

承認番号	21800AMX10882000
薬価収載	2007年6月
販売開始	1997年4月
再審査結果	2009年6月

HIV プロテアーゼ阻害剤

劇薬  
 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋  
 により使用すること

# クリキシバン® カプセル 200mg

貯法：気密容器、室温保存（本剤は吸湿性  
 があるため、専用の容器にて保存し、  
 常時乾燥剤を入れておくこと。）

使用期間：3年  
 使用期限：外箱に表示

CRIXIVAN® Capsules 200mg  
 インジナビル硫酸塩エタノール付加物カプセル



※※【**禁忌**（次の患者には投与しないこと）】

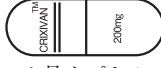
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
 (2) アミノダロン塩酸塩、トリアゾラム、ミダゾラム、アルプ  
 ラゾラム、ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエ  
 ルゴタミンメシル酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸  
 塩及びエルゴメトリンマレイン酸塩を投与中の患者〔「相互  
 作用」の項参照〕  
 (3) リファンピシンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕  
 (4) エレトリプタン臭化水素酸塩、アゼルニジピン、プロナンセ  
 リン及びスボレキサントを投与中の患者〔「相互作用」の項  
 参照〕  
 (5) シルデナフィル（レバチオ）及びタダラフィル（アドシル  
 カ）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕  
 (6) アタザナビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕  
 (7) バルデナフィルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕  
 (8) リバーロキサパンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕  
 (9) リオシグアトを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕  
 (10) アスナプレビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕  
 (11) パニプレビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

(2) ジダノシン（カプセル剤を除く）と併用する場合には、  
 2時間以上の間隔をあけて空腹時（食事の1時間以上前  
 又は食後2時間以降）に投与すること。〔「相互作用」の  
 項参照〕

【**使用上の注意**】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - 肝硬変による肝機能不全患者〔代謝能の低下により、高い血  
 中濃度が持続するおそれがある。軽症から中等症（Child-Pugh  
 診断）の肝機能不全患者には減量（1回600mgを1日3回）  
 を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕〕
  - 腎機能異常のある患者〔使用経験が少なく、安全性が確立さ  
 れていない。健康人で20%程度の尿中排泄が認められてい  
 ることから、排泄能の低下により、高い血中濃度が持続するお  
 それがある。〕
  - 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、関節内出血をはじめとする出血事象の増加が血友病患者  
 で報告されている。〕
- 重要な基本的注意
  - 本剤の投与によって腎結石症の徴候及び症状があらわれるこ  
 とがある。血尿（顕微鏡的血尿を含む）あるいは側腹部痛が  
 認められた場合には、一時的（2～3日）な休業又は投薬の  
 中止等の処置を考慮すること。休業後は600mg 1日3回に減  
 量して投与を再開する。腎結石症の発現を抑えるため、本剤  
 を投与したすべての患者に対して、十分な水分補給を指導す  
 ること。〔【用法・用量】の項参照〕
  - 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  
 能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化につい  
 ては、すべて担当医に報告すること。  
 2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明  
 である。  
 3) 本剤が性的接触又は血液汚染による他の人への感染の危険  
 性を低下させるかどうかは証明されていない。  
 4) 高カロリー、高脂肪、高タンパク食摂取後に本剤を投与す  
 ると、吸収が約80%減少するので、空腹時（食事の1時間  
 以上前又は食後2時間以降）に水又は脱脂乳、ジュース、  
 コーヒー、茶とともに投与すること。なお、軽食（例えば、  
 バターなしのトースト、ジュース、脱脂乳と砂糖入りコー  
 ヒー、又は脱脂乳と砂糖入りコーンフレークのような低脂  
 肪食）を服用の前後に摂取してもよい。  
 5) 腎結石症の発現を防止する目的で、治療中は通常の生活で  
 摂取する水分に加え、さらに24時間に少なくとも1.5リット  
 ルの水分を補給すること。  
 6) 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。  
 (3) 無症候性の高ビリルビン血症があらわれることがあるが、主  
 として、間接型ビリルビンの上昇であり、AST（GOT）、  
 ALT（GPT）、アルカリホスファターゼの上昇とほとんど無  
 関係であり、本剤を減量することなく継続投与中に回復した  
 との報告がある。  
 (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

【**組成・性状**】

販売名	クリキシバン®カプセル200mg
剤形	硬カプセル剤
有効成分の名称	インジナビル硫酸塩エタノール付加物
含量：インジナビル として	200mg (インジナビル硫酸塩エタノール付加物として250mg)
添加物	ステアリン酸マグネシウム、無水乳糖 カプセル本体：ゼラチン
外観色調	キャップ／ボディ：白色／白色
識別コード	CRIXIVAN™200mg
外形	 1号カプセル

【**効能・効果**】

- 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<sup>3</sup>以下の症候性及び無症候性  
HIV感染症

【**用法・用量**】

通常、成人にはインジナビルとして1回800mgを8時間ごと、1日  
 3回空腹時（食事の1時間以上前又は食後2時間以降）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。なお、患  
 者の肝機能により減量を考慮する。  
 また、腎結石症の発現を防止する目的で、治療中は通常の生活で  
 摂取する水分に加え、さらに24時間に少なくとも1.5リットルの水分  
 を補給すること。

〈**用法・用量に関連する使用上の注意**〉

- (1) 本剤は【用法・用量】の記載に従って服用すること。本  
 剤の使用法を必要以上に変更、又は中止するとHIVの耐  
 性化の促進や副作用が発現するおそれがある。〔「薬効薬  
 理」の項参照〕



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。〔副作用〕の項参照)

3. 相互作用

本剤は肝代謝酵素チトクロームP450 3A4 (CYP3A4) の阻害作用を有する。また、本剤は、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、CYP3A4が本剤の酸化代謝において主要な役割を担う唯一のP450アイソザイムであることが示された。

※※〔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
アミオダロン塩酸塩： アンカロン トリアゾラム： ハルシオン等 ミダゾラム： ドルミカム 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 エルゴタミン酒石酸塩： クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩： ジヒデルゴット メチルエルゴメトリンマレイン酸塩： メテルギン エルゴメトリンマレイン酸塩： エルゴメトリン	これらの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(不整脈や持続的な鎮静等)が起こる可能性がある。	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	本剤の代謝が促進され、血漿中濃度が1/10以下に低下するとの報告がある。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週間の間隔を置くことが望ましい。	リファンピシンがCYP3A4を誘導することによる。
エレトリプタン臭化水素酸塩： レルバックス アゼルニジピン： カルブロック プロナンセリン： ロナセン スポレキサント： ベルソムラ	これらの薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のCYP3A4阻害作用により、これらの薬剤のクリアランスが減少する。
シルденаフィール： レバチオ タダラフィール： アドシルカ	肺動脈性肺高血圧症に対しこれらの薬剤を反復投与で併用した場合、これらの薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のCYP3A4阻害作用により、これらの薬剤のクリアランスが減少する。

アタザナビル： レイアタツ	本剤とアタザナビルともに高ビリルビン血症が関連している。現在、この併用に関する試験は行われていないので、アタザナビルとの併用は推奨されない。	
バルデナフィル： レビトラ	本剤800mg 1日3回反復投与時に、バルデナフィル10mgを空腹時単回投与した場合、バルデナフィルのAUC及びCmaxが単独投与時と比較して、それぞれ16倍及び7倍に増加し、 $t_{1/2}$ が2倍に延長したとの報告がある。	本剤のCYP3A4阻害によりバルデナフィルのクリアランスが減少する。
リパーロキサパン： イグザレルト	リパーロキサパンの代謝が阻害され、リパーロキサパンの血漿中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤のCYP3A4阻害作用により、リパーロキサパンのクリアランスが減少する。
リオシグアト： アデムバス	リオシグアトの血漿中濃度が上昇するおそれがある。	機序不明
アスナプレビル： スンベブラ	アスナプレビルの代謝が阻害され、アスナプレビルの血漿中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が増加し、また重症化するおそれがある。	本剤のCYP3A4阻害作用により、アスナプレビルのクリアランスが減少する。
バニプレビル： バニヘップ	バニプレビルの代謝が阻害され、バニプレビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。バニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加が報告されている。	本剤のCYP3A4阻害作用により、バニプレビルのクリアランスが減少する。

※※〔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
ジダノシン(カプセル剤を除く)	併用する場合には、2時間以上の間隔をあけて空腹時(食事の1時間以上前又は食後2時間以降)に投与すること。	ジダノシンは酸により速やかに分解されることから、pHを上げるために緩衝剤が処方されている。この緩衝剤により、本剤の吸収が抑制されるおそれがある。



イトラコナゾール ミコナゾール デラビルジン	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤とイトラコナゾール2剤併用の場合には、本剤の減量(600mg、8時間ごと)を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕	CYP3A4に対する競合による。
リファブチン	本剤の血漿中濃度が低下し、リファブチンの血漿中濃度が上昇するため、リファブチンの投与量の半減を考慮すること。インジナビル(800mg、8時間ごと)とリファブチン300mg1日1回又は150mg1日1回との併用投与について、異なる2つの臨床試験において評価した。これらの試験では、インジナビルのAUCの減少(インジナビル800mg、8時間ごとの単剤投与に比べ、それぞれ34%及び33%)及びリファブチンのAUCの増加(リファブチン300mg、1日1回単剤投与に比べ、それぞれ17%及び55%)が認められた。	リファブチンがCYP3A4を誘導する。
HIVプロテアーゼ阻害剤： サキナビル リトナビル ネルフィナビル	本剤若しくはこれらの薬剤の血漿中濃度が上昇する。本剤(800mg1日2回)とリトナビルを併用した場合には、腎結石症のリスクが増加するおそれがあるので注意すること。適切に水分を補給すること。	CYP3A4に対する競合による。
デキサメタゾン フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン ネビラピン エトラピリン	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤がCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝が促進される可能性がある。
エファビレンツ	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。本剤(800mg、8時間ごと)をエファビレンツ(200mg1回/日)と併用した場合、酵素誘導の結果として、インジナビルのAUCとCmaxは、それぞれ約31%と16%減少した。	エファビレンツがCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝が促進される可能性がある。
シルデナフィル (バイアグラ) タダラフィル (シアリス)	勃起不全に対しこれらの薬剤を1日1回投与して併用した場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のCYP3A4阻害作用により、これらの薬剤のクリアランスが減少する。

タダラフィル： (ザルティア)	前立腺肥大症に伴う排尿障害に対しタダラフィルを反復投与して併用した場合、タダラフィルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のCYP3A4阻害作用により、タダラフィルのクリアランスが減少する。
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	本剤の血漿中濃度が低下し、抗ウイルス作用の欠如及び本剤又は他のHIVプロテアーゼ阻害剤の耐性化がおこるおそれがある。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(CYP3A4)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。
カルシウム拮抗剤： フェロジピン ジルチアゼム ベラパミル トラゾドン塩酸塩 ジヒドロエルゴトキシメシル酸塩	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇し、治療効果及び副作用を増加又は延長させるおそれがある。	本剤のCYP3A4阻害により、これらの薬剤の代謝が抑制される。
シンバスタチン アトルバスタチン	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパシーが発現する危険性が増加するおそれがある。	本剤のCYP3A4阻害により、これらの薬剤の代謝が抑制される。
ロスバスタチン		機序不明
クエチアピソフマル酸塩	クエチアピソの作用を増強するおそれがあるので、個々の患者の症状及び <u>忍容性に注意し、慎重に投与すること。</u>	本剤のCYP3A4阻害作用により、クエチアピソの代謝が抑制され、クエチアピソの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

#### 4. 副作用

総症例1,074症例中663例(61.73%)、1,867件に副作用が認められた。主なものは、高ビリルビン血症179例(16.67%)、腎結石症177例(16.48%)、嘔気166例(15.46%)、高脂血症110例(10.24%)、血尿110例(10.24%)、嘔吐54例(5.03%)であった。  
〔再審査終了時〕

#### ※(1)重大な副作用

- 次のような症状があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 1)腎結石症(16.48%)：本剤の投与(単独及び併用)によって、血尿(顕微鏡的血尿を含む)あるいは側腹部痛を含む腎結石症があらわれることがある。一般的に腎結石症は水分の補給及び一時的(2～3日)な休業で回復する。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
  - 2)出血傾向(4.10%)：本剤の投与により、関節内出血をはじめとする出血事象の増加が血友病患者で報告されているので、このような症状があらわれた場合には原疾患を考慮して、血液凝固因子の投与などの適切な処置を行うこと。
  - 3)肝炎(0.19%)、肝不全(頻度不明)：重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
  - 4)貧血(3.54%)、溶血性貧血(0.09%)：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
  - 5)腎不全(0.47%)、水腎症(0.28%)、間質性腎炎(0.19%)、腎盂腎炎(0.28%)
  - 6)アナフィラキシー(頻度不明)
  - 7)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)
  - 8)血糖値の上昇(0.74%)、糖尿病(1.02%)：定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
  - 9)肺炎(0.19%)：定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
  - 10)狭心症、心筋梗塞等の冠動脈疾患(頻度不明)

- 11) 乳酸アシドーシス (0.19%)  
 12) 白血球減少 (1.21%)  
 13) 脳梗塞、一過性脳虚血発作 (いずれも頻度不明)：脳梗塞や一過性脳虚血発作等の虚血性脳血管障害があらわれることがある。

※ (2) その他の副作用

次のような症状又は異常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。

種類/頻度	5%以上 <sup>#</sup> 又は頻度不明	1%以上5% 未満	1%未満
全身症状		発熱、倦怠感	無力症/疲労感
消化器	嘔気 <sup>#</sup> 、嘔吐 <sup>#</sup> 、 消化不良	下痢、腹痛、 食欲不振、口 渇	胃酸逆流、鼓腸 放屁、便秘、口 内及び口周囲の 感覚異常、口内 炎
肝臓	高ビリルビン 血症 <sup>#</sup>	黄疸、AST (GOT) 上昇、 LDH 上昇、 ALT (GPT) 上昇	ALP 上昇
代謝・栄養	高脂血症 <sup>#</sup> 、脱 水	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)、 高尿酸血症	血清アミラーゼ 上昇
腎臓	血尿 <sup>#</sup> 、腎機能 障害 (BUN 上 昇、血清クレ アチニン上昇 等) <sup>#</sup>	尿中タンパク 上昇、尿中白 血球増加、尿 沈渣上皮細胞 増加	結晶尿
血液			平均赤血球容積 上昇、好中球減 少、リンパ節症、 血小板減少
精神神経系		頭痛、味覚倒 錯	めまい、不眠、 末梢神経障害 (四肢の疼痛・ しびれ等)、感 覚異常
筋・骨格系	関節周囲炎	背部痛	筋肉痛
皮膚	紅斑	皮疹、乾燥肌	色素沈着異常、 脱毛、脂漏、蕁 麻疹、帯状ヘル ペス、皮膚炎、 爪障害、癬痒症
その他	血管炎		視力異常、体重 減少

5. 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に注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤を妊娠期間中に用いる場合には、治療上の有用性が胎児への危険性を上回ると判断される場合に限定すること。〔妊婦への投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験においてウサギ、イヌでは認められていないが、ラットにおいて胎児の過剰肋骨の発現頻度が対照群よりも増加したとの報告がある。〕

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等における安全性及び有効性は確立されていない。

8. 過量投与

過量投与により消化器系 (嘔気、嘔吐、下痢)、腎臓系 (腎結石症、側腹部痛、血尿) の症状が報告されている。本剤が腹膜又は血液透析によって除去可能か否かは不明である。

9. 適用上の注意

- (1) 本剤は吸湿性があるため、専用の容器にて保存し、常時乾燥剤を入れておくこと。なお、本剤に添付の容器 (蓋に乾燥剤入り) は、必要に応じて小分けの際に使用すること。添付容器以外でも、本剤の保存に適した容器であれば小分けに使用して差し支えない。また、添付容器は本剤の小分け以外の用途に用いないこと。
- (2) 本剤に添付の患者向け説明書は、必要に応じて使用すること。

【薬物動態】

(日本人における成績)<sup>1)</sup>

1. 血中濃度

健康成人男子に本剤の400~1,000mgを空腹時に単回投与した場合、本剤の血中濃度は、投与約0.8~1.3時間後にピークに達し、半減期は約1.5時間であった (各 n=6)。また、800mg単回投与において、AUC (血中濃度曲線下面積) は30,489±8,320nmol/L・hr、Cmax (最高血中濃度) は11,986±1,870nmol/L、投与後8時間の血中濃度は184±73nmol/Lであった (n=6)。一方、食事摂取後の800mg単回投与では、空腹時と比べCmax及びAUCがそれぞれ43%及び24%減少した (n=6)。

2. 排泄

健康成人男子に本剤の600~1,000mgを空腹時に単回投与した場合、投与後24時間までの平均尿中回収率は21~23%であった (各 n=6)。

(外国人における成績 (参考))

1. 血中濃度

(1) 本剤は、空腹時に速やかに吸収され、最高血中濃度への到達時間は投与0.8±0.3時間後であった (n=11)。健康者及びHIV-1感染症患者の両方に対して、200~1,000mgの用量範囲で投与したとき、用量比よりやや大きな血中薬物濃度の上昇が認められた。HIV-1感染症患者へ800mg、8時間ごとの用法・用量で15日間投与した場合の15日目において、AUCは27,813nmol/L・hr (n=16)、Cmaxは11,144nmol/L (n=16)、投与後8時間のトラフ血中濃度は211nmol/L (n=16) であった。

経口吸収に及ぼす食事の影響：高カロリー、高脂肪、高タンパク食後に本剤を投与すると、空腹時投与と比較してAUCが約80%、Cmaxが約85%低下 (n=10) することが認められている。軽食 (例えば、バターなしのトースト、ジュース、脱脂乳と砂糖入りコーヒー、又は脱脂乳と砂糖入りコーンフレーク) 後に投与した場合、AUC及びCmaxの低下は2~8%であった。軽食時投与の6及び8時間後の血中濃度は、空腹時投与の場合と類似した値が得られた。

(2) 肝硬変が原因の肝機能不全患者

軽度~中等度の肝機能不全、及び肝硬変の臨床的所見を有する患者では、インジナビルの代謝が低下することが証明されており、400mg単回投与後では平均AUCが約60%高くなった。平均消失半減期も約2.8時間に延長された。重篤な肝機能不全患者を対象とした試験は実施されていない。

2. 分布

本剤は81~16,300nmol/Lの濃度範囲において、ヒト血漿蛋白と約60%が結合する。

3. 代謝<sup>2)</sup>

健康人に対して、<sup>14</sup>C標識インジナビル400mgを経口投与した結果、総放射活性の83±1% (n=4) が糞便中に、19±3% (n=6) が尿中に回収された。本剤の不変化体由来する糞便中及び尿中放射活性は、それぞれ19.1%及び9.4%であった。7種類の代謝物が同定され、ひとつはグルクロン酸抱合体、他の6種は酸化的代謝物である。in vitro試験において、チトクロームP450 3A4 (CYP3A4) が本剤の酸化的代謝に関与する主要な酵素であることが示された。更に、本剤の投与を受けたヒト血漿及び尿検体を用いた試験により、本剤の代謝物には、プロテアーゼ阻害活性がほとんどみられないことが示された。

4. 排泄

健康人及びHIV-1感染症患者に対して、200~1,000mgの用量範囲で投与したところ、本剤不変化体の尿中排泄率は20%未満であった。700mg及び1,000mg単回投与後の不変化体の平均尿中排泄量は、それぞれ10.4±4.9% (n=10) 及び12.0±4.9% (n=10) であった。本剤は速やかに排泄され、その半減期は1.8±0.4時間 (n=10) であった。800mg、8時間ごとの反復投与による薬剤の著しい蓄積はみられなかった。

5. 他剤との併用<sup>†</sup>

リファブチン

インジナビル (800mg、8時間ごと) とリファブチン300mg 1日1回又は150mg 1日1回との併用投与について、異なる2つの臨床試験において評価した。これらの試験では、インジナビルのAUCの減少 (インジナビル800mg、8時間ごとの単剤投与に比べ、それぞれ34%及び33%) 及びリファブチンのAUCの増加 (リファブチン300mg 1日1回単剤投与に比べ、それぞれ173%及び55%) が認められた。

ケトコナゾール

単回投与試験において、ケトコナゾール400mgとインジナビル400mgを併用投与した結果、インジナビル400mg単独投与に比べ、インジナビルのAUCが68%±48%増加した。多回投与試験において、ケトコナゾール400mg 1日1回とインジナビル600mg、8時間ごとの併用投与は、インジナビル800mg、8時間ごとの単独投与時と同等のインジナビルのAUCを示した。

イトラコナゾール

イトラコナゾールカプセル200mg 1日2回とインジナビル600mg、8時間

ことを絶食状態で併用投与した結果、インジナビル800mg、8時間ごとの単独投与を1週間行った場合と同等のインジナビルのAUCを示した。

エファビレンツ

インジナビル(800mg、8時間ごと)をエファビレンツ(200mg、1日1回)と併用した場合、酵素誘導の結果として、インジナビルのAUCとCmaxは、それぞれ約31%と16%減少した。

いずれの薬剤も経口投与による結果である。

(注) 本剤の承認された用量は1回800mg、8時間ごとである。

## 【臨床成績】

(国内臨床試験成績)

国内において第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び拡大臨床試験を実施した。

### 1. 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験：

HIV-1感染患者41例を対象に、本剤(1回800mg、8時間ごと)単独投与、若しくはHIV逆転写酵素阻害剤(AZT:ジドブジン、ddI:ジダノシン、ddC:ザルシタピン)のうち1剤若しくは2剤との併用投与による、多施設臨床試験を実施した。

治療開始24週における解析データでは、血清HIV-RNA量が、検出限界(100copies/mL)未満に減少した患者の割合は、40.0%であった。CD4陽性細胞数の投与前値からの変動の平均値は、46.1cells/mm<sup>3</sup>の上昇であった。安全性調査では、41例中11例(26.8%)が腎結石症の徴候を示し、そのため3例が投与を中止した。また、血友病患者の5例(12.2%)で出血がみられた。高ビリルビン血症は12例(29.3%)でみられたが、治療を継続した。

### 2. 拡大臨床試験：

HIV-1感染患者を対象に、本剤(1回800mg、8時間ごと)単独投与、若しくはHIV逆転写酵素阻害剤(AZT、ddI、ddC、3TC:ラミブジン)のうち1剤若しくは2剤との併用投与による拡大臨床試験を実施した。

安全性調査では、195例中45例(23.1%)が腎結石症の徴候を示し、そのため9例が投与を中止した。また、血友病患者の12例(6.2%)で出血がみられ、2例が投与を中止した。高ビリルビン血症は45例でみられた。

(海外臨床試験成績(参考))

### 1. 試験ACTG320<sup>3)</sup>

CD4陽性細胞数が200cells/mm<sup>3</sup>以下のHIV-1感染患者1,156例(平均年齢39歳)を対象に、病態進行又は死亡に対する有効性を評価するため、多施設二重盲検比較試験を実施した。

本剤(1回800mg、8時間ごと)+AZT(1回200mg、8時間ごと)[又はd4T:スタブジン(1回40mg、12時間ごと)]+3TC(1回150mg、12時間ごと)の3剤併用投与群、AZT(又はd4T)+3TCの二つの併用投与群に無作為に割り付けた。

治療開始後中央値で38週間、最長で52週間の時点での解析では病態の進行又は死亡に至った患者は、本剤+AZT(又はd4T)+3TCの3剤併用投与群で577例中33例(6%)、AZT(又はd4T)+3TCの併用投与群で579例中63例(11%)であった。

本剤+AZT(又はd4T)+3TCの3剤併用投与群では、AZT(又はd4T)+3TC併用投与群に比し病態の進行又は死亡へのリスクが約50%低下した(p=0.001)。

血漿中HIV-RNA量の減少及びCD4陽性細胞数の上昇に及ぼす効果はともに、本剤+AZT(又はd4T)+3TCの3剤併用投与群はAZT(又はd4T)+3TC併用投与群を上回る成績であった。

### 2. 試験028

抗レトロウイルス薬治療歴のないHIV-1感染患者996例(中央値33歳)を対象に、本剤(1回800mg、8時間ごと)+AZT(1回200mg、8時間ごと)投与群、AZT(1回200mg、8時間ごと)単独投与群、又は本剤(1回800mg、8時間ごと)単独投与群に無作為に割り付けた、多施設二重盲検比較試験が行われた。治療期間が中央値で56週間(最長97週間)の時点での成績では、病態の悪化又は死亡に至った患者数は本剤+AZT投与群、AZT単独投与群、又は本剤単独投与群で、それぞれ20例(6%)、61例(18%)、26例(8%)であった。死亡に至った患者数はそれぞれ8例(2.4%)、11例(3.3%)、5例(1.5%)であった。

AZT単独投与群に比して、本剤+AZT投与群及び本剤単独投与群における病態の悪化又は死亡への進行のリスクはそれぞれ70%、61%低下した(p<0.0001)。また本剤単独投与群と本剤+AZT併用投与群の2群間に有意差は認められなかった。

血清HIV-RNA量の減少及びCD4陽性細胞数の上昇に及ぼす効果は本剤+AZT投与群、本剤単独投与群、AZT単独投与群の順に高い成績であった。

### 3. 試験035<sup>4),5)</sup>

AZT治療歴のあるHIV-1感染患者97例(平均年齢40歳、AZT治療期間の中央値29.7ヵ月)を対象とし、本剤(1回800mg、8時間ごと)+AZT(1回200mg、8時間ごと)+3TC(1回150mg、1日2回)投与群、AZT(1回200mg、8時間ごと)+3TC(1回150mg、1日2回)投与群、又は本剤(1回800mg、8時間ごと)単独投与群に無作為に割り付けた、多施設二重盲検比較試験を実施した。

治療開始前から24週間後の血清中HIV-RNA量の減少に及ぼす効果を中央値と比較すると本剤+AZT+3TC 3剤併用投与群が、他の2群より高い成績であった。検出限界(500copies/mL)未満に減少した患者の割合は本剤+AZT+3TC 3剤併用投与群で90%(28例/31例)、AZT+3TC投与群で0%(0例/30例)、本剤単独投与群で43%(12例/28例)であった。100週間後では78%(25例/32例)の患者が検出限界未満を維持している。またCD4陽性細胞数の上昇は本剤+AZT+3TC 3剤併用投与群が、他の2群より高い成績であった。

### 4. 試験068

HIV感染小児患者25例(4~15歳)を対象に、本剤(500mg/m<sup>2</sup>、8時間ごと)とd4T、3TCとの併用投与による多施設オープン試験を実施した。治療開始24週では、血漿中HIV-RNA量が400copies/mL未満の患者の割合は60%、血漿中HIV-RNA量が50copies/mL未満の患者の割合は46%であった。CD4陽性細胞数の投与前値からの変動の平均値は242cells/mm<sup>3</sup>の上昇であり、CD4陽性細胞数の平均増加率は4.2%であった。また、120週では血漿中HIV-RNA量が400copies/mL未満の患者の割合は62%、血漿中HIV-RNA量が50copies/mL未満の患者の割合は49%であった。CD4陽性細胞数の投与前値からの変動の平均値は358cells/mm<sup>3</sup>の上昇であり、CD4陽性細胞数の平均増加率は6.0%であった。

### 5. 試験ACTG395

HIV感染小児患者16例(5~13歳)を対象に、本剤(500mg/m<sup>2</sup>、8時間ごと)とd4T、3TCとの併用投与による多施設オープン試験を実施した。治療開始24週では、血漿中HIV-RNA量が400copies/mL未満の患者の割合は60%、血漿中HIV-RNA量が50copies/mL未満の患者の割合は53%であった。CD4陽性細胞数の投与前値からの変動の平均値は0.5cells/mm<sup>3</sup>の減少であり、CD4陽性細胞数の平均増加率は3.2%であった。また、96週では血漿中HIV-RNA量が400copies/mL未満の患者の割合は39%、血漿中HIV-RNA量が50copies/mL未満の患者の割合は27%であった。CD4陽性細胞数の投与前値からの変動の平均値は17cells/mm<sup>3</sup>の上昇であり、CD4陽性細胞数の平均増加率は1.1%であった。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>6)</sup>

本剤は、HIV-1及びHIV-2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、カテプシンD等)やヒトエラスターゼ、ヒト第Xa因子などのプロテアーゼ活性は阻害しない。本剤は、プロテアーゼ活性中心において、HIV前駆体ポリ蛋白質と競合しプロテアーゼ活性を阻害する。その結果、ウイルス粒子の成熟過程において、HIV前駆体ポリ蛋白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. 抗ウイルス作用 (*in vitro*)<sup>7)</sup>

HIV-1(LAI、MN、RF)株とヒトTリンパ球細胞(MT-4)による感染系において、本剤は50~100nmol/Lの濃度で、ウイルス増殖を95%阻害(無処理ウイルス感染の対照と比較)した。マクロファージ指向性ウイルス株(SF162)を用いた初代培養ヒト単球/マクロファージにおいても、同様の本剤による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ス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-1初代臨床分離株を感染させたマイトジェン活性化ヒト末梢血単核細胞の系において、本剤は25~100nmol/Lの濃度でウイルス増殖を95%阻害した。また、ヒトTリンパ球とHIV-1(LAI)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、ジダノシン等)との併用により、相乗的なHIV増殖抑制作用を示した。

### 3. 薬剤耐性<sup>8)</sup>

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いる。耐性化に関与するアミノ酸置換の部位は、11ヵ所認められており、これらのアミノ酸置換の数や組み合わせと耐性の発現、強度との間には相関性が認められている。また、通常用量(2,400mg/日)未満での低用量の投与では薬剤耐性が発現しやすい。

### 4. 交差耐性<sup>9),10)</sup>

本剤とHIV逆転写酵素阻害剤の間には、交差耐性は認められていない。一方、本剤と他のHIVプロテアーゼ阻害剤の間には、おおむね交差耐性が認められている。特にリトナビルとの間には強い交差耐性が認められている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インジナビル硫酸塩エタノール付加物 (Indinavir sulfate ethanolate)

(INN：indinavir)

化学名：(+)-(aR, γS, 2S)-a-Benzyl-2-(tert-butylcalbamoyl)-γ-hydroxy-N-[(1S, 2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-4-(3-pyridylmethyl)piperazine-1-valeramide monosulfate monoethanolate

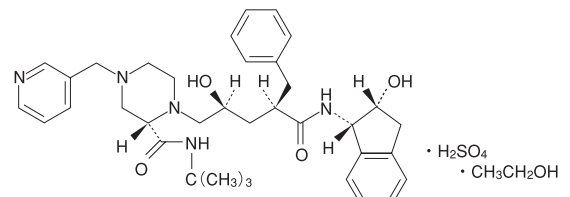
分子式：C<sub>36</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>・C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O

分子量：757.95

融点：約152℃(分解)

性状：白色の粉末で、水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

構造式：



## 【包装】

1カプセル200mg：1瓶360カプセル

(小分け調剤用容器4本及び患者向け説明書を添付)

## 【主要文献】

- 1) 矢島忠孝 他：臨床医薬, 13(4) : 875, 1997
- 2) Chiba, M. et al. : Drug Metab. Disposition, 24(3) : 307, 1996
- 3) Hammer, S. M. et al. : N. Engl. J. Med., 337(11) : 725, 1997
- 4) Gulick, R. M. et al. : N. Engl. J. Med., 337(11) : 734, 1997
- 5) Gulick, R. M. et al. : J. Am. Med. Assoc. 280(1) : 35, 1998
- 6) West, M. L. et al. : TIPS, 16 : 67, 1995
- 7) Vacca, J. P. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91 : 4096, 1994
- 8) Condra, J. H. et al. : Nature, 374(6) : 569, 1995
- 9) Gulnik, S. V. et al. : Biochemistry, 34 : 9282, 1995
- 10) Rose, R. E. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 : 1648, 1996

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北1-13-12  
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元

**MSD株式会社**  
東京都千代田区九段北1-13-12

7542-10