

2015年5月(第13版)

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2008に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤
プリジスタナイーブ[®]錠800mg
プリジ스타[®]錠600mg
プリジ스타[®]錠300mg
PREZISTANAIVE[®] Tablets
PREZISTA[®] Tablets

剤形	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		
規格・含量	プリジスタナイーブ [®] 錠800mg ダルナビル エタノール付加物 867.28mg (ダルナビルとして800mg)	プリジ스타 [®] 錠600mg ダルナビル エタノール付加物 650.46mg (ダルナビルとして600mg)	プリジ스타 [®] 錠300mg ダルナビル エタノール付加物 325.23mg (ダルナビルとして300mg)
一般名	和名：ダルナビル エタノール付加物 (JAN) 洋名：Darunavir Ethanolate (JAN) darunavir (INN)		
製造販売承認年月日	2013年7月9日	2014年12月26日	2007年11月22日
薬価基準収載年月日	2013年11月29日	2015年5月29日	2007年11月30日
発売年月日	2013年11月29日	2015年5月29日	2007年12月10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 ヤンセンコールセンター フリーダイヤル0120-183-275 FAX 0120-275-831 受付時間9:00~17:40 (土・日・祝日・会社休日を除く) URL http://www.janssen.co.jp		

本IFは2015年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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年が経過した現在、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見て、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

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2008」(以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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があり、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・提供することから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2008年9月)

目 次

I.概要に関する項目	
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	
1.販売名	2
2.一般名	2
3.構造式又は示性式	2
4.分子式及び分子量	2
5.化学名(命名法)	2
6.慣用名、別名、略号、記号番号	2
7.CAS登録番号	2
III.有効成分に関する項目	
1.物理化学的性質	2
2.有効成分の各種条件下における安定性	3
3.有効成分の確認試験法	3
4.有効成分の定量法	3
IV.製剤に関する項目	
1.剤形	3
2.製剤の組成	4
3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
4.製剤の各種条件下における安定性	5
5.調製法及び溶解後の安定性	6
6.他剤との配合変化(物理化学的变化)	6
7.溶出性	6
8.生物学的試験法	6
9.製剤中の有効成分の確認試験法	6
10.製剤中の有効成分の定量法	6
11.力価	6
12.混入する可能性のある夾雑物	6
13.治療上注意が必要な容器に関する情報	6
14.その他	6
V.治療に関する項目	
1.効能又は効果	7
2.用法及び用量	7
3.臨床成績	9
VI.薬効薬理に関する項目	
1.薬理学的に関連の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	
1.血中濃度の推移・測定法	18
2.薬物速度論的パラメータ	26
3.吸収	26
4.分布	26
5.代謝	28
6.排泄	28
7.透析等による除去率	29

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	29
2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	29
3.効能又は効果に関する使用上の注意とその理由	29
4.用法及び用量に関する使用上の注意とその理由	29
5.慎重投与内容とその理由	29
6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31
7.相互作用	34
8.副作用	42
9.高齢者への投与	45
10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
11.小児等への投与	45
12.臨床検査結果に及ぼす影響	45
13.過量投与	45
14.適用上の注意	46
15.その他の注意	46
16.その他	46

IX. 非臨床試験に関する項目

1.薬理試験	46
2.毒性試験	46

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	48
2.有効期間又は使用期限	48
3.貯法・保存条件	48
4.薬剤取扱い上の注意点	48
5.承認条件等	48
6.包装	49
7.容器の材質	49
8.同一成分・同効薬	49
9.国際誕生年月日	49
10.製造販売承認年月日及び承認番号	49
11.薬価基準収載年月日	49
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	49
13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	49
14.再審査期間	49
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	49
16.各種コード	49
17.保険給付上の注意	49

XI. 文献

1.引用文献	50
2.その他の参考文献	51

XII. 参考資料

1.主な外国での発売状況	52
2.海外における臨床支援情報	56

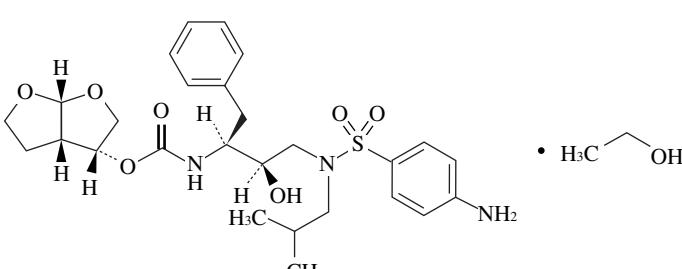
XIII. 備考

その他の関連資料	56
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	<p>ダルナビルはTibotec Pharmaceuticals Ltd.(現ヤンセンR&Dアイルランド)により開発された、野生型ヒト免疫不全ウイルス(HIV)及び多剤耐性を示す臨床分離株に対し強力な<i>in vitro</i>活性を示す新規プロテアーゼ阻害剤(PI)である。</p> <p>海外では、多剤耐性HIVに効果を示す新しい抗HIV薬として米国FDA、欧州EMEA等の早期承認制度が適用され米国では2006年6月に、英国を含む欧州においては2007年2月に既治療患者に対する薬剤として承認されている。また、本邦においても、「プリジスタ®錠300mg」の名称で、2007年1月に希少疾病用医薬品指定され、2007年11月に承認されている。</p> <p>その後、未治療及び既治療患者を対象とした2つの第Ⅲ相比較試験(C211試験及びC214試験)を実施した。これらの試験結果から、未治療患者に対する「プリジスタナイープ®錠400mg」が米国では2008年10月に承認され、英国を含む欧州においては2009年1月に承認された。本邦においては「プリジスタナイープ®錠400mg」は、2009年8月に承認された*。</p> <p>現在HIV感染症に対して標準的に行われている治療は、抗HIV薬であるヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、PI、インテグラーゼ阻害剤、侵入阻害剤を3~4剤組み合わせて併用する抗レトロウイルス療法(以下、ART)である。ARTでは複数の抗HIV薬を併用するため、服薬錠数の多さがアドヒアランス低下の一因となり、結果として治療成績の悪化に繋がる場合がある。そこで、ダルナビルの服薬錠数を1回1錠に減らすことによりアドヒアランスを向上させる目的で、「プリジスタナイープ®錠800mg」を開発し、本邦において2013年7月に承認された。さらにプリジスタ®錠も1回1錠に服薬錠数を減らすために、「プリジスタ®錠600mg」を開発し、本邦において2014年12月に承認された。</p> <p>*プリジスタナイープ®錠400mgは、平成27年4月1日付けで承認整理されました。</p>
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	<ol style="list-style-type: none">1. HIV-1プロテアーゼに高い親和性を有する、HIVプロテアーゼ阻害剤である。2. 野生型HIV及び他のHIVプロテアーゼ阻害剤耐性ウイルスに対して、抗ウイルス活性を示す(<i>in vitro</i>)。3. <プリジスタナイープ®錠800mg> 海外で実施された抗HIV薬の治療経験がないHIV感染症患者を対象とした臨床試験において、ダルナビル/rtvは投与192週後のHIV RNA量が<50コピー/mLの患者割合は68.8%の有効性を示した。 <プリジスタ®錠300mg/600mg> 海外で実施された抗HIV薬の治療歴がある治療抵抗例を対象とした臨床試験において、ダルナビル/rtvは投与24週後のHIV RNA量が<50コピー/mLの患者割合は45.0%の有効性を示し(承認時)、投与96週後には38.9%の有効性を示した。4. 外国臨床試験においてダルナビルが投与された3,063例(プリジスタ®錠300mg 2,720例、プリジスタナイープ®錠400mg* 343例)について安全性評価を行った。副作用(臨床検査値異常を含む)は65.9%(2,017/3,063例)に認められた。主な副作用は、下痢726例(23.7%)、恶心455例(14.9%)、頭痛424例(13.8%)、発疹315例(10.3%)であった。(承認時) なお、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、急性腎炎が報告されている。 <p>*プリジスタナイープ®錠400mgは、平成27年4月1日付けで承認整理されました。</p>

II. 名称に関する項目

1. 販 売 名	(1)和名 プリジスタナイーブ®錠800mg プリジスタ®錠300mg/600mg (2)洋名 PREZISTANAIVE® Tablets PREZISTA® Tablets (3)名称の由来 特になし
2. 一 般 名	(1)和名(命名法) ダルナビル エタノール付加物 (JAN) (2)洋名(命名法) Darunavir Ethanolate (JAN) darunavir (INN) (3)ステム : -vir
3. 構 造 式 又 は 示 性 式	
4. 分子式及び分子量	分子式: C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₇ S · C ₂ H ₆ O 分子量: 593.73
5. 化 学 名 (命 名 法)	(3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i>)-Hexahydrofuro[2,3- <i>b</i>]furan-3-yl[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-{[(4-aminophenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino}-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate monoethanolate (IUPAC)
6. 慣 用 名、別 名、 略 号、記 号 番 号	開発番号: TMC114 略号: DRV 化合物番号: R319064
7. C A S 登 錄 番 号	206361-99-1

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	(1)外観・性状 白色の粉末 (2)溶解性 <i>N,N</i> -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°C) <table border="1"><thead><tr><th>溶媒</th><th>溶解度(g/100mL)</th></tr></thead><tbody><tr><td><i>N,N</i>-ジメチルホルムアミド</td><td>>50</td></tr><tr><td>アセトニトリル</td><td>35</td></tr><tr><td>メタノール</td><td>3.0</td></tr><tr><td>エタノール(99.5)</td><td>0.35</td></tr><tr><td>2-プロパノール</td><td>0.092</td></tr><tr><td>水</td><td>0.015</td></tr></tbody></table> (3)吸湿性 該当資料なし (4)融点(分解点)、沸点、凝固点 融点: 100~105°C	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
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														

1. 物理化学的性質 (つづき)	(5) 酸塩基解離定数 pKa=2.02 (6) 分配係数 LogP=2.47 (1-オクタノール/pH 7.0緩衝液) (7) その他の主な示性値 該当資料なし																													
2. 有効成分の各種条件下における安定性	<p style="text-align: center;">各種条件下における安定性</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>試験項目</th> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">長期保存試験</td> <td>25°C/60%RH</td> <td>二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋</td> <td>36ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>30°C/65%RH</td> <td>二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋</td> <td>36ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>40°C/75%RH</td> <td>二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋</td> <td>6ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>苛酷試験</td> <td>50°C</td> <td>二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋</td> <td>3ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>光安定性試験</td> <td>曝露 (700W/m²)</td> <td>ガラスシャーレ(透明)</td> <td>8時間</td> <td>エタノール含量の低下、 水分の増加が認められた。</td> </tr> </tbody> </table> <p>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*、含量 *微生物限度は長期保存試験のみ</p>	試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果	長期保存試験	25°C/60%RH	二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋	36ヶ月	変化なし	30°C/65%RH	二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋	36ヶ月	変化なし	加速試験	40°C/75%RH	二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋	6ヶ月	変化なし	苛酷試験	50°C	二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋	3ヶ月	変化なし	光安定性試験	曝露 (700W/m ²)	ガラスシャーレ(透明)	8時間	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	保存条件	保存形態	保存期間	結果																										
長期保存試験	25°C/60%RH	二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋	36ヶ月	変化なし																										
	30°C/65%RH	二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋	36ヶ月	変化なし																										
加速試験	40°C/75%RH	二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋	6ヶ月	変化なし																										
苛酷試験	50°C	二重LDPE袋+アルミニウム ポリエチレンラミネート袋	3ヶ月	変化なし																										
光安定性試験	曝露 (700W/m ²)	ガラスシャーレ(透明)	8時間	エタノール含量の低下、 水分の増加が認められた。																										
3. 有効成分の確認試験法	赤外吸収スペクトル測定法																													
4. 有効成分の定量法	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、規格及び性状				
	剤形: フィルムコーティング錠				
	性状:				
	<プリジスタ®錠300mg>				
	販売名	プリジスタ®錠300mg			
	色・剤形	だいだい色のフィルムコーティング錠			
	外形	表面	裏面	側面	
		TMC II4	300MG		
	大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
		17.3	8.6	5.5	0.65
<プリジスタ®錠600mg>					
販売名	プリジスタ®錠600mg				
色・剤形	だいだい色のフィルムコーティング錠				
外形	表面	裏面	側面		
	TMC	600MG			
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	
	21.1	10.5	7.2	1.30	

1. 剤形 (つづき)	<プリジスタナイープ [®] 錠800mg>				
	販売名	プリジスタナイープ [®] 錠800mg			
	色・剤形	暗赤色のフィルムコーティング錠			
	外形	表面	裏面	側面	
		TMC	800M		
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	
	20	10	7.5	1.14	
(2) 製剤の物性：該当資料なし					
(3) 識別コード					
プリジスタ [®] 錠300mg：表面；TMC114、裏面；300MG					
プリジスタ [®] 錠600mg：表面；TMC、裏面；600MG					
プリジスタナイープ [®] 錠800mg：表面；TMC、裏面；800M					
(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				
	プリジスタ [®] 錠300mg：ダルナビル エタノール付加物 325.23mg(ダルナビルとして300mg)を含有する。				
	プリジスタ [®] 錠600mg：ダルナビル エタノール付加物 650.46mg(ダルナビルとして600mg)を含有する。				
	プリジスタナイープ [®] 錠800mg：ダルナビル エタノール付加物867.28mg(ダルナビルとして800mg)を含有する。				
	(2) 添加物				
	プリジスタ [®] 錠300mg：結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、食用黄色5号アルミニウムレーキ				
	プリジスタ [®] 錠600mg：結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、食用黄色5号アルミニウムレーキ				
	プリジスタナイープ [®] 錠800mg：結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、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、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール4000、三二酸化鉄、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

<プリジスタ®錠300mg>

各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	HDPE瓶	36ヵ月	変化なし
	30°C/65%RH	HDPE瓶	36ヵ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	HDPE瓶	6ヵ月	変化なし
光安定性試験	曝露(700W/m ²)	ガラスシャーレ(透明)	8時間	変化なし

試験項目:性状、類縁物質、光学異性体、エタノール含量、水分、溶出性、微生物限度、含量

光安定性試験はエタノール含量と水分なし

微生物限度は長期保存試験のみ

HDPE:High Density Polyethylene(高密度ポリエチレン)

<プリジスタ®錠600mg>

各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	HDPE瓶	36ヵ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	HDPE瓶	6ヵ月	変化なし
苛酷試験(光)	曝露(700W/m ²)	無包装	8時間	変化なし

試験項目:性状、類縁物質、立体異性体、エタノール含量、水分、溶出性、微生物限度、含量

苛酷試験(光)はエタノール含量と水分なし

微生物限度は長期保存試験のみ

HDPE:High Density Polyethylene(高密度ポリエチレン)

<プリジスタナイープ®錠800mg>

各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	HDPE瓶	24ヵ月	変化なし
	30°C/75%RH	HDPE瓶	24ヵ月	変化なし

試験項目:性状、類縁物質、エタノール含量、水分、溶出性、含量

HDPE:High Density Polyethylene(高密度ポリエチレン)

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 (物理化学的変化)	該当資料なし
7. 溶出性	(方法)日局溶出試験法第2法(パドル法) 条件:回転数75rpm 試験液ポリソルベート20添加0.05Mリン酸塩緩衝液pH 3.0 (判定基準)80% (30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	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	液体クロマトグラフィー
11. 力 値	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. 治療上注意が 必要な容器に 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	<p>(1) 効能・効果 HIV感染症</p> <p>(2) 効能・効果に関する使用上の注意</p> <p>1. 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。 ①プリジスタ[®]錠300mg/600mg 本剤は抗HIV薬の治療経験があり、少なくとも1つのダルナビル耐性関連変異を持つHIV感染患者に使用すること。 ②プリジスタナイーブ[®]錠800mg 本剤は抗HIV薬の治療経験がないHIV感染患者あるいはダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療患者に使用すること〔「用法・用量に関する使用上の注意」の項参照〕。</p> <p>2. 無症候性HIV感染症の治療開始時期はCD4陽性リンパ球数及び血漿中HIV RNA量が指標とされている。本剤の使用にあたっては、患者のCD4陽性リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認するとともに、最新のガイドラインを確認すること。</p> <p>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。</p> <p>(解説)</p> <p>1. 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、患者の治療歴や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、遺伝子型解析及び表現型解析があり、遺伝子型解析は保険適用となる。</p> <p>2. 決定HIV感染症患者に対する抗HIV薬の治療開始時期については、治療ガイドライン^{注)}を参考に慎重にする必要がある。 注)『抗HIV治療ガイドライン（厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業）』</p> <p>3. 小児HIV感染症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、投与しないこと。</p>
2. 用法及び用量	<p>(1) 用法・用量</p> <p>プリジスタ[®]錠300mg/600mg 通常、成人にはダルナビルとして1回600mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日2回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。</p> <p>プリジスタナイーブ[®]錠800mg 通常、成人にはダルナビルとして1回800mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日1回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。</p>

2. 用法及び用量
(つづき)

(2) 用法・用量に関する使用上の注意

1. 本剤は下表を参照し使用すること。

抗HIV薬による治療経験がないHIV感染患者	抗HIV薬による治療経験のある患者	
	ダルナビル耐性関連変異を持たない患者	少なくとも1つのダルナビル耐性関連変異を持つ患者
プリジスタナイーブ®錠 800mg1錠を1日1回投与	プリジスタナイーブ®錠 800mg1錠を1日1回投与	プリジスタ®錠 300mg2錠又は プリジスタ®錠 600mg1錠を1日2回投与

なお、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ない場合には、プリジスタ®錠300mg2錠又はプリジスタ®錠600mg1錠を1日2回投与が推奨される。

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。
3. 本剤の使用に際しては、「用法・用量」の記載に従い、必ず薬物動態学的増強因子(ブースター)としてリトナビルを併用すること。
4. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗HIV薬と併用すること。
5. 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。
6. ジダノシンと併用する場合には、ジダノシンは食間に投与することとされているので、本剤及びリトナビル投与の1時間前又は2時間後にジダノシンを投与すること。

(解説)

1. 「効能・効果に関する使用上の注意」を参照すること。
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。
3. 「用法・用量」を参照すること。
4. 「用法・用量」を参照すること。
5. 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、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。
6. 本剤は、食事中又は食直後の投与となっている(「用法・用量」を参照すること。)が、ジダノシンは、食事の影響により吸収率の低下がみられるため食間投与となっている。投与に際しては、ジダノシンの最新添付文書を確認すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅱb相	外国人既治療HIV感染症患者	○	○		無作為化実薬対照部分盲検比較試験
第Ⅱb相	外国人既治療HIV感染症患者	○	○		非盲検ロールオーバー試験
第Ⅱb相	外国人既治療HIV感染症患者	○	○		非盲検安全性試験
第Ⅲ相	外国人未治療HIV感染症患者	○	○	○	無作為化実薬対照非盲検比較試験
第Ⅱb相	外国人既治療HIV感染症患者	○	○		無作為化実薬対照部分盲検比較試験
第Ⅲ相	外国人既治療HIV感染症患者	○	○		無作為化実薬対照非盲検比較試験
第Ⅲ相	外国人既治療HIV感染症患者	○	○		非盲検試験
第Ⅲ相	外国人既治療HIV感染症患者	○	○		無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験
第Ⅲ相	外国人既治療HIV感染症患者	○	○		無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

(2) 臨床効果(外国人における成績)

<プリジスタナイープ®錠>

C211試験(ARTEMIS試験)^{1, 2)}

抗HIV薬の使用経験のないHIV感染症患者689例を対象としたダルナビル800mg及びリトナビル100mgの1日1回投与(DRV/r 800/100mg QD)とロピナビル・リトナビルの1日投与量800/200mg(LPV/r 800/200mg/日)の無作為割付けによる非盲検第Ⅲ相比較試験を実施した。両群ともテノホビル(TDF)300mg及びエムトリシタビン(FTC)200mgを背景治療とした。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、DRV/r群343例の年齢中央値は34歳(範囲18-70)、男性が70%、人種は白人40%、黒人23%、ヒスパニック23%、アジア人13%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.86 log₁₀コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は228/mm³(範囲4-750)であった。192週時の臨床成績を下表に示す。

臨床成績の概要(C211試験)

	DRV/r群 800/100mg QD +TDF/FTC n=343	LPV/r群 800/200mg/日 +TDF/FTC n=346
ウイルス学的効果(HIV RNA量)		
<50コピー/mL ^{注1)}	68.8%	57.2%
<400コピー/mL ^{注1)}	75.2%	65.0%
投与前からの変化(平均値;log ₁₀ コピー/mL) ^{注2)}	-2.35	-2.03
CD4陽性リンパ球数の投与前からの変化(中央値;/mm ³) ^{注2)}	+258	+263
ウイルス学的治療失敗		
リバウンド ^{注3)}	16.0%	20.5%
ウイルス量の抑制なし ^{注4)}	11.4%	14.2%
死亡又は有害事象による投与中止 ^{注5)}	4.7%	6.4%
他の理由による投与中止 ^{注5)}	4.7%	12.7%
	14.3%	12.4%

注1) TLOVRアルゴリズムにより補完

注2) 非完遂例(投与中止例)の変化は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) FDAガイドラインに基づく192週時の集計(ウイルス学的検査が無い例)

投与前HIV RNA量別のウイルス学的効果(<50コピー/mLの患者の割合)

	DRV/r群 800/100mg QD+TDF/FTC	LPV/r群 800/200mg/日+TDF/FTC
<100,000コピー/mL	69.5% (157/226例)	60.2% (136/226例)
≥100,000コピー/mL	67.5% (79/117例)	51.7% (62/120例)

3. 臨床成績 (つづき)

<プリジスタ®錠>

C214試験(TITAN試験)³⁾

抗HIV薬の治療歴がありロピナビル・リトナビル(LPV/r)による治療経験がないHIV感染症患者595例を対象としたダルナビル600mg及びリトナビル100mgの1日2回投与(DRV/r600/100mg BID)とロピナビル・リトナビル400/100mgの1日2回投与(LPV/r400/200mg BID)の無作為割付けによる非盲検第Ⅲ相比較試験を実施した。両群とも背景治療は医師が至適化した抗HIV薬を用いた。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、DRV/r群298例の年齢中央値は40歳(範囲18-68)、男性が77%、人種は白人54%、黒人18%、ヒスパニック15%、アジア人9%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.33 log₁₀コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は235/mm³(範囲3-831)であった。96週時の臨床成績を下表に示す。

臨床成績の概要(C214試験)

	DRV/r群 600/100mg BID +OBR ^{注7)} n=298	LPV/r群 400/100mg BID +OBR ^{注7)} n=297
ウイルス学的効果(HIV RNA量)		
<400コピー/mL ^{注1)、注2)}	66.8%	58.9%
<50コピー/mL ^{注1)}	60.4%	55.2%
投与前からの変化 (平均値;log ₁₀ コピー/mL) ^{注3)}	-1.71	-1.52
CD4陽性リンパ球数の投与前からの変化(中央値;/mm ³) ^{注3)}	+81	+93
ウイルス学的治療失敗		
治療初期に無効 ^{注4)}	11.7%	22.9%
リバウンド ^{注5)}	7.4%	13.8%
ウイルス抑制なしによる投与中止 ^{注6)}	4.4%	8.8%
死亡又は有害事象による投与中止	0%	0.3%
他の理由による投与中止	7.7%	6.7%
	14.1%	12.8%

注1) TLOVRアルゴリズムで補完

注2) 96週時が<400コピー/mLであっても「治療初期に無効」の患者は集計から除外した

注3) NC=Fで補完

注4) 16週時点のHIV RNA量が≥400コピー/mLであった例

注5) 96週時までにHIV RNA量が<400コピー/mLに至ったが、96週時は<400コピー/mLではなかった例

注6) 96週時までにHIV RNA量が<400コピー/mLに至らなかつた例

注7) Optimized background regimen:至適化された背景治療の組合せ(2NRTI±NNRTI)

3. 臨床成績 (つづき)

C202/C213試験(POWER 1、2試験)⁴⁾

高度なPI耐性レベルを示すHIV感染症患者を対象とした2つの無作為割付けによる用量設定比較試験を実施した。併合解析の結果、DRV/r600/100mg BID群131例の年齢中央値は43歳(範囲27-73)、男性が89%、人種は白人81%、黒人10%、ヒスパニック7%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は $4.61 \log_{10}$ コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は $153/\text{mm}^3$ (範囲3-776)であった。抗HIV薬の治療歴(平均薬剤数)は、DRV/r群(PIが ≥ 4 剤、NRTIが ≥ 5 剤、NNRTIが ≥ 1 剤)と对照PI群(PIが ≥ 4 剤、NRTIが ≥ 6 剤、NNRTIが ≥ 1 剤)と同様であり、Enfuvirtide(ENF)の使用歴はDRV/r群が20%、对照PI群が17%であった。96週時の臨床成績を下表に示す。

臨床成績の概要(C202/C213試験 併合解析)

	DRV/r群 600/100mg BID +OBR ^{注6)} n=131	対照PI群 ^{注7)} +OBR ^{注6)} n=124
ウイルス学的効果		
HIV RNA量が $1.0 \log_{10}$ コピー/mL以上減少 ^{注1)、注2)}	56.5%	9.7%
HIV RNA量が < 50 コピー/mL ^{注1)}	38.9%	8.9%
ウイルス学的治療失敗		
治療初期に無効 ^{注3)}	29.0%	79.8%
リバウンド ^{注4)}	8.4%	53.2%
ウイルス抑制なし ^{注5)}	16.8%	18.5%
死亡又は有害事象による投与中止	3.8%	8.1%
他の理由による投与中止	9.2%	3.2%
	5.3%	7.3%

注1) TLOVRアルゴリズムで補完

注2) 96週時が $1.0 \log_{10}$ コピー/mL以上減少であっても「治療初期に無効」の患者は集計から除外した

注3) ベースライン時から12週時のHIV RNAに $0.5 \log_{10}$ コピー/mL以上の減少が認められなかった例

注4) 治療初期のHIV RNAに $1.0 \log_{10}$ コピー/mL以上の減少がみられたが、96週時は $1.0 \log_{10}$ コピー/mL以上の減少が認められなかった例

注5) 96週時までにHIV RNAが $\geq 1.0 \log_{10}$ コピー/mL以上の減少に至らなかつた例

注6) Optimized background regimen:至適化された背景治療の組合せ(2NRTI±ENF)

注7) 対照群のPIはロピナビル/リトナビル:36%、(ホス)アンプレナビル:34%、サキナビル:35%、アタザナビル:17%であり、23%の患者でboosted PIが2剤併用された。

3. 臨床成績 (つづき)

薬剤耐性検査(遺伝子型解析及び表現型解析)別のウイルス学的効果
POWER試験及びDUET試験におけるDRV/r600/100mg BID投与例の併合解析を下表に示す。
投与前の遺伝子型解析ではV11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L又はM、T74P、L76V、I84V
又はL89Vの耐性変異が3つ以上認められる場合、DRV/rのウイルス学的効果が減少した。投
与前のダルナビルの表現型解析はウイルス学的効果の予測因子であった。

薬剤耐性検査(遺伝子型解析)別/ENF投与別の24週時のウイルス学的効果
(<50コピー/mLの患者割合):POWER、DUET試験の併合解析

PI mutations ^{注)} (ベースライン時)	全例	ENF未投与/ 再投与群	ENF新規投与群
全例	45% (455/1,014例)	39% (290/741例)	60% (165/273例)
0-2	54% (359/660例)	50% (238/477例)	66% (121/183例)
3	39% (67/172例)	29% (35/120例)	62% (32/52例)
≥4	12% (20/171例)	7% (10/135例)	28% (10/36例)

注)本剤/リトナビルに対する反応を減弱させる以下の変異の数(V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L又はM、
T74P、L76V、I84V又はL89V)

薬剤耐性検査(表現型解析)別/ENF投与別の24週時のウイルス学的効果
(<50コピー/mLの患者割合):POWER、DUET試験の併合解析

ダルナビルの phenotype ^{注)} (ベースライン時)	全例	ENF未投与/ 再投与群	ENF新規投与群
All ranges	45% (455/1,014例)	39% (290/741例)	60% (165/273例)
≤10	55% (364/659例)	51% (244/477例)	66% (120/182例)
10-40	29% (59/203例)	17% (25/147例)	61% (34/56例)
>40	8% (9/118例)	5% (5/94例)	17% (4/24例)

注)Fold Change (FC):EC₅₀の倍率変化

3. 臨床成績 (つづき)

C229試験(ODIN試験)⁵⁾

抗HIV薬の使用経験のあるHIV感染患者590例を対象としたダルナビル800mg及びリトナビル100mgの1日1回投与(DRV/r 800/100mg QD)とダルナビル600mg及びリトナビル100mgの1日2回投与(DRV/r 600/100mg bid)の無作為割り付けによる非盲検第Ⅲ相比較試験を実施した。両群ともに、2剤以上のNRTIsによる治療背景があり、ダルナビル耐性関連変異(V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V)をもたない患者であった。

両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、年齢中央値は40歳(範囲18-77)、男性が64%、人種は白人36%、黒人26%、ヒスパニック18%、アジア人15%であった。

投与前の血中HIV RNA量平均値は $4.16 \log_{10}$ コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は228/mm³(範囲24-1306)であった。

48週時の臨床成績を下表に示す。

臨床成績の概要(C229試験)

	DRV/r群 800/100 mg QD + OBR ^{注6)} n=294	DRV/r群 600/100 mg bid + OBR n=296	群間比較 (95%信頼区間)
ウイルス学的効果 HIV RNA量<50 コピー/mL ^{注1)}	212(72.1%)	210(70.9%)	1.2% (-6.1;8.5) ^{注2)}
HIV RNA量の投与前からの変化 (平均値; \log_{10} コピー/mL) ^{注5)}	-1.84	-1.80	-0.04 ^{注4)} (-0.24;0.16)
CD4陽性リンパ球数の投与前からの 変化(中央値;/mm ³) ^{注3)}	108	112	-5 ^{注4)} (-25;16)

注1) TLOVRアルゴリズムにより補完

注2) 反応率(%)の差の正規近似に基づく

注3) LOCF(Last Observation Carried Forward)補完

注4) 平均差

注5) NC=Fで補完

注6) Optimized background regimen:至適化された背景治療の組合せ

<p>3. 臨床成績 (つづき)</p>	<p>(3) 臨床薬理試験：忍容性試験(外国人における成績) <反復投与試験></p> <p>健康成人40例に対して、リトナビル低用量(100、200mg)と併用で、ダルナビルをPEG含有液剤として200、400、600、1200mgを1日1回、または300mgを1日2回14日間反復経口投与した。その結果、リトナビル併用投与での発現率は下痢20.0% (8/40)、恶心5.0% (2/40)、頭痛12.5% (5/40)、斑状丘疹状皮疹5.0% (2/40)であった。</p> <p>注) ダルナビル/リトナビル800/100mgの抗HIV薬の治療経験がないHIV感染症に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはダルナビルとして1回800mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日1回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。」である。</p> <p>注) ダルナビル/リトナビル600/100mgの抗HIV薬の治療歴があるHIV感染症に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはダルナビルとして1回600mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日2回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。」である。</p> <p>(4) 探索的試験：用量反応探索試験 該当資料なし</p> <p>(5) 検証的試験(外国人における成績) 1) 無作為化並行用量反応試験 <反復投与試験⁶⁾></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">試験デザイン</td><td>ランダム化、二重盲検試験</td></tr> <tr> <td>対象</td><td>抗HIV薬の治療歴があるHIV感染症患者</td></tr> <tr> <td>主な登録基準</td><td> <ul style="list-style-type: none"> ・PI、NRTI、NNRTIの治療歴がある ・1以上のPI変異* ・PIを基本とした処方 ・ウイルス量が$\geq 1,000$コピー/mL ・OBRにNNRTIは用いない <p>*試験開始時2003.3のIAS-USAに基づく; 試験中2004.10のリストに更新された。 治療24週後プリジスタを投与された全ての患者は600/100mg 1日2回に変更された。</p> </td></tr> <tr> <td>試験方法</td><td>ダルナビル/リトナビル400/100、800/100mgを1日1回、400/100、600/100mgを1日2回経口投与した。</td></tr> <tr> <td>主要評価項目</td><td>48週時のベースラインからの血中HIV RNA量の低下が$1.0 \log_{10}$コピー/mL以上減少と確認された患者の割合</td></tr> <tr> <td>副次評価項目</td><td>48週時の血中HIV RNA量の低下が< 50コピー/mLと確認された患者の割合、CD4陽性細胞数の変化</td></tr> <tr> <td rowspan="2">結果</td><td>有効性</td><td>48週時のダルナビル/リトナビル600/100mgの有効性は、HIV RNAの$1.0 \log_{10}$以上減少が61%、HIV RNA量が< 50コピー/mLの患者割合は45%であった。</td></tr> <tr> <td>副作用</td><td>ダルナビルとの因果関係が「可能性小」以上の副作用は40% (182/458例)に認められた。</td></tr> </table> <p>注) ダルナビル/リトナビル800/100mgの抗HIV薬の治療経験がないHIV感染症に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはダルナビルとして1回800mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日1回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。」である。</p> <p>注) ダルナビル/リトナビル600/100mgの抗HIV薬の治療歴があるHIV感染症に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはダルナビルとして1回600mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日2回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。」である。</p>	試験デザイン	ランダム化、二重盲検試験	対象	抗HIV薬の治療歴があるHIV感染症患者	主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・PI、NRTI、NNRTIの治療歴がある ・1以上のPI変異* ・PIを基本とした処方 ・ウイルス量が$\geq 1,000$コピー/mL ・OBRにNNRTIは用いない <p>*試験開始時2003.3のIAS-USAに基づく; 試験中2004.10のリストに更新された。 治療24週後プリジスタを投与された全ての患者は600/100mg 1日2回に変更された。</p>	試験方法	ダルナビル/リトナビル400/100、800/100mgを1日1回、400/100、600/100mgを1日2回経口投与した。	主要評価項目	48週時のベースラインからの血中HIV RNA量の低下が $1.0 \log_{10}$ コピー/mL以上減少と確認された患者の割合	副次評価項目	48週時の血中HIV RNA量の低下が < 50 コピー/mLと確認された患者の割合、CD4陽性細胞数の変化	結果	有効性	48週時のダルナビル/リトナビル600/100mgの有効性は、HIV RNAの $1.0 \log_{10}$ 以上減少が61%、HIV RNA量が < 50 コピー/mLの患者割合は45%であった。	副作用	ダルナビルとの因果関係が「可能性小」以上の副作用は40% (182/458例)に認められた。
試験デザイン	ランダム化、二重盲検試験																	
対象	抗HIV薬の治療歴があるHIV感染症患者																	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・PI、NRTI、NNRTIの治療歴がある ・1以上のPI変異* ・PIを基本とした処方 ・ウイルス量が$\geq 1,000$コピー/mL ・OBRにNNRTIは用いない <p>*試験開始時2003.3のIAS-USAに基づく; 試験中2004.10のリストに更新された。 治療24週後プリジスタを投与された全ての患者は600/100mg 1日2回に変更された。</p>																	
試験方法	ダルナビル/リトナビル400/100、800/100mgを1日1回、400/100、600/100mgを1日2回経口投与した。																	
主要評価項目	48週時のベースラインからの血中HIV RNA量の低下が $1.0 \log_{10}$ コピー/mL以上減少と確認された患者の割合																	
副次評価項目	48週時の血中HIV RNA量の低下が < 50 コピー/mLと確認された患者の割合、CD4陽性細胞数の変化																	
結果	有効性	48週時のダルナビル/リトナビル600/100mgの有効性は、HIV RNAの $1.0 \log_{10}$ 以上減少が61%、HIV RNA量が < 50 コピー/mLの患者割合は45%であった。																
	副作用	ダルナビルとの因果関係が「可能性小」以上の副作用は40% (182/458例)に認められた。																

3. 臨床成績
(つづき)

2) 比較試験

<反復投与試験^{1, 7)}>

試験デザイン	ランダム化、二重盲検試験	
対象	抗HIV薬の治療経験がないHIV感染症患者	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・抗HIV薬の治療経験がない ・ウイルス量が$\geq 5,000$コピー/mL 	
試験方法	ダルナビル/リトナビル800/100mg(343例)またはロピナビル/リトナビル400/100mg(346例)を1日2回経口投与した。	
主要評価項目	48週後のロピナビル/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(血中HIV RNA量の低下が < 50 コピー/mLと確認された患者の割合)において、非劣性を検証すること	
副次評価項目	192週までの、その他ウイルス学的・免疫学的効果の評価(血中HIV RNA量の低下が < 400 コピー/mLと確認された患者の割合、HIV RNA量の変化、CD4 ⁺ 細胞数の変化)	
結果	有効性	96週時のHIV RNA量<50コピー/mLになった患者の割合は、ダルナビル/リトナビル群で79%、ロピナビル/リトナビル群で71%であり、非劣性が検証され、優越性も示された[最小二乗法による評価ITT = 8.3% (95%CI: 1.8–14.7) p=0.012]。
	副作用	96週時のグレード2以上の副作用の発現率は、ダルナビル/リトナビル群で23% (80/343例)、ロピナビル/リトナビル群で34% (119/346例) であった。

試験デザイン	ランダム化、二重盲検試験	
対象	抗HIV薬の治療歴があるがロピナビルで未治療の患者	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・他剤による既治療かつLPV未治療 ・ウイルス量が$\geq 1,000$コピー/mL ・安定したHAART(≥12週)またはSTI(≥4週) 	
試験方法	ダルナビル/リトナビル600/100mg(298例)またはロピナビル/リトナビル400/100mg(297例)を1日2回投与した。	
主要評価項目	48週時の血中HIV RNA量の低下が < 400 コピー/mLと確認された患者の割合	
副次評価項目	48週時の血中HIV RNA量の低下が < 50 コピー/mLと確認された患者の割合、48週時の血中HIV RNA量の低下が $1.0 \log_{10}$ コピー/mL以上減少と確認された患者の割合、CD4陽性細胞数の変化	
結果	有効性	48週時のHIV RNA量<400コピー/mLになった患者の割合は、ダルナビル/リトナビル群で77%、ロピナビル/リトナビル群で67%であり、非劣性が検証された。
	副作用	48週時のグレード3~4の副作用の発現率は、ダルナビル/リトナビル群で27% (80/298例)、ロピナビル/リトナビル群で30% (89/297例) であった。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

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

「X. 管理的事項に関する項目 5. 承認条件等」の項(P.48)を参照すること。

VI. 薬効薬理に関する項目

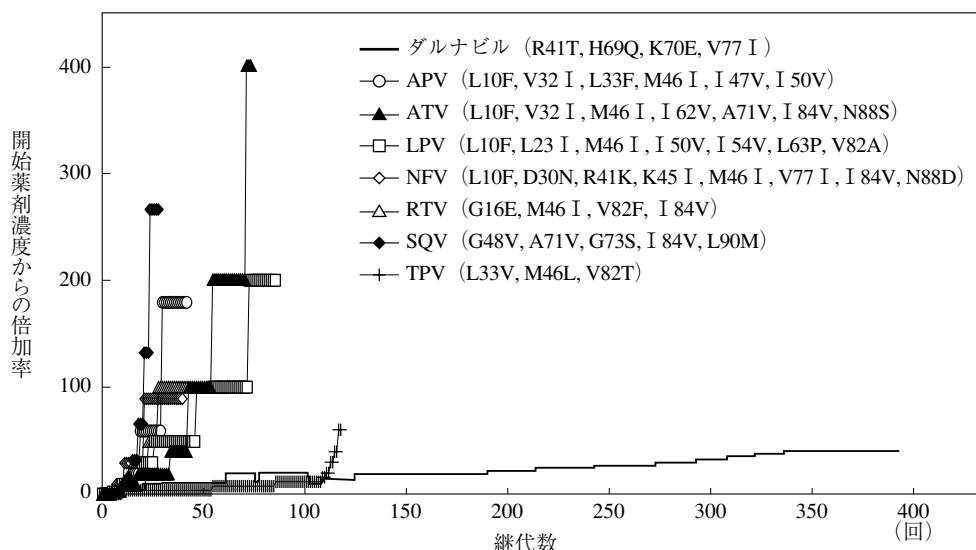
1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	ホスアンプレナビルカルシウム水和物、アタザナビル硫酸塩、ロピナビル、リトナビル、メシリ酸ネルフィナビル、サキナビルメシル酸塩、硫酸インジナビルエタノール付加物																																						
2. 薬理作用	<p>(1) 作用部位・作用機序^{8~12)} ダルナビルはHIV-1プロテアーゼの2量体化及び酵素活性を阻害する。ダルナビルはHIV-1感染細胞においてウイルスのコードするGag-Polポリ蛋白質の切断を選択的に阻害し、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの形成を抑制する。ダルナビルはK_D 4.5×10^{-12}mol/L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。</p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績 1) 抗ウイルス作用^{13~17)} 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 (EC₅₀値: 1.2~8.5nmol/L) を示す。ダルナビルは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 <i>in vitro</i> で抗ウイルス活性 (EC₅₀値: <0.1~4.3nmol/L) を示す。In vitroにおけるダルナビルの抗ウイルス作用は、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認められる。ダルナビルのEC₅₀値はヒト血清存在下では中央値で5.4倍高い。ダルナビルはHIVプロテアーゼ阻害剤 (アンプレナビル、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、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 (エトラビリン、エファビレンツ、デラビルジン、ネビラビン及びリルピビリン)、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。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。</p> <p style="text-align: center;">ダルナビルのEC₅₀値 (<i>in vitro</i>)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">HIV株</th> <th>感染細胞</th> <th>EC₅₀ (Median, nmol/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">野生型</td> <td>HIV-1/IIIB</td> <td>MT4</td> <td>2.29~6.26</td> </tr> <tr> <td>HIV-1/NL4-3</td> <td>MT4</td> <td>3.10~3.29</td> </tr> <tr> <td>HIV-2/ROD</td> <td>MT4</td> <td>4.70~8.49</td> </tr> <tr> <td>PI*耐性の臨床分離株 (1113株)</td> <td>—</td> <td>5.0 (2.75ng/mL)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※2003年現在で既承認(発売中)であるHIVプロテアーゼ阻害剤</p> <p style="text-align: center;">HIV-1初代分離株に対するダルナビルの抗ウイルス活性 (<i>in vitro</i>)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">サブタイプ</th> <th>EC₅₀ (nmol/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="7">Group M</td> <td>A</td> <td>0.20~2.66</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>0.39~4.28</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>0.38~0.47</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>0.27~1.14</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>0.21~0.83</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>0.13~1.21</td> </tr> <tr> <td>G</td> <td><0.10~0.65</td> </tr> <tr> <td>Group O</td> <td>O</td> <td>1.59~2.54</td> </tr> </tbody> </table>	HIV株		感染細胞	EC ₅₀ (Median, nmol/L)	野生型	HIV-1/IIIB	MT4	2.29~6.26	HIV-1/NL4-3	MT4	3.10~3.29	HIV-2/ROD	MT4	4.70~8.49	PI*耐性の臨床分離株 (1113株)	—	5.0 (2.75ng/mL)	サブタイプ		EC ₅₀ (nmol/L)	Group 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	Group O	O	1.59~2.54
HIV株		感染細胞	EC ₅₀ (Median, nmol/L)																																				
野生型	HIV-1/IIIB	MT4	2.29~6.26																																				
	HIV-1/NL4-3	MT4	3.10~3.29																																				
	HIV-2/ROD	MT4	4.70~8.49																																				
PI*耐性の臨床分離株 (1113株)	—	5.0 (2.75ng/mL)																																					
サブタイプ		EC ₅₀ (nmol/L)																																					
Group 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																																					
Group O	O	1.59~2.54																																					

2. 薬理作用 (つづき)

2) 薬剤耐性^{18~20)}

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。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。

薬剤存在下における耐性HIV-1の発現 (*in vitro*)



3) 交叉耐性^{19, 20)}

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)ことから、ダルナビルとtipranavirとの交叉耐性は限定的であることが示されている。作用機序の違いから、ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、融合阻害剤とダルナビルとの間に交叉耐性は生じないと考えられる。

(3) 作用発現時間・持続時間：該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

本剤の日本人における
薬物動態のデータは
健康成人のみ報告が
あり、以下、外国人に
おける成績を示す。

1. 血中濃度の推移・ 測定法

(1) 治療上有効な血中濃度
野生型HIV-1 : 0.055 μ g/mL
プロテアーゼ阻害剤耐性HIV-1 : 0.55 μ g/mL

(2) 最高血中濃度到達時間²¹⁾
2.5~4.0時間

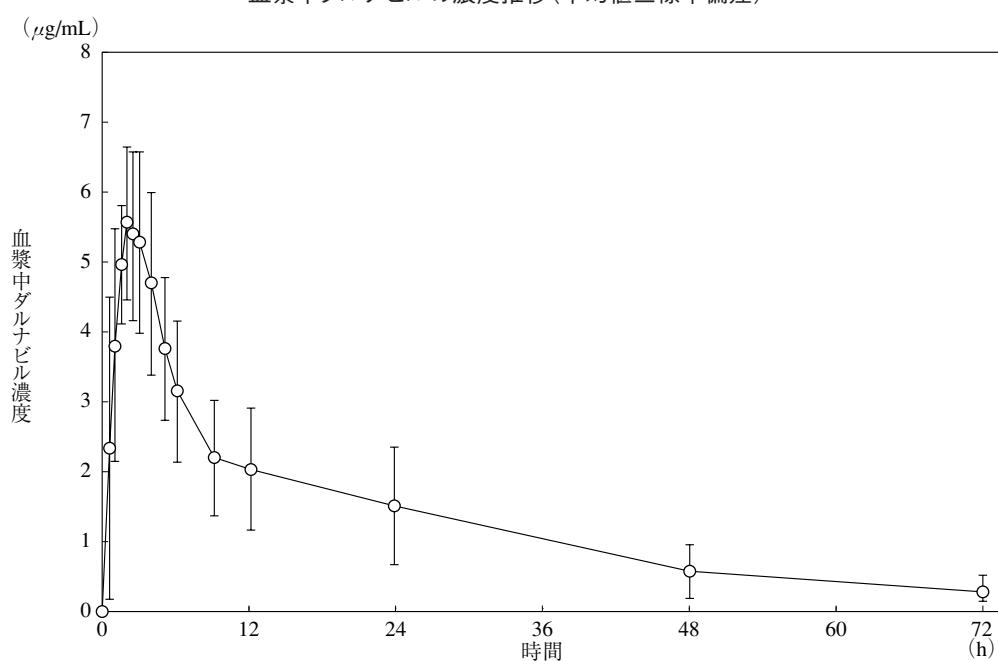
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

<日本人における成績²¹⁾>

健康成人に、リトナビル100mgを1日2回5日間反復経口投与中の3日目に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中ダルナビル濃度は2.0時間(中央値)後にC_{max} (5.96 μ g/mL)に達し、約18時間の半減期で消失した。

リトナビル100mgを1日2回5日間反復経口投与中に本剤600mgを食後に単回経口投与したときの
血漿中ダルナビルの濃度推移(平均値土標準偏差)



リトナビル100mgを反復経口投与中に本剤600mgを食後に単回経口投与したときの
血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル600/100mg
C _{max} (μ g/mL)	5.96±0.888
t _{max} (h)	2.0 (0.5-3.0)
AUC _∞ (μ g·h/mL)	102±46.3
t _{1/2} (h)	17.8±10.3

t_{max}:中央値 (範囲)

平均値土標準偏差 (n=8)

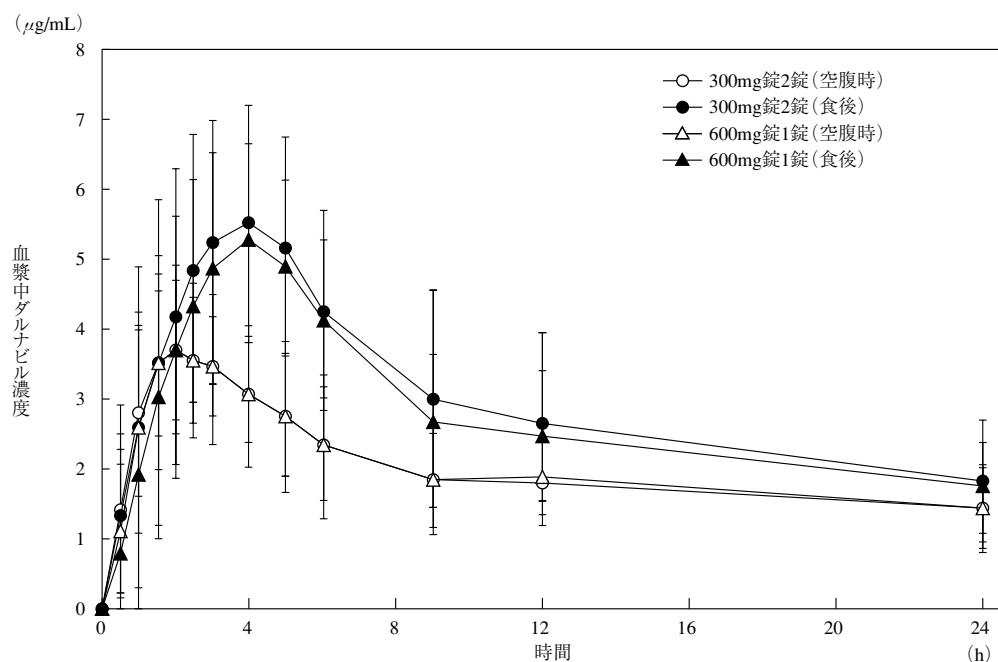
1. 血中濃度の推移・
測定法
(つづき)

<外国人における成績>

①本剤600mg錠1錠又は300mg錠2錠の単回経口投与²²⁾

健康成人に、リトナビル100mgを1日2回5日間反復経口投与中の3日目に、本剤600mg錠1錠又は300mg錠2錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル濃度-時間推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

リトナビル100mgを1日2回5日間反復経口投与中に
本剤600mg錠1錠又は300mg錠2錠を空腹時又は食後に単回経口投与
したときのダルナビルの血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)



リトナビル100mgを反復経口投与中に本剤600mgを単回経口投与したときの
血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	本剤/リトナビル600/100mg	
	300mg錠×2錠	600mg錠×1錠
空腹時投与		
n	47	47
t _{max} (h)	2.0 (1.0-5.0)	2.0 (1.0-5.0)
C _{max} (μg/mL)	4.13±0.81	4.21±1.18
AUC _∞ (μg·h/mL)	93.7±34.2	92.4±40.3 (n=46)
t _{1/2} (h)	19.1±7.26	19.0±11.1 (n=46)
食後投与		
n	47	46
t _{max} (h)	4.0 (1.0-6.0)	4.0 (1.0-6.0)
C _{max} (μg/mL)	6.02±1.60	5.80±1.08
AUC _∞ (μg·h/mL)	117±53.6	111±40.4
t _{1/2} (h)	15.8±5.28	15.9±6.84

t_{max}:中央値(範囲)

平均値±標準偏差

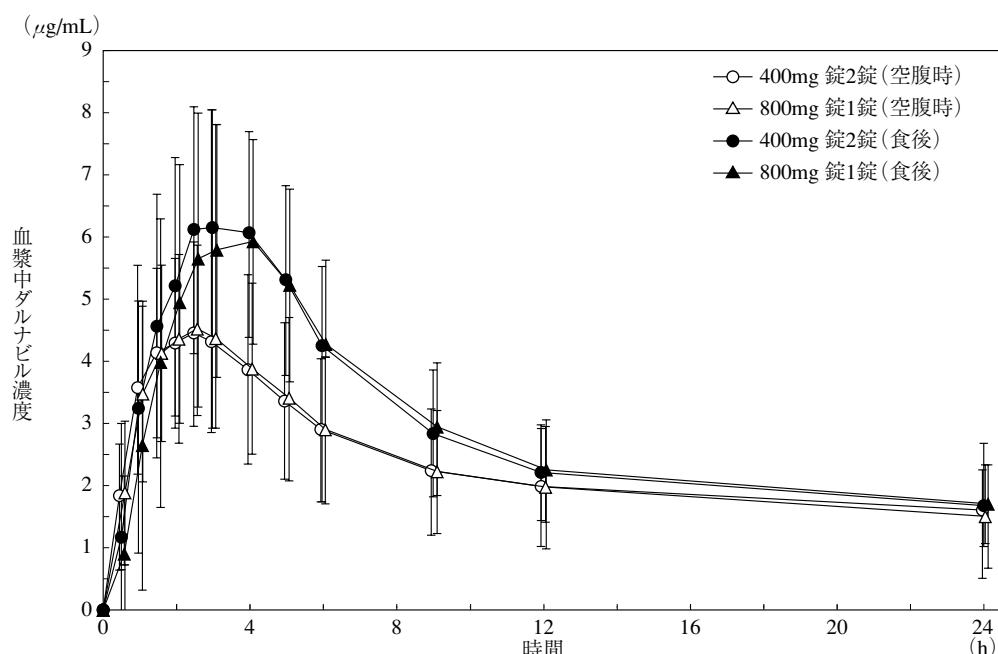
1. 血中濃度の推移・測定法(つづき)

②本剤800mg錠1錠又は400mg錠*2錠の単回経口投与²³⁾

健康成人に、リトナビル100mgを1日1回5日間反復経口投与中の3日目に、ダルナビル800mg錠1錠又は400mg錠2錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル濃度一時間推移及び血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータを下の図及び表に示す。リトナビル100mgを1日1回反復経口投与中に400mg錠2錠又は800mg錠1錠を単回経口投与したとき、400mg錠と800mg錠の血漿中ダルナビル濃度一時間推移に大きな差はみられなかった。食後又は空腹時投与のいずれの場合も400mg錠と800mg錠を投与したときの血漿中ダルナビルの薬物動態に差はみられなかった。

*プリジスタナイーブ[®]錠400mgは、平成27年4月1日付けで承認整理されました。

リトナビル100mgを1日1回5日間反復経口投与中に本剤800mg錠1錠又は400mg錠2錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときの
ダルナビルの血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)



リトナビル100mgを反復経口投与中に本剤800mgを単回経口投与したときの
血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル800/100mg	
	400mg錠×2錠	800mg錠×1錠
空腹時投与		
n	81	78
t _{max} (h)	2.0(1.0-23.9)	2.0(1.0-5.0)
C _{max} (μg/mL)	4.87±1.44	4.91±1.33
AUC _∞ (μg·h/mL)	105±65.5	99.5±49.4
t _{1/2} (h)	16.1±8.38	17.0±17.2
食後投与		
n	43	44
t _{max} (h)	3.0(1.0-6.0)	3.0(1.0-5.0)
C _{max} (μg/mL)	7.03±1.67	6.77±1.67
AUC _∞ (μg·h/mL)	110±35.5	110±41.6
t _{1/2} (h)	13.5±4.77	14.0±4.62

t_{max}:中央値(範囲)

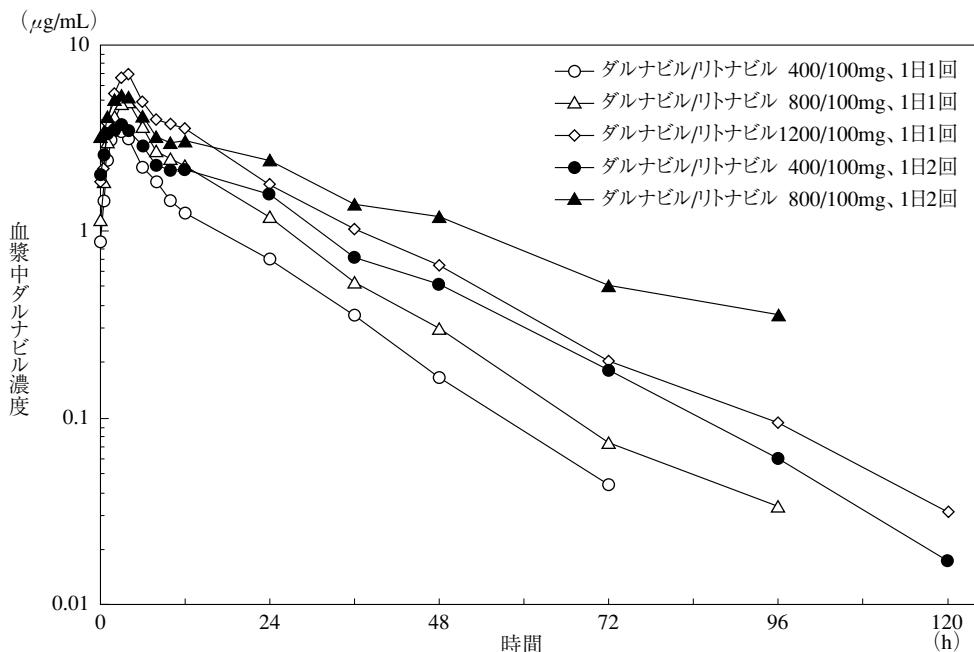
平均値±標準偏差

1. 血中濃度の推移・
測定法
(つづき)

③本剤1日1回又は2回反復経口投与²⁴⁾

健康成人に、ダルナビル/リトナビルを食直後に1日1回または2回反復経口投与したとき、ダルナビルの血漿中濃度は2.5~4.0時間後に最高に達し、半減期は約15時間であった。

血漿中濃度推移



ダルナビルの薬物動態パラメータ

	ダルナビル/ リトナビル 400/100mg 1日1回 (n=8)	ダルナビル/ リトナビル 800/100mg 1日1回 (n=7)	ダルナビル/ リトナビル 1200/100mg 1日1回 (n=7)	ダルナビル/ リトナビル 400/100mg 1日2回 (n=8)	ダルナビル/ リトナビル 800/100mg 1日2回 (n=8)
1日目					
t _{max} (h)	3.5 (3.0 - 4.0)	4.0 (4.0 - 6.0)	4.0 (1.5 - 4.0)	4.0 (1.5 - 6.0)	4.0 (2.0 - 6.0)
C _{max} (μg/mL)	2.56±1.31	4.11±1.84	6.50±1.31	2.25±1.36	4.53±1.94
AUC _{12h} (μg·h/mL)	—	—	—	14.3±8.7	31.4±15.2
AUC _{24h} (μg·h/mL)	23.6±12.5	44.1±22.0	71.6±11.8	—	—
7日目					
t _{max} (h)	2.5 (1.5 - 4.0)	4.0 (3.0 - 4.0)	4.0 (3.0 - 10.0)	2.5 (1.0 - 3.0)	3.5 (1.5 - 6.0)
C _{min} (μg/mL)	0.64±0.46	1.07±0.36	1.55±0.39	1.85±0.53	2.89±1.97
C _{max} (μg/mL)	3.76±0.94	5.26±1.58	7.32±0.66	3.91±0.87	5.74±1.88
AUC _{12h} (μg·h/mL)	—	—	—	33.5±9.5	48.2±22.6
AUC _{24h} (μg·h/mL)	38.6±14.8	61.1±22.5	89.3±11.9	—	—
t _{1/2term} (h)	10.9±1.96	14.4±5.17	15.0±6.91	16.6±4.25	17.2±11.4

平均値±標準偏差、t_{max}:中央値(範囲)

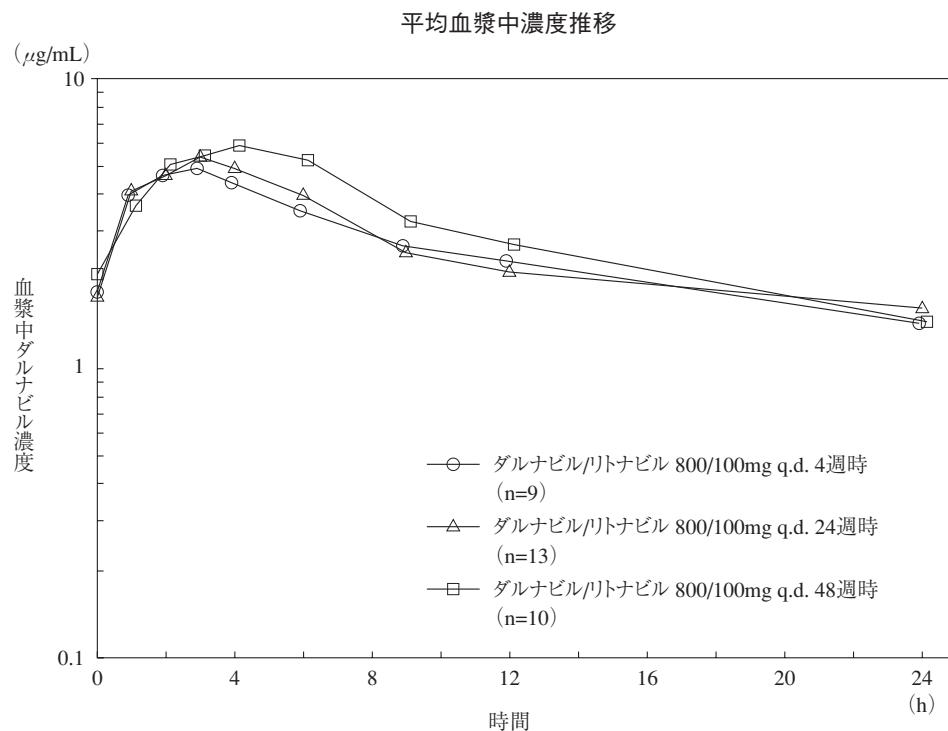
1. 血中濃度の推移・
測定法
(つづき)

2) HIV感染症患者^{25、26)}

ダルナビル/リトナビル800/100mgを食後に1日1回反復経口投与したHIV感染症患者335例の血漿中ダルナビル濃度値を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータの推定値を下表に、定常状態におけるダルナビルの平均血漿中濃度推移を下図に示す。

ダルナビルの薬物動態パラメータの推定値(48週時、C211試験)

薬物動態パラメータ	ダルナビル/リトナビル800/100mg 1日1回(n=335)
AUC ₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 平均値±標準偏差 中央値(範囲)	93.0±27.1 87.9(45.0-219)
C ₀ ($\mu\text{g/mL}$) 平均値±標準偏差 中央値(範囲)	2.28±1.17 2.04(0.368-7.24)

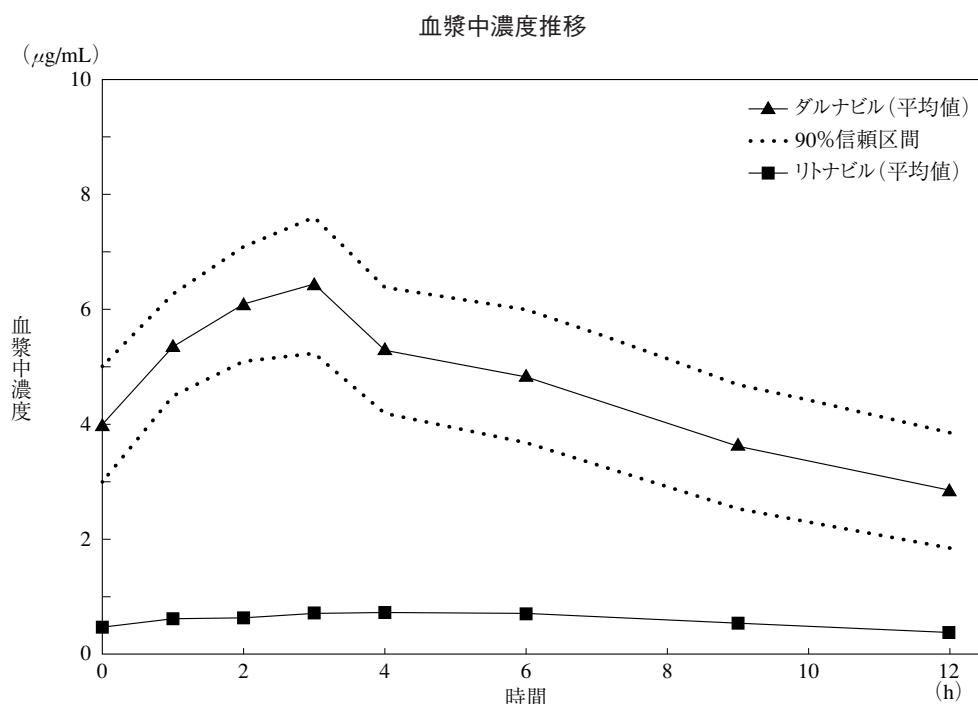


1. 血中濃度の推移・測定法(つづき)

HIV感染症患者にダルナビル/リトナビル600/100mgを食後に1日2回反復経口投与した2試験(C202及びC213試験)の併合中間解析によるダルナビルの母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータの推定値を下表に、29日目(定常状態)におけるダルナビル及びリトナビルの平均血漿中濃度を下図に示す。

母集団薬物動態パラメータの推定値

薬物動態パラメータ	ダルナビル/リトナビル600/100mg 1日2回(n=119)
AUC ₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) 幾何平均±標準偏差 中央値(範囲)	62.3±16.1 61.7(33.9-106)
C ₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 幾何平均±標準偏差 中央値(範囲)	3.58±1.15 3.54(1.26-7.37)



3) 性差^{25, 26)}

母集団薬物動態解析の結果、女性患者でのダルナビルの曝露量は男性に比し16.8%高かったが、この差異に臨床的意義はない。

4) 肝障害患者²⁷⁾

軽度及び中等度肝障害患者(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のダルナビルの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。なお、重度肝障害患者を対象とした試験は実施していない。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由」の項(P.29)を参照すること。

5) 腎障害患者

中等度腎障害(CL_{CR}が30~60mL/分)を有するHIV-1感染症患者(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(χ^2 検定)。重度腎障害又は末期腎疾患を有するHIV-1感染症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察される。

(4) 中毒域：該当資料なし

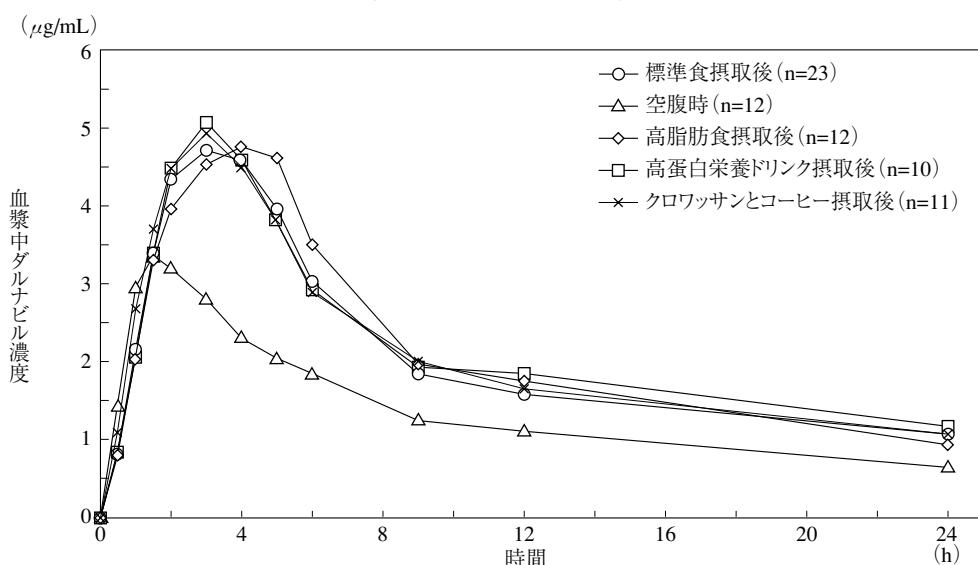
1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²⁸⁾

健康成人にダルナビル/リトナビル400/100mgを食直後に投与したときのダルナビルのC_{max}及びAUC_{last}は、空腹時投与と比較して約30%増加した。異なる内容の食事(総カロリーは240～928Kcal)を摂取したとき、食事の内容によるダルナビルのC_{max}及びAUC_{last}に差はみられなかった。

空腹時、食直後投与における血漿中濃度推移



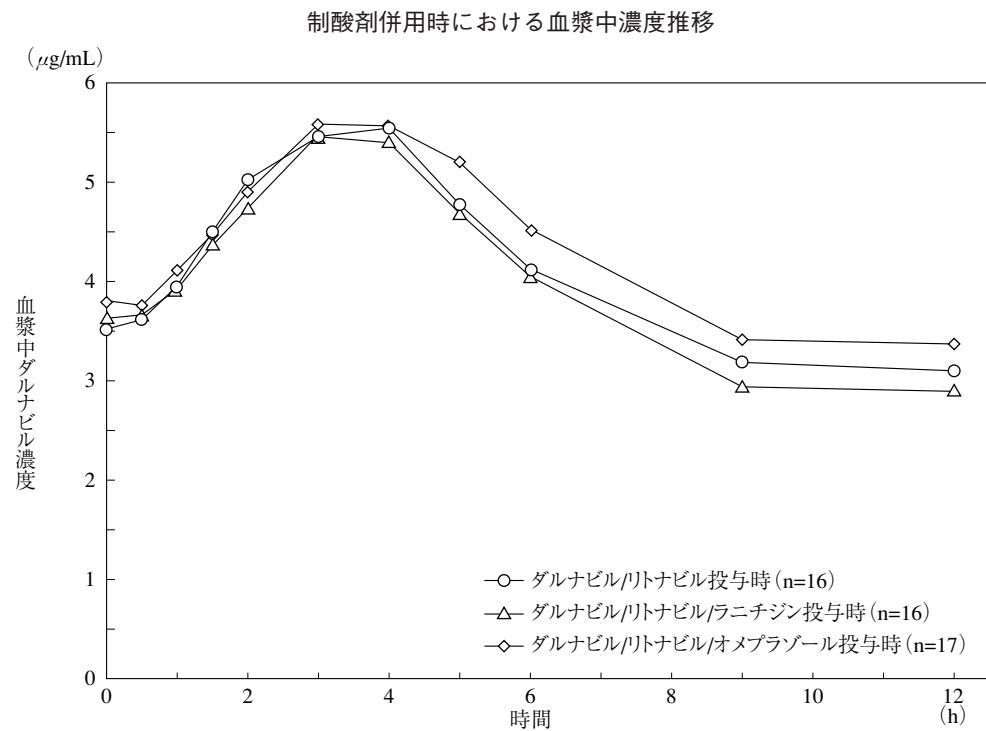
食事条件	標準食 摂取後 (n=23)	空腹時 (n=12)	高脂肪食 摂取後 (n=12)	高蛋白 栄養ドリンク 摂取後 (n=10)	クロワッサンと コーヒー 摂取後 (n=11)
t _{max} (h)	3.0 (1.5-5.0)	1.5 (1.0-3.0)	3.0 (1.5-5.0)	3.0 (1.5-4.0)	3.0 (1.5-4.0)
C _{max} (μg/mL)	5.33±1.15	3.61±0.78	5.91±1.69	5.55±1.25	5.36±0.96
AUC _{last} (μg·h/mL)	71.9±21.7	46.8±11.1	68.7±15.3	80.3±28.2	76.7±26.3
t _{1/2,β} (h)	14.6±4.82	14.1±6.25	12.7±4.49	21.0±9.61	17.1±5.64

平均値±標準偏差、t_{max}:中央値(範囲)

1. 血中濃度の推移・
測定法
(つづき)

2) 制酸剤の影響²⁹⁾

健康成人にダルナビル/リトナビル400/100mg(1日2回)とオメプラゾール20mg(1日1回)又はラニチジン150mg(1日2回)を食直後に併用したとき、オメプラゾール及びラニチジンはダルナビルのC_{max}及びAUC₁₂に影響を及ぼさなかった。



	ダルナビル/リトナビル 投与時 (n=16)	ダルナビル/リトナビル/ラニチジン 投与時 (n=16)	ダルナビル/リトナビル/ オメプラゾール投与時 (n=17)
C _{max} (μg/mL)	5.83±1.42	5.74±1.88	6.01±1.84
t _{max} (h)	4.0 (1.5 - 4.0)	3.5 (3.0 - 5.0)	4.0 (2.0 - 5.0)
AUC _{12h} (μg·h/mL)	48.9±14.4	47.3±16.3	51.5 ±18.9

平均値±標準偏差、t_{max}:中央値(範囲)

(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

母集団薬物動態解析の結果、本剤の用量調整が必要となる変動要因は認められなかった。

2. 薬物速度論的 パラメータ

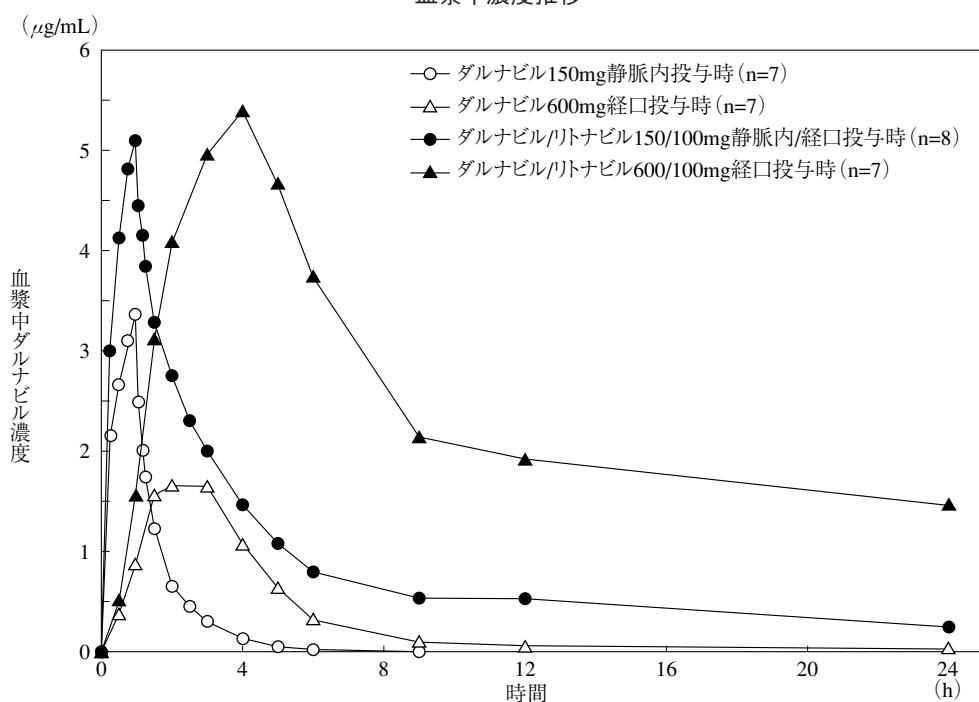
(1) コンパートメントモデル：該当資料なし

(2) 吸収速度定数：該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ³⁰⁾

健康成人にダルナビルとリトナビルを食直後に併用投与したときのダルナビルの絶対的バイオアベイラビリティは、ダルナビル単独投与時の37%から82%に増加した。

血漿中濃度推移



	ダルナビル150mg 静脈内投与時 (n=7)	ダルナビル600mg 経口投与時 (n=7)	ダルナビル/リトナビル 150/100mg 静脈内/経口投与時 (n=8)	ダルナビル/リトナビル 600/100mg 経口投与時 (n=7)
t _{max} (h)	1.0 (0.8 - 1.1)	2.0 (1.0 - 4.0)	1.0 (0.8 - 1.0)	4.0 (2.0 - 5.0)
C _{max} (μg/mL)	3.43±0.51	2.20±1.07	5.20±0.89	5.63±0.92
AUC _∞ (μg·h/mL)	4.8±1.1	11.0*±4.6*	27.7±7.9	92.3±20.0
t _{1/2term} (h)	2.1±1.90	24.0*±21.90*	15.9±5.40	14.2±1.86
絶対的バイオアベイラビリティ	—	0.3693	—	0.8193

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値(範囲)

*正確な測定不能

(4) 消失速度定数：該当資料なし

(5) クリアランス³⁰⁾

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 $32.8 \pm 7.0 \text{ L/h}$ 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 $5.911 \pm 2.122 \text{ L/h}$ であった。

(6) 分布容積³⁰⁾

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。

(7) 血漿蛋白結合率³¹⁾

ダルナビルのヒト血漿蛋白結合率は約95%であり、主に血漿 α_1 酸性糖蛋白質に結合した。(in vitro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>

脳への分布は血液よりも低値を示した。

4. 分 (つづき)	布	(2) 血液-胎盤関門通過性：該当資料なし ＜参考：ラット＞ 妊娠ラットに ¹⁴ C-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＞ 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た。																																																																																																																																																																										
		(4) 髄液への移行性：該当資料なし ＜参考：ラット＞ 脳脊髄液への分布は血液よりも低値を示した。																																																																																																																																																																										
		(5) その他の組織への移行性：該当資料なし ＜参考：ラット＞ 雄ラットに ¹⁴ C-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。																																																																																																																																																																										
		¹⁴ C-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)																																																																																																																																																																										
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">組織</th> <th colspan="5">組織内放射能濃度(μg eq/g)</th> </tr> <tr> <th colspan="5">時間(h)</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>4</th> <th>24</th> <th>96</th> <th>336</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副腎</td> <td>25.2</td> <td>30.4</td> <td>1.62</td> <td>0.527</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>血液(RLG)</td> <td>2.89</td> <td>3.03</td> <td>0.800</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>血液(LSC)</td> <td>2.01</td> <td>2.24</td> <td>0.502</td> <td>0.200</td> <td>0.104</td> </tr> <tr> <td>骨</td> <td>LLOQ</td> <td>0.427</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>骨髄</td> <td>2.99</td> <td>5.12</td> <td>0.587</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>脳</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>脳室(脳脊髄液)</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>褐色脂肪</td> <td>3.80</td> <td>3.94</td> <td>0.840</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>眼(LSC)</td> <td>0.77</td> <td>3.70</td> <td>4.95</td> <td>3.01</td> <td>2.35</td> </tr> <tr> <td>眼:毛様体</td> <td>2.60</td> <td>9.77</td> <td>33.9</td> <td>8.34</td> <td>7.50</td> </tr> <tr> <td>眼:脈絡膜</td> <td>2.57</td> <td>8.61</td> <td>39.1</td> <td>9.22</td> <td>28.6</td> </tr> <tr> <td>心臓(筋肉)</td> <td>4.05</td> <td>5.09</td> <td>LLOQ*</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>6.73</td> <td>10.6</td> <td>1.64</td> <td>0.763</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>43.5</td> <td>48.5</td> <td>13.3**</td> <td>4.09</td> <td>0.520</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>4.63</td> <td>9.98</td> <td>0.665</td> <td>LLOQ*</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>髄膜</td> <td>1.13</td> <td>2.63</td> <td>1.57</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>筋肉</td> <td>2.22</td> <td>2.90</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>網膜</td> <td>ULQO***</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>脾臓</td> <td>5.68</td> <td>8.61</td> <td>1.03</td> <td>0.688</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>前立腺</td> <td>2.32**</td> <td>3.03</td> <td>LLOQ*</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>有色皮膚</td> <td>3.50</td> <td>2.16</td> <td>2.21</td> <td>1.74</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>白色皮膚</td> <td>1.37</td> <td>1.62</td> <td>0.360*</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>脾臓</td> <td>5.27**</td> <td>10.9**</td> <td>0.803</td> <td>LLOQ*</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>精巣</td> <td>0.830</td> <td>0.867</td> <td>0.682</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>甲状腺</td> <td>4.34</td> <td>5.31</td> <td>0.515</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> <tr> <td>白色脂肪</td> <td>0.670*</td> <td>1.32</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> <td>LLOQ</td> </tr> </tbody> </table>	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*	LLOQ	LLOQ	腎臓	6.73	10.6	1.64	0.763	LLOQ	肝臓	43.5	48.5	13.3**	4.09	0.520	肺	4.63	9.98	0.665	LLOQ*	LLOQ	髄膜	1.13	2.63	1.57	LLOQ	LLOQ	筋肉	2.22	2.90	LLOQ	LLOQ	LLOQ	網膜	ULQO***	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	脾臓	5.68	8.61	1.03	0.688	LLOQ	前立腺	2.32**	3.03	LLOQ*	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*	LLOQ	LLOQ	脾臓	5.27**	10.9**	0.803	LLOQ*	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*	1.32	LLOQ
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*	LLOQ	LLOQ																																																																																																																																																																							
腎臓	6.73	10.6	1.64	0.763	LLOQ																																																																																																																																																																							
肝臓	43.5	48.5	13.3**	4.09	0.520																																																																																																																																																																							
肺	4.63	9.98	0.665	LLOQ*	LLOQ																																																																																																																																																																							
髄膜	1.13	2.63	1.57	LLOQ	LLOQ																																																																																																																																																																							
筋肉	2.22	2.90	LLOQ	LLOQ	LLOQ																																																																																																																																																																							
網膜	ULQO***	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ																																																																																																																																																																							
脾臓	5.68	8.61	1.03	0.688	LLOQ																																																																																																																																																																							
前立腺	2.32**	3.03	LLOQ*	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*	LLOQ	LLOQ																																																																																																																																																																							
脾臓	5.27**	10.9**	0.803	LLOQ*	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*	1.32	LLOQ	LLOQ	LLOQ																																																																																																																																																																							

* 中央値

** n=2

*** 定量上限(ULQO)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ー

LSC:液体シンチレーションカウンター

5. 代謝	<p>(1) 代謝部位及び代謝経路³²⁾ ダルナビルは主に肝臓または小腸においてCYP3A4により代謝される。 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、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。</p> <p style="text-align: center;">ダルナビルの代謝経路</p>
6. 排泄	<p>(1) 排泄部位及び経路⁶⁹⁾ 主に糞中に排泄される。</p> <p>(2) 排泄率⁶⁹⁾ 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。また、未変化体の排泄率は、糞中が約41.2%、尿中が約7.7%であった。</p> <p>(3) 排泄速度 該当資料なし</p>

7. 透析等による除 去 率	<p>腹膜透析：該当資料なし ダルナビル及びリトナビルは血漿蛋白結合率が高いことから、腹膜透析によって除去される可能性は低い。</p> <p>血液透析：該当資料なし ダルナビル及びリトナビルは血漿蛋白結合率が高いことから、血液透析によって除去される可能性は低い。</p> <p>直接血液灌流：該当資料なし</p>
----------------	--

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	該当しない
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<p>1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2)トリアゾラム、ミダゾラム、ピモジド、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、プロナンセリン、シルデナフィル(レバチオ)、タadalafil(アドシルカ)、アゼルニジピン、リバーロキサバンを投与中の患者[「相互作用」の項参照] 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[「相互作用」の項参照] 4)低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児[「小児等への投与」「その他の注意」の項参照]</p> <p>(解説) 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。 また、本剤はリトナビルと併用するため、リトナビルの成分に対して過敏症の既往歴のある患者に対しても投与を行わないこと。 2)、3)「相互作用」の項(P.34)を参照すること。 4)一般に3歳未満では血液一脳関門や代謝酵素の機能が未発達であり、動物実験で死亡例が認められていることから、本剤は3歳未満には投与しないこと。「小児等への投与」の項 (P.45)、「その他の注意」の項 (P.46) を参照すること。)</p>
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	「V.治療に関する項目」を参照すること。
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	「V.治療に関する項目」を参照すること。
5. 慎重投与内容とその理由	<p>1)肝障害のある患者[本剤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、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。] (1)慢性活動性のB型及び/又はC型肝炎患者など投与前に肝機能異常が認められる患者では、肝機能をさらに悪化させる可能性がある。[外国第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。] (2)軽度及び中等度肝障害患者に本剤/リトナビルを投与するときには本剤の用量を調整する必要はないが、重度肝障害患者には慎重に投与すること。「薬物動態」の項参照] 2)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。] 3)高齢者[「高齢者への投与」の項参照] 4)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、交叉過敏症があらわれる可能性がある。]</p>

5. 慎重投与内容とその理由 (つづき)

(解説)

1) 軽度(Child-Pugh A)及び中等度(Child-Pugh B)肝障害患者に本剤/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が、重度肝障害患者を対象とした試験は実施していない。本剤は、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。

健康被験者並びに軽度及び中等度肝機能障害被験者に本剤/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} (h) ^注	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 _{0-2h} (ng·h/mL)	52,310 ± 15,900	47,920 ± 9,908	37,880 ± 13,820	45,470 ± 18,240
t _{1/2} (h)	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

《B型及び/又はC型肝炎重複感染患者》

本剤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(本剤/リトナビル800/100mgを1日1回投与)及びC214試験(本剤/リトナビル600/100mgを1日2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試験及びC214試験の48週時解析)

	C211試験 DRV/rtv 800/100mg 1日1回		C214試験 DRV/rtv 600/100mg 1日2回	
	重複感染 (n=43)	非重複感染 (n=300)	重複感染 (n=52)	非重複感染 (n=245)
肝臓関連有害事象発現例(%)	7 (16.3)	9 (3.0)	11 (21.2)	10 (4.1)
ALT(GPT)増加	6 (14.0)	2 (0.7)	3 (5.8)	4 (1.6)
腹水	1 (2.3)	0	1 (1.9)	0
AST(GOT)上昇	4 (9.3)	3 (1.0)	1 (1.9)	3 (1.2)
血中ビリルビン上昇	0	0	1 (1.9)	0
胆囊炎	0	0	0	1 (0.4)
急性胆囊炎	0	0	0	1 (0.4)
慢性胆囊炎	0	1 (0.3)	0	0
胆石症	0	0	0	1 (0.4)
γ-GTP增加	0	0	4 (7.7)	1 (0.4)
肝酵素上昇	0	2 (0.7)	1 (1.9)	0
肝炎	0	1 (0.3)	0	0
C型肝炎	0	0	1 (1.9)	0
肝腫大	0	0	1 (1.9)	2 (0.8)
肝障害	0	0	1 (1.9)	0
トランスマニナーゼ上昇	0	1 (0.3)	2 (3.8)	0

5. 慎重投与内容とその理由(つづき)	<p>2)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。</p> <p>3)「高齢者への投与」の項(P.45)を参照すること。</p> <p>4)本剤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、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。</p> <p style="text-align: center;">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</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th><th colspan="2">スルホンアミド系薬剤に対するアレルギー歴の有無</th></tr> <tr> <th>あり(n=100)</th><th>なし(n=358)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤/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)</td><td>9(9.0%)</td><td>18(5.0%)</td></tr> </tbody> </table>		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)	本剤/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%)
	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)							
本剤/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%)							
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p>1)本剤の使用に際しては、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。</p> <p>(1)本剤はHIV感染症の根治療法ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるので、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。</p> <p>(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。</p> <p>(3)本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険を減少させることは明らかではないこと。</p> <p>(4)本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。</p> <p>(5)本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること(「相互作用」の項参照)。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。</p> <p>2)本剤はリトナビルと併用するため、リトナビルの添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。</p> <p>3)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。</p> <p>4)本剤の投与により、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)、多形紅斑及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。外国臨床試験において、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、本剤の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。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。なお、治療経験のある患者を対象とした外国臨床試験において、本剤及びラルテグラビルを含むレジメンを使用した場合、本剤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。</p> <p>5)抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>7)本剤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。</p>								

6. 重要な基本的注意
とその理由
及び処置方法
(つづき)

(解説)

- 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となる。**
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。
- (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。
- (2) 本剤の承認審査では、主に投与48週までの中间解析により有効性及び安全性が評価されており、承認審査中に投与96週までのデータを追加提出している。このように、承認審査時点では長期投与例の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。
- (3) 本剤を含む抗HIV療法により血中ウイルス量が検出限界以下となっても、HIVは残存しており、治癒したことを意味しない。したがって、性的接触又は血液汚染等により患者から他者への感染の危険性があることを十分説明すること。
- (4) 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こと。
- (5) 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。(「相互作用」の項(P.34~41)を参照すること。)
- 2) 本剤は必ずリトナビルと併用する。したがって、リトナビルの最新の添付文書により、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等の使用上の注意を必ず確認すること。
- 3) 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あらわ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。
本剤の外国臨床試験において、糖関連の有害事象が3.7% (114/3,063例)に認められた。
また、C211試験(本剤/リトナビル 800/100mgを1日1回投与)及びC214試験(本剤/リトナビル 600/100mgを1日2回投与)における糖関連有害事象の発現状況は、以下のとおりであった。
口渴、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。

糖関連有害事象(C211試験及びC214試験の48週時解析)

	C211試験 DRV/rtv 800/100mg 1日1回 n=343	C214試験 DRV/rtv 600/100mg 1日2回 n=298
糖関連有害事象発現例(%)	6 (1.7)	9 (3.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	4 (1.3)
血中インスリン増加	0	3 (1.0)
糖尿病	1 (0.3)	2 (0.7)
インスリン非依存性糖尿病	2 (0.6)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0
高血糖	1 (0.3)	0
高インスリン血症	0	0
高インスリン症	1 (0.3)	0
低血糖症	0	1 (0.3)
インスリン抵抗性	0	1 (0.3)

6. 重要な基本的注意
とその理由
及び処置方法
(つづき)

4) 発疹は本剤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、5.7% (175/3,063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0.6%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。「重大な副作用と初期症状」の項(P.42)を参照すること。また、C211試験及びC214試験における発疹関連有害事象の発現頻度は、以下のとおりであった。

発疹関連有害事象(C211試験及びC214試験の48週時解析)

	C211試験 DRV/rtv 800/100mg 1日1回 n=343	C214試験 DRV/rtv 600/100mg 1日2回 n=298
発疹関連有害事象発現例(%)	51 (14.9)	49 (16.4)
アレルギー性皮膚炎	4 (1.2)	5 (1.7)
水疱性皮膚炎	1 (0.3)	0
蕩疹	2 (0.6)	1 (0.3)
好酸球性膿疱性毛包炎	0	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)
全身紅斑	0	1 (0.3)
痒疹	2 (0.6)	1 (0.3)
発疹	27 (7.9)	19 (6.4)
紅斑性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)
毛孔性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)
全身性皮疹	0	1 (0.3)
斑状皮疹	1 (0.3)	4 (1.3)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.6)	9 (3.0)
麻疹様発疹	1 (0.3)	0
丘疹	7 (2.0)	2 (0.7)
そう痒性皮疹	0	3 (1.0)
皮膚剥脱	0	1 (0.3)
皮膚反応	0	2 (0.7)
ステイーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.3)	0
尋麻疹	6 (1.7)	4 (1.3)

海外において、市販後に本剤との関連が否定できない急性汎発性発疹性膿疱症関連事象(急性汎発性発疹性膿疱症、膿疱性皮疹)が報告された。

- 5) 本剤の外国臨床試験において、体脂肪再分布の有害事象が5.1% (155/3,063例)に認められた。体脂肪の再分布/蓄積は、抗HIV療法を行っている患者に認められる副作用であり、体脂肪の分布異常(腹部内臓脂肪の増加と、手足・顔面の皮下脂肪の減少)が生じ、重度の例では頬のこけた特有の顔貌になる。原因は不明であるが、脂肪細胞のミトコンドリアDNA量の減少が認められることからヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)との関連が推測されており、NRTIの変更により改善することが報告されている。プロテアーゼ阻害剤の使用との関連も示唆されている。
- 6) 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も知られている。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、クリプトコッカス膿膜炎は抗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。
- 7) 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) 報告されている。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。

7. 相 互 作 用

本剤は代謝酵素チトクロームP450(CYP3A4)阻害作用を有することから、CYP3A4により代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤はCYP3A4によって代謝されることから、CYP3A4を誘導する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が低下し、CYP3A4を阻害する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアゾラム ハルシオン ミダゾラム トルミカム	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。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ピモジド オーラップ	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。	
エルゴタミン カフェルゴット等 ジビドロエルゴタミン ジビデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリンマレイン 酸塩 メチルエルゴメトリン メテルギン等	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管痙攣、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	バルデナフィルの血中濃度が上昇し、半減期が延長するおそれがある。	
プロナンセリン ロナセン	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。	
シルデナフィル ³³⁾ レバチオ タadalafil アドシリカ	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある(シルデナフィルとリトナビルとの併用により、シルデナフィルのC _{max} 及びAUCがそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加したとの報告がある)。	
アゼルニジピン レザルタス配合錠、 カルブロック	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。	
リバーロキサバン イグザレルト	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用又はP-糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバン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する。特にこれらの薬剤は治療域が狭いため、血中濃度の上昇により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。

タadalafilとケトコナゾールの併用により、タadalafilのC_{max}及びAUC(血中濃度-時間曲線下面積)がそれぞれ22%及び312%増加したとの他社社内データがある。

本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用又はP-糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの血中濃度が上昇して抗凝固作用が増強し、出血の危険性が増大する可能性がある。

7. 相互作用 (つづき)

(2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
併用により、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する所以があるので、併用する場合には注意して投与すること。		
リファンビシン	本剤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ため、併用はなるべく避けること。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導作用により、本剤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		
フェノバルビタール フェニトイ		
デキサメタゾン(全身投与)	本剤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。	
併用により、相互の血中濃度が低下する所以があるので、併用はなるべく避けること。		
テラブレビル ³⁴⁾	本剤/リトナビル600/100mg 1日2回とテラブレビル750mg 1日3回を併用したとき、本剤及びテラブレビルのAUCがそれぞれ40%及び35%減少した。	機序不明
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。		
リファブチン ³⁵⁾	本剤/リトナビル600/100mg 1日2回とリファブチン150mg 2日1回を併用したとき、リファブチンの活性代謝物のAUCが9.8倍に増加した。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
シンバスタチン アトルバスタチン ³⁶⁾	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。	
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。	
クラリスロマイシン ³⁷⁾	本剤/リトナビル400/100mg 1日2回とクラリスロマイシン500mg 1日2回を併用したとき、クラリスロマイシンのAUCが57%増加した。	
カルバマゼピン ³⁸⁾	本剤/リトナビル600/100mg 1日2回とカルバマゼピン200mg 1日2回を併用したとき、カルバマゼピンのAUCが45%増加した。	
シメプレビル ³⁹⁾	本剤/リトナビル800/100mg 1日1回とシメプレビル50mg 1日1回を併用したとき、シメプレビル150mg 1日1回単独投与したときと比較して、シメプレビルのAUCが2.6倍に上昇した。	
シルデナフィル ⁴⁰⁾ バイアグラ タadalafil シアリス、ザルティア	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
アミオダロン ベブリジル リドカイン(全身投与) キニジン		
シクロスボリン タクロリムス		
Ca拮抗剤 (フェロジビン、ニフェジビン、ニカルジビン等)		
フルチカゾン		
ダサチニブ エペロリムス		
ボセンタン		
アピキサバン		
ロスマバスタチン ⁴¹⁾ プラバスタチン ⁶⁷⁾	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。	機序不明
ジゴキシン ⁴²⁾	本剤/リトナビル600/100mg 1日2回とジゴキシン0.4mg 1日1回を併用したとき、ジゴキシンのAUCが77%増加した。	本剤及びリトナビルのP-糖蛋白質阻害作用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある(コルヒチンとリトナビルとの併用により、コルヒチンのAUCが196%増加したとの報告がある)。腎機能あるいは肝機能障害患者においては、本剤/リトナビルを併用しないこと。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用又はP-糖蛋白質阻害作用により、コルヒチンの血中濃度が上昇することがある。

7. 相互作用 (つづき)	(2) 併用注意とその理由(つづき)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合には注意して投与すること。			
経口避妊剤 ⁴³⁾ (エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等)	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とエチニルエストラジオール/ノルエチステロン 35 μ g/1mg 1日1回を併用したとき、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンのAUCはそれぞれ44及び14%減少した。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。	リトナビルの薬物代謝酵素誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。	
セルトラリン ⁴⁴⁾ パロキセチン ⁴⁴⁾	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回と併用したとき、セルトラリン(50mg 1日1回)のAUCが49%、パロキセチン(20mg 1日1回)のAUCが39%減少した。	機序不明	
メサドン ⁴⁵⁾	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とメサドンを併用したとき、R(-)メサドン及びS(+)メサドンのAUCがそれぞれ16%及び36%減少した。	機序不明	
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすがあるので、併用する場合には必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど注意して投与すること。			
イトラコナゾール ケトコナゾール ^{注)46)} ボリコナゾール	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びリトナビルとこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。	
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。	本剤及びリトナビルの薬物代謝酵素に対する阻害作用により、血中濃度に変化がおこることがある。	

注)国内では外用剤のみ発売

7. 相互作用 (つづき)

(2)併用注意とその理由(つづき)

<抗HIV薬との相互作用>

①ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI/NtRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジダノシン ⁴⁷⁾	ジダノシン400mg 1日1回(空腹時投与)と本剤/リトナビル600/100mg 1日2回(食直後投与)を併用したとき、本剤及びジダノシンの薬物動態に有意な影響はみられなかった。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。 なお、ジダノシンは空腹時に服用することが望ましいため、本剤服用の1時間前又は2時間後にジダノシンを服用するなど本剤と一緒に投与しないこと。	
テノホビル ⁴⁸⁾	テノホビル(フルマル酸テノホビルジソプロキシリド)300mg 1日1回)と本剤/リトナビル300/100mg 1日2回を併用したとき、テノホビルのAUCが22%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	機序不明
ジドブシン ザルシタビン エムトリシタビン サニルブジン ラミブジン アバカビル	これらの薬剤との相互作用を示さないと推察される。	これらの薬剤は主に腎排泄型であり、本剤と排泄経路が異なる。

②非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラビリン ⁴⁹⁾	本剤/リトナビル600/100mg 1日2回とエトラビリン100mg 1日2回を併用したとき、エトラビリンのAUCが37%減少した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	機序不明
エファビレンツ ⁵⁰⁾	本剤/リトナビル300/100mg 1日2回とエファビレンツ600mg 1日1回を併用したとき、本剤のAUCが13%減少し、エファビレンツのAUCが21%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	エファビレンツの薬物代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進される。
ネビラビン ⁵¹⁾	本剤/リトナビル400/100mg 1日2回とネビラビン200mg 1日2回を併用したとき、ネビラビンのAUCが27%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、ネビラビンの代謝が阻害される。
リルピビリン ⁵²⁾	本剤/リトナビル800/100mg 1日1回とリルピビリン150mg 1日1回を併用したとき、リルピビリンのAUCが130%増加した。本剤/リトナビルとリルピビリンを併用する場合には、用量を調節する必要はない。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、リルピビリンの代謝が阻害される。

7. 相互作用 (つづき)		
(2)併用注意とその理由(つづき)		
(3)HIVプロテアーゼ阻害剤(PI)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル ^{50, 53)}	本剤600mgとリトナビル100mgをそれぞれ1日2回併用したとき、リトナビルにより本剤のAUCは14倍に増加した。本剤はリトナビル100mgを併用投与することが推奨される。	リトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
ロビナビル/リトナビル ⁵⁴⁾	本剤/リトナビル1200/100mg 1日2回とロビナビル/リトナビル400/100mg 1日2回又は本剤1200mg 1日2回とロビナビル/リトナビル533/133,3mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCは40%減少した。本剤/リトナビルと併用したときのロビナビル/リトナビルの推奨用量は確立していないため、本剤及びリトナビルとの併用は推奨されない。	本剤及びリトナビルとこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度に変化がおこることがある。
サキナビル ⁵⁵⁾	本剤400mg、サキナビル1000mg及びリトナビル100mgを1日2回で併用したとき、本剤のAUCは26%減少し、サキナビルのAUCは影響を受けなかった。本剤及びリトナビルとの併用は推奨されない。	
インジナビル ⁵⁶⁾	本剤/リトナビル400/100mg 1日2回とインジナビル800mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCは24%増加し、インジナビルのAUCは23%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、インジナビルの減量を考慮すること。本剤/リトナビルと併用したときのインジナビルの推奨用量は確立していない。	本剤及びリトナビルとインジナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
アタザナビル ⁵⁷⁾	本剤/リトナビル400/100mg 1日2回とアタザナビル300mg 1日1回を併用したとき、本剤及びアタザナビルの薬物動態に有意な影響はみられなかつた。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
他のHIVプロテアーゼ阻害剤	上記以外のプロテアーゼ阻害剤は、本剤/リトナビルとの併用は推奨されない。	

(4)インテグラーゼ阻害剤		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラルテグラビル	本剤/リトナビルとラルテグラビルを併用したとき、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。本剤/リトナビル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
ドルテグラビル ⁶⁸⁾	本剤/リトナビル600/100mg 1日2回とドルテグラビル30mg 1日1回を併用したとき、ドルテグラビルのAUCが22%減少した。本剤/リトナビルとド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

7. 相互作用 (つづき)

(2)併用注意とその理由(つづき)

⑤他の抗HIV薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マラビロク	本剤/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、マラビロクのAUCが305%増加した。	リトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、マラビロクの代謝が阻害される。

(解説)

《リファンピシン、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、フェノバルビタール、フェニトイン、デキサメタゾン》

本剤はCYP3A4で代謝されるため、薬物代謝酵素誘導作用を有する薬剤と併用したとき、本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱する可能性がある。

《テラプレビル》

本剤/リトナビルとテラプレビルとの相互作用試験³⁴⁾において、本剤及びテラプレビルのAUCがそれぞれ40%及び35%減少した。

《リファブチン》

本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、リファブチンの代謝が阻害されると考えられる。

《シンバスタチン、アトルバスタチン》

シンバスタチン及びアトルバスタチンは主にCYP3A4で代謝される。そのため、本剤/リトナビルと併用したとき、本剤及びリトナビルのCYP3A4阻害作用により、シンバスタチン及び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。

《サルメテロール》

サルメテロールは主にCYP3A4で代謝される。そのため、本剤/リトナビルと併用したとき、本剤及びリトナビルのCYP3A4阻害作用により、サルメテロール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。

《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/リトナビルと併用したとき、本剤及びリトナビルの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。

《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/リトナビルと併用したとき、本剤及びリトナビルの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。

《シメプレビル》

シメプレビルは主にCYP3A4で代謝される。そのため、本剤/リトナビルと併用したとき、本剤及びリトナビルのCYP3A4阻害作用により、シメプレビル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。

《シルデナフィル、タadalafil、アミオダロン、ベブリジル、リドカイン(全身投与)、キニジン、シクロスボリン、タクロリムス、Ca拮抗剤(フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等)、フルチカゾン、ダサチニブ、エベロリムス、ボセンタン、アピキサバン》

これらの薬剤は主にCYP3A4で代謝される。そのため、本剤/リトナビルと併用したとき、本剤及びリトナビルの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。

《ロスバスタチン、プラバスタチン》

機序は不明であるが、本剤/リトナビル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上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。

《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/リトナビルと併用したとき、本剤及びリトナビルの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。

7. 相互作用 (つづき)	<p>(2)併用注意とその理由(つづき)</p> <p>《コルヒチン》</p> <p>コルヒチンは主にCYP3A4で代謝されるとともに、P-gpの基質となる。そのため、本剤/リトナビルと併用したとき、本剤及びリトナビルのCYP3A4阻害作用又はP-gp阻害作用によりコルヒチ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。</p> <p>リトナビル200mg/日とコルヒチン0.6mg(単回投与)を併用し、コルヒチンのAUC及びCmaxがそれぞれ196%、84.4%増加したとの他社社内データがある。</p> <p>また、腎機能障害あるいは肝機能障害のある患者では、強力なCYP3A4阻害作用を有する薬剤とコルヒチンの併用は禁忌とされており、リトナビルは強力なCYP3A4阻害剤であることから、これらの患者において本剤/リトナビルとコルヒチンの併用を禁忌とする。</p> <p>《経口避妊剤》</p> <p>エチニルエストラジオール/ノルエチステロンを本剤/リトナビルと併用したとき、リトナビルの代謝酵素誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進されて血中濃度が低下する。</p> <p>《セルトラリン、パロキセチン》</p> <p>機序は不明であるが、本剤/リトナビル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低下する。</p> <p>《メサドン》</p> <p>機序は不明であるが、本剤/リトナビルとメサドンを併用したとき、メサドンの血中濃度が低下する。</p> <p>《イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール》</p> <p>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/リトナビルと併用したとき、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。</p> <p>本剤/リトナビル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、本剤及びケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められた。</p> <p>ボリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4により代謝される。そのため、本剤/リトナビルと併用したとき、ボリコナゾールの血中濃度が上昇する可能性がある。</p> <p>《ワルファリン》</p> <p>ワルファリンはCYP2C9、CYP1A2及びCYP3A4により代謝される。そのため、本剤/リトナビルとワルファリンを併用したとき、ワルファリンの血中濃度に影響を与える可能性がある。</p> <p>《ジダノシン》</p> <p>本剤/リトナビルとジダノシンを併用したとき、本剤及びジダノシンの血中濃度に有意な変化はみられなかった。</p> <p>本剤は食事中又は食直後の投与となっているが、ジダノシンは食事の影響により吸収率の低下がみられるため食間投与となっている(「V.2.(2)用法・用量に関連する使用上の注意」の項(P.8)を参照すること)。</p> <p>《テノホビル》</p> <p>本剤/リトナビルとテノホビルを併用したとき、テノホビル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。</p> <p>《ジドブジン、ザルシタビン、エムトリシタビン、サニルブジン、ラミブジン、アバカビル》</p> <p>これらの薬剤は主に腎臓から排泄されるため、本剤/リトナビルと相互作用を示す可能性は低いと推察される。</p> <p>《エトラビリン》</p> <p>本剤/リトナビルとエトラビリンを併用したとき、エトラビリンの血中濃度が低下するが、治療上問題となる変化ではない。</p> <p>《エファビレンツ》</p> <p>本剤、リトナビル及びエファビレンツは主にCYP3A4で代謝される。さらに、エファビレンツはCYP3A4誘導作用を、本剤及びリトナビルはCYP3A4阻害作用を有する。そのため、本剤/リトナビルとエファビレンツを併用したとき、本剤/リトナビルのCYP3A4阻害作用によりエファビレンツの血中濃度が上昇する一方、エファビレンツのCYP3A4誘導作用により本剤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。</p>
------------------	--

7. 相互作用 (つづき)	<p>(2)併用注意とその理由(つづき)</p> <p>《ネビラピン》</p> <p>ネビラピンは主にCYP3A4で代謝される。そのため、本剤/リトナビルと併用したとき、本剤及びリトナビルのCYP3A4阻害作用により、ネビラピンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇するが、治療上問題となる変化ではない。</p> <p>《リルピビリン》</p> <p>本剤/リトナビルとリルピビリンとの相互作用試験⁵²⁾において、リルピビリンのAUCが130%増加した。</p> <p>《リトナビル》</p> <p>リトナビルは強力なCYP3A4阻害作用を有するため、併用により本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる。</p> <p>《ロピナビル/リトナビル》</p> <p>本剤、リトナビル及びロピナビルはいずれも主にCYP3A4によって代謝される。本剤/リトナビルとロピナビル/リトナビルを併用した試験の結果、本剤の血中濃度が低下することが確認されている。</p> <p>《サキナビル》</p> <p>本剤、サキナビル及びリトナビルの相互作用を検討した結果、本剤の血中濃度が低下し、サキナビルの血中濃度に有意な変化はみられなかった。</p> <p>本剤、リトナビル及びサキナビルは主にCYP3A4により代謝される。また、本剤及びサキナビルはCYP3A4阻害作用を有し、P-gpの基質である一方、リトナビルはCYP3A4及びP-gp阻害作用を有する。さらに、本剤、リトナビル及びサキナビルはそれぞれ蛋白結合率が95%よりも高く、いずれも主に血漿 α_1酸性糖蛋白質に結合する。このように本剤、リトナビル及びサキナビルの薬物動態学的相互作用は複雑であり、本剤/リトナビルとサキナビルを併用したときに本剤の血中濃度が低下する機序は明らかにされていない。</p> <p>《インジナビル》</p> <p>本剤、リトナビル及びインジナビルは主に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/リトナビルとインジナビルを併用したとき、相互に代謝が阻害され、本剤及びインジナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。</p> <p>《アタザナビル》</p> <p>アタザナビルは主に血漿 α_1酸性糖蛋白質に結合(89%)し、CYP3A4により代謝されるとともに、CYP3A4の阻害作用を有することが知られているが、本剤/リトナビルとアタザナビルの併用により相互作用を検討した結果、本剤及びアタザナビルの血中濃度に有意な変化はみられなかった。</p> <p>《他のHIVプロテアーゼ阻害剤(ネルフィナビル、ホスアンプレナビル)》</p> <p>これらの薬剤は主にCYP3A4により代謝されるとともに、CYP3A4阻害作用を有する。さらにネルフィナビルは蛋白結合率が高く(>95%)主に血漿 α_1酸性糖蛋白質に結合するため、本剤/リトナビルと併用したとき、相互の血中濃度に影響を与える可能性がある。</p> <p>《ラルテグラビル》</p> <p>本剤/リトナビルとラルテグラビルを併用したとき、本剤の血漿中濃度が減少する可能性があるが、その機序は明らかにされていない。</p> <p>《ドルテグラビル》</p> <p>本剤/リトナビルとドルテグラビルを併用したとき、ドルテグラビルのAUCが減少する可能性があるが、その機序は明らかにされていない。</p> <p>《マラビロク》</p> <p>リトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、マラビロクの代謝が阻害されると考えられる。</p>
------------------	--

8. 副作用

(1) 副作用の概要

外国臨床試験においてダルナビルが投与された3,063例(プリジスタ[®]錠300mg 2,720例、プリジスタナイープ[®]錠400mg^{*} 343例)について安全性評価を行った。副作用(臨床検査値異常を含む)は65.9% (2,017/3,063例)に認められた。主な副作用は、下痢(23.7%)、悪心(14.9%)、頭痛(13.8%)、発疹(10.3%)であった。なお、プリジスタ[®]錠300mgとプリジスタナイープ[®]錠400mg^{*}の安全性プロファイルは同様であった。

^{*}プリジスタナイープ[®]錠400mgは、平成27年4月1日付けで承認整理されました。

(2) 重大な副作用と初期症状

- (1) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis:TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (0.1%未満)、多形紅斑 (0.1%未満)、急性汎発性発疹性膿疱症 (頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれたとの報告があるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- (2) 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、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ので、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。
- (3) 急性膵炎 (0.5%): 急性膵炎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。

(解説)

- (1) 海外において、市販後に本剤との関連が否定できない急性汎発性発疹性膿疱症関連事象(急性汎発性発疹性膿疱症、膿疱性皮疹)が報告された。
- (2) 本剤の外国臨床試験及び市販後の使用経験において、本剤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)が報告された。
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。
- (3) C211試験及びC214試験の48週時における膵臓関連有害事象の発現頻度は以下のとおりである。

膵臓関連有害事象(C211試験及びC214試験の48週時解析)

	C211試験 DRV/rtv 800/100mg 1日1回 n=343	C214試験 DRV/rtv 600/100mg 1日2回 n = 298
膵臓関連有害事象発現例 (%)	6 (1.7)	6 (2.0)
血中アミラーゼ増加	4 (1.2)	5 (1.7)
高アミラーゼ血症	0	0
リバーゼ増加	0	5 (1.7)
膵炎	2 (0.6)	0
急性膵炎	0	0

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	1%以上 ^{注)}	1%未満
感染症および寄生虫症		毛包炎
免疫系障害	過敏症	免疫再構築症候群
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症(5.5%)、食欲不振、高コレステロール血症、高脂血症、糖尿病、高血糖	脂質異常症、LDL増加、食欲減退、肥満、低ナトリウム血症、多飲症
精神障害		異常な夢、錯乱状態、失見当識、易刺激性、気分変動、悪夢、不安
神経系障害	頭痛(13.8%)	末梢性ニューロパシー、感覺鈍麻、記憶障害、錯覚、傾眠、一過性脳虚血発作
耳および迷路障害		回転性めまい
心臓障害		心筋梗塞、頻脈
血管障害		高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、しゃっくり

8. 副作用

種類\頻度	1%以上 ^{注)}	1%未満
胃腸障害	下痢(23.7%)、悪心(14.9%)、腹痛(8.7%)、嘔吐(7.6%)、酵素增加、鼓腸、腹部膨満、消化不良	便秘、口内乾燥
肝胆道系障害	肝酵素增加	急性肝炎
皮膚および皮下組織障害	発疹(10.3%)、うっ痒症(5.6%)、体脂肪の再分布/蓄積、血管浮腫	寝汗、アレルギー性皮膚炎、湿疹、中毒性皮疹、脱毛症、薬剤性皮膚炎、多汗症、皮膚の炎症、斑状丘疹状皮疹、尋麻疹
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	関節痛、四肢痛、骨減少症、骨粗鬆症、骨壊死
腎および尿路障害		急性腎不全、腎機能不全、腎結石症、多尿
生殖系および乳房障害		女性化乳房
全身障害および投与局所様態	疲労(8.6%)、無力症(5.5%)	発熱、悪寒、高熱、末梢性浮腫
臨床検査	白血球数減少、好中球数減少、好中球絶対数減少、リンパ球数減少、部分トロンボプラスチク時間延長	

注)5%以上発現した副作用について頻度を記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	全体	プリジスタナナイープ®/リトナビル 800/100mg 1日1回投与 (TMC114-C211)	プリジスタ®/リトナビル 600/100mg 1日2回投与 (TMC114-C214)
調査症例数	3,063	343	298
副作用発現症例数	2,017	225	221
副作用発現症例率(%)	65.9	65.6	74.2

副作用発現頻度一覧

副作用の種類	全体	副作用の発現症例数(発現率)	
		プリジスタナナイープ®/リトナビル 800/100mg 1日1回投与 (TMC114-C211)	プリジスタ®/リトナビル 600/100mg 1日2回投与 (TMC114-C214)
調査症例数	3,063	343	298
免疫系障害	11(0.4)	1(0.3)	1(0.3)
免疫再構築症候群	11(0.4)	1(0.3)	1(0.3)
代謝および栄養障害	463(15.1)	32(9.3)	71(23.8)
高トリグリセリド血症	167(5.5)	6(1.7)	35(11.7)
食欲不振	110(3.6)	11(3.2)	14(4.7)
高コレステロール血症	104(3.4)	7(2.0)	23(7.7)
高脂血症	62(2.0)	4(1.2)	10(3.4)
糖尿病	43(1.4)	3(0.9)	2(0.7)
高血糖	41(1.3)	2(0.6)	4(1.3)
脂質異常症	21(0.7)	1(0.3)	5(1.7)
LDL増加	21(0.7)	4(1.2)	7(2.3)
精神障害	26(0.8)	3(0.9)	5(1.7)
異常な夢	26(0.8)	3(0.9)	5(1.7)
神経系障害	424(13.8)	60(17.5)	33(11.1)
頭痛	424(13.8)	60(17.5)	33(11.1)
胃腸障害	1,322(43.2)	168(49.0)	160(53.7)
下痢	726(23.7)	116(33.8)	96(32.2)
悪心	455(14.9)	55(16.0)	55(18.5)
腹痛	268(8.7)	32(9.3)	30(10.1)
嘔吐	232(7.6)	21(6.1)	26(8.7)
酵素增加	106(3.5)	4(1.2)	6(2.0)
鼓腸	105(3.4)	8(2.3)	8(2.7)
消化不良	99(3.2)	9(2.6)	12(4.0)
腹部膨満	98(3.2)	10(2.9)	10(3.4)
急性膵炎	16(0.5)	2(0.6)	—

8. 副作用 (つづき)

副作用発現頻度一覧(続き)

副作用の種類	副作用の発現症例数(発現率)		
	全体	プリジスタナイーブ®/リトナビル 800/100mg 1日1回投与 (TMC114-C211)	プリジスタ®/リトナビル 600/100mg 1日2回投与 (TMC114-C214)
調査症例数	3,063	343	298
肝胆道系障害	154 (5.0)	14 (4.1)	13 (4.4)
肝酵素増加	142 (4.6)	13 (3.8)	13 (4.4)
急性肝炎	15 (0.5)	1 (0.3)	—
皮膚および皮下組織障害	491 (16.0)	49 (14.3)	45 (15.1)
発疹	315 (10.3)	35 (10.2)	37 (12.4)
そう痒症	173 (5.6)	18 (5.2)	8 (2.7)
体脂肪の再分布/蓄積	39 (1.3)	—	2 (0.7)
Stevens-Johnson症候群	2 (0.1)	1 (0.3)	—
筋骨格系および結合組織障害	119 (3.9)	10 (2.9)	12 (4.0)
筋肉痛	119 (3.9)	10 (2.9)	12 (4.0)
生殖系および乳房障害	15 (0.5)	—	1 (0.3)
女性化乳房	15 (0.5)	—	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態	412 (13.5)	26 (7.6)	31 (10.4)
疲労	262 (8.6)	19 (5.5)	21 (7.0)
無力症	168 (5.5)	7 (2.0)	10 (3.4)

プリジスタナイーブ®錠承認時社内集計

「その他の副作用」のうち、以下の事象は、外国臨床試験(POWER試験)で認められた、重症度が「Grade 2」以上であり、医師により因果関係が「可能性小」以上と報告された有害事象である。

種類\頻度	1%未満
感染症および寄生虫症	毛包炎
代謝および栄養障害	食欲減退、肥満、低ナトリウム血症、多飲症
精神障害	錯乱状態、失見当識、易刺激性、気分変動、悪夢、不安
神経系障害	末梢性ニューロパシー、感覺鈍麻、記憶障害、錯覚、傾眠、一過性脳虚血発作
耳および迷路障害	回転性めまい
心臓障害	心筋梗塞、頻脈
血管障害	高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難、咳嗽、しゃっくり
胃腸障害	便秘、口内乾燥
皮膚および皮下組織障害	寝汗、アレルギー性皮膚炎、湿疹、中毒性皮疹、脱毛症、薬剤性皮膚炎、多汗症、皮膚の炎症、斑状丘疹状皮疹
筋骨格系および結合組織障害	関節痛、四肢痛、骨減少症、骨粗鬆症
腎および尿路障害	急性腎不全、腎機能不全、腎結石症、多尿
全身障害および投与局所様態	発熱、悪寒、高熱、末梢性浮腫

また、以下の事象は、外国臨床試験(POWER試験)で認められた、重症度が「Grade3」以上の有害事象として報告された臨床検査値異常である。

種類\頻度	1%以上
臨床検査	白血球数減少、好中球数減少、好中球絶対数減少、リンパ球数減少、部分トロンボプラスチン時間延長

8. 副作用 (つづき)	<p>(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 該当資料なし</p> <p>(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法 「VIII.2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)【禁忌】1)」の項を参照。 「VIII.5.慎重投与内容とその理由【慎重投与】4)」の項を参照。</p>
9. 高齢者への投与	<p>本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、副作用の発現に注意し慎重に投与すること。</p> <p>(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。</p>
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。] 2)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ダルナビルは、動物実験(ラット)⁵⁸⁾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。]</p>
(解説) 1)動物実験(ラット及びウサギ)で催奇形性は認められていないが、ヒトにおける妊婦への投与に関する安全性については検討されていないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 2)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る。	
11. 小児等への投与	<p>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。[「その他の注意」の項参照] 2)3歳以上の幼児、小児における安全性は確立していない。</p>
(解説) 小児を対象とした臨床試験は実施されておらず、推奨用量が確立していない。	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当しない
13. 過量投与	<p>徴候、症状: 過量投与に関するデータは限られている。健康成人に本剤3200mg単回投与したとき、又は本剤1600mgとリトナビル100mgを併用投与したとき、特異的な有害事象は認められなかった。</p> <p>処置: 本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察など一般的な支持療法を行う。必要に応じて胃洗浄、活性炭の投与を行う。なお、本剤は透析により除去されない。</p> <p>(解説) 健康成人に本剤3200mgを単回投与したとき、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。</p>

14. 適用上の注意	該当しない
15. その他の注意	<p>1) 動物実験(ラット)^{59~61)}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。</p> <p>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1,000mg/kgの用量で投与した結果、死亡例が認められた。[「禁忌」の項参照]</p> <p>3) マウス⁶²⁾及びラット⁶³⁾を用いた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、雄ラットに甲状腺濘胞細胞腺腫が認められた。</p> <p>4) 遺伝毒性試験(<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i>)^{64~66)}においてダルナビルは陰性であった。</p>
16. その他	(解説) <p>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。</p> <p>2) 一般に3歳未満では血液一脳関門や代謝酵素の機能が未発達であり、動物実験で死亡例が認められていることから、本剤は3歳未満には投与しないこと。(「禁忌」の項(P.29)、「小児等への投与」の項(P.45)を参照すること。)</p> <p>4) 細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、ダルナビルは陰性と判断された。</p>

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				
	試験項目	動物種	投与経路	投与量(mg/kg)	結果
	中枢神経系 自発運動量への影響	ラット	経口	0,20,200,2000	2000mg/kgまで影響なし
	呼吸器系 呼吸回数、1回呼吸量への影響	ラット	経口	0,20,200,2000	2000mg/kgまで影響なし
	心血管系 血圧、心拍数、心電図への影響	イヌ	経口	0,30,60,120	120mg/kgまで影響なし
	消化器系 胃腸管内輸送能への影響	ラット	経口	0,20,200,2000	2000mg/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1000mg/kg、ラット2000mg/kg超、イヌ320mg/kg超であった。				

2. 毒性試験
(つづき)

(2) 反復投与毒性試験

動物種系統	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 (動物数/群)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット Wistar系	経口 14日	0,40,200, 1000	各群 雄10 雌10	40	≥200: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 1000: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增加、尿中Cl增加、脾臓;髄外造血、甲状腺濾胞上皮肥大
ラット Sprague-Dawley 系	経口 6ヵ月	0,20,100, 500	各群 雄20 雌20	20	≥20: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 ≥100: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;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 500: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
ラット Sprague-Dawley 系	経口 6ヵ月	0,0/75, 20/50, 100/50, 500/75, 1000/75	各群 雄20 雌20	設定できず	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、膵臓;膵島の線維化/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 0/75: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增加、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 ≥20/50: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 ≥100/50: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增加、腎臓;褐色 ≥500/75: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增加、甲状腺重量増加、副腎重量増加 1000/75:ビリルビン増加
イヌ ビーグル	経口 14日	0,30,60,120	各群 雄3 雌3	120	特記すべき所見なし
	経口 14日	360	各群 雄1 雌1	設定できず	360:流涎、嘔吐、軟便又は液状便、吐物中及び糞中のカーボン酸の白色小球、瞬膜露出、体重減少、クレアチニン増加、ビリルビン増加

<p>2. 毒性試験 (つづき)</p>	<p>(3) 生殖発生毒性試験</p> <p>ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、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影響量は200mg/kg/日と考えられた。</p> <p>ラットの胚・胎児発生に関する試験において、高用量群で母動物の体重減少がみられたが、胎児には本薬の影響はみられず、催奇形性は認められなかった。母動物に対する無影響量は200mg、胎児に対する無影響量は1000mg/kg/日であった。</p> <p>ウサギの胚・胎児発生に関する試験において1000mg/kg/日まで母動物及び胎児に影響は認められなかった。</p> <p>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雌雄胎児に対する無影響量は40mg/kg/日と考えられた。</p> <p>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。</p> <p>(4) その他の特殊毒性</p> <p>1) 変異原性^{64~66)}</p> <p>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小核試験の結果は陰性であった。</p> <p>2) がん原性</p> <p>マウス⁶²⁾及びラット⁶³⁾を用いた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、雄ラットに甲状腺濘胞細胞腺腫が認められた。</p>
---------------------------------	--

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)} 注) 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 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：プリジスタ [®] 錠300mg：3年(包装に表示) プリジスタ [®] 錠600mg：3年(包装に表示) プリジスタナイーブ [®] 錠800mg：2年(包装に表示)
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱いについて：該当資料なし (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：該当資料なし
5. 承認条件等	1. 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。 2. 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。 3. 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市販後調査を実施し、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申請書添付資料として提出すること。 本剤は希少疾病用医薬品として指定されている。

6. 包 裝	プリジスタナイーブ®錠800mg : 30錠(バラ) プリジスタ®錠600mg : 60錠(バラ) プリジスタ®錠300mg : 120錠(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	同一成分薬:なし 同効薬:ホスアンプ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、リトナビル、ネルフィナビルメシリ酸塩、サキナビルメシリ酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物																
9. 国際誕生年月日	2006年6月23日(米国)																
10. 製 造 販 売 承 認 年 月 日 及 び 承 認 番 号	プリジスタナイーブ®錠800mg : 22500AMX01047000 2013年7月9日 プリジスタ®錠600mg : 22600AMX01408000 2014年12月26日 プリジスタ®錠300mg : 21900AMX01783000 2007年11月22日																
11. 薬 価 基 準 収 載 年 月 日	プリジスタナイーブ®錠800mg : 2013年11月29日 プリジスタ®錠600mg : 2015年5月29日 プリジスタ®錠300mg : 2007年11月30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	プリジスタナイーブ®錠800mg (満了年月:2017年11月) (希少疾病用医薬品) プリジスタ®錠600mg (満了年月:2017年11月) (希少疾病用医薬品) プリジスタ®錠300mg 10年間(満了年月:2017年11月) (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	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>HOT(13桁)番号</th> <th>厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th>レセプト電算 コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プリジスタナイーブ®錠800mg</td> <td>1227673010101</td> <td>6250030F3020</td> <td>622276701</td> </tr> <tr> <td>プリジスタ®錠600mg</td> <td>1240351010101</td> <td>6250030F4026</td> <td>622403501</td> </tr> <tr> <td>プリジスタ®錠300mg</td> <td>1181883010101</td> <td>6250030F1027</td> <td>620005884</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT(13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	プリジスタナイーブ®錠800mg	1227673010101	6250030F3020	622276701	プリジスタ®錠600mg	1240351010101	6250030F4026	622403501	プリジスタ®錠300mg	1181883010101	6250030F1027	620005884
販売名	HOT(13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														
プリジスタナイーブ®錠800mg	1227673010101	6250030F3020	622276701														
プリジスタ®錠600mg	1240351010101	6250030F4026	622403501														
プリジスタ®錠300mg	1181883010101	6250030F1027	620005884														
17. 保 険 給 付 上 の 注 意	HIV感染者の障害者認定が実施された患者には医療費の公費負担制度が適用される。																

XI. 文献

1. 引用文献	1) 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(社内資料TMC114-C211) 2) Orkin, C. et al.: HIV Medicine, 14, 49, 2013 3) ダルナビル/リトナビルとロピナビル/リトナビルの既治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料TMC114-C214) 4) ダルナビル/リトナビルの既治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料TMC114-C202/C213) 5) Cahn, P., et al.: AIDS, 25, 929, 2011 6) Clotet, B., et al.: Lancet, 369, 1169, 2007 7) Madruga, J. V., et al.: Lancet, 370, 49, 2007 8) Koh, Y., et al.: J. Biol. Chem., 282, 28709, 2007 9) ダルナビルの作用機序(社内資料TMC114-0009-VRR) 10) King, N. M., et al.: J. Virol., 78, 12012, 2004 11) ダルナビルの作用機序(社内資料TMC114-0003-VRR) 12) ダルナビルの作用機序(社内資料TMC114-0004-VRR) 13) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0014-VRR) 14) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0002-VRR) 15) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0011-VRR) 16) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0016-VRR) 17) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0006-VRR) 18) ダルナビルの薬剤耐性(社内資料TMC114-0012-VRR) 19) ダルナビルの薬剤耐性(社内資料TMC114-0013-VRR) 20) ダルナビルの薬剤耐性(社内資料TMC114-0005-VRR) 21) 大谷 尚也, 他: 新薬と臨床, 60, 1153, 2011 22) ダルナビルの薬物動態の検討(社内資料TMC114-C162) 23) ダルナビルの薬物動態の検討(社内資料TMC114-C176) 24) 社内資料TMC114-C137 25) ダルナビルの薬物動態の検討(社内資料TMC114-211) 26) ダルナビルの母集団薬物動態解析(社内資料TMC114-C926-CPKPD) 27) ダルナビルの肝障害患者における薬物動態の検討(社内資料TMC114-C134) 28) Sekar, V.J., et al.: J. Clin. Pharmacol., 47, 479, 2007 29) Sekar, V.J., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 51, 958, 2007 30) ダルナビルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響(社内資料TMC114-C114) 31) ダルナビルの蛋白結合率の検討(社内資料TMC114-NC215 (FK4948)) 32) ダルナビルの代謝の検討(社内資料TMC114-NC112 (TNO41201)) 33) Muirhead, G. J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 50, 99, 2000 34) ダルナビル/リトナビルとテラプレビルの相互作用の検討(社内資料TMC114-VX950-TiDP24-C124) 35) Sekar, V.J., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 54, 4440, 2010 36) 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) 37) Sekar, V.J., et al.: J. Clin. Pharmacol., 48, 60, 2008 38) 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) 39) エリスロマイシン又はダルナビル/リトナビルとシメプレビルの相互作用の検討(社内資料C115) (J900701) 40) Sekar, V.J., et al.: Clin. Drug Invest., 28, 479, 2008 41) ダルナビルとロスバスタチンの相互作用の検討(社内資料) 42) 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) 43) Sekar, V.J., Antiviral Ther., 13, 563, 2008 44) 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) 45) Sekar, V.J., et al.: J. Clin. Pharmacol., 51, 271, 2011 (J086916)
---------	--

1. 引用文献 (つづき)	46) Sekar, V.J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 66, 215, 2008 (J069038) 47) ダルナビルとジダノシンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C123) (J900202) 48) Hoetelmans, R. M. W., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 64, 655, 2007 (J063469) 49) Scholler-Gyure M., et al.: Antiviral Ther., 12, 789, 2007 (J062419) 50) Sekar, V.J., et al.: Antiviral Ther., 12, 509, 2007 (J062089) 51) 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) 52) ダルナビル/リトナビルとリルビビリンの相互作用の検討(社内資料TMC278-C112) (J900656) 53) ダルナビルとリトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC114-C105) (J900206) 54) ダルナビルとロピナビル/リトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC114-C151) (J900208) 55) Sekar, V.J., et al.: Ther. Drug Monit., 29, 795, 2007 (J064838) 56) ダルナビルとインジナビルの相互作用の検討(社内資料TMC114-C141) (J900210) 57) Sekar, V.J., et al.: Drugs R D, 8, 241, 2007 (J062098) 58) ダルナビルの乳汁移行試験(社内資料TMC114-NC249) (J900391) 59) ダルナビルの反復投与毒性試験(社内資料TMC114-NC130) (J900212) 60) ダルナビルの反復投与毒性試験(社内資料TMC114-NC132) (J900213) 61) ダルナビルとリトナビルの反復併用投与毒性試験(社内資料TMC114-NC146) (J900214) 62) ダルナビルのがん原性試験(社内資料TMC114-NC159) (J900258) 63) ダルナビルのがん原性試験(社内資料TMC114-NC158) (J900259) 64) ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料TMC114-NOTOX293063) (J900215) 65) ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料TMC114-NOTOX294288) (J900216) 66) ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料TMC114-NC114(NOTOX303874)) (J900217) 67) ダルナビルとプラバスタチンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C120) (J900195) 68) Song, I., et al.: J. Clin. Pharmacol., 51, 237, 2011 (J086915) 69) ダルナビルの排泄の検討(社内資料TMC114-C109) (J900224)
2. その他の参考文献	特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2014年1月時点で米国、ドイツを含む世界100ヵ国以上の国または地域で承認されている。

国名	米国
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc.
販売名	PREZISTA
剤形・規格	PREZISTA 100 mg/mL 経口懸濁液 PREZISTA 75 mg錠 PREZISTA 150 mg錠 PREZISTA 600 mg錠 PREZISTA 800 mg錠
承認年	2006年
効能又は効果	プリジスタは成人HIV-1感染患者の治療を目的としたヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)のプロテアーゼ阻害剤である。本剤は3歳以上のHIV-1感染小児患者にも使用される。本剤はリトナビル(本剤/リトナビル)と共に他の抗レトロウイルス薬と併用投与すること。
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none">●治療未経験成人患者及びダルナビル耐性関連変異を持たない治療経験成人患者:本剤800mg(800mg錠を1錠または400mg錠を2錠)とリトナビル100mgを1日1回食事中又は食直後に服用する。●ダルナビル耐性関連変異を1つ以上持つ治療経験成人患者:本剤600mg(600mg錠1錠)とリトナビル100mgを1日2回食事中又は食直後に服用する。●小児患者(3歳以上18歳未満、体重10kg以上):本剤とリトナビルの投与量は体重をもとに決定し、成人患者に対する投与量を超えないこと。本剤はリトナビルとの併用で、食事中又は食直後に服用する。●重度の肝障害患者に対する本剤/リトナビルの使用は推奨されない。

(2014年4月時点)

1. 主な外国での発売状況(つづき)

国名	EU
会社名	Janssen-Cilag International NV
販売名	PREZISTA
剤型・規格	PREZISTA 100 mg/mL oral suspension PREZISTA 75 mg film-coated tablets PREZISTA 150 mg film-coated tablets PREZISTA 300 mg film-coated tablets PREZISTA 400 mg film-coated tablets PREZISTA 600 mg film-coated tablets PREZISTA 800 mg film-coated tablets
承認年	2007年
効能又は効果	<p>PREZISTA, co-administered with low dose ritonavir is indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of patients with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection.</p> <p>【PREZISTA 300 mg】</p> <p>PREZISTA 300 mg tablets may be used to provide suitable dose regimens .</p> <ul style="list-style-type: none"> ● For the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral treatment (ART)-experienced adult patients, including those that have been highly pre-treated. ● For the treatment of HIV-1 infection in ART-experienced paediatric patients from the age of 3 years and at least 15 kg body weight. <p>【PREZISTA 600 mg】</p> <p>PREZISTA 600 mg tablets may be used to provide suitable dose regimens .</p> <ul style="list-style-type: none"> ● For the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral treatment (ART)-experienced adult patients, including those that have been highly pre-treated. ● For the treatment of HIV-1 infection in ART-experienced paediatric patients from the age of 3 years and at least 40 kg body weight. <p>【PREZISTA 400 mg/800 mg】</p> <p>PREZISTA 400 mg or 800 mg tablets may be used to provide suitable dose regimens for the treatment of HIV-1 infection in adult and paediatric patients from the age of 12 years and at least 40 kg body weight who are:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● antiretroviral therapy (ART) -naïve. ● ART-experienced with no darunavir resistance associated mutations (DRV-RAMs) and who have plasma HIV-1 RNA < 100,000 copies/mL and CD4+ cell count ≥ 100 cells × 10⁶/L. In deciding to initiate treatment with PREZISTA in such ART-experienced patients, genotypic testing should guide the use of PREZISTA.

1. 主な外国での発売状況(つづき)

用法及び用量	<p>【PREZISTA 300 mg】</p> <p>Therapy should be initiated by a health care provider experienced in the management of HIV infection. After therapy with PREZISTA has been initiated, patients should be advised not to alter the dosage, dose form or discontinue therapy without discussing with their health care provider.</p> <p>Posology</p> <p>PREZISTA must always be given orally with low dose ritonavir as a pharmacokinetic enhancer and in combination with other antiretroviral medicinal products. The Summary of Product Characteristics of ritonavir must, therefore, be consulted prior to initiation of therapy with PREZISTA.</p> <p><i>ART-experienced adult patients</i></p> <p>The recommended dose regimen is 600 mg twice daily taken with ritonavir 100 mg twice daily taken with food. PREZISTA 300 mg tablets can be used to construct the twice daily 600 mg regimen.</p> <p><i>ART-experienced paediatric patients (3 to 17 years of age and weighing at least 15 kg)</i></p> <p>PREZISTA twice daily taken with ritonavir taken with food is usually recommended. The recommended dose of PREZISTA with low dose ritonavir for paediatric patients is based on body weight. The adult dose of PREZISTA/ritonavir (600/100 mg twice daily) may be used in paediatric patients of 40 kg or more.</p> <table border="1"><thead><tr><th colspan="2">Recommended dose for treatment-experienced paediatric patients (3 to 17 years of age) for PREZISTA tablets and ritonavir</th></tr><tr><th>Body weight (kg)</th><th>Dose</th></tr></thead><tbody><tr><td>≥15 kg – <30 kg</td><td>375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir^a twice daily</td></tr><tr><td>≥30 kg – <40 kg</td><td>450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir^a twice daily</td></tr><tr><td>≥40 kg</td><td>600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir twice daily</td></tr></tbody></table> <p>^a with ritonavir oral solution: 80 mg/mL</p> <p>The recommended dose of PREZISTA with low dose ritonavir should not exceed the recommended adult dose (600/100 mg twice daily).</p> <p>Method of administration</p> <p>Patients should be instructed to take PREZISTA with low dose ritonavir within 30 minutes after completion of a meal. The type of food does not affect the exposure to darunavir .</p> <p>【PREZISTA 600 mg】</p> <p>Therapy should be initiated by a health care provider experienced in the management of HIV infection. After therapy with PREZISTA has been initiated, patients should be advised not to alter the dosage, dose form or discontinue therapy without discussing with their health care provider.</p> <p>Posology</p> <p>PREZISTA must always be given orally with low dose ritonavir as a pharmacokinetic enhancer and in combination with other antiretroviral medicinal products. The Summary of Product Characteristics of ritonavir must, therefore, be consulted prior to initiation of therapy with PREZISTA.</p> <p><i>ART-experienced adult patients</i></p> <p>The recommended dose regimen is 600 mg twice daily taken with ritonavir 100 mg twice daily taken with food. PREZISTA 600 mg tablets can be used to construct the twice daily 600 mg regimen.</p> <p><i>ART-experienced paediatric patients (3 to 17 years of age and weighing at least 40 kg)</i></p> <p>The recommended dose of PREZISTA with low dose ritonavir for paediatric patients is based on body weight and should not exceed the recommended adult dose (600/100 mg twice daily or 800/100 mg once daily). The adult dose of PREZISTA/ritonavir (600/100 mg twice daily or 800/100 mg once daily) may be used in paediatric patients of 40 kg or more.</p> <p>Method of administration</p> <p>Patients should be instructed to take PREZISTA with low dose ritonavir within 30 minutes after completion of a meal. The type of food does not affect the exposure to darunavir .</p>	Recommended dose for treatment-experienced paediatric patients (3 to 17 years of age) for PREZISTA tablets and ritonavir		Body weight (kg)	Dose	≥15 kg – <30 kg	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir ^a twice daily	≥30 kg – <40 kg	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir ^a twice daily	≥40 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir twice daily
Recommended dose for treatment-experienced paediatric patients (3 to 17 years of age) for PREZISTA tablets and ritonavir											
Body weight (kg)	Dose										
≥15 kg – <30 kg	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir ^a twice daily										
≥30 kg – <40 kg	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir ^a twice daily										
≥40 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir twice daily										

1. 主な外国での発売状況(つづき)

用法及び用量	<p>【PREZISTA 400 mg / 800mg】</p> <p>Therapy should be initiated by a health care provider experienced in the management of HIV infection. After therapy with PREZISTA has been initiated, patients should be advised not to alter the dosage, dose form or discontinue therapy without discussing with their health care provider.</p> <p>Posology</p> <p>PREZISTA must always be given orally with low dose ritonavir as a pharmacokinetic enhancer and in combination with other antiretroviral medicinal products. The Summary of Product Characteristics of ritonavir must, therefore, be consulted prior to initiation of therapy with PREZISTA.</p> <p><i>ART-naïve adult patients</i></p> <p>The recommended dose regimen is 800 mg once daily with ritonavir 100 mg once daily taken with food. PREZISTA 400 mg / 800mg tablets can be used to construct the once daily 800 mg regimen.</p> <p><i>ART-experienced adult patients</i></p> <p>The recommended dose regimens are as follows:</p> <p>● In ART-experienced patients with no darunavir resistance associated mutations (DRV-RAMs)* and who have plasma HIV-1 RNA < 100,000 copies/mL and CD4+ cell count ≥ 100 cells × 10⁶/L a regimen of 800 mg once daily with ritonavir 100 mg once daily taken with food may be used. PREZISTA 400 mg / 800mg tablets can be used to construct the once daily 800 mg regimen.</p> <p>*DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V and L89V</p> <p><i>ART-naïve paediatric patients (12 to 17 years of age and weighing at least 40 kg)</i></p> <p>The recommended dose regimen is 800 mg once daily with ritonavir 100 mg once daily taken with food.</p> <p><i>ART-experienced paediatric patients (12 to 17 years of age and weighing at least 40 kg)</i></p> <p>The recommended dose regimens are as follows:</p> <p>● In ART-experienced patients without DRV-RAMs* and who have plasma HIV-1 RNA < 100,000 copies/mL and CD4+ cell count ≥ 100 cells × 10⁶/L a regimen of 800 mg once daily with ritonavir 100 mg once daily taken with food may be used. PREZISTA 400 mg / 800 mg tablets can be used to construct the once daily 800 mg regimen.</p> <p>*DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V and L89V</p> <p>Method of administration</p> <p>Patients should be instructed to take PREZISTA with low dose ritonavir within 30 minutes after completion of a meal. The type of food does not affect the exposure to darunavir.</p>
--------	---

(2014年1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(FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA 及びオーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。]

2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

[ダルナビルは、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。]

	分類
FDA: PREGNANCY CATEGORIES	C
オーストラリアの分類: Definitions of the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy	B2

2014年3月時点

参考：

米FDAの分類(FDA PREGNANCY CATEGORIES)

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

オーストラリアの分類(Definitions of 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.

XIII. 備考

その他の関連資料：該当資料なし

