

2019年3月(第10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(1998年9月)に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品

インテレンス[®]錠100mg

INTELENCE[®] Tablets

剤形	錠剤
規格・含量	1錠中エトラビリン 100mg
一般名	和名：エトラビリン (JAN) 洋名：Etravirine (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年12月25日 薬価基準収載年月日：2009年1月16日 発売年月日：2009年1月19日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社 提携：Tibotec Pharmaceuticals Ltd.
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本IFは2019年3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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR のインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I . 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	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. 有効成分の規制区分	2
2. 物理化学的性質	2
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3
4. 有効成分の確認試験法	3
5. 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	3
3. 製剤の各種条件下における安定性	4
4. 混入する可能性のある夾雑物	4
5. 溶出試験	4
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	4
7. 製剤中の有効成分の定量法	4
8. 容器の材質	4
V . 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	4
2. 用法及び用量	5
3. 臨床成績	5
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	7
2. 薬理作用	7
VII . 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	9
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 吸収	12
4. 分布	12
5. 代謝	14
6. 排泄	14
7. 透析等による除去率	14

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	15
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	15
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
7. 相互作用	18
8. 副作用	25
9. 高齢者への投与	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
11. 小児等への投与	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
13. 過量投与	28
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	28
15. その他の注意	29
IX . 非臨床試験に関する項目	
1. 一般薬理	30
2. 毒性	30
X . 取扱い上の注意等に関する項目	
1. 有効期間又は使用期限	31
2. 貯法・保存条件	31
3. 薬剤取扱い上の注意点	31
4. 承認条件	31
5. 包装	31
6. 同一成分・同効薬	31
7. 国際誕生年月日	31
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
9. 薬価基準収載年月日	31
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	32
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
12. 再審査期間	32
13. 長期投与の可否	32
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	32
15. 保険給付上の注意	32
XI . 文献	
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33
3. 文献請求先	33
XII . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	<p>エトラビリン（インテレンス[®]錠 100mg：以下、本剤）は、ベルギーの Tibotec 社が開発したジアリルピリミジン誘導体であり、野生型ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）及び既存の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）に耐性を示す臨床分離株に対して <i>in vitro</i> において強力な抗ウイルス活性を示す NNRTI である。</p> <p>また、本剤の外国臨床試験では、既存の NNRTI に耐性を示す他に治療選択肢の限られた抗 HIV 薬の治療歴がある患者に対して有効性が認められている。</p> <p>抗 HIV 薬の使用経験が多い患者や既存の抗 HIV 薬に耐性を示す患者では、治療選択肢が限られるため、これらの患者には有効な新しい抗 HIV 薬の重要性及び緊急性が高く、外国の規制当局ではこれらの患者を対象とした臨床試験の早期実施が強く推奨されている。このような背景から、本剤は米国 FDA との協議の結果、迅速審査制度により 2 つの臨床第Ⅲ相プラセボ対照比較試験の併合中間解析データで承認審査が実施された。その結果、「血中ウイルスの増加と HIV-1 株に非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）及び他の抗 HIV 薬への薬剤耐性が認められた、抗 HIV 薬の治療歴がある成人 HIV-1 感染症患者」を効能・効果として 2008 年 1 月に米国で承認された。</p> <p>本邦においては、2008 年 8 月に希少疾病用医薬品の指定を受け、2008 年 12 月に承認を取得した。</p>
2. 製品の特徴及び有用性	<ol style="list-style-type: none">1. HIV-1 に対する非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）である。2. 野生型 HIV-1 株及び他の NNRTI 耐性ウイルスに対して、抗ウイルス効果を示した。3. 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、本剤投与 24 週後に 58.9% の有効性（血漿中 HIV RNA 量が < 50 コピー/mL の患者割合）を示した。（海外）4. 海外で実施した臨床試験における副作用は 71.0%（425/599 例）に認められた。主な副作用は発疹 101 例（16.9%）、下痢 90 例（15.0%）、悪心 83 例（13.9%）であった。（承認時） 重大な副作用として、重篤な皮膚障害、肝炎（0.2%）、腎不全（1.8%）、急性腎不全（0.5%）、横紋筋融解症（頻度不明）が報告されている。

II. 名称に関する項目










1. 販売名	(1) 和名 (2) 洋名 (3) 名称の由来	インテレンス [®] 錠 100mg INTELENCE [®] Tablets 特になし
2. 一般名	(1) 和名(命名法) (2) 洋名(命名法)	エトラビルン (JAN) Etravirine (JAN) etravirine (INN)
3. 構造式又は示性式		
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₂₀ H ₁₅ BrN ₆ O 分子量：435.28	
5. 化学名(命名法)	4-[6-amino-5-bromo-2-(4-cyanoanilino)pyrimidin-4-yloxy]-3,5-dimethylbenzonitrile (IUPAC)	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	開発番号：TMC125 略号：ETR 化合物番号：R165335	
7. CAS登録番号	269055-15-4	

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	劇薬									
2. 物理化学的性質	<p>(1) 外観・性状 白色～微黄褐色の粉末</p> <p>(2) 溶解性 <i>N,N</i>-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、メタノール、エタノール(99.5)及びジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。</p> <p style="text-align: center;">各種溶媒に対する溶解性(20℃)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <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>41</td> </tr> <tr> <td>メタノール</td> <td>0.19</td> </tr> <tr> <td>エタノール(99.5)</td> <td>0.12</td> </tr> </tbody> </table>		溶媒	溶解度(g/100mL)	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	41	メタノール	0.19	エタノール(99.5)	0.12
溶媒	溶解度(g/100mL)									
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	41									
メタノール	0.19									
エタノール(99.5)	0.12									

2. 物理化学的性質 (つづき)	(3) 吸湿性 該当資料なし (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 融点：約 259℃ (分解) (5) 酸塩基解離定数 $pK_a < 3$ (6) 分配係数 $\text{Log } P > 5$ (1-オクタノール / pH7 緩衝液) (7) その他の示性値 該当資料なし																													
3. 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 style="width: 15%;">試験項目</th> <th style="width: 15%;">保存条件</th> <th style="width: 15%;">保存形態</th> <th style="width: 15%;">保存期間</th> <th style="width: 40%;">結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">長期保存試験</td> <td>25℃ / 60% RH</td> <td>二重 LDPE 袋</td> <td>36 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>30℃ / 65% RH</td> <td>二重 LDPE 袋</td> <td>36 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>40℃ / 75% RH</td> <td>二重 LDPE 袋</td> <td>6 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>苛酷試験</td> <td>50℃</td> <td>二重 LDPE 袋</td> <td>3 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>光安定性試験</td> <td>曝光 (700W/m²)</td> <td>二重 LDPE 袋</td> <td>8 時間</td> <td>わずかな着色が認められた</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験項目：性状、類縁物質、水分、結晶多形、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℃ / 60% RH	二重 LDPE 袋	36 ヶ月	変化なし	30℃ / 65% RH	二重 LDPE 袋	36 ヶ月	変化なし	加速試験	40℃ / 75% RH	二重 LDPE 袋	6 ヶ月	変化なし	苛酷試験	50℃	二重 LDPE 袋	3 ヶ月	変化なし	光安定性試験	曝光 (700W/m ²)	二重 LDPE 袋	8 時間	わずかな着色が認められた
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℃ / 60% RH	二重 LDPE 袋	36 ヶ月	変化なし																										
	30℃ / 65% RH	二重 LDPE 袋	36 ヶ月	変化なし																										
加速試験	40℃ / 75% RH	二重 LDPE 袋	6 ヶ月	変化なし																										
苛酷試験	50℃	二重 LDPE 袋	3 ヶ月	変化なし																										
光安定性試験	曝光 (700W/m ²)	二重 LDPE 袋	8 時間	わずかな着色が認められた																										
4. 有効成分の 確認試験法	赤外吸収スペクトル測定法																													
5. 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) 剤形の区別及び性状 剤形：錠剤 性状： <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 15%;">販売名</td> <td colspan="4">インテレンス錠100mg</td> </tr> <tr> <td>色・剤形</td> <td colspan="4">白色～微黄白色の錠剤</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">外形</td> <td style="text-align: center;">表面</td> <td style="text-align: center;">裏面</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">側面</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td colspan="2" style="text-align: center;"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">大きさ</td> <td style="text-align: center;">長径(mm)</td> <td style="text-align: center;">短径(mm)</td> <td style="text-align: center;">厚さ(mm)</td> <td style="text-align: center;">重量(g)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">9.5</td> <td style="text-align: center;">6.6</td> <td style="text-align: center;">0.80</td> </tr> </table> (2) 識別コード TMC125	販売名	インテレンス錠100mg				色・剤形	白色～微黄白色の錠剤				外形	表面	裏面	側面						大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	19	9.5	6.6	0.80
販売名	インテレンス錠100mg																												
色・剤形	白色～微黄白色の錠剤																												
外形	表面	裏面	側面																										
																													
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)																									
	19	9.5	6.6	0.80																									
2. 製剤の組成	(1) 有効成分(活性成分)の含量 1錠中エトラピリン 100mg を含有する (2) 添加物 ヒプロメロース、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸																												

3. 製剤の各種条件下における安定性	各種条件下における安定性			
	試験項目	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃ /60% RH	HDPE 瓶(乾燥剤入り)	24 ヶ月	水分がわずかに増加したが、規格の範囲内であった。
	30℃ /75% RH	HDPE 瓶(乾燥剤入り)	24 ヶ月	水分がわずかに増加したが、規格の範囲内であった。
加速試験	40℃ /75% RH	HDPE 瓶(乾燥剤入り)	6 ヶ月	水分がわずかに増加したが、規格の範囲内であった。
苛酷試験	50℃	HDPE 瓶(乾燥剤入り)	3 ヶ月	変化なし
光安定性試験	曝光 (700W/m ²)	HDPE 瓶(乾燥剤入り)	8 時間	変化なし
試験項目：性状、類縁物質、水分、結晶性、溶出性、微生物限度*、含量 *微生物限度は長期保存試験のみ				
4. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし			
5. 溶出試験	(方法) 日局溶出試験法 (パドル法) 条件：回転数 50rpm 試験液ラウリル硫酸ナトリウムの 0.01mol/L 塩酸試液溶液 (判定基準) Q 値は 75%以上 (60 分間の溶出率)			
6. 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			
7. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー			
8. 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			

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	<p>(1) 効能又は効果 HIV-1 感染症</p> <p>(2) 効能・効果に関連する使用上の注意 本剤の効能・効果は、3 クラスの抗 HIV 薬 [ヌクレオシド /ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤 (PI)] の各々で 1 剤以上に耐性が証明されている治療経験患者を対象に実施された試験結果に基づいており、以下の点に注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤は、NNRTI を含む他の抗 HIV 薬に耐性が認められる場合等に使用すること。 2. NNRTI 及び NRTI を含む併用療法によりウイルス学的効果不十分となった患者には、本剤と NRTI のみの併用はしないこと。[「臨床成績」の項参照] 3. 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。 4. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症及び小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性は確立していない。
-----------	---

2. 用法及び用量	<p>(1) 用法及び用量 通常、成人にはエトラピリンとして1回 200mg を1日2回食後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。</p> <p>(2) 用法・用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 2. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) は、感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。 3. 本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。 																																	
3. 臨床成績	<p>(1) 臨床効果 (外国人における成績)</p> <p><抗 HIV 薬の治療歴がある治療抵抗性の患者を対象とした試験> DUET-1 (TMC125-C206) /DUET-2 (TMC125-C216) 試験^{1), 2)}</p> <p>抗 HIV 薬の治療歴がある治療抵抗性の患者を対象として、プラセボを対照とした臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験を2試験実施した。投与24週時点の併合中間解析において、本剤群599例及びプラセボ群604例を比較した。両群ともベースライン時の HIV RNA 量の中央値は4.8 log₁₀ コピー/mL、本剤群とプラセボ群の CD4 陽性細胞数の中央値はそれぞれ 99 及び 109 × 10⁶/L であった。また両群とも NNRTI 耐性関連変異 (RAM) 数の中央値は2、プロテアーゼ阻害剤 (PI) 一次変異数の中央値は4であった。投与24週時における中間成績を下表に示す。</p> <p style="text-align: center;">臨床成績の概要 (DUET-1/DUET-2 試験)</p> <table border="1" data-bbox="456 943 1469 1335"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群^{注1)} (n=599)</th> <th>プラセボ群^{注1)} (n=604)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ウイルス学的効果</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HIV RNA 量が< 50 コピー /mL</td> <td>58.9%</td> <td>41.1%</td> </tr> <tr> <td>HIV RNA 量が< 400 コピー /mL</td> <td>74.3%</td> <td>52.5%</td> </tr> <tr> <td>HIV RNA の log₁₀ 平均減少量^{注2), 注3)}</td> <td>-2.37</td> <td>-1.69</td> </tr> <tr> <td>CD4⁺細胞数の平均増加量 (× 10⁶/L)</td> <td>85.6</td> <td>66.8</td> </tr> <tr> <td>エイズ関連疾患の発症及び死亡</td> <td>3.7%</td> <td>6.8%</td> </tr> <tr> <td>投与24週までの投与中止</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ウイルス学的治療失敗</td> <td>32.7%</td> <td>53.1%</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>5.0%</td> <td>1.8%</td> </tr> <tr> <td>その他の理由</td> <td>2.0%</td> <td>2.2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 背景治療にはダルナビル/リトナビル+ NRTIs ± ENF を用いた 注2) 早期中止例は log₁₀ 減少量を0として集計した 注3) 単位: log₁₀ コピー /mL</p> <p>DUET-1/DUET-2 試験でウイルス学的効果が不十分 (治療失敗) である患者の本剤投与前後の RAM として、V179D/F/T、Y181V 又は G190S が確認された。ベースライン時に最も多くみられた K103N は本剤の効果に影響はなく、IAS-USA (2007) の NNRTI RAM を3つ以上有する場合に本剤のウイルス学的効果に減弱がみられた。NNRTI RAM 数別のウイルス学的効果、薬剤耐性検査 (表現型解析) 別のウイルス学的効果を次表に示す。</p>		本剤群 ^{注1)} (n=599)	プラセボ群 ^{注1)} (n=604)	ウイルス学的効果			HIV RNA 量が< 50 コピー /mL	58.9%	41.1%	HIV RNA 量が< 400 コピー /mL	74.3%	52.5%	HIV RNA の log ₁₀ 平均減少量 ^{注2), 注3)}	-2.37	-1.69	CD4 ⁺ 細胞数の平均増加量 (× 10 ⁶ /L)	85.6	66.8	エイズ関連疾患の発症及び死亡	3.7%	6.8%	投与24週までの投与中止			ウイルス学的治療失敗	32.7%	53.1%	有害事象	5.0%	1.8%	その他の理由	2.0%	2.2%
	本剤群 ^{注1)} (n=599)	プラセボ群 ^{注1)} (n=604)																																
ウイルス学的効果																																		
HIV RNA 量が< 50 コピー /mL	58.9%	41.1%																																
HIV RNA 量が< 400 コピー /mL	74.3%	52.5%																																
HIV RNA の log ₁₀ 平均減少量 ^{注2), 注3)}	-2.37	-1.69																																
CD4 ⁺ 細胞数の平均増加量 (× 10 ⁶ /L)	85.6	66.8																																
エイズ関連疾患の発症及び死亡	3.7%	6.8%																																
投与24週までの投与中止																																		
ウイルス学的治療失敗	32.7%	53.1%																																
有害事象	5.0%	1.8%																																
その他の理由	2.0%	2.2%																																

3. 臨床成績
(つづき)

IAS-USA (2007) NNRTI RAM 数別のウイルス学的効果

	本剤群 (n = 565)	
	ENF 未投与 / 再投与群	ENF 初回投与群
全体	60% (251/420 例)	70% (102/145 例)
NNRTI RAM 0-2	66% (213/322 例)	76% (80/105 例)
NNRTI RAM ≥ 3	39% (38/ 98 例)	55% (22/ 40 例)
	プラセボ群 (n = 593)	
	ENF 未投与 / 再投与群	ENF 初回投与群
全体	34% (149/434 例)	62% (99/159 例)

注) 2007 IAS-USA NNRTI RAM : V90I, A98G, L100I, K101E/P, K103N, V106A/I/M, V108I, V179D/F, Y181C/L/V, Y188C/H/L, G190A/S, P225H

薬剤耐性検査 (表現型解析) 別のウイルス学的効果

Fold Change	本剤群 (n = 561)	
	ENF 未投与 / 再投与群	ENF 初回投与群
全体	60% (249/416 例)	70% (102/145 例)
0-3	70% (190/273 例)	82% (75/ 92 例)
>3-13	47% (37/ 78 例)	50% (19/ 38 例)
>13	34% (22/ 65 例)	53% (8/ 15 例)
	プラセボ群 (n = 593)	
	ENF 未投与 / 再投与群	ENF 初回投与群
全体	34% (149/434 例)	62% (99/159 例)

C227 試験

NNRTI 耐性を有する PI 未治療患者に対しては、本剤 + 2NRTI 投与群よりも PI + 2NRTI 投与群のウイルス学的効果が高いことが報告されている。臨床第 II b 相非盲検群間比較試験の結果、116 例のうち本剤群には 59 例、対照 PI 群には 57 例が登録されたが、本剤群のウイルス学的効果は対照 PI 群に比し低かった。これは、本剤 + 2NRTI 投与群では、PI + 2NRTI 投与群に比し本剤及び NRTI に対する感受性が低かったことによると考えられた。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

「V. 治療に関する項目 3. (1) 臨床効果」の項 (P.5) を参照すること。

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・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. 取扱い上の注意等に関する項目 4. 承認条件」の項 (P.31) を参照すること。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	メシル酸デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン																																						
2. 薬理作用	<p>(1) 作用部位・作用機序^{3~5)} エトラビルンはヒト免疫不全ウイルス・タイプ1 (HIV-1) に対する NNRTI である。エトラビルンは逆転写酵素 (RT) と直接結合し、DNA ポリメラーゼの触媒部位を失活させることで RNA 依存性及び DNA 依存性の DNA ポリメラーゼ作用を阻害する。エトラビルンは少なくとも2つの異なる立体配座で RT と結合する。エトラビルンはねじれやすく、複数の立体配座をとることが可能であり、また、構造がコンパクトであることから結合ポケット内での大幅な再配置及び再配向が可能である。エトラビルンはヒト DNA ポリメラーゼ α、β 及び γ を阻害しない。</p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>1) 抗ウイルス作用^{6~10)} エトラビルンは、T 細胞株、ヒト末梢血単核球細胞、ヒト単球/マクロファージに急性感染させた野生型 HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対して活性を示し、その EC₅₀ 値は 0.9 ~ 5.5nM (0.4 ~ 2.4ng/mL) である。エトラビルンは、HIV-1 の広範なグループ M 分離株 (サブタイプ A、B、C、D、E、F、G) 及びグループ O 初代分離株に対して <i>in vitro</i> で抗ウイルス活性を示し、EC₅₀ 値は 0.7 ~ 21.7nM である。これら EC₅₀ 値は、細胞毒性濃度である 15 ~ 100 μM より十分に低かった。HIV-1 に対するエトラビルンの EC₅₀ 値は、ヒト血清存在下で 5.8 倍上昇した。エトラビルンは PI (アンプレナビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、tipranavir 及びサキナビル)、N (t) RTI (ザルシタピン、ジダノシン、サニルブジン、アバカビル及びテノホビル)、NNRTI (エファビレンツ、デラビルジン及びネビラピン) 及び融合阻害剤 (enfuvirtide) と相加作用を、NRTI (ジドブジン、ラミブジン及びエムトリシタピン) と相乗作用を示した。エトラビルンは検討した抗レトロウイルス剤との間に拮抗作用を示さなかった。</p> <p style="text-align: center;">エトラビルンの EC₅₀ 値 (<i>in vitro</i>)</p> <table border="1" data-bbox="432 1178 1465 1361"> <thead> <tr> <th colspan="2">HIV 株</th> <th>感染細胞</th> <th>EC₅₀ (nmol/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">野生型</td> <td>HIV-1/ III B</td> <td>MT4</td> <td>1.39 - 2.30</td> </tr> <tr> <td>HIV-1/NL4-3</td> <td>MT4</td> <td>1.75 - 2.62</td> </tr> <tr> <td>HIV-2/ROD</td> <td>MT4</td> <td>3552.60 - 10000.00</td> </tr> <tr> <td colspan="2">NNRTI 耐性の臨床分離株 (6171 株)</td> <td>-</td> <td>0.81 - 5.46</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">HIV-1 初代分離株に対するエトラビルンの抗ウイルス活性 (<i>in vitro</i>)</p> <table border="1" data-bbox="432 1440 1465 1765"> <thead> <tr> <th>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>0.47 - 0.60</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>0.86 - 275.00</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>0.61 - 0.79</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>0.42 - 1.65</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>0.41 - 1.40</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>0.36 - 1.01</td> </tr> <tr> <td>G</td> <td>0.29 - 1.05</td> </tr> <tr> <td>Group O</td> <td>O</td> <td>11.50 - 36.20</td> </tr> </tbody> </table> <p>2) 薬剤耐性^{11~13)} エトラビルンは、逆転写酵素に単一の NNRTI 耐性関連アミノ酸変異 (出現頻度の最も高い K103N 及び Y181C 変異を含む) を導入した 65 種類の HIV-1 株のうち、56 株に対して抗ウイルス活性を示した。最も顕著な低下を認めた変異は Y181I [表現型耐性の指標である EC₅₀ 値の比 fold change (FC) = 13] 及び Y181V (FC = 17) であった。複数の N (t) RTI 及び/又は PI 耐性関連変異を有する 24 種類の HIV-1 株に対するエトラビルンの抗ウイルス作用は、野生型 HIV-1 株に対する活性と同程度であった。</p>	HIV 株		感染細胞	EC ₅₀ (nmol/L)	野生型	HIV-1/ III B	MT4	1.39 - 2.30	HIV-1/NL4-3	MT4	1.75 - 2.62	HIV-2/ROD	MT4	3552.60 - 10000.00	NNRTI 耐性の臨床分離株 (6171 株)		-	0.81 - 5.46	サブタイプ	EC ₅₀ (nmol/L)	Group M	A	0.47 - 0.60	B	0.86 - 275.00	C	0.61 - 0.79	D	0.42 - 1.65	E	0.41 - 1.40	F	0.36 - 1.01	G	0.29 - 1.05	Group O	O	11.50 - 36.20
HIV 株		感染細胞	EC ₅₀ (nmol/L)																																				
野生型	HIV-1/ III B	MT4	1.39 - 2.30																																				
	HIV-1/NL4-3	MT4	1.75 - 2.62																																				
	HIV-2/ROD	MT4	3552.60 - 10000.00																																				
NNRTI 耐性の臨床分離株 (6171 株)		-	0.81 - 5.46																																				
サブタイプ	EC ₅₀ (nmol/L)																																						
Group M	A	0.47 - 0.60																																					
	B	0.86 - 275.00																																					
	C	0.61 - 0.79																																					
	D	0.42 - 1.65																																					
	E	0.41 - 1.40																																					
	F	0.36 - 1.01																																					
	G	0.29 - 1.05																																					
Group O	O	11.50 - 36.20																																					

<p>2. 薬理作用 (つづき)</p>	<p>エトラビリン耐性株は、異なる起源及びサブタイプの野生型 HIV-1 に加え、NNRTI 耐性 HIV-1 株より分離した。エトラビリンに対する感受性の低下には、通常、逆転写酵素内に複数の変異の出現を要し、そのうち L100I、E138K、E138G、V179I、Y181C 及び M230I が高頻度で認められた。</p> <p>DUET-1/DUET-2 試験において、本剤を含む併用療法でウイルス学的に治療効果不十分となった患者によくみられた変異は V179F、V179I、Y181C、Y181I であるが、これらは他の複数の NNRTI 耐性関連変異と共に出現することが多かった。HIV-1 感染患者を対象として実施した試験で本剤を服用した患者に最もよく出現した変異は、L100I、E138G、V179F、V179I、Y181C、H221Y であった。ウイルス学的効果不十分であった患者由来の分離株の 10%未満で、エトラビリン投与により出現した他の NNRTI 耐性関連変異は K101E、K103N、V106I/M、V108I、Y188L、V189I、G190S/C 及び R356K であった。エトラビリン投与により発現した NNRTI 変異はエトラビリン感受性の低下に関与し、エトラビリン FC 値は参考値から 40 倍、ベースライン時から 6 倍に上昇した。</p> <p>3) 交叉耐性^{11)、14)}</p> <p>NNRTI 耐性関連アミノ酸変異を導入した 65 種類の HIV-1 株のうち、3 株でエトラビリンとエファビレンツの間に交叉耐性を示したが、残りの株においてエトラビリン及びエファビレンツへの感受性がそれぞれ低下する変異は異なっていた。</p> <p>デラビルジン、エファビレンツ及びネビラピンに耐性を有する 6171 株の臨床分離株の 83%に対し、エトラビリンの EC₅₀ 値は 10nM より低かった。DUET-1/DUET-2 試験ではベースライン時に分離された細胞株の 35%にエトラビリンに対する感受性低下 (FC > 3) がみられ、同様に分離株の 61%、71%及び 79%にデラビルジン、エファビレンツ、ネビラピンに対する感受性低下がみられた。エトラビリンを含む併用治療にて治療効果不十分となった患者から分離された細胞株に対し、デラビルジン、エファビレンツ若しくはネビラピンとの交叉耐性が生じることが予想された。</p>
--------------------------	--

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：該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間^{1), 2)}

2.5 ~ 4.0 時間

(3) 通常用量での血中濃度

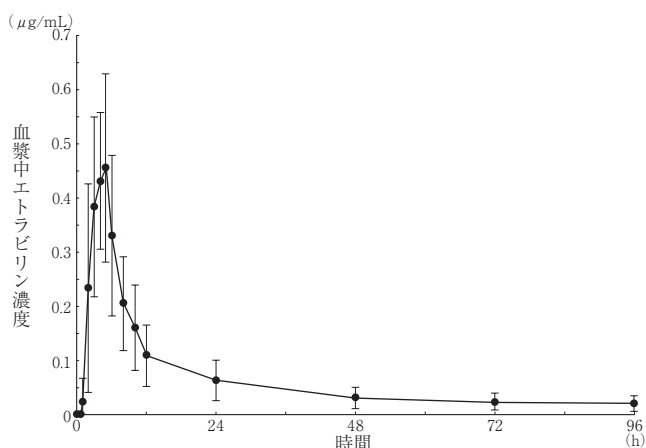
1) 健康成人

<日本人における成績>

吸収・血漿中濃度

健康成人(10例)に本剤 200mg を単回経口投与したとき、血漿中エトラピリンは投与後 4 時間(中央値)に C_{max} (0.500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、63.5 時間の消失半減期 ($T_{1/2}$) で消失した¹⁵⁾。

本剤 200mg を単回経口投与したときの血漿中エトラピリン濃度 - 時間推移



平均値 ± 標準偏差、n=10

本剤 200mg を単回経口投与したときの血漿中エトラピリンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値 (標準偏差), n=10
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.500 (0.162)
T_{max} (hr)	4.00 (2.00 ~ 5.02)
AUC_{∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	8.04 (4.62)
$T_{1/2}$ (hr)	63.5 (44.1)

T_{max} : 中央値 (範囲)

<外国人における成績>

健康成人に本剤 800mg (市販製剤の 200mg に相当) を単回経口投与したとき、血漿中エトラピリン濃度は約 41 ± 20 時間の消失半減期 ($T_{1/2}$) で消失した¹⁶⁾。

健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中エトラピリンの薬物動態パラメータ

	本剤 (n = 6)
T_{max} (hr)	3.5 (2.0 ~ 10.0)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.164 ± 0.050
AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	2.35 ± 0.935
AUC_{∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	2.52 ± 1.00
$T_{1/2}$ (hr)	41.1 ± 19.6

平均 ± 標準偏差、 T_{max} : 中央値 (範囲)

健康成人に本剤 200mg を 1 日 2 回反復経口投与した 4 つの試験の定常状態における平均 C_{max} 及び $AUC_{0 \rightarrow 12}$ はそれぞれ 0.876 ~ 1.34 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 7.64 ~ 10.7 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であった^{17 ~ 20)}。

健康成人に本剤を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中エトラピリンの薬物動態パラメータ

	C171 試験 (n = 15)	C177 試験 (n = 23)	C125 試験 (n = 8)	C178 試験 (n = 39)
T_{max} (hr)	4.0 (2.0 ~ 6.0)	4.0 (2.0 ~ 6.0)	4.5 (3.0 ~ 5.0)	4.08 (2.08 ~ 6.08)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.02 ± 0.244	0.876 ± 0.233	1.34 ± 0.357	0.959 ± 0.278
$AUC_{0 \rightarrow 12}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	9.01 ± 2.39	7.64 ± 2.25	10.7 ± 1.69	8.20 ± 2.43

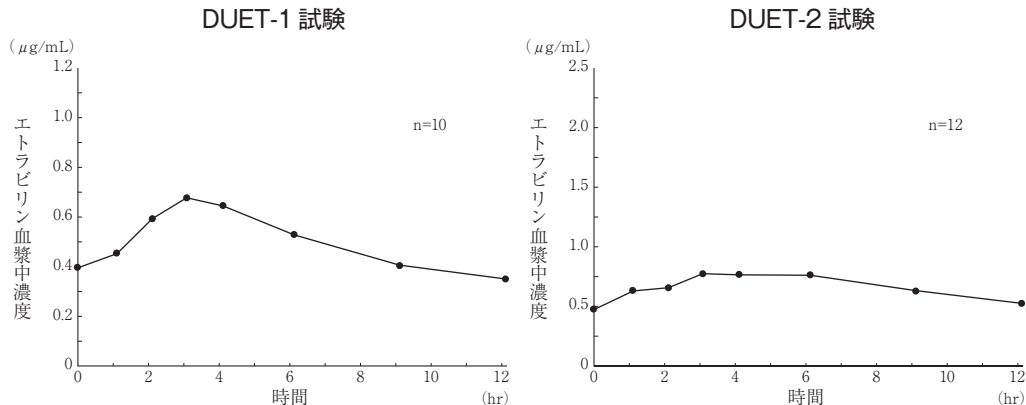
平均 ± 標準偏差、 T_{max} : 中央値 (範囲)

1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

2) HIV-1 感染患者

HIV-1 感染患者に本剤 200mg/ 回 1 日 2 回を反復経口投与したとき、血漿中エトラピリン濃度は常状態において投与後 2.5 ~ 4.0 時間に最高濃度を示した後^{1), 2)}、約 41 ± 20 時間の消失半減期 (T_{1/2}) で消失した¹⁶⁾。

HIV-1 感染患者に本剤を 1 日 2 回反復経口投与したときの 24 週後の血漿中エトラピリンの血漿中濃度推移



HIV-1 感染患者に本剤を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中エトラピリンの薬物動態パラメータ

	DUET-1 試験 (n = 10)	DUET-2 試験 (n = 12)
T _{max} (hr)	3.03 (2.02 ~ 6.03)	4.00 (1.02 ~ 6.00)
C _{max} (µg/mL)	0.698 ± 0.399	0.874 ± 0.827
AUC ₁₂ (µg · hr/mL)	5.84 ± 3.89	8.03 ± 9.23

平均 ± 標準偏差、T_{max} : 中央値 (範囲)

HIV-1 感染患者に本剤 200mg を 1 日 2 回反復経口投与した DUET-1 及び DUET-2 試験の併合中間解析 (24 週) から得たエトラピリンの母集団薬物動態推定値を下表に示す。HIV-1 感染患者におけるエトラピリンの曝露量は健康成人より低値であった²¹⁾。

エトラピリンの母集団薬物動態推定値 (DUET-1 及び DUET-2 試験の併合中間解析: 投与 24 週)

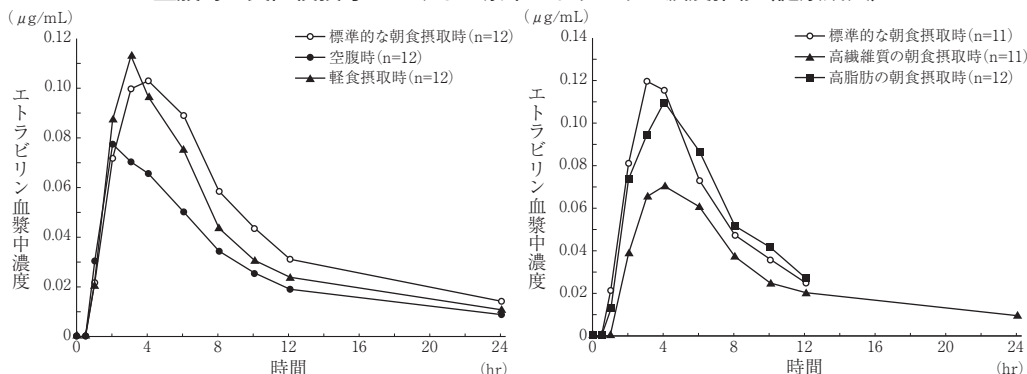
薬物動態パラメータ		本剤 200mg 1 日 2 回投与 (n = 574)
AUC ₁₂ (µg · hr/mL)	幾何平均値中央値 (範囲)	4.53, 4.45 (0.458 ~ 5.63)
C ₀ (µg/mL)	幾何平均値中央値 (範囲)	0.297, 0.299 (0.002 ~ 4.62)

C₀ : 投与直前濃度

3) 食事の影響²²⁾

本剤 100mg を空腹時に経口投与したときのエトラピリンの曝露量 (AUC_{last}) は、食後投与に比較して 51% 減少した。異なる内容の食事 (345Kcal、脂質 17g ~ 1160Kcal、脂質 70g) を摂取したときエトラピリンの曝露量に対する食事の影響は同程度であった。

空腹時、食直後投与における血漿中エトラピリン濃度推移 (健康成人)



1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

空腹時、食直後投与における血漿中エトラピリンの薬物動態パラメータ

パラメータ	標準食 (n=12)	空腹時 (n=12)		軽食 (n=12)	
	平均±標準偏差	平均±標準偏差	標準食に対する比 ^{注1)} (90%信頼区間)	平均±標準偏差	標準食に対する比 ^{注1)} (90%信頼区間)
T _{max} (hr) ^{注2)}	4.0(2.0~6.0)	2.0(2.0~6.0)	—	3.0(2.0~6.0)	—
C _{max} (μg/mL)	0.129±0.064	0.089±0.068	0.56*(0.41~0.77)	0.128±0.073	0.97(0.75~1.25)
AUC _(0-t) (μg·hr/mL)	1.42±1.14	0.921±1.02	0.49*(0.39~0.61)	1.19±1.11	0.80*(0.69~0.94)
AUC ^{注3)} (μg·hr/mL)	1.64±1.44	1.09±1.31	—	1.46±1.69	—
T _{1/2} ^{注3)} (hr)	24.14±12.93	19.91±15.43	—	25.02±20.88	—

パラメータ	標準食 (n=11)	高繊維質食 (n=11)		高脂肪食 (n=12)	
	平均±標準偏差	平均±標準偏差	標準食に対する比 ^{注1)} (90%信頼区間)	平均±標準偏差	標準食に対する比 ^{注1)} (90%信頼区間)
T _{max} (hr) ^{注2)}	3.0(2.0~6.0)	3.0(2.0~6.0)	—	4.0(2.0~6.0)	—
C _{max} (μg/mL)	0.138±0.061	0.085±0.040	0.62*(0.47~0.83)	0.130±0.064	0.95(0.70~1.29)
AUC _(0-t) (μg·hr/mL)	1.19±0.700	0.864±0.407	0.75*(0.63~0.90)	1.20±0.586	1.09(0.84~1.41)
AUC ^{注3)} (μg·hr/mL)	1.33±0.763	0.960±0.480	—	1.34±0.642	—
T _{1/2} ^{注3)} (hr)	24.67±15.23	22.39±18.89	—	25.81±12.91	—

注1) 最小二乗平均比 注2) 中央値(範囲) 注3) 正確な評価ができない例がみられた * p < 0.05

標準食	パン4枚、ハム又はチーズ2枚、バター、ゼリー、好みに応じてミルク及び/又は砂糖入りのカフェイン抜きコーヒー又は紅茶2杯(486g、561kcal、脂質15.33g、蛋白質21.89g、糖質83.86g、繊維質8.08g)
空腹時	本剤の投与前に10時間以上絶食。本剤の投与2時間前まで水の摂取可
軽食	バタークロワッサンと無塩バター及びジャム小さじ各1杯、好みに応じてミルク及び/又は砂糖入りのカフェイン抜きコーヒー又は紅茶1杯(213g、345kcal、脂質17.44g、蛋白質5.16g、糖質41.43g、繊維質1.25g)
高繊維質食	皮付きぶどう80g、パイナップル80g、西洋ナシ80g、苺80g、オレンジジュース1杯(225g)、バナナ1本(200g)、ミックスグレインブレッド2枚、ジャム小さじ2杯(40g)(855g、685kcal、脂質3.12g、蛋白質13.37g、糖質151.24g、繊維質16.4g)
高脂肪食	大きな目玉焼き2枚、焼きベーコン2枚、バタークロワッサン1個、精白パン2枚、無塩バター小さじ1杯、セミスイートチョコレートバー1本(30g)、好みに応じてミルク及び/又は砂糖入りのカフェイン抜きコーヒー又は紅茶1杯(468g、1160kcal、脂質70.26g、蛋白質40.36g、糖質91.26g、繊維質2.21g)

4) 制酸剤の影響²³⁾

健康成人にラニチジン150mg(1日2回)又はオメプラゾール40mg(1日1回)を本剤100mgと併用投与したとき、本剤の投与量の調節が必要な影響は認められなかった。

制酸剤併用時における血漿中エトラピリンの薬物動態パラメータ

	本剤 単独投与时 (n=18)	本剤/ラニチジン 併用投与时 (n=16)	本剤/オメプラゾール 併用投与时 (n=17)
T _{max} (hr)	3.0 (2.0 ~ 6.0)	4.0 (2.0 ~ 6.0)	4.0 (3.0 ~ 6.0)
C _{max} (μg/mL)	0.146 ± 0.069	0.141 ± 0.078	0.165 ± 0.051
AUC _{last} (μg·hr/mL)	1.50 ± 0.686	1.26 ± 0.653	2.11 ± 0.670
AUC _∞ (μg·hr/mL)	1.77 ± 0.861	1.42 ± 0.737	2.51 ± 0.846

平均±標準偏差、T_{max}: 中央値(範囲)

5) 肝障害患者¹⁹⁾

軽度肝障害(Child-PughスコアA、8例)及び中等度肝障害(Child-PughスコアB、8例)患者に本剤200mgを1日2回反復経口投与したときのエトラピリン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。軽度及び中等度肝障害患者では本剤の用量を調節する必要はない。なお、重度肝障害患者(Child-PughスコアC)を対象とした試験は実施していない。

<p>1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)</p>	<p>6) B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者²¹⁾ DUET-1 (TMC125-C206) /DUET-2 (TMC125-C216) 試験の母集団薬物動態解析の結果、B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルスと HIV-1 の重複感染患者ではエトラビリンのクリアランスが低下する傾向が示された。しかし、安全性プロファイルから、B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者に本剤を投与するとき、用量を調節する必要はない。</p> <p>7) 腎障害患者 腎障害患者を対象とした試験は実施していないが、放射能標識したエトラビリン(¹⁴C-Etravirine) を経口投与したときの投与放射能の尿中排泄率は1.2%未満であり、また尿中に未変化体が検出されなかったことから、腎障害患者でエトラビリンのクリアランスが低下しないと推察される。腎障害患者に本剤を投与するとき、用量を調節する必要はない。</p> <p>8) 高齢患者²¹⁾ HIV-1 感染患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、検討した年齢範囲 (18 ~ 77 歳) でエトラビリンの薬物動態に顕著な差は認められなかった。</p> <p>9) 妊婦、産婦への投与⁵⁸⁾ 妊娠中期の HIV 感染患者 (13 例) に、本剤 200mg を 1 日 2 回投与したとき、エトラビリンの C_{max}、AUC_{12h} 及び C_{min} は、出産後 (10 例) と比較して、それぞれ 1.4、1.4 及び 1.2 倍上昇した。妊娠後期 (10 例) では、出産後 (10 例) と比較して、それぞれ 1.4、1.2 及び 1.1 倍上昇した。</p> <p>(4) 中毒症状を発現する血中濃度：該当資料なし</p>
<p>2. 薬物速度論的パラメータ</p>	<p>(1) 吸収速度定数：該当資料なし (2) バイオアベイラビリティ：該当資料なし (3) 消失速度定数：該当資料なし (4) クリアランス：該当資料なし (5) 分布容積：該当資料なし (6) 血漿蛋白結合率²⁴⁾ <i>In vitro</i> 試験におけるエトラビリンの血漿蛋白結合率は約 99.9% であり、主にアルブミン (99.6%) 及び血漿 α₁ 酸性糖蛋白質 (97.66 ~ 99.02%) に結合した。</p>
<p>3. 吸収</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>4. 分布</p>	<p>(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高値を示した。</p> <p>(2) 胎児への移行性：該当資料なし <参考：ラット> 妊娠ラットに ¹⁴C-Etravirine HBr 250mg/kg を単回経口投与したところ、胎児の血液における放射能濃度は母体血液の約 2 倍であった。</p> <p>(3) 乳汁中への移行性：該当資料なし <参考：ラット> 妊娠ラットに ¹⁴C-Etravirine HBr 250mg/kg を投与し、児 (雌雄) の血漿における放射能濃度を測定した結果、エトラビリンは乳汁中に移行する可能性があることが示された。</p> <p>(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高値を示した。</p> <p>(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 ¹⁴C-Etravirine HBr 77mg/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。胃粘膜、小腸粘膜、盲腸粘膜、肝臓、副腎、褐色脂肪、ハーダー腺、腎皮質に高い濃度の放射能がみられ、血液、骨では低濃度であった。</p>

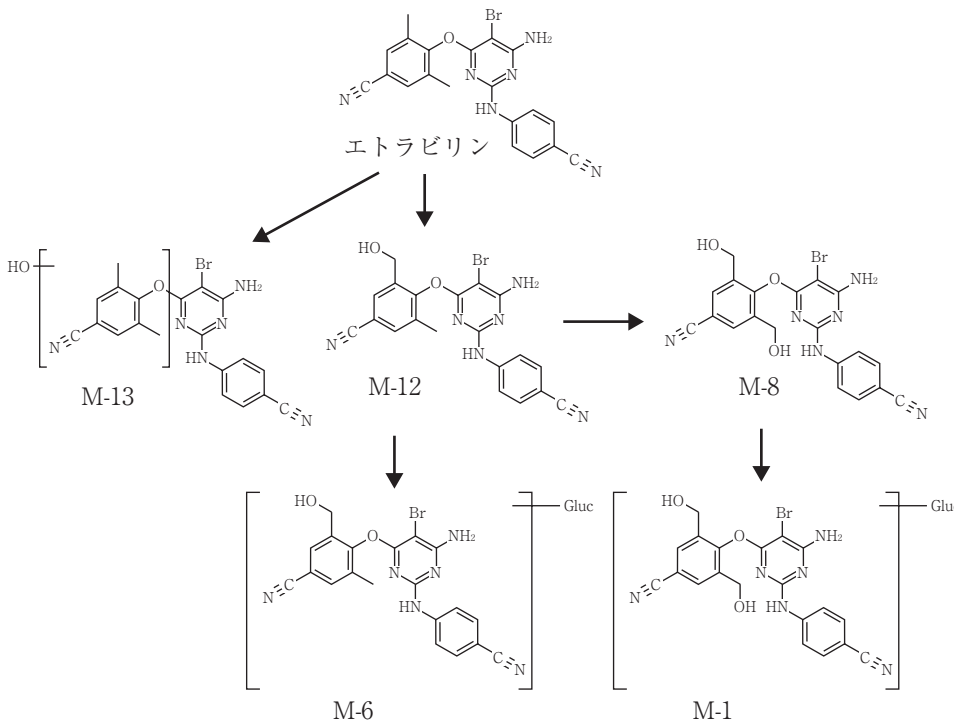
4. 分 布
(つづき)

¹⁴C-Etravirine HBr 77mg/kg 投与時の組織内放射能濃度 (雄ラット、n = 5)

組織	組織内放射能濃度 (μg eq/g)				
	時間 (hr)				
	1	4	24	96	336
副腎	3.31	5.80	BLQ	BLQ	BLQ
大動脈	0.798	1.78	BLQ	BLQ	BLQ
血液	0.317	0.478	BLQ	BLQ	BLQ
骨	0.246	0.634	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	0.963	1.71	BLQ	BLQ	BLQ
脳	0.695	1.37	BLQ	BLQ	BLQ
褐色脂肪	3.36	4.53	0.364	BLQ	BLQ
盲腸粘膜	0.653	30.9	2.15	BLQ	BLQ
精巣上体	BLQ	1.86	BLQ	BLQ	BLQ
外眼窩涙腺	1.45	3.58	BLQ	BLQ	BLQ
ハーダー腺	0.998	7.14	BLQ	BLQ	BLQ
内眼窩涙腺	1.29	3.36	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	2.73	4.24	0.436	BLQ	BLQ
腎髄質	1.45	1.93	BLQ	BLQ	BLQ
大腸粘膜	0.580	2.58	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	8.61	8.34	0.705	BLQ	BLQ
肺	0.953	1.83	BLQ	BLQ	BLQ
下顎リンパ節	0.754	2.98	BLQ	BLQ	BLQ
髄膜	0.561	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
筋肉	0.788	1.33	BLQ	BLQ	BLQ
心筋	1.37	2.22	BLQ	BLQ	BLQ
鼻粘膜	0.456	1.23	BLQ	BLQ	BLQ
白色皮膚	0.480	1.08	BLQ	BLQ	BLQ
膵臓	2.29	3.61	BLQ	BLQ	BLQ
有色皮膚	0.422	1.40	BLQ	BLQ	BLQ
松果体	1.38	2.46	BLQ	BLQ	BLQ
下垂体	1.62	1.86	BLQ	BLQ	BLQ
包皮腺	0.564	4.15	2.12	BLQ	BLQ
前立腺	0.554	1.40	BLQ	BLQ	BLQ
直腸粘膜	0.836	BLQ	4.42	NS	BLQ
唾液腺	1.88	2.59	BLQ	BLQ	BLQ
精囊	0.256	0.663	BLQ	BLQ	BLQ
小腸粘膜	8.51	25.9	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	0.598	1.44	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	1.45	1.76	BLQ	BLQ	BLQ
胃粘膜	23.0	11.6	2.70	BLQ	BLQ
精巣	0.400	1.33	BLQ	BLQ	BLQ
胸腺	0.581	1.41	BLQ	BLQ	NS
甲状腺	1.22	2.29	BLQ	BLQ	BLQ
舌	1.31	1.97	BLQ	BLQ	BLQ
歯髄	0.551	NS	BLQ	BLQ	BLQ
ブドウ膜	0.310	1.44	0.297	BLQ	BLQ
白色脂肪	0.269	1.98	0.556	BLQ	BLQ

BLQ : 定量下限 (0.237 μg eq/g 未満)

NS : not sectioned

<p>5. 代謝</p>	<p>(1) 代謝部位及び代謝経路²⁵⁾ エトラビリンは主に肝臓において CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 により代謝される。</p> <p style="text-align: center;">エトラビリンの代謝経路</p>  <p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種²⁵⁾ ヒト肝ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 試験により、エトラビリンは主に CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 により代謝されることが示された。また、本剤は CYP3A4 を誘導し、CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害する。</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合：該当資料なし</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及びその比率²⁶⁾ 主な代謝物 (dimethylbenzonnitrile 基の水酸化体) の野生型 HIV 株に対する作用は、エトラビリンに比較して少なくとも 90%弱かった。</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：該当資料なし</p>
<p>6. 排泄</p>	<p>(1) 排泄部位¹⁶⁾ 主に糞中に排泄される。</p> <p>(2) 排泄率¹⁶⁾ 健康成人に ¹⁴C-Etravirine 800mg を経口投与したとき、投与放射能の 93.7%が糞中に、1.2%が尿中に回収された。また、未変化体は糞中に 81.2%～86.4%回収され、尿中には検出されなかった。</p> <p>(3) 排泄速度：該当資料なし</p>
<p>7. 透析等による除去率</p>	<p>(1) 腹膜透析：該当資料なし エトラビリン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>(2) 血液透析：該当資料なし エトラビリン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>(3) 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）	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2) アスナプレビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> </div> <p>(解説)</p> <p>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。</p> <p>2) アスナプレビル（スンペブラ）の添付文書において、「禁忌」及び「相互作用」の「併用禁忌（併用しないこと）」の項に「非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（リルピピリン塩酸塩を除く）／エトラビリン（インテレンス）」の記載があることから、本剤においても「禁忌」及び「相互作用」の「併用禁忌（併用しないこと）」の項に「アスナプレビル」を追記し、注意喚起している。</p>
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	<p>本剤の効能・効果は、3クラスの抗 HIV 薬〔ヌクレオシド／ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、プロテアーゼ阻害剤（PI）〕の各々で1剤以上に耐性が証明されている治療経験患者を対象に実施された試験結果に基づいており、以下の点に注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤は、NNRTI を含む他の抗 HIV 薬に耐性が認められる場合等に使用すること。 2. NNRTI 及び NRTI を含む併用療法によりウイルス学的効果不十分となった患者には、本剤と NRTI のみの併用はしないこと。〔「臨床成績」の項参照〕 3. 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。 4. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症及び小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性は確立していない。 <p>(解説)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DUET-1/DUET-2 試験でウイルス学的効果が不十分（治療失敗）である患者の本剤投与前後の耐性関連変異（RAM）として、V179D/F/T、Y181V 又は G190S が確認された。ベースライン時に最も多くみられた K103N は本剤の効果に影響はなかった。IAS-USA（2007）の NNRTI RAM が3つ以上ある場合、本剤のウイルス学的効果に減弱がみられた。 2. 外国臨床試験（C227 試験）において、NNRTI に耐性を示す PI 投与経験がない HIV-1 感染症患者を対象として、本剤群と対照 PI 群のウイルス学的効果を比較した結果、対照 PI 群の方が高い効果を示した。したがって、NNRTI 及び NRTI を含む抗 HIV 療法でウイルス学的効果不十分となった患者に対しては、本剤と NRTI のみの併用は行わないこと。 3. 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。
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 2. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）は、感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。 3. 本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。 <p>(解説)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 2. HIV は、早期から突然変異が生じ、薬剤耐性が発現しやすいウイルスである。ウイルスの変異を抑制するため、強力な多剤併用療法（HAART 療法）を行うこと。

<p>4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 (つづき)</p>	<p>3. 多剤併用による抗 HIV 療法を行っているときに重篤な副作用が発現した場合、個々の薬剤との因果関係を特定することが困難であり、また、その事象が薬剤に起因するものであるのか他の要因(原疾患、エイズ関連合併症等)に起因するものであるのかを特定することも困難である。そのような場合、本剤若しくは併用している他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬すると、薬剤耐性ウイルスの発現を引き起こすおそれがある。したがって、治療の継続が困難であると判断されるような、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現した場合は、原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。</p>
<p>5. 慎重投与内容とその理由</p>	<p>高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(解説) 「高齢者への投与」の項 (P.28) を参照すること。</p>
<p>6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法</p>	<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 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。</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) 本剤を処方どおりに毎日服用すること。また、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>(6) 本剤の主な副作用は発疹であること。また、発疹の兆候がみられた場合には担当医に報告すること。</p> <p>2) 本剤服用時に、軽度から中等度の発疹が高頻度に発現することが報告されている。また、本剤の服用により、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)、多形紅斑及び薬剤性過敏症症候群⁵⁶⁾を含む重度の発疹が報告されている。重度の発疹があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>3) 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>(解説)</p> <p>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。</p> <p>(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可能性がある。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。</p>

6. 重要な基本的注意
とその理由
及び処置方法
(つづき)

(2) 本剤の承認審査では、投与 24 週までを中心とした併合中間解析により有効性及び安全性が評価されており、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。
DUET 試験における 48 週の Data cut-off (全症例が 48 週に到達するか、それ以前に投与中止された時点)における安全性の概要を下表に示す。48 週時の本剤の安全性プロファイルは 24 週時の主要解析と同様であり、長期投与時の新たな有害事象や予測できない有害事象は示されなかった。本剤群の有害事象は投与初期に発現する発疹を除きプラセボ群と同様であった。

48 週の Data cut-off における有害事象の概要 (DUET 試験の併合解析)

n (%)	DUET-1		DUET-2		併合 DUET	
	プラセボ群 n=308	本剤群 n=304	プラセボ群 n=296	本剤群 n=295	プラセボ群 n=604	本剤群 n=599
曝露期間(週)中央値(範囲)	50.0 (3-80)	51.1 (2-85)	53.3 (3-77)	55.4 (2-80)	51.0 (3-80)	52.3 (2-85)
有害事象発現例	298 (96.8)	293 (96.4)	282 (95.3)	282 (95.6)	580 (96.0)	575 (96.0)
Grade 1 ~ 2	294 (95.5)	289 (95.1)	279 (94.3)	275 (93.2)	573 (94.9)	564 (94.2)
Grade 1	256 (83.1)	263 (86.5)	256 (86.5)	248 (84.1)	512 (84.8)	511 (85.3)
Grade 2	231 (75.0)	219 (72.0)	194 (65.5)	226 (76.6)	425 (70.4)	445 (74.3)
Grade 3 ~ 4	110 (35.7)	87 (28.6)	101 (34.1)	112 (38.0)	211 (34.9)	199 (33.2)
Grade 3	100 (32.5)	78 (25.7)	90 (30.4)	99 (33.6)	190 (31.5)	177 (29.5)
Grade 4	35 (11.4)	26 (8.6)	29 (9.8)	33 (11.2)	64 (10.6)	59 (9.8)
副作用*	158 (51.3)	162 (53.3)	127 (42.9)	158 (53.6)	285 (47.2)	320 (53.4)
死亡例	11 (3.6)	7 (2.3)	9 (3.0)	5 (1.7)	20 (3.3)	12 (2.0)
重篤な有害事象発現例	76 (24.7)	57 (18.8)	65 (22.0)	61 (20.7)	141 (23.3)	118 (19.7)
中止例	21 (6.8)	20 (6.6)	13 (4.4)	23 (7.8)	34 (5.6)	43 (7.2)
治験中断例	35 (11.4)	31 (10.2)	22 (7.4)	33 (11.2)	57 (9.4)	64 (10.7)
その他の重要な有害事象						
皮膚事象	57 (18.5)	92 (30.3)	53 (17.9)	67 (22.7)	110 (18.2)	159 (26.5)
発疹 (any type)	33 (10.7)	66 (21.7)	33 (11.1)	49 (16.6)	66 (10.9)	115 (19.2)
精神神経系事象	109 (35.4)	83 (27.3)	96 (32.4)	98 (33.2)	205 (33.9)	181 (30.2)
神経系事象	66 (21.4)	54 (17.8)	53 (17.9)	49 (16.6)	119 (19.7)	103 (17.2)
精神系事象	56 (18.2)	41 (13.5)	62 (20.9)	59 (20.0)	118 (19.5)	100 (16.7)
肝臓系事象	24 (7.8)	22 (7.2)	13 (4.4)	17 (5.8)	37 (6.1)	39 (6.5)
心臓系事象	20 (6.5)	17 (5.6)	24 (8.1)	25 (8.5)	44 (7.3)	42 (7.0)
冠動脈障害	2 (0.6)	4 (1.3)	6 (2.0)	7 (2.4)	8 (1.3)	11 (1.8)
膵臓系事象	16 (5.2)	12 (3.9)	11 (3.7)	12 (4.1)	27 (4.5)	24 (4.0)
出血系事象	18 (5.8)	14 (4.6)	21 (7.1)	19 (6.4)	39 (6.5)	33 (5.5)

*治験薬との因果関係が「可能性小」、「可能性大」又は「ほぼ確実」と判定されたもの

- (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よう指導すること。
- (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すべて担当医に伝えるよう指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤について、事前に担当医に相談するよう指導すること。(「相互作用」の項 (P.18 ~ 25) を参照すること。)
- (6) 本剤の服用にあたり、発疹は本剤投与中に多く認められる副作用であることを説明すること。また、重篤化することを防ぐため、発疹の兆候がみられた場合には直ちに担当医に報告するよう指導すること。
- なお、発疹の発現状況については、「重要な基本的注意」2) の項 (P.18) を参照すること。

<p>6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(つづき)</p>	<p>2) 発疹は本剤投与中に多く認められる副作用である。本剤の外国臨床試験において発現した発疹関連有害事象は、17.0% (102/599 例) であった。これらの発疹関連事象は、投与から発現までの期間の中央値は12日(範囲: 1~231日)、持続期間の中央値は11日(範囲: 1~171日)であり、ほとんどが軽度から中等度(Grade 1~2)であった。重度の発疹が発現した場合は、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項(P.25)を参照すること。〕</p> <p>3) 抗HIV療法開始後に、血中ウイルス量の減少とCD4陽性リンパ球の増加に伴い、免疫能が改善し、病原微生物に対する免疫応答が誘導され、日和見感染症の臨床症状が顕在化又は再増悪することが知られている。これを免疫再構築症候群と呼ぶ。</p> <p>特に非定型抗酸菌症、結核、カリニ肺炎、クリプトコッカス髄膜炎は抗HIV療法開始後比較的早期に発現するため、これらの感染症治療後に抗HIV療法を開始する場合、免疫再構築症候群の発現に注意を要する。</p> <p>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。</p>																					
<p>7. 相互作用</p>	<p>本剤は、主に肝代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19) によって代謝される。また本剤は、CYP3A4 に対して弱い誘導作用を示し、CYP2C9 及び CYP2C19 並びに P-糖蛋白質に対して弱い阻害作用を示す。</p> <p>(1) 併用禁忌とその理由 併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="395 851 1430 1012"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アスナプレビル含有製剤 スンペプラ ジメンシー配合錠</td> <td>アスナプレビルの血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。</td> <td>本剤の CYP3A4 誘導作用により、アスナプレビルの代謝が促進される。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(解説) 「禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項(P.15)を参照すること。</p> <p>(2) 併用注意とその理由 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="395 1169 1430 1751"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">本剤と下記の薬剤の併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがある。</td> </tr> <tr> <td>アミオダロン ペブリジル ジソピラミド フレカイニド リドカイン(全身投与) メキシレチン プロパフェノン キニジン エルバスビル グラゾプレビル シメプレビル</td> <td>これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性があるため、注意して投与すること。</td> <td>本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。</td> </tr> <tr> <td>シルденаフィル²⁷⁾ バルденаフィル タダラフィル</td> <td>シルденаフィル 50mg (単回) を併用したとき、シルденаフィル及び N-脱メチルシルденаフィルの AUC がそれぞれ 57 及び 41% 減少した。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>クロピドグレル</td> <td>クロピドグレルの活性代謝物が減少する可能性があるため、他の薬剤による治療を考慮すること。</td> <td>本剤の CYP2C19 阻害作用により、クロピドグレルの代謝が阻害される。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アスナプレビル含有製剤 スンペプラ ジメンシー配合錠	アスナプレビルの血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、アスナプレビルの代謝が促進される。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	本剤と下記の薬剤の併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがある。			アミオダロン ペブリジル ジソピラミド フレカイニド リドカイン(全身投与) メキシレチン プロパフェノン キニジン エルバスビル グラゾプレビル シメプレビル	これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性があるため、注意して投与すること。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。	シルденаフィル ²⁷⁾ バルденаフィル タダラフィル	シルденаフィル 50mg (単回) を併用したとき、シルденаフィル及び N-脱メチルシルденаフィルの AUC がそれぞれ 57 及び 41% 減少した。		クロピドグレル	クロピドグレルの活性代謝物が減少する可能性があるため、他の薬剤による治療を考慮すること。	本剤の CYP2C19 阻害作用により、クロピドグレルの代謝が阻害される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
アスナプレビル含有製剤 スンペプラ ジメンシー配合錠	アスナプレビルの血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、アスナプレビルの代謝が促進される。																				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
本剤と下記の薬剤の併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがある。																						
アミオダロン ペブリジル ジソピラミド フレカイニド リドカイン(全身投与) メキシレチン プロパフェノン キニジン エルバスビル グラゾプレビル シメプレビル	これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性があるため、注意して投与すること。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。																				
シルденаフィル ²⁷⁾ バルденаフィル タダラフィル	シルденаフィル 50mg (単回) を併用したとき、シルденаフィル及び N-脱メチルシルденаフィルの AUC がそれぞれ 57 及び 41% 減少した。																					
クロピドグレル	クロピドグレルの活性代謝物が減少する可能性があるため、他の薬剤による治療を考慮すること。	本剤の CYP2C19 阻害作用により、クロピドグレルの代謝が阻害される。																				

7. 相互作用
(つづき)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
本剤と下記の薬剤の併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがある。		
ジアゼパム	ジアゼパムの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤の CYP2C9、CYP2C19 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
経口避妊剤 ²⁸⁾ (エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等)	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の AUC が22%増加した。これらの薬剤と併用するとき、用量を調節する必要はない。	
ジゴキシン ²⁹⁾	ジゴキシン0.5mg (単回) を併用したとき、ジゴキシンの AUC が18%増加した。ジゴキシンと併用する場合には、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	
本剤と下記の薬剤の併用により、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱することがある。		
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	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。	これらの薬剤の肝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		
リファンピシン		
リファブチン ³⁰⁾	リファブチン 300mg 1日1回を併用したとき、本剤及びリファブチンの AUC がそれぞれ37及び17%減少した。リファブチンと併用するとき、用量を調節する必要はない。	
デキサメタゾン	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、併用するときには注意して投与すること。特に長期間使用するとき、他の薬剤を使用することを考慮すること。	
ラニチジン ²³⁾	ラニチジン 150mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC が14%減少した。ラニチジンと併用するとき、用量を調節する必要はない。	
本剤と下記の薬剤の併用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。		
オメプラゾール ²³⁾	オメプラゾール40mg 1日1回を併用したとき、本剤の AUC が41%増加した。オメプラゾールと併用するとき、用量を調節する必要はない。	オメプラゾールの CYP2C19 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
フルコナゾール ³¹⁾	フルコナゾール 200mg 1日1回を併用したとき、本剤の AUC が86%増加した。また、臨床試験の結果より、フルコナゾール併用時と非併用時で有害事象の発現率に差がみられなかった。フルコナゾールと併用するとき、用量を調節する必要はない。	フルコナゾールの CYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
本剤と下記の薬剤の併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、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すること。		
クラリスロマイシン ¹⁷⁾	クラリスロマイシン500mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC が42%増加した。また、クラリスロマイシンの AUC が39%減少し、14-水酸化クラリスロマイシンの AUC が21%増加した。14-水酸化クラリスロマイシンの抗 <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC) 活性が弱いため、MAC 感染症の治療にはクラリスロマイシンの代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	クラリスロマイシンの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤の CYP3A4 誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。
イトラコナゾール ケトコナゾール ^{注)}	本剤の血中濃度が上昇し、イトラコナゾール又はケトコナゾールの血中濃度が低下する可能性がある。これらの薬剤と併用するとき、用量を調節する必要はない。	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。

7. 相互作用
(つづき)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール ³¹⁾	ポリコナゾール 200mg 1日2回を併用したとき、本剤及びポリコナゾールの AUC がそれぞれ 36 及び 14% 増加した。ポリコナゾールと併用するとき、用量を調節する必要はない。	ポリコナゾールの CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤の CYP2C19 阻害作用により、ポリコナゾールの代謝が阻害される。
アトルバスタチン ³²⁾ シンバスタチン	アトルバスタチン 40mg 1日1回を併用したとき、アトルバスタチンの AUC が 37% 減少し、2-水酸化アトルバスタチンの AUC が 27% 増加した。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。
フルバスタチン	フルバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。フルバスタチンの臨床効果を評価し投与量を調節するなど注意すること。	本剤の CYP2C9 阻害作用により、フルバスタチンの代謝が阻害される。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度に影響を与える可能性がある。併用する場合には、INR のモニタリングを行うことが望ましい。	本剤の CYP3A4 誘導作用及び CYP2C9 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度に変化がおこることがある。
シクロスポリン タクロリムス	これらの薬剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	

注) 国内では外用剤のみ発売

<抗 HIV 薬との相互作用>

①非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)

NNRTI を 2 剤併用したときの有用性が示されていない。他の NNRTI との併用は避けることが望ましい。

②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 ³³⁾	本剤 (食直後投与) とジダノシン 400mg 1日1回 (空腹時投与) を併用したとき、本剤及びジダノシンの薬物動態に影響はみられなかった。本剤とジダノシンを併用するときは用量を調節する必要はないが、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投与するなど本剤と同時に投与しないこと。	
テノホビル ¹⁸⁾	テノホビル (フマル酸テノホビルジソプロキシル 300mg 1日1回) を併用したとき、本剤の AUC が 19% 減少した。本剤とテノホビルを併用するとき、用量を調節する必要はない。	
アバカビル エムトリシタビン ラミブジン サンルブジン ジドブジン	これらの薬剤と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。

③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
アタザナビル ³⁴⁾	アタザナビル 400mg 1日1回を併用したとき、本剤の AUC が 50% 増加し、アタザナビルの AUC が 17% 減少した。ブーストしないアタザナビルとの併用は推奨されない。	アタザナビルの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤の CYP3A4 誘導作用により、アタザナビルの代謝が促進される。
アタザナビル/ リトナビル ³⁴⁾	アタザナビル/リトナビル 300/100mg 1日1回を併用したとき、本剤の AUC が 30% 増加し、アタザナビルの AUC が 14% 減少した。アタザナビル/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。	アタザナビルの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤の CYP3A4 誘導作用により、アタザナビルの代謝が促進される。

7. 相互作用 (つづき)	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	ホスアンプレナビル	活性代謝物であるアンプレナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	機序不明
	ホスアンプレナビル/ リトナビル ³⁵⁾	ホスアンプレナビル/リトナビル700/100mg 1日2回を併用したとき、活性代謝物であるアンプレナビルのAUCが69%増加した。投与量を調節するなど注意すること。	機序不明
	ロピナビル/ リトナビル ³⁶⁾	ロピナビル/リトナビル(錠剤)400/100mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが35%低下した。ロピナビル/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。	リトナビルの肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
	ダルナビル/ コピシスタット	これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。
	ダルナビル/ リトナビル ³⁷⁾	ダルナビル/リトナビル600/100mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが37%減少した。併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
	サキナビル/ リトナビル ³⁸⁾	サキナビル/リトナビル1000/100mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが33%減少した。併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
	インジナビル ³⁹⁾	インジナビル800mg 1日3回を併用したとき、本剤のAUCが51%増加し、インジナビルのAUCが46%減少した。ブーストしないインジナビルとの併用は推奨されない。	インジナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、インジナビルの代謝が促進される。
	ネルフィナビル	ネルフィナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP2C19阻害作用により、ネルフィナビルの代謝が阻害される。
	リトナビル ⁴⁰⁾	リトナビル600mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが46%減少したことから、本剤の効果が減弱するおそれがある。リトナビル600mg 1日2回との併用は推奨されない。	リトナビルの肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
	ロピナビル/サキナビル/ リトナビル ⁴¹⁾	ロピナビル/サキナビル/リトナビル400/800-1000/100mg 1日2回を併用したとき、ロピナビルのAUCが18%減少し、サキナビルのAUCが13%減少した。これらを併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
	Tipranavir ^{注)} / リトナビル ⁴²⁾	Tipranavir/リトナビル500/200mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが76%減少したことから、本剤の効果が減弱するおそれがある。また、tipranavirのAUCが18%増加した。Tipranavir/リトナビルとの併用は推奨されない。	
	他のPI	ブーストしないPIとの併用は推奨されない。	本剤及び併用薬の肝代謝酵素誘導作用又は阻害作用により、本剤及び併用薬の血中濃度に変化が起こることがある。

注) 国内未発売

7. 相互作用 (つづき)	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 ⁴³⁾	ラルテグラビル 400mg 1日2回を併用したとき、ラルテグラビルの AUC が10%減少した。併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
	エルビテグラビル / リトナビル ⁴⁴⁾	エルビテグラビル / リトナビル 150/100mg 1日1回を併用したとき、本剤及びエルビテグラビルの AUC に影響を及ぼさなかった。本剤とエルビテグラビル / リトナビルを併用しても相互作用を示さないと推察される。	
	ドルテグラビル ⁵⁷⁾	ドルテグラビル 50mg 1日1回を併用したとき、ドルテグラビルの AUC 及び C _{min} がそれぞれ71% 及び88% 減少した。本剤とドルテグラビルのみでの併用は推奨されない。	機序不明
	ドルテグラビル / ダルナビル / リトナビル ⁵⁷⁾	ドルテグラビル 50mg 1日1回及びダルナビル / リトナビル 600/100mg 1日2回を併用したとき、ドルテグラビルの AUC 及び C _{min} がそれぞれ25% 及び37% 減少した。ドルテグラビル / ダルナビル / 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。	
ドルテグラビル / ロピナビル / リトナビル ⁵⁷⁾	ドルテグラビル 50mg 1日1回及びロピナビル / リトナビル 400/100mg 1日2回を併用したとき、ドルテグラビルの AUC には影響を及ぼさなかったが、C _{min} は28% 上昇した。ドルテグラビル / ロピナビル / 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。		
⑤その他の抗 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 ⁴⁵⁾	< CYP3A 阻害剤非併用時 > マラビロク 300mg 1日2回を併用したとき、マラビロクの AUC が53%減少した。強力な CYP3A 阻害剤非存在下でマラビロクを併用するとき、マラビロクの用量を 600mg 1日2回とすることが推奨される。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、マラビロクの代謝が促進される。	
	< CYP3A 阻害剤併用時 > ダルナビル / リトナビル (600/100mg 1日2回) 存在下で本剤とマラビロク 150mg 1日2回を併用したとき、マラビロクの AUC が3.1 倍に増加した。	CYP3A 阻害作用によりマラビロクの代謝が阻害される。	
Enfuvirtide ^{注)}	Enfuvirtide 90mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC に影響を及ぼさなかった。本剤と enfuvirtide を併用しても相互作用を示さないと推察される。		
注) 国内未発売			
(解説)			
《アミオダロン、ベプリジル、ジソピラミド、フレカイニド、リドカイン (全身投与)、メキシレチン、プロパフェノン、キニジン、エルバスビル、グラゾプレビル、シメプレビル》			
これらの薬剤は主に肝代謝酵素で代謝されるため、本剤と併用したとき、本剤の CYP3A4 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し、効果が減弱する可能性がある。			

7. 相互作用
(つづき)

(2) 併用注意とその理由(つづき)

《シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル》

これらの薬剤は主に CYP3A4 で代謝されるため、本剤と併用したとき、本剤の CYP3A4 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し、効果が減弱する可能性がある。

《クロピドグレル》

クロピドグレルは主に肝代謝酵素で代謝されるため、本剤と併用したとき、本剤の CYP2C19 阻害作用によりクロピドグレルの代謝が阻害されて活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱する可能性がある。

《ジアゼパム》

ジアゼパムは CYP2C19 で代謝されるため、本剤と併用したとき、本剤の CYP2C19 阻害作用によりジアゼパムの代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。

《経口避妊剤(エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等)》

エチニルエストラジオールは主に CYP2C9、CYP2C19 で代謝されるため、本剤と併用したとき、本剤の CYP2C9 及び CYP2C19 阻害作用によりエチニルエストラジオール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。

《ジゴキシン》

本剤とジゴキシンを併用したとき、本剤の P-糖蛋白質阻害作用により、ジゴキシンの P-糖蛋白質を介した排泄が抑制され血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。

《カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ含有食品、リファンピシン》

これらの薬剤は肝代謝酵素誘導作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が促進されて血中濃度が低下し効果が減弱する可能性がある。

《リファブチン》

本剤は CYP3A4 誘導作用を有し、リファブチンは肝代謝酵素誘導作用を有するため、両剤を併用したとき、両剤の代謝が促進されて血中濃度が低下するが、治療上問題となる変化ではない。

《デキサメタゾン》

デキサメタゾンは肝代謝酵素誘導作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が促進されて血中濃度が低下し効果が減弱する可能性がある。

《ラニチジン》

本剤とラニチジンを併用したとき、本剤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。

《オメプラゾール》

オメプラゾールは CYP2C19 阻害作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤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。

《フルコナゾール》

フルコナゾールは CYP3A4 阻害作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇する可能性がある。

《クラリスロマイシン》

クラリスロマイシンは CYP3A4 阻害作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇する。また、本剤の CYP3A4 誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進されて血中濃度が低下し代謝物である 14-水酸化クラリスロマイシンの血中濃度が上昇する。

《イトラコナゾール、ケトコナゾール》

これらの薬剤は CYP3A4 阻害作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤の CYP3A4 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可能性がある。

《ポリコナゾール》

ポリコナゾールは CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 阻害作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤の CYP2C19 阻害作用により、ポリコナゾールの代謝が阻害されて血中濃度が上昇する可能性がある。

《アトルバスタチン、シンバスタチン》

これらの薬剤は主に CYP3A4 で代謝されるため、本剤と併用したとき、本剤の CYP3A4 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可能性がある。

《フルバスタチン》

フルバスタチンは主に CYP2C9 で代謝されるため、本剤と併用したとき、本剤の CYP2C9 阻害作用によりフルバスタチンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇する可能性がある。

<p>7. 相互作用 (つづき)</p>	<p>(2) 併用注意とその理由(つづき)</p> <p>《ワルファリン》 ワルファリンはCYP2C9、CYP1A2及びCYP3A4で代謝されるため、本剤と併用したとき、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>《シクロスポリン、タクロリムス》 これらの薬剤は主にCYP3A4で代謝されるため、本剤と併用したとき、これらの薬剤の血中濃度に影響を与える可能性がある。</p> <p>《NNRTI》 本剤とエファビレンツを併用投与したとき本剤の曝露量は低下した。また、本剤とネビラピンの併用投与では、試験を完了した被験者が5例と少数であるため統計解析は実施しなかったが、本剤の血漿中濃度が低下する可能性が示唆された。また、既存のNNRTIを2剤併用した試験で、NNRTIを併用する臨床的なベネフィットが認められていないことが報告されており⁴⁶⁾、現行の治療ガイドラインでは2剤以上のNNRTIの併用投与は推奨されていない。</p> <p>《ジダノシン》 本剤とジダノシンを併用したとき、両剤の血中濃度に有意な変化はみられない。 本剤は食後投与であるが、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。</p> <p>《テノホビル》 本剤とテノホビルを併用したとき、本剤の血中濃度の低下及びテノホビルの血中濃度の上昇がみられるが、治療上問題となる変化ではない。</p> <p>《アバカビル、エムトリシタピン、ラミブジン、サニルブジン、ジドブジン》 これらの薬剤は主に腎臓から排泄されるため、本剤と相互作用を示す可能性は低いと推察される。</p> <p>《アタザナビル》 アタザナビルはCYP3A4阻害作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇する。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、アタザナビルの代謝が促進されて血中濃度が低下する。</p> <p>《アタザナビル/リトナビル》 アタザナビルはCYP3A4阻害作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇する。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、アタザナビルの代謝が促進されて血中濃度が低下する。しかしながら、これらは治療上問題となる変化ではない。</p> <p>《ホスアンブレナビル》 本剤と併用したとき、ホスアンブレナビルの活性代謝物であるアンブレナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。</p> <p>《ホスアンブレナビル/リトナビル》 機序は不明であるが、ホスアンブレナビルの活性代謝物であるアンブレナビルの血中濃度が上昇する。</p> <p>《ロピナビル/リトナビル》 ロピナビル/リトナビルはCYP3A4阻害作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇する。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、ロピナビルの代謝が促進されて血中濃度が低下する。しかしながら、これらは治療上問題となる変化ではない。</p> <p>《ダルナビル/コビスタット》 ダルナビル及びコビスタットはCYP3Aの基質であるため、CYP3A4誘導作用を有する本剤と併用したとき、これらの薬剤の血中濃度が低下し効果が減弱する可能性があることから、注意喚起している。</p> <p>《ダルナビル/リトナビル》 本剤とダルナビル/リトナビルを併用したとき、本剤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>《サキナビル/リトナビル》 本剤とサキナビル/リトナビルを併用したとき、本剤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>《インジナビル》 インジナビルはCYP3A4阻害作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇する。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、インジナビルの代謝が促進されて血中濃度が低下する。</p>
--------------------------	--

<p>7. 相互作用 (つづき)</p>	<p>(2) 併用注意とその理由 (つづき)</p> <p>《ネルフィナビル》 ネルフィナビルはCYP2C19で代謝されるため、本剤と併用したとき、本剤のCYP2C19阻害作用によりネルフィナビルの代謝が阻害されて血中濃度が上昇する可能性がある。</p> <p>《リトナビル》 リトナビルは肝代謝酵素誘導作用を有するため、本剤と臨床推奨用量(600mg 1日2回)のリトナビルを併用したとき、本剤の代謝が促進されて血中濃度が低下し効果が減弱する可能性がある。</p> <p>《ロピナビル/サキナビル/リトナビル》 本剤とロピナビル/サキナビル/リトナビルを併用したとき、ロピナビル及びサキナビル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>《Tipranavir/リトナビル》 Tipranavir/リトナビルはCYP3A誘導作用を有するため、本剤と併用したとき、本剤の代謝が促進されて血中濃度が低下する。</p> <p>《他のPI》 本剤及びこれらの薬剤の肝代謝酵素阻害作用又は肝代謝酵素誘導作用により、相互の血中濃度に影響を及ぼす可能性がある。</p> <p>《ラルテグラビル》 本剤をラルテグラビルと併用したとき、ラルテグラビル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>《エルビテグラビル/リトナビル》 本剤とエルビテグラビル/リトナビルを併用したとき、両剤の血中濃度に有意な変化はみられない。</p> <p>《マラビロク》 CYP3A阻害剤非併用時： 本剤とマラビロクを併用したとき、本剤のCYP3A4誘導作用によりマラビロクの代謝が促進されて血中濃度が低下する。なお、本剤の血中濃度に有意な変化はみられない。 CYP3A阻害剤併用時： ダルナビル/リトナビル存在下で本剤とマラビロクを併用したとき、ダルナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用によりマラビロクの代謝が阻害されて血中濃度が上昇する。なお、本剤の血中濃度に有意な変化はみられない。</p> <p>《Enfuvirtide》 Enfuvirtideは肝代謝酵素(CYP)により代謝されず、又CYP1A2、2D6、2E1、2C19及び3A4に影響しないため、治療上問題となる相互作用を示す可能性は低いと推察される。</p>
<p>8. 副作用</p>	<p>(1) 副作用の概要</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>前治療歴があるHIV感染症患者を対象とした外国臨床第Ⅲ相試験の併合中間解析において、本剤の推奨用法用量が投与された599例の安全性評価を行った。本剤の副作用は71.0%(425/599例)に認められた。主な副作用は、発疹16.9%(101/599例)、下痢15.0%(90/599例)及び悪心13.9%(83/599例)であった。</p> </div> <p>1) 重大な副作用</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(1) 重篤な皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(0.01%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)、多形紅斑(0.5%未満)及び全身症状を伴う発疹を特徴とする過敏反応(薬剤性過敏症症候群⁵⁶)を含む(頻度不明)が報告されているので、観察を十分に行い、重度の発疹及び発熱、リンパ節腫脹、肝機能障害、好酸球増加を伴う発疹等があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 肝炎(0.2%)：肝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。</p> <p>(3) 腎不全(1.8%)、急性腎不全(0.5%)：腎不全、急性腎不全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。</p> <p>(4) 横紋筋融解症(頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> </div>

8. 副作用
(つづき)

(解説)

(1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)

本剤の外国臨床試験では、プラセボを投与された患者 1 例に皮膚粘膜眼症候群が報告されているが、本剤を投与された患者からの報告はなかった。

また、本剤を投与された患者において重度 (Grade3 以上) の発疹は 1.3% (8/599 例) 報告されている。

(2) 肝炎

本剤の外国臨床試験において発現した肝臓に関連する有害事象は 5.3% であった。そのうち重篤な有害事象は 0.7%、Grade3～4 の有害事象は 2.5%、投与中止に至った有害事象は 0.7% であった。

(3) 腎不全、急性腎不全

本剤の外国臨床試験において発現した腎及び尿路に関連する有害事象は 10.9% であった。そのうち重篤な有害事象は 1.7%、Grade3～4 の有害事象は 2.6%、投与中止に至った有害事象は 0.8% であり、発現状況にプラセボ群との差は認められなかった。

また、有害事象として「腎不全」が 16 例 (2.7%)、「急性腎不全」が 7 例 (1.2%) に認められた。これらの多くは、腎障害又は腎不全の治療歴を有する患者、あるいはテノホビルによる治療等、リスク因子を有する患者であった。

2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類、頻度	1%以上 ^{注)}	1%未満
血液およびリンパ系障害	貧血、血小板減少症	
免疫系障害		過敏症、薬物過敏症、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、高コレステロール血症、食欲不振、高脂血症、糖尿病、異脂肪血症、食欲亢進	食欲減退、高血糖、コントロール不良の糖尿病、高クレアチニン血症
精神障害	不眠症 (5.5%)、不安、睡眠障害	異常な夢、悪夢、錯乱状態、失見当識、神経過敏
神経系障害	頭痛、末梢性ニューロパシー、錯感覚、ニューロパシー、傾眠	感覚鈍麻、振戦、健忘、記憶障害、味覚異常、失神、痙攣、灼熱感、注意力障害、過眠症
眼障害		霧視、視力低下、視覚障害、複視
耳および迷路障害		回転性めまい
心臓障害		急性心筋梗塞、心筋梗塞、狭心症、頻脈、心房細動
血管障害	高血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		労作性呼吸困難、気管支痙攣
胃腸障害	下痢 (15.0%)、悪心 (13.9%)、嘔吐 (6.8%)、腹痛、鼓腸、上腹部痛、腹部膨満、胃炎、胃食道逆流性疾患、便秘、口内乾燥、口内炎	下腹部痛、膣炎、吐血、レッチング
肝胆道系障害		肝腫大、肝細胞融解性肝炎、脂肪肝
皮膚および皮下組織障害	発疹 (16.9%)、寝汗、体脂肪の再分布 / 蓄積、皮膚乾燥、痒疹	多汗症、顔面腫脹、皮膚灼熱感
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 (7.0%)	熱感、易刺激性、倦怠感、不活発
臨床検査	血中アミラーゼ増加、血中トリグリセリド増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中クレアチニン増加、リパーゼ増加、LDL 増加、血中コレステロール増加	血中ブドウ糖増加、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少、LDH 増加、CK (CPK) 増加、血圧上昇、振動検査異常、Al-P 増加、脂質増加、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇

注) 5%以上発現した副作用について頻度を記載した。

8. 副作用
(つづき)

3) B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

DUET-1 (TMC125-C206) /DUET-2 (TMC125-C216) 試験の併合解析でのB型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者140例における安全性プロファイルは、本剤群 (n = 72) とプラセボ群 (n = 68) で同様であった。グレード3~4のAST (GOT) 上昇が本剤群 5.7%、プラセボ群 4.4%に認められ、グレード3~4のALT (GPT) 上昇が本剤群 7.1%、プラセボ群 5.9%に認められた。また、肝胆道系障害による本剤の投与中止例は、本剤群 1.4%、プラセボ群 2.9%であった。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<副作用発現頻度一覧：外国第Ⅲ相試験>

調査症例数	599
副作用発現症例数	425
副作用発現症例率 (%)	71.0

副作用の種類	副作用の発現症例数 (発現率)	
血液およびリンパ系障害	貧血 27 (4.5)	
	血小板減少症 8 (1.3)	
免疫系障害	過敏症 5 (0.8)	
	薬物過敏症 3 (0.5)	
	免疫再構築症候群 1 (0.2)	
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症 19 (3.2)	
	高コレステロール血症 14 (2.3)	
	食欲不振 9 (1.5)	
	高脂血症 7 (1.2)	
	糖尿病 6 (1.0)	
	異脂肪血症 6 (1.0)	
	食欲亢進 6 (1.0)	
	食欲減退 3 (0.5)	
	高血糖 3 (0.5)	
	コントロール不良の糖尿病 2 (0.3)	
	高クレアチニン血症 2 (0.3)	
精神障害	不眠症 33 (5.5)	
	不安 15 (2.5)	
	睡眠障害 7 (1.2)	
	異常な夢 3 (0.5)	
	悪夢 2 (0.3)	
	錯乱状態 1 (0.2)	
	失見当識 1 (0.2)	
神経系障害	頭痛 56 (9.3)	
	末梢性ニューロパシー 19 (3.2)	
	錯感覚 13 (2.2)	
	ニューロパシー 11 (1.8)	
	傾眠 10 (1.7)	
	感覚鈍麻 5 (0.8)	
	振戦 5 (0.8)	
	健忘 4 (0.7)	
	記憶障害 4 (0.7)	
	味覚異常 3 (0.5)	
	失神 3 (0.5)	
	痙攣 2 (0.3)	
	灼熱感 1 (0.2)	
	注意力障害 1 (0.2)	
	過眠症 1 (0.2)	
	眼障害	霧視 5 (0.8)
		視力低下 5 (0.8)
視覚障害 2 (0.3)		
複視 1 (0.2)		
耳および迷路障害	回転性めまい 2 (0.3)	
心臓障害	急性心筋梗塞 3 (0.5)	
	心筋梗塞 3 (0.5)	
	狭心症 2 (0.3)	
	頻脈 2 (0.3)	
	心房細動 1 (0.2)	
血管障害	高血圧 24 (4.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	労作性呼吸困難 5 (0.8)	
	気管支痙攣 1 (0.2)	

副作用の種類	副作用の発現症例数 (発現率)
胃腸障害	下痢 90 (15.0)
	悪心 83 (13.9)
	嘔吐 41 (6.8)
	腹痛 23 (3.8)
	鼓腸 20 (3.3)
	上腹部痛 18 (3.0)
	腹部膨満 13 (2.2)
	胃炎 11 (1.8)
	胃食道逆流性疾患 11 (1.8)
	便秘 10 (1.7)
	口内乾燥 7 (1.2)
	口内炎 6 (1.0)
	下腹部痛 5 (0.8)
肝胆道系障害	肝炎 4 (0.7)
	吐血 2 (0.3)
	レッチング 1 (0.2)
	肝腫大 3 (0.5)
	肝細胞融解性肝炎 2 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	脂肪肝 1 (0.2)
	肝炎 1 (0.2)
	発疹 101 (16.9)
	寝汗 15 (2.5)
	脂肪肥大症 10 (1.7)
	皮膚乾燥 7 (1.2)
	痒疹 7 (1.2)
多汗症 4 (0.7)	
腎および尿路障害	顔面腫脹 2 (0.3)
	皮膚灼熱感 1 (0.2)
	腎不全 11 (1.8)
生殖系および乳房障害	急性腎不全 3 (0.5)
	女性化乳房 3 (0.5)
全身障害および投与局所様態	疲労 42 (7.0)
	熱感 3 (0.5)
	易刺激性 2 (0.3)
	倦怠感 2 (0.3)
	不活発 1 (0.2)
	臨床検査
血中トリグリセリド増加 14 (2.3)	
ALT (GPT) 増加 13 (2.2)	
AST (GOT) 増加 9 (1.5)	
血中クレアチニン増加 9 (1.5)	
リパーゼ増加 9 (1.5)	
LDL 増加 7 (1.2)	
血中コレステロール増加 6 (1.0)	
血中ブドウ糖増加 5 (0.8)	
血中尿酸増加 5 (0.8)	
ヘモグロビン減少 5 (0.8)	
LDH 増加 4 (0.7)	
CK (CPK) 増加 3 (0.5)	
血圧上昇 3 (0.5)	
振動検査異常 3 (0.5)	
ALP 増加 2 (0.3)	
脂質増加 2 (0.3)	
トランスアミナーゼ上昇 2 (0.3)	
肝酵素上昇 1 (0.2)	

承認時社内集計

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与	<p>高齢者における本剤の有効性及び安全性は十分評価されていない。一般的に、高齢者では肝臓、腎臓及び心臓の機能が低下していること、また、合併症及び併用薬の頻度が増えることから、副作用の発現等に注意して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投与しないことが望ましい。[エトラビリンの動物試験(ラット、ウサギ)では催奇形性は認められていないが、類薬(エファビレンツ)の動物試験(サル)で催奇形性が報告されている。]</p> <p>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。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている⁴⁷⁾。]</p> <p>3) 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較しエトラビリンの血中濃度上昇が認められている(「薬物動態」の項参照)。</p> <p>(解説) 1) エトラビリンの動物実験(ラット及びウサギ)では催奇形作用は認められていないが、類薬であるエファビレンツの動物試験(サル)で催奇形作用が報告されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤の投与を避けること。また、本剤を投与中の女性は妊娠を避けるように指示すること。 2) 海外において、エトラビリンが母乳に移行するヒトでのデータが得られたことから、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。 3) 妊婦における薬物動態試験の結果が得られ、妊娠中に本剤を投与したときエトラビリンの血中濃度上昇が認められたことから、注意喚起している。なお、妊娠中に本剤を投与するとき、本剤の用量調節を行う必要はない。「Ⅶ.薬物動態に関する項目1.(3)通常用量での血中濃度」の項(P.12)を参照すること。</p>
11. 小児等への投与	<p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性は確立していない。</p> <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。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>該当しない</p>
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400mgを単回投与したとき、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) 本剤は蛋白結合率が高いため、透析により除去することができない。また、本剤に対する特別な解毒剤がないため、過量投与した場合には、一般的な支持療法を行うこと。必要に応じて胃洗浄や活性炭の投与により、本剤を除去すること。</p>
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	<p>該当しない</p>

15. その他の注意

- 1) ラットにおいて、種特異的な甲状腺ホルモンの低下が認められた⁴⁸⁾。
- 2) マウス及びラットを用いたがん原性試験において、雌マウスで肝酵素誘導に関連した肝腫瘍の発現率増加が認められたが、雄マウス及びラットでは認められなかった^{49), 50)}。本所見は、げっ歯類特異的な変化であると考えられる。
- 3) 遺伝毒性試験 (*in vitro* 及び *in vivo*)^{51) ~ 55)} においてエトラピリンは陰性であった。

(解説)

- 3) 細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 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、エトラピリンは遺伝毒性を示さなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	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	0,200,350,500	500mg/kg までほとんど影響なし
	呼吸器系	呼吸回数、1回呼吸量への影響	イヌ	経口	0,100,200,400	400mg/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	0,100,200,400	400mg/kg まで影響なし

2. 毒性	(1) 単回投与毒性試験			
		薬剤	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
	マウス	エトラピリン	経口	> 640
		エトラピリン HBr *1	皮下	> 320
	ラット	エトラピリン HBr *1	経口	> 1000
		エトラピリン	経口	> 640
		エトラピリン	皮下	> 320
	ラット	エトラピリン HBr *1	経口	> 1000
		エトラピリン	皮下	> 320
	イヌ	スプレードライ*2	経口	> 350

* 1 エトラピリン臭化水素酸塩
* 2 粉末乾燥製剤

(2) 反復投与毒性試験					
動物種系統	投与期間 投与経路 薬剤	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	1ヵ月 経口 エトラピリン HBr	0,20,80,320	各群 雄 10 雌 10	320	特記すべき所見なし
ラット Wistar系	3ヵ月 経口 エトラピリン HBr	0,70,200,600	各群 雄 20 雌 20	70	200 ≤ : 甲状腺肥大、 濾胞細胞過形成 600 : 肝重量増加 (雌)
ラット Wistar系	6ヵ月 経口 エトラピリン HBr	0,70,200,600	各群 雄 20 雌 20	70	200 ≤ : 甲状腺濾胞細胞肥大 600 : 甲状腺重量増加 (雄)、 肝重量増加 (雌)
イヌ ビーグル	1ヵ月 経口 エトラピリン	0,40,80,160	各群 雄 4 雌 4	160	特記すべき所見なし
イヌ ビーグル	1ヵ月 経口 スプレードライ	0,40,160,500	各群 雄 3 雌 3	算定できず	40 ≤ : 体重増加抑制、摂餌量減少 500 : 胆汁濃縮 (雌)、 肝に微小肉芽腫
イヌ ビーグル	6ヵ月 経口 エトラピリン HBr	0,20,40,80	各群 雄 4 雌 4	80	特記すべき所見なし
イヌ ビーグル	6ヵ月 経口 スプレードライ	0,160,500	各群 雄 3 雌 3	算定できず	160 ≤ : 肝に微小肉芽腫 (雄) 500 : 体重増加抑制 (雌)、 摂餌量減少 (雌)、胆汁濃縮
イヌ ビーグル	12ヵ月 経口 エトラピリン HBr	0,30,80,240	各群 雄 4 雌 4	240	特記すべき所見なし

2. 毒性 (つづき)	<p>(3) 生殖発生毒性試験 エトラピリン HBr におけるラットの受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験において、雌雄動物の受胎能における無毒性量は 506mg/kg/日であった。 エトラピリン HBr におけるラットの胚・胎児発生に関する試験において、母動物および胎児に本剤の影響はみられず、催奇形性は認められなかった。母動物および胎児に対する無毒性量は 1000mg/kg/日であった。 スプレードライにおけるウサギの胚・胎児発生に関する試験において母動物に対する無毒性量は 125mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 375mg/kg/日であり、催奇形性は認められなかった。 ラット出生前および出生後の発生並びに母体機能に関する試験において、母動物および F₁ 児に対する無影響量は 500mg/kg/日であった。</p> <p>(4) その他の特殊毒性試験</p> <p>1) 反復投与毒性試験⁴⁸⁾ ラットにおいて、種特異的な甲状腺ホルモンの低下が認められた。</p> <p>2) がん原性試験^{49)、50)} マウス及びラットを用いたがん原性試験において、雌マウスで肝酵素誘導に関連した肝腫瘍の発現率増加が認められたが、雄マウス及びラットでは認められなかった。本所見は、げっ歯類特異的な変化であると考えられる。</p> <p>3) 遺伝毒性試験^{51)~55)} 遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i>) においてエトラピリンは陰性であった。</p>
-------------	---

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：2年（包装に表示の使用期限内に使用すること）
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	本剤は劇薬、処方箋医薬品である。 注意：医師等の処方箋により使用すること
4. 承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 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製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。
5. 包装	インテレンス錠 100mg：120錠（バラ、乾燥剤入り）
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：メシル酸デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン
7. 国際誕生年月日	2008年7月18日（米国）
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	承認年月日：2008年12月25日 承認番号：22000AMX02449000
9. 薬価基準収載年月日	2009年1月16日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 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
12. 再審査期間	10年間(2018年12月満了)
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	6250033F1020
15. 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) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料 TMC125-C206) (J900289) 2) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料 TMC125-C216) (J900290) 3) エトラピリンの作用機序(社内資料 TMC125-0006-VRR) (J900299) 4) Das, K., et al.: J. Med. Chem., 47, 2550, 2004 (J060032) 5) エトラピリンの作用機序(社内資料 TMC125-0020-VRR) (J900300) 6) エトラピリンの抗ウイルス作用(社内資料 TMC125-0001-VRR) (J900301) 7) エトラピリンの抗ウイルス作用(社内資料 TMC125-0008-VRR) (J900302) 8) エトラピリンの抗ウイルス作用(社内資料 TMC125-0002-VRR) (J900303) 9) エトラピリンの抗ウイルス作用(社内資料 TMC125-0003-VRR) (J900304) 10) エトラピリンの抗ウイルス作用(社内資料 TMC125-0004-VRR) (J900305) 11) エトラピリンの交叉耐性(社内資料 TMC125-0011-VRR) (J900306) 12) エトラピリンの薬剤耐性(社内資料 TMC125-0009-VRR) (J900307) 13) エトラピリンの薬剤耐性(社内資料 TMC125-0010-VRR) (J900308) 14) エトラピリンの交叉耐性(社内資料 TMC125-0012-VRR) (J900309) 15) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料 JNS025-JPN-01) (J900462) 16) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料 TMC125-C130) (J900291) 17) エトラピリンとクラリスロマイシンの相互作用の検討(社内資料 TMC125-C171) (J900265) 18) エトラピリンとテノホビルの相互作用の検討(社内資料 TMC125-C177) (J900268) 19) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料 TMC125-C125) (J900292) 20) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料 TMC125-C178) (J900293) 21) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料 TMC125-C929) (J900294) 22) エトラピリンの薬物動態に及ぼす食事の影響(社内資料 TMC125-C147) (J900295) 23) エトラピリンとラニチジン及びオメプラゾールの相互作用の検討(社内資料 TMC125-C120) (J900264) 24) エトラピリンの蛋白結合率の検討(社内資料 TMC125-NC143) (J900296) 25) エトラピリンの代謝の検討(社内資料 TMC125-NC210) (J900297) 26) エトラピリンの代謝物の活性の検討(社内資料 CB-SR-00052-AVE-NNRTI) (J900298) 27) エトラピリンとシルデナフィルの相互作用の検討(社内資料 TMC125-C159) (J900261) 28) エトラピリンとエチニルエストラジオール/ノルエチステロンの相互作用の検討(社内資料 TMC125-C166) (J900262) 29) エトラピリンとジゴキシンの相互作用の検討(社内資料 TMC125-C180) (J900311) 30) エトラピリンとリファブチンの相互作用の検討(社内資料 TMC125-C156) (J900263)
---------	--

1. 引用文献 (つづき)	31) エトラビリンとフルコナゾール及びボリコナゾールの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C187) (J900400) 32) エトラビリンとアトルバスタチンの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C164) (J900266) 33) エトラビリンとジダノシンの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C157) (J900267) 34) エトラビリンとアタザナビルとの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C151) (J900269) 35) エトラビリンとホスアンプレナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C117) (J900272) 36) エトラビリンとロピナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C197) (J900401) 37) エトラビリンとダルナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C176) (J900274) 38) エトラビリンとサキナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C123) (J900275) 39) エトラビリンとインジナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C111) (J900270) 40) エトラビリンとリトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C105) (J900271) 41) エトラビリンとロピナビル/サキナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C145) (J900276) 42) エトラビリンと tipranavir/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C161) (J900277) 43) エトラビリンとラルテグラビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C179) (J900278) 44) エトラビリンと elvitegravir/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C184) (J900313) 45) エトラビリンとマラビロクとの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C181) (J900312) 46) Van Lth, F., et al. : Lancet, 363, 1253, 2004 (J071495) 47) エトラビリンのヒト乳汁移行への検討 (社内資料) (J901195) 48) エトラビリンの反復投与毒性試験 (社内資料 TMC125-NC140) (J900281) 49) エトラビリンのがん原性試験 (社内資料 TMC125-NC148) (J900282) 50) エトラビリンのがん原性試験 (社内資料 TMC125-NC147) (J900283) 51) エトラビリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-Exp5081) (J900284) 52) エトラビリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-NC130) (J900285) 53) エトラビリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-Exp5091) (J900286) 54) エトラビリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-NC122) (J900287) 55) エトラビリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-NC120) (J900288) 56) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群 (J900883) 57) Song, L., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 55, 3517, 2011 (J089792) 58) エトラビリンの妊婦における薬物動態の検討 (社内資料 TMC114HIV3015) (J900990)
2. その他の参考文献	特になし
3. 文献請求先	引用文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。 ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター 〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2 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） ヤンセンファーマ ホームページ http://www.janssen.com/japan 医薬品情報サイト http://www.janssenpro.jp

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2008年1月に米国で承認されて以来、アルゼンチン、オーストリア、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン、スイス、イギリス等30カ国以上で承認されている(2008年8月現在)。

