

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 [一部2018 (2019年更新版) に準拠]

抗ウイルス化学療法剤
ダルナビル エタノール付加物/コビシスタット配合錠

プレジコビックス® 配合錠

PREZCOBIX® Combination Tablets

剤 形	ピンク色のフィルムコーティング錠
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錠中にダルナビル エタノール付加物867.28mg(ダルナビルとして800mg)、コビシスタット150mg含有
一般名	ダルナビル エタノール付加物 和名：ダルナビル エタノール付加物(JAN) 洋名：Darunavir Ethanolate(JAN) コビシスタット 和名：コビシスタット(JAN) 洋名：Cobicistat(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：2016年11月22日 薬価基準収載年月日：2016年12月7日 発 売 年 月 日：2017年1月4日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター 当社製品について：0120-183-275 担当MRへの連絡・資材請求：0120-118-512 FAX：0120-275-831 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医療関係者向けサイト： https://www.janssenpro.jp

IF利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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」などの改訂があった場合に、改訂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の医薬品情報提供ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)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に審査・検討することとした。

平成20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記載要領の一部改訂を行い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版、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等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、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月改訂)

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	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 薬物速度論的パラメータ	33
3. 吸収	34
4. 分布	34
5. 代謝	38
6. 排泄	40
7. トランスポーターに関する情報	40
8. 透析等による除去率	41

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	42
1. 警告内容とその理由	42
2. 禁忌内容とその理由	42
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	42
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	42
5. 重要な基本的注意とその理由	42
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	45
7. 相互作用	49
8. 副作用	62
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	66
10. 過量投与	67
11. 適用上の注意	67
12. その他の注意	68
IX. 非臨床試験に関する項目	69
1. 薬理試験	69
2. 毒性試験	70
X. 管理的事項に関する項目	74
1. 規制区分	74
2. 有効期間又は使用期限	74
3. 貯法・保存条件	74
4. 薬剤取扱い上の注意点	74
5. 承認条件等	74
6. 包装	74
7. 容器の材質	75
8. 同一成分・同効薬	75
9. 国際誕生年月日	75
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	75
11. 薬価基準収載年月日	75
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	75
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	75
14. 再審査期間	75
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	75
16. 各種コード	75
17. 保険給付上の注意	75
XI. 文献	76
1. 引用文献	76
2. その他の参考文献	78
XII. 参考資料	79
1. 主な外国での発売状況	79
2. 海外における臨床支援情報	81
XIII. 備考	83
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	83
2. その他の関連資料	83

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プレジコビックス®配合錠(以下、本剤)は、Janssen Research & DevelopmentとGilead Sciences Incにより共同開発された、1日1回1錠のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症治療薬であり、1錠中にプロテアーゼ阻害剤であるダルナビル800mg及び薬物動態学的増強因子(ブースター)のコビスタット150mgの2成分を固定用量で配合したフィルムコーティング錠である。コビスタットはGilead Sciences社により開発されたリトナビルの構造類似体であるが、リトナビルとは異なり抗HIV活性を有していない。

HIV感染症の治療においては、多剤併用を背景とする不十分な服薬アドヒアランスが耐性ウイルスの形成及び治療失敗の重要な要因となることから、服薬アドヒアランスを高く保つことはウイルス増殖抑制の維持に重要である。レジメンの簡便性は、患者負担を軽減し高い服薬率の維持に寄与することが期待され、治療ガイドラインでは、レジメン選択の際の重要な要因とされている。

本剤は、抗HIV薬の治療経験がない成人患者及びダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療成人患者に対するHIV感染症治療薬として、欧州では2014年11月に、米国では2015年1月に承認されている。国内においては、「HIV感染症」を効能・効果として2016年11月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は、プロテアーゼ阻害剤であるダルナビルとブースターのコビスタットの2成分を固定用量で配合したフィルムコーティング錠である。(p.6、16)

2. 本剤は、1日1回1錠を服用する配合錠である。(p.8)

3. 未治療成人HIV-1感染患者又はダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療の成人HIV-1感染患者において、ウイルス学的効果が示された。(p.10)

未治療成人HIV-1感染患者又はダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療の成人HIV-1感染患者を対象とした非盲検、単群、第Ⅲ相試験を実施した。2剤のNRTIを併用し、ダルナビル800mg及びコビスタット150mgを1日1回投与した結果、48週時のウイルス学的効果(HIV-1 RNA量<50コピー/mLを達成した患者の割合)は、未治療患者で83.1%(245/295例)、既治療患者で44.4%(8/18例)であった。

4. 重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、肝機能障害、黄疸及び急性膵炎が報告されている。その他の副作用(頻度5%以上)として、頭痛、下痢、悪心、嘔吐、腹痛、鼓腸、発疹、疲労、腓型アミラーゼ増加、リパーゼ増加、血中クレアチニン増加、総コレステロール増加、血中ブドウ糖増加、LDLコレステロール増加、ALT増加及びAST増加が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

プレジコビックス® 配合錠

(2)洋名

PREZCOBIX® Combination Tablets

(3)名称の由来

PREZISTA(DARUNAVIR)とCOBICISTATより命名

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ダルナビル エタノール付加物(JAN)

コビシスタット(JAN)

(2)洋名(命名法)

ダルナビル エタノール付加物:

Darunavir Ethanolate(JAN)

darunavir(INN)

コビシスタット:

Cobicistat(JAN)

cobicistat(INN)

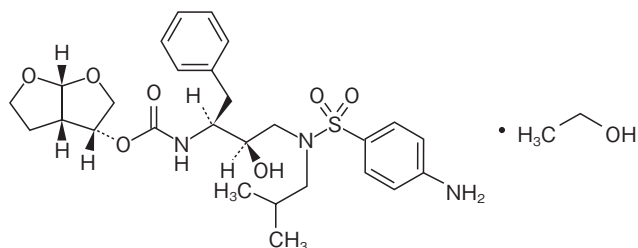
(3)ステム

ダルナビル エタノール付加物: vir(抗ウイルス剤)

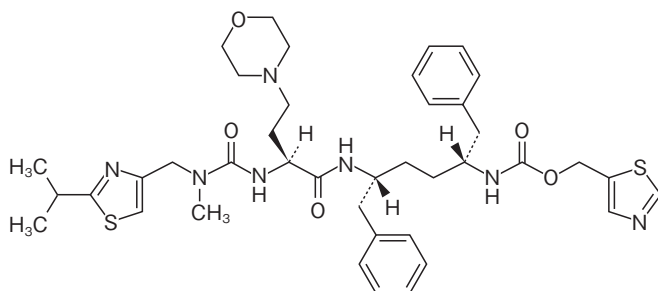
コビシスタット: -stat-/-stat(酵素阻害剤)

3. 構造式又は示性式

ダルナビル エタノール付加物:



コビシスタット:



4. 分子式及び分子量

ダルナビル エタノール付加物:

分子式: $C_{27}H_{37}N_3O_7S \cdot C_2H_6O$

分子量: 593.73

コビシスタット:

分子式: $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$

分子量: 776.02

5. 化学名(命名法)

ダルナビル エタノール付加物:

(3*R*,3*aS*,6*aR*)-Hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl[(1*S*,2*R*)-3-{[(4-aminophenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino}-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate monoethanolate (JAN)

コビシスタット:

1,3-Thiazol-5-ylmethyl{(2*R*,5*R*)-5-[(2*S*)-2-(3-methyl-3-{[2-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl}carbamate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ダルナビル エタノール付加物:

開発番号: TMC114

略号: DRV

化合物番号: R319064

コビシスタット:

開発番号: GS-9350

略号: COBI

7. CAS登録番号

ダルナビル エタノール付加物: 206361-99-1

コビシスタット: 1004316-88-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ダルナビル エタノール付加物：白色の粉末

コビススタット：白色～微黄色の固体

(2) 溶解性

ダルナビル エタノール付加物：

N, N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、2-プロパノール及び水に極めて溶けにくい。

各種溶媒に対する溶解性(20℃)

溶媒	溶解度(g/100mL)
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	>50
アセトニトリル	35
メタノール	3.0
エタノール(99.5)	0.35
2-プロパノール	0.092
水	0.015

コビススタット：

アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶けやすく、水又はヘプタンにほとんど溶けない。

各種溶媒に対する溶解性(20℃)

溶媒	溶解度(mg/mL)
アセトニトリル	>200
ジクロロメタン	>200
ジメチルスルホキシド	>200
メタノール	>200
水	0.1
ヘプタン	0.005

(3) 吸湿性

ダルナビル エタノール付加物：該当資料なし

コビススタット：吸湿性を有する

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

ダルナビル エタノール付加物：融点：100～105℃

コビススタット：融点：ガラス転移温度35℃、200℃以上(分解)

(5) 酸塩基解離定数

ダルナビル エタノール付加物：該当資料なし

コビススタット：pKa=1.8、2.5、6.4

(6)分配係数

ダルナビル エタノール付加物: Log P=2.47(1-オクタノール/pH7.0緩衝液)

コビスタット: Log P=4.3(1-オクタノール/pH8.5緩衝液)

(7)その他の主な示性値

ダルナビル エタノール付加物: 該当資料なし

コビスタット: 該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ダルナビル エタノール付加物:

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	36ヵ月	二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋	変化なし
	30°C/65%RH	36ヵ月	二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	6ヵ月	二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋	変化なし
苛酷試験	50°C	3ヵ月	二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋	変化なし
光安定性試験	曝光(700W/m ²)	8時間	ガラスシャーレ(透明)	エタノール含量の低下、水分 の増加が認められた。

試験項目: 性状、類縁物質、光学異性体、エタノール含量、水分、微生物限度(長期保存試験のみ)、含量

コビスタット・二酸化ケイ素混合物:

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5°C	60ヵ月	二重ポリエチレン袋+ 高密度ポリエチレン製ドラム	変化なし
加速試験	25°C/60%RH	48ヵ月	二重ポリエチレン袋+ 高密度ポリエチレン製ドラム	変化なし
光安定性試験	曝光	—	ガラス製ペトリ皿、石英製の蓋	変化なし

試験項目: 性状、類縁物質、光学異性体、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法

ダルナビル エタノール付加物:

赤外吸収スペクトル測定法

コビスタット・二酸化ケイ素混合物:

紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法、二酸化ケイ素の定性反応

4. 有効成分の定量法

ダルナビル エタノール付加物: 高速液体クロマトグラフィー

コビスタット・二酸化ケイ素混合物: 高速液体クロマトグラフィー


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：錠(フィルムコーティング錠)

外観及び性状：

性状・剤形	ピンク色のフィルムコーティング錠			
外形				
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
	23.0	11.5	8.7	1,650

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

TG 800

(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錠中にダルナビル エタノール付加物867.28mg(ダルナビルとして800mg)、コビスタット150mgを含有する。

(2) 添加物

二酸化ケイ素、クロスポビドン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ケイ酸処理結晶セルロース、三二酸化鉄、黒酸化鉄、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン

(3) その他

該当しない

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

各種条件下における安定性⁹⁹⁾

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	24ヵ月	高密度ポリエチレン(HDPE)瓶	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	6ヵ月	高密度ポリエチレン(HDPE)瓶	変化なし
光安定性試験	曝光		無包装	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、溶出性、含量

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)

該当資料なし

7. 溶出性

〈方法〉

溶出試験法(パドル法)

〈規格〉

ダルナビル：85%(45分間のQ値)

コピシスタット：80%(15分間のQ値)

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

高速液体クロマトグラフィー、赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

高速液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 効能又は効果

HIV感染症

(解説)

本剤は、抗HIV薬による治療経験がない成人HIV感染患者又はダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療のHIV感染患者を対象とした、外国第Ⅲ相臨床試験(GS-US-216-0130試験)において、有効性及び忍容性が認められた。

なお、ダルナビル800mgは、抗HIV薬未治療患者を対象にダルナビル800mg及び低用量リトナビル100mgを1日1回投与した海外第Ⅲ相試験(TMC114-C211(ARTEMIS試験))及びダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療患者を対象にダルナビル800mg及びリトナビル100mgを1日1回投与した海外第Ⅲ相試験(TMC114-C229(ODIN試験))において、有効性及び忍容性が認められている。

また、健康成人に本剤又はダルナビル800mg及びリトナビル100mgを1日1回食後に反復投与したときのダルナビルの相対的バイオアベイラビリティに差異はなかった。

以上の結果に基づき、効能・効果を設定した。「V. 3. (2)臨床効果(GS-US-216-0130試験)」及び「V.3.(5)検証的試験 2)比較試験 海外第Ⅲ相臨床試験(TMC114-C211(ARTEMIS試験))、海外第Ⅲ相臨床試験(TMC114-C229(ODIN試験))」、「VII. 2. (3)バイオアベイラビリティ」の項を参照すること。

(2) 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 以下のいずれかのHIV感染患者に使用すること。

- ・抗HIV薬の治療経験がない患者
- ・ダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療患者

5.2 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査(遺伝子型解析あるいは表現型解析)を参考にすること。

5.3 小児HIV感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性が確立していない。[9.7.2参照]

(解説)

5.1 「V.1.(1)効能又は効果」の項を参照すること。

5.2 HIVは、変異により薬剤耐性が発現しやすいウイルスである。薬剤耐性を考慮し、薬剤耐性検査を参考にして適切な薬剤の選択を行うこと。薬剤耐性検査には、遺伝子型解析と表現型解析があり、遺伝子型解析が保険適応となっている。

5.3 小児HIV感染患者における本剤の推奨用量並びに有効性及び安全性は十分検討されていないため、投与を行わないこと。

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

通常、成人には1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビスタットとして150mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

(解説)

本剤の用法・用量は、「効能・効果」の設定根拠となった臨床試験(「V.1.(1)効能・効果」の項参照)に基づき設定した。

《食事の影響》

ダルナビルを空腹時又は高脂肪食と共に投与して薬物動態を比較したとき、空腹時投与と比べて C_{max} 及びAUCの増加がみられた¹⁾。

また、食事の種類による影響について検討した結果、本剤の薬物動態には食事の種類(標準食、高脂肪食)による影響はみられなかった。

コビスタットを空腹時又は高脂肪食と共に投与して薬物動態を比較したとき、空腹時投与と比べて C_{max} 及びAUCの増加はみられなかった。

《他の抗HIV薬との併用》

HIVは、早期から突然変異が生じ、薬剤耐性が発現しやすいウイルスである。ウイルスの変異を抑制するため、強力な抗レトロウイルス療法(ART療法)を行う。一般的に、初回治療時には以下のような組み合わせによる併用療法が推奨されている。

- NRTI 2剤+NNRTI(非核酸系逆転写酵素阻害剤)1剤
- NRTI 2剤+rtvを併用したPI(プロテアーゼ阻害剤)1剤
- NRTI 2剤+INSTI(インテグラーゼ阻害剤)1剤

(2)用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 抗HIV薬による治療経験があり、ウイルス学的抑制が得られていない患者には薬剤耐性遺伝子型検査の実施が推奨されるが、遺伝子型検査が行えない場合には、以下のとおりとする。

- ・ HIVプロテアーゼ阻害剤による治療経験のある患者には、本剤を使用すべきでない。
- ・ HIVプロテアーゼ阻害剤による治療経験のない患者には本剤の使用が可能である。

7.2 本剤は、ダルナビル エタノール付加物及びコビスタットを含有する配合剤であるので、ダルナビル エタノール付加物及びコビスタットを含有する製剤と併用しないこと。また、コビスタットと同じ薬物動態学的増強因子であるリトナビルを含有する製剤とも併用しないこと。

7.3 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。

(解説)

7.1 抗HIV薬による治療経験のある患者には薬剤耐性遺伝子型検査の実施が推奨されるが、遺伝子型検査が行えず、ダルナビルを使用することが望ましい場合には、ダルナビル600mg 1錠を1日2回投与が推奨される。

7.2 本剤の有効成分であるダルナビル エタノール付加物又はコビスタットを含有する製剤と本剤を併用した場合、過量投与となるおそれがあるため、併用しないこと。

7.3 多剤併用による抗HIV療法を行っているときに重篤な副作用が発現した場合、個々の薬剤との因果関係を特定することが困難であり、また、その事象が薬剤に起因するものであるのか他の要因(原疾患、エイズ関連合併症等)に起因するものであるのかを特定することも困難である。そのような場合、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬すると、薬剤耐性ウイルスの発現を引き起こすおそれがある。したがって、治療の継続が困難であると判断されるような、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現した場合は、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
GS-US-216-0115 ²⁾	第I相	外国人 健康成人	—	—	○	〈海外臨床試験〉 ダルナビル/リトナビル単剤併用と ダルナビル/コビスタット単剤併 用でのダルナビルのバイオアベ イラビリティを検討
TMC114IFD1001 ³⁾	第I相	外国人 健康成人	—	—	○	〈海外臨床試験〉 本剤とダルナビル/リトナビル単 剤併用のダルナビルの曝露量を 比較検討
TMC114IFD1003 ¹⁾	第I相	外国人 健康成人	—	—	○	〈海外臨床試験〉 本剤とダルナビル/コビスタット 単剤併用での生物学的同等性 をダルナビルの曝露量に基づい て検討
JNS011-JPN-01 ⁴⁾	第IV相	日本人 健康成人	—	○	○	〈国内臨床試験〉 リトナビル反復投与中にダルナビ ルを単回投与した時のダルナビ ルの薬物動態と安全性を検討
GS-US-216-0130 ⁵⁾	第Ⅲb相	外国人未治療及び 既治療 HIV-1感染患者	○	○	○	〈海外臨床試験〉 ヌクレオシド系逆転写酵素阻害 剤(NRTI)2剤/ダルナビル/コビ シスタット併用時の安全性、忍容 性及び有効性を検証

○：評価資料 —：非検討若しくは評価の対象とせず

(2)臨床効果

ダルナビル800mgの有効性は、ダルナビル(低用量リトナビル100mgとの単剤併用)の臨床試験[C211試験(ARTEMIS試験)、C229試験(ODIN試験)]の結果より検証されている。(プリジスタナイーブ®錠800mgの電子添文を参照)

〈外国人における臨床試験(ダルナビルとコビスタットの併用)〉

GS-US-216-0130試験⁵⁾：抗HIV薬の治療経験がない成人HIV-1感染患者又はダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療の成人HIV-1感染患者313例(未治療患者295例、既治療患者18例)を対象とし、担当医師により選択された2剤のNRTIを併用してダルナビル/コビスタット 800/150mg 1日1回単剤併用投与の安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検、単群、第Ⅲ相試験を実施した。48週時の臨床成績を次の表に示す。

臨床成績の概要(GS-US-216-0130試験)

例数(%)	未治療患者 ダルナビル/ コビシスタット 800/150mg QD ^{注4)} + OBR ^{注5)} (n=295)	既治療患者 ダルナビル/ コビシスタット 800/150mg QD+OBR (n=18)	全体 ダルナビル/ コビシスタット 800/150mgQD+OBR (n=313)
ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量) <50コピー/mL ^{注1)} ベースライン時からの変化量 (平均値: log ₁₀ コピー/mL)	245(83.1) -3.01	8(44.4) -2.39	253(80.8) -2.97
ベースライン時からのCD4陽性リンパ球数の変化量 (平均値: cells/μL) ^{注2)}	+174	+102	+170
ウイルス学的失敗 ^{注3)} リバウンド ウイルス量の抑制なし	11(3.7) 5(1.7) 6(2.0)	6(33.3) 1(5.6) 5(27.8)	17(5.4) 6(1.9) 11(3.5)
死亡又は有害事象による投与中止	15(5.1)	0	15(4.8)
他の理由による投与中止	24(8.1)	4(22.2)	28(8.9)

注1) TLOVRアルゴリズムで補完

注2) LOCF(Last Observation Carried Forward)で補完

注3) 48週時までにHIV-1 RNA量が50コピー/mL以上の患者、有効性の欠如又は消失のために試験を中止した患者、有害事象、死亡及び有効性の欠如又は消失以外の理由で試験を中止し中止時点のウイルス量が50コピー/mL以上であった患者を含む

注4) QD: 1日1回投与

注5) OBR(Optimized Background Regimen): 至適化された背景治療の組合せ

副作用は313例中208例(66.5%)に認められた。主な副作用は、下痢87例(27.8%)、悪心72例(23.0%)、発疹49例(15.7%)、頭痛38例(12.1%)であった。

(3)臨床薬理試験

1) QT/QTc評価試験

抗HIV薬の治療経験がない成人HIV-1感染患者又はダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療の成人HIV-1感染患者を対象としたGS-US-216-0130試験において、ダルナビル/コビシスタット 800/150mg単剤併用投与により、QT間隔への影響を示す心電図所見は認められなかった。

なお、健康成人にダルナビル/リトナビル 1,600/100mg 1日1回及び800/100mg 1日2回それぞれ単剤併用投与したとき、プラセボに比べQTc間隔のわずかな延長が認められた。線形モデルを用いて血漿中ダルナビル濃度とQTcFの関連を検討したところ、傾きは0.000659ms.mL/ng(90%信頼区間: 0.000184~0.001135)であり、ダルナビルの濃度が1,000ng/mL上昇するごとにQTcFが0.66msとわずかにシフトし、関連性は小さいことが示唆された。

また、コビシスタット250mg及び400mgを単回投与したとき、QTc間隔の延長は認められなかった。

(4)探索的試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

〈参考〉

ダルナビルとリトナビル併用時の臨床比較試験成績を以下に示す。

海外第Ⅲ相臨床試験(TMC114-C211(ARTEMIS試験))^{6~9)}

目的	ロピナビル/リトナビルに対するダルナビル/リトナビルのウイルス学的効果の非劣性を比較検討すること。																									
試験デザイン	無作為化非盲検試験																									
対象	抗HIV薬の治療経験がない成人HIV-1感染患者689例																									
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・HIV-1 RNA量$\geq 5,000$コピー/mL (B型又はC型慢性肝炎患者のうち、肝炎治療の必要性がなく状態が適切である患者は登録対象とした) 																									
試験方法	ダルナビル/リトナビル 800/100mg+テノホビル/エムトリシタビン 300/200mg 1日1回単剤併用投与と、ロピナビル/リトナビル 800/200mg+テノホビル/エムトリシタビン 300/200mg 1日1回又は2回単剤併用投与に1:1の割合で無作為に割り付け、それぞれ投与した。																									
評価	主要評価項目	ウイルス学的効果(48週時)[TLOVR]																								
	副次評価項目	ウイルス学的効果(192週時)[TLOVR]、ベースライン時からのCD4陽性リンパ球数の変化量(192週時)[LOCF]、ウイルス学的失敗(192週時)など																								
解析計画	<p>非劣性検証：ウイルス学的効果(48週時)においては、投与群間差の95%信頼区間の下限が-12%を上回った場合に、ダルナビル/リトナビル群のロピナビル/リトナビル群に対する非劣性が認められることとして実施する。ロジスティック回帰モデルを用いて共変量(ベースライン時のHIV-1 RNA量及びCD4陽性リンパ球数)で補正した後、95%信頼区間を推定することとした。</p> <p>優越性検証：ダルナビル/リトナビル群のロピナビル/リトナビル群に対する非劣性が認められた場合は、副次評価項目に対する優越性検証を実施する。</p> <p>サブグループ解析：ウイルス学的(192週時)について、層別因子であるベースライン時のHIV-1 RNA量別(<100,000又は$\geq 100,000$コピー/mL)及びCD4陽性リンパ球数別(<200又は≥ 200cells/μL)を用いた層別解析を実施する。</p>																									
結果	有効性	<p>〈ウイルス学的効果〉[主要評価項目(48週時)、副次評価項目(192週時)]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・48週時のウイルス学的効果は、ダルナビル/リトナビル群83.7%、ロピナビル/リトナビル群78.3%であった。群間差は5.3%(95%信頼区間：-0.5~11.2、$p < 0.001$、TLOVR、ロジスティック回帰モデル)であり、ロピナビル/リトナビルに対するダルナビル/リトナビルの非劣性が示された。 ・192週時のウイルス学的効果は、ダルナビル/リトナビル群68.8%、ロピナビル/リトナビル群57.2%であった。群間差は11.6%(95%信頼区間：4.4~18.8、TLOVR、ロジスティック回帰モデル)であり、ロピナビル/リトナビルに対するダルナビル/リトナビルの非劣性($p < 0.001$)及び優越性($p = 0.002$)が示された。 <p>〈臨床成績の概要(TMC114-C211)〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>例数(%)</th> <th>ダルナビル/リトナビル群 800/100mg QD^{注5)} + TDF/FTC^{注6)} (n=343)</th> <th>ロピナビル/リトナビル群 800/200mg/日 + TDF/FTC (n=346)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">[主要評価項目](48週時)</td> </tr> <tr> <td>ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量) <50コピー/mL^{注1)}</td> <td>287(83.7)</td> <td>271(78.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">[副次評価項目](192週時)</td> </tr> <tr> <td>ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量) <50コピー/mL^{注1)}</td> <td>236(68.8)</td> <td>198(57.2)</td> </tr> <tr> <td><400コピー/mL^{注1)}</td> <td>258(75.2)</td> <td>225(65.0)</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時からの変化量 (平均値：\log_{10}コピー/mL)^{注2)}</td> <td>-2.35</td> <td>-2.03</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時からのCD4陽性リンパ球数の変化量(中央値：$\text{cells}/\mu\text{L}$)^{注2)}</td> <td>+258</td> <td>+263</td> </tr> </tbody> </table>	例数(%)	ダルナビル/リトナビル群 800/100mg QD ^{注5)} + TDF/FTC ^{注6)} (n=343)	ロピナビル/リトナビル群 800/200mg/日 + TDF/FTC (n=346)	[主要評価項目](48週時)			ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量) <50コピー/mL ^{注1)}	287(83.7)	271(78.3)	[副次評価項目](192週時)			ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量) <50コピー/mL ^{注1)}	236(68.8)	198(57.2)	<400コピー/mL ^{注1)}	258(75.2)	225(65.0)	ベースライン時からの変化量 (平均値： \log_{10} コピー/mL) ^{注2)}	-2.35	-2.03	ベースライン時からのCD4陽性リンパ球数の変化量(中央値： $\text{cells}/\mu\text{L}$) ^{注2)}	+258	+263
		例数(%)	ダルナビル/リトナビル群 800/100mg QD ^{注5)} + TDF/FTC ^{注6)} (n=343)	ロピナビル/リトナビル群 800/200mg/日 + TDF/FTC (n=346)																						
[主要評価項目](48週時)																										
ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量) <50コピー/mL ^{注1)}	287(83.7)	271(78.3)																								
[副次評価項目](192週時)																										
ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量) <50コピー/mL ^{注1)}	236(68.8)	198(57.2)																								
<400コピー/mL ^{注1)}	258(75.2)	225(65.0)																								
ベースライン時からの変化量 (平均値： \log_{10} コピー/mL) ^{注2)}	-2.35	-2.03																								
ベースライン時からのCD4陽性リンパ球数の変化量(中央値： $\text{cells}/\mu\text{L}$) ^{注2)}	+258	+263																								

結果	有効性	ウイルス学的失敗 リバウンド ^{注3)} ウイルス量の抑制なし ^{注4)}	55(16.0) 39(11.4) 16(4.7)	71(20.5) 49(14.2) 22(6.4)
	安全性	[サブグループ解析](192週時) <100,000コピー/mL ≥100,000コピー/mL 157/226(69.5) 79/117(67.5) 136/226(60.2) 62/120(51.7) 注1) TLOVRアルゴリズムで補完 注2) 非完遂例(投与中止例)の変化量は0として補完 注3) 192週時までにウイルス量が<50コピー/mLに至ったが、192週時は<50コピー/mLではなかった例 注4) 192週時までにウイルス量が<50コピー/mLに至らなかった例 注5) QD:1日1回投与 注6) TDF/FTC: テノホビル/エムトリシタビン		
		因果関係が否定できない有害事象は、ダルナビル/リナビル群343例中194例(56.6%)、ロピナビル/リナビル群346例中259例(74.9%)に発現した。ダルナビル/リナビル群では、下痢84例(24.5%)、悪心48例(14.0%)、頭痛22例(6.4%)などが、ロピナビル/リナビル群では、下痢168例(48.6%)、悪心89例(25.7%)、頭痛、嘔吐が各28例(8.1%)などが認められた。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ダルナビル/リナビル群では3例(0.9%)6件に発現し、不整脈、悪心、薬物相互作用、心電図QT延長、頭痛、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)が各1例(0.3%)認められた。ロピナビル/リナビル群では10例(2.9%)14件に発現し、ALT増加2例(0.6%)、下痢、急性膵炎、嘔吐、肝炎、免疫再構築症候群、AST増加、血中ビリルビン増加、肝酵素増加、好中球数減少、トランスアミナーゼ増加が各1例(0.3%)認められた。なお、これらのうち、いずれの群においても死亡に至った有害事象は報告されなかった。		

海外第Ⅲ相臨床試験(TMC114-C229(ODIN試験))^{10,11)}

目的	ダルナビル/リナビル 800/100mg 1日1回単剤併用投与と600/100mg 1日2回単剤併用投与の有効性、安全性、忍容性を比較検討すること。	
試験デザイン	無作為化実薬対照非盲検比較試験	
対象	ダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療の成人HIV-1感染患者590例	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・HIV-1 RNA量>1,000コピー/mL ・CD4陽性リンパ球数>50cells/μL ・ダルナビル耐性関連変異のない患者 ・スクリーニング前に12週間以上のHAART(Highly Active Antiretroviral Therapy)を受けている患者 (B型又はC型慢性肝炎患者のうち、肝炎治療の必要性がなく状態が適切である患者は登録対象とした) 	
試験方法	担当医師により選択された2剤以上のNRTIを併用し、ダルナビル/リナビル 800/100mg 1日1回単剤併用投与と、ダルナビル/リナビル 600/100mg 1日2回単剤併用投与に1:1の割合で無作為に割り付け、それぞれ投与した。	
評価	主要評価項目	ウイルス学的効果(48週時)[TLOVR]
	副次評価項目	ベースライン時からのHIV-1 RNA量の変化量(48週時)、ベースライン時からのCD4陽性リンパ球数の変化量(48週時)[LOCF]、ウイルス学的失敗(48週時)など
解析計画	非劣性検証:ウイルス学的効果(48週時)においては、投与群間差の95%信頼区間の下限が-12%を上回った場合に、1日1回群の1日2回群に対する非劣性が認められることとして実施する。ロジスティック回帰モデルを用いて共変量(感受性を示す抗レトロウイルス療法数、ベースライン時のHIV-1 RNA量及びCD4陽性リンパ球数)で補正した後、95%信頼区間を推定することとした。	

結果	有効性	<p>〈ウイルス学的効果〉[主要評価項目(48週時)]</p> <p>48週時のウイルス学的効果は、ダルナビル/リトナビル 800/100mg 1日1回単剤併用投与群72.1%、ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1日2回単剤併用投与群70.9%であった。群間差は1.2%(95%信頼区間:-6.1~8.5%、$p < 0.001$、TLOVR、ロジスティック回帰モデル)であり、ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1日2回単剤併用投与に対するダルナビル/リトナビル 800/100mg 1日1回単剤併用投与の非劣性が示された。</p> <p>〈臨床成績の概要(TMC114-C229)〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>例数(%)</th> <th>ダルナビル/ リトナビル群800/ 100mg QD^{注6)} + OBR^{注8)} (n=294)</th> <th>ダルナビル/ リトナビル群 600/100mg bid^{注7)} + OBR (n=296)</th> <th>群間比較 (95% 信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">[主要評価項目](48週時)</td> </tr> <tr> <td>ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量) <50コピー/mL^{注1)}</td> <td>212(72.1%)</td> <td>210(70.9%)</td> <td>1.2% (-6.1~8.5)^{注2)}</td> </tr> <tr> <td colspan="4">[副次評価項目](48週時)</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時からの変化量 (平均値:log₁₀コピー/mL)^{注3)}</td> <td>-1.84</td> <td>-1.80</td> <td>-0.04^{注4)} (-0.24~0.16)</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時からのCD4陽性 リンパ球数の変化量 (中央値:cells/μL)^{注5)}</td> <td>+108</td> <td>+112</td> <td>-5^{注4)} (-25~16)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) TLOVRアルゴリズムで補完 注2) 反応率(%)の差の正規近似に基づく 注3) 非完遂例(投与中止例)の変化量はFailureとして補完 注4) 平均差 注5) LOCF(Last Observation Carried Forward)で補完 注6) QD:1日1回投与 注7) bid:1日2回投与 注8) OBR(Optimized background regimen):至適化された背景治療の組合せ</p>	例数(%)	ダルナビル/ リトナビル群800/ 100mg QD ^{注6)} + OBR ^{注8)} (n=294)	ダルナビル/ リトナビル群 600/100mg bid ^{注7)} + OBR (n=296)	群間比較 (95% 信頼区間)	[主要評価項目](48週時)				ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量) <50コピー/mL ^{注1)}	212(72.1%)	210(70.9%)	1.2% (-6.1~8.5) ^{注2)}	[副次評価項目](48週時)				ベースライン時からの変化量 (平均値:log ₁₀ コピー/mL) ^{注3)}	-1.84	-1.80	-0.04 ^{注4)} (-0.24~0.16)	ベースライン時からのCD4陽性 リンパ球数の変化量 (中央値:cells/ μ L) ^{注5)}	+108	+112	-5 ^{注4)} (-25~16)
		例数(%)	ダルナビル/ リトナビル群800/ 100mg QD ^{注6)} + OBR ^{注8)} (n=294)	ダルナビル/ リトナビル群 600/100mg bid ^{注7)} + OBR (n=296)	群間比較 (95% 信頼区間)																					
		[主要評価項目](48週時)																								
		ウイルス学的効果(HIV-1 RNA量) <50コピー/mL ^{注1)}	212(72.1%)	210(70.9%)	1.2% (-6.1~8.5) ^{注2)}																					
		[副次評価項目](48週時)																								
		ベースライン時からの変化量 (平均値:log ₁₀ コピー/mL) ^{注3)}	-1.84	-1.80	-0.04 ^{注4)} (-0.24~0.16)																					
		ベースライン時からのCD4陽性 リンパ球数の変化量 (中央値:cells/ μ L) ^{注5)}	+108	+112	-5 ^{注4)} (-25~16)																					
		結果	安全性	<p>因果関係が否定できない有害事象は、ダルナビル/リトナビル 800/100mg 1日1回単剤併用投与群294例中90例(30.6%)、ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1日2回単剤併用投与群296例中112例(37.8%)に発現した。ダルナビル/リトナビル 800/100mg 1日1回単剤併用投与群では、悪心32例(10.9%)、下痢29例(9.9%)、嘔吐9例(3.1%)などが、ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1日2回単剤併用投与群では、下痢45例(15.2%)、悪心31例(10.5%)、嘔吐16例(5.4%)などが認められた。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ダルナビル/リトナビル 800/100mg 1日1回単剤併用投与群では、1例(0.3%)に発現し、肺炎が1例(0.3%)であった。ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1日2回単剤併用投与群では、3例(1.0%)に発現し、高アミラーゼ血症、高コレステロール血症、尿管結石が各1例(0.3%)に認められた。なお、いずれの群においても、死亡に至った有害事象は報告されなかった。</p>																						

3) 安全性試験⁵⁾

海外第Ⅲb相臨床試験(GS-US-216-0130)

目的	コピシタット併用時のダルナビルの安全性及び有効性を評価すること。	
試験デザイン	無作為化非盲検単群比較試験	
対象	抗HIV薬の治療経験がない成人HIV-1感染患者またはダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療の成人HIV-1感染患者313例[未治療295例、既治療18例。既治療患者は、スクリーニング前に12週間以上抗レトロウイルス(ARV)治療を受けている患者とした。]	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・HIV-1 RNA量\geq1,000コピー/mL ・2剤のNRTIに感受性を示し、ダルナビル耐性関連変異のない患者 	
試験方法	担当医師により選択された2剤のNRTIを併用してダルナビル/コピシタット 800/150mg(単剤として併用)を1日1回投与した。	
評価	主要評価項目	Grade3又は4の有害事象(24週時、未治療患者、既治療患者を各々評価)
	副次評価項目	ウイルス学的効果(24週時、48週時)[TLOVR]、ベースライン時からのCD4陽性リンパ球数の変化量(48週時)[LOCF]、ウイルス学的失敗及び耐性関連変異の出現状況(48週時)
結果	安全性	<p>〈Grade3又は4の有害事象〉[主要評価項目(24週時)]</p> <p>未治療患者では295例中14例(4.7%)にGrade3の有害事象が、2例(0.7%)にGrade4の有害事象が発現した。既治療患者では18例中2例(11.1%)にGrade3の有害事象が発現した。</p> <p>〈因果関係が否定できない有害事象〉</p> <p>因果関係が否定できない有害事象は、安全性評価症例313例中128例(40.9%)に発現し、主に下痢47例(15.0%)、悪心45例(14.4%)、鼓腸、頭痛が各13例(4.2%)などが認められた。また、因果関係が否定できない重篤な有害事象は3例(1.0%)に発現し、免疫再構築炎症反応症候群、発疹、斑状丘疹状皮疹が各1例(0.3%)に認められた。このうち、死亡に至った有害事象は報告されなかった。</p>
	有効性	「V.3.(2)臨床効果(GS-US-216-0130試験)」の項を参照すること。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

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)

該当資料なし

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

製造販売後臨床試験(日本人を対象とした薬物動態試験)

試験の目的・対象	日本人健康成人患者を対象に、本剤を食直後に単回経口投与したときのダルナビル及びコピシタットの薬物動態の検討
症例数	8例
実施期間	2017年4月～2017年7月

「VII.1.血中濃度の推移・測定法」及び「X.5.承認条件等」の項を参照すること。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ダルナビル エタノール付加物：

ホスアンブレナビルカルシウム水和物、アタザナビル硫酸塩、ロピナビル、リトナビル、メシル酸ネルフィナビル、サキナビルメシル酸塩、硫酸インジナビルエタノール付加物

コビシスタット：

リトナビル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ダルナビル^{12~16)}：

ダルナビルはヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)プロテアーゼの2量体化及び酵素活性を阻害する。ダルナビルはHIV-1感染細胞においてウイルスのコードするGag-Polポリ蛋白質の切断を選択的に阻害し、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの形成を抑制する。ダルナビルは $K_D 4.5 \times 10^{-12}$ mol/LでHIV-1プロテアーゼに強い親和性を有しており、HIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異の影響も受けにくかった。他の代表的な13種のヒトプロテアーゼに対する阻害作用は認められなかった。

コビシスタット¹⁷⁾：

コビシスタットは、CYP3Aの選択的な阻害を示す。CYP3Aによる代謝のため、バイオアベイラビリティが低く、半減期が短い薬剤の曝露量を増加させる薬物動態学的増強因子(ブースター)である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

ダルナビル^{18~22)}：

- ・ダルナビルはヒトT細胞株、ヒト末梢血単核球及びヒト単球/マクロファージに急性感染させたHIV-1実験室株及び臨床分離株、並びにHIV-2実験室株に対し抑制作用(EC_{50} 値：1.2~8.5nmol/L)を示す。また、HIV-1グループM(A、B、C、D、E、F、G)及びグループOの臨床分離株群及び初代分離株群に対し、*in vitro*において抗ウイルス活性(EC_{50} 値：<0.1~4.3nmol/L)が認められており、*in vitro*における抗ウイルス作用は、50%細胞毒性作用を示す濃度(87~>100 μ mol/L)よりも十分に低い濃度であった。なお、ダルナビルの EC_{50} 値はヒト血清存在下では中央値で5.4倍高いことが認められている。
- ・ダルナビルは、HIVプロテアーゼ阻害剤(アンブレナビル、ネルフィナビル及びリトナビル)と併用することにより相乗作用を示した。また、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(アバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、ザルシタビン及びジドブジン)、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(テノホビル)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(エトラビルン、エファビレンツ、デラビルジン、ネビラピン及びリルピビルン)、HIVプロテアーゼ阻害剤(アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、サキナビル及びtipranavir*)及び融合阻害剤(enfuvirtide*)と併用することにより相加作用を示した。なお、ダルナビルとこれらの薬剤との併用において拮抗作用は認められなかった。

*国内未承認

HIV-1初代分離株に対するダルナビルの抗ウイルス活性(*in vitro*)

サブタイプ		EC ₅₀ 値、nmol/L
グループM	A	0.20–2.66
	B	0.39–4.28
	C	0.38–0.47
	D	0.27–1.14
	E	0.21–0.83
	F	0.13–1.21
	G	<0.10–0.65
グループO	O	1.59–2.54

コビシスタット²³⁾：

コビシスタットは、HIV-1に対する抗ウイルス活性を有さず、ダルナビルの抗ウイルス活性に対する拮抗作用は認められなかった。

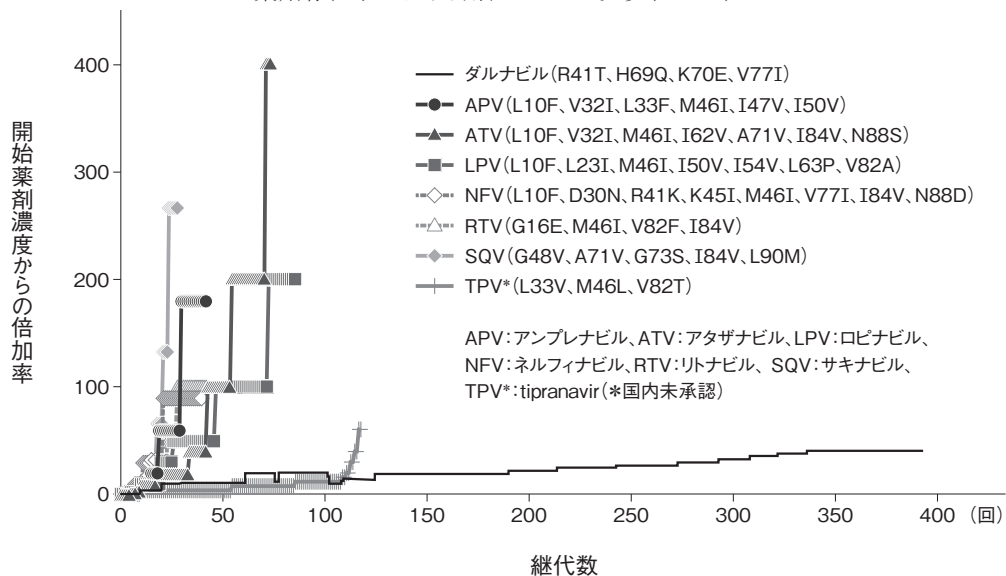
2) 薬剤耐性

ダルナビル^{24–26)}：

- ダルナビル存在下で培養した野生型HIV-1から耐性ウイルスを得るために、3年以上の継代を繰り返したところ、耐性ウイルスの発現が認められた。耐性ウイルスに対してダルナビルは400nmol/Lを超える濃度で増殖抑制を示した(*in vitro*)。この耐性ウイルスは、ダルナビルに対しての感受性が23～50倍低下しており、プロテアーゼ遺伝子に2～4個のアミノ酸置換を有していた。なお、これらのウイルスのダルナビル耐性因子とプロテアーゼ内のアミノ酸変異の関連性は認められなかった。
- HIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異を有する9株のHIV-1からダルナビルの耐性株(EC₅₀値が53～641倍変化)を*in vitro*で獲得した結果、ダルナビル耐性株のプロテアーゼ内に22個のアミノ酸変異が出現し、このうちL10F、V32I、L33F、S37N、M46I、I47V、I50V、L63P、A71V及びI84Vの変異は耐性分離株の50%超に認められた。ダルナビル耐性(EC₅₀値の比:fold change[FC]>10)となるには、これらの変異のうち最低8個のHIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異が必要であり、うち2個の変異はすでにプロテアーゼ遺伝子内に存在していた。
- アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルあるいはtipranavir*に耐性の臨床分離株1,113株、並びに外国臨床試験C202/C213試験及びC208/C215試験解析に組み入れられた被験者のダルナビル投与開始前の分離株886株において、ダルナビルに対するFC>10(中央値)を示したのは、10個を超えるHIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異を持ったサブグループのみであった。

*国内未承認

薬剤存在下における耐性HIV-1の発現(*in vitro*)



3) 交叉耐性

ダルナビル^{25,26)} :

HIVプロテアーゼ阻害剤には交叉耐性が認められやすい。アンプレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル又はtipranavir*に対する感受性が低下した臨床分離株3,309株の90%に対して、ダルナビルの感受性低下は10倍未満であり、ほとんどのHIVプロテアーゼ阻害剤に対して耐性を示すウイルスにダルナビルの感受性は保持されていた。HIVプロテアーゼ阻害剤耐性株から選択したダルナビルに耐性を示す9株のうち7株について、tipranavirに関する耐性が検討され、7株のうち6株ではtipranavirに対する感受性低下が小さかった(FC<3)。

*国内未承認

(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

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照すること。

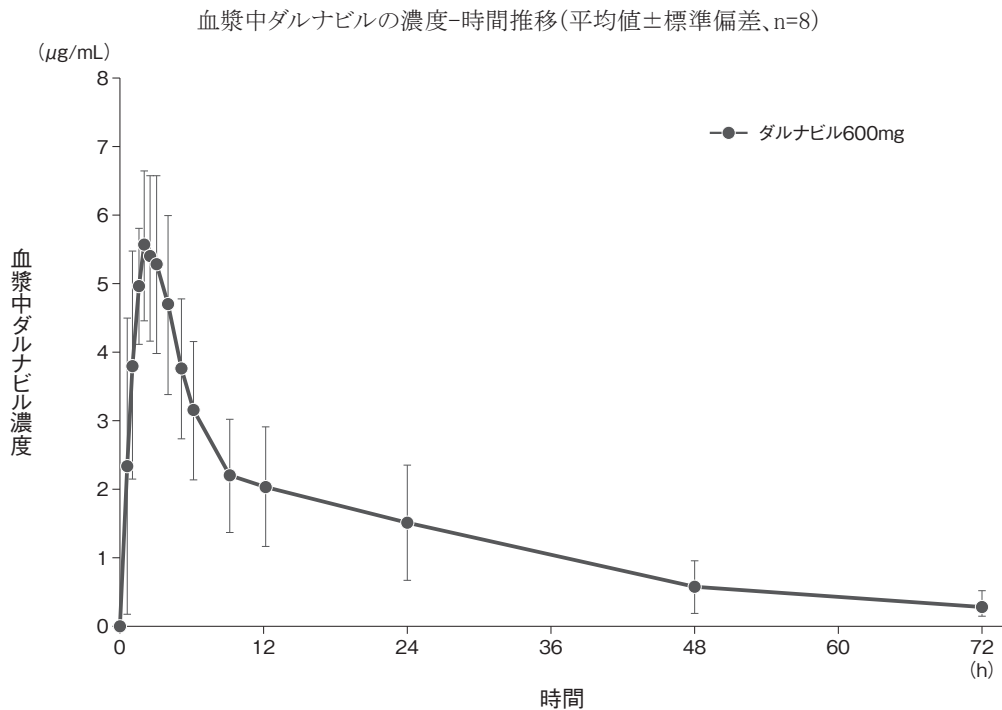
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

〈日本人における成績〉

ダルナビル⁴⁾：

健康成人に、リトナビル100mgを1日2回5日間反復投与中の3日目にダルナビル600mgを食事終了後15分以内に単回投与したとき、血漿中ダルナビル濃度は、投与後2.0時間(中央値)に最高血漿中濃度(C_{max})[$5.96\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均値)]に達し、17.8時間(平均値)の半減期で消失した。



血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ダルナビル/リトナビル600/100mg(n=8)
t_{max} (h)	2.00[0.50-3.00]
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	5.96 ± 0.888
AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	93.4 ± 37.7
AUC_{∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	102 ± 46.3
$t_{1/2}$ (h)	17.8 ± 10.3

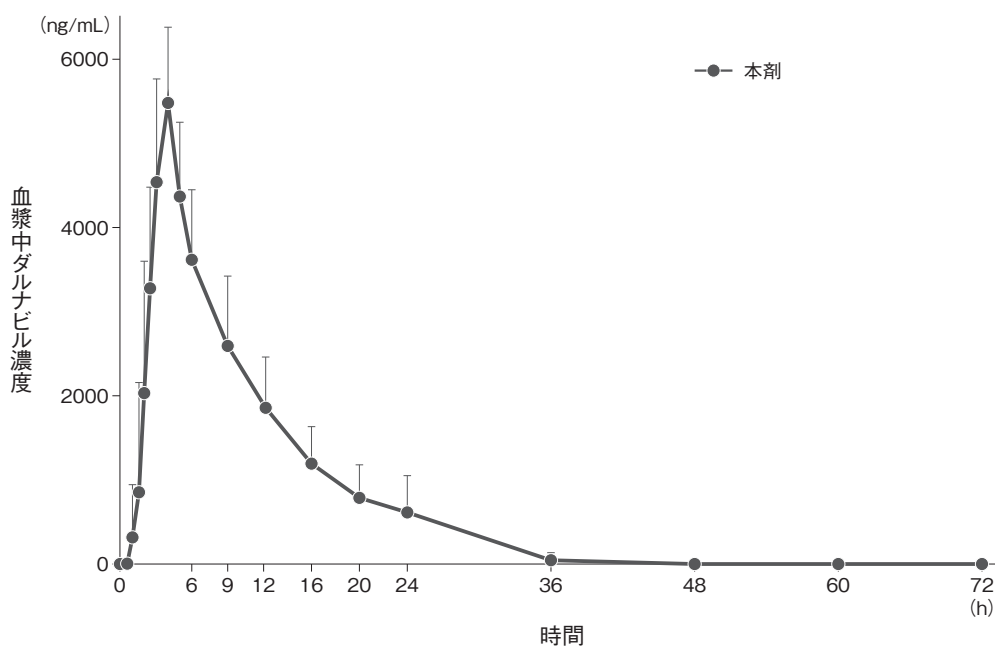
t_{max} : 中央値[範囲]

平均値±標準偏差

ダルナビル及びコビススタット²⁷⁾：

健康成人に、本剤1錠を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタットの薬物動態パラメータおよび血漿中ダルナビルの濃度は、以下の通りであった。

血漿中ダルナビル濃度—時間推移(平均値+標準偏差、n=8)



血漿中ダルナビル及びコビススタットの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤(n=8)	
	ダルナビル	コビススタット
t_{max} (h)	4[3-4]	4[2-4]
C_{max} (ng/mL)	5496±952	832±265
AUC_{∞} (ng·h/mL)	51,460±15,836	5710±3128
$t_{1/2}$ (h)	4.4±1.4	3.5±0.4

t_{max} : 中央値[範囲]

平均値±標準偏差

注) 本剤の効能・効果

HIV感染症

本剤の用法・用量

通常、成人には1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビススタットとして150mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

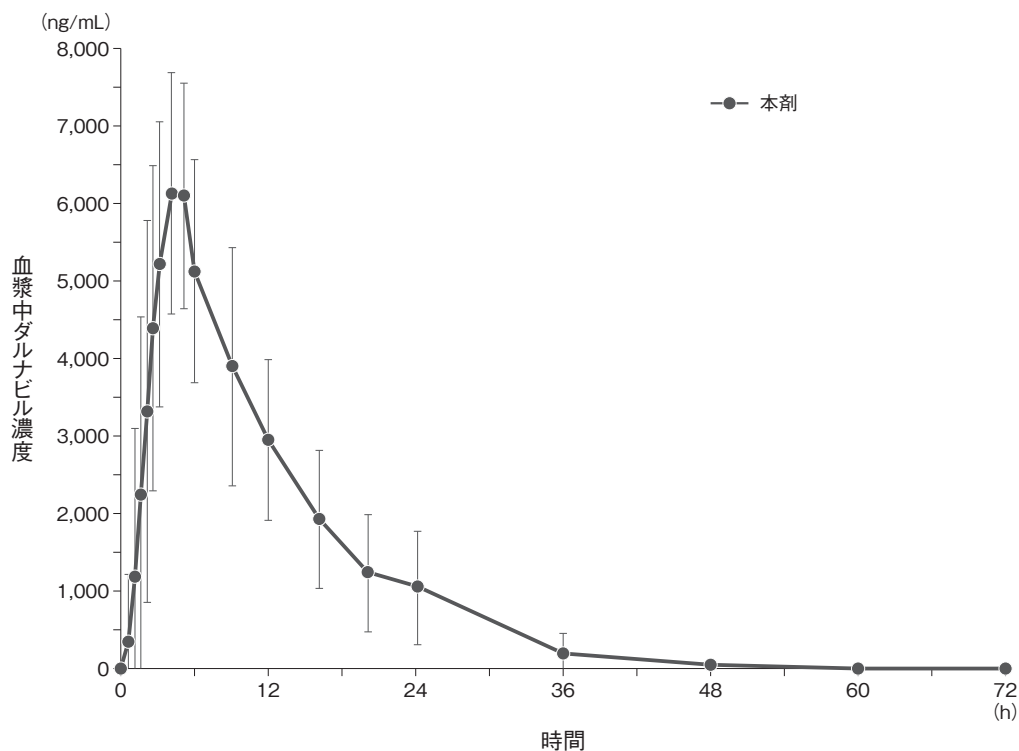
〈外国人における成績〉

①単回投与(外国人データ)

ダルナビル³⁾：

健康成人に、本剤1錠を食後に単回投与したとき、血漿中ダルナビル濃度は、投与後4.03時間(中央値)に C_{max} [6,773ng/mL(平均値)]に達し、6.7時間(平均値)の半減期で消失した。

血漿中ダルナビルの濃度-時間推移(平均値±標準偏差)(n=40)



血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤(n=40)
t_{max} (h)	4.03[1.50-9.05]
C_{max} (ng/mL)	6,773±1,343
AUC_{last} (ng·h/mL)	78,942±26,709
AUC_{∞} (ng·h/mL)	78,811±27,304
$t_{1/2term}$ (h)	6.7±3.4

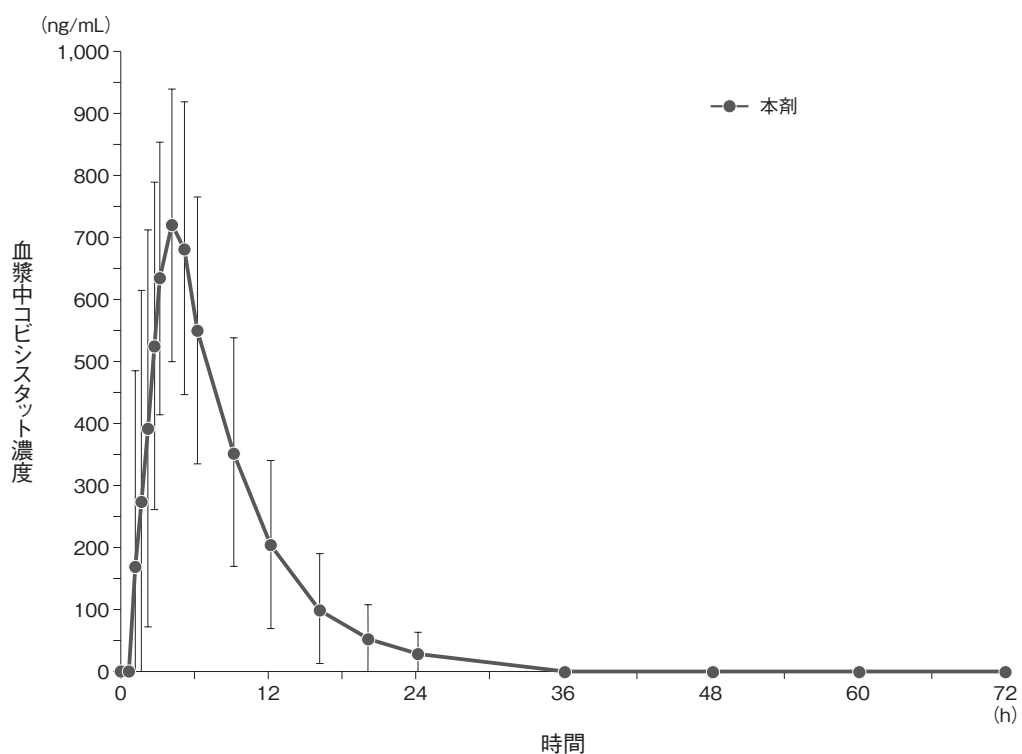
t_{max} : 中央値[範囲]

平均値±標準偏差

コビシスタット³⁾：

健康成人に、本剤1錠を食後に単回投与したとき、血漿中コビシスタット濃度は、投与後4.00時間(中央値)に C_{max} [819ng/mL(平均値)]に達し、3.8時間(平均値)の半減期で消失した。

血漿中コビシスタットの濃度-時間推移(平均値±標準偏差)(n=40)



血漿中コビシスタットの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤(n=40)
t_{max} (h)	4.00[1.00-5.02]
C_{max} (ng/mL)	819±221
AUC_{last} (ng·h/mL)	6,285±2,735
AUC_{∞} (ng·h/mL)	6,388±2,779
$t_{1/2term}$ (h)	3.8±0.8

t_{max} ：中央値[範囲]

平均値±標準偏差

注) 本剤の効能・効果

HIV感染症

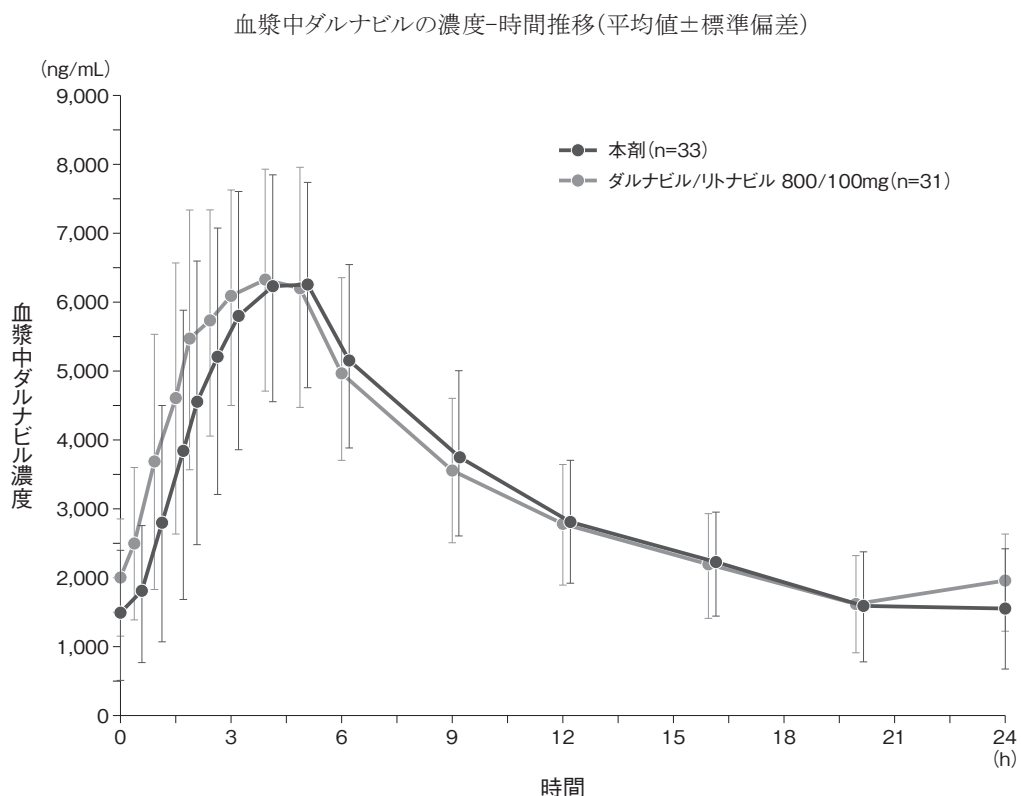
本剤の用法・用量

通常、成人には1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビシスタットとして150mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

②反復投与(外国人データ)

ダルナビル^{2, 28)} :

健康成人に、本剤1錠を1日1回食後に反復投与又はダルナビル/リトナビル 800/100mg(単剤として併用)を1日1回食後に反復投与したときの血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ及び定常状態(10日目)における血漿中濃度は、以下の通りであった。



血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

	本剤1錠 1日1回投与 (n=33)	ダルナビル/リトナビル 800/100mg 1日1回単剤併用投与 (n=31*)
t_{max} (h)	4.0[1.5-5.0]	4.0[1.5-5.0]
C_{0h} (ng/mL)	1,478±933.8	2,015±852.3
C_{min} (ng/mL)	1,224±680.6	1,540±610.7
C_{max} (ng/mL)	6,917±1,394	6,973±1,527
AUC_{24h} (ng·h/mL)	76,490±20,900	78,410±20,910

t_{max} : 中央値[範囲]

平均値±標準偏差

* C_{0h} のみn=32

注) 本剤の効能・効果

HIV感染症

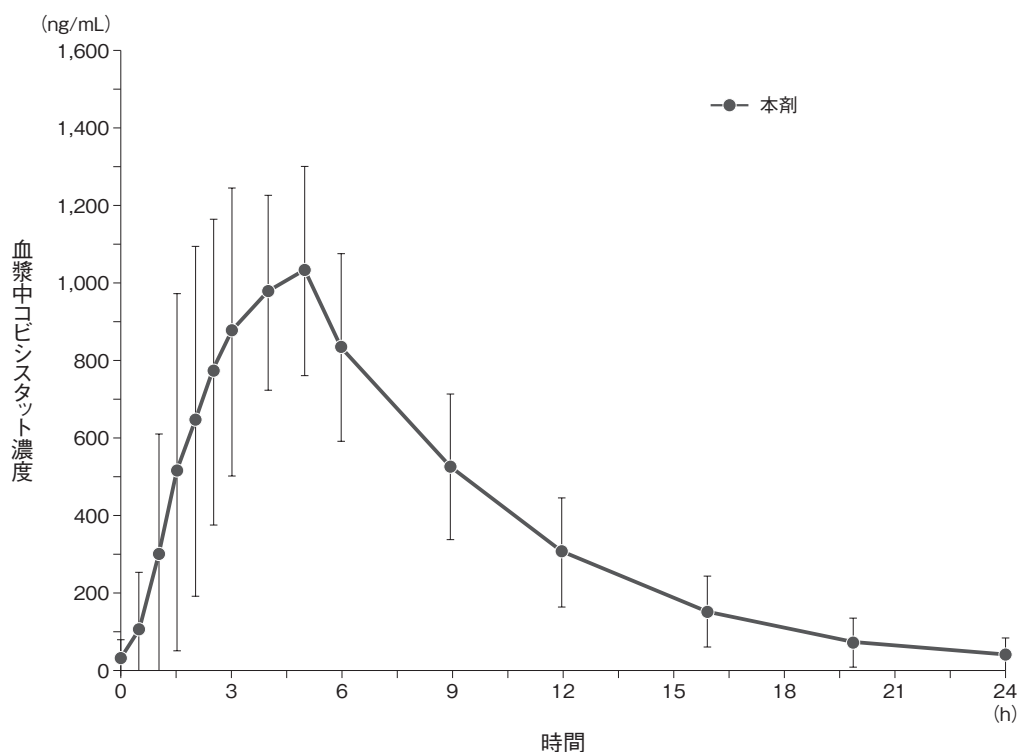
本剤の用法・用量

通常、成人には1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビスタットとして150mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

コビシスタット^{2,28)} :

健康成人に、本剤1錠を1日1回食後に反復投与したときの血漿中コビシスタットの薬物動態パラメータ及び定常状態(10日目)における血漿中濃度は、以下の通りであった。

血漿中コビシスタットの濃度-時間推移(平均値±標準偏差)(n=33)



血漿中コビシスタットの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤(n=33)
t_{max} (h)	4.0[1.0-5.0]
C_{0h} (ng/mL)	36.3±47.2
C_{min} (ng/mL)	31.9±40.1
C_{max} (ng/mL)	1,158±250
AUC_{24h} (ng·h/mL)	9,314±2,652

t_{max} : 中央値[範囲]

平均値±標準偏差

2) HIV感染患者(外国人データ)

抗HIV薬治療経験がない成人HIV感染患者又はダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療のHIV感染患者に、2剤のNRTIを併用してダルナビル800mg及びコビシスタット150mgの1日1回反復投与したときの血漿中ダルナビル及びコビシスタットの定常状態における薬物動態パラメータは、以下の通りであった。

血漿中ダルナビル及びコビシスタットの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤(n=60)	
	ダルナビル	コビシスタット
C_{0h} (ng/mL)	1,560±1,328	76±186
C_{max} (ng/mL)	7,663±1,920	991±331
AUC_{24h} (ng·h/mL)	81,646±26,322	7,596±3,657

平均値±標準偏差

3) 肝機能障害患者(外国人データ)

ダルナビル²⁹⁾：

肝機能正常被験者(8例)、軽度(Child-Pugh分類クラスA)及び中等度(Child-Pugh分類クラスB)の肝機能障害を有するHIV-1非感染患者(各8例)に、ダルナビル/リトナビル 600/100mgを1日2回反復投与したとき、軽度肝機能障害患者の血漿中ダルナビルの C_{max} 及び AUC_{12h} は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ0.88倍、0.94倍であった。また、中等度肝機能障害患者の血漿中ダルナビルの C_{max} 及び AUC_{12h} は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ1.22倍、1.20倍であった。なお、重度肝障害患者(Child-Pugh分類クラスC)を対象とした試験は実施していない。

コビススタット³⁰⁾：

肝機能正常被験者(10例)及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類クラスB)を有するHIV-1非感染患者(10例)にコビススタット150mgとエルビテグラビル150mgを1日1回反復投与したとき、中等度肝機能障害患者の血漿中コビススタットの C_{max} 及び AUC_{24h} は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ0.86倍、1.00倍であった。なお、重度肝障害患者(Child-Pugh分類クラスC)を対象とした試験は実施していない。

4) 腎機能障害患者(外国人データ)

ダルナビル³¹⁾：

中等度腎障害(CL_{CR} が30~60mL/分)を有するHIV-1感染患者(20例)において、腎機能の低下によりダルナビルの薬物動態に有意な影響がないことが示された。重度腎障害又は末期腎疾患を有するHIV-1感染患者における試験は実施されていないが、ダルナビルは主に肝臓で代謝されることから、腎障害患者でダルナビルの全身クリアランスは低下しないと推測される。

コビススタット³²⁾：

腎機能正常被験者(11例)及び重度腎機能障害($eGFR_{CG}$ が30mL/分未満)を有するHIV-1非感染者(12例)にコビススタット150mgとエルビテグラビル150mgを1日1回反復投与したとき、重度腎機能障害患者の血漿中コビススタットの C_{max} 及び AUC_{24h} は、腎機能正常被験者と比較してそれぞれ1.22倍、1.25倍であった。

5) 妊婦、産婦

ダルナビル³³⁾：

妊娠中期のHIV感染患者(7例)に、本剤を1日1回投与したとき、ダルナビルの C_{max} 、 AUC_{24h} 及び C_{min} は、出産後(6~12週; 6例)と比較してそれぞれ49%、56%及び92%減少した。妊娠後期(6例)では、ダルナビルの C_{max} 、 AUC_{24h} 及び C_{min} はそれぞれ37%、50%及び89%減少した。

注) 本剤の効能・効果

HIV感染症

本剤の用法・用量

通常、成人には1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビススタットとして150mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

2.3 腎機能あるいは肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者[9.2.1、9.3.1、10.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。[2.3、10.2参照]

9.3.2 肝機能障害患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)

定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。ダルナビル及びコビススタットは主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.6.1参照]

9.3.3 慢性活動性のB型及び/又はC型肝炎患者等投与前に肝機能異常が認められる患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)

定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。ダルナビル及びコビシタットは主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。また、肝機能をさらに悪化させる可能性がある。ダルナビルの海外第Ⅱb/Ⅲ相試験において、B型及び/又はC型肝炎重複感染患者では、有害事象及び臨床検査値異常のうち、肝酵素の上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

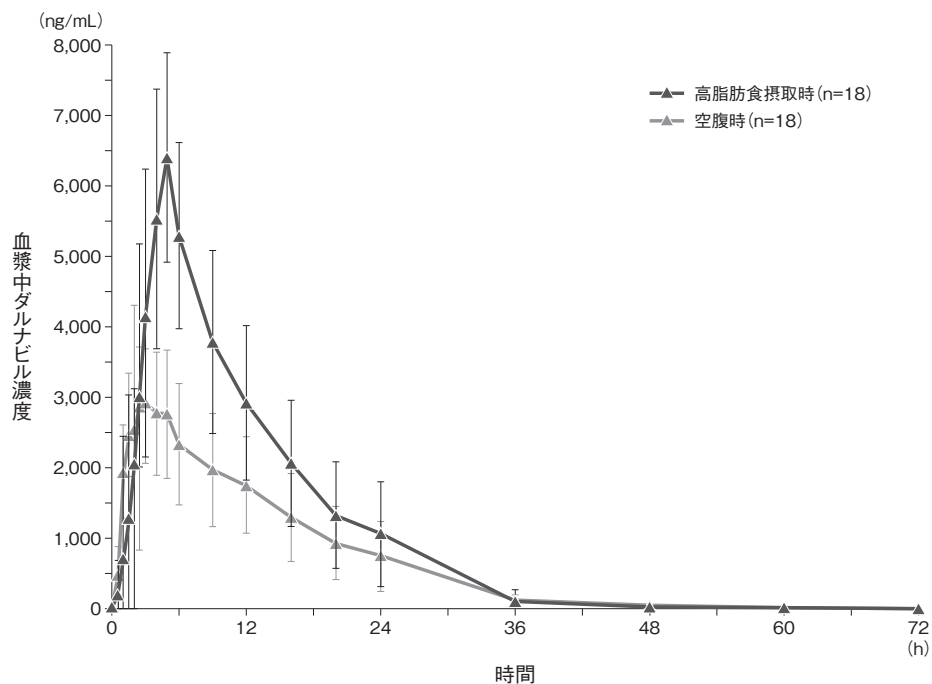
1) 食事の影響(外国人データ)

ダルナビル³⁾：

健康成人に本剤1錠を高脂肪食* (カロリー：928kcal、脂肪：56g) 摂取時及び空腹時に投与したときのダルナビルの C_{max} は、それぞれ $7,053 \pm 1,057$ ng/mL、 $3,173 \pm 859$ ng/mLで最小二乗平均の比は227.09%であった。また AUC_{∞} は、それぞれ $76,165 \pm 22,090$ ng・h/mL、 $43,985 \pm 13,548$ ng・h/mLで最小二乗平均の比は170.20%であった。

*卵焼2個(バター含む)、ベーコン2枚、白パン2枚(バター含む)、クロワッサン1個(チーズ1枚含む)、牛乳240mL

血漿中ダルナビルの濃度-時間推移(平均値±標準偏差)



血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

	高脂肪食摂取時 (n=18)	空腹時 (n=18)	最小二乗平均の比(%) (90%信頼区間)
t_{max} (h)	4.50 [1.50-6.00]	3.00 [1.00-5.07]	—
C_{max} (ng/mL)	$7,053 \pm 1,057$	$3,173 \pm 859$	227.09 (205.75~250.63)
AUC_{last} (ng・h/mL)	$75,258 \pm 21,632$	$47,356 \pm 17,723$	163.18 (144.90~183.78)
AUC_{∞} (ng・h/mL)	$76,165 \pm 22,090$	$43,985 \pm 13,548$	170.20 (148.50~195.06)
$t_{1/2term}$ (h)	6.6 ± 3.2	6.8 ± 3.1	—

t_{max} ：中央値[範囲]

平均値±標準偏差

注) 本剤の効能・効果

HIV感染症

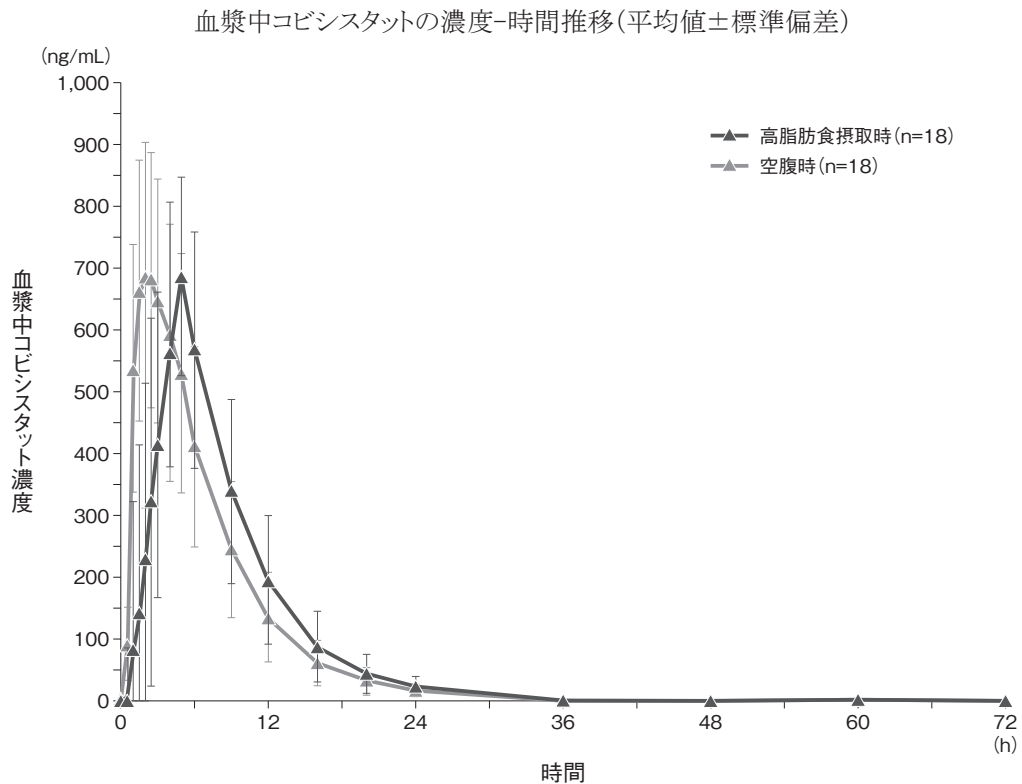
本剤の用法・用量

通常、成人には1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビシタットとして150mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

コビシスタット³⁾：

健康成人に本剤1錠を高脂肪食* (カロリー：928kcal、脂肪：56g) 摂取時及び空腹時に投与したときのコビシスタットの C_{max} は、それぞれ $769 \pm 174 \text{ ng/mL}$ 、 $741 \pm 222 \text{ ng/mL}$ で最小二乗平均の比は106.02%であった。また AUC_{∞} は、それぞれ $5,526 \pm 1,478 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $5,532 \pm 1,967 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ で最小二乗平均の比は104.31%であった。

*卵焼2個(バター含む)、ベーコン2枚、白パン2枚(バター含む)、クロワッサン1個(チーズ1枚含む)、牛乳240mL



血漿中コビシスタットの薬物動態パラメータ

	高脂肪食摂取時 (n=18)	空腹時 (n=18)	最小二乗平均の比(%) (90%信頼区間)
t_{max} (h)	4.98 [1.00-6.00]	2.00 [0.98-4.00]	—
C_{max} (ng/mL)	769 ± 174	741 ± 222	106.02 (98.34~114.29)
AUC_{last} (ng · h/mL)	$5,491 \pm 1,425$	$5,459 \pm 1,959$	103.83 (96.32~111.93)
AUC_{∞} (ng · h/mL)	$5,526 \pm 1,478$	$5,532 \pm 1,967$	104.31 (96.45~112.82)
$t_{1/2term}$ (h)	3.9 ± 0.7	3.9 ± 0.7	—

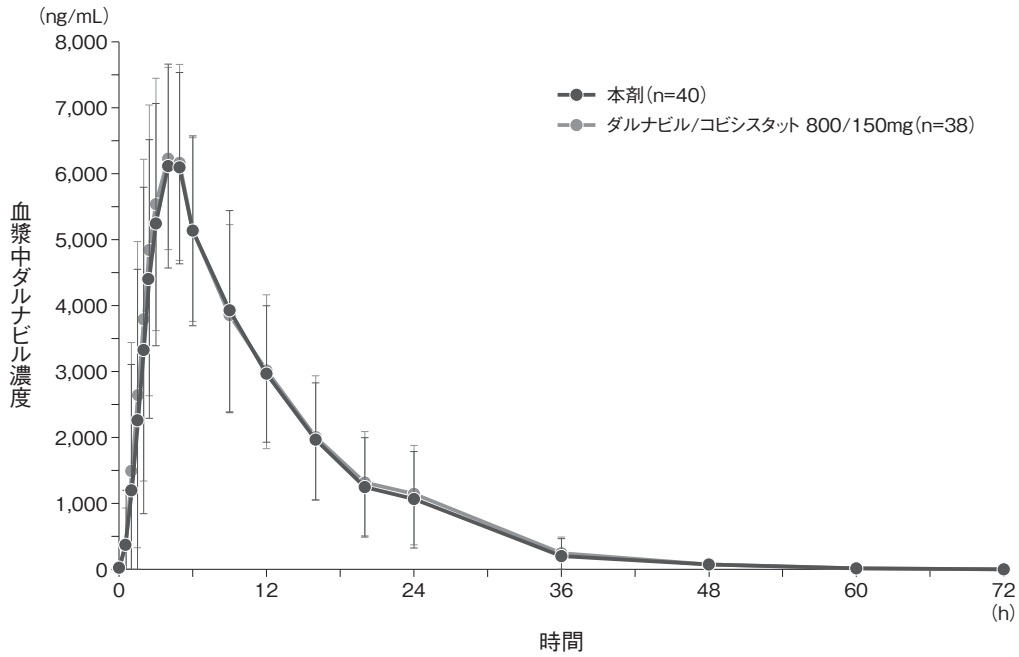
t_{max} ：中央値[範囲]

平均値±標準偏差

【参考】生物学的同等性(外国人データ)³⁾

健康成人に本剤1錠又はダルナビル/コビシスタット 800/150mg(単剤として併用)を食後に単回投与したときの生物学的同等性について、ダルナビルの曝露量に基づいて検討した。本剤1錠及びダルナビル/コビシスタット 800/150mg単剤併用投与において、ダルナビルの C_{max} はそれぞれ $6,773 \pm 1,343 \text{ ng/mL}$ 、 $6,979 \pm 1,201 \text{ ng/mL}$ で最小二乗平均の比は96.76%であった。また AUC_{∞} は、それぞれ $78,811 \pm 27,304 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $79,836 \pm 26,913 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ で最小二乗平均の比は97.81%であった。

血漿中ダルナビルの濃度-時間推移(平均値±標準偏差)



血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤1錠 1日1回投与 (n=40)	ダルナビル/コビシタット800/150mg 1日1回投与 (n=38)	最小二乗平均の比(%) (90%信頼区間)
t_{max} (h)	4.03 [1.50-9.05]	4.00 [1.00-9.00]	—
C_{max} (ng/mL)	6,773 ± 1,343	6,979 ± 1,201	96.76 (93.06~100.60)
AUC_{last} (ng · h/mL)	78,942 ± 26,709	81,483 ± 27,540	97.71 (93.08~102.57)
AUC_{∞} (ng · h/mL)	78,811 ± 27,304	79,836 ± 26,913	97.81 (92.85~103.05)
$t_{1/2term}$ (h)	6.7 ± 3.4	5.5 ± 1.6	—

t_{max} : 中央値 [範囲]

平均値 ± 標準偏差

2) 併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項を参照すること。

① *In vitro* 試験成績

ダルナビル^{34,35} :

CYP3Aで代謝され、CYP3A(K_i : 0.4 μ mol/L)及びCYP2D6(K_i : 41 μ mol/L)を阻害し、またP糖蛋白(IC_{50} : 32.9 μ mol/L)を阻害する。

コビシタット³⁶⁻⁴⁰ :

CYP3A及びCYP2D6で代謝され、CYP3A(IC_{50} : 0.03~0.29 μ mol/L)及びCYP2D6(IC_{50} : 9.17 μ mol/L)を阻害し、またP糖蛋白、BCRP(IC_{50} : 59 μ mol/L)、OATP1B1(IC_{50} : 3.50 μ mol/L)、OATP1B3(IC_{50} : 1.88 μ mol/L)及びMATE1(IC_{50} : 1.87 μ mol/L)を阻害する。

② 臨床成績

本剤を用いた薬物相互作用試験は実施されていないため、ダルナビル又はコビシタットを用いた試験成績を示す。

1. ダルナビル

併用薬がダルナビルの薬物動態に及ぼす影響及びダルナビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について表に示す。

注) 本剤の効能・効果

HIV感染症

本剤の用法・用量

通常、成人には1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビシタットとして150mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

併用薬投与時のダルナビルの薬物動態パラメータ比(外国人データ)¹⁰⁰⁾

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ダルナビルの薬物動態パラメータ: 最小二乗平均の比 [90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
エファビレンツ	600mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	0.85 [0.72, 1.00]	0.87 [0.75, 1.01]	0.69 [0.54, 0.87]
ネビラピン	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	8	1.40 [1.14, 1.73]	1.23 [0.97, 1.57]	1.02 [0.79, 1.32]
セルトラリン	50mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	13	1.01 [0.89, 1.14]	0.98 [0.84, 1.14]	0.94 [0.76, 1.16]
パロキセチン	20mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.97 [0.92, 1.02]	1.02 [0.95, 1.10]	1.07 [0.96, 1.19]
ラニチジン	150mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.96 [0.89, 1.05]	0.95 [0.90, 1.01]	0.94 [0.90, 0.99]
オメプラゾール	20mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	1.02 [0.95, 1.09]	1.04 [0.96, 1.13]	1.08 [0.93, 1.25]
ジダノシン	400mg 1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	17	0.93 [0.86, 1.00]	1.01 [0.95, 1.07]	1.07 [0.95, 1.21]
テノホビル ジソプ ロキシルフマル 酸塩	300mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	1.16 [0.94, 1.42]	1.21 [0.95, 1.54]	1.24 [0.90, 1.69]
ケトコナゾール	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	14	1.21 [1.04, 1.40]	1.42 [1.23, 1.65]	1.73 [1.39, 2.14]
クラリスロマイシン	500mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	17	0.83 [0.72, 0.96]	0.87 [0.75, 1.01]	1.01 [0.81, 1.26]
リファブチン	150mg 隔日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{注1)}	1.42 [1.21, 1.67]	1.57 [1.28, 1.93]	1.75 [1.28, 2.37]
カルバマゼピン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{注1)}	1.04 [0.93, 1.16]	0.99 [0.90, 1.08]	0.85 [0.73, 1.00]
リルピビリン	150mg 1日1回	800mg 1日1回	100mg 1日1回	14 ^{注2)}	0.90 [0.81, 1.00]	0.89 [0.81, 0.99]	0.89 [0.68, 1.16]
エトラビリン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	10 ^{注2)}	1.11 [1.01, 1.22]	1.15 [1.05, 1.26]	1.02 [0.90, 1.17]
アルテメテル・ ルメファントリン 配合剤	アルテメテル・ ルメファントリン 配合剤 80・480mg, 3日間投与 (0, 8, 24, 36, 48及 び60時間に投与)	600mg 1日2回	100mg 1日2回	14	1.00 [0.93, 1.07]	0.96 [0.90, 1.03]	0.87 [0.77, 0.98]
ロピナビル	ロピナビル・ リトナビル 配合剤 400・100mg 1日2回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	9	0.61 [0.51, 0.74]	0.47 [0.40, 0.55]	0.35 [0.29, 0.42]
			NA	8	0.67 [0.53, 0.84]	0.47 [0.37, 0.59]	0.36 [0.29, 0.46]
インジナビル	800mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	9	1.11 [0.98, 1.26]	1.24 [1.09, 1.42]	1.44 [1.13, 1.82]
アタザナビル	300mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	13	1.02 [0.96, 1.09]	1.03 [0.94, 1.12]	1.01 [0.88, 1.16]

注1) 非併用投与時: 16例

注2) 非併用投与時: 15例

NA: 未投与

ダルナビル投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比(外国人データ)

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ: 最小二乗平均の比 [90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
エファビレンツ	600mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	1.15 [0.97, 1.35]	1.21 [1.08, 1.36]	1.17 [1.01, 1.36]
ネビラピン	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	8	1.18 [1.02, 1.37]	1.27 [1.12, 1.44]	1.47 [1.20, 1.82]
プラバスタチン	40mg 単回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	14	1.63 [0.95, 2.82]	1.81 [1.23, 2.66]	NC
セルトラリン	50mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	13	0.56 [0.49, 0.63]	0.51 [0.46, 0.58]	0.51 [0.45, 0.57]
パロキセチン	20mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.64 [0.59, 0.71]	0.61 [0.56, 0.66]	0.63 [0.55, 0.73]
ジダノシン	400mg 1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	17	0.84 [0.59, 1.20]	0.91 [0.75, 1.10]	NC
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	300mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	1.24 [1.08, 1.42]	1.22 [1.10, 1.35]	1.37 ^{注1)} [1.19, 1.57]
R(-)メサドン	メサドン 55~150mg 1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.76 [0.71, 0.81]	0.84 [0.78, 0.91]	0.85 [0.77, 0.94]
S(+)メサドン					0.56 [0.51, 0.62]	0.64 [0.58, 0.71]	0.60 [0.53, 0.69]
シルデナフィール	シルデナフィール 25mg単回 ^{注2)} /100mg単回 ^{注3)}	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.62 [0.55, 0.70]	0.97 [0.86, 1.09]	NC
N-デスメチルシルデナフィール					0.05 [0.04, 0.05]	0.05 [0.04, 0.08]	NC
ケトコナゾール	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	15	2.11 [1.81, 2.44]	3.12 [2.65, 3.68]	9.68 [6.44, 14.55]
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオール・ノルエチステロン配合剤 (各35µg・1.0mg含有)1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{注4)}	0.68 [0.61, 0.74]	0.56 [0.50, 0.63]	0.38 [0.27, 0.54]
ノルエチステロン					0.90 [0.83, 0.97]	0.86 [0.75, 0.98]	0.70 [0.51, 0.97]
アトルバスタチン	アトルバスタチン 10mg 1日1回 ^{注2)} /40mg 1日1回 ^{注3)}	300mg 1日2回	100mg 1日2回	15	0.56 [0.48, 0.67]	0.85 [0.76, 0.97]	1.81 [1.37, 2.40]
アトルバスタチンラクトン					0.85 [0.76, 0.96]	1.07 [0.96, 1.19]	2.08 [1.63, 2.65]
クラリスロマイシン	500mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	17	1.26 [1.03, 1.54]	1.57 [1.35, 1.84]	2.74 [2.30, 3.26]
ジゴキシシン	0.4mg 単回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	8	1.15 [0.89, 1.48]	1.36 [0.81, 2.26]	NC
リファブチン	リファブチン 150mg 隔日1回 ^{注2)} /300mg 1日1回 ^{注3)}	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{注5)}	0.72 [0.55, 0.93]	0.93 [0.80, 1.09]	1.64 [1.48, 1.81]
25-脱アセチル体代謝物					4.77 [4.04, 5.63]	9.81 [8.09, 11.9]	27.1 [22.15, 33.16]
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン・ナロキソン配合剤 1日1回 最大16・4mg	600mg 1日2回	100mg 1日2回	17	0.92 [0.79, 1.08]	0.89 [0.78, 1.02]	0.98 [0.82, 1.16]
ナルブプレノルフィン				17	1.36 [1.06, 1.74]	1.46 [1.15, 1.85]	1.71 [1.29, 2.27]

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ: 最小二乗平均の比 [90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	16	1.43 [1.34, 1.53]	1.45 [1.35, 1.57]	1.54 [1.41, 1.68]
カルバマゼピン エポキシド				16	0.46 [0.43, 0.49]	0.46 [0.44, 0.49]	0.48 [0.45, 0.51]
ラルテグラビル	400mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	6	0.67 ^{注6)} [0.33, 1.37]	0.71 ^{注6)} [0.38, 1.33]	NC
マラビロク	150mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	12	2.29 ^{注6)} [1.46, 3.59]	4.05 ^{注6)} [2.94, 5.59]	8.00 [6.35, 10.1]
リルピビリン	150mg 1日1回	800mg 1日1回	100mg 1日1回	14	1.79 [1.56, 2.06]	2.30 [1.98, 2.67]	2.78 [2.39, 3.24]
エトラビリン	200mg 1日2回 ^{注2)} /100mg 1日2回 ^{注3)}	600mg 1日2回	100mg 1日2回	10 ^{注7)}	1.81 [1.56, 2.11]	1.80 [1.56, 2.08]	1.67 [1.38, 2.03]
アルテメテル	アルテメテル・ ルメファントリン 配合剤 80・480mg, 3日間投与 (0, 8, 24, 36, 48 及び60時間に 投与)	600mg 1日2回	100mg 1日2回	14 ^{注5)}	0.82 [0.61, 1.11]	0.84 [0.69, 1.02]	0.97 [0.90, 1.05]
ジヒドロ アルテミシニン					0.82 [0.66, 1.01]	0.82 [0.74, 0.91]	1.00 [0.82, 1.22]
ルメファントリン					1.65 [1.49, 1.83]	2.75 [2.46, 3.08]	2.26 ^{注8)} [1.92, 2.67]
ロピナビル	ロピナビル・ リトナビル 配合剤 400・100mg 1日2回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	9	1.22 [1.12, 1.32]	1.37 [1.27, 1.49]	1.72 [1.46, 2.03]
			NA	8	0.83 [0.70, 0.99]	0.81 [0.70, 0.94]	0.65 [0.48, 0.88]
インジナビル	800mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	9	1.08 [0.95, 1.22]	1.23 [1.06, 1.42]	2.25 [1.63, 3.10]
S-ワルファリン	ワルファリン 10mg+ビタミンK1 10mg+デキストロ メトルファン30mg +オメプラゾール 40mg単回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	12	0.92 [0.86, 0.98]	0.79 [0.74, 0.86]	NC
7-OH-S-ワル ファリン				12	1.43 [1.24, 1.64]	1.24 [0.97, 1.58]	NC
デキストロメトル ファン				12	2.27 [1.59, 3.26]	2.70 [1.80, 4.05]	NC
デキストルファン				12	0.87 [0.77, 0.98]	0.96 [0.90, 1.03]	NC
オメプラゾール				12	0.66 [0.48, 0.91]	0.58 [0.51, 0.67]	NC
5-OH-オメプラ ゾール				12	0.94 [0.72, 1.22]	0.85 [0.77, 0.93]	NC

注1)11例

注2)ダルナビル/リトナビル併用投与時の用法・用量

注3)非併用投与時の用法・用量

注4)非併用投与時:13例

注5)非併用投与時:15例

注6)幾何平均の比

注7)非併用投与時:11例

注8)13例

NA:未投与, NC:未算出

2. コビシスタット

併用薬がコビシスタットの薬物動態に及ぼす影響及びコビシスタットが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について表に示す。

併用薬投与時のコビシスタットの薬物動態パラメータ比^{注1)}(外国人データ)¹⁰¹⁾

併用薬	併用薬の用法・用量	コビシスタットの用法・用量	例数	コビシスタットの薬物動態パラメータ: 最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{tau}
ファモチジン	40mg1日1回 夜,食後, エルビテグラビル, コビシスタット投与 後12時間後	150mg 1日1回,朝,食後	10	1.04 [0.99, 1.08]	1.05 [1.02, 1.08]	1.15 [1.06, 1.26]
	40mg 1日1回朝,食後		16	1.06 [0.99, 1.13]	1.03 [0.97, 1.11]	1.11 [1.00, 1.24]
オメプラゾール	20mg1日1回, 朝,絶食下		11	0.90 [0.82, 0.99]	0.92 [0.85, 1.01]	0.93 [0.74, 1.17]
	20mg1日1回, 夜,絶食下, エルビテグラビル, コビシスタット投与 後12時間後		11	0.94 [0.85, 1.05]	0.99 [0.89, 1.09]	1.02 ^{注2)} [0.82, 1.28]

注1)エルビテグラビル150mg 1日1回との併用投与

注2)10例

コピシスタット投与時の併用薬の薬物動態パラメータ^{注1)} (外国人データ)

併用薬	併用薬の用法・用量	コピシスタットの用法・用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ: 最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{tau}
デシプラミン (国内未承認)	50mg 単回	150mg 1日1回	8	1.24 [1.08, 1.44]	1.58 [1.35, 1.84]	NC
ジゴキシシン	0.5mg 単回		22	1.41 [1.29, 1.55]	1.20 [1.10, 1.30]	NC
エファビレンツ	600mg 単回		17	0.87 [0.80, 0.94]	0.93 [0.90, 0.96]	NC
ロスバスタチン	10mg 単回	150mg 1日1回	10	1.89 [1.48, 2.42]	1.38 [1.14, 1.67]	1.43 [1.08, 1.89] ^{注2)}
リファブチン	リファブチン 150mg 隔日1回 ^{注3)}	150mg 1日1回	12	1.09 [0.98, 1.20]	0.92 [0.83, 1.03]	0.94 [0.85, 1.04]
25-脱アセチル 体代謝物	/300mg 1日1回 ^{注4)}			4.84 [4.09, 5.74]	6.25 [5.08, 7.69]	4.94 [4.04, 6.04]
ノルゲスチメート 及び エチニル エストラ ジオール	0.180/0.215/ 0.250mg ノルゲスチメート 1日1回	150mg 1日1回 ^{注5)}	15	2.08 [2.00, 2.17]	2.26 [2.15, 2.37]	2.67 [2.43, 2.92]
	0.025mg エチニルエストラ ジオール1日1回			0.94 [0.86, 1.04]	0.75 [0.69, 0.81]	0.56 [0.52, 0.61]
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン 16~24mg 1日1回	150mg 1日1回	17	1.12 [0.98, 1.27]	1.35 [1.18, 1.55]	1.66 [1.31, 1.93]
ノルブプレノル フィン				1.24 [1.03, 1.49]	1.42 [1.22, 1.67]	1.57 [1.31, 1.88]
R-メサドン	メサドン 80~120mg 1日1回	150mg 1日1回	11	1.01 [0.91, 1.13]	1.07 [0.96, 1.19]	1.10 [0.95, 1.28]
S-メサドン				0.96 [0.87, 1.06]	1.00 [0.89, 1.12]	1.02 [0.89, 1.17]
ナロキソン	4~6mg 1日1回	150mg 1日1回	17	0.72 [0.61, 0.85]	0.72 [0.59, 0.87]	NC

注1) エルビテグラビル150mg 1日1回との併用投与

(デシプラミン、ジゴキシシン及びエファビレンツとの薬物相互作用試験はコピシスタットを単独投与)

NC: 未算出

注2) C_{last}

注3) コピシスタット併用投与時の用法・用量

注4) 非併用投与時の用法・用量

注5) エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリンタピン・テノビルジソプロキシルフマル酸塩配合剤を用いた試験

(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変動要因⁴¹⁾

ダルナビル及びコピシスタット:

GS-US-216-0130試験、TMC114-C211(ARTEMIS)試験及びTMC114-C229(ODIN)試験の各試験における母集団薬物動態解析の結果、年齢、性別、体重、人種/民族などによる臨床的に顕著な差異は認められなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(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(外国人データ)^{2, 28)}

健康成人33例に本剤又はダルナビル800mgとリトナビル100mgを1日1回食後に反復経口投与したときのダルナビルの相対的バイオアベイラビリティを検討した。ダルナビル及びリトナビル併用投与に対する本剤投与の定常状態におけるダルナビルの薬物動態パラメータの最小二乗平均の比(90%信頼区間)は、 AUC_{0-24} 0.99(0.94~1.04)、 C_{max} 1.00(0.96~1.04)、 C_{min} 0.74(0.63~0.86)であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

ダルナビル⁴²⁾：

ダルナビル150mgを単独で静脈内投与したときの全身クリアランスは32.8L/h(平均値)であり、リトナビル100mgと併用したときの全身クリアランスは5.9L/h(平均値)であった。

コビシスタット：

該当資料なし

(6) 分布容積

ダルナビル⁴²⁾：

健康成人にダルナビル150mgを単独で静脈内投与したときの分布容積は88.1Lであり、リトナビル100mgと併用したときの分布容積は130.8Lであった。

コビシスタット：

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

ダルナビル⁴³⁾：

ヒト血漿蛋白結合率は約95%であり、主に α_1 -酸性糖蛋白に結合した。(in vitro試験、平衡透析法)

コビシスタット^{44, 45)}：

ヒト血漿蛋白結合率は、97~98%であった。(ex vivo試験、平衡透析法)

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

ダルナビル⁴⁶⁾：

雄ラットに¹⁴C-ダルナビル40mg/kgを単回経口投与したとき、投与1時間後の血中ダルナビル濃度は2.89 μ g eq/g、脳脊髄液中ダルナビル濃度は定量下限未満(<0.295 μ g eq/g)であり、脳脊髄液への分布は血液よりも低値であった。

注) 本剤の効能・効果

HIV感染症

本剤の用法・用量

通常、成人には1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビシスタットとして150mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

コビシスタット⁴⁷⁾：

雄ラット(Sprague-Dawleyラット及びLong Evansラット)に¹⁴C-コビシスタット10mg/kgを単回経口投与したとき、投与1時間後の血中コビシスタット濃度はそれぞれ723ng eq/g、1,700ng eq/g、脳組織内コビシスタット濃度はそれぞれ47.7ng eq/g、定量下限未満(<46.2ng eq/g)、脊髄内コビシスタット濃度はそれぞれ定量下限未満(<43.5ng eq/g)、46.6ng eq/gであり、脳組織への分布は血液よりも低値であった。

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

ダルナビル⁴⁸⁾：

妊娠ラットに¹⁴C-ダルナビル40mg/kgを単回経口投与したところ、胎児における放射能濃度は母体血液の13～27%であった。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

ダルナビル⁴⁹⁾：

出産後2日目、5日目、8日目の授乳期ラットにそれぞれダルナビル1,000mg/kgを4日間反復経口投与し、出産後5日目、8日目、11日目に血漿中及び乳汁中ダルナビル濃度を測定した。血漿中ダルナビル濃度に対する乳汁中ダルナビル濃度のAUC_(0-8h)比は、出産後5日目、8日目、11日目でそれぞれ2.3、1.9、1.7であり、ダルナビルは乳汁中へ移行することが報告されている。

コビシスタット⁵⁰⁾：

出産後10日目の授乳期ラットにコビシスタットを経口投与し2時間後の血漿中及び乳汁中コビシスタット濃度を測定した。コビシスタット10、30、75mg/kg/日を投与した際の血漿中コビシスタット濃度に対する乳汁中コビシスタット濃度の比は、それぞれ1.3、1.9、1.7であり、コビシスタットは乳汁中へ移行することが報告されている。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

ダルナビル⁵¹⁾：

脳脊髄液への分布は血液よりも低値を示した。

コビシスタット：

「VII.4. (1)血液-脳関門通過性」の項を参照すること。

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

ダルナビル⁵¹⁾：

雄ラットに¹⁴C-ダルナビル40mg/kgを単回経口投与した後、組織内放射能濃度を測定したところ、速やかに各組織に移行し、ほとんどの組織において投与4時間後に最高値に達した。肝臓、副腎に高い濃度の放射能がみられ、白色皮膚、精巣、白色脂肪では低濃度であった。非有色組織における濃度は、血液と同様の速さで低下した。

¹⁴C-ダルナビル40mg/kg投与時の組織内放射能濃度(雄ラット、n=5)

組織	組織内放射能濃度(μg eq/g) 時間(h)				
	1	4	24	96	336
副腎	25.2	30.4	1.62	0.527	LLOQ
血液(RLG)	2.89	3.03	0.800	LLOQ	LLOQ
血液(LSC)	2.01	2.24	0.502	0.200	0.104
骨	LLOQ	0.427	LLOQ	LLOQ	LLOQ
骨髄	2.99	5.12	0.587	LLOQ	LLOQ
脳	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ
脳室(脳脊髄液)	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ
褐色脂肪	3.80	3.94	0.840	LLOQ	LLOQ
眼(LSC)	0.77	3.70	4.95	3.01	2.35
眼:毛様体	2.60	9.77	33.9	8.34	7.50
眼:脈絡膜	2.57	8.61	39.1	9.22	28.6
心臓(筋肉)	4.05	5.09	LLOQ ^{注1)}	LLOQ	LLOQ
腎臓	6.73	10.6	1.64	0.763	LLOQ
肝臓	43.5	48.5	13.3 ^{注2)}	4.09	0.52
肺	4.63	9.98	0.665	LLOQ ^{注1)}	LLOQ
髄膜	1.13	2.63	1.57	LLOQ	LLOQ
筋肉	2.22	2.90	LLOQ	LLOQ	LLOQ
網膜	ULOQ ^{注3)}	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ
睪臓	5.68	8.61	1.03	0.688	LLOQ
前立腺	2.32 ^{注2)}	3.03	LLOQ ^{注1)}	LLOQ	LLOQ
有色皮膚	3.50	2.16	2.21	1.74	LLOQ
白色皮膚	1.37	1.62	0.360 ^{注1)}	LLOQ	LLOQ
脾臓	5.27 ^{注2)}	10.9 ^{注2)}	0.803	LLOQ ^{注1)}	LLOQ
精巣	0.830	0.867	0.682	LLOQ	LLOQ
甲状腺	4.34	5.31	0.515	LLOQ	LLOQ
白色脂肪	0.670 ^{注1)}	1.32	LLOQ	LLOQ	LLOQ

注1) 中央値

注2) n=2

注3) 定量上限(ULOQ)である63.2μg eq/gより著しく高く、外挿によって463μg eq/gと推定

LLOQ: 定量下限(0.295μg eq/g)未満

RLG: ラジオルミノグラフィ

LSC: 液体シンチレーションカウンター

コピシスタット⁵²⁾:

雄ラットに¹⁴C-コピシスタット10mg/kgを単回経口投与した後、組織内放射能濃度を測定したところ、速やかに大半の組織に広範に移行し、ほとんどの組織において投与1時間後に最高値に達した。消化管を除き、肝臓、副腎、腎臓及び下垂体に高い濃度の放射能がみられ、眼、脊髄、脳、骨、精囊、精巣上体、睪丸では低濃度であった。有色部の皮膚では、白色部と比べて高濃度の放射能が検出された。有色組織及びその他の組織において投与72時間後に放射活性が認められたものの、濃度は低下した。

¹⁴C-コピシスタット10mg/kg投与時の組織内放射能濃度(雄ラット、n=7)

組織	組織内放射能濃度(ng eq/g)						
	動物番号/時間(h)						
	B10527	B10528	B10529	B10530	B10531	B10532	B10533
	0.25	1	4	12	24	48	72
脂肪(褐色)	1,430	7,610	1,180	1,080	1,270	711	806
脂肪(白色)	297	2,380	BLQ	82.5	113	69.2	BLQ
副腎	8,530	35,400	3,280	1,850	2,600	812	1,330
胆汁	175,000	94,100	30,000	ND	8,170	3,860	5,070
血液	960	1,700	192	132	127	BLQ	BLQ
骨	51.8	255	128	65.6	52.7	BLQ	63.5
骨髄	1,070	5,000	902	817	735	263	251
脳	BLQ	BLQ	53.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
盲腸	1,070	3,210	1,150	2,040	809	225	99.6
盲腸内容物	BLQ	3,430	281,000	259,000	3,450	595	276
横隔膜	1,860	3,940	604	672	540	250	245
精巣上部	109	674	254	207	216	74.8	91.6
食道内容物	148,000	483	55.1	60.2	BLQ	BLQ	BLQ
食道	2,770	3,300	443	338	386	193	200
眼窩外涙腺	942	6,930	2,750	1,660	1,300	357	698
眼	63.7	587	480	709	678	324	566
眼(水晶体)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼(ぶどう膜)	1,030	5,820	4,400	6,620	6,530	3,760	4,500
ハーダー腺	374	3,790	2,870	2,440	1,670	482	476
心臓	2,010	4,440	815	643	669	183	242
眼窩内涙腺	623	5,730	2,650	1,770	1,170	391	582
腎臓	5,290	11,500	1,530	1,260	1,230	578	570
大腸内容物	BLQ	4,520	9,030	145,000	11,000	1,730	405
大腸	594	3,250	2,060	947	709	460	203
肝臓	77,400	48,000	12,700	6,350	3,850	2,070	1,560
肺	2,160	6,090	642	523	522	222	205
リンパ節	496	3,880	726	664	397	225	245
筋肉(骨格筋)	465	2,190	246	260	249	101	137
鼻腔	154	836	147	559	159	BLQ	120
膵臓	2,150	5,010	1,510	1,280	820	240	293
下垂体腺	2,600	14,200	3,130	3,520	4,570	1,120	1,030
包皮腺	407	3,630	884	1,010	1,060	534	593
前立腺	279	2,030	605	552	537	93.5	194
腎皮質	5,230	9,490	1,550	1,320	1,260	644	617
腎髄質	5,350	13,200	1,530	1,220	1,180	550	531
唾液腺	2,410	7,660	1,410	895	564	208	190
精囊	72.1	438	98.5	159	240	136	222
皮膚(非有色)	244	1,280	233	238	224	73.2	88.8
皮膚(有色)	292	1,440	396	502	315	197	147
小腸内容物	205,000	310,000	316,000	2,870	613	190	107
小腸	1,150	10,600	2,440	1,730	961	269	160
脊髄	BLQ	46.6	51.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	2,330	8,220	1,620	1,060	726	323	311
胃	1,220	3,150	1,070	1,040	829	335	377
胃内容物	291,000	74,300	1,400	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
辜丸	BLQ	174	125	122	122	55.5	68.7
胸腺	274	2,340	524	305	297	167	189
甲状腺	3,510	6,350	1,120	756	1,110	254	398
膀胱	2,240	8,350	10,200	281	477	279	187
尿	2,020	1,870	4,770	494	1,240	88.6	108

BLQ: 定量下限(46.2ng eq/g)未満

ND: 検出不能

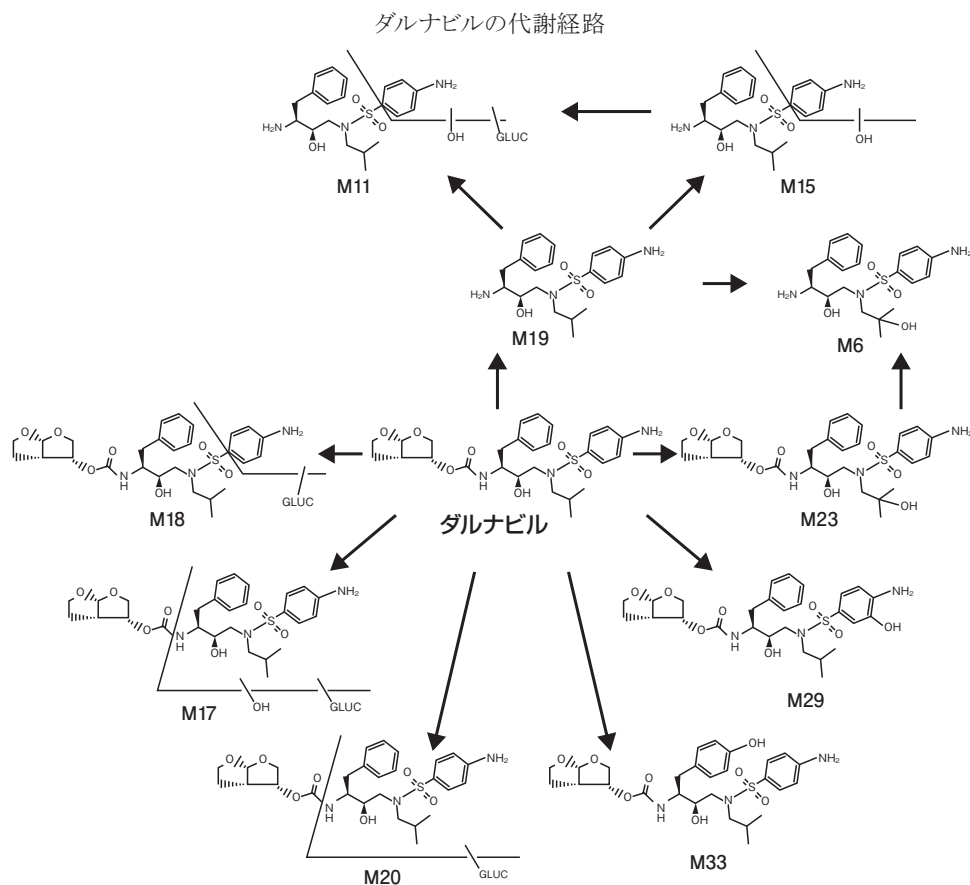
5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

ダルナビル⁵³⁾：

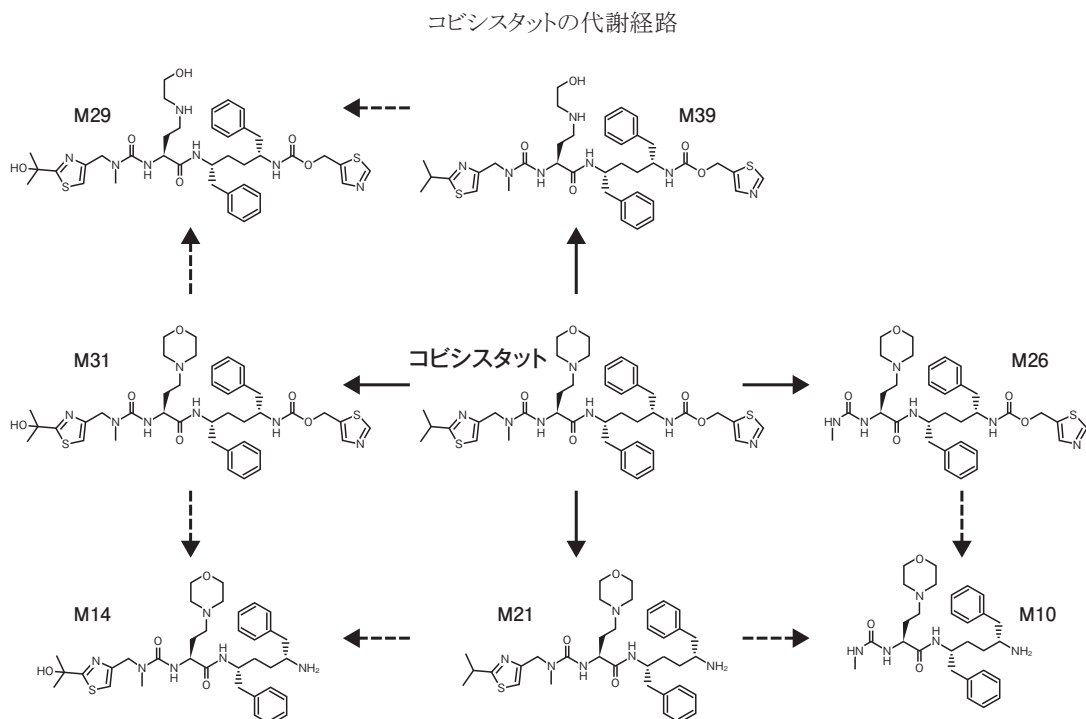
ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、ダルナビルは主にCYP3A4により酸化的に代謝されることが示唆された。ダルナビルの主な代謝物はM19、M23、M29の3種類であり、野生型HIV株に対する活性は未変化体の10%以下であった。

健康成人に¹⁴C-ダルナビル/リトナビル400/100mgを単回経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体由来であることが示された。



コビシスタット^{54,55)} :

肝ミクロソーム及びCYPアイソザイムを用いた*in vitro*試験で、コビシスタットは主にCYP3A4により酸化的に代謝され、一部CYP2D6で代謝され、グルクロン酸抱合を受けないことが示唆された。コビシスタットの主な代謝物はM21、M26、M31の3種類であり、M21とM26のCYP3A阻害活性はコビシスタットと比べてきわめて弱く、M31はやや弱かった。健康成人に¹⁴C-コビシスタットを単回経口投与したとき、血漿中の循環放射能の99%が未変化体であった。



(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

ダルナビル:

主にCYP3Aにより代謝される。

コビシスタット:

主にCYP3Aにより、副次的にCYP2D6を介して代謝される。

(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比率

ダルナビル⁵⁶⁾:

ダルナビルはヒトにおいて3種類以上の代謝物が同定されており、野生型HIV株に対する活性はいずれも未変化体の10分の1以下であった。

コビシスタット⁵⁷⁾:

コビシスタットの主な代謝物であるM21、M26、M31のCYP3A阻害活性を検討したところ、M21とM26ではコビシスタットと比べきわめて弱く、M31はやや弱かった。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ダルナビル^{42, 58)} :

主に糞中に排泄される。

コビシスタット⁵⁹⁾ :

主に糞中に排泄される。

(2) 排泄率

ダルナビル^{42, 58)} :

健康成人に¹⁴C標識したダルナビル/リトナビル400/100mgを単回経口投与したとき、投与放射能の約79.5%が糞中に、約13.9%が尿中に排泄された。

コビシスタット⁵⁹⁾ :

健康成人に¹⁴C-コビシスタット150mgを反復経口投与したとき、投与量の86.2%(平均値)が糞中に、8.2%(平均値)が尿中に排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

ダルナビル³⁵⁾ :

(1) ヒト大腸癌由来Caco-2細胞における透過性

Caco-2細胞を用いた*in vitro*試験におけるダルナビルの細胞膜透過性は、アルニジタン、レボカバスチン、テオフィリンと同様であり、ダルナビルはCaco-2細胞単層膜における中等度～高度の透過性を示す化合物に分類されることが示唆された。

(2) P糖蛋白の基質としての可能性

P糖蛋白阻害薬であるベラパミル存在下での*in vitro*試験におけるダルナビルの流出比は30 μ Mにおいて5.4から3.1へと低下した。このことから、ダルナビルはP糖蛋白の基質であり、ダルナビルの輸送は主にP糖蛋白を介して行われることが示唆された。

(3) P糖蛋白の輸送活性への影響

P糖蛋白の基質であるパクリタキセルを用いた*in vitro*試験において、ダルナビルのP糖蛋白阻害のIC₅₀値は32.9 μ Mであり、P糖蛋白阻害作用を有することが示されたが、ダルナビルの治療用量において消化管での溶解性・分解率が制限因子でないことを踏まえると、ダルナビルにより十分な消化管吸収を得るための膜透過性は十分であると考えられる。

コビシスタット⁶⁰⁾：

(1)ヒトトランスポーターに対する阻害作用

コビシスタットのヒトトランスポーターに対する阻害能を*in vitro*試験で検討したところ、OATP1B1及びOATP1B3に対して中等度の阻害作用、OCT2に対して軽度の阻害作用を示した。また、OCTN1、MATE1、MATE2-Kに対しても阻害作用を示した。一方、OAT1及びOAT3に対しては100 μ Mでも阻害作用を示さなかった。

コビシスタットのヒトトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	細胞系	基質	基質濃度、 μ M	コビシスタットIC ₅₀ 値、 μ M
P糖蛋白	MDCK II	Calcein AM	10	22.5–45.0 ^{注1)}
MRP1	MDCK II	Calcein AM	10	45.0–90.0 ^{注1)}
MRP2	MDCK II	Calcein ^{注2)}	—	45.0–90.0 ^{注1)}
MRP4	LLC-PK1 ^{注3)}	DHEAS	0.02	20.7
BCRP	MDCK II	Hoechst 33342	10	59.0
OAT1	CHO	p-Aminohippurate	5	>100 ^{注4)}
OAT3	HEK293	Estrone 3-sulfate	0.2	>100 ^{注4)}
OCT2	CHO	Metformin	2	8.24
OCTN1	S ₂	Tetraethylammonium	5	2.49
MATE1	HEK293	Tetraethylammonium	5	1.87
MATE2-K	HEK293	Tetraethylammonium	5	33.5
OATP1B1	CHO	Fluo 3	2	3.5
OATP1B3	CHO	Fluo 3	2	1.88

注1)50%阻害作用が認められた試験濃度範囲(IC₅₀値は算出せず)

注2)10 μ Mのcalcein AMより作製

注3)細胞由来の小胞により検討

注4)最高試験濃度

8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

ダルナビル及びコビシスタットは血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。(「VII. 2. (7)血漿蛋白結合率」の項を参照すること。)

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン、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、トリアゾラム、ミダゾラム、ピモジド、シンバスタチン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメリン、メチルエルゴメリン、バルデナフィル、シルデナフィル(レバチオ)、タダラフィル(アドシルカ)、プロナンセリン、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン/メキシミル、ルラシドン、ロミタピド、フィネレノン、イバブラジン、ベネトクラクス(再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期)、イサブコナゾニウム硫酸塩、グラゾプレビル、リバーロキサバン、チカグレロルを投与中の患者[10.1参照]

2.3 腎機能あるいは肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者[9.2.1、9.3.1、10.2参照]

2.4 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児[9.7.1、15.2.2参照]

(解説)

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の再投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与を行わないこと。

2.2、2.3 「Ⅷ.7.相互作用」の項を参照すること。

2.4 一般に3歳未満では血液-脳関門や肝代謝酵素の機能が未発達であること、及び生後23から26日(ヒトの3歳未満に相当)まで、幼若ラットにダルナビルを20mg/kgから1,000mg/kgの用量で投与した動物実験の結果死亡例が認められたことから、3歳未満には投与を行わないこと。(「Ⅷ.6.(7)小児等」、「Ⅷ.12.その他の注意」の項を参照すること。)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者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。

8.1.1 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生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。

8.1.2 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。

8.1.3 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。

8.1.4 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。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。

- 8.2 本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
- 8.3 本剤に含まれるコピシタットは、尿細管からのクレアチニン分泌を阻害することによりクレアチニンクリアランスを低下させる場合がある。本剤の投与開始時及び投与中はクレアチニンクリアランスを測定するなど、腎機能のモニタリングを行うこと。
- 8.4 HIVプロテアーゼ阻害剤による治療中の患者で、糖尿病の発症又は増悪、高血糖が発現し、その中には糖尿病性ケトアシドーシスを合併した例が報告されている。
- 8.5 ダルナビルの海外臨床試験において、発疹は因果関係の不明なものも含め10.3%の患者に認められ、投与中止を要する発疹は0.5%、発熱及び肝酵素値の上昇を伴う重度の発疹は0.4%、皮膚粘膜眼症候群は0.1%未満に認められた。また、発疹の多くは軽度から中等度であり、投与開始4週以内に発現したが投与継続中に寛解した。なお、治療経験のある患者を対象としたダルナビルの海外臨床試験において、ダルナビル及びラルテグラビルを含むレジメンを使用した場合、ダルナビル又はラルテグラビルの一方を含むレジメンと比較して、薬剤との因果関係が明らかでない皮疹も含めた発疹の発現率が高かった。しかし、薬剤に関連した発疹の発現率には差がなく、発疹は軽度から中等度で治療制限及び投与中止はなかった。
- 8.6 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染(マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- 8.7 ダルナビルによる治療中に浮動性めまいが報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には注意すること。
- 8.8 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。
[11.1.2参照]

(解説)

- 8.1 抗HIV療法を開始するにあたり、患者又は患者に代わる適切な者に、正しく服用を継続し長期にわたり血中ウイルス量を検出限界以下に抑え続けることが重要であることを十分理解してもらった上で投与を開始し、服薬遵守してもらうことが重要である。
服薬遵守ができなければ、治療効果が低下し、薬剤耐性ウイルスの発現を招く。そのため、十分な説明を行い、患者の納得のもとで抗HIV療法を開始すること。
- 8.1.1 抗HIV療法により、血中ウイルス量が低下し、CD4陽性リンパ球数の増加が認められる。しかしながら、抗HIV療法は根治療法ではないため、HIV感染症が進行し、日和見感染症等のエイズ関連疾患が発症する場合がある。エイズ関連疾患の進行・発症を早期に発見し、適切な治療を行えるよう、体調の変化や気になることがあれば直ちに担当医に報告するよう指導すること。
- 8.1.2 本剤の承認審査では、長期投与における安全性データは限られたものになっている。
抗HIV療法では、一般的には長期にわたり薬剤を服用するため、服用中は副作用の発現に注意し、気になることがあれば直ちに担当医に報告するよう指導すること。
- 8.1.3 本剤を含む抗HIV療法を正しく行わなかった場合、薬剤耐性が発現しやすくなり、将来の治療の選択肢を制限することがある。そのため、たとえ自覚症状がなくなったり体調が良いと感じたりしても、担当医の指示どおり服用を継続するよう指導すること。
- 8.1.4 本剤との相互作用が知られている薬剤があるので、副作用の発現や効果減弱の危険性を回避するため、服用している薬剤について全て担当医に伝えるよう指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤について、事前に担当医に相談するよう指導すること。(「Ⅷ.7.相互作用」の項を参照すること。)
- 8.2 HIV感染症の治療開始にあたっては、適切な治療開始時期及び適切な薬剤の組み合わせを決定する必要がある。また、治療中には、抗HIV療法による様々な副作用や相互作用が発現するおそれがある。さらに、CD4陽性リンパ球の減少に伴う様々な合併症が発現するおそれがある。したがって、本剤の投与は抗HIV療法に関する十分な知識と経験を持つ医師のもとで行うこと。

8.3 本剤の臨床試験において、クレアチニン値を用いて推定したGFRはコピシスタット投与後に低下が認められている。その一方、血漿イオヘキソールのクリアランス又は血清シスタチンCのクリアランスを用いて算出したGFRはいずれも変化を認めなかった。この結果から、コピシスタットは近位尿細管におけるクレアチニン分泌を阻害することにより、クレアチニン値を用いて推定したGFRを減少させるが、真のGFRには変化を与えないと考えられている。しかし、コピシスタットによるクレアチニン分泌の阻害によりクレアチニンクリアランスが低下する可能性があることから、本剤の投与開始前及び投与中は、クレアチニンクリアランスを測定するなど観察を十分に行い、腎機能のモニタリングを行うこと。

なお、エムトリシタビン、ラミブジン、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩又はアデホビルは、クレアチニンクリアランスが50mL/分未満の腎機能障害患者において、投与量の調節が必要となり、本剤との併用における用量調節については検討されていない。

これらの薬剤と併用する場合には、コピシスタットによる近位尿細管からのクレアチニン分泌阻害作用により、見かけ上クレアチニンクリアランスが50mL/分として計算されてしまう可能性があるため、クレアチニンクリアランスが70mL/分未満の患者においては併用しないこと。

(エムトリシタビン、ラミブジン、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、アデホビルの各添付文書を参照すること。)

8.4 糖代謝関連事象

プロテアーゼ阻害剤投与中の患者において、糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが現れたとの報告があり、米国FDAにより注意喚起が行われている。

口渇、多飲、多尿等の症状の発現に注意し、このような症状があらわれた場合には抗糖尿病薬の投与など適切な処置を行うこと。

本剤の外国臨床試験において、糖代謝関連の有害事象が1.6%(5/313例)に認められた。発現状況の概要を以下に示す。

本剤の外国臨床試験における糖代謝関連有害事象(GS-US-216-0130試験の48週時の解析)

	ダルナビル/コピシスタット800/150mg 1日1回 (n=313)
高血糖発現例(%)	5(1.6)
コントロール不良の糖尿病	2(0.6)
糖尿病	1(0.3)
空腹時血中ブドウ糖不良	1(0.3)
2型糖尿病	1(0.3)

●FDA: Dear Health Care Professional Letter(1997年)の概略

プロテアーゼ阻害剤投与中のHIV感染患者における糖尿病及び高血糖の報告:

プロテアーゼ阻害剤投与中のHIV感染患者において、糖尿病又は高血糖が83例報告された。83例中27例が入院を必要とした。14例は基礎疾患として糖尿病を合併し、血糖コントロールが不良となった。プロテアーゼ阻害剤投与開始から症状の発現まで平均76日であったが、早い症例では4日で症状の発現がみられた。また、糖尿病性ケトアシドーシスの発現が5例にみられ、この中には糖尿病を合併していない患者も含まれていたが、患者背景が明確でなかった。

一部の患者においては、インスリンや経口血糖降下剤の投与開始又は用量調節を必要とした。これらの事象の発現により、50%の患者がプロテアーゼ阻害剤の投与を中止した。プロテアーゼ阻害剤の投与中止後も高血糖が持続した患者の中には、糖尿病を合併していない患者も含まれていた。しかしながら、プロテアーゼ阻害剤とこれらの事象との関連性は確立されていない。

これらのうち多くは、糖尿病や高血糖の発現が知られている薬剤を投与されている患者において報告されている。

8.5 発疹関連事象

発疹はダルナビル投与中に多く認められる副作用である。外国臨床試験において発現した発疹関連有害事象は、16.3% (51/313例)であった。そのうち、Grade 3又は4の発疹関連事象は0.6%であり、重篤又は投与中止を要する発疹関連事象は2.2%であった。重度の発疹が発現した場合は、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。(「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。)

本剤の外国臨床試験における発疹関連有害事象(GS-US-216-0130試験-48週時の解析)

	ダルナビル/コビスタット800/150mg 1日1回 (n=313)
発疹、例数(%)	51(16.3)
発疹	25(8.0)
斑状丘疹状皮疹	6(1.9)
丘疹性皮疹	5(1.6)
そう痒性皮疹	5(1.6)
斑状皮疹	4(1.3)
紅斑性皮疹	2(0.6)
全身性皮疹	2(0.6)
小水疱性皮疹	2(0.6)
薬疹	1(0.3)

8.6 免疫再構築症候群

抗HIV療法開始後に、血中ウイルス量の減少とCD4陽性リンパ球の増加に伴い、免疫能が改善し、病原微生物に対する免疫応答が誘導され、日和見感染症の臨床症状が顕在化又は再増悪することが知られている。これを免疫再構築症候群と呼ぶ。

特に非定型抗酸菌症、結核、カリニ肺炎、クリプトコッカス髄膜炎は抗HIV療法開始後比較的早期に発現するため、これらの感染症治療後に抗HIV療法を開始する場合、免疫再構築症候群の発現に注意を要する。

免疫再構築症候群が発現した場合の治療法については確立していないが、対症療法として副腎皮質ホルモンの投与により効果が得られている。

8.7 浮動性めまい

ダルナビルの外国臨床試験において、浮動性めまいの有害事象が3.5% (16/458例)認められた。自動車の運転やその他危険を伴う機械の操作を行うときには、めまいの発現に十分注意するよう患者に指導すること。

8.8 「VIII.8.副作用」の項を参照すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者

HIVプロテアーゼ阻害剤で治療中の血友病患者において、皮膚血腫及び出血性関節症等の出血事象の増加が報告されている。

9.1.2 スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者

交叉過敏症があらわれる可能性がある。ダルナビルはスルホンアミド基を有する。

(解説)

9.1.1 血友病患者及び著しい出血傾向のある患者

HIVプロテアーゼ阻害剤投与中の血友病患者において、皮下血腫及び出血性関節症等の出血傾向の増加がみられ、米国FDAにより注意喚起が行われている。

血友病患者及び著しい出血傾向のある患者においては、出血事象をモニタリングし、慎重に投与すること。また、このような症状があらわれた場合には、血液凝固因子の投与など適切な処置を行うこと。

●FDA: Dear Healthcare Provider (July 17, 1996)の概要

HIVプロテアーゼ阻害剤と血友病患者:

プロテアーゼ阻害剤投与中の血友病を合併したHIV感染患者において、出血の事象が15例報告された。11例に皮膚血腫、5例に出血性関節症(1例は両事象)が報告されたが、重症あるいは致命的な例は認められず、ほとんどの症例でプロテアーゼ阻害剤の投与継続が可能であった。プロテアーゼ阻害剤と出血事象の増加との関連性については、現時点で明確にされていない。プロテアーゼ阻害剤投与中は、血友病患者の出血事象をモニタリングする必要がある。

9.1.2 スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者

ダルナビルはスルホンアミド基を有するため、スルホンアミド系薬剤との交叉過敏症が発現することが推測される。したがって、スルホンアミド系薬剤に対してアレルギー歴のある患者には、慎重に投与すること。

なお、ダルナビルの外国臨床試験におけるスルホンアミド系薬剤に対するアレルギー歴がある患者とない患者の発疹関連有害事象の発現率を以下に示す。

外国臨床試験におけるスルホンアミド系薬剤アレルギー歴有無別の発疹関連有害事象発現率

	スルホンアミド系薬剤に対するアレルギー歴の有無	
	あり(n=100)	なし(n=358)
ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1日2回投与群の発疹関連有害事象発現症例数(発現率)	9(9.0%)	18(5.0%)

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。[2.3、10.2参照]

(解説)

「Ⅷ.7.相互作用」の項を参照すること。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。[2.3、10.2参照]

9.3.2 肝機能障害患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)

定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。ダルナビル及びコビシスタットは主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.6.1参照]

9.3.3 慢性活動性のB型及び/又はC型肝炎患者等投与前に肝機能異常が認められる患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)

定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。ダルナビル及びコビシスタットは主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。また、肝機能をさらに悪化させる可能性がある。ダルナビルの海外第Ⅱb/Ⅲ相試験において、B型及び/又はC型肝炎重複感染患者では、有害事象及び臨床検査値異常のうち、肝酵素の上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。

(解説)

9.3 肝障害患者

ダルナビル：軽度(Child-Pugh分類クラスA)及び中等度(Child-Pugh分類クラスB)肝障害患者にダルナビル/リトナビル 600/100mgを1日2回反復投与したときのダルナビルの薬物動態は、健康被験者と比較し顕著な差は認められなかった²⁸⁾が、重度肝障害患者を対象とした試験は実施していない。

健康被験者並びに軽度及び中等度肝機能障害被験者にダルナビル/リトナビル 600/100mgを1日2回投与したときの投与7日目のダルナビルの薬物動態パラメータ(C134試験)

パラメータ	Panel A		Panel B	
	健康被験者 (n=8)	軽度肝機能障害 被験者(n=8)	健康被験者 (n=8)	中等度肝機能障害 被験者(n=8)
C _{min} (ng/mL)	2,840±926.2	2,346±664.0	2,054±1,096	2,610±1,480
C _{max} (ng/mL)	6,401±1,673	5,583±991.8	4,715±1,333	5,768±1,806
T _{max} (hr) ^{註)}	3.0(1.0~5.0)	4.0(3.0~5.0)	3.0(1.0~5.0)	5.0(0.0~5.0)
AUC _{12h} (ng・hr/mL)	52,310±15,900	47,920±9,908	37,880±13,820	45,470±18,240
t _{1/2} (hr)	17.38±9.420	18.70±11.84	16.11±6.275	12.10±5.589

注)中央値(範囲)

平均値±標準偏差

コビシタット：肝機能正常被験者(10例)及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類クラスB*)を有するHIV-1非感染患者(10例)にコビシタット150mgとエルビテグラビル150mgを1日1回反復投与したとき、中等度肝機能障害患者の血漿中コビシタットのC_{max}及びAUC_{24h}は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ0.86倍、1.00倍であった。なお、重度肝障害患者(Child-Pugh分類クラスC*)を対象とした試験は実施していない。

ダルナビル及びコビシタットは、主にCYP3A4で代謝されるため、肝障害患者では本剤の高い血中濃度が持続するおそれがある。副作用の発現に注意し、特に肝機能異常が認められる患者では定期的に肝機能検査を行うなど慎重に投与すること。

*肝障害の重症度(軽度、中度、重度)分類は、Child-Pughによる肝硬変の重症度分類により行っている。

《B型及び/又はC型肝炎重複感染患者》

ダルナビルの外国臨床試験において、B型及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者が11.9%(344/2,886例)含まれており、肝臓関連有害事象の発現率は、非重複感染患者(6.7%)に比べ重複感染患者(13.4%)で高い傾向が認められた。

また、外国第Ⅲ相試験のうちC211試験(ダルナビル/リトナビル 800/100mgを1日1回投与)における肝臓関連有害事象の発現頻度は、以下のとおりであった。

本剤投与前から肝機能異常が認められる患者では、肝機能を悪化させる可能性があるため、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

B型及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者における肝臓関連有害事象(C211試験の48週時解析)

	C211試験 DRV/rtv 800/100mg 1日1回	
	重複感染(n=43)	非重複感染(n=300)
肝臓関連有害事象発現例(%)	7(16.3)	9(3.0)
ALT(GPT)増加	6(14.0)	2(0.7)
腹水	1(2.3)	0
AST(GOT)上昇	4(9.3)	3(1.0)
血中ビリルビン上昇	0	0
胆嚢炎	0	0
急性胆嚢炎	0	0

	C211試験 DRV/rtv 800/100mg 1日1回	
	重複感染(n=43)	非重複感染(n=300)
慢性胆嚢炎	0	1(0.3)
胆石症	0	0
γ-GTP増加	0	0
肝酵素上昇	0	2(0.7)
肝炎	0	1(0.3)
C型肝炎	0	0
肝腫大	0	0
肝障害	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1(0.3)

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は、変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較しダルナビル及びコビシスタットの血中濃度低下が認められている。[16.6.3参照]

(解説)

妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較しダルナビル及びコビシスタットの血中濃度低下が認められることが報告されている。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ダルナビル⁴⁹⁾及びコビシスタット⁷⁷⁾は、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が、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。

(解説)

本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、ラットにおいて乳汁への移行が認められたことから、本剤投与中は授乳を避けること。

なお、HIVは乳汁へ移行し、乳児に感染することが報告されているため、HIVに感染している母親は授乳しないことが推奨されている。

●ダルナビル：動物実験データ(ラット)⁴⁹⁾

妊娠6日から授乳7日の母動物にダルナビル40、200、1000mg/kg/日を投与し、児(雌雄)の血漿におけるダルナビル濃度を測定した結果、ダルナビルは乳汁中に移行する可能性があることが示されている。

●コビシスタット：動物実験データ(ラット)⁷⁷⁾

コビシスタットを10、30、75mg/kg/日を投与した結果、授乳10日目の投与2時間後の乳汁中に認められている。

(7)小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。[2.4、15.2.2参照]

9.7.2 3歳以上の幼児、小児における臨床試験は実施していない。[5.3参照]

(解説)

「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」の項を参照すること。

(8)高齢者

9.8 高齢者

副作用の発現に注意し慎重に投与すること。本剤の有効成分であるダルナビル及びコビシスタットは、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く、高い血中濃度が持続するおそれがある。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、本剤の代謝や排泄が遅延し、副作用が増強される可能性があることから、十分に観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

ダルナビル：CYP3Aで代謝され、CYP3A及びCYP2D6を阻害し、またP糖蛋白を阻害する。

コビシスタット：CYP3A及びCYP2D6で代謝され、CYP3A及びCYP2D6を阻害し、またP糖蛋白、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害する。[16.7.1参照]

(解説)

ダルナビルはCYP3A及びCYP2D6を阻害し、またP糖蛋白を阻害する。コビシスタットはCYP3A及びCYP2D6を阻害し、P糖蛋白、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害する。

本剤はCYP3A4及びCYP2D6阻害作用を有するため、CYP3A4誘導作用及び阻害作用を有する薬剤との併用について、本項を参考に注意すること。

副作用の発現や本剤の効果減弱の危険性を回避するため、服用している薬剤についてすべて担当医に伝えるよう指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤について、事前に相談するよう指導すること。

(1)併用禁忌とその理由

10.1 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
リファンピシン リファジン フェノバルビタール フェノバル等 フェニトイン アレピアチン等 ホスフェニトイン ホストイン カルバマゼピン テグレートール [2.2、16.7.2参照]	ダルナビル及びコピシスタットの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、ダルナビル及びコピシスタットの代謝が促進される。
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 [2.2参照]		
トリアゾラム ハルシオン ミダゾラム ドルミカム ミダフレッサ プコラム [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制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。	ダルナビル及びコピシスタットのCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ピモジド オーラップ [2.2参照]	ピモジドの血中濃度上昇により、不整脈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。	
シンバスタチン リポバス [2.2参照]	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン クリアミン ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン メチルエルゴメトリン パルタンM [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管痙縮、虚血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。	
バルデナフィル レビトラ シルデナフィル レバチオ タダラフィル アドシルカ [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
プロナンセリン ロナセン [2.2参照]	プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アゼルニジピン カルブロック アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル レザルタス配合錠 [2.2参照]	アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
ルラシドン ラゾーダ [2.2参照]	ルラシドンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピド ジャクスタピッド [2.2参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	ダルナビル及びコビシタットのCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
フィネレノン ケレンディア [2.2参照]	フィネレノンの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
イバブラジン コララン [2.2参照]	イバブラジンの血中濃度が上昇し、過度の徐脈があらわれることがある。	コビシタットのCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期） ベネクレクスタ [2.2参照]	ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強する可能性がある。	
イサブコナゾニウム硫酸塩 クレセンバ [2.2参照]	イサブコナゾールの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
グラゾプレビル グラジナ [2.2参照]	グラゾプレビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	ダルナビル及びコビシタットのCYP3A及びOATP1B阻害作用により、グラゾプレビルの血中濃度が上昇することがある。
リバーロキサバン イグザレルト チカグレロル ブリリント [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることにより、出血の危険性が增大するおそれがある。	ダルナビル及びコビシタットのCYP3A阻害作用又はP糖蛋白阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

（解説）

本剤はCYP3A4阻害作用を有するため、CYP3A4を誘導する薬剤と併用したとき、本剤の代謝が促進されて血中濃度が低下し、効果が減弱する可能性がある。また、CYP3A4で代謝される薬剤と併用したとき、併用した薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現する可能性がある。したがって、本剤投与前にこれらの薬剤が投与されていないことを確認し、また、本剤投与中にこれらの薬剤が併用されないよう注意すること。なお、本剤とこれらの薬剤との併用における薬物動態試験結果は得られていない。

《カルバマゼピン》

カルバマゼピンは主にCYP3A4で代謝される。そのため、本剤と併用したとき、本剤のCYP3A4阻害作用により、カルバマゼピンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。

本剤とカルバマゼピンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとカルバマゼピンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶¹⁾。

〈参考〉

カルバマゼピン投与時のダルナビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ダルナビルの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{a)}	1.04 [0.93, 1.16]	0.99 [0.90, 1.08]	0.85 [0.73, 1.00]

a) 非併用投与時：16例

ダルナビル投与時のカルバマゼピン/カルバマゼピンエポキシドの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	カルバマゼピン/カルバマゼピンエポキシドの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	16	1.43 [1.34, 1.53]	1.45 [1.35, 1.57]	1.54 [1.41, 1.68]
カルバマゼピン エポキシド				16	0.46 [0.43, 0.49]	0.46 [0.44, 0.49]	0.48 [0.45, 0.51]

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキサメタゾン (全身投与)	ダルナビル及びコビスタットの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。併用する場合には注意して投与すること。	デキサメタゾンのCYP3A誘導作用により、ダルナビル及びコビスタットの代謝が促進される。
アトルバスタチン [16.7.2参照]	アトルバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。併用する場合には必要に応じてアトルバスタチンの投与量を減量するなど注意して投与すること。	ダルナビル及びコビスタットのCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
サルメテロール	サルメテロールの血中濃度上昇により、QT延長、動悸、洞性頻脈などの心血管系事象の発現リスクが増大する可能性がある。併用する場合には必要に応じてサルメテロールの投与量を減量するなど注意して投与すること。	
シルデナフィル バイアグラ タダラフィル シアリス、ザルティア [16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。	
クロラゼパ酸 ジアゼパム エスタゾラム フルラゼパム ゾルピデム		
アミオダロン ペプリジル ジソピラミド リドカイン (全身投与) キニジン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。	ダルナビル及びコビスタットのCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
シクロスポリン タクロリムス シロリムス テムシロリムス		
クロナゼパム エトスクシミド		
Ca拮抗剤 (フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、ジルチアゼム、ベラパミル等)		
フルチカゾン ブデソニド プレドニゾロン		
ダサチニブ エベロリムス ニロチニブ ラパチニブ ピンブラスチン ピンクリスチン		
ボセンタン		
アピキサバン		
エプレレノン		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
トルバプタン エレトリプタン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。	ダルナビル及びコビススタットのCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	
ダビガトランエテキシラート [16.7.2参照]		ダルナビル及びコビススタットのP糖蛋白阻害作用による。	
アミトリプチリン イミプラミン パロキセチン ノルトリプチリン セルトラリン トラゾドン [16.7.2参照]		ダルナビル及びコビススタットのCYP3A又はCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	
リスペリドン ペルフェナジン クエチアピン			
フェンタニル オキシコドン トラマドール			
プロパフェノン			
トルテロジン			
デキストロメトルファン			
ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病）		ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、副作用が増強するおそれがあるので、ベネトクラクスを減量するとともに患者の状態を慎重に観察すること。	コビススタットのCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
カルベジロール メトプロロール チモロール		これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。	コビススタットのCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
フレカイニド メキシレチン			
ロスバスタチン プラバスタチン ピタバスタチン [16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。	機序不明	
ジゴキシシン [16.7.2参照]	ジゴキシシンの血中濃度を上昇させる可能性がある。併用する場合には必要に応じてジゴキシシンの投与量を減量するなど注意して投与すること。	ダルナビル及びコビススタットのP糖蛋白阻害作用による。	
コルヒチン [2.3、9.2.1、9.3.1参照]	コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。併用する場合には必要に応じてコルヒチンの投与量を減量するなど注意して投与すること。	ダルナビル及びコビススタットのCYP3A阻害作用又はP糖蛋白阻害作用による。	
グレカプレビル・ピブレンタスビル	グレカプレビルの血中濃度を上昇させる可能性がある。併用する場合には必要に応じてグレカプレビル・ピブレンタスビルの投与量を減量するなど注意して投与すること。	ダルナビル及びコビススタットのP糖蛋白、BCRP又はOATP1B阻害作用による。	
ドロスピレノン	ドロスピレノンの血中濃度を上昇させる可能性がある。併用する場合には必要に応じてドロスピレノンの投与量を減量するなど注意して投与すること。	機序不明	
経口避妊剤 （エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等） [16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。本剤を投与する場合は、別の避妊方法を行うことが望ましい。	機序不明	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メサドン [16.7.2参照]	メサドンの血中濃度を低下させる可能性がある。併用する場合には注意して投与すること。	機序不明
リファブチン [16.7.2参照]	ダルナビル及びコビススタットの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。また、リファブチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。併用する場合には必要に応じて本剤又はリファブチンの投与量を調節するなど注意して投与すること。	リファブチンのCYP3A誘導作用により、ダルナビル及びコビススタットの代謝が促進される。また、ダルナビル及びコビススタットのCYP3A阻害作用により、リファブチンの代謝が阻害される。
クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.2参照]	ダルナビル、コビススタット又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。併用する場合には必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど注意して投与すること。	ダルナビル及びコビススタットとこれらの薬剤のCYP3A阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
イトラコナゾール ケトコナゾール ^{注)} ボリコナゾール フルコナゾール [16.7.2参照]		
ワルファリン [16.7.2参照]	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。併用する場合には必要に応じて本剤又はワルファリンの投与量を調節するなど注意して投与すること。	ダルナビル及びコビススタットの薬物代謝酵素阻害作用により、血中濃度に変化がおこることがある。
ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NRTI/NtRTI)		
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 [16.7.2参照]	テノホビルの血中濃度を上昇させる可能性があるが、用量を調節する必要はない。また、本剤と併用する場合には、定期的にクレアチニンクリアランスを測定するなど観察を十分に行い、腎機能のモニタリングを行うこと。	ダルナビル及びコビススタットのP糖蛋白阻害作用による。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)		
エトラビルン エファビレンツ ネビラピン [16.7.2参照]	ダルナビル及び/又はコビススタットの血中濃度が低下する可能性がある。本剤とこれらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、ダルナビル及びコビススタットの代謝が促進される。
リルピピリン [16.7.2参照]	リルピピリンの血中濃度を上昇させる可能性がある。本剤とリルピピリンを併用する場合には、用量を調節する必要はない。	ダルナビル及びコビススタットのCYP3A阻害作用により、リルピピリンの代謝が阻害される。
インテグラーゼ阻害剤		
ラルテグラビル [16.7.2参照]	ダルナビルの血中濃度を減少させる可能性がある。本剤とラルテグラビルを併用する場合には、用量を調節する必要はない。	機序不明
その他のHIV薬		
マラビロク [16.7.2参照]	マラビロクの血中濃度を上昇させる可能性がある。	ダルナビル及びコビススタットのCYP3A阻害作用により、マラビロクの代謝が阻害される。

注)国内では外用剤のみ発売

(解説)

《アトルバスタチン》

アトルバスタチンは主にCYP3A4で代謝される。そのため、本剤と併用したとき、本剤のCYP3A4阻害作用により、アトルバスタチンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。

本剤とアトルバスタチンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとアトルバスタチンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶²⁾。

〈参考〉

ダルナビル投与時のアトルバスタチン/アトルバスタチンラクトンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	アトルバスタチン/アトルバスタチンラクトンの薬物動態パラメータ： 最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
アトルバスタチン	アトルバスタチン 10mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	15	0.56 [0.48, 0.67]	0.85 [0.76, 0.97]	1.81 [1.37, 2.40]
アトルバスタチンラクトン					0.85 [0.76, 0.96]	1.07 [0.96, 1.19]	2.08 [1.63, 2.65]

《シルデナフィル、タダラフィル》

これらの薬剤は主にCYP3A4で代謝される。そのため、本剤と併用したとき、本剤のCYP3A4阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。

これらの薬剤を併用する場合、シルデナフィルは48時間に1回25mg、タダラフィルは72時間に1回10mg以下を目安に減量すること。

本剤とシルデナフィルとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとシルデナフィルを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶³⁾。

〈参考〉

ダルナビル投与時のシルデナフィル/N-デスメチルシルデナフィルの併用薬の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	シルデナフィル/N-デスメチルシルデナフィルの薬物動態パラメータ： 最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
シルデナフィル	シルデナフィル 25mg 単回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.62 [0.55, 0.70]	0.97 [0.86, 1.09]	NC
N-デスメチルシルデナフィル					0.05 [0.04, 0.05]	0.05 [0.04, 0.08]	NC

NC：未算出

《ダビガトランエテキシラート》

ダビガトランエテキシラートはP糖蛋白質(P-gp)の基質となる。そのため、本剤と併用したとき、本剤のP-gp阻害作用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。したがって、併用する場合は、ダビガトランエテキシラートの投与量を減量するなど用量に注意すること。

本剤とダビガトランエテキシラートを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す。

〈参考〉

本剤投与時のダビガトランエテキシラートの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	本剤の用法・用量	例数	ダビガトランエテキシラートの薬物動態パラメータ： 幾何最小二乗平均の比[90%信頼区間]	
				C _{max}	AUC _∞
ダビガトランエテキシラート	150mg 単回	ダルナビル/コビススタット 800/150mg 単回	14	2.64 [2.29, 3.05]	2.64 [2.32, 3.00]
		ダルナビル/コビススタット 800/150mg 1日1回 ^{a)}	14	1.99 [1.72, 2.30]	1.88 [1.65, 2.13]

a) ダルナビル/コビススタット800/150mgを1日1回17日間反復経口投与し、投与15日目にダビガトランエテキシラート150mgを単回経口投与

《セルトラリン、パロキセチン》

本剤とこれらの薬剤を併用したとき、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。したがって、併用する場合は、これらの薬剤の臨床効果を評価し、投与量の調節を考慮すること。

本剤とセルトラリン又はパロキセチンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとセルトラリン又はパロキセチンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶⁴⁾。

〈参考〉

セルトラリン又はパロキセチン投与時のダルナビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ダルナビルの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
セルトラリン	50mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	13	1.01 [0.89, 1.14]	0.98 [0.84, 1.14]	0.94 [0.76, 1.16]
パロキセチン	20mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.97 [0.92, 1.02]	1.02 [0.95, 1.10]	1.07 [0.96, 1.19]

ダルナビル投与時のセルトラリン又はパロキセチンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	セルトラリン又はパロキセチンの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
セルトラリン	50mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	13	0.56 [0.49, 0.63]	0.51 [0.46, 0.58]	0.51 [0.45, 0.57]
パロキセチン	20mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.64 [0.59, 0.71]	0.61 [0.56, 0.66]	0.63 [0.55, 0.73]

《デキストロメトルフアン》

本剤とデキストロメトルフアンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとデキストロメトルフアンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す。

〈参考〉

ダルナビル投与時のデキストロメトルフアン/デキストルフアンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	デキストロメトルフアン/デキストルフアンの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
デキストロメトルフアン	ワルファリン 10mg+ビタミン K1 10mg+	600mg 1日2回	100mg 1日2回	12	2.27 [1.59, 3.26]	2.70 [1.80, 4.05]	NC
デキストルフアン	デキストロメト ルフアン30mg+ オメプラゾール 40mg 単回			12	0.87 [0.77, 0.98]	0.96 [0.90, 1.03]	NC

NC：未算出

《プラバスタチン》

本剤とプラバスタチンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとプラバスタチンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す。

〈参考〉

ダルナビル投与時のプラバスタチンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	プラバスタチンの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
プラバスタチン	40mg 単回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	14	1.63 [0.95, 2.82]	1.81 [1.23, 2.66]	NC

《ジゴキシン》

ジゴキシンはP糖蛋白質(P-gp)の基質となる。そのため、本剤と併用したとき、本剤のP-gp阻害作用によりジゴキシンの血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。したがって、併用する場合は、ジゴキシンの投与を最低用量から開始し、有効性が確認されるまで漸増することを考慮すること。また、ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行うことを考慮すること。

本剤とジゴキシンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとジゴキシンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶⁵⁾。

〈参考〉

ダルナビル投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ジゴキシンの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ジゴキシン	0.4mg 単回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	8	1.15 [0.89, 1.48]	1.36 [0.81, 2.26]	NC

NC：未算出

《ドロスピレノン》

本剤とドロスピレノンの併用により、ドロスピレノンのAUC上昇が確認されている。

《経口避妊剤》

エチニルエストラジオール/ノルエチステロンを本剤と併用したとき、機序は不明であるが、これらの薬剤の代謝が促進されて血中濃度が低下する可能性がある。したがって、本剤を投与する場合は別の避妊方法を行うよう、患者を指導すること。

本剤とエチニルエストラジオール/ノルエチステロンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとエチニルエストラジオール/ノルエチステロンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶⁶⁾。

〈参考〉

ダルナビル投与時のエチニルエストラジオール/ノルエチステロンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	エチニルエストラジオール/ノルエチステロンの薬物動態パラメータ： 最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオール/ ノルエチステロン 配合カプセル (各35μg/1.0mg 含有)1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{a)}	0.68 [0.61, 0.74]	0.56 [0.50, 0.63]	0.38 [0.27, 0.54]
ノルエチステロン					0.90 [0.83, 0.97]	0.86 [0.75, 0.98]	0.70 [0.51, 0.97]

a) 非併用投与時：13例

《メサドン》

本剤とメサドンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとメサドンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶⁷⁾。

〈参考〉

ダルナビル投与時のR(-)メサドン/S(+)-メサドンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	R(-)メサドン/S(+)-メサドンの薬物動態パラメータ： 最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
R(-)メサドン	メサドン 55~150mg 1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.76 [0.71, 0.81]	0.84 [0.78, 0.91]	0.85 [0.77, 0.94]
S(+)-メサドン					0.56 [0.51, 0.62]	0.64 [0.58, 0.71]	0.60 [0.53, 0.69]

《リファブチン》

リファブチンはCYP3A4により代謝される。そのため、本剤と併用したとき、本剤のCYP3A4阻害作用により、リファブチンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。

本剤とリファブチンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとリファブチンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶⁸⁾。

〈参考〉

リファブチン投与時のダルナビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ダルナビルの薬物動態パラメータ： 最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
リファブチン	150mg 隔日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{a)}	1.42 [1.21, 1.67]	1.57 [1.28, 1.93]	1.75 [1.28, 2.37]

a) 非併用投与時：16例

ダルナビル投与時のリファブチン/25-脱アセチル体代謝物の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	リファブチン/25-脱アセチル体代謝物の薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
リファブチン	リファブチン 150mg 隔日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{a)}	0.72 [0.55, 0.93]	0.93 [0.80, 1.09]	1.64 [1.48, 1.81]
25-脱アセチル体代謝物					4.77 [4.04, 5.63]	9.81 [8.09, 11.9]	27.1 [22.15, 33.16]

a) 非併用投与時：15例

《クラリスロマイシン》

クラリスロマイシンは主にCYP3A4で代謝される。そのため、本剤と併用したとき、本剤のCYP3A4阻害作用により、クラリスロマイシンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。したがって、併用する場合は、クラリスロマイシンの投与量を減量するなど用量に注意すること。

本剤とクラリスロマイシンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとクラリスロマイシンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶⁹⁾。

〈参考〉

クラリスロマイシン投与時のダルナビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ダルナビルの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
クラリスロマイシン	500mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	17	0.83 [0.72, 0.96]	0.87 [0.75, 1.01]	1.01 [0.81, 1.26]

ダルナビル投与時のクラリスロマイシンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	クラリスロマイシンの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
クラリスロマイシン	500mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	17	1.26 [1.03, 1.54]	1.57 [1.35, 1.84]	2.74 [2.30, 3.26]

《イトラコナゾール、ケトコナゾール》

イトラコナゾール及びケトコナゾールは主にCYP3A4で代謝されるとともに、CYP3A4阻害作用を有する。そのため、本剤と併用したとき、相互に代謝が阻害され、本剤、イトラコナゾール及びケトコナゾールの血中濃度が上昇する可能性がある。なお、本邦ではケトコナゾールは外用剤のみ販売されており、経口剤は販売されていない。

本剤とイトラコナゾールとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、イトラコナゾールと同様に強いCYP3A4阻害作用を有するケトコナゾールとの併用において、ダルナビル/リトナビル及びケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められた。このため、本剤とイトラコナゾールを併用する場合には、イトラコナゾールの1日用量が200mgを超えるような高用量の投与は行わないように注意すること。

参考までにダルナビル/リトナビルとケトコナゾールを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁷⁰⁾。

〈参考〉

ケトコナゾール投与時のダルナビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ダルナビルの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ケトコナゾール	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	14	1.21 [1.04, 1.40]	1.42 [1.23, 1.65]	1.73 [1.39, 2.14]

ダルナビル投与時のケトコナゾールの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ケトコナゾールの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ケトコナゾール	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	15	2.11 [1.81, 2.44]	3.12 [2.65, 3.68]	9.68 [6.44, 14.55]

《ワルファリン》

本剤とワルファリンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとワルファリンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁷¹⁾。

〈参考〉

ダルナビル投与時のS-ワルファリン/7-OH-S-ワルファリンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	S-ワルファリン/7-OH-S-ワルファリンの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
S-ワルファリン	ワルファリン 10mg+ビタミン K1 10mg+	600mg 1日2回	100mg 1日2回	12	0.92 [0.86, 0.98]	0.79 [0.74, 0.86]	NC
7-OH-S-ワルファリン	デキストロトル ファン30mg+ オメプラゾール 40mg 単回			12	1.43 [1.24, 1.64]	1.24 [0.97, 1.58]	NC

NC：未算出

《テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩》

本剤とテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩との併用における薬物動態試験結果は得られていないが、ダルナビル/リトナビルとテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を併用したとき、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の血中濃度が上昇するが、治療上問題となる変化ではない。また、ダルナビルの血中濃度に有意な変化はみられなかった。したがって、本剤とテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を併用する場合、投与量を調整する必要はない。参考までにダルナビル/リトナビルとテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩を併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁷²⁾。

なお、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩は、クレアチニンクリアランスが50mL/分未満の患者において用量調節が必要となるため、本剤と併用する場合には、定期的にクレアチニンクリアランスを測定するなど観察を十分に行い、腎機能のモニタリングを行うこと。詳細はテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の添付文書を参照すること。

〈参考〉

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩投与時のダルナビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ダルナビルの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩	300mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	1.16 [0.94, 1.42]	1.21 [0.95, 1.54]	1.24 [0.90, 1.69]

ダルナビル投与時のリトナビルとテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩の薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩	300mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	1.24 [1.08, 1.42]	1.22 [1.10, 1.35]	1.37 ^{a)} [1.19, 1.57]

a)11例

《エトラビリン、エファビレンツ、ネビラピン》

これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。したがって、これらの薬剤との併用は、避けること。

本剤とこれらの薬剤との併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとこれらの薬剤を併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す^{73~75)}。

〈参考〉

エトラビリン、エファビレンツ、ネビラピン投与時のダルナビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ダルナビルの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
エトラビリン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	10 ^{a)}	1.11 [1.01, 1.22]	1.15 [1.05, 1.26]	1.02 [0.90, 1.17]
エファビレンツ	600mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	0.85 [0.72, 1.00]	0.87 [0.75, 1.01]	0.69 [0.54, 0.87]
ネビラピン	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	8	1.40 [1.14, 1.73]	1.23 [0.97, 1.57]	1.02 [0.79, 1.32]

a) 非併用投与時：15例

ダルナビル投与時のエトラビリン、エファビレンツ、ネビラピンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	エトラビリン、エファビレンツ、ネビラピンの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
エトラビリン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	10 ^{a)}	1.81 [1.56, 2.11]	1.80 [1.56, 2.08]	1.67 [1.38, 2.03]
エファビレンツ	600mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	1.15 [0.97, 1.35]	1.21 [1.08, 1.36]	1.17 [1.01, 1.36]
ネビラピン	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	8	1.18 [1.02, 1.37]	1.27 [1.12, 1.44]	1.47 [1.20, 1.82]

a) 非併用投与時：11例

《リルピビリン》

本剤とリルピビリンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとリルピビリンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁷⁶⁾。

〈参考〉

リルピビリン投与時のダルナビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ダルナビルの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
リルピビリン	150mg 1日1回	800mg 1日1回	100mg 1日1回	14 ^{a)}	0.90 [0.81, 1.00]	0.89 [0.81, 0.99]	0.89 [0.68, 1.16]

a) 非併用投与時：15例

ダルナビル投与時のリルピビリンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	リルピビリンの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
リルピビリン	150mg 1日1回	800mg 1日1回	100mg 1日1回	14	1.79 [1.56, 2.06]	2.30 [1.98, 2.67]	2.78 [2.39, 3.24]

《ラルテグラビル》

本剤とラルテグラビルを併用したとき、ダルナビルの血中濃度が低下する可能性があるが、治療上問題となる変化ではない。したがって、本剤とラルテグラビルを併用する場合、投与量を調整する必要はない。

本剤とラルテグラビルとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにダルナビル/リトナビルとラルテグラビルを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す。

〈参考〉

ダルナビル投与時のラルテグラビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ラルテグラビルの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ラルテグラビル	400mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	6	0.67 ^{a)} [0.33, 1.37]	0.71 ^{a)} [0.38, 1.33]	NC

a) 幾何平均の比

NC：未算出

《マラビロク》

マラビロクは主にCYP3A4により代謝される。そのため、本剤と併用したとき、CYP3A4阻害作用によりマラビロクの代謝が阻害されて血中濃度が上昇する可能性がある。

本剤とこれらの薬剤との併用における薬物動態試験結果は得られていないが、ダルナビル/リトナビル600/100mg 1日2回とマラビロク150mg 1日2回を併用したとき、ダルナビル/リトナビルの薬物動態には影響がなく、マラビロクのAUCが305%増加した。本剤とマラビロクを併用する場合には、マラビロク150mgを1日2回投与とすることが推奨される。

(ヴィーブヘルスケア社内資料)

〈参考〉

ダルナビル投与時のマラビロクの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	マラビロクの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
マラビロク	150mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	12	2.29 ^{a)} [1.46, 3.59]	4.05 ^{a)} [2.94, 5.59]	8.00 [6.35, 10.1]

a) 幾何平均の比

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症 (頻度不明)

重度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

11.1.2 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.8参照]

11.1.3 急性膵炎 (0.3%)

(解説)

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症
ダルナビルの外国臨床試験及び市販後の使用経験において、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の重度の発疹が報告されている。(「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」の項を参照すること。)

11.1.2 肝機能障害、黄疸

ダルナビルの外国臨床試験及び市販後の使用経験において、ダルナビルとリトナビルの併用療法を受けた患者で薬剤性肝炎(急性肝炎、肝細胞融解性肝炎等)が報告されており、米国FDAより2008年3月13日付けでDear Healthcare Professional Letterが発出されたことから、国内においても注意喚起している。

肝機能障害のある患者への本剤の使用に際しては、定期的な肝機能検査を行うなど、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。

●FDA: Dear Health Care Professional Letterの概略

ダルナビルとリトナビルの併用療法を受けた患者において、薬剤性肝炎(急性肝炎、肝細胞融解性肝炎等)が報告されているため、以下のとおり添付文書に記載し注意喚起を行う。

- ▶慢性活動性B型又はC型肝炎などの肝機能障害を有する患者では、重篤な事象を含む肝機能障害が発現するリスクが増加する。
- ▶市販後に、致死的な症例を含む肝障害が報告されている。これらは、進行性のHIV感染患者において、抗HIV薬の多剤併用療法を行っている患者、B型又はC型肝炎等の肝疾患を合併している患者、又は免疫再構築症候群の悪化がみられる患者に認められている。
- ▶ダルナビル/リトナビルの投与を開始する前及び投与中は、適切な臨床検査を実施するとともに、投与中は患者の状態を十分観察すること。
- ▶ダルナビル/リトナビルを投与中に新たな肝機能障害又はその悪化の徴候が認められた場合は、必ず休薬あるいは投与中止を考慮すること。

11.1.3 急性膵炎

本剤の外国臨床試験において、膵炎に関連する有害事象が1.3%(4/313例)に認められた。発現状況の概要を以下に示す。

本剤の外国臨床試験における膵臓関連有害事象(GS-US-216-0130試験-48週時の解析)

	ダルナビル/コピシタット800/150mg 1日1回 (n=313)
膵炎、例数(%)	4(1.3)
アミラーゼ増加	1(0.3)
高リパーゼ血症	1(0.3)
リパーゼ増加	1(0.3)
膵炎	1(0.3)

また、ダルナビルの外国臨床試験及び市販後の使用経験において、ダルナビルを投与した患者で急性膵炎が報告されている。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
免疫系障害		過敏症、免疫再構築症候群	
代謝及び栄養障害		高トリグリセリド血症、食欲減退、高コレステロール血症、糖尿病、高脂血症	
精神障害		異常な夢	
神経系障害	頭痛		
胃腸障害	下痢、悪心、嘔吐、腹痛、鼓腸	腹部膨満、消化不良、腓醇素増加	
肝胆道系障害		肝酵素増加	急性肝炎
皮膚及び皮下組織障害	発疹	そう痒症、血管浮腫、蕁麻疹	体脂肪の再分布/蓄積
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛	骨壊死
生殖系及び乳房障害			女性化乳房
全身障害及び投与局所様態	疲労	無力症	
臨床検査	腓型アミラーゼ増加、リパーゼ増加、血中クレアチニン増加、総コレステロール増加、血中ブドウ糖増加、LDLコレステロール増加、ALT増加、AST増加	トリグリセリド増加、ALP増加	

(解説)

《脂質代謝異常》

抗HIV療法施行中の患者では、機序は不明であるが脂質代謝異常の発現率が高いとされている。抗HIV療法が長期にわたり継続されることから、虚血性心疾患や脳血管障害などの生活習慣病の増加が危惧される。本剤投与中は、高脂血症の発現に注意し、異常が認められた場合は高脂血症治療薬の投与など適切な処置を行うこと。本剤の外国臨床試験において、脂質異常に関連する有害事象が3.2%(10/313例)に認められた。発現状況の概要を以下に示す。

本剤の外国臨床試験における脂質異常に関連する有害事象(GS-US-216-0130試験-48週時の解析)

	ダルナビル/コビシタット800/150mg 1日1回 (n=313)
脂質異常、例数(%)	10(3.2)
高コレステロール血症	4(1.3)
高トリグリセリド血症	4(1.3)
血中トリグリセリド増加	3(1.0)
高脂血症	1(0.3)

《肝機能異常》

本剤の外国臨床試験において、肝機能異常に関連する有害事象が2.2%(7/313例)に認められた。発現状況の概要を以下に示す。

本剤の外国臨床試験における肝機能異常関連有害事象(GS-US-216-0130試験-48週時の解析)

	ダルナビル/コビシタット800/150mg 1日1回 (n=313)
肝毒性、例数(%)	7(2.2)
肝酵素上昇	4(1.3)
トランスアミナーゼ上昇	2(0.6)
黄疸眼	1(0.3)

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<外国臨床試験：GS-US-216-0130試験>

安全性解析対象症例数	313例
副作用発現症例数	208例
副作用発現症例率(%)	66.5%

副作用の種類	発現症例数 (%)
免疫系障害	
(薬物)過敏症 [※]	7 (2.2)
免疫再構築症候群 [※]	1 (0.3)
代謝および栄養障害	
高トリグリセリド血症 [※]	7 (2.2)
食欲減退 [※]	6 (1.9)
高コレステロール血症 [※]	4 (1.3)
糖尿病 [※]	3 (1.0)
高脂血症	1 (0.3)
精神障害	
異常な夢	11 (3.5)
神経系障害	
頭痛	38 (12.1)
胃腸障害	
下痢	87 (27.8)
悪心	72 (23.0)
嘔吐	28 (8.9)
腹痛 [※]	25 (8.0)
鼓腸	20 (6.4)
腹部膨満	6 (1.9)
消化不良	6 (1.9)
膵酵素増加	1 (0.3)
急性膵炎	1 (0.3)
肝胆道系障害	
肝酵素上昇 [※]	6 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	
発疹 [※]	49 (15.7)
そう痒症	7 (2.2)
血管浮腫 [※]	3 (1.0)
蕁麻疹	3 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	
筋肉痛	6 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	22 (7.0)
無力症	2 (0.6)
臨床検査	
血中クレアチニン増加 [※]	3 (1.0)

※) 過敏症：過敏症、薬物過敏症を含む

免疫再構築症候群：免疫再構築症候群、免疫再構築炎症反応症候群を含む

食欲不振：食欲不振、食欲減退を含む

糖尿病：糖尿病、コントロール不良の糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、耐糖能障害を含む

高コレステロール血症：血中コレステロール増加、高コレステロール血症を含む

高トリグリセリド血症：血中トリグリセリド増加、高トリグリセリド血症を含む

腹痛：腹痛、下腹部痛、上腹部痛を含む

肝酵素上昇：ALT増加、AST増加、AST異常、血中アルカリホスファターゼ増加、 γ グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇を含む

血管浮腫：アレルギー性浮腫、血管浮腫、血管神経性浮腫、口周囲浮腫、結膜浮腫、角膜浮腫、喉頭蓋浮腫、眼球浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、歯肉浮腫、歯肉腫脹、グライヒ症候群、遺伝性血管浮腫、喉頭浮腫、喉頭気管浮腫、口唇浮腫、口唇腫脹、眼呼吸器症候群、口腔浮腫、口腔咽頭腫脹、口蓋浮腫、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫、強膜浮腫、小腸血管浮腫、顔面腫脹、舌腫脹、舌浮腫、気管浮腫を含む

発疹：全身紅斑、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、麻疹様発疹、そう痒性皮疹を含む

血中クレアチニン増加：血中クレアチニン増加、血中クレアチニン異常、腎クレアチニン・クリアランス異常、腎クレアチニン・クリアランス減少、高クレアチニン血症を含む

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.1 処置

ダルナビル及びコビシスタットは血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。

(解説)

健康成人にダルナビル3,200mgを単剤で単回投与したとき、通常の投与量でみられる胃腸障害、神経系障害等の有害事象の発現頻度が高くなることが推察された。

以下に、有害事象一覧を示す。

健康成人にダルナビルを単回投与したときの有害事象^{注)}(C101試験)

有害事象	有害事象の発現症例数(%)							
	100mg/ Plac (n=6/ n=3)	200mg/ Plac (n=6/ n=3)	400mg/ Plac (n=6/ n=3)	800mg/ Plac (n=6/ n=3)	1,200mg/ Plac (n=6/ n=3)	1,600mg/ Plac (n=6/ n=3)	2,400mg/ Plac (n=6/ n=3)	3,200mg/ Plac (n=6/ n=3)
胃腸障害	2(33)/0	0/0	0/0	0/0	1(17)/ 1(33)	4(67)/ 2(67)	6(100)/ 3(100)	6(100)/ 3(100)
腸雑音異常	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1(33)	2(33)/0
下痢	0/0	0/0	0/0	0/0	1(17)/ 1(33)	4(67)/ 2(67)	6(100)/ 2(67)	5(83)/ 3(100)
悪心	1(17)/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1(17)/0	4(67)/ 1(33)
全身障害及び投与局所様態	1(17)/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2(33)/0
インフルエンザ様疾患	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2(33)/0
神経系障害	1(17)/ 1(33)	0/1(33)	1(17)/0	0/0	0/0	0/0	0/0	5(83)/ 1(33)
浮動性めまい	0/0	0/1(33)	1(17)/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2(33)/ 1(33)
頭痛	1(17)/ 1(33)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4(67)/ 1(33)
錯覚感	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3(50)/0

Plac: プラセボ

注)2例以上発現した投与群がある有害事象

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能(GFR)に及ぼすコビシスタットの影響を検討した。イオヘキソールクリアランスは変化がなかったが、血清クレアチニン値を用いた推算クレアチニンクリアランス及び24時間内因性クレアチニンクリアランスはプラセボに比べ最大で約28%低下した。なお、健康被験者で腎血漿流量を測定したところ、変化はなかった。

(解説)

15.1.1 健康被験者の腎機能に及ぼす影響について、コビシスタット150mg 投与群、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩300mg投与群、コビシスタット150mg及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩300mg併用投与群、エルビテグラビル150mg/コビシスタット150mg/エムトリシタビン200mg/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩300mg投与群、又はプラセボ群を設定し、それぞれ30日間反復投与し検討した。投与15日目及び投与30日目に、血清クレアチニンを用いてeGFRを、イオヘキソールを用いてGFR実測値(aGFR)を、パラアミノ馬尿酸のクリアランスを用いて腎血漿流量及び腎血液流量を算出した。イオヘキソールのクリアランスよりaGFRを比較したところ、いずれの群においてもほとんど変化が認められなかった。血清クレアチニン値を用いた推算クレアチニンクリアランス及び24時間内因性クレアチニンクリアランスはプラセボに比べ最大で約28%低下した。パラアミノ馬尿酸のクリアランスより腎血漿流量及び腎血液流量を算出したところ、いずれの群においても腎血漿流量及び腎血液流量はほとんど変化が認められなかった。

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ダルナビルの動物実験(ラット)^{78~80)}では、造血系、血液凝固系、肝、腎、脾臓及び甲状腺に影響が認められた。活性化部分トロンボプラスチン時間の延長とともに、赤血球パラメータのわずかな減少がみられた。

15.2.2 生後23から26日(ヒトの3歳未満に相当)まで、幼若ラットにダルナビルを20mg/kgから1000mg/kgの用量で投与した結果、死亡例が認められた。[2.4, 9.7.1参照]

15.2.3 マウス⁸¹⁾及びラット⁸²⁾を用いたダルナビルのがん原性試験の結果、雌雄に用量依存的な肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現率の増加、雄ラットに甲状腺濾胞細胞腺腫が認められた。

(解説)

15.2.1 動物実験で得られた所見に基づき、影響が認められた臓器等について注意喚起している。

●動物実験データ(ラット)^{78~80)}

ラットにダルナビルの0、20、100及び500mg/kg/日を1日1回3ヵ月間及び6ヵ月間反復経口投与した結果、中用量群以上(100及び500mg/kg/日群)に赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少、網状赤血球数増加及びAPTT延長が認められ、高用量群(500mg/kg/日群)でビリルビン及びコレステロール増加、並びにトリグリセライド減少が認められた。

また、高用量群では剖検時の肉眼検査及び臓器重量測定において、肝重量、腎重量及び脾重量増加が認められ、病理組織学的検査では肝細胞肥大、肝細胞褐色色素沈着及び甲状腺濾胞細胞肥大が認められた。

一方、ダルナビルとリトナビルの併用投与試験において、ラットに6ヵ月間併用経口投与した結果、対照群を含め、ダルナビル/リトナビル100/50、500/75及び1000/75mg/kg/日群の雄に脾島の線維化及び鉄血色素沈着の発現が認められ、また、雄ではリトナビル単独投与群を含む全投与群、雌ではリトナビル単独投与群及び100/50mg/kg/日以上群でGrade 2以上の腎症の発現が認められた。

15.2.2 「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」の項を参照すること。

15.2.3 マウス⁸¹⁾及びラット⁸²⁾におけるがん原性試験の結果、雌雄のマウス及びラットに、150mg/kg/日以上で肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められた。また、雄ラットに、150mg/kg/日以上で甲状腺濾胞細胞腺腫が認められた。

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)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

ダルナビル⁸³⁾：

試験項目	動物種 性別及び 動物数	投与経路	投与量	結果
心血管系 (心臓膜カリウム電流)	HERG遺伝子導入 HEK293細胞 n=4	<i>in vitro</i>	10 μ M	ダルナビル又は溶媒の 影響なし。
心血管系 (心筋活動電位)	ヒツジ単離 プルキンエ線維 n=4	<i>in vitro</i>	0.1、1、10 μ M	電気生理学的なパラメー タにおけるダルナビル又は 溶媒の影響なし。
心血管系 (心行動態パラメータ・ 心電図)	無麻酔イヌ 雄 n=4/群	経口投与	30、60、120mg/kg	心行動態(血圧・心拍 数)、心電図(PR間隔、RR 間隔、QRS間隔、QT間 隔、QTc)パラメータにお けるダルナビル又は溶媒の 影響なし。
消化器系 (胃腸通過時間)	ラット 雄 n=5/群	経口投与	20、200、2,000mg/kg	チャコール溶液の胃腸通 過時間に対する影響な し。
神経行動と運動量	ラット 雄 n=10/群	経口投与	20、200、2,000mg/kg	神経行動及び24時間 にわたって運動量に対 する影響なし。
呼吸器系	ラット 雄 n=5/群	経口投与	20、200、2,000mg/kg	呼吸器系に対する急性 の影響なし。

コピシスタット⁸⁴⁾：

試験項目	動物種 性別及び 動物数	投与経路	投与量	結果
心血管系(hERG抑制)	HEK293細胞	<i>in vitro</i>	0.3、1、3、10 μ M	hERG IC ₅₀ =1.8 μ M
心血管系 (イオンチャネル)	HEK293細胞	<i>in vitro</i>	hERG:0.1~10 μ M hCav1.2:1~30 μ M hNav1.5:10~100 μ M	hERG IC ₅₀ =1.85 μ M hCa _v 1.2 IC ₅₀ =6 μ M hNa _v 1.5 IC ₅₀ =86.5 μ M
心血管系(活動電位)	ウサギ摘出心 プルキンエ線維	<i>ex vivo</i>	0.03、0.1、1、10 μ M	1及び10 μ Mで活動電位持 続時間(APD ₆₀ 、APD ₉₀)が 短縮。
心血管系 (ランゲンドルフ)	ウサギ摘出心臓 n=4/群	<i>ex vivo</i>	0.3、1、3、10 μ M	QRS間隔、活動電位の三 角形分割又は安定性に 影響なし。1 μ M以上で陰 性変力作用を示し、单相 性活動電位持続時間が 短縮。3 μ M以上でQT間 隔短縮、PR間隔及びRR 間隔の延長。

試験項目	動物種 性別及び 動物数	投与経路	投与量	結果
心血管系 (ランゲンドルフ)	ウサギ摘出心臓 n=4/群	ex vivo	0.15、0.45、1.5、4.5μM	1.5μM以上で左心室機能の著しい低下(最大左心室圧低下、収縮力低下、弛緩障害)及びCPPの上昇。4.5μMでPR間隔の延長。
中枢神経系	ラット 雌 n=8/群	経口投与	0、50、150、500mg/kg	150mg/kg、500mg/kgで覚醒レベル低下、歩行運動低下、流延、体温低下、運動量低下。50mg/kgまで影響なし。
心血管系	イヌ 雄 n=4/群	経口投与	0、5、15、45mg/kg	45mg/kgまで影響なし。
呼吸器系	ラット 雌 n=6/群	経口投与	0、50、150、500mg/kg	500mg/kgまで影響なし。

(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(マウス、ラット、イヌ)

ダルナビル⁸⁵⁾:

マウス、ラット、イヌの単回経口投与試験では、概略の致死量は、マウス雄300mg/kg及び雌1,000mg/kg、ラット2,000mg/kg超、イヌ320mg/kg超であった。

コビススタット⁸⁶⁾:

概略の致死量は、雌雄SDラットで500mg/kg超であった。また、雌雄Tg-rasH2wtマウスにおける最大耐量は100mg/kgであった。

(2)反復投与毒性試験(ラット、イヌ、マウス)

ダルナビル⁸⁷⁾:

動物種	投与経路 投与期間	ダルナビル (/リトナビル) 投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	経口投与 14日	0、40、200、 1,000	雄 n=10/群 雌 n=10/群	40	≥200mg/kg/日:ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、血小板数増加、クレアチニン増加、肝臓重量増加、肝細胞肥大及び空胞変性 1,000mg/kg/日:トリグリセリド減少、コレステロール増加、リン脂質増加、尿中Na増加、尿中Cl増加、脾臓; 髄外造血、甲状腺濾胞上皮肥大
ラット	経口投与 6ヵ月	0、20、100、 500	雄 n=20/群 雌 n=20/群	20	≥20mg/kg/日:網状赤血球数増加、血小板数増加、ビリルビン増加、肝臓; 暗色化 ≥100mg/kg/日:ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、トリグリセリド減少、コレステロール増加、肝臓重量増加、脾臓重量増加、腎臓重量増加、腎臓; 近位尿細管の褐色沈着、肝臓; びまん性の肝細胞褐色沈着、びまん性の肝細胞肥大、脾臓; 髄外造血 500mg/kg/日:赤血球数減少、クレアチニン増加、腎臓; 暗色化、肝臓; 胆管の肥大/過形成

動物種	投与経路 投与期間	ダルナビル (/リトナビル) 投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
イヌ	経口投与 14日	0、30、60、 120	雄 n=3/群 雌 n=3/群	120	特記すべき所見なし
	経口投与 14日	360	雄 n=1/群 雌 n=1/群	設定 できず	360mg/kg/日：流涎、嘔吐、軟便又は液状便、吐物中及び糞中のカード状の白色小球、瞬膜露出、体重減少、クレアチニン増加、ビリルビン増加
ラット	経口投与 6ヵ月	0/0、0/75、 20/50、 100/50、 500/75、 1,000/75	雄 n=20/群 雌 n=20/群	設定 できず	<p>全群：腎臓；腎症、肝臓；単細胞壊死、門脈周囲の明瞭な空胞変性、脾臓；脾島の線維化/鉄血素沈着、副腎；皮質の空胞変性、甲状腺；肥大/過形成、脾臓；髄外造血</p> <p>0/75mg/kg/日：ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、網状赤血球数増加、プロトロンビン時間延長、コレステロール増加、リン脂質増加、トリグリセリド減少、ALT上昇、AST上昇、尿量増加、尿中Na増加、肝臓重量増加、腎臓重量増加、脾臓重量増加、副腎重量増加、肝臓；多核肝細胞、肝細胞肥大</p> <p>≥20/50mg/kg/日：ALT上昇、AST上昇、肝臓重量増加、腎臓重量増加、脾臓重量増加、肝臓；褐色、多核肝細胞、肝細胞肥大</p> <p>≥100/50mg/kg/日：ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数増加、プロトロンビン時間延長、クレアチニン増加、コレステロール増加、トリグリセリド減少、尿量増加、尿中Na増加、腎臓；褐色</p> <p>≥500/75mg/kg/日：赤血球数減少、網状赤血球数増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、リン脂質増加、尿中Cl増加、甲状腺重量増加、副腎重量増加</p> <p>1,000/75mg/kg/日：ビリルビン増加</p>

コビシスタット⁸⁸⁾：

動物種	投与経路 投与期間	コビシスタット 投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	経口投与 3ヵ月	5、15、50	—	5	<p>50mg/kg/日：肝CYP2B及びCYP3A活性の顕著な上昇</p> <p>≥15mg/kg/日(雄)：血中ALT及びAST上昇</p> <p>50mg/kg/日(雄)：肝重量増加及び軽微な肝細胞肥大</p>
ラット	経口投与 26週	10、30、100	雄 n=10/群 雌 n=10/群	30	<p>100mg/kg/日(雌)：死亡2例</p> <p>100mg/kg/日(雄)：体重増加量及び摂餌量の減少</p> <p>100mg/kg/日：ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積(MCV)及び平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)の軽微な減少</p> <p>100mg/kg/日(雄)：赤血球数の軽微な減少</p> <p>30mg/kg/日(雄)及び100mg/kg/日(雌雄)：血小板数軽度増加</p> <p>≥30mg/kg/日：血中GGT、コレステロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン及びカルシウムの軽度増加</p> <p>100mg/kg/日：尿量増加及び尿浸透圧/尿比重低下(抗利尿ホルモン/アルドステロンは変化なし)</p> <p>≥10mg/kg/日：血中TSH増加</p> <p>100mg/kg/日(雄)：T4低下</p> <p>30mg/kg/日(雌)及び100mg/kg/日(雌雄)：肝CYP1A及びCYP3A活性上昇</p> <p>100mg/kg/日：肝CYP2C活性低下(雄)及び上昇(雌)</p> <p>≥30mg/kg/日：甲状腺及び肝重量の増加</p> <p>10mg/kg/日 1例(雌)、30mg/kg/日 1例(雌)及び100mg/kg/日(雌雄)：甲状腺濾胞細胞肥大(内100mg/kg/日 1例で甲状腺濾胞細胞癌)</p> <p>≥10mg/kg/日：小葉中心性肝細胞肥大(肝及び甲状腺の変化は、いずれもミクロソーム酵素誘導-甲状腺ホルモン・インバランスに対する適応性変化)</p>

動物種	投与経路 投与期間	コピシスタット 投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
イヌ	経口投与 39週	5、10、20	5、10mg/kg/ 日： 雄 n=7 雌 n=7 20mg/kg/ 日： 雄 n=9 雌 n=9	10	20mg/kg/日：流涎、嘔吐及び便性状の変化、体重減少 10mg/kg/日(雌、投与26週目のみ)及び20mg/kg/日(雌雄、 投与13、26及び39週目)：軽度血小板数増加 20mg/kg/日：軽度の血中総蛋白減少(雄)、アルブミン減少 (雄)、ALP上昇(雌雄) 20mg/kg/日：軽度尿量増加(雌)、尿浸透圧/尿比重低下 (雌)、ビリルビン尿発現頻度増加(雄) 10及び20mg/kg/日：肝重量増加及び軽微肝細胞肥大

(3)生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)

ダルナビル⁸⁹⁾：

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

高用量群で雌雄親動物の平均体重の減少、雌動物における黄体数減少、着床数減少、生存胎児数の減少が認められた。雌雄動物の体重に基づく無毒性量は200mg/kg/日と考えられた。

2) 胚・胎児発生に関する試験

●ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

高用量群で母動物の体重減少がみられたが、胎児には本剤の影響はみられず、催奇形性は認められなかった。母動物に対する無毒性量は200mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は1,000mg/kg/日であった。

また、リトナビルとの併用投与による同試験において、母動物及び胎児の体重減少が用量依存的にみられたが、催奇形性は認められなかった。母動物に対する無毒性量はダルナビル/リトナビル600/100mg/kg/日未満、胎児に対する無毒性量はダルナビル/リトナビル600/100mg/kg/日であった。

●ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

1,000mg/kg/日まで母動物及び胎児に影響は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生に関する試験(幼若動物への直接投与を含む)

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験において、F₀及びF₁(次世代)雌雄胎児に対する無毒性量は40mg/kg/日と考えられた。

生後23から26日(ヒトの3歳未満に相当)まで、幼若ラットにダルナビルを20mg/kgから1,000mg/kgの用量で投与した結果、死亡例が認められた。

コピシスタット⁹⁰⁾：

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄SDラットに0(溶媒)、10、30及び100mg/kg/日を交配4週間前(雌は2週間前)から妊娠7日(雌)まで反復経口投与した結果、100mg/kg/日群で体重及び摂餌量の減少が認められたが、受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

●ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠SDラットに0(溶媒)、25、50及び125mg/kg/日を妊娠6日から17日まで反復経口投与した結果、125mg/kg/日群において母動物の体重の減少、体重増加量の抑制、摂餌量の減少、活動量の低下及び脱毛等が認められた。同用量では、子宮相対重量の減少、生存胎児数の減少、着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少が認められたが、いずれも母動物の体重減少による二次的な変化と考えられた。いずれの用量においても催奇形性を示唆する変化は認められなかった。

●ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠NZWウサギに0(溶媒)、25、50及び100mg/kg/日を妊娠7日から20日まで反復経口投与した結果、100mg/kg/日群において母動物にごく軽度の体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が認められたが、平均体重に溶媒対照群と比較して差は認められなかった。いずれの用量においても胚・胎児発生への影響は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生に関する試験(幼若動物への直接投与を含む)

妊娠SDラットに、0(溶媒)、10、30及び75mg/kg/日を妊娠6日から分娩後20～22日まで反復経口投与した結果、母動物では75mg/kg/日群において、体重の減少、体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が妊娠6～11日に認められ、また授乳期間中の体重の低値が認められた。出産及びF₁世代への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性(*in vitro*、マウス、ラット、イヌ、ウサギ)

ダルナビル:

1) 遺伝毒性試験⁹¹⁻⁹³⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた骨髄小核試験の結果はいずれも陰性であった。

2) がん原性試験^{81, 82)}

マウス及びラットを用いたがん原性試験の結果、雌雄ラットに用量依存的な肝細胞腺腫及び雌雄ラットに肝細胞癌の発現率の増加、雄ラットに甲状腺濾胞細胞腺腫が認められた。

コビスタット:

1) 遺伝毒性試験⁹⁴⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)、マウスリンフォーマTK試験及び*in vivo*ラット骨髄小核試験を実施した結果はいずれも陰性であった。

2) がん原性試験⁹⁵⁾

マウス104週間強制経口投与がん原性試験(雄5、15、50mg/kg/日、雌10、30、100mg/kg/日)において、コビスタット投与に起因した腫瘍発生率の上昇は認められなかった。最高用量におけるコビスタットの全身曝露量は、150mg/kg/日の治療用量で得られるヒト全身曝露量の9倍(雄)及び21倍(雌)であった。

ラット104週間強制経口投与がん原性試験(雄10、25、50mg/kg/日、雌0、5、15、30mg/kg/日)では、雄の25及び50mg/kg/日及び雌の30mg/kg/日で甲状腺濾胞細胞腺腫又は濾胞細胞癌の増加が認められた。本甲状腺濾胞細胞における所見は、ラット特異的に生じる肝ミクロソーム酵素誘導と甲状腺ホルモンの不均衡による二次的な変化であり、ヒトへの外挿性はほとんどないと考えられる。コビスタットは、ラットにおいてPXRを種特異的に活性化することにより肝ミクロソーム酵素を誘導するが、この機構による酵素誘導はヒトでは生じない。したがって、コビスタットがヒトにおいて、肝酵素誘導と甲状腺ホルモンの不均衡による二次的な甲状腺腫瘍を誘発する可能性はほとんどないと考えられる。最高用量におけるコビスタットの全身曝露量は、雌雄ともに1日有効用量である150mg投与時のヒト全身曝露量の約2.6倍であった。

3) 免疫毒性試験⁹⁶⁾

ラット4週間免疫毒性試験の結果、50mg/kg/日以上を投与した雌では注入抗原(キーホールリンペットヘモシアニン)に対するT細胞依存性IgG抗体産生の低下が示された。同様の変化は、雄では認められなかった。このほか、一般状態変化、体重増加量/摂餌量の減少、肝臓及び甲状腺の重量増加、脾臓の胚中心のリンパ枯渇が50mg/kg/日及び150mg/kg/日群で認められたことから、この試験での無毒性量は雌雄において20mg/kg/日であった。ラット26週間及びイヌ39週間反復経口投与毒性試験では、末梢血細胞の免疫表現型検査により、いかなる有害作用も示されなかったことから、免疫毒性の可能性は低いと考えられた。

4) 局所刺激性及び光毒性試験⁹⁷⁾

ウサギを用いた皮膚刺激性試験では軽度の刺激性を示したが、細胞を用いた眼刺激性試験では重度の刺激性は示さなかった。また、その光化学的特性からみて光毒性の懸念はないと考えられる。

5) 不純物毒性試験⁹⁸⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)及びマウスリンフォーマTK試験の結果は陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品*

※注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ダルナビル エタノール付加物

コビシスタット

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：24ヵ月

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(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) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

20. 取り扱い上の注意

小児の手の届かない所に保管すること。

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。

21.3 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

21.4 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む)及び薬物相互作用のデータ等)を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

本剤は希少疾病用医薬品として指定されている。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画(RMP: Risk Management Plan)」は下記URLにて公表されている。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「RMP提出品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>.

6. 包装

30錠[ボトル、バラ]

7. 容器の材質

瓶：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一有効成分薬：なし

同効薬：ダルナビル エタノール付加物、エルビデグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフ
マル 酸塩

9. 国際誕生年月日

2014年6月19日(カナダ)

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：2016年11月22日

承認番号：22800AMX00714000

11. 薬価基準収載年月日

2016年12月7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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

2016年11月～2023年3月(コビシスタットを含有する「スタリビルド[®]配合錠」の残余期間)(希少疾病用医薬品)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
プレジコビックス [®] 配合錠	125323801	6250110F1028	622532301

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:ダルナビル・コビススタット配合剤の食事の影響及び薬物動態の検討(TMC114IFD1003) (J900995)
- 2) ダルナビル及びコビススタットのバイオアベイラビリティの検討(社内資料 GS-US-216-0115) (J901004)
- 3) 社内資料:ダルナビル及びコビススタットの薬物動態に関する検討(TMC114IFD1001) (J900997)
- 4) 大谷 尚也, 他:新薬と臨床, 60, 1153-61, 2011 (J089476)
- 5) 社内資料:ダルナビル/コビススタットのHIV-1感染患者に対する臨床成績(GS-US-216-0130)(承認時評価資料) (J900996)
- 6) 社内資料:ダルナビル/リトナビルとロピナビル/リトナビルの未治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(TMC114-C211)(プリジスタ[®]承認時評価資料) (J900621)
- 7) Ortiz, R., et al.: AIDS, 22, 1389-97, 2008(プリジスタ[®]承認時評価資料) (J068529)
- 8) Mills, A. M., et al.: AIDS, 23, 1679-88, 2009 (J073978)
- 9) Orkin, C., et al.: HIV Medicine, 14, 49-59, 2013 (J097316)
- 10) ダルナビル/リトナビル 800/100mg 1日1回投与と600/100mg 1日2回投与の既治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料TMC114-C229 プリジスタ[®]承認時評価資料) (J901031)
- 11) Cahn P, et al.:AIDS. 2011; 25(7): 929-939(プリジスタ[®]承認時評価資料)(PMID:21346512) (J087046)
- 12) Koh Y, et al.:J Biol Chem. 2007; 282(39): 28709-28720(PMID:17635930) (J062395)
- 13) 社内資料:ダルナビルの作用機序(TMC114-0009-VRR) (J900227)
- 14) King N M, et al.:J Virol. 2004; 78(21): 12012-12021(PMID:15479840) (J059595)
- 15) 社内資料:ダルナビルの作用機序(TMC114-0003-VRR) (J900228)
- 16) 社内資料:ダルナビルの作用機序(TMC114-0004-VRR) (J900229)
- 17) Mathias, A.A., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 87, 322-9, 2010 (J106404)
- 18) 社内資料:ダルナビルの抗ウイルス作用(TMC114-0014-VRR) (J900230)
- 19) 社内資料:ダルナビルの抗ウイルス作用(TMC114-0002-VRR) (J900231)
- 20) 社内資料:ダルナビルの抗ウイルス作用(TMC114-0011-VRR) (J900232)
- 21) 社内資料:ダルナビルの抗ウイルス作用(TMC114-0016-VRR) (J900233)
- 22) 社内資料:ダルナビルの抗ウイルス作用(TMC114-0006-VRR) (J900234)
- 23) コビススタットの抗ウイルス作用に関する検討(社内資料216-2001) (J901005)
- 24) 社内資料:ダルナビルの薬剤耐性(TMC114-0012-VRR) (J900235)
- 25) 社内資料:ダルナビルの薬剤耐性(TMC114-0013-VRR) (J900236)
- 26) 社内資料:ダルナビルの薬剤耐性(TMC114-0005-VRR) (J900237)
- 27) 社内資料:ダルナビル・コビススタット配合剤の薬物動態に関する検討(TMC114FD1HTX4002) (J901218)
- 28) Kakuda, T. N., et al.: J. Clin. Pharmacol., 54, 949, 2014 (J101692)
- 29) Sekar V, et al.:Clin Pharmacokinet. 2010; 49(5): 343-350(PMID:20384396) (J088122)
- 30) エルビテグラビル及びコビススタットの肝機能障害患者における薬物動態に関する検討(社内資料 GS-US-183-0133) (J901006)
- 31) ダルナビルの腎機能障害患者における薬物動態の検討(社内資料) (J901007)
- 32) エルビテグラビル及びコビススタットの腎機能障害患者における薬物動態に関する検討(社内資料216-0124) (J901008)
- 33) 社内資料:ダルナビル/コビススタットの妊婦における薬物動態の検討 (J901196)
- 34) 社内資料:ダルナビルの*in vitro*酵素阻害に関する検討(TMC114-NC123) (J901048)
- 35) 社内資料:ダルナビルのトランスポーターに関する検討(TMC114-NC137) (J901049)
- 36) 社内資料:コビススタットの*in vitro*酵素阻害に関する検討(AD-216-2028) (J901050)
- 37) 社内資料:コビススタットの*in vitro*酵素阻害に関する検討(AD-216-2029) (J901051)
- 38) 社内資料:コビススタットのトランスポーターに関する検討(AD-216-2099) (J901052)
- 39) 社内資料:コビススタットのトランスポーターに関する検討(AD-216-2100) (J901053)
- 40) 社内資料:コビススタットのトランスポーターに関する検討(AD-216-2094) (J901054)
- 41) ダルナビル及びコビススタットの母集団薬物動態の検討(社内資料) (J901009)

42)社内資料:ダルナビルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響(TMC114-C114)	(J900207)
43)社内資料:ダルナビルの蛋白結合率の検討(TMC114-NC215(FK4948))	(J900222)
44)社内資料:コビスタットの蛋白結合率の検討(GS-US-183-0133(60N-1103A))	(J900999)
45)社内資料:コビスタットの蛋白結合率の検討(GS-US-216-0124(60N-1103B))	(J901000)
46)ダルナビルの組織移行性の検討(社内資料)	(J901010)
47)コビスタットの組織移行性の検討(社内資料)	(J901011)
48)ダルナビルの胎盤関門通過性の検討(社内資料)	(J901012)
49)社内資料:ダルナビルの乳汁移行試験(TMC114-NC249)	(J900391)
50)コビスタットの乳汁移行性の検討(社内資料)	(J901013)
51)ダルナビルの組織分布の検討(社内資料)	(J901014)
52)コビスタットの組織分布の検討(社内資料)	(J901015)
53)社内資料:ダルナビルの代謝の検討(TMC114-NC112(TNO41201))	(J900223)
54)社内資料:コビスタットの薬物動態に関する検討(216-2025)	(J901001)
55)社内資料:コビスタットの代謝の検討(AD-216-2038)	(J901002)
56)ダルナビルの代謝物活性の検討(社内資料)	(J901016)
57)コビスタット代謝物の阻害活性の検討(社内資料 AD-216-2107)	(J901017)
58)社内資料:ダルナビルの排泄の検討(TMC114-C109)	(J900224)
59)社内資料:コビスタットの排泄の検討(GS-US-216-0111)	(J901003)
60)コビスタットのトランスポーター阻害作用(社内資料)	(J901019)
61)ダルナビルとカルバマゼピンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C172)	(J900257)
62)ダルナビルとアトルバスタチンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C133)	(J900194)
63)ダルナビルとシルデナフィルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C128)	(J900196)
64)ダルナビルとセルトラリン、パロキセチンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C121)	(J900200)
65)ダルナビルとジゴキシンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C150)	(J900198)
66)ダルナビルとエチニルエストラジオール/ノルエチステロンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C131)	(J900199)
67)ダルナビルとR(-)メサドン/S(+メサドンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C127)	(J901034)
68)ダルナビルとリファブチンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C163)	(J900389)
69)ダルナビルとクラリスロマイシンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C142)	(J900197)
70)ダルナビルとケトコナゾールの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C129)	(J900201)
71)ダルナビルとS-ワルファリン/7-OH-S-ワルファリンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C173)	(J901035)
72)ダルナビルとテノホビルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C124)	(J900203)
73)エトラピリンとダルナビル/リトナビルの相互作用の検討(社内資料 TMC125-C176)	(J900274)
74)ダルナビルとエファビレンツの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C111)	(J900204)
75)ダルナビルとネビラピンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C119)	(J900205)
76)ダルナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用の検討(社内資料 TMC278-C112)	(J901036)
77)社内資料:コビスタットの生殖発生毒性試験(TX-216-2033)	(J900993)
78)社内資料:ダルナビルの反復投与毒性試験(TMC114-NC130)	(J900212)
79)社内資料:ダルナビルの反復投与毒性試験(TMC114-NC132)	(J900213)
80)社内資料:ダルナビルとリトナビルの反復併用投与毒性試験(TMC114-NC146)	(J900214)
81)社内資料:ダルナビルのがん原性試験(TMC114-NC159)	(J900258)
82)社内資料:ダルナビルのがん原性試験(TMC114-NC158)	(J900259)
83)ダルナビルの安全性薬理試験(社内資料)	(J901020)
84)コビスタットの安全性薬理試験(社内資料)	(J901021)
85)ダルナビルの単回投与毒性試験(社内資料)	(J901022)
86)コビスタットの単回投与毒性試験(社内資料)	(J901023)
87)ダルナビルの反復投与毒性試験(社内資料)	(J901032)
88)コビスタットの反復投与毒性試験(社内資料)	(J901024)
89)ダルナビルの生殖発生毒性試験(社内資料)	(J901025)
90)コビスタットの生殖発生毒性試験(社内資料)	(J901033)

91)ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料 TMC114-NOTOX293063)	(J900215)
92)ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料 TMC114-NOTOX294288)	(J900216)
93)ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料 TMC114-NC114(NOTOX303874))	(J900217)
94)コビシスタットの遺伝毒性試験(社内資料)	(J901026)
95)コビシスタットのがん原性試験(社内資料)	(J901027)
96)コビシスタットの免疫毒性試験(社内資料)	(J901028)
97)コビシスタットの局所刺激性及び光毒性試験(社内資料)	(J901029)
98)コビシスタットの不純物毒性試験(社内資料)	(J901030)
99)社内資料:プレジコビックス®配合錠の製剤の安定性	(J901454)
100)社内資料:外因性因子による薬物動態:ダルナビルと他剤の併用	(J901486)
101)社内資料:外因性因子による薬物動態:コビシスタットと他剤の併用	(J901487)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2020年7月時点で米国、EU各国を含む53カ国の国又は地域で承認されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

HIV感染症

【用法及び用量】

通常、成人には1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビシタットとして150mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2023年8月16日アクセス)

米国：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=205395>

欧州：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rezolsta>

国名	米国
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc.
販売名	PREZCOBIX [®]
剤形・規格	PREZCOBIX is supplied as pink, oval-shaped, film-coated tablets containing darunavir ethanolate equivalent to 800 mg of darunavir and 150 mg cobicistat.
承認年	2015年1月
効能又は効果	PREZCOBIX is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in treatment-naïve and treatment-experienced adults and pediatric patients weighing at least 40 kg with no darunavir resistance-associated substitutions (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V).
用法及び用量	<p>Recommended Dosage PREZCOBIX is a fixed-dose combination product containing 800 mg of darunavir and 150 mg of cobicistat. In treatment-naïve and treatment-experienced adults and pediatric patients weighing at least 40 kg with no darunavir resistance-associated substitutions, the recommended dosage of PREZCOBIX is one tablet taken once daily orally with food. Administer PREZCOBIX in conjunction with other antiretroviral agents.</p> <p>Testing Prior to Initiation of PREZCOBIX <u>HIV Genotypic Testing</u> HIV genotypic testing is recommended for antiretroviral treatment-experienced patients. However, when HIV genotypic testing is not feasible, PREZCOBIX can be used in protease inhibitor-naïve patients, but is not recommended in protease inhibitor-experienced patients.</p> <p><u>Creatinine Clearance</u> Prior to starting PREZCOBIX, assess estimated creatinine clearance because cobicistat decreases estimated creatinine clearance due to inhibition of tubular secretion of creatinine without affecting actual renal glomerular function. When co-administering PREZCOBIX with tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF) assess estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein at baseline.</p> <p>Not Recommended in Severe Renal Impairment PREZCOBIX co-administered with tenofovir DF is not recommended in patients who have an estimated creatinine clearance below 70 mL per minute.</p> <p>Not Recommended in Severe Hepatic Impairment PREZCOBIX is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment.</p>

(2023年8月時点)

国名	欧州連合 (EU)
会社名	Janssen-Cilag International NV
販売名	REZOLSTA
剤形・規格	Each film-coated tablet contains 800 mg of darunavir (as ethanolate) and 150 mg of cobicistat.
承認年	2014年11月
効能又は効果	REZOLSTA is indicated, in combination with other antiretroviral medicinal products, for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection in adults and adolescents (aged 12 years and older, weighing at least 40 kg). Genotypic testing should guide the use of REZOLSTA.
用法及び用量	<p>Therapy should be initiated by a healthcare provider experienced in the management of HIV infection.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The recommended dose regimen in adults and adolescents aged 12 years and older, weighing at least 40 kg, is one tablet taken once daily with food.</p> <p><i>ART-naïve patients</i></p> <p>The recommended dose regimen is one film-coated tablet of REZOLSTA once daily taken with food.</p> <p><i>ART-experienced patients</i></p> <p>One film-coated tablet of REZOLSTA once daily taken with food may be used in patients with prior exposure to antiretroviral medicinal products, but without darunavir resistance associated mutations (DRV-RAMs)* and who have plasma HIV-1 RNA < 100,000 copies/mL and CD4+ cell count ≥ 100 cells x 10⁶/L.</p> <p>* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.</p> <p>In all other ART-experienced patients or if HIV-1 genotype testing is not available, the use of REZOLSTA is not appropriate and another antiretroviral regimen should be used. Refer to the Summary of Product Characteristics of other antiretroviral medicinal products for dosing information.</p> <p><i>Advice on missed doses</i></p> <p>If REZOLSTA is missed within 12 hours of the time it is usually taken, patients should be instructed to take the prescribed dose of REZOLSTA with food as soon as possible. If this is noticed later than 12 hours of the time it is usually taken, the missed dose should not be taken and the patient should resume the usual dosing schedule.</p> <p>If a patient vomits within 4 hours of taking the medicine, another dose of REZOLSTA should be taken with food as soon as possible. If a patient vomits more than 4 hours after taking the medicine, the patient does not need to take another dose of REZOLSTA until the next regularly scheduled time.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Elderly</i></p> <p>Limited information is available in this population, and therefore, REZOLSTA should be used with caution in patients above 65 years of age.</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>There are no pharmacokinetic data regarding the use of REZOLSTA in patients with hepatic impairment.</p> <p>Darunavir and cobicistat are metabolised by the hepatic system. Separate trials of darunavir/ritonavir and cobicistat suggest no dose adjustment is recommended in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment, however, REZOLSTA should be used with caution in these patients.</p> <p>There are no data regarding the use of darunavir or cobicistat in patients with severe hepatic impairment. Severe hepatic impairment could result in an increase of darunavir and/or cobicistat exposure and a worsening of its safety profile. Therefore, REZOLSTA must not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).</p>

	<p><i>Renal impairment</i></p> <p>Cobicistat has been shown to decrease estimated creatinine clearance due to inhibition of tubular secretion of creatinine. REZOLSTA should not be initiated in patients with creatinine clearance less than 70 mL/min, if any co-administered medicinal product (e.g. emtricitabine, lamivudine, tenofovir disoproxil (as fumarate, phosphate or succinate), or adefovir dipivoxil) requires dose adjustment based on creatinine clearance.</p> <p>Based on the very limited renal elimination of cobicistat and darunavir, no special precautions or dose adjustments of REZOLSTA are required for patients with renal impairment. Darunavir, cobicistat, or the combination of both have not been studied in patients receiving dialysis, and therefore no recommendation can be made for these patients.</p> <p>For more information consult the cobicistat Summary of Product Characteristics.</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of REZOLSTA in paediatric patients aged 3 to 11 years, or weighing < 40 kg, have not been established. No data are available. REZOLSTA should not be used in paediatric patients below 3 years of age because of safety concerns.</p> <p><i>Pregnancy and postpartum</i></p> <p>Treatment with REZOLSTA during pregnancy results in low darunavir exposure. Therefore, therapy with REZOLSTA should not be initiated during pregnancy, and women who become pregnant during therapy with REZOLSTA should be switched to an alternative regimen. Darunavir/ritonavir may be considered as an alternative.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Oral use</p> <p>To ensure administration of the entire dose of both darunavir and cobicistat, the tablet should be swallowed whole. For patients unable to swallow the whole tablet, REZOLSTA may be split into two pieces using a tablet-cutter, and the entire dose should be consumed immediately after splitting. Patients should be instructed to take REZOLSTA within 30 minutes after completion of a meal.</p>
--	--

(2023年8月時点)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5妊婦」、「9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は、変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較しダルナビル及びコビシスタットの血中濃度低下が認められている。[16.6.3参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ダルナビル及びコビシスタットは、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が、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。

米国の添付文書(2023年8月時点)

Pregnancy

Risk Summary

PREZCOBIX is not recommended during pregnancy because of substantially lower exposures of darunavir and cobicistat during the second and third trimesters. A study evaluating the pharmacokinetics of antiretrovirals during pregnancy demonstrated substantially lower exposures of darunavir and cobicistat in the second and third trimesters compared to the post-partum period.

Prospective pregnancy data from the APR are not sufficient to adequately assess the risk of birth defects or miscarriage. However, available data from the APR show no statistically significant difference in the overall risk of major birth defects for darunavir and cobicistat compared with the background rate for major birth defects

of 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15–20%. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when the components of PREZCOBIX were administered separately at darunavir exposures less than 1 (mice and rabbits) and 3-times (rats), and at cobicistat exposures 1.6 (rats) and 3.8 (rabbits) times human exposures at the recommended daily dose of these components in PREZCOBIX. No adverse developmental effects were seen when cobicistat was administered to rats through lactation at cobicistat exposures up to 1.2 times the human exposure at the recommended therapeutic dose.

Lactation

Risk Summary

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV.

There are no data on the presence of darunavir or cobicistat in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Darunavir and cobicistat are present in the milk of lactating rats. Because of the potential for (1) HIV transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) serious adverse reactions in breastfed infants, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving PREZCOBIX.

	分類
オーストラリア分類 (the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)	B2

(2023年8月時点)

参考:

オーストラリア分類 (the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

小児に関する海外支援情報

日本の電子添文の「9.7小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。[2.4、15.2.2参照]

9.7.2 3歳以上の幼児、小児における臨床試験は実施していない。[5.3参照]

米国の添付文書(2023年8月時点)

Pediatric Use

The safety and effectiveness of PREZCOBIX for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients weighing at least 40 kg was established through a trial with components of PREZCOBIX. Use of PREZCOBIX in this group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional pharmacokinetic, safety, and virologic data from a study of components of PREZCOBIX (Trial GS-US-216-0128) in pediatric subjects with HIV-1 infection aged 12 to less than 18 years.

The safety and effectiveness of PREZCOBIX have not been established in pediatric patients weighing less than 40 kg. Darunavir, a component of PREZCOBIX is not recommended in pediatric patients below 3 years of age because of toxicity and mortality observed in juvenile rats dosed with darunavir.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

