

以上のラット及びウサギにおける胎児移行試験の結果から、サキナビル及びその代謝物の胎児移行性は低い事が示唆された。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

HIV 陽性患者 2 例で脳脊髄液中濃度を測定したところ、血漿中濃度と比べて非常に低かった。¹¹⁾

	血漿中濃度	脳脊髄液中濃度
患者 1	1,798ng/mL	1.099ng/mL
患者 2	1,435ng/mL	< 1ng/mL

(5)その他の組織への移行性

ヒト血液にサキナビル 115ng/mL を添加したとき Ht 値を 0.4 とすると赤血球 / 血漿比は 0.12 であった。

< 動物のデータ (参考) >

¹⁴C-サキナビル 1mg/kg を雄ラットに単回静脈内投与後、放射能は各組織、臓器へ速やかに分布し、多くの組織中放射能濃度は血中濃度を上回った。腎臓、副腎、肝臓等に高い濃度が認められたが、脳への移行は低かった。放射能の消失は速やかであった。放射能はメラニン含有組織へも分布し、そこからの消失は比較的緩徐であったが、メラニンとの結合によると考えられる毒性所見は認められていない。¹⁴C-サキナビル 10mg/kg 単回経口投与後、放射能は静脈内投与後と同様各組織に広く分布したが、消化管、膀胱中濃度を除くと各組織中濃度は静脈内投与後の値に比し低かった。妊娠ウサギに ¹⁴C-サキナビル 2mg/kg を単回静脈内投与した際、母獣主要組織中の放射能濃度は血漿中濃度を上回ったがラット程顕著ではなかった。放射能の脳への移行は低かった。

血球移行

雄ラットに ¹⁴C-サキナビル 10mg/kg を単回経口投与し、血液及び血漿中放射能濃度を測定した。投与後の放射能の血液中 / 血漿中濃度比は、0.6 とほぼ一定の値を示した。この結果は、ヘマトクリット値を 0.45 と仮定すると、血球への移行率が 0.14 と低いことを示唆している。妊娠ウサギに ¹⁴C-サキナビル 2mg/kg を単回静脈内投与した際の、サキナビル及びその代謝物の血球移行もほとんど無視できる程度であった。

酵素誘導

雌雄ラットにサキナビル (50、150 及び 600mg/kg/day) を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与し、最終投与後 24 時間における肝重量、肝ミクロソーム蛋白量、チトクローム P450 含量及び肝薬物代謝酵素活性を測定した。

サキナビル反復投与による肝重量への影響は認められず、チトクローム P450 含量の変化も認められなかった。さらに、投与量と相関したチトクローム P450 アイソザイム、即ち CYP1A (7-エトキシレゾルフィン O - 脱エチル化酵素) CYP2B (7-ペントキシレゾルフィン O - 脱ペンチル化酵素) CYP3A (エリスロマイシン N - 脱メチル化酵素) あるいは CYP2E (4-ニトロフェノール 水酸化酵素) の誘導あるいは阻害は認められなかった。また、サキナビル投与による酵素活性の変化の程度は、陽性対照であるフェノバルビタール投与によるものと比較し軽微であった。

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

ヒト肝臓ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、サキナビルはチトクローム P450 により代謝され、特に肝臓における代謝の 90%以上がアイソザイム CYP3A4 に因ることが示されている。サキナビルは速やかに不活性なモノ - 及びジ - 水酸化体へ代謝される。¹¹⁾

(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

代謝におけるアイソザイムの寄与率 (%) (*in vitro*)

アイソザイム	3A4	2D6
代謝の程度	100	12

ヒト B-リンパ芽球で発現した P450 アイソザイムを用いた反応。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

¹⁴C-サキナビルメシル酸塩を経口投与後、血漿中放射能の 13%が未変化体であり残りは代謝物であった。静脈内投与後では、血漿中放射能の 66%が未変化体、残りが代謝物であり、サキナビルが著しく初回通過代謝を受けることが示唆された。¹¹⁾

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

< 動物のデータ (参考) >

サキナビルは各種動物及びヒトにおいて、主に肝チトクローム P450 により酸化され、モノ - 及びジ - 水酸化体に酸化される。酸化される部位は主としてデカヒドロイソキノリン環あるいはt-ブチル側鎖のメチル基であることが示されている。

1) *in vitro* における代謝

マウス、ラット、ウサギ、マーモセット及びヒト肝ミクロソームとサキナビルとの反応で7種の主代謝物の生成が認められた。動物種間で代謝物プロファイルに定性的な差はほとんど認められなかった。しかし、定量的には種差が認められ、ヒトにおける主代謝物 M-10 の生成量は他の動物種では少なく、代謝物 M-4 の生成量に関してはウサギで多かった。ラット肝ミクロソームにおける反応で、これら主代謝物以外の微量代謝物として、代謝物 M-1、M-3 及び M-5 の存在が推察されている。また、代謝物 M-9 は M-2 及び *in vivo* でカルボン酸体(M-i)に更に代謝されると考えられている。マウス、ラット及びヒト肝ミクロソームとの反応では、ほぼ 2 µM 以上の濃度でサキナビルの代謝が阻害されることが示唆された。一方、ウサギ肝ミクロソームでは 50 µM の濃度まで阻害は認められなかった。

2) *in vivo* における代謝

血漿中代謝物

ラットに種々用量 (1、10、90mg/kg) の ¹⁴C - サキナビルを単回経口及び静脈内投与した際、変動はあるものの、血漿中放射能の概ね 20 ~ 50% 程度が未変化体であった。しかし、¹⁴C-サキナビル 10mg/kg 投与時には、¹⁴C-サキナビル 90mg/kg 投与時と比較しサキナビルはより顕著な代謝を受けると考えられ、血中サキナビル濃度が高くなると代謝の飽和が起こることが示唆されている。

雌雄マーモセットに ¹⁴C-サキナビル 120mg/kg を単回経口投与した際、投与後 7 ~ 12 時間までの血漿中放射能濃度の 40 ~ 50% は未変化体であった。

胆汁中代謝物

雄ラットに ¹⁴C-サキナビル 10mg/kg を単回経口及び静脈内投与後の胆汁中から 7 種の代謝物が単離同定された。これらのうち 6 種の代謝物は、モノ - 及びジ - 水酸化体で、他の 1 種はカルボン酸体 (M-i) であった。これら 7 種の代謝物で胆汁中放射能の約 65% を占めていた。

胆汁中への未変化体の排泄は極めて少量 (胆汁中放射能の 1% 未満) であり、尿中排泄量も少ないことから、サキナビルは代謝により体内から消失することが示唆された。

(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¹¹⁾

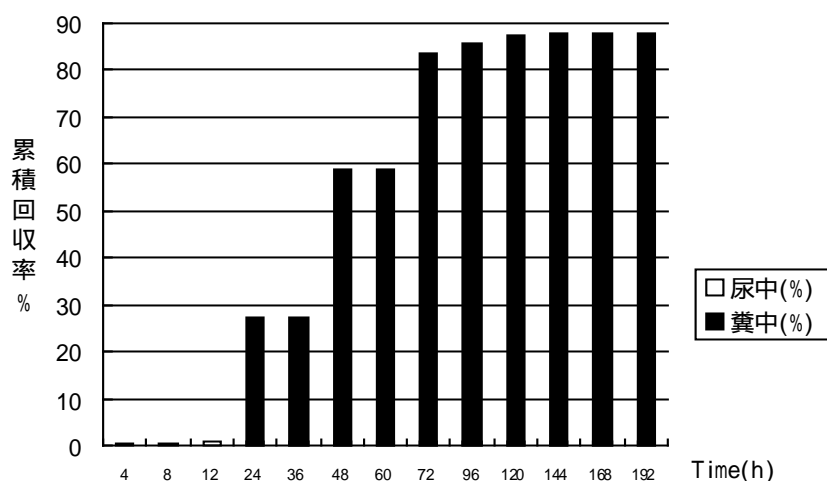
糞中及び尿中

(2)排泄率¹¹⁾

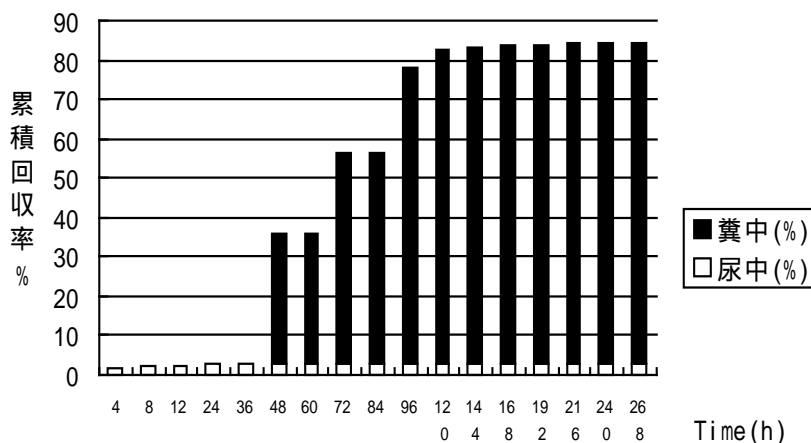
¹⁴C-サキナビルメシル酸塩 (サキナビルとして 600mg) を単回経口投与した健康成人

(n=8)において、投与後5日までに投与放射能の88%及び1%が、それぞれ糞及び尿中へ排泄された。別の被験者(n=4)に¹⁴C-サキナビル 10.5 mg を単回静脈内投与した際、投与後5日までに投与放射能の79%及び3%が、それぞれ糞及び尿中へ排泄された。

(3)排泄速度



健康人 8 例における ¹⁴C-サキナビル単回経口投与後の総放射能の尿及び糞中累積排泄率



健康人 4 例における ¹⁴C-サキナビル単回静脈内投与後の総放射能の尿及び糞中累積排泄率

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

特に定められていない

2. 禁忌内容とその理由

1. 本剤又はリトナビル製剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝機能障害のある患者 [B 型・C 型肝炎又は肝硬変等の肝疾患のある患者で、本剤投与中に門脈圧の上昇や肝疾患が悪化し、中には重篤な転帰をたどったとの報告がある。]
3. QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）[QT 延長や心室性不整脈を起こすおそれがある。]
4. 低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者 [QT 延長や心室性不整脈を起こすおそれがある。]
5. ペースメーカーを装着していない完全房室ブロックの患者
6. 次の薬剤を投与中の患者：アミオダロン、フレカイニド、プロパフェノン、ベプリジル、キニジン、トラゾドン、ピモジド、エルゴタミン製剤、シンバスタチン、ミダゾラム、トリアゾラム、リファンピシン、バルデナフィル、アゼルニジピン含有製剤（「相互作用」の項参照）

（解説）

1. 本剤の成分あるいは併用するリトナビル製剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合には、重篤な過敏症状が発現するおそれがある。
2. 本剤は、主に肝臓の薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）によって代謝されるため、肝機能の低下は肝臓での本剤の初回通過効果を減少させ、クリアランスの減少、薬剤の蓄積が起こるおそれがある。併用されている薬剤のうちプロテアーゼ阻害剤が本剤のみの場合には、本剤のバイオアベイラビリティが低いためクリアランスの減少は起こりにくいと考えられるが、リトナビルと併用した場合には本剤の血中濃度が上昇するため、特に重度の肝機能障害がある患者において副作用発現に注意が必要である。また、B 型肝炎、C 型肝炎、肝硬変、慢性アルコール中毒、肝機能異常のある患者において、本剤投与により肝疾患の増悪や門脈圧亢進症が発現し、重篤な場合には死亡に至ったとの報告がある。
3. インビラーゼ/リトナビル併用時の QT 間隔を検討した試験において、用量依存性の QT 延長及び PR 延長が認められた。QT 延長はトルサード・ド・ポアントと呼ばれる重篤な不整脈に至る可能性があり、PR 延長は完全房室ブロックと呼ばれる重篤な不整脈に至る可能性があるため、QT/PR 延長発現のリスクの高い患者を禁忌として記載した。
試験の詳細について以下に示す。

< 外国人における成績 >

18～55 歳までの健康男性及び女性を対象（N=59）とし、陽性対照薬にモキシフロキサシン 400mg を用いた 4-way crossover の二重盲検試験で、インビラーゼ/リトナビル 1,000/100mg を 1 日 2 回及び 1,500/100 mg を 1 日 2 回投与時の QT 間隔に与える影響を検討した。
プラセボ群との間における投与前ベースライン補正を行った陽性対照群及びインビラーゼ/リトナビル投与群の試験特異的な補正式を用いて算出した QTc 間隔（QTcS 間隔）の変化（ddQTcS 間隔）及び 95%信頼区間（片側）を表に示した。
本試験において、QTc 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった。PR 間隔が 200msec を超える被験者はインビラーゼ/リトナビルの 1,000/100 mg、1,500/100 mg 投与群においてそれぞれ 40%及び 47%認められ、PR 間隔の変化

の平均値の最大値はそれぞれ 25msec と 34 msec であった。
 なお、健康成人にインビラーゼ/リトナビル 1,000/100mg を 1 日 2 回投与した際の投与 3 日目のサキナビルの C_{max} (平均値) は、HIV 患者集団における定常状態の C_{max} の約 3～4 倍であった。

インビラーゼ/リトナビル 1,000/100 mg または 1,500/100 mg 投与後 3 日後及びモキシフロキサシン投与後における ddQTcS (msec)[†] の平均値の最大値

投与量	投与後時間	ddQTcS の平均値 の最大値	標準誤差	ddQTcS 上側 95%信頼区間
インビラーゼ/リトナビル 1,000/100 mg 1 日 2 回	12 時間	18.8	1. 1	22.01
インビラーゼ/リトナビル 1,500/100 mg 1 日 2 回	20 時間	30.22	1.91	33.36
モキシフロキサシン ^{††}	4 時間	12.18	1. 3	15.36

[†] : ベースラインからの変化をプラセボ投与時の変化で補正したときの平均 QTcS の最大値

^{††} : 3 日目に 400 mg を投与

4. QT/PR 延長発現のリスクの高い患者のうち重篤な転帰にいたる可能性のある患者を禁忌として記載した。
5. QT/PR 延長発現のリスクの高い患者のうち重篤な転帰にいたる可能性のある患者を禁忌として記載した。
6. 本剤 / リトナビル投与時に併用した場合に相手薬の血漿中濃度が増加し、生命を脅かす副作用が発現する可能性のある薬剤を禁忌として記載した。
 バルデナフィルは、国外添付文書において、併用する場合はバルデナフィルの用量を減量して 72 時間おき 2.5mg 以下で投与し、患者の状態に十分注意し慎重に投与することとなっているが、国内で販売されているバルデナフィルは 5mg 錠、10mg 錠、20mg 錠であり、2.5mg 投与の対応ができないため記載した。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「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

- (1) 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者 [本剤投与により、突発性の皮下血腫や出血性関節症等の出血事象の増加が血友病患者で報告されている。]
- (2) 中等度の肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
- (3) 重度の腎機能障害のある患者 (【薬物動態】の項参照)
- (4) 重度の徐脈等の不整脈、心疾患 (虚血性心疾患、心筋症等) のある患者 [QT 延長や心室性不整脈を起こすおそれがある。]
- (5) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

(解 説)

- (1) プロテアーゼ阻害剤が投与された血友病 A、B 患者において、突発性の皮膚結腫や出血性関節症等の出血の増加が報告され、血液凝固因子 (第 因子製剤) の追加投与を必要とした症例もあった。報告例の半数以上では、プロテアーゼ阻害剤は継続

投与あるいは中断した場合も再開されていた。プロテアーゼ阻害剤とこれらの事象との因果関係が疑われているが、作用機序は解明されていない。¹²⁾

- (2)本剤は主に肝臓の薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4) による代謝を受け、主に胆汁中より排泄されるため、肝機能の低下は肝臓での本剤の初回通過効果を減少させ、クリアランスの減少、薬剤の蓄積が起こるおそれがある。また、本剤の副作用として肝機能検査値の異常が報告されている。
- (3)重度の腎機能障害患者における臨床試験は行われていない。
- (4)重度の徐脈等の不整脈、心疾患のある患者は、QT 延長を起こす危険性が高い患者として、慎重投与に設定した。
- (5)60 歳以上の患者における使用経験については限られた情報しかない。一般に、高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用の発現頻度の増加や、副作用の症状が重症化する可能性がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- | |
|---|
| <p>(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。</p> <ul style="list-style-type: none">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、すべて担当医師に報告すること。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)本剤を空腹時に服用すると血中濃度が低くなり抗ウイルス作用を発揮できないことがあるため、本剤とリトナビルは食後 2 時間以内に同時に服用すること。5)用量依存性の QT 延長、PR 延長が起こるおそれがあるため、不整脈が疑われる徴候や症状（動悸、失神等）があらわれた場合には、速やかに担当医師に報告すること。6)担当医師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。7)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師に報告すること（「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には、事前に担当医師に相談すること。 <p>(2)本剤投与により QT 延長が起こるおそれがあることから、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意し、本剤投与中に不整脈の徴候があらわれた場合には心電図検査を行い、QT 延長、PR 延長が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3)本剤を含む HIV プロテアーゼ阻害剤の投与により、糖尿病の発症又は悪化が起こり、ケトアシドーシスに至った症例も報告されているため、定期的な検査等を行うこと。</p> <p>(4)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ため、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと（「その他の副作用」の項参照）。</p> <p>(5)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。</p> <p>(6)リトナビルの用量の増加に伴い副作用が増加したとの報告がある。ときに、リトナビルとの併用により、重度の副作用、主に糖尿病性ケトアシドーシス、肝機能障害（特に肝疾患の既往歴のある患者）が報告されているので観察を十分に行うこと。</p> |
|---|

(解 説)

- (1)-1)本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではなく、日和見感染等、HIV 感染症の進展に伴う疾患を発症し続ける可能性や、免疫機能の回復に伴い一過性に日和見感染症の症状が悪化する場合がある。適切な対応が早期に行われるために、患者の身体状況の変化に十分注意し、身体状況の変化については全て担当医師に連絡するように指導すること。
- (1)-2)本剤を長期にわたって使用した場合の影響については、情報を収集している段階であるため現時点では不明であることを患者に説明すること。
- (1)-3)本剤を含む抗 HIV 療法により血中 HIV-RNA 量が検出限界以下に減少していても、患者体液、精液、膣液中の HIV 量とは必ずしも相関しない場合があり¹³⁾、性的接触または血液を介した他者への感染の可能性がある。
- (1)-4) < 食事の影響 (外国人における成績 : 参考) >
HIV 感染患者に 1 日 2 回、サキナビルとして 1,000mg のサキナビルメシル酸塩と 100mg のリトナビルを 3 回投与後の絶食及び高脂肪食 (脂肪 46g , 1,091kcal) 時の AUC₀₋₁₂ はそれぞれ 10,320 ng・h/mL 及び 34,926 ng・h/mL であった。

投与方法	N	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmin (ng/mL)
サキナビルメシル酸塩 1,000mg + リトナビル 100mg 1 日 2 回投与 (絶食時投与、幾何平均値)	22	20,640	313
サキナビルメシル酸塩 1,000mg + リトナビル 100mg 1 日 2 回投与 (高脂肪食時投与、幾何平均値)	22	69,852	1179

- (1)-5)QT/PR 延長などの重篤な事象の発現を防ぐため、不整脈等の症状について患者に説明し、徴候がみられた場合には担当医に直ぐに報告するように指導する必要があるため記載した。
- (1)-6)抗 HIV 薬併用療法において薬剤を短時間でも中断すると血漿中ウイルス量が増加することがある。また、治療薬の変更は将来の治療上の選択肢を制限することにもなる。抗ウイルス効果を保つためには正しく服用することが大切であるため、担当医師に相談することなく用法・用量の変更・中止をしないよう患者に指導すること。
- (1)-7)本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、本剤 / リトナビル投与に際しては患者の服用している薬剤や補助食品全てについて担当医師に報告してもらう必要がある。
- (2)本剤投与中に不整脈の徴候が認められた場合には心電図検査を行うこと。また、QT/PR 延長が認められた場合には、本剤を中止することを含め適切な処置を行う必要があるため記載した。
- (3)本剤を含む HIV プロテアーゼ阻害剤を投与中の患者において、糖尿病・高血糖の発現または悪化の報告がある。プロテアーゼ阻害剤の投与と糖尿病や高血糖の発現との因果関係は確立されていないが、本事象に関する注意として記載した。
- (4)抗 HIV 薬の使用による「体脂肪の再分布/蓄積」の報告があることより、本事象に関する注意として記載した。
- (5)国内及び国外において、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。
免疫再構築症候群とは、抗 HIV 薬の多剤併用療法によって血中ウイルス量が十分に抑制され、血中 CD4 値が上昇し免疫が再構築される過程で、臨床症状がむしろ増悪する状態をいう。抗 HIV 薬の多剤併用療法後に生じる免疫再構築症候群として、既存の日和見感染症の増悪や、新たな日和見感染症の発現の報告がある。大部分は一時的な炎症反応としてステロイドによる対症療法で軽快するが、予後に重要な影響を及ぼす場合もあるので注意が必要である。また、その他の免疫再構築症候群として、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の発現の報告があることより、本事象に関する注意を記載した。

- (6)リトナビルとの併用において、特に本剤の血中濃度が著しく上昇し^{14~16)}、糖尿病性ケトアシドーシス、肝機能障害などの重度の副作用の報告があることにより、本事象に関する注意として記載した。

7. 相互作用

本剤は、肝薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4) によって代謝される。更に本剤は P-糖蛋白の基質である。これらと親和性のある薬剤の血中濃度に影響を与えることがある(【薬物動態】の項参照)。

(解説)

本剤は肝臓の薬物代謝酵素チトクローム P450 により代謝され、肝臓における代謝の90%に CYP3A4 が関与する。また、P-糖蛋白の基質である。したがって、これらに影響を及ぼす薬物は、本剤の体内動態に影響を及ぼす可能性がある。同様に本剤も CYP3A4 または P-糖蛋白の基質である他の薬物の体内動態に影響を与える可能性がある。また、併用されるリトナビルは CYP3A4、CYP2D6、P-糖蛋白を阻害し、CYP2C9、CYP2C19 を誘導することから、この酵素で代謝される薬物の体内動態に影響を及ぼす可能性がある。

(1)併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン (アンカロン) フレカイニド (タンボコール) プロパフェノン (プロノン) ペプリジル (ペプリコール) キニジン (硫酸キニジン) トラゾドン (デジレル、レスリン) ピモジド (オーラップ)	左記の薬剤の血中濃度が増加し、重篤又は生命に危険を及ぼすような心血管系の副作用 (QT延長等) を起こすおそれがある。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。
エルゴタミン製剤 (カフェルゴット等)	左記の薬剤の血中濃度が増加し、急性麦角中毒 (末梢血管痙攣、四肢の虚血等) を起こすおそれがある。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。
シンバスタチン (リボバス)	左記の薬剤の血中濃度が増加し、横紋筋融解症等のミオパシーを起こすおそれがある。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。
ミダゾラム (ドルミカム) トリアゾラム (ハルシオン 等)	左記の薬剤の血中濃度が増加し、持続的又は過度の鎮静、呼吸抑制を起こすおそれがある。ミダゾラムのクリアランスが減少し、半減期が延長したとの報告がある。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。
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 AUC が減少したとの報告がある。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。 また、本剤/リトナビル/リファンピシンを併用した17例中11例(65%)が28日目までに重度の肝細胞毒性を発現したとの報告がある。	左記の薬剤はチトクローム P450(CYP3A4)を誘導する。
バルデナフィル (レビトラ)	左記の薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゼルニジピン含有製剤 (カルブブロック、レザルタス配合剤)	左記の薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。

(2)併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デラビルジン	サキナビルメシル酸塩 (600mg 1日3回) とデラビルジン (400mg 1日3回) を併用した場合に、サキナビルの AUC が 348%、Cmax が 317%増加したとの報告がある。また、併用患者の 13%で併用開始後数週間に肝細胞酵素が上昇したとの報告があるため、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。
エファビレンツ	サキナビルとエファビレンツを併用した場合に、サキナビル及びエファビレンツの AUC、Cmax が減少したとの報告がある。 サキナビル/リトナビル/エファビレンツ (1,600/200/600mg 1日1回) を併用した場合に、サキナビル/リトナビル(1,600/200mg 1日1回) 併用した場合と比較して、サキナビルの AUC、Cmax に影響がなかったとの報告がある。 サキナビル/リトナビル/エファビレンツ (1,200/100/600mg 1日1回) を併用した場合又はサキナビルメシル酸塩/リトナビル (1,000/100mg 1日2回) とエファビレンツ (600mg 1日1回) を併用した場合に、サキナビル、エファビレンツの血中濃度に影響がなかったとの報告がある。	左記の薬剤は、チトクローム P450(CYP3A4) を誘導する。
ネビラピン	サキナビルメシル酸塩 (600mg 1日3回) とネビラピン (200mg 1日2回) を併用した場合に、サキナビルの AUC が 24%減少したとの報告がある。	左記の薬剤は、チトクローム P450(CYP3A4) を誘導する。
インジナビル	サキナビルメシル酸塩とインジナビルを併用した場合に、サキナビルの AUC が増加したとの報告がある。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。
ネルフィナビル	サキナビルとネルフィナビルを併用した場合に、サキナビル及びネルフィナビルの AUC が増加したとの報告がある。 併用により下痢が増加したとの報告がある。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。
アタザナビル	サキナビルメシル酸塩/リトナビル/アタザナビル (1,600/100/300mg 1日1回) を併用した場合に、サキナビルメシル酸塩/リトナビル (1,600/100mg 1日1回) を投与した場合と比較して、サキナビルの AUC、Cmax がそれぞれ 60%、42%、リトナビルの AUC、Cmax がそれぞれ 41%、34%増加したが、アタザナビルの AUC、Cmax には影響をあたえなかったとの報告がある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスアンプレナビル	サキナビル（800mg 1日3回）とアンプレナビル（750又は800mg 1日3回）を併用した場合に、サキナビルのAUCが19%、アンプレナビルのAUCが32%減少したとの報告がある。 サキナビルメシル酸塩/リトナビル（1,000/100mg 1日2回）とホスアンプレナビル（700mg 1日2回）を併用した場合に、サキナビルのAUC、C _{max} がそれぞれ15%、9%減少したとの報告がある。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。
ロピナビル・リトナビル配合剤	サキナビル（1,200mg 1日2回）とロピナビル/リトナビル（400/100mg 1日2回）を併用した場合に、サキナビル単独投与の場合と比較して、サキナビルのAUC、C _{max} が増加したとの報告がある。 一方、サキナビル/ロピナビル/リトナビル（1,000/400/100mg 1日2回）を併用した場合に、サキナビル/リトナビル（1,000/100mg 1日2回）を投与した場合と比較して、リトナビルのAUC、C _{max} は減少したが、サキナビル、ロピナビルのAUC、C _{max} に影響はなかったとの報告がある。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。
抗不整脈薬 リドカイン（全身投与） ジソピラミド	左記の薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。
抗凝固剤 ワルファリン	左記の薬剤の血中濃度が変化するおそれがある。併用する場合には、INR をモニタリングすることが望ましい。	チトクローム P450(CYP3A4、CYP2C9) に対する競合による。
抗てんかん薬 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。併用する場合には本剤の血中濃度の減少による本剤の効果の減少に注意すること。	左記の薬剤はチトクローム P450(CYP3A4)を誘導する。
三環系抗うつ薬 アミトリプチリン イミプラミン	左記の薬剤の血中濃度を増加させるおそれがある。併用する場合には、左記の薬剤の治療濃度をモニタリングすることが望ましい。	チトクローム P450(CYP2D6) に対する競合による。
クラリスロマイシン	本剤及びクラリスロマイシンのAUC、C _{max} が増加したとの報告がある。 腎機能障害のある患者は、クラリスロマイシンを減量すること。 30 C _{cr} 60mL/分：50% 減量 C _{cr} <30mL/分：75% 減量	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。
エリスロマイシン	HIV 感染患者において、サキナビル(1,200mg 1日3回)とエリスロマイシン(250mg 1日4回)を併用した場合に、サキナビルのAUCが99%、C _{max} が106%上昇したとの報告がある。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。
ストレプトグラミン系抗生物質 キヌプリスチン・ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	チトクローム P450(CYP3A4) に対する競合による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗真菌薬 ケトコナゾール ^{注1)} イトラコナゾール フルコナゾール ミコナゾール	本剤のAUCを増加させたとの報告がある。	チトクローム P450 (CYP3A4) に対する競合による。
リファブチン	左記の薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	チトクローム P450 (CYP3A4) に対する競合による。
ベンゾジアゼピン系 薬剤 アルプラゾラム クロラゼパム フルラゼパム ジアゼパム	左記の薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。併用する場合には、患者の状態（鎮静効果）に注意し、必要に応じて左記の薬剤の減量を考慮すること。	チトクローム P450 (CYP3A4) に対する競合による。
Ca 拮抗薬 フェロジピン ニフェジピン ニカルジピン ジルチアゼム ベラパミル アムロジピン ニソルジピン	左記の薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。併用する場合には、患者の状態を注意して観察すること。	チトクローム P450 (CYP3A4) に対する競合による。
デキサメタゾン	本剤の血中濃度を減少させるおそれがある。併用する場合には本剤の血中濃度の減少による本剤の効果の減少に注意すること。	左記の薬剤はチトクローム P450 (CYP3A4) を誘導する。
フルチカゾン ブデゾニド	低用量のリトナビルの使用により、経口吸入、経鼻投与された左記の薬剤の全身暴露症状（クッシング症候群等）が報告されている。	チトクローム P450 (CYP3A4) に対する競合による。
H ₂ 受容体拮抗薬 ラニチジン	サキナビルメシル酸塩（600mg）を食事とともにラニチジン（150mg 1日2回）と併用した場合に、食事のみの場合と比較して、サキナビルのAUCが67%、C _{max} が74%増加したとの報告がある。	機序不明
HMG-CoA 還元酵素阻 害薬 アトルバスタチン	左記の薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。併用時には、筋障害の症状（筋脱力感、筋痛、CK (CPK) の上昇等）に注意すること。	チトクローム P450 (CYP3A4) に対する競合による。
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス水和 物	左記の薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	チトクローム P450 (CYP3A4) に対する競合による。
経口避妊薬 エチニルエストラ ジオール	左記の薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。併用する場合には、別の避妊方法を考慮すること。	機序不明
PDE5 阻害薬 シルデナフィル タダラフィル	左記の薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。併用する場合には、左記薬剤の副作用（血圧低下、視覚障害等）の増加に注意すること。	チトクローム P450 (CYP3A4) に対する競合による。
プロトンポンプ阻害 剤 オメプラゾール 等	サキナビルメシル酸塩/リトナビル（1,000/100mg 1日2回）とオメプラゾール（40mg 1日1回）を併用した場合に、サキナビルメシル酸塩/リトナビルのみの場合と比較して、サキナビルのAUC、C _{max} がそれぞれ82%、75%増加したとの報告がある。併用する場合には、サキナビルの副作用発現に注意すること。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツジュース	サキナビルメシル酸塩(600mg)を1倍又は2倍濃縮のグレープフルーツジュースで単回投与した場合に、サキナビルのAUCがそれぞれ50%、100%増加したとの報告がある。	チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。
ニンニク成分含有製品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時は、ニンニク成分含有製品を摂取しないよう注意すること。サキナビル(1,200mg 1日3回)とニンニクカプセル(ニンニク約8gに相当する)を併用した場合に、サキナビルのAUCが51%、8時間後の平均トラフ値が49%、Cmaxが54%減少したとの報告がある。	明確な機序は不明であるが、ニンニク成分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。
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。
CYP3A4の基質となる薬剤 キニーネ フェンタニル ミルタザピン テムシロリムス 等	左記の薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。
P-糖蛋白の基質となる薬剤 アジスロマイシン ジゴキシン ダビガトラン 等	左記の薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	P-糖蛋白機能の阻害による。

注1) 国内では外用剤のみ

8. 副作用

(1)副作用の概要

カプセル剤の承認取得時に実施されていた臨床試験40例において、副作用は18例(45.0%)に認められた。主な副作用は、LDH増加5件(12.5%)、ALT(GPT)増加4件(10.0%)、AST(GOT)増加3件(7.5%)、貧血3件(7.5%)であった。

製造販売後の調査277例において、副作用は133例(48.0%)に認められた。主な副作用は、肝機能異常・肝障害32件(11.6%)、高トリグリセリド血症26件(9.4%)、高脂血症24件(8.7%)、下痢18件(6.5%)、悪心16件(5.8%)であった。(再審査終了時)

<参考：インビラーゼカプセルにおいて報告された国外の副作用>

国外における臨床第Ⅲ相試験(MaxCmin1試験)において、サキナビル/リトナビル(1,000mg/100mg)と少なくとも2剤の核酸系逆転写酵素阻害剤/非核酸系逆転写酵素阻害剤の併用群148例中104例(70.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢30件(20.3%)、悪心26件(17.6%)、疲労15件(10.1%)、嘔吐14件(9.5%)、腹痛11件(7.4%)、鼓腸11件(7.4%)等であった。

1) 重大な副作用と初期症状

次のような副作用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) 自殺企図、錯乱（以上頻度不明 ^{a)} ）:	自殺企図、錯乱などがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
2) 痙攣、協調運動障害（以上頻度不明 ^{a)} ）:	痙攣、協調運動障害があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
3) 膵炎（0.3%）、腸管閉塞、腹水（以上頻度不明 ^{a)} ）:	死亡にいたる膵炎や腸管閉塞、腹水などがあらわれることがあるので、定期的なアミラーゼ検査を行うなど、観察を十分に行うこと。
4) 重度の肝機能障害（頻度不明 ^{a)} ）、肝炎（0.3%）、黄疸、門脈圧亢進（以上頻度不明 ^{a)} ）:	重度の肝機能障害、肝炎、黄疸、門脈圧亢進があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。
5) 高血糖（1.9%）、糖尿病（1.3%）:	糖尿病、高血糖があらわれ、その中には重篤な症例やケトアシドーシスを伴っていた症例の報告がある。このような症状があらわれた場合には、インスリンや血糖降下剤の投与等適切な処置を行うこと。
6) 汎血球減少症（0.3%）、溶血性貧血（頻度不明 ^{a)} ）、白血球減少症（1.3%）、好中球減少症（0.3%）、血小板減少症（2.2%）:	汎血球減少症、溶血性貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
7) 出血（頻度不明 ^{a)} ）:	死亡にいたる頭蓋内出血や、出血性関節症、筋肉内出血、胃腸出血、硝子体出血、腹膜出血、耳下腺出血等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
8) 血栓性静脈炎、末梢血管収縮（以上頻度不明 ^{a)} ）:	血栓性静脈炎、末梢血管収縮があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
9) 急性骨髄性白血病（頻度不明 ^{a)} ）:	急性骨髄性白血病があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
10) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明 ^{a)} ）:	皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
11) 腎結石症（頻度不明 ^{a)} ）:	腎結石症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
13) 無力症、多発性関節炎（以上頻度不明 ^{a)} ）:	無力症、多発性関節炎があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。

2) その他の副作用

次のような副作用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。			
	頻度不明 ^{a)}	1%以上 ^{b)}	1%未満 ^{c)}
精神・神経	錯感覚、傾眠、振戦、不安、うつ病、不眠症、性欲減退、精神病性障害、睡眠障害	味覚異常、感覚鈍麻、頭痛	浮動性めまい、意識消失、末梢性ニューロパシー、嗜眠
消化器	嚥下障害、おくび、鼓腸、胃炎、口内乾燥、口唇乾燥、粘膜潰瘍、血中アミラーゼ増加	下痢（感染性を含む）（5.7%）、悪心（5.7%）、嘔吐	腹痛、便秘、腹部不快感、消化不良、腹部膨満
血液	リンパ球数減少	貧血	リンパ節症、ヘモグロビン減少
皮膚	そう痒、ざ瘡、水疱性皮膚炎、紅斑、多汗症、蕁麻疹	発疹	皮膚乾燥、脱毛症

抵抗機構	インフルエンザ、乳頭腫、 HIV 消耗症候群		
肝臓	肝腫大	肝機能異常・肝障害 (10.1%)、ALT(GPT)増 加、AST(GOT)増 加、 γ -GTP 増加、 LDH 増加、ALP 増 加	高ビリルビン血症
内分泌 ・代謝	低比重リポ蛋白増加、血 中ブドウ糖減少、食欲亢 進、脱水	高脂血症(7.6%)、高ト リグリセリド血症 (8.2%)、高コレステロ ール血症、高尿酸血 症、食欲減退、リポジ ストロフィー（胸部、 体幹部の脂肪の増加、 末梢部の脂肪減少、野 牛肩、クッシング様顔 貌）	
呼吸器	気管支炎、副鼻腔炎、呼 吸困難		肺炎、咳嗽
循環器	失神、心雑音、低血圧		高血圧
筋・骨格	筋痙攣		CK(CPK)増加、背部 痛、関節痛、筋肉痛
感覚器	耳鳴、視力障害		
腎臓			血中クレアチニン増 加
その他	過敏症、疲労、胸痛	発熱、	浮腫、体重増加、け ん怠感

a) 国内での報告はないが、国外添付文書に記載のある副作用 b) 国内の臨床試験及び製
造販売後調査の結果を合わせて算出した結果、1%以上の発現頻度であった副作用 c)
国内の臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した結果、1%未満の発現
頻度であるが、国外添付文書に記載のある副作用

(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時 期	国内臨床試験 1996.9-1997.9	使用成績調査 1997.9-2007.4	合計
調査施設数	20	75	85
調査症例数	40	277	317
副作用の発現症例数	18	133	151
副作用の発現件数	45	342	389
副作用の発現症例率	45.00%	48.01%	47.63%

時 期	国内臨床試験 1996.9-1997.9	使用成績調査 1997.9-2007.4	合計
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数)		率 (%)
感染症および寄生虫症	-	6 (2.17)	6 (1.89)
B型肝炎	-	1 (0.36)	1 (0.32)
C型肝炎	-	2 (0.72)	2 (0.63)
带状疱疹	-	1 (0.36)	1 (0.32)
敗血症	-	1 (0.36)	1 (0.32)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	-	1 (0.36)	1 (0.32)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	-	1 (0.36)	1 (0.32)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	-	1 (0.36)	1 (0.32)
血液およびリンパ系障害	4 (10.00)	20 (7.22)	24 (7.57)
貧血	3 (7.50)	8 (2.89)	11 (3.47)
好酸球増加症	-	1 (0.36)	1 (0.32)
顆粒球減少症	-	1 (0.36)	1 (0.32)
白血球減少症	-	1 (0.36)	1 (0.32)
リンパ節症	1 (2.50)	1 (0.36)	2 (0.63)
好中球減少症	-	1 (0.36)	1 (0.32)
汎血球減少症	-	1 (0.36)	1 (0.32)
血小板減少症	-	2 (0.72)	2 (0.63)
出血性素因	-	7 (2.53)	7 (2.21)
免疫系障害	-	1 (0.36)	1 (0.32)
免疫再構築症候群	-	1 (0.36)	1 (0.32)
代謝および栄養障害	-	45 (16.25)	45 (14.20)
糖尿病	-	4 (1.44)	4 (1.26)
高コレステロール血症	-	2 (0.72)	2 (0.63)
高血糖	-	3 (1.08)	3 (0.95)
高カリウム血症	-	1 (0.36)	1 (0.32)
高乳酸血症	-	2 (0.72)	2 (0.63)
高トリグリセリド血症	-	7 (2.53)	7 (2.21)
高尿酸血症	-	7 (2.53)	7 (2.21)
乳酸アシドーシス	-	6 (2.17)	6 (1.89)
体脂肪異常	-	1 (0.36)	1 (0.32)
食欲減退	-	4 (1.44)	4 (1.26)
高脂血症	-	24 (8.66)	24 (7.57)
神経系障害	-	20 (7.22)	20 (6.31)
脳梗塞	-	1 (0.36)	1 (0.32)
意識レベルの低下	-	1 (0.36)	1 (0.32)
浮動性めまい	-	3 (1.08)	3 (0.95)
味覚異常	-	5 (1.81)	5 (1.58)
頭痛	-	4 (1.44)	4 (1.26)
感覚鈍麻	-	5 (1.81)	5 (1.58)
末梢性ニューロパシー	-	1 (0.36)	1 (0.32)
ヘルペス後神経痛	-	1 (0.36)	1 (0.32)
三叉神経痛	-	1 (0.36)	1 (0.32)
眼障害	-	3 (1.08)	3 (0.95)
複視	-	1 (0.36)	1 (0.32)
硝子体出血	-	1 (0.36)	1 (0.32)
眼球乾燥	-	1 (0.36)	1 (0.32)

時 期	国内臨床試験 1996.9-1997.9	使用成績調査 1997.9-2007.4	合計
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数)	率 (%)	
心臓障害	-	2 (0.72)	2 (0.63)
徐脈	-	1 (0.36)	1 (0.32)
洞停止	-	1 (0.36)	1 (0.32)
血管障害	-	2 (0.72)	2 (0.63)
高血圧	-	1 (0.36)	1 (0.32)
出血	-	1 (0.36)	1 (0.32)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.50)	1 (0.36)	2 (0.63)
咳嗽	1 (2.50)	-	1 (0.32)
鼻出血	-	1 (0.36)	1 (0.32)
湿性咳嗽	1 (2.50)	-	1 (0.32)
胃腸障害	3 (7.50)	46 (16.61)	49 (15.46)
腹部膨満	-	1 (0.36)	1 (0.32)
腹痛	-	1 (0.36)	1 (0.32)
上腹部痛	-	1 (0.36)	1 (0.32)
便秘	-	1 (0.36)	1 (0.32)
下痢	-	18 (6.50)	18 (5.68)
消化不良	-	1 (0.36)	1 (0.32)
胃出血	-	1 (0.36)	1 (0.32)
胃腸出血	-	2 (0.72)	2 (0.63)
悪心	2 (5.00)	16 (5.78)	18 (5.68)
出血性膵炎	-	1 (0.36)	1 (0.32)
腹膜出血	-	1 (0.36)	1 (0.32)
胃不快感	-	3 (1.08)	3 (0.95)
口内炎	1 (2.50)	2 (0.72)	3 (0.95)
嘔吐	-	9 (3.25)	9 (2.84)
耳下腺出血	-	1 (0.36)	1 (0.32)
肝胆道系障害	-	32 (11.55)	32 (10.09)
胆管炎	-	1 (0.36)	1 (0.32)
肝不全	-	1 (0.36)	1 (0.32)
肝機能異常	-	20 (7.22)	20 (6.31)
肝炎	-	1 (0.36)	1 (0.32)
肝細胞障害	-	8 (2.89)	8 (2.52)
胆汁うっ滞性黄疸	-	1 (0.36)	1 (0.32)
肝障害	-	2 (0.72)	2 (0.63)
皮膚および皮下組織障害	3 (7.50)	12 (4.33)	15 (4.73)
脱毛症	-	1 (0.36)	1 (0.32)
薬疹	-	1 (0.36)	1 (0.32)
皮膚乾燥	-	1 (0.36)	1 (0.32)
湿疹	1 (2.50)	-	1 (0.32)
発疹	1 (2.50)	4 (1.44)	5 (1.58)
丘疹	-	1 (0.36)	1 (0.32)
脂漏性皮膚炎	1 (2.50)	-	1 (0.32)
後天性リポジストロフィー	-	3 (1.08)	3 (0.95)
顔のやせ	-	1 (0.36)	1 (0.32)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.50)	10 (3.61)	11 (3.47)
関節痛	-	2 (0.72)	2 (0.63)
背部痛	-	1 (0.36)	1 (0.32)
出血性関節症	-	4 (1.44)	4 (1.26)
筋肉内出血	-	3 (1.08)	3 (0.95)
筋力低下	-	1 (0.36)	1 (0.32)
筋骨格痛	-	1 (0.36)	1 (0.32)
筋痛	1 (2.50)	1 (0.36)	2 (0.63)
骨壊死	-	1 (0.36)	1 (0.32)
骨粗鬆症	-	1 (0.36)	1 (0.32)
四肢痛	-	1 (0.36)	1 (0.32)
腎および尿路障害	-	3 (1.08)	3 (0.95)
尿路結石	-	1 (0.36)	1 (0.32)
急性腎不全	-	1 (0.36)	1 (0.32)

時 期	国内臨床試験 1996.9-1997.9	使用成績調査 1997.9-2007.4	合計
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数)		率 (%)
腎機能障害	-	1 (0.36)	1 (0.32)
全身障害および投与局所様態	2 (5.00)	9 (3.25)	11 (3.47)
冷感	-	1 (0.36)	1 (0.32)
熱感	-	1 (0.36)	1 (0.32)
倦怠感	-	3 (1.08)	3 (0.95)
末梢性浮腫	-	2 (0.72)	2 (0.63)
発熱	2 (5.00)	2 (0.72)	4 (1.26)
臨床検査	11 (27.50)	44 (15.88)	55 (17.35)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (10.00)	6 (2.17)	10 (3.15)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.50)	7 (2.53)	10 (3.15)
2ミクログロブリン増加	2 (5.00)	-	2 (0.63)
血中アミラーゼ減少	1 (2.50)	1 (0.36)	2 (0.63)
血中アミラーゼ増加	1 (2.50)	1 (0.36)	2 (0.63)
血中ビリルビン増加	-	1 (0.36)	1 (0.32)
血中コレステロール増加	-	8 (2.89)	8 (2.52)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1 (0.36)	1 (0.32)
血中クレアチニン増加	-	1 (0.36)	1 (0.32)
血中ブドウ糖増加	2 (5.00)	1 (0.36)	3 (0.95)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (12.50)	4 (1.44)	9 (2.84)
血中トリグリセリド増加	-	19 (6.86)	19 (5.99)
血中尿素増加	1 (2.50)	-	1 (0.32)
血中尿酸増加	2 (5.00)	3 (1.08)	5 (1.58)
クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (2.50)	-	1 (0.32)
白血球百分率数異常	1 (2.50)	-	1 (0.32)
好酸球数増加	2 (5.00)	-	2 (0.63)
-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	9 (3.25)	9 (2.84)
ヘモグロビン減少	1 (2.50)	-	1 (0.32)
肝機能検査異常	-	2 (0.72)	2 (0.63)
平均赤血球容積増加	2 (5.00)	-	2 (0.63)
血小板数減少	-	5 (1.81)	5 (1.58)
赤血球数減少	1 (2.50)	-	1 (0.32)
体重減少	-	1 (0.36)	1 (0.32)
体重増加	-	1 (0.36)	1 (0.32)
白血球数減少	-	3 (1.08)	3 (0.95)
尿中白血球陽性	-	1 (0.36)	1 (0.32)
血小板数増加	1 (2.50)	-	1 (0.32)
トランスアミナーゼ上昇	-	1 (0.36)	1 (0.32)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	5 (1.81)	5 (1.58)
尿沈渣異常	-	1 (0.36)	1 (0.32)
尿検査異常	-	2 (0.72)	2 (0.63)
傷害、中毒および処置合併症	-	2 (0.72)	2 (0.63)
硬膜下血腫	-	2 (0.72)	2 (0.63)

MedDRA/J Ver.10.0

< 参考：国外臨床第 相試験 (MaxCmin1 試験) >

調査症例数	148
副作用の発現症例数	104
副作用の発現件数	292
副作用の発現症例率	70.27%

副作用の種類	副作用発現症例数又は件数(%)
感染症および寄生虫症	5 (3.38)
毛包炎	1 (0.68)
胃腸炎	1 (0.68)
口腔カンジダ症	1 (0.68)
肛門周囲膿瘍	1 (0.68)
咽頭炎	1 (0.68)

副作用の種類	副作用発現症例数又は件数(%)
麦粒腫	1 (0.68)
血液およびリンパ系障害	6 (4.05)
貧血	5 (3.38)
好中球減少症	1 (0.68)
免疫系障害	2 (1.35)
過敏症	2 (1.35)
代謝および栄養障害	10 (6.76)
食欲不振	2 (1.35)
食欲亢進	2 (1.35)
糖尿病	2 (1.35)
食欲減退	1 (0.68)
高血糖	1 (0.68)
高トリグリセリド血症	1 (0.68)
低ナトリウム血症	1 (0.68)
脂肪腫症	1 (0.68)
精神障害	3 (2.03)
易刺激性	1 (0.68)
リビドー減退	1 (0.68)
悪夢	1 (0.68)
自殺企図	1 (0.68)
神経系障害	14 (9.46)
味覚異常	4 (2.70)
末梢性ニューロパシー	4 (2.70)
頭痛	3 (2.03)
浮動性めまい	2 (1.35)
錯感覚	1 (0.68)
眼障害	1 (0.68)
視覚異常	1 (0.68)
心臓障害	1 (0.68)
動悸	1 (0.68)
血管障害	3 (2.03)
高血圧	2 (1.35)
血管炎	1 (0.68)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.03)
呼吸困難	2 (1.35)
鼻潰瘍	1 (0.68)
咽喉頭疼痛	1 (0.68)
胃腸障害	69 (46.62)
下痢	30 (20.27)
悪心	26 (17.57)
嘔吐	14 (9.46)
腹痛	11 (7.43)
鼓腸	11 (7.43)
上腹部痛	5 (3.38)
便秘	4 (2.70)
腹部膨満	3 (2.03)
消化不良	3 (2.03)
軟便	3 (2.03)
口内乾燥	2 (1.35)
おくび	2 (1.35)
口唇乾燥	2 (1.35)
口腔内不快感	2 (1.35)
唾液欠乏	1 (0.68)
心窩部不快感	1 (0.68)
胃炎	1 (0.68)
痔核	1 (0.68)
口腔内潰瘍形成	1 (0.68)

副作用の種類	副作用発現症例数又は件数(%)
肝胆道系障害	4 (2.70)
高ビリルビン血症	4 (2.70)
皮膚および皮下組織障害	23 (15.54)
皮膚乾燥	6 (4.05)
そう痒症	6 (4.05)
発疹	6 (4.05)
湿疹	5 (3.38)
アトピー性皮膚炎	1 (0.68)
皮膚炎	1 (0.68)
脂肪萎縮症	1 (0.68)
紅色汗疹	1 (0.68)
皮膚変色	1 (0.68)
くも状母斑	1 (0.68)
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.38)
関節痛	2 (1.35)
筋痙縮	2 (1.35)
筋攣縮	1 (0.68)
腎および尿路障害	2 (1.35)
夜間頻尿	1 (0.68)
腎臓痛	1 (0.68)
頻尿	1 (0.68)
生殖系および乳房障害	1 (0.68)
乳房痛	1 (0.68)
乳房肥大	1 (0.68)
先天性、家族性および遺伝性障害	7 (4.73)
先天性リポジストロフィー	7 (4.73)
全身障害および投与局所様態	24 (16.22)
疲労	15 (10.14)
無力症	3 (2.03)
発熱	3 (2.03)
評価不能の反応	2 (1.35)
脂肪組織増加	1 (0.68)
インフルエンザ様疾患	1 (0.68)
臨床検査	23 (15.54)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (3.38)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.70)
血中アミラーゼ増加	4 (2.70)
アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.03)
体重減少	3 (2.03)
血中コレステロール増加	2 (1.35)
血中乳酸増加	2 (1.35)
血中トリグリセリド増加	2 (1.35)
血中クレアチニン増加	1 (0.68)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.68)
ヘモグロビン減少	1 (0.68)
低比重リボ蛋白増加	1 (0.68)
部分プロトロンビン時間	1 (0.68)
体重増加	1 (0.68)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.68)
上肢の骨折	1 (0.68)

(3)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

患者背景		症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現症例率 (%)	解析結果
安全性解析対象症例		277	133	48.01	² 検定
使用理由	HIV 感染症	277	133	48.01	-
性別	男	256	124	48.44	$p=0.623$
	女	21	9	42.86	
妊娠の有無	無	16	5	31.25	$p=0.055$
	有	5	4	80.00	
年齢	14 歳	2	0	0.00	$p=0.088$
	15 歳 64 歳	269	128	47.58	
	65 歳	6	5	83.33	
ルル [®] -歴有無	無	205	85	41.46	$p<0.001$
	有	61	42	68.85	
	不明	11	6	54.55	
合併症有無	無	62	24	38.71	$p=0.090$
	有	214	109	50.93	
	不明	1	0	0.00	
血友病有無	無	165	84	50.91	$p=0.270$
	有	111	49	44.14	
	A	82	42	51.22	$p=0.012$
	B	29	7	24.14	
	不明	1	0	0.00	
1 日平均投与量	< 1800mg	165	98	59.39	$p<0.001$
	1800mg	107	31	28.97	
	1800mg <	4	3	75.00	
	不明	1	1	100.00	

(使用成績調査より)

(4)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）】

1.本剤又はリトナビル製剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

高齢者へ投与する場合には、以下の理由から、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1)本剤は、主として肝臓で代謝されるが、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。
- (2)本剤は、血漿蛋白結合率が高いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。

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)授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[本剤の乳汁中への移行については不明である。]

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

特に定められていない

13. 過量投与

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催吐剤の投与又は胃洗浄等の適切な処置を行うこと。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の項参照

15. その他の注意

該当なし

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

マウス、ラット、ネコを使用し、一般症状及び行動並びに、中枢神経系、自律神経系、循環器系、消化器系、水及び電解質代謝等に及ぼす影響を *in vivo* で検討した。

マウス及びネコを用いた、静脈内投与及び連続経口投与における一般症状の観察では、マウスの連続経口投与において痛みに対する反応が一過性に低下した以外には、何ら影響は認められなかった。

中枢神経系に関しては、マウスの Leptazol 誘発痙攣において単回の経口投与で抗痙攣作用が認められたが、5 日間の連続経口投与及び静脈内投与、あるいは電撃誘発痙攣においては、そのような作用は認められなかった。痛覚及び自発運動量、体温に対しては本薬は影響しなかった。

自律神経系に関しては、自律神経刺激時のネコの循環・呼吸器系動態を観察したが、本薬の十二指腸内投与において、acetylcholine による自律神経刺激時に呼吸速度が軽度の有意な上昇を示した以外は影響が認められなかった。

ネコの循環・呼吸器系動態に関しては、十二指腸内投与において心電図 S-T 部分の短縮、及び呼吸数の軽度上昇、動脈血 pCO_2 の低下、分時換気量の増加が認められた以外には影響はなく、また静脈内投与においては全く影響は認められなかった。またネコの覚醒下での血圧・心拍数・呼吸数、及びマウスのウアバイン誘発不整脈に関しては、本薬は影響しなかった。

胃腸管輸送能に関しては、本薬は影響を及ぼさなかった。

尿量及び尿中排泄物に関しては、本薬は 5 日間の連続経口投与の最終日において尿中 Na^+ 排泄量がやや増加し、また静脈内投与において尿中 pH が有意に増加した以外には影響を及ぼさなかった。

その他の作用として、マウス及びラットを用いた免疫系に及ぼす影響及びヒト血小板凝集に対する影響を検討したが、本薬は何ら作用を及ぼさなかった。

以上のように、一般症状及び行動、並びに中枢神経系、自律神経系、循環・呼吸器系、消化器系、水及び電解質代謝等に関する一般薬理作用を検討した結果、本薬は一般薬理試験において、薬理学的に重要な作用を持たないと結論された。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

(LD₅₀ 値: mg/kg)

動物	経口	静脈内
マウス	雌雄 > 5,000	雌雄 > 20
ラット	雌雄 > 5,000	-
マーモセット	雌雄 > 1,680	-

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラットにおける 4 週間経口投与試験 (0、30、90、300mg/kg/日) では、極めて軽度の毒性作用が認められたのみで、薬物関連の死亡例あるいは一般症状に及ぼす影響は観察されなかった。4 週間試験において、軽度で回復性の貧血、トリグリセライドの増加、A/G 比の減少及び副腎重量の減少がみられた。

マーモセットにおける 4 週間経口投与試験 (0、3,000mg/kg/日) では、薬物関連の死亡例は認められなかった。投薬群 (3,000mg/kg/日) で投与初期にごく軽度の体重減少

が認められたのみであった。

2)慢性毒性

ラットにおける 6 カ月間の経口投与試験 (0、50、150、600mg/kg/日) では、極めて軽度の毒作用が認められたのみで、薬物関連の死亡例あるいは一般症状に及ぼす影響は観察されなかった。6 カ月間試験では 600mg/kg/日群で AST 及び ALT の軽微な増加がみられたが、肝臓に病理組織学的変化は認められなかった。また、投薬群で白血球数の軽度減少 (リンパ球、好中球減少に関連) がみられたが、使用したラットの系統及び週齢の白血球系細胞の背景正常範囲内の値であった。さらに、対照群の値が背景データより高かったことも起因する。これら軽微な白血球系変化は、試験中の動物の一般状態に変化を及ぼさず、むしろ雌雄の体重に増加傾向がみられた。また、骨髄の骨髄球系、赤血球系、リンパ球系細胞には投与に起因する変化は認められなかった。

マーモセットにおける 6 カ月間 (0、50、200、750/1,000*mg/kg/日) 及び 12 カ月間 (0、100、300、3,000mg/kg/日) 経口投与試験では、薬物関連の死亡例は認められなかった。6 カ月間試験では、高用量群 (750/1,000mg/kg/日) でのみ投与後の嘔吐と下痢、ごく軽度の体重増加抑制 (投与前半のみ) 及び軽度の ICDH (イソクエン酸デヒドロゲナーゼ) 増加が認められた。

12 カ月間試験では、高用量群 (3,000mg/kg/日) で嘔吐と下痢、投与初期 (4 週まで) の軽度な体重減少のほか、骨髄のリンパ球比の増加、ALP・AST・ALT・ICDH の軽微な増加がみられたが、病理組織学的に異常は認められなかった。これら毒性試験における高用量群の血漿曝露量 (AUC_{0-24h}) は、標準臨床用量 (30mg/kg/日) を投与したヒトの約 11~32 倍でラットよりも明らかに高い値を示したにもかかわらず毒性変化は軽微で、ラットで認められた白血球数軽度減少は認められなかった。

* 10 週目より 1,000mg/kg/日に増量

3)イヌにおける反復併用毒性試験

動物実験 (イヌ) におけるサキナビル (200 mg/kg/日) とリトナビル (5 及び 25 mg/kg/日) との 4 週間反復併用経口毒性試験において、サキナビルの AUC はリトナビル 5mg/kg/日との併用で約 10 倍、リトナビル 25 mg/kg/日との併用で約 15 倍に上昇した。これらの値はサキナビルメシル酸塩 1,000 mg (サキナビル換算) とリトナビル 100 mg を 1 日 2 回投与した患者での AUC の 3~5 倍であった。しかし、併用投与時における忍容性は良好であり、毒性の増強は認められなかった。

(3)生殖発生毒性試験

- 1)ラットにおける受胎能及び一般生殖能試験 (0、125、375、1,200mg/kg/日: 経口投与) では 1,200mg/kg/日まで受胎能及び次世代の一般生殖能に影響は認められなかった。
- 2)ラット及びウサギにおける器官形成期投与試験 (ラット: 0、200、600、1,600mg/kg/日、ウサギ: 0、100、300、1,000mg mg/kg/日、いずれも経口投与) では、各々 1,600、1,000mg/kg/日までの用量に胚・胎児毒性あるいは催奇形性は発現しなかった。
- 3)ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 (0、200、600、1,600mg/kg/日: 経口投与) では、1,600mg/kg/日までの用量を投与して、分娩に異常はなく、離乳までの新生児の生存率、成長発育にも影響は認められなかった。

(4)その他の特殊毒性

1)変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、チャイニーズハムスター肺細胞を用いた遺伝子突然変異試験、及びラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験を実施し、いずれの試験においても変異原性・遺伝子毒性は認められなかった。

2)抗原性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization Test 法) を実施した結果、皮膚感作性 (抗原性) は認められなかった。

3)併用毒性

マウスにおける AZT との併用投与試験（本薬：200mg/kg/日、AZT：1,000mg/kg/日、4 週間経口投与）においては、本薬は AZT に特徴的な血液毒性（貧血、好中球減少）に影響を及ぼさず、新規の毒性作用の発現も認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限

インビラーゼカプセル 200mg：3 年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

インビラーゼ錠 500mg：5 年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

2. 貯法・保存条件

インビラーゼカプセル 200mg：遮光、室温保存

インビラーゼ錠 500mg：室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

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

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

インビラーゼカプセル 200mg：100 カプセル（バラ）

インビラーゼ錠 500mg：120 錠（バラ）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、ラミブジン、サニルブジン、ジドブジン・ラミブジンの合剤、アバカビル硫酸塩、ネビラピン、エファビレンツ、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ホスアンプレナビル等

7. 国際誕生年月日

1995 年 12 月 6 日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

インビラーゼカプセル 200mg

承認年月日：2005 年 11 月 4 日 承認番号：21700AMX00131

（旧販売名「インビラーゼカプセル」として

承認年月日：1997 年 9 月 5 日 承認番号：09AMY0185）

インビラーゼ錠 500mg

承認年月日：2006 年 9 月 1 日 承認番号：21800AMX10847

9. 薬価基準収載年月日

インビラーゼカプセル 200mg

2006 年 6 月 9 日（旧販売名「インビラーゼカプセル」として 1997 年 9 月 12 日）

インビラーゼ錠 500mg

2006 年 9 月 4 日

10. 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

2006 年 9 月 1 日：効能・効果及び用法・用量の変更

	変更前	変更後
効能・効果	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 500/mm ³ 以下の症候性及び無症候性 HIV 感染症	HIV 感染症
用法・用量	通常、成人にはサキナビルとして 1 回 600mg を 1 日 3 回、食後 2 時間以内に経口投与する。	通常、成人には、サキナビルとして 1 回 1,000mg を 1 日 2 回、リトナビルとして 1 回 100mg を 1 日 2 回、同時に、食後 2 時間以内に経口投与する。 投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <用法・用量に関連する使用上の注意> リトナビル及び他の抗 HIV 薬との併用に際しては、併用薬剤の用法・用量、使用上の注意等を必ず確認すること。 </div>

11. 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

薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

12. 再審査期間

インビラーゼカプセル 200mg：1997 年 9 月 5 日～2007 年 9 月 4 日（終了）

インビラーゼ錠 500mg：2006 年 9 月 1 日～2007 年 9 月 4 日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード

インビラーゼカプセル 200mg：6250010M1037

インビラーゼ錠 500mg：6250010F1020

15. 保険給付上の注意

インビラーゼカプセル 200mg：

本剤剤の特殊性に鑑み、本剤剤を使用した患者に係る診療報酬明細書の審査、支払等に当たっては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること。

（平成 9 年 9 月 12 日厚生省保険発第 119 号）

インビラーゼ錠 500mg：

本剤剤の特殊性にかんがみ、本剤剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること。

（平成 18 年 9 月 4 日厚生労働省保医発第 0904001 号）

1998年4月からヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能の障害に係る身体障害認定基準が定められ HIV 感染者は身体障害者手帳がとれるようになった。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Roberts NA, et al.: Science 248: 358, 1990
- 2) Craig JC, et al., Antivir Chem Chemother 5(6): 380, 1994
- 3) Jacobsen H, et al.: Virology 206: 527, 1995
- 4) Race E, et al.: AIDS 12(12): 1465, 1998
- 5) Craig C, et al.: AIDS 12(13): 1611, 1998
- 6) Piketty C, et al.: AIDS 14(5): 626, 2000
- 7) Molla A, et al.: Nat Med 2(7): 760, 1996
- 8) Tisdale M, et al.: Clin Drug Invest 20(4): 267, 2000
- 9) Patick AK, et al.: Antimicrob Agents Chemother 42(10): 2637, 1998
- 10) Johnson VA, et al.: J Infect Dis 166: 1143, 1992
- 11) 米国添付文書
- 12) WHO Drug Information 10(3): 134, 1996
- 13) Andrea K, et al.: Lancet 358(9293): 1593, 2001
- 14) Hsu A, et al.: 11th International Conference on AIDS, Vancouver, July 7-12, 1996
[Abstract LBB 6041]
- 15) Mellors J, et al.: Presentation at 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic
Infections, Washington, January 22-26, 1997
- 16) Sahai J : AIDS 10(suppl1): S21-25, 1996

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

インビラーゼ（錠、カプセル）は、世界 91 カ国で承認されている。（2011 年 11 月現在）

XIII. 備考

「【禁忌】を含む使用上の注意」等、添付文書の改訂に十分ご注意ください。
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

