

2019年3月（第18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
プリジスタナীব[®]錠 800mg
プリジスタ[®]錠 600mg
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	プリジスタナীব [®] 錠 800mg	プリジスタ [®] 錠 600mg
	ダルナビル エタノール付加物 867.28mg (ダルナビルとして 800mg)	ダルナビル エタノール付加物 650.46mg (ダルナビルとして 600mg)
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
薬価基準収載年月日	2013年11月29日	2015年5月29日
発売年月日	2013年11月29日	2015年5月29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.com/japan 医薬品情報サイト: http://www.janssenpro.jp	

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

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受けて、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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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もあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

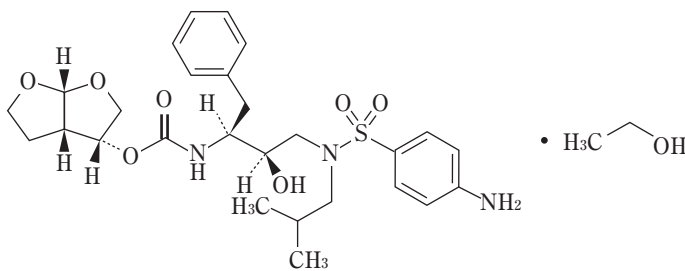
I . 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II . 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III . 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	2
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV . 製剤に関する項目	
1. 剤形	3
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	4
5. 調製法及び溶解後の安定性	4
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	4
7. 溶出性	4
8. 生物学的試験法	4
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	4
10. 製剤中の有効成分の定量法	5
11. 力価	5
12. 混入する可能性のある夾雑物	5
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	5
14. その他	5
V . 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	5
2. 用法及び用量	5
3. 臨床成績	7
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	14
2. 薬理作用	14
VII . 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 吸収	24
4. 分布	24
5. 代謝	26
6. 排泄	26
7. 透析等による除去率	27

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	27
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	27
5. 慎重投与内容とその理由	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
7. 相互作用	32
8. 副作用	40
9. 高齢者への投与	43
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43
11. 小児等への投与	43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
13. 過量投与	43
14. 適用上の注意	44
15. その他の注意	44
16. その他	44
IX . 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	44
2. 毒性試験	44
X . 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	46
2. 有効期間又は使用期限	46
3. 貯法・保存条件	46
4. 薬剤取扱い上の注意点	46
5. 承認条件等	46
6. 包装	46
7. 容器の材質	46
8. 同一成分・同効薬	47
9. 国際誕生年月日	47
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47
11. 薬価基準収載年月日	47
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	47
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
14. 再審査期間	47
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47
16. 各種コード	47
17. 保険給付上の注意	47
XI . 文献	
1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	49
XII . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	54
XIII . 備考	
その他の関連資料	54

I. 概要に関する項目

<p>1. 開発の経緯</p>	<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「プリジスタナীব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「プリジスタナীব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、「プリジスタナীব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>※プリジスタナীব錠 400mg、プリジスタ錠 300mg は承認整理されました。</p>
<p>2. 製品の治療学的・製剤学的特性</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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>)。 <p><プリジスタナীব錠 800mg ></p> <p>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。</p> <p><プリジスタ錠 600mg ></p> <p>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。</p> <p>外国臨床試験においてダルナビルが投与された 3,063 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%)、悪心 455 例 (14.9%)、頭痛 424 例 (13.8%)、発疹 315 例 (10.3%) であった。(承認時)</p> <p>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、急性腭炎が報告されている。</p>

II. 名称に関する項目





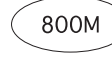





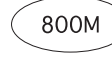





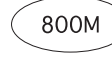

1. 販売名	(1) 和名 プリジスタナイーブ®錠 800mg プリジスタ®錠 600mg (2) 洋名 PREZISTANAIVE® Tablets PREZISTA® Tablets (3) 名称の由来 特になし
2. 一般名	(1) 和名 (命名法) ダルナビル エタノール付加物 (JAN) (2) 洋名 (命名法) Darunavir Ethanolate (JAN) darunavir (INN) (3) ステム：-vir
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₇ S・C ₂ H ₆ O 分子量：593.73
5. 化学名 (命名法)	(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. CAS登録番号	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。 <p style="text-align: center;">各種溶媒に対する溶解性 (20℃)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">溶媒</th> <th style="text-align: center;">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 style="text-align: center;">> 50</td> </tr> <tr> <td>アセトニトリル</td> <td style="text-align: center;">35</td> </tr> <tr> <td>メタノール</td> <td style="text-align: center;">3.0</td> </tr> <tr> <td>エタノール (99.5)</td> <td style="text-align: center;">0.35</td> </tr> <tr> <td>2-プロパノール</td> <td style="text-align: center;">0.092</td> </tr> <tr> <td>水</td> <td style="text-align: center;">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℃	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"> <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℃ /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℃ /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℃ /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℃</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>曝光 (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℃ /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℃ /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℃ /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℃	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	曝光 (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℃ /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℃ /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℃ /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℃	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	曝光 (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	<p>(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 600mg ></p> <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td colspan="4">プリジスタ®錠600mg</td> </tr> <tr> <td>色・剤形</td> <td colspan="4">だいたい色のフィルムコーティング錠</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">外形</td> <td>表面</td> <td>裏面</td> <td colspan="2">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>長径 (mm)</td> <td>短径 (mm)</td> <td>厚さ (mm)</td> <td>重量 (g)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">21.1</td> <td style="text-align: center;">10.5</td> <td style="text-align: center;">7.2</td> <td style="text-align: center;">1.30</td> </tr> </table> <p><プリジスタナীব®錠 800mg ></p> <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td colspan="4">プリジスタナীব®錠800mg</td> </tr> <tr> <td>色・剤形</td> <td colspan="4">暗赤色のフィルムコーティング錠</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">外形</td> <td>表面</td> <td>裏面</td> <td colspan="2">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>長径 (mm)</td> <td>短径 (mm)</td> <td>厚さ (mm)</td> <td>重量 (g)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">7.5</td> <td style="text-align: center;">1.14</td> </tr> </table> <p>(2) 製剤の物性：該当資料なし</p>	販売名	プリジスタ®錠600mg				色・剤形	だいたい色のフィルムコーティング錠				外形	表面	裏面	側面						大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	21.1	10.5	7.2	1.30	販売名	プリジスタナীব®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						大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	20	10	7.5	1.14
販売名	プリジスタ®錠600mg																																																								
色・剤形	だいたい色のフィルムコーティング錠																																																								
外形	表面	裏面	側面																																																						
																																																									
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)																																																					
	21.1	10.5	7.2	1.30																																																					
販売名	プリジスタナীব®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																																																						
																																																									
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)																																																					
	20	10	7.5	1.14																																																					

1. 剤形 (つづき)	(3) 識別コード プリジスタ [®] 錠 600mg：表面：TMC、裏面：600MG プリジスタナীব [®] 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 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。 プリジスタナীব [®] 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 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 プリジスタナীব [®] 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	<p><プリジスタ[®]錠 600mg ></p> <p style="text-align: center;">各種条件下における安定性</p> <table border="1" data-bbox="432 981 1465 1142"> <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>長期保存試験</td> <td>25℃ /60% RH</td> <td>HDPE 瓶</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>HDPE 瓶</td> <td>6 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>苛酷試験（光）</td> <td>曝光（700W/m²）</td> <td>無包装</td> <td>8 時間</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>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）</p> <p><プリジスタナীব[®]錠 800mg ></p> <p style="text-align: center;">各種条件下における安定性</p> <table border="1" data-bbox="432 1370 1465 1489"> <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℃ /60% RH</td> <td>HDPE 瓶</td> <td>24 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>30℃ /75% RH</td> <td>HDPE 瓶</td> <td>24 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>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）</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	HDPE 瓶	36 ヶ月	変化なし	加速試験	40℃ /75% RH	HDPE 瓶	6 ヶ月	変化なし	苛酷試験（光）	曝光（700W/m ² ）	無包装	8 時間	変化なし	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	HDPE 瓶	24 ヶ月	変化なし	30℃ /75% RH	HDPE 瓶	24 ヶ月	変化なし
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	HDPE 瓶	36 ヶ月	変化なし																															
加速試験	40℃ /75% RH	HDPE 瓶	6 ヶ月	変化なし																															
苛酷試験（光）	曝光（700W/m ² ）	無包装	8 時間	変化なし																															
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	HDPE 瓶	24 ヶ月	変化なし																															
	30℃ /75% RH	HDPE 瓶	24 ヶ月	変化なし																															
5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない																																		
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	該当資料なし																																		
7. 溶出性	(方法) 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 価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし
13. 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・効果に関連する使用上の注意</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <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。</p> <p>①プリジスタ[®]錠 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。</p> <p>②プリジスタナীব[®]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・用量に関連する使用上の注意」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> </div> <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 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>プリジスタナীব[®]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・用量に関連する使用上の注意

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 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 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・効果に関連する使用上の注意」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。
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Ⅱ b 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Ⅱ b 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Ⅱ b 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Ⅱ b 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）

<プリジスタナীব®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	16.0%	20.5%
リバウンド ^{注3)}	11.4%	14.2%
ウイルス量の抑制なし ^{注4)}	4.7%	6.4%
死亡又は有害事象による投与中止 ^{注5)}	4.7%	12.7%
他の理由による投与中止 ^{注5)}	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 ガイダンスに基づく 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/r600/100mgBID) とロピナビル・リトナビル400/100mgの1日2回投与 (LPV/r400/200mgBID) 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	11.7%	22.9%
治療初期に無効 ^{注4)}	7.4%	13.8%
リバウンド ^{注5)}	4.4%	8.8%
ウイルス抑制なしによる投与中止 ^{注6)}	0%	0.3%
死亡又は有害事象による投与中止	7.7%	6.7%
他の理由による投与中止	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に至らなかった例

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 log₁₀ コピー /mL、CD4 陽性リンパ球数の中央値は 153/mm³ (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) と対照 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%、対照 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	29.0%	79.8%
治療初期に無効 ^{注3)}	8.4%	53.2%
リバウンド ^{注4)}	16.8%	18.5%
ウイルス抑制なし ^{注5)}	3.8%	8.1%
死亡又は有害事象による投与中止	9.2%	3.2%
他の理由による投与中止	5.3%	7.3%

注 1) TLOVR アルゴリズムで補完

注 2) 96 週時が 1.0 log₁₀ 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 log₁₀ 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 log₁₀ コピー /mL 以上の減少がみられたが、96 週時は 1.0 log₁₀ 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 1.0 log₁₀ コピー /mL 以上の減少に至らなかった例

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) アンブレナビル : 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, V32L, 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 log₁₀ 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

3. 臨床成績
(つづき)

(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>

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）、悪心 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。

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。

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。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(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⁾>

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。

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。

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。

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) を 1 日 1 回経口投与またはロピナビル / 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.46) を参照すること。

VI. 薬効薬理に関する項目

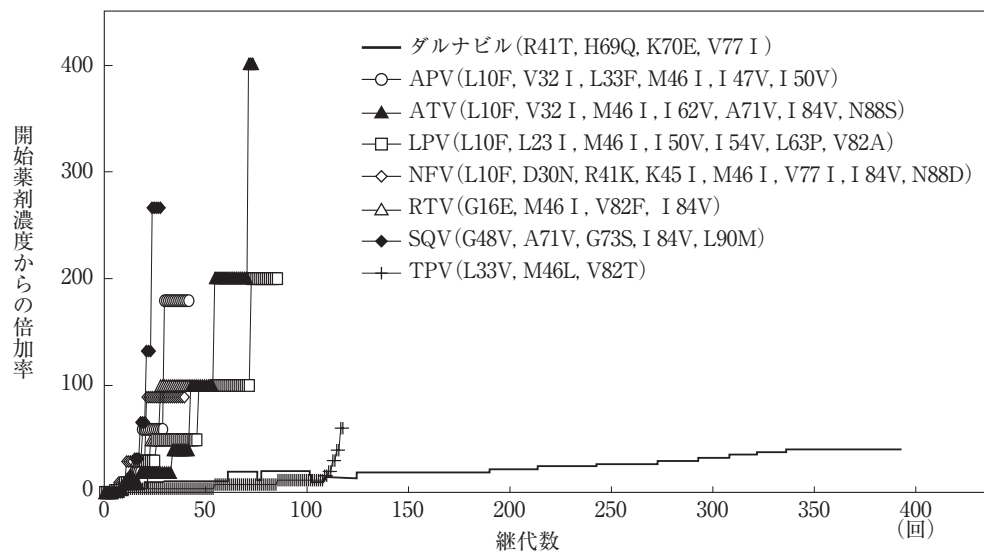
1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	ホスアンプレナビルカルシウム水和物、アタザナビル硫酸塩、ロピナビル、リトナビル、メシル酸ネルフィナビル、サキナビルメシル酸塩、硫酸インジナビルエタノール付加物																																						
2. 薬理作用	<p>(1) 作用部位・作用機序^{8~12)}</p> <p>ダルナビルは HIV-1 プロテアーゼの 2 量体化及び酵素活性を阻害する。ダルナビルは HIV-1 感染細胞においてウイルスのコードする Gag-Pol ポリ蛋白質の切断を選択的に阻害し、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの形成を抑制する。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</p> <p>1) 抗ウイルス作用^{13~17)}</p> <p>ダルナビルはヒト T 細胞株、ヒト末梢血単核球及びヒト単球/マクロファージに急性感染させた HIV-1 実験室株及び臨床分離株、並びに HIV-2 実験室株に対し抑制作用 (EC_{50} 値: 1.2 ~ 8.5nmol/L) を示す。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 (EC_{50} 値: < 0.1 ~ 4.3nmol/L) を示す。<i>In vitro</i> 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 μmol/L) よりも十分に低い濃度で認められる。ダルナビルの EC_{50} 値はヒト血清存在下では中央値で 5.4 倍高い。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)、非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (エトラビルン、エファビレンツ、デラビルジン、ネビラピン及びリルピビルン)、HIV プロテアーゼ阻害剤 (アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、サキナビル及び tipranavir) 及び融合阻害剤 (enfuvirtide) と併用することにより相加作用を示した。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 EC_{50} 値 (<i>in vitro</i>)</p> <table border="1" data-bbox="432 1245 1466 1456"> <thead> <tr> <th colspan="2">HIV 株</th> <th>感染細胞</th> <th>EC_{50} (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 colspan="2">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 年時点で既承認 (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" data-bbox="432 1561 1466 1863"> <thead> <tr> <th>サブタイプ</th> <th>EC_{50} (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。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルあるいは tipranavir に耐性の臨床分離株 1,113 株、並びに外国臨床試験 C202/C213 試験及び C208/C215 試験解析に組み入れられた被験者のダルナビル投与開始前の分離株 886 株において、ダルナビルに対する FC > 10 (中央値) を示したのは、10 個を超える HIV プロテアーゼ阻害剤耐性関連変異を持ったサブグループのみであった。

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。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル又は 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 $\mu\text{g/mL}$
 プロテアーゼ阻害剤耐性 HIV-1 : 0.55 $\mu\text{g/mL}$

(2) 最高血中濃度到達時間²¹⁾

2.5 ~ 4.0 時間

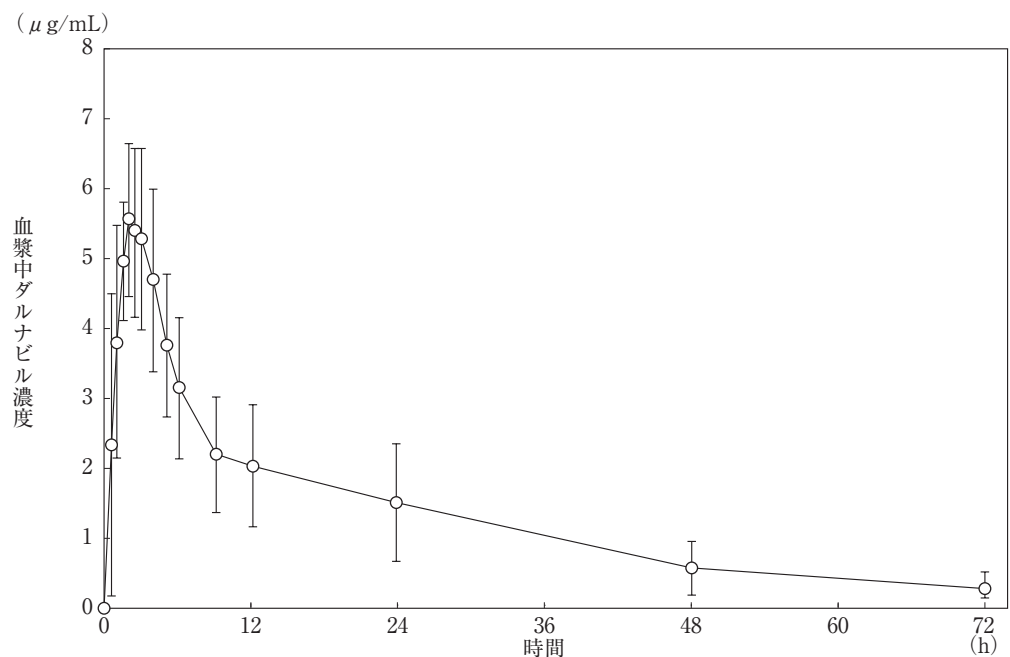
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

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 $\mu\text{g/mL}$) 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 ± 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} ($\mu\text{g/mL}$)	5.96 ± 0.888
t_{max} (h)	2.0 (0.5-3.0)
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	102 ± 46.3
$t_{1/2}$ (h)	17.8 ± 10.3

t_{max} : 中央値 (範囲)

平均値 ± 標準偏差 (n=8)

1. 血中濃度の推移・測定法
(つづき)

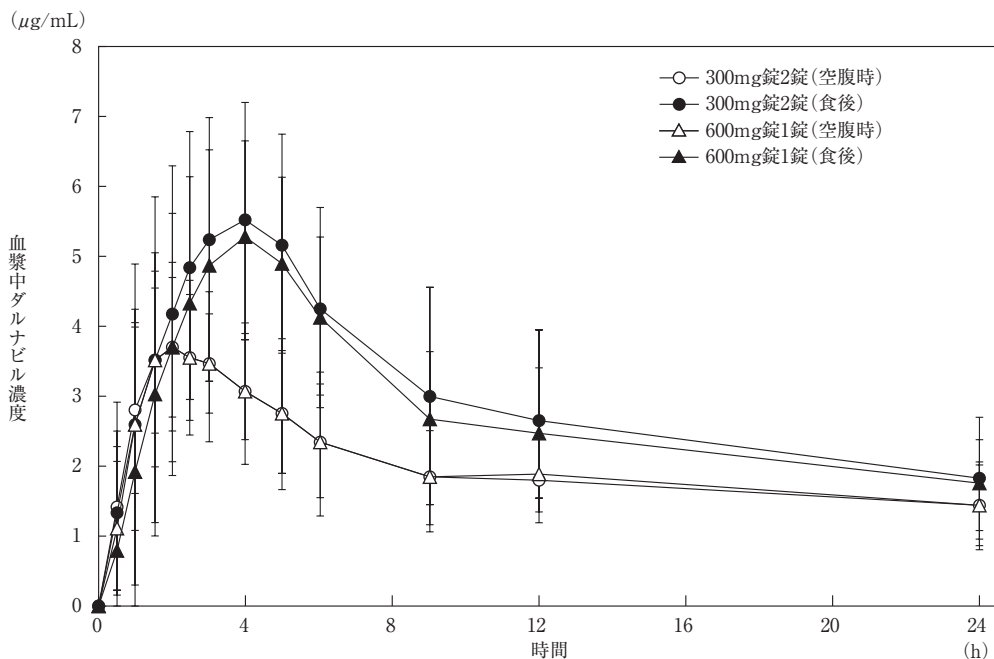
<外国人における成績>

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。

※プリジスタ®錠 300mg は承認整理されました。

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 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 (1.0-5.0)	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

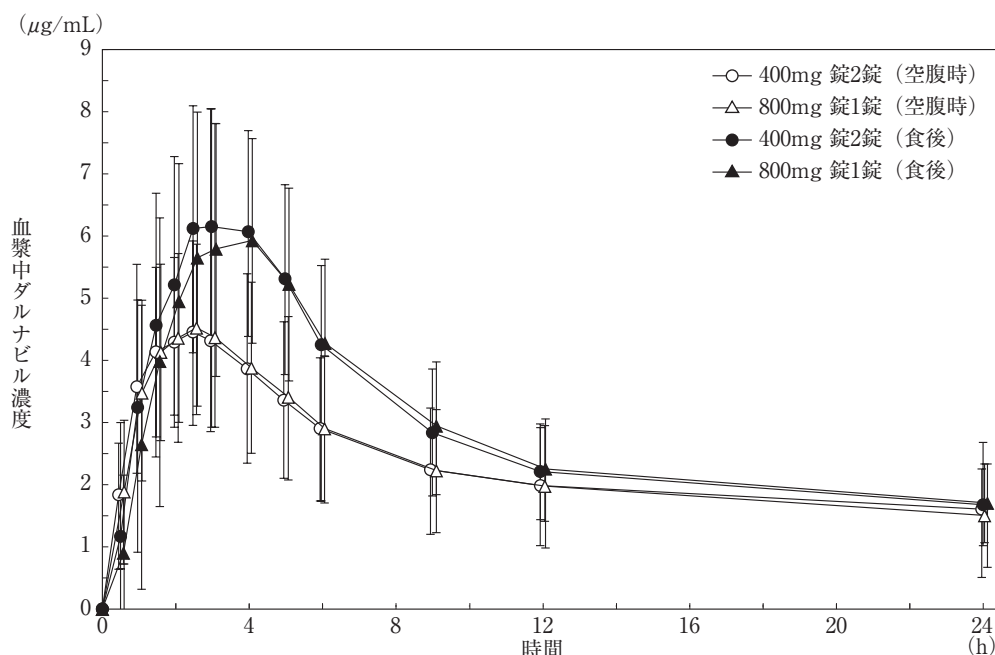
1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

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-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-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。

*ブリジスタナイーブ®錠 400mg は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)

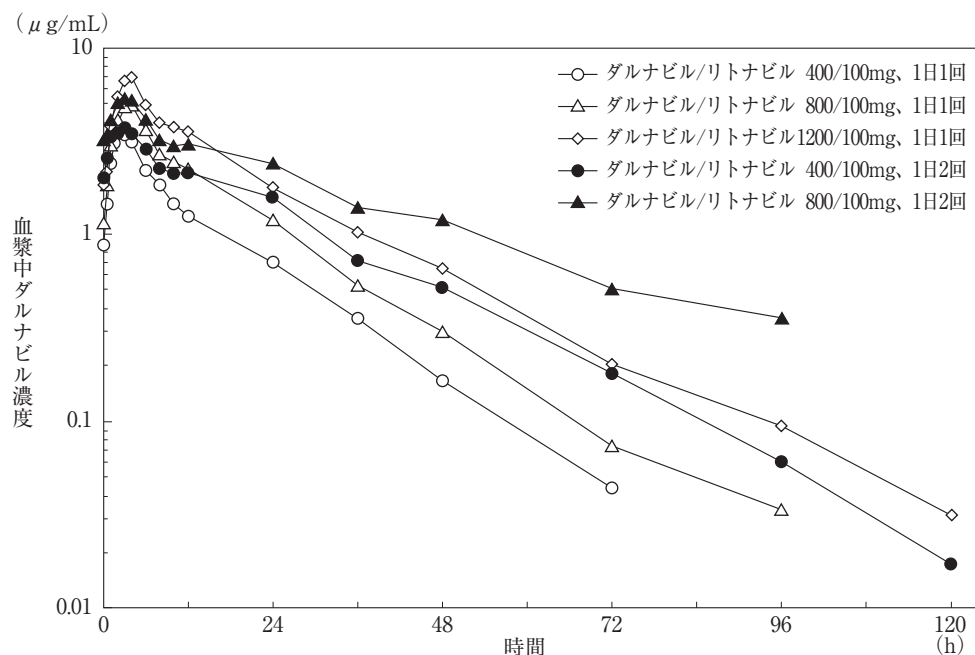
平均値 ± 標準偏差

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)

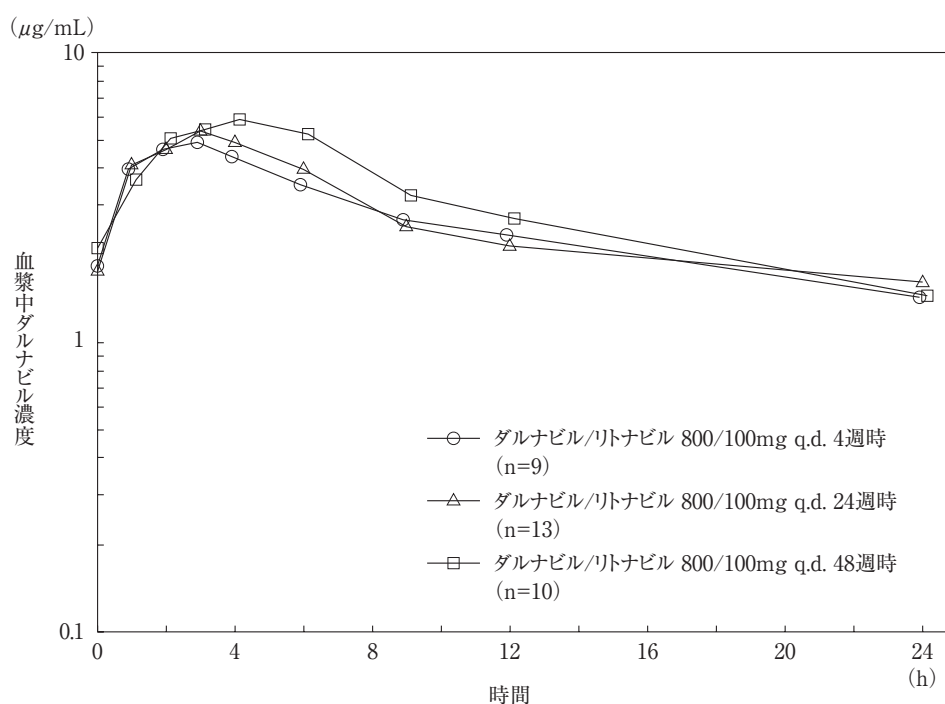
2) HIV 感染症患者^{25, 26)}

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图に示す。

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 (μg・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 (μg/mL) 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	2.28 ± 1.17 2.04 (0.368-7.24)

平均血漿中濃度推移



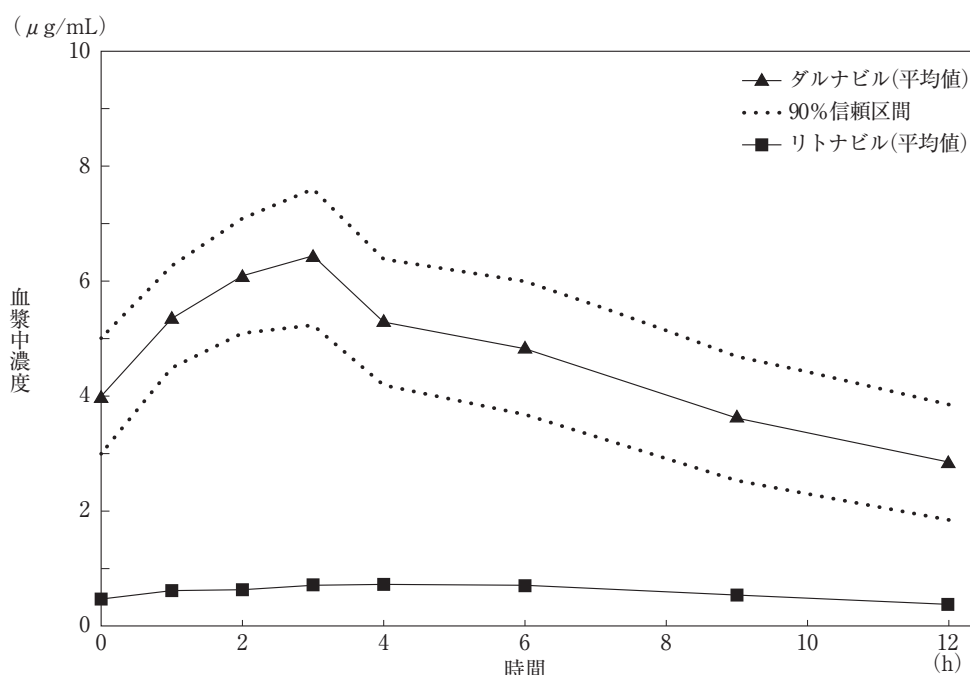
1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

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 (μg · h/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 (μg/mL) 幾何平均 ± 標準偏差 中央値 (範囲)	3.58 ± 1.15 3.54 (1.26-7.37)

血漿中濃度推移



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.27) 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 (χ²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。

6) 妊婦、産婦への投与⁶⁹⁾

妊娠中期の HIV 感染患者 (11 例) に、本剤 / リトナビル 600/100mg を 1 日 2 回投与したとき、ダルナビルの C_{max}、AUC_{12h} 及び C_{min} は、出産後 (6 ~ 12 週; 11 例) と比較してそれぞれ 28%、24% 及び 17% 減少した。妊娠後期 (11 例) では、ダルナビルの C_{max} 及び AUC_{12h} はそれぞれ 19% 及び 17% 減少し、C_{min} は 2% 上昇した。

1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

妊娠中期の HIV 感染患者 (16 例) に、本剤 / リトナビル 800/100mg を 1 日 1 回投与したとき、ダルナビルの C_{max} 、 AUC_{24h} 及び C_{min} は、出産後 (6 ~ 12 週; 15 例) と比較してそれぞれ 34%、34% 及び 32% 減少し、妊娠後期 (14 例) では、それぞれ 31%、35% 及び 50% 減少した。

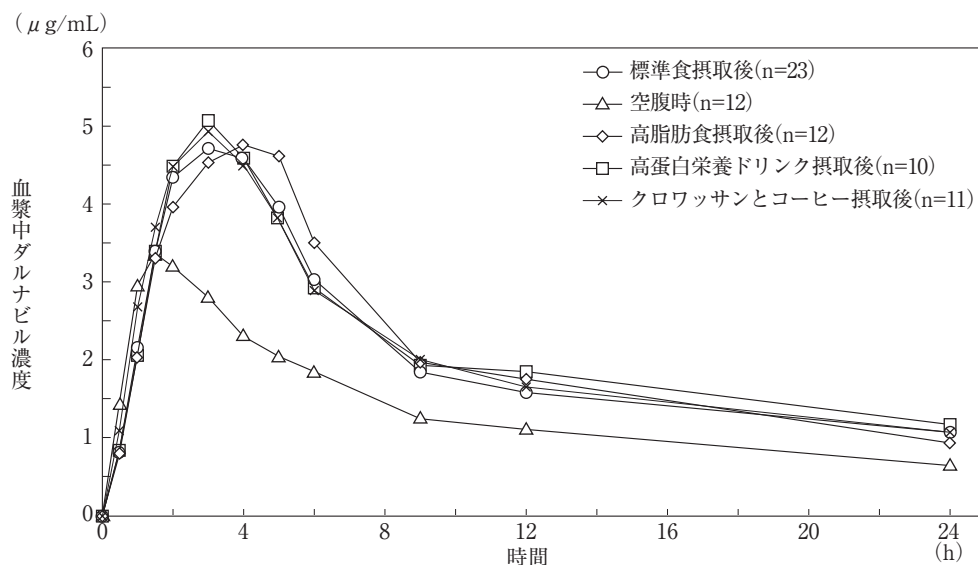
(4) 中毒域: 該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	5.33 ± 1.15	3.61 ± 0.78	5.91 ± 1.69	5.55 ± 1.25	5.36 ± 0.96
AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	71.9 ± 21.7	46.8 ± 11.1	68.7 ± 15.3	80.3 ± 28.2	76.7 ± 26.3
$t_{1/2, \beta}$ (h)	14.6 ± 4.82	14.1 ± 6.25	12.7 ± 4.49	21.0 ± 9.61	17.1 ± 5.64

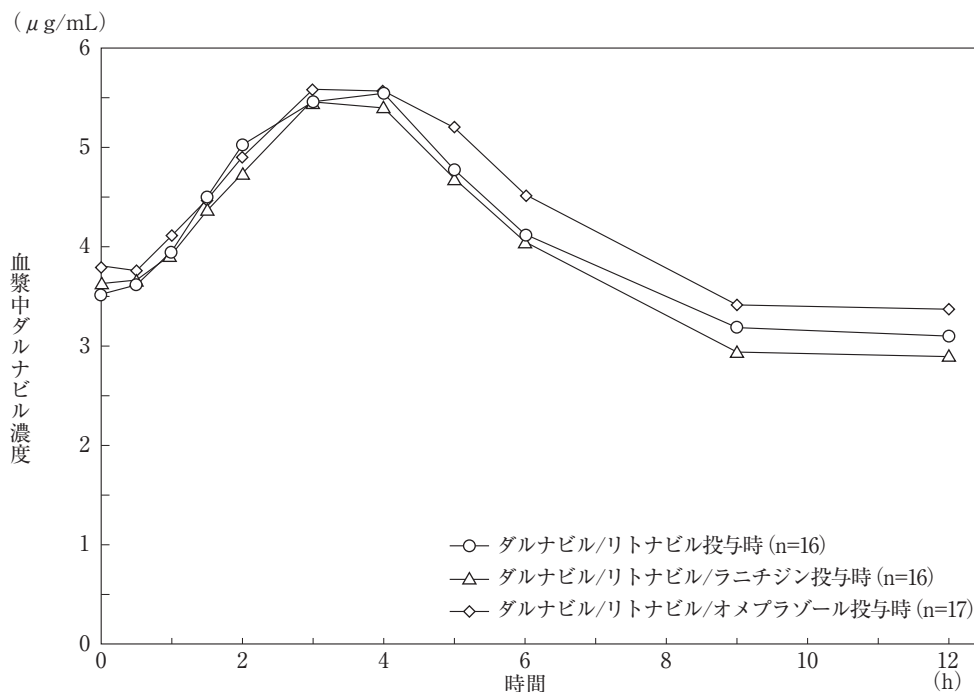
平均値 ± 標準偏差、 t_{max} : 中央値 (範囲)

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 AUC_{12} に影響を及ぼさなかった。

制酸剤併用時における血漿中濃度推移



	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} ($\mu\text{g/mL}$)	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} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	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

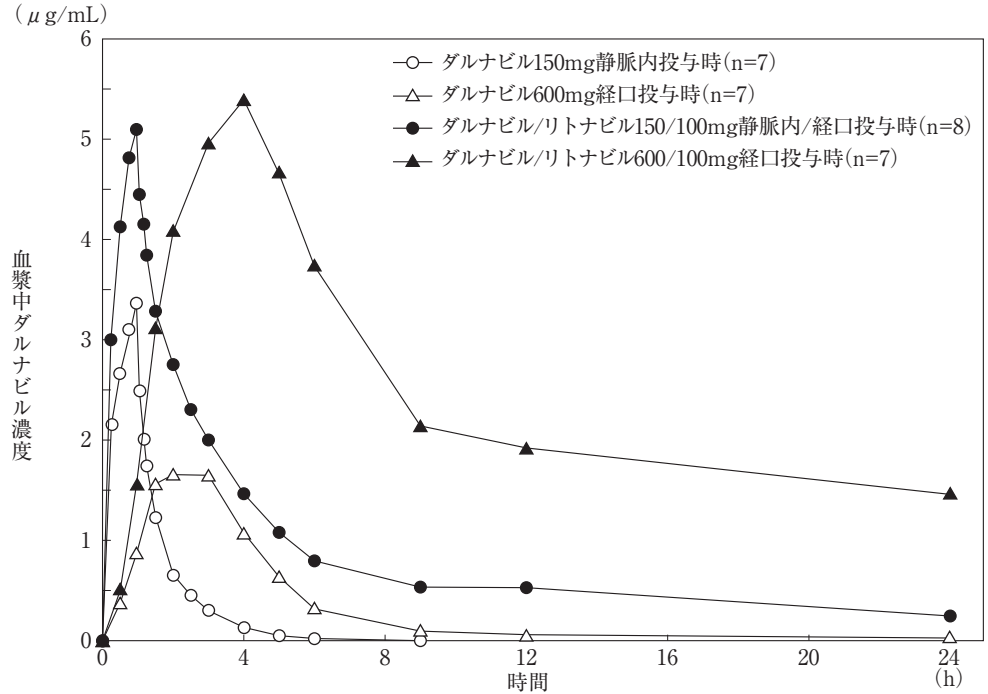
母集団薬物動態解析の結果、本剤の用量調整が必要となる変動要因は認められなかった。

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 ± 7.0L/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 ± 2.122L/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 α₁ 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 布
(つづき)

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

(3) 乳汁への移行性：該当資料なし

<参考：ラット>

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

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

組織	組織内放射能濃度 (μg eq/g)				
	時間 (h)				
	1	4	24	96	336
副腎	25.2	30.4	1.62	0.527	LLOQ
血液 (RLG)	2.89	3.03	0.800	LLOQ	LLOQ
血液 (LSC)	2.01	2.24	0.502	0.200	0.104
骨	LLOQ	0.427	LLOQ	LLOQ	LLOQ
骨髄	2.99	5.12	0.587	LLOQ	LLOQ
脳	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ
脳室(脳脊髄液)	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ
褐色脂肪	3.80	3.94	0.840	LLOQ	LLOQ
眼 (LSC)	0.77	3.70	4.95	3.01	2.35
眼：毛様体	2.60	9.77	33.9	8.34	7.50
眼：脈絡膜	2.57	8.61	39.1	9.22	28.6
心臓 (筋肉)	4.05	5.09	LLOQ *	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	ULOQ ***	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ
膀胱	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

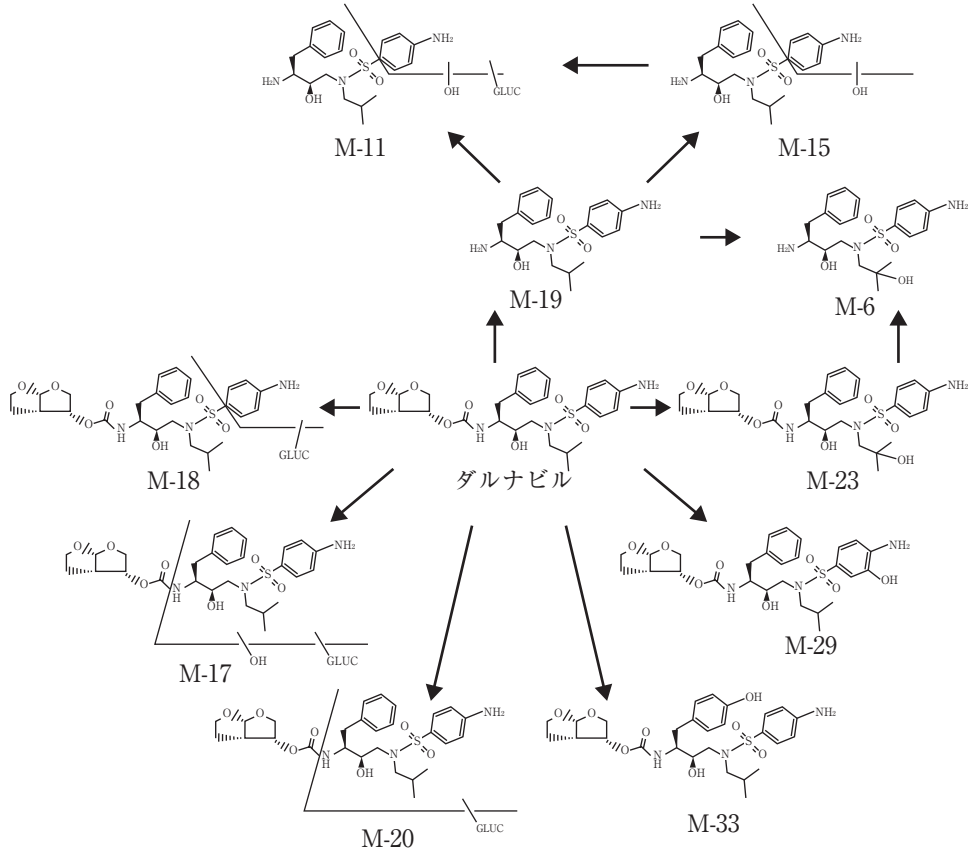
** n=2

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

LLOQ：定量下限 (0.295 μg eq/g 未満)

RLG：ラジオルミノグラフィ

LSC：液体シンチレーションカウンター

<p>5. 代謝</p>	<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>  <p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種³²⁾ ヒト肝ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 試験で、ダルナビルは主に CYP3A4 により酸化的に代謝されることが示唆された。</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比率³²⁾ ダルナビルの主な代謝物は 3 種類あり、野生型 HIV 株に対する活性はいずれも未変化体の 10% 以下であった。</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) 排泄部位及び経路⁶⁸⁾ 主に糞中に排泄される。</p> <p>(2) 排泄率⁶⁸⁾ 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、プロナセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アゼルニジピン、アスナプレビル、グラゾプレビル、リバーロキサパンを投与中の患者〔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）</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。</p> <p>2)、3) 「相互作用」の項（P.32）を参照すること。</p> <p>4) 一般に3歳未満では血液—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.43）、「その他の注意」の項（P.44）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。]</p> <p>(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II b/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。]</p> <p>(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]</p> <p>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。]</p> <p>3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>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 _{12h} (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
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.4)
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (0.4)
慢性胆嚢炎	0	1 (0.3)	0	0
胆石症	0	0	0	1 (0.4)
γ-GTP 増加	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
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.3)	2 (3.8)	0

<p>5. 慎重投与内容とその理由 (つづき)</p>	<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.43) 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" data-bbox="411 577 1445 725"> <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%)							
<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) 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>6) 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 週までの中間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.32 ~ 39) 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.40) 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
薬疹	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
蕁麻疹	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) 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、クリプトコッカス髄膜炎は抗 HIV 療法開始後比較的早期に発現するため、これらの感染症治療後に抗 HIV 療法を開始する場合、免疫再構築症候群の発現に注意を要する。

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

6) 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 ドルミカム	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。	本剤及びリトナベルの 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 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット 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、末梢血管痙縮、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。		
バルデナフィル レビトラ	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 タダラフィル アドシルカ	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ベルとの併用により、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。		
アスナプレビル スンベブラ、ジメンシー 配合錠	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化する可能性がある。		
グラゾプレビル グラジナ	グラゾプレビルの血中濃度が上昇する可能性がある。		本剤の CYP3A4 及び OATP1B に対する阻害作用により、グラゾプレビルの代謝が阻害される。
リバーロキサバン イグザレト	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、出血の危険性が增大するおそれがある。		本剤及びリトナベルの 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。

タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルの 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。

本剤及びリトナベルの 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、出血の危険性が增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。		
リファンピシン	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 フェニトイン		
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、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 ³⁴⁾	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 ³⁵⁾	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 ³⁶⁾	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 ³⁷⁾	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 ³⁸⁾	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 ³⁹⁾ バイアグラ タダラフィル 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 ベプリジル リドカイン (全身投与) キニジン		
シクロスポリン 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		
アビキサバン		
ロスバスタチン ⁴⁰⁾ プラバスタチン ⁶⁶⁾		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。
ジゴキシシン ⁴¹⁾		本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とジゴキシシン 0.4mg 1日1回を併用したとき、ジゴキシシンの AUC が 77% 増加した。
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。
グレカプレビル/ピブレン タスビル	グレカプレビルの血中濃度を上昇させる可能性がある。	本剤及びリトナビルの P-糖蛋白、BCRP 又は OATPIB 阻害作用により、グレカプレビル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 ⁴²⁾ (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 µg/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 ⁴³⁾ パロキセチン ⁴³⁾	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 ⁴⁴⁾	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して投与すること。			
イトラコナゾール ケトコナゾール ^{注)} ⁴⁵⁾ 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 ⁴⁶⁾	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同時に投与しないこと。	
テノホビル ⁴⁷⁾	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) 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
ジドブジン ザルシタビン エムトリシタビン サンルブジン 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
エトラビルン ⁴⁸⁾	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とエトラビルン 100mg 1日2回を併用したとき、エトラビルンの 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 ⁴⁹⁾	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。
ネビラピン ⁵⁰⁾	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とネビラピン 200mg 1日2回を併用したとき、ネビラピンの 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、ネビラピンの代謝が阻害される。
リルピビルン ⁵¹⁾	本剤/リトナビル 800/100mg 1日1回とリルピビルン 150mg 1日1回を併用したとき、リルピビルンの AUC が 130% 増加した。本剤/リトナビルとリルピビル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、リルピビル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 ^{30, 52)}	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。
ロピナビル/リトナビル ⁵³⁾	本剤/リトナビル 1200/100mg 1 日 2 回とロピナビル/リトナビル 400/100mg 1 日 2 回又は本剤 1200mg 1 日 2 回とロピナビル/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ピナビル/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 ⁵⁴⁾	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 ⁵⁵⁾	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 ⁵⁶⁾	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。	
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 ⁶⁷⁾	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	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。

《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、タダラフィル、アミオダロン、ペプリジル、リドカイン (全身投与)、キニジン、シクロスポリン、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、アビキサバン》

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。

《グレカプレビル/ピブレンタスビル》

本剤及びリトナビルの P-gp、BCRP 又は OATP1B 阻害作用により、グレカプレビルの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>《コルヒチン》 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。 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 C_{max} がそれぞれ 196%、84.4% 増加したとの他社社内データがある。 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》 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》 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》 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》 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。 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。 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》 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》 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。 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.6) を参照すること)。</p> <p>《テノホビル》 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、ザルシタピン、エムトリシタピン、サニルブジン、ラミブジン、アバカビル》 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>《エトラピリン》 本剤 / リトナビルとエトラピリンを併用したとき、エトラピ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》 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>
--------------------------	--

<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>《ネビラピン》 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》 本剤 / リトナビルとリルピビリンとの相互作用試験⁵¹⁾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》 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》 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》 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。 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》 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》 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、ホスアンブレナビル)》 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》 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》 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》 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、プリジスタナীব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* とプリジスタナীব錠 400mg* の安全性プロファイルは同様であった。

*プリジスタナীব錠 400mg、プリジスタ錠 300mg は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、膿疱性皮膚疹）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
リパーゼ増加	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、感覚鈍麻、 記憶障害、錯感覚、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

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)

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%)、膵酵素増加、鼓腸、腹部膨満、消化不良	便秘、口内乾燥
肝胆道系障害	肝酵素増加	急性肝炎
皮膚および皮下組織障害	発疹 (10.3%)、そう痒症 (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、中毒性皮膚疹、脱毛症、薬剤性皮膚炎、多汗症、皮膚の炎症、斑状丘疹状皮膚疹、蕁麻疹
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		急性腎障害、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ン時間延長	

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	プリジスタナীব®/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	副作用の発現症例数 (発現率)		
	全体	プリジスタナীব®/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)
膵酵素増加	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	プリジスタナীব®/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)

プリジスタナীব®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、感覚鈍麻、記憶障害、錯感覚、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、中毒性皮膚疹、脱毛症、薬剤性皮膚炎、多汗症、皮膚の炎症、斑状丘疹状皮膚疹
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「Grade 3」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</p> <p>「V Ⅲ .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。 「V Ⅲ .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。]</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。[ダルナビルは、動物実験(ラット)⁵⁷⁾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> <p>3) 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤/リトナビルを投与したとき、出産後と比較しダルナビルの血中濃度低下が認められている(「薬物動態」の項参照)。</p> <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。 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/リトナビルを投与したときダルナビルの血中濃度低下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が、本剤の血中濃度を低下させる薬剤と併用した場合には、さらなる血中濃度の低下により本剤の効果が減弱する可能性があるため、併用する場合には注意すること。(「Ⅶ. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項(P.21)を参照すること。)</p>
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]</p> <p>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> <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	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）^{58~60)}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⁶¹⁾及びラット⁶²⁾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、雄ラットに甲状腺濾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>）^{63~65)}においてダルナビルは陰性であった。</p> <p>(解説)</p> <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—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.27）、「小児等への投与」の項（P.43）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>
16. その他	該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	<p>(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）</p> <p>(2) 副次的薬理試験：該当資料なし</p> <p>(3) 安全性薬理試験</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">試験項目</th> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経系</td> <td>自発運動量への影響</td> <td>ラット</td> <td>経口</td> <td>0, 20, 200, 2000</td> <td>2000mg/kg まで影響なし</td> </tr> <tr> <td>呼吸器系</td> <td>呼吸回数、1回呼吸量への影響</td> <td>ラット</td> <td>経口</td> <td>0, 20, 200, 2000</td> <td>2000mg/kg まで影響なし</td> </tr> <tr> <td>心血管系</td> <td>血圧、心拍数、心電図への影響</td> <td>イヌ</td> <td>経口</td> <td>0, 30, 60, 120</td> <td>120mg/kg まで影響なし</td> </tr> <tr> <td>消化器系</td> <td>胃腸管内輸送能への影響</td> <td>ラット</td> <td>経口</td> <td>0, 20, 200, 2000</td> <td>2000mg/kg まで影響なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>(4) その他の薬理試験：該当資料なし</p>	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
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																										
2. 毒性試験	<p>(1) 単回投与毒性試験</p> <p>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。</p>																														

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	<p>≥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</p> <p>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増加、尿中Cl増加、脾臓; 髓外造血、甲状腺濾胞上皮肥大</p>
ラット Sprague-Dawley系	経口 6ヵ月	0, 20, 100, 500	各群 雄20 雌20	20	<p>≥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</p> <p>≥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; 髓外造血</p> <p>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</p>
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	<p>全群: 腎臓; 腎症、肝臓; 単細胞壊死、門脈周囲の明瞭な空胞変性、脾臓; 脾島の線維化/鉄血素沈着、副腎; 皮質の空胞変性、甲状腺; 肥大/過形成、脾臓; 髓外造血</p> <p>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増加、肝臓重量増加、腎臓重量増加、脾臓重量増加、副腎重量増加、肝臓; 多核肝細胞、肝細胞肥大</p> <p>≥20/50: 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</p> <p>≥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増加、腎臓; 褐色</p> <p>≥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増加、甲状腺重量増加、副腎重量増加</p> <p>1000/75: ビルルビン増加</p>
イス 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ド状の白色小球、瞬膜露出、体重減少、クレアチニン増加、ビリルビン増加

<p>2. 毒性試験 (つづき)</p>	<p>(3) 生殖発生毒性試験 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。 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。 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。 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。 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^{63~65)} 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 マウス⁶¹⁾及びラット⁶²⁾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、雄ラットに甲状腺濾胞細胞腺腫が認められた。</p>
--------------------------	--

X. 管理的事項に関する項目

<p>1. 規制区分</p>	<p>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</p>
<p>2. 有効期間又は使用期限</p>	<p>使用期限：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)</p>
<p>3. 貯法・保存条件</p>	<p>室温保存</p>
<p>4. 薬剤取り扱い上の注意点</p>	<p>(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</p>
<p>5. 承認条件等</p>	<p>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。</p>
<p>6. 包装</p>	<p>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)</p>
<p>7. 容器の材質</p>	<p>瓶：高密度ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン</p>

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ル酸塩、サキナビルメシル酸塩、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															
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															
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)															
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> </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
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													
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) (J900621)
	2) Orkin, C. et al. : HIV Medicine, 14, 49, 2013 (J097316)
	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) (J900619)
	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) (J900395)
	5) Cahn, P., et al. : AIDS, 25, 929, 2011 (J087046)
	6) Clotet, B., et al. : Lancet, 369, 1169, 2007 (J060473)
	7) Madruga, J. V., et al. : Lancet, 370, 49, 2007 (J061650)
	8) Koh, Y., et al. : J. Biol. Chem., 282, 28709, 2007 (J062395)
	9) ダルナビルの作用機序 (社内資料 TMC114-0009-VRR) (J900227)
	10) King, N. M., et al. : J. Virol., 78, 12012, 2004 (J059595)
	11) ダルナビルの作用機序 (社内資料 TMC114-0003-VRR) (J900228)
	12) ダルナビルの作用機序 (社内資料 TMC114-0004-VRR) (J900229)
	13) ダルナビルの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC114-0014-VRR) (J900230)
	14) ダルナビルの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC114-0002-VRR) (J900231)
	15) ダルナビルの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC114-0011-VRR) (J900232)
	16) ダルナビルの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC114-0016-VRR) (J900233)
	17) ダルナビルの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC114-0006-VRR) (J900234)
	18) ダルナビルの薬剤耐性 (社内資料 TMC114-0012-VRR) (J900235)
	19) ダルナビルの薬剤耐性 (社内資料 TMC114-0013-VRR) (J900236)
	20) ダルナビルの薬剤耐性 (社内資料 TMC114-0005-VRR) (J900237)
	21) 大谷 尚也, 他 : 新薬と臨床, 60, 1153, 2011 (J089476)
	22) ダルナビルの薬物動態の検討 (社内資料 TMC114-C162) (J900882)
	23) ダルナビルの薬物動態の検討 (社内資料 TMC114-C176) (J900676)
	24) 社内資料 TMC114-C137 (J900390)
	25) ダルナビルの薬物動態の検討 (社内資料 TMC114-211) (J900393)
	26) ダルナビルの母集団薬物動態解析 (社内資料 TMC114-C926-CPKPD) (J900218)
	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) (J900225)
	28) Sekar, V.J., et al. : J. Clin. Pharmacol., 47, 479, 2007 (J060630)
	29) Sekar, V.J., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 51, 958, 2007 (J060642)
	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) (J900207)
	31) ダルナビルの蛋白結合率の検討 (社内資料 TMC114-NC215 (FK4948)) (J900222)
	32) ダルナビルの代謝の検討 (社内資料 TMC114-NC112 (TNO41201)) (J900223)
	33) Muirhead, G. J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 50, 99, 2000 (J066015)
	34) Sekar, V.J., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 54, 4440, 2010 (J085157)
	35) ダルナビルとアトルバスタチンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C133) (J900194)
	36) Sekar, V.J., et al. : J. Clin. Pharmacol., 48, 60, 2008 (J065339)
	37) ダルナビルとカルバマゼピンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C172) (J900257)
	38) 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)
	39) Sekar, V.J., et al. : Clin. Drug Invest., 28, 479, 2008 (J069041)
	40) 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) (J900620)
	41) ダルナビルとジゴキシンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C150) (J900198)
	42) Sekar, V.J., Antiviral Ther., 13, 563, 2008 (J069490)
	43) 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)
	44) Sekar, V.J., et al. : J. Clin. Pharmacol., 51, 271, 2011 (J086916)
	45) Sekar, V.J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 66, 215, 2008 (J069038)
	46) 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)

<p>1. 引用文献 (つづき)</p>	<p>47) Hoetelmans, R. M. W., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 64, 655, 2007 (J063469) 48) Scholler-Gyure M., et al. : Antiviral Ther., 12, 789, 2007 (J062419) 49) Sekar, V.J., et al. : Antiviral Ther., 12, 509,2007 (J062089) 50) 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) 51) ダルナビル / リトナビルとリルピビリンの相互作用の検討 (社内資料 TMC278-C112) (J900656) 52) 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) 53) 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) 54) Sekar, V.J., et al. : Ther. Drug Monit., 29, 795, 2007 (J064838) 55) 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) 56) Sekar, V.J., et al. : Drugs R D, 8, 241, 2007 (J062098) 57) ダルナビルの乳汁移行試験 (社内資料 TMC114-NC249) (J900391) 58) ダルナビルの反復投与毒性試験 (社内資料 TMC114-NC130) (J900212) 59) ダルナビルの反復投与毒性試験 (社内資料 TMC114-NC132) (J900213) 60) 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) 61) ダルナビルのがん原性試験 (社内資料 TMC114-NC159) (J900258) 62) ダルナビルのがん原性試験 (社内資料 TMC114-NC158) (J900259) 63) ダルナビルの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC114-NOTOX293063) (J900215) 64) ダルナビルの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC114-NOTOX294288) (J900216) 65) ダルナビルの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC114-NC114 (NOTOX303874)) (J900217) 66) 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) 67) Song, I., et al. : J. Clin. Pharmacol., 51, 237, 2011 (J086915) 68) ダルナビルの排泄の検討 (社内資料 TMC114-C109) (J900224) 69) ダルナビルの妊婦における薬物動態の検討 (社内資料 TMC114HIV3015) (J900989)</p>
<p>2. その他の 参考文献</p>	<p>特になし</p>

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】 PREZISTA 300 mg tablets may be used to provide suitable dose regimens . ● 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> <p>【PREZISTA 600 mg】 PREZISTA 600 mg tablets may be used to provide suitable dose regimens . ● 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> <p>【PREZISTA 400 mg/800 mg】 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 : ● 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.</p>

1. 主な外国での発売状況 (つづき)

用法及び用量

【PREZISTA 300 mg】

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.

Posology

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.

ART-experienced adult patients

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.

ART-experienced paediatric patients (3 to 17 years of age and weighing at least 15 kg)

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.

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

^a with ritonavir oral solution: 80 mg/mL

The recommended dose of PREZISTA with low dose ritonavir should not exceed the recommended adult dose (600/100 mg twice daily).

Method of administration

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 .

【PREZISTA 600 mg】

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.

Posology

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.

ART-experienced adult patients

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.

ART-experienced paediatric patients (3 to 17 years of age and weighing at least 40 kg)

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.

Method of administration

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 .

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】 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><u>Posology</u> 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> 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> The recommended dose regimens are as follows: ● 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 $\geq 100 \text{ cells} \times 10^6/\text{L}$ 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. * 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> 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> The recommended dose regimens are as follows: ● In ART-experienced patients without DRV-RAMs* and who have plasma HIV-1 RNA < 100,000 copies/mL and CD4+ cell count $\geq 100 \text{ cells} \times 10^6/\text{L}$ 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. * DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V and L89V</p> <p><u>Method of administration</u> 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（米国の添付文書、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、米国の添付文書、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。]
- 3) 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤／リトナビルを投与したとき、出産後と比較しダルナビルの血中濃度低下が認められている（「薬物動態」の項参照）。

< 米国の添付文書 >（2017年5月時点）

Pregnancy

Risk Summary

Available limited data from the APR show no difference in rate of overall birth defects for darunavir (2.7%) compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15-20%. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Studies in animals did not show evidence of developmental toxicity. Exposures (based on AUC) in rats were 3-fold higher, whereas in mice and rabbits, exposures were lower (less than 1-fold) than human exposures at the recommended daily dose.

Lactation

Risk Summary

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

There are no data on the presence of darunavir in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Darunavir is present in the milk of lactating rats.

Because of the potential for (1) HIV transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants) and (3) serious adverse reactions in a breastfed infant, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving PREZISTA.

Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Use of PREZISTA may reduce the efficacy of combined hormonal contraceptives and the progestin only pill. Advise patients using combined hormonal contraceptives or the progestin only pill to use an effective alternative contraceptive method or add a barrier method of contraception.

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

2017年5月時点

参考：

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

