

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成[一部2018(2019年更新版)に準拠]

抗ウイルス化学療法剤

ダルナビル エタノール付加物・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠

シムツーザ[®] 配合錠

SYMTUZA[®] Combination Tablets

剤形	黄色～帯黄褐色のフィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品* ※注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中にダルナビル エタノール付加物867mg(ダルナビルとして800mg)、コビシスタット150mg、エムトリシタビン200mg、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩11.2mg(テノホビル アラフェナミドとして10mg)含有
一般名	ダルナビル エタノール付加物 和名:ダルナビル エタノール付加物(JAN) 洋名:Darunavir Ethanolate(JAN) コビシスタット 和名:コビシスタット(JAN) 洋名:Cobicistat(JAN) エムトリシタビン 和名:エムトリシタビン(JAN) 洋名:Emtricitabine(JAN) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 和名:テノホビル アラフェナミドフマル酸塩(JAN) 洋名:Tenofovir Alafenamide Fumarate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2019年6月18日 薬価基準収載年月日:2019年7月3日 販売開始年月日:2019年7月26日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル:0120-183-275 FAX:0120-275-831 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医薬品情報サイト: https://www.janssenpro.jp

医薬品インタビューフォーム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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)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医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDAと略す)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、薬機法と略す)に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	10
IV. 製剤に関する項目	11
1. 剤形	11
2. 製剤の組成	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	12
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	15
3. 用法及び用量	15
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	17
VI. 薬効薬理に関する項目	27
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	27
2. 薬理作用	27
VII. 薬物動態に関する項目	31
1. 血中濃度の推移	31
2. 薬物速度論的パラメータ	47
3. 母集団(ポピュレーション)解析	48
4. 吸収	48
5. 分布	49
6. 代謝	53

7. 排泄	57
8. トランスポーターに関する情報	57
9. 透析等による除去率	59
10. 特定の背景を有する患者	60
11. その他	64
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	65
1. 警告内容とその理由	65
2. 禁忌内容とその理由	65
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	65
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	65
5. 重要な基本的注意とその理由	66
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	68
7. 相互作用	73
8. 副作用	85
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	90
10. 過量投与	90
11. 適用上の注意	90
12. その他の注意	91
IX. 非臨床試験に関する項目	92
1. 薬理試験	92
2. 毒性試験	94
X. 管理的事項に関する項目	103
1. 規制区分	103
2. 有効期間	103
3. 包装状態での貯法	103
4. 取扱い上の注意	103
5. 患者向け資材	103
6. 同一成分・同効薬	103
7. 国際誕生年月日	103
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	103
9. 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	104
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	104
11. 再審査期間	104
12. 投薬期間制限に関する情報	104
13. 各種コード	104
14. 保険給付上の注意	104
XI. 文献	105
1. 引用文献	105
2. その他の参考文献	107
XII. 参考資料	108
1. 主な外国での発売状況	108
2. 海外における臨床支援情報	110
XIII. 備考	112
その他の関連資料	112

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シムツーザ®配合錠(以下、本剤)は、Janssen Research & DevelopmentとGilead Sciences Inc.により共同開発された、1日1回1錠のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症治療薬である。

本剤は、1錠中にプロテアーゼ阻害剤であるダルナビル(DRV)800mg、薬物動態学的増強因子のコビスタット(COBI)150mg、核酸系逆転写酵素阻害薬であるエムトリシタビン(FTC)200mg及びテノホビル アラフェナミド(TAF)10mgの4成分を固定用量で配合したフィルムコーティング錠である。

本剤は、欧州では2017年9月に成人及び小児(12歳以上)のHIV-1感染症に対する治療薬として、米国では2018年7月に抗HIV薬の治療経験がない成人又はウイルス学的に抑制された成人のHIV-1感染症に対する治療薬として承認されている。国内においては、成人及び小児(12歳以上かつ体重40kg以上)の「HIV-1感染症」を効能・効果として2019年6月に承認された。

なお、本剤の各成分は希少疾病用医薬品に指定されている。

希少疾病用医薬品[指定番号:(19薬)第195号、平成19年1月25日付け薬食審査発第0125005号(ダルナビル エタノール付加物)、指定番号:(24薬)第291号、平成24年11月14日付け薬食審査発1114第1号(コビスタット)、指定番号:(16薬)第172号、平成16年10月13日付け薬食審査発第1013001号(エムトリシタビン)、指定番号:(27薬)第368号、平成27年11月19日付け薬生審査発1119第1号(テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)]

本剤は、平成10年11月12日付け医薬審第1015号に基づく事前評価対象品目である(承認年月日 米国:2018年7月17日、欧州:2017年9月21日)。事前評価は、米国での承認申請資料を評価対象としたものである。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、1日1回1錠を食事中又は食直後に服用する配合錠である。(p.15)
2. 本剤は、以下のいずれかのHIV-1感染患者に使用する。(p.15)
 - ①抗HIV薬の治療経験がない患者
 - ②本剤への切り替え前に、抗HIV薬による治療が6ヵ月間以上変更なく継続され、ウイルス学的抑制(HIV-1 RNA量が50copies/mL未満)が得られており、ダルナビル(DRV)に対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切と判断される患者
3. 抗HIV薬の治療経験がない成人HIV-1感染患者に対し、ウイルス学的効果が示された。
 - ・海外第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験<TMC114FD2HTX3001試験(AMBER試験)>において、投与後48週時のウイルス学的効果(HIV-1 RNA量<50copies/mLの患者の割合)は、本剤群で91.4%、DRV/コビスタット(COBI)、エムトリシタビン(FTC)/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩(TDF)併用群で88.4%であり、非劣性が検証された(投与群間差は2.7%[95%信頼区間:-1.6%~7.1%]、非劣性限界値は95%信頼区間の下限が-10%とした)。(p.19~21)
4. プロテアーゼ阻害剤、薬物動態学的増強因子及びFTC/TDF配合錠の併用投与によりウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染患者に対し、ウイルス学的効果が示された。
 - ・海外第Ⅲ相試験<TMC114IFD3013試験(EMERALD試験)>において、投与後48週時のウイルス学的リバウンドは、本剤群で2.5%、プロテアーゼ阻害剤、薬物動態学的増強因子及びFTC/TDF配合錠の併用投与治療継続群で2.1%であり、非劣性が検証された(投与群間差は0.4%[95%信頼区間:-1.5%~2.2%]、非劣性限界値は95%信頼区間の上限が4%とした)。(p.22~25)

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビスタットとして150mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

5. 安全性

抗HIV薬の治療経験がないHIV-1感染患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験<TMC114FD2HTX3001試験 (AMBER試験)>において、副作用(臨床検査値異常を含む)は362例中182例(50.3%)に認められた。主な副作用は、下痢71例(19.6%)、頭痛47例(13.0%)、発疹44例(12.2%)、悪心28例(7.7%)、疲労19例(5.2%)であった。(承認時)

プロテアーゼ阻害剤、薬物動態学的増強因子及びFTC・TDF配合錠との投与によりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染患者を対象として本剤に切り替えた海外第Ⅲ相試験において、副作用(臨床検査値異常を含む)は763例中236例(30.9%)に認められた。主な副作用は、下痢60例(7.9%)、頭痛58例(7.6%)、腹痛41例(5.4%)、発疹28例(3.7%)、嘔吐22例(2.9%)であった。(承認時)

なお、重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、肝機能障害、黄疸、急性膵炎、腎不全又は重度の腎機能障害、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が報告されている。(p.85)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、プロテアーゼ阻害剤であるDRV、薬物動態学的増強因子のCOBI、核酸系逆転写酵素阻害薬であるFTC及びTAFの4成分を固定用量で配合したフィルムコーティング錠である。(p.11)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画書(RMP)	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	有 使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について (令和元年7月2日 保医発0702第1号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

本剤の各成分(ダルナビル エタノール付加物、コビススタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩)は希少疾病用医薬品に指定されている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること(「RMPの概要」の項参照)。
2. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
3. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
4. 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
5. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む)及び薬物相互作用のデータ等)を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

理由：4. 本剤を日本人に投与したときのPKに関する情報は得られていない。このため、本剤の製造販売後に、日本人健康被検者を対象とした本剤投与時のPK等を検討する製造販売後臨床試験を実施する。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・腎毒性 ・骨関連の事象/骨密度減少 ・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 ・肝機能障害、黄疸 ・高血糖、糖尿病 ・脂質異常 ・急性膵炎 ・HIV/HBV重複感染症患者における治療後の肝フレア ・乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大(脂肪肝) ・免疫再構築炎症反応症候群(IRIS) 	<ul style="list-style-type: none"> ・冠動脈イベント ・痙攣 ・体脂肪の再分布/蓄積 	<ul style="list-style-type: none"> ・日本人HIV-1感染症患者における安全性 ・長期使用 ・妊婦への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・日本人HIV-1感染症患者における有効性 ・長期使用における有効性(薬剤耐性の発現を含む) ・日本人における本剤投与時の薬物動態 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査 ・特定使用成績調査(妊産婦)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査 ・製造販売後臨床試験(日本人における本剤投与時の薬物動態)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
該当なし

(令和3年7月21日時点)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/6250118>(2021年7月アクセス)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

シムツーザ®配合錠

(2)洋名

SYMTUZA® Combination Tablets

(3)名称の由来

ラテン語の「Simitu」に由来し、「一緒に(together)」の意味をもつ。

2. 一般名

(1)和名(命名法)、(2)洋名(命名法)

和名(命名法)	洋名(命名法)
ダルナビル エタノール付加物(JAN)	Darunavir Ethanolate(JAN) darunavir(INN)
コビシスタット(JAN)	Cobicistat(JAN) cobicistat(INN)
エムトリシタビン(JAN)	Emtricitabine(JAN) emtricitabine(INN)
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩(JAN)	Tenofovir Alafenamide Fumarate(JAN) tenofovir alafenamide(INN)

(3)ステム

ダルナビル エタノール付加物：vir(抗ウイルス薬)

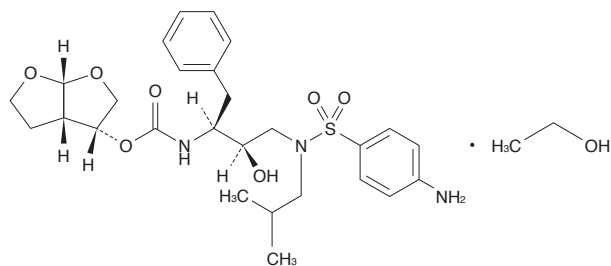
コビシスタット：-stat-/stat(酵素阻害薬)

エムトリシタビン：-citabine(ヌクレオシド系抗ウイルス又は抗腫瘍薬、シタラビン又はアザシチジン誘導体)

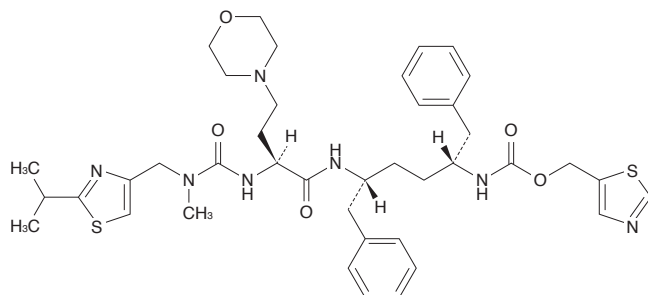
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：vir(抗ウイルス薬)

3. 構造式又は示性式

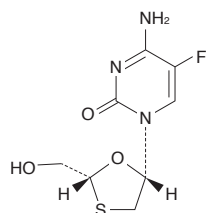
ダルナビル エタノール付加物：



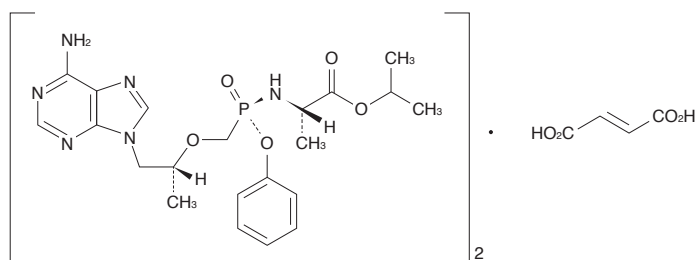
コピシスタット：



エムトリシタビン：



テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：



4. 分子式及び分子量

ダルナビル エタノール付加物：

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

分子量：593.73

コピシスタット：

分子式： $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$

分子量：776.02

エムトリシタビン：

分子式： $C_8H_{10}FN_3O_3S$

分子量：247.25

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

分子式： $(C_{21}H_{29}N_6O_5P)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：1,069.00

5. 化学名(命名法)又は本質

ダルナビル エタノール付加物:

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

コビシスタット:

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

エムトリシタビン:

4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one (JAN)

テノビル アラフェナミドフマル酸塩:

1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ダルナビル エタノール付加物:

開発番号:TMC114

略号:DRV

化合物番号:R319064

コビシスタット:

開発番号:GS-9350

略号:COBI

エムトリシタビン:

同意語:cis-(-)-FTC、(-)-FTC

略号:FTC

記号番号:GS-9019、GS-9036、TP-0006

テノビル アラフェナミドフマル酸塩:

同意語:GS-7340 hemifumarate

略号:TAF fumarate

記号番号:GS-7340-03(テノビル アラフェナミドフマル酸塩)

GS-7340(テノビル アラフェナミド)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ダルナビル エタノール付加物：白色の粉末

コビシスタット：白色～微黄色の固体

エムトリシタビン：白色～オフホワイトの粉末

テノビル アラフェナミドフマル酸塩：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末

(2) 溶解性

ダルナビル エタノール付加物：

各種溶媒に対する溶解性(20℃)

溶媒	溶解度(g/100mL)	日本薬局方の溶解度表記
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	>50	極めて溶けやすい
アセトニトリル	35	溶けやすい
メタノール	3.0	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	0.35	溶けにくい
2-プロパノール	0.092	極めて溶けにくい
水	0.015	極めて溶けにくい

コビシスタット：

各種溶媒に対する溶解性(20℃)

溶媒	溶解度(mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
アセトニトリル	>200	溶けやすい
ジクロロメタン	>200	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	>200	溶けやすい
メタノール	>200	溶けやすい
水	0.1	ほとんど溶けない
ヘプタン	0.005	ほとんど溶けない

エムトリシタビン：

各種溶媒に対する溶解性(室温)

溶媒	溶解度(mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	112	溶けやすい
アセトニトリル	4	溶けにくい
酢酸イソプロピル	0.3	極めて溶けにくい

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

各種溶媒に対する溶解性(20℃)

溶媒	溶解度(mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	189	溶けやすい
エタノール	69.6	やや溶けやすい
イソプロパノール	27.7	やや溶けにくい
アセトン	9.16	溶けにくい
アセトニトリル	2.30	溶けにくい
トルエン	0.14	極めて溶けにくい
水(pH2.0)(塩酸)	85.4	やや溶けやすい
水(pH3.8)	21.7	やや溶けにくい
水(pH4.5)(20mM酢酸緩衝液)	8.73	溶けにくい
水(pH6.8)(50mMリン酸緩衝液)	4.70	溶けにくい
水(pH8.0)(50mMリン酸緩衝液)	4.86	溶けにくい

(3)吸湿性

ダルナビル エタノール付加物：該当資料なし

コビススタット：吸湿性が認められた。

エムトリシタビン：吸湿性は認められなかった。

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：吸湿性は認められなかった。

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

ダルナビル エタノール付加物：融点：100～105℃

コビススタット：融点：ガラス転移温度35℃、200℃以上(分解)

エムトリシタビン：融点：約155℃

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：融点：約132℃

(5)酸塩基解離定数

ダルナビル エタノール付加物：該当資料なし

コビススタット： $pK_a=1.8, 2.5, 6.4$

エムトリシタビン： $pK_a=2.65$

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩： $pK_a=3.96$

(6)分配係数

ダルナビル エタノール付加物： $\text{Log } P=2.47(1\text{-オクタノール}/\text{pH}7.0\text{緩衝液})$

コビススタット： $\text{Log } P=4.3(1\text{-オクタノール}/\text{pH}8.5\text{緩衝液})$

エムトリシタビン： $\text{Log } P=-0.43(1\text{-オクタノール}/\text{水})$

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩： $\text{Log } P=1.6(1\text{-オクタノール}/\text{pH}7\text{のリン酸塩緩衝液})$

(7)その他の主な示性値

ダルナビル エタノール付加物：該当資料なし

コビススタット：該当資料なし

エムトリシタビン：旋光性あり

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：旋光性あり

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ダルナビル エタノール付加物：

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

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

コビスタット・二酸化ケイ素混合物：

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

試験項目：性状、類縁物質、光学異性体、水分、含量

エムトリシタピン：

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	36ヵ月	二重ポリエチレン袋+ 高密度ポリエチレン容器	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6ヵ月	二重ポリエチレン袋+ 高密度ポリエチレン容器	規格内

試験項目：性状、純度試験(類縁物質、光学純度)、水分、含量

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5°C	24ヵ月	二重ポリエチレン袋+ 高密度ポリエチレン容器	規格内
加速試験	25°C/60%RH	6ヵ月	二重ポリエチレン袋+ 高密度ポリエチレン容器	規格内
苛酷試験 ^{注)}	総照度120万 Lux・hr以上、 総近紫外放射 エネルギー200W・ hr/m ² 以上	—	無包装	規格内

試験項目：性状、融点、純度試験(類縁物質)、水分、粉末X線解析測定、含量

(主な分解物)テノホビル モノエステル体

注) 苛酷試験においては、融点及び粉末X線解析測定は未実施。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ダルナビル エタノール付加物：赤外吸収スペクトル測定法

コビスタット・二酸化ケイ素混合物：紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法、二酸化ケイ素の定性反応

エムトリシタビン：赤外吸収スペクトル測定法

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：赤外吸収スペクトル測定法

定量法

ダルナビル エタノール付加物：高速液体クロマトグラフィー

コビスタット・二酸化ケイ素混合物：高速液体クロマトグラフィー

エムトリシタビン：高速液体クロマトグラフィー

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：液体クロマトグラフィー



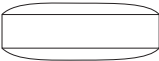
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

色・剤形	黄色～帯黄褐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)
	22	10	8	1.60

(3) 識別コード

表示部位：錠剤／表示内容：JG

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	シムツーザ®配合錠
有効成分	1錠中にダルナビル エタノール付加物867mg(ダルナビルとして800mg)、コピシスタット150mg、エムトリシタピン200mg、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩11.2mg(テノホビル アラフェナミドとして10mg)を含有する。
添加剤	二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	36ヵ月	高密度ポリエチレンボトル (シリカゲル入り) +ポリプロピレンキャップ	規格内
加速試験	40℃/75%RH	6ヵ月		規格内
光安定性試験*	曝光		無包装	規格内

*光安定性試験においては、水分及び溶出性は未実施。

試験項目：性状、分解生成物、水分、溶出性、含量、微生物限度(長期保存試験のみ)

<参照：包装容器外における安定性>

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、包装容器外における保管の可否を示すものではない。

保存条件	保存期間	保存形態	結果
30℃/75%RH	7日間	高密度ポリエチレンボトル(シリカゲル及びポリプロピレンキャップ無し)	規格内

試験項目：性状、分解生成物、水分、溶出性及び含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

〈方法〉

溶出試験法(パドル法)

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

30錠[ボトル、バラ、乾燥剤入り]

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

瓶：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 効能又は効果

HIV-1感染症

(解説)

本剤の臨床試験成績、並びに本剤の有効成分を含む薬剤との生物学的同等性試験及び臨床試験成績に基づき、本剤の「効能又は効果」及び「用法及び用量」を設定した。

1) 本剤の臨床試験成績

本剤の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験を2試験(TMC114FD2HTX3001試験(3001試験)及びTMC114IFD3013試験(3013試験))実施し、対照群に対する本剤の非劣性が検証され、良好な忍容性が認められた。各臨床試験成績の概要を以下に示す。

《本剤の海外第Ⅲ相試験》

3001試験(AMBER試験)¹⁾：

抗HIV薬治療未経験のHIV-1感染患者を対象に、本剤(本剤群)の有効性及び安全性を検討するため、ダルナビル・コビスタット配合剤(DRV・COBI)とエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合剤(FTC・TDF)の併用(DRV・COBI、FTC・TDF併用群)を対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。FDAのsnapshotアプローチ²⁾に基づく48週時のウイルス学的効果(HIV-1 RNA量が50copies/mL未満の患者の割合)を主要評価項目とし、DRV・COBI、FTC・TDF併用群に対する本剤群の非劣性が検証された[群間差(95%CI)：2.7(-1.6～7.1)%]。

48週時の臨床成績の概要(TMC114FD2HTX3001試験)

	本剤群 362例	DRV・COBI、FTC・TDF併用群 363例
ウイルス学的効果 HIV RNA量<50copies/mL	331(91.4%)	321(88.4%)
ウイルス学的治療失敗 ^{注)}	16(4.4%)	12(3.3%)

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

3013試験(EMERALD試験)³⁾：

プロテアーゼ阻害剤(PI)、薬物動態学的増強因子(ブースター)及びFTC・TDF配合錠の併用投与によりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染患者を対象に、本剤1日1回投与に切り替えた際の有効性及び安全性を評価するためのランダム化非盲検並行群間比較試験を実施した。治験実施計画書の規定に基づく48週時までのウイルス学的リバウンド(HIV-1 RNA量が50copies/mL以上となった患者の割合)を主要評価項目とし、治療継続群に対する本剤群の非劣性が検証された[群間差(95%CI)：0.4(-1.5～2.2)%]。

48週時の臨床成績の概要(TMC114IFD3013試験)

	本剤群 763例	治療継続群 378例
ウイルス学的リバウンド ^{注1)} HIV RNA量≥50copies/mL	19(2.5%)	8(2.1%)
ウイルス学的効果 ^{注2)} HIV RNA量<50copies/mL	724(94.9%)	354(93.7%)

注1)48週時までにHIV RNA量が50copies/mL以上の患者、及び理由を問わず試験を早期に中止し、中止時点のウイルス量が50copies/mL以上であった患者

注2)FDAのsnapshotアプローチに基づくウイルス学的効果

2) 生物学的同等性試験

健康成人を対象とした生物学的同等性試験(TMC114FD2HTX1001試験(1001試験))により、本剤、又はDRV 800mg錠、COBI^{注1)}150mg錠及びFTC/TAF 10mg配合錠の併用レジメンを2期クロスオーバーデザインで単回投与した結果、DRV、COBI、FTC及びTAFの薬物動態パラメータ(C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf})の最小二乗幾何平均の比の90%信頼区間は、生物学的同等の許容域内(0.80~1.25)にあり、本剤と併用レジメンの生物学的同等性が示された。

注)コピシスタット単剤は国内未承認

3) 小児¹⁰⁾

小児の用法・用量については、本剤での小児HIV-1感染患者での臨床試験データはないため、1001試験での生物学的同等性の結果に基づき、個々の既承認有効成分の過去の臨床試験データを利用した。

TMC114-C230試験^{注1)}では、12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上の抗HIV薬治療未経験の小児患者を対象に、DRV/リトナビル(rtv)の薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を評価した。小児患者において、DRVの C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は、それぞれ6721ng/mL及び81880ng・h/mLであり、TMC114-C211試験^{注2)}での成人患者の曝露量(C_{max} : 6756ng/mL及び AUC_{24h} : 75620ng・h/mL)と類似していた。また、投与開始48週目のHIV-1 RNA量50copies/mL未満の患者の割合は83.3%であった。

GS-US-292-0106試験^{注3)}では、12歳以上18歳未満かつ体重35kg以上の抗HIV薬治療未経験の小児患者を対象に、エルビテグラビル(EVG)/COBI/FTC/TAF配合錠を投与した際の薬物動態、安全性、忍容性及び抗ウイルス活性を評価した。小児患者において、COBIの C_{max} 及び AUC_{tau} の平均値は、それぞれ1202ng/mL及び8241ng・h/mLであり、GS-US-292-0102試験^{注4)}での成人患者での曝露量(C_{max} : 1500ng/mL及び AUC_{tau} : 9500ng・h/mL)と同様であった。FTCの C_{max} 及び AUC_{tau} の平均値は、それぞれ2265ng/mL及び14424ng・h/mLであり、GS-US-292-0102試験での成人患者での曝露量(C_{max} : 2056ng/mL及び AUC_{tau} : 11714ng・h/mL)と同様であった。また、TAFの C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は、それぞれ167ng/mL及び189ng・h/mLであり、GS-US-292-0104試験^{注5)}及びGS-US-292-0111試験^{注6)}での母集団薬物動態解析に基づく成人患者の曝露量(C_{max} : 162ng/mL及び AUC_{tau} : 206ng・h/mL)と同様であった。また、投与開始48週目のHIV-1 RNA量50copies/mL未満の患者の割合は92.0%であった。

以上より、小児患者でのDRV、COBI、FTC及びTAFの曝露量は、成人患者と同程度であった。また、成人患者と同程度の有効性が示され、かつ安全性についても新たな懸念は認められなかったことから、12歳以上かつ体重40kg以上の小児患者についても成人患者と同じ用法・用量を設定した。

注1) 抗HIV薬治療未経験の小児HIV-1感染患者(12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上)を対象としたDRV/rtvを投与した際の薬物動態、安全性、忍容性及び抗ウイルス活性を評価する、第Ⅱ相・多施設共同・非盲検試験

注2) 抗HIV薬治療未経験の成人HIV-1感染患者を対象としたDRV/rtvとロピナビル/rtvの有効性、安全性及び忍容性を比較する、第Ⅲ相・ランダム化・多施設共同・非盲検試験

注3) 抗HIV薬治療未経験の小児HIV-1感染患者(12歳以上18歳未満かつ体重35kg以上)を対象としたEVG/COBI/FTC/TAF配合錠を投与した際の薬物動態、安全性、忍容性及び抗ウイルス活性を評価する、第Ⅱ/Ⅲ相・非盲検・多施設共同・2パート・単投与群試験

注4) 抗HIV薬治療未経験の成人HIV-1感染患者を対象としたEVG/COBI/FTC/TAF配合錠とEVG/COBI/FTC/TDF配合錠の安全性及び有効性を評価する、第Ⅱ相・ランダム化・二重盲検・多施設共同・実薬対照試験

注5) 抗HIV薬治療未経験の成人HIV-1感染患者を対象としたEVG/COBI/FTC/TAF配合錠の安全性及び有効性をEVG/COBI/FTC/TDF配合錠と比較し評価する、第Ⅲ相・ランダム化・二重盲検・多施設共同・実薬対照試験

注6) 抗HIV薬治療未経験の成人HIV-1感染患者を対象としたEVG/COBI/FTC/TAF配合錠の安全性及び有効性をEVG/COBI/FTC/TDF配合錠と比較し評価する、第Ⅲ相・ランダム化・二重盲検・多施設共同・実薬対照試験

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 以下のいずれかのHIV-1感染患者に使用すること。

- ・抗HIV薬の治療経験がない患者
- ・本剤への切り替え前に、抗HIV薬による治療が6ヵ月間以上変更なく継続され、ウイルス学的抑制(HIV-1 RNA量が50copies/mL未満)が得られており、ダルナビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切と判断される患者

5.2 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査(遺伝子型解析あるいは表現型解析)を参考にすること。[17.1.1、17.1.2、18.3.2参照]

(解説)

- 5.1 本剤の臨床成績に基づき設定した。「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果、3. 用法及び用量」の項を参照すること。
- 5.2 HIVは、変異により薬剤耐性が発現しやすいウイルスである。薬剤耐性を考慮し、薬剤耐性検査を参考にして適切な薬剤の選択を行う。薬剤耐性検査には、遺伝子型解析と表現型解析があり、遺伝子型解析が保険適応となっている。

《参考》

プロテアーゼ阻害剤及びエムトリシタビン(FTC)・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩(TDF)配合剤の併用投与によりウイルス学的抑制が得られている患者を対象とした本剤の臨床試験(TMC114IFD3013試験)において、過去に治療失敗の経験がある169例のベースライン時検体を用いて遺伝子型解析を事後的に行い結果が得られた140例(本剤群98例、治療継続群42例)のうち、テノホビル耐性関連変異は4%(5/140例：本剤群4/98例、治療継続群1/42例)に認められ、K65Rの変異が4例(本剤群4例)、K70位の変異が1例(治療継続群1例)に認められた。FTC耐性関連変異は38%(53/140例：本剤群35/98例、治療継続群18/42例)に認められ、M184位の変異が49例(本剤群31例、治療継続群18例)、K65Rの変異が4例(本剤群4例)に認められた。ダルナビル(DRV)耐性関連変異は4%(6/140例：本剤群4/98例、治療継続群2/42例)に認められ、I84V 4例(本剤群4例)、L33F 1例(治療継続群1例)、T74P 1例(治療継続群1例)及びL76V 1例(本剤群1例)に認められた。テノホビル、FTC及びDRV耐性関連変異が認められたすべての患者において、投与後48週時又は治療終了時点でHIV-1 RNA量<50copies/mLを達成した。ウイルス学的リバウンドが出現したすべての患者27例のうちベースライン時の遺伝子型解析結果が得られた24例においては、いずれもテノホビル、FTC又はDRV耐性関連変異は認められなかった。抗HIV薬による治療未経験の患者を対象とした本剤の臨床試験(GS-US-299-0102試験、TMC114FD2HTX3001試験)及びTMC114IFD3013試験において、本剤が投与された1228例のうち、投与期間中にHIV-1 RNA量が400copies/mL以上等のウイルス学的リバウンド又は失敗の基準を満たし、本剤投与後の耐性検査が実施された14例では、核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)関連耐性変異は3例に認められ、そのうちテノホビル又はFTC耐性関連変異は2例に認められ、M184I/V 2例(FTC耐性関連変異)、K65R 1例(テノホビル及びFTC耐性関連変異)が検出された。プロテアーゼ阻害剤の一次変異又はDRV耐性関連変異は認められなかった。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビスタットとして150mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

(解説)

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項を参照すること。

食事の影響については、「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」の項を参照すること。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、ダルナビル エタノール付加物、コビスタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の4成分を含有する配合剤であるので、これらの成分を含有する製剤と併用しないこと。また、コビスタットと同じ薬物動態学的増強因子であるリトナビルを含有する製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤とも併用しないこと。
- 7.2 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。また、エムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。
- 7.3 本剤投与後、クレアチニンクリアランスが30mL/min未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。[8.3参照]

(解説)

- 7.1 本剤は、DRV、COBI、FTC及びTAFの固定用量を含有する配合剤であり、HIV-1感染患者に対して本剤1剤で治療を行う製剤である。したがって、これらの成分を含有する製剤と本剤を併用した場合、過量投与となるおそれがあるため、併用しないこと。また、rtvはCOBIと同様の薬物動態学的増強因子であるため、TDFはTAFと同様テノビルのプロドラッグであるため、併用しないこと。
- 7.2 本剤は、有効成分としてDRV、COBI、FTC及びTAFを含有する配合剤であり、本剤1剤でHIV-1感染症の治療を行う製剤であるため、他の抗HIV薬とは併用せず、本剤のみで治療を行うこと。
また、ラミブジンは、本剤の有効成分であるFTCと類似の化学構造を有し、薬剤耐性を含むウイルス学的特性が類似していることから、同様の耐性変異を示すため併用は推奨されない。なお、ラミブジンはHIV感染症以外にもB型肝炎に使用される可能性があるため、注意喚起している。
- 7.3 腎機能障害患者ではFTCの血中濃度が上昇することから、本剤の投与開始前にクレアチニンクリアランスが30mL/min以上であることを確認すること。また、投与開始後にクレアチニンクリアランスが30mL/min未満に低下した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
腎機能障害患者におけるFTCの薬物動態パラメータを以下に示す。

腎機能障害を有する患者を対象にFTC 200mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

CL _{cr} (mL/min)	例数	投与前のCL _{cr} 平均値(mL/min)	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg・h/mL)	CL/F (mL/min)	CL _{renal} (mL/min)
>80	6	107±21	2.2±0.6	11.8±2.9	302±94	213.3±89.0
50-80	6	59.8±6.5	3.8±0.9	19.9±1.1	168±10	121.4±39.0
30-49	6	40.9±5.1	3.2±0.6	25.1±5.7	138±28	68.6±32.1
<30	5	22.9±5.3	2.8±0.7	33.7±2.1	99±6	29.5±11.4
透析を必要とする 末期腎不全患者 <30	5	8.8±1.4	2.8±0.5	53.2±9.9	64±12	—

平均値±標準偏差
未算出：—

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
GS-US-299-0101 ⁴⁾	第I相	外国人 健康成人 (n = 10)			○	<海外臨床試験> 本剤の標準食条件下における バイオアベイラビリティを検討
TMC114FD2HTX1001 ⁵⁾	第I相	外国人 健康成人 (n = 96)			◎	<海外臨床試験> 本剤とDRV錠、COBI ^(註) 錠及び FTC/TAF配合錠の併用の生物 学的同等性を検討
TMC114FD2HTX1002 ⁶⁾	第I相	外国人 健康成人 (n = 24)			○	<海外臨床試験> 本剤の標準食条件下における バイオアベイラビリティと、絶食 又は高脂肪食条件下における 食事の影響を検討
TMC114FD2HTX1004 ⁷⁾	第I相	外国人 健康成人 (n = 30)			○	<海外臨床試験> 本剤の標準食条件下における バイオアベイラビリティを検討
TMC114FD1HTX4002	第IV相	日本人 健康成人 (n = 8)			◎	<国内臨床試験> DRV/COBI配合錠を単回投与 時の薬物動態を検討
GS-US-299-0102 ⁸⁾	第II相	外国人 抗HIV薬の治療経 験がない成人HIV-1 感染患者 (n = 153)	◎	◎		<海外臨床試験> 本剤の有効性と安全性を DRV/COBI配合錠及びFTC/ TDF配合錠の併用と比較検討
TMC114FD2HTX3001 ¹⁾	第III相	外国人 抗HIV薬の治療経 験がない成人HIV-1 感染患者 (n = 725)	◎	◎		<海外臨床試験> 本剤の有効性と安全性を DRV/COBI配合錠及びFTC/ TDF配合錠の併用と比較検討
TMC114IFD3013 ³⁾	第III相	外国人 ウイルス学的に抑制 が得られている成人 HIV-1感染患者 (n = 1,141)	◎	◎		<海外臨床試験> プロテアーゼ阻害剤、薬物動 態学的増強因子及びFTC/ TDF配合錠の併用から本剤に 切り替えた際の有効性、安全 性、忍容性を比較検討
TMC114-C230 ⁹⁾	第II相	外国人 抗HIV薬の治療経 験がない小児HIV-1 感染患者 (n = 12)	◎	◎	◎	<海外臨床試験> DRV/rtv単剤の薬物動態、安 全性、忍容性、抗ウイルス活 性を検討
GS-US-292-0106 ¹⁰⁾	第II/III相	外国人 抗HIV薬の治療経 験がない及びウイルス学 的に抑制が得られて いる小児HIV-1感染患者 (n = 50)	◎	◎	◎	<海外臨床試験> E/C/F/TAF配合錠の薬物動 態、安全性、抗ウイルス活 性を検討

注) コピシスタット単剤は国内未承認

◎: 評価資料 ○: 参考資料

D/C/F/TAF: ダルナビル/コピシスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド

FTC/TAF: エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド

DRV/COBI: ダルナビル/コピシスタット

FTC/TDF: エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩

DRV/rtv: ダルナビル/リトナビル

E/C/F/TAF: エルビテグラビル/コピシスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

<参考(QT/QTc評価試験)>

抗HIV薬の治療経験がない成人HIV-1感染患者を対象としたTMC114FD2HTX3001試験において、本剤投与によるQT間隔への影響を示す心電図所見は認められなかった。

ダルナビル:

健康成人40例に、ダルナビル1,600mg^{注)}とリトナビル100mgを1日1回及びダルナビル800mg^{注)}とリトナビル100mgを1日2回で、それぞれ7日間単剤併用投与したとき、プラセボに比べQTc間隔のわずかな延長が認められた。線形モデルを用いて血漿中ダルナビル濃度とQTcFの関連を検討したところ、傾きは0.000659ms.mL/ng[90%信頼区間:0.000184~0.001135]であり、ダルナビルの濃度が1,000ng/mL上昇するごとにQTcFが0.66msとわずかにシフトし、関連性は小さいことが示唆された。

注)国内で承認されているダルナビルの用法・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。」及び「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。

コビススタット:

健康成人48例に、コビススタット^{注)}250mg及び400mgを単回投与したとき、QTc間隔の延長は認められなかった。

注)コビススタット単剤は国内未承認

テノホビル アラフェナミド:

健康成人48例に、テノホビル アラフェナミド125mg^{注)}を1日1回反復投与したとき、QT/QTc間隔及びPR間隔の延長は認められなかった。

注)国内で承認されているテノホビル アラフェナミドの用法・用量は、「通常、成人にはテノホビル アラフェナミドとして1回25mgを1日1回経口投与する。」である。

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

5.1 以下のいずれかのHIV-1感染患者に使用すること。

- ・抗HIV薬の治療経験がない患者
- ・本剤への切り替え前に、抗HIV薬による治療が6ヵ月間以上変更なく継続され、ウイルス学的抑制(HIV-1 RNA量が50copies/mL未満)が得られており、ダルナビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切と判断される患者

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビススタットとして150mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅲ相臨床試験<TMC114FD2HTX3001試験(AMBER試験)>^{1), 11)}

目的	ダルナビル/コビスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド 800/150/200/10mg配合錠(本剤)と、ダルナビル/コビスタット 800/150mg配合錠(DRV/COBI配合錠)、エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 200/300mg配合錠(FTC/TDF配合錠)の併用投与の有効性及び安全性を比較検討し、非劣性を検証する。																			
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重盲検比較検証試験*、非劣性試験 *投与後48週時以降は非盲検試験(但し、患者により切り替え時期は異なる)																			
対象	抗HIV薬の治療経験がない成人HIV-1感染患者725例																			
主な登録基準	以下の条件を満たすものとした。 ・18歳以上 ・抗HIV薬の治療経験がない ・HIV-1 RNA量 $\geq 1,000$ copies/mL ・CD4陽性リンパ球数 > 50 cells/ μ L ・過去にDRV、TDF及びFTCに対する耐性が認められていない ・Cockcroft-Gault式で算出した推算糸球体ろ過量(eGFR _{CG})が70mL/min以上																			
試験方法	HIV-1感染患者725例を1:1の割合でランダム化し、下記の2群に割り付け、それぞれ48週間投与した。 ・本剤群: 本剤1錠+DRV/COBI配合錠、FTC/TDF配合錠のプラセボ各1錠を1日1回食事中に投与 ・DRV/COBI、FTC/TDF併用群: DRV/COBI 800/150mg配合錠、FTC/TDF 200/300mg配合錠各1錠+本剤のプラセボ1錠を1日1回食事中に投与 投与後48週時以降は、両群に本剤1錠のみを1日1回食事中に投与した。																			
評価	有効性	主要評価項目	ウイルス学的効果(投与後48週時)[FDA snapshotアプローチ ²⁾] ・HIV-1 RNA量 < 50 copies/mLの患者の割合 ・ウイルス学的治療失敗(HIV-1 RNA量 ≥ 50 copies/mLの患者の割合)																	
		副次評価項目	・ウイルス学的効果(投与後96週時)[FDA snapshotアプローチ ²⁾] ・HIV-1 RNA量 < 50 copies/mLの患者の割合 ・ウイルス学的治療失敗(HIV-1 RNA量 ≥ 50 copies/mLの患者の割合) ・CD4陽性リンパ球数のベースラインからの変化量(投与後48、96週時)[LOCF(Last Observation Carried Forward)] 等																	
	安全性	副次評価項目	・大腿骨近位部及び腰椎の骨密度のベースラインからの変化率(投与後24、48週時) ・eGFR _{CG} のベースラインからの変化量(投与後48週時) ・脂質関連の臨床検査パラメータ(投与後24、48週時) 等																	
結果	有効性	<p>■主要評価項目/副次評価項目 <ウイルス学的効果(主要評価項目:投与後48週時、副次評価項目:投与後96週時)(ITT)> 投与後48週時のHIV-1 RNA量< 50copies/mLの患者の割合は、本剤群で91.4%、DRV/COBI、FTC/TDF併用群で88.4%であった。 投与群間差は2.7%[95%信頼区間:-1.6%~7.1%]であり、信頼区間の下限が-10%(非劣性限界値)を上回ったため、DRV/COBI 800/150mg配合錠、FTC/TDF 200/300mg配合錠の併用投与に対する本剤の非劣性が検証された。</p> <p style="text-align: center;">HIV-1 RNA量< 50copies/mLの患者の割合(投与後48、96週時)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">例数 (%)</th> <th rowspan="2">本剤群</th> <th rowspan="2">DRV/COBI、 FTC/TDF併用群^{注1)}</th> <th>本剤群 vs DRV/COBI、FTC/TDF併用群</th> </tr> <tr> <th>投与群間差(95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">HIV-1 RNA量< 50copies/mLの患者の割合</td> </tr> <tr> <td>[主要評価項目] 投与後48週時</td> <td>331(91.4%) (n = 362)</td> <td>321(88.4%) (n = 363)</td> <td>2.7%(-1.6%~7.1%)</td> </tr> <tr> <td>[副次評価項目] 投与後96週時</td> <td>308(85.1%) (n = 362)</td> <td>274(94.2%) (n = 295)^{注2)}</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>		例数 (%)	本剤群	DRV/COBI、 FTC/TDF併用群 ^{注1)}	本剤群 vs DRV/COBI、FTC/TDF併用群	投与群間差(95%信頼区間)	HIV-1 RNA量 < 50 copies/mLの患者の割合				[主要評価項目] 投与後48週時	331(91.4%) (n = 362)	321(88.4%) (n = 363)	2.7%(-1.6%~7.1%)	[副次評価項目] 投与後96週時	308(85.1%) (n = 362)	274(94.2%) (n = 295) ^{注2)}	—
		例数 (%)	本剤群				DRV/COBI、 FTC/TDF併用群 ^{注1)}	本剤群 vs DRV/COBI、FTC/TDF併用群												
				投与群間差(95%信頼区間)																
		HIV-1 RNA量 < 50 copies/mLの患者の割合																		
[主要評価項目] 投与後48週時	331(91.4%) (n = 362)	321(88.4%) (n = 363)	2.7%(-1.6%~7.1%)																	
[副次評価項目] 投与後96週時	308(85.1%) (n = 362)	274(94.2%) (n = 295) ^{注2)}	—																	
注1) 投与後48週時に本剤投与に切り替え		注2) 投与後48週時以降に本剤投与に切り替えた96週時解析対象患者数																		

投与後48週時のウイルス学的治療失敗^{注1)}は、本剤群4.4%、DRV/COBI、FTC/TDF併用群3.3%であった。

ウイルス学的治療失敗(投与後48、96週時)

例数 (%)	本剤群		DRV/COBI、FTC/TDF併用群 ^{注2)}	
	投与後48週時 (n = 362)	投与後96週時 (n = 362)	投与後48週時 (n = 363)	投与後96週時 (n = 295) ^{注3)}
ウイルス学的治療失敗 ^{注1)}	16(4.4%)	20(5.5%)	12(3.3%)	10(3.4%)
HIV-1 RNA量 \geq 50copies/mL	9(2.5%)	6(1.7%)	9(2.5%)	9(3.1%)
投与中止	1(0.3%)	5(1.4%)	0	1(0.3%)
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA量 \geq 50copies/mL	6(1.7%)	9(2.5%)	3(0.8%)	0
ウイルス学的データ欠測例	15(4.1%)	34(9.4%)	30(8.3%)	7(2.4%)
有害事象又は死亡による投与中止	8(2.2%)	8(2.2%)	16(4.4%)	1(0.3%)
他の理由による投与中止及び 最終血漿中 HIV-1 RNA量 $<$ 50copies/mL 又はデータ欠測	4(1.1%)	21(5.8%)	9(2.5%)	2(0.7%)
本剤を投与されたが期間中の データ欠測	3(0.8%)	5(1.4%)	5(1.4%)	4(1.4%)

注1) 投与後48週時又は投与後96週時にHIV-1 RNA量が50copies/mL以上の患者、有効性の欠如又は消失のために試験を中止した患者、有害事象、死亡及び有効性の欠如又は消失以外の理由で試験を中止し中止時点のウイルス量が50copies/mL以上であった患者を含む。

注2) 投与後48週時に本剤投与に切り替え

注3) 投与後48週時以降に本剤投与に切り替えた96週時解析対象患者数

■副次評価項目:

<CD4陽性リンパ球数のベースラインからの変化量(投与後48、96週時)[LOCF](ITT)>

CD4陽性リンパ球数のベースラインから投与後48週時、96週時までの変化量(最小二乗平均)は、それぞれ本剤群で+190[95%信頼区間: +170~+211]cells/ μ L、+229[95%信頼区間: +205~+252]cell/ μ L、DRV/COBI、FTC/TDF併用群で+172[95%信頼区間: +151~+192]cells/ μ L、+227[95%信頼区間: +205~+249]cells/ μ Lであった。

※共分散分析で解析(共変量としてベースライン値及び治療を含む)、LOCFで欠損値を補完

有効性

結果

■有害事象:

<有害事象(投与後48週時)>

本剤群: 有害事象は、362例中312例(86.2%)に認められた。主な有害事象は、下痢71例(19.6%)、頭痛47例(13.0%)、上咽頭炎40例(11.0%)などであった。

DRV/COBI、FTC/TDF併用群: 有害事象は、363例中307例(84.6%)に認められた。主な有害事象は、下痢66例(18.2%)、悪心45例(12.4%)、頭痛32例(8.8%)などであった。

<死亡を含む重篤な有害事象(投与後48週時)>

本剤群: 重篤な有害事象は、362例中17例(4.7%)に認められた。そのうち2例以上に認められた有害事象は、虫垂炎、肺炎が各2例(0.6%)であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

DRV/COBI、FTC/TDF併用群: 重篤な有害事象は、363例中21例(5.8%)に認められた。そのうち2例以上に認められた有害事象は、肛門性器疣贅、自殺企図、発疹、中毒性皮疹が各2例(0.6%)であった。死亡に至った有害事象は、敗血症1例(0.3%)であったが、DRV/COBI 800/150mg配合錠、FTC/TDF 200/300mg配合錠併用と関連性は認められなかった。

安全性

<有害事象(投与後96週時)>

本剤群: 投与後48週時から投与後96週時における有害事象は、335例中246例(73.4%)に認められた。主な有害事象は、上咽頭炎26例(7.8%)、下痢23例(6.9%)、梅毒17例(5.1%)などであった。

DRV/COBI、FTC/TDF併用から本剤に切り替えた群: 切り替え後から投与後96週時における有害事象は、295例中125例(42.4%)に認められた。主な有害事象は上咽頭炎、梅毒が各11例(3.7%)などであった。

<死亡を含む重篤な有害事象(投与後96週時)>

本剤群: 投与後48週時から投与後96週時における重篤な有害事象は、335例中24例(7.2%)に認められた。主な有害事象は、A型肝炎3例(0.9%)、肛門膿瘍2例(0.6%)、虫垂炎、肛門性器疣贅が各1例(0.3%)などであった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

DRV/COBI、FTC/TDF併用から本剤に切り替えた群：切り替え後から投与後96週時における重篤な有害事象は、295例中8例(2.7%)に認められた。有害事象はA型肝炎2例(0.7%)、虫垂炎、尿道炎、頭痛、多発性神経炎、情緒不安定性パーソナリティ障害、自殺念慮、自殺企図が各1例(0.3%)であった(重複含む)。死亡に至った有害事象は認められなかった。

<大腿骨近位部及び腰椎の骨密度のベースラインからの変化率(投与後24,48週時)>

骨密度のベースラインからの変化率(投与後24,48週時)

大腿骨近位部の骨密度のベースラインからの変化率の最小二乗平均(%) [95%信頼区間]		
	投与後24週時	投与後48週時
本剤群	+0.29[-0.200~+0.777]	+0.17[-0.461~+0.808]
DRV/COBI、FTC/TDF併用群	-1.66[-2.196~-1.132]	-2.69[-3.363~-2.014]
腰椎の骨密度のベースラインからの変化率の最小二乗平均(%) [95%信頼区間]		
	投与後24週時	投与後48週時
本剤群	-1.34[-1.903~-0.777]	-0.68[-1.473~+0.115]
DRV/COBI、FTC/TDF併用群	-3.43[-4.038~-2.820]	-2.38[-3.221~-1.533]

<eGFR_{CC}のベースラインからの変化量(投与後48週時)>

eGFR_{CC}のベースラインからの変化量(投与後48週時)

eGFR _{CC} のベースラインからの変化量の最小二乗平均(mL/min) [95%信頼区間]	
本剤群	-5.16[-6.71~-3.61]
DRV/COBI、FTC/TDF併用群	-11.20[-12.78~-9.63]

<脂質関連の臨床検査パラメータ^{注)}(投与後24,48週時)>

脂質関連の臨床検査パラメータの変化量(投与後24,48週時)

		本剤群 (n = 362)		DRV/COBI、 FTC/TDF併用群 (n = 363)	
		n	中央値[範囲]	n	中央値[範囲]
TC (mg/dL)	ベースライン	343	163.0[89~402]	333	162.4[77~294]
	投与後24週時の変化量	322	24.6[-50~108]	310	7.0[-76~136]
	投与後48週時の変化量	309	28.6[-131~109]	297	10.4[-73~172]
HDL-C (mg/dL)	ベースライン	343	41.8[16~117]	333	42.2[16~98]
	投与後24週時の変化量	321	5.4[-25~49]	310	1.9[-25~46]
	投与後48週時の変化量	309	4.3[-46~49]	297	1.5[-37~53]
LDL-C (mg/dL)	ベースライン	343	96.3[42~327]	333	97.0[21~206]
	投与後24週時の変化量	321	13.5[-69~124]	310	3.5[-54~77]
	投与後48週時の変化量	308	17.4[-116~99]	297	5.0[-69~88]
TG (mg/dL)	ベースライン	343	96.5[38~495]	333	94.8[39~464]
	投与後24週時の変化量	321	21.0[-245~504]	310	7.5[-221~748]
	投与後48週時の変化量	309	23.9[-356~723]	297	14.2[-150~1,059]

注)空腹時採血

TC：総コレステロール、HDL-C：高密度リポタンパク質コレステロール、
LDL-C：低密度リポタンパク質コレステロール、TG：トリグリセリド

結果

安全性

海外第Ⅲ相臨床試験<TMC114IFD3013試験(EMERALD試験)>^{3), 12)}

目的	<p>プロテアーゼ阻害剤、薬物動態学的増強因子及びエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠(FTC/TDF配合錠)の併用からダルナビル/コピシスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド 800/150/200/10mg配合錠(本剤)に切り替えた際の有効性、安全性、忍容性を比較検討し、非劣性を検証する。</p>	
試験デザイン	<p>第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、実薬対照、非盲検比較検証試験、非劣性試験</p>	
対象	<p>プロテアーゼ阻害剤、薬物動態学的増強因子及びFTC/TDF配合錠の併用投与によりウイルス学的抑制が得られている成人HIV-1感染患者1,141例</p>	
主な登録基準	<p>以下の条件を満たすものとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・プロテアーゼ阻害剤、薬物動態学的増強因子及びFTC/TDF配合錠を本試験の開始前6ヵ月間以上併用投与され、ウイルス学的抑制(HIV-1 RNA量<50copies/mL)が確認されている ・過去にDRVに対する耐性が認められていない ・Cockcroft-Gault式で算出した推算糸球体ろ過量(eGFR_{CG})が50mL/min以上 	
試験方法	<p>HIV-1感染患者1,141例を2:1の割合でランダム化し、下記の2群に割り付け、それぞれ96週間投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤群: 本剤を1日1回1錠食事中に投与 ・治療継続群: ウイルス学的抑制が得られている投与中のプロテアーゼ阻害剤、薬物動態学的増強因子及びFTC/TDF配合錠を各薬剤の用法・用量で投与。52週時に本剤1日1回1錠食事中投与に切り替え 	
評価	主要評価項目	<p>ウイルス学的リバウンド(投与後48週時まで)</p>
	副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス学的リバウンド(投与後96週時まで) ・ウイルス学的リバウンドまでの期間 ・ウイルス学的効果(投与後48、96週時)[FDA snapshotアプローチ²⁾] ・HIV-1 RNA量<50copies/mLの患者の割合 ・ウイルス学的治療失敗(HIV-1 RNA量≥50copies/mLの患者の割合) ・CD4陽性リンパ球数のベースラインからの変化量(投与後48、96週時)[LOCF] 等
	判定基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス学的リバウンドとは、投与後48週時まで、又は投与後96週時までの間に50copies/mL以上のHIV-1 RNA量が確認された患者、及び理由を問わず試験を早期に中止し、中止時点のHIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった患者とした。 ・ウイルス学的治療失敗とは、投与後48週時又は投与後96週時のHIV-1 RNA量が50copies/mL以上の患者とした(有効性の欠如又は消失のために試験を中止した患者、有害事象、死亡及び有効性の欠如又は消失以外の理由で試験を中止し中止時点のHIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった患者を含む)。
	安全性	<p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大腿骨近位部及び腰椎の骨密度のベースラインからの変化率(投与後24、48週時) ・eGFR_{CG}のベースラインからの変化量(投与後48週時) ・脂質関連の臨床検査パラメータ(投与後24、48週時) 等
結果	有効性	<p>■主要評価項目/副次評価項目 <ウイルス学的リバウンド(主要評価項目: 投与後48週時まで、副次評価項目: 96週時まで)(ITT)> 投与後48週時までにHIV-1 RNA量≥50copies/mLとなった患者の割合は、本剤群で2.5%、治療継続群で2.1%であった。 また、投与群間差は0.4%[95%信頼区間: -1.5%~2.2%]であり、信頼区間の上限が4%(非劣性限界値)を下回ったため、プロテアーゼ阻害剤、薬物動態学的増強因子及びFTC/TDF配合錠の併用投与に対する本剤の非劣性が検証された。</p>

ウイルス学的リバウンド(投与後48、96週時まで)

例数 (%)	本剤群	治療継続群 ^{注1)}	本剤群 vs 治療継続群
			投与群間差(95%信頼区間)
ウイルス学的リバウンド ^{注2)} HIV-1 RNA量 \geq 50copies/mLとなった患者の割合			
[主要評価項目] 投与後48週時まで	19(2.5%) (n = 763)	8(2.1%) (n = 378)	0.4%(-1.5%~2.2%)
[副次評価項目] 投与後96週時まで	24(3.1%) (n = 763)	8(2.3%) (n = 352) ^{注3)}	—

注1) 投与後52週時に本剤投与に切り替え

注2) 投与後48週時又は投与後96週時までHIV-1 RNA量が50copies/mL以上の患者、及び理由を問わず試験を早期に中止し、中止時点のHIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった患者

注3) 投与後52週時点で本剤投与に切り替えた96週時解析対象患者数

■副次評価項目：

<ウイルス学的リバウンドまでの期間>

ウイルス学的リバウンドは、投与後96週時までの期間で均等に認められ、本剤群と治療継続群で差は認められなかった。

<ウイルス学的効果^{注1)}(投与後48、96週時)>

ウイルス学的効果(投与後48、96週時)

例数 (%)	本剤群		治療継続群 ^{注2)}	
	投与後48週時 (n = 763)	投与後96週時 (n = 763)	投与後48週時 (n = 378)	投与後96週時 (n = 352) ^{注3)}
HIV-1 RNA量<50copies/mLの患者の割合	724(94.9%)	692(90.7%)	354(93.7%)	330(93.8%)
ウイルス学的治療失敗	6(0.8%)	9(1.2%)	2(0.5%)	6(1.7%)
HIV-1 RNA量 \geq 50copies/mL	4(0.5%)	5(0.7%)	2(0.5%)	6(1.7%)
投与中止	0	0	0	0
他の理由による投与中止及び最終血漿中HIV-1 RNA量 \geq 50copies/mL	2(0.3%)	4(0.5%)	0	0
ウイルス学的データ欠測例	33(4.3%)	62(8.1%)	22(5.8%)	16(4.5%)
有害事象又は死亡による投与中止	11(1.4%)	18(2.4%)	4(1.1%)	6(1.7%)
他の理由による投与中止及び最終血漿中HIV-1 RNA量<50copies/mL又はデータ欠測	19(2.5%)	38(5.0%)	16(4.2%)	7(2.0%)
本剤を投与されたが期間中のデータ欠測	3(0.4%)	6(0.8%)	2(0.5%)	3(0.9%)

注1) FDA snapshotアプローチに基づくウイルス学的効果

注2) 投与後52週時に本剤投与に切り替え

注3) 投与後52週時点で本剤投与に切り替えた96週時解析対象患者数

<CD4陽性リンパ球数のベースラインからの変化量(投与後48、96週時)[LOCF](ITT)>

CD4陽性リンパ球数のベースラインから投与後48週時、96週時までの変化量(最小二乗平均)は、それぞれ本剤群で+18.7[95%信頼区間:+4.5~+32.9]cells/ μ L、+32.1[95%信頼区間:+16.4~+47.8]cell/ μ L、治療継続群で+4.9[95%信頼区間:-12.9~+22.7]cells/ μ L、+13.1^{注)}[95%信頼区間:-8.0~+34.1]cell/ μ Lであった。

※共分散分析で解析(共変量としてスクリーニング時のプロテアーゼ阻害剤、ベースライン値及び治療を含む)、LOCFで欠損値を補完

注) 投与後52週時からの変化量

結果

有効性

■有害事象：

<有害事象(投与後48週時)>

本剤群：有害事象は、763例中625例(81.9%)に認められた。主な有害事象は、上咽頭炎、上気道感染が各81例(10.6%)、下痢60例(7.9%)などであった。

治療継続群：有害事象は、378例中311例(82.3%)に認められた。主な有害事象は、上咽頭炎、上気道感染が各39例(10.3%)、ビタミンD欠乏27例(7.1%)などであった。

<死亡を含む重篤な有害事象(投与後48週時)>

本剤群：重篤な有害事象は、763例中35例(4.6%)に認められた。主な有害事象は、肺炎3例(0.4%)、胃腸炎、足関節部骨折、薬物乱用、慢性閉塞性肺疾患が各2例(0.3%)などであった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

治療継続群：重篤な有害事象は、378例中18例(4.8%)に認められ、蜂巣炎、四肢膿瘍、精巣上体炎、感染、会陰膿瘍、梅毒、腸閉塞、悪心、嘔吐、心筋梗塞、半月板損傷、網膜黒色腫、自殺企図、大うつ病、自殺念慮、アミラーゼ増加、脱水、急性腎障害、膀胱腫瘍、急性肝炎、異所性妊娠、医療機器破損、大動脈狭窄が各1例(0.3%)であった(重複含む)。死亡に至った有害事象は認められなかった。

<有害事象(投与後96週時)>

本剤群：投与後48週時から投与後96週時における有害事象は、728例中522例(71.7%)に認められた。主な有害事象は、上気道感染60例(8.2%)、ウイルス性上気道感染34例(4.7%)、関節痛32例(4.4%)などであった。

治療継続から本剤に切り替えた群：切り替え後から投与後96週時における有害事象は、352例中258例(73.3%)に認められた。主な有害事象は上気道感染30例(8.5%)、ウイルス性上気道感染25例(7.1%)、頭痛18例(5.1%)などであった。

<死亡を含む重篤な有害事象(投与後96週時)>

本剤群：投与後48週時から投与後96週時における重篤な有害事象は、728例中36例(4.9%)に認められた。主な有害事象は、肺炎、過剰摂取、心筋梗塞、深部静脈血栓症、急性腎障害が各2例(0.3%)などであった。死亡に至った有害事象は3例に認められ、心筋梗塞2例(0.3%)、膵臓癌1例(0.1%)であった。

治療継続から本剤に切り替えた群：切り替え後から投与後96週時における重篤な有害事象は352例中21例(6.0%)に認められた。主な有害事象は肺炎、うつ病、自殺念慮、非心臓性胸痛が各2例(0.6%)などであった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

<大腿骨近位部及び腰椎の骨密度のベースラインからの変化率(投与後24、48週時)>

骨密度のベースラインからの変化率(投与後24、48週時)

大腿骨近位部の骨密度のベースラインからの変化率の最小二乗平均(%) [95%信頼区間]		
	投与後24週時	投与後48週時
本剤群	+0.91[+0.453~+1.358]	+1.62[+1.136~+2.096]
治療継続群	0.00[-0.544~+0.554]	-0.08[-0.646~+0.487]
腰椎の骨密度のベースラインからの変化率の最小二乗平均(%) [95%信頼区間]		
	投与後24週時	投与後48週時
本剤群	+1.55[+1.006~+2.091]	+2.06[+1.419~+2.692]
治療継続群	+0.18[-0.491~+0.854]	+0.01[-0.760~+0.780]

<eGFR_{CC}のベースラインからの変化量(投与後48週時)>

eGFR_{CC}のベースラインからの変化量(投与後48週時)

eGFR _{CC} のベースラインからの変化量の最小二乗平均(mL/min) [95%信頼区間]	
本剤群	-0.94[-1.91~+0.02]
治療継続群	-0.20[-1.59~+1.18]

結果	安全性	＜脂質関連の臨床検査パラメータ ^{注)} (投与後24、48週時)＞					
		脂質関連の臨床検査パラメータの変化量(投与後24、48週時)					
				本剤群 (n = 763)		治療継続群 (n = 378)	
				n	中央値[範囲]	n	中央値[範囲]
		TC (mg/dL)	ベースライン	740	184.3[66~344]	363	181.4[89~314]
			投与後24週時の変化量	707	20.5[-105~167]	341	1.0[-134~114]
			投与後48週時の変化量	689	19.7[-159~167]	334	1.3[-142~140]
		HDL-C (mg/dL)	ベースライン	740	47.4[9~166]	363	48.0[19~131]
			投与後24週時の変化量	706	2.3[-49~61]	339	-1.2[-64~29]
			投与後48週時の変化量	686	2.7[-75~51]	333	0.0[-47~37]
		LDL-C (mg/dL)	ベースライン	738	107.3[4~249]	363	103.0[37~222]
			投与後24週時の変化量	704	16.0[-84~143]	339	1.2[-106~106]
			投与後48週時の変化量	684	15.7[-131~161]	333	1.9[-107~142]
		TG (mg/dL)	ベースライン	739	123.0[41~1,195]	363	123.0[42~702]
			投与後24週時の変化量	706	5.3[-556~1,288]	341	3.0[-570~348]
投与後48週時の変化量	687		5.3[-856~543]	334	4.9[-464~461]		
注)空腹時採血							

2)安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

「Ⅶ.薬物動態に関する項目 10.特定の背景を有する患者 (1)肝機能障害患者、(2)腎機能障害患者、(3)妊婦、産婦、(4)小児等」の項を参照すること。

(6)治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査実施計画

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性の確認
実施方法	HRD共同調査 ^{注1)} に参画し、中央登録方式にて調査を実施する。なお、本調査は、HIV感染症治療薬製造・販売会社が共同で実施するHRD共同調査として行い、業務の一部をCRO(シミックPMS株式会社)に委託して実施する。 注1) 現在再審査期間中のHIV感染症治療薬(抗HIV薬及びHIV関連疾患治療薬)は、対象患者に対する治療の緊急性により、国内外での限られた臨床試験の成績に基づいて承認されている。そのため、市販後に当該薬剤の適正使用情報、特に安全性について更に情報を収集するべく、当該薬剤が投与された症例についての臨床経過を調査・報告するよう厚生労働省より指示され、再審査期間中のHIV感染症治療薬を有する企業が共同してHRD共同調査を実施している。
対象患者	本剤が投与された症例
目標症例数	収集可能な全症例
実施期間	本剤販売開始～2025年3月31日(登録期間:本剤販売開始後～2024年3月31日)
安全性検討事項	1. 重要な特定されたリスク 腎毒性、骨関連の事象/骨密度減少、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、肝機能障害・黄疸、高血糖・糖尿病、脂質異常、急性膵炎、HIV/HBV重複感染症患者における治療後の肝フレア、乳酸アシドーシス及び重度の肝腫大(脂肪肝)、免疫再構築炎症反応症候群(IRIS) 2. 重要な潜在的リスク 冠動脈イベント、痙攣、体脂肪の再分布/蓄積 3. 重要な不足情報 日本人HIV-1感染症患者における安全性、長期使用、妊婦への投与時の安全性

特定使用成績調査実施計画

目的	本剤の妊産婦及び出生児に対する安全性の確認
実施方法	HIV感染症治療薬製造・販売会社が共同で実施するHRD共同調査 ^{注1)} として実施する。調査方法はレトロスペクティブな調査とし、妊娠前後及びその経過について調査する。出生児については、生後12ヵ月間追跡調査を実施する。 注1) 現在再審査期間中のHIV感染症治療薬(抗HIV薬及びHIV関連疾患治療薬)は、対象患者に対する治療の緊急性により、国内外での限られた臨床試験の成績に基づいて承認されている。そのため、市販後に当該薬剤の適正使用情報、特に安全性について更に情報を収集するべく、当該薬剤が投与された症例についての臨床経過を調査・報告するよう厚生労働省より指示され、再審査期間中のHIV感染症治療薬を有する企業が共同してHRD共同調査を実施している。
対象患者	本剤が妊娠中に投与され、妊娠転帰が確認可能な妊産婦及び出生児
目標症例数	本剤が妊娠中に投与され、妊娠転帰が確認可能な全投与症例
実施期間	本剤販売開始～2026年3月31日(登録期間:本剤販売開始後～2025年3月31日)
安全性検討事項	妊婦への投与時の安全性

製造販売後臨床試験実施計画

目的	非盲検試験にて日本人健康成人被験者に本剤を食直後に単回経口投与したときのダルナビル/コピシスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の薬物動態の検討
実施方法	抗HIV薬の製販後臨床試験として実施される薬物動態試験で用いられる試験デザインを選択して実施する。
対象患者	日本人健康成人
目標症例数	8例
実施期間	2019年11月15日～2020年5月31日
検討事項	本剤を単回経口投与したときのダルナビル/コピシスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の薬物動態

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I. 概要に関する項目 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 (1)承認条件」の項を参照すること。

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ダルナビル エタノール付加物：

ホスアン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

コビススタット：

リトナビル

エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミド：

核酸系逆転写酵素阻害薬(ジドブジン、ジダノシン、サニルブジン、ラミブジン、アバカビル硫酸塩、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩)

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

ダルナビル¹³⁾⁻¹⁷⁾：

- ・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ポリタンパク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HIV-1プロテアーゼに強い親和性[解離定数(K_D) 4.5×10^{-12} mol/L]を有しており、HIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異の影響も受けにくかった。他の代表的な13種のヒトプロテアーゼに対する阻害作用は認められなかった。

コビススタット：

コビススタットは、CYP3Aの選択的な阻害薬である。CYP3Aによる代謝によって吸収率の低下及び半減期の短縮が認められるダルナビル等のCYP3A基質に対し、CYP3Aを阻害することによって体内曝露を増加させる。

エムトリシタビン：

- ・エムトリシタビンは、シチジンの合成ヌクレオシド誘導体であり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン5'-三リン酸となる。エムトリシタビン5'-三リン酸はHIV-1逆転写酵素によりウイルスDNAへ取り込まれた後、DNA鎖伸長を停止させることによりHIV-1ウイルスの複製を阻害する。
- ・エムトリシタビンはヒトHIV(HIV-1及びHIV-2)並びにB型肝炎ウイルスに対して特異的に作用する。ミトコンドリアDNAポリメラーゼ γ を含む哺乳類のDNAポリメラーゼに対するエムトリシタビン5'-三リン酸の阻害作用は弱く、*in vitro*及び*in vivo*におけるミトコンドリア障害を示す結果は得られていない。

テノホビル アラフェナミド：

- ・テノホビル アラフェナミドは、テノホビルのホスホンアミド酸プロドラッグ(2'-デオキシアデノシン-リン酸誘導体)である。テノホビル アラフェナミドは細胞内透過性を有し、血漿中の安定性が高く、カテプシンAにより加水分解を受けて細胞内で活性化される。そのため、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩と比べ、テノホビル アラフェナミドはリンパ球及びHIVが標的とするリンパ球以外の末梢血単核球、並びにマクロファージへより効率的に送達する。その後、細胞内でリン酸化を受け、活性代謝物のテノホビルニリン酸となる。
- ・テノホビルニリン酸は、HIV逆転写酵素によりウイルスDNAに取り込まれた後、DNA鎖伸長を停止させることにより、HIVの複製を阻害する。
- ・テノホビルはヒトHIVウイルス(HIV-1及びHIV-2)、並びにB型肝炎ウイルスに特異的に作用する。*in vitro*試験では、エムトリシタビンとテノホビルを併用すると細胞内で完全にリン酸化される。
- ・ミトコンドリアDNAポリメラーゼ γ を含む哺乳類のDNAポリメラーゼに対するテノホビルニリン酸の阻害作用は弱い。ミトコンドリアDNA分析を含む複数の評価から、*in vitro*でミトコンドリア障害を示す結果は得られていない。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

ダルナビル (*in vitro*)¹⁸⁾⁻²²⁾ :

- ・ダルナビルはヒトT細胞株、ヒト末梢血単核球及びヒト単球/マクロファージに急性感染させたHIV-1実験室株及び臨床分離株、並びにHIV-2実験室株に対し抑制作用(EC_{50} 値:1.2~8.5nmol/L)を示す。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*in vitro*で抗ウイルス活性(EC_{50} 値:<0.1~4.3nmol/L)を示す。*in vitro*におけるダルナビルの抗ウイルス作用は、50%細胞毒性作用を示す濃度(87~>100 μ mol/L)よりも十分に低い濃度で認められる。ダルナビルの EC_{50} 値はヒト血清存在下では中央値で5.4倍高いことが認められている。
- ・ダルナビルはHIVプロテアーゼ阻害剤(アンプレナビル、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、核酸系逆転写酵素阻害薬であるアバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、テノホビル及びジドブジン、非核酸系逆転写酵素阻害薬であるエトラビルン、エファビレンツ、ネビラピン及びリルピビルン、HIVプロテアーゼ阻害剤であるアタザナビル、インジナビル、ロピナビル、サキナビル及びtipranavir^{註)}及び融合阻害薬(enfuvirtide^{註)})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。

注)国内未承認

コビスタット(*in vitro*) :

コビスタットは、HIV-1に対する抗ウイルス活性を有さず、ダルナビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性に対する拮抗作用は認められなかった。

エムトリシタビン(*in vitro*) :

- ・ヒリンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5細胞株及び末梢血単核球を用いて、HIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するエムトリシタビンの抗ウイルス活性を評価した。エムトリシタビンの EC_{50} 値は、0.0013~0.64 μ mol/Lの範囲であった。
- ・エムトリシタビンは、培養細胞系においてHIV-1のサブタイプA、B、C、D、E、F及びGに対して抗ウイルス活性を示し(EC_{50} 値:0.007~0.075 μ mol/L)、HIV-2に対して株特異的な抗ウイルス活性を示した(EC_{50} 値:0.007~1.5 μ mol/L)。
- ・エムトリシタビンは、核酸系逆転写酵素阻害薬であるアバカビル、ジダノシン、ラミブジン、サニルブジン、テノホビル及びジドブジン、非核酸系逆転写酵素阻害薬であるエファビレンツ、ネビラピン及びリルピビルン、プロテアーゼ阻害剤であるアンプレナビル、ネルフィナビル、リトナビル及びサキナビル、並びにインテグラーゼ阻害薬のエルビテグラビルとの2剤併用試験において、相加又は相乗効果を示した。これらの薬剤との併用では拮抗作用は認められなかった。

テノホビル アラフェナミド(*in vitro*) :

- ・リンパ芽球様細胞株、末梢血単核球、初代培養単球/マクロファージ及びCD4陽性Tリンパ球を用いて、HIV-1サブタイプBの実験室株及び臨床分離株に対するテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性を評価した。テノホビル アラフェナミドの EC_{50} 値は、2.0~14.7nmol/Lの範囲であった。
- ・テノホビル アラフェナミドは、培養細胞系においてサブタイプA、B、C、D、E、F及びGを含むHIV-1のすべてのグループ(M、N、O)に対して抗ウイルス活性を示し(EC_{50} 値:0.10~12.0nmol/L)、HIV-2に対して株特異的な抗ウイルス活性を示した(EC_{50} 値:0.91~2.63nmol/L)。
- ・テノホビル アラフェナミドは、主要なクラスの代表的な既承認抗HIV薬(核酸系逆転写酵素阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬、インテグラーゼ阻害薬及びプロテアーゼ阻害剤)との併用により相加又は相乗効果を示した。これらの薬剤との併用では拮抗作用は認められなかった。

4. 効能又は効果

HIV-1感染症

2) 薬剤耐性

ダルナビル(*in vitro*)²³⁾⁻²⁵⁾ :

- 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。この耐性ウイルスは、ダルナビルに対しての感受性が23~50倍低下しており、プロテアーゼ遺伝子に2~4個のアミノ酸置換を有していた。これらのウイルスのダルナビル耐性因子とプロテアーゼ内のアミノ酸変異の関連性は認められなかった。
- HIVプロテアーゼ阻害剤耐性変異を有する9株のHIV-1からダルナビルの耐性株(EC₅₀値が53~641倍変化)を*in vitro*で獲得した結果、ダルナビル耐性株のプロテアーゼ内に22個のアミノ酸変異が出現し、このうちL10F、V32I、L33F、S37N、M46I、I47V、I50V、L63P、A71V及びI84Vの変異は耐性分離株の50%超に認められた。ダルナビル耐性[EC₅₀値の比: fold change(FC)>10]となるには、これらの変異のうち最低8個のHIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異が必要であり、うち2個の変異はすでにプロテアーゼ遺伝子内に存在していた。
- アンプレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルあるいはtipranavir^{注)}に耐性の臨床分離株1,113株、並びに海外臨床試験C202/C213試験及びC208/C215試験解析に組み入れられた患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。
- ダルナビル耐性関連変異(V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L/M、T74P、L76V、I84V及びL89V)は、抗ウイルス薬の使用経験がある患者の臨床試験データから得られた。

注)国内未承認

コビシタット:

該当資料なし

エムトリシタビン(*in vitro*) :

*in vitro*において、エムトリシタビン耐性HIV-1株を得た。エムトリシタビンに対する感受性の低下と、HIV-1逆転写酵素のM184V/I変異との間に関連性が認められた。

テノホビル アラフェナミド(*in vitro*) :

- テノホビル アラフェナミドに対する感受性が低下したHIV-1分離株では、HIV-1逆転写酵素にK65R変異が発現しており、K70E変異も一過性に認められた。K65R変異を有するHIV-1分離株はアバカビル、エムトリシタビン、テノホビル及びラミブジンに対する感受性が低下した。
- *in vitro*耐性獲得試験において、長期の培養後もテノホビル アラフェナミドに対する高度な耐性株は出現しなかった。

臨床試験(海外データ)

- プロテアーゼ阻害剤及びエムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフルマ酸塩配合錠の併用投与によりウイルス学的抑制が得られている患者を対象とした本剤の臨床試験(TMC114IFD3013試験)において、過去に治療失敗の経験がある169例のベースライン時検体を用いて遺伝子型解析を事後的に行い結果が得られた140例(本剤群98例、治療継続群42例)のうち、テノホビル耐性関連変異は4%(5/140例:本剤群4/98例、治療継続群1/42例)に認められ、K65Rの変異が4例(本剤群4例)、K70位の変異が1例(治療継続群1例)に認められた。エムトリシタビン耐性関連変異は38%(53/140例:本剤群35/98例、治療継続群18/42例)に認められ、M184位の変異が49例(本剤群31例、治療継続群18例)、K65Rの変異が4例(本剤群4例)に認められた。ダルナビル耐性関連変異は4%(6/140例:本剤群4/98例、治療継続群2/42例)に認められ、I84V 4例(本剤群4例)、L33F 1例(治療継続群1例)、T74P 1例(治療継続群1例)及びL76V 1例(本剤群1例)に認められた。テノホビル、エムトリシタビン及びダルナビル耐性関連変異が認められたすべての患者において、投与後48週時又は治療終了時点でHIV-1 RNA量<50copies/mLを達成した。ウイルス学的リバウンドが出現したすべての患者27例のうちベースライン時の遺伝子型解析結果が得られた24例においては、いずれもテノホビル、エムトリシタビン又はダルナビル耐性関連変異は認められなかった。

- ・抗HIV薬による治療未経験の患者を対象とした本剤の臨床試験(GS-US-299-0102試験、TMC114FD2HTX3001試験)及びTMC114IFD3013試験において、本剤が投与された1228例のうち、投与期間中にHIV-1 RNA量が400copies/mL以上等のウイルス学的リバウンド又は失敗の基準を満たし、本剤投与後の耐性検査が実施された14例では、NRTI関連耐性変異は3例に認められ、そのうちテノホビル又はエムトリシタビン耐性関連変異は2例に認められ、M184I/V 2例(エムトリシタビン耐性関連変異)、K65R 1例(テノホビル及びエムトリシタビン耐性関連変異)が検出された。プロテアーゼ阻害剤の一次変異又はダルナビル耐性関連変異は認められなかった。

3) 交叉耐性

ダルナビル(*in vitro*)^{24), 25)} :

- ・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^{注)}に対する感受性が低下した臨床分離株3,309株の90%に対する、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。
- ・作用機序の違いから、核酸系逆転写酵素阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬及び融合阻害薬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。

注)国内未承認

コピシタット:

該当資料なし

エムトリシタビン(*in vitro*) :

- ・エムトリシタビン耐性株(M184V/I)はラムブジンに対して交叉耐性を示したが、ジダノシン、サニルブジン、テノホビル、ジドブジンに対しては感受性を維持した。
- ・サニルブジン及びジドブジンに対する感受性低下をもたらすチミジン誘導體関連変異(M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、K219Q/E)又はジダノシン関連変異(L74V)を有するウイルスは、エムトリシタビンに対する感受性を維持した。非核酸系逆転写酵素阻害薬耐性と関連づけられるK103N変異又はその他の変異を有するHIV-1は、エムトリシタビンに対して感受性を示した。

テノホビル アラフェナミド(*in vitro*) :

- ・K65R、K70E変異によりアバカビル、ジダノシン、ラムブジン、エムトリシタビン、テノホビルに対する感受性が低下するが、ジドブジンに対する感受性は維持される。
- ・T69S二重挿入変異、又はK65Rを含むQ151M複合変異を持ち、核酸系逆転写酵素阻害薬に多剤耐性を持つHIV-1は、テノホビル アラフェナミドに対する感受性の低下を示した。
- ・K103N又はY181Cの非核酸系逆転写酵素阻害薬関連変異を有するHIV-1は、テノホビル アラフェナミドに対して感受性を示した。
- ・プロテアーゼ関連変異を有するHIV-1はテノホビル アラフェナミドに対して感受性を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度^{1), 4), 5), 26)}

1) 健康成人

① 単回投与(外国人データ)

健康成人96例に、本剤1錠を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータを以下に示す。

血漿中ダルナビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ダルナビル (n = 93)	コビシスタット (n = 93)	エムトリシタビン (n = 93)	テノホビル アラフェナミド (n = 94)
t _{max} (hr)	4.00 [1.50~8.00]	4.00 [1.50~6.00]	2.00 [0.60~5.00]	1.50 [0.25~3.50]
C _{max} (ng/mL)	7,042 ±1,481	894 ±254	2,041 ±481	110 ±54.1
AUC _∞ (ng・hr/mL)	87,280 ^{注1)} ±28,097	6,785 ±2,518	11,882 ^{注2)} ±2,002	127 ^{注3)} ±39.4
t _{1/2} (hr)	5.9 ^{注1)} ±2.1	3.7 ±0.7	16.5 ^{注2)} ±3.3	0.3 ^{注3)} ±0.1

注1)n = 87

注2)n = 85

注3)n = 79

t_{max}: 中央値[範囲]
平均値±標準偏差

② 反復投与(外国人データ)

健康成人10例に、本剤1錠を1日1回食後に反復経口投与したときの血漿中ダルナビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの定常状態(12日目)における薬物動態パラメータを以下に示す。

血漿中ダルナビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ダルナビル (n = 10)	コビシスタット (n = 10)	エムトリシタビン (n = 10)	テノホビル アラフェナミド (n = 10)
t _{max} (hr)	3.00 [3.00~4.00]	3.00 [2.00~4.00]	1.75 [1.50~2.00]	0.50 [0.50~1.00]
C _{max} (ng/mL)	9,743.2 ±1,391.01	1,305.2 ±179.95	2,198.9 ±455.01	130.7 ±51.19
AUC _{tau} (ng・hr/mL)	113,654.8 ±27,016.15	10,097.3 ±2,395.47	12,602.1 ±2,067.52	—
AUC _{last} (ng・hr/mL)	—	—	—	116.4 ±30.27
t _{1/2} (hr)	7.13 [6.53~9.01]	2.90 [2.81~3.42]	5.48 [4.74~6.96]	0.41 [0.33~0.51]

t_{max}, t_{1/2}: 中央値[範囲]
平均値±標準偏差

2) HIV-1感染患者(外国人データ)

HIV-1感染患者(抗HIV薬の治療経験がない成人患者又はダルナビル、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド耐性関連変異を持たない抗HIV薬の治療経験がある患者)21例に、本剤1錠を1日1回食後に反復経口投与したときの血漿中ダルナビル、コビススタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの定常状態における薬物動態パラメータを以下に示す。

血漿中ダルナビル、コビススタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ダルナビル (n = 21)	コビススタット (n = 21)	エムトリシタビン (n = 21)	テノホビル アラフェナミド (n = 21)
t_{max} (hr)	3.00 [2.00~4.00]	3.03 [3.00~4.00]	1.52 [1.50~2.00]	0.53 [0.50~1.00]
C_{max} (ng/mL)	8,826.2 (33.3)	1,128.7 (35.3)	2,056.4 (25.3)	163.0 (51.9)
AUC_{tau} (ng・hr/mL)	99,301.8 (45.3)	8,744.5 (43.9)	11,918.0 (35.9)	—
AUC_{last} (ng・hr/mL)	—	—	—	130.5 (34.1)
$t_{1/2}$ (hr)	9.42 [6.31~13.87]	3.16 [2.77~3.70]	7.51 [6.40~8.79]	0.45 [0.38~0.66]

t_{max} 、 $t_{1/2}$: 中央値[範囲]
 平均値(変動係数)

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

5.1 以下のいずれかのHIV-1感染患者に使用すること。

- ・ 抗HIV薬の治療経験がない患者
- ・ 本剤への切り替え前に、抗HIV薬による治療が6ヵ月間以上変更なく継続され、ウイルス学的抑制(HIV-1 RNA量が50copies/mL未満)が得られており、ダルナビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切と判断される患者

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビススタットとして150mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

3) 生物学的同等性試験(外国人データ)

健康成人96例に、本剤1錠又はダルナビル800mg錠、コビシスタット^{注1)}150mg錠及びエムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド 200mg/10mg配合錠各1錠を、食後に単回経口投与したときの生物学的同等性を検討した。

本剤又は各薬剤を併用投与したときの、ダルナビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータの最小二乗平均の比の90.14%信頼区間は、80~125%の生物学的同等性の範囲内であった。

注)コビシスタット単剤は国内未承認

生物学的同等性試験におけるダルナビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤 (n = 94)	ダルナビル、 コビシスタット ^{注1)} 、 エムトリシタビン/ テノホビル アラフェナミド (n = 96)	最小二乗平均の比 (%)	90.14%信頼区間 ^{注2)} (%)
ダルナビル				
C _{max} (ng/mL)	7,042±1,481	6,620±1,429	106.73	103.50~110.06
t _{max} (hr)	4.00[1.50~8.00]	4.00[2.00~12.00]	—	—
AUC _{last} (ng・hr/mL)	87,200±27,385	84,406±29,481	104.84	100.87~108.97
AUC _∞ (ng・hr/mL)	87,280±28,097	85,210±29,561	103.74	99.62~108.02
t _{1/2} (hr)	5.9±2.1	6.2±2.7	—	—
エムトリシタビン				
C _{max} (ng/mL)	2,041±481	2,053±469	99.32	95.61~103.17
t _{max} (hr)	2.00[0.60~5.00]	2.00[0.50~5.00]	—	—
AUC _{last} (ng・hr/mL)	11,722±1,959	11,746±1,868	100.04	98.46~101.66
AUC _∞ (ng・hr/mL)	11,882±2,002	11,927±1,935	100.13	98.36~101.93
t _{1/2} (hr)	16.5±3.3	17.0±3.4	—	—
テノホビル アラフェナミド				
C _{max} (ng/mL)	110±54.1	120±74.0	96.87	88.95~105.50
t _{max} (hr)	1.50[0.25~3.50]	1.01[0.25~4.00]	—	—
AUC _{last} (ng・hr/mL)	123±42.0	132±58.1	96.59	91.72~101.73
AUC _∞ (ng・hr/mL)	127±39.4	141±59.7	95.42	90.62~100.48
t _{1/2} (hr)	0.3±0.1	0.3±0.1	—	—

注1)コビシスタット単剤は国内未承認

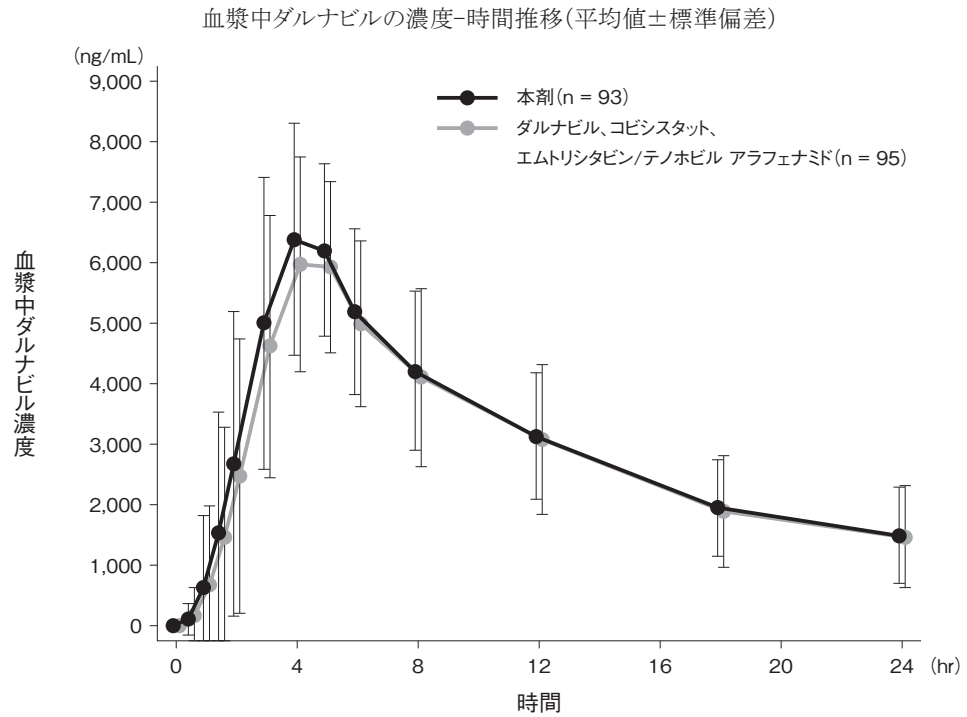
注2)調整後90.14%信頼区間

t_{max}:中央値[範囲]
平均値±標準偏差

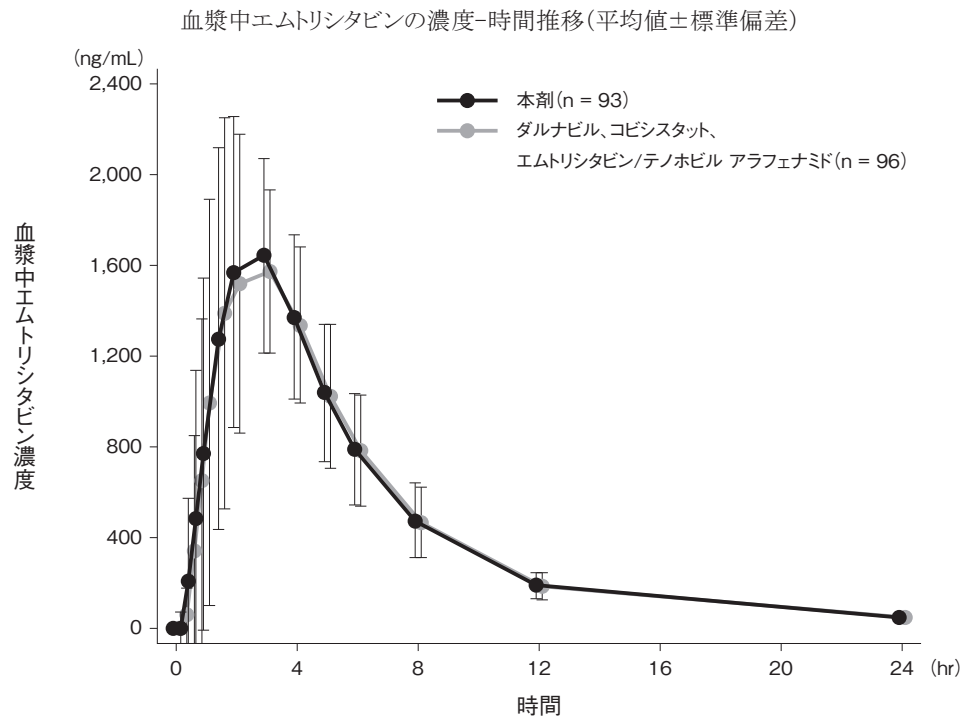
6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビシスタットとして150mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

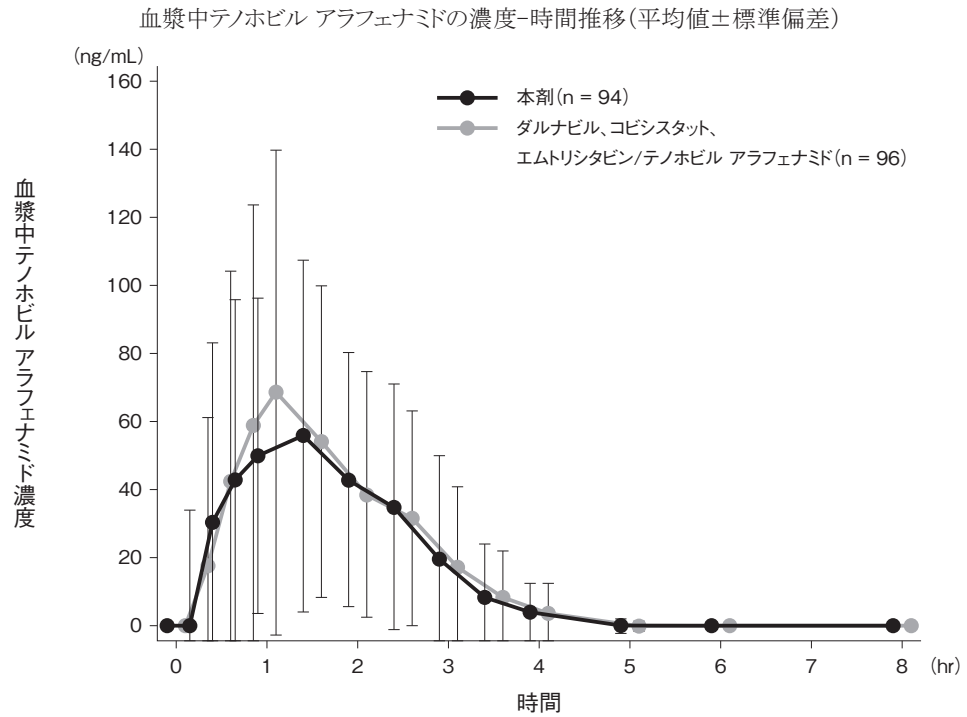
ダルナビル：



エムトリシタビン：



テノホビル アラフェナミド:



(3)中毒域

該当資料なし

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビスタットとして150mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響(外国人データ)^{6), 26)}

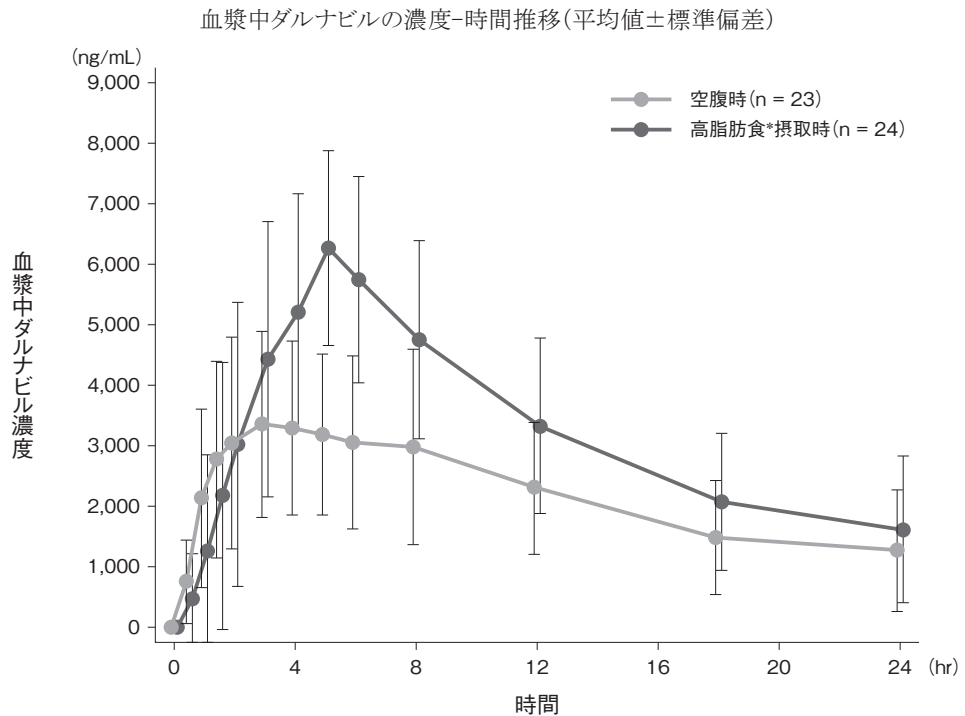
健康成人24例に、本剤1錠を空腹時及び高脂肪食*摂取時に投与したときのダルナビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドのC_{max}、AUC_{last}を以下に示す。

血漿中ダルナビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時 (n = 24)	高脂肪食*摂取時 (n = 24)	最小二乗平均の比 (%)	90%信頼区間 (%)
ダルナビル				
C _{max} (ng/mL)	4,089±1,846	6,629±1,543	54.99	46.73~64.71
AUC _{last} (ng・hr/mL)	67,504±35,642	93,541±39,730	65.65	56.76~75.92
コビシスタット				
C _{max} (ng/mL)	704±368	711±164	76.96	55.70~106.33
AUC _{last} (ng・hr/mL)	5,771±3,206	6,168±2,260	70.90	51.13~98.30
エムトリシタビン				
C _{max} (ng/mL)	2,247±573	1,785±486	125.99	112.85~140.65
AUC _{last} (ng・hr/mL)	11,593±2,573	11,499±2,055	100.12	96.29~104.10
テノホビル アラフェナミド				
C _{max} (ng/mL)	180±90.6	107±65.2	182.29	140.50~236.50
AUC _{last} (ng・hr/mL)	106±44.7	117±51.5	89.54	81.20~98.72

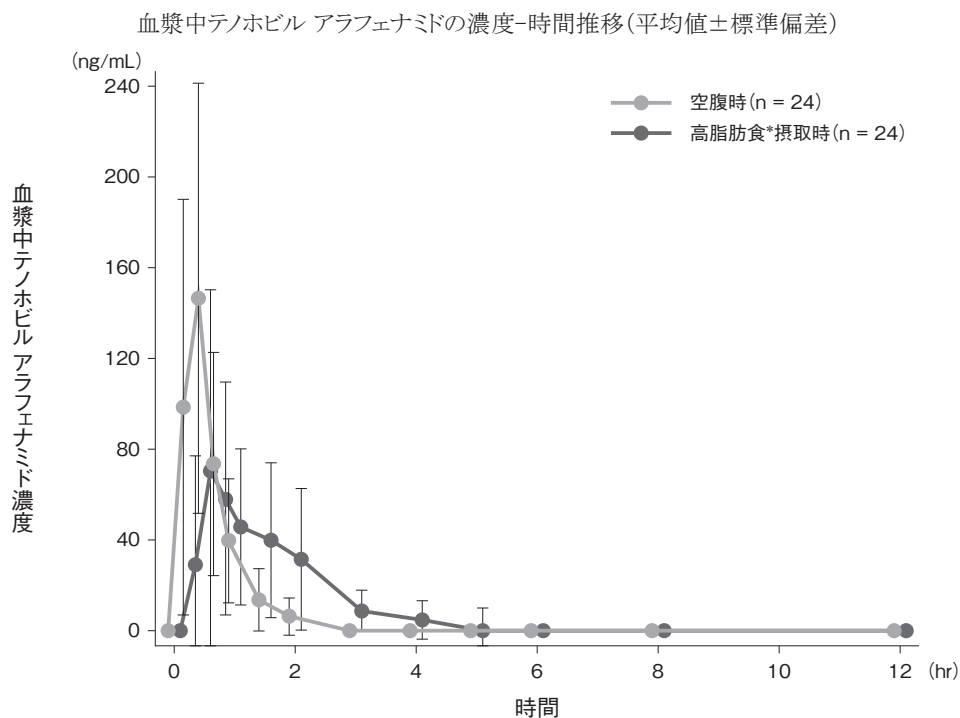
平均値±標準偏差

空腹時及び高脂肪食*摂取時のダルナビルの血漿中濃度推移を以下に示す。



*928kcal、脂肪56g(バターで炒めた卵2個、ベーコン2切れ、バター入り白パン2枚、スライスチーズ1枚入りクロワッサン1個、全乳240mL)

空腹時及び高脂肪食*摂取時のテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度推移を以下に示す。



標準食†摂取時及び高脂肪食*摂取時のダルナビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの C_{max} 、 AUC_{last} を以下に示す。

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	標準食†摂取時 (n = 24)	高脂肪食*摂取時 (n = 24)
ダルナビル		
C_{max} (ng/mL)	6,670±1,521	6,629±1,543
AUC_{last} (ng・hr/mL)	90,809±44,208	93,541±39,730
エムトリシタビン		
C_{max} (ng/mL)	1,677±411	1,785±486
AUC_{last} (ng・hr/mL)	10,365±1,753	11,499±2,055
テノホビル アラフェナミド		
C_{max} (ng/mL)	105±94.9	107±65.2
AUC_{last} (ng・hr/mL)	123±67.8	117±51.5

平均値±標準偏差

*928kcal、脂肪56g(バターで炒めた卵2個、ベーコン2切れ、バター入り白パン2枚、スライスチーズ1枚入りクロワッサン1個、全乳240mL)

†533kcal、脂肪21g(パン4切れ、ハム及び/又はチーズ2切れ、バター、フルーツプリザーブ、ミルク及び/又は砂糖入りのカフェインレスコーヒー又はカフェインレス紅茶2杯)

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビシタットとして150mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。

①非臨床成績(*in vitro*)²⁷⁾⁻³³⁾

ダルナビル:

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

コピシスタット:

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

エムトリシタビン:

OAT3の基質である。

テノホビル アラフェナミド:

CYP3Aで代謝される。P糖蛋白、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質である。

テノホビル:

OAT1、OAT3及びMRP4の基質であり、OAT1に対する阻害作用(IC_{50} 値: $29.3 \mu\text{mol/L}$)は弱かった。

②臨床成績

本剤を用いた薬物相互作用試験は実施されていないため、ダルナビル、コビシスタット、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミドを用いた試験成績を示す。

1. ダルナビル

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

併用薬投与時のダルナビルの薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用法及び用量	ダルナビルの用法及び用量	リトナビルの用法及び用量	例数	他剤併用時/非併用時のダルナビルの薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
エファビレンツ	600mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	0.85 [0.72~1.00]	0.87 [0.75~1.01]	0.69 [0.54~0.87]
ネビラピン	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	8	1.40 [1.14~1.73]	1.23 [0.97~1.57]	1.02 [0.79~1.32]
セルトラリン	50mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	13	1.01 [0.89~1.14]	0.98 [0.84~1.14]	0.94 [0.76~1.16]
パロキセチン	20mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.97 [0.92~1.02]	1.02 [0.95~1.10]	1.07 [0.96~1.19]
ラニチジン	150mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.96 [0.89~1.05]	0.95 [0.90~1.01]	0.94 [0.90~0.99]
オメプラゾール	20mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	1.02 [0.95~1.09]	1.04 [0.96~1.13]	1.08 [0.93~1.25]
ジダノシン	400mg 1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	17	0.93 [0.86~1.00]	1.01 [0.95~1.07]	1.07 [0.95~1.21]
テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩	300mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	1.16 [0.94~1.42]	1.21 [0.95~1.54]	1.24 [0.90~1.69]
ケトコナゾール	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	14	1.21 [1.04~1.40]	1.42 [1.23~1.65]	1.73 [1.39~2.14]
クラリスロマイシン	500mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	17	0.83 [0.72~0.96]	0.87 [0.75~1.01]	1.01 [0.81~1.26]
リファブチン	150mg 隔日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{注1)}	1.42 [1.21~1.67]	1.57 [1.28~1.93]	1.75 [1.28~2.37]
カルバマゼピン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{注1)}	1.04 [0.93~1.16]	0.99 [0.90~1.08]	0.85 [0.73~1.00]
リルピピリン	150mg 1日1回	800mg 1日1回	100mg 1日1回	14 ^{注2)}	0.90 [0.81~1.00]	0.89 [0.81~0.99]	0.89 [0.68~1.16]
エトラピリン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	10 ^{注2)}	1.11 [1.01~1.22]	1.15 [1.05~1.26]	1.02 [0.90~1.17]
アルテメテル・ ルメファントリン 配合剤	アルテメテル・ ルメファントリン 配合剤 80・480mg、 3日間投与 (0、8、24、36、 48及び 60時間に投与)	600mg 1日2回	100mg 1日2回	14	1.00 [0.93~1.07]	0.96 [0.90~1.03]	0.87 [0.77~0.98]

併用薬	併用薬の用法及び用量	ダルナビルの用法及び用量	リトナビルの用法及び用量	例数	他剤併用時/非併用時のダルナビルの薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ロピナビル	ロピナビル・リトナビル配合剤 400・100mg 1日2回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	9	0.61 [0.51~0.74]	0.47 [0.40~0.55]	0.35 [0.29~0.42]
			NA	8	0.67 [0.53~0.84]	0.47 [0.37~0.59]	0.36 [0.29~0.46]
インジナビル	800mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	9	1.11 [0.98~1.26]	1.24 [1.09~1.42]	1.44 [1.13~1.82]
アタザナビル	300mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	13	1.02 [0.96~1.09]	1.03 [0.94~1.12]	1.01 [0.88~1.16]

注1)非併用投与時：n = 16

NA：未投与

注2)非併用投与時：n = 15

ダルナビル投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用法及び用量	ダルナビルの用法及び用量	リトナビルの用法及び用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
エファビレンツ	600mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	1.15 [0.97~1.35]	1.21 [1.08~1.36]	1.17 [1.01~1.36]
ネビラピン	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	8	1.18 [1.02~1.37]	1.27 [1.12~1.44]	1.47 [1.20~1.82]
プラバスタチン	40mg 単回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	14	1.63 [0.95~2.82]	1.81 [1.23~2.66]	NC
セルトラリン	50mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	13	0.56 [0.49~0.63]	0.51 [0.46~0.58]	0.51 [0.45~0.57]
パロキセチン	20mg 1日1回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.64 [0.59~0.71]	0.61 [0.56~0.66]	0.63 [0.55~0.73]
ジダノシン	400mg 1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	17	0.84 [0.59~1.20]	0.91 [0.75~1.10]	NC
テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩	300mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	12	1.24 [1.08~1.42]	1.22 [1.10~1.35]	1.37 ^{注1)} [1.19~1.57]
R(-)メサドン	メサドン 55~150mg 1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.76 [0.71~0.81]	0.84 [0.78~0.91]	0.85 [0.77~0.94]
S(+)メサドン					0.56 [0.51~0.62]	0.64 [0.58~0.71]	0.60 [0.53~0.69]
シルデナフィル	シルデナフィル 25mg 単回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	16	0.62 [0.55~0.70]	0.97 [0.86~1.09]	NC
N-デスメチル シルデナフィル					0.05 [0.04~0.05]	0.05 [0.04~0.08]	NC
ケトコナゾール	200mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	15	2.11 [1.81~2.44]	3.12 [2.65~3.68]	9.68 [6.44~14.55]

併用薬	併用薬の 用法及び用量	ダルナビルの 用法及び用量	リトナビルの 用法及び用量	例数	他剤併用時/非併用時の 併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
エチニル エストラジオール	エチニルエストラ ジオール・ ノルエチステロン 配合剤 (各35 μ g・ 1.0mg含有) 1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{注2)}	0.68 [0.61~0.74]	0.56 [0.50~0.63]	0.38 [0.27~0.54]
ノルエチステロン					0.90 [0.83~0.97]	0.86 [0.75~0.98]	0.70 [0.51~0.97]
アトルバスタチン	アトルバスタチン 10mg 1日1回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	15	0.56 [0.48~0.67]	0.85 [0.76~0.97]	1.81 [1.37~2.40]
アトルバスタチン ラクトン					0.85 [0.76~0.96]	1.07 [0.96~1.19]	2.08 [1.63~2.65]
クラリスロマイシン	500mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	17	1.26 [1.03~1.54]	1.57 [1.35~1.84]	2.74 [2.30~3.26]
ジゴキシン	0.4mg 単回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	8	1.15 [0.89~1.48]	1.36 [0.81~2.26]	NC
リファブチン	リファブチン 150mg 隔日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11 ^{注3)}	0.72 [0.55~0.93]	0.93 [0.80~1.09]	1.64 [1.48~1.81]
25-脱アセチル体 代謝物					4.77 [4.04~5.63]	9.81 [8.09~11.9]	27.1 [22.15~33.16]
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン・ ナロキソン 配合剤1日1回 最大16・4mg	600mg 1日2回	100mg 1日2回	17	0.92 [0.79~1.08]	0.89 [0.78~1.02]	0.98 [0.82~1.16]
ノルブプレノルフィン				17	1.36 [1.06~1.74]	1.46 [1.15~1.85]	1.71 [1.29~2.27]
カルバマゼピン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	16	1.43 [1.34~1.53]	1.45 [1.35~1.57]	1.54 [1.41~1.68]
カルバマゼピン エポキシド				16	0.46 [0.43~0.49]	0.46 [0.44~0.49]	0.48 [0.45~0.51]
ラルテグラビル	400mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	6	0.67 ^{注4)} [0.33~1.37]	0.71 ^{注4)} [0.38~1.33]	NC
マラビロク	150mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	12	2.29 ^{注4)} [1.46~3.59]	4.05 ^{注4)} [2.94~5.59]	8.00 [6.35~10.1]
リルピピリン	150mg 1日1回	800mg 1日1回	100mg 1日1回	14	1.79 [1.56~2.06]	2.30 [1.98~2.67]	2.78 [2.39~3.24]
エトラビリン	200mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	10 ^{注5)}	1.81 [1.56~2.11]	1.80 [1.56~2.08]	1.67 [1.38~2.03]
アルテメテル	アルテメテル・ ルメファントリン 配合剤 80・480mg、 3日間投与 (0、8、24、36、 48及び 60時間に投与)	600mg 1日2回	100mg 1日2回	14 ^{注3)}	0.82 [0.61~1.11]	0.84 [0.69~1.02]	0.97 [0.90~1.05]
ジヒドロ アルテメシニン					0.82 [0.66~1.01]	0.82 [0.74~0.91]	1.00 [0.82~1.22]
ルメファントリン					1.65 [1.49~1.83]	2.75 [2.46~3.08]	2.26 ^{注6)} [1.92~2.67]

併用薬	併用薬の 用法及び用量	ダルナビルの 用法及び用量	リトナビルの 用法及び用量	例数	他剤併用時/非併用時の 併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ロピナビル	ロピナビル・ リトナビル 配合剤 400・100mg 1日2回	300mg 1日2回	100mg 1日2回	9	1.22 [1.12~1.32]	1.37 [1.27~1.49]	1.72 [1.46~2.03]
			NA	8	0.83 [0.70~0.99]	0.81 [0.70~0.94]	0.65 [0.48~0.88]
インジナビル	800mg 1日2回	400mg 1日2回	100mg 1日2回	9	1.08 [0.95~1.22]	1.23 [1.06~1.42]	2.25 [1.63~3.10]
S-ワルファリン	ワルファリン10mg+ ビタミンK1 10mg+ デキストロ メトルファン 30mg+ オメプラゾール40mg 単回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	12	0.92 [0.86~0.98]	0.79 [0.74~0.86]	NC
7-OH-S- ワルファリン				12	1.43 [1.24~1.64]	1.24 [0.97~1.58]	NC
デキストロ メトルファン				12	2.27 [1.59~3.26]	2.70 [1.80~4.05]	NC
デキストロファン				12	0.87 [0.77~0.98]	0.96 [0.90~1.03]	NC
オメプラゾール				12	0.66 [0.48~0.91]	0.58 [0.51~0.67]	NC
5-OH- オメプラゾール				12	0.94 [0.72~1.22]	0.85 [0.77~0.93]	NC

注1)n = 11

注2)非併用投与時：n = 13

注3)非併用投与時：n = 15

注4)幾何平均の比

注5)非併用投与時：n = 11

注6)n = 13

NA：未投与、NC：未算出

2. コビシスタット

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

併用薬投与時のコビシスタットの薬物動態パラメータの比^{注1)}

併用薬	併用薬の用法及び用量	コビシスタット ^{注2)} の用法及び用量	例数	他剤併用時/非併用時の コビシスタットの薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{tau}
ファモチジン	40mg 1日1回 夜、食後、エルビテグラビル、 コビシスタット投与後12時間後	150mg 1日1回 (朝、食後)	10	1.04 [0.99~1.08]	1.05 [1.02~1.08]	1.15 [1.06~1.26]
	40mg 1日1回 朝、食後		16	1.06 [0.99~1.13]	1.03 [0.97~1.11]	1.11 [1.00~1.24]
オメプラゾール	20mg 1日1回、朝、絶食下		11	0.90 [0.82~0.99]	0.92 [0.85~1.01]	0.93 [0.74~1.17]
	20mg 1日1回、夜、絶食下、 エルビテグラビル、 コビシスタット投与後12時間後		11	0.94 [0.85~1.05]	0.99 [0.89~1.09]	1.02 ^{注3)} [0.82~1.28]

注1)エルビテグラビル150mg 1日1回との併用投与

注2)コビシスタット単剤は国内未承認

注3)n = 10

コビシスタット投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比^{注1)}

併用薬	併用薬の用法及び用量	コビシスタット ^{注2)} の用法及び用量	例数	他剤併用時/非併用時の 併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{tau}
デシプラミン (国内未承認)	50mg 単回	150mg 1日1回	8	1.24 [1.08~1.44]	1.58 [1.35~1.84]	NC
ジゴキシン	0.5mg 単回		22	1.41 [1.29~1.55]	1.20 [1.10~1.30]	NC
エファビレンツ	600mg 単回		17	0.87 [0.80~0.94]	0.93 [0.90~0.96]	NC
ロスバスタチン	10mg 単回	150mg 1日1回	10	1.89 [1.48~2.42]	1.38 [1.14~1.67]	1.43 [1.08~1.89] ^{注3)}
リファブチン	リファブチン 150mg 隔日1回	150mg 1日1回	12	1.09 [0.98~1.20] ^{注4)}	0.92 [0.83~1.03] ^{注4)}	0.94 [0.85~1.04] ^{注4)}
25-脱アセチル体 代謝物				4.84 [4.09~5.74] ^{注4)}	6.25 [5.08~7.69] ^{注4)}	4.94 [4.04~6.04] ^{注4)}
ノルゲスチメート 及び エチニル エストラジオール	ノルゲスチメート 0.180/0.215/0.250mg 1日1回	150mg 1日1回 ^{注5)}	15	2.08 [2.00~2.17]	2.26 [2.15~2.37]	2.67 [2.43~2.92]
	エチニルエストラジオール 0.025mg 1日1回			0.94 [0.86~1.04]	0.75 [0.69~0.81]	0.56 [0.52~0.61]

併用薬	併用薬の用法及び用量	コビシスタット ^{注2)} の用法及び用量	例数	他剤併用時/非併用時の 併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{tau}
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン 16~24mg 1日1回	150mg 1日1回	17	1.12 [0.98~1.27]	1.35 [1.18~1.55]	1.66 [1.31~1.93]
ノルブプレノルフィン				1.24 [1.03~1.49]	1.42 [1.22~1.67]	1.57 [1.31~1.88]
R-メサドン	メサドン 80~120mg 1日1回	150mg 1日1回	11	1.01 [0.91~1.13]	1.07 [0.96~1.19]	1.10 [0.95~1.28]
S-メサドン				0.96 [0.87~1.06]	1.00 [0.89~1.12]	1.02 [0.89~1.17]
ナロキソン	4~6mg 1日1回	150mg 1日1回	17	0.72 [0.61~0.85]	0.72 [0.59~0.87]	NC

NC:未算出

注1)エルビテグラビル150mg 1日1回との併用投与

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

注2)コビシスタット単剤は国内未承認

注3)C_{last}

注4)リファブチン300mg 1日1回投与時との比較

注5)エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合剤を用いた試験

3. エムトリシタビン

併用薬がエムトリシタビンの薬物動態に及ぼす影響及びエムトリシタビンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について以下に示す。

併用薬投与時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用法及び用量	エムトリシタビンの 用量	例数	他剤併用時/非併用時の エムトリシタビンの薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ダルナビル	800mg+コビシスタット ^{注1)} 150mg 1日1回	200mg 1日1回 ^{注2)}	11	1.13 [1.02~1.24]	1.24 [1.17~1.31]	1.31 [1.24~1.38]
エファビレンツ	600mg 1日1回	200mg 1日1回	11	0.90 [0.81~0.99]	0.92 [0.87~0.96]	0.92 [0.6~0.98]
セルトラリン	50mg 単回	200mg 1日1回 ^{注3)}	19	0.90 [0.82~0.98]	0.84 [0.81~0.88]	0.94 [0.90~0.99]
タクロリムス	0.05mg/kg 1日2回	200mg 1日1回 ^{注4)}	21	0.89 [0.83~0.95]	0.95 [0.91~0.99]	1.03 [0.96~1.10]
ファミシクロビル	500mg 単回	200mg 単回	12	0.90 [0.80~1.01]	0.93 [0.87~0.99]	NC
テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩	300mg 1日1回 7日間	200mg 1日1回 7日間	17	0.96 [0.87~1.06]	1.07 [1.00~1.04]	1.20 [1.12~1.29]
インジナビル	800mg 単回	200mg 単回	12	0.92 [0.82~1.04]	1.01 [0.94~1.09]	NC
サニルブジン	40mg 単回	200mg 単回	6	1.04 [0.94~1.16]	1.02 [0.94~1.11]	NC
ジドブジン	300mg 1日2回 7日間	200mg 1日1回 7日間	27	0.97 [0.90~1.04]	0.97 [0.93~1.01]	0.96 [0.88~1.04]

併用薬	併用薬の用法及び用量	エムトリシタビンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤	400・100mg 1日1回	200mg 1日1回 ^{注3)}	24	1.02 [0.97~1.06]	1.01 [0.98~1.04]	1.02 [0.97~1.07]

NC:未算出

注1)コビススタット単剤は国内未承認

注2)エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド配合剤を用いた薬物動態試験

注3)エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド(10mg)配合剤を用いた薬物動態試験

注4)エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合剤を用いた薬物動態試験

エムトリシタビン投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用法及び用量	エムトリシタビンの用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{min}
テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩	300mg 1日1回 7日間	200mg 1日1回 7日間	17	1.03 [0.95~1.11]	1.00 [0.92~1.09]	1.02 [0.92~1.13]
インジナビル	800mg 単回	200mg 単回	12	0.98 [0.84~1.13]	1.02 [0.89~1.17]	NC
サニルブジン	40mg 単回	200mg 単回	6	1.05 [0.95~1.16]	1.09 [0.83~1.44]	NC
ジドブジン	300mg 1日2回 7日間	200mg 1日1回 7日間	27	1.17 [1.00~1.38]	1.13 [1.05~1.20]	0.98 [0.89~1.09]

NC:未算出

4. テノホビル アラフェナミド

併用薬がテノホビル アラフェナミドの薬物動態に及ぼす影響及びテノホビル アラフェナミドが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について以下に示す。

併用薬投与時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用法及び用量	テノホビル アラフェナミドの 用量	例数	他剤併用時/非併用時の テノホビル アラフェナミドの 薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン	300mg 1日2回	25mg 単回	26	0.43 [0.36~0.51]	0.45 [0.40~0.51]	NC
アタザナビル	300mg+リトナビル100mg 1日1回	10mg 単回	10	1.77 [1.28~2.44]	1.91 [1.55~2.35]	NC
コビススタット	150mg 1日1回	8mg 1日1回	12	2.83 [2.20~3.65]	2.65 [2.29~3.07]	NC
ダルナビル	800mg+コビススタット ^{注1)} 150mg 1日1回	25mg 1日1回 ^{注2)}	11	0.93 [0.72~1.21]	0.98 [0.80~1.19]	NC
	800mg+リトナビル100mg 1日1回	10mg 単回	10	1.42 [0.96~2.09]	1.06 [0.84~1.35]	NC

併用薬	併用薬の用法及び用量	テノホビル アラフェナミドの 用量	例数	他剤併用時/非併用時の テノホビル アラフェナミドの 薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ドルテグラビル	50mg 1日1回	10mg 単回	10	1.24 [0.88~1.74]	1.19 [0.96~1.48]	NC
エファビレンツ	600mg 1日1回	40mg 1日1回	11	0.78 [0.58~1.05]	0.86 [0.2~1.02]	NC
ロピナビル・ リトナビル 配合 剤	800mg+リトナビル200mg 1日1回	10mg 単回	10	2.19 [1.72~2.79]	1.47 [1.17~1.85]	NC
セルトラリン	50mg 単回	10mg 1日1回 ^{注3)}	19	1.00 [0.86~1.16]	0.96 [0.89~1.03]	NC
リルピピリン	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	1.01 [0.84~1.22]	1.01 [0.94~1.10]	NC
ソホスブビル・ ベルパタスビル 配合剤	400・100mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{注3)}	24	0.80 [0.68~0.94]	0.87 [0.81~0.94]	NC

NC:未算出

注1)コビススタット単剤は国内未承認

注2)エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いた薬物動態試験

注3)エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド(10mg)配合剤を用いた薬物動態試験

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩製剤、
エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤又は
テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン配合剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用法及び用量	テノホビル アラフェナミドの 用量	例数	他剤併用時/非併用時の 併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン	300mg 1日2回	25mg 単回	26	0.70 [0.65~0.74]	0.77 [0.74~0.81]	NC
アタザナビル	300mg+リトナビル100mg 1日1回	10mg 単回	10	0.98 [0.89~1.07]	0.99 [0.96~1.01]	1.00 [0.96~1.04]
コビススタット ^{注1)}	150mg 1日1回	25mg 1日1回 ^{注2)}	14	1.06 [1.00~1.12]	1.09 [1.03~1.15]	1.11 [0.98~1.25]
ダルナビル	800mg+コビススタット ^{注1)} 150mg 1日1回	25mg 1日1回 ^{注2)}	14	1.02 [0.96~1.09]	0.99 [0.92~1.07]	0.97 [0.82~1.15]
	800mg+リトナビル100mg 1日1回	10mg 単回	10	0.99 [0.91~1.08]	1.01 [0.96~1.06]	1.13 [0.95~1.34]
ドルテグラビル	50mg 1日1回	10mg 単回	10	0.87 [0.79~0.96]	0.98 [0.93~1.03]	0.95 [0.88~1.03]
ロピナビル・ リトナビル 配合剤	800mg+リトナビル200mg 1日1回	10mg 単回	10	1.00 [0.95~1.06]	1.00 [0.92~1.09]	0.98 [0.85~1.12]
ミダゾラム	2.5mg 単回経口	25mg 1日1回	18	1.02 [0.92~1.13]	1.12 [1.03~1.22]	NC
	1mg 単回静脈内	25mg 1日1回	18	0.99 [0.89~1.11]	1.08 [1.04~1.14]	NC
セルトラリン	50mg 単回	10mg 1日1回 ^{注3)}	20	1.14 [0.94~1.38]	1.09 [0.90~1.32]	NC

併用薬	併用薬の用法及び用量	テノホビル アラフェナミドの 用量	例数	他剤併用時/非併用時の 併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C _{max}	AUC	C _{min}
リルピピリン	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	0.93 [0.87~0.99]	1.01 [0.96~1.06]	1.13 [1.04~1.23]
ベルパタスビル	ベルパタスビル100mg+ ソホスブビル+400mg 1日1回	10mg 1日1回 ^{注3)}	24	1.30 [1.17~1.45]	1.50 [1.35~1.66]	1.60 [1.44~1.78]
ソホスブビル				1.23 [1.07~1.42]	1.37 [1.24~1.52]	NC
ソホスブビルの 主代謝物				1.29 [1.25~1.33]	1.48 [1.43~1.53]	1.58 [1.52~1.65]

NC:未算出

注1)コビススタット単剤は国内未承認

注2)エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いた薬物動態試験

注3)エルビテグラビル・コビススタット・テノホビル アラフェナミド(10mg)・エムトリシタビン 配合剤を用いた薬物動態試験

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

ノンコンパートメント解析

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

ダルナビル(外国人データ)³⁴⁾:

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

コビススタット:

該当資料なし

エムトリシタビン:

該当資料なし

テノホビル アラフェナミド:

該当資料なし

(5) 分布容積

ダルナビル(外国人データ)³⁴⁾：

健康成人にダルナビル150mgを単独で静脈内投与したときの分布容積(平均値±標準偏差)は 88.1 ± 59.0 Lであり、リトナビル100mgと併用投与したときのダルナビルの分布容積(平均値±標準偏差)は 131 ± 49.9 Lであった。

コビシタット：

該当資料なし

エムトリシタビン：

エムトリシタビンを静脈内投与したときの見かけ上の分布容積は、 1.4 ± 0.3 L/kgであった。

テノホビル アラフェナミド：

該当資料なし

(6) その他

該当なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考>

ダルナビル(*in vitro*)：

ダルナビルは中等度から高度の吸収性を示す化合物である。

ヒトCaco-2細胞単層膜において、腸管吸収に十分なダルナビルの膜透過性が認められた。

コビシタット(*in vitro*)：

Caco-2細胞単層膜において、コビシタットの高い膜透過性が認められ、排出はほとんど認められなかった。

エムトリシタビン(マウス、ラット、サル)：

マウス、ラット及びカニクイザルにエムトリシタビン10～600mg/kgを単回経口投与した薬物動態試験では、速やかかつ良好な吸収が認められ、経口バイオアベイラビリティは58～97%であった。

テノホビル アラフェナミド(*in vitro*、マウス、ラット、イヌ、サル)：

・ *in vitro*試験における結果

Caco-2細胞単層膜において、テノホビル アラフェナミドの膜透過性は濃度依存性があり、テノホビル アラフェナミド製剤投与により消化管腔で達すると考えられる高濃度時に排出の飽和が認められた。また、P糖蛋白阻害薬(シクロスポリンA)により排出の阻害が認められた。

・ マウス、ラット、イヌ及びサルにおける成績

マウス及びラットに単回経口投与、イヌ及びサルに単回経口投与及び静脈内投与し、テノホビル アラフェナミド及び、若しくはテノホビルの薬物動態を評価した。ラットでは、血漿中にテノホビル アラフェナミドは検出されず、テノホビルとして検出された。マウス、イヌ及びサルでは、テノホビル アラフェナミドの曝露が確認された。また、イヌ及びサル(Rhesus)に単回経口投与したときの血漿中テノホビル アラフェナミド及びテノホビル濃度は、投与後速やかに上昇した。末梢血単核球中テノホビル濃度の消失は、血漿中テノホビルの消失に比べ、緩やかであった。イヌでは、*in vitro*試験における濃度依存的な膜透過性の結果と相関して、バイオアベイラビリティは用量と共に上昇し、テノホビル アラフェナミド10mg/kgを投与した場合のバイオアベイラビリティは14.3%であった。胆管カニューレを挿入したイヌに¹⁴C-テノホビル アラフェナミド15mg/kgを経口投与したときの尿及び胆汁中への排泄率より、少なくとも41%が吸収されると考えられた。

5. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ダルナビル(ラット)³⁵⁾：

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

コビススタット(ラット)³⁶⁾：

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

エムトリシタピン(ラット)：

ラットに¹⁴C-エムトリシタピンを200mg/kgで単回経口投与したとき、中枢神経組織において認められた濃度は、血漿中濃度の2~10%であった。

テノホビル アラフェナミド(マウス)：

マウスに¹⁴C-テノホビル アラフェナミドを経口投与したとき、脳において認められた濃度は低値であった。

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

ダルナビル(ラット)³⁷⁾ :

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

エムトリシタビン(マウス、ウサギ)^{38), 39)} :

・マウスにおける成績

妊娠マウスにエムトリシタビンを1,000mg/kg/日で妊娠6から14日まで反復経口投与(1日2回、6時間間隔)した後、妊娠15日に500mg/kgを単回投与したとき、投与1時間後の胎児と母体の平均血漿中エムトリシタビン濃度は母体137 μ g/mL、胎児56 μ g/mLであった。胎児/母体薬物濃度比は約0.4であり、エムトリシタビンの胎児への移行が認められた。

・ウサギにおける成績

妊娠ウサギにエムトリシタビンを100、300及び1,000mg/kg/日で妊娠7から19日まで反復経口投与(1日2回、6時間間隔)したときのエムトリシタビンの全身曝露量(AUC及びC_{max})は、母動物、胎児のいずれにおいても用量依存的に増加した。胎児/母体薬物濃度比は約0.4~0.5であり、エムトリシタビンの胎児への移行が認められた。

テノホビル アラフェナミド(サル)⁴⁰⁾ :

サルにテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を30mg/kg/日で妊娠111日目より連日皮下投与したとき、投与後30分の胎児/母体血清中テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩濃度比は0.17 \pm 0.07(平均値 \pm 標準偏差)であり、テノホビルの胎児への移行が認められた。

(3)乳汁への移行性

テノホビル アラフェナミド(外国人データ) :

HIV-1感染患者におけるテノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁中への移行が報告されている⁴¹⁾。なお、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁中への移行は不明である。

<参考>

ダルナビル(ラット)⁴²⁾ :

出産後2、5、8日目の授乳期ラットに、それぞれダルナビルを1,000mg/kgで4日間反復経口投与し、出産後5、8、11日目に血漿中及び乳汁中ダルナビル濃度を測定した。血漿中ダルナビル濃度に対する乳汁中ダルナビル濃度のAUC_(0~8hr)比は、出産後5、8、11日目でそれぞれ2.3、1.9、1.7であり、ダルナビルの乳汁中への移行が認められた。

コビススタット(ラット)⁴³⁾ :

出産後10日目の授乳期ラットにコビススタット10、30、75mg/kg/日を経口投与し、2時間後の血漿中及び乳汁中コビススタット濃度を測定した。血漿中コビススタット濃度に対する乳汁中コビススタット濃度の比は、10、30、75mg/kg/日でそれぞれ1.3、1.9、1.7であり、コビススタットの乳汁中への移行が認められた。

テノホビル アラフェナミド(サル) :

アカゲザルにおける乳汁中のテノホビルの濃度は血漿中濃度の19~22%であり、テノホビルの乳汁への移行が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (1)血液-脳関門通過性」の項を参照すること。

<参考>

ダルナビル(ラット)⁴⁴⁾：

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>

ダルナビル(ラット)⁴⁴⁾：

雄ラットに¹⁴C-ダルナビルを40mg/kgで経口投与した後、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。メラニンが豊富な眼の色素性組織における蓄積が認められたが、その放射能レベルは漸減したことから、メラニンへの結合は可逆性であることが示唆された。

コビスタット(ラット)⁴⁵⁾：

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

エムトリシタビン(ラット、サル)：

・ラットにおける成績

雄有色ラット及びアルビノラットに¹⁴C-エムトリシタビンを200mg/kgで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、放射能は検討したすべての組織で検出された。多くの組織において放射能濃度は、血漿中濃度とほぼ同様の推移を示し、投与後72時間には体内に残存する放射能は認められなかった。高濃度に存在したのは腎臓、肝臓、腸管であった。

・サルにおける成績

カニクイザルに¹⁴C-エムトリシタビンを200mg/kgで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、放射能は投与後1時間に検討したすべての組織で検出された。高濃度に存在したのは腎臓、肝臓であった。

テノホビル アラフェナミド(マウス、ラット、イヌ)：

- ・マウスにおける成績

マウスに¹⁴C-テノホビル アラフェナミドを経口投与した後、組織内放射能濃度を測定したところ、ほとんどの組織に分布した。放射能濃度が高かった組織は、肝臓、腎臓であった。また、放射能濃度が低かった組織は、精巣、脳であった。

- ・ラットにおける成績

ラットに¹⁴C-テノホビル アラフェナミドを経口投与した後、組織内放射能濃度を測定したところ、ほとんどの組織に分布した。放射能濃度が高かった組織は、腎臓、肝臓であった。なおメラニンへの結合性は認められなかった。

- ・イヌにおける成績

イヌに¹⁴C-テノホビル アラフェナミドを経口投与した後、組織内放射能濃度を測定したところ、全身に分布した。放射能濃度が高かった組織は、腎臓、肝臓であった。

(6)血漿蛋白結合率⁴⁶⁾⁻⁴⁸⁾

ダルナビル(*in vitro*)：

ダルナビルのヒト血漿蛋白結合率は約95%であり、主に α_1 -酸性糖蛋白に結合した。血漿蛋白結合は濃度依存的であった。(平衡透析法)

コビシタット(*ex vivo*)：

コビシタットのヒト血漿蛋白結合率は、97～98%であった。(平衡透析法)

エムトリシタビン(*in vitro*)：

エムトリシタビンのヒト血漿蛋白結合率は、0.02～200 μ g/mLの濃度範囲において濃度に依存せず4%未満であった。

テノホビル アラフェナミド(*ex vivo*)：

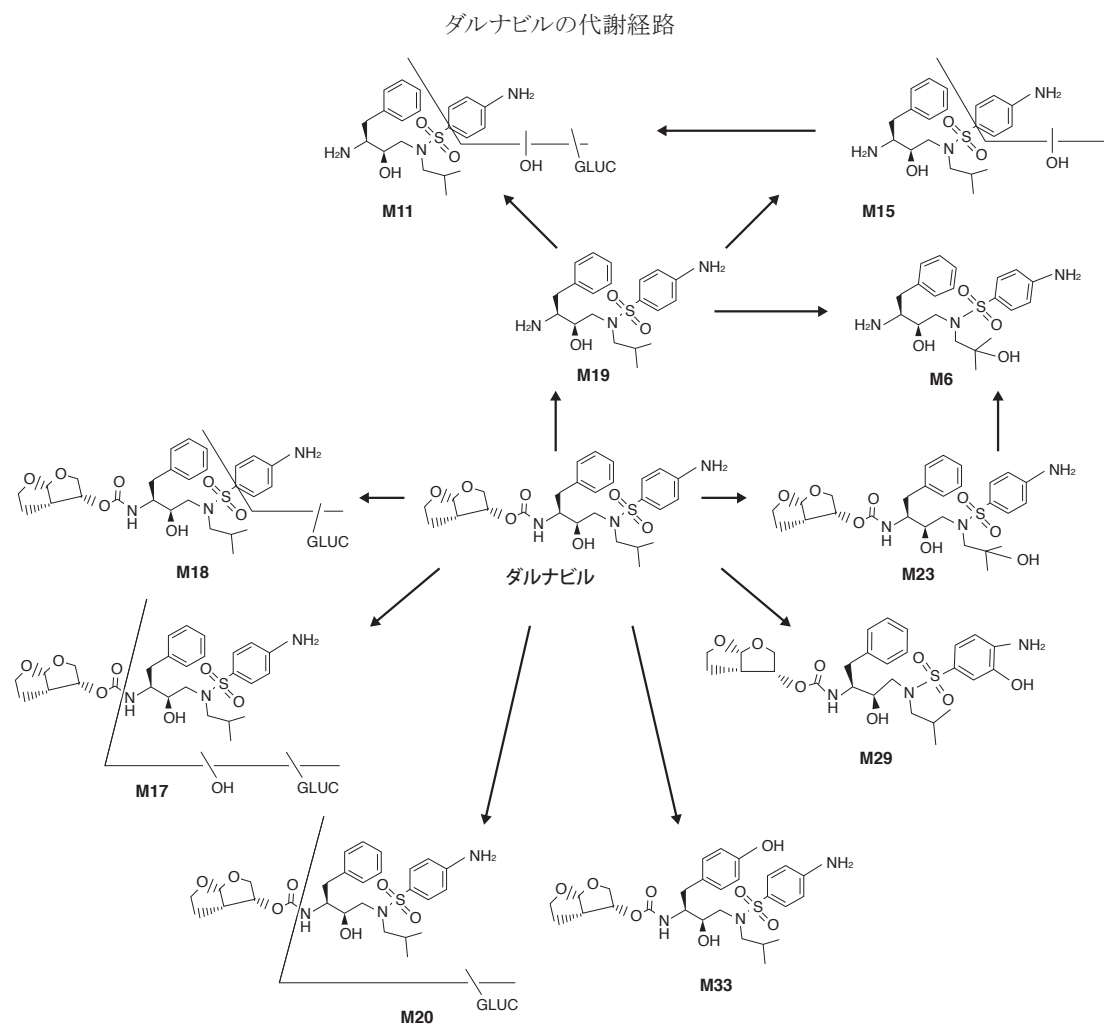
テノホビル アラフェナミドのヒト血漿蛋白結合率は、77～86%であった。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路⁴⁹⁾⁻⁵¹⁾

ダルナビル:

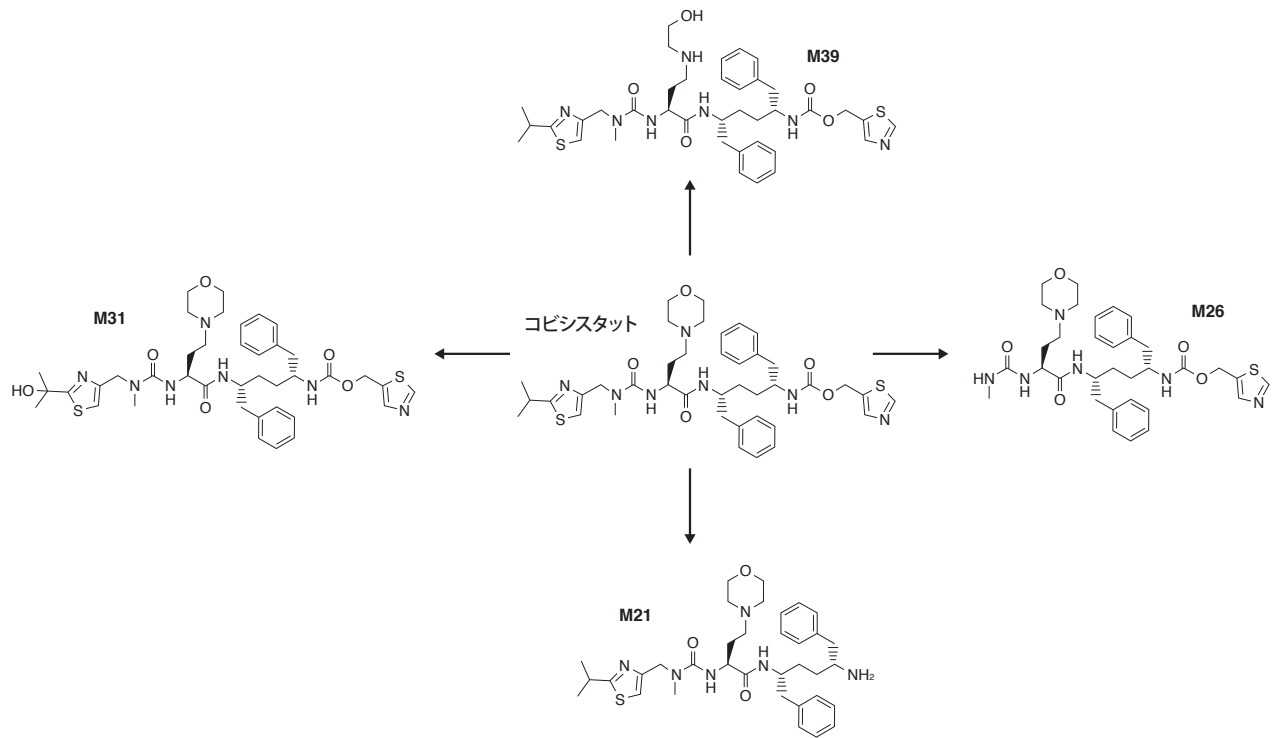
主にCYP3A4により代謝される。



コビシスタット:

主にCYP3Aにより、副次的にCYP2D6を介して代謝される。

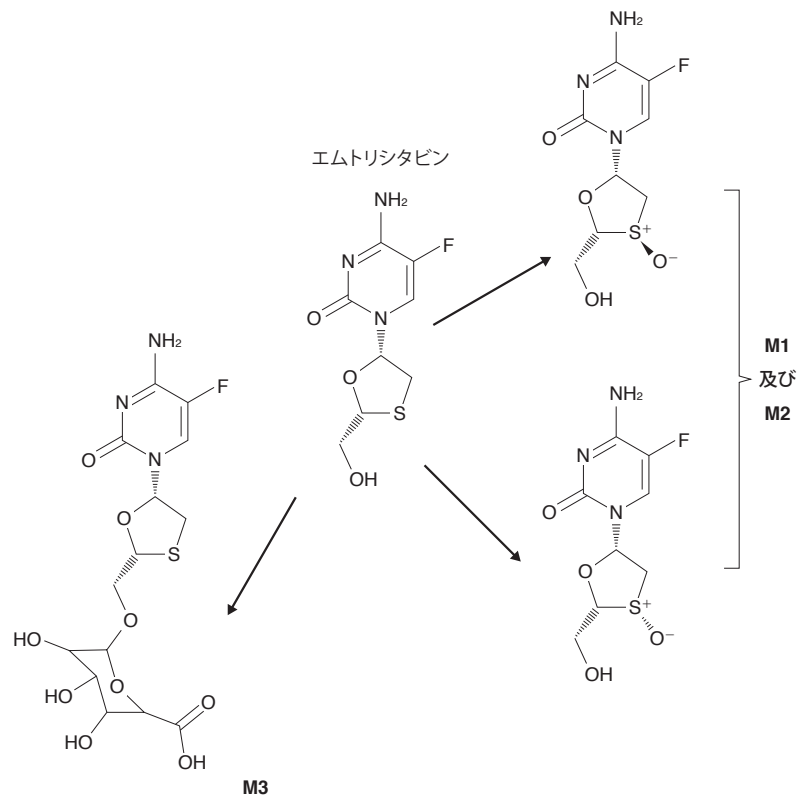
コビシスタットの代謝経路



エムトリシタピン:

主に尿中に排泄され、代謝の影響をほとんど受けない。

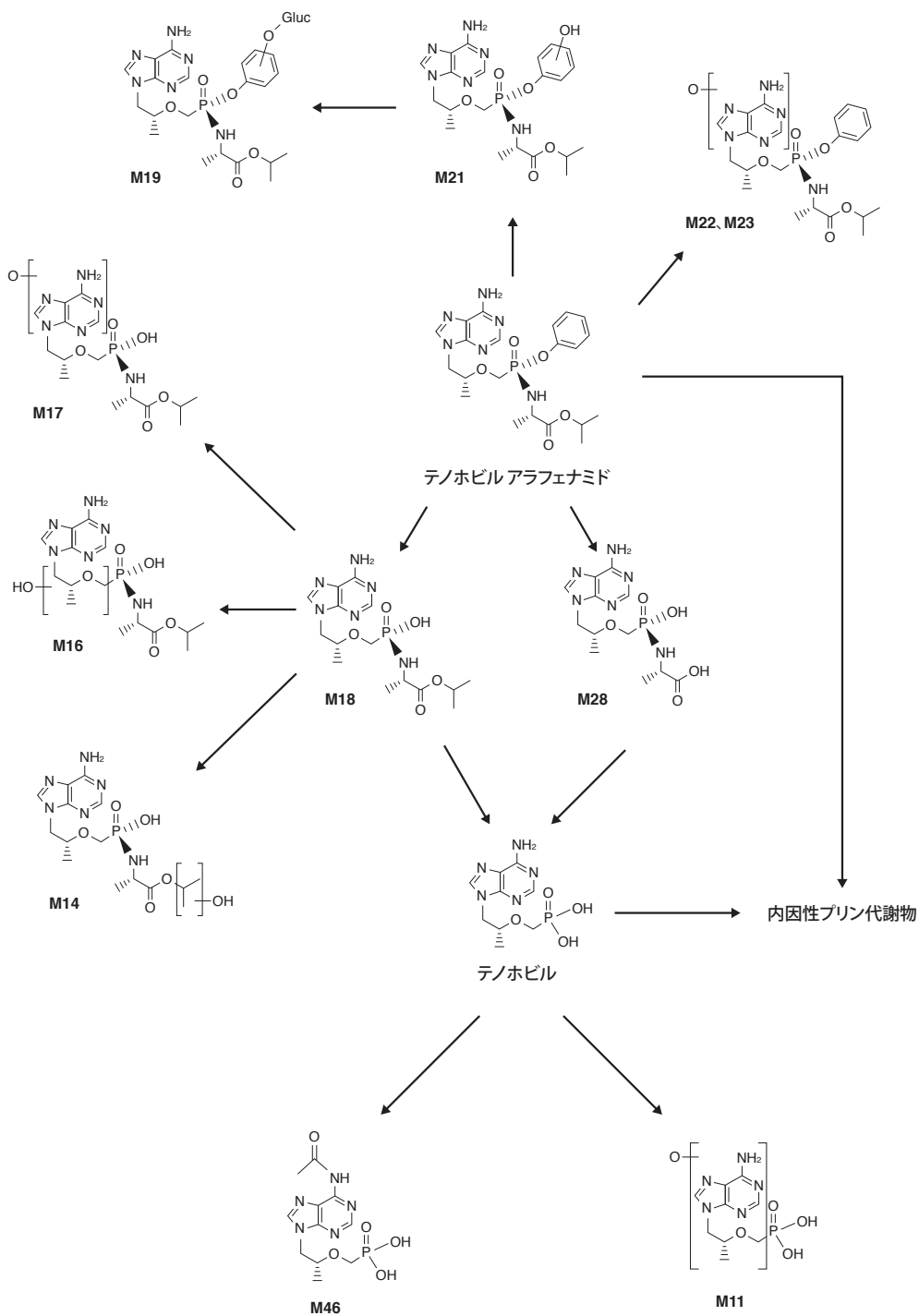
エムトリシタピンの代謝経路



テノビル アラフェナミド:

末梢血単核球及びマクロファージのカテプシンA及び肝細胞のカルボキシルエステラーゼ1によりテノビルに代謝される。また、CYP3Aによりわずかに代謝される。

テノビル アラフェナミドの代謝経路



(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率⁴⁹⁾⁻⁵¹⁾

ダルナビル:

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、ダルナビルは主にCYP3A4により酸化的に代謝されることが示唆された。*in vivo*試験よりダルナビルの主な代謝物はM19、M23、M29の3種類であり、野生型HIV株に対する活性はいずれも未変化体の10%以下であった。
健康成人に¹⁴C-ダルナビル/リトナビル 400/100mgを単回経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体由来であることが示された。

コビスタット:

ヒト肝ミクロソーム及びCYPアイソザイムを用いた*in vitro*試験で、コビスタットは主にCYP3Aにより酸化的に代謝され、一部CYP2D6で代謝されることが示唆された。また、グルクロン酸抱合体は検出されなかった。
*in vivo*試験よりコビスタットの主な代謝物はM21、M26、M31の3種類であった。
健康成人に¹⁴C-コビスタット^{注)}150mgを単回経口投与したとき、血漿中の循環放射能の99%が未変化体であった。
注)コビスタット単剤は国内未承認

エムトリシタビン:

エムトリシタビンは主に尿中に排泄され、代謝の影響をほとんど受けない。
エムトリシタビンの代謝は、チオール部分の酸化による3'-スルホキンドジアステレオマーの生成(M1及びM2、投与量の9%)とグルクロン酸抱合による2'-O-グルクロニドの生成(M3、投与量の4%)から成る。その他の代謝物は確認されていない。

テノホビル アラフェナミド:

テノホビル アラフェナミドは、経口投与後、末梢血単核球及びマクロファージのカテプシンA及び肝細胞のカルボキシルエステラーゼ1により、テノホビルに代謝され、さらに活性本体であるテノホビル二リン酸に代謝された。
CYP分子種発現系酵素を用いた検討において、テノホビル アラフェナミドはCYP3Aでわずかに代謝された。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ダルナビル⁵²⁾:

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

コビスタット⁵³⁾:

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

エムトリシタビン:

該当資料なし

テノホビル アラフェナミド:

細胞内での代謝物であるテノホビル二リン酸が活性本体である。

7. 排泄^{4), 5), 34), 54), 55)}

ダルナビル:

健康成人に¹⁴C-ダルナビル/リトナビル 400/100mgを単回経口投与したとき、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。ダルナビル150mgを単独で静脈内投与したときの全身クリアランスは32.8L/hr(平均値)であり、リトナビル100mgと併用したときの全身クリアランスは5.9L/hr(平均値)であった。本剤を投与したときのダルナビルの消失半減期は、約6~7時間(中央値)であった。

コビススタット:

健康成人にコビススタット^{註)}150mgを6日間反復投与した後に¹⁴C-コビススタット^{註)}150mgを経口投与したところ、投与量の86.2%(平均値)が糞中に、8.2%(平均値)が尿中に排泄された。経口投与後のコビススタットの消失半減期は、約3~4時間(中央値)であった。

注)コビススタット単剤は国内未承認

エムトリシタビン:

健康成人にエムトリシタビン200mgを反復投与した後に¹⁴C-エムトリシタビンを単回投与したところ、投与量の85.8%は尿中に、13.7%は糞中に排泄された。また、¹⁴C-エムトリシタビンを単回投与したところ、投与量の13%の代謝物がヒト尿中に排泄された。

腎クリアランスが推定クレアチニンクリアランスを上回ったことから、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方による排泄が示唆された。

テノホビル アラフェナミド:

健康成人に¹⁴C-テノホビル アラフェナミドを単回投与したところ、投与量の47.2%が糞中(平均値)に、36.2%が尿中(平均値)に排泄された。その主成分はテノホビルであり、糞中の99%、尿中の86%を占めた。また、投与量の1.4%がテノホビル アラフェナミドとして尿中に排泄された。

テノホビルは腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により排泄された。

8. トランスポーターに関する情報

ダルナビル(*in vitro*)²⁸⁾:

(1) ヒト大腸癌由来Caco-2細胞における透過性

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

(2) P糖蛋白の基質としての可能性

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

(3) P糖蛋白の輸送活性への影響

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

コビシタット(*in vitro*)⁵⁶⁾：

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

コビシタットのヒトトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	細胞系	基質	基質濃度 (μM)	コビシタットIC ₅₀ 値 (μM)
p-glycoprotein	MDCK II	Calcein AM	10	22.5~45.0 ^{注1)}
multidrug resistance associated protein (ABCC)1	MDCK II	Calcein AM	10	45.0~90.0 ^{注1)}
multidrug resistance associated protein (ABCC)2	MDCK II	Calcein ^{注2)}	—	45.0~90.0 ^{注1)}
multidrug resistance associated protein (ABCC)4	LLC-PK1 ^{注3)}	DHEAS	0.02	20.7
breast cancer resistance protein (ABCG2)	MDCK II	Hoechst 33342	10	59.0
organic anion transporter 1	CHO	p-Aminohippurate	5	>100 ^{注4)}
organic anion transporter 3	HEK293	Estrone 3-sulfate	0.2	>100 ^{注4)}
organic cation transporter 2	CHO	Metformin	2	8.24
organic cation transporter novel 1	S ₂	Tetraethylammonium	5	2.49
multidrug and toxin extrusion protein 1	HEK293	Tetraethylammonium	5	1.87
multidrug and toxin extrusion protein 2K	HEK293	Tetraethylammonium	5	33.5
organic anion transporter protein 1 B1	CHO	Fluo 3	2	3.5
organic anion transporter protein 1 B3	CHO	Fluo 3	2	1.88

注1) 50%阻害作用が認められた試験濃度範囲(IC₅₀値は算出せず)

注2) 10 μMのCalcein AMより作製

注3) 細胞由来の小胞により検討

注4) 最高試験濃度

<参考>

エムトリシタピン：

OAT3の基質である。

テノホビル アラフェナミド：

P糖蛋白、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質である。

また、テノホビルは、OAT1、OAT3及びMRP4の基質であり、OAT1に対する弱い阻害作用(IC₅₀値：29.3 μM)を示した。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

ダルナビル:

ダルナビルは血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。
「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (6)血漿蛋白結合率」の項を参照すること。

コビススタット:

コビススタットは血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。
「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (6)血漿蛋白結合率」の項を参照すること。

エムトリシタビン:

エムトリシタビン200mgを投与した後、1.5時間以内に血液透析を開始し、3時間透析することにより投与量の約30%が除去された。なお、腹膜透析による除去については確認されていない。

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩:

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩は血液透析により約54%が除去された。なお、腹膜透析による除去については確認されていない。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者(外国人データ)⁵⁷⁾

ダルナビル:

軽度(Child-Pugh分類クラスA)、中等度(Child-Pugh分類クラスB)の肝機能障害患者及び肝機能正常患者各8例に、ダルナビル/リトナビル 600/100mgを1日2回反復投与したとき、軽度肝機能障害患者の定常状態における血漿中ダルナビルの C_{max} 及び AUC_{12hr} は、肝機能正常患者と比較してそれぞれ0.88倍、0.94倍であった。また、中等度肝機能障害患者の血漿中ダルナビルの C_{max} 及び AUC_{12hr} は、肝機能正常患者と比較してそれぞれ1.22倍、1.20倍であった。

なお、重度肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラスC)を対象とした試験は実施していない。

コビススタット:

中等度(Child-Pugh分類クラスB)の肝機能障害患者及び肝機能正常患者各10例に、コビススタット^{注)}150mgを1日1回反復経口投与したとき、中等度肝機能障害患者の血漿中コビススタットの C_{max} 及び AUC_{24hr} は、肝機能正常患者と比較してそれぞれ0.86倍、1.00倍であった。

なお、重度肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラスC)を対象とした試験は実施していない。

注)コビススタット単剤は国内未承認

エムトリシタビン:

エムトリシタビンは代謝の影響をほとんど受けないため、肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

テノホビル アラフェナミド:

軽度(Child-Pugh分類クラスA)、中等度(Child-Pugh分類クラスB)の肝機能障害患者及び肝機能正常患者に、テノホビル アラフェナミド25mgを単回投与したとき、軽度肝機能障害患者のテノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC_{∞} は、肝機能正常患者と比較してそれぞれ0.89倍、0.92倍、テノホビルの C_{max} 及び AUC_{∞} は、それぞれ0.97倍、0.89倍であった。中等度肝機能障害患者のテノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC_{∞} は、肝機能正常患者と比較して、それぞれ1.19倍、1.13倍、テノホビルの C_{max} 及び AUC_{∞} は、それぞれ0.88倍、0.97倍であった。

なお、重度肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラスC)を対象とした試験は実施していない。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1.3 B型肝炎ウイルス(HBV)感染を合併している患者

本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがある。特に非代償性の場合、重症化するおそれがある。[1.参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者

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

9.3.2 肝機能障害患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)

定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。ダルナビル及びコビシタットは主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.6.2参照]

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

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

(2)腎機能障害患者(外国人データ)

ダルナビル:

中等度腎機能障害(CL_{CR} が30~60mL/min)を有するHIV-1感染患者20例において、腎機能の低下によりダルナビルの薬物動態に有意な影響がないことが示された。重度腎機能障害又は末期腎疾患を有するHIV-1感染患者における試験は実施されていない。

コビシタット:

重度腎機能障害(CL_{CR} が30mL/min未満)を有する患者において、コビシタットの薬物動態を検討した。コビシタットの薬物動態を腎機能正常患者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。

エムトリシタビン:

重度腎機能障害を有する患者(CL_{CR} が30mL/min未満)における、エムトリシタビン200mg単回投与時のエムトリシタビンの C_{max} 及びAUCは、 CL_{CR} が80mL/min超の患者に対し、それぞれ約30%及び約200%上昇した。

テノホビル アラフェナミド:

重度腎機能障害を有する患者(CL_{CR} が15mL/min以上30mL/min未満の非透析患者)における、テノホビル アラフェナミド25mg単回投与時のテノホビル アラフェナミドの C_{max} 及びAUCは、 CL_{CR} が90mL/min超の患者に対してそれぞれ79%及び92%上昇し、テノホビルの C_{max} 及びAUCは、それぞれ179%及び474%上昇した。 CL_{CR} が15mL/min未満の腎機能障害を有する患者における薬物動態は検討していない。

血漿中テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	腎機能正常患者 (n = 13)	重度腎機能障害患者 (n = 14)	最小二乗平均の比 (%)	90%信頼区間 (%)
テノホビル アラフェナミド				
C_{max} (ng/mL)	198.8(62.1)	363.7(65.7)	179.43	123.73~260.20
AUC_{∞} (ng・hr/mL)	267.3(49.2)	513.2(47.3)	191.89	137.81~267.18
テノホビル				
C_{max} (ng/mL)	9.5(36.5)	26.4(32.4)	279.31	231.48~337.02
AUC_{∞} (ng・hr/mL)	342.6(27.2)	2,073.8(47.1)	573.76	457.21~720.01

平均値(変動係数%)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

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

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.3 本剤投与後、クレアチニンクリアランスが30mL/min未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。[8.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1.4 腎機能障害のリスクを有する患者

クレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。[8.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者

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

9.2.2 重度の腎機能障害のある患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)

エムトリシタビンの血中濃度が上昇する。[16.6.3参照]

15. その他の注意(抜粋)

15.1 臨床使用に基づく情報

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

(3)妊婦、産婦⁵⁸⁾

ダルナビル(外国人データ)：

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

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5)妊婦、(6)授乳婦」の項を参照すること。

コビシタット：

該当資料なし

エムトリシタビン：

該当資料なし

テノホビル アラフェナミド：

該当資料なし

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は、変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にダルナビル・コビシタット配合剤を投与したとき、出産後と比較しダルナビル及びコビシタットの血中濃度低下が認められている。また、動物試験(サル)においてテノホビルの胎児への移行が報告されている。[16.6.4参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ダルナビル⁴²⁾及びコビシタット⁵⁹⁾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、ヒト乳汁中への移行は不明である。テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁中への移行が報告されているが⁴¹⁾、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁中への移行は不明である。また、HIV感染女性患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。

(4)小児等⁹⁾

＜小児HIV-1感染患者＞

本剤を用いた小児HIV-1感染患者を対象とした試験は実施していない。

＜参考＞

ダルナビル(外国人データ)：

12歳以上18歳未満で体重40kg以上の小児HIV-1感染患者に、2剤の核酸系逆転写酵素阻害薬を併用投与したダルナビル及びリトナビルの非盲検試験における、小児HIV-1感染患者のダルナビルの薬物動態パラメータを以下に示す。

薬物動態パラメータ	ダルナビル (n = 12)
t _{max} (hr)	3.00[1.00～6.00]
C _{max} (ng/mL)	6,721±1,700
C _{min} (ng/mL)	1,589±768.2 ^{注)}
AUC _{24h} (ng・hr/mL)	81,880±26,300 ^{注)}

注)10例

t_{max}：中央値[範囲]
平均値±標準偏差

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (7)小児等」の項を参照すること。

コビシタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミド(外国人データ)：

12歳以上18歳未満で体重35kg以上の小児HIV-1感染患者に、エルビテグラビル、コビシタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を投与した非盲検試験において、小児HIV-1感染患者のコビシタット、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを以下に示す。

薬物動態パラメータ	コビシタット (n = 24)	エムトリシタビン (n = 24)	テノホビル アラフェナミド (n = 24)	テノホビル (n = 24)
t _{max} (hr)	4.00 [2.01～5.00]	2.00 [1.00～4.00]	1.48 [0.50～2.00]	3.00 [1.00～4.00]
C _{max} (ng/mL)	1,202 (35.0)	2,265 (22.5)	167 (64.4)	18 (23.7)
AUC _{tau} (ng・hr/mL)	8,241 (36.1) ^{注)}	14,424 (23.9)	—	288 (18.8) ^{注)}
AUC _{last} (ng・hr/mL)	—	—	189 (55.8)	—

注)23例

t_{max}：中央値[範囲]
平均値(変動係数)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (7)小児等」の項を参照すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

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

9.7.2 3歳～11歳又は体重40kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

15. その他の注意(抜粋)

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。[9.1.3参照]

(解説)

本剤の有効成分であるエムトリシタビン(FTC)及びテノホビル アラフェナミド(TAF)はいずれもB型肝炎ウイルス(HBV)に対し阻害作用を示すことが知られている。そのため、HBV及びHIV感染症の合併例において、本剤の投与中止後にB型慢性肝炎が悪化する可能性がある。また、特に非代償性肝炎を有する患者において、抗HBV作用を有する薬剤の投与終了後に肝炎が重症化する可能性がある。したがって、本剤の投与中止後も数ヵ月間は定期的に肝機能検査を行い、観察を十分行うこと。また、必要に応じて抗HBV薬の投与を考慮すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、トリアゾラム、ミダゾラム、ピモジド、シンバスタチン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、シルデナフィル(レバチオ)、タダラフィル(アドシルカ)、プロナンセリン、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、ルラシドン、アスナプレビル、ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩、ロミタピド、イバブラジン、ベネトクラクス(再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期)、グラゾプレビル、リバーロキサバン、チカグレロルを投与中の患者[10.1参照]

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

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

(解説)

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

2.2 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。

2.3 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。

2.4 一般に3歳未満では血液-脳関門や肝代謝酵素の機能が未発達であること、及び生後23から26日(ヒトの3歳未満に相当)まで、幼若ラットにダルナビル(DRV)を20mg/kgから1,000mg/kgの用量で投与した動物実験の結果死亡例が認められたことから、3歳未満には投与しないこと。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (7)小児等、12. その他の注意 (2)非臨床試験に基づく情報」の項を参照すること。)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
- 8.1.1 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発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。
- 8.1.2 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
- 8.1.3 抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。
- 8.1.4 抗HIV療法が、血液等による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
- 8.1.5 本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
- 8.1.6 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
- 8.2 本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
- 8.3 本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、腎機能障害の有無を確認すること。投与開始時に、クレアチニンクリアランスが30mL/min以上であることを確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察すること。[7.3、9.1.4、10.2参照]
- 8.4 HIVプロテアーゼ阻害剤による治療中の患者で、糖尿病の発症又は増悪、高血糖が発現し、その中には糖尿病性ケトアシドーシスを合併した例が報告されている。
- 8.5 ダルナビルの海外臨床試験において、発疹は因果関係の不明なものも含め10.3%の患者に認められ、投与中止を要する発疹は0.5%、発熱及び肝酵素値の上昇を伴う重度の発疹は0.4%、皮膚粘膜眼症候群は0.1%未満に認められた。また、発疹の多くは軽度から中等度であり、投与開始4週以内に発現したが投与継続中に寛解した。なお、治療経験のある患者を対象としたダルナビルの海外臨床試験において、ダルナビル及びラルテグラビルを含むレジメンを使用した場合、ダルナビル又はラルテグラビルの一方を含むレジメンと比較して、薬剤との因果関係が明らかでない皮疹も含めた発疹の発現率が高かった。しかし、薬剤に関連した発疹の発現率には差がなく、発疹は軽度から中等度で治療制限及び投与中止はなかった。
- 8.6 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)が発現すると報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- 8.7 ダルナビルによる治療中に浮動性めまいが報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には注意すること。
- 8.8 エムトリシタピン製剤の臨床試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種で高いことが示唆されている。
- 8.9 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。
[11.1.2参照]

(解説)

- 8.1 抗HIV療法を開始するにあたり、患者又は患者に代わる適切な者に、正しく服用を継続し長期にわたり血中ウイルス量を検出限界以下に抑え続けることが重要であることを十分理解してもらった上で投与を開始し、服薬遵守してもらうことが重要となる。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。
- 8.1.1 抗HIV療法により、血中ウイルス量が低下し、CD4陽性リンパ球数の増加が認められる。しかしながら、抗HIV療法は根治療法ではないため、HIV感染症が進行し、日和見感染症等のエイズ関連疾患が発症する可能性がある。エイズ関連疾患の進行・発症を早期に発見し、適切な治療を行えるよう、体調の変化や気になることがあれば直ちに担当医に報告するよう指導すること。

- 8.1.2 本剤の承認審査では、長期投与における安全性データは限られたものとなっている。抗HIV療法では、一般的に長期にわたり薬剤を服用するため、服用中は副作用の発現に注意し、気になることがあれば直ちに担当医に報告するよう指導すること。
- 8.1.3 最近の多くの研究において、抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への感染リスクを低下させることが示されている^{96),97),98)}。一方、これらの研究では、それぞれ限界も指摘されており、今後の検証が必要なサブグループ等がある可能性は否定できないことから設定した⁹⁸⁾。
- 8.1.4 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、血液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。
- 8.1.5 本剤を含む抗HIV療法を正しく行わなかった場合、薬剤耐性が発現しやすくなり、将来の治療の選択肢を制限することがある。そのため、たとえ自覚症状がなくなったり体調が良いと感じたりしても、担当医の指示どおり服用を継続するよう指導すること。
- 8.1.6 本剤との相互作用が知られている薬剤があるので、副作用の発現や効果減弱の危険性を回避するため、服用している薬剤についてすべて担当医に伝えるよう指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤について、市販薬も含め、事前に担当医に相談するよう指導すること。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。)
- 8.2 HIV感染症の治療開始にあたっては、適切な治療開始時期及び適切な薬剤の組み合わせを決定する必要がある。また、治療中には、抗HIV療法による様々な副作用や相互作用が発現するおそれがある。さらに、CD4陽性リンパ球の減少に伴う様々な合併症が発現するおそれがある。したがって、本剤の投与は抗HIV療法に関する十分な知識と経験を持つ医師のもとで行うこと。
- 8.3 DRV・COBI配合剤の臨床試験において、クレアチニン値を用いて推定したGFRはCOBI投与後に低下が認められている。その一方、血漿イオヘキソールのクリアランス又は血清シスタチンCのクリアランスを用いて算出したGFRはいずれも変化を認めなかった。この結果から、COBIは近位尿細管におけるクレアチニン分泌を阻害することにより、クレアチニン値を用いて推定したGFRを減少させるが、真のGFRには変化を与えないと考えられている。しかし、COBIによるクレアチニン分泌の阻害によりクレアチニンクリアランスが低下する可能性があることから、本剤の投与開始前及び投与中は、クレアチニンクリアランスを測定するなど観察を十分にを行い、腎機能のモニタリングを行うこと。
- また、テノホビルに起因する腎機能障害が発現する可能性があるため、本剤の投与を開始する前に、腎機能障害の有無を確認すること。また、本剤投与中も、定期的に腎機能の状態を確認すること。特に腎機能障害のリスクを有する患者では、クレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。また、腎毒性を有する薬剤との併用は避けること。
- 8.4 PI投与中の患者において、糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが現れたとの報告があり、米国FDAにより注意喚起が行われている。口渇、多飲、多尿等の症状の発現に注意し、このような症状があらわれた場合には抗糖尿病薬の投与など適切な処置を行うこと。
- 本剤の海外臨床試験において、糖代謝関連の有害事象が0.9%(10/1125例)に認められた。発現状況の概要を以下に示す。

本剤の海外臨床試験における糖代謝関連有害事象(48週時の解析)

	3001試験	3013試験
	DRV/COBI/FTC/TAF 1日1回	DRV/COBI/FTC/TAF 1日1回
	362例	763例
コントロール不良の糖尿病	—	1(0.1%)
糖尿病	1(0.3%)	6(0.8%)
2型糖尿病	—	2(0.3%)

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

PI投与中のHIV感染症患者における糖尿病及び高血糖の報告:

PI投与中のHIV感染症患者において、糖尿病又は高血糖が83例報告された。83例中27例が入院を必要とした。14例は基礎疾患として糖尿病を合併し、血糖コントロールが不良となった。PI投与開始から症状の発現まで平均76日であったが、早い症例では4日で症状の発現がみられた。また、糖尿病性ケトアシドーシスの発現が

5例にみられ、この中には糖尿病を合併していない患者も含まれていたが、患者背景が明確でなかった。一部の患者においては、インスリンや経口血糖降下剤の投与開始又は用量調節を必要とした。これらの事象の発現により、50%の患者がPIの投与を中止した。PIの投与中止後も高血糖が持続した患者の中には、糖尿病を合併していない患者も含まれていた。しかしながら、PIとこれらの事象との関連性は確立されていない。これらのうち多くは、糖尿病や高血糖の発現が知られている薬剤を投与されている患者において報告されている。

- 8.5 発疹はDRV投与中に多く認められる副作用である。海外臨床試験(3001試験)において発現した発疹関連有害事象は、13.2%(47/356例)であった。そのうち、Grade 3又は4の発疹関連事象はなく、重篤又は投与中止を要する発疹関連事象は1.7%であった。重度の発疹が発現した場合は、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。)
- 8.6 抗HIV療法開始後に、血中ウイルス量の減少とCD4陽性リンパ球の増加に伴い、免疫機能が改善し、病原微生物に対する免疫応答が誘導され、日和見感染症の臨床症状が顕在化又は再増悪することが知られている。これを免疫再構築症候群と呼ぶ。国内で頻度の高い疾患は、帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症、カポジ肉腫等である。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、抗微生物薬の投与と炎症のコントロール(NSAIDsや副腎皮質ステロイド薬の投与)が挙げられる。抗HIV薬は可能な限り継続するが、抗HIV薬を継続することで免疫再構築症候群の病態が生命を脅かす場合や副腎皮質ステロイド薬が無効な場合などに、抗HIV薬の中止が考慮される。また、抗HIV療法による免疫機能の回復に伴い、甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等の自己免疫疾患が発現するとの報告があることから^{61), 62)}、これらの自己免疫疾患の発現に注意すること。
- 8.7 DRVの海外臨床試験において、浮動性めまいの有害事象が3.5%(16/458例)に認められた。自動車の運転やその他危険を伴う機械の操作を行うときには、めまいの発現に十分注意するよう患者に指導すること。
- 8.8 発現機序等は不明であるが、FTCの海外臨床試験で皮膚変色の有害事象が認められている。主に皮膚色素過剰として報告されており、多くは手掌又は足底に認められた。これらの多くは無症候性であり、主治医により軽度であると判断されている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者

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

9.1.2 スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者

交叉過敏症があらわれる可能性がある。ダルナビルはスルホンアミド基を有する。

9.1.3 B型肝炎ウイルス(HBV)感染を合併している患者

本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがある。特に非代償性の場合、重症化するおそれがある。[1.参照]

9.1.4 腎機能障害のリスクを有する患者

クレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。[8.3参照]

9.1.5 病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者

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。テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤の非臨床試験及び臨床試験において、骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ、骨代謝の亢進が示唆された。また、抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症患者に対し、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤が投与された臨床試験において、骨密度が低下した症例が認められた。

(解説)

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

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

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

HIVプロテアーゼ阻害剤と血友病患者:

プロテアーゼ阻害剤投与中の血友病を合併したHIV感染症患者において、出血の事象が15例報告された。11例に皮膚血腫、5例に出血性関節症(1例は両事象)が報告されたが、重症あるいは致死的な例は認められず、ほとんどの症例でプロテアーゼ阻害剤の投与継続が可能であった。

プロテアーゼ阻害剤と出血事象の増加との関連性については、現時点で明確にされていない。

プロテアーゼ阻害剤投与中は、血友病患者の出血事象をモニタリングする必要がある。

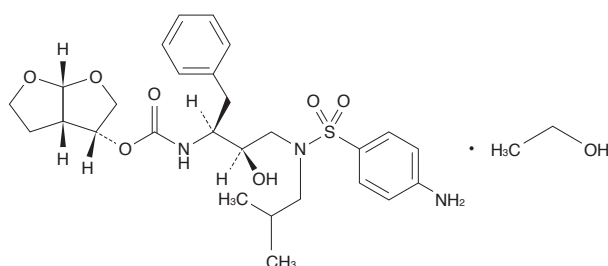
9.1.2 DRVはスルホンアミド基を有するため、スルホンアミド系薬剤との交叉過敏症が発現することが推測される。したがって、スルホンアミド系薬剤に対してアレルギー歴のある患者には、慎重に投与すること。

なお、DRVの海外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。

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

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

ダルナビル エタノール付加物の構造式



<参考: スルホンアミド基を有する主な薬剤>

経口血糖降下剤	トルブタミド、クロルプロパミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、グリブゾール等
利尿剤	トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、インダパミド、トリバミド、クロルタリドン、メチ克蘭、メフルシド、フロセミド、ブメタニド、ピレタニド、アゾセミド、トラセミド等
サルファ剤	スルファジメキシム、スルファモノメキシム、スルファメトキサゾール等
5-HT _{1B/1D} 受容体作動型片頭痛治療剤	スマトリプタンコハク酸塩
非ステロイド性消炎・鎮痛剤 (COX-2選択的阻害剤)	セレコキシブ

9.1.5 TAFを含有する製剤の臨床試験において、腰椎及び大腿骨頸部の骨密度の低下及び骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ骨代謝の亢進が示唆されたこと、並びに本剤長期投与時の骨への影響について十分な情報が得られていないことから、十分な観察を行うこと。一般に、HIV感染患者では骨密度低下の発現割合が高いことが知られていることから、注意深く観察すること。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者

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

9.2.2 重度の腎機能障害のある患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)

エムトリシタビンの血中濃度が上昇する。[16.6.3参照]

(解説)

腎機能障害患者ではFTCの血中濃度が上昇することから、本剤の投与開始前にクレアチニンクリアランスが30mL/min以上であることを確認すること。(「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。)

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者

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

9.3.2 肝機能障害患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)

定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。ダルナビル及びコビスタットは主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.6.2参照]

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

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

(解説)

DRV：軽度(Child-Pugh A^{*})及び中等度(Child-Pugh B^{*})肝機能障害患者にDRV/リトナビル(rtv) 600/100mgを1日2回反復投与したときのDRVの薬物動態は、肝機能正常患者と比較し顕著な差は認められなかった⁵⁷⁾が、重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

肝機能正常患者並びに軽度及び中等度肝機能障害患者にDRV/rtv 600/100mgを1日2回投与したときの投与7日目のDRVの薬物動態パラメータ(C134試験)

パラメータ	Panel A		Panel B	
	肝機能正常患者 8例	軽度肝機能障害患者 8例	肝機能正常患者 8例	中等度肝機能障害患者 8例
C _{min} (ng/mL)	2,840±926.2	2,346±664.0	2,054±1,096	2,610±1,480
C _{max} (ng/mL)	6,401±1,673	5,583±991.8	4,715±1,333	5,768±1,806
t _{max} (hr) ^{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・hr/mL)	52,310±15,900	47,920±9,908	37,880±13,820	45,470±18,240
t _{1/2} (hr)	17.38±9.420	18.70±11.84	16.11±6.275	12.10±5.589

t_{max}：中央値[範囲]
平均値±標準偏差

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

DRV及びCOBIは、主にCYP3Aで代謝されるため、肝機能障害患者では本剤の高い血中濃度が持続するおそれがある。副作用の発現に注意し、特に肝機能異常が認められる患者では定期的に肝機能検査を行うなど慎重に投与すること。

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

注)コピシスタット単剤は国内未承認

<参考: Child-Pughによる肝硬変の重症度分類>

脳症、腹水、ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間及び原発性胆汁性肝硬変のときのビリルビンについて、それぞれ重症度を1～3で評価し、合計点数により、肝硬変の重症度をClass A～Cに分類する⁶⁰⁾。

- Class A(軽度): 5～6点
- Class B(中等度): 7～9点
- Class C(重度): 10～15点

《B型及び/又はC型肝炎重複感染患者》

DRVの海外臨床試験において、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(DRV/rtv 800/100mgを1日1回投与)における肝臓関連有害事象の発現頻度は、以下のとおりであった。

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

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

	C211試験 DRV/rtv 800/100mg 1日1回	
	重複感染 43例	非重複感染 300例
肝臓関連有害事象発現例(%)	7(16.3)	9(3.0)
ALT(GPT)増加	6(14.0)	2(0.7)
腹水	1(2.3)	0
AST(GOT)上昇	4(9.3)	3(1.0)
慢性胆嚢炎	0	1(0.3)
肝酵素上昇	0	2(0.7)
肝炎	0	1(0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	1(0.3)

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は、変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にダルナビル・コビスタット配合剤を投与したとき、出産後と比較しダルナビル及びコビスタットの血中濃度低下が認められている。また、動物試験(サル)においてテノホビルの胎児への移行が報告されている。[16.6.4参照]

(解説)

本剤の妊婦における薬物動態試験において、妊娠中期のHIV感染患者(7例)に、ダルナビル・コビスタット配合剤を1日1回投与したとき、DRVの C_{max} 、 AUC_{24h} 及び C_{min} は、出産後(6～12週;6例)と比較してそれぞれ49%、56%及び92%減少した。妊娠後期(6例)では、DRVの C_{max} 、 AUC_{24h} 及び C_{min} はそれぞれ37%、50%及び89%減少した。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は、変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ダルナビル⁴⁴⁾及びコビスタット⁵⁹⁾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、ヒト乳汁中への移行は不明である。テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁中への移行が報告されているが⁴¹⁾、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁中への移行は不明である。また、HIV感染女性患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。

(解説)

FTC及びテノホビルはヒトにおいて乳汁への移行が認められており、DRV及びCOBIは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知られているため、HIVに感染している母親は授乳しないことが推奨されている⁷⁷⁾。

(7)小児等

9.7 小児等

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

9.7.2 3歳～11歳又は体重40kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7.1 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の項を参照すること。

9.7.2 12歳未満又は体重40kg未満の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。

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。

(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、副作用の症状等について十分に観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

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

コビシタット：CYP3A及びCYP2D6で代謝され、CYP3A及びCYP2D6を阻害し、またP糖蛋白、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害する。

テノビル及びエムトリシタピン：糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される。

テノビル アラフェナミド：カテプシンA、CYP3A及びP糖蛋白の基質である。[16.7.1参照]

(解説)

DRVはCYP3A(K_i : $0.4\mu\text{mol/L}$)及びCYP2D6(K_i : $41\mu\text{mol/L}$)を阻害し²⁷⁾、またP糖蛋白(IC_{50} : $32.9\mu\text{mol/L}$)を阻害する²⁸⁾。

COBIはCYP3A(IC_{50} : $0.03\sim 0.29\mu\text{mol/L}$)²⁹⁾及びCYP2D6(IC_{50} : $9.17\mu\text{mol/L}$)³⁰⁾を阻害し、P糖蛋白、BCRP(IC_{50} : $59\mu\text{mol/L}$)³¹⁾、OATP1B1(IC_{50} : $3.50\mu\text{mol/L}$)³²⁾及びOATP1B3(IC_{50} : $1.88\mu\text{mol/L}$)³²⁾及びMATE1(IC_{50} : $1.87\mu\text{mol/L}$)³³⁾を阻害する。

テノビル及びFTCは、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送により腎排出されるため、糸球体ろ過を低下させる薬剤又は尿細管分泌において競合阻害する薬剤との併用について、本項を参考に注意すること。

TAFは、カテプシンA、CYP3A及びP糖蛋白の基質であるため、これらに対する誘導作用及び阻害作用を有する薬剤との併用について、本項を参考に注意すること。

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

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン リファジン フェノバルビタール フェノバル等 フェニトイン アレピアチン等 ホスフェニトイン ホストイン カルバマゼピン テグレートール [2.2、16.7.2参照]	ダルナビル、コピシスタット及びテノホビルアラフェナミドの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A及びP糖蛋白誘導作用による。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [2.2参照]		
トリアゾラム ハルシオン ミダゾラム ドルミカム ミダフレッサ プコラム [2.2、16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットのCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ピモジド オーラップ [2.2参照]	ピモジドの血中濃度上昇により、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
シンバスタチン リポバス [2.2参照]	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン クリアミン ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン メチルエルゴメトリン パルタンM [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管痙縮、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
バルデナフィル レビトラ シルデナフィル レバチオ タダラフィル アドシルカ [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
プロナンセリン ロナセン [2.2参照]	プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アゼルニジピン カルブロック アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル レザルタス配合錠 [2.2参照]	アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
ルラシドン ラツーダ [2.2参照]	ルラシドンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスナプレビル スンベプラ ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩 ジメンシー配合錠 [2.2参照]	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。	ダルナビル及びコビススタットのCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ロミタピド ジャクスタピッド [2.2参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
イバブラジン コラン [2.2参照]	イバブラジンの血中濃度が上昇し、過度の徐脈があらわれることがある。	コビススタットのCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ベネトクラクス (再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の用量漸増期) ベネクレクスタ [2.2参照]	ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強する可能性がある。	
グラゾプレビル グラジナ [2.2参照]	グラゾプレビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	ダルナビル及びコビススタットのCYP3A阻害作用及びOATP1B阻害作用により、グラゾプレビルの血中濃度が上昇することがある。
リバーロキサバン イグザレルト チカグレロル ブリリンタ [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることにより、出血の危険性が增大するおそれがある。	ダルナビル及びコビススタットのCYP3A阻害作用又はP糖蛋白阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

(解説)

《カルバマゼピン》

カルバマゼピンは主にCYP3A4で代謝される。そのため、本剤と併用したとき、本剤のCYP3A阻害作用により、カルバマゼピンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。

本剤とカルバマゼピンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにDRV/rtvとカルバマゼピンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶³⁾。

カルバマゼピン投与時のDRVの薬物動態パラメータ比

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

a) 非併用投与時：16例

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

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

(2)併用注意とその理由

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

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレカプレビル・ ピブレンタスビル	グレカプレビルの血中濃度を上昇させる可能性がある。併用する場合には必要に応じてグレカプレビル・ピブレンタスビルの投与量を減量するなど注意して投与すること。	ダルナビル及びコビスタットのP糖蛋白、BCRP又はOATP1B阻害作用による。
ドロスピレノン	ドロスピレノンの血中濃度を上昇させる可能性がある。併用する場合には必要に応じてドロスピレノンの投与量を減量するなど注意して投与すること。	機序不明
経口避妊剤 (エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等) [16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。本剤を投与する場合は、別の避妊方法を行うことが望ましい。	機序不明
メサドン [16.7.2参照]	メサドンの血中濃度を低下させる可能性がある。併用する場合には注意して投与すること。	機序不明
リファブチン [16.7.2参照]	ダルナビル、コビスタット及びテノホビルアラフェナミドの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。また、リファブチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。併用する場合には必要に応じて本剤又はリファブチンの投与量を調節するなど注意して投与すること。	リファブチンのCYP3A及びP糖蛋白誘導作用、及びダルナビル及びコビスタットのCYP3A阻害作用による。
クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.2参照]	ダルナビル、コビスタット又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。併用する場合には必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど注意して投与すること。	ダルナビル及びコビスタットとこれらの薬剤のCYP3A阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
イトラコナゾール ケトコナゾール ^{注)} ポリコナゾール フルコナゾール [16.7.2参照]	ダルナビル、コビスタット、テノホビルアラフェナミド又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。併用する場合には必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど注意して投与すること。	ダルナビル、コビスタット及びテノホビルアラフェナミドとこれらの薬剤のCYP3A及びP糖蛋白阻害作用による。
ワルファリン [16.7.2参照]	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。併用する場合には必要に応じて本剤又はワルファリンの投与量を調節するなど注意して投与すること。	ダルナビル及びコビスタットの薬物代謝酵素阻害作用により、血中濃度に変化がおこることがある。
アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル等	これらの薬剤、テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し、有害事象を増強する可能性がある。併用する場合には必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の投与量を調節するなど注意して投与すること。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延する。
腎毒性を有する 薬剤 [8.3、11.1.4参照]	これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	これらの薬剤との併用により血中濃度が上昇するおそれがある。

注)国内では外用剤のみ発売

(解説)

《アトルバスタチン》

アトルバスタチンは主にCYP3A4で代謝される。そのため、本剤と併用したとき、本剤のCYP3A阻害作用により、アトルバスタチンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。

本剤とアトルバスタチンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにDRV/rtvとアトルバスタチンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶⁴⁾。

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

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

《シルデナフィル、タダラフィル》

これらの薬剤は主にCYP3A4で代謝される。そのため、本剤と併用したとき、本剤のCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。

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

本剤とシルデナフィルとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにDRV/rtvとシルデナフィルを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶⁵⁾。

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

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

NC：未算出

《パロキセチン、セルトラリン》

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

本剤とパロキセチン又はセルトラリンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにDRV/rtvとパロキセチン又はセルトラリンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶⁶⁾。

パロキセチン又はセルトラリン投与時のDRVの薬物動態パラメータ比

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

DRV投与時のパロキセチン又はセルトラリンの薬物動態パラメータ比

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

《デキストロメトルフアン》

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

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

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

NC：未算出

《プラバスタチン》

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

DRV投与時のプラバスタチンの薬物動態パラメータ比

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

NC：未算出

《ジゴキシン》

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

本剤とジゴキシンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにDRV/rtvとジゴキシンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶⁷⁾。

DRV投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータ比

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

NC：未算出

《ドロスピレノン》

本剤とドロスピレノンを併用したとき、機序は不明であるが、ドロスピレノンの血中濃度が上昇する可能性がある。

本剤とドロスピレノンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにDRV/COBIとドロスピレノンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す。

DRV投与時のドロスピレノンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法及び用量	DRVの用法及び用量	COBI ^{注)} の用法及び用量	例数	ドロスピレノンの薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC _{inf}	C _{min}
ドロスピレノン/ エチニルエスト ラジオール	ドロスピレノン 3mg/ エチニルエスト ラジオール 0.02mg 単回	800mg 1日1回	150mg 1日1回	15	1.15 [1.05～1.26]	1.58 [1.47～1.71]	NC

NC：未算出

注)コビシタット単剤は国内未承認

《経口避妊剤》

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

本剤とエチニルエストラジオール/ノルエチステロンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにDRV/rtvとエチニルエストラジオール/ノルエチステロンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶⁸⁾。

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

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

a)非併用投与時：13例

《メサドン》

本剤とメサドンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにDRV/rtvとメサドンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁶⁹⁾。

DRV投与時のR(-)メサドン/S(+メサドンの薬物動態パラメータ比

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

《リファブチン》

リファブチンはCYP3A4により代謝される。そのため、本剤と併用したとき、本剤のCYP3A阻害作用により、リファブチンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。

本剤とリファブチンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにDRV/rtvとリファブチンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁷⁰⁾。

リファブチン投与時のDRVの薬物動態パラメータ比

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

a) 非併用投与時：16例

DRV投与時のリファブチン/25-脱アセチル体代謝物の薬物動態パラメータ比

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

a) 非併用投与時：15例

《クラリスロマイシン》

クラリスロマイシンは主にCYP3A4で代謝される。そのため、本剤と併用したとき、本剤のCYP3A阻害作用により、クラリスロマイシンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、作用の増強や副作用の発現を招く可能性がある。したがって、併用する場合は、クラリスロマイシンの投与量を減量するなど用量に注意すること。

本剤とクラリスロマイシンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにDRV/rtvとクラリスロマイシンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁷¹⁾。

クラリスロマイシン投与時のDRVの薬物動態パラメータ比

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

DRV投与時のクラリスロマイシンの薬物動態パラメータ比

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

《イトラコナゾール、ケトコナゾール》

イトラコナゾール及びケトコナゾールは主にCYP3A4で代謝されるとともに、CYP3A阻害作用を有する。そのため、本剤と併用したとき、相互に代謝が阻害され、本剤、イトラコナゾール及びケトコナゾールの血中濃度が上昇する可能性がある。なお、国内ではケトコナゾールは外用剤のみ販売されており、経口剤は販売されていない。

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

参考までにDRV/rtvとケトコナゾールを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁷²⁾。

ケトコナゾール投与時のDRVの薬物動態パラメータ比

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

DRV投与時のケトコナゾールの薬物動態パラメータ比

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

《ワルファリン》

本剤とワルファリンとの併用における薬物動態試験結果は得られていないが、参考までにDRV/rtvとワルファリンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す⁷³⁾。

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

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

NC：未算出

《アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル等》

これらの薬剤は尿細管への能動輸送により排泄されるため、FTC又はTAFと併用したとき、排泄経路の競合により、これらの薬剤、FTC又はテノホビルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。したがって、併用する場合には、本剤又はこれらの薬剤の副作用に注意すること。

なお、本剤とこれらの薬剤との併用における薬物相互作用試験結果は得られていない。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

副作用発現状況については、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用 ■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照すること。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

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

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

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.9参照]

11.1.3 急性膵炎(0.1%)

11.1.4 腎不全又は重度の腎機能障害(頻度不明)

腎機能不全、腎不全、急性腎障害、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがある。臨床検査値に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。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。[10.2参照]

11.1.5 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(頻度不明)

乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常(アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等)が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。エムトリシタビン又はテノホビルを含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が、女性に多く報告されている。

(解説)

11.1.1 本剤の臨床試験において、重篤な皮膚障害は認められなかったが、DRVの海外臨床試験及び市販後の使用経験において、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の重篤な皮膚障害が報告されている。「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照すること。

11.1.2 DRVの海外臨床試験及び市販後の使用経験において、DRVとrtvの併用療法を受けた患者で薬剤性肝炎(急性肝炎、肝細胞融解性肝炎等)が報告されており、米国FDAより2008年3月13日付けでDear Healthcare Professional Letterが発出されたことから、注意喚起している。肝機能障害のある患者への本剤の使用に際しては、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

●FDA: Dear Health Care Professional Letterの概略

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

- 慢性活動性B型又はC型肝炎などの肝機能障害を有する患者では、重篤な事象を含む肝機能障害が発現するリスクが増加する。
- 市販後に、致命的な症例を含む肝機能障害が報告されている。これらは、進行性のHIV感染症患者において、抗HIV薬の多剤併用療法を行っている患者、B型又はC型肝炎等の肝疾患を合併している患者、又は免疫再構築症候群の悪化がみられる患者に認められている。

- DRV/rtvの投与を開始する前及び投与中は、適切な臨床検査を実施するとともに、投与中は患者の状態を十分観察すること。
- DRV/rtvを投与中に新たな肝機能障害又はその悪化の徴候が認められた場合は、必ず休薬あるいは投与中止を考慮すること。

11.1.3 本剤の臨床試験において、急性膵炎は0.1%(1/1125例)に認められた。十分に観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

11.1.4 本剤の臨床試験において、重度の腎機能障害は認められなかったが、FTC又はTDFを含有する製剤において重度の腎機能障害が認められているため、腎機能について定期的に検査を行うなど十分観察を行い、慎重に投与すること。

11.1.5 NRTIでは、ミトコンドリアDNAポリメラーゼ活性の阻害に基づく代謝障害により、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による肝腫大が発現すると考えられている。主な症状は、悪心、嘔吐、腹痛などの非特異的なものが多く、軽度～中等度の肝機能障害を高率に認める。必要に応じ、対症療法や抗HIV薬の中断が考慮される。本剤の臨床試験において、乳酸アシドーシスは認められなかったがFTC又はTDFを含有する製剤において乳酸アシドーシスが認められているため、十分に観察を行い、慎重に投与すること。

(2)その他の副作用

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

(解説)

《体脂肪の再分布/蓄積》

体脂肪の再分布/蓄積は、長期間抗HIV療法を行っている患者に認められる副作用であり、体脂肪の分布異常(腹部内臓脂肪の増加と手足・顔面の皮下脂肪の減少)が生じ、重度の例では頬のこけた特有の顔貌になる。原因は不明であるが、脂肪細胞のミトコンドリアDNA量の減少が認められることからNRTIとの関連が推測されており⁷⁴⁾、NRTIの変更により改善することも報告されている⁷⁵⁾。また、PIの使用との関連も示唆されている⁷⁶⁾。

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

TMC114FD2HTX3001試験及びTMC114IFD3013試験の併合解析

安全性解析対象症例数	1125例
副作用発現症例数	418例
副作用発現症例率(%)	37.2%

副作用の種類	発現症例数(%)
胃腸障害	249(22.1%)
下痢	131(11.6%)
下痢	131(11.6%)
腹痛	56(5.0%)
腹痛	40(3.6%)
上腹部痛	17(1.5%)
下腹部痛	1(0.1%)
悪心	49(4.4%)
悪心	49(4.4%)
嘔吐	37(3.3%)
嘔吐	37(3.3%)
消化不良	25(2.2%)
消化不良	25(2.2%)
腹部膨満	15(1.3%)
腹部膨満	15(1.3%)
鼓腸	15(1.3%)
鼓腸	15(1.3%)
急性膵炎	1(0.1%)
急性膵炎	1(0.1%)
神経系障害	105(9.3%)
頭痛	105(9.3%)
頭痛	105(9.3%)
皮膚および皮下組織障害	99(8.8%)
発疹	72(6.4%)
発疹	55(4.9%)
丘疹性皮膚疹	4(0.4%)
そう痒性皮膚疹	4(0.4%)
紅斑性皮膚疹	3(0.3%)
斑状皮膚疹	3(0.3%)
斑状丘疹状皮膚疹	3(0.3%)
全身性皮膚疹	1(0.1%)
そう痒症	20(1.8%)
そう痒症	20(1.8%)
蕁麻疹	8(0.7%)
蕁麻疹	7(0.6%)
特発性蕁麻疹	1(0.1%)

副作用の種類	発現症例数(%)
血管浮腫	7(0.6%)
眼瞼浮腫	2(0.2%)
血管浮腫	1(0.1%)
顔面浮腫	1(0.1%)
歯肉腫脹	1(0.1%)
眼窩周囲浮腫	1(0.1%)
顔面腫脹	1(0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	76(6.8%)
疲労	53(4.7%)
疲労	53(4.7%)
無力症	23(2.0%)
無力症	23(2.0%)
代謝および栄養障害	19(1.7%)
糖尿病	10(0.9%)
糖尿病	7(0.6%)
2型糖尿病	2(0.2%)
コントロール不良の糖尿病	1(0.1%)
食欲不振	8(0.7%)
食欲減退	8(0.7%)
リポジストロフィー	1(0.1%)
後天性リポジストロフィー	1(0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	16(1.4%)
筋肉痛	15(1.3%)
筋肉痛	15(1.3%)
骨壊死	1(0.1%)
骨壊死	1(0.1%)
精神障害	11(1.0%)
異常な夢	11(1.0%)
異常な夢	11(1.0%)
免疫系障害	7(0.6%)
(薬物)過敏症	6(0.5%)
過敏症	5(0.4%)
薬物過敏症	1(0.1%)
免疫再構築症候群	1(0.1%)
免疫再構築症候群	1(0.1%)

MedDRA/J ver.19.1

(承認時)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

ダルナビル及びコピシスタットは血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。エムトリシタビン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。

(解説)

本剤に対する特別な解毒剤がないため、過量投与した場合には、症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。健康成人にDRV 最大3200mgを単剤で単回投与したとき、通常の投与量でみられる胃腸障害、神経系障害等の有害事象の発現頻度が高くなることが推察された。以下に、有害事象一覧を示す。

健康成人にDRVを単回投与したときの有害事象^{注)}(C101試験)

有害事象	有害事象の発現症例数(%)							
	100mg/Plac (6例/3例)	200mg/Plac (6例/3例)	400mg/Plac (6例/3例)	800mg/Plac (6例/3例)	1200mg/Plac (6例/3例)	1600mg/Plac (6例/3例)	2400mg/Plac (6例/3例)	3200mg/Plac (6例/3例)
胃腸障害	2(33)/0	0/0	0/0	0/0	1(17)/1(33)	4(67)/2(67)	6(100)/3(100)	6(100)/3(100)
腸雑音異常	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1(33)	2(33)/0
下痢	0/0	0/0	0/0	0/0	1(17)/1(33)	4(67)/2(67)	6(100)/2(67)	5(83)/3(100)
悪心	1(17)/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1(17)/0	4(67)/1(33)
全身障害及び投与局所様態	1(17)/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2(33)/0
インフルエンザ様疾患	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2(33)/0
神経系障害	1(17)/1(33)	0/1(33)	1(17)/0	0/0	0/0	0/0	0/0	5(83)/1(33)
浮動性めまい	0/0	0/1(33)	1(17)/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2(33)/1(33)
頭痛	1(17)/1(33)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4(67)/1(33)
錯感覚	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3(50)/0

Plac : プラセボ

注)2例以上発現した投与群がある有害事象

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤を粉砕して使用しないこと。

(解説)

健康成人を対象とした本剤の臨床試験(TMC114FD2HTX1004試験)において本剤を粉砕して投与したとき、本剤をそのまま投与した時と比較して、TAFの C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、それぞれ29%、19%及び18%低下した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

(解説)

15.1.1 腎機能正常患者の腎機能に及ぼす影響について、COBI^(注) 150mg投与群、TDF 300mg投与群、COBI^(注) 150mg及びTDF 300mg併用投与群、EVG 150mg/COBI 150mg/FTC 200mg/TDF 300mg投与群、又はプラセボ群を設定し、それぞれ30日間反復投与し検討した。投与15日目及び投与30日目に、血清クレアチニンを用いてeGFRを、イオヘキソールを用いてGFR実測値(aGFR)を、パラアミノ馬尿酸のクリアランスを用いて腎血漿流量及び腎血液流量を算出した。イオヘキソールのクリアランスよりaGFRを比較したところ、いずれの群においてもほとんど変化が認められなかった。血清クレアチニン値を用いた推算クレアチンクリアランス及び24時間内因性クレアチンクリアランスはプラセボに比べ最大で約28%低下した。パラアミノ馬尿酸のクリアランスより腎血漿流量及び腎血液流量を算出したところ、いずれの群においても腎血漿流量及び腎血液流量はほとんど変化が認められなかった。

注)コビシタット単剤は国内未承認

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

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

(解説)

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

●動物実験データ(ラット)^{78)~80)}

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

また、高用量群では剖検時の肉眼検査及び臓器重量測定において、肝重量、腎重量及び脾重量増加が認められ、病理組織学的検査では肝細胞肥大、肝細胞褐色色素沈着及び甲状腺濾胞細胞肥大が認められた。一方、DRVとrtvの併用投与試験において、ラットに6ヵ月間併用経口投与した結果、対照群を含め、DRV/rtv 100/50、500/75及び1000/75mg/kg/日群の雄に膵島の線維化及び鉄血色素沈着の発現が認められ、また、雄ではrtv単独投与群を含む全投与群、雌ではrtv単独投与群及び100/50mg/kg/日以上でGrade 2以上の腎症の発現が認められた。

15.2.2 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の項を参照すること。

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ダルナビル(*in vitro*、イヌ、ラット)⁸³⁾：

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

コピシスタット(*in vitro*、*ex vivo*、ラット、イヌ)⁸⁴⁾：

試験項目	細胞種／動物種 性別及び動物数	投与経路	投与量	結果
心血管系 (hERG抑制)	HEK293細胞	<i>in vitro</i>	0.3、1、3、10 μ M	hERG IC ₅₀ = 1.8 μ M
心血管系 (イオンチャネル)	HEK293細胞	<i>in vitro</i>	hERG : 0.1~10 μ M hCav1.2 : 1~30 μ M hNav1.5 : 10~100 μ M	hERG IC ₅₀ = 1.85 μ M hCav1.2 IC ₅₀ = 6 μ M hNav1.5 IC ₅₀ = 86.5 μ M
心血管系 (活動電位)	ウサギ摘出心 プルキンエ線維	<i>ex vivo</i>	0.03、0.1、1、10 μ M	1及び10 μ Mで活動電位持続時間(APD ₆₀ 、APD ₉₀)が短縮。
心血管系 (ランゲンドルフ)	ウサギ摘出心臓 n = 4/群	<i>ex vivo</i>	0.3、1、3、10 μ M	QRS間隔、活動電位の三角形分割又は安定性に影響なし。1 μ M以上で陰性変力作用を示し、単相性活動電位持続時間が短縮。3 μ M以上でQT間隔短縮、PR間隔及びRR間隔の延長。
心血管系 (ランゲンドルフ)	ウサギ摘出心臓 n = 4/群	<i>ex vivo</i>	0.15、0.45、1.5、 4.5 μ M	1.5 μ M以上で左心室機能の著しい低下(最大左心室圧低下、収縮力低下、弛緩障害)及びCPPの上昇。4.5 μ MでPR間隔の延長。

試験項目	細胞種/動物種 性別及び動物数	投与経路	投与量	結果
中枢神経系	ラット 雌、n = 8/群	経口投与	0、50、150、500mg/kg	150mg/kg、500mg/kgで覚醒レベル低下、歩行運動低下、流涎、体温低下、運動量低下。50mg/kgまで影響なし。
心血管系	イヌ 雄、n = 4/群	経口投与	0、5、15、45mg/kg	45mg/kgまで影響なし。
呼吸器系	ラット 雌、n = 6/群	経口投与	0、50、150、500mg/kg	500mg/kgまで影響なし。

エムトリシタピン(マウス、ラット、イヌ)：

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果
中枢神経系	マウス	単回経口投与	100、250、500、750、 1,000mg/kg	行動、反射、痛覚、直腸温、呼吸数、体重に影響なし。
	ラット	単回経口投与	250、500、1,000mg/kg	行動、反射、痛覚、直腸温、呼吸数、体重に影響なし。
心血管系及び呼吸系	覚醒ラット	単回経口投与	250mg/kg	収縮期血圧及び心拍数に影響なし。
	麻酔ビーグル犬	静脈内 累積投与	1.0、2.5、5.0、10、 20mg/kg	平均血圧、心拍数、心電図(II誘導)、血圧反応、呼吸数及び分時換気量に影響なし。
胃腸管系	マウス	単回経口投与	10、30、100mg/kg	小腸内の炭末移動率に影響なし。
腎/泌尿器系	ラット	単回経口投与	10、30、100mg/kg	尿量、尿中電解質(Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻)排泄及び尿pHに影響なし。

テノホビル アラフェナミド(*in vitro*、ラット、イヌ)：

試験項目	細胞種/動物種	投与経路	投与量	結果
中枢神経系	ラット	単回経口投与	100、1,000mg/kg	一般症状及び行動、自発運動活性に明らかな影響なし。
心血管系	HEK293細胞	<i>in vitro</i>	1、10 μ mol/L	hERG電流の阻害作用なし。
	イヌ	単回経口投与	30、100mg/kg	血圧、心拍数、心電図に影響なし。
胃腸管系	ラット	単回経口投与	100、1,000mg/kg	1,000mg/kgで、胃排出率の低下、炭末移動率の減少。
腎/泌尿器系	ラット	単回経口投与	100、1,000mg/kg	腎機能に明らかな有害作用なし。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ダルナビル(マウス、ラット、イヌ)⁸⁵⁾ :

動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)
マウス	経口	雄:300、雌:1,000
ラット	経口 静脈内	雄、雌:>2,000 雄、雌:>40
イヌ	経口 静脈内	雄、雌:>320 雄、雌:>40

コピシスタット(マウス、ラット)⁸⁶⁾ :

動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)
マウス	経口	300
ラット	経口	>500

エムトリシタビン(マウス、ラット) :

動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)
マウス	経口	>4,000
ラット	経口	>4,000

テノホビル アラフェナミド(ラット、イヌ) :

動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)
ラット	経口	>1,000
イヌ	経口	>270

(2)反復投与毒性試験

ダルナビル(ラット、イヌ)：

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	経口投与 14日	0、40、200、1,000	雄、雌	40	<p>≥200mg/kg/日：赤血球数減少(雌)、ヘマトクリット減少(雌)、ヘモグロビン減少(雌)、血小板数増加、クレアチニン増加(雌)、肝重量増加、肝臓：空胞変性</p> <p>1,000mg/kg/日：クレアチニン増加、トリグリセリド減少(雄)、コレステロール増加(雌)、リン脂質増加(雌)、尿中Na増加、尿中Cl増加(雌)、脾臓：髓外造血</p>
ラット	経口投与 3ヵ月	0、20、100、500	雄、雌	20	<p>100mg/kg/日：網状赤血球数増加(雌)、トリグリセリド減少(雄)、肝重量増加(雌)</p> <p>500mg/kg/日：赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板数増加、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、ビリルビン増加、コレステロール増加、トリグリセリド減少、肝重量増加、脾重量増加(雄)、腎重量増加</p>
ラット	経口投与 6ヵ月	0、20、100、500	雄、雌	20	<p>≥100mg/kg/日：血小板数増加、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、ビリルビン増加、コレステロール増加、トリグリセリド減少、肝重量増加、脾重量増加(雄)、腎重量増加(雄)、脾臓：髓外造血</p> <p>500mg/kg/日：赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、胆管：肥厚</p>
イヌ	経口投与 14日	0、30、60、120	雄、雌	120	特記すべき所見なし
イヌ	経口投与 3ヵ月	0、30、60、120	雄、雌	120	特記すべき所見なし
イヌ	経口投与 6ヵ月	0、30、60、120	雄、雌	120	特記すべき所見なし
イヌ	経口投与 12ヵ月	0、30、60、120	雄、雌	30	<p>≥60mg/kg/日：嘔吐、ALP上昇(雌)、肝臓：空胞変性</p> <p>120mg/kg/日：ALP上昇</p>

コピシスタット(マウス、ラット、イヌ)：

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	経口投与 3ヵ月	0、5、15、50	雄、雌	5	<p>≥15mg/kg/日：ALT上昇(雄)、AST上昇(雄)</p> <p>50mg/kg/日：肝重量増加(雄)、肝臓：軽微な肝細胞肥大(雄)</p> <p>50mg/kg/日：肝CYP2B及びCYP3A活性の顕著な上昇</p>
ラット	経口投与 4週	0、10、20、50、100	雄、雌	50	<p>≥50mg/kg/日：血液学的及び血液生化学的パラメータの軽度な変化(赤血球数減少、網状赤血球数増加、血小板数増加、総蛋白増加、アルブミン増加、グロブリン増加、コレステロール増加、カルシウム増加、AST低下)、尿量増加(雌)、尿pH上昇(雌)、尿比重低下(雌)、肝重量増加、甲状腺：濾胞細胞過形成/肥大(軽度)</p> <p>100mg/kg/日：流涎、皮膚/被毛の汚れ、尿量増加(雄)、尿pH上昇(雄)、尿比重低下(雄)、甲状腺/副甲状腺重量増加(雌)、肝臓：肝細胞肥大</p> <p>20mg/kg/日(雌)及び50mg/kg/日：CYP3A活性上昇</p>
ラット	経口投与 26週	0、10、30、100	雄、雌	30	<p>≥10mg/kg/日：血中TSH増加、肝臓：小葉中心性肝細胞肥大</p> <p>≥30mg/kg/日：血小板数軽度増加(雄)、血液生化学的パラメータの軽度の上昇/増加(GGT、コレステロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン及びカルシウム)、肝重量増加、甲状腺重量増加</p> <p>100mg/kg/日：死亡2例(雌)、体重増加量の抑制(雄)、摂餌量の減少(雄)、血液学的パラメータの軽微な減少[赤血球数(雄)、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV及びMCH]、血小板数軽度増加(雌)、尿量増加、尿浸透圧/尿比重低下(抗利尿ホルモン/アルドステロンは変化なし)、T4低下(雄)</p> <p>10mg/kg/日(雌1例)、30mg/kg/日(雌1例)、100mg/kg/日：甲状腺濾胞細胞肥大(100mg/kg/日の1例で甲状腺濾胞細胞癌)</p> <p>30mg/kg/日(雌)、100mg/kg/日：肝CYP1A活性上昇、肝CYP3A活性上昇</p> <p>100mg/kg/日：肝CYP2C活性低下(雄)、肝CYP2C活性上昇(雌)</p> <p>(肝及び甲状腺の変化は、いずれもミクロソーム酵素誘導-甲状腺ホルモン・インバランスに対する適応性変化)</p>
イヌ	経口投与 4週	0、5、15、45(雄)、 45→30(雌) ^{注)}	雄、雌	15	<p>≥15mg/kg/日：嘔吐及び流涎、肝重量増加(雄)</p> <p>15mg/kg/日及び45mg/kg/日：PR間隔の軽度延長(雌)(投与3日目)</p> <p>45mg/kg/日→30mg/kg/日：肝重量増加(雌)、肝臓：肝細胞空胞化増加(雌)</p> <p>45mg/kg/日：摂餌量の減少(雌)、体重減少、ALT軽度上昇(雄)</p> <p>≥5mg/kg/日：CYP3A活性低下</p>

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
イヌ	経口投与 39週	0、5、10、20	雄、雌	10	<p>≥10mg/kg/日：血小板数軽度増加(雌)、肝重量増加、肝臓：肝細胞の軽微肥大</p> <p>20mg/kg/日：流涎、嘔吐及び便性状の変化、体重減少、血小板数軽度増加(雄)、総蛋白軽度減少(雄)、アルブミン減少(雄)、ALP上昇、尿量軽度増加(雌)、尿浸透圧/尿比重低下(雌)、ビリルビン尿発現頻度増加(雄)</p>

注)45mg/kg/日群の雌は、一般状態悪化のため投与11日目に投与を中止し、14日目から用量を30mg/kg/日に変更し、14日間投与した。

エムトリシタビン(マウス、ラット、サル)：

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	経口投与 4週	120、600、3,000	600	3,000mg/kg/日：赤血球数減少、MCH、MCV及び赤血球分布幅増加、脾、心、下垂体、卵巣重量増加、精巣及び胸腺重量減少
マウス	経口投与 6ヵ月	120、600、3,000	600	3,000mg/kg/日(雌)：赤血球数減少、MCH、MCV及び赤血球分布幅増加、尿量増加、甲状腺重量増加
ラット	経口投与 3ヵ月	120、600、3,000	600	3,000mg/kg/日：軽度貧血、下垂体及び甲状腺重量の低値
サル	経口投与 4週	80、400、2,000	>2,000	2,000mg/kg/日(雌)：軟便
サル	経口投与 3ヵ月	40、200、1,000	>1,000	毒性所見なし
サル	経口投与 1年	50、200、500	500	500mg/kg/日(雌)：軽度赤血球数減少、MCH増加

テノヒビル アラフェナミド(マウス、ラット、イヌ、サル)：

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	経口投与 13週	10、30、100	<10	<p>≥10mg/kg/日：軽微～軽度の鼻甲介の気道・嗅粘膜の好中球浸潤、軽微～中等度の嗅上皮の変性(雄、雌)</p> <p>100mg/kg/日：軽微な直腸粘膜上皮のアポトーシスの増加(雄、雌)</p>
ラット	経口投与 28日	1.5、6.25、25、100、 400	6.25	<p>400mg/kg/日：体重増加量の抑制(雄)、摂餌量の減少(雄、雌)、BUN及び尿中カルシウムの増加(雄、雌)、骨塩含量、骨断面積及び骨膜周囲長の減少、大腿骨の海綿骨萎縮(雄、雌)、胸腺の萎縮に伴う胸腺重量の減少(雄、雌)、腎臓重量の変動(雄、雌)、尿細管上皮細胞の巨核化/好塩基性変化(雄、雌)</p> <p>100mg/kg/日：尿細管上皮細胞の硝子滴(雄)</p> <p>≥25mg/kg/日：一過性の体重増加量の抑制(雄、雌)</p> <p>≥25mg/kg/日(雄)及び400mg/kg/日(雌)：白血球数の減少</p> <p>≥6.25mg/kg/日：1,25-ビタミンD₃の減少(雄、雌)</p>

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	経口投与 26週	5、25、100	25	100mg/kg/日：軽微な尿細管上皮細胞の巨核化（雄、雌）、骨密度の変化（雄、雌）、軽微～軽度の脛骨海綿骨萎縮（雌） ≥25mg/kg/日：骨代謝マーカーの変化（雄、雌）
イヌ	経口投与 28日	0.1、0.3、1、3、10	1	10mg/kg/日：軽微なAST上昇（雌） ≥3mg/kg/日：軽微な尿細管上皮細胞の巨核化及び/あるいは好塩基性変化（雄、雌）
イヌ	経口投与 9ヵ月	2、6、18 (18→12 ^注)	2	18mg/kg/日→12mg/kg/日：骨代謝マーカーの変化、体重減少による二次的な骨成長の変化、全身状態の悪化に起因したと思われる眼球（脈絡膜・毛様体）・肺・脾臓の組織球浸潤：いずれの所見も3ヵ月間の休薬により消失あるいは軽減 ≥6mg/kg/日：体重減少（雄）、軽度なPR間隔及びQT間隔の延長（血清中T3濃度の顕著な減少に関連する可能性あり）（雄、雌）、用量依存的な血液学的及び血液生化学的パラメータの変化（雄、雌）、尿細管上皮細胞の変性/好塩基性変化及び巨核化（雄、雌）
サル	経口投与 28日	3、30	≥30	被験物質に起因した所見なし

注)18mg/kg/日群は重篤な全身状態の悪化により、雄は投与45日目及び雌は51日目に用量を12mg/kg/日に変更し投与を継続した。

(3) 遺伝毒性試験

ダルナビル (*in vitro*、マウス)⁸⁷⁾⁻⁸⁹⁾：

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骨髄小核試験を実施した結果、いずれも陰性であり遺伝毒性は認められなかった。

コピシスタット (*in vitro*、ラット)⁹⁰⁾：

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames試験)、マウスリンフォーマTK試験及びラット骨髄小核試験を実施した結果、いずれも陰性であり遺伝毒性は認められなかった。

エムトリシタピン (*in vitro*、マウス)：

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames試験)、マウスリンフォーマ試験又はマウス小核試験を実施した結果、いずれも陰性であり遺伝毒性は認められなかった。

テノホビル アラフェナミド (*in vitro*、マウス)：

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験及びマウス骨髄小核試験を実施した結果、いずれも陰性であり遺伝毒性は認められなかった。

(4)がん原性試験

ダルナビル(マウス⁸¹⁾、ラット⁸²⁾):

雌雄マウス及びラット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。

コビススタット(マウス、ラット)⁹¹⁾:

- ・マウスを用いたがん原性試験

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

- ・ラットを用いたがん原性試験

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

エムトリシタビン(マウス、ラット):

マウスに750mg/kg/日、ラットに600mg/kg/日の用量で長期間投与した結果、いずれにおいてもがん原性は認められなかった。

テノホビル アラフェナミド:

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

ダルナビル⁹²⁾:

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)

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

2) 胚・胎児発生に関する試験(マウス、ラット、ウサギ)

- ・マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験

1,000mg/kg/日まで母動物及び胎児に影響は認められなかった。

- ・ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

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

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

- ・ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

1,000mg/kg/日まで母動物及び胎児に影響は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生に関する試験(幼若動物への直接投与を含む)(ラット)

F₀及びF₁(次世代)雌雄胎児に対する無毒性量は40mg/kg/日と考えられた。

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

コピシスタット⁵⁹⁾：

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)

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

2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)

・ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

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

・ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

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

3) 出生前及び出生後の発生に関する試験(幼若動物への直接投与を含む)(ラット)

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

エムトリシタピン：

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット、マウス)

・雄ラットを用いた受胎能に関する試験

雄ラットに投与した結果、影響は認められなかった。

・マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

マウスの受胎能及び初期胚発生に対して影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験(マウス)

妊娠マウスに投与した結果、母動物及び胚・胎児に影響は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(マウス)

妊娠マウスに投与した結果、出生児(F₁世代)及びその出生児(F₂世代)に影響は認められなかった。

テノホビル アラフェナミド:

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)

雌雄ラットに投与した結果、160mg/kg/日の雌雄動物で体重の減少がみられたが、受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)

- ・ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットに250mg/kg/日の用量で経口投与した結果、胎児体重の減少がみられたが、胚・胎児の生存に影響はみられず、催奇形作用も認められなかった。

- ・ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギに100mg/kg/日の用量で経口投与した結果、胚・胎児に対する影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

ダルナビル:

局所耐性試験において、皮膚刺激性及び眼刺激性は示さなかった。

コピシスタット(ウサギ、*in vitro*)⁹³⁾:

ウサギを用いた皮膚刺激性試験では軽度の刺激性を示したが、細胞を用いた眼刺激性試験では重度の刺激性は示さなかった。

エムトリシタピン:

該当資料なし

テノホビル アラフェナミド(ウサギ):

ウサギを用いた皮膚刺激性試験の結果は陰性であり、皮膚刺激性は認められなかった。

(7)その他の特殊毒性

ダルナビル:

1) 免疫毒性試験(ラット)

ラットにダルナビル500mg/kg/日又はダルナビル/リトナビル 100/50mg/kg/日を4週間投与した免疫毒性試験では、免疫応答への影響は認められなかった。なお、無毒性量は20mg/kg/日であった。

コビシスタット:

1) 免疫毒性試験(ラット、イヌ)⁹⁴⁾

・ラットを用いた免疫毒性試験

ラットの4週間免疫毒性試験では、50mg/kg/日以上を投与した雌では注入抗原(キーホールリンペットヘモシアニン)に対するT細胞依存性IgG抗体産生の低下が示された。同様の変化は、雄では認められなかった。このほか、一般状態変化、体重増加量/摂餌量の減少、肝臓及び甲状腺の重量増加、脾臓の胚中心のリンパ枯渇が50mg/kg/日及び150mg/kg/日群で認められたことから、この試験での無毒性量は雌雄において20mg/kg/日であった。

・ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験

ラットの26週間及びイヌの39週間反復経口投与毒性試験では、末梢血細胞の免疫表現型検査において、いかなる有害作用も示されなかったことから、免疫毒性の可能性は低いと考えられた。

2) 光毒性試験(ウサギ、*in vitro*)⁹³⁾

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

3) 不純物毒性試験(*in vitro*)⁹⁵⁾

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

エムトリシタビン:

1) 免疫毒性試験(ラット)

ラットに1,000mg/kg/日の用量で28日間投与した結果、ヒツジ赤血球に対するIgM抗体価に影響は認められなかった。

テノホビル アラフェナミド:

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品*

※注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ダルナビル エタノール付加物：劇薬

コビススタット：劇薬

エムトリシタピン：劇薬

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩：劇薬

2. 有効期間

有効期間：36ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

開栓後は、湿気を避けて保管すること。

小児の手の届かない所に保管すること。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の項を参照すること。

(参考)欧州の添付文書(2021年2月版)

(以下、原文)

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package with desiccant inside the bottle in order to protect the tablets from moisture. Keep the bottle tightly closed. Tablets may be stored outside of the original container for up to 7 days and should be discarded after that time if not taken. Tablets stored outside of the original container should not be placed back into the container.

「Ⅳ. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

単剤製品名：プリジスタ錠600mg／プリジスタナイーブ錠800mg

配合剤製品名：プレジコビックス配合錠

デシコビ配合錠LT／デシコビ配合錠HT

7. 国際誕生年月日

2017年9月21日(欧州)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2019年6月18日

承認番号：30100AMX00021000

薬価基準収載年月日：2019年7月3日

販売開始年月日：2019年7月26日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

2019年6月18日～2026年6月16日(ゲンボイヤ配合錠の残余期間)(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算コード
シムツーザ [®] 配合錠	6250118F1024	6250118F1024	126835501	622683501

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和元年7月2日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0702第1号)抜粋

本剤剤の特殊性に鑑み、本剤剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:ダルナビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド配合剤のHIV-1感染患者に対する臨床成績(TMC114FD2HTX3001)(2019年6月18日承認、CTD2.7.3-3.1.1) (J901257)
- 2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration(FDA), Center for Drug Evaluation and Research(CDER). Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry. Revision 1. November 2015.
- 3) 社内資料:ダルナビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド配合剤のHIV-1感染患者に対する臨床成績(TMC114IFD3013)(2019年6月18日承認、CTD2.7.3-3.1.3) (J901258)
- 4) 社内資料:ダルナビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド配合剤の薬物動態に関する検討(GS-US-299-0101)(2019年6月18日承認、CTD2.7.1-2.1.1.2) (J901254)
- 5) 社内資料:ダルナビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド配合剤の薬物動態に関する検討(TMC114FD2HTX1001)(2019年6月18日承認、CTD2.7.1-2.2.1.1) (J901253)
- 6) 社内資料:ダルナビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド配合剤の食事の影響及び薬物動態の検討(TMC114FD2HTX1002)(2019年6月18日承認、CTD2.7.1-2.1.1.1) (J901256)
- 7) 社内資料:ダルナビル/コビススタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド配合剤の薬物動態に関する検討(TMC114FD2HTX1004) (J901259)
- 8) 社内資料:ダルナビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド配合剤の薬物動態に関する検討(GS-US-299-0102)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2-2.2.2.1) (J901255)
- 9) 社内資料:ダルナビル/リトナビルの小児HIV-1感染患者に対する臨床試験(TMC114-C230)(2019年6月18日承認、CTD2.7.3-3.2.1) (J901260)
- 10) Gaur, A. H., et al.: Lancet HIV., 3, e561, 2016.(PMID:27765666) (J111623)
- 11) Eron, J. J., et al.: AIDS., 32, 1431, 2018.(承認時評価資料)(PMID:29683855) (J109493)
- 12) Orkin, C., et al.: Lancet HIV., 5, e23, 2018.(承認時評価資料)(PMID:28993180) (J108465)
- 13) Koh Y, et al.:J Biol Chem. 2007;282(39):28709-28720(PMID:17635930) (J062395)
- 14) 社内資料:ダルナビルの作用機序(TMC114-0009-VRR) (J900227)
- 15) King NM, et al.:J Virol. 2004;78(21):12012-12021(PMID:15479840) (J059595)
- 16) 社内資料:ダルナビルの作用機序(TMC114-0003-VRR) (J900228)
- 17) 社内資料:ダルナビルの作用機序(TMC114-0004-VRR) (J900229)
- 18) 社内資料:ダルナビルの抗ウイルス作用(TMC114-0014-VRR) (J900230)
- 19) 社内資料:ダルナビルの抗ウイルス作用(TMC114-0002-VRR) (J900231)
- 20) 社内資料:ダルナビルの抗ウイルス作用(TMC114-0011-VRR) (J900232)
- 21) 社内資料:ダルナビルの抗ウイルス作用(TMC114-0016-VRR) (J900233)
- 22) 社内資料:ダルナビルの抗ウイルス作用(TMC114-0006-VRR) (J900234)
- 23) 社内資料:ダルナビルの薬剤耐性(TMC114-0012-VRR) (J900235)
- 24) 社内資料:ダルナビルの薬剤耐性(TMC114-0013-VRR) (J900236)
- 25) 社内資料:ダルナビルの薬剤耐性(TMC114-0005-VRR) (J900237)
- 26) Crauwels, H. M. et al.: Clin. Pharmacol. Drug. Dev., 8, 480, 2019(PMID:30412360) (J111387)
- 27) 社内資料:ダルナビルの*in vitro*酵素阻害に関する検討(TMC114-NC123) (J901048)
- 28) 社内資料:ダルナビルのトランスポーターに関する検討(TMC114-NC137) (J901049)
- 29) 社内資料:コビススタットの*in vitro*酵素阻害に関する検討(AD-216-2028) (J901050)
- 30) 社内資料:コビススタットの*in vitro*酵素阻害に関する検討(AD-216-2029) (J901051)
- 31) 社内資料:コビススタットのトランスポーターに関する検討(AD-216-2099) (J901052)
- 32) 社内資料:コビススタットのトランスポーターに関する検討(AD-216-2100) (J901053)
- 33) 社内資料:コビススタットのトランスポーターに関する検討(AD-216-2094) (J901054)
- 34) 社内資料:ダルナビルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響(TMC114-C114) (J900207)
- 35) 社内資料:ダルナビルの組織移行性の検討 (J901010)
- 36) 社内資料:コビススタットの組織移行性の検討 (J901011)

- 37) 社内資料:ダルナビルの胎盤関門通過性の検討 (J901012)
- 38) 社内資料:エムトリシタビン組織内分布 (J900916)
- 39) Szczech, G. M., et al.: *Reprod. Toxicol.*, 17, 95, 2003.(PMID:12507664) (J102146)
- 40) 社内資料:テノホビル組織内分布 (J900915)
- 41) Benaboud S, et al.:*Antimicrob Agents Chemother.*2011;55:1315-1317(PMID:21173182) (J102135)
- 42) 社内資料:ダルナビルの乳汁移行試験(TMC114-NC249) (J900391)
- 43) 社内資料:コビススタットの乳汁移行性の検討 (J901013)
- 44) 社内資料:ダルナビルの組織分布の検討 (J901014)
- 45) 社内資料:コビススタットの組織分布の検討 (J901015)
- 46) 社内資料:ダルナビルの蛋白結合率の検討(TMC114-NC215(FK4948)) (J900222)
- 47) 社内資料:コビススタットの蛋白結合率の検討(GS-US-183-0133(60N-1103A)) (J900999)
- 48) 社内資料:コビススタットの蛋白結合率の検討(GS-US-216-0124(60N-1103B)) (J901000)
- 49) 社内資料:ダルナビルの代謝の検討(TMC114-NC112(TNO41201)) (J900223)
- 50) 社内資料:コビススタットの薬物動態に関する検討(216-2025) (J901001)
- 51) 社内資料:コビススタットの代謝の検討(AD-216-2038) (J901002)
- 52) 社内資料:ダルナビルの代謝物活性の検討 (J901016)
- 53) 社内資料:コビススタット代謝物の阻害活性の検討(AD-216-2107) (J901017)
- 54) 社内資料:ダルナビルの排泄の検討(TMC114-C109) (J900224)
- 55) 社内資料:コビススタットの排泄の検討(GS-US-216-0111) (J901003)
- 56) 社内資料:コビススタットのトランスポーター阻害作用 (J901019)
- 57) Sekar V, et al.:*Clin Pharmacokinet.* 2010;49(5):343-350(PMID:20384396) (J088122)
- 58) 社内資料:ダルナビル・コビススタット配合剤の妊婦における薬物動態の検討(TMC114HIV3015) (J901196)
- 59) 社内資料:コビススタットの生殖発生毒性試験(TX-216-2033) (J900993)
- 60) Pugh, R. N. H., et al.: *Br. J. Surg.*, 60, 646, 1973(PMID:4541913) (J063313)
- 61) Crum, N. F., et al.: *AIDS*, 20, 466, 2006 (PMID:16439886) (J097536)
- 62) Rasul, S., et al.: *AIDS Res. Treat.*, 2011, 743597, 2011(PMID:21804938) (J097537)
- 63) 社内資料:ダルナビルとカルバマゼピンの相互作用の検討(TMC114-C172) (J900257)
- 64) 社内資料:ダルナビルとアトルバスタチンの相互作用の検討(TMC114-C133) (J900194)
- 65) 社内資料:ダルナビルとシルデナフィルの相互作用の検討(TMC114-C128) (J900196)
- 66) 社内資料: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(TMC114-C121) (J900200)
- 67) 社内資料:ダルナビルとジゴキシンの相互作用の検討(TMC114-C150) (J900198)
- 68) 社内資料:ダルナビルとエチニルエストラジオール/ノルエチステロンの相互作用の検討(TMC114-C131) (J900199)
- 69) 社内資料:ダルナビルとR(-)メサドン/S(+メサドンの相互作用の検討(TMC114-C127) (J901034)
- 70) 社内資料:ダルナビルとリファブチンの相互作用の検討(TMC114-C163) (J900389)
- 71) 社内資料:ダルナビルとクラリスロマイシンの相互作用の検討(TMC114-C142) (J900197)
- 72) 社内資料:ダルナビルとケトコナゾールの相互作用の検討(TMC114-C129) (J900201)
- 73) 社内資料:ダルナビルとS-ワルファリン/7-OH-S-ワルファリンの相互作用の検討(TMC114-C173) (J901035)
- 74) Chene, G., et al.: *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 23, 54, 2007(PMID:17263633) (J063820)
- 75) McComsey, G. A., et al.: *Clin. Infect. Dis.*, 38, 263, 2004(PMID:14699460) (J063315)
- 76) Carr, A., et al.: *Lancet*, 351, 1881, 1998(PMID:9652687) (J063818)
- 77) 「HIV感染妊娠に関する診療ガイドライン」http://hivboshi.org/manual/guideline/2018_guideline.pdf
- 78) 社内資料:ダルナビルの反復投与毒性試験(TMC114-NC130) (J900212)
- 79) 社内資料:ダルナビルの反復投与毒性試験(TMC114-NC132) (J900213)
- 80) 社内資料:ダルナビルとリトナビルの反復併用投与毒性試験(TMC114-NC146) (J900214)
- 81) 社内資料:ダルナビルのがん原性試験(TMC114-NC159) (J900258)
- 82) 社内資料:ダルナビルのがん原性試験(TMC114-NC158) (J900259)
- 83) 社内資料:ダルナビルの安全性薬理試験 (J901020)
- 84) 社内資料:コビススタットの安全性薬理試験 (J901021)

- | | |
|---|-----------|
| 85) 社内資料:ダルナビルの単回投与毒性試験 | (J901022) |
| 86) 社内資料:コピシスタットの単回投与毒性試験 | (J901023) |
| 87) 社内資料:ダルナビルの遺伝毒性試験(TMC114-NOTOX293063) | (J900215) |
| 88) 社内資料:ダルナビルの遺伝毒性試験(TMC114-NOTOX294288) | (J900216) |
| 89) 社内資料:ダルナビルの遺伝毒性試験(TMC114-NC114(NOTOX303874)) | (J900217) |
| 90) 社内資料:コピシスタットの遺伝毒性試験 | (J901026) |
| 91) 社内資料:コピシスタットのがん原性試験 | (J901027) |
| 92) 社内資料:ダルナビルの生殖発生毒性試験 | (J901025) |
| 93) 社内資料:コピシスタットの局所刺激性及び光毒性試験 | (J901029) |
| 94) 社内資料:コピシスタットの免疫毒性試験 | (J901028) |
| 95) 社内資料:コピシスタットの不純物毒性試験 | (J901030) |
| 96) Cohen MS, et al.:N Engl J Med. 2016; 375: 830-839(PMID:27424812) | (J112533) |
| 97) Rodger AJ, et al.: JAMA. 2016; 316: 171-181(PMID:27404185) | (J112534) |
| 98) Bavinton BR, et al. : Lancet HIV 2018; 5: e438-447(PMID:30025681) | (J112535) |

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2017年9月に欧州で承認された後、2018年7月に米国で承認され、2020年11月現在、45カ国で承認されている。

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

4. 効能又は効果

HIV-1感染症

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビシスタットとして150mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2021年7月21日アクセス)

米国:www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=210455

欧州:www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symtuza

外国における発売状況(2021年7月時点)

国名	米国
会社名	Janssen Pharmaceutical Companies
販売名	SYMTUZA®
剤形・規格	Tablets: 800 mg of darunavir, 150 mg of cobicistat, 200 mg of emtricitabine, and 10 mg of tenofovir alafenamide (equivalent to 11.2 mg of tenofovir alafenamide fumarate).
承認年	2018年
効能又は効果	SYMTUZA is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults and pediatric patients weighing at least 40 kg: <ul style="list-style-type: none">• who have no prior antiretroviral treatment history or• who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen for at least 6 months and have no known substitutions associated with resistance to darunavir or tenofovir.
用法及び用量	Testing Prior to Initiation of SYMTUZA Prior to or when initiating SYMTUZA, test patients for hepatitis B (HBV) virus infection. Prior to or when initiating SYMTUZA, and during treatment with SYMTUZA, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. Recommended Dosage SYMTUZA is a four-drug fixed dose combination product containing 800 mg of darunavir (DRV), 150 mg of cobicistat (COBI), 200 mg of emtricitabine (FTC), and 10 mg of tenofovir alafenamide (TAF). The recommended dosage of SYMTUZA is one tablet taken orally once daily with food in adults and pediatric patients weighing at least 40 kg. For patients who are unable to swallow the whole tablet, SYMTUZA may be split into two pieces using a tablet-cutter, and the entire dose should be consumed immediately after splitting. Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment SYMTUZA is not recommended in patients with creatinine clearance below 30 mL per minute. Not Recommended in Patients with Severe Hepatic Impairment SYMTUZA is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Not Recommended During Pregnancy SYMTUZA is not recommended during pregnancy because of substantially lower exposures of darunavir and cobicistat during the second and third trimesters. SYMTUZA should not be initiated in pregnant individuals. An alternative regimen is recommended for those who become pregnant during therapy with SYMTUZA.

国名	欧州連合(EU)
会社名	Janssen-Cilag International NV
販売名	Symtuza
剤形・規格	Each film-coated tablet contains 800 mg of darunavir (as ethanolate), 150 mg of cobicistat, 200 mg of emtricitabine, and 10 mg of tenofovir alafenamide (as fumarate).
承認年	2017年
効能又は効果	Symtuza is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents (aged 12 years and older with body weight at least 40 kg). Genotypic testing should guide the use of Symtuza.
用法及び用量	<p>Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of HIV-1 infection.</p> <p><u>Posology</u> The recommended dose regimen in adults and adolescents aged 12 years and older, weighing at least 40 kg, is one tablet taken once daily with food.</p> <p><i>ART-naïve patients</i> The recommended dose regimen is one film-coated tablet of Symtuza once daily taken with food.</p> <p><i>ART-experienced patients</i> One film-coated tablet of Symtuza once daily taken with food may be used in patients with prior exposure to antiretroviral medicinal products but without darunavir resistance associated mutations (DRV-RAMs)* and who have plasma HIV-1 RNA < 100,000 copies/mL and CD4+ cell count ≥ 100 cells x 10⁶/L. * DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.</p> <p><i>Advice on missed doses</i> If a dose of Symtuza is missed within 12 hours of the time it is usually taken, patients should be instructed to take the prescribed dose of Symtuza with food as soon as possible. If a missed dose is noticed later than 12 hours of the time it is usually taken, it should not be taken and the patient should resume the usual dosing schedule.</p> <p>In case a patient vomits within 1 hour of taking the medicine, another dose of Symtuza should be taken with food as soon as possible. If a patient vomits more than 1 hour after taking the medicine, the patient does not need to take another dose of Symtuza until the next regularly scheduled time.</p> <p><u>Special populations</u> <i>Elderly</i> Limited information is available in this population, and, therefore, Symtuza should be used with caution in patients above 65 years of age.</p> <p><i>Hepatic impairment</i> No dose adjustment of Symtuza is required in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment, however, Symtuza should be used with caution in these patients, as the darunavir and cobicistat components of Symtuza are metabolised by the hepatic system.</p> <p>Symtuza has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), therefore, Symtuza must not be used in patients with severe hepatic impairment.</p> <p><i>Renal impairment</i> No dose adjustment of Symtuza is required in patients with estimated glomerular filtration rate according to the Cockcroft-Gault formula (eGFR_{CG}) ≥ 30 mL/min.</p> <p>Symtuza should not be initiated in patients with eGFR_{CG} < 30 mL/min, as there are no data available regarding the use of Symtuza in this population. Symtuza should be discontinued in patients with eGFR_{CG} that declines below 30 mL/min during treatment.</p> <p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Symtuza in children aged 3–11 years, or weighing < 40 kg, have not yet been established. No data are available.</p> <p>Symtuza should not be used in paediatric patients below 3 years of age because of safety concerns.</p> <p><i>Pregnancy and postpartum</i> Treatment with darunavir/cobicistat (two of the components of Symtuza) during pregnancy results in low darunavir exposure. Therefore, therapy with Symtuza should not be initiated during pregnancy, and women who become pregnant during therapy with Symtuza should be switched to an alternative regimen.</p> <p><u>Method of administration</u> Symtuza should be taken orally, once daily with food. The tablet should not be crushed.</p>

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外支援情報(米国、オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、海外での承認状況とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は、変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にダルナビル・コビスタット配合剤を投与したとき、出産後と比較しダルナビル及びコビスタットの血中濃度低下が認められている。また、動物試験(サル)においてテノホビルの胎児への移行が報告されている。[16.6.4参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ダルナビル及びコビスタットは、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒト乳汁中への移行は不明である。テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁中への移行が報告されているが、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁中への移行は不明である。また、HIV感染女性患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。

米国の添付文書(2021年7月時点)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are insufficient human data on the use of SYMTUZA in pregnant individuals from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) to inform on a potential drug-associated risk of birth defects and miscarriage. Available data from the APR show no difference in rate of overall birth defects for darunavir and emtricitabine 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.

The APR uses the MACDP as the U.S. reference population for birth defects in the general population. The MACDP evaluates pregnant individuals and infants from a limited geographic area and does not include outcomes for births that occurred at less than 20 weeks' gestation.

In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when the components of SYMTUZA were administered separately at darunavir exposures less than 1- (mice and rabbits) and 2.6-times (rats) higher, at cobicistat exposures 1.7- and 4.1-times higher (rats and rabbits respectively) at emtricitabine exposures 88- and 7.3- times higher (mice and rabbits, respectively), and tenofovir alafenamide exposures equal to or 85- times higher (rats and rabbits, respectively) than human exposures at the recommended daily dose of these components in SYMTUZA. No adverse developmental effects were seen when cobicistat was administered to rats through lactation at cobicistat exposures up to 1.1 times the human exposure at the recommended therapeutic dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-infected mothers in the United States not to breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection.

Based on published data, emtricitabine has been shown to be present in human breast milk. There are no data on the presence of darunavir, cobicistat, or TAF in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Darunavir and cobicistat are present in the milk of lactating rats. Tenofovir has been shown to be present in the milk of lactating rats and rhesus monkeys after administration of TDF. Because of the potential for (1) HIV transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) serious adverse reactions in breastfed infants, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving SYMTUZA.

オーストラリア分類(the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy) (2021年7月時点)

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

参考: The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy

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

小児に関する海外支援情報(米国)

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、海外での承認状況とは異なる。

9.7 小児等

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

9.7.2 3歳～11歳又は体重40kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書(2021年7月時点)

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of SYMTUZA for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients weighing at least 40 kg was established through studies with components of SYMTUZA. Use of SYMTUZA in this group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of SYMTUZA in adults with additional pharmacokinetic, safety, and virologic data from studies of components of SYMTUZA (Trials GS-US-216-0128 and GS-US-292-0106) in pediatric subjects with HIV-1 infection aged 12 to less than 18 years.

The safety and effectiveness of SYMTUZA have not been established in pediatric patients weighing less than 40 kg.

Darunavir, a component of SYMTUZA is not recommended in pediatric patients below 3 years of age because of toxicity and mortality observed in juvenile rats dosed with darunavir.

XIII. 備考

その他の関連資料

