

**2013年1月改訂（第6版）
*2011年8月改訂

日本標準商品分類番号
87625

規制区分：劇 薬
処方せん医薬品^{注1}
貯 法：カプセル-遮光、
室温保存
錠-室温保存
** 使用期限：カプセル-3年
錠-5年
(外箱に表示の使用
期限内に使用する
こと)

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

	カプセル200mg	錠500mg
承認番号	21700AMX00131	21800AMX10847
薬価収載	2006年6月	2006年9月
販売開始	1997年9月	2006年9月
国際誕生	1995年12月	
* 再審査結果	2011年7月	



【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
- 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、ペプリジル、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）

【組成・性状】

インビラーゼ カプセル 200mg	成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	サキナビルメシル酸塩 228.7mg (サキナビルとして200mg)	
		添加物	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、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、酸化チタン、食用青色2号、ラウリル硫酸ナトリウム	
	色	キャップ	緑 色	
		ボディ	淡褐色	
	剤 形	硬カプセル(0号)		
	外 形			
平均重量	約505mg			
インビラーゼ 錠500mg	成分 (1錠中)	有効成分・含有量	サキナビルメシル酸塩 571.5mg (サキナビルとして500mg)	
		添加物	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、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、トリアセチン	
	色	うすい黄赤色～明るい灰黄赤色又はうすい赤みの黄色		
	剤 形	フィルムコート錠		
	外 形	平 面		
		側 面		
	長 径	約19.0mm		
	短 径	約8.9mm		
	厚 さ	約7.2mm		
平均重量	約820mg			

【効能・効果】

HIV感染症

【用法・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。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)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）

2.重要な基本的注意

- (1)本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 1)本剤はHIV感染症の根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。
- (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。
- (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。

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

(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ので、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）。

*(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（マイコプラズマ肺炎、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。

(6)リトナビル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。

3.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）。

(1)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
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) ベプリジル (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、急性変角中毒(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 (リポバス)	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 (カルブロック、レザルタス配合錠)	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(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
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。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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
ホスアンブレナビル	サキナビル(800mg 1日3回)とアンブレナビル(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%、アンブレナビルの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)とホスアンブレナビル(700mg 1日2回)を併用した場合に、サキナビルのAUC、Cmax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、Cmax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、Cmaxは減少したが、サキナビル、ロピナビルのAUC、Cmax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増加するおそれがある。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 フェントイン	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。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、Cmax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≤Ccr≤60mL/分： 50%減量 Ccr<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%、Cmax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。
抗真菌薬 ケトコナゾール ^{注2)} 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 ブデソニド	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。

注2) 国内では外用剤のみ

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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%、Cmax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、左記の薬剤の副作用(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、Cmax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
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。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。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort,セント・ジヨーンズ・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。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。

* 4.副作用

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Ⅳ相試験(MaxCmin 1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

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。
- 12) 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、血中アマミラーゼ増加	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	掻痒、瘡瘡、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、倦怠感

- 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

5. 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。

6. 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。]

7. 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。]

8. 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。

【薬物動態】

<日本人における成績>

血漿中濃度

HIV感染患者 (n=6) に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表 1のとおりであった。

表 1. 日本人の HIV感染患者におけるサキナビルメシル酸塩 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 ₀₋₈ (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	2035.7

*本剤の承認された用法・用量はサキナビル 1,000mg/リトナビル 100mg を 1日 2回投与である。

<外国人における成績 (参考)>¹⁾

1. 血漿中濃度

HIV感染患者にサキナビルメシル酸塩又はサキナビル単独で 1日 3回投与時又はそれぞれの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を表 2に示した。

サキナビルは P-糖蛋白 (MDR1) の基質となることが知られている。

表 2. HIV感染患者におけるサキナビルメシル酸塩又はサキナビル単独又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)	Cmin (ng/mL)
サキナビルメシル酸塩 600mg 1日 3回投与 (算術平均値)	10	866 ^b	79
サキナビル 1,200mg 1日 3回投与 (算術平均値)	31	21747	216
サキナビルメシル酸塩 1,000mg + リトナビル 100mg 1日 2回投与 (幾何平均値)	24	29214	371
サキナビル 1,000mg + リトナビル 100mg 1日 2回投与 (幾何平均値)	24	38170	433

サキナビルメシル酸塩の投与量はサキナビル換算量 b: AUC₀₋₈
 *本剤の承認された用法・用量はサキナビル 1,000mg/リトナビル 100mg を 1日 2回投与である。

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回投与後の絶食および高脂肪食 (脂肪 46 g、1,091 kcal) 時のAUC₀₋₁₂はそれぞれ10,320ng・h/mLおよび34,926ng・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	20640	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	69852	1179

3.成人における体内分布

サキナビルとして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%) であり、サキナビルが組織へ移行することが示唆されている。濃度範囲15~700ng/mLにおけるサキナビルの血漿蛋白結合率は、ほぼ98%であった。サキナビルとして1回600mgを1日3回投与した患者2名において、脳脊髄液中濃度は対応する血漿中濃度と比較し無視できる程度であった。

(参考) 動物実験の結果

動物実験 (ラット) における¹⁴C-サキナビル単回静脈内投与後 (2.25 mg/kg) の全身オートラジオグラフィにおいて、21日目においても放射能の眼ぶどう膜への残留が認められた。マーモセットにおける12ヵ月間反復経口投与試験 (3,000mg/kg/日)、イヌにおける4週間の反復経口投与試験 (700mg/kg/日) において、眼底検査、病理組織学的検査、一般症状、神経学的検査で、メラニン変性による毒性の発現は認められていない。

4.成人における代謝及び排泄

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化モノー及びジ-水酸化体へ代謝される。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10.5mg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。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。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。

5.肝又は腎機能障害患者

肝又は腎機能障害 (特に重度の) 患者におけるサキナビルの薬物動態は検討されていない。なお、サキナビルの尿中排泄率は1%である。

6.性・人種・年齢

インビラーゼ500mg錠と200mgカプセルのリトナビル100mg併用下における同性試験においてサキナビルのAUC及びCmaxについて性差が認められた。男性と比較して女性においてAUC及びCmaxがそれぞれ56%及び26%の高値を示した。しかし、サキナビル1,000mgにリトナビル100mgを併用した場合に、性別による安全性および有効性の差異は見られなかった。

なお、サキナビルの薬物動態の人種間差については明らかとはなっていない。また、小児及び65歳以上の高齢者における薬物動態については検討されていない。

7.薬物相互作用²⁻⁵⁾

サキナビルは肝臓における代謝の90%がCYP3A4により代謝される。更にP-糖蛋白 (MDR1) の基質となることが知られている。したがって、これらに影響を及ぼす薬物は、サキナビルの体内動態に影響を及ぼす可能性がある。また、併用されるリトナビルはCYP3A4を阻害することから、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。

HIV感染患者 (n=32) において、インビラーゼ1,000mgとリトナビル100mgを1日2回投与時にエファビレンツを併用したときのサキナビル及びエファビレンツの濃度には臨床的に有意な変化は見られなかった。

HIV感染患者 (n=20) にサキナビル1,600mgとリトナビル200mgを1日1回投与時にリファンピシン併用によりサキナビルのAUCは50%低下した。

なおその他、報告されているサキナビルと併用薬との相互作用を表3、表4に示した。

表3. 併用薬がサキナビルの血中濃度 (AUC、Cmax) に及ぼす影響

併用薬	サキナビル投与量	N	サキナビルの薬物動態 (% Change)	
			AUC (95%CI)	Cmax (95%CI)
クラリスロマイシン 500mg 1日2回7日間	1,200mg 1日3回 7日間	12V	↑177% (108-269%)	↑187% (105-300%)
エファビレンツ 600mg	1,200mg 1日3回	13V	↓62%	↓50%
インジナビル 800mg 1日3回2日間	1,200mg単回投与 1日3回2日間	6V	↑364% (190-644%)	↑299% (138-568%)
ケトコナゾール 400mg 1日1回	1,200mg 1日3回	12V	↑190%	↑171%
ネルフィナビル 750mg 4日間	1,200mg単回投与	14P	↑392% (271-553%)	↑179% (105-280%)
リファブチン 300mg 1日1回	1,200mg 1日3回	14P	↓47%	↓39%
リファンピシン 600mg 1日1回	1,200mg 1日3回 14日間	14V	↓70%	↓65%
リトナビル 100mg 1日2回	1,000mg 1日2回 (対照群: サキナビル1,200mg 1日3回 n=33)	24P	↑176%	↑153%
リトナビル 400mg 1日2回14日間	400mg 1日2回 14日間 (対照群: サキナビル1,200mg 1日3回 n=33)	8V	↑121% (7-359%)	↑64%
ロビナビル/リトナビル 400/100mg 1日2回15日間	800mg 1日2回 10日間 (対照群: サキナビル1,200mg 1日3回5日間)	14V	↑9.62倍 (8.05, 1.49) [§]	↑6.34倍 (5.32, 7.55) [§]
400/100mg 1日2回20日間	1,200mg 1日2回 10日間 (対照群: サキナビル1,200mg 1日3回 n=33)	10V	↑9.91倍 (8.28, 11.86) [§]	↑6.44倍 (5.59, 7.41) [§]
以下はサキナビルメシル酸塩の結果				
リファブチン 150mg 3日間又は 300mg 7日間	400mg 1日2回 400mgリトナビル 1日2回併用	24P	↑19%	↑39%
リトナビル 400mg 1日2回 (定常状態時)	400mg 1日2回 (定常状態時) (対照群: サキナビルメシル酸塩600mg 1日3回 n=114)	7P	↑1,587% (808-3,034%)	↑1,277% (577-2,702%)
リトナビル 100mg 1日2回	1,000mg 1日2回 (対照群: サキナビルメシル酸塩600mg 1日3回 n=114)	24P	↑1,124%	↑1,325%

§: 90%信頼区間

V: 健康成人を対象とした試験

P: HIV感染患者を対象とした試験

表4. サキナビルが併用薬の血中濃度(AUC、Cmax)に及ぼす影響

併用薬	サキナビル又はリトナビル併用サキナビル投与量	N	併用薬の薬物動態 (% Change)	
			AUC (95%CI)	Cmax (95%CI)
クラリスロマイシン 500mg 1日2回7日間	1,200mg 1日3回 7日間	12V	クラリスロマイシン ↑45% (17-81%) 14-OHクラリスロマイシン ↓24% (5-40%)	クラリスロマイシン ↑39% (10-76%) 14-OHクラリスロマイシン ↓34% (14-50%)
ミダゾラム 7.5mg 経口単回投与	1,200mg 1日3回 5日間	6V	↑514%	↑235%
ケトコナゾール 400mg 1日1回投与	1,200mg 1日3回	12V	↔	↔
エンフュービルイド® 90mg 1日2回皮下投与 7日間	1,000/100mg 1日2回	12P	↔	↔
ネルフィナビル 750mg 単回投与	1,200mg 1日3回 4日間	14P	↑18% (5-33%)	↔
リファブチン 300mg 1日1回投与	1,200mg 1日3回	14P	↑44%	↑45%
リトナビル 400mg 1日2回14日間	400mg 1日2回 14日間	8V	↔	↔
シルデナフィル 100mg 単回投与	1,200mg 1日3回 8日間	27V	↑210% (150-300%)	↑140% (80-230%)
エファビレンツ 600mg	1,200mg 1日3回	13V	↓12%	↓13%
ジゴキシン 0.5mg 単回投与	1,000/100mg 1日2回 16日間	16V	↑49% (32-69%)*	↑27% (5-54%)*
リファブチン 150mg 1日4回投与	1,000/100mg 1日2回	11V	↑60% ^{3,4} (43-79%)* ↔ ⁵ (-10 to 13%)*	↑111% ^{3,4} (75-153%)* ↑68% ⁵ (38-105%)*

V：健康成人を対象とした試験
P：HIV感染患者を対象とした試験
#：国内未発売
Φ：90%信頼区間
∅：活性物質(リファブチン+25-O-desacetyl体)のAUC_{0-∞}及びCmaxによる比較
∅：リファブチン1日1回150mg投与との比較
§：リファブチンのAUC_{0-∞}及びCmaxによる比較

(参考) 動物実験の結果

1. 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(200mg/kg/日)とリトナビル(5及び25mg/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25mg/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1,000mg(サキナビル換算)とリトナビル100mg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。

2. トキシコキネティックス試験

マウス、ラット、マーモセット及びイヌを用いた毒性試験で、それぞれ臨床用量(1,000mg 1日2回=2,000mg/日; 33.3mg/kg/日)の約150倍、75倍、90倍及び21倍の用量まで反復経口投与がなされた。その際の各動物種におけるAUCは、サキナビルメシル酸塩1,000mg(サキナビル換算)とリトナビル100mgを1日2回投与した患者でのAUCの約0.5~6倍と算出されたが、いずれの動物種においてもほとんど毒性兆候は認められなかった。1例のイヌにおいて併用患者の22倍に相当するAUCが認められ、この場合には病理所見を伴う軽度の肝毒性が観察された。

8. 心電図に対する影響

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1,500/100mgを1日2回投与時のQTc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500msec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1,000/100mg、1,500/100mg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34msec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Cmax(平均値)は、HIV患者集団における定常状態のCmaxの約3~4倍であった。

インビラーゼ/リトナビル1,000/100mgまたは1,500/100mg 1日2回3日間投与後及びモキシフロキサシン投与後におけるddQTcS(msec)¹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1,000/100mg 1日2回	12時間	18.86	1.91	22.01
インビラーゼ/リトナビル1,500/100mg 1日2回	20時間	30.22	1.91	33.36
モキシフロキサシン ¹	4時間	12.18	1.93	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400mgを投与

【臨床成績】

<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(MaxCmin 1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⁴400copies/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。

【薬効薬理】

1. 作用機序⁶⁾

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. 抗ウイルス作用⁷⁾

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。更にHIV-1_{GB8}株を感染させたヒト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。

3. 薬剤耐性⁸⁻¹¹⁾

*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)。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(サルシタビン)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/Ⅱ相試験(16~74週間投与)では36%(31/85例)、また、臨床第Ⅲ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。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)。

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(IC₅₀値の上昇は10倍以上であった)の25%でHIV-RNA量が50copies/mL以下となった。

4. 交差耐性^{10,12-15)}

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。

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。

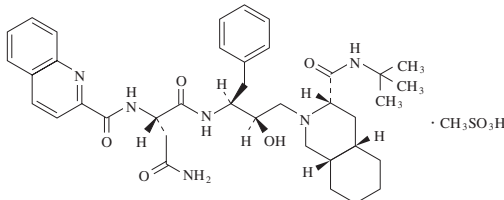
核酸系逆転写酵素阻害剤との交差耐性に関しては、AZT耐性HIV分離株がサキナビルに感受性をもつことが*in vitro*で示されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: サキナビルメシル酸塩 (Saquinavir Mesilate) (JAN)

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

構造式:



分子式: C₃₈H₅₀N₆O₅ · CH₃SO₃H

分子量: 766.95

性状: 白色の粉末

旋光度: [α]_D²⁰: -66.8° ~ -69.6° (水分を補正したものを0.25g、メタノール、50mL)

【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)

【主要文献】

- 1) 米国添付文書
- 2) Lee CGL, et al. : Biochemistry 37 (11) : 3594, 1998
- 3) Wachter VJ, et al. : J Pharm Sci 87 (11) : 1322, 1998
- 4) Kim AE, et al. : J Pharmacol Exp Ther 286 (3) : 1439, 1998
- 5) Picketty C, et al. : AIDS 13 (11) : F71, 1999
- 6) Roberts NA, et al. : Science 248 : 358, 1990
- 7) Craig JC, et al. : Antivir Chem Chemother 5 (6) : 380, 1994
- 8) Jacobsen H, et al. : Virology 206 : 527, 1995
- 9) Race E, et al. : AIDS 12 (12) : 1465, 1998
- 10) Craig C, et al. : AIDS 12 (13) : 1611, 1998
- 11) Picketty C, et al. : AIDS 14 (5) : 626, 2000
- 12) Molla A, et al. : Nat Med 2 (7) : 760, 1996
- 13) Tisdale M, et al. : Clin Drug Invest 20 (4) : 267, 2000
- 14) Patick AK, et al. : Antimicrob Agents Chemother 42 (10) : 2637, 1998
- 15) Johnson VA, et al. : J Infect Dis 166 : 1143, 1992

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話 : 0120-189706
Fax : 0120-189705
http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

84010690/84010692