

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

HIV プロテアーゼ阻害剤

クリキシバン[®] カプセル 200mg

CRIXIVAN[®] Capsules 200mg

インジナビル硫酸塩エタノール付加物カプセル

剤 形	硬カプセル剤
製 剤 の 規 制 区 分	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
規 格 ・ 含 量	1 カプセル中にインジナビル 200mg（インジナビル硫酸塩エタノール付加物として 250mg）を含有
一 般 名	和名：インジナビル硫酸塩エタノール付加物（JAN） 洋名：Indinavir sulfate ethanolate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2006 年 11 月 30 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007 年 06 月 15 日（販売名変更による） 発売年月日：1997 年 04 月 01 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問 い 合 わ せ 窓 口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.msconnect.jp/

本 IF は 2016 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改定があった場合に、改定の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改定を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。（2013 年 4 月改定）

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7

VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 吸収	16
4. 分布	16
5. 代謝	17
6. 排泄	18
7. トランスポーターに関する情報	18
8. 透析等による除去率 c	18
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
7. 相互作用	23
8. 副作用	29
9. 高齢者への投与	38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
11. 小児等への投与	38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
13. 過量投与	39
14. 適用上の注意	39
15. その他の注意	40
16. その他	40
IX. 非臨床試験に関する項目	41
1. 薬理試験	41
2. 毒性試験	41
X. 管理的事項に関する項目	43
1. 規制区分	43
2. 有効期間又は使用期限	43
3. 貯法・保存条件	43
4. 薬剤取扱い上の注意点	43
5. 承認条件等	43
6. 包装	43
7. 容器の材質	43

8. 同一成分、同効薬	43
9. 国際誕生年月日	44
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	44
11. 薬価基準収載年月日	44
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	44
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
14. 再審査期間	44
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	44
16. 各種コード	44
17. 保険給付上の注意	44
X I. 文 献	45
1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	45
X II. 参考資料	46
1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	47
X III. 備 考	48
その他の関連資料	48

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クリキシバン®は Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. において開発された硫酸インジナビルエタノール付加物を主成分とするヒト免疫不全ウイルス (HIV) プロテアーゼ阻害剤である。本剤は HIV プロテアーゼを選択的に阻害し、HIV の増殖を抑制する。CD4 陽性細胞数が 500/mm³ 以下の HIV 感染者において、単独もしくは逆転写酵素阻害剤との併用で HIV-RNA 量及び CD4 陽性細胞数を指標とした臨床試験において本剤の優れた有効性が認められている^{1, 2, 3)}。

海外における開発は Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. によって進められ、米国においては、1996 年 1 月 31 日に申請し、同年 3 月 13 日に承認された。

日本では 1996 年 4 月 1 日に希少疾病医薬品 (オーファンドラッグ) の指定を受け、米国で得られた非臨床試験及び臨床試験のデータをもとに、1997 年 3 月 28 日に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 逆転写酵素阻害剤との併用投与により、HIV-RNA 量の減少と、CD4 陽性リンパ球数の増加が認められた。
- (2) 本剤単独での使用により比較的早期に耐性 HIV が現れることが示されていることから、本剤の使用は逆転写酵素阻害剤との併用を基本とする。
- (3) 本剤投与による副作用発現頻度は非常に高く、重大な副作用として腎結石症 (国内臨床試験で 26.8% [11/41])、血友病患者などでの出血事象が認められている。その他血清ビリルビン値の上昇、消化器系症状が多く認められる。
- (4) 本剤を標準用法用量以外で使用することにより、副作用の発現や本剤耐性の HIV の誘導を促すことがあるため使用方法を正確に守る必要がある。
- (5) 本剤と逆転写酵素阻害剤との間に交差耐性は報告されていないが、他の HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル、サキナビルなど) との間に交差耐性が認められる^{4, 5)}。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 : クリキシバン®カプセル 200mg

(2) 洋名 : CRIXIVAN® Capsules 200mg

(3) 名称の由来 : 特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法) : インジナビル硫酸塩エタノール付加物(JAN)

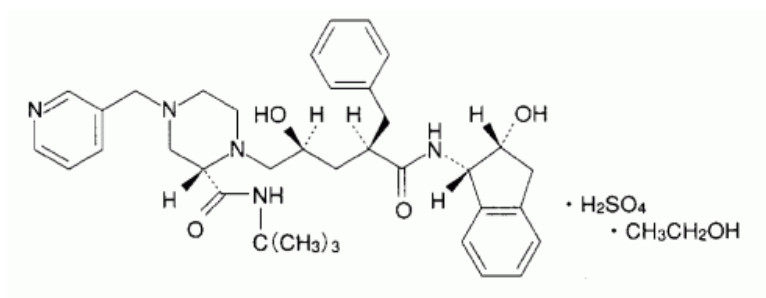
(2) 洋名(命名法) : indinavir sulfate ethanolate(JAN)

indinavir sulfate (USAN)

indinavir (INN)

(3) ステム : 不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4 \cdot C_2H_6O$

分子量 : 757.95

5. 化学名(命名法)

(+)-(αR, γS, 2S)-α-Benzyl-2-(tert-butylcarbamoyl)-γ

-hydroxy-N-[(1S, 2R)-2-hydroxyindan-1-yl]-4

-(3-pyridylmethyl) piperazine-1-valeramide

monosulfate monoethanolate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : IDV

治験番号 : MK-639

別 名 : L-735, 524

7. CAS 登録番号

CAS No. : 157810-81-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

溶 媒	溶 解 度 (mg/mL)
水	> 100
メタノール	50-100
アセトニトリル	0.1- 1
ヘキサン	< 0.1

pH(クエン酸塩緩衝液)	溶解度 (mg/mL)
3.4	61.2
3.5	31.7
3.6	20.3
4.0	5.13
4.9	0.312
5.9	0.037
6.9	0.019
7.0	0.023
8.0	0.017

(3) 吸湿性

吸湿性あり。10%RH から吸湿性が現れ、60%RH 以上で著しい吸湿性を示す。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 152° C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=6.2 pKa₂=3.8

(6) 分配係数

pH (緩衝液)	分配係数(log P)
1.20 (0.1M HCl)	-2.14
2.49 (0.1M クエン酸)	-1.83
3.22 (0.1M クエン酸緩衝液)	-0.701
4.06 (0.1M クエン酸緩衝液)	0.467
5.00 (0.1M クエン酸緩衝液)	1.70
6.00 (0.1M クエン酸緩衝液)	2.45
7.02 (0.1M クエン酸緩衝液)	2.66
7.95 (0.1M クエン酸緩衝液)	2.67

P = 有機(n-octanol)相 / 水相

(7) その他の主な示性値

比旋光度(25° C, 365nm)：約 +125° (c=1% in water)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果	
			結晶構造	HPLC 純度 (%)
30° C, 60%RH	4 週間	開放	変化(水和物)	99.8
26° C, 60%RH	12 ヶ月	密栓ステンレス容器	変化なし	100.8
40° C, 75%RH	4.5 ヶ月	密栓ステンレス容器	変化なし	99.4

3. 有効成分の確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル法による確認

ペースト法により赤外吸収スペクトルを測定するとき、本品の参照スペクトルと同一波長のところに吸収を認める。

(2) 硫酸塩の確認

本剤の水/ホルマリンのメタノール溶液に過塩素酸鉛試液を加えたとき白色の沈殿(硫酸鉛)を生じる。

4. 有効成分の定量法

(1) 硫酸インジナビル：液体クロマトグラフ法

(2) 硫酸塩：電位差滴定法(過塩素酸鉛試液にて滴定)

(3) エタノール：ガスクロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：硬カプセル剤

性状：

販売名	外形	外観・色調	重量
クリキシバン® カプセル 200mg		キャップ：白色 ボディ：白色	約 0.40g
	1 号カプセル		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

CRIXIVAN™200mg

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 カプセル中に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) を含有する。

(2) 添加物

ステアリン酸マグネシウム、無水乳糖、ゼラチン (カプセル本体)

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

本品を無包装で 30° C、75%RH で 2 日間保存した時、定量値は 96.5% であった。

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
30° C/75%RH	2 日間	無包装	定量(対表示量%)96.5

また、市販容器(乾燥剤入り高密度ポリエチレンボトル 14 オンス)で保存時の安定性は以下のとおりである。

保存条件	保存期間(週)	保存形態	結 果
25° C/60%RH	157	市販容器 (乾燥剤入り高密度ポリエチレンボトル 14 オンス)	定量(対表示量%)100.1
30° C/60%RH	157		定量(対表示量%)99.8
40° C/75%RH	26		定量(対表示量%)99.6

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行った結果、98.5%（平均値）

条件：回転数 50rpm

試験液 0.1M クエン酸塩緩衝液（pH=3.8） 900mL

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「吸光度測定法」による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「液体クロマトグラフ法」による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

長期保存試験及び苛酷試験での硫酸インジナビルの主分解生成物はラクトン体である。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

高密度ポリエチレン瓶

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 後天性免疫不全症候群(エイズ)
- 治療前の CD4 リンパ球数 500/mm³ 以下の症候性及び無症候性 HIV 感染症

2. 用法及び用量

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〕
- (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〕

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

〈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：ザルシタビン)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(100 copies/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、46.1 cells/mm³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、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)>

以下は、海外において行われた試験結果であり、一部国内での用法用量とは異なる使用を含むため注意が必要である。

1) 試験 ACTG320⁶⁾

CD4 陽性細胞数が 200 cells/mm³ 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 035⁷⁾⁸⁾

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 ヶ月)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で比較すると本剤+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⁷⁾。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⁸⁾。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 (小児)

HIV 感染小児患者 25 例(4～15 歳)を対象に、本剤(500mg/m²、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/mm³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/mm³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 (小児)

HIV 感染小児患者 16 例(5～13 歳)を対象に、本剤(500mg/m²、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/mm³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/mm³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。

6) MSD プロトコール 033

(対象患者)

逆転写酵素阻害剤の使用経験が 2 週間以下の HIV 感染者 713 例を対象としたプラセボ対照 52 週間多施設二重盲検試験を実施した。中間報告として結果の得られた 266 例について、治療前の血清ウイルス RNA 量、および CD4 陽性細胞数の投与前値(平均値)は、それぞれ 19,055 (4.28 log₁₀) copies/mL 及び 254 cells/mm³であった。

(治療群)

- ① クリキシバン®+ジドブジン 2 剤併用群
- ② クリキシバン®単独群
- ③ ジドブジン単独群

(薬剤)

クリキシバン®(800mg、8 時間毎)

ジドブジン(200mg、8 時間毎)

(結果)

治療開始 24 週における中間解析データでは、血中 HIV-RNA 量が、検出限界(500 copies/mL)以下に低下した患者の割合は、クリキシバン®+ジドブジン併用群で 56%、クリキシバン®単独群で 37%、ジドブジン単独群で 0%であった。24 週における CD4 陽性細胞数の投与前値からの変動の平均値は、クリキシバン®+ジドブジン併用群、クリキシバン®単独群及びジドブジン単独群において各々 95、109、14 cells/mm³であった。

安全性調査の中間報告では、クリキシバン®単独群で 5 例、併用群で 6 例の合計 11 例(1.5%)において腎結石症の有害事象が報告されている。また、本剤投与群の内 11～12%の患者において高ビリルビン血症がみられている。

7) MSD プロトコール 020 (本剤の国内承認用法用量外)

(対象患者)

ジドブジン、ジダノシンによる治療の経験のない 18-65 歳で、治療前の CD4 陽性細胞数 500 以下で HIV-RNA 量 20,000 copies/mL 以上の HIV-1 感染者 78 例を対象とした。治療前の CD4 陽性細胞数(平均値)は 176 cells/mm³、血中 HIV-RNA 量(平均値)は 117,490 copies/mL であった。

(治療群)

①クリキシバン®+ジドブジン+ジダノシン 3 剤併用群 (n=26)

②クリキシバン®単独群 (n=26)

③ジドブジン、ジダノシン併用群 (n=26)

(薬剤)

クリキシバン® (600mg、6 時間毎、本剤承認用法用量外)

ジドブジン (200mg、1 日 3 回)

ジダノシン (200mg 又は 125mg、1 日 2 回)

(結果)

血中 HIV-RNA 量の最大低下量の平均値は、3 剤併用群で 3.1 log₁₀ (99.9%) (20 週)、クリキシバン®単独群で 1.7 log₁₀ (98.0%) (8-12 週)、ジドブジン+ジダノシン併用群では 1.36 log₁₀ (95.6%) (20 週)であった。24 週の血中 HIV-RNA 量が測定の出検限界 (200 copies/mL) 以下に低下した患者の割合は、3 剤併用群で 47.4%であり、クリキシバン®単独群、ジドブジン+ジダノシン併用群(各 20%以下)よりも高いことが示された。24 週における CD4 陽性細胞数の変化の平均値は、3 剤併用群で 91 cells/mm³、クリキシバン®単独群で 92 cells/mm³、ジドブジン+ジダノシン併用群で 47 cells/mm³の上昇であった。

(3) 臨床薬理試験

国内において、第 I 相臨床試験⁹⁾で健康成人男子を対象とした単回投与試験 (400、600、800、1000mg/回)^{注)}が行われ、安全性が確認された。本剤との因果関係が否定できない有害事象が認められたのは 400mg、600mg、800mg 投与群で各 1 例、100mg 投与群で 3 例であった。これらの有害事象はいずれも特に処置することなく消失した。

注)本剤の承認されている用法・用量は、「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 回空腹時に経口投与する」である (用法・用量 参照)。

(4) 探索的試験

海外において、HIV 感染患者に本剤 1 日量 800mg~2,400mg^{注)}を 14 日~24 週間投与し、安全性、抗ウイルス効果を検討した (試験 004、006、010、019、021)。800mg~2,400mg/日の用量では、血清 HIV-RNA 量の変化に対して用量依存的な抗レトロウイルス効果を示した。

注)本剤の承認されている用法・用量は、「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 回空腹時に経口投与する」である (用法・用量 参照)。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

(1) 臨床効果の項参照

3) 安全性試験

他の抗 HIV 薬と併用した長期投与試験は現在実施中である。

4) 患者・病態別試験

肝障害の影響

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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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

再審査時に提出した再審査期間中に収集されたデータを当局が審査した結果、すべての承認条件を満たす内容であると判断された。その結果、添付文書から下記承認条件を削除して差し支えないとの決定がなされた。

- 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なうこと。
- ② 実施中の臨床試験については、プロトコールを遵守し、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。
- 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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、ホスアンプレナビル、ロピナビル/リトナビル、アタザナビル、ダルナビル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁰⁾

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)やヒトエステラーゼ、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) 薬効を裏付ける試験成績¹⁾

1) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

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ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する耐性 HIV を含む HIV-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。

2) 薬剤耐性¹¹⁾

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 ヲ所で認められており、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。

3) 交差耐性⁴⁾⁵⁾

本剤と HIV 逆転写酵素阻害剤との間には、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との間には、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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

*in vitro*における各種の HIV の増殖を、本剤は 25-100nM の濃度で抑制することから、100nM 以上の血中濃度で治療上有効と推定される。

(2) 最高血中濃度到達時間

詳細は以下の表参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

詳細は以下の表参照

1) 単回投与試験

単回投与試験は、米国における試験の他、国内での第 I 相試験の結果を以下に示す。

〈米国での試験〉

投与量 (mg)	AUC (nM・hr)	C _{max} (nM)	C _{8hr} (nM)	T _{max} # (hr)	t _{1/2} (hr)
400	6,863	4,482	35	0.7	1.89
700	17,941	9,854	69	0.8	1.76
1,000	33,501	16,380	143	0.8	1.67

幾何平均 (n=10)、:#算術平均

〈国内での試験〉⁹⁾

投与量 (mg)	AUC (nM・hr)	C _{max} (nM)	C _{8hr} (nM)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
400	8,868±4,086	5,241±2,554	40±21	0.8±0.3	1.56±0.65
600	21,665±6,350	10,434±3,160	109±30	0.8±0.3	1.61±0.16
800	30,489±8,320	11,986±1,870	184±73	1.1±0.5	1.44±0.29
1,000	46,131±12,935	15,867±3,474	296±135	1.3±0.9	1.48±0.23

平均値±標準偏差 (n=6)

海外において、健康成人に本剤を 400 - 1,000 mg 空腹時単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され T_{max} は 0.8 時間であった。AUC および C_{max} の値は用量の変化よりも大きな変動を示した。国内における第 I 相試験の結果はおおむね米国における結果と類似した傾向を示したが、同じ投与量における AUC 値の比較では、国内での試験結果が海外での結果より高い傾向を示した。

2) 連続投与試験

連続投与試験は HIV 抗体陽性患者における 1 日 3 回投与時の結果を示す。

〈米国での試験〉

用量		AUC (nM・hr)	C _{max} (nM)	C _{8hr} (nM)
600 mg 8 時間毎 (n=9)	初回投与	13, 131	6, 852	97
	最終投与 (15 日目)	12, 780	5, 727	112
800mg 8 時間毎 (n=16)	初回投与	24, 733	10, 134	163
	最終投与 (15 日目)	27, 813	11, 144	211
1, 000 mg 8 時間毎 (n=19)	初回投与	29, 383	13, 251	186
	最終投与 (15 日目)	35, 113	15, 678	242

単回投与試験の結果と同じく、AUC および C_{max} の値は用量の変化よりも大きな変動を示した。また、高用量群では中等度の薬物の蓄積が認められている。なお、各投与群での C_{8hr} の値は *in vitro* でのウイルス感染増殖を 95%抑制する本剤の濃度 (100 nM) をおおむね上回る値を示している。

3) 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%、C_{max} 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 C_{max} 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。

①高カロリー食による吸収への影響

本剤 800mg を健康成人男子に空腹時及び食後経口投与した時の薬物動態パラメータ (国内臨床試験)⁹⁾

パラメータ	空腹時投与 (a)	食後投与 (b) [#]	b/a
AUC _{0-∞} (nM hr)	30, 489±8, 320	23, 229±10, 437*	0. 76
C _{max} (nM)	11, 986±1, 870	6, 841±2, 533*	0. 57
C _{8hr} (nM)	184±73	291±172	1. 58
T _{max} (hr)	1. 1±0. 5	2. 7±0. 5**	2. 46
t _{1/2} (hr)	1. 44±0. 29	1. 43±0. 24	1. 00

平均値±標準偏差 (n=6)、*:p<0. 01、**:p<0. 001 (Paired-t 検定)、#:おにぎり 2 個、ツナ入りサラダ、リンゴジュース 200mL、ゆで卵 1 個 (612Kcal; 蛋白質 23. 4g、脂肪 14. 8g、蛋白質 23. 4g)

本剤 400mg を健康成人に空腹時及び食後経口投与した時の薬物動態パラメータ (海外臨床試験)

パラメータ	空腹時投与 (a)	食後投与 (b) ^{##}	b/a
AUC _{0-∞} (nM hr)	6, 863	1, 537	0. 22
C _{max} (nM)	4, 482	618	0. 14
C _{8hr} (nM)	35	29	0. 83
T _{max} [‡] (hr)	0. 7	2. 0	2. 9

幾何平均 (n=10)、:算術平均、#:ベーコン、卵、トースト、バター、ミルク及びポテト (蛋白質 31. 3g、炭水化物 57. 2g、脂肪 48. 6g、総カロリー 784Kcal)

②軽食による吸収への影響

本剤 800mg を健康成人に経口投与した時の薬物動態パラメータに対する軽食の影響(海外臨床試験)

パラメータ	空腹時	軽食 A	軽食 B
AUC _{0-∞} (nM・hr)	23, 147	22, 708	21, 358
C _{max} (nM)	11, 678	9, 374	8, 847
C _{8hr} (nM)	123	138	152
T _{max} [#] (hr)	0. 77	1. 41	1. 36

幾何平均 (n=10)、[#]:算術平均、

軽食 A: トースト、ゼリー、りんごジュース及びスキムミルク入りコーヒー(蛋白質 5. 4g、炭水化物 63. 5g、脂肪 2. 1g、総カロリー 292Kcal)

軽食 B: スキムミルク及び砂糖付きコーンフレーク(蛋白質 5. 7g、炭水化物 28. 8g、脂肪 1. 0g、総カロリー 141Kcal)

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VII. 薬物動態に関する項目 1 (3)-3 経口吸収に及ぼす食事の影響」及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

約 60% (ヒト、経口投与)

(4)消失速度定数

経口投与時の排泄の $t_{1/2}$ は約 1. 8 時間で、投与量に依存せずほぼ一定である。

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

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

3. 吸収

本剤経口投与時の吸収に関しては、食事の影響を強く受けることがわかっている。食事の前後に服用した場合、本剤の吸収率の著しい低下を生じ、有効性の低下や薬剤耐性化を促進することが考えられるため注意が必要である。

〈参考〉

ラットに本剤を 10～160mg/kg の用量で経口投与した時、C_{max}、AUC は用量の変化に比例した値以上の増加を示した。10 及び 160mg/kg/day 投与時の C_{max} は 0.603 及び 19.7 µM、AUC は 0.247 及び 32.6 µM・hr であった。なお、10mg/kg/day 投与時の生物学的利用率は 11.3±1.29% であった。イヌに本剤を 10 及び 40mg/kg/day 経口投与したとき、C_{max} はそれぞれ 17.4 及び 43.8 µM、AUC は 16.4 及び 100 µM・hr と C_{max} の増加は投与量に比例したよりも小さく、AUC の増加は大きかった。10 mg/kg 投与時の生物学的利用率は 100% であった。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

〈参考〉

インジナビル 1 水和物 10mg/kg をラットに静脈内投与後定常状態における脳/血漿中未変化体濃度比の平均は 0.18 であったことから、脳内へ移行するもののその透過性は限られたものである。

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉

本剤 40 および 640mg/kg/day をラットに妊娠 6 日から 20 日の期間、反復経口投与し、妊娠 20 日目に母体及び胎児血漿中未変化体濃度を測定した。40 及び 640mg/kg/day 投与後の胎児血漿中の AUC は母体血漿中の AUC の約 20% であった。

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

妊娠ラットに 40 及び 640mg/kg/day の用量で妊娠 6 日目から授乳 14 日目まで本剤を投与し、乳汁への移行性を検討した。授乳 14 日目の投与後 2 時間における乳汁中濃度/血漿中濃度の値は 40 及び 640mg/kg/day で 1.45 および 1.26 であり、乳汁中への移行性の高いことが認められた

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

臓器内分布

放射能 (¹⁴C) で標識した本剤 10mg/kg をラットに経口投与したとき、放射能は体内に広く分布し、特に肝に高い放射能が認められた。投与後 24 時間の組織内濃度は、脾臓、皮膚、筋肉、副腎、脂肪及び精巣では 0.1 µg eq/g 以下であったが、それ以外の組織内濃度は 0.19 µg eq/g (腎) ないしは 0.95 µg eq/g (肝) であった。また、放射能 (¹⁴C) で標識した本剤 10mg/kg をラットに 10 日間反復経口投与したとき、投与後 1 及び 6 時間の脳、心、肺、腎、脾、肝及び脾臓中の放射能濃度は単回投与時に比べて 1.5～3 倍に上昇した。

5. 代謝

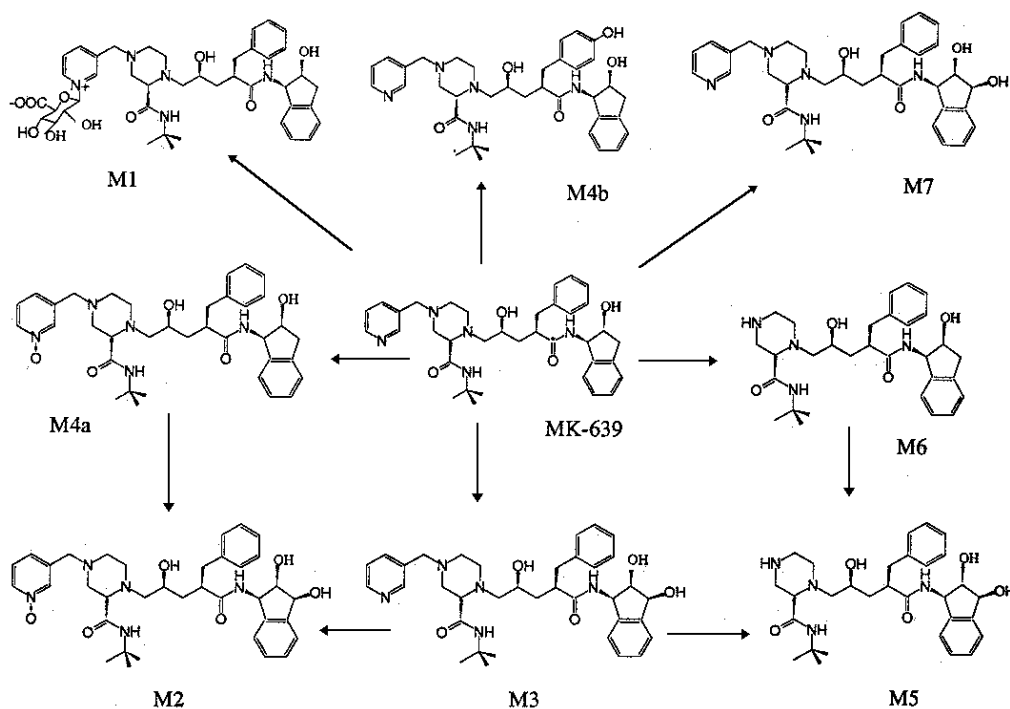
(1) 代謝部位及び代謝経路¹²⁾

健康人に対して、¹⁴C 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。本剤の未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 P4503A4 (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。

<参考>¹¹⁾

本剤は主として肝臓において代謝されることが認められている。マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける本剤の代謝物として、ピリジン環 N-オキシド体 (M2、M4a)、フェニルメチル基のパラ位水酸化体 (M4b)、インダン基の 3' 位水酸化体 (M2、M3 及び M5)、N-脱アルキル体 (M5、M6) が認められ、主代謝物は M5、M6 であった。また、サル、ヒトにおいてのみ M1 が認められた。ヒト肝における本剤の代謝に関与する主要なチトクローム P450 分子種は CYP3A4 である。また、ラット、イヌおよびサルにおいても CYP3A サブファミリーが本剤の代謝に関与する主要な分子種である。

インジナビルの代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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。

<参考>

ラット、イヌおよびサルにおいても CYP3A4 サブファミリーが本剤の代謝に関与する主要な分子種である。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及びその比率

本剤の酸化、水酸化代謝物あるいはグルクロン酸抱合体には、プロテアーゼ阻害活性は認められていない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

^{14}C 標識インジナビル 400mg を 6 例のボランティアに経口投与した結果、83%の放射能は糞便(0-168hr)から、19%の放射能が尿中(0-120hr)から回収された。この試験での平均消失半減期は約 1.8 時間であり、この値は投与量に依存しないことが認められている。本剤の未変化体の腎からの排泄が内因性クレアチニンの排泄の約 2 倍であったことから、本剤が尿細管から分泌されることが示唆されている。

(2) 排泄率

健康人及び HIV-1 感染症患者に対して海外で実施された試験では、200～1,000mg の用量範囲で投与したところ、本剤未変化体の尿中排泄率は 20%未満であった。700mg 及び 1,000mg 単回投与後の未変化体の平均尿中排泄量は、 $10.4 \pm 4.9\%$ (n=10) 及び $12.0 \pm 4.9\%$ (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。

国内で実施した本剤の 400、600、800 及び 1,000mg を空腹時単回経口投与した試験では、24 時間までの本剤の平均尿中回収率は 400mg 投与群で 16%であり、600、800 及び 1,000mg 投与群は 21～23%であった。国内の試験における尿中回収率は海外で行われたヒトの成績に比べ約 2 倍であった。

<参考>

放射能 (^3H) で標識した本剤をラットに 10mg/kg 静脈内投与したとき、投与後 96 時間までに全放射能の 87.9%が糞中に、6.5%が尿中に排泄された。同様の結果がイヌおよびサルにおいて得られている。また、糞中への移行は胆汁を介して排泄されることが示されている。

(3) 排泄速度

本剤の経口投与により、尿中濃度が最大となるのは約 2 時間後である。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) アミオダロン塩酸塩、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) リバーロキサバンを投与中の患者〔「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〕

＜解説＞

- (1) 本剤投与により過敏症状を呈した患者では再投与により症状が再発するおそれがある。
- (2) ヒト肝におけるインジナビルの代謝は、P450のサブファミリーのうちCYP3A4が主要経路であることが示されている。
したがって、同じ代謝経路をもつ上記薬剤を併用することにより、相互の代謝が影響されることが考えられる。このようなことから、これらの薬剤と本剤との併用により不整脈や過度の鎮静などの重篤な副作用を発現する可能性があるため、これらの薬剤との併用は禁忌とした。
- (3) 本剤とリファンピシンの併用により本剤の最高血中濃度は約 13%、AUC は約 8%に低下するため禁忌とした。リファンピシンにより CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が亢進されたためと考えられる。
- (4) これら薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は禁忌とした。
- (5) 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中濃度が上昇するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は禁忌とした。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と考えられる。
- (6) 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おり、現在、この併用に関する試験は行われていないため、この薬剤との併用は推奨されない。
- (7) 本剤とバルデナフィルの併用により、バルデナフィルの最高血中濃度が 7 倍、AUC が 16 倍増加し、 $t_{1/2}$ が 2 倍に延長したとの報告があるため記載した。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と考えられる。
- (8) 本剤とリバーロキサバンの併用により、リバーロキサバンの代謝が阻害され、リバーロキサバ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ため、これらの薬剤との併用は禁忌とした。本剤の CYP3A4 阻害作用により、リバーロキサバンのクリアランスが減少すると考えられる。

(9) 本剤とリオシグアトの併用により、リオシグアトの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は禁忌とした。

(10) 本剤とアスナプレビルの併用により、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ため、これらの薬剤との併用は禁忌とした。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と考えられる。

(11) 本剤とバニプレビルの併用により、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があるため記載した。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と考えられる。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

<解説>

(1) 米国における本剤の臨床試験において、本剤を標準用量以下で使用することにより、本剤耐性 HIV の発現率が高くなることが認められている¹¹⁾。したがって、特別の理由がない場合は、必ず標準用量を守ることが必須である。

また、本剤の経口投与による吸収率は、食事により著しく低下することが認められており、これにより本剤耐性 HIV の発現の促進が予想されることから空腹時に服用するよう十分に注意を払う必要がある。

(2) ジダノシン(カプセルを除く)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恐れがある。

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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)〕
- (2) 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。〕
- (3) 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。〕

<解説>

(1) 海外における試験結果から、軽症から中等症(Child-Pugh 診断)の肝機能不全患者では、インジナビルの代謝が通常の患者より低下し、血中濃度が高くなるため、投与量を減らすことが必要となる。

(2) 腎機能不全患者での薬動学的解析は行われていないが、20%程度のインジナビル未変化体が腎より排泄されることが認められている。

(3) 現時点でプロテアーゼ阻害剤の使用と血友病患者の出血症状に因果関係があるか否かは不明である。1996 年 12 月 17 日現在の報告で、国内及び海外における本剤又はリトナビルを投与中の血友病患者 57 例において出血傾向が報告されている。症例報告によれば、本症状は本剤投与の中断、血液凝固因子製剤の投与により多くは回復している。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 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）な休薬又は投薬の中止等の処置を考慮すること。休薬後は 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〕
- (2) 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。
 - 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。
- (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〕

<解説>

- (1) 本剤の投与による副作用として、腎結石症の徴候及び症状があらわれることが国内臨床試験により認められている（29.26%）。また、国内臨床試験において、腎結石症の発現頻度が海外（3～4%）と比較して高いことが示されていることから特に注意が必要と考えられる。発症時の対処として、2、3 日の休薬により痛みが回復した後、減量して投与再開、さらに腎結石症があらわれる場合は投与中止や他剤への変更を考慮する。なお、通常の飲食に加えて 1 日に 1.5 リットルの水分を補給することにより、腎結石症の発現率を低下できることが報告されている。1 日に 1.5 リットルの水分を補給しても、痛みを訴える場合もあり、2～2.5 リットルの水分補給が望ましい。
- (2) 本剤は使用経験が少なく長期投与における影響等については不確定の要素があること、また副作用の発現頻度が高く、標準用量以下での使用など不適切な使用により本剤に耐性の HIV を選択することが報告されていること等の理由から、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本剤の特徴、治療上の限界、使用上の注意などについて予め十分に指導し、理解を得た上で使用することが重要である。

本剤によるエイズ、HIV 感染症治療は、患者のウイルス負荷量を極小値に抑えることを目標としており、このためには本剤が常時有効血中濃度を維持することが必須である。したがって、飲み忘れや食事とともに服用することにより有効血中濃度以下で本剤の使用が継続されることは治療効果の低下をもたらす結果となる。さらにこのことは本剤耐

性の HIV の選択を促進し、ひいては本剤のみならず同系統の HIV プロテアーゼ阻害剤一般に対する感受性を失う結果となり、以後の治療方針が立てにくくなるため十分に注意をする必要がある^{4,5,11)}。

米国における臨床試験において、本剤を高カロリー、高脂肪、高タンパク食摂取後に投与すると、空腹時投与と比較して AUC が 20% (80%低下) に、C_{max} が 15% (85%低下) と著しく低下することが認められている。一方、軽食(バターなしのトースト、ジャム、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)後に投与した場合には、AUC、C_{max} とも 2-8%の低下にとどまり、投与後 6 および 8 時間後の本剤の血中濃度は空腹時投与の場合と同等であった。以上の結果から、本剤は空腹時に投与することを原則とするが、上記に示す軽食(低カロリー、低脂肪、低タンパク食)に限って服用前後に摂取することも可能とする(VII-1 (3)-3) 経口吸収に及ぼす食事の影響参照)。

(3) 2.5mg/dL を超えるビリルビン値の上昇が約 10%の症例にみられているが、総ビリルビン値が 5mg/dL を超えることがほとんどなかった。この変化は間接ビリルビンの上昇によるものであること AST (GOT) 又は ALT (GPT) の上昇や黄疸等の臨床症状はほとんどみられていない。

(4) 抗 HIV 薬の多剤併用療法による免疫構築の過程で治癒していた日和見感染症が再増悪することがあり、時には、それまで臨床的に明らかでなかった日和見感染症が顕性化することも知られており、これは免疫再構築症候群と呼ばれている。国内及び海外において、本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法による免疫再構築症候群の報告があることから本症状に対する注意が必要である(平成 17 年 5 月 11 日付事務連絡に基づく改訂)。また、免疫機能の回復により、免疫再構築症候群だけでなく、自己免疫疾患も発現する可能性が考えられることから、自己免疫性疾患に対する注意を追記した(平成 25 年 1 月 8 日付事務連絡に基づく改訂)。

(5) 体脂肪の分布異常(手足・顔面の皮下脂肪の減少、腹部内臓脂肪の増加)、脂質代謝異常、インスリン抵抗性の増大は、抗 HIV 薬の使用により発現することが報告されている。国内及び海外において、本剤を含む抗 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から本症状に対する注意が必要である(平成 17 年 5 月 11 日付事務連絡に基づく改訂)。

7. 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。

(1) 併用禁忌とその理由

〔併用禁忌〕（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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： レルパックス 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。
シルデナフィル： レバチオ タダラフィル： 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C _{max} 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。
リバーロキサバン： イグザレルト	リバーロキサバンの代謝が阻害され、リバーロキサバ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、リバーロキサバンのクリアランスが減少する。
リオシグアト： アデムパス	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： スンベプラ	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。

<解説>

VIII.-2.<解説> 参照

①シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、ピモジド、エレトリプタン臭化水素酸塩については薬物動態学的検討例及び臨床例はない。

②健康人にクリキシバン®(CRX) (1回 800mg、1日 3回) とリファンピシン(RFP) (1回 600mg、1日 1回) を経口投与した時のインジナビルの薬物動態パラメータ (n=12)

	CRX 単独	CRX + RFP	平均比 [併用/単独] (90%信頼区間)
AUC _{0-∞} (nM・hr)	32493. 5	2631. 7	0. 08 (0. 06, 0. 11)
C _{max} (nM)	17576. 8	2398. 5	0. 13 (0. 08, 0. 22)
T _{max} (hr)	0. 77±0. 27	0. 75±0. 30	
C _{8hr} (nM)	218. 5±93. 0	10. 3±18. 8	

(2) 併用注意とその理由

〔併用注意〕 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、p H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。本剤とケトコナゾール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。	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 エトラビリン	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 (200mg 1回/1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C _{max} 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回投与で併用した場合、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で併用した場合、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 (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ンメシル酸塩	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
クエチアピンプマル酸塩	クエチアピン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忍容性に注意し、慎重に投与すること。	本剤のCYP3A4阻害により、クエチアピンの代謝が抑制され、クエチアピンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

<解説>

- ・上記の理由により、本剤とジダノシン(カプセル剤を除く)を併用する場合は、服用時刻を調節する必要がある。
- ・これら薬剤の代謝については、CYP3A4 の関与が示されていることから、本剤との薬物相互作用が示唆される。なお、ケトコナゾールの経口剤は国内では発売されていない。
- ・本剤とクエチアピンの相互作用を疑わせる症例の収集はないものの、プロテアーゼ阻害剤とクエチアピンの併用により、クエチアピンの血漿中濃度が上昇し、副作用を増加又は延長させるおそれがあることから、『クエチアピンプマル酸塩』を追記した。

薬剤		併用時と単独使用時の比 (併用/単独) (90%信頼区間)		
併用薬剤	クリキシバン®		AUC	Cmax
ケトコナゾール 400mg	400mg 1回	CRX	1.62 (1.13, 2.33)	1.14 (0.82, 1.58)

- ・本剤との併用によりリファブチンの血中濃度の上昇と本剤血中濃度の低下が報告されている。このため、併用する場合は、リファブチンの用量を標準用量の半分に減量することを考慮する必要がある。また、リファブチン用量を半減して投与した場合にもなお本剤の血中濃度の低下が見られており、本剤の用量の変更が必要か否かは現在試験中であり、結論は得られていない。

薬剤		併用時と単独使用時の比 (併用/単独) (90%信頼区間)		
併用薬剤	クリキシバン®		AUC	Cmax
リファブチン 300mg 1日1回	800mg 8時間毎	CRX リファブチン	0.66 (0.56, 0.77) 2.73 (1.99, 3.77)	0.75 (0.61, 0.91) 2.34 (1.64, 3.35)

- ・ HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル)〔チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合により、本剤もしくはこれらの薬剤の C_{max}, AUC が上昇するおそれがある。〕

薬物動態、臨床効果及び安全性に関するデータが不十分であるので、推奨する用法・用量が確立されるまで併用しないことが望ましい。

- ・ レバチオ錠とバイアグラ錠は同一成分(シルデナフィル)であるものの、効能効果や用法用量がことなり、本剤と併用した際のリスクが異なることからレバチオ錠を「禁忌」及び「併用禁忌」の項に、バイアグラ錠を「併用注意」の項にそれぞれ記載した。

- ・ 本剤は主にチトクローム P450(CYP3A4)により代謝を受けると考えられている。チトクローム P450(CYP3A4)に関与する薬剤と併用する際には、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。

*他剤との併用[†]

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 単剤投与に比べ、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時間ごとの単剤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時間ごとを絶食状態で併用投与した結果、インジナビル 800mg、8時間ごとの単剤投与を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 C_{max} 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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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]

(2) 重大な副作用と初期症状

(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)な休薬で回復する。[「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) 膵炎(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。

(3) その他の副作用

(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 [#] 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 [#] 、嘔吐 [#] 、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 [#]	黄疸、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、 ALT (GPT) 上昇	Al-P 上昇
代謝・栄養	高脂血症 [#] 、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 [#] 、腎機能障害 (BUN 上昇、 血清クレアチニン上昇等) [#]	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、掻痒症
その他	血管炎		視力異常、体重減少

<解説>

使用成績調査結果に基づき「副作用発現状況の概要」を更新した。またこれに伴い「重大な副作用」「その他の副作用」の項を変更した。「その他の副作用」の項には、8 例以上報告された副作用を追記した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (調査期間：H9. 9. 13～ H19. 9. 12)	合計
調査施設数	76	198	238
調査症例数	205	869	1074
副作用等の発現症例数	142	521	663
副作用等の発現件数	499	1368	1867
副作用等の発現症例率	69. 27%	59. 95%	61. 73%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
感染症および寄生虫症	3 (1. 46)	24 (2. 76)	27 (2. 51)
気管支炎	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
膀胱炎	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
B型肝炎	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
带状疱疹	1 (0. 49)	4 (0. 46)	5 (0. 47)
口腔カンジダ症	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
肺炎	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
肺結核	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
腎盂腎炎	－	3 (0. 35)	3 (0. 28)
敗血症	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
尿路感染	－	3 (0. 35)	3 (0. 28)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
サイトメガロウイルス性腸炎	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
HIV 消耗症候群	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
非定型マイコバクテリア感染	2 (0. 98)	－	2 (0. 19)
ニューモシスティスシロウエシ肺炎	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
口腔ヘルペス	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0. 49)	－	1 (0. 09)
リンパ腫	1 (0. 49)	－	1 (0. 09)
血液およびリンパ系障害	3 (1. 46)	54 (6. 21)	57 (5. 31)
貧血	－	34 (3. 91)	34 (3. 17)
大球性貧血	－	4 (0. 46)	4 (0. 37)
好酸球増加症	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
溶血	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
白血球減少症	－	4 (0. 46)	4 (0. 37)
リンパ節症	－	4 (0. 46)	4 (0. 37)
汎血球減少症	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
脾腫	1 (0. 49)	－	1 (0. 09)
血小板減少症	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
出血性素因	2 (0. 98)	8 (0. 92)	10 (0. 93)
免疫系障害	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
節足動物刺傷アレルギー	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
内分泌障害	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
甲状腺機能亢進症	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (調査期間：H9. 9. 13～ H19. 9. 12)	合計
代謝および栄養障害	11 (5. 37)	122 (14. 04)	133 (12. 38)
食欲不振	10 (4. 88)	11 (1. 27)	21 (1. 96)
糖尿病	－	10 (1. 15)	10 (0. 93)
痛風	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
高コレステロール血症	－	9 (1. 04)	9 (0. 84)
高血糖	－	3 (0. 35)	3 (0. 28)
高カリウム血症	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
高トリグリセリド血症	－	23 (2. 65)	23 (2. 14)
高尿酸血症	－	30 (3. 45)	30 (2. 79)
低コレステロール血症	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
低カリウム血症	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
低ナトリウム血症	－	3 (0. 35)	3 (0. 28)
乳酸アシドーシス	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
肥満	－	4 (0. 46)	4 (0. 37)
脂質代謝障害	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
食欲減退	1 (0. 49)	9 (1. 04)	10 (0. 93)
高脂血症	－	36 (4. 14)	36 (3. 35)
高アマミゼン血症	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
精神障害	2 (0. 98)	5 (0. 58)	7 (0. 65)
無感情	1 (0. 49)	－	1 (0. 09)
活動性低下	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
うつ病	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
不快気分	1 (0. 49)	－	1 (0. 09)
摂食障害	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
不眠症	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
ディスフェミア	1 (0. 49)	－	1 (0. 09)
神経系障害	15 (7. 32)	44 (5. 06)	59 (5. 49)
意識変容状態	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
脳出血	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
痙攣	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
協調運動異常	1 (0. 49)	－	1 (0. 09)
注意力障害	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
浮動性めまい	3 (1. 46)	6 (0. 69)	9 (0. 84)
味覚異常	6 (2. 93)	17 (1. 96)	23 (2. 14)
てんかん	1 (0. 49)	－	1 (0. 09)
頭痛	4 (1. 95)	9 (1. 04)	13 (1. 21)
知覚過敏	1 (0. 49)	－	1 (0. 09)
感覚鈍麻	1 (0. 49)	7 (0. 81)	8 (0. 74)
意識消失	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
記憶障害	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
ミオクローヌス	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
末梢性ニューロパシー	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
錯感覚	2 (0. 98)	－	2 (0. 19)
嗅覚錯誤	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
失神	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
振戦	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (調査期間：H9. 9. 13～ H19. 9. 12)	合計
眼障害	1 (0.49)	5 (0.58)	6 (0.56)
眼の異常感	1 (0.49)	－	1 (0.09)
結膜炎	－	1 (0.12)	1 (0.09)
眼乾燥	－	1 (0.12)	1 (0.09)
角膜炎	－	1 (0.12)	1 (0.09)
流涙増加	－	1 (0.12)	1 (0.09)
霧視	－	1 (0.12)	1 (0.09)
視力低下	1 (0.49)	－	1 (0.09)
耳および迷路障害	－	1 (0.12)	1 (0.09)
聴覚障害	－	1 (0.12)	1 (0.09)
心臓障害	1 (0.49)	5 (0.58)	6 (0.56)
心不全	1 (0.49)	1 (0.12)	2 (0.19)
動悸	－	3 (0.35)	3 (0.28)
洞房ブロック	－	1 (0.12)	1 (0.09)
血管障害	2 (0.98)	6 (0.69)	8 (0.74)
血腫	－	1 (0.12)	1 (0.09)
高血圧	－	3 (0.35)	3 (0.28)
出血	1 (0.49)	1 (0.12)	2 (0.19)
四肢静脈血栓症	1 (0.49)	1 (0.12)	2 (0.19)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.95)	4 (0.46)	8 (0.74)
咳嗽	－	3 (0.35)	3 (0.28)
呼吸困難	1 (0.49)	1 (0.12)	2 (0.19)
労作性呼吸困難	－	1 (0.12)	1 (0.09)
鼻出血	2 (0.98)	－	2 (0.19)
喉頭蓋潰瘍	1 (0.49)	－	1 (0.09)

副 作 用 等 の 種 類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (調査期間：H9. 9. 13～ H19. 9. 12)	合計
胃腸障害	53 (25. 85)	185 (21. 29)	238 (22. 16)
腹部不快感	2 (0. 98)	－	2 (0. 19)
腹部膨満	2 (0. 98)	5 (0. 58)	7 (0. 65)
腹痛	4 (1. 95)	13 (1. 50)	17 (1. 58)
下腹部痛	4 (1. 95)	3 (0. 35)	7 (0. 65)
上腹部痛	3 (1. 46)	3 (0. 35)	6 (0. 56)
ｱﾌﾀ性口内炎	1 (0. 49)	－	1 (0. 09)
口唇炎	1 (0. 49)	2 (0. 23)	3 (0. 28)
便秘	1 (0. 49)	－	1 (0. 09)
下痢	5 (2. 44)	35 (4. 03)	40 (3. 72)
口内乾燥	－	3 (0. 35)	3 (0. 28)
十二指腸炎	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
胃潰瘍	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
胃炎	－	5 (0. 58)	5 (0. 47)
胃食道逆流性疾患	1 (0. 49)	－	1 (0. 09)
胃腸障害	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)
胃腸出血	1 (0. 49)	－	1 (0. 09)
歯肉出血	－	3 (0. 35)	3 (0. 28)
舌痛	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
血便排泄	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
裂孔ヘルニア	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
口唇乾燥	2 (0. 98)	8 (0. 92)	10 (0. 93)
ﾒﾃﾞ	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
口腔内出血	1 (0. 49)	1 (0. 12)	2 (0. 19)
悪心	40 (19. 51)	115 (13. 23)	155 (14. 43)
口腔内不快感	－	3 (0. 35)	3 (0. 28)
膵炎	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
急性膵炎	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
腹膜出血	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
逆流性食道炎	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
ﾚｯﾁﾝｸﾞ	－	11 (1. 27)	11 (1. 02)
胃不快感	－	9 (1. 04)	9 (0. 84)
口内炎	－	5 (0. 58)	5 (0. 47)
嘔吐	14 (6. 83)	40 (4. 60)	54 (5. 03)
口唇のひび割れ	－	3 (0. 35)	3 (0. 28)
直腸しぶり	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
口の感覚鈍麻	1 (0. 49)	3 (0. 35)	4 (0. 37)
口の錯感覚	1 (0. 49)	2 (0. 23)	3 (0. 28)
肝胆道系障害	1 (0. 49)	91 (10. 47)	92 (8. 57)
胆嚢障害	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
肝機能異常	－	31 (3. 57)	31 (2. 89)
脂肪肝	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
急性肝炎	－	1 (0. 12)	1 (0. 09)
肝細胞障害	－	15 (1. 73)	15 (1. 40)
高ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ血症	－	45 (5. 18)	45 (4. 19)
黄疸	1 (0. 49)	11 (1. 27)	12 (1. 12)
肝障害	－	2 (0. 23)	2 (0. 19)

副 作 用 等 の 種 類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (調査期間：H9.9.13～ H19.9.12)	合計
皮膚および皮下組織障害	25 (12.20)	68 (7.83)	93 (8.66)
肢端皮膚炎	1 (0.49)	－	1 (0.09)
脱毛症	－	1 (0.12)	1 (0.09)
頭部秕糠疹	1 (0.49)	－	1 (0.09)
蕁疹	－	5 (0.58)	5 (0.47)
皮膚乾燥	8 (3.90)	14 (1.61)	22 (2.05)
湿疹	－	1 (0.12)	1 (0.09)
皮脂欠乏性湿疹	－	1 (0.12)	1 (0.09)
多形紅斑	－	1 (0.12)	1 (0.09)
皮下出血	－	1 (0.12)	1 (0.09)
毛髪障害	－	1 (0.12)	1 (0.09)
多汗症	－	1 (0.12)	1 (0.09)
嵌入爪	－	7 (0.81)	7 (0.65)
脂肪組織萎縮症	－	1 (0.12)	1 (0.09)
寝汗	－	1 (0.12)	1 (0.09)
点状出血	1 (0.49)	－	1 (0.09)
ばら色秕糠疹	1 (0.49)	－	1 (0.09)
そう痒症	3 (1.46)	5 (0.58)	8 (0.74)
乾癬	－	1 (0.12)	1 (0.09)
発疹	8 (3.90)	14 (1.61)	22 (2.05)
脂漏	－	2 (0.23)	2 (0.19)
脂漏性皮膚炎	－	1 (0.12)	1 (0.09)
皮膚剥脱	1 (0.49)	－	1 (0.09)
蕁麻疹	1 (0.49)	1 (0.12)	2 (0.19)
乾皮症	－	2 (0.23)	2 (0.19)
後天性剥離ジストロフィー	－	11 (1.27)	11 (1.02)
全身性そう痒症	1 (0.49)	－	1 (0.09)
色素沈着障害	－	2 (0.23)	2 (0.19)
脂肪肥大症	－	2 (0.23)	2 (0.19)
皮膚出血	3 (1.46)	－	3 (0.28)
筋骨格系および結合組織障害	37 (18.05)	46 (5.29)	83 (7.73)
関節痛	－	5 (0.58)	5 (0.47)
背部痛	20 (9.76)	26 (2.99)	46 (4.28)
側腹部痛	11 (5.37)	3 (0.35)	14 (1.30)
出血性関節症	4 (1.95)	4 (0.46)	8 (0.74)
関節腫脹	－	1 (0.12)	1 (0.09)
筋萎縮	－	1 (0.12)	1 (0.09)
筋肉内出血	4 (1.95)	3 (0.35)	7 (0.65)
筋痛	－	3 (0.35)	3 (0.28)
頸部痛	－	1 (0.12)	1 (0.09)
筋骨格系胸痛	－	1 (0.12)	1 (0.09)
筋骨格不快感	1 (0.49)	－	1 (0.09)

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (調査期間：H9.9.13～ H19.9.12)	合計
腎および尿路障害	56 (27.32)	200 (23.01)	256 (23.84)
尿管結石	3 (1.46)	24 (2.76)	27 (2.51)
尿路結石	2 (0.98)	56 (6.44)	58 (5.40)
着色尿	1 (0.49)	1 (0.12)	2 (0.19)
結晶尿	1 (0.49)	-	1 (0.09)
排尿困難	2 (0.98)	4 (0.46)	6 (0.56)
糖尿	-	1 (0.12)	1 (0.09)
血尿	34 (16.59)	49 (5.64)	83 (7.73)
水腎症	-	3 (0.35)	3 (0.28)
間質性腎炎	-	2 (0.23)	2 (0.19)
腎石灰沈着症	1 (0.49)	-	1 (0.09)
腎結石症	53 (25.85)	39 (4.49)	92 (8.57)
頻尿	1 (0.49)	-	1 (0.09)
蛋白尿	-	4 (0.46)	4 (0.37)
膿尿	-	15 (1.73)	15 (1.40)
腎萎縮	-	2 (0.23)	2 (0.19)
腎障害	-	7 (0.81)	7 (0.65)
腎不全	-	1 (0.12)	1 (0.09)
急性腎不全	-	4 (0.46)	4 (0.37)
尿道障害	1 (0.49)	-	1 (0.09)
尿道痛	1 (0.49)	1 (0.12)	2 (0.19)
尿失禁	1 (0.49)	-	1 (0.09)
尿閉	1 (0.49)	-	1 (0.09)
白血球尿	-	2 (0.23)	2 (0.19)
尿路出血	1 (0.49)	-	1 (0.09)
腎機能障害	-	27 (3.11)	27 (2.51)
生殖系および乳房障害	1 (0.49)	3 (0.35)	4 (0.37)
女性化乳房	-	1 (0.12)	1 (0.09)
月経過多	-	1 (0.12)	1 (0.09)
月経障害	1 (0.49)	-	1 (0.09)
陰囊潰瘍	-	1 (0.12)	1 (0.09)
全身障害および投与局所様態	14 (6.83)	32 (3.68)	46 (4.28)
無力症	2 (0.98)	-	2 (0.19)
胸部不快感	-	1 (0.12)	1 (0.09)
死亡	-	1 (0.12)	1 (0.09)
疲労	-	1 (0.12)	1 (0.09)
異常感	1 (0.49)	-	1 (0.09)
酩酊感	1 (0.49)	-	1 (0.09)
熱感	-	2 (0.23)	2 (0.19)
易刺激性	-	1 (0.12)	1 (0.09)
倦怠感	3 (1.46)	14 (1.61)	17 (1.58)
浮腫	1 (0.49)	-	1 (0.09)
末梢性浮腫	1 (0.49)	1 (0.12)	2 (0.19)
疼痛	-	2 (0.23)	2 (0.19)
末梢冷感	-	1 (0.12)	1 (0.09)
発熱	7 (3.41)	8 (0.92)	15 (1.40)
口渇	1 (0.49)	1 (0.12)	2 (0.19)
臨床検査	83 (40.49)	156 (17.95)	239 (22.25)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ [*] 異常	1 (0.49)	-	1 (0.09)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ [*] 増加	10 (4.88)	14 (1.61)	24 (2.23)

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (調査期間：H9. 9. 13～ H19. 9. 12)	合計
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.49)	－	1 (0.09)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (5.85)	12 (1.38)	24 (2.23)
抱合ビリルビン増加	11 (5.37)	－	11 (1.02)
血中アミラーゼ増加	－	7 (0.81)	7 (0.65)
血中ビリルビン増加	50 (24.39)	56 (6.44)	106 (9.87)
血中非抱合ビリルビン増加	14 (6.83)	3 (0.35)	17 (1.58)
血中コレロール減少	2 (0.98)	－	2 (0.19)
血中コレステロール異常	1 (0.49)	－	1 (0.09)
血中コレステロール減少	1 (0.49)	－	1 (0.09)
血中コレステロール増加	4 (1.95)	9 (1.04)	13 (1.21)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.98)	4 (0.46)	6 (0.56)
血中クレアチン増加	3 (1.46)	18 (2.07)	21 (1.96)
血中ブドウ糖増加	1 (0.49)	4 (0.46)	5 (0.47)
血中乳酸脱水素酵素異常	1 (0.49)	－	1 (0.09)
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (3.90)	7 (0.81)	15 (1.40)
血中乳酸増加	－	1 (0.12)	1 (0.09)
血中カリウム減少	1 (0.49)	－	1 (0.09)
血中カリウム増加	2 (0.98)	－	2 (0.19)
血圧低下	－	1 (0.12)	1 (0.09)
血中ナトリウム減少	2 (0.98)	－	2 (0.19)
血中トリグリセリド減少	1 (0.49)	－	1 (0.09)
血中トリグリセリド増加	3 (1.46)	26 (2.99)	29 (2.70)
血中尿素増加	1 (0.49)	1 (0.12)	2 (0.19)
血中尿酸増加	－	9 (1.04)	9 (0.84)
C-反応性蛋白増加	4 (1.95)	2 (0.23)	6 (0.56)
好酸球数増加	2 (0.98)	－	2 (0.19)
γ-グロブリン増加	1 (0.49)	6 (0.69)	7 (0.65)
尿中血陽性	1 (0.49)	12 (1.38)	13 (1.21)
ヘモグロビン減少	－	1 (0.12)	1 (0.09)
脂質増加	－	2 (0.23)	2 (0.19)
平均赤血球容積増加	－	2 (0.23)	2 (0.19)
単球数増加	1 (0.49)	－	1 (0.09)
好中球数減少	－	4 (0.46)	4 (0.37)
好中球数増加	1 (0.49)	－	1 (0.09)
血小板数減少	2 (0.98)	3 (0.35)	5 (0.47)
赤血球数減少	1 (0.49)	2 (0.23)	3 (0.28)
尿中赤血球陽性	14 (6.83)	－	14 (1.30)
体重減少	1 (0.49)	6 (0.69)	7 (0.65)
白血球数減少	1 (0.49)	8 (0.92)	9 (0.84)
白血球数増加	1 (0.49)	1 (0.12)	2 (0.19)
尿中白血球陽性	1 (0.49)	6 (0.69)	7 (0.65)
尿沈渣陽性	－	4 (0.46)	4 (0.37)
尿中蛋白陽性	3 (1.46)	4 (0.46)	7 (0.65)
尿中薬物結晶	1 (0.49)	－	1 (0.09)
血中ビリルビン異常	1 (0.49)	－	1 (0.09)
尿中リン酸塩異常	1 (0.49)	－	1 (0.09)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (2.44)	2 (0.23)	7 (0.65)
尿量減少	1 (0.49)	－	1 (0.09)
尿沈渣異常	－	11 (1.27)	11 (1.02)
尿検査異常	－	6 (0.69)	6 (0.56)
外科および内科処置	－	5 (0.58)	5 (0.47)
脱毛術	－	5 (0.58)	5 (0.47)

副作用の種類は MedDRA/J PT (version 10.0) を使用した。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

＜背景別副作用出現率＞

血友病患者において出血傾向の助長がみられることがある。

＜副作用発生原因及び処置方法＞

本剤の投与により発現する腎結石症は、尿中排泄される際、本剤が腎において過飽和の状態となり、本剤の結晶が析出するためと考えられている。腎結石症の徴候がみられたときは、投与を一時(2-3日)中断して症状を観察後、1回600mg、1日3回の投与を検討する。さらに腎結石症がみられる場合は投与中止や他剤への変更を検討する。プロテアーゼ阻害剤使用と血友病患者における出血傾向の助長の因果関係の有無は現時点で不明である。症例報告によると、本剤投与の中断や血液凝固因子の投与により多くは回復している。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞

一般的な注意事項として記載した。

本剤投与により過敏症状を呈した患者では再投与により症状が再発するおそれがあるため、禁忌とした。

9. 高齢者への投与

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

＜解説＞

一般に、高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下しているため、副作用が発現しやすいことから設定した。

10. 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。〕

＜解説＞

- (1) 動物実験(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。妊娠期間中に用いる場合は、有用性が胎児への危険性を上回ると判断された場合に限ること。
- (2) 動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が認められているため記載した。

11. 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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。

＜解説＞

副作用発現の可能性が高まるため、過量投与は好ましくない。

本剤が血液透析によって除去されるか否かは不明であり、除去法としては不適切である。

また解毒法に関する報告はない。一般的処置として胃洗浄が考えられる。

14. 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。

- (1) 本剤は吸湿性があるため小分けの際は迅速に行うこと。添付の小分け用容器を用いた場合の本剤の安定性試験を以下の条件で行い安定性に問題のないことが示されている。
- (試験条件) 小分け用ボトルに 84 カプセル(1 週間分)を入れ密栓して、25° C/84%RH の環境で 3 週間の保存の後、8 時間ごとに 4 カプセルずつ取り出し、保存開始 4 週間後までこの操作を行った。
- (2) 添付の患者向け説明書は、本剤の服薬指導にあたり重要と考えられる事項を記載してあるので、必要に応じて使用すること。なお、患者向け説明書に記載外の内容については添付文書、インタビューフォームの該当部分などを参照して服薬指導を行うこと。

薬剤交付時の注意：

本剤の交付にあたり患者に指示、説明する主な事項は、

- (1) 本剤の特性や治療上の限界などを患者に説明し理解を求めること。
- (2) 服用の時刻、服用カプセル数を確実に守る。患者の判断で服用の時刻を変更したり、服用カプセル数を変更あるいは中断しないこと。(逆転写酵素阻害剤との併用を行う場合、相互作用などに注意して、それぞれの薬剤の服用時刻と食事の時刻を示したタイムテーブルを患者に渡すことが望ましい。)
- (3) 別に示した軽食を除いて、空腹時の服用を徹底すること。腎結石症の副作用の発現を予防するために 1 日に 1.5 リットル以上の水分を補給すること。
- (4) もし、指示された服薬方法が守れない場合は、そのことを正直に医師または薬剤師に伝えること。
- (5) 副作用など異常を感じたときはすぐに医師に連絡すること。
- (6) 他の病院でもらった薬剤や市販薬など、同時に服用する薬剤がある場合は、必ず医師または薬剤師に相談すること。
- (7) 本剤は、室温で保存し、使用後はしっかり蓋をしめること。
- (8) 尚、本剤には患者向け説明書を添付してあるので、必要に応じて使用すること。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

「作用部位・作用機序」、「抗ウイルス作用（*in vitro*）」、「薬剤耐性」、「交差耐性」

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

硫酸インジナビルは、心血管系、腎、呼吸器系、消化器系、中枢神経系に対する特記すべき作用は認められていない

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

インジナビルの一水和物のおおよその致死量は、マウス及びラットの経口投与で >5,000 mg/kg、マウスの腹腔内投与で 5,000 mg/kg、ラットの腹腔内投与で >5,000 mg/kg、アカゲザルの経口投与で >640mg/kg であった。一方、インジナビル硫酸塩を用いたマウスの単回経口投与によるおおよその致死量は >500 mg/kg であった。ラットに 5,120 mg/kg までの用量で単回経口投与による血中濃度を調べる試験において、投与に関連する死亡は認められなかった。

以上のようにインジナビル硫酸塩については、高用量での試験は行っていないが、経口投与によるおおよその急性致死量は 5,000 mg/kg を上回る値と考えられる

種/性	経路	薬剤/投与量 (mg/kg/day)	成績
M/雌	経口	F/5,000	>5000mg/kg 投与に関連した臨床症状なし。
M/雌	腹腔内	F/5,000	5000mg/kg 死亡 1 例。投与に関連した臨床症状なし。
R/雌	経口	F/5,000	>5000mg/kg 2 日目に淡褐色便 1 例
R/雌	腹腔内	F/5,000	>5000mg/kg 投与に関連した臨床症状なし。
M/雌	経口	S/500	>500mg/kg 投与に関連した臨床症状なし。
R/雌雄	経口	S/320, 640, 1280, 2560, 5120	投与に関連する死亡なし。高用量群雌過麻酔により 3 例死亡。

M: マウス、R: ラット

F: インジナビル一水和物、S: インジナビル硫酸塩

概算 LD50 を致死量とする。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット

①ラットに本剤 10、40、160mg/kg/day の用量で 14 週間経口投与した。全用量群で流涎、中投与量群(雌のみ)と高投

与量群に肝重量の増加がみられた。また、本剤 320、640 mg/kg/day の高用量での試験ではさらに両群において血清トリグリセリドの減少(雌のみ)、結晶尿、甲状腺重量の増加、肝重量の増加、副腎重量の増加(雌のみ)、肝細胞肥大及び甲状腺濾胞上皮細胞過形成が認められ、640 mg/kg/day 群ではさらに血清生化学的变化[血糖値の低下(雌のみ)、総蛋白及びアルブミンの上昇および無機リンの低下(雄のみ)]が観察された。ラットの 14 週間経口投与試験における無毒性量は尿中の結晶及び副腎の重量増加を指標として 160mg/kg/day であった。

②ラットに本剤を 50、160 及び 640mg/kg/day の用量で 53 週間経口投与した。薬物投与に関連した変化の無作用量は、流涎(<50mg/kg/day)、結晶尿(<50mg/kg/day)、体重増加率の減少(160mg/kg/day)、ヘモグロビンの低下(160 mg/kg/day)、血糖値の低下(160mg/kg/day)、トリグリセリドの減少(50mg/kg/day)、尿量の増加(160mg/kg/day)、肝重量の増加(<50mg/kg/day)、甲状腺重量の増加(160 mg/kg/day)及び甲状腺濾胞上皮細胞過形成(160 mg/kg/day)であった。肝および腎には病理組織所見は認められなかった。ラットの 53 週間経口投与試験における無毒性量は尿中の結晶を指標として、雌 50mg/kg/day、雄 50mg/kg/day 未満であった。

2) イヌ

①イヌに本剤 10、40、80mg/kg/day の用量で 14 週間経口投与した。薬物投与に関連する所見は、40 および 80mg/kg/day 群の嘔吐、全用量群の流涎のみであった。イヌの 14 週間経口投与試験における無毒性量は、嘔吐を指標として 10mg/kg/day であった。

②イヌに本剤を 10、40 及び 80mg/kg/day の用量で 53 週間経口投与した。薬物投与に関連した変化は 40 および 80 mg/kg/day 群における嘔吐のみであった。イヌの 53 週間経口投与試験における無毒性量は嘔吐を指標として 10mg/kg/day であった。

③イヌ新生児に本剤 10、40、80mg/kg/day の用量で 14 週間経口投与した。薬物投与に関連する所見は認められなかった。イヌ新生児の 14 週間経口投与試験における無毒性量は 80 mg/kg/day 以上であった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットを用いた繁殖能試験、ラット、ウサギによる発生毒性試験を行った。雌雄ラットにおける繁殖能試験において、640mg/kg/day までの用量において、体重増加率の低下が認められたが交尾能力、受胎能(雌)、胚・胎児の生存率への影響は認められなかった。

2) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

ラット F1 世代における発生毒性は、授乳期間中およびその後の出生児の体重低下、対照群と比べて過剰肋骨の出現率の増加(発育遅延によるもので催奇形でないと考えられる)、及び頸肋の出現率の増加であった。ウサギでは、評価した最高用量 240mg/kg/day を含め、母体毒性も発生毒性もみられなかった。

(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、DNA 損傷を指標とした試験(アルカリ溶出試験)、チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO を用いた染色体異常試験(*in vitro*)、及びマウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験を実施した。いずれの試験においても変異原性を示す所見は得られなかった。

2) がん原性試験

マウス 92 週間(用量 80、160、640 mg/kg/day)、及びラット 106 週間(用量 80、160、640 mg/kg/day)経口投与によるがん原性試験が現在進行中である。ラット投与第 64 週までの成績では、腫瘍の発現は認められていない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

2. 有効期間又は使用期限

使用期間：3年

3. 貯法・保存条件

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

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

本剤は希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）として指定されている

6. 包装

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)

7. 容器の材質

高密度ポリエチレン瓶

8. 同一成分、同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：

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、ホスアンブレナビル、ロピナビル/リトナビル、アタザナビル、ダルナビル

9. 国際誕生年月日

1996 年 3 月 13 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2006 年 11 月 30 日

承認番号：21800AMX10882000

11. 薬価基準収載年月日

2007 年 6 月 15 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2007 年、旧名クリキシバン®カプセルにおいて「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」の 4 項「医療用医薬品の販売名の取扱いについて」〔平成 16 年 6 月 2 日付け厚生労働省医薬食品局長通知(薬食発第 0602009 号)〕の通知に基づき製品名をクリキシバン®カプセル 200mg へ変更した。これに伴い、製造承認年月日、薬価基準収載年月日、発売年月日及び承認番号が変更になった。

旧名クリキシバン®カプセルの承認番号、承認日、薬価基準収載日、発売日

承認番号	20900AMY00065000
承認日	1997 年 3 月 28 日
薬価基準収載日	1997 年 4 月 1 日(緊急収載)
発売日	1997 年 4 月 1 日

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2009 年 6 月 19 日（薬食発第 0619001 号）

再審査結果の内容：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

1997 年 3 月 28 日～2007 年 3 月 27 日(終了)

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 97 号(平成 20 年 3 月 19 日付)による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

HOT (9 桁) 番号：111429401

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：6250007M1035

レセプト電算コード：620004975

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Vacca, J.P. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91:4096-4100, 1994
- 2) Dorsey, B.D. et al.: J. Medicinal. Chem., 37(21): 3443-3451, 1994
- 3) Moyle, G. et.al.: Drugs, 51(5): 701-712, 1996
- 4) Gulnik, S.V. et al.: Biochemistry, 34: 9282-9287, 1995
- 5) Rose, R.E. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 1648-1653, 1996
- 6) Hammer, S.M. et al.: N. Engl. J. Med., 337(11):725-733, 1997
- 7) Gulick, R.M. et al.: N. Engl. J. Med., 337(11):734-739, 1997
- 8) Gulick, R.M. et al.: JAMA 280(1):35-41, 1998
- 9) 矢島忠孝 他: 臨床医薬, 13(4): 875-889, 1997
- 10) West, M.L. et al.: TiPS, 16: 67-74, 1995
- 11) Condra, J.H. et al.: Nature, 374(6): 569-571, 1995
- 12) Chiba, M. et al.: Drug Metab. Disposition, 24 (3): 307-314, 1996

2. その他の参考文献

特になし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国においては、65 カ国以上で

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

及びその関連会社が発売している(承認年月日)。

米国(承認年月日 1996 年 3 月 13 日)

ブラジル(承認年月日 1996 年 4 月 1 日)

メキシコ(承認年月日 1996 年 4 月 13 日)

E U (承認年月日 1996 年)

アルゼンチン(承認年月日 1996 年 7 月 2 日)

オーストラリア(承認年月日 1996 年 7 月 11 日)

カナダ(承認年月日 1996 年 9 月 13 日)

ニュージーランド(承認年月日 1996 年 6 月 16 日)

外国での添付文書：米国添付文書の概要(2008 年 10 月)

国 名	米 国
販売名	CRIXIVAN®
会社名	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
剤型	カプセル(100mg, 200mg, 333mg, 400mg カプセル)
効能・効果	・本剤は、他の抗レトロウイルス薬と併用し、HIV 感染症治療に用いる。 ・2 つの臨床試験において、約 1 年間以下の効果を示した。 1) AIDS 関連疾患や AIDS による死亡のリスクを減少 2) HIV RNA を長期に抑制
用法・用量	・本剤の推奨用量は 800mg(通常、400mg カプセル× 2)、8 時間毎経口投与である。 ・本剤は 8 時間間隔を空けて投与すべきである。最適な吸収のために、本剤は空腹時(食前 1 時間あるいは食後 2 時間)に水と共に服用すべきである。また、あるいは本剤はスキムミルク、ジュース、コーヒー、紅茶などの飲み物や軽い食事とともに服用できる(例えば、ジャムを塗ったトースト、ジュース、スキムミルクと砂糖入りのコーヒーあるいはコーンフレーク、スキムミルクと砂糖)。 ・十分な水分補給のために、成人は 24 時間の間に少なくとも 1.5 リットル(約 48 オンス)の水分を取ることが推奨されている。
用法・用量	併用治療 ・デラビルジン デラビルジン 400mg 1 日 3 回投与と併用する場合、本剤の用量を 600mg 8 時間毎に減量する事を考慮する。 ・ジダノシン 本剤とジダノシンを併用する場合、少なくとも 1 時間の間隔を空けて空腹時に投与すべきである(ジダノシンの添付文書参照)。 ・イトラコナゾール イトラコナゾール 200mg 1 日 2 回投与と併用する場合、本剤の用量を 600mg 8 時間毎に減量すること推奨される。 ・ケトコナゾール ケトコナゾールとの併用の場合、本剤の用量を 600mg 8 時間毎に減量することを推奨される。 ・リファブチン リファブチンと本剤の併用の場合、リファブチンを通常用量の半分(リファブチンの添付文書参照)に減量し、本剤の用量を 100mg (333mg カプセル× 3) 8 時間毎に増量することが推奨される。 肝機能不全 ・肝硬変による軽症から中等症の肝機能不全患者には、本剤の用量を 600mg 8 時間毎に減量すべきである。

	腎結石症/尿路結石症 ・十分な水分補給に加えて、腎結石症/尿路結石症の既往のある患者の治療には、一時的な投与中断(例えば、1～3日)あるいは投与中止が含まれる。
--	---

注)本邦における効能・効果、用量・用量は以下の通りである。

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/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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報 (FDA Pregnancy Category : C 2008 年 10 月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りである。

【使用上の注意】「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。〕

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2008 年 10 月)

記載内容 : The optimal dosing regimen for use of indinavir in pediatric patients has not been established. A dose of 500mg/m² every eight hours has been studied in uncontrolled studies of 70 children, 3 to 18 years of age. The pharmacokinetic profiles of indinavir at this dose were not comparable To profiles previously observed in adults receiving the recommended dose(see CLINICAL PHARMACOLOGY ,Pediatric).Although virul suppression was observed in some of the 32 children who were followed On this regimen through 24 weeks, a substantially higher rete of nephrolithiasis was reported when Compared to adult historical data(see WARINGS, Nephrolithiasis/Urolithiasis).Physicians considering the use of indinavir in pediatric patients without other protease inhibitor options Should be aware of the limited data available in this population and the increased risk of Nephrolithiasis.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は、「小児等における安全性及び有効性は確立されていない。」である。

XⅢ. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし