PN
＊＊2026年10月改訂（第9版）
＊2026年8月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
87625

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品※

ダルナビル エタノール付加物・コビシスタット配合錠

プレジコビックス®配合錠

PREZCOBIX® Combination Tablets

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00714000
販売開始	2017年1月

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、アパルタミド、エンザルタミド、イボシデニブ、エンコラフェニブ、ミトタン、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、ボルノレキサント水和物、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）、ブロナンセリン、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキソミル、エプレレノン、ルラシドン、ロミタピド、フィネレノン、ボクロスポリン、ロナファルニブ、パロバロテン、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）、イサブコナゾニウム硫酸塩、アナモレリン塩酸塩、マバカムテン、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］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	プレジコビックス配合錠
有効成分	（1錠中） ダルナビル エタノール付加物867.28mg（ダルナビルとして800mg）、コビシスタット150mg
添加剤	二酸化ケイ素、クロスポビドン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ケイ酸処理結晶セルロース、三二酸化鉄、黒酸化鉄、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

色・剤形	ピンク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（mg）
	23.0	11.5	8.7	1,650
識別コード	TG 800			

4．効能又は効果

HIV感染症

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感染患者に使用すること。
・抗HIV薬の治療経験がない患者
・ダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療患者

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。

5.3 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。［9.7.2参照］

6．用法及び用量

通常、成人には1回1錠（ダルナビルとして800mg、コビシスタットとして150mgを含有）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 抗HIV薬による治療経験があり、ウイルス学的抑制が得られていない患者には薬剤耐性遺伝子型検査の実施が推奨されるが、遺伝子型検査が行えない場合には、以下のとおりとする。
・HIVプロテアーゼ阻害剤による治療経験のある患者には、本剤を使用すべきでない。
・HIVプロテアーゼ阻害剤による治療経験のない患者には本剤の使用が可能である。

7.2 本剤は、ダルナビル エタノール付加物及びコビシスタットを含有する配合剤であるので、ダルナビル エタノール付加物及びコビシスタットを含有する製剤と併用しないこと。また、コビシ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とも併用しないこと。

7.3 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。

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ので、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。

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 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。

8.1.4 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 本剤に含まれるコビシスタットは、尿細管からのクレアチニン分泌を阻害することによりクレアチニンクリアランスを低下させる場合がある。本剤の投与開始時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、腎機能のモニタリングを行うこと。

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 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

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 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］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

9.2 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］

9.3 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。［16.6.1参照］

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。ダルナビルの海外第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。

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本剤を投与したとき、出産後と比較しダルナビル及びコビシスタットの血中濃度低下が認められている。［16.6.3参照］

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ダルナビル[1)]及びコビシスタット[2)]は、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。

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歳以上の幼児、小児における臨床試験は実施していない。［5.3参照］

9.8 高齢者

副作用の発現に注意し慎重に投与すること。本剤の有効成分であるダルナビル及びコビシスタットは、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。

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。

コビシスタット：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。［16.7.1参照］

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 　フェノバール等 フェニトイン 　アレビアチン等 ホスフェニトイン 　ホストイン カルバマゼピン 　テグレトール アパルタミド 　アーリーダ エンザルタミド 　イクスタンジ ＊イボシデニブ 　ティブソボ ＊エンコラフェニブ 　ビラフトビ ＊ミトタン 　オペプリム ［2.2、16.7.2参照］	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。	これらの薬剤の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。
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 　ブコラム ［2.2参照］	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。
＊ボルノレキサント水和物 　ボルズィ ［2.2参照］	ボルノレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇し、作用が著しく増強するおそれがある。	
ピモジド ［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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
ブロナンセリン 　ロナセン [2.2参照]	ブ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 メドキソミル 　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。	
エプレレノン 　セララ [2.2参照]	エプレレノンの血中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。	
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。	
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。	
フィネレノン 　ケレンディア [2.2参照]	フィネレノンの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
ボクロスポリン 　ルプキネス [2.2参照]	ボクロスポリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
＊＊ロナファルニブ 　ゾキンヴィ [2.2参照]	ロナファルニブの血中濃度が著しく上昇し、副作用が増強するおそれがある。	
＊＊パロバロテン 　ソホノス [2.2参照]	パロバロテンの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。	
イバブラジン 　コララン [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。
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。	
イサブコナゾニウム硫酸塩 　クレセンバ [2.2参照]	イサブコナゾールの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アナモレリン塩酸塩 　エドルミズ [2.2参照]	アナモレリンの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	
マバカムテン 　カムザイオス [2.2参照]	マバカムテンの血中濃度が上昇し、副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	
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、出血の危険性が増大するおそれがある。	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り、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

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、洞性頻脈などの心血管系事象の発現リスクが増大する可能性がある。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。	
クロラゼプ酸 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	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。
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		
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		
トルバプタン エレトリプタン		
ダビガトランエテキシラート [16.7.2参照]		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。
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		
デキストロメトルファン		
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。	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。
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
ジゴキシン [16.7.2参照]	ジゴキ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。
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シスタットのP糖蛋白、BCRP又はOATP1B 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
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。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。また、ダルナビル及びコビシスタットのCYP3A阻害作用により、リファブチンの代謝が阻害される。
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、コビシ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シ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)] ボリコナゾール フルコナゾール [16.7.2参照]		
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シ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。
ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤（NRTI/NtRTI）		
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 [16.7.2参照]	テノホビルの血中濃度を上昇させる可能性があるが、用量を調節する必要はない。また、本剤と併用する場合には、定期的に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行い、腎機能のモニタリングを行うこと。	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。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）		
エトラビリン エファビレンツ ネビラピン [16.7.2参照]	ダルナビル及び/又はコビシスタットの血中濃度が低下する可能性がある。本剤と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。
リルピビリン [16.7.2参照]	リルピビリンの血中濃度を上昇させる可能性がある。本剤とリルピビリンを併用する場合には、用量を調節する必要はない。	ダルナビル及びコビシスタットのCYP3A阻害作用により、リルピビリンの代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インテグラーゼ阻害剤		
ラルテグラビル [16.7.2参照]	ダルナビルの血中濃度を減少させる可能性がある。本剤とラルテグラビルを併用する場合には、用量を調節する必要はない。	機序不明
その他のHIV薬		
マラビロク [16.7.2参照]	マラビロクの血中濃度を上昇させる可能性がある。	ダルナビル及びコビシスタットのCYP3A阻害作用により、マラビロクの代謝が阻害される。

注）国内では外用剤のみ発売

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。

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）、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（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、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。[8.8参照]

11.1.3 急性膵炎（0.3%）

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		高トリグリセリド血症、食欲減退、高コレステロール血症、糖尿病、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、悪心、嘔吐、腹痛、鼓腸	腹部膨満、消化不良、膵酵素増加	
肝胆道系障害		肝酵素増加	急性肝炎
＊＊ 皮膚及び皮下組織障害	発疹	そう痒症、血管性浮腫、蕁麻疹	体脂肪の再分布/蓄積
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	膵型アミラーゼ増加、リパーゼ増加、血中クレアチニン増加、総コレステロール増加、血中ブドウ糖増加、LDLコレステロール増加、ALT増加、AST増加	トリグリセリド増加、ALP増加	

13. 過量投与

13.1 処置

ダルナビル及びコビ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。

15. その他の注意

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）に及ぼすコビシス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。

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）[3)～5)]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[6)]及びラット[7)]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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人8例に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル及びコビシスタットの薬物動態パラメータを表1に示す。また、血漿中ダルナビルの濃度推移を図1に示す[8)]。

表1 日本人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル及びコビシスタットの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）、t_{max}：中央値（範囲） 8例	
	ダルナビル	コビシスタット
t_{max}（h）	4（3-4）	4（2-4）
C_{max}（ng/mL）	5496（952）	832（265）
AUC_{∞}（ng・h/mL）	51,460（15,836）	5710（3128）
$t_{1/2term}$（h）	4.4（1.4）	3.5（0.4）

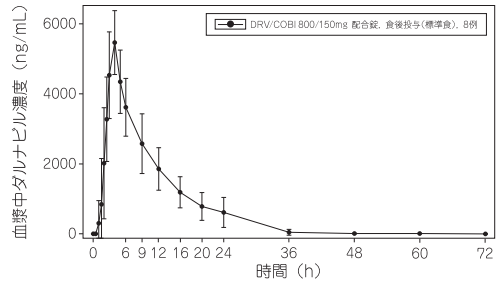


図1 日本人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル濃度－時間推移（平均値±標準偏差）

健康成人40例に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル及びコビシスタットの薬物動態パラメータを表2に示す。また、ダルナビルの濃度推移を図2に示す。[9)、10)]（外国人データ）

表2 外国人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル及びコビシスタットの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）、t_{max}：中央値（範囲） 40例	
	ダルナビル	コビシスタット
t_{max}（h）	4.03（1.50－9.05）	4.00（1.00－5.02）
C_{max}（ng/mL）	6773（1343）	819（221）
AUC_{∞}（ng・h/mL）	78,811（27,304）	6388（2779）
$t_{1/2term}$（h）	6.7（3.4）	3.8（0.8）

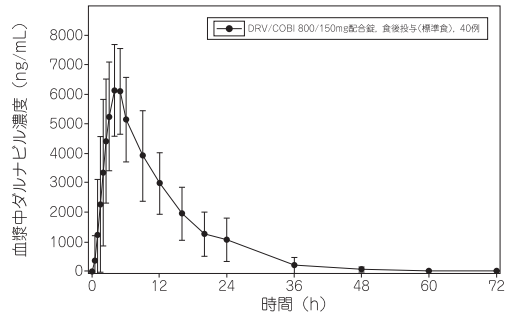


図2 外国人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル濃度－時間推移（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

健康成人に本剤を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及びコビシスタットの薬物動態パラメータ（10日目）を表3に示す。（外国人データ）

表3　外国人健康成人に本剤を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及びコビシスタットの薬物動態パラメータ（10日目）

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）、t_{max}：中央値（範囲）	
	33例	
	ダルナビル	コビシスタット
t_{max}（h）	4.0（1.5−5.0）	4.0（1.0−5.0）
C_{max}（ng/mL）	6917（1394）	1158（250）
AUC_{24h}（ng・h/mL）	76,490（20,900）	9314（2652）

抗HIV薬治療経験がない成人HIV感染患者又はダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療のHIV感染患者60例（未治療57例、既治療3例）を対象とし、2剤のNRTIを併用してダルナビル800mg及びコビシスタット150mgの1日1回食後に投与（DRV・COBI 800・150mg QD）したときの血漿中ダルナビル及びコビシスタットの薬物動態パラメータを表4に示す。（外国人データ）

表4　HIV感染患者に2剤のNRTIを併用してダルナビル800mg及びコビシスタット150mgを1日1回食後に反復投与したときの血漿中ダルナビル及びコビシスタットの定常状態における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）	
	60例	
	ダルナビル	コビシスタット
C_{0h}（ng/mL）	1560（1328）	76（186）
C_{max}（ng/mL）	7663（1920）	991（331）
AUC_{24h}（ng・h/mL）	81,646（26,322）	7596（3657）

16.2 吸収

16.2.1 相対的バイオアベイラビリティ

健康成人33例に本剤又はダルナビル製剤800mgとリトナビル製剤100mgを1日1回食後に反復経口投与したときのダルナビルの相対的バイオアベイラビリティを検討した。ダルナビル及びリトナビル併用投与に対する本剤投与の定常状態におけるダルナビルの薬物動態パラメータの最小二乗平均の比［90%信頼区間］は、AUC_{24h} 0.99［0.94，1.04］、C_{max} 1.00［0.96，1.04］、C_{min} 0.74［0.63，0.86］であった。[11]（外国人データ）

16.2.2 食事の影響

本剤を高脂肪食の食事と共に投与した結果、ダルナビルの曝露量（AUC_{∞}）は、空腹時投与と比較して1.7倍増加し、コビシスタットの曝露量（AUC_{∞}）は、空腹時投与と同程度であった。なお、ダルナビルの曝露量（AUC_{∞}）には食事の内容による影響は認められなかった。[9)、12)]（外国人データ）

16.3 分布

16.3.1 ダルナビル

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[13)]。（*in vitro*試験、平衡透析法）

16.3.2 コビシスタット

ヒト血漿蛋白結合率は、97～98%であった[14)、15)]。（*ex vivo*試験、平衡透析法）

16.4 代謝

16.4.1 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^{14}C標識したダルナビル/リトナビル400/100mgを単回経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体由来であることが示された[16)]。

16.4.2 コビシスタット

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、コビシスタットは主に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[17)、18)]。

16.5 排泄

16.5.1 ダルナビル

健康成人に^{14}C標識したダルナビル/リトナビル400/100mgを単回経口投与したとき、投与放射能の約79.5%が糞中に、約13.9%が尿中に排泄された。また、未変化体の排泄率は、糞中が約41.2%、尿中が約7.7%であった。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（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/h（平均値）であった[19)、20)]。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[9)]。（外国人データ）

16.5.2 コビシスタット

コビシスタット150mgを6日間反復投与した後に^{14}C-コビシスタット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。経口投与後のコビシスタットの消失半減期は、約3～4時間（中央値）であった[21)]。（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

(1) ダルナビル

軽度（Child-Pugh分類クラスA、8例）及び中等度肝障害患者（Child-Pugh分類クラスB、8例）にダルナビル/リトナビル600/100mgを1日2回反復投与したときのダルナビルの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。なお、重度肝障害患者（Child-Pugh分類クラスC）を対象とした試験は実施していない。[22)]（外国人データ）［9.3.2参照］

(2) コビシスタット

中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスB）を有する被験者において、コビシスタット投与時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（Child-Pugh分類クラスC）を対象とした試験は実施していない。（外国人データ）［9.3.2参照］

16.6.2 腎機能障害

(1) ダルナビル

中等度腎障害（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測される。（外国人データ）

(2) コビシスタット

重度腎障害（CL_{CR}が30mL/min未満）を有する被験者において、コビシスタットの薬物動態を検討した。コビシスタット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。（外国人データ）

16.6.3 妊婦、産婦への投与

妊娠中期のHIV感染患者（7例）に、本剤を1日1回投与したとき、ダルナビルのC_{max}、AUC_{24h}及びC_{min}は、出産後（6～12週；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_{24h}及びC_{min}はそれぞれ37%、50%及び89%減少した。[23)]（外国人データ）［9.5参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験成績

(1) ダルナビル

CYP3Aで代謝され、CYP3A（K_i：0.4μmol/L）及びCYP2D6（K_i：41μmol/L）を阻害し、またP糖蛋白（IC_{50}：32.9μmol/L）を阻害する[24)、25)]。［10.参照］

(2) コビシスタット

CYP3A及びCYP2D6で代謝され、CYP3A（IC_{50}：0.03～0.29μmol/L）及びCYP2D6（IC_{50}：9.17μmol/L）を阻害し、またP糖蛋白、BCRP（IC_{50}：59μmol/L）、OATP1B1（IC_{50}：3.50μmol/L）、OATP1B3（IC_{50}：1.88μmol/L）及びMATE1（IC_{50}：1.87μmol/L）を阻害する[26)～30)]。［10.参照］

16.7.2 臨床成績

本剤又は本剤の有効成分を含有する製剤を用いた試験成績を示す。

(1) 本剤

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響について表5に示す。［10.2参照］

表5　本剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	本剤の用法・用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ：幾何最小二乗平均の比［90%信頼区間］	
				C_{max}	AUC_{∞}
ダビガトランエテキシラート	150mg単回	ダルナビル・コビシスタット800・150mg単回	14	2.64［2.29，3.05］	2.64［2.32，3.00］
		ダルナビル・コビシスタット800・150mg 1日1回[注1)]	14	1.99［1.72，2.30］	1.88［1.65，2.13］

注1）ダルナビル・コビシスタット800・150mgを1日1回17日間反復経口投与し、投与15日目にダビガトランエテキシラート150mgを単回経口投与

(2) 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表6、7に示す。［10.1、10.2参照］

表6　併用薬投与時のダルナビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ダルナビ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}
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］

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	ダルナビ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}
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]
リルピビリン	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]
エトラビリン	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]
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]

NA：未投与

注1）非併用投与時：16例
注2）非併用投与時：15例

表7　ダルナビル投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	併用薬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[注2] / 100mg単回[注3]	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]
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35μg・1.0mg含有） 1日1回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11[注4]	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[注2] / 40mg 1日1回[注3]	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[注2] / 300mg 1日1回[注3]	600mg 1日2回	100mg 1日2回	11[注5]	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6] [0.33, 1.37]	0.71[注6] [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6] [1.46, 3.59]	4.05[注6] [2.94, 5.59]	8.00 [6.35, 10.1]
リルピビリン	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[注2] / 100mg 1日2回[注3]	600mg 1日2回	100mg 1日2回	10[注7]	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5]	0.82 [0.61, 1.11]	0.84 [0.69, 1.02]	0.97 [0.90, 1.05]
ジヒドロアルテミシニン					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8] [1.92, 2.67]
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
デキストルファン				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

NA：未投与，NC：未算出

注1）11例
注2）ダルナビル／リトナビル併用投与時の用法・用量
注3）非併用投与時の用法・用量
注4）非併用投与時：13例
注5）非併用投与時：15例
注6）幾何平均の比
注7）非併用投与時：11例
注8）13例

(3) 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表8、9に示す。[10.2参照]

表8　併用薬投与時のコビシスタットの薬物動態パラメータ比[注1)]

併用薬	併用薬の用法・用量	コビシスタットの用法・用量	例数	コビシスタット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_{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2)] [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）10例

表9　コビシスタット投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比[注1)]

併用薬	併用薬の用法・用量	コビシスタットの用法・用量	例数	併用薬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_{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2)]
リファブチン	リファブチン 150mg 隔日1回[注3)] / 300mg 1日1回[注4)]	150mg 1日1回	12	1.09 [0.98, 1.20]	0.92 [0.83, 1.03]	0.94 [0.85, 1.04]
25-脱アセチル体代謝物				4.84 [4.09, 5.74]	6.25 [5.08, 7.69]	4.94 [4.04, 6.04]
ノルゲストメート及びエチニルエストラジオール	0.180/0.215/0.250mg ノルゲストメート 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]
	0.025mg エチニルエストラジオール 1日1回			0.94 [0.86, 1.04]	0.75 [0.69, 0.81]	0.56 [0.52, 0.61]
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）C_{last}
注3）コビシスタット併用投与時の用法・用量
注4）非併用投与時の用法・用量
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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲb相臨床試験（GS-US-216-0130試験）

抗HIV薬治療経験がない成人HIV感染患者又はダルナビル耐性関連変異を持たない抗HIV薬既治療のHIV感染患者313例（未治療295例、既治療18例）を対象とし、2剤のNRTIを併用してダルナビル800mg及びコビシスタット150mgの1日1回投与（DRV/COBI 800/150mg QD）の安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検、単群、第Ⅲ相試験を実施した。48週時の臨床成績を表1に示す[10)]。

表1　臨床成績の概要（GS-US-216-0130試験）

例数（%）	未治療 DRV/COBI 800/150mg QD + OBR 295例	既治療 DRV/COBI 800/150mg QD + OBR 18例	全体 DRV/COBI 800/150mg QD + OBR 313例
ウイルス学的効果（HIV RNA量）	245（83.1%）	8（44.4%）	253（80.8%）
<50コピー/mL[注1)]			
投与前からの変化（平均値；log_{10}コピー/mL）	-3.01	-2.39	-2.97
CD4陽性リンパ球数の投与前からの変化（平均値）[注2)]	+174	+102	+170
ウイルス学的治療失敗[注3)]	11（3.7%）	6（33.3%）	17（5.4%）
リバウンド	5（1.7%）	1（5.6%）	6（1.9%）
ウイルス量の抑制なし	6（2.0%）	5（27.8%）	11（3.5%）
死亡又は有害事象による投与中止	15（5.1%）	0	15（4.8%）
他の理由による投与中止	24（8.1%）	4（22.2%）	28（8.9%）

OBR（Optimized background regimen）：至適化された背景治療の組合せ
注1）TLOVRアルゴリズムで補完
注2）LOCF（Last Observation Carried Forward）補完
注3）48週時までにHIV RNA量が50コピー/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50コピー/mL以上であった患者を含む。

副作用は313例中208例（66.5%）に認められた。主な副作用は、下痢87例（27.8%）、悪心72例（23.0%）、発疹49例（15.7%）、頭痛38例（12.1%）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（C211試験（ARTEMIS試験））

抗HIV薬治療経験がないHIV感染患者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4.86log_{10}コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は228/mm^3（範囲4-750）であった。192週時の臨床成績を表2及び表3に示す。[31)]

表2　臨床成績の概要（C211試験）

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

注1）TLOVRアルゴリズムにより補完
注2）非完遂例（投与中止例）の変化は0として補完
注3）192週時までにウイルス量が<50コピー/mLに至ったが、192週時は<50コピー/mLではなかった例
注4）192週時までにウイルス量が<50コピー/mLに至らなかった例
注5）FDAガイダンスに基づく192週時の集計（ウイルス学的検査が無い例）

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	69.5%（157/226例）	60.2%（136/226例）
≥100,000コピー/mL	67.5%（79/117例）	51.7%（62/120例）

副作用発現率は、65.6%（225/343例）であった。主な副作用は、下痢116例（33.8%）、頭痛60例（17.5%）、悪心55例（16.0%）、発疹35例（10.2%）、腹痛32例（9.3%）、嘔吐21例（6.1%）であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（C229試験（ODIN試験））

抗HIV薬既治療のHIV感染患者590例を対象としたダルナビル800mg及びリトナビル100mgの1日1回投与（DRV/r 800/100mg QD）とダルナビル600mg及びリトナビル100mgの1日2回投与（DRV/r 600/100mg BID）の無作為割り付けによる非盲検第Ⅲ相比較試験を実施した。両群ともに、2剤以上のNRTIsによる治療背景があり、ダルナビル耐性関連変異（V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54M、I54L、T74P、L76V、I84V、L89V）をもたない患者であった。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、年齢中央値は40歳（範囲18-77）、男性が64%、人種は白人36%、黒人26%、ヒスパニック18%、アジア人15%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.16log_{10}コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は228/mm^3（範囲24-1306）であった。48週時の臨床成績を表4に示す。[32)]

表4　臨床成績の概要（C229試験）

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

注1）TLOVRアルゴリズムにより補完
注2）NC=Fで補完
注3）LOCF（Last Observation Carried Forward）補完
注4）Optimized background regimen：至適化された背景治療の組合せ
注5）反応率（%）の差の正規近似に基づく
注6）平均差

副作用発現率は、42.5%（125/294例）であった。主な副作用は、下痢42例（14.3%）、悪心38例（12.9%）、頭痛20例（6.8%）、発疹20例（6.8%）、腹痛14例（4.8%）、嘔吐13例（4.4%）であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ダルナビル

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^{-12}mol/LでHIV-1プロテアーゼに強い親和性を有しており、HIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異の影響も受けにくかった。他の代表的な13種のヒトプロテアーゼに対する阻害作用は認められなかった。[33)〜37)]

18.1.2 コビシスタット

コビシスタットは、CYP3Aの選択的な阻害薬である。

18.2 抗ウイルス作用

18.2.1 ダルナビル

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〜＞100μmol/L）よりも十分に低い濃度で認められる。ダルナビルのEC_{50}値はヒト血清存在下では中央値で5.4倍高い。ダルナビルはHIVプロテアーゼ阻害剤（アンプレナビル、ネルフィナビル及びリトナビル）と併用することにより相乗作用を示し、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（アバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、ザルシタビン及びジドブジン）、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤（テノホビル）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（エトラビリン、エファビレンツ、デラビルジン、ネビラピン及びリルピビリン）、HIVプロテアーゼ阻害剤（アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、サキナビル及びtipranavir）及び融合阻害剤（enfuvirtide）と併用することにより相加作用を示した。ダルナビルとこれらの薬剤との併用において拮抗作用は認められなかった。[38)〜42)]

18.2.2 コビシスタット

コビシスタットは、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。

18.3 薬剤耐性

ダルナビル存在下で培養した野生型HIV-1から耐性ウイルスを得るために、3年以上の継代を繰り返したところ、耐性ウイルスの発現が認められた。耐性ウイルスに対してダルナビルは400nmol/Lを超える濃度で増殖抑制を示した（*in vitro*）。この耐性ウイルスは、ダルナビルに対しての感受性が23〜50倍低下しており、プロテアーゼ遺伝子に2〜4個のアミノ酸置換を有していた。これらのウイルスのダルナビル耐性因子とプロテアーゼ内のアミノ酸変異の関連性は認められなかった。HIVプロテアーゼ阻害剤耐性変異を有する9株のHIV-1からダルナビルの耐性株（EC_{50}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（EC_{50}値の比；fold change［FC］>10）となるには、これらの変異のうち最低8個のHIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異が必要であり、うち2個の変異はすでにプロテアーゼ遺伝子内に存在していた。アンプレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルあるいはtipranavirに耐性の臨床分離株1,113株、並びに海外臨床試験C202/C213試験及びC208/C215試験解析に組み入れられた被験者のダルナビル投与開始前の分離株886株において、ダルナビルに対するFC>10（中央値）を示したのは、10個を超えるHIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異を持ったサブグループのみであった。[43)〜45)]

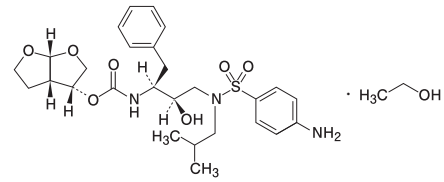
18.4 交叉耐性

HIVプロテアーゼ阻害剤には交叉耐性が認められやすい。アンプレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル又はtipranavirに対する感受性が低下した臨床分離株3,309株の90%に対して、ダルナビルの感受性低下は10倍未満であり、ほとんどのHIVプロテアーゼ阻害剤に対して耐性を示すウイルスにダルナビルの感受性は保持されていた。HIVプロテアーゼ阻害剤耐性株から選択したダルナビルに耐性を示す9株のうち7株について、tipranavirに関する耐性が検討され、7株のうち6株ではtipranavirに対する感受性低下が小さかった（FC<3）ことから、ダルナビルとtipranavirとの交叉耐性は限定的であることが示されている。作用機序の違いから、ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、融合阻害剤とダルナビルとの間に交叉耐性は生じないと考えられる。[44)、45)]

19．有効成分に関する理化学的知見

19.1 ダルナビル エタノール付加物

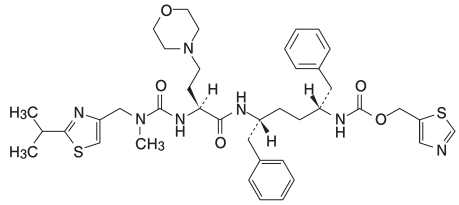
一般的名称：ダルナビル エタノール付加物（Darunavir Ethanolate）
化学名：(3*R*,3a*S*,6a*R*)-Hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl [(1*S*,2*R*)-3-{[(4-aminophenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino}-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate monoethanolate
分子式：$C_{27}H_{37}N_3O_7S \cdot C_2H_6O$
分子量：593.73
性　状：白色の粉末
化学構造式：



融　点：100〜105℃
分配係数：Log P=2.47（1-オクタノール/pH7.0緩衝液）
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。

19.2 コビシスタット

一般的名称：コビシスタット（Cobicistat）
化学名：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
分子式：$C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$
分子量：776.02
性　状：白色〜微黄色の固体
化学構造式：



融　点：ガラス転移温度35℃、200℃以上（分解）
分配係数：Log P=4.3（1-オクタノール/pH8.5緩衝液）
溶解性：アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶けやすく、水又はヘプタンにほとんど溶けない。

20．取扱い上の注意

小児の手の届かない所に保管すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 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。
21.3 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。
21.4 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。

22．包装

30錠［ボトル、バラ］

23．主要文献

1）社内資料：ダルナビルの乳汁移行試験（TMC114-NC249）
2）社内資料：コビシスタットの生殖発生毒性試験（TX-216-2033）
3）社内資料：ダルナビルの反復投与毒性試験（TMC114-NC130）
4）社内資料：ダルナビルの反復投与毒性試験（TMC114-NC132）

5）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）
6）社内資料：ダルナビルのがん原性試験（TMC114-NC159）
7）社内資料：ダルナビルのがん原性試験（TMC114-NC158）
8）社内資料：ダルナビル・コビシスタット配合剤の薬物動態に関する検討（TMC114FD1HTX4002）
9）社内資料：ダルナビル・コビシスタット配合剤の食事の影響及び薬物動態の検討（TMC114IFD1003）
10）社内資料：ダルナビル/コビシスタットのHIV-1感染患者に対する臨床成績（GS-US-216-0130）
11）社内資料：ダルナビル及びコビシスタットの薬物動態に関する検討（TMC114IFD1001）
12）社内資料：ダルナビル及びリトナビルの食事の影響及び薬物動態の検討（TMC114C143）
13）社内資料：ダルナビルの蛋白結合率の検討（TMC114-NC215（FK4948））
14）社内資料：コビシスタットの蛋白結合率の検討（GS-US-183-0133（60N-1103A））
15）社内資料：コビシスタットの蛋白結合率の検討（GS-US-216-0124（60N-1103B））
16）社内資料：ダルナビルの代謝の検討（TMC114-NC112（TNO41201））
17）社内資料：コビシスタットの薬物動態に関する検討（216-2025）
18）社内資料：コビシスタットの代謝の検討（AD-216-2038）
19）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）
20）社内資料：ダルナビルの排泄の検討（TMC114-C109）
21）社内資料：コビシスタットの排泄の検討（GS-US-216-0111）
22）Sekar V，et al.：Clin Pharmacokinet．2010; 49（5）：343-350
23）社内資料：ダルナビル/コビシスタットの妊婦における薬物動態の検討
24）社内資料：ダルナビルの*in vitro*酵素阻害に関する検討（TMC114-NC123）
25）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）
26）社内資料：コビシスタットの*in vitro*酵素阻害に関する検討（AD-216-2028）
27）社内資料：コビシスタットの*in vitro*酵素阻害に関する検討（AD-216-2029）
28）社内資料：コビシスタットのトランスポーターに関する検討（AD-216-2099）
29）社内資料：コビシスタットのトランスポーターに関する検討（AD-216-2100）
30）社内資料：コビシスタットのトランスポーターに関する検討（AD-216-2094）
31）社内資料：ダルナビル/リトナビルとロピナビル/リトナビルの未治療HIV-1感染患者に対する臨床成績（TMC114-C211）
32）Cahn P，et al.：AIDS．2011; 25（7）：929-939
33）Koh Y，et al.：J Biol Chem．2007; 282（39）：28709-28720
34）社内資料：ダルナビルの作用機序（TMC114-0009-VRR）
35）King N M，et al.：J Virol．2004; 78（21）：12012-12021
36）社内資料：ダルナビルの作用機序（TMC114-0003-VRR）
37）社内資料：ダルナビルの作用機序（TMC114-0004-VRR）
38）社内資料：ダルナビルの抗ウイルス作用（TMC114-0014-VRR）
39）社内資料：ダルナビルの抗ウイルス作用（TMC114-0002-VRR）
40）社内資料：ダルナビルの抗ウイルス作用（TMC114-0011-VRR）
41）社内資料：ダルナビルの抗ウイルス作用（TMC114-0016-VRR）
42）社内資料：ダルナビルの抗ウイルス作用（TMC114-0006-VRR）
43）社内資料：ダルナビルの薬剤耐性（TMC114-0012-VRR）
44）社内資料：ダルナビルの薬剤耐性（TMC114-0013-VRR）
45）社内資料：ダルナビルの薬剤耐性（TMC114-0005-VRR）

24．文献請求先及び問い合わせ先

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
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

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