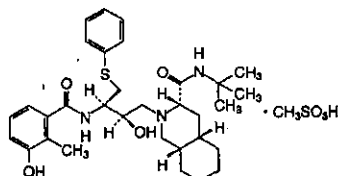


5. その他（参考）

モルモット全身性アナフィラキシー反応（感作sc, 誘発iv）において弱い陽性反応が認められたが、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po, 誘発iv）
また、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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メシル酸ネルフィナビル Nelfinavir mesilate
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-(phenylthio) butyl] decahydroisoquinoline-3-carboxamide monomethanesulfonate
分子式：C₃₂H₄₅N₃O₄S · CH₄O₃S
分子量：663.89
化学構造式：



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。

本品はメタノール、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。

融点：融点を示さず、100～200℃で分解する。

**【取り扱い上の注意】

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。

**【承認条件】

1. 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。
 2. 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。
 3. 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。
 4. 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。
- **5. 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。

**【包装】

ピラセプト錠：300錠/瓶

**【主要文献】

- 1) 木村哲, 他: 臨床医薬 14 (11) 1989, 1998
- 2) 木村哲, 他: 臨床医薬 14 (11) 2005, 1998
- 3) Zhang K. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 45 (4) 1086, 2001
- 4) Lillibridge J.H. et al.: Drug Metab. Dispos. 26 (7) 609, 1998
- 5) 木村哲, 他: 医学のあゆみ 192 (9) 915, 2000
- 6) Patick A.K. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 40 (2) 292, 1996
- 7) Patick A.K. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 41 (10) 2159, 1997
- 8) Patick A.K. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 42 (10) 2637, 1998

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒104-8301 東京都中央区京橋2-1-9
TEL 0120-189706
FAX 0120-189705

日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 学術室
〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

製造元



日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

販売元



中外製薬株式会社
東京都北区浮間5-5-1

**2003年2月改訂(第4版)下線部:今回追記
*2000年5月改訂
貯法:気密容器、遮光・2~8℃(冷蔵庫)保存
使用期限:ラベル、ケースに記載

日本標準商品分類番号
87625

承認番号
21100AMY00225000
薬価収載
1999年9月
販売開始
1999年9月

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
指定医薬品
要指示医薬品[※]

ノービア®ソフトカプセル100mg

〈リトナビル〉

注) 注意-医師等の処方せん・指示
により使用すること

®登録商標
(アボット ラボラトリーズ所有)

NORVIR® SOFT CAPSULES

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)次の薬剤を投与中の患者: 硫酸キノジン, 塩酸ペブリジル, 酢酸フレカイニド, 塩酸プロパフェノン, 塩酸アミオダロン, ビモジド, ピロキシカム, アンピロキシカム, 酒石酸エルゴタミン, メシル酸ジヒドロエルゴタミン, シサプリド, テルフェナジン, アステミゾール, リファブチン(国内未発売)〔「相互作用」の(1)の項参照〕
- (3)次の催眠鎮静剤及び抗不安剤を投与中の患者: ジアゼパム, クロラゼパ酸二カリウム, エスタゾラム, フルラゼパム, 塩酸フルラゼパム, トリアゾラム, ミダゾラム〔「相互作用」の(1)の項参照〕

■組成・性状**

販売名	ノービアソフトカプセル100mg			
成分・含量(1カプセル中)	リトナビル・100mg			
添加物	オレイン酸, エタノール, ジブチルヒドロキシトルエン, ポリオキシシル35ヒマシ油, ゼラチン			
色・剤形	白色・長楕円の軟カプセル			
大きさ	長さ(mm)	厚さ(mm)	重さ(g)	外形
	約22	約10	約1.9	
識別コード	DS100			

■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/mm³以下の症候性及び無症候性HIV感染症

■用法・用量

通常、成人にはリトナビルとして1回600mg(本剤6カプセル)を1日2回食後に経口投与する。ただし、投与初日は1回300mgを1日2回、2日目、3日目は1回400mgを1日2回、4日目は1回500mgを1日2回、5日目以降は1回600mgを1日2回食後に経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤の投与初期において、高い血中濃度と副作用が高頻度に発現する傾向が認められている。投与初期における高い血中濃度と副作用発現を回避するため、低用量から投与を開始すること。

投与日	1回投与量	1日投回数	1日投与量
投与初日	300mg(本剤3カプセル)	2回	600mg
2日目, 3日目	400mg(本剤4カプセル)	2回	800mg
4日目	500mg(本剤5カプセル)	2回	1,000mg
5日目以降	600mg(本剤6カプセル)	2回	1,200mg

■使用上の注意*

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1)肝機能障害のある患者(高い血中濃度が持続するおそれがある。また、肝機能障害を増悪させるおそれがある。)
 - (2)血友病及び著しい出血傾向を有する患者[本剤投与による治療中の血友病患者において、突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。]
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、すべて担当医に報告すること。
 - 2)本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
 - 3)本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
 - 4)本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - 5)本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること(〔「相互作用」の項参照〕)。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
 - 6)本剤はエタノール12%を含有する。本剤の1日用量(12カプセル)ではエタノール約1.4mLに相当するので、自動車の運転等危険を伴う作業をする際には注意すること(〔「相互作用」の(2)の10)の項参照〕)。
 - (2)本剤は、チトクロームP450(CYP3A)に対する競合的阻害作用により、種々の薬剤との相互作用が報告されている。経口血液凝固阻害剤(ワルファリンカリウム等)、免疫抑制剤(シクロスポリン、タクロリムス水利物等)等治療域の狭い他の薬剤を併用する場合、併用薬剤の血中濃度のモニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与すること(〔「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照〕)。
 - (3)GOT, GPT, γ -GTP, CPK, 尿酸, コレステロール, トリグリセライド等の上昇があらわれることがあるので、定期的に生化学的検査を行うなど観察を十分に行うこと。
 - (4)動物実験(ラット)で、網膜障害が認められているので、定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと(〔「その他の注意」の(3)の項参照〕)。
 - (5)メシル酸サキナビル等HIVプロテアーゼ阻害剤との併用に関しては、現時点では有効性及び安全性に関するデータは不十分であるため、推奨する用法・用量が確立されるまでは併用しないことが望ましい(〔「相互作用」の(2)の3)の項参照〕)。

3. 相互作用*

本剤は肝チトクロームP450(CYP3A)と強い親和性を示し、他の薬剤(特にCYP3Aで代謝される薬剤)の代謝を競合的に阻害し、血中濃度を上昇させる可能性が高い。さらに、本剤の連用により肝チトクロームP450の各種アイソザイムを誘導する可能性もある。本剤は主に肝チトクロームP450(CYP3A)で代謝されるが、他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤投与による治療中に新たに他剤を併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど、用量に留意して慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等(一般名(代表的販売名))	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硫酸キニジン(硫酸キニジン) 塩酸ペプリジル(ペプリコール) 酢酸フレカイニド(タンボコール) 塩酸プロパフェノン(プロノン) 塩酸アミオダロン(アンカロン) ピモジド(オーラップ) ピロキシカム(フェルアン等) アンピロキシカム(フルカム) 酒石酸エルゴタミン (カフェルゴット等) メシル酸ジヒドロエルゴタミン (ジヒデルゴット等) シサプリド(アセナリン等) テルフェナジン(トリルダゲ) アステミゾール(ヒスマナール) リファブチン(国内未発売)	不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性があるため併用しないこと。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
ジアゼパム(セルシン等) クロラゼパム(メドドン) エスタゾラム(ユーロジン) フルラゼパム、塩酸フルラゼパム (インスミン、ダルメート等) トリアゾラム(ハルシオン等) ミダゾラム(ドルミカム)	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性があるため併用しないこと。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの催眠鎮静剤及び抗不安剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

(2)併用注意(併用に注意すること)*

- クエン酸フェンタニル、リドカイン、エリスロマイシン、カルバマゼピン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、キニーネ、ベシル酸アムロジピン、塩酸ジルチアゼム、フェロジピン、塩酸ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸ベラパミル、ニルバジピン、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、メシル酸プロモクリプチン、シンバスタチン、シクロスポリン、タクロリムス水和物、デキサメタゾン、クエン酸シルデナフィル(これらの薬剤は主に肝チトクロームP450(CYP3A)で代謝され、本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤のAUCが3倍を超えることが予測されるので、これらの薬剤の投与量を減量するとともに、血中濃度のモニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。
- ワルファリンカリウム [本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合ワルファリンのAUCが1.5倍を超えることが予測されるので、プロトロンビン時間の測定等を行い、ワルファリンカリウムの減量を考慮すること(「薬物動態」の項参照)。
- 他のHIVプロテアーゼ阻害剤(メシル酸サキナビル、硫酸インジナビル、メシル酸ネルフィナビル) [本剤との併用により、サキナビルのC_{max}が20倍以上、AUCが50倍以上、インジナビルのC_{max}及びAUCが3~4倍、ネルフィナビルのC_{max}が1.5倍、AUCが2.5倍に上昇するとの報告がある。]
- クラリスロマイシン [本剤との併用によりクラリスロマイシンのAUCが上昇するとの報告がある。クラリスロマイシンの減量が必要となる場合がある。]

- テオフィリン、エチニルエストラジオール [本剤との併用によりテオフィリンのAUCが減少するとの報告がある。また、本剤との併用によりエチニルエストラジオールのAUCが減少するとの報告がある。これらの薬剤の増量が必要となる場合がある。]
- リファンピシン [リファンピシンとの併用により本剤のAUCが減少するとの報告がある。]
- ジダノシン [ジダノシンはpH調整剤が処方されており、本剤と併用した場合、胃内pHの上昇により本剤の溶出性が低下するため、本剤との投与間隔を2.5時間以上あけること。]
- ジドブジン [本剤との併用によりジドブジンのC_{max}及びAUCがそれぞれ減少するとの報告がある。]
- フルコナゾール [フルコナゾールとの併用により本剤のAUCが上昇するとの報告がある。]
- ジスルフィラム、シアナミド、メトロニダゾール等のジスルフィラム様作用を有する薬剤 [本剤はエタノール12%を含有するので、ジスルフィラムあるいはシアナミド-アルコール反応を起こすおそれがある。]
- タバコ [喫煙により本剤のAUCが減少するとの報告がある。]
- 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ため、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。]

4. 副作用

国内での第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び拡大臨床試験(総症例118例)において認められた主な副作用(5%以上)は以下のとおりである。

副作用	件数/総症例数	副作用	件数/総症例数
嘔気	33.9%	肝機能異常	11.9%
下痢	25.4%	食欲不振	11.9%
異常感覚	19.5%	味覚倒錯	7.6%
嘔吐	14.5%	CPK上昇	5.9%
口周囲感覚異常	12.7%	倦怠感	5.1%

また、血友病患者における出血事象が24.7%(発現症例数/血友病症例数)に認められた。

海外での第Ⅱ及び第Ⅲ相臨床試験において認められた副作用のうち頻度の高いものは、消化器障害(悪心、下痢、嘔吐、腹痛等)、口周囲感覚異常、味覚倒錯、無力症、異常感覚、頭痛等であった。(その他の副作用の項参照)

(1)重大な副作用

次のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 錯乱、痙攣発作(頻度不明):錯乱、痙攣発作があらわれることがある。
- 脱水(頻度不明):下痢等に伴い、脱水、電解質異常があらわれることがある。
- 高血糖、糖尿病(頻度不明):高血糖、糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがある。
- 肝炎、肝不全(頻度不明):肝炎、肝不全があらわれることがある。
- 過敏症(頻度不明):アナフィラキシー、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがある。
- 出血傾向(頻度不明):本剤投与による治療中に、突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が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、血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次の症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。()内は海外での第Ⅱ及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤の投与により2%以上の患者(1,033例中)に認められた副作用の発現率をあらわす。

	2%以上	2%未満	頻度不明
消化器	悪心 (47.5%) 下痢 (44.9%) 嘔吐 (23.6%) 腹痛 (11.6%) 消化不良 (9.4%) 食欲不振 (8.9%) 鼓腸 (4.3%) 口渇 (2.9%) げっぷ (2.2%) 潰瘍性口内炎 (2.0%)	便秘 食道炎 嚥下障害 肺炎	アミラーゼ上昇
精神神経系	異常感覚 (21.5%) 頭痛 (15.5%) めまい (9.3%) 傾眠 (5.1%) 不眠 (4.3%) 不安 (2.7%)	神経過敏 倦怠感 抑うつ 思考異常 末梢神経障害 異常 失神 振戦 性欲減退 インボテンス	
感覚器	口周囲感覚異常 (26.6%) 味覚倒錯 (11.4%) 知覚過敏 (5.1%)	ぶどう膜炎 視力異常 眼痛 嗅覚錯誤 耳鳴	網膜炎
全身症状	無力症 (22.3%) 発熱 (4.8%) 疼痛 (4.7%) 多汗 (3.4%) 体重減少 (2.3%)	悪寒 胸痛 背部痛 インフルエンザ様症候群	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
肝臓	肝機能検査異常 (2.8%)		胆汁うっ滞性黄疸
呼吸器	咽喉炎 (9.8%) 咳 (2.0%)	呼吸困難	
過敏症	発疹 (7.6%) 痒痒 (3.8%)	アレルギー反応	
循環器	血管拡張 (8.8%)	末梢血管障害 末梢性浮腫 心悸亢進 頻脈 低血圧	
代謝・栄養	高脂血症 (4.5%)	高コレステロール血症	血中尿酸上昇 トリグリセライド 上昇
筋骨格	筋肉痛 (2.8%)	関節痛・ 関節症 筋力低下 筋硬直	CPK上昇
皮膚	斑状丘疹性皮疹 (2.8%)	皮膚乾燥 痒痒	
血液		白血球減少 貧血 リンパ節症 血小板減少	好中球減少 好酸球増加
腎臓		排尿障害 腎不全	BUN上昇 クレアチニン上昇 腎機能障害

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝される(「薬物動態」の項参照)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ので、用量に留意して慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- (1)動物実験(ラット)で、胎盤を通過して胎児へ移行することが報告されているので、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。
- (2)他のHIVプロテアーゼ阻害剤(硫酸インジナビル)で乳汁中への移行(ラット)が報告されているので、授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

小児等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

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、できるだけすみやかに胃洗浄等の適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1)本剤は、冷蔵庫内(2~8℃)で保存すること。なお、携帯等の目的で一時的に冷蔵庫外に出す場合、25℃以上を避けること。
- (2)本剤の吸収に対する制酸剤の影響は検討されていない。

10. その他の注意

- (1)海外において、本剤とメシル酸サキナビルを併用中の患者で糖尿病性ケトアシドーシスが発現したとの報告がある。
- (2)ラットの反復投与毒性試験において、25mg/kg/日投与で単細胞壊死を含む肝障害が認められ、この変化は3ヵ月の休薬によっても回復しなかったとの報告がある。
- (3)ラットの反復投与毒性試験において、75mg/kg/日投与で網膜色素上皮細胞の肥大等の網膜障害が認められ、この変化は3ヵ月の休薬によっても回復しなかったとの報告がある。

■薬物動態

<日本人による成績>

健康成人男子各6例に本剤100~800mgを空腹時に単回経口投与した場合、本剤の血漿中濃度は投与約2~3時間後に最高濃度に達し、3.4~4.8時間の半減期で消失した。C_{max}及びAUC_{0-∞}は用量に伴い増加した。

用量	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
100mg	6	0.63	5.11	4.8
200mg	6	3.79	22.55	3.4
400mg	6	10.46	72.74	3.7
600mg	6	15.83	121.43	3.9
800mg	6	20.52	213.80	4.1

<外国人による成績(参考)>

1. 血中濃度

HIV陽性患者10例に本剤1回600mg、1日2回食後、28日間反復投与した場合、投与21日目のC_{max}は11.2μg/mL、AUC₀₋₁₂は77.5μg·hr/mL、投与前のトラフ濃度は3.5μg/mLであった。本剤は、空腹時投与と食後投与の比較ではC_{max}、AUCとも両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

2. 分布

本剤は*in vitro*試験において、0.01~30.0μg/mLの濃度範囲でヒト血漿蛋白質と99%以上結合した。本剤2μg/mLにおけるヒト血液中の血球移行率は11.4%であった。

3. 代謝

ヒト肝ミクロゾームを用いた*in vitro*試験で、本剤は58.7~60.4%が代謝され、主に3種類の酸化型代謝物を生成することが示された。また、本剤の代謝には主にCYP3A4及びCYP2D6が関与することが示された¹⁾。健康人に¹⁴C標識リトナビルを単回経口投与し、尿、糞中の代謝物を検索した結果、未変化体及び主に4種類の酸化型代謝物が確認された。

4. 排泄

健康人に¹⁴C標識リトナビル600mgを単回経口投与した場合、投与後148時間までに、投与した放射能の86.4%が糞中へ、11.3%が尿中へそれぞれ排泄された。また、未変化体約33.8%が糞中へ、約3.5%が尿中へ排泄された。

5. 薬物相互作用

本剤は肝ミクロゾーム中のチトクロームP450のアイソザイムのうち、主としてCYP3A4及びCYP2D6により代謝される。本剤はCYP3A4と特に強い親和性を示し¹⁾、CYP3A4で酸化される種々の併用薬剤の代謝を競合的に阻害する。本剤と併用する可能性の高い薬剤について、それら薬剤の血中濃度(AUC)への影響を以下に示す²⁾。

併用薬剤の血中濃度に及ぼすリトナビルの影響(予測)

薬効分類	予測される影響の程度				
	併用薬名	AUC 著明増加(>3倍)	AUC中等増加(1.5-3倍)	AUC中等増加、不明あるいは減少	AUC減少の可能性
抗ウイルス剤	メペリジン プロピキシフェン	フェンブフェン フルフェンタニール メタン	ネキシコドン トラマドール ハイドロコドン	レボメタゾール [L.AAM]	コデイン モルヒネ ハイドロコドン
非ステロイド性鎮痛剤	ピロキシカム アセロキシカム		ジクロフェナク フェルビプロフェン イブプロフェン インドメタシン	ナブメトン スリンダク	ケトプロフェン ナプロキセン ケトロラク
抗不安薬	アミオダロン フルカニド フロフェン キニン エンカニド	リドネン	シツピラミド メキシレチン	ジヨキソン トカイニド	
中枢神経系					チオフィリン
抗真菌薬		ニリスロマイシン ケタリスロマイシン			
抗がん剤		カネマゼピン クロニセリド エトスチミド	R-ワルファリン S-ワルファリン		
三環系抗うつ剤		アミトリプチリン クロミプラミン イミプラミン マプロチリン ナルトキサプリン トリミプラミン デンブタミン		ドキセピン	
抗うつ剤	ブプロピオン ネファゾドン セロトラリン		トラゾドン フルオキセチン ノキセチン ベンラファキシン		フルボキサミン
止血剤					ロバミド ジフェノキシレーン
利尿剤	シヤブド		オンダンセトロン トナノール		ブプロピオン ブプロピオン ブプロピオン
抗凝固剤		イラコナゾール クアコナゾール ミコナゾール		フルコナゾール	
抗ヒスタミン剤	アステミゾール テラフェナジン	ロキサチン			
血圧降下剤				ロサルタン	ドキサタン アラクソ チラクソ
抗結核剤	リファブチン			エトナチド リファンピシン	
抗原虫薬 駆虫薬		キネート	プログアニル	アルベンダゾール メトロニダゾール ピリメタニド クロニド ブチブチン トリメチン	アトバクティン
消化管薬 用剤				ランソプラゾール オメプラゾール	
β遮断剤			メトプロロール ベタプロロール ビンドロロール チモロール	プロプラノロール	ベタネソロール
カルシウム拮抗剤	ベプリジル	アムロジピン シムナバゼム フェロジピン ニカルジピン ニフェジピン ニモジピン ニモジピン ニモジピン ベラパシル ニモジピン ニモジピン ニモジピン			
腫瘍用薬	タモキシフェン トレミフェン	エトキシド ビンブラスチン ビンクリスチン パクリタキセル	シクロホスファミド イネズファミド	タモキシフェン ドキシタキセル	
発熱アルカロイド除菌 体	シトクロムC エルゴタミン	プロモプリタシン			エルゴタミン メチルエルゴタミン メチルエルゴタミン
腫瘍増進剤					(ベントキシフィリン)
H1V阻害剤	インジナビル ネキナビル		ネキナビル		ジダラジン ジダラジン
糖代謝治療 用剤			メトグルカム グリボシト グリボシト グリボシト		

国内未発売 (第23版「医療薬日本医薬品集」による)

薬効分類	予測される影響の程度				
	併用薬名	AUC 著明増加(>3倍)	AUC中等増加(1.5-3倍)	AUC中等増加、不明あるいは減少	AUC減少の可能性
高脂血症治療 用剤		シンバスタチン ロバスタチン		プラバスタチン	アトバクティン アトバクティン
免疫抑制剤					シクロスポリン タクロリムス
精神神経用 剤	ピモジド クロザピン				クロロプロマジン ノボドール ベムフェチジン ナプロキセン チオリダジン
鎮痛鎮静剤 抗不安剤	クロロプロマジン リリウム ジアゼム エスタシム フルセラム ミダゾラム トリアゾラム ゾピクロン				ロラゼラム オキサゾラム チメシム
ステロイド剤		デキサメタゾン		プレドニゾン	メチルプレドニゾン
中枢神経興奮 剤				メチルフェニタミン デキスフェンフルタ ミン	メチルフェニタミン
勃起不全 治療剤		シルデナフィル			

国内未発売 (第23版「医療薬日本医薬品集」による)

臨床成績

外国人による成績(参考)

- 試験M93-112: 成人のHIV感染症患者84例を対象として、本剤の各用量群(300mgBID群, 400mgBID群, 500mgBID群, 600mgBID群), もしくはプラセボ投与群に無作為に割り付け、28日間投与による多施設二重盲検試験を実施した。28日後の本剤投与群の血中HIV-RNA量は、投与前値と比べて0.73~1.11 log copies/mL減少し、またCD4リンパ球数は、投与前値と比べて70~140/μL増加し、プラセボ投与群に比べ有意に改善した。なお、この試験に引き続き行われた長期投与試験(M94-169)で、同一患者に前試験と同じ用法・用量を継続して投与したところ、本剤の用量が多いほど血中HIV-RNA量の減少及びCD4リンパ球数の増加が長期間持続する傾向がみられた³⁾。
- 試験M93-134X: 成人のHIV感染症患者67例を対象として、本剤の各用法・用量群(200mgTID群, 200mgQID群, 300mgTID群, 300mgQID群, 600mgBID群)に割り付け、52週間投与による多施設臨床試験を実施した。52週投与期間中、血中HIV-RNA量の減少はいずれの用量群でもみられたが、高用量群で血中HIV-RNA量の減少が長期間持続する傾向がみられた。また、CD4リンパ球数の増加はいずれの用量群でもみられたが、投与量が多いほどCD4リンパ球数の増加が長期間持続する傾向がみられた。
- 試験M94-247: 過去9ヵ月以上逆転写酵素阻害剤(単独または併用)を服用中の12才以上のHIV感染症患者1090例を対象として、本剤600mgBID投与群, もしくはプラセボ投与群に無作為に割り付け、16週間投与による多施設二重盲検試験を国際共同臨床試験として実施した。なお、従来からの逆転写酵素阻害剤の治療はそのまま継続した。16週投与期間中の本剤投与群では、平均血中HIV-RNA量は有意に減少し(事前に定めた本剤投与群80例, プラセボ投与群79例を評価: 図1), 平均CD4リンパ球数は有意に増加した(事前に定めた本剤投与群108例, プラセボ投与群103例を評価: 図2)。このうち、HIV-RNA量が投与前値より90%以上減少した症例の割合は、本剤投与群で45%, プラセボ投与群では0%であった。また、CD4リンパ球数が投与前値より50/μL以上増加した症例の割合は、本剤投与群で29%, プラセボ投与群では2%であり、CD4リンパ球数が25/μL以上増加した症例の割合は、本剤投与群で45%であった。また、症状の進行度は本剤投与群がプラセボ群に比し進行のリスクを56%(P<0.01)減少させた(図3)。

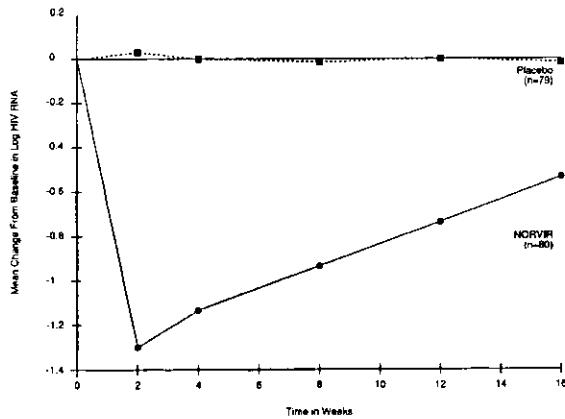


図1 試験M94-247における投与前値からのLog HIV-RNA量の平均変化量

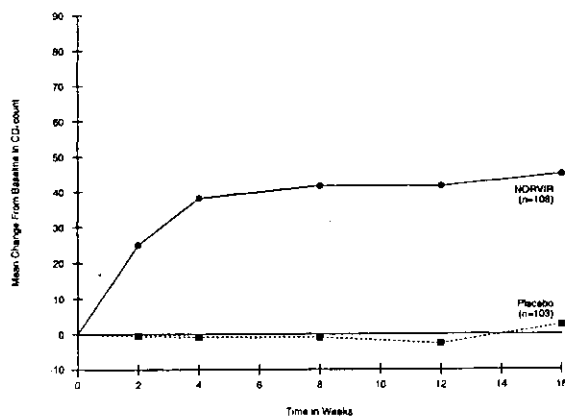


図2 試験M94-247における投与前値からのCD4リンパ球数(細胞数/μL)の平均変化量

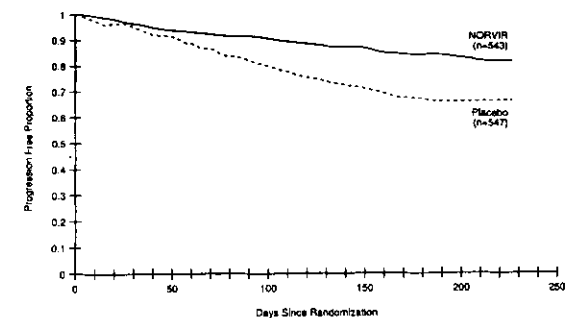


図3 試験M94-247における症状の進行度

■薬効薬理

1. 作用機序

本剤は、HIV-1及びHIV-2のプロテアーゼの活性を競合的に阻害し、HIVプロテアーゼによるgag-pol蛋白質前駆体の産生を抑制することで抗ウイルス作用を示す。X線結晶解析で、本剤は基質遷移状態アナログとしてHIVアスパルテックプロテアーゼの活性部位Asp-Thr-Gly配列に直接的に結合することが示されている¹⁾。

本剤は、HIVプロテアーゼに対する選択的親和性を有し、ヒトのアスパルテックプロテアーゼに対してはほとんど阻害作用を示さない。

2. 抗ウイルス作用 (in vitro)

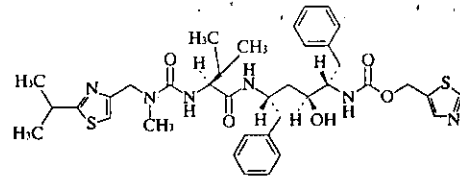
ヒトTリンパ球細胞株(MT-4)における本剤のHIV-1分離株(HIB, MN, RF, TR17)及びHIV-2分離株(MS)に対する IC_{50} 値は、それぞれ0.014~0.108 μ M及び0.242 μ Mであった。HIV感染者の末梢血リンパ球を用いp24抗原産生阻害を指標にした IC_{50} は、0.015~0.153 μ Mであり、同様の本剤によるHIV-1感染の阻害が認められた。

また、患者13人より分離された臨床分離株の平均 IC_{50} は、0.022 μ Mであった。

3. 薬剤耐性^{2), 3), 4), 7)}

HIV逆転写酵素阻害剤AZT耐性株に対し、本剤は感受性を示し、交差耐性は認められなかった。本剤への耐性は、ウイルス・プロテアーゼ遺伝子の共通塩基配列Bによって規定されるアミノ酸のうち、主としてI84VとV82Fの変異により生じる。I84Vの変異では、 IC_{50} が約10倍、V82Fでは約4倍増加した。V82部位の変異頻度は 10^{-4} と計算されている。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：リトナビル (Ritonavir)

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

分子式： $C_{27}H_{46}N_6O_5S_2$

分子量：720.96

性状：白色～淡黄褐色の結晶性の粉末である。

メタノール、エタノールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

分配係数： 4.7×10^4 (pH7.4, 水-オクタノール系)

■承認条件

1) 本剤はチトクロームP450との親和性が高く、他の医薬品と併用した場合、併用薬の体内動態に多大な影響を与える可能性が大きい。このため、医療機関に対し、本剤に他の医薬品を併用する場合には、併用薬の薬物血中濃度測定を実施する等慎重を期す必要があるということを確認に情報提供するとともに、患者に対しても、本薬と他の医薬品との併用には厳重な注意が必要であることを含め、併用薬に関する情報が適切に提供され、注意が喚起されるよう、可能な限りの措置を講ずること。

2) 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、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、HIVプロテアーゼ阻害剤を含む他の医薬品との併用による相互作用について十分な注意が必要であることに留意すること。

3) 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。併用薬剤の副作用と思われるものについても注意深く情報収集を行い、医療機関に適切に情報を提供すること。

4) 治療にあたっては、本剤は他の医薬品との併用には厳重な注意が必要であり、治療には併用されている医薬品の把握が不可欠であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

5) 本剤の規格及び試験方法等については、本邦の品質規格のあ

り方に沿って所要の再整備を行い、可及的速やかに承認事項一部変更承認申請を行うこと。

■包装


1 カプセル100mg：120カプセル(120カプセル/瓶×1)


■主要文献


- 1) Kumar, G. N., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 277 : 423 - 431, 1996
- 2) 米国添付文書 (1997年3月)
- 3) Danner, S. A., et al. : N. Engl. J. Med. 333:1528-1533, 1995
- 4) Kempf, D. J., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. 92:2484-2488, 1995
- 5) Gulnik, S. V., et al. : Biochemistry 34:9282-9287, 1995
- 6) Molla, A., et al. : Nature Med. 2:760-766, 1996
- 7) Schmit, J.-C., et al. : AIDS 10:995-999, 1996

■文献請求先

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室
〒540-0001 大阪市中央区城見2-2-53
TEL (06)6942-2065

輸入元
 **アボット ジャパン株式会社**
本社 東京都港区六本木1-9-9
医薬品事業部本社 大阪市中央区城見2-2-53

販売元
 **大日本製薬株式会社**
大阪市中央区道修町2-6-8

提携
 **アボット ラボラトリーズ**
米国イリノイ州アボットパーク

**2004年2月改訂(第9版)
*2003年11月改訂

日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	09AMY0185
薬価収載	1997年9月
販売開始	1997年9月

規制区分: 劇薬
指定医薬品
要指示医薬品 ^{注1)}
貯法: 遮光、室温保存
使用期限: 3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

Invirase[®]

メシル酸サキナビル製剤



【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. 重度の肝不全のある患者 [B型・C型肝炎又は肝硬変等の患者で、サキナビル製剤投与中に門脈圧の上昇や肝疾患が悪化したとの報告がある。]
3. テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、ピモジドを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
4. ミダゾラム、トリアゾラムを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
5. リファンピシンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

**【組成・性状】

販売名		インビラーゼカプセル
成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	メシル酸サキナビル 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、カルボキシメチルスターチナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム カプセル: ゼラチン、黒色酸化鉄、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	

【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/mm³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。

【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 [本剤投与による治療中に血友病患者において突発性出血(皮下血腫、関節内出血等)が発現したとの報告がある。]
 - (2) 肝不全のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
 - (3) 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著しく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、本剤を食後2時間以内に服用すること。
 - 5) 本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - 6) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること(「相互作用」の項参照)。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医に相談すること。
- (2)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)リトナビルとの併用により糖尿病性ケトアシドーシス、肝障害(特に肝疾患の既往歴のある患者)等の重度の副作用が報告されているので、併用に際しては慎重に行うこと。

3. 相互作用

(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
テルフェナジン(トリルゲン) アステミゾール(ヒスマナール) シサプリド(アセナリン、リサモール) ピモジド(オーラップ)	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。	本剤とこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)が同じであるため競合的に拮抗し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度を増加させる。
ミダゾラム(ドルミカム) トリアゾラム(ハルシオン等)	持続的な鎮静を起こすおそれがある。サキナビル製剤(フォートベイス1,200mg 1日3回)とミダゾラム(0.05mg/kg静注)を併用した場合に、ミダゾラムのクリアランスが56%減少し、半減期が4.1から9.5時間に延長したとの報告がある。	本剤とこれらの薬剤は薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、競合的に拮抗し、これらの薬剤の血中濃度が増加することがある。
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(600mg 1日3回)とリファンピシン(600mg)を併用した場合に、本剤のAUCを約80%減少させるとの報告がある。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週間の間隔をおくことが望ましい。	リファンピシンは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。

注1) 注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

(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
リトナビル	本剤の血中濃度が著しく上昇する。本剤(400mg 1日2回)とリトナビル(400mg 1日2回)を併用した場合に、本剤のAUCが少なくとも17倍、Cmaxが少なくとも14倍増加したとの報告がある。	本剤とリトナビンは薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、競合的に拮抗し、本剤の血中濃度が増加する。
インジナビル	サキナビル製剤(フォートベイス800mg又は1,200mg)とインジナビル(800mg 1日3回)を併用した場合に、サキナビル製剤のAUCがそれぞれ620%又は364%増加したとの報告がある。	本剤とこれらの薬剤は薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、競合的に拮抗し、本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が増加することがある。
ネルフィナビル	サキナビル製剤(フォートベイス1,200mg)とネルフィナビル(750mg 1日3回)を併用した場合に、サキナビル製剤のAUCが392%、Cmaxが179%増加したとの報告がある。	
アンブレナビル	サキナビル製剤(フォートベイス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、サキナビル製剤の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。	本剤とアンブレナビルは薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、本剤又はアンブレナビルの血中濃度が増加することがある。
ネビラピン	本剤(600mg 1日3回)とネビラピン(200mg 1日2回)を併用した場合に、本剤のAUCが24%減少したとの報告がある。ネビラピンは、代謝酵素(CYP3A4)を誘導し、また、代謝される(自己誘導)。	本剤とこれらの薬剤は薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、競合的に拮抗し、本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が増加することがある。
エファビレンツ	サキナビル製剤(フォートベイス1,200mg 1日3回)とエファビレンツ(600mg)を併用した場合に、サキナビル製剤のAUCが62%、Cmaxが50%減少したとの報告がある。併用するプロテアーゼ阻害剤が本剤のみの場合には、エファビレンツの使用は推奨されない。	
デラビルジン	本剤(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、本剤のAUCが448%、Cmaxが417%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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* ストレプトグラミン系抗生物質 キヌプリスチン・ダルフプリスチン	本剤の血中濃度が増加する可能性がある。	ストレプトグラミン系抗生物質は本剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
クラリスロマイシン	サキナビル製剤(フォートベイス1,200mg 1日3回)とクラリスロマイシン(500mg 1日2回)を併用した場合に、サキナビル製剤のAUCが177%、Cmaxが187%、また、クラリスロマイシンのAUC及びCmaxが40%増加したとの報告がある。	本剤とこれらの薬剤は薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、競合的に拮抗し、本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が増加することがある。
エリスロマイシン	HIV感染患者において、サキナビル製剤(フォートベイス1,200mg 1日3回)とエリスロマイシン(250mg)を併用した場合に、サキナビル製剤のAUCが199%、Cmaxが206%に上昇したとの報告がある。	
抗真菌剤 ケトコナゾール ²⁾ イトラコナゾール フルコナゾール ミコナゾール 等	本剤の血中濃度が増加するおそれがある。本剤(600mg 1日3回)とケトコナゾール(200mg)を併用した場合に、本剤のAUCが1.5倍増加したとの報告がある。	
シルデナフィル	サキナビル製剤(フォートベイス1,200mg 1日3回)とシルデナフィル(100mg)を併用した場合に、シルデナフィルのAUCが210%、Cmaxが140%増加したとの報告があるため、本剤投与患者にシルデナフィルを併用する場合には、シルデナフィルの投与開始量の減量を考慮すること。	
肝薬物代謝酵素(CYP3A4)の基質となる薬剤 Ca拮抗剤 ジソピラミド キニーネ アミオダロン キニジン ワルファリン タクロリムス シクロスポリン エルゴタミン製剤 フェンタニル アルプラゾラム シンバスタチン 等	これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	
P糖蛋白の基質となる薬剤 アジスロマイシン 等	これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤がP糖蛋白の機能を阻害し、これらの薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある。

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
肝薬物代謝酵素(CYP3A4)を誘導する薬剤 フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン 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。	これらの薬剤は本剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)を誘導するため、本剤の血中濃度が減少することがある。
グレープフルーツジュース	本剤(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、本剤のAUCがそれぞれ50%又は100%増加したとの報告がある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害するため、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。
ラニチジン	本剤(600mg)を食事とともにラニチジン(150mg1日2回)と併用した場合に、食事のみの場合と比較して、AUCが67%、Cmaxが74%増加したとの報告がある。	機序不明
ニンニク成分含有製品	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ため、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。健康成人に、サキナビル製剤(フォートベイス1.200mg1日3回)とニンニクカプセルを併用した場合に、サキナビル製剤の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。	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ため、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。

4.副作用

国内における承認時迄の調査及び使用成績調査58例において、副作用は19例(32.8%)に認められた。主な副作用は、貧血7例(12.1%)、LDH上昇5例(8.6%)、ALT(GPT)上昇4例(6.9%)、AST(GOT)上昇3例(5.2%)、血糖値上昇2例(3.5%)、血中尿酸上昇2例(3.5%)、好酸球増多2例(3.5%)、嘔気2例(3.5%)、発熱2例(3.5%)、血清β2ミクログロブリン上昇2例(3.5%)等であった。(第2回安全性定期報告時)

米国第Ⅱ相臨床試験(NV14255)において本剤+ジドブジン投与群:99例中92例(92.9%)、本剤+ジドブジン+ザルシタピン投与群:98例中94例(95.9%)の副作用が認められている。

米国第Ⅲ相臨床試験(NV14256)において本剤単独投与群:327例中190例(58.1%)、本剤+ザルシタピン投与群:318例中192例(60.4%)の副作用が認められている。

主な副作用は、消化器障害(下痢、腹部不快感、悪心、嘔吐等)、異常感覚、無力症、CK(CPK)上昇、好中球減少、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等であった。

(1)重大な副作用(頻度不明)

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。

- 自殺企図、痙攣、灰白髄炎、脊髄神経根多発神経炎、白質脳症、幻覚、錯乱があらわれることがある。
- 膵炎、腸管閉塞があらわれることがある。

- 重度の肝機能障害、黄疸、腹水、門脈圧亢進、硬化性胆管炎があらわれることがある。
- 血栓性静脈炎、チアノーゼ、末梢血管収縮があらわれることがある。
- 急性骨髄芽球性白血病、汎血球減少症、溶血性貧血、血小板減少症、頭蓋内出血、喀血、出血傾向があらわれることがある。
- 糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖が発現し、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。このような副作用があらわれた場合には、インスリンや血糖降下剤等の投与等適切な処置を行うこと。
- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがある。
- 急性腎不全、腎結石があらわれることがある。
- 腫瘍、多発性関節炎があらわれることがある。

(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	2%以上
精神神経系	激越、健忘、運動失調、行動障害、多夢、多幸症、思考異常、精神障害、傾眠、言語障害、知覚過敏、反射亢進、反射減退、頭がボーっとする、ニューロパシー、不全麻痺、知覚不全、振戦、意識喪失、こぼり感、神経過敏、下腿痠痛、口内乾燥、多汗、うつ病、不眠、不安、リビド-障害	末梢神経障害、頭痛、めまい、異常感覚、しびれ(顔面、四肢等)
感覚器	眼瞼炎、結膜炎、サイトメガロウイルス性網膜炎、耳痛、眼刺激、聴力低下、耳炎、耳鳴、視力障害、眼球乾燥、嗅覚障害、味覚変化	
消化器	口角びらん、口唇炎、嚥下障害、食道炎、胃食道逆流、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、舌炎、直腸出血、痔核、下血、排便痛、肛門掻痒、胸やけ、おくび、唾液腺障害、歯痛、歯牙障害、消化管潰瘍、口渇、食欲不振、変色便、血便、便秘、嘔吐、消化不良、鼓腸、放屁、便秘	下痢、嘔気、腹痛、潰瘍性口内炎、アミラーゼ上昇
循環器	心雑音、心拍数障害、心弁膜障害、高血圧、低血圧、卒中発作、失神、静脈拡張	
呼吸器	気管支喘息、気管支炎、咳、呼吸困難、鼻出血、喉頭炎、咽頭炎、肺炎、呼吸障害、鼻炎、副鼻腔炎	
血液	貧血、皮下出血、微小出血、リンパ節症、脾腫	好中球減少
泌尿器	排尿障害、夜間頻尿、腎仙痛、尿路出血、尿路感染	
内分泌・代謝	脱水、甲状腺機能低下、トリグリセライド上昇、高脂血症、高コレステロール血症、血中尿酸上昇	低血糖
皮膚	瘡瘍、脱毛、皮膚炎、脂漏、紅斑、毛包炎、せつ腫症、爪疾患、乳頭腫、光線過敏症、皮膚色素変化、斑状丘疹性皮膚疹、皮膚疾患、皮膚結節、皮膚症候群、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮膚乾燥、乾癬、伝染性軟いぼ、湿疹、疣贅	発疹、痒疹
肝臓	胆石症、肝炎、肝腫、肝脾腫、ALP上昇、γ-GTP上昇	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
筋骨格系	関節痛、関節炎、背部痛、腰痛症、ミオパシー、頸痛、下肢痛	筋骨格痛、CK(CPK)上昇
生殖器	副睾炎、インポテンス、月経異常、陰萎障害、前立腺肥大、膣分泌物	
抵抗機構	膿瘍、蜂巣炎、単純疱疹、帯状疱疹、細菌感染、真菌感染、寄生虫寄生、インフルエンザ	
電解質	Ca上昇、Ca低下、K低下、Na上昇、Na低下	P低下、K上昇
その他	アレルギー反応、胸痛、浮腫、発熱、倦怠、顔面痛、胸骨下痛、戦慄、衰弱、体重減少、体重増加、ほてり、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)、疲労、疼痛	無力症

本剤及びサキナビル製剤(フォートベイス)の副作用を含む

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。〕

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。

8. 過量投与

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、できるだけすみやかに催吐剤の投与又は胃洗浄等の適切な処置を行う。

【薬物動態】

<日本人における成績>¹⁾

HIV感染患者(n=6)にサキナビル(インビラーゼ)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1. 日本人のHIV感染患者におけるサキナビル(インビラーゼ)1日3回投与時の血漿中サキナビルの平均AUC及びC_{max}、T_{max}

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (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

<外国人における成績(参考)>²⁾

1. 血中濃度:

HIV感染患者(n=30)にサキナビルとして1回600mgを1日3回反復経口投与した際、定常状態における血漿中サキナビルの濃度時間曲線下面積(AUC)は、単回投与後の2.5倍(95%信頼区間1.6~3.8)であった。サキナビルとして1回600mgを1日3回服用(食後又は朝食後)したHIV感染患者における、血漿中サキナビルのAUC及び最高血漿中濃度(C_{max})は、同様の投薬を受けた健康成人におけるAUC及びC_{max}の約2倍であった(表2)。

表2. HIV感染患者及び健康成人におけるサキナビル600mg1日3回投与時の血漿中サキナビルの平均AUC及びC_{max}(変動係数%)

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
健康成人(n=6)	90.39(49)	359.0(46)
HIV感染患者(n=113)	253.3(99)	757.2(84)

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。

2. 食事の影響:

健康成人(n=6)にサキナビルとして600mg(6×100mg)を単回経口投与した際の平均AUC₀₋₂₄は、絶食時投与の24ng·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161ng·hr/mL(変動係数35%)まで増加した。高カロリー食(943kcal、脂肪54g)摂取後のサキナビルのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は、平均して低カロリー、低脂肪食(355kcal、脂肪8g)摂取後の2倍であった。このような食事の影響は2時間まで認められた。

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(2.25mg/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ヵ月反復経口投与試験(3,000mg/kg/日)、イスにおける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、サキナビルの代謝はチトクロームP450に媒介され、特に肝臓での代謝の90%以上がアイソザイムCYP3A4に因ることが示されている。また、サキナビルは不活性な一連のモノー及びジ-水酸化体へ代謝される。¹⁴C-サキナビルを600mg単回経口投与した健康成人(n=8)において、投与後120時間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4名に¹⁴C-サキナビルを10.5mg単回静脈内投与した際、投与後120時間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-サキナビルを600mg単回経口投与後、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、サキナビルが著しい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1.14L/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. 特殊集団:

肝又は腎機能障害(特に高度の)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(使用上の注意参照)。

6. 性・人種・年齢:

臨床第I相/II相試験では17名の女性における薬物動態の結果が得られた。さらにデータを集積した結果では、サキナビルの薬物動態に対し明確な性の影響は認められなかった。サキナビルの動態に及ぼす人種の影響は評価されていない。65才以上の患者及び小児科患者(16才未満)におけるサキナビルの薬物動態は検討されていない。

7. 薬物相互作用:

リトナビルはサキナビルの代謝経路を阻害することにより、サキナビルの血中濃度を著しく増加させる。健康成人において、定常状態でのサキナビルの血中濃度は、リトナビル(400mgまたは600mg1日2回)投与によって20倍以上の上昇を示した。効果と安全性に関して、この併用時の至適用量は確立されていない。なお、リトナビルとの併用時に糖尿病性ケトアシドーシスが発現したとの報告がある。

成人においてサキナビルとザルシタビン(ddC)及びジドブジン(AZT)を併用(3剤の組み合わせ)した結果、各剤の吸収・代謝・排泄は併用によって影響されないことが示唆された。

健康成人12名にケトコナゾール(200mg1日4回)及びサキナビル(600mg1日3回)を同時投与した際、定常状態でのサキナビルのAUC及びC_{max}は、サキナビル単独投与時の3倍となったが、この時サキナビルの用量を調節する必要はなかった。ケトコナゾールの動態は、サキナビル併用によっても影響を受けなかった。

健康成人12名にリファンピシン(600mg1日4回)及びサキナビル(600mg1日3回)を同時投与した際、定常状態でのサキナビルのAUC及びC_{max}は、サキナビル単独投与時と比較し80%低下した。

(参考) 動物実験の結果

1. イスにおける反復併用毒性試験

動物実験(イス)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。これらの値は臨床用量(600mg1日3回)を投与した患者でのAUCの40~60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. トキシコキネティクス試験

マウス、ラット、マーモセット及びイスを用いた毒性試験で、それぞれ臨床用量(600mg、1日3回=1,800mg/日;30mg/kg/日)の約167倍、83倍、100倍及び23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、臨床用量を投与した患者におけるAUCの約7~90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例のイスにおいて患者の320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。

【臨床成績】

<日本人における成績>

国内HIV感染症患者40例を対象に、サキナビル(インビラーゼ)として1回600mgを1日3回、ジドブジンを含む逆転写酵素阻害剤と16週間併用投与した。その結果、免疫学的評価の主要項目であるCD4リンパ球数の評価が可能であった35例において投与中の変化量は平均32.5cells/mm³であり、投与前に比べ有意に増加した(1標本t検定; p=0.0195)、血漿中HIV RNA量の評価が可能であった38例において投与中の変化量は平均-0.57log copies/mLであり、投与前に比べ有意に減少した(1標本t検定; p<0.0001)。

<外国人における成績(参考)>²⁾

海外でのサキナビルとスクレオシド系HIV逆転写酵素阻害剤との併用療法の臨床試験において、代用指標^{3),4)}の変化及び病勢の進行、死亡の累積発現率等は以下の通りであった。

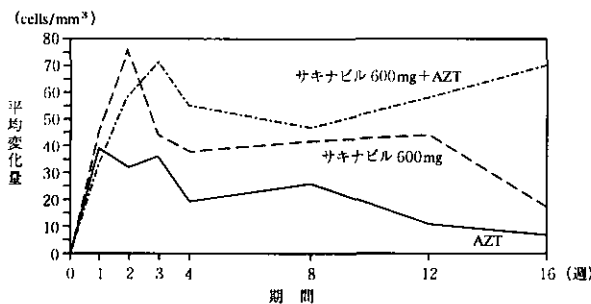
注3)：血漿中HIV RNA量、CD4リンパ球数の変化は、HIV関連疾患の臨床的経過の有効な予測因子と考えられている。

1. AZTとの併用療法(V13330/イタリア)

AZT前治療歴がない患者(平均投与前CD4値=179 cells/mm³) 92例に対し、サキナビル単独*(600mg 1日3回)、AZT単独(200mg 1日3回)、及びサキナビル・AZT併用(サキナビル75mg+AZT200mg、サキナビル200mg+AZT200mg、サキナビル600mg+AZT200mg)で1日3回投与したところ、投与開始後16週におけるCD4リンパ球数の平均変化量はサキナビル・AZT併用投与群(サキナビル600mg+AZT200mgを1日3回)がAZT単独投与群及びサキナビル単独投与群よりも増加した(図1参照)。またその他のサキナビル・AZT併用投与群(サキナビル75mg+AZT200mg、サキナビル200mg+AZT200mg)ではAZT単独投与群に比べてCD4リンパ球数の増加は確認されなかった。

※国内ではサキナビル単独投与は未承認

図1 AZTとの併用療法(V13330/イタリア)におけるCD4リンパ球数の投与前値からの平均変化量(cells/mm³)

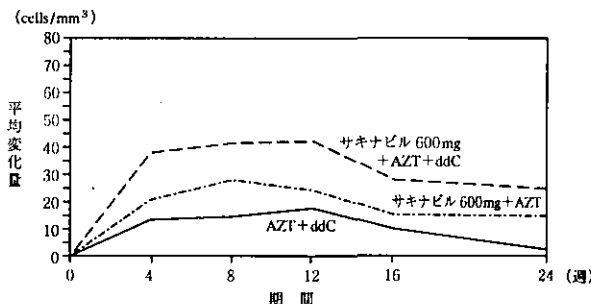


2. AZT、ddCとの併用療法(NV14255 (ACTG 229)/アメリカ)

AZT前治療歴(平均713日)がある患者(平均投与前CD4値=165 cells/mm³) 295例に対し、サキナビル・AZT・ddC 3剤併用(サキナビル600mg+AZT200mg+ddC0.75mg)、サキナビル・AZT併用(サキナビル600mg+AZT200mg)及びAZT・ddC併用(AZT200mg+ddC0.75mg)で1日3回投与したところ、投与開始後24週におけるCD4リンパ球数の平均変化量は3剤併用投与群でAZT・ddC併用投与群よりも増加した(図2参照)。またサキナビル・AZT併用投与群とAZT・ddC併用投与群の間には有意な差は確認されなかった。

※国内の承認用量はAZT 100mg+ddC 0.75mg

図2 AZT、ddCとの併用療法(NV14255 (ACTG 229)/アメリカ)におけるCD4リンパ球数の投与前値からの平均変化量(cells/mm³)



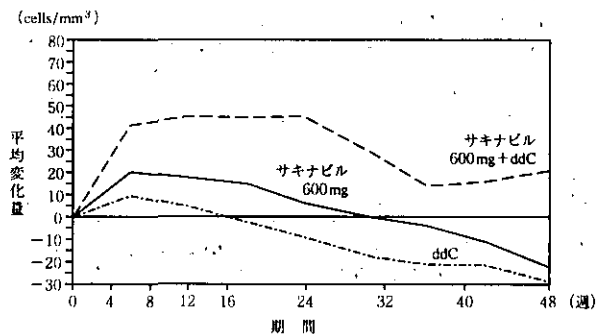
3. ddCとの併用療法(NV14256/アメリカ、カナダ)

AZT前治療歴がある患者970例に対し、サキナビル・ddC併用(サキナビル600mg+ddC 0.75mg)、サキナビル単独*(600mg)及びddC単独(0.75mg)を1日3回投与した(二重盲検比較試験)。その結果、CD4リンパ球数の平均変化量は投与開始後48週間にわたり、サキナビル・ddC併用投与群が最も改善し、投与前値を上回る成績を示した(図3参照)。

また、18ヶ月間の病勢の進行または死亡の累積発現率は、サキナビル・ddC併用投与群が17.7%、サキナビル単独投与群が28.3%、ddC単独投与群が30.7%であり、18ヶ月間の累積死亡率はそれぞれ4%、12.6%、8.9%であった。併用投与群でのこれらの値の減少は2種の単独投与群と比較して統計学的に有意であった(Kaplan-Meier法)。

※国内ではサキナビル単独投与は未承認

図3 ddCとの併用療法(NV14256/アメリカ、カナダ)におけるCD4リンパ球数の投与前値からの平均変化量(cells/mm³)



上記3試験における血漿中HIV-RNA量の測定結果(対数表示)において、サキナビルを併用した群はスクレオシド系HIV逆転写酵素阻害剤単独投与群に比べてウイルス量減少に効果を示すことが確認された(表3参照)。

表3. サキナビル臨床試験における血漿中HIV-RNA量(Log₁₀ copies/mL)平均変化量の比較

試験名	V-13330 (イタリア)			NV 14255 (ACTG 229) (アメリカ)			NV 14256 (アメリカ/カナダ)		
	AZT	SAQ [†]	SAQ [†] +AZT	AZT +ddC	SAQ [†] +AZT	SAQ [†] +AZT+ddC	ddC	SAQ [†]	SAQ [†] +ddC
被験者数	17	19	20	100	99	98	314	318	308
上記のうちAZT 投与歴のある患者	-	-	-	99	98	97	305	315	304
AZT投与期間 (日/中央値)	-	-	-	659	713	647	521	523	477
PCR法による血漿中HIV-RNA量(Log ₁₀ copies/mL)									
解析対象症例数	17	19	20	100	97	96	300	307	294
平均投与前値 (症例数)	5.2 (17)	5.2 (19)	5.3 (20)	4.7 (100)	4.8 (97)	4.8 (96)	5.0 (300)	5.1 (307)	5.0 (294)
投与前値からの 平均変化量(16週)	-0.5 (15)	-0.2 (17)	-1.0 (17)	-0.3 (93)	0.0 (81)	-0.5 (86)	-0.4 (253)	-0.1 (262)	-0.6 (258)
投与前値からの 平均変化量(24週)	-	-	-	-0.2 (86)	0.0 (83)	-0.5 (84)	-0.3 (228)	-0.1 (244)	-0.6 (232)
投与前値からの 平均変化量(48週)	-	-	-	-	-	-	-0.3 (147)	-0.1 (167)	-0.6 (169)

†: サキナビルの投与量は600mgを1日3回

-: 該当なし

【薬効薬理】²⁾

1. 作用機序

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¹⁾

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 (GB 8、RF、MN 等) あるいは HIV-2_{non} 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 1~30 nM の範囲であった。また、HIV-1_{LAI} 株を慢性感染させたヒト単球系細胞株 (U1) において、サキナビルは 100 nM 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_{CRF} 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 HIV 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

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 (グリシンからバリンへ) 及び 90 番目のアミノ酸部位 (ロイシンからメチオニンへ) に置換突然変異が認められた。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。サキナビルの 1 年間の投与によって、45% (単剤投与) 及び 31% (併用療法) に HIV プロテアーゼの突然変異が認められ、また、45% (単剤投与) 及び 38% (併用療法) の HIV 分離株でサキナビルに対する感受性の低下が認められた。一部の患者では突然変異とサキナビルに対する感受性の低下との関連性は認められなかった。

4.交差耐性

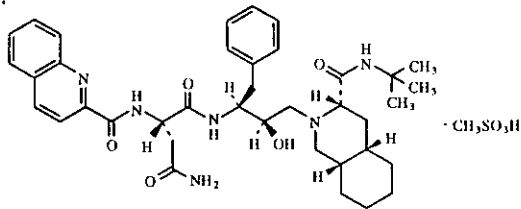
HIV プロテアーゼ阻害剤間における交差耐性の可能性についてはまだ十分に研究されておらず、サキナビル療法が他の HIV プロテアーゼ阻害剤の活性に及ぼす影響も明らかでない。ヌクレオシド系 HIV 逆転写酵素阻害剤との交差耐性に関しては、AZT 耐性 HIV 分離株がサキナビルに感受性をもつことが *in vitro* で示されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

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

構造式：



分子式：C₃₄H₄₀N₆O₃ · CH₃SO₃H

分子量：766.96

性状：白色の粉末。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、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。

旋光度：[α]_D²⁰：約 -68° (水分及び残留溶媒補正後、0.25 g、メタノール、50 mL、100 mm)

【承認条件】

- 1) 実施中の臨床試験、あるいは市販後の使用において、重篤な有害事象が発生した際には速やかに報告を行うこと。
- 2) 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 ヶ月に 1 回程度を目途) 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。
- 3) 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、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、本剤と他の HIV プロテアーゼ阻害剤との併用による相互作用について十分な注意が必要であることに留意すること。
- 4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 5) 治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

【包装】

インビラーゼカプセル：100カプセル(バラ)

【主要文献】

- 1) 社内資料
- 2) 米国添付文書
- 3) Mellors J. W., et al. : Ann. Intern. Med. 122 : 573, 1995
- 4) O'Brien W. A., et al. : N. Engl. J. Med. 334 : 426, 1996
- 5) Craig J. C., et al. : Antiviral Chem. Chemother. 5 : 380, 1994

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒104-8301 東京都中央区京橋 2-1-9
電話：0120-189706
Fax：0120-189705

輸入発売元



中外製薬株式会社
東京都北区浮間 5-5-1

ロシュグループ

® 登録商標
35002112

承認番号	21200AMY00097
薬価収載	2000年5月
販売開始	2000年5月

規制区分: 劇薬 指定医薬品 要指示医薬品 ^{注1)}
貯法: 2~8℃、遮光 気密容器、(【取扱い上の注意】の項参照)
使用期限: 2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

フォートベイス® FORTOVASE®

サキナビル製剤



【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. 重度の肝不全のある患者[B型・C型肝炎又は肝硬変等の患者で、本剤投与中に門脈圧の上昇や肝疾患が悪化したとの報告がある。]
3. テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、ピモジドを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
4. ミダゾラム、トリアゾラムを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
5. リファンピシンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名	フォートベイスカプセル	
成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	サキナビル 200mg
	添加物	内容物: 中鎖モノ・ジグリセリド、ポビドン、 α-トコフェロール カプセル: ゼラチン、グリセリン(85%)、 酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
識別コード	ROCHE 0246	
色	うすい黄赤色	
剤形	軟カプセル	
外形	ROCHE 0246	
長径	約24mm	
短径	約10mm	
平均重量	約1.420mg	

【効能・効果】

○HIV感染症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 無症候性HIV感染症に関する治療開始の指標はCD4リンパ球数500/mm³以下もしくはHIV RNA量5,000copies/mL(RT-PCR法)以上との国際的な勧告がある。従って、本剤の使用にあたってはCD4リンパ球数及びHIV RNA量を確認すること。
2. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗HIV薬と併用すること。

【用法・用量】

通常、成人にはサキナビルとして1回1,200mgを1日3回、食事中または食後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。

【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[本剤投与による治療中に血友病患者において突発性出血(皮下血腫、関節内出血等)が発現したとの報告がある。]
- (2) 肝不全のある患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
- (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

注1) 注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

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ることもあるので、食後2時間以内に服用すること。
 - 5) 本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - 6) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること(「相互作用」の項参照)。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医に相談すること。
 - 7) 本剤は冷蔵庫内(2~8℃)で保存すること。
- (2) 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) リトナビルとの併用により糖尿病性ケトアシドーシス、肝障害(特に肝疾患の既往歴のある患者)等の重度の副作用が報告されているので、併用に際しては慎重に行うこと。
- ** (4) 本剤で使用しているゼラチンは、脊椎を含むウシ骨を原料として使用し、酸処理工程を経て製造されたものである。ゼラチンは製造工程において不活化処理を行ったものであることから、一定の安全性が確保されていることを確認している。

3. 相互作用

(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
テルフェナジン (トリルダン) アステミゾール (ヒスマール) シサプリド (アセナリン、リサモール) ピモジド (オーラップ)	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。	本剤とこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)が同じであるため競合的に拮抗し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度を増加させる。
ミダゾラム (ドルミカム) トリアゾラム (ハルシオン等)	持続的な鎮静を起こすおそれがある。 本剤(1,200mg1日3回)とミダゾラム(0.05mg/kg静注)を併用した場合に、ミダゾラムのクリアランスが56%減少し、半減期が4.1から9.5時間に延長したとの報告がある。	本剤とこれらの薬剤は薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、競合的に拮抗し、これらの薬剤の血中濃度が増加することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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(1,200mg 1日3回)とリファンピシン(600mg)を併用した場合に、本剤のAUCが70%、Cmaxが65%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。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。

(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
リトナビル	本剤(800mg 1日2回)とリトナビル(200mg、300mg、400mgそれぞれ1日2回)を併用した場合に、本剤のAUCがそれぞれ16倍、20倍、22倍増加したとの報告がある。また、サキナビル製剤(インビラーゼ400mg 1日2回)とリトナビル(400mg 1日2回)を併用した場合と、本剤(400mg 1日2回)とリトナビル(400mg 1日2回)を併用した場合の血中濃度はほぼ同じであるとの報告がある。	本剤とリトナビルは薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、競合的に拮抗し、本剤の血中濃度が増加する。また、リトナビルの投与量が400mg 1日2回を超えた場合には、副作用が増加したとの報告がある。 (「重要な基本的注意」の項参照)
インジナビル	本剤(800mg又は1,200mg)とインジナビル(800mg 1日3回)を併用した場合に、本剤のAUCがそれぞれ620%又は364%増加したとの報告がある。	本剤とこれらの薬剤は薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、競合的に拮抗し、本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が増加することがある。
ネルフィナビル	本剤(1,200mg)とネルフィナビル(750mg 1日3回)を併用した場合に、本剤のAUCが392%、Cmaxが179%増加したとの報告がある。	本剤とこれらの薬剤は薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、競合的に拮抗し、本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が増加することがある。
アンブレナビル	本剤(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、本剤の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。	本剤とアンブレナビルは薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、本剤又はアンブレナビルの血中濃度が増加することがある。
ネビラピン	サキナビル製剤(インビラーゼ600mg 1日3回)とネビラピン(200mg 1日2回)を併用した場合に、サキナビル製剤のAUCが24%減少したとの報告がある。ネビラピンは、代謝酵素(CYP3A4)を誘導し、また、代謝される(自己誘導)。	本剤とこれらの薬剤は薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、競合的に拮抗し、本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が増加することがある。
エファビレンツ	本剤(1,200mg 1日3回)とエファビレンツ(600mg)を併用した場合に、本剤のAUCが62%、Cmaxが50%減少したとの報告がある。併用するプロテアーゼ阻害剤が本剤のみの場合には、エファビレンツの使用は推奨されない。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デラビルジン	サキナビル製剤(インビラーゼ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、サキナビル製剤のAUCが448%、Cmaxが417%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。	本剤とこれらの薬剤は薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、競合的に拮抗し、本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が増加することがある。
** 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可能性がある。	ストレプトグラミン系抗生物質は本剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
クラリスロマイシン	本剤(1,200mg 1日3回)とクラリスロマイシン(500mg 1日2回)を併用した場合に、本剤のAUCが177%、Cmaxが187%、また、クラリスロマイシンのAUC及びCmaxが40%増加したとの報告がある。	本剤とこれらの薬剤は薬物代謝酵素(CYP3A4)によって代謝されるため、競合的に拮抗し、本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が増加することがある。
エリスロマイシン	HIV感染患者において、本剤(1,200mg 1日3回)とエリスロマイシン(250mg)を併用した場合に、本剤のAUCが199%、Cmaxが206%に上昇したとの報告がある。	
抗真菌剤 ケトコナゾール ^{※1} イトラコナゾール フルコナゾール ミコナゾール 等	本剤の血中濃度が増加するおそれがある。本剤(1,200mg 1日3回)とケトコナゾール(400mg)を併用した場合に、本剤のAUCが190%、Cmaxが171%増加したとの報告がある。	
シルデナフィル	本剤(1,200mg 1日3回)とシルデナフィル(100mg)を併用した場合に、シルデナフィルのAUCが210%、Cmaxが140%増加したとの報告があるため、本剤投与患者にシルデナフィルを併用する場合には、シルデナフィルの投与開始量の減量を考慮すること。	
肝薬物代謝酵素(CYP3A4)の基質となる薬剤 Ca拮抗剤 ジソピラミド キニーネ アミオダロン キニジン ワルファリン タクロリムス シクロスポリン エルゴタミン製剤 フェンタニル アルプラゾラム シンバスタチン 等	これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	

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
* P糖蛋白の基質となる薬剤 アジスロマイシン 等	これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤がP糖蛋白の機能を阻害し、これらの薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある。
肝薬物代謝酵素(CYP3A4)を誘導する薬剤 フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン デキサメタゾン 等	本剤の血中濃度を減少させるおそれがある。	これらの薬剤は本剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)を誘導するため、本剤の血中濃度が減少することがある。
グレープフルーツジュース	本剤(600mg)を4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、本剤のAUCが54%増加したとの報告がある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害するため、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。
ラニチジン	サキナビル製剤(インビラーゼ600mg)を食事とともにラニチジン(150mg1日2回)と併用した場合に、食事のみの場合と比較して、AUCが67%、Cmaxが74%増加したとの報告がある。	機序不明
ニンニク成分含有製品	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、ニンニク成分含有製品を摂取しないよう注意すること。健康成人に、本剤(1,200mg1日3回)とニンニクカプセルを併用した場合に、本剤の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。	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。

4.副作用

米国第Ⅲ相臨床試験(NV 15182)において、本剤と他の抗HIV薬の併用投与群442例中347例(78.5%)に、また、米国第Ⅲ相臨床試験(NV 15355)において、本剤と2種類のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の併用投与群90例中71例(78.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢、嘔気、腹痛、消化不良、頭痛、疲労、鼓腸放屁、嘔吐等であった。

(1)重大な副作用(頻度不明)

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。

- 自殺企図、痙攣、脊髄神経根多発神経炎、白質脳症、灰白髄炎、錯乱、幻覚があらわれることがある。
- 肺炎、腸管閉塞があらわれることがある。
- 重度の肝機能障害、黄疸、腹水、門脈圧亢進、硬化性胆管炎があらわれることがある。

- 血栓性静脈炎、チアノーゼ、末梢血管収縮があらわれることがある。
 - 急性骨髄芽球性白血病、汎血球減少症、溶血性貧血、血小板減少症、頭蓋内出血、喀血、出血傾向があらわれることがある。
 - 糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖が発現し、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。このような副作用があらわれた場合には、インスリンや血糖降下剤等の投与等適切な処置を行うこと。
 - 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがある。
 - 急性腎不全、腎結石があらわれることがある。
 - 腫瘍、多発性関節炎があらわれることがある。
- (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	2%以上
精神神経系	激越、健忘、運動失調、行動障害、多夢、多幸症、思考異常、精神障害、傾眠、言語障害、知覚過敏、反射亢進、反射減退、頭がぼーっとする、ニューロパシー、不全麻痺、知覚不全、振戦、意識喪失、こわばり感、神経過敏、下腿痙直、口内乾燥、多汗	うつ病、不眠、不安、リビドー障害、頭痛、めまい、異常感覚、しびれ(顔面、四肢等)、末梢神経障害
感覚器	眼瞼炎、結膜炎、サイトメガロウイルス性網膜炎、耳痛、眼刺激、聴力低下、耳炎、耳鳴、視力障害、眼球乾燥、嗅覚障害	味覚変化
消化器	口角びらん、口唇炎、嚥下障害、食道炎、胃食道逆流、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、舌炎、直腸出血、痔核、下血、排便痛、肛門掻痒、胸やけ、おくび、唾液腺障害、歯痛、歯牙障害、消化管潰瘍、口渇、食欲不振、変色便、血便、便失禁	下痢、嘔気、嘔吐、消化不良、鼓腸放屁、腹痛、便秘、潰瘍性口内炎、アミラーゼ上昇
循環器	心雑音、心拍数障害、心弁膜障害、高血圧、低血圧、卒中発作、失神、静脈拡張	
呼吸器	気管支喘息、気管支炎、咳、呼吸困難、鼻出血、喉頭炎、咽頭炎、肺炎、呼吸障害、鼻炎、副鼻腔炎	
血液	貧血、皮下出血、微小出血、リンパ節症、脾腫	好中球減少
泌尿器	排尿障害、夜間頻尿、腎仙痛、尿路出血、尿路感染	
* 内分泌・代謝	脱水、甲状腺機能低下、トリグリセライド上昇、高脂血症、高コレステロール血症、血中尿酸上昇	低血糖
皮膚	瘰癧、脱毛、皮膚炎、脂漏、紅斑、毛包炎、せつ腫症、爪疾患、乳頭腫、光線過敏症、皮膚色素変化、掻痒、斑状丘疹性皮疹、皮膚疾患、皮膚結節、皮膚症候群、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮膚乾燥、乾癬、伝染性軟いぼ	湿疹、発疹、疣贅
肝臓	胆石症、肝炎、肝腫、肝脾腫、γ-GTP上昇、Al-P上昇	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
筋骨格系	関節痛、関節炎、背部痛、腰痛症、ミオパシー、顎痛、下肢痛	筋骨格痛、CK(CPK)上昇
生殖器	副睾炎、インポテンス、月経異常、陰莖障害、前立腺肥大、腺分泌物	
抵抗機構	膿瘍、蜂巣炎、単純疱疹、帯状疱疹、細菌感染、真菌感染、寄生虫寄生、インフルエンザ	

	頻度不明	2%以上
電解質	Ca上昇、Ca低下、K低下、Na上昇、Na低下	P低下、K上昇
その他	アレルギー反応、胸痛、浮腫、発熱、倦怠、顔面痛、胸骨下痛、戦慄、衰弱、体重減少、体重増加、はてり、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）	疲労、疼痛、無力症

本剤及びメシル酸サキナビル製剤（インビラーゼ）の副作用を含む

5.高齢者への投与

高齢者に投与する場合には、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。】

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。

8.過量投与

本剤の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】^{1,2)}

<外国人における成績>

1.吸収及びバイオアベイラビリティ

HIV感染症患者に対しフォートベイス1回1,200mgを1日3回連続投与した結果、投与第3週の定常状態におけるAUCの平均値(n=31)は7,249 ng・hr/mLであり、一方、インビラーゼ1回600mgを1日3回連続投与した患者(n=10)では866 ng・hr/mLであった。

投与	患者数	AUC ₀₋₂₄ ng・hr/mL
フォートベイス 1,200 mg t.i.d	31	7,249 ± 6,174
インビラーゼ 600 mg t.i.d	10	866 ± 533

(mean±SD)

フォートベイス投与後のサキナビルの絶対バイオアベイラビリティは測定していない。フォートベイス600mg*単回投与後のサキナビルの絶対バイオアベイラビリティは、インビラーゼ600mg単回投与後のサキナビルと比べ331%であった。また、高脂肪の朝食(蛋白質48g、炭水化物60g、脂肪57g、カロリー1,006kcal)摂取後にインビラーゼ600mgを単回投与した8名の健康成人においてサキナビルの絶対バイオアベイラビリティの平均値は4%であった。

フォートベイス300-1,200mg*を単回投与した健康成人、およびフォートベイス1回400-1,200mg*を1日3回連続投与したHIV感染症患者のいずれも、サキナビルの血漿中濃度の増加割合は、投与量の増加割合を上回った。フォートベイスの単回投与と連続投与の試験における薬物動態パラメータを比較した結果、健康成人男子(n=18)に1回1,200mgを1日3回連続投与した後の定常状態におけるAUCは、1,200mgを単回投与(n=30)した後の値に比べ80%の増加を示した。

フォートベイス1回1,200mgを1日3回投与した健康成人に比較し、同剤を同用量投与したHIV感染症患者のAUCおよび最高血漿中濃度(C_{max})は約2倍の増加を示した。健康成人およびHIV感染症患者における投与第1週の平均AUCはそれぞれ4,159および8,839 ng・hr/mLであり、C_{max}はそれぞれ1,420および2,477 ng/mLであった。

※承認された用量は1回1,200mgである。

2.食事の影響

健康成人(n=12)にフォートベイス800mg*を、空腹時に単回経口投与したときの平均AUC₀₋₂₄は167 ng・hr/mLであったのに対し、朝食時(蛋白質48g、炭水化物60g、脂肪57g、カロリー1,006 kcal)の平均AUC₀₋₂₄は1,120 ng・hr/mLに増加した。

※承認された用量は1回1,200mgである。

3.体内分布

サキナビル12mg単回静脈内投与(n=8)後の定常状態における平均分布容積は700 L(変動係数39%)であり、これはサキナビルが組織に移行することを示唆する。また、サキナビルの濃度が30 μg/mLまでは、その約97%が血漿蛋白と結合することが示された。

(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(2.25mg/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ヶ月反復経口投与試験(3,000mg/kg/日)、イスにおける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が認められていない。

4.代謝および排泄

ヒト肝ミクロソームを用いて行った*in vitro*試験の結果、サキナビルの代謝にはチトクロームP450のアイソザイムCYP3A4が関与し、肝におけるサキナビル代謝の90%以上に寄与することが明らかになった。さらに、*in vitro*試験では、サキナビルは速やかにモノヒドロキシルおよびジヒドロキシル非活性化化合物に代謝された。¹⁴C-サキナビル(メシル酸)600mgを用いて行なったマスバランス試験(n=8)では、経口投与5日以内に当該放射性の88%は糞中に、1%は尿中に排泄された。¹⁴C-サキナビル10.5mgの静脈内投与によって5日以内に放射性の81%は糞中に、3%は尿中に排泄された。また、経口投与後血漿中の当該放射性の13%はサキナビル未変化体であり、残りはその代謝物であった。静脈内投与後における血漿中の当該放射性の66%は本剤の未変化体であり、残りは代謝物であった。以上より、サキナビルは初回通過効果に基づく代謝が著しいことが示唆された。

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

5.肝障害または腎障害患者

これらの患者におけるサキナビルの薬物体内動態については未検討である。しかし、サキナビルの尿中排泄は僅かに1%であることから、腎障害によるサキナビルの排泄に対する影響は、かなり少ないことが示唆される。

6.性別、人種別、年齢別影響

健康成人(n=12/女性、n=18/男性)に対するフォートベイス1,200mg単回投与でのサキナビル体内動態への性別の差異は認められなかった。

また、フォートベイス投与による人種別の薬物体内動態の差異は不明である。

65歳を超える患者および16歳未満の小児患者を対象とした薬物体内動態に対する影響は検討していない。

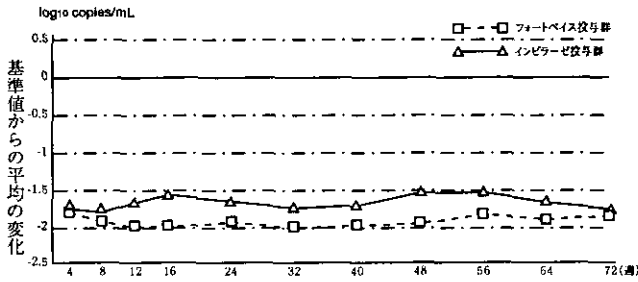
【臨床成績】³⁾

<外国人における成績>

抗HIV薬における治療経験のないHIV感染症患者を対象とする無作為化・非盲検比較試験(試験NV15355/アメリカ)

治療経験のないHIV感染症患者171例を対象とした無作為化・非盲検比較試験において、2種類のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤とフォートベイス(1回1,200mgを1日3回)あるいはインビラーゼ(1回600mgを1日3回)を併用投与した。それぞれ、フォートベイス投与群90例、インビラーゼ投与群81例が無作為に割り付けられた。対象患者の年齢中央値は35歳(18~63歳)、患者の92%は男性、患者の68%は白人であった。対象患者の試験開始前の平均CD4リンパ球数は429 cells/mm³、平均血漿中HIV RNA量は4.8 log₁₀ copies/mLであった。試験薬剤投与第16週における所見では、インビラーゼ投与群30例(43%)に比しフォートベイス投与群60例(80%)において血漿中HIV RNA量は検出限界を下回った(<400 copies/mL)。また16週目以降56例がインビラーゼからフォートベイスに変更された。72週における所見では、インビラーゼ(フォートベイスへの変更例も含む)群28例(65%)に比しフォートベイス投与群42例(76%)において血漿中HIV RNA量は検出限界を下回った(<400 copies/mL)。但し、ITT(Intent to Treat)解析では、それぞれ28例(35%)、42例(47%)であった。CD4リンパ球数の平均変化量はフォートベイス投与群では213.1 cells/mm³であり、インビラーゼ群は187.8 cells/mm³であった。両群の血漿中HIV RNA量の平均変化量は以下のとおりであった。

図 血漿中HIV RNA量の投与前値からの平均変化量



* アンプリコアHIV-1モニター使用。検出限界=400copies/mL

【薬効薬理】

1.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.抗ウイルス作用²⁻⁴⁾

リンパ芽球様細胞株、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。サキナビルはこれらの細胞に対するHIVの急性感染ならびに慢性感染を抑制し、IC₅₀およびIC₉₀（50%および90%阻害濃度）はそれぞれ1~30nMおよび5~80nMであった。サキナビルのタンパク結合率は高いことから、臨床使用によりこれらの値は変動する可能性がある。*in vitro* でサキナビルをジドブジン、ザルシタビン、ジダノシン、ラミブジン、スタブジンまたはネビラピンなどHIV逆転写酵素阻害剤の1剤または2剤と併用投与することにより、細胞毒性の増加を示すことなく相加効果または相乗効果が認められた。サキナビルに対するHIVの *in vitro* 感受性成績と、ヒトにおけるHIV複製阻害作用との関連性については、まだ確立されていない。

3.薬剤耐性^{5,6)}

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（グリシン→バリン）と90番目（ロイシン→メチオニン）のアミノ酸部位のどちらか、または両方に置換突然変異が確認されている。インビラーゼ（メシル酸サキナビル製剤）の単独投与またはヌクレオシド類似薬との併用投与で抗ウイルス作用が減少、または本剤による治療期間が遷延（24-147週）した患者から分離したHIVはサキナビルに対する耐性を示した。さらに、サキナビル投与患者由来のHIV分離株の遺伝子を解析した結果、同様の突然変異を認める症例が多かった。また、HIVプロテアーゼ遺伝子の突然変異は上記以外の部位においても認められた。一方、プロテアーゼ阻害剤未治療患者では48番目および90番目のアミノ酸部位における突然変異は認めなかった。

海外の臨床試験(NV 15107)において、HIV治療経験患者に対しフォートベイスを単独で8週間投与後（1回1,200mgを1日3回）、抗レトロウイルス剤との併用投与を4~48週間（併用投与期間の中央値は32週間）行った結果、患者32例中11例はサキナビルに対する耐性およびHIVウイルス遺伝子型の変化を示した。しかし耐性評価の結果、これら32例中11例の患者からはHIVウイルスが分離できなかった。

さらに別の海外臨床試験(NV 15355)では、未治療患者に対しフォートベイスを2種のヌクレオシド系薬剤と併用して16週間投与した結果、28例中1例でHIVプロテアーゼ遺伝子71番目および90番目のアミノ酸部位の変化を示した。

4.交叉耐性⁷⁻¹⁰⁾

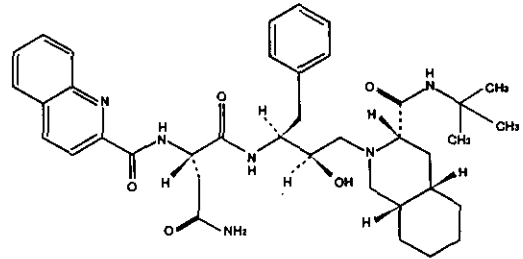
本剤と他のプロテアーゼ阻害剤に対する交叉耐性が認められている。すなわち、インビラーゼ（メシル酸サキナビル製剤）を長期投与（24-147週間）した患者から分離したサキナビル耐性HIVを検討した結果、サキナビル以外にも少なくとも他の4剤（インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、アンブレナビル）の1剤に交叉耐性を示す患者が多数認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：サキナビル（Saquinavir）(JAN)

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

構造式：



分子式：C₂₈H₃₈N₄O₅

分子量：670.84

性状：白色の粉末または塊のある粉末で、メタノール又はエタノール（95）に溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

保存時：冷蔵庫内（2~8℃）で保存し、冷蔵庫外に出す場合には25℃以上を避けること。

冷蔵庫から出して放置した場合には、表示の使用期限に関わらず、3ヶ月以内に使用すること。

【承認条件】

- 1) 国内における薬物動態試験については、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、及び解析結果を提出すること。
- 2) 臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的（6ヶ月に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、及び解析結果を提出すること。
- 3) 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、調査施設の可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 5) 治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得よう医師に対して要請すること。

【包装】

フォートベイスカプセル：60カプセル/瓶×3（180カプセル）

【主要文献】

- 1) 米国添付文書
- 2) Perry C. M., et al. : Drugs 55 : 461, 1998
- 3) Mitsuyasu R. T., et al. : AIDS 12 : F 103, 1998
- 4) Roberts N. A., et al. : Science 248 : 358, 1990
- 5) Craig J. C., et al. : Antiviral Research 16 : 295, 1991
- 6) Craig J. C., et al. : Antiviral Chemistry&Chemotherapy 2 : 181, 1991
- 7) Galpin S., et al. : Antiviral Chemistry&Chemotherapy 5 : 43, 1994
- 8) Moyle G., et al. : Drugs 51 : 701, 1996
- 9) Roberts N. A., et al. : AIDS 12 : 453, 1998
- 10) Molla A., et al. : NATURE MEDICINE 2 : 760, 1996

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒104-8301 東京都中央区京橋 2-1-9
電話：0120-189706
Fax：0120-189705

製造発売元



中外製薬株式会社
東京都北区浮間5-5-1

ロシュグループ

®登録商標
35002107

20030557

平成15年度 厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
(H15-エイズ-007)

HIV感染妊婦の早期診断と治療および
母子感染予防に関する基礎的・臨床的研究

平成15年度
刊行物

平成16年3月

主任研究者 稲葉 憲之
(獨協医科大学産科婦人科学教室)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
北村勝彦	疾病予防と 健康管理	鈴木庄亮編集・ 久道茂編集	シンプル衛生公衆衛 生学2003	南江堂		2003	45-61

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
稲葉憲之, 大島教子, 西川正能	【感染対策】産婦人科医に 必要なC型肝炎(ウイルス) とB型肝炎(ウイルス)の知 識	産婦人科治療	86 (4)	844-849	2003
稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 庄田亜紀子	C型肝炎ウイルス 母子感染としてのHCV	産婦人科の実際 (OB/GYNウイルス 感染症外来診療マ ニュアル2003)	52 (7)	901-906	2003
稲葉憲之, 大島教子, 西川正能	【妊婦の内科診療】セミナ ー/ポイントと注意点 感染症	Medical Practice	20 (9)	1553-1557	2003
戸谷良造	HIV母子感染防止のガイド ライン—その軌跡と役割の 評価—	現代医療	35	1377-1383	2003
戸谷良造	母性「HIV母子感染は防止可 能です」	月刊母子保健	531号		2003
戸谷良造	HIVの母子感染予防—公費 とすべき妊婦のHIV抗体検 査—	公衆衛生	67	925-930	2003
谷口晴記、喜多恒和、 戸谷良造	HIV感染をめぐる最近の話 題—産婦へのHIV抗体検査 とインフォームドコンセ ント—	ペリネイタルケア	22	114-119	2003