

(新聞発表用)

1	販 売 名	プリジスタナイーブ錠 400mg
2	一 般 名	ダルナビル エタノール付加物
3	申 請 者 名	ヤンセン ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中ダルナビル エタノール付加物 433.64mg (ダルナビルとして400mg) を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	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。
6	効 能 ・ 効 果	HIV 感染症

貯 法: 室温保存
 使用期限: 2年(包装に表示の使用期限内に使用すること)
 抗ウイルス化学療法剤

日本標準商品分類番号
 87625

劇薬
 処方せん医薬品*

プリジスタナイーブ™錠 400mg

PREZISTANAIVE™ Tablets

ダルナビル エタノール付加物錠

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2006年6月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) トリアゾラム、ミダゾラム、ピモジド、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、プロナンセリン、シルデナフィル(レパチオ)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 3) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児〔「小児等への投与」、「その他の注意」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	プリジスタナイーブ錠 400mg			
成分・含量	ダルナビル エタノール付加物 433.64mg (ダルナビルとして 400mg)			
添加物	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスボドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール 4000、酸化チタン、タルク、食用黄色 5 号アルミニウムレーキ			
色・剤形	うすいだいだい色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	19.1	9.5	5.7	0.87
識別記号	TMC			

【効能・効果】

HIV 感染症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 治療経験のない HIV 感染患者に使用すること(治療経験のない HIV 感染患者以外に対する有効性及び安全性は確立していない)。
2. 無症候性 HIV 感染症の治療開始時期は CD4 陽性リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量が指標とされている。本剤の使用にあたっては、患者の CD4 陽性リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を確認するとともに、最新のガイドラインを確認すること。
3. 小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性が確立していない。

【用法・用量】

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
2. 抗 HIV 薬の治療経験がある患者への用法・用量は、プリジスタ錠 300mg の添付文書を参照すること。
3. 本剤の使用に際しては、「用法・用量」の記載に従い、必ず薬物動態学的増強因子(ブースター)としてリトナビルを併用すること。
4. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。
5. 本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。

6. ジダノシンと併用する場合には、ジダノシンは食間に投与することとされているので、本剤及びリトナビル投与の1時間前又は2時間後にジダノシンを投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがあるため、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。〕
- (1) 慢性活動性の B 型及び/又は C 型肝炎患者など投与前に肝機能異常が認められる患者では、肝機能をさらに悪化させる可能性がある。〔外国第 IIIb/III 相試験において、B 型及び/又は C 型肝炎重複感染患者では、有害事象及び臨床検査値異常のうち、肝酵素の上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。〕
- (2) 軽度及び中等度肝障害患者に本剤/リトナビルを投与するときには本剤の用量を調整する必要はないが、重度肝障害患者には慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- 2) 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者〔HIV プロテアーゼ阻害剤で治療中の血友病患者において、皮膚血腫及び出血性関節症等の出血事象の増加が報告されている。〕
- 3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 4) スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者〔ダルナビルはスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症があらわれる可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の使用に際しては、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - (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。
 - (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。
 - (3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
 - (4) 本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - (5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること(「相互作用」の項参照)。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
- 2) 本剤はリトナビルと併用するため、リトナビルの添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。
- 3) HIV プロテアーゼ阻害剤による治療中の患者で、糖尿病の発症又は増悪、高血糖が発現し、その中には糖尿病性ケトアシドーシスを合併した例が報告されている。
- 4) 本剤の投与により、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)及び多形紅斑を含む重度の発疹が報告されている。外国臨床試験において、発疹は因果関係の不明なものも含め 10.3%の患者に認められ、本剤の投与中止を要する発疹は 0.5%、発熱及び肝酵素値の上昇を伴う重度の発疹は 0.4%、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)は 0.1%未満に認められた。また、発疹の多くは軽度から中等度であり、投与開始 4 週以内に発現したが投与継続中に寛解した。重度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- 5) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行

うこと。

- 6) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- 7) 本剤による治療中に浮動性めまいが報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には注意すること。

3. 相互作用

本剤は肝代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) 阻害作用を有することから、CYP3A4 により代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤は CYP3A4 によって代謝されることから、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が低下し、CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアゾラム ハルシオン ミダゾラム ドルミカム	これらの薬剤の血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	本剤及びリトナビルの CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ピモジド オーラップ	ピモジドの血中濃度上昇により、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
エルゴタミン カフェルゴット等 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリン メテルギン等	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管痙攣、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
バルデナフィル レビトラ	バルデナフィルの血中濃度が上昇し、半減期が延長するおそれがある。	
プロナセリン ロナセン	プロナセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
シルデナフィル ¹⁾ レバチオ	シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（シルデナフィルとリトナビルとの併用により、シルデナフィルの C _{max} 及び AUC がそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加したとの報告がある）。	

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
併用により、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱することがあるので、併用する場合には注意して投与すること。		
リファンピシム 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	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用はなるべく避けること。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の肝代謝が促進される。
フェノバルビタール フェニトイン		
デキサメタゾン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。		
リファブチン ²⁾	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とリファブチン 150mg 2日1回を併用したとき、リファブチンの活性代謝物の AUC が 9.8 倍に増加した。	本剤及びリトナビルの CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
シンバスタチン アトルバスタチン ³⁾ プラバスタチン ⁴⁾	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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルデナフィル ⁵⁾ バイアグラ タダラフィル	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
クラリスロマイシン ⁶⁾	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とクラリスロマイシン 500mg 1日2回を併用したとき、クラリスロマイシンの AUC が 57%増加した。	
カルバマゼピン ⁷⁾	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とカルバマゼピン 200mg 1日2回を併用したとき、カルバマゼピンの AUC が 45%増加した。	
アミオダロン ペブリジル リドカイン (全身投与) キニジン シクロスポリン タクロリムス Ca 拮抗剤 (フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等) プロピオン酸フルチカゾン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
ジゴキシシン ⁸⁾	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とジゴキシシン 0.4mg 1日1回を併用したとき、ジゴキシシンの AUC が 77%増加した。	本剤及びリトナビルの P-糖蛋白質阻害作用により、ジゴキシシンの血中濃度が上昇することがある。
併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合には注意して投与すること。		
経口避妊剤 ⁹⁾ (エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等)	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とエチニルエストラジオール/ノルエチステロン 35µg/1mg 1日1回を併用したとき、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの AUC はそれぞれ 44 及び 14%減少した。本剤を投与する場合は、別の避妊方法を行うことが望ましい。	リトナビルの肝薬物代謝酵素誘導作用により、これらの薬剤の肝代謝が促進される。
セルトラリン ¹⁰⁾ パロキセチン ¹⁰⁾	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回と併用したとき、セルトラリン (50mg 1日1回) の AUC が 49%、パロキセチン (20mg 1日1回) の AUC が 39%減少した。	機序不明
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど注意して投与すること。		
イトラコナゾール ケトコナゾール ¹¹⁾ ボリコナゾール	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びリトナビルとこれらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
フルファリン	フルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。	本剤及びリトナビルの肝薬物代謝酵素に対する阻害作用により、血中濃度に変化がおこることがある。

注) 国内では外用剤のみ発売

<抗 HIV 薬との相互作用>

①ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI/NtRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジダノシン ¹²⁾	ジダノシン 400mg 1日1回 (空腹時投与) と本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回 (食直後投与) を併用したとき、本剤及びジダノシンの薬物動態に有意な影響はみられなかった。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。なお、ジダノシンは空腹時に服用することが望ましいため、本剤服用の1時間前又は2時間後にジダノシンを服用するなど本剤と同時に投与しないこと。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テノホビル ¹⁵⁾	テノホビル(フマル酸テノホビルジソプロキシル 300mg 1日1回)と本剤/リトナビル 300/100mg 1日2回を併用したとき、テノホビルのAUCが22%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	これらの薬剤は主に腎排泄型であり、本剤と排泄経路が異なる。
ジドブジン ザルシタピン エムトリシタピン サンルブジン ラミブジン アバカビル	これらの薬剤と相互作用を示さないと推察される。	

②非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラビリン ¹⁶⁾	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とエトラビリン100mg 1日2回を併用したとき、エトラビリンのAUCが37%減少した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	これらの薬剤は主に腎排泄型であり、本剤と排泄経路が異なる。
エファビレンツ ¹⁵⁾	本剤/リトナビル 300/100mg 1日2回とエファビレンツ 600mg 1日1回を併用したとき、本剤のAUCが13%減少し、エファビレンツのAUCが21%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
ネビラピン ¹⁶⁾	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とネビラピン200mg 1日2回を併用したとき、ネビラピンのAUCが27%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	

③プロテアーゼ阻害剤 (PI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル ^{17), 18)}	本剤 600mg とリトナビル 100mg をそれぞれ1日2回併用したとき、リトナビルにより本剤のAUCは14倍に増加した。本剤はリトナビル100mgを併用投与することが推奨される。	リトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
ロピナビル/リトナビル ¹⁹⁾	本剤/リトナビル 1200/100mg 1日2回とロピナビル/リトナビル 400/100mg 1日2回又は本剤1200mg 1日2回とロピナビル/リトナビル 533/133.3mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCは40%減少した。本剤/リトナビルと併用したときのロピナビル/リトナビルの推奨用量は確立していないため、本剤及びリトナビルとの併用は推奨されない。	本剤及びリトナビルとこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度に変化がある。
サキナビル ²⁰⁾	本剤 400mg、サキナビル 1000mg 及びリトナビル 100mg を1日2回で併用したとき、本剤のAUCは26%減少し、サキナビルのAUCは影響を受けなかった。本剤及びリトナビルとの併用は推奨されない。	
インジナビル ²¹⁾	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とインジナビル 800mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCは24%増加し、インジナビルのAUCは23%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、インジナビルの減量を考慮すること。本剤/リトナビルと併用したときのインジナビルの推奨用量は確立していない。	本剤及びリトナビルとインジナビルとインジナビルに対するCYP3A4に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
アタザナビル ²²⁾	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とアタザナビル 300mg 1日1回を併用したとき、本剤及びアタザナビルの薬物動態に有意な影響はみられなかった。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
他のプロテアーゼ阻害剤	上記以外のプロテアーゼ阻害剤は、本剤/リトナビルとの併用は推奨されない。	

④その他の抗HIV薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マラビロク	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とマラビロク 150mg 1日2回を併用したとき、マラビロクのAUCが305%増加した。	リトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、マラビロクの代謝が阻害される。

4. 副作用

外国臨床試験においてダルナビルが投与された 3,063 例について安全性評価を行った。副作用(臨床検査値異常を含む)は 65.9% (2,017/3,063 例)に認められた。主な副作用は、下痢 (23.7%)、悪心 (14.9%)、頭痛 (13.8%)、発疹 (10.3%) であった。

1) 重大な副作用

- 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)、多形紅斑 (0.1%未満) 等の重度の発疹があらわれたとの報告がある。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。
- 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 急性肺炎 (0.5%)：急性肺炎があらわることがあるので、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。

2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類・頻度	1%以上 ^{注)}	1%未満
感染症および寄生虫症		毛包炎*
免疫系障害		免疫再構築症候群
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症 (5.5%)、食欲不振、高コレステロール血症、高脂血症、糖尿病、高血糖	脂質異常症、LDL 増加、食欲減退*、肥満*、低ナトリウム血症*、多飲症*
精神障害		異常な夢、錯乱状態*、失見当識*、易刺激性*、気分変動*、悪夢*、不安*
神経系障害	頭痛 (13.8%)	末梢性ニューロパシー*、感覚鈍麻*、記憶障害*、錯覚*、傾眠*、一過性脳虚血発作*
耳および迷路障害		回転性めまい*
心臓障害		心筋梗塞*、頻脈*
血管障害		高血圧*
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難*、咳嗽*、しゃっくり*
胃腸障害	下痢 (23.7%)、悪心 (14.9%)、腹痛 (8.7%)、嘔吐 (7.6%)、酵素増加、鼓腸、腹部膨満、消化不良	便秘*、口内乾燥*
肝胆道系障害	肝酵素増加	急性肝炎
皮膚および皮下組織障害	発疹 (10.3%)、そう痒症 (5.6%)、体脂肪の再分布/蓄積	痲疹*、アレルギー性皮膚炎*、湿疹*、中毒性皮膚疹*、脱毛症*、薬剤性皮膚炎*、多汗症*、皮膚の炎症*、斑状丘疹状皮膚疹*
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	関節痛*、四肢痛*、骨減少症*、骨粗鬆症*
腎および尿路障害		急性腎不全*、腎機能不全*、腎結石症*、多尿*
生殖系および乳房障害		女性化乳房
全身障害および投与局所様態	疲労 (8.6%)、無力症 (5.5%)	発熱*、悪寒*、高熱*、末梢性浮腫*

注) 5%以上発現した副作用について頻度を記載した。

* 外国臨床試験 (POWER 試験) で認められた、重症度が「Grade 2」以上であり、医師により因果関係が「可能性小」以上と報告された有害事象

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、副作用の発現に注意し慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。
[ダルナビルは、動物実験(ラット)²³⁾で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。]

7. 小児等への投与

- 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。[「その他の注意」の項参照]
- 3歳以上の幼児、小児における安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与に関するデータは限られている。健康成人に本剤3200mg 単回投与したとき、又は本剤1600mg とリトナビル100mg を併用投与したとき、特異的な有害事象は認められなかった。

処置：

本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察など一般的な支持療法を行う。必要に応じて胃洗浄、活性炭の投与を行う。なお、本剤は透析により除去されない。

9. その他の注意

- 動物実験(ラット)^{24)~26)}では、造血系、血液凝固系、肝、腎、脾臓及び甲状腺に影響が認められた。活性化部分トロンボプラスチン時間の延長とともに、赤血球パラメータのわずかな減少がみられた。
- 幼若ラットに、生後23から26日程度の日齢まで(ヒトの3歳未満に相当)、ダルナビルを20mg/kg から1,000mg/kg の用量で投与した結果、死亡例が認められた。[「禁忌」の項参照]
- マウス²⁷⁾及びラット²⁸⁾を用いたがん原性試験の結果、雌雄に用量依存的な肝細胞腫瘍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腫瘍が認められた。
- 遺伝毒性試験(*in vitro* 及び *in vivo*)^{29)~31)}においてダルナビルは陰性であった。

【薬物動態】

<外国人における成績>

1. 吸収・血漿中濃度^{18), 32)~35)}

健康成人又はHIV感染症患者に、本剤/リトナビルを食後に1日2回反復経口投与したとき、ダルナビルの血漿中濃度は2.5~4.0時間後に最高に達し、半減期は約15時間であった。本剤とリトナビルを併用投与したときの本剤の絶対的バイオアベイラビリティは、本剤単独投与時の37%から82%に増加した。本剤/リトナビル800/100mgを1日1回反復経口投与したHIV感染症患者335例の血漿中ダルナビル濃度値を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータの推定値を表1に、定常状態におけるダルナビルの平均血漿中濃度推移を図1に示す。

表1 ダルナビルの薬物動態パラメータの推定値(48週時、C211試験)

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル800/100mg 1日1回(n=335)
AUC ₂₄ (ng・h/mL)	
平均値 ± 標準偏差	93,026 ± 27,050
中央値(範囲)	87,854(45,000-219,240)
C ₀ (ng/mL)	
平均値 ± 標準偏差	2,282 ± 1,168
中央値(範囲)	2,041(368-7,242)

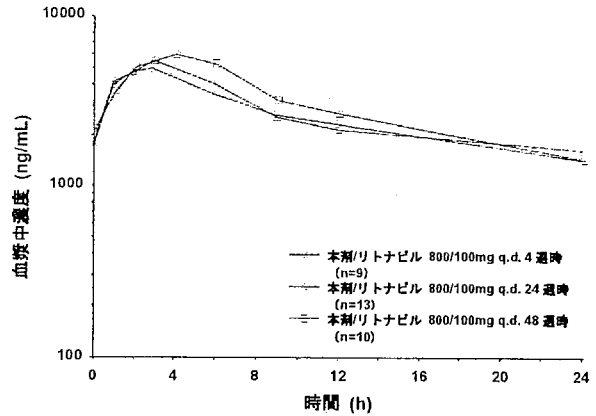


図1 本剤/リトナビル800/100mgを1日1回反復投与したときの定常状態におけるダルナビルの平均血漿中濃度推移

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

制酸剤の影響：本剤/リトナビル400/100mg(1日2回)とオメプラゾール20mg(1日1回)又はラニチジン150mg(1日2回)を併用したとき、オメプラゾール及びラニチジンはダルナビルのC_{max}及びAUC₁₂に影響を及ぼさなかった。

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

2. 血漿蛋白結合率³⁶⁾

ダルナビルのヒト血漿蛋白結合率は約95%であり、主に血漿α₁酸性糖蛋白質に結合した。(in vitro試験、平衡透析法)

3. 代謝³⁷⁾

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

健康成人に¹⁴C標識した本剤/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。

4. 排泄^{18), 38)}

健康成人に¹⁴C標識した本剤/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/hであり、リトナビル100mgと併用したときの全身クリアランスは5.9L/hであった。

5. 肝障害患者³⁹⁾

軽度及び中等度肝障害患者(各8例)に本剤/リトナビル600/100mgを1日2回反復投与したときのダルナビルの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。なお、重度肝障害患者を対象とした試験は実施していない。

6. 腎障害患者

中等度腎障害(CL_{CR}が30~60mL/分)を有するHIV感染症患者(20例)において、腎機能の低下によりダルナビルの薬物動態に有意な影響がないことが示された。重度腎障害又は末期腎疾患を有するHIV感染症患者における試験は実施されていないが、ダルナビルは主に肝臓で代謝されることから、腎障害患者でダルナビルの全身クリアランスは低下しないと推察される。ダルナビル及びリトナビルの血漿蛋白結合率は高いことから、血液透析や腹膜透析によって除去される可能性は低い。

【臨床成績】

<外国臨床試験>

C211試験(ARTEMIS試験)⁴⁰⁾：抗HIV薬の使用経験のないHIV感染症患者689例を対象としたダルナビル800mg及びリトナビル100mgの1日1回投与(DRV/r 800/100mg QD)とロピナビル・リトナビルの1日投与量800/200mg(LPV/r 800/200mg/日)の無作為割付けによる非盲検第Ⅲ相比較試験を実施した。両群ともテノホビル(TDF)300mg及びエムトリシタビン(FTC)200mgを背景治療とした。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、DRV/r群343例の年齢中央値は34歳(範囲18-70)、男性が70%、人種は白人40%、黒人23%、ヒスパニック23%、アジア人13%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.86 log₁₀コピー/mL、CD4陽性

リンパ球数の中央値は228/mm³(範囲4-750)であった。96週時の臨床成績を表2及び表3に示す。

表2 臨床成績の概要 (C211試験)

	DRV/r 群 800/100mg QD +TDF/FTC N=343	LPV/r 群 800/200mg/日 +TDF/FTC N=346
ウイルス学的効果		
HIV RNA 量が<50 コピー/mL ^{注1)}	79.0%	70.8%
HIV RNA 量が<400 コピー/mL ^{注1)}	83.1%	77.5%
HIV RNA 量の投与前からの変化 (平均値; log ₁₀ コピー/mL) ^{注2)}	-2.64	-2.45
CD4 陽性リンパ球数の投与前からの 変化(中央値; /mm ³) ^{注2)}	+171	+188
ウイルス学的治療失敗	6.1%	10.4%
リバウンド ^{注3)}	5.0%	7.8%
ウイルス量の抑制なし ^{注4)}	1.2%	2.6%
死亡又は有害事象による投与中止	3.8%	9.2%
他の理由による投与中止	11.1%	9.5%

注1) TLOVR アルゴリズムにより補完

注2) 非完遂例(投与中止例)の変化は0として補完

注3) 96週時までにウイルス量が<50 コピー/mLに至ったが、96週時は<50 コピー/mLではなかった例

注4) 96週時までにウイルス量が<50 コピー/mLに至らなかった例

表3 投与前 HIV RNA 量別のウイルス学的効果
(<50 コピー/mLの患者の割合)

	DRV/r 群 800/100mg QD +TDF/FTC	LPV/r 群 800/200mg/日 +TDF/FTC
<100,000 コピー/mL	80.5% (182/226 例)	75.2% (170/226 例)
≥100,000 コピー/mL	76.1% (89/117 例)	62.5% (75/120 例)

なお、薬剤耐性プロファイルに関する情報は、ブリジスタ錠 300mg の添付文書「臨床成績」の項を参照すること。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{41)~45)}

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。本剤は HIV-1 感染細胞においてウイルスのコードする Gag-Pol ポリ蛋白質の切断を選択的に阻害し、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの形成を抑制する。本剤は K_D 4.5 × 10⁻¹²mol/L で HIV-1 プロテアーゼに強い親和性を有しており、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。

2. 抗ウイルス作用^{46)~50)}

本剤はヒト T 細胞株、ヒト末梢血単核球及びヒト単球/マクロファージに急性感染させた HIV-1 実験室株及び臨床分離株、並びに HIV-2 実験室株に対し抑制作用 (EC₅₀ 値: 1.2~8.5nmol/L) を示す。本剤は 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 (EC₅₀ 値: <0.1~4.3nmol/L) を示す。*In vitro* における本剤の抗ウイルス作用は、50%細胞毒性作用を示す濃度 (87~>100µmol/L) より十分に低い濃度で認められる。本剤の EC₅₀ 値はヒト血清存在下では中央値で 5.4 倍高い。本剤はプロテアーゼ阻害剤 (アンブレナビル、ネルフィナビル及びリトナビル) と併用することにより相乗作用を示し、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (アバカビル、ジダノシン、エムトリシタピン、ラミブジン、サニルブジン、ザルシタピン及びジドブジン)、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (テノホビル)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (エトラピリン、エファビレンツ、デラビルジン及びネビラピン)、プロテアーゼ阻害剤 (アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、サキナビル及び tipranavir) 及び融合阻害剤 (enfuvirtide) と併用することにより相加作用を示した。本剤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。

3. 薬剤耐性^{51)~55)}

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本剤は 400nmol/L を超える濃度で増殖抑制を示した (*in vitro*)。この耐性ウイルスは、本剤に対する感受性が 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。これらのウイルスにおけるダルナビルの耐性因子は現在研究中である。プロテアーゼ阻害剤耐性関連変異を有する 9 株の HIV-1 からダルナビルの耐性株 (EC₅₀ 値が 53~641 倍変化) を *in vitro* で獲得し

た結果、ダルナビル耐性株のプロテアーゼ内に 22 個のアミノ酸変異が出現し、このうち L10F、V32I、L33F、S37N、M46I、I47V、I50V、L63P、A71V 及び I84V の変異は耐性分離株の 50%超に認められた。ダルナビル耐性 (EC₅₀ 値の比:fold change [FC] > 10) となるには、これらの変異のうち最低 8 個のプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異が必要であり、うち 2 個の変異はすでにプロテアーゼ遺伝子内に存在していた。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルあるいは tipranavir に耐性の臨床分離株 1,113 株、並びに外国臨床試験 C202/C213 試験及び C208/C215 試験解析に組み入れられた被験者の本剤投与開始前の分離株 886 株において、本剤に対する FC > 10 (中央値) を示したのは、10 個を超える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。

4. 交叉耐性^{52)、53)}

プロテアーゼ阻害剤には交叉耐性が認められやすい。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル又は tipranavir に対する感受性が低下した臨床分離株 3,309 株の 90%に対して、ダルナビルの感受性低下は 10 倍未満であり、ほとんどの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。プロテアーゼ阻害剤耐性株から選択したダルナビルに耐性を示す 9 株のうち 7 株について、tipranavir に関する耐性が検討され、7 株のうち 6 株では tipranavir に対する感受性低下が小さかった (FC < 3) ことから、ダルナビルと tipranavir との交叉耐性は限定的であることが示されている。作用機序の違いから、ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、融合阻害剤とダルナビルとの間に交叉耐性は生じないと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

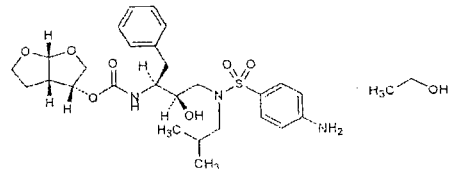
一般名: ダルナビル エタノール付加物 (Darunavir Ethanolate)

化学名: (3*R*,3*a*,5*6a*,*R*)-Hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl [(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminophenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate monoethanolate

分子式: C₂₇H₃₇N₃O₇S·C₂H₆O

分子量: 593.73

化学構造式:



性状: 白色の粉末

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

融点: 100~105°C

分配係数: Log P=2.47 (1-オクタノール/pH7.0 緩衝液)

【包装】

ブリジスタナイーブ錠 400mg: 60 錠 (バラ)

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- Muirhead, G. J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 50, 99, 2000
- Guzman, S. S., et al.: ダルナビルとリファブチンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C163)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとアトルバスタチンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C133)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとプラバスタチンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C120)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとシルデナフィルの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C128)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとクラリスロマイシンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C142)
- Guzman, S. S., et al.: ダルナビルとカルバマゼピンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C172)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとジゴキシンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C150)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとエチルニルエストラジオール/ノルエチステロンの相互作用の検討 (社内資料 TMC114-C131)
- Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとセルトラリン、パロキセチンの相互作用

の検討(社内資料 TMC114-C121)

- 11) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとケトコナゾールの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C129)
- 12) Guzman, S. S., et al.: ダルナビルとジダノシンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C123)
- 13) Hoetelmans, R., et al.: ダルナビルとテノホビルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C124)
- 14) Woodfall, B., et al.: ダルナビルとエトラピリンの相互作用の検討(社内資料 TMC125-C176)
- 15) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとエファピレンツの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C111)
- 16) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとネビラピンの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C119)
- 17) Van der Geest, R., et al.: ダルナビルとリトナビルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C105)
- 18) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響(社内資料 TMC114-C114)
- 19) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとロピナビル/リトナビルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C151)
- 20) Hoetelmans, R., et al.: ダルナビルとサキナビルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C138)
- 21) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとインジナビルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C141)
- 22) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルとアタザナビルの相互作用の検討(社内資料 TMC114-C149)
- 23) Barnes, E., et al.: ダルナビルの乳汁移行試験(社内資料 TMC114-NC249)
- 24) Hudson, S., et al.: ダルナビルの反復投与毒性試験(社内資料 TMC114-NC130)
- 25) Hudson, S., et al.: ダルナビルの反復投与毒性試験(社内資料 TMC114-NC132)
- 26) Van Rozendaal, A. W. M.: ダルナビルとリトナビルの反復併用投与毒性試験(社内資料 TMC114-NC146)
- 27) Steemans, K., et al.: ダルナビルのがん原性試験(社内資料 TMC114-NC159)
- 28) Steemans, K., et al.: ダルナビルのがん原性試験(社内資料 TMC114-NC158)
- 29) Verspeek-Rip, G. M., et al.: ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料 TMC114-NOTOX293063)
- 30) Bertens, A. M. C., et al.: ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料 TMC114-NOTOX294288)
- 31) Verspeek-Rip, G. M., et al.: ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料 TMC114-NC114-NOTOX303874)
- 32) Guzman, S. S., et al.: ダルナビルの薬物動態の検討(社内資料 TMC114-211)
- 33) Van der Sandt, I., et al.: ダルナビルの薬物動態に及ぼす食事の影響(社内資料 TMC114-C118)
- 34) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルの薬物動態に及ぼす食事の種類の影響(社内資料 TMC114-C143)
- 35) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルの薬物動態に及ぼす制酸剤の影響(社内資料 TMC114-C122)
- 36) Vermeir, M.: ダルナビルの蛋白結合率の検討(社内資料 TMC114-NC215 (FK4948))
- 37) Bogaards, J. J. P., et al.: ダルナビルの代謝の検討(社内資料 TMC114-NC112 (TNO41201))
- 38) Lefebvre, E., et al.: ダルナビルの排泄の検討(社内資料 TMC114-C109)
- 39) Guzman, S. S., et al.: ダルナビルの肝障害患者における薬物動態の検討(社内資料 TMC114-C134)
- 40) Guzman, S. S., et al.: ダルナビル/リトナビルとロピナビル/リトナビルの未治療 HIV-1 感染患者に対する非盲検、無作為割付による比較試験、96 週時の成績(社内資料 TMC114-C211)
- 41) Koh, Y., et al.: J. Biol. Chem., 282, 28709, 2007
- 42) Jochmans, D., et al.: ダルナビルの作用機序(社内資料 TMC114-0009-VRR)
- 43) King, N. M., et al.: J. Virol., 78, 12012, 2004
- 44) Rimsky, L. T., et al.: ダルナビルの作用機序(社内資料 TMC114-0003-VRR)
- 45) Rimsky, L. T., et al.: ダルナビルの作用機序(社内資料 TMC114-0004-VRR)
- 46) Jochmans, D., et al.: ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料 TMC114-0014-VRR)
- 47) Rimsky, L. T., et al.: ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料 TMC114-0002-VRR)
- 48) De Meyer, S., et al.: ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料 TMC114-0011-VRR)
- 49) Jochmans, D., et al.: ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料 TMC114-0016-VRR)
- 50) Jochmans, D., et al.: ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料 TMC114-0006-VRR)
- 51) Azijn, H., et al.: ダルナビルの薬剤耐性(社内資料 TMC114-0012-VRR)
- 52) Azijn, H., et al.: ダルナビルの薬剤耐性(社内資料 TMC114-0013-VRR)
- 53) De Meyer, S., et al.: ダルナビルの薬剤耐性(社内資料 TMC114-0005-VRR)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031


受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

 ヤンセン ファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

提携 Tibotec Pharmaceuticals Ltd.

 tibotec

ノボセブンHI静注用5mgの劇薬の指定からの除外について

平成21年7月14日

審査管理課

1. 現行の規定について

エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）※（以下「本成分」という。）については、平成12年の「注射用ノボセブン1.2mg」、「注射用ノボセブン4.8mg」の承認に伴い、薬事法施行規則において原体及びその製剤は劇薬に指定され、ただし書きとして、「1バイアル中本成分4.8mg以下を含有する注射剤」は劇薬から除外されている。

※ 遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子

2. 劇薬への該当性について

今般申請があった「ノボセブンHI静注用5mg」は、増し仕込みのため1バイアル中に本成分5.2mgを含有し、現行の規定では劇薬に該当する。

しかしながら、本剤の臨床薬用量（概ね5mg程度）における副作用の発現率及び重篤性が高くないこと等から、既承認製剤と同様、劇性が強いものとは認められない。よって、本剤についても、劇薬の指定から除外することが適切であると考えられる。

3. 薬事法施行規則の改正案

以下の新旧対照表のとおり、薬事法施行規則を改正する。

	薬事法施行規則 別表第三 劇薬の部 有機薬品及び製剤の項 第75号の19
(旧)	ヒト肝癌細胞（Hep G2細胞株）のmRNAに由来するヒト第Ⅶ因子cDNAの発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される406個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質（別名エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え））及びその製剤。 ただし、1バイアル中ヒト肝癌細胞（Hep G2細胞株）のmRNAに由来するヒト第Ⅶ因子cDNAの発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される四百六個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質として4.8mg以下を含有する注射剤を除く。
(新)	ヒト肝癌細胞（Hep G2細胞株）のmRNAに由来するヒト第Ⅶ因子cDNAの発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される406個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質（別名エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え））及びその製剤。 ただし、1バイアル中ヒト肝癌細胞（Hep G2細胞株）のmRNAに由来するヒト第Ⅶ因子cDNAの発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される四百六個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質として5.2mg以下を含有する注射剤を除く。

平成21年7月31日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告 議題	販売名	承認取 得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
4	プリジスタ 錠300mg	ヤンセン ファーマ 株式会社	ダルナビル エタノール 付加物	HIV感染症	通常、成人にはダルナビルとして1回600mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日2回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること	<p>1.本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、<u>の</u>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</p> <p>2.我が国における薬物動態試験については、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。また、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も、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること</p> <p>3.再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む。))及び薬物相互作用のデータ等を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること</p>	平成19年11月22日