プレジコビックス®配合錠

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
BSEP	胆汁酸トランスポーター（bile salt export pump）
COBI	コビシスタット（cobicistat）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DRV	ダルナビル（darunavir）
HIV	ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus）
MATE1	多剤・毒性化合物排出たん白質 1（multidrug and toxin extrusion protein 1）
NRTI	核酸系逆転写酵素阻害剤（nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor）
OCT1, 2	有機カチオントランスポーター1, 2（organic cation transporter 1, 2）
PI	プロテアーゼ阻害剤（protease inhibitor）
rtv	リトナビル（ritonavir）
Tk	チミジンキナーゼ（thymidine kinase）
UGT1A1	ウリジンニリン酸-グルクロン酸転移酵素 1A1（uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ダルナビル/コビシスタット（以下，DRV/COBI）配合錠（以下，本剤）は，ヒト免疫不全ウイルス（以下，HIV）のプロテアーゼ阻害剤（以下，PI）である DRV 800 mg 及び薬物動態学的増強因子（以下，ブースター）の COBI 150 mg の 2 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，抗 HIV 薬による治療経験がない成人患者（以下，未治療患者）及び DRV 耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療成人患者（以下，既治療患者）に対する HIV 感染症治療薬として，欧州では 2014 年 11 月に商品名 Rezolsta，米国では 2015 年 1 月に商品名 Prezcobix として承認されている。本邦では，DRV は HIV 感染症に対する治療薬として，「プリジスタ錠 300 mg，600 mg」及び「プリジスタナイーブ錠 800 mg」の販売名にて，ブースターとなるリトナビル（以下，rtv）及び他の抗 HIV 薬との併用投与にて承認されている。また，COBI は単剤では未承認であるが，スタリビルド配合錠（エルビテグラビル，COBI，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩の配合錠）の 1 成分として承認されている。

本邦，米国及び欧州の抗 HIV 治療のすべてのガイドライン[1),2),3)]で，DRV/rtv＋核酸系逆転写酵素阻害剤（以下，NRTI）2 剤から成る併用レジメンは，HIV 感染症に対する初回治療の推奨レジメンに位置づけられている。また，DRV/COBI が承認済みの米国及び欧州の抗 HIV 治療のガイドラインでは，DRV/COBI＋NRTI 2 剤から成る併用レジメンは，初回治療の代替レジメンに位置付けられている。

多剤併用による HIV 感染症治療では，不十分な服薬アドヒアランスは耐性ウイルスの形成及び治療失敗の重要な要因であり，高い服薬率を維持することはウイルス増殖の抑制の維持に重要である。服薬する錠剤数を減らし服薬をより簡便にする配合剤は，患者の服薬時の負担を軽減し高い服薬率の維持に寄与することが期待され臨床現場で望まれている。このような状況に加えて，DRV のブースターとして併用される rtv は，HIV のプロテアーゼ阻害作用を有し，低用量で併用されるため，PI 耐性ウイルスを誘導する懸念が考えられた。一方，COBI は抗 HIV 活性を有さないブースターであるため，COBI による耐性ウイルスの誘導はない。以上を踏まえ，DRV と COBI を 1 回 1 錠で投与可能な本剤を開発した。

健康成人を対象とした海外第 I 相試験である TMC114IFD1003 試験及び TMC114IFD1001 試験の結果，本剤を投与したときと DRV 800 mg 及び COBI 150 mg をそれぞれ単剤として併用投与したときの生物学的同等性，並びに本剤を投与したときと DRV 800 mg 及び rtv 100 mg をそれぞれ単剤として併用投与したときの DRV の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）が同様であることが示された。また，未治療患者及び既治療患者を対象に，DRV 800 mg 及び COBI 150 mg をそれぞれ単剤として併用投与した海外第 III 相試験（GS-US-216-0130 試験）の結果，良好な有効性及び安全性が確認された。また，PI 及び NRTI に対する遺伝子型及び表現型の耐性変異の出現率は低かった。本結果と，HIV 感染症患者に DRV 800 mg 及び低用量 rtv 100 mg をそれぞれ単剤として併用投与した海外第 III 相試験の結果は大きく異ならないと考えた（未治療患者：TMC114-C211 試験，既治療患者：TMC114-C229 試験）。以上を踏まえ，既承認の DRV と同じ「HIV 感染症」を効能・効果として本剤を承認申請する。

なお，本申請資料のモジュール 2 以降は欧州の CTD を利用している。

起源又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）項の記述をもとに，当該内容を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。また，本剤の開発経緯について，品質に関する試験を表 1.5-2，非臨床試験を表 1.5-3，臨床試験を表 1.5-4，表 1.5-5 及び表 1.5-6 に示す。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD Module 1.5 の内容	CTD Module 2 の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1　薬理学的分類及び目標適応症
HIV 感染症と治療について	2.5.1.2　関連する科学的背景
開発の経緯	2.5.1.3　DRV/COBI 配合錠の臨床開発プログラム
非臨床試験成績	2.4　非臨床試験の概括評価
申請効能・効果に対する DRV/COBI 配合錠の有用性※	2.5.7　ベネフィットとリスクに関する結論

※下記の CTD Module 2.5 addendum では，Module 2.5.6 に申請効能・効果に対する DRV/COBI 配合錠の有用性について記載されている。
- Physiologically-based Pharmacokinetic Modeling of Interactions of CYP3A4 Inhibitors with Cobicistat
- Cobicistat-containing Highly Active Antiretroviral Regimens in HIV-1 Infected Patients with Mild to Moderate Renal Impairment

表 1.5-2 DRV/COBI 配合錠の品質に関する試験の開発の経緯

試験項目	試験対象	実施時期
製剤開発/規格及び試験方法	製剤	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
安定性	製剤	[redacted]年[redacted]月～継続中

表 1.5-3 DRV/COBI 配合錠の有効成分（DRV/COBI）を用いた非臨床試験の開発経緯

試験番号	試験項目	試験内容	試験終了時期
AD-216-2106	代謝試験	CYP2D6 及び CYP3A4 の代謝（COBI）	[redacted]年[redacted]月
AD-216-2107	代謝試験	CYP2B6，CYP2C8 及び UGT1A1 の阻害（COBI）	[redacted]年[redacted]月
AD-216-2108	代謝試験	CYP2B6 及び CYP2C8 の代謝（COBI）	[redacted]年[redacted]月
AD-236-2008	トランスポーター試験	OCT1 及び BSEP の阻害（COBI）	[redacted]年[redacted]月
AD-216-2109	トランスポーター試験	OCT2 及び MATE1 の阻害（DRV）	[redacted]年[redacted]月
TMC114-TiDP3-NC398	生殖発生毒性試験	ラット胚・胎児発生毒性試験（DRV/rtv）	[redacted]年[redacted]月
TX-216-2052	不純物の毒性試験	細菌を用いる復帰突然変異試験（COBI）	[redacted]年[redacted]月
TX-216-2053	不純物の毒性試験	マウスリンフォーマ Tk 試験（COBI）	[redacted]年[redacted]月

表 1.5-4 DRV 製剤を用いたバイオアベイラビリティに関する臨床試験の実施時期

試験番号	対象製剤	試験内容	実施時期
GS-US-216-0115（評価資料）	DRV/rtv 単剤 DRV/COBI 単剤	相対的バイオアベイラビリティ試験（標準食条件下）	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
TMC114IFD1001（評価資料）	DRV/COBI 配合錠 [試験製剤 (G003)] DRV/COBI 配合錠 [試験製剤 (G004)] DRV/rtv 単剤	相対的バイオアベイラビリティ試験（標準食条件下）	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
TMC114IFD1003（評価資料）	DRV/COBI 配合錠 [市販製剤 (G006)] DRV/COBI 単剤	生物学的同等性試験（絶食，標準食又は高脂肪食条件下）	2012 年 5 月～2012 年 8 月

表 1.5-5 日本人健康成人を対象とした DRV 製剤を用いた薬物動態試験の実施時期

試験番号	対象製剤	試験内容	実施時期
JNS011-JPN-01 （評価資料）	DRV/rtv 単剤	薬物動態試験（標準食条件下）	2008 年 5 月～2008 年 7 月

表 1.5-6 DRV/COBI 配合錠の有効性及び安全性に関する主要な臨床試験の実施時期

試験番号	対象製剤	対象	実施時期
TMC114-C211 （参考資料）	DRV/rtv 単剤	HIV-1 感染症の未治療患者	2005 年 7 月～2010 年 3 月
TMC114-TiDP31-C229 （参考資料）	DRV/rtv 単剤	HIV-1 感染症の既治療患者	2007 年 9 月～2009 年 8 月
GS-US-216-0130 （評価資料）	DRV/COBI 単剤	HIV-1 感染症の未治療患者及び既治療患者	2011 年 9 月～2013 年 2 月

参考文献

1） 鯉渕智彦, 白阪琢磨, et al.; 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業（エイズ対策政策研究事業）HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗 HIV 治療ガイドライン. 2015 年 3 月.

2） DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents‐A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Apr 08, 2015.

3） European AIDS Clinical Society. Guidelines. Ver 8.0. Oct 2015.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

DRV/COBI 配合錠の外国における承認取得状況を表 1.6-1 に示す。

また，本剤の企業中核データシート（CCDS）原文と米国及び欧州における添付文書の原文及び和訳を次ページ以降に示す。

表 1.6-1 外国における承認取得状況（2016 年 9 月現在）

国名	承認年月日
Canada	2014 年 6 月 19 日
EU（中央審査方式による承認国）	
Austria	2014 年 11 月 19 日
Belgium	2014 年 11 月 19 日
Bulgaria	2014 年 11 月 19 日
Croatia	2014 年 11 月 19 日
Cyprus	2014 年 11 月 19 日
Czech Republic	2014 年 11 月 19 日
Denmark	2014 年 11 月 19 日
Estonia	2014 年 11 月 19 日
Finland	2014 年 11 月 19 日
France	2014 年 11 月 19 日
Germany	2014 年 11 月 19 日
Greece	2014 年 11 月 19 日
Hungary	2014 年 11 月 19 日
Ireland	2014 年 11 月 19 日
Italy	2014 年 11 月 19 日
Latvia	2014 年 11 月 19 日
Lithuania	2014 年 11 月 19 日
Luxembourg	2014 年 11 月 19 日
Malta	2014 年 11 月 19 日
Netherlands	2014 年 11 月 19 日
Poland	2014 年 11 月 19 日
Portugal	2014 年 11 月 19 日
Romania	2014 年 11 月 19 日
Slovakia	2014 年 11 月 19 日
Slovenia	2014 年 11 月 19 日
Spain	2014 年 11 月 19 日
Sweden	2014 年 11 月 19 日
United Kingdom	2014 年 11 月 19 日
Iceland	2014 年 11 月 19 日
Liechtenstein	2014 年 11 月 19 日
Norway	2014 年 11 月 19 日
US	2015 年 1 月 29 日
Australia	2015 年 9 月 24 日
Israel	2015 年 10 月 26 日
Korea	2015 年 12 月 8 日
Switzerland	2016 年 6 月 7 日
Chile	2016 年 9 月 1 日
Ukraine	2016 年 9 月 15 日

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Darunavir/Cobicistat

LC Approval: [redacted]
VERSION [redacted]

[redacted]

以下、非公表のためCOMPANY CORE DATA SHEET 2～42頁を省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use PREZCOBIX® safely and effectively. See full prescribing information for PREZCOBIX.

PREZCOBIX (darunavir and cobicistat) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2015

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Contraindications (4) 09/2016
Warnings and Precautions
Risk of Serious Adverse Reactions due to Drug Interactions (5.5) 09/2016

----------INDICATIONS AND USAGE----------

PREZCOBIX is a two drug combination of darunavir, a human immunodeficiency virus (HIV-1) protease inhibitor and cobicistat, a CYP3A inhibitor and is indicated for the treatment of HIV-1 infection in adult patients. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Recommended dosage: One tablet taken once daily with food. (2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 800 mg of darunavir and 150 mg of cobicistat. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Co-administration with certain drugs for which altered plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events or loss of therapeutic effect. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Drug-induced hepatitis (e.g., acute hepatitis, cytolytic hepatitis), liver injury, including some fatalities can occur with PREZCOBIX. Monitor liver function before and during therapy, especially in patients with underlying chronic hepatitis, cirrhosis, or in patients who have pre-treatment elevations of transaminases. (5.1, 6)
- Skin reactions ranging from mild to severe, including Stevens-Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and acute generalized exanthematous pustulosis, can occur with PREZCOBIX. Discontinue treatment if severe reaction develops. (5.2, 6)
- Assess creatinine clearance before initiating treatment. (5.3)
- When PREZCOBIX is used in combination with a tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF) containing regimen, cases of acute renal failure and Fanconi syndrome have been reported. (5.4)
- When used with tenofovir DF: Assess urine glucose and urine protein at baseline and monitor creatinine clearance , urine glucose, and urine protein. Monitor serum phosphorus in patients with or at risk for renal impairment. (5.4)
- PREZCOBIX is not recommended in combination with other antiretroviral drugs that require pharmacokinetic boosting. (5.6)
- Monitor in patients with a known sulfonamide allergy. (5.7)
- Patients receiving PREZCOBIX may develop new onset or exacerbations of diabetes mellitus/hyperglycemia (5.8), redistribution/accumulation of body fat (5.7), and immune reconstitution syndrome. (5.9)
- Patients with hemophilia may develop increased bleeding events. (5.11)

----------ADVERSE REACTIONS----------

- The most common adverse reactions to darunavir, a component of PREZCOBIX (incidence greater than or equal to 5%) of at least moderate severity (greater than or equal to Grade 2) were diarrhea, nausea, rash, headache, abdominal pain, and vomiting. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Products, LP at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Co-administration of PREZCOBIX with other drugs can alter the concentration of other drugs and other drugs may alter the concentrations of darunavir or cobicistat. Consult the full prescribing information prior to and during treatment for potential drug interactions. (4, 5.6, 7, 12.3)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- *Pregnancy*: Use during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk. (8.1)
- *Nursing Mothers*: Women infected with HIV-1 should be instructed not to breastfeed due to the potential for HIV transmission and the potential for serious adverse reactions in nursing infants. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 09/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
  2.1 Recommended Dosage
  2.2 Testing prior to Initiation of PREZCOBIX
  2.3 Patients with Renal Impairment
  2.4 Patients with Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
  5.1 Hepatotoxicity
  5.2 Severe Skin Reactions
  5.3 Effects on Serum Creatinine
  5.4 New Onset or Worsening Renal Impairment when used with Tenofovir Disoproxil Fumarate
  5.5 Risk of Serious Adverse Reactions or Loss of Virologic response due to Drug Interactions
  5.6 Antiretrovirals not Recommended
  5.7 Sulfa Allergy
  5.8 Diabetes Mellitus/Hyperglycemia
  5.9 Fat Redistribution
  5.10 Immune Reconstitution Syndrome
  5.11 Hemophilia
6 ADVERSE REACTIONS
  6.1 Clinical Trials Experience
  6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
  7.1 Potential for PREZCOBIX to affect Other Drugs
  7.2 Potential for Other Drugs to affect PREZCOBIX
  7.3 Potentially significant Drug Interactions
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
  8.1 Pregnancy
  8.3 Nursing Mothers
  8.4 Pediatric Use
  8.5 Geriatric Use
  8.6 Hepatic Impairment
  8.7 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
  12.1 Mechanism of Action
  12.2 Pharmacodynamics
  12.3 Pharmacokinetics
  12.4 Microbiology
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
  13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
  13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

PREZCOBIX® is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in treatment-naïve and treatment-experienced adults with no darunavir resistance-associated substitutions (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

PREZCOBIX is a fixed-dose combination product containing 800 mg of darunavir and 150 mg of cobicistat. In treatment-naïve and treatment-experienced adults with no darunavir resistance-associated substitutions, the recommended dosage of PREZCOBIX is one tablet taken once daily orally with food. Administer PREZCOBIX in conjunction with other antiretroviral agents.

2.2 Testing prior to Initiation of PREZCOBIX

HIV Genotypic Testing

HIV genotypic testing is recommended for antiretroviral treatment-experienced patients. However, when HIV genotypic testing is not feasible, PREZCOBIX can be used in protease inhibitor-naïve patients, but is not recommended in protease inhibitor-experienced patients.

Creatinine Clearance

Prior to starting PREZCOBIX, assess estimated creatinine clearance because cobicistat decreases estimated creatinine clearance due to inhibition of tubular secretion of creatinine without affecting actual renal glomerular function *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. When co-administering PREZCOBIX with tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF) assess estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein at baseline *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

2.3 Patients with Renal Impairment

PREZCOBIX co-administered with tenofovir DF is not recommended in patients who have an estimated creatinine clearance below 70 mL per minute *[see Warnings and Precautions (5.3) and Adverse Reactions (6.1)]*.

2.4 Patients with Hepatic Impairment

PREZCOBIX is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

PREZCOBIX is supplied as pink, oval-shaped, film-coated tablets containing darunavir ethanolate equivalent to 800 mg of darunavir and 150 mg cobicistat. Each tablet is debossed with "800" on one side and "TG" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

PREZCOBIX is contraindicated with the following drugs (see Table 1) due to the potential for serious and/or life-threatening events or loss of therapeutic effect *[see Drug Interactions (7.3)*, Table 2*]*.

Table 1: Drugs That Are Contraindicated With PREZCOBIX

Drug Class	Drugs Within Class That Are Contraindicated With PREZCOBIX	Clinical Comment
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	Potential for serious and/or life-threatening reactions such as hypotension.
Antianginal	Ranolazine	Potential for serious and/or life threatening reactions.
Antiarrhythmic	Dronedarone	Potential for serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias.
Anticonvulsants	carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	Potential for reduced plasma concentrations of darunavir, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.
Anti-gout	Colchicine	Contraindicated in patients with renal and/or hepatic impairment due to potential for serious and/or life-threatening reactions.
Antimycobacterial	Rifampin	Potential for reduced plasma concentrations of darunavir, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.
Antipsychotic	Lurasidone	Potential for serious and/or life-threatening reactions.
	Pimozide	Potential for serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias.
Ergot derivatives	dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine	Potential for serious and/or life-threatening reactions such as acute ergot toxicity characterized by peripheral vasospasm and ischemia of the extremities and other tissues.
GI motility agent	Cisapride	Potential for serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias.
Herbal product	St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)	Potential for reduced plasma concentrations of darunavir, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.
Hepatitis C direct-acting antiviral	elbasvir/grazoprevir	Potential for the increased risk of alanine transaminase (ALT) elevations.
HMG-CoA reductase inhibitors	lovastatin, simvastatin	Potential for serious reactions such as myopathy including rhabdomyolysis (see Table 2 for dosing recommendations for certain other HMG-CoA reductase inhibitors).
PDE-5 inhibitor	sildenafil for treatment of pulmonary arterial hypertension	Potential for sildenafil-associated adverse reactions (which include visual disturbances, hypotension, prolonged erection, and syncope).

Sedatives/hypnotics	orally administered midazolam, triazolam	Potential for serious and/or life-threatening reactions such as prolonged or increased sedation or respiratory depression. Triazolam and orally administered midazolam are extensively metabolized by CYP3A. Co-administration of triazolam or orally administered midazolam with PREZCOBIX may cause large increases in the concentrations of these benzodiazepines.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatotoxicity

During the darunavir clinical development program (N=3063), where darunavir was co-administered with ritonavir 100 mg once or twice daily, drug-induced hepatitis (e.g., acute hepatitis, cytolytic hepatitis) was reported in 0.5% of subjects. Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis B or C, have an increased risk for liver function abnormalities including severe hepatic adverse reactions.

Post-marketing cases of liver injury, including some fatalities, have also been reported with darunavir co-administered with ritonavir. These have generally occurred in patients with advanced HIV-1 disease taking multiple concomitant medications, having co-morbidities including hepatitis B or C co-infection, and/or developing immune reconstitution syndrome. A causal relationship with darunavir co-administered with ritonavir has not been established.

Appropriate laboratory testing should be conducted prior to initiating therapy with PREZCOBIX and patients should be monitored during treatment. Increased AST/ALT monitoring should be considered in patients with underlying chronic hepatitis, cirrhosis, or in patients who have pre-treatment elevations of transaminases, especially during the first several months of PREZCOBIX treatment.

Evidence of new or worsening liver dysfunction (including clinically significant elevation of liver enzymes and/or symptoms such as fatigue, anorexia, nausea, jaundice, dark urine, liver tenderness, hepatomegaly) in patients on PREZCOBIX should prompt consideration of interruption or discontinuation of treatment.

5.2 Severe Skin Reactions

During the darunavir clinical development program (n=3063), where darunavir was co-administered with ritonavir 100 mg once or twice daily, severe skin reactions, accompanied by fever and/or elevations of transaminases in some cases, was reported in 0.4% of subjects. Stevens-Johnson Syndrome was rarely (less than 0.1%) reported during the clinical development program. During post-marketing experience toxic epidermal necrolysis, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, and acute generalized exanthematous pustulosis have been reported. Discontinue PREZCOBIX immediately if signs or symptoms of severe skin reactions develop. These can include but are not limited to severe rash or rash accompanied with fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, hepatitis and/or eosinophilia.

Mild-to-moderate rash was also reported and often occurred within the first four weeks of treatment and resolved with continued dosing.

5.3 Effects on Serum Creatinine

Cobicistat decreases estimated creatinine clearance due to inhibition of tubular secretion of creatinine without affecting actual renal glomerular function. This effect should be considered when interpreting changes in estimated creatinine clearance in patients initiating PREZCOBIX, particularly in patients with medical conditions or receiving drugs needing monitoring with estimated creatinine clearance.

Prior to initiating therapy with PREZCOBIX, assess estimated creatinine clearance *[see Dosage and Administration (2.4)]*. Dosage recommendations are not available for drugs that require dosage adjustments in PREZCOBIX-treated patients with renal impairment *[see Drug Interactions (7.3) and Clinical Pharmacology (12.2)]*. Consider alternative medications that do not require dosage adjustments in patients with renal impairment.

Although cobicistat may cause modest increases in serum creatinine and modest declines in estimated creatinine clearance without affecting renal glomerular function, patients who experience a confirmed increase in serum creatinine of greater than 0.4 mg/dL from baseline should be closely monitored for renal safety.

5.4 New Onset or Worsening Renal Impairment when used with Tenofovir Disoproxil Fumarate

Renal impairment, including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome, has been reported when cobicistat, a component of PREZCOBIX, was used in an antiretroviral regimen that contained tenofovir DF. Co-administration of PREZCOBIX and tenofovir DF is not recommended in patients who have an estimated creatinine clearance below 70 mL/min *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

- Document urine glucose and urine protein at baseline *[see Dosage and Administration (2.2)]* and perform routine monitoring of estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein during treatment when PREZCOBIX is used with tenofovir DF. Measure serum phosphorus in patients with or at risk for renal impairment when used with tenofovir DF.

- Co-administration of PREZCOBIX and tenofovir DF in combination with concomitant or recent use of a nephrotoxic agent is not recommended.

See cobicistat full prescribing information for additional information regarding cobicistat.

5.5 Risk of Serious Adverse Reactions or Loss of Virologic response due to Drug Interactions

Initiation of PREZCOBIX, which inhibits CYP3A, in patients receiving medications metabolized by CYP3A, or initiation of medications metabolized by CYP3A in patients already receiving PREZCOBIX may increase plasma concentrations of medications metabolized by CYP3A.

Initiation of medications that inhibit or induce CYP3A may respectively increase or decrease concentrations of PREZCOBIX.

Increased concentrations may lead to:

- clinically significant adverse reactions, potentially leading to severe, life threatening, or fatal events from higher exposures of concomitant medications.
- clinically significant adverse reactions from higher exposures of PREZCOBIX.

Decreased antiretroviral concentrations may lead to:

- loss of therapeutic effect of PREZCOBIX and possible development of resistance.

See Table 2 for steps to prevent or manage these possible and known significant drug interactions, including dosing recommendations. Consider the potential for drug interactions prior to and during PREZCOBIX therapy; review concomitant medications during PREZCOBIX therapy; and monitor for the adverse reactions associated with concomitant medications *[see Contraindications (4) and Drug Interactions (7)]*.

When used with concomitant medications, PREZCOBIX may result in different drug interactions than those observed or expected with darunavir co-administered with ritonavir. Complex or unknown mechanisms of drug interactions preclude extrapolation of drug interactions with darunavir co-administered with ritonavir to certain PREZCOBIX interactions *[see Drug Interactions (7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5.6 Antiretrovirals not Recommended

PREZCOBIX is not recommended in combination with other antiretroviral drugs that require pharmacokinetic boosting (i.e., another protease inhibitor or elvitegravir) because dosing recommendations for such combinations have not been established and co-administration may result in decreased plasma concentrations of the antiretroviral agents, leading to loss of therapeutic effect and development of resistance.

PREZCOBIX is not recommended in combination with products containing the individual components of PREZCOBIX (darunavir and cobicistat) or with ritonavir. For additional recommendations on use of PREZCOBIX with other antiretroviral agents, *[see Drug Interactions (7)]*.

5.7 Sulfa Allergy

Darunavir contains a sulfonamide moiety. Monitor patients with a known sulfonamide allergy after initiating PREZCOBIX. In clinical studies with darunavir co-administered with ritonavir, the incidence and severity of rash were similar in subjects with or without a history of sulfonamide allergy.

5.8 Diabetes Mellitus/Hyperglycemia

New onset diabetes mellitus, exacerbation of pre-existing diabetes mellitus, and hyperglycemia have been reported during postmarketing surveillance in HIV infected patients receiving HIV

protease inhibitor (PI) therapy. Some patients required either initiation or dose adjustments of insulin or oral hypoglycemic agents for treatment of these events. In some cases, diabetic ketoacidosis has occurred. In those patients who discontinued PI therapy, hyperglycemia persisted in some cases. Because these events have been reported voluntarily during clinical practice, estimates of frequency cannot be made and causal relationships between HIV PI therapy and these events have not been established.

5.9 Fat Redistribution

Redistribution/accumulation of body fat, including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and "cushingoid appearance" have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

5.10 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including PREZCOBIX. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune systems respond may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PCP], or tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Barré syndrome) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution; however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of antiretroviral treatment.

5.11 Hemophilia

There have been reports of increased bleeding, including spontaneous skin hematomas and hemarthrosis in patients with hemophilia type A and B treated with HIV PIs. In some patients, additional factor VIII was given. In more than half of the reported cases, treatment with HIV PIs was continued or reintroduced if treatment had been discontinued. A causal relationship between PI therapy and these episodes has not been established.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in other sections of the labeling:

- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Severe skin reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Effects on serum creatinine *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- New onset or worsening renal impairment when used with tenofovir disoproxil fumarate *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

During the darunavir clinical development program, where darunavir was co-administered with ritonavir 100 mg once or twice daily, the most common clinical adverse reactions (incidence greater than or equal to 5%) of at least moderate intensity (greater than or equal to Grade 2) were diarrhea, nausea, rash, headache, abdominal pain, and vomiting. See the darunavir full prescribing information for additional information on adverse reactions reported with darunavir co-administered with ritonavir. See cobicistat full prescribing information for clinical trial information on adverse reactions reported with cobicistat.

One single arm clinical trial was conducted with darunavir and cobicistat administered as single entities in 313 HIV-infected subjects. Adverse reactions evaluated through Week 24 did not differ substantially from those reported in clinical trials with darunavir co-administered with ritonavir.

6.2 Postmarketing Experience

See the darunavir full prescribing information for postmarketing information.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for PREZCOBIX to affect Other Drugs

When evaluated separately, darunavir and cobicistat both inhibited CYP3A and CYP2D6. Cobicistat inhibits the following transporters: p-glycoprotein (P-gp), BCRP, OATP1B1 and OATP1B3. Therefore, co-administration of PREZCOBIX with drugs that are primarily metabolized by CYP3A and/or CYP2D6 or are substrates of P-gp, BCRP, OATP1B1 or OATP1B3 may result in increased plasma concentrations of such drugs, which could increase or prolong their therapeutic effect and can be associated with adverse events (see Table 2).

7.2 Potential for Other Drugs to affect PREZCOBIX

Darunavir is metabolized by CYP3A. Cobicistat is metabolized by CYP3A, and to a minor extent, by CYP2D6. Drugs that induce CYP3A activity are expected to increase the clearance of darunavir and cobicistat, resulting in lowered plasma concentrations of darunavir and cobicistat which may lead to loss of therapeutic effect and development of resistance. Co-administration of PREZCOBIX and other drugs that inhibit CYP3A may result in increased plasma concentrations of darunavir and cobicistat (see Table 2).

7.3 Potentially significant Drug Interactions

Table 2 provides dosing recommendations for expected clinically relevant interactions with PREZCOBIX. These recommendations are based on either drug interaction trials or predicted interactions due to the expected magnitude of interaction and potential for serious adverse events or loss of efficacy. No drug interaction trials have been performed with PREZCOBIX or with

darunavir co-administered with cobicistat as single entities. Drug interaction trials have been conducted with darunavir co-administered with ritonavir or with cobicistat alone.

Table 2: Potentially Significant Drug Interactions: Alterations in Dose or Regimen May Be Recommended Based on Drug Interaction Trials or Predicted Interaction (*see Contraindications (4)* for a complete list of contraindicated drugs)		
Concomitant Drug Class: Drug Name	**Effect on Concentration of Darunavir, Cobicistat, or Concomitant Drug**	**Clinical Comment**
HIV-1 antiviral agents: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)		
didanosine	↔ darunavir ↔ cobicistat ↔ didanosine	Didanosine should be administered one hour before or two hours after PREZCOBIX (administered with food).
HIV-1 antiviral agents: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)		
efavirenz	↓ cobicistat ↓ darunavir	Co-administration with efavirenz is not recommended because it may result in loss of therapeutic effect and development of resistance to darunavir.
etravirine	↓ cobicistat darunavir: effect unknown	Co-administration with etravirine is not recommended because it may result in loss of therapeutic effect and development of resistance to darunavir.
nevirapine	↓ cobicistat darunavir: effect unknown	Co-administration with nevirapine is not recommended because it may result in loss of therapeutic effect and development of resistance to darunavir.
HIV-1 antiviral agents: CCR5 co-receptor antagonists		
maraviroc	↑ maraviroc	Maraviroc is a substrate of CYP3A. When co-administered with PREZCOBIX, patients should receive maraviroc 150 mg twice daily.
Other agents		
Antiarrhythmics:		**For contraindicated antiarrhythmics, *[see Contraindications (4)]*.**
e.g. amiodarone, disopyramide, flecainide, lidocaine (systemic), mexiletine, propafenone, quinidine	↑ antiarrhythmics	Clinical monitoring is recommended upon co-administration with antiarrhythmics.
digoxin	↑ digoxin	When co-administering with digoxin, titrate the digoxin dose and monitor digoxin concentrations.
Antibacterials: clarithromycin, erythromycin, telithromycin	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ antibacterial	Consider alternative antibiotics with concomitant use of PREZCOBIX.
Anticancer agents: dasatinib, nilotinib	↑ anticancer agent	A decrease in the dosage or an adjustment of the dosing interval of dasatinib or nilotinib may be

vinblastine, vincristine		necessary when co-administered with PREZCOBIX. Consult the dasatinib and nilotinib prescribing information for dosing instructions. For vincristine and vinblastine, consider temporarily withholding the cobicistat-containing antiretroviral regimen in patients who develop significant hematologic or gastrointestinal side effects when PREZCOBIX is administered concurrently with vincristine or vinblastine. If the antiretroviral regimen must be withheld for a prolonged period, consider initiating a revised regimen that does not include a CYP3A or P-gp inhibitor.
Anticoagulants: apixaban dabigatran etexilate rivaroxaban warfarin	↑ anticoagulant warfarin: effect unknown	Concomitant use of apixaban is not recommended. Concomitant use with dabigatran etexilate is not recommended in specific renal impairment groups (depending on the indication). Please see the dabigatran US prescribing information for specific recommendations. Co-administration with rivaroxaban is not recommended. Monitor the international normalized ratio (INR) when co-administering with warfarin.
Anticonvulsants: <u>Anticonvulsants with CYP3A induction effects that are NOT contraindicated:</u> e.g. eslicarbazepine, oxcarbazepine <u>Anticonvulsants that are metabolized by CYP3A:</u> e.g. clonazepam	 ↓ cobicistat darunavir: effect unknown ↑ clonazepam	**For contraindicated anticonvulsants, *[see Contraindications (4)]*.** Consider alternative anticonvulsant or antiretroviral therapy to avoid potential changes in exposures. If co-administration is necessary, monitor for lack or loss of virologic response. Clinical monitoring of anticonvulsants is recommended.
Antidepressants: <u>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs):</u> e.g. paroxetine, sertraline <u>Tricyclic Antidepressants (TCAs):</u> e.g. amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline	SSRIs: effects unknown ↑ TCAs	When co-administering with SSRIs, TCAs, or trazodone, careful dose titration of the antidepressant to the desired effect, including using the lowest feasible initial or maintenance dose, and monitoring for antidepressant response are recommended.

Other antidepressants: trazodone	↑ trazodone	
Antifungals: itraconazole, ketoconazole, posaconazole voriconazole	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ itraconazole ↑ ketoconazole ↔ posaconazole (not studied) voriconazole: effects unknown	Monitor for increased darunavir or cobicistat adverse reactions. Specific dosing recommendations are not available for co-administration with itraconazole or ketoconazole. Monitor for increased itraconazole or ketoconazole adverse reactions. Co-administration with voriconazole is not recommended unless benefit/risk assessment justifies the use of voriconazole.
Anti-gout: colchicine	↑ colchicine	**Co-administration with colchicine is contraindicated in patients with renal or hepatic impairment *[see Contraindications (4)]*.** For patients without renal or hepatic impairment: • Treatment of gout flares – co-administration of colchicine: 0.6 mg (1 tablet) x 1 dose, followed by 0.3 mg (half tablet) 1 hour later. Treatment course to be repeated no earlier than 3 days. • Prophylaxis of gout flares – co-administration of colchicine: If the original regimen was 0.6 mg twice a day, the regimen should be adjusted to 0.3 mg once a day. If the original regimen was 0.6 mg once a day, the regimen should be adjusted to 0.3 mg once every other day. • Treatment of familial Mediterranean fever – co-administration of colchicine: Maximum daily dose of 0.6 mg (may be given as 0.3 mg twice a day).
Antimalarial: artemether/lumefantrine	artemether: effect unknown lumefantrine: effect unknown	Monitor for a potential decrease of antimalarial efficacy or potential QT prolongation.
Antimycobacterials: rifabutin rifapentine	 ↑ rifabutin cobicistat: effects unknown darunavir: effects unknown ↓ darunavir	**For contraindicated antimycobacterials, *[see Contraindications (4)]*.** When used in combination with PREZCOBIX, the recommended dose of rifabutin is 150 mg every other day. Monitor for rifabutin-associated adverse reactions including neutropenia and uveitis. Co-administration with rifapentine is not recommended.
Antipsychotics:		**For contraindicated antipsychotics, *[see Contraindications (4)]*.**

e.g. perphenazine, risperidone, thioridazine	↑ antipsychotic	A decrease in the dose of antipsychotics that are metabolized by CYP3A or CYP2D6 may be needed when co-administered with PREZCOBIX.
quetiapine	↑ quetiapine	Initiation of PREZCOBIX in patients taking quetiapine: Consider alternative antiretroviral therapy to avoid increases in quetiapine exposure. If co-administration is necessary, reduce the quetiapine dose to 1/6 of the current dose and monitor for quetiapine- associated adverse reactions. Refer to the quetiapine prescribing information for recommendations on adverse reaction monitoring. Initiation of quetiapine in patients taking PREZCOBIX: Refer to the quetiapine prescribing information for initial dosing and titration of quetiapine.
β-Blockers: e.g. carvedilol, metoprolol, timolol	↑ beta-blockers	Clinical monitoring is recommended for co-administration with beta-blockers that are metabolized by CYP2D6.
Calcium channel blockers: e.g. amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil	↑ calcium channel blockers	Clinical monitoring is recommended for co-administration with calcium channel blockers metabolized by CYP3A.
Corticosteroids (inhaled/nasal) metabolized by CYP3A: e.g. budesonide, fluticasone	↑ corticosteroid	Co-administration with inhaled or nasal fluticasone or other corticosteroids that are metabolized by CYP3A may result in reduced serum cortisol concentrations. Alternative corticosteroids should be considered, particularly for long-term use.
Corticosteroid (systemic): e.g. dexamethasone	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ corticosteroids	Co-administration with dexamethasone or other corticosteroids that induce CYP3A may result in loss of therapeutic effect of and development of resistance to darunavir. Consider alternative corticosteroids.
Corticosteroids (systemic) metabolized by CYP3A: e.g. budesonide, prednisolone	↑ corticosteroid	Co-administration with corticosteroids that are metabolized by CYP3A, particularly for long-term use, may increase the risk for development of systemic corticosteroid effects including Cushing's syndrome and adrenal suppression. Consider the potential benefit of treatment versus the risk of systemic corticosteroid effects.
Endothelin receptor antagonists: bosentan	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ bosentan	Initiation of bosentan in patients taking PREZCOBIX: In patients who have been receiving PREZCOBIX for at least 10 days, start bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability.

		Initiation of PREZCOBIX in patients on bosentan: Discontinue use of bosentan at least 36 hours prior to initiation of PREZCOBIX. After at least 10 days following the initiation of PREZCOBIX, resume bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability. Switching from darunavir co-administered with ritonavir to PREZCOBIX in patients on bosentan: Maintain bosentan dose.
Hepatitis C virus (HCV): Direct-Acting Antivirals: simeprevir	darunavir: effects unknown ↑ simeprevir	**For contraindicated HCV Direct-Acting Antivirals, *[see Contraindications (4)]*.** No drug interaction data are available. Co-administration with simeprevir is not recommended.
HMG-CoA reductase inhibitors: e.g. atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	 ↑ atorvastatin ↑ fluvastatin ↑ pravastatin ↑ rosuvastatin pitavastatin: effect unknown	**For contraindicated HMG-CoA reductase inhibitors, *[see Contraindications (4)]*.** For atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, and rosuvastatin, start with the lowest recommended dose and titrate while monitoring for safety.
Hormonal contraceptives: progestin/estrogen	progestin: effects unknown estrogen: effects unknown	No data are available to make recommendations on co-administration with oral or other hormonal contraceptives. Additional or alternative (non-hormonal) forms of contraception should be considered.
Immunosuppressants: cyclosporine, sirolimus, tacrolimus **Immunosuppressant /neoplastic:** everolimus	↑ immunosuppressants	These immunosuppressant agents are metabolized by CYP3A. Therapeutic drug monitoring is recommended with concomitant use. Co-administration of everolimus and PREZCOBIX is not recommended.
Inhaled beta agonist: salmeterol	↑ salmeterol	Co-administration with salmeterol is not recommended and may result in increased risk of cardiovascular adverse events associated with salmeterol, including QT prolongation, palpitations, and sinus tachycardia.
Narcotic analgesics metabolized by CYP3A: e.g. fentanyl, oxycodone tramadol	↑ fentanyl ↑ oxycodone ↑ tramadol	Careful monitoring of therapeutic effects and adverse reactions associated with CYP3A-metabolized narcotic analgesics (including potentially fatal respiratory depression) is recommended with co-administration. A dose decrease may be needed for tramadol with concomitant use.

Narcotic analgesic for treatment of opioid dependence: buprenorphine, buprenorphine/naloxone, methadone	buprenorphine or buprenorphine/ naloxone: effects unknown methadone: effects unknown	Initiation of buprenorphine, buprenorphine/naloxone or methadone in patients taking PREZCOBIX: Carefully titrate the dose of buprenorphine, buprenorphine/naloxone or methadone to the desired effect; use the lowest feasible initial or maintenance dose. Initiation of PREZCOBIX in patients taking buprenorphine, buprenorphine/naloxone or methadone: A dose adjustment for buprenorphine, buprenorphine/naloxone or methadone may be needed. Monitor clinical signs and symptoms.
Phosphodiesterase PDE-5 inhibitors: e.g. avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil	↑ PDE-5 inhibitors	Co-administration with avanafil is not recommended because a safe and effective avanafil dosage regimen has not been established. Co-administration with PDE-5 inhibitors may result in an increase in PDE-5 inhibitor-associated adverse reactions including hypotension, syncope, visual disturbances and priapism. Use of PDE-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension (PAH): **Co-administration with sildenafil is contraindicated *[see Contraindications (4)]*.** The following dose adjustments are recommended for use of tadalafil with PREZCOBIX: • *Initiation of tadalafil in patients taking PREZCOBIX:* In patients receiving PREZCOBIX for at least one week, start tadalafil at 20 mg once daily. Increase to 40 mg once daily based upon individual tolerability. • *Initiation of PREZCOBIX in patients taking tadalafil:* Avoid use of tadalafil during the initiation of PREZCOBIX. Stop tadalafil at least 24 hours prior to starting PREZCOBIX. After at least one week following the initiation of PREZCOBIX, resume tadalafil at 20 mg once daily. Increase to 40 mg once daily based upon individual tolerability. • *Patients switching from darunavir co-administered with ritonavir to PREZCOBIX:* Maintain tadalafil dose. Use of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction: Sildenafil at a single dose not exceeding 25 mg in 48 hours, vardenafil at a single dose not exceeding 2.5 mg dose in 72 hours, or tadalafil at a single dose not exceeding 10 mg dose in 72 hours can be used with increased monitoring for PDE-5 inhibitor-associated adverse reactions.
Sedatives/hypnotics:		**For contraindicated sedatives/hypnotics, *[see***

		***Contraindications (4)]*.**
metabolized by CYP3A: e.g. buspirone, diazepam, estazolam, zoldipem	↑ sedatives/hypnotics	With concomitant use, titration is recommended with sedatives/hypnotics metabolized by CYP3A and a lower dose of the sedatives/hypnotics should be considered with monitoring for increased and prolonged effects or adverse reactions.
parenterally administered midazolam		Co-administration of parenteral midazolam should be done in a setting that ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Dose reduction for parenteral midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered.

Clinically relevant drug-drug interactions are not anticipated with concomitant use of darunavir and cobicistat with rilpivirine, dolutegravir, raltegravir, nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) other than didanosine, or acid modifying medications (antacids, H_2-receptor antagonists, proton pump inhibitors).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C: PREZCOBIX should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk.

No adequate and well-controlled studies have been conducted in pregnant women using darunavir, cobicistat, or PREZCOBIX.

Antiretroviral Pregnancy Registry: *To monitor maternal-fetal outcomes of pregnant women exposed to PREZCOBIX, an Antiretroviral Pregnancy Registry has been established. Physicians are encouraged to register patients by calling 1-800-258-4263.*

Animal Data

Cobicistat: Studies in animals have shown no evidence of teratogenicity or an effect on reproductive function. In offspring from rat and rabbit dams treated with cobicistat during pregnancy, there were no toxicologically significant effects on developmental endpoints. The exposures at the embryo-fetal No Observed Adverse Effects Levels (NOAELs) in rats and rabbits were respectively 1.4 and 3.3 times higher than the exposure in humans at the recommended daily dose of 150 mg.

Darunavir: Reproduction studies conducted with darunavir showed no embryotoxicity or teratogenicity in mice and rats in the presence or absence of ritonavir as well as in rabbits with darunavir alone. In these studies, darunavir exposures (based on AUC) were higher in rats (3-fold), whereas in mice and rabbits, exposures were lower (less than 1-fold) compared to those obtained in humans at the recommended clinical dose of darunavir co-administered with ritonavir.

In the rat pre- and postnatal development study, a reduction in pup body weight gain was observed with darunavir alone or co-administered with ritonavir during lactation. This was due to exposure of pups to drug substances via the milk. Sexual development, fertility and mating performance of offspring were not affected by maternal treatment with darunavir alone or co-administered with ritonavir. The maximal plasma exposures achieved in rats were approximately 50% of those obtained in humans at the recommended clinical dose boosted with ritonavir.

In the juvenile toxicity study where rats were directly dosed with darunavir, deaths occurred from post-natal day 5 through 11 at plasma exposure levels ranging from 0.1 to 1.0 of the human exposure levels. In a 4 week rat toxicology study, when dosing was initiated on post-natal day 23 (the human equivalent of 2 to 3 years of age), no deaths were observed with a plasma exposure (in combination with ritonavir) of 0.1 of the human plasma exposure levels.

8.3 Nursing Mothers

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV. Although it is not known whether darunavir or cobicistat are secreted in human milk, darunavir and cobicistat are secreted into the milk of lactating rats. Because of both the potential for HIV transmission and the potential for serious adverse reactions in nursing infants, **instruct mothers not to breastfeed**.

8.4 Pediatric Use

Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of PREZCOBIX in pediatric patients less than 18 years of age have not been established. Darunavir, and thus PREZCOBIX is not recommended in pediatric patients below 3 years of age in view of toxicity and mortality observed in juvenile rats dosed with darunavir *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of PREZCOBIX did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. In general, caution should be exercised in the administration and monitoring of PREZCOBIX in elderly patients, reflecting the greater frequency of decreased hepatic function, and of concomitant disease or other drug therapy *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.6 Hepatic Impairment

No clinical trials were conducted with darunavir co-administered with cobicistat in hepatically impaired subjects and the effect of hepatic impairment on darunavir exposure when co-administered with cobicistat has not been evaluated. Based on the recommendations for

darunavir co-administered with ritonavir, a dose adjustment for patients with mild or moderate hepatic impairment is not necessary. No pharmacokinetic or safety data are available regarding the use of darunavir in subjects with severe hepatic impairment. Therefore, PREZCOBIX is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment

A renal impairment trial was not conducted for darunavir co-administered with cobicistat *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Cobicistat has been shown to decrease estimated creatinine clearance without affecting actual renal glomerular function. Dosing recommendations are not available for drugs that require dosage adjustment for renal impairment when used in combination with PREZCOBIX *[see Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

10 OVERDOSAGE

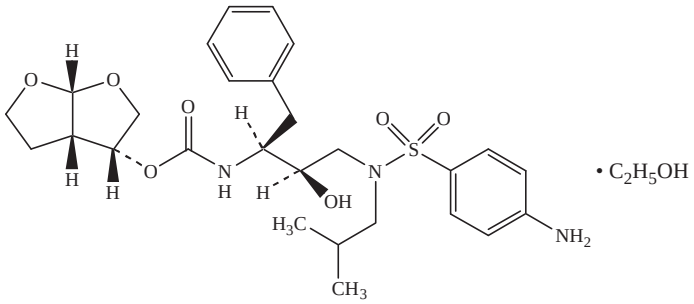
Human experience of acute overdose with PREZCOBIX is limited. No specific antidote is available for overdose with PREZCOBIX. Treatment of overdose with PREZCOBIX consists of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. Since both darunavir and cobicistat are highly protein bound, dialysis is unlikely to be beneficial in significant removal of the active substance.

11 DESCRIPTION

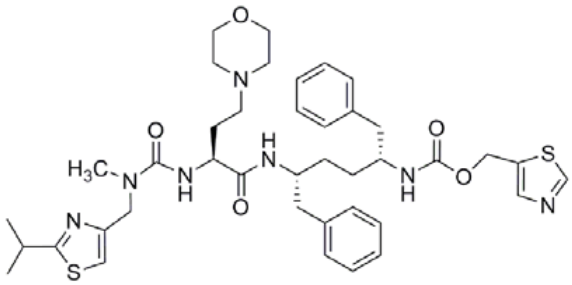
PREZCOBIX is a fixed-dose combination tablet containing darunavir and cobicistat. Darunavir is an inhibitor of the human immunodeficiency virus (HIV-1) protease. Cobicistat is a mechanism-based inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes of the CYP3A family.

PREZCOBIX tablets are for oral administration. Each tablet contains darunavir ethanolate equivalent to 800 mg of darunavir and 150 mg of cobicistat. The tablets include the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, hypromellose, magnesium stearate, and silicified microcrystalline cellulose. The tablets are film-coated with a coating material containing iron oxide black, iron oxide red, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol (partially hydrolyzed), talc, and titanium dioxide.

Darunavir: Darunavir, in the form of darunavir ethanolate, has the following chemical name: [(1*S*,2*R*)-3-[[(4-aminophenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-carbamic acid (3*R*,3a*S*,6a*R*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl ester monoethanolate. Its molecular formula is $C_{27}H_{37}N_3O_7S \cdot C_2H_5OH$ and its molecular weight is 593.73. Darunavir ethanolate has the following structural formula:



Cobicistat: Cobicistat is adsorbed onto silicon dioxide. The chemical name for cobicistat is 1,3-thiazol-5-ylmethyl[(2*R*,5*R*)-5-{[(2*S*)2-[(methyl{[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}carbamoyl)amino]-4-(morpholin-4yl)butanoyl]amino}-1,6-diphenylhexan-2-yl]carbamate. It has a molecular formula of $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$ and a molecular weight of 776.0. It has the following structural formula:



12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

PREZCOBIX is a fixed-dose combination of an HIV-1 antiviral drug, darunavir and a CYP3A inhibitor, cobicistat *[see Microbiology (12.4)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

Separate thorough QT trials have been conducted for darunavir co-administered with ritonavir and for cobicistat. The effect of darunavir co-administered with cobicistat on the QT interval has not been evaluated.

Darunavir: In an open-label, randomized, placebo- and active-controlled, four-way crossover trial, 40 healthy subjects were administered supratheraputic doses of darunavir 1600 mg and ritonavir 100 mg once daily and darunavir 800 mg and ritonavir 100 mg twice daily (approximately 2 times the recommended darunavir dose) for seven days. At the mean maximum

darunavir concentration of 6599 ng/mL observed in this trial, the mean increase in QTcF was 2.2 ms with a 90% two-sided confidence interval (CI) of -2.0 to 6.3 ms. When evaluating the 2-sided 90% CI on the time-matched mean changes in QTcF versus placebo control, the upper bounds of both darunavir co-administered with ritonavir groups never exceeded the 10 ms boundary. In the setting of this trial, darunavir co-administered with ritonavir did not appear to prolong the QTc interval.

Cobicistat: The effect of a single dose of cobicistat 250 mg and 400 mg (approximately 1.7 and 2.7 times the recommended dose) on QTc interval was evaluated in a randomized, placebo- and active-controlled (moxifloxacin 400 mg) four-period crossover thorough QT trial in 48 healthy subjects. In this trial, no significant QTc prolongation effect of cobicistat was detected. The dose of 400 mg cobicistat is expected to provide information on a high exposure clinical scenario. Prolongation of the PR interval was noted in subjects receiving cobicistat in the same trial. The maximum mean (95% upper confidence bound) difference in PR from placebo after baseline-correction was 9.5 (12.1) msec for 250 mg and 20.2 (22.8) msec for 400 mg of cobicistat.

Effects on Serum Creatinine

Cobicistat: The effect of cobicistat on serum creatinine was investigated in a trial in subjects with normal renal function (eGFR ≥ 80 mL/min, N=12) and mild-to-moderate renal impairment (eGFR 50-79 mL/min, N=18). A statistically significant decrease in the estimated glomerular filtration rate, calculated by Cockcroft-Gault method ($eGFR_{CG}$) from baseline, was observed after 7 days of treatment with cobicistat 150 mg among subjects with normal renal function (-9.9 ± 13.1 mL/min) and mild-to-moderate renal impairment (-11.9 ± 7.0 mL/min). No statistically significant changes in $eGFR_{CG}$ were observed compared to baseline for subjects with normal renal function or mild-to-moderate renal impairment 7 days after cobicistat was discontinued. The actual glomerular filtration rate, as determined by the clearance of probe drug iohexol, was not altered from baseline following treatment of cobicistat among subjects with normal renal function and mild-to-moderate renal impairment, indicating that cobicistat inhibits tubular secretion of creatinine, reflected as a reduction in $eGFR_{CG}$, without affecting the actual glomerular filtration rate.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of darunavir co-administered with cobicistat (150 mg) have been evaluated in healthy adult subjects and in HIV-1 infected subjects.

Darunavir is primarily metabolized by CYP3A. Cobicistat inhibits CYP3A, thereby increasing the plasma concentrations of darunavir.

Under fed (535 total kcal, 171 kcal from fat, 268 kcal from carbohydrates, 96 kcal from protein) and fasted conditions in healthy subjects, the 90% confidence intervals when comparing darunavir exposure between PREZCOBIX and darunavir 800 mg co-administered with cobicistat 150 mg as single entities were within 80-125%.

Darunavir exposure when comparing darunavir co-administered with cobicistat (as single entities) to darunavir co-administered with ritonavir was evaluated in a relative bioavailability trial *[see cobicistat full prescribing information]*. Table 3 displays the population

pharmacokinetic estimates of darunavir after oral administration of darunavir 800 mg co-administered with ritonavir 100 mg once daily (based on sparse sampling in 335 subjects in Trial TMC114-C211 and 280 subjects in Trial TMC114-C229) and darunavir 800 mg co-administered with cobicistat 150 mg once daily administered as single entities (based on sparse sampling in 298 subjects in Trial GS-US-216-0130) to HIV-1 infected subjects.

Table 3: Population Pharmacokinetic Estimates of Darunavir as Darunavir 800 mg Co-administered with Ritonavir 100 mg Once Daily (Trial TMC114-C211, 48 Week Analysis and Trial TMC114-C229, 48 Week Analysis) and Darunavir 800 mg co-administered with cobicistat 150 mg Once Daily (Study GS-US-216-130, 24 Week Analysis)

Parameter	**Trial TMC114-C211 (treatment-naïve) Darunavir 800 mg co-administered with ritonavir 100 mg once daily N=335**	**Trial TMC114-C229 (treatment-experienced) Darunavir 800 mg co-administered with ritonavir 100 mg once daily N=280**	**Trial GS-US-216-0130 (treatment-naïve and experienced) Darunavir 800 mg co-administered with cobicistat 150 mg once daily N=298**
AUC_{24h} (ng·h/mL)			
Mean ± Standard Deviation	93026 ± 27050	93334 % 28626	100152 ± 32042
Median (Range)	87854 (45000-219240)	87788 (45456-236920)	96900 (34500-224000)
C_{0h} (ng/mL)			
Mean ± Standard Deviation	2282 ± 1168	2160 % 1201	2043 ± 1257
Median (Range)	2041 (368-7242)	1896 (184-7881)	1875 (70-6890)

N=number of subjects with data

Absorption and Bioavailability

In healthy subjects, under fed conditions, when single doses of the darunavir and cobicistat fixed dose combination tablet were administered, the maximum plasma concentration was achieved within approximately 4 to 4.5 hours for darunavir and approximately 4 to 5 hours for cobicistat.

Effects of Food on Oral Absorption

When compared to fasted conditions, administration of PREZCOBIX to healthy adult subjects with a high-fat meal (965 total kcal: 129 kcal from protein, 236 kcal from carbohydrates and 600 kcal from fat) resulted in a 70% increase in $AUC_{(0\text{-inf})}$ and a 127% increase in C_{max} for darunavir. Cobicistat exposures were not affected by food. PREZCOBIX should be taken with food.

Distribution

Darunavir: Darunavir is approximately 95% bound to plasma proteins. Darunavir binds primarily to plasma alpha 1-acid glycoprotein (AAG).

Cobicistat: Cobicistat is 97-98% bound to human plasma proteins and the mean blood–to-plasma ratio was approximately 0.5.

Metabolism

Darunavir: *In vitro* experiments with human liver microsomes (HLMs) indicate that darunavir primarily undergoes oxidative metabolism. Darunavir is extensively metabolized by CYP enzymes, primarily by CYP3A. A mass balance trial in healthy subjects showed that after single dose administration of 400 mg ^{14}C-darunavir co-administered with 100 mg ritonavir, the majority of the radioactivity in the plasma was due to darunavir. At least 3 oxidative metabolites of darunavir have been identified in humans; all showed activity that was at least 90% less than the activity of darunavir against wild-type HIV-1.

Cobicistat: Cobicistat is metabolized by CYP3A and to a minor extent by CYP2D6 enzymes and does not undergo glucuronidation.

Elimination

Darunavir: A mass balance trial in healthy subjects showed that after single dose administration of 400 mg ^{14}C-darunavir co-administered with 100 mg ritonavir, approximately 79.5% and 13.9% of the administered dose of ^{14}C-darunavir was recovered in the feces and urine, respectively. Unchanged darunavir accounted for approximately 41.2% and 7.7% of the administered dose in feces and urine, respectively.

When single doses of the darunavir and cobicistat fixed dose combination tablet were administered, the terminal elimination half-life of darunavir was approximately 7 hours under fed conditions.

Cobicistat: When single doses of the darunavir and cobicistat fixed dose combination tablet were administered, the terminal elimination half-life of cobicistat was approximately 4 hours under fed conditions. With single dose administration of ^{14}C-cobicistat after multiple dosing of cobicistat for six days, the mean percent of the administered dose excreted in feces and urine was 86.2% and 8.2%, respectively.

Specific Populations

Hepatic impairment

Darunavir: Darunavir is primarily metabolized by the liver. The steady-state pharmacokinetic parameters of darunavir were similar after multiple dose co-administration of darunavir 600 mg co-administered with ritonavir 100 mg twice daily to subjects with normal hepatic function (n=16), mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A, n=8), and moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B, n=8). The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of darunavir has not been evaluated *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Cobicistat: Cobicistat is primarily metabolized by the liver. A trial evaluating the pharmacokinetics of cobicistat was performed in non-HIV-1 infected subjects with moderate hepatic impairment. No clinically relevant differences in cobicistat pharmacokinetics were observed between subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) and healthy subjects. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of cobicistat has not been evaluated *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Hepatitis B or Hepatitis C Virus Co-infection

Darunavir: In HIV-infected subjects taking darunavir co-administered with ritonavir, the 48 week analysis of the data from clinical studies in HIV-1 infected subjects indicated that hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection status had no apparent effect on the exposure of darunavir.

The effect of hepatitis B and/or C virus infection on the pharmacokinetics of PREZCOBIX have not been evaluated.

Renal Impairment

Darunavir: Population pharmacokinetic analysis showed that the pharmacokinetics of darunavir were not significantly affected in HIV-1 infected subjects with moderate renal impairment taking darunavir co-administered with ritonavir (creatinine clearance between 30-60 mL/min, n=20). There are no pharmacokinetic data available in HIV-1 infected patients with severe renal impairment or end stage renal disease taking darunavir co-adminstered with either ritonavir or cobicistat *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Cobicistat: A trial of the pharmacokinetics of cobicistat was performed in non-HIV infected subjects with severe renal impairment (estimated creatinine clearance below 30 mL/min). No clinically relevant differences in cobicistat pharmacokinetics were observed between subjects with severe renal impairment and healthy subjects *[see Use in Special Populations (8.7)]*.

Gender

Darunavir: In HIV-infected subjects taking darunavir co-administered with ritonavir, population pharmacokinetic analysis showed higher mean darunavir exposure in HIV-1 infected females compared to males. This difference is not clinically relevant.

Cobicistat: No clinically relevant pharmacokinetic differences have been observed between men and women for cobicistat.

Race

Darunavir: Population pharmacokinetic analysis of darunavir in HIV-1 infected subjects taking darunavir co-administered with ritonavir indicated that race had no apparent effect on the exposure to darunavir.

Cobicistat: Population pharmacokinetic analysis of cobicistat in HIV-1 infected subjects indicated that race had no clinically relevant effect on the exposure of cobicistat.

Geriatric Patients

Darunavir: In HIV-infected subjects taking darunavir co-administered with ritonavir, population pharmacokinetic analysis showed no considerable differences in darunavir pharmacokinetics for ages 18 to 75 years compared to ages greater than or equal to 65 years (n=12) *[*see *Use in Specific Populations (8.5)]*.

Cobicistat: Insufficient data are available to determine whether potential differences exist in the pharmacokinetics of cobicistat in geriatric (65 years of age and older) subjects compared to younger subjects.

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of PREZCOBIX in pediatric subjects have not been established.

Drug Interactions

Darunavir is metabolized by CYP3A. Cobicistat is metabolized by CYP3A, and to a minor extent, by CYP2D6. When evaluated separately, darunavir and cobicistat both inhibited CYP3A and CYP2D6. Cobicistat inhibits the following transporters: p-glycoprotein (P-gp), BCRP, OATP1B1 and OATP1B3. Based on *in vitro* data, cobicistat is not expected to induce CYP1A2 or CYP2B6 and based on *in vivo* data, cobicistat is not expected to induce MDR1 or, in general, CYP3A to a clinically significant extent. The induction effect of cobicistat on CYP2C9, CYP2C19, or UGT1A1 is unknown, but is expected to be low based on CYP3A *in vitro* induction data.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Darunavir: Darunavir is an inhibitor of the HIV-1 protease. It selectively inhibits the cleavage of HIV-1 encoded Gag-Pol polyproteins in infected cells, thereby preventing the formation of mature virus particles.

Cobicistat: Cobicistat is a selective, mechanism-based inhibitor of cytochromes P450 of the CYP3A subfamily. Inhibition of CYP3A-mediated metabolism by cobicistat enhances the systemic exposure of CYP3A substrates.

Antiviral Activity

Darunavir: Darunavir exhibits activity against laboratory strains and clinical isolates of HIV-1 and laboratory strains of HIV-2 in acutely infected T-cell lines, human peripheral blood mononuclear cells, and human monocytes/macrophages with median EC_{50} values ranging from 1.2 to 8.5 nM (0.7 to 5.0 ng/mL). Darunavir demonstrates antiviral activity in cell culture against a broad panel of HIV-1 group M (A, B, C, D, E, F, G), and group O primary isolates with EC_{50} values ranging from less than 0.1 to 4.3 nM. The EC_{50} value of darunavir increases by a median factor of 5.4 in the presence of human serum. Darunavir did not show antagonism when studied in combination with the HIV protease inhibitors (PIs) amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, or tipranavir, the N(t)RTIs abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine, or zidovudine, the NNRTIs delavirdine, efavirenz, etravirine, rilpivirine, or nevirapine, and the fusion inhibitor enfuvirtide.

Cobicistat: Cobicistat does not inhibit recombinant HIV-1 protease in a biochemical assay and has no detectable antiviral activity in cell culture against HIV-1. The antiviral activity in cell culture of approved HIV-1 antiretroviral drugs was not antagonized by cobicistat.

Resistance

Cell Culture

Darunavir: HIV-1 isolates with a decreased susceptibility to darunavir have been selected in cell culture and obtained from subjects treated with darunavir co-administered with ritonavir. Darunavir-resistant virus derived in cell culture from wild-type HIV-1 had 21- to 88-fold decreased susceptibility to darunavir and developed 2 to 4 of the following amino acid substitutions S37D, R41E/T, K55Q, H69Q, K70E, T74S, V77I, or I85V in the protease. Selection in cell culture of darunavir resistant HIV-1 from nine HIV-1 strains harboring multiple PI resistance-associated substitutions resulted in the overall emergence of 22 mutations in the protease gene, coding for amino acid substitutions L10F, V11I, I13V, I15V, G16E, L23I, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V82I, I84V, T91A/S, and Q92R, of which L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V, and I84V were the most prevalent. These darunavir-resistant viruses had at least eight protease substitutions and exhibited 50- to 641-fold decreases in darunavir susceptibility with final EC_{50} values ranging from 125 nM to 3461 nM.

Clinical Studies

The resistance profile of PREZCOBIX is driven by darunavir. Cobicistat does not select any HIV resistance substitutions, due to its lack of antiviral activity. For the clinical resistance profile of darunavir, refer to the darunavir full prescribing information.

Cross-resistance

Cross-resistance among PIs has been observed. Darunavir has a less than 10-fold decreased susceptibility in cell culture against 90% of 3309 clinical isolates resistant to amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, and/or tipranavir showing that viruses resistant to these PIs remain susceptible to darunavir. A less than 10-fold decreased susceptibility was observed for the other PIs in 26% to 96% of these PI resistant clinical isolates [nelfinavir (26%), ritonavir (34%), lopinavir (46%), indinavir (57%), atazanavir (59%), saquinavir (64%), amprenavir (70%), and tipranavir (96%)].

Cross-resistance between darunavir and nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, fusion inhibitors, CCR5 co-receptor antagonists, or integrase strand transfer inhibitors is unlikely because the viral targets are different.

Baseline Genotype/Phenotype and Virologic Outcome Analyses

Baseline International AIDS Society (IAS)-defined PI resistance substitutions confer reduced virologic response to darunavir. Please refer to the “Baseline Genotype/Phenotype and Virologic Outcome Analyses” section in the darunavir full prescribing information.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis

Darunavir: Darunavir was evaluated for carcinogenic potential by oral gavage administration to mice and rats up to 104 weeks. Daily doses of 150, 450 and 1000 mg/kg were administered to mice and doses of 50, 150 and 500 mg/kg were administered to rats. A dose-related increase in the incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas was observed in males and females of both species and an increase in thyroid follicular cell adenomas was observed in male rats. The observed hepatocellular findings in rodents are considered to be of limited relevance to humans. Repeated administration of darunavir to rats caused hepatic microsomal enzyme induction and increased thyroid hormone elimination, which predispose rats but not humans, to thyroid neoplasms. At the highest tested doses, the systemic exposures to darunavir (based on AUC) were between 0.4- and 0.7-fold (mice) and 0.7- and 1-fold (rats) of exposures observed in humans at the recommended therapeutic doses (darunavir 600 mg co-administered with ritonavir 100 mg twice daily or darunavir 800 mg co-administered with ritonavir 100 mg once daily).

Darunavir was not mutagenic or genotoxic in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays including bacterial reverse mutation (Ames), chromosomal aberration in human lymphocytes, and *in vivo* micronucleus test in mice.

Cobicistat: In a long-term carcinogenicity study in mice, no drug-related increases in tumor incidence were observed at doses up to 50 and 100 mg/kg/day in males and females, respectively. Cobicistat exposures at these doses were approximately 7 (male) and 16 (females) times, respectively, the human systemic exposure at the therapeutic daily dose. In a long-term carcinogenicity study of cobicistat in rats, an increased incidence of follicular cell adenomas and/or carcinomas in the thyroid gland was observed at doses of 25 and 50 mg/kg/day in males, and at 30 mg/kg/day in females. The follicular cell findings are considered to be rat-specific, secondary to hepatic microsomal enzyme induction and thyroid hormone imbalance, and are not relevant for humans. At the highest doses tested in the rat carcinogenicity study, systemic exposures were approximately 2 times the human systemic exposure at the therapeutic daily dose.

Cobicistat was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), mouse lymphoma or rat micronucleus assays.

Impairment of Fertility

Darunavir: No effects on fertility or early embryonic development were observed with darunavir in rats and darunavir has shown no teratogenic potential in mice or rats (in the presence or absence of ritonavir), or in rabbits.

Cobicistat: Cobicistat did not affect fertility in male or female rats at daily exposures (AUC) approximately 4-fold higher than human exposures at the recommended 150 mg daily dose.

Fertility was normal in the offspring of rats exposed daily from before birth (*in utero*) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 1.2-fold higher than human exposures at the recommended 150 mg daily dose.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Darunavir: In juvenile rats, single doses of darunavir (20 mg/kg to 160 mg/kg at ages 5-11 days) or multiple doses of darunavir (40 mg/kg to 1000 mg/kg at age 12 days) caused mortality. The mortalities were associated with convulsions in some of the animals. Within this age range exposures in plasma, liver, and brain were dose and age dependent and were considerably greater than those observed in adult rats. These findings were attributed to the ontogeny of the CYP450 liver enzymes involved in the metabolism of darunavir and the immaturity of the blood-brain barrier. No treatment-related mortalities were noted in juvenile rats after a single dose of darunavir at 1000 mg/kg on day 26 of age or after repeat dosing at 500 mg/kg from day 23 to 50 of age. The exposures and toxicity profile in the older animals (day 23 or day 26) were comparable to those observed in adult rats. Due to uncertainties regarding the rate of development of the human blood-brain barrier and liver enzymes, do not administer PREZCOBIX in pediatric patients below 3 years of age.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of PREZCOBIX is based on efficacy demonstrated in clinical trials of darunavir co-administered with ritonavir *[see darunavir full prescribing information]*.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

PREZCOBIX (darunavir and cobicistat) tablets, 800/150 mg, are supplied as pink, oval-shaped, film-coated tablets debossed with “800” on one side and “TG” on the other side.

PREZCOBIX is packaged in bottles of 30 tablets (NDC 59676-575-30).

Storage: Store at 20-25°C (between 68-77°F); with excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Instructions for Use

Advise patients to take PREZCOBIX with food every day on a regular dosing schedule, as missed doses can result in development of resistance. Inform patients not to alter the dose of PREZCOBIX or discontinue therapy with PREZCOBIX without consulting their physician. *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Hepatotoxicity

Inform patients that drug-induced hepatitis (e.g., acute hepatitis, cytolytic hepatitis) and liver injury, including some fatalities, could potentially occur with PREZCOBIX. Advise patients to

contact their healthcare provider immediately if signs and symptoms of liver problems develop [*see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Severe Skin Reactions

Inform patients that skin reactions ranging from mild to severe, including Stevens-Johnson Syndrome, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, and toxic epidermal necrolysis, could potentially occur with PREZCOBIX. Advise patients to contact their healthcare provider immediately if signs or symptoms of severe skin reactions develop, including but not limited to severe rash or rash accompanied with fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, and/or conjunctivitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Renal Impairment

Inform patients that renal impairment, including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome, has been reported when cobicistat is used in combination with a tenofovir DF-containing regimen *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Drug Interactions

PREZCOBIX may interact with many drugs; therefore, inform patients of the potential serious drug interactions with PREZCOBIX, and that some drugs are contraindicated with PREZCOBIX and other drugs may require dosage adjustment. Advise patients to report to their healthcare provider the use of any other prescription or nonprescription medication or herbal products, including St. John's Wort.

Instruct patients receiving hormonal contraceptives to use additional or alternative contraceptive (non-hormonal) measures during therapy with PREZCOBIX because no data are available to make recommendations regarding use of hormonal contraceptives and PREZCOBIX *[see Contraindications (4) and Drug Interactions (7)]*.

Immune Reconstitution Syndrome

Advise patients to inform their healthcare provider immediately of any symptoms of infection, as in some patients with advanced HIV infection (AIDS), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Fat Redistribution

Inform patients that redistribution or accumulation of body fat may occur in patients receiving antiretroviral therapy, including PREZCOBIX and that the cause and long-term health effects of these conditions are not known at this time *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Pregnancy Registry

Inform patients that there is an antiretroviral pregnancy registry to monitor fetal outcomes of pregnant women exposed to PREZCOBIX *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation

Instruct women with HIV-1 infection not to breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in breast milk *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Manufactured by:
Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

Manufactured for:
Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2015

PATIENT INFORMATION
PREZCOBIX® (prez-koe-bix)
(darunavir and cobicistat)
tablets

Please read this information before you start taking PREZCOBIX and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about PREZCOBIX?

- **PREZCOBIX may cause liver problems.** Some people taking PREZCOBIX may develop liver problems which may be life-threatening. Your healthcare provider should do blood tests before and during your treatment with PREZCOBIX. If you have chronic hepatitis B or C infection, your healthcare provider should check your blood tests more often because you have an increased chance of developing liver problems. Tell your healthcare provider if you have any of the below signs and symptoms of liver problems.
  - dark (tea colored) urine
  - yellowing of your skin or whites of your eyes
  - pale colored stools (bowel movements)
  - nausea
  - vomiting
  - pain or tenderness on your right side below your ribs
  - loss of appetite
- **PREZCOBIX may cause severe or life-threatening skin reactions or rash.** Sometimes these skin reactions and skin rashes can become severe and require treatment in a hospital. Call your healthcare provider right away if you develop a rash. **Stop taking PREZCOBIX** and call your healthcare provider right away if you develop any skin changes with symptoms below:
  - fever
  - tiredness
  - muscle or joint pain
  - blisters or skin lesions
  - mouth sores or ulcers
  - red or inflamed eyes, like “pink eye” (conjunctivitis)
- **PREZCOBIX when taken with certain other medicines can cause new or worse kidney problems, including kidney failure.** Your healthcare provider should check your kidneys before you start and while you are taking PREZCOBIX.

See **“What are the possible side effects of PREZCOBIX?”** for more information about side effects.

What is PREZCOBIX?

PREZCOBIX is a prescription HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus 1) medicine used with other antiretroviral medicines to treat HIV-1 infection in adults. HIV is the virus that causes AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

PREZCOBIX contains the prescription medicines PREZISTA (darunavir) and TYBOST (cobicistat).

It is not known if PREZCOBIX is safe and effective in children under 18 years of age.

Who should not take PREZCOBIX?

Do not take PREZCOBIX with any of the following medicines:

- alfuzosin (UROXATRAL®)
- carbamazepine (CARBATROL®, EPITOL®, EQUETRO®, TEGRETOL®, TEGRETOL-XR®, TERIL®)
- cisapride (PROPULSID®)
- colchicine (COLCRYS®, MITIGARE®), if you have liver or kidney problems
- dronedarone (MULTAQ®)
- elbasvir and grazoprevier (ZEPATIER®)
- ergot-containing medicines:
  - dihydroergotamine (D.H.E. 45®, MIGRANAL®)
  - ergotamine tartrate (CAFERGOT®, ERGOMAR®, ERGOSTAt®, MEDIHALER®, MIGERGOT®, WIGRAINE®, WIGRETTES®)
  - methylergonovine (METHERGINE®)
- lovastatin or a product that contains lovastatin (ALTOPREV®, ADVICOR®, MEVACOR®)
- lurasidone (LATUDA®)
- midazolam (VERSED®), when taken by mouth
- phenobarbital (LUMINAL®)
- phenytoin (DILANTIN®, DILANTIN-125®, PHENYTEK®)
- pimozide (ORAP®)

- ranolazine (RANEXA®)
- rifampin (RIFADIN®, RIFATER®, RIFAMATE®, RIMACTANE®)
- sildenafil (REVATIO®), when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH)
- simvastatin or a product that contains simvastatin (SIMCOR®, VYTORIN®, ZOCOR®)
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), or a product that contains St. John's Wort
- triazolam (HALCION®)

Serious problems can happen if you take any of these medicines with PREZCOBIX.

What should I tell my healthcare provider before taking PREZCOBIX?

Before taking PREZCOBIX, tell your healthcare provider if you:

- have liver problems, including hepatitis B or hepatitis C
- have kidney problems
- are allergic to sulfa (sulfonamide)
- have diabetes
- have hemophilia
- have any other medical condition
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if PREZCOBIX will harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant while taking PREZCOBIX.
  - **Pregnancy Registry**: There is a pregnancy registry for women who take antiretroviral medicines during pregnancy. The purpose of the registry is to collect information about the health of you and your baby. Talk to your healthcare provider about how you can take part in this registry.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. Do not breastfeed if you take PREZCOBIX.
  - You should not breastfeed if you have HIV-1 because of the risk of passing HIV to your baby.
  - It is not known if PREZCOBIX can pass into your breast milk.
  - Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Some medicines interact with PREZCOBIX. **Keep a list of your medicines to show your healthcare provider and pharmacist.**

- You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with PREZCOBIX.
- **Do not start taking a new medicine without telling your healthcare provider.** Your healthcare provider can tell you if it is safe to take PREZCOBIX with other medicines.

How should I take PREZCOBIX?

- Take PREZCOBIX exactly as your healthcare provider tells you.
- Do not change your dose or stop taking PREZCOBIX without talking to your healthcare provider.
- Take PREZCOBIX 1 time a day with food.
- Do not miss a dose of PREZCOBIX.
- If you take too much PREZCOBIX, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of PREZCOBIX?

PREZCOBIX may cause serious side effects, including:

- See "**What is the most important information I should know about PREZCOBIX?**"
- **Diabetes and high blood sugar (hyperglycemia).** Some people who take protease inhibitors including PREZCOBIX can get high blood sugar, develop diabetes, or your diabetes can get worse. Tell your healthcare provider if you notice an increase in thirst or urinate often while taking PREZCOBIX.
- **Changes in body fat** can happen in people who take HIV-1 medications. The changes may include an increased amount of fat in the upper back and neck ("buffalo hump"), breast, and around the middle of your body (trunk). Loss of fat from the legs, arms, and face may also happen. The exact cause and long-term health effects of these conditions are not known.
- **Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when you start taking HIV-1 medicines. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Tell your healthcare provider right away if you start having new symptoms after starting your HIV-1 medicine.
- **Increased bleeding for hemophiliacs.** Some people with hemophilia have increased bleeding with protease inhibitors including PREZCOBIX.

The most common side effects of darunavir, one of the medicines in PREZCOBIX, include:

- diarrhea
- headache

- nausea
- rash
- stomach-area (abdominal) pain
- vomiting

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects of PREZCOBIX. For more information, ask your healthcare provider.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store PREZCOBIX?

- Store PREZCOBIX tablets at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep PREZCOBIX and all medicines out of reach of children.

General information about PREZCOBIX.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use PREZCOBIX for a condition for which it was not prescribed. Do not give PREZCOBIX to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about PREZCOBIX that is written for health professionals. For more information call 1-800-526-7736.

What are the ingredients in PREZCOBIX?

Active ingredients: darunavir and cobicistat

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, hypromellose, magnesium stearate, and silicified microcrystalline cellulose. The tablets are film-coated with a coating material containing iron oxide black, iron oxide red, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol (partially hydrolyzed), talc, and titanium dioxide.

Manufactured by: Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

Manufactured for: Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2015

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: September 2016

医療用医薬品添付文書概要
この概要には PREZCOBIX®使用のための全ての安全性･有効性情報が記載されているわけではない。本剤の詳細情報を参照のこと。

PREZCOBIX（ダルナビル/コビシスタット）錠，経口内服用
初回米国承認：2015 年

----------最近の主な変更点----------

禁忌(4)	09/2016
警告及び使用上の注意	
薬物相互作用による重篤な副作用のリスク (5.5)	09/2016

----------効能･効果----------

PREZCOBIX は，ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）プロテアーゼ阻害剤ダルナビルと CYP3A 阻害剤コビシスタットの配合剤で，HIV-1 感染成人患者の治療に使用される。(1)

----------用法･用量----------

推奨用量：1 錠を 1 日 1 回食事中又は食直後に服用する。(2)

----------剤形及び含量----------

錠剤：ダルナビル 800mg とコビシスタット 150mg。(3)

----------禁忌----------

血漿中濃度の変化により，重篤な及び/若しくは生命に危険を及ぼすような事象，又は治療効果の喪失が起こる特定薬剤との併用投与。(4)

----------警告及び注意----------

- 本剤の投与により薬剤誘発性肝炎（急性肝炎，肝細胞融解性肝炎など）や肝損傷が発現したり，死に至ることがある。慢性肝炎，肝硬変，若しくは治療開始前にトランスアミナーゼの上昇がみられた患者については，治療開始前及び治療中に肝機能検査を実施すること。(5.1，6)
- スティーブンス･ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，好酸球増加症及び全身症状を伴う薬疹，急性汎発性発疹性膿疱症等の軽度から重度の皮膚反応が発現することがある。重篤な反応が現れた場合は治療を中止すること。(5.2，6)
- 治療開始前にクレアチニンクリアランス（CLcr）を評価すること。(5.3)
- 本剤をテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（テノホビル DF）を含むレジメンと併用した場合，急性腎不全やファンコニー症候群が報告されている。(5.4)
- テノホビル DF と併用する場合：ベースラインの尿中ブドウ糖及び尿中蛋白を測定し，CLcr，尿中ブドウ糖，尿中蛋白をモニタリングすること。腎機能障害のある患者又は腎機能障害のリスクがある患者では，血清中リンをモニタリングすること。(5.4)
- 本剤は，薬物動態的増強を要する他の抗レトロウイルス薬との併用が推奨されていない。(5.6)
- スルホンアミドアレルギーの既往歴がある患者はモニタリングを行うこと。(5.7)
- 本剤投与中の患者では，糖尿病/高血糖(5.8)，体脂肪の再分布/蓄積(5.7)，免疫再構築症候群(5.9)が新たに発現したり，悪化することがある。
- 血友病患者では出血事象が増加することがある。(5.11)

----------副作用----------

- 本剤に含有されるダルナビルの最も一般的（5%以上）にみられた中等度以上（Grade 2 以上）の副作用は下痢，悪心，発疹，頭痛，腹痛，嘔吐である。(6)

副作用が疑われる症例は，ヤンセンプロダクツ LP 1-800-JANSSEN（1-800-526-7736）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）にご連絡ください。

----------薬物相互作用----------

- 本剤と他の薬剤との併用により，他の薬剤の血中濃度又はダルナビル若しくはコビシスタットの血中濃度が変化する場合がある。発現し得る薬物相互作用については，治療前及び治療中に添付文書を参照のこと。(4，5.6，7，12.3).

----------特定の患者群に対する使用----------

- 妊婦：妊娠中の女性に対しては，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。(8.1)
- 授乳婦：HIV 感染の可能性や，母乳哺育児に重大な副作用が起きる可能性があるため，HIV-1 に感染している母親には本剤投与中の授乳を避けるよう指導すること。(8.3)

患者への情報提供及び FDA 認可の患者用添付文書は 17 項を参照。
2016 年 09 月改訂

添付文書（全文）：目次

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 推奨用量
2.2 本剤開始前の検査
2.3 腎機能障害患者
2.4 肝機能障害患者
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 肝毒性
5.2 重度の皮膚反応
5.3 血清中クレアチニンに及ぼす作用
5.4 テノホビルジソプロキシルフマル酸塩併用時の腎機能障害の新規発現又は悪化
5.5 薬物相互作用による重篤な副作用又はウイルス学的反応の消失発現のリスク
5.6 推奨されない抗レトロウイルス薬
5.7 サルファ剤アレルギー
5.8 糖尿病/高血糖
5.9 脂肪再分布
5.10 免疫再構築症候群
5.11 血友病
6 副作用
6.1 臨床試験における副作用
6.2 市販後の副作用
7 薬物相互作用
7.1 本剤が他の薬剤に影響を及ぼす可能性
7.2 他の薬剤が本剤に影響を及ぼす可能性
7.3 予測される重要な薬物相互作用
8 特別な患者集団への投与
8.1 妊婦
8.3 授乳婦
8.4 小児
8.5 高齢者
8.6 肝機能障害患者
8.7 腎機能障害患者
10 過量投与
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.4 ウイルス学
13 非臨床毒性
13.1 発がん性，変異原性，生殖能障害
13.2 動物毒性及び/又は薬効薬理
14 臨床試験
16 供給/保管及び取扱い方法
17 患者への情報提供

*添付文書（全文）内で省略している項目及び下位項目については記載していない。

添付文書（全文）

1　効能・効果

本剤は，ダルナビル耐性関連変異（V11I，V32I，L33F，I47V，I50V， I54L，I54M，T74P，L76V，I84V，L89V)のない未治療及び既治療成人におけるヒト免疫不全ウイルス（HIV-1)治療において他の抗レトロウイルス薬と併用される。

2　用法・用量

2.1　推奨用量

本剤は，ダルナビル 800mg とコビシスタット 150mg の固定用量配合剤である。ダルナビル耐性関連変異のない未治療及び既治療成人は，本剤 1 錠を 1 日 1 回食事中又は食直後に服用することが推奨される。本剤は，他の抗レトロウイルス薬と併用投与すること。

2.2　本剤開始前の検査

HIV 遺伝子型検査：

ART 既治療患者には HIV 遺伝子型検査が推奨される。但し，HIV 遺伝子型検査を実施できない場合，プロテアーゼ阻害剤投与歴のない患者には本剤を投与してよいが，プロテアーゼ阻害剤投与歴のある患者には推奨されない。

クレアチニンクリアランス：

コビシスタットは実際の腎糸球体機能に影響を及ぼさずにクレアチニンの尿細管分泌を抑制して推定クレアチニンクリアランスを低下させるため，本剤を開始する前に推定クレアチニンクリアランスを評価すること*［警告及び使用上の注意（5.1）の項参照］*。 本剤をテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（テノホビル DF）と併用する場合は，ベースラインの推定クレアチニンクリアランス，尿中ブドウ糖，尿中蛋白を評価すること*［警告及び使用上の注意（5.3）の項参照］*。

2.3　腎機能障害患者

本剤とテノホビル DF の併用投与は，推定クレアチニンクリアランスが 70mL/分未満の患者には推奨されない*［警告及び使用上の注意（5.3）と副作用（6.1）の項参照］*。

2.4　肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者への本剤の投与は推奨されない*［特別は患者集団への投与（8.6）と薬効薬理（12.3）の項参照］*。

3　剤形及び含量

本剤はピンク色の楕円形をしたフィルムコーティング錠であり，1 錠中にダルナビルとして 800mg のダルナビルエタノール付加物及びコビシスタットとして 150mg を含有する。片面に「800」，裏面に「TG」が刻印されている。

4　禁忌

本剤と以下の薬剤（表 1 参照）との併用は，重篤な及び/若しくは生命に危険を及ぼすような事象，又は治療効果の消失が起こる可能性があるため禁忌とする［*薬物相互作用（7.3）の項，表 2 参照*］。

表 1：　本剤との併用禁忌の薬剤

薬剤分類	併用禁忌薬剤	臨床症状･措置方法
α1 アドレナリン受容体拮抗剤	アルフゾシン	低血圧等，重篤な又は生命に危険を及ぼす反応を起こすおそれがある
抗狭心症薬	ラノラジン	重篤な又は生命に危険を及ぼす反応を起こすおそれがある
抗不整脈薬	ドロネダロン	不整脈等，重篤な又は生命に危険を及ぼす反応を起こすおそれがある
抗痙攣薬	カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	ダルナビルの血漿中濃度を低下させる可能性があり，これが治療効果の消失や耐性を発現する可能性がある
抗痛風薬	コルヒチン	重篤な又は生命に危険を及ぼす反応を起こすおそれがあるため，腎機能障害及び/又は肝機能障害のある患者への使用は禁忌とする
抗マイコバクテリア薬	リファンピシン	ダルナビルの血漿中濃度を低下させる可能性があり，これが治療効果の消失や耐性を発現する可能性がある
抗精神病薬	ルラシドン	重篤な又は生命に危険を及ぼす反応を起こすおそれがある
	ピモジド	不整脈等，重篤な又は生命に危険を及ぼす反応を起こすおそれがある
麦角アルカロイド誘導体	ジヒドロエルゴタミン，エルゴタミン，メチルエルゴノビン	末梢血管痙攣や四肢及び他の組織の虚血で特徴付けられる急性麦角中毒等，重篤な又は生命に危険を及ぼす反応を起こすおそれがある
消化管運動機能改善薬	シサプリド	不整脈等，重篤な又は生命に危険を及ぼす反応を起こすおそれがある
生薬製剤	セイヨウオトギリソウ（*Hypericum perforatum*）	ダルナビルの血漿中濃度を低下させる可能性があり，これが治療効果の消失や耐性の発現を招くおそれがある
C 型肝炎直接作用型抗ウイルス薬	エルバスビル/グラゾプレビル	アラニントランスアミナーゼ（ALT）上昇のリスクが増加する可能性がある。
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	ロバスタチン，シンバスタチン	横紋筋融解症を含むミオパチーなどの重篤な反応を起こす可能性がある（他の特定

		HMG-CoA 還元酵素阻害剤で推奨される用法・用量は表 2 参照）。
PDE-5 阻害剤	シルデナフィル（肺動脈性高血圧治療時）	シルデナフィルが関連する有害事象（視覚障害，低血圧，勃起延長，失神等）が起こる可能性がある
鎮静剤/睡眠剤	ミダゾラム経口投与，トリアゾラム	鎮静作用又は呼吸抑制の延長や増強等，重篤な又は生命に危険を及ぼす反応を起こすおそれがある。トリアゾラム，ミダゾラム経口投与は CYP3A で高度に代謝される。トリアゾラム又はミダゾラム経口投与と本剤との併用は，ベンゾジアゼピンの濃度の大幅な上昇につながる可能性がある。

5　警告及び使用上の注意

5.1　肝毒性

ダルナビルをリトナビル 100mg，1 日 1 回又は 2 回と併用したダルナビル臨床開発プログラム（3063 例）では，薬剤誘発性肝炎（急性肝炎，肝細胞融解性肝炎など）が被験者の 0.5%で報告された。慢性活動性 B 型又は C 型肝炎などの肝機能異常が投与前に認められた患者では，重篤な肝副作用を含む肝機能異常をきたすリスクが高い。

ダルナビル/リトナビルの併用投与においては，市販後に死亡例を含む肝障害の例も報告されている。これらの例の多くは，複数の併用薬を服用しており，B 型又は C 型肝炎重複感染等の併存疾患及び/又は免疫再構築症候群の発症を伴う進行した HIV-1 感染症の患者で発生している。ダルナビル/リトナビルによる治療との因果関係は確立していない。

本剤による治療を開始する前に適切な臨床検査を行い，治療中は患者の状態を観察すること。慢性肝炎又は肝硬変の基礎疾患を有する患者，あるいは治療開始前にトランスアミナーゼの上昇がみられた患者については，特に本剤投与開始後数ヶ月間はより頻繁な AST/ALT のモニタリングを考慮すること。

本剤投与中の患者に肝機能障害の発現や悪化の徴候（臨床的に有意な肝酵素上昇，及び/又は疲労，食欲不振，悪心，黄疸，暗色尿，肝圧痛，肝腫大等の症状）が認められた場合は，直ちに治療の中断や中止を考慮すること。

5.2　重度の皮膚反応

ダルナビルをリトナビル 100mg，1 日 1 回又は 2 回と併用したダルナビル臨床開発プログラム（3063 例）では，重度の皮膚反応が被験者の 0.4%で報告され，一部の例では発熱及び/又はトランスアミナーゼ上昇を伴っていた。臨床試験において，スティーブンス・ジョンソン症候群が稀（0.1%未満）に報告された。市販後の使用で中毒性表皮壊死融解症，好酸球増加症及び全身症状を伴う薬疹，急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。重度の皮膚反応の症状や徴候が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止すること。症状及び

徴候には重度の発疹，あるいは発熱，全身倦怠，疲労，筋肉･関節痛，水疱，口腔病変，結膜炎，肝炎，好酸球増加を併発する発疹が含まれるが，これに限定されない。

軽度から中等度の発疹も報告され，治療開始から 4 週間以内に起こり，投与継続中に寛解するものが多かった。

5.3 血清中クレアチニンに及ぼす作用

コビシスタットは，実際の腎糸球体機能に影響を及ぼさずにクレアチニンの尿細管分泌を抑制して推定クレアチニンクリアランスを低下させる。本剤を開始した患者，特に内科疾患がある患者又は推定クレアチニンクリアランスをモニタリングする必要がある薬剤が投与されている患者における推定クレアチニンクリアランスの変化を解釈する際は，この作用を考慮すべきである。

本剤の投与を開始する前に，推定クレアチニンクリアランスを評価すること*［用法・用量（2.4）］*。本剤を投与する患者に腎機能障害がある場合，用量調節が必要な薬剤の推奨用量を参考にできない*［薬物相互作用（7.3），臨床薬理（12.2）の項参照］*。腎機能障害のある患者には，用量調節が不要な別の薬剤を検討すること。

コビシスタットは，腎糸球体機能に影響を及ぼさずに血清中クレアチニンをやや増加させたり，推定クレアチニンクリアランスをやや低下させる可能性があるが，ベースラインに比べた血清中クレアチニンの増加が 0.4mg/dL を上回ることが確認された患者には，腎臓を保護するために綿密なモニタリングを行うべきである。

5.4 フマル酸テノホビルジソプロキシル併用時の腎機能障害の新規発現又は悪化

本剤の成分であるコビシスタットを，テノホビル DF を含む抗レトロウイルスレジメンで使用した場合，急性腎不全やファンコニー症候群を含む腎機能障害が報告されている。本剤とテノホビル DF の併用は，推定クレアチニンクリアランスが 70mL/分未満の患者には推奨されない*［用法・用量（2.3）の項参照］*。

- 本剤をテノホビル DF と併用する場合は，ベースラインの尿中ブドウ糖と尿中蛋白を測定し*［用法・用量（2.2）の項参照］*，投与中は推定クレアチニンクリアランス，尿中ブドウ糖，尿中蛋白の定期的なモニタリングを行うこと。腎機能障害のある患者又は腎機能障害のリスクがある患者にテノホビル DF を併用する場合は，血清リンを測定すること。

- 本剤とテノホビル DF の併用に，腎毒性薬剤の新たな併用又は最近併用していた腎毒性薬剤を組合せることは推奨されない。

コビシスタットに関する追加情報は，コビシスタットの添付文書を参照のこと。

5.5 重篤な副作用又は薬物相互作用によるウイルス学的反応の消失が起こるリスク

CYP3A を阻害する本剤を CYP3A で代謝される薬剤が投与されている患者に開始するか，又は CYP3A で代謝される薬剤を既に本剤が投与されている患者に開始すると，CYP3A で代謝されるの薬剤の血漿中濃度が増加することがある。CYP3A を阻害又は誘導する薬剤の開始は、本剤の血中濃度をそれぞれ増加または減少することがある。

血中濃度の上昇は、以下を引き起こす可能性がある。
- 併用薬の高度暴露により、重度の、生命に危険を及ぼす又は死に至る反応を引き起こす可能性のある臨床的に重大な副作用
- 本剤の高度暴露による臨床的に重大な副作用

抗ウイルス薬の血中濃度の減少は、以下を引き起こす可能性がある。
- 本剤の治療効果の喪失及び耐性の発現

これらの可能性や既知の重大な薬物相互作用についての推奨用量等対処方法については、表 2 を参照すること。本剤の開始前及び投与中は薬物相互作用の可能性を考慮し，本剤の投与中に併用薬を見直し，併用薬に関連する副作用をモニタリングすること*［禁忌（4），薬物相互作用（7）の項参照］*。

本剤を併用薬と投与すると，ダルナビルをリトナビルと併用した場合に観察又は予想されるものとは異なる薬物相互作用が発現することがある。薬物相互作用の複雑な又は未知のメカニズムにより，ダルナビル・リトナビル併用時の薬物相互作用から，本剤との特定の相互作用を推定することはできない*［薬物相互作用（7），臨床薬理（12.3）の項参照］*。

5.6 推奨されない抗レトロウイルス薬

薬物動態学的増強因子が必要な他の抗レトロウイルス薬（即ち，別のプロテアーゼ阻害剤又はエルビテグラビル）と本剤の併用は，この併用時の推奨用量が確立されていないために推奨されておらず，併用によって抗レトロウイルス薬の血漿中濃度が低下し，治療効果の消失や耐性発現に至ることがある。

本剤は，本剤の各成分（ダルナビル及びコビシスタット）を含む薬剤又はリトナビルとの併用が推奨されていない。本剤と他の抗レトロウイルス薬の併用に関する追加推奨事項は，*薬物相互作用*（7）の項を参照のこと。

5.7　サルファ剤アレルギー

ダルナビルはスルホンアミド基を有する。既知のスルホンアミドアレルギーのある患者は，本剤開始後にモニタリングすること。ダルナビルをリトナビルと併用した臨床試験では，発疹の発現率及び重症度はスルホンアミドアレルギーの既往歴の有無によらず同等であった。

5.8　糖尿病/高血糖

HIV プロテアーゼ阻害剤（PI）による治療中の HIV 感染患者において，市販後の調査で糖尿病の発症，既存の糖尿病の増悪，及び高血糖が報告されている。一部の患者では，これらの治療のため，インスリンや経口血糖降下剤の投与開始又は投与量の調節が必要となった。一部の患者では，糖尿病性ケトアシドーシスも認められている。HIV PI 治療を中止した患者の中には高血糖が持続した例もあった。これらの事象は臨床使用において自発的に報告されたものであるため，頻度を推定することはできず，PI 治療とこれらの事象の因果関係についても確立していない。

5.9　脂肪再分布

抗レトロウイルス療法による治療中の患者において，中心性肥満，頚背部脂肪肥大（野牛肩），末梢部脂肪減少，顔のやせ，乳房腫大，クッシング様顔貌等の体脂肪の再分布/蓄積が観察されている。これらの事象の機序及び長期的結果は現在不明である。因果関係は確立していない。

5.10 免疫再構築症候群

治療の初期段階において，本剤を含む抗レトロウイルス療法による治療を受けた患者において，免疫再構築症候群の報告がある。抗レトロウイルス療法に反応を示す患者の免疫機能は無症候性あるいは残存していた日和見感染（マイコバクテリウム･アビウムコンプレックス感染，サイトメガロウイルス，ニューモシスチス･イロベチ肺炎＜PCP＞，結核等）に対する炎症反応を起こす可能性があり，更に精査や治療が必要となる場合がある。

また，免疫機能の回復に伴い，自己免疫疾患（グレーブス病，多発性筋炎，ギラン・バレー症候群など）の発現が報告されている。発現までの期間は様々であり，抗レトロウイルス治療開始から数カ月後に発現することもある。

5.11 血友病

HIV PI で治療中の血友病 A 又は B の患者において，特発性皮膚血腫及び関節内持続性出血等の出血事象の増加が報告されている。一部の患者では，血液凝固第 VIII 因子の追加投与が行われた。報告された症例の半数以上で HIV PI による治療が継続され，中断されていた場合は再開された。PI による治療とこれらの事象との因果関係は確立していない。

6　副作用

以下の副作用については，添付文書の他の箇所で取り扱う。

- 肝毒性*［警告及び使用上の注意（5.1）の項参照］*
- 重度の皮膚反応*［警告及び使用上の注意（5.2）の項参照］*
- 血清クレアチニンへの作用*［警告及び使用上の注意（5.3）の項参照］*
- テノホビルジソプロキシルフマル酸塩併用時の腎機能障害の新規発現又は悪化*［警告及び使用上の注意（5.4）の項参照］*

6.1　臨床試験における副作用

臨床試験は様々な条件下で実施されていることから，ある薬剤を使用した臨床試験での副作用出現頻度は，他の薬剤を使用した臨床試験での頻度と直接比較することはできず，また臨床現場で観察される頻度を反映しないこともある。

ダルナビルをリトナビル 100mg，1 日 1 回又は 2 回と併用したダルナビル臨床開発プログラムでは，最も一般的（5%以上）にみられた中等度以上（Grade 2 以上）の副作用は下痢，悪心，発疹，頭痛，腹痛，嘔吐であった。ダルナビル・リトナビル併用時に報告された副作用に関する追加情報については，ダルナビルの詳細情報を参照のこと。コビシスタット使用時に報告された副作用に関する臨床試験情報については，コビシスタットの詳細情報を参照のこと。

HIV 感染患者 313 例に対してダルナビルとコビシスタットを単体として併用投与した単一群臨床試験が実施された。第 24 週まで評価した副作用は，ダルナビルをリトナビルと併用した臨床試験で報告されたものと実質的に差がなかった。

6.2　市販後の副作用

市販後の情報については，ダルナビルの添付文書を参照のこと。

7　薬物相互作用

7.1　本剤が他の薬剤に影響を及ぼす可能性

ダルナビルとコビシスタットを別々に評価した場合，どちらも CYP3A 及び CYP2D6 を阻害した。コビシスタットは以下のトランスポーターを阻害する：P 糖蛋白（P-gp），BCRP，OATP1B1，OATP1B3。したがって，主に CYP3A 及び/又は CYP2D6 で代謝されるか，P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 のいずれかの基質である他の薬剤と本剤の併用は，それらの薬剤の血中濃度上昇を引き起こすことがあり，これが治療効果の増強又は延長につながったり，有害事象につながる可能性がある（表 2 参照）。

7.2　他の薬剤が本剤に影響を及ぼす可能性

ダルナビルは CYP3A で代謝される。コビシスタットは CYP3A と僅かだが CYP2D6 でも代謝される。CYP3A 活性を誘導する薬剤は，ダルナビル及びコビシスタットのクリアランスを増加させると予想されるが，これは治療効果の消失や耐性発現を引き起こす可能性のあるダルナビル及びコビシスタット血漿中濃度の低下を引き起こす。本剤と CYP3A を阻害する他の薬剤を併用すると，ダルナビル及びコビシスタットの血漿中濃度が増加する可能性がある（表 2 参照）。

7.3　予測される重要な薬物相互作用

本剤で予測される臨床的に重要な相互作用に関して，推奨される用法・用量を表 2 に示す。これらの用法・用量は各薬剤の薬物相互作用試験又は予測される重要な相互作用や重篤な有害事象が生じる若しくは効果が減弱する可能性から予測される相互作用に基づいている。本剤又はそれぞれ単剤として併用したダルナビルとコビシスタットの薬物相互作用試験は実施されていない。ダルナビルとリトナビルの併用及びコビシスタット単剤の薬物相互作用試験は実施されている。

表 2：予測される重要な薬物相互作用：
薬物相互作用試験又は予測される相互作用に基づき投与量やレジメンの変更が推奨される
（併用禁忌の薬剤のリストは禁忌（4）を参照）

併用薬剤 分類： 薬剤名	ダルナビル，コビシスタット又は併用薬剤の濃度への影響	臨床的コメント
抗 HIV-1 薬：ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）		
ジダノシン	↔ダルナビル ↔コビシスタット ↔ジダノシン	ジダノシンは本剤（食事中又は食直後に服用）投与の 1 時間前又は 2 時間後に投与すること。
抗 HIV-1 薬：非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）		
エファビレンツ，	↓ コビシスタット ↓ ダルナビル	エファビレンツとの併用は，治療効果の消失やダルナビルに対する耐性の発現の可能性があるため，推奨されない。
エトラビリン，	↓ コビシスタット ダルナビル：影響は不明	エトラビリンとの併用は，治療効果の消失やダルナビルに対する耐性の発現の可能性があるため，推奨されない。
ネビラピン	↓ コビシスタット ダルナビル：影響は不明	ネビラプリンとの併用は，治療効果の消失やダルナビルに対する耐性の発現の可能性があるため，推奨されない。
抗 HIV-1 薬：CCR5 補助受容体拮抗剤		
マラビロク	↑ マラビロク	マラビロクは CYP3A の基質である。本剤と併用投与する場合は，マラビロク 150mg を 1 日 2 回投与すること。

他の薬剤		
抗不整脈薬: 例，アミオダロン，ジソピラミド，フレカイニド，リドカイン（全身投与），メキシレチン，プロパフェノン，キニジン， ジゴキシン	 ↑ 抗不整脈薬 ↑ ジゴキシン	禁忌の抗不整脈薬については*［禁忌 (4）の項参照］* 抗不整脈薬と併用する場合は，臨床的モニタリングが推奨される。 ジゴキシンと併用投与する場合は，ジゴキシンの用量を調整し，ジゴキシン濃度をモニタリングすること。
抗菌薬： クラリスロマイシン，エリスロマイシン，テリスロマイシン	↑ ダルナビル ↑ コビシスタット ↑ 抗菌薬	本剤との併用については代わりの抗生物質を検討すること。
抗癌剤： ダサチニブ， ニロチニブ， ビンブラスチン， ビンクリスチン	↑ 抗癌剤	本剤と併用する場合は，ダサチニブ又はニロチニブの減量又は投与間隔の調節が必要になる可能性がある。用法・用量についてはダサチニブ及びニロチニブの添付文書を参照すること。 ビンクリスチンとビンブラスチンについては，本剤をビンクリスチン又はビンブラスチンと併用し，重篤な血液学的又は消化管副作用が発現した患者では，コビシスタット含有抗レトロウイルスレジメンの一時中止を検討すること。 抗レトロウイルスレジメンを長期間中断しなければならない場合は，CYP3A 又は P-gp 阻害剤が含まれない新規レジメンの開始を検討すること。
抗凝固剤： アピキサバン， ダビガトランエテキシラート リバーロキサバン， ワルファリン	↑ 抗凝固剤 ワルファリン：影響は不明	アピキサバンの併用は推奨されない。 特定の腎機能障害患者にはダビガトランエテキシラートとの併用が推奨されない（適応による）。推奨事項の詳細はダビガトランの米国版添付文書を参照のこと。 リバーロキサバンとの併用は推奨されない。 ワルファリンを併用する場合は，国際標準比（INR）をモニタリングすること。
抗痙攣薬： CYP3A を誘導する禁忌ではない抗痙攣薬 例，エスリカルバゼピン，オキシカルバゼピン **CYP3A で代謝される抗痙攣薬：** 例，クロナゼパム	 ↓ コビシスタット ダルナビル：影響は不明 ↑ クロナゼパム	禁忌の抗痙攣薬については*［禁忌 (4）の項参照］* 曝露量の変化が生じる可能性を回避するため，代わりの抗痙攣薬又は抗レトロウイルス療法を検討すること。併用が必要な場合は，ウイルス学的反応の減弱又は消失についてモニタリングすること。 臨床的モニタリングが推奨される。
抗うつ薬： 選択的セロトニン再取込み	SSRI：影響は不明	SSRI，TCA，トラゾドンのいずれかと併用投与する場合は，抗うつ薬を，可能な限り最低の初回用量又

阻害剤（SSRI）： 例，パロキセチン， セルトラリン 三環系抗うつ薬（TCA）： 例，アミトリプチリン， デシプラミン， イミプラミン， ノルトリプチリン	↑ TCA	は維持用量を用いるなどして望ましい効果が得られるまで慎重に調整し，抗うつ薬の反応をモニタリングすることが推奨される。
その他の抗うつ薬： トラゾドン	↑ トラゾドン	
抗真菌剤： イトラコナゾール， ケトコナゾール， ポサコナゾール ボリコナゾール	↑ ダルナビル ↑ コビシスタット ↑ イトラコナゾール ↑ ケトコナゾール ↔ポサコナゾール（試験未実施） ボリコナゾール：影響は不明	ダルナビル又はコビシスタットによる副作用の増加をモニタリングすること。 イトラコナゾール又はケトコナゾールとの併用投与時の具体的な推奨用量はない。イトラコナゾール又はケトコナゾールによる副作用の増加をモニタリングすること。 ボリコナゾールとの併用は，ボリコナゾールの使用がリスクよりベネフィットを上回る場合のみ推奨される。
抗痛風薬: コルヒチン	↑ コルヒチン	腎機能障害又は肝機能障害の患者では，コルヒチンの併用は禁忌である*［禁忌(4)の項参照］*。 腎機能障害又は肝機能障害ではない患者 • 痛風再燃の治療 – コルヒチンの併用：0.6mg（1錠）× 1 回，1 時間後に 0.3mg（1/2 錠）。一連の治療は 3 日以内に反復しないこと。 • 痛風発作の予防 – コルヒチンの併用：元のレジメンが 0.6mg 1 日 2 回であった場合，0.3mg 1 日 1 回に減量する。元のレジメンが 0.6mg 1 日 1 回であった場合，0.3mg 2 日 1 回に減量する。 • 家族性地中海熱の治療– コルヒチンの併用：1 日の最大投与量は 0.6mg（0.3mg 1 日 2 回でも可）。
抗マラリア薬： アーテメーター/ルメファントリン合剤	アーテメーター：影響は不明 ルメファントリン：影響は不明	抗マラリア効果の低下又は QT 延長の可能性についてモニタリングすること。
抗マイコバクテリア薬： リファブチン リファペンチン	 ↑ リファブチン コビシスタット：影響は不明 ダルナビル：影響は不明 ↓ ダルナビル	禁忌の抗マイコバクテリア薬については*［禁忌（4）の項参照］* 本剤と併用する場合，リファブチンの推奨用量は 150mg 隔日である。好中球減少症及びぶどう膜炎などのリファブチン関連副作用をモニタリングすること。 リファペンチンとの併用は推奨されない。
抗精神病薬：		禁忌の抗精神病薬については*［禁忌（4）の項参照］*

ペルフェナジン, リスペリドン, チオリダジン クエチアピン	↑ 抗精神病薬 ↑ クエチアピン	本剤と併用する場合は，CYP3A 又は CYP2D6 で代謝される抗精神病薬の減量を必要とする可能性がある。 クエチアピン服用中の患者における本剤の開始： クエチアピンの曝露量の増加を防ぐため，代わりの抗レトロウイルス療法を考慮すること。併用が必要な場合には，クエチアピンを現在の投与量の 1/6 に減量し，クエチアピンに関連する副作用をモニタリングすること。副作用のモニタリングについては，クエチアピンの添付文書を参照すること。 本剤服用中の患者におけるクエチアピンの開始： クエチアピンの開始用量と用量調節については，クエチアピンの添付文書を参照すること。
β 遮断薬: 例，カルベジロール, メトプロロール, チモロール	↑ ベータ遮断薬	CYP2D6 で代謝される β 遮断薬との併用には，臨床モニタリングが推奨される。
カルシウムチャネル遮断薬： 例 アムロジピン, ジルチアゼム, フェロジピン, ニフェジピン, ベラパミル	↑ カルシウムチャネル遮断薬	CYP3A で代謝されるカルシウムチャネル遮断薬との併用には，臨床モニタリングが推奨される。
CYP3A で代謝される副腎皮質ホルモン剤（吸入/経鼻投与）： 例，ブデソニド，フルチカゾン	↑ 副腎皮質ホルモン剤	吸入用/経鼻用フルチカゾン又は CYP3A で代謝されるその他の副腎皮質ホルモン剤と併用すると，血清中コルチゾル濃度が低下することがある。特に長期間使用する場合は，代わりの副腎皮質ホルモン剤を検討すること。
副腎皮質ステロイド剤（全身投与）： 例，デキサメタゾン **CYP3A で代謝される副腎皮質ホルモン剤（全身投与）：** 例，ブデソニド, プレドニゾロン	↓ ダルナビル ↓ コビシスタット ↑ 副腎皮質ホルモン剤 ↑ 副腎皮質ホルモン剤	デキサメタゾン又は CYP3A を誘導する副腎皮質ホルモン剤と併用すると，治療効果が消失したり，ダルナビルに対する耐性が発現することがある。代わりの副腎皮質ホルモン剤を検討すること。 CYP3A で代謝される副腎皮質ホルモン剤と併用すると，特に長期使用時は，クッシング症候群や副腎抑制などの副腎皮質ホルモン剤全身投与による影響が発現するリスクが高まる可能性がある。治療の潜在的ベネフィットを副腎皮質ホルモン剤全身投与による影響のリスクと比較検討すること。
エンドセリン受容体拮抗剤： ボセンタン	↓ ダルナビル ↓ コビシスタット ↑ ボセンタン	本剤服用中の患者におけるボセンタンの開始： 本剤を 10 日以上服用している患者は，忍容性に応じて，ボセンタン投与 62.5mg 1 日 1 回又は 2 日 1 回の用量で開始すること。 ボセンタン投与中の患者における本剤の開始： 本剤の投与開始 36 時間以上前にボセンタンの使用を中止すること。本剤の投与開始から 10 日以上後に，忍容性に応じて，ボセンタン投与を 62.5mg 1 日

		1回又は2日1回の用量で再開すること。 ボセンタン投与中の患者におけるダルナビル・リトナビル併用から本剤への変更： ボセンタンの用量を維持すること。
C型肝炎（HCV） 直接作用型抗ウイルス薬： シメプレビル	ダルナビル：影響は不明 ↑ シメプレビル	禁忌の HCV 直接作用型抗ウイルス薬については*［禁忌（4）の項参照］* 薬物相互作用データは得られていない。シメプレビルとの併用は推奨されない。
HMG-CoA 還元酵素阻害剤: 例，アトルバスタチン， フルバスタチン， ピタバスタチン， プラバスタチン， ロスバスタチン	↑ アトルバスタチン ↑ フルバスタチン ↑ プラバスタチン ↑ ロスバスタチン ピタバスタチン：影響は不明	禁忌の HMG-CoA 還元酵素阻害剤については［禁忌（4）の項参照］ アトルバスタチン，フルバスタチン，ピタバスタチン，プラバスタチン，ロスバスタチンについては，最低用量で開始し，安全性をモニタリングしながら調整すること。
ホルモン避妊薬： プロゲスチン/エストロゲン	プロゲスチン：影響は不明 エストロゲン：影響は不明	経口用やその他のホルモン避妊薬との併用について推奨するためのデータは得られていない。追加又は代替（非ホルモン性）避妊法を考慮すること。
免疫抑制剤： シクロスポリン，シロリムス，タクロリムス **免疫抑制剤/抗腫瘍薬：** エベロリムス	↑免疫抑制剤	これらの免疫抑制剤は CYP3A で代謝される。併用時は薬物治療モニタリングが推奨される。 エベロリムスと本剤の併用は推奨されない。
吸入ベータ作動薬： サルメテロール	↑ サルメテロール	サルメテロールとの併用は推奨されない。この併用により，QT 延長，動悸，洞性頻脈などサルメテロールによる心血管系の有害事象リスクが増大する可能性がある。
CYP3A で代謝される麻薬性鎮痛薬： 例，フェンタニル， オキシコドン トラマドール	↑ フェンタニル ↑ オキシコドン ↑ トラマドール	併用時は，CYP3A で代謝される麻薬性鎮痛薬に関連する治療効果及び副作用（死に至る可能性のある呼吸抑制など）の慎重なモニタリングが推奨される。 併用時はトラマドールの減量を要することがある。
オピオイド依存の治療における麻薬性鎮痛薬 ブプレノルフィン，ブプレノルフィン/ナロキソン，メサドン	ブプレノルフィン又はブプレノルフィン/ナロキソン：影響は不明 メサドン：影響は不明	本剤服用中の患者におけるブプレノルフィン，ブプレノルフィン/ナロキソン，メサドンのいずれかの開始： ブプレノルフィン，ブプレノルフィン/ナロキソン，メサドンのいずれかを望ましい効果が得られるまで慎重に調整し，可能な限り最低の初回用量又は維持用量を使用すること。 ブプレノルフィン，ブプレノルフィン/ナロキソン，メサドンのいずれかを服用中の患者における本剤の

		開始： ブプレノルフィン，ブプエノルフィン/ナロキソン，メサドンのいずれかの用量調節が必要となる可能性がある。臨床徴候及び症状をモニタリングすること。
ホスホジエステラーゼ PDE-5 阻害剤： 例，アバナフィル， シルデナフィル， タダラフィル， バルデナフィル	↑ PDE-5 阻害剤	アバナフィルとの併用は，アバナフィルの安全で有効な投与レジメンが確立されていないため，推奨されない。 PDE-5 阻害剤との併用により，低血圧，失神，視覚障害，持続勃起症等の PDE-5 阻害剤関連副作用が増加する可能性がある。 肺動脈性高血圧症（PAH）治療における PDE-5 阻害剤の使用: • シルデナフィルとの併用は禁忌である*［禁忌(4)の項参照］*。 • タダラフィルと本剤を併用する場合，下記の用量調節が推奨される: *本剤服用中の患者におけるタダラフィルの開始：* 本剤を 1 週間以上服用している患者には，タダラフィルを 20mg 1 日 1 回から開始すること。忍容性に応じて 40mg 1 日 1 回まで増量すること。 *タダラフィル服用中の患者における本剤の開始：* 本剤投与開始時にはタダラフィルを使用しないこと。本剤の投与開始 24 時間以上前にタダラフィルの使用を中止すること。本剤の投与開始から 1 週間以上後にタダラフィルの投与を 20mg 1 日 1 回で再開すること。忍容性に応じて 40mg 1 日 1 回まで増量すること。 • ダルナビル・リトナビル併用から本剤に変更する患者： タダラフィルの用量を維持すること。 *勃起不全治療における PDE-5 阻害剤の使用:* PDE-5 阻害剤関連副作用に対するモニタリングを強化しながら，シルデナフィル 48 時間に 1 回 25mg 未満，バルデナフィル 72 時間に 1 回 2.5mg 未満，又はタダラフィル 72 時間に 1 回 10mg 未満を併用できる。

鎮静/催眠剤： **CYP3A で代謝される：** 例，ブスピロン， ジアゼパム， エスタゾラム， ゾルピデム 非経口投与ミダゾラム	↑ 鎮静/催眠剤	禁忌の鎮静/催眠剤については*［禁忌（4）の項参照］* 併用時は，CYP3A で代謝される鎮静/催眠剤の調整が推奨され，鎮静/催眠剤の減量を，効果の増強及び延長又は副作用のモニタリングとともに検討すること。 非経口ミダゾラムを併用する場合は，患者の状態を十分に観察することができ，呼吸抑制や長期にわたる鎮静が起こった場合に適切な医学的管理ができる環境下で投与すること。特に複数回投与する場合は，非経口ミダゾラムの減量を検討すること。

ダルナビル及びコビシスタットと，リルピビリン，ドルテグラビル，ラルテグラビル，ジダノシン以外のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI），酸修飾型薬剤（制酸薬，H_2 受容体拮抗剤，プロトンポンプ阻害剤）のいずれかとの併用に際して，臨床的に重要な薬物間相互作用は推察されない。

8　特別な患者集団への投与

8.1　妊婦

胎児への危険度分類 C：本剤は妊婦に対して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。

ダルナビル，コビシスタット，本剤のいずれかを使用した妊婦を対象とする適切でよく管理された比較試験は行われていない。

抗レトロウイルス薬治療下妊娠症例登録：*妊娠中に本剤を服用していた母体及び胎児の転帰をモニタリングするため，抗レトロウイルス薬治療下妊娠症例登録制度が設けられている。医師は次の番号に電話し患者を登録することが望ましい：1-800-258-4263。*

動物のデータ：

コビシスタット：動物試験では，催奇形性又は生殖機能への影響を示すエビデンスは示されていない。妊娠中にコビシスタットを投与したラット及びウサギから生まれた仔では，発育エンドポイントへの毒性学的に有意な影響はなかった。ラット及びウサギの胚胎児無毒性量（NOAEL）での曝露は，ヒトの推奨 1 日投与量 150mg での曝露量よりそれぞれ 1.4 倍，3.3 倍高かった。

*ダルナビル：*ダルナビルの生殖試験において，リトナビルの併用有無にかかわらずマウス及びラットにおいて，またダルナビルを単剤投与したウサギにおいて，胎仔毒性や催奇形性はみられなかった。これらの試験では，ダルナビルの曝露量（AUC に基づく）は，リトナビル併用時のダルナビル臨床推奨用量で得られたヒトにおける曝露量と比較して，ラットでは高く（3 倍），マウス及びウサギでは低かった（1 倍未満）。

ラットの出生前及び出生後の発生試験では，ダルナビル単独あるいはリトナビルとの併用で授乳期における仔の体重増加量の低下が見られた。これは仔が母乳を通して薬剤に曝露されたためである。仔の性形成，生殖能力及び交尾行動について，リトナビルの併用有無にかかわらずダルナビルの母動物への投与による影響は認められなかった。ラットにおける最大血中曝露量は，リトナビル併用時のダルナビル臨床推奨用量で得られたヒトにおける曝露量の約 50%であった。

ラットに生後間もなくダルナビルを投与した幼若動物毒性試験で，ヒトの曝露量の 0.1～1.0 倍の血中曝露量において，生後 5 日から 11 日までに死亡例がみられた。ラットを用いた 4 週間の毒性試験で，生後 23 日目（ヒトの 2～3 歳に相当）に投与を開始したとき，ヒトの曝露量の 0.1 倍の血中曝露量（リトナビルと併用）において，死亡例は観察されなかった。

8.3 授乳婦

米国疾病予防管理センターは米国内の HIV に感染している母親には HIV の伝染リスクを避けるため授乳しないよう勧告している。ダルナビル又はコビシスタットのヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが，授乳ラットではダルナビル及びコビシスタットの乳汁中への移行が認められている。乳児に HIV の感染や重大な副作用が起きる可能性があるため，**母親に本剤投与中の授乳は避けるよう指導すること。**

8.4 小児

18 歳未満の小児患者における本剤の安全性，有効性，薬物動態は確立されていない。ダルナビルを投与した幼若ラットにおいて毒性及び死亡例が観察されたことから，3 歳未満の小児ではダルナビルも本剤も推奨されない*［非臨床毒性（13.2）の項参照］*。

8.5 高齢者

本剤の臨床試験には，若年患者との反応の差異を判断するのに十分な数の 65 歳以上の患者が参加していない。一般に，高齢者では肝機能が低下していることが多く，合併症や他剤による治療を受けていることも多いため，本剤の投与及びモニタリングは慎重に行うこと。*［臨床薬理（12.3）の項参照］*。

8.6 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象にダルナビルをコビシスタットと併用する臨床試験は実施されておらず，コビシスタットを併用した場合にダルナビル曝露における肝機能障害の影響は検討されていない。ダルナビル・リトナビル併用時の推奨事項に基づくと，軽度から中等度の肝機能障害患者における用量調節は必要ない。重度の肝機能障害患者におけるダルナビルの薬物動態学的データ及び安全性データは得られていない。したがって，重度の肝機能障害患者への本剤の投与は推奨されない*［臨床薬理 （12.3）の項参照］*。

8.7　腎機能障害患者

ダルナビル・コビシスタット併用時の腎機能障害試験は実施されていない*［臨床薬理　(12.3）の項参照］*。コビシスタットは，実際の腎糸球体機能に影響を及ぼさずに推定クレアチニンクリアランスを低下させることが示されている。本剤と併用した場合に腎機能障害患者に対する用量調節が必要な薬剤については，推奨用量はない*［警告及び使用上の注意　(5.3），臨床薬理　(12.2）の項参照］*。

10　過量投与

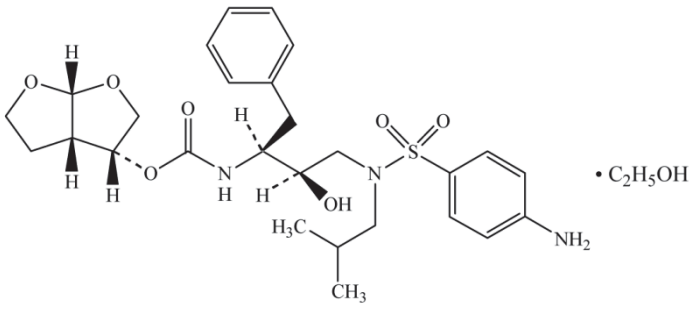
本剤のヒトにおける急性過量投与の経験は限られている。本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。本剤の過量投与に対する治療は，患者のバイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察などの一般的な対症療法である。ダルナビル及びコビシスタットは蛋白質と強く結合するため，透析は活性物質の除去にはあまり有効ではないと推察される。

11　組成・性状

本剤は，ダルナビルとコビシスタットの固定用量配合錠である。ダルナビルはヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）プロテアーゼ阻害剤である。コビシスタットは，CYP3A ファミリーのシトクロム P450 （CYP）作用機序に基づく阻害剤である。

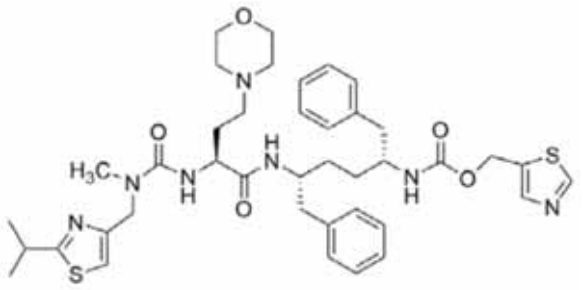
本剤の錠剤は経口用である。1 錠につき，ダルナビルとして 800mg 及びコビシスタットとして 150mg のダルナビルエタノール付加物を含有する。医薬品添加物としてコロイド状の二酸化ケイ素，クロスポビドン，ヒプロメロース，ステアリン酸マグネシウム，及びケイ化微結晶セルロースを含む。錠剤のフィルムコーティングは，黒色酸化鉄，赤色酸化鉄，ポリエチレン・グリコール，ポリビニル・アルコール（部分けん化物），タルク，二酸化チタンを含有する。

*ダルナビル：*ダルナビルはダルナビルエタノール付加物として次の化学名をもつ：[（1*S*,2*R*）-3-[[（4- aminophenyl）sulfonyl]（2-methylpropyl）amino]-2-hydroxy-1-（phenylmethyl）propyl]-carbamic acid（3*R*,3a*S*,6a*R*）-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl ester monoethanolate。分子式は $C_{27}H_{37}N_3O_7S \cdot C_2H_5OH$ であり，分子量は 593.73 である。ダルナビルエタノール付加物は次の化学構造式をもつ：



コビシスタット：コビシスタットは二酸化ケイ素の上に吸着される。コビシスタットの化学名は，1,3-thiazol-5-ylmethyl[(2*R*,5*R*)-5-{[(2*S*)2-[(methyl{[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4- yl]methyl}carbamoyl)amino]-4-(morpholin-4yl)butanoyl]amino}-1,6-diphenylhexan-2- yl]carbamate である。

分子式は $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$ であり， 分子量は 776.0 である。コビシスタットは次の化学構造式をもつ。



12 臨床薬理

12.1 作用機序

本剤は，HIV-1 抗ウイルス薬ダルナビルと CYP3A 阻害剤コビシスタットの固定用量配合剤である*［ウイルス学（12.4）の項参照］*。

12.2 薬力学

心臓電気生理学

ダルナビル・リトナビル併用投与及びコビシスタット単剤投与の separate thorough QT 試験は実施されている。ダルナビルとコビシスタットの併用が QT 間隔延長に及ぼす影響は評価されていない。

*ダルナビル：*非盲検無作為化プラセボ対照及び実薬対照 4 元クロスオーバー試験において，健康被験者 40 名に治療用量を超えるダルナビル 1600mg とリトナビル 100mg を 1 日 1 回，及びダルナビル 800mg とリトナビル 100mg を 1 日 2 回（ダルナビルの推奨用量の約 2 倍），7 日間投与した。本試験における最高ダルナビル血中濃度の平均値 6599ng/mL では，QTcF 増加の平均は 2.2ms，90%両側信頼区間（CI）は-2.0～6.3ms であった。プラセボ対照群の QTcF に対して時間を一致させた QTcF の平均変化率の 90%両側 CI を評価したところ，

ダルナビル・リトナビル併用投与群の上限はどちらも 10ms を超えなかった。この試験条件では，ダルナビルとリトナビルの併用投与は QTc 間隔の延長に寄与していないことが示唆された。

コビシスタット: 健康被験者 48 名対象の無作為化プラセボ対照及び実薬対照（モキシフロキサシン 400mg）4 期クロスオーバーthorough QT 試験において，コビシスタット 250mg 及び 400mg（推奨用量の約 1.7 倍及び約 2.7 倍）の単回投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。本試験では，コビシスタットの投与に伴う有意な QTc 間隔の延長は認められなかった。コビシスタットの用量 400mg では，高度曝露時の臨床モデルに関する情報が得られると予想される。同試験でコビシスタットを投与した被験者では，PR 間隔の延長が認められなかった。ベースライン補正後の PR におけるプラセボとの最大平均差（95%信頼上限）は，コビシスタット 250mg では 9.5(12.1)ms，コビシスタット 400mg では 20.2(22.8)ms であった。

血清クレアチニンに及ぼす作用

*コビシスタット：*腎機能が正常な被験者（eGFR ≥ 80mL/分，12 例）及び軽度から中等度の腎機能障害患者（eGFR が 50～79mL/分，18 例）を対象とした試験で，コビシスタットが血清クレアチニンに与える影響を検討した。腎機能が正常な被験者及び軽度から中等度の腎機能障害患者では，コビシスタット 150mg を用いた治療開始後 7 日後に，Cockcroft-Gault 法で算出した推定糸球体濾過率（$eGFR_{CG}$）において，ベースラインと比較して統計学的に有意な低下がみられ，それぞれ-9.9 ± 13.1mL/分，-11.9 ± 7.0mL/分であった。腎機能が正常な患者又は軽度から中等度の腎機能障害患者では，コビシスタット中止 7 日後の $eGFR_{CG}$ は，ベースラインと比較して統計学的に有意な変化はみられなかった。腎機能が正常な被験者と軽度から中等度腎機能障害患者では，プローブ薬イオヘキソールのクリアランスから算出した実際の糸球体濾過率において，ベースラインと比較してコビシスタット投与後の変化がなかったことから，コビシスタットが，$eGFR_{CG}$ の低下に反映されるように，実際の糸球体濾過率に影響を及ぼさずにクレアチニンの尿細管分泌を抑制することが示唆された。

12.3 薬物動態

コビシスタット（150mg）と併用した場合のダルナビルの薬物動態は，成人健康被験者及び HIV-1 感染患者で評価されている。

ダルナビルは主に CYP3A で代謝される。コビシスタットは CYP3A を阻害することで，ダルナビルの血漿中濃度を上昇させる。

食事中又は食直後（計 535kcal，脂質 171kcal，炭水化物 268kcal，蛋白質 96kcal）及び空腹時の健康被験者では，本剤単剤投与時とダルナビル

800mg・コビシスタット 150mg 単剤併用時におけるダルナビル暴露の比の90%信頼区間が 80%～125%であった。

相対バイオアベイラビリティ試験では，ダルナビル・コビシスタット併用投与時（単体として）とダルナビル・リトナビル併用投与時のダルナビル曝露を比較，評価した。*［コビシスタットの詳細情報を参照］*。表 3 は，HIV-1 感染患者に対して，ダルナビル 800mg とリトナビル 100mg を 1 日 1 回，経口併用投与した後（TMC114-C211 試験の被験者 335 名及び TMC114-C229 試験の被験者 280 名におけるスパースサンプリングに基づく），及びダルナビル 800mg とコビシスタット 150mg を 1 日 1 回，単剤として経口併用投与した後（GS-US-216-0130 試験の被験者 298 名におけるスパースサンプリングに基づく）のダルナビルの母集団薬物動態推定値を示す。

表 3：　ダルナビル 800mg とリトナビル 100mg を 1 日 1 回併用した場合（TMC114-C211 試験，48 週時解析，TMC114-C229 試験，48 週時解析）及びダルナビル 800mg・コビシスタット 150mg を 1 日 1 回併用した場合（GS-US-216-130 試験，24 週解析）の母集団薬物動態解析によるダルナビルの推定値

薬物動態パラメータ	TMC114-C211 試験（未治療）ダルナビル 800mg・リトナビル 100mg 1 日 1 回併用投与	TMC114-C229 試験（既治療）ダルナビル 800mg・リトナビル 100mg 1 日 1 回併用投与	GS-US-216-0130 試験（未治療及び既治療）ダルナビル 800mg・コビシスタット 150mg 1 日 1 回併用投与
	N=335	N=280	N=298
AUC_{24h}(ng·h/mL)			
平均±標準偏差	93026±27050	93334±28626	100152±32042
中央値（範囲）	87854 (45000-219240)	87788 (45456-236920)	96900 (34500-224000)
C_{0h}(ng/mL)			
平均±標準偏差	2282±1168	2160±1201	2043±1257
中央値（範囲）	2041 (368-7242)	1896 (184-7881)	1874 (70-6890)

N = データが得られた被験者数

吸収及びバイオアベイラビリティ

食事中又は食直後の健康被験者に，ダルナビル・コビシスタット固定用量配合剤を単回投与した場合，ダルナビルは約 4～4.5 時間以内に，コビシスタットは約 4～5 時間以内に最高血漿中濃度に達した。

経口吸収に対する食事の影響

高脂肪食（計 965 kcal：蛋白質 129 kcal，炭水化物 236 kcal，脂質 600 kcal）を摂取した健康成人被験者に本剤を投与したところ，空腹時と比較して，ダ

ルナビルの $AUC_{(0\text{-}inf)}$が 70%増加し，C_{max} が 127%増加した。コビシスタットの曝露は食事に影響されなかった。本剤は食事中又は食直後に服用すること。

分布

*ダルナビル：*ダルナビルは約 95%が血漿蛋白に結合する。ダルナビルは主にα1 酸性糖蛋白質（AAG）に結合する。

*コビシスタット：*コビシスタットは 97%～98%がヒト血漿蛋白に結合し，平均血漿中/血中薬物濃度比は約 0.5 であった。

代謝

*ダルナビル：*ヒト肝ミクロソーム（HLM）を用いた *in vitro* の試験で，ダルナビルは主に酸化的に代謝されることが示されている。ダルナビルは CYP 酵素，主に CYP3A により高度に代謝される。健康被験者を対象とした mass balance 試験において，^{14}C-ダルナビル 400mg をリトナビル 100mg 併用で単回投与したとき，血中放射能の大部分はダルナビル由来であることが示された。ヒトにおいて少なくとも 3 種類のダルナビル酸化代謝物が確認されており，野生型 HIV-1 に対するダルナビルの活性と比較して，いずれも 90%以上低い活性を示した。

*コビシスタット：*コビシスタットは CYP3A と僅かだが CYP2D6 で代謝され，グルクロン酸化されない。

排泄

*ダルナビル：*健康被験者を対象とした mass balance 試験において，^{14}C-ダルナビル 400mg をリトナビル 100mg 併用で単回投与した場合，^{14}C-ダルナビルの約 79.5%が便中に，約 13.9%が尿中に排泄された。ダルナビル未変化体の排泄率は，便中が約 41.2%，尿中が約 7.7%であった。

ダルナビル・コビシスタット固定用量配合剤を単回投与した場合，ダルナビルの終末相消失半減期は食後で約 7 時間であった。

*コビシスタット：*ダルナビル・コビシスタット固定用量配合剤を単回投与した場合，コビシスタットの終末相消失半減期は食後で約 4 時間であった。コビシスタットを 6 日間反復投与した後に，^{14}C-コビシスタットを単回投与した場合，排泄量が投与量に占める平均割合は便中，尿中でそれぞれ 86.2%，8.2%であった。

特殊な集団

肝機能障害

*ダルナビル：*ダルナビルは主に肝臓で代謝される。肝機能が正常な被験者（16 例），軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh A，8 例），及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh B，8 例）にダルナビル 600mg とリトナビル 100mg 1 日 2 回を複数回投与したときのダルナビルの定常状態の薬物動態パラメータは同等であった。重度の肝機能障害がダルナビルの薬物動態に及ぼす影響は検討されていない*［特別な患者集団への投与（8.6）の項参照］*。

*コビシスタット：*コビシスタットは主に肝臓で代謝される。中等度の肝機能障害を有する非 HIV-1 感染患者において，コビシスタットの薬物動態試験を実施した。中等度の肝機能障害（Child-Pugh B）患者と健康被験者の間では，コビシスタット薬物動態に臨床的に重要な差は認められなかった。重度の肝機能障害がコビシスタットの薬物動態に及ぼす影響は検討されていない*［特別な患者集団への投与（8.6）の項参照］*。

B 型又はC 型肝炎ウイルス重複感染

*ダルナビル：*HIV-1 感染患者対象の臨床試験で得られたデータの 48 週時解析から，ダルナビルとリトナビルを併用した HIV-1 感染患者では，B 型及び/又は C 型肝炎ウイルスの重複感染がダルナビル曝露に明らかな影響を及ぼさないことが示された。

B 型及び/又は C 型肝炎ウイルスが本剤の薬物動態に及ぼす影響は検討されていない。

腎機能障害

*ダルナビル：*母集団薬物動態解析の結果，ダルナビルとリトナビルを併用投与した中等度の腎機能障害を有する HIV-1 感染患者（CrCl 30～60mL/分，20 例）におけるダルナビルの薬物動態に顕著な影響は認められなかった。ダルナビルとリトナビル又はコビシスタットを併用投与した重度の腎機能障害又は末期の腎疾患を有する HIV-1 感染患者における薬物動態学的データは得られていない *［特別な患者集団への投与（8.7）の項参照］*。

*コビシスタット：*重度の腎障害を有する非 HIV-1 感染患者（推定クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満）を対象に，コビシスタットの薬物動態試験を実施した。重度の肝機能障害患者と健康被験者の間では，コビシスタットの薬物動態に臨床的に有意な差は認めなかった*［特別な患者集団への投与（8.7）の項参照］*。

性別

*ダルナビル：*母集団薬物動態解析により，ダルナビルとリトナビルを併用投与した HIV 感染患者では，HIV-1 感染女性の方が男性よりダルナビルの曝露量の平均値が多いことが示された。この差に臨床的意義はない。

*コビシスタット：*コビシスタットの薬物動態における臨床的に有意な性差は認められていない。

人種

*ダルナビル：*ダルナビルとリトナビルを併用投与した HIV-1 感染患者を対象としたダルナビルの母集団薬物動態解析の結果，人種によるダルナビル曝露への明らかな影響は示されなかった。

*コビシスタット：*HIV-1 感染患者を対象としたコビシスタットの母集団薬物動態解析の結果，人種によるコビシスタット曝露への臨床的に有意な影響は示されなかった。

高齢者

*ダルナビル：*母集団薬物動態解析の結果，ダルナビルとリトナビルを併用投与した HIV 感染患者では，ダルナビルの薬物動態について 18～75 歳と 65 歳以上と比較して大きな差はないことが示された（12 例）*［特別な患者集団への投与（8.5）の項参照］*。

*コビシスタット：*高齢被験者（65 歳以上）におけるコビシスタットの薬物動態に若年被験者と比べた潜在的な差があるかどうかを判断するためのデータは十分に得られていない。

小児

小児被験者における本剤の薬物動態は確立されていない。

薬物相互作用

ダルナビルは CYP3A で代謝される。コビシスタットは CYP3A と僅かだが CYP2D6 でも代謝される。ダルナビルとコビシスタットを別々に評価した場合，どちらも CYP3A 及び CYP2D6 を阻害した。コビシスタットは以下のトランスポーターを阻害する：P 糖蛋白（P-gp），BCRP，OATP1B1，OATP1B3。*in vitro* の試験結果よりコビシスタットは CYP1A2 及び CYP2B6 を誘導せず、*in vivo* の試験結果よりコビシスタットは MDR1、一般的に臨床上重要となる範囲の CYP3A を誘導しない。コビシスタットによる CYP2C9、

CYP2C19 及び UGT1A1 の誘導作用は不明であるが、*in vitro* の CYP3A 誘導結果に基づき、これらの酵素が誘導される可能性は低いと考えられる。

12.4 ウイルス学

作用機序

*ダルナビル：*ダルナビルは HIV-1 プロテアーゼ阻害剤である。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，成熟ウイルス粒子の形成を抑制する。

*コビシスタット：*コビシスタットは，CYP3A サブファミリーに属するシトクロム P450 の作用機序に基づく選択的阻害剤である。コビシスタットによる CYP3A を介する代謝の阻害は，CYP3A 基質の全身曝露を促進する。

抗ウイルス活性

*ダルナビル：*ダルナビルは 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 実験室株に対し活性を示す［EC_{50} 中央値 1.2～8.5nM（0.7～5.0ng/mL）］。ダルナビルは培養細胞で HIV-1 グループ M （A，B，C，D，E，F，G）及びグループ O 初代分離株に対し抗ウイルス活性（EC_{50} 値 0.1 未満～4.3nM）を示す。ダルナビルのこの EC_{50} 値はヒト血清存在下で 5.4 倍（中央値）上昇する。ダルナビルは HIV プロテアーゼ阻害剤（PI）（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，チプラナビル），N(t)RTI（アバカビル，ジダノシン，エムトリシタビン，ラミブジン，スタブジン，テノホビル，ザルシタビン，ジドブジン），NNRTI（デラビルジン，エファビレンツ，エトラビリン，リルピビリン，ネビラピン），及び融合阻害剤（エンフビルチド）と併用した際，拮抗作用は認められなかった。

コビシスタット：コビシスタットは，生化学分析において遺伝子組換え HIV-1 プロテアーゼを阻害せず，HIV-1 に対する細胞培養における抗ウイルス活性は認められない。既承認 HIV-1 抗レトロウイルス薬の細胞培養における抗ウイルス活性は，コビシスタットに拮抗されなかった。

薬剤耐性

細胞培養

*ダルナビル：*ダルナビルに対する感受性が低下している HIV-1 分離株は，培養細胞で選択し，ダルナビルをリトナビルと併用した患者から分離した。野生型 HIV-1 を感染させた培養細胞由来のダルナビル耐性ウイルスは，ダルナビルに対する感受性が 21～88 倍低下しており，プロテアーゼ遺伝子の S37D,

R41E/T，K55Q，H69Q，K70E，T74S，V77I，I85V のうち 2～4 個のアミノ酸置換を有していた。培養細胞で，複数の PI 耐性関連変異を持つ 9 株の HIV-1 株からダルナビル耐性 HIV-1 株を獲得したところ，全部で 22 個の変異がプロテアーゼ遺伝子に出現していた。確認されたアミノ酸置換は L10F，V11I，I13V，I15V，G16E，L23I，V32I，L33F，S37N，M46I，I47V，I50V，F53L，L63P，A71V，G73S，L76V，V82I，I84V，T91A/S，Q92R であり，L10F，V32I，L33F，S37N，M46I，I47V，I50V，L63P，A71V，I84V が最も頻繁にみられた。ダルナビル耐性ウイルスは 8 個以上のプロテアーゼアミノ酸置換をもち，ダルナビルに対する感受性が 50～641 倍減少していた。最終 EC_{50} 値は 125 nM～3461 nM であった。

臨床成績

本剤の薬剤耐性プロファイルはダルナビルによりもたらされる。コビシスタットは抗ウイルス活性がないため，HIV 耐性変異を選択することはない。ダルナビルの臨床耐性プロファイルについては，ダルナビルの添付文書を参照のこと。

交叉耐性

PI 間では交叉耐性が認められている。培養細胞中におけるダルナビルのアンプレナビル，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，サキナビル及び/又はチプラナビルに耐性を示す 3,309 株の臨床分離株の 90%に対する感受性の低下は 10 倍未満であり，これらの PI に耐性のウイルスもダルナビルには感受性を示すことが示された。その他の PI の場合，これらの PI 耐性臨床分離株の 26%～96%で 10 分の 1 未満の感受性低下がみられた［ネルフィナビル(26%)，リトナビル(34%)，ロピナビル(46%)，インジナビル(57%)，アタザナビル(59%)，サキナビル(64%)，アンプレナビル(70%)，チプラナビル(96%)］。

ダルナビルと NRTI，NNRTI，融合阻害剤，CCR5 補助受容体拮抗剤，又はインテグラーゼ鎖転移阻害剤との間の交叉耐性は，ターゲットが異なるため発現する可能性が低い。

ベースライン時の遺伝子型/表現型とウイルス学的アウトカムの解析

ベースライン時に国際 AIDS 学会（IAS）が定義した PI 耐性変異があると，ダルナビルに対するウイルス学的反応が減弱する。ダルナビルの詳細情報に記載されている「ベースライン時の遺伝子型/表現型とウイルス学的アウトカムの解析」を参照のこと。

13 非臨床毒性

13.1 発がん性，変異原性，生殖能障害

発癌性及び変異原性

*ダルナビル：*マウス及びラットにダルナビルを最長 104 週間にわたって強制経口投与し，ダルナビルのがん原性について評価を行った。マウスには 1 日 1 回 150, 450, 1,000 mg/kg が投与され，ラットには 50，150，500 mg/kg が投与された。いずれの動物種でも，雄雌の両方に用量に関連した肝細胞腺腫と肝細胞癌の発現数増加がみられたほか，雄ラットでは甲状腺濾胞腺腫の増加もみられた。げっ歯類で観察された肝細胞関連所見とヒトとの関連は乏しいと考えられる。ラットへのダルナビルの反復投与により肝ミクロソーム酵素の誘導や甲状腺ホルモン代謝の増強が誘発された。このためラットは甲状腺新生物に対する感受性が高まるが，ヒトではこのような現象はみられない。 検討した中で最高用量によるダルナビルの全身曝露量（AUC に基づく）は，ヒトにおける推奨用量（ダルナビル 600mg とリトナビル 100mg を併用して 1 日 2 回又はダルナビル 800mg とリトナビル 100mg を併用して 1 日 1 回）による全身曝露量の 0.4～0.7 倍（マウス）及び 0.7～1 倍（ラット）であった。

ダルナビルは，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，マウスを用いた *in vivo* 小核試験といった一連の *in vitro* 及び *in vivo* の試験において，変異原性も遺伝毒性も示さなかった。

*コビシスタット：*マウスの長期癌原性試験では，薬剤に関連した腫瘍発生率の増加は，雄，雌でそれぞれ最高 50mg/kg/日，100 mg/kg/日の用量まではみとめられなかった。これらの用量におけるコビシスタットの曝露量は，1 日治療用量投与時のヒト全身曝露量のそれぞれ約 7 倍（雄），16 倍（雌）であった。ラットの長期癌原性試験において，雄では 25mg/kg/日及び 50mg/kg/日の用量で，雌では 30mg/kg/日の用量で，甲状腺の濾胞細胞腺癌及び/又は癌の発生率増加がみとめられた。濾胞細胞の結果は，肝ミクロソーム酵素誘導及び甲状腺ホルモン不均衡に伴うラットに特有のものと考えられ，ヒトでは関連はない。ラットの癌原性試験で検討した最高用量では，全身曝露量が 1 日治療用量を投与したヒトの全身曝露量の約 2 倍であった。

コビシスタットは，細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験），マウスリンパ腫試験，ラット小核試験のいずれにおいても遺伝毒性を示さなかった。

生殖能力障害

ダルナビル：ダルナビルを投与したラットにおいて生殖能力又は初期胚発生における異常はみられず，ダルナビルはマウス，ラット（リトナビルの併用有無にかかわらず），ウサギで催奇形性を示さなかった。

*コビシスタット：*コビシスタットは，推奨 1 日用量 150mg のヒトの曝露量の約 4 倍の 1 日曝露量（AUC）では，雌雄ラットの生殖能力に影響を及ぼさなかった。

推奨 1 日用量 150mg のヒトの曝露量の約 1.2 倍の 1 日曝露量（AUC）で，出生前（子宮内）から性的に成熟するまで連日曝露されていた仔ラットの生殖能力は正常であった。

13.2 動物毒性及び/又は薬効薬理

*ダルナビル：*幼若ラットにダルナビル単回投与（生後 5～11 日目に 20 mg/kg～160 mg/kg）又はダルナビル反復投与（生後 12 日目に 40 mg/kg～1000 mg/kg）したところ死亡例が観察された。いくつかの死亡例は痙攣を伴っていた。この日齢においては血中，肝臓，脳での曝露量は用量および日齢依存的であり，成熟ラットに比べ著しく高かった。これらの結果は，ダルナビルの代謝にかかわる CYP450 肝酵素の発達及び脳血管関門が未成熟であることが原因であると考えられる。幼若ラットにおける治療と関連した死亡は，生後 26 日目にダルナビル 1,000 mg/kg を単回投与した場合も，生後 23～50 日目に 500mg /kg を反復投与した場合も観察されなかった。幼若動物（23 日齢あるいは 26 日齢）における曝露量及び毒性プロファイルは成熟ラットでみられるものと同等であった。ヒトにおける脳血管関門及び肝酵素の発達速度は明確でないことから，3 歳未満の小児患者には本剤を投与しないこと。

14 臨床試験

本剤の有効性は，ダルナビルとリトナビルを併用した臨床試験基づいている*［ダルナビルの詳細情報を参照］*。

16 供給/保管及び取扱い方法

本剤（ダルナビル・コビシスタット合剤）の 800/150mg 錠は，フィルムコーティングされたピンク色の楕円形の錠剤で，片面に 800，裏面には TG と刻印されている。

30 錠入りの瓶に包装されている (NDC 59676-575-30)。

貯法：20～25°C（68～77°F）で保管し，15～30°C（59～86°F）の逸脱は許容範囲とする*［米国薬局方の室温管理の項参照］*。

17 患者への情報提供

FDA により承認された患者向け添付文書（患者向け情報）を読むよう患者に指導すること。

使用説明

飲み忘れは耐性の発現を招くことがあるので、規定の投与スケジュールで毎日食事中又は食直後に服用するよう患者に指導すること。医師の指示なしに本剤の用量を変更したり，本剤の服用を中止しないよう患者に指導すること*［用法・用量（2.2）の項参照］*。

肝毒性

本剤の使用に伴い，薬剤誘発性肝炎（急性肝炎，肝細胞融解性肝炎など）や肝損傷が発現し，死に至る場合があることを患者に説明すること。肝臓の問題を示す徴候及び症状が現れたら，医療従事者に速やかに連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1）の項参照］*。

重度の皮膚反応

本剤の使用に伴い，スティーブンス･ジョンソン症候群，好酸球増加症及び全身症状を伴う薬疹，中毒性表皮壊死融解症等の軽度から重度の皮膚反応が発現することがあることを患者に説明すること。重度の発疹又は発熱を伴う発疹，全身倦怠，疲労，筋肉痛又は関節痛，水疱，口腔病変，結膜炎などの重度の皮膚反応を示す徴候及び症状が現れたら，医療従事者に速やかに連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.2）の項参照］*。

腎機能障害

コビシスタットをテノホビル DF を含むレジメンと併用した場合に急性腎不全やファンコニー症候群などの腎機能障害が報告されていることを患者に説明すること*［警告及び使用上の注意（5.4）の項参照］*。

薬物相互作用

本剤は多くの薬剤と相互作用する可能性があるため，本剤の使用により重篤な薬物相互作用が発現することがあることや，本剤と併用してはならない薬剤があること，又は薬剤によっては用量を変更する必要があることを患者に説明すること。 他の処方薬や非処方薬，St. John’s Wort などの生薬製剤の使用について医療従事者に報告するよう患者に指導すること。

ホルモン避妊薬と本剤の使用に関して勧告を行うのに必要なデータが得られていないため，ホルモン避妊薬を服用中の患者には，本剤の服用期間は追加又は代替の避妊（非ホルモン）法を使用するよう指導すること*［禁忌（4）及び薬物相互作用（7）の項参照］*。

免疫再構築症候群

感染症の症状が現れたら，医療従事者に速やかに連絡するよう患者に指導すること。エイズ患者においては、抗 HIV 薬による治療開始後すぐに、以前の感染症から炎症の徴候及び症状を呈することがある*［警告及び使用上の注意（5.10）の項参照］*。

脂肪再分布

患者に対し，本剤を含む抗レトロウイルス治療を受けている患者において体脂肪の再分布や蓄積が起こる可能性があること，またこの原因や長期的な健康への影響は現時点では不明であることを説明すること*［警告及び使用上の注意（5.9）の項参照］*。

妊娠症例登録

本剤の投与を受けた妊婦の胎児の転帰をモニタリングするため、抗レトロウイルス薬治療下妊娠症例登録があることを説明すること*［特別な患者集団への投与（8.1）の項参照］*。

授乳 HIV-1 は母乳を通じて乳児に移行する可能性があるため、HIV-1 感染症の女性に授乳しないよう指導すること。

製造者:
Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

製造委託者:
Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

©Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2015

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

REZOLSTA 800 mg/150 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 800 mg of darunavir (as ethanolate) and 150 mg of cobicistat.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.
Pink oval shaped tablet of 23 mm x 11.5 mm, debossed with “800” on one side and “TG” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

REZOLSTA, is indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection in adults aged 18 years or older.
Genotypic testing should guide the use of REZOLSTA (see sections 4.2, 4.3, 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be initiated by a healthcare provider experienced in the management of HIV infection.

Posology
After therapy with REZOLSTA has been initiated, patients should not alter the dosage or discontinue therapy without the instruction of their healthcare provider.

ART-naïve patients
The recommended dose regimen is one film-coated tablet of REZOLSTA once daily taken with food.

ART-experienced patients
One film-coated tablet of REZOLSTA 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 10^6/l (see section 4.1).
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

In all other ART-experienced patients or if HIV-1 genotype testing is not available, the use of REZOLSTA is not appropriate and another antiretroviral regimen should be used. Refer to the Summary of Product Characteristics of other antiretroviral agents for dosing information.

Advice on missed doses
If REZOLSTA is missed within 12 hours of the time it is usually taken, patients should be instructed to take the prescribed dose of REZOLSTA with food as soon as possible. If this is noticed later than

12 hours of the time it is usually taken, the missed dose should not be taken and the patient should resume the usual dosing schedule.

Special populations

Elderly
Limited information is available in this population, and therefore, REZOLSTA should be used with caution in patients above 65 years of age (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment
There are no pharmacokinetic data regarding the use of REZOLSTA in patients with hepatic impairment.

Darunavir and cobicistat are metabolised by the hepatic system. Separate trials of darunavir/ritonavir and cobicistat suggest no dose adjustment is recommended in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment, however, REZOLSTA should be used with caution in these patients.

There are no data regarding the use of darunavir or cobicistat in patients with severe hepatic impairment. Severe hepatic impairment could result in an increase of darunavir and/or cobicistat exposure and a worsening of its safety profile. Therefore, REZOLSTA must not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).

Renal impairment
Cobicistat has been shown to decrease estimated creatinine clearance due to inhibition of tubular secretion of creatinine. REZOLSTA should not be initiated in patients with creatinine clearance less than 70 ml/min if any co-administered agent (e.g. emtricitabine, lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate, or adefovir dipivoxil) requires dose adjustment based on creatinine clearance (see sections 4.4, 4.8 and 5.2).

Based on the very limited renal elimination of cobicistat and darunavir, no special precautions or dose adjustments of REZOLSTA are required for patients with renal impairment. Darunavir, cobicistat, or the combination of both have not been studied in patients receiving dialysis, and therefore no recommendation can be made for these patients (see section 5.2).

For more information consult the cobicistat Summary of Product Characteristics.

Paediatric population
The safety and efficacy of REZOLSTA in paediatric patients aged 3 to 17 years has not been established (see sections 4.4 and 5.3). No data are available. REZOLSTA should not be used in paediatric patients below 3 years of age because of safety concerns (see sections 4.4 and 5.3).

Method of administration
Oral use
To ensure administration of the entire dose of both darunavir and cobicistat, the tablet should be swallowed whole.
Patients should be instructed to take REZOLSTA within 30 minutes after completion of a meal (see sections 4.4, 4.5 and 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment.

Co-administration with the following medicinal products is contraindicated due to the potential for loss of therapeutic effect (see section 4.5):

- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin (anticonvulsants)
- rifampicin (antimycobacterial)
- St John's wort, (*Hypericum perforatum*) (herbal product).

Co-administration with the following medicinal products is contraindicated due to the potential for serious and/or life-threatening adverse reactions (see section 4.5):
- alfuzosin (alpha 1-adrenoreceptor antagonist)
- amiodarone, bepridil, dronedarone, quinidine, ranolazine, systemic lidocaine (antiarrhythmics/antianginals)
- astemizole, terfenadine (antihistamines)
- colchicine, when used in patients with renal and/or hepatic impairment (antigout) (see section 4.5)
- rifampicin (antimycobacterial)
- ergot derivatives (e.g. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- cisapride (gastrointestinal motility agent)
- pimozide, quetiapine, sertindole (antipsychotics/neuroleptics) (see section 4.5)
- triazolam, midazolam administered orally (sedatives/hypnotics) (for caution on parenterally administered midazolam, see section 4.5)
- sildenafil - when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension, avanafil (PDE-5 inhibitors)
- simvastatin and lovastatin (HMG-CoA reductase inhibitors) (see section 4.5)
- ticagrelor (platelet aggregation inhibitor).

4.4 Special warnings and precautions for use

While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

Regular assessment of virological response is advised. In the setting of lack or loss of virological response, resistance testing should be performed.

Darunavir binds predominantly to !$_1$-acid glycoprotein. This protein binding is concentration dependent indicative for saturation of binding. Therefore, protein displacement of medicinal products highly bound to !$_1$-acid glycoprotein cannot be ruled out (see section 4.5).

ART-experienced patients
REZOLSTA should not be used in treatment-experienced patients with one or more DRV-RAMs or HIV-1 RNA ≥ 100,000 copies/ml or CD4+ cell count < 100 cells x 10^6/l (see section 4.2).

Combinations with optimised background regimens (OBRs) other than ≥ 2 NRTIs have not been studied in this population. Limited data is available in patients with HIV-1 clades other than B (see section 5.1).

Elderly
As limited information is available on the use of REZOLSTA in patients aged 65 and over, caution should be exercised, reflecting the greater frequency of decreased hepatic function and of concomitant disease or other therapy (see sections 4.2 and 5.2).

Severe skin reactions
During the darunavir/ritonavir clinical development program (N = 3,063), severe skin reactions, which may be accompanied with fever and/or elevations of transaminases, have been reported in 0.4% of patients. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) and Stevens-Johnson syndrome has been rarely (< 0.1%) reported, and during post-marketing experience toxic epidermal necrolysis and acute generalised exanthematous pustulosis have been reported. REZOLSTA should be discontinued immediately if signs or symptoms of severe skin reactions develop. These can include,

but are not limited to, severe rash or rash accompanied with fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, hepatitis and/or eosinophilia.

Rash occurred more commonly in treatment-experienced patients receiving regimens containing darunavir/ritonavir + raltegravir compared to patients receiving darunavir/ritonavir without raltegravir or raltegravir without darunavir/ritonavir (see section 4.8).

Sulphonamide allergy
Darunavir contains a sulphonamide moiety. REZOLSTA should be used with caution in patients with a known sulphonamide allergy.

Hepatotoxicity
Drug-induced hepatitis (e.g. acute hepatitis, cytolytic hepatitis) has been reported with darunavir/ritonavir. During the clinical development program (N = 3,063), hepatitis was reported in 0.5% of patients receiving combination antiretroviral therapy with darunavir/ritonavir. Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis B or C, have an increased risk for liver function abnormalities including severe and potentially fatal hepatic adverse reactions. In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer to the relevant product information for these medicinal products.

Appropriate laboratory testing should be conducted prior to initiating therapy with REZOLSTA and patients should be monitored during treatment. Increased AST/ALT monitoring should be considered in patients with underlying chronic hepatitis, cirrhosis, or in patients who have pre-treatment elevations of transaminases, especially during the first several months of REZOLSTA treatment.

If there is evidence of new or worsening liver dysfunction (including clinically significant elevation of liver enzymes and/or symptoms such as fatigue, anorexia, nausea, jaundice, dark urine, liver tenderness, hepatomegaly) in patients using REZOLSTA, interruption or discontinuation of treatment should be considered promptly.

Patients with coexisting conditions

Hepatic impairment
The safety and efficacy of REZOLSTA, darunavir, or cobicistat have not been established in patients with severe underlying liver disorders. REZOLSTA is therefore contraindicated in patients with severe hepatic impairment. Due to an increase in the unbound darunavir plasma concentrations, REZOLSTA should be used with caution in patients with mild or moderate hepatic impairment (see sections 4.2, 4.3 and 5.2).

Renal impairment
Cobicistat has been shown to decrease estimated creatinine clearance due to inhibition of tubular secretion of creatinine. This effect on serum creatinine, leading to a decrease in the estimated creatinine clearance, should be taken into consideration when REZOLSTA is administered to patients, in whom the estimated creatinine clearance is used to guide aspects of their clinical management, including adjusting doses of co-administered medicinal products. For more information consult the cobicistat Summary of Product Characteristics.

REZOLSTA should not be initiated in patients with creatinine clearance less than 70 ml/min when co-administered with one or more agent requiring dose adjustment based on creatinine clearance (e.g. emtricitabine, lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate or adefovir dipivoxil) (see sections 4.2, 4.8 and 5.2).

No special precautions or dose adjustments are required in patients with renal impairment. As darunavir and cobicistat are highly bound to plasma proteins, it is unlikely that they will be significantly removed by haemodialysis or peritoneal dialysis (see sections 4.2 and 5.2).

There are currently inadequate data to determine whether co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and cobicistat is associated with a greater risk of renal adverse reactions compared with regimens that include tenofovir disoproxil fumarate without cobicistat.

Haemophiliac patients
There have been reports of increased bleeding, including spontaneous skin haematomas and haemarthrosis in patients with haemophilia type A and B treated with HIV PIs. In some patients additional factor VIII was given. In more than half of the reported cases, treatment with HIV PIs was continued or reintroduced if treatment had been discontinued. A causal relationship has been suggested, although the mechanism of action has not been elucidated. Haemophiliac patients should, therefore, be made aware of the possibility of increased bleeding.

Weight and metabolic parameters
An increase in weight and in levels of blood lipids and glucose may occur during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and life style. For lipids, there is in some cases evidence for a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. For monitoring of blood lipids and glucose reference is made to established HIV treatment guidelines. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Osteonecrosis
Although the aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV disease and/or long-term exposure to combination antiretroviral therapy (CART). Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)
In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections and pneumonia caused by *Pneumocystis jirovecii* (formerly known as *Pneumocystis carinii*). Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary. In addition, reactivation of herpes simplex and herpes zoster has been observed in clinical trials with darunavir co-administered with low dose ritonavir.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.8).

Interactions with medicinal products
Life-threatening and fatal drug interactions have been reported in patients treated with colchicine and strong inhibitors of CYP3A and P-glycoprotein (see section 4.5).

REZOLSTA should not be used in combination with another antiretroviral that requires pharmacoenhancement since dosing recommendations for such combination have not been established. REZOLSTA should not be used concurrently with products containing ritonavir or regimens containing ritonavir or cobicistat.

Unlike ritonavir, cobicistat is not an inducer of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 or UGT1A1. If switching from ritonavir as a pharmacoenhancer to cobicistat, caution is required during the first two weeks of treatment with REZOLSTA, particularly if doses of any concomitantly administered medicinal products have been titrated or adjusted during use of ritonavir as a pharmacoenhancer.

Paediatric population
REZOLSTA is not recommended for use in paediatric patients (3 to 17 years of age). REZOLSTA should not be used in paediatric patients below 3 years of age (see sections 4.2 and 5.3).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug interaction trials have been performed using REZOLSTA. As REZOLSTA contains darunavir and cobicistat, interactions that have been identified with darunavir (in combination with low dose ritonavir) and with cobicistat determine the interactions that may occur with REZOLSTA. Interaction trials with darunavir/ritonavir and with cobicistat have only been performed in adults.

Medicinal products that may be affected by darunavir/cobicistat
Darunavir is an inhibitor of CYP3A, a weak inhibitor of CYP2D6 and an inhibitor of P-gp. Cobicistat is a mechanism based inhibitor of CYP3A, and a weak CYP2D6 inhibitor. Cobicistat inhibits the transporters p-glycoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 and OATP1B3. Co-administration of cobicistat with medicinal products that are substrates of these transporters can result in increased plasma concentrations of the co-administered medicinal products. Cobicistat is not expected to inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 or CYP2C19. Cobicistat is not expected to induce CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, or P-gp (MDR1). Co-administration of darunavir/cobicistat and medicinal products primarily metabolised by CYP3A may result in increased systemic exposure to such medicinal products, which could increase or prolong their therapeutic effect and adverse reactions.

REZOLSTA must therefore not be combined with medicinal products that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which increased systemic exposure is associated with serious and/or life-threatening events (narrow therapeutic index) (see section 4.3).

Medicinal products that affect darunavir/cobicistat exposure
Darunavir and cobicistat are metabolised by CYP3A. Medicinal products that induce CYP3A activity would be expected to increase the clearance of darunavir and cobicistat, resulting in lowered plasma concentrations of darunavir and cobicistat (e.g. efavirenz, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, rifampicin, rifapentine, rifabutin, St John’s wort) (see section 4.3 and interaction table below).

Co-administration of REZOLSTA and other medicinal products that inhibit CYP3A may decrease the clearance of darunavir and cobicistat and may result in increased plasma concentrations of darunavir and cobicistat (e.g. systemic azoles like ketoconazole and clotrimazole). These interactions are described in the interaction table below.

REZOLSTA should not be used concurrently with products or regimens containing ritonavir or cobicistat. REZOLSTA should not be used in combination with the individual components of REZOLSTA (darunavir or cobicistat). REZOLSTA should not be used in combination with another antiretroviral that requires pharmacoenhancement since dosing recommendations for such combination have not been established.

Interaction table
Expected interactions between REZOLSTA and antiretroviral and non-antiretroviral medicinal products are listed in the table below and are based on the identified interactions with darunavir/ritonavir and with cobicistat.

The interaction profile of darunavir depends on whether ritonavir or cobicistat is used as pharmacokinetic enhancer, therefore there may be different recommendations for the use of darunavir with concomitant medicine. In the table below it is specified when recommendations for REZOLSTA differ from those for darunavir boosted with low dose ritonavir. Refer to the Summary of Product Characteristics for PREZISTA for further information.

INTERACTIONS AND DOSE RECOMMENDATIONS WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS		
Medicinal products by therapeutic areas	**Interaction**	**Recommendations concerning co-administration**
HIV ANTIRETROVIRALS		
Integrase strand transfer inhibitors		
Dolutegravir	Based on theoretical considerations dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of REZOLSTA.	REZOLSTA and dolutegravir can be used without dose adjustments.
Raltegravir	Some clinical trials suggest raltegravir may cause a modest decrease in darunavir plasma concentrations.	At present the effect of raltegravir on darunavir plasma concentrations does not appear to be clinically relevant; REZOLSTA and raltegravir can be used without dose adjustments.
HIV Nucleo(s/t)ide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)		
Didanosine 400 mg once daily	No mechanistic interaction expected based on theoretical consideration.	REZOLSTA and didanosine can be used without dose adjustments. When didanosine is co-administered with REZOLSTA, didanosine should be administered on an empty stomach 1 hour before or 2 hours after REZOLSTA (which is administered with food).
Tenofovir disoproxil fumarate	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase tenofovir plasma concentrations. (P-glycoprotein inhibition)	REZOLSTA and tenofovir disoproxil fumarate can be used without dose adjustments. Monitoring of renal function may be indicated when REZOLSTA is given in combination with tenofovir disoproxil fumarate, particularly in patients with underlying systemic or renal disease, or in patients taking nephrotoxic agents.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Based on the different elimination pathways of the other NRTIs (i.e. emtricitabine, lamivudine, stavudine and zidovudine) that are primarily renally excreted, and abacavir for which metabolism is not mediated by CYP, no interactions are expected for these medicinal compounds and REZOLSTA.	REZOLSTA can be used with these NRTIs without dose adjustment.
HIV Non-nucleo(s/t)ide reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)		
Efavirenz	Based on theoretical considerations efavirenz is expected to decrease darunavir and/or cobicistat plasma concentrations. (CYP3A induction)	Co-administration of REZOLSTA and efavirenz is not recommended. This recommendation is different from ritonavir-boosted darunavir. Consult the Summary of Product Characteristics for darunavir for further details.

Etravirine	Based on theoretical considerations etravirine is expected to decrease darunavir and/or cobicistat plasma concentrations. (CYP3A induction)	Co-administration of REZOLSTA and etravirine is not recommended. This recommendation is different from ritonavir-boosted darunavir. Consult the Summary of Product Characteristics for darunavir for further details.
Nevirapine	Based on theoretical considerations nevirapine is expected to decrease darunavir and/or cobicistat plasma concentrations, (CYP3A induction). REZOLSTA is expected to increase nevirapine plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Co-administration of REZOLSTA and nevirapine is not recommended. This recommendation is different from ritonavir-boosted darunavir. Consult the Summary of Product Characteristics for darunavir for further details.
Rilpivirine	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase rilpivirine plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Co-administration of REZOLSTA and rilpivirine can be used without dose adjustments, as the expected increase in rilpivirine concentrations is not considered clinically relevant.
CCR5 ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg twice daily	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase maraviroc plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	The recommended dose of maraviroc is 150 mg twice daily when co-administered with REZOLSTA. For further details, consult the maraviroc Summary of Product Characteristics.
ANAESTHETIC		
Alfentanil	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase alfentanil plasma concentrations.	The concomitant use with REZOLSTA may require to lower the dose of alfentanil and requires monitoring for risks of prolonged or delayed respiratory depression.
ANTACIDS		
Aluminium/magnesium hydroxide Calcium carbonate	No mechanistic interaction expected based on theoretical consideration.	REZOLSTA and antacids can be used concomitantly without dose adjustment.
ANTIANGINA/ANTIARRHYTHMIC		
Disopyramide Flecainide Mexiletine Propafenone Amiodarone Bepridil Dronedarone Lidocaine (systemic) Quinidine Ranolazine	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these antiarrhythmic plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring, if available, is recommended for these antiarrhythmics when co-administered with REZOLSTA. Co-administration of amiodarone, bepridil, dronedarone, lidocaine (systemic), quinidine, or ranolazine and REZOLSTA is contraindicated (see section 4.3).

Digoxin	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase digoxin plasma concentrations. (P-glycoprotein inhibition)	It is recommended that the lowest possible dose of digoxin should initially be given to patients on REZOLSTA. The digoxin dose should be carefully titrated to obtain the desired clinical effect while assessing the overall clinical state of the subject.
ANTIBIOTIC		
Clarithromycin	Based on theoretical considerations clarithromycin is expected to increase darunavir and/or cobicistat plasma concentrations. (CYP3A inhibition) Concentrations of clarithromycin may be increased upon co-administration with REZOLSTA. (CYP3A inhibition)	Caution should be exercised when clarithromycin is combined with REZOLSTA. For patients with renal impairment the Summary of Product Characteristics for clarithromycin should be consulted for the recommended dose.
ANTICOAGULANT/PLATELET AGGREGATION INHIBITOR		
Apixaban Dabigatran etexilate Rivaroxaban	Based on theoretical considerations co-administration of REZOLSTA with these anticoagulants may increase concentrations of the anticoagulant. (CYP3A and/or P-glycoprotein inhibition)	Co-administration of REZOLSTA and these anticoagulants is not recommended.
Ticagrelor	Based on theoretical considerations co-administration of REZOLSTA with ticagrelor may increase concentrations of the anticoagulant. (CYP3A and/or P-glycoprotein inhibition).	Concomitant administration of REZOLSTA with ticagrelor is contraindicated. Use of other antiplatelets not affected by CYP inhibition or induction (e.g. prasugrel) is recommended (see section 4.3).
Warfarin	Based on theoretical considerations REZOLSTA may alter warfarin plasma concentrations.	It is recommended that the international normalised ratio (INR) be monitored when warfarin is co-administered with REZOLSTA.
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	Based on theoretical considerations these anticonvulsants are expected to decrease darunavir and/or cobicistat plasma concentrations. (CYP3A induction).	Co-administration of REZOLSTA and these anticonvulsants is contraindicated (see section 4.3).
ANTI-DEPRESSANTS		
Herbal supplements St John's wort	Based on theoretical considerations St John's wort is expected to decrease darunavir and/or cobicistat plasma concentrations. (CYP3A induction)	Co-administration of St John's wort and REZOLSTA is contraindicated (see section 4.3).

Paroxetine Sertraline	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these anti-depressant plasma concentrations. (CYP2D6 and/or CYP3A inhibition) Prior data with ritonavir-boosted darunavir however showed a decrease in these anti-depressant plasma concentrations (unknown mechanism); the latter may be specific to ritonavir.	If these anti-depressants are to be used with REZOLSTA clinical monitoring is recommended and a dose adjustment of the anti-depressant may be needed.
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these anti-depressant plasma concentrations. (CYP2D6 and/or CYP3A inhibition)	
ANTI-DIABETICS		
Metformin	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase metformin plasma concentrations. (MATE1 inhibition)	Careful patient monitoring and dose adjustment of metformin is recommended in patients who are taking REZOLSTA.
ANTIFUNGALS		
Clotrimazole Fluconazole Itraconazole Ketoconazole Posaconazole	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these antifungal plasma concentrations, and darunavir and/or cobicistat plasma concentrations may be increased by the antifungals. (CYP3A inhibition)	Caution is warranted and clinical monitoring is recommended. When co-administration is required, the daily dose of itraconazole or ketoconazole should not exceed 200 mg.
Voriconazole	Concentrations of voriconazole may increase or decrease when co-administered with REZOLSTA.	Voriconazole should not be combined with REZOLSTA unless an assessment of the benefit/risk ratio justifies the use of voriconazole.
ANTIGOUT MEDICINES		
Colchicine	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase colchicine plasma concentrations. (CYP3A and/or P-glycoprotein inhibition)	A reduction in colchicine dosage or an interruption of colchicine treatment is recommended in patients with normal renal or hepatic function if treatment with REZOLSTA is required. The combination of colchicine and REZOLSTA is contraindicated in patients with renal or hepatic impairment (see section 4.3).
ANTIMALARIALS		
Artemether/Lumefantrine	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase lumefantrine plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	REZOLSTA and artemether/lumefantrine can be used without dose adjustments; however, due to the increase in lumefantrine exposure, the combination should be used with caution.

ANTIMYCOBACTERIALS		
Rifampicin	Based on theoretical considerations rifampin is expected to decrease darunavir and/or cobicistat plasma concentrations. (CYP3A induction)	The combination of rifampicin and REZOLSTA is contraindicated (see section 4.3).
Rifabutin Rifapentine	Based on theoretical considerations these antimycobacterials are expected to decrease darunavir and/or cobicistat plasma concentrations. (CYP3A induction)	Co-administration of REZOLSTA with rifabutin and rifapentine is not recommended. If the combination is needed, the recommended dose of rifabutin is 150 mg 3 times per week on set days (for example Monday-Wednesday-Friday). Increased monitoring for rifabutin associated adverse reactions including neutropenia and uveitis is warranted due to an expected increase in exposure to rifabutin. Further dosage reduction of rifabutin has not been studied. It should be kept in mind that the twice weekly dosage of 150 mg may not provide an optimal exposure to rifabutin thus leading to a risk of rifamycin resistance and a treatment failure. Consideration should be given to official guidance on the appropriate treatment of tuberculosis in HIV infected patients. This recommendation is different from ritonavir-boosted darunavir. Consult the Summary of Product Characteristics for darunavir for further details.
ANTI-NEOPLASTICS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these anti-neoplastic plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with REZOLSTA resulting in the potential for increased adverse events usually associated with these medicinal products. Caution should be exercised when combining one of these anti-neoplastic agents with REZOLSTA.
Everolimus		Concomitant use of everolimus and REZOLSTA is not recommended.

ANTIPSYCHOTICS/NEUROLEPTICS		
Perphenazine Risperidone Thioridazine	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these neuroleptic plasma concentrations. (CYP2D6 inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering REZOLSTA perphenazine, risperidone or thioridazine. For these neuroleptics, consider reducing the dose of the neuroleptic upon co-administration with REZOLSTA.
Pimozide Sertindole Quetiapine		The combination of pimozide, quetiapine or sertindole and REZOLSTA is contraindicated (see section 4.3).
β-BLOCKERS		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these beta blocker plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering REZOLSTA with beta-blockers and a lower dose of the beta-blocker should be considered.
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these calcium channel blocker plasma concentrations. (CYP3A and/or CYP2D6 inhibition)	Clinical monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are co-administered with REZOLSTA.
CORTICOSTEROIDS		
Budesonide Fluticasone	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these corticosteroid plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Co-administration of REZOLSTA and budesonide or fluticasone is not recommended unless the potential benefit of treatment outweighs the risk of systemic corticosteroid side effects.
Prednisone		Concomitant use of REZOLSTA may increase the risk for development of systemic corticosteroid effects, including Cushing's syndrome and adrenal suppression. Clinical monitoring is recommended when co-administering REZOLSTA with corticosteroids.
Dexamethasone (systemic)	Based on theoretical considerations (systemic) dexamethasone is expected to decrease darunavir and/or cobicistat plasma concentrations. (CYP3A induction)	Systemic dexamethasone should be used with caution when combined with REZOLSTA.

ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS		
Bosentan	Based on theoretical considerations bosentan is expected to decrease darunavir and/or cobicistat plasma concentrations. (CYP3A induction) REZOLSTA is expected to increase bosentan plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Co-administration of REZOLSTA and bosentan is not recommended.
HEPATITIS C VIRUS (HCV) DIRECT-ACTING ANTIVIRALS		
NS3-4A inhibitors		
Boceprevir Telaprevir	Based on theoretical considerations these antivirals may decrease darunavir and/or cobicistat plasma concentrations. REZOLSTA may decrease these antiviral plasma concentrations.	It is not recommended to co-administer REZOLSTA with boceprevir or telaprevir.
Simeprevir	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase simeprevir plasma concentrations. Simeprevir may increase darunavir and/or cobicistat plasma concentrations.	It is not recommended to co-administer REZOLSTA with simeprevir.
HMG CO-A REDUCTASE INHIBITORS		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these HMG Co-A reductase inhibitor plasma concentrations. (CYP3A inhibition and/or transport)	Concomitant use of a HMG CoA reductase inhibitor and REZOLSTA may increase plasma concentrations of the lipid lowering agent, which may lead to adverse events such as myopathy. When administration of HMG CoA reductase inhibitors and REZOLSTA is desired, it is recommended to start with the lowest dose and titrate up to the desired clinical effect while monitoring for safety.
Lovastatin Simvastatin		Concomitant use of REZOLSTA with lovastatin and simvastatin is contraindicated (see section 4.3).
H_2-RECEPTOR ANTAGONISTS		
Cimetidine Famotidine Nizatidine Ranitidine	Based on theoretical considerations, no mechanistic interaction is expected.	REZOLSTA can be co-administered with H_2-receptor antagonists without dose adjustments.
IMMUNOSUPPRESSANTS		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these immunosuppressant plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Therapeutic drug monitoring of the immunosuppressive agent must be done when co-administration occurs.
Everolimus		Concomitant use of everolimus and REZOLSTA is not recommended.

INHALED BETA AGONISTS		
Salmeterol	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase salmeterol plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Concomitant use of salmeterol and REZOLSTA is not recommended. The combination may result in increased risk of cardiovascular adverse event with salmeterol, including QT prolongation, palpitations and sinus tachycardia.
NARCOTIC ANALGESICS/TREATMENT OF OPIOID DEPENDENCE		
Buprenorphine/naloxone	Based on theoretical considerations REZOLSTA may increase buprenorphine and/or norbuprenorphine plasma concentrations.	Dose adjustment for buprenorphine may not be necessary when co-administered with REZOLSTA but a careful clinical monitoring for signs of opiate toxicity is recommended.
Methadone	Based on theoretical considerations REZOLSTA may increase methadone plasma concentrations. With ritonavir-boosted darunavir, a small decrease in methadone plasma concentrations was observed. Consult the Summary of Product Characteristics for darunavir for further details.	No adjustment of methadone dosage is expected when initiating co-administration with REZOLSTA. Clinical monitoring is recommended, as maintenance therapy may need to be adjusted in some patients.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Based on theoretical considerations REZOLSTA may increase analgesic plasma concentrations. (CYP2D6 and/or CYP3A inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering REZOLSTA with these analgesics.
OESTROGEN-BASED CONTRACEPTIVES		
Ethinyl estradiol Norethindrone	Based on theoretical considerations REZOLSTA may alter ethinyl estradiol and/or norethindrone plasma concentrations. (CYP3A inhibition, UGT/SULT induction)	No dosing recommendations can be made on the use of REZOLSTA with oral contraceptives. Alternative forms of contraception should be considered.
PHOSPHODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5) INHIBITORS		
For the treatment of erectile dysfunction Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these PDE-5 inhibitor plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Concomitant use of PDE-5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction with REZOLSTA should be done with caution. If concomitant use of REZOLSTA with sildenafil, vardenafil or tadalafil is indicated, sildenafil at a single dose not exceeding 25 mg in 48 hours, vardenafil at a single dose not exceeding 2.5 mg in 72 hours or tadalafil at a single dose not exceeding 10 mg in 72 hours is recommended.
Avanafil		The combination of avanafil and REZOLSTA is contraindicated (see section 4.3).

For the treatment of pulmonary arterial hypertension Sildenafil Tadalafil	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these PDE-5 inhibitor plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	A safe and effective dose of sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension co-administered with REZOLSTA has not been established. There is an increased potential for sildenafil-associated adverse events (including visual disturbances, hypotension, prolonged erection and syncope). Therefore, co-administration of REZOLSTA and sildenafil when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension is contraindicated (see section 4.3). Co-administration of tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension with REZOLSTA is not recommended.
PROTON PUMP INHIBITORS		
Dexlansoprazole Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole	Based on theoretical considerations, no mechanistic interaction is expected.	REZOLSTA can be co-administered with proton pump inhibitors without dose adjustments.

SEDATIVES/HYPNOTICS		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Based on theoretical considerations REZOLSTA is expected to increase these sedative/hypnotic plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering REZOLSTA with these sedatives/hypnotics and a lower dose of the sedatives/hypnotics should be considered. Caution should be used with co-administration of REZOLSTA and parenteral midazolam. If REZOLSTA is co-administered with parenteral midazolam, it should be done in an intensive care unit or similar setting, which ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Dose adjustment for midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered.
Midazolam (oral) Triazolam		Co-administration of oral midazolam or triazolam and REZOLSTA is contraindicated (see section 4.3).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no adequate and well controlled trials with darunavir, or cobicistat, in pregnant women. Studies in animals do not indicate direct harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

REZOLSTA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk.

Breast-feeding
It is not known whether darunavir or cobicistat are excreted in human milk. Studies in rats have demonstrated that darunavir is excreted in milk and at high levels (1,000 mg/kg/day) resulted in toxicity. Studies in animals have demonstrated that cobicistat is excreted in milk. Because of both the potential for HIV transmission and the potential for adverse reactions in breast-fed infants, mothers should be instructed not to breast-feed under any circumstances if they are receiving REZOLSTA.

Fertility
No human data on the effect of darunavir or cobicistat on fertility are available. There was no effect on mating or fertility in animals (see section 5.3). Based on animal studies, no effect on mating or fertility is expected with REZOLSTA.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

REZOLSTA has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, dizziness has been reported in some patients during treatment with regimens containing darunavir

administered with cobicistat and should be borne in mind when considering a patient's ability to drive or operate machinery (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The overall safety profile of REZOLSTA is based on available clinical trial data from darunavir boosted with either cobicistat or ritonavir, from cobicistat and from post-marketing data from darunavir/ritonavir. In many instances, it is unclear whether the reported adverse reactions are related to darunavir, ritonavir, cobicistat, the wide range of medicinal products used in the management of HIV disease, or as a result of the underlying disease process.

As REZOLSTA contains darunavir and cobicistat, the adverse reactions associated with each of the individual compounds may be expected.

During the Phase III clinical trial GS-US-216-130 with darunavir/cobicistat (N = 313 treatment-naïve and treatment-experienced subjects), 66.5% of subjects experienced at least one adverse reaction. The mean treatment duration was 58.4 weeks. The most frequent adverse reactions reported were diarrhoea (28%), nausea (23%), and rash (16%). Serious adverse reactions were diabetes mellitus, (drug) hypersensitivity, immune reconstitution inflammatory syndrome, rash and vomiting. All of these serious ADRs occurred in one (0.3%) subject except for rash in 2 (0.6%) subjects.

During the darunavir/ritonavir clinical development program (N = 2613 treatment-experienced subjects who initiated therapy with darunavir/ritonavir 600/100 mg twice daily), 51.3% of subjects experienced at least one adverse reaction. The total mean treatment duration for subjects was 95.3 weeks. The most frequent adverse reactions reported in clinical trials and as spontaneous reports are diarrhoea, nausea, rash, headache, and vomiting. The most frequent serious reactions are acute renal failure, myocardial infarction, immune reconstitution inflammatory syndrome, thrombocytopenia, osteonecrosis, diarrhoea, hepatitis, and pyrexia.

In the 96 week analysis, the safety profile of darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily in treatment-naïve subjects was similar to that seen with darunavir/ritonavir 600/100 mg twice daily in treatment-experienced subjects except for nausea which was observed more frequently in treatment-naïve subjects. This was driven by mild intensity nausea. No new safety findings were identified in the 192 week analysis of the ART treatment-naïve subjects in which the mean treatment duration of darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily was 162.5 weeks.

Tabulated list of adverse reactions
Adverse reactions are listed by system organ class (SOC) and frequency category. Within each frequency category, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) and not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Adverse reactions with darunavir/cobicistat in adult patients

MedDRA system organ class Frequency category	Adverse reaction
Immune system disorders	
common	(drug) hypersensitivity
uncommon	immune reconstitution inflammatory syndrome
Metabolism and nutrition disorders	
common	anorexia, diabetes mellitus, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, hyperlipidaemia

Psychiatric disorders	
common	abnormal dreams
Nervous system disorders	
very common	headache
Gastrointestinal disorders	
very common common uncommon	diarrhoea, nausea vomiting, abdominal pain, abdominal distension, dyspepsia, flatulence, pancreatic enzymes increased pancreatitis acute
Hepatobiliary disorders	
common uncommon	hepatic enzyme increased hepatitis*, cytolytic hepatitis*
Skin and subcutaneous tissue disorders	
very common common rare not known	rash (including macular, maculopapular, papular, erythematous, pruritic rash, generalised rash, and allergic dermatitis) angioedema, pruritus, urticaria drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, Stevens-Johnson syndrome* toxic epidermal necrolysis*, acute generalised exanthematous pustulosis*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
common	myalgia, osteonecrosis*
Reproductive system and breast disorders	
uncommon	gynaecomastia*
General disorders and administration site conditions	
common uncommon	fatigue asthenia
Investigations	
common	increased blood creatinine

* these adverse drug reactions have not been reported in clinical trial experience with darunavir/cobicistat but have been noted with darunavir/ritonavir treatment and could be expected with darunavir/cobicistat too.

Description of selected adverse reactions

Rash
In clinical trials with darunavir/ritonavir and darunavir/cobicistat, rash was mostly mild to moderate, often occurring within the first four weeks of treatment and resolving with continued dosing (see section 4.4). In a single-arm trial investigating darunavir 800 mg once daily in combination with cobicistat 150 mg once daily and other antiretrovirals 2.2% of patients discontinued treatment due to rash.

Metabolic parameters
Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy (see section 4.4).

Musculoskeletal abnormalities
Increased CPK, myalgia, myositis and rarely, rhabdomyolysis have been reported with the use of HIV protease inhibitors, particularly in combination with NRTIs.

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to combination antiretroviral therapy (CART). The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Immune reconstitution inflammatory syndrome
In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).

Bleeding in haemophiliac patients
There have been reports of increased spontaneous bleeding in haemophiliac patients receiving antiretroviral protease inhibitors (see section 4.4).

Decrease estimated creatinine clearance
Cobicistat has been shown to decrease estimated creatinine clearance due to inhibition of renal tubular secretion of creatinine. An increase in serum creatinine due to the inhibitory effect of cobicistat generally does not exceed 0.4 mg/dl.

The effect of cobicistat on serum creatinine was investigated in a Phase I trial in subjects with normal renal function (eGFR ≥ 80 ml/min, n = 12) and mild to moderate renal impairment (eGFR:50-79 ml/min, n = 18). Change of estimated glomerular filtration rate calculated by Cockcroft-Gault method ($eGFR_{CG}$) from baseline was observed within 7 days after start of treatment with cobicistat 150 mg among subjects with normal renal function (-9.9 ± 13.1 ml/min) and mild to moderate renal impairment (-11.9 ± 7.0 ml/min). These decreases in $eGFR_{CG}$ were reversible after cobicistat was discontinued and did not affect the actual glomerular filtration rate, as determined by the clearance of probe drug iohexol.

In the Phase III single-arm trial (GS-US-216-130), a decrease in $eGFR_{CG}$ was noted at week 2, which remained stable through week 48. The mean $eGFR_{CG}$ change from baseline was –9.6 ml/min at week 2, and –9.6 ml/min at week 48.

For more information consult the cobicistat Summary of Product Characteristics.

Paediatric population
The safety and efficacy of REZOLSTA in paediatric patients aged 3 to 17 years has not been established (see sections 4.4 and 5.3).

Other special populations

Patients co-infected with hepatitis B and/or hepatitis C virus
Limited information is available on the use of REZOLSTA in patients co-infected with hepatitis B and/or C virus. Among 1,968 treatment-experienced patients receiving darunavir co-administered with ritonavir 600/100 mg twice daily, 236 patients were co-infected with hepatitis B or C. Co-infected patients were more likely to have baseline and treatment emergent hepatic transaminase elevations than those without chronic viral hepatitis (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Human experience of acute overdose with REZOLSTA or darunavir in combination with cobicistat is limited. Single doses up to 3,200 mg of darunavir as oral solution alone and up to 1,600 mg of the tablet formulation of darunavir in combination with ritonavir have been administered to healthy volunteers without untoward symptomatic effects.

There is no specific antidote for overdose with REZOLSTA. Treatment of overdose with REZOLSTA consists of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. If indicated, elimination of unabsorbed active substance is to be achieved by emesis.

Administration of activated charcoal may also be used to aid in removal of unabsorbed active substance. Since darunavir and cobicistat are highly protein bound, dialysis is unlikely to be beneficial in significant removal of the active substances.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, antivirals for treatment of HIV infection, combinations ATC code: J05AR14

REZOLSTA is a fixed-dose combination of the antiretroviral medicinal product darunavir and the pharmacokinetic enhancer cobicistat.

Mechanism of action
Darunavir is an inhibitor of the dimerisation and of the catalytic activity of the HIV-1 protease (K_D of 4.5 x 10^{-12}M). It selectively inhibits the cleavage of HIV encoded Gag-Pol polyproteins in virus infected cells, thereby preventing the formation of mature infectious virus particles.

Cobicistat is a mechanism-based inhibitor of cytochromes P450 of the CYP3A subfamily. Inhibition of CYP3A-mediated metabolism by cobicistat enhances the systemic exposure of CYP3A substrates, such as darunavir, where bioavailability is limited and half-life is shortened due to CYP3A-dependent metabolism.

Antiviral activity *in vitro*
Darunavir exhibits activity against laboratory strains and clinical isolates of HIV-1 and laboratory strains of HIV-2 in acutely infected T-cell lines, human peripheral blood mononuclear cells and human monocytes/macrophages with median EC_{50} values ranging from 1.2 to 8.5 nM (0.7 to 5.0 ng/ml). Darunavir demonstrates antiviral activity *in vitro* against a broad panel of HIV-1 group M (A, B, C, D, E, F, G) and group O primary isolates with EC_{50} values ranging from < 0.1 to 4.3 nM. These EC_{50} values are well below the 50% cellular toxicity concentration range of 87 µM to > 100 µM.

Cobicistat has no detectable antiviral activity against HIV-1 and does not antagonise the antiviral effect of darunavir.

Resistance
In vitro selection of darunavir-resistant virus from wild type HIV-1 was lengthy (> 3 years). The selected viruses were unable to grow in the presence of darunavir concentrations above 400 nM. Viruses selected in these conditions and showing decreased susceptibility to darunavir (range: 23-50-fold) harboured 2 to 4 amino acid substitutions in the protease gene. The decreased susceptibility to darunavir of the emerging viruses in the selection experiment could not be explained by the emergence of these protease mutations.

The resistance profile of REZOLSTA is driven by darunavir. Cobicistat does not select any HIV resistance mutations, due to its lack of antiviral activity. The resistance profile of REZOLSTA is supported by two Phase III trials conducted with darunavir/ritonavir in treatment-naïve (ARTEMIS) and treatment-experienced (ODIN) patients and the analysis of 48 week data from trial GS-US-216-130 in treatment-naïve and treatment-experienced patients.

Low rates of developing resistant HIV-1 virus were observed in ART-naïve patients who are treated for the first time with REZOLSTA or darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily in combination with other ART, and in ART-experienced patients with no darunavir RAMs receiving REZOLSTA or darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily in combination with other ART. The table below shows the development of HIV-1 protease mutations and loss of susceptibility to HIV PIs in virologic failures at endpoint in the GS-US-216-130, ARTEMIS and ODIN trials.

	GS-US-216-130[a]		ARTEMIS[b]	ODIN[b]	
	Treatment-naïve darunavir/cobicistat 800/150 mg once daily N = 295	Treatment-experienced darunavir/cobicistat 800/150 mg once daily N = 18	Treatment-naïve darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily N = 343	Treatment-experienced darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily N = 294	Treatment-experienced darunavir/ritonavir 600/100 mg twice daily N = 296
Number of subjects with virologic failure and genotype data that develop mutations[c] at endpoint, n/N					
Primary (major) PI mutations	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI RAMs	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Number of subjects with virologic failure and phenotype data that show a loss of susceptibility to PIs at endpoint compared to baseline[d], n/N					
HIV PI					
darunavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atazanavir	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indinavir	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
saquinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

[a] Virologic failures selected for resistance testing were defined as: never suppressed: HIV-1 RNA < 1 $\log_{10}$ reduction from baseline and ≥ 50 copies/ml at week 8, confirmed at the following visit; rebound: HIV-1 RNA < 50 copies/ml followed by confirmed HIV-1 RNA to ≥ 400 copies/ml or confirmed > 1 $\log_{10}$ HIV-1 RNA increase from the nadir; discontinuations with HIV-1 RNA ≥ 400 copies/ml at last visit

[b] Virologic failures based on TLOVR non-VF censored algorithm (HIV-1 RNA > 50 copies/ml)

[c] IAS-USA lists

[d] In GS-US-216-130 baseline phenotype was not available

Cross-resistance

In the virologic failures of the GS-US-216-130 trial no cross-resistance with other HIV PIs was observed. Refer to the table above for information on ARTEMIS and ODIN.

Clinical results

The antiretroviral effect of REZOLSTA is due to the darunavir component. The activity of cobicistat as a pharmacokinetic enhancer to darunavir has been demonstrated in pharmacokinetic trials. In these pharmacokinetic trials, the exposure of darunavir 800 mg boosted with cobicistat 150 mg was consistent with that observed when boosted with ritonavir 100 mg. Darunavir as a component of REZOLSTA is bioequivalent to darunavir 800 mg once daily in combination with cobicistat 150 mg once daily co-administered as single agents (see section 5.2).

The evidence of efficacy of REZOLSTA once daily is based on the analysis of 48 week data from trial GS-US-216-130 in ART-naïve and ART-experienced patients and two Phase III trials ARTEMIS and ODIN conducted with darunavir/ritonavir 800/100 mg q.d. in ART-naïve and ART-experienced patients, respectively.

Description of clinical studies of REZOLSTA in adults

Efficacy of darunavir 800 mg once daily co-administered with 150 mg cobicistat once daily in ART-naïve and ART-experienced patients
GS-US-216-130 is a single-arm, open-label, Phase III trial evaluating the pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy of darunavir with cobicistat in 313 HIV-1 infected adult patients (295 treatment-naïve and 18 treatment-experienced). These patients received darunavir 800 mg once daily in combination with cobicistat 150 mg once daily with an investigator selected optimised background regimen (OBR) consisting of 2 active NRTIs.

HIV-1 infected patients who were eligible for this trial had a screening genotype showing no darunavir RAMs and plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 copies/ml. The table below shows the efficacy data of the 48 week analyses from the GS-US-216-130 trial:

	GS-US-216-130		
Outcomes at Week 48	Treatment-naïve darunavir/cobicistat 800/150 mg once daily + OBR N = 295	Treatment-experienced darunavir/cobicistat 800/150 mg once daily + OBR N = 18	All subjects darunavir/cobicistat 800/150 mg once daily + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 copies/ml[a]	245 (83.1%)	8 (44.4%)	253 (80.8%)
mean HIV-1 RNA log change from baseline (log_{10} copies/ml)	-3.01	-2.39	-2.97
CD4+ cell count mean change from baseline[b]	+174	+102	+170

[a] Imputations according to the TLOVR algorithm
[b] Last Observation Carried Forward imputation

Description of clinical studies of darunavir/ritonavir in adults

Efficacy of darunavir 800 mg once daily co-administered with 100 mg ritonavir once daily in ART-naïve patients
The evidence of efficacy of darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily is based on the analyses of 192 week data from the randomised, controlled, open-label Phase III trial ARTEMIS in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected patients comparing darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily with lopinavir/ritonavir 800/200 mg per day (given as a twice-daily or as a once-daily regimen). Both arms used a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily and emtricitabine 200 mg once daily.

The table below shows the efficacy data of the 48 week and 96 week analyses from the ARTEMIS trial:

ARTEMIS						
	Week 48[a]			Week 96[b]		
Outcomes	darunavir/ ritonavir 800/100 mg once daily N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg per day N = 346	Treatment difference (95% CI of difference)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg once daily N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg per day N = 346	Treatment difference (95% CI of difference)
HIV-1 RNA < 50 copies/ml[c] All patients	83.7% (287)	78.3% (271)	5.3% (-0.5; 11.2)[d]	79.0% (271)	70.8% (245)	8.2% (1.7; 14.7)[d]
With baseline HIV-RNA < 100,000	85.8% (194/226)	84.5% (191/226)	1.3% (-5.2; 7.9)[d]	80.5% (182/226)	75.2% (170/226)	5.3% (-2.3; 13.0)[d]
With baseline HIV-RNA ≥ 100,000	79.5% (93/117)	66.7% (80/120)	12.8% (1.6; 24.1)[d]	76.1% (89/117)	62.5% (75/120)	13.6% (1.9; 25.3)[d]

With baseline CD4+ cell count < 200	79.4% (112/141)	70.3% (104/148)	9.2% (-0.8; 19.2)[d]	78.7% (111/141)	64.9% (96/148)	13.9% (3.5; 24.2)[d]
With baseline CD4+ cell count ≥ 200	86.6% (175/202)	84.3% (167/198)	2.3% (-4.6; 9.2)[d]	79.2% (160/202)	75.3% (149/198)	4.0% (-4.3; 12.2)[d]
median CD4+ cell count change from baseline (x 10^6/l)[e]	+137	+141		+171	+188	

[a] Data based on analyses at week 48

[b] Data based on analyses at week 96

[c] Imputations according to the TLOVR algorithm

[d] Based on normal approximation to the difference in % response

[e] Non-completer is failure imputation: patients who discontinued prematurely are imputed with a change equal to 0

Non-inferiority in virologic response to the darunavir/ritonavir treatment, defined as the percentage of patients with plasma HIV-1 RNA level < 50 copies/ml, was demonstrated (at the pre-defined 12% non-inferiority margin) for both Intent-To-Treat (ITT) and On Protocol (OP) populations in the 48 week analysis. These results were confirmed in the analyses of data at 96 weeks of treatment in the ARTEMIS trial. These results were sustained up to 192 weeks of treatment in the ARTEMIS trial.

Efficacy of darunavir 800 mg once daily co-administered with 100 mg ritonavir once daily in ART-experienced patients

ODIN is a Phase III, randomised, open-label trial comparing darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily versus darunavir/ritonavir 600/100 mg twice daily in ART-experienced HIV-1 infected patients with screening genotype resistance testing showing no darunavir RAMs (i.e. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) and a screening HIV-1 RNA > 1,000 copies/ml. Efficacy analysis is based on 48 weeks of treatment (see table below). Both arms used an optimised background regimen (OBR) of ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
	Week 48		
Outcomes	darunvir/ritonavir 800/100 mg once daily + OBR N = 294	darunvir/ritonavir 600/100 mg twice daily + OBR N = 296	Treatment difference (95% CI of difference)
HIV-1 RNA < 50 copies/ml[a]	72.1% (212)	70.9% (210)	1.2% (-6.1; 8.5)[b]
With Baseline HIV-1 RNA (copies/ml)			
< 100,000	77.6% (198/255)	73.2% (194/265)	4.4% (-3.0; 11.9)
≥ 100,000	35.9% (14/39)	51.6% (16/31)	-15.7% (-39.2; 7.7)
With Baseline CD4+ cell count (x 10^6/l)			
≥ 100	75.1% (184/245)	72.5% (187/258)	2.6% (-5.1; 10.3)
< 100	57.1% (28/49)	60.5% (23/38)	-3.4% (-24.5; 17.8)
With HIV-1 clade			
Type B	70.4% (126/179)	64.3% (128/199)	6.1% (-3.4; 15.6)
Type AE	90.5% (38/42)	91.2% (31/34)	-0.7% (-14.0, 12.6)
Type C	72.7% (32/44)	78.8% (26/33)	-6.1% (-2.6, 13.7)
Other[c]	55.2% (16/29)	83.3% (25/30)	-28.2% (-51.0, -5.3)
mean CD4+ cell count change from baseline (x 10^6/l)[e]	+108	+112	-5[d] (-25; 16)

[a] Imputations according to the TLOVR algorithm

[b] Based on a normal approximation of the difference in % response

[c] Clades A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, and CRF06_CPX

[d] Difference in means

[e] Last Observation Carried Forward imputation

At 48 weeks, virologic response, defined as the percentage of patients with plasma HIV-1 RNA level < 50 copies/ml, with darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily treatment was demonstrated to be non-inferior (at the pre-defined 12% non-inferiority margin) compared to darunavir/ritonavir 600/100 mg twice daily for both ITT and OP populations.

REZOLSTA should not be used in patients with one or more darunavir resistance associated mutations (DRV-RAMs) or HIV-1 RNA ≥ 100,000 copies/ml or CD4+ cell count < 100 cells x 10^6/l (see section 4.2 and 4.4). Limited data is available in patients with HIV-1 clades other than B.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with REZOLSTA in all subsets of the paediatric population in the condition of treatment of HIV-1 infection.

5.2 Pharmacokinetic properties

Darunavir exposure was shown to be comparable in a bioavailability trial between REZOLSTA and darunavir/ritonavir 800/100 mg q.d. at steady-state and fed conditions in healthy subjects.
The bioequivalence between REZOLSTA and darunavir/cobicistat 800/150 mg co-administered as single agents was established under fed and fasted conditions in healthy subjects.

Absorption

Darunavir
The absolute oral bioavailability of a single 600 mg dose of darunavir alone is approximately 37%.

Darunavir was rapidly absorbed following oral administration of REZOLSTA in healthy volunteers. Maximum plasma concentration of darunavir in the presence of cobicistat is generally achieved within 3 to 4.5 hours. Following oral administration of REZOLSTA in healthy volunteers, maximum plasma concentrations of cobicistat were observed 2 to 5 hours post-dose.

When administered with food, the relative exposure of darunavir is 1.7-fold higher as compared to intake without food. Therefore, REZOLSTA tablets should be taken with food. The type of food does not affect exposure to REZOLSTA.

Distribution

Darunavir
Darunavir is approximately 95% bound to plasma protein. Darunavir binds primarily to plasma α_1-acid glycoprotein.
Following intravenous administration, the volume of distribution of darunavir alone was 88.1 ± 59.0 l (Mean ± SD) and increased to 131 ± 49.9 l (Mean ± SD) in the presence of 100 mg twice-daily ritonavir.

Cobicistat
Cobicistat is 97 to 98% bound to human plasma proteins and the mean plasma to blood-drug concentration ratio was approximately 2.

Biotransformation

Darunavir
In vitro experiments with human liver microsomes (HLMs) indicate that darunavir primarily undergoes oxidative metabolism. Darunavir is extensively metabolised by the hepatic CYP system and almost exclusively by isozyme CYP3A4. A ^{14}C-darunavir trial in healthy volunteers showed that a majority of the radioactivity in plasma after a single 400/100 mg darunavir with ritonavir dose was due to the parent active substance. At least 3 oxidative metabolites of darunavir have been identified in

humans; all showed activity that was at least 10-fold less than the activity of darunavir against wild type HIV.

Cobicistat
Cobicistat is metabolised via CYP3A (major)- and CYP2D6 (minor)-mediated oxidation and does not undergo glucuronidation. Following oral administration of ^{14}C-cobicistat, 99% of circulating radioactivity in plasma was unchanged cobicistat. Low levels of metabolites are observed in urine and feces and do not contribute to the CYP3A inhibitory activity of cobicistat.

Elimination

Darunavir
After a 400/100 mg ^{14}C-darunavir with ritonavir dose, approximately 79.5% and 13.9% of the administered dose of ^{14}C-darunavir could be retrieved in faeces and urine, respectively. Unchanged darunavir accounted for approximately 41.2% and 7.7% of the administered dose in faeces and urine, respectively. The terminal elimination half-life of darunavir was approximately 15 hours when combined with ritonavir.
The intravenous clearance of darunavir alone (150 mg) and in the presence of low dose ritonavir was 32.8 l/h and 5.9 l/h, respectively.

Cobicistat
Following oral administration of ^{14}C-cobicistat, 86% and 8.2% of the dose were recovered in feces and urine, respectively. The median terminal plasma half-life of cobicistat following administration of REZOLSTA is approximately 3-4 hours.

Special populations

Paediatric population
The pharmacokinetics of REZOLSTA in paediatric patients have not been investigated.

Elderly
Darunavir
Limited information is available in this population. Population pharmacokinetic analysis in HIV infected patients showed that darunavir pharmacokinetics are not considerably different in the age range (18 to 75 years) evaluated in HIV infected patients (n = 12, age ≥ 65 years) (see section 4.4). However, only limited data were available in patients above the age of 65 years.

Cobicistat
Pharmacokinetics of cobicistat have not been fully evaluated in older people (65 years of age and older).

Gender
Darunavir
Population pharmacokinetic analysis showed a slightly higher darunavir exposure (16.8%) in HIV infected females compared to males. This difference is not clinically relevant.

Cobicistat
No clinically relevant pharmacokinetic differences due to gender have been identified for cobicistat.

Renal impairment
REZOLSTA has not been investigated in patients with renal impairment.

Darunavir
Results from a mass balance study with ^{14}C-darunavir with ritonavir showed that approximately 7.7% of the administered dose of darunavir is excreted in the urine unchanged.

Although darunavir has not been studied in patients with renal impairment, population pharmacokinetic analysis showed that the pharmacokinetics of darunavir were not significantly affected in HIV infected patients with moderate renal impairment (CrCl between 30-60 ml/min, n = 20) (see sections 4.2 and 4.4).

Cobicistat
A trial of the pharmacokinetics of cobicistat was performed in non-HIV-1 infected subjects with severe renal impairment (estimated creatinine clearance below 30 ml/min). No meaningful differences in cobicistat pharmacokinetics were observed between subjects with severe renal impairment and healthy subjects, consistent with low renal clearance of cobicistat.

Hepatic impairment
REZOLSTA has not been investigated in patients with hepatic impairment.

Darunavir
Darunavir is primarily metabolised and eliminated by the liver. In a multiple dose trial with darunavir/ritonavir (600/100 mg) twice daily, it was demonstrated that the total plasma concentrations of darunavir in subjects with mild (Child-Pugh Class A, n = 8) and moderate (Child-Pugh Class B, n = 8) hepatic impairment were comparable with those in healthy subjects. However, unbound darunavir concentrations were approximately 55% (Child-Pugh Class A) and 100% (Child-Pugh Class B) higher, respectively. The clinical relevance of this increase is unknown, therefore, darunavir/ritonavir should be used with caution. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of darunavir has not been studied (see sections 4.2, 4.3 and 4.4).

Cobicistat
Cobicistat is primarily metabolised and eliminated by the liver. A trial of the pharmacokinetics of cobicistat was performed in non-HIV-1 infected subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). No clinically relevant differences in cobicistat pharmacokinetics were observed between subjects with moderate impairment and healthy subjects. No dosage adjustment of REZOLSTA is necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) on the pharmacokinetics of cobicistat has not been studied.

Hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection
There were insufficient pharmacokinetic data in the clinical trials to determine the effect of hepatitis B and/or C virus infection on the pharmacokinetics of darunavir and cobicistat (refer to sections 4.4 and 4.8).

5.3 Preclinical safety data

Darunavir
Animal toxicology studies have been conducted at exposures up to clinical exposure levels with darunavir alone, in mice, rats and dogs and in combination with ritonavir in rats and dogs.

In repeated-dose toxicology studies in mice, rats and dogs, there were only limited effects of treatment with darunavir. In rodents the target organs identified were the haematopoietic system, the blood coagulation system, liver and thyroid. A variable but limited decrease in red blood cell-related parameters was observed, together with increases in activated partial thromboplastin time.

Changes were observed in liver (hepatocyte hypertrophy, vacuolation, increased liver enzymes) and thyroid (follicular hypertrophy). In the rat, the combination of darunavir with ritonavir lead to a small increase in effect on RBC parameters, liver and thyroid and increased incidence of islet fibrosis in the pancreas (in male rats only) compared to treatment with darunavir alone. In the dog, no major toxicity findings or target organs were identified up to exposures equivalent to clinical exposure at the recommended dose.

In a study conducted in rats, the number of corpora lutea and implantations were decreased in the presence of maternal toxicity. Otherwise, there were no effects on mating or fertility with darunavir

treatment up to 1,000 mg/kg/day and exposure levels below (AUC-0.5 fold) of that in human at the clinically recommended dose. Up to same dose levels, there was no teratogenicity with darunavir in rats and rabbits when treated alone nor in mice when treated in combination with ritonavir. The exposure levels were lower than those with the recommended clinical dose in humans. In a pre- and postnatal development assessment in rats, darunavir with and without ritonavir, caused a transient reduction in body weight gain of the offspring pre-weaning and there was a slight delay in the opening of eyes and ears. Darunavir in combination with ritonavir caused a reduction in the number of pups that exhibited the startle response on day 15 of lactation and a reduced pup survival during lactation. These effects may be secondary to pup exposure to the active substance via the milk and/or maternal toxicity. No post weaning functions were affected with darunavir alone or in combination with ritonavir. In juvenile rats receiving darunavir up to days 23-26, increased mortality was observed with convulsions in some animals. Exposure in plasma, liver and brain was considerably higher than in adult rats after comparable doses in mg/kg between days 5 and 11 of age. After day 23 of life, the exposure was comparable to that in adult rats. The increased exposure was likely at least partly due to immaturity of the drug-metabolising enzymes in juvenile animals. No treatment related mortalities were noted in juvenile rats dosed at 1,000 mg/kg darunavir (single dose) on day 26 of age or at 500 mg/kg (repeated dose) from day 23 to 50 of age, and the exposures and toxicity profile were comparable to those observed in adult rats.

Due to uncertainties regarding the rate of development of the human blood brain barrier and liver enzymes REZOLSTA should not be used in paediatric patients below 3 years of age.

Darunavir was evaluated for carcinogenic potential by oral gavage administration to mice and rats up to 104 weeks. Daily doses of 150, 450 and 1,000 mg/kg were administered to mice and doses of 50, 150 and 500 mg/kg were administered to rats. Dose-related increases in the incidences of hepatocellular adenomas and carcinomas were observed in males and females of both species. Thyroid follicular cell adenomas were noted in male rats. Administration of darunavir did not cause a statistically significant increase in the incidence of any other benign or malignant neoplasm in mice or rats. The observed hepatocellular and thyroid tumours in rodents are considered to be of limited relevance to humans. Repeated administration of darunavir to rats caused hepatic microsomal enzyme induction and increased thyroid hormone elimination, which predispose rats, but not humans, to thyroid neoplasms. At the highest tested doses, the systemic exposures (based on AUC) to darunavir when co-administered with ritonavir were between 0.4- and 0.7-fold (mice) and 0.7- and 1-fold (rats), relative to those observed in humans at the recommended therapeutic doses.

After 2 years administration of darunavir at exposures at or below the human exposure, kidney changes were observed in mice (nephrosis) and rats (chronic progressive nephropathy).

Darunavir was not mutagenic or genotoxic in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays including bacterial reverse mutation (Ames), chromosomal aberration in human lymphocytes and *in vivo* micronucleus test in mice.

Cobicistat

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity, genotoxicity, and toxicity to reproduction and development. No teratogenic effects were observed in rats and rabbit developmental toxicity studies. In rats, ossification changes in the spinal column and sternebrae of fetuses occurred at a dose that produced significant maternal toxicity.

Ex vivo rabbit studies and *in vivo* dog studies suggest that cobicistat has a low potential for QT prolongation, and may slightly prolong the PR interval and decrease left ventricular function at mean concentrations at least 10-fold higher than the human exposure at the recommended 150 mg daily dose.

A long term carcinogenicity study of cobicistat in rats revealed tumourigenic potential specific for this species, that is regarded as of no relevance for humans. A long term carcinogenicity study in mice did not show any carcinogenic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Hypromellose
Colloidal silicon dioxide
Silicified microcrystalline cellulose
Crospovidone
Magnesium stearate

Tablet film-coat
Polyvinyl alcohol– partially hydrolysed
Macrogol 3350
Titanium dioxide
Talc
Iron oxide red
Iron oxide black

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

2 years
6 weeks after opening the bottle.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

White, high density polyethylene (HDPE) bottle containing 30 tablets, fitted with polypropylene (PP) child resistant closure with induction seal.
Pack size of one bottle.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/967/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italy

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation. Subsequently, the marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- # At the request of the European Medicines Agency;
- # Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

REZOLSTA 800 mg/150 mg film-coated tablets
darunavir/cobicistat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 800 mg darunavir (as ethanolate) and 150 mg cobicistat.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/967/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

rezolsta

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

REZOLSTA 800 mg/150 mg tablets
darunavir/cobicistat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 800 mg darunavir (as ethanolate) and 150 mg cobicistat.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/967/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

REZOLSTA 800 mg/150 mg - film-coated tablets
darunavir/cobicistat

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What REZOLSTA is and what it is used for
2. What you need to know before you take REZOLSTA
3. How to take REZOLSTA
4. Possible side effects
5. How to store REZOLSTA
6. Contents of the pack and other information

1. What REZOLSTA is and what it is used for

What is REZOLSTA?
REZOLSTA is an antiretroviral medicine used to treat infection with human immunodeficiency virus (HIV). It contains the active substances darunavir and cobicistat. Darunavir belongs to a group of HIV medicines called 'protease inhibitors' which work by reducing the amount of HIV in your body to a very low level. It is given with cobicistat, which increases the amount of darunavir in your blood. Treatment with REZOLSTA will improve your immune system (your body's natural defences) and reduce the risk of developing illnesses linked to HIV infection but REZOLSTA is not a cure for HIV infection.

What it is used for?
REZOLSTA is used to treat adults 18 years or older who are infected by HIV (see How to take REZOLSTA).

REZOLSTA must be taken in combination with other HIV medicines. Your doctor will discuss with you which combination of medicines is best for you.

2. What you need to know before you take REZOLSTA

Do not take REZOLSTA
- if you are **allergic** to darunavir, cobicistat or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have **severe liver problems**. Ask your doctor if you are unsure about the severity of your liver disease. Some additional tests might be necessary.

Do not combine REZOLSTA with any of the following medicines
If you are taking any of these, ask your doctor about switching to another medicine.

Medicine	Purpose of the medicine
Alfuzosin	to treat enlarged prostate
Amiodarone, bepridil, dronedarone, quinidine, ranolazine, or *lidocaine (injectable)*	to treat certain heart disorders e.g. abnormal heart beat
Carbamazepine, phenobarbital and phenytoin	to prevent seizures
Astemizole or *terfenadine*	to treat allergy symptoms
Colchicine (if you have kidney/liver problems)	to treat gout
Rifampicin	to treat some infections such as tuberculosis
Pimozide, quetiapine or *sertindole*	to treat psychiatric conditions
Ergot alkaloids like *ergotamine, dihydroergotamine, ergometrine* and *methylergonovine*	to treat migraine and headaches
Cisapride	to treat some stomach conditions
St John's wort (Hypericum perforatum)	a herbal product used for depression
Lovastatin or *simvastatin*	to lower cholesterol levels
Triazolam or *oral (*taken by mouth*) midazolam*	to help you sleep and/or relieve anxiety
Sildenafil	to treat a heart and lung disorder called pulmonary arterial hypertension. There are other uses for sildenafil. Please see section 'Other medicines and REZOLSTA'.
Avanafil	to treat erectile dysfunction
Ticagrelor	to help stop the clumping of platelets in the treatment of patients with a history of a heart attack

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking REZOLSTA.

You can still pass on HIV when taking this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your physician the precautions needed to avoid infecting other people.
People taking REZOLSTA may still develop infections or other illnesses associated with HIV infection. You must keep in regular contact with your doctor.

In patients taking REZOLSTA and raltegravir (for HIV infection), rashes (generally mild or moderate) may occur more frequently than in patients taking either medicine separately.

REZOLSTA has only been used in limited numbers of patients 65 years or older. If you belong to this age group, please discuss with your doctor if you can use REZOLSTA.

Make sure that you check the following points and tell your doctor if any of these apply to you.
- Tell your doctor if you have had **problems with your liver** before, including hepatitis B or C. Your doctor may evaluate how severe your liver disease is before deciding if you can take REZOLSTA.
- Tell your doctor if you have had **problems with your kidneys**. Your doctor will carefully consider whether to treat you with REZOLSTA.
- Tell your doctor if you have **diabetes**. REZOLSTA might increase sugar levels in the blood.
- Tell your doctor immediately if you notice any **symptoms of infection** (for example enlarged lymph nodes and fever). In some patients with advanced HIV infection and a history of unusual infections due to a weakened immune system (opportunistic infection), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after HIV treatment is started. It is believed that these symptoms are due to an improvement in the body's immune response, enabling the body to fight infections that may have been present with no obvious symptoms.
- In addition to the opportunistic infections, **autoimmune disorders** (a condition that occurs when the immune system attacks healthy body tissue) may also occur after you start taking medicines for the treatment of your HIV infection. Autoimmune disorders may occur many

months after the start of treatment. If you notice any symptoms of infection or other symptoms such as muscle weakness, weakness beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body, palpitations, tremor or hyperactivity, please inform your doctor immediately so you can be given the necessary treatment.
- Tell your doctor if you have **haemophilia**. REZOLSTA might increase the risk of bleeding.
- Tell your doctor if you are **allergic to sulphonamides** (e.g. used to treat certain infections).
- Tell your doctor if you notice any **musculoskeletal problems**. Some patients taking combination antiretroviral therapy may develop a bone disease called osteonecrosis (death of bone tissue caused by loss of blood supply to the bone). This may be more likely with long-term HIV treatment, more severe damage to the immune system, overweight, or the use of alcohol or other medicines called corticosteroids. Signs of osteonecrosis are joint stiffness, aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder) and difficulty in movement. If you notice any of these symptoms please inform your doctor.

Children and adolescents
REZOLSTA is not for use in children and adolescents, as it has not been studied in patients under 18 years.

Other medicines and REZOLSTA
Tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines.

There are some medicines that **you must not combine** with REZOLSTA. These are mentioned above under the heading ‘Do not combine REZOLSTA with any of the following medicines:’

REZOLSTA must not be used with another antiviral medicine that contains a booster or another antiviral that requires boosting. In some cases dosage of other medicines might need to be changed. Therefore, always tell your doctor if you take other anti-HIV medicines and follow your doctor’s instruction carefully on which medicines can be combined.

The effects of REZOLSTA might be reduced if you take any of the following products. Tell your doctor if you take:
- *Bosentan* (to treat heart disease)
- *Dexamethasone* (injectable) (corticosteroid)
- *Efavirenz, etravirine, nevirapine* (to treat HIV infection)
- *Boceprevir, telaprevir* (to treat hepatitis C virus infection)
- *Rifapentine, rifabutin* (to treat bacterial infections).

The effects of other medicines might be influenced if you take REZOLSTA. Tell your doctor if you take:
- *Amlodipine, carvedilol, diltiazem, disopyramide, felodipine, flecainide, metoprolol, mexiletine, nicardipine, nifedipine, propafenone, timolol, verapamil* (for heart disease) as the therapeutic effect or side effects of these medicines may be increased.
- *Apixaban, dabigatran etexilate, rivaroxaban, warfarin* (to reduce clotting of the blood) as their therapeutic effect or side effects may be altered; your doctor may have to check your blood.
- Oestrogen-based hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. REZOLSTA might reduce its effectiveness. When used for birth control, alternative methods of non-hormonal contraception are recommended.
- *Atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (to lower cholesterol levels). The risk of muscle tissue disorder might be increased. Your doctor will evaluate which cholesterol lowering regimen is best for your specific situation.
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (to treat your immune system) as the therapeutic effect or side effects of these medicines might be increased. Your doctor might want to do some additional tests.
- *Budesonide, fluticasone* (to control asthma). Its use should only take place after medical evaluation and under close monitoring by your doctor for corticosteroid side effects.
- *Buprenorphine/naloxone, methadone* (medicines to treat opiate dependence)
- *Salmeterol* (medicine to treat asthma)

- *Artemether/lumefantrine* (a combination medicine to treat malaria)
- *Dasatinib, nilotinib, vinblastine, vincristine* (medicines to treat cancer)
- *Perphenazine, risperidone, thioridazine* (psychiatric medicines)
- *Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam* (medicines to treat sleeping disorders or anxiety)
- *Prednisone* (corticosteroid)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (for erectile dysfunction or to treat a heart and lung disorder called pulmonary arterial hypertension)
- *Simeprevir* (to treat hepatitis C virus infection).

The dosage of other medicines might need to be changed since either their own or REZOLSTA's therapeutic effect or side effects may be influenced when combined.
Tell your doctor if you take:
- *Alfentanil* (injectable, strong and short-acting, painkiller that is used for surgical procedures)
- *Digoxin* (to treat certain heart disorders)
- *Clarithromycin* (antibiotic)
- *Clotrimazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole,* (against fungal infections). *Voriconazole* should only be taken after medical evaluation.
- *Rifabutin* (against bacterial infections)
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (for erectile dysfunction or high blood pressure in the pulmonary circulation)
- *Amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodone* (to treat depression and anxiety)
- *Maraviroc* (to treat HIV infection)
- *Colchicine* (antigout). If you have renal and/or hepatic impairment see section 'Do not combine REZOLSTA with any of the following medicines'.
- *Bosentan* (to treat high blood pressure in the pulmonary circulation)
- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam when used as an injectable* (medicines to treat trouble with sleeping and/or anxiety)
- *Metformin* (to treat type 2 diabetes)
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (to treat pain).

This is **not** a complete list of medicines. Tell your healthcare provider about ***all*** medicines that you are taking.

Pregnancy and breast-feeding
Tell your doctor immediately if you are pregnant, planning to become pregnant or if you are breast-feeding. Pregnant or breast-feeding mothers must not take REZOLSTA unless specifically directed by the doctor. It is recommended that HIV infected women must not breast-feed their infants because of both the possibility of your baby becoming infected with HIV through your breast milk and because of the unknown effects of the medicine on your baby.

Driving and using machines
Do not operate machines or drive if you feel dizzy after taking REZOLSTA.

3. How to take REZOLSTA

Always use this medicine exactly as your doctor, pharmacist or nurse has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

You must take REZOLSTA every day and always with food. REZOLSTA cannot work properly without food. You must eat a meal or a snack within 30 minutes prior to taking your REZOLSTA. The type of food is not important.

- Swallow the tablet whole with a drink such as water or milk. If you have difficulty swallowing REZOLSTA, tell your doctor.

- Take your other HIV medicines used in combination with REZOLSTA as recommended by your doctor.

Removing the child resistant cap



The plastic bottle comes with a child resistant cap and must be opened as follows:
- Push the plastic screw cap down while turning it counter clockwise.
- Remove the unscrewed cap.

If you take more REZOLSTA than you should
Contact your doctor, pharmacist or nurse immediately.

If you forget to take REZOLSTA
If you notice **within 12 hours**, you must take the tablet immediately. Always take with food. If you notice **after 12 hours**, then skip the intake and take the next doses as usual. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

Do not stop taking REZOLSTA without talking to your doctor first
After therapy has started, it must not be stopped without instruction of the doctor.

HIV therapy may increase your sense of well-being. Even when you feel better, do not stop taking REZOLSTA. Talk to your doctor first.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

During HIV therapy there may be an increase in weight and in levels of blood lipids and glucose. This is partly linked to restored health and life style, and in the case of blood lipids sometimes to the HIV medicines themselves. Your doctor will test for these changes.

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor if you develop any of the following side effects.
Liver problems that may occasionally be severe have been reported. Your doctor should do blood tests prior to initiating REZOLSTA. If you have chronic hepatitis B or C infection, your doctor should check your blood tests more often because you have an increased chance of developing liver problems. Talk to your doctor about the signs and symptoms of liver problems. These may include yellowing of your skin or whites of your eyes, dark (tea coloured) urine, pale coloured stools (bowel movements), nausea, vomiting, loss of appetite, or pain, aching, or sensitivity on your right side below your ribs.

A common side effect of REZOLSTA is skin rash (more often when used in combination with raltegravir), itching. The rash is usually mild to moderate. A skin rash might also be a symptom of a rare severe situation. It is, therefore, important to contact your doctor if you develop a rash. Your doctor will advise you how to deal with your symptoms or whether REZOLSTA must be stopped.

Other clinically relevant severe side effects, seen up to 1 patient in 10, were diabetes. Inflammation of the pancreas (pancreatitis) has been reported in up to 1 patient in 100.

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)
- headache
- diarrhoea, nausea.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
- allergic reactions such as nettle rash (urticaria), itching, severe swelling of the skin and other tissues (most often the lips or the eyes)
- decreased appetite
- abnormal dreams
- vomiting, pain or swelling of the belly, indigestion, flatulence
- muscle pain, muscle cramps or weakness
- osteonecrosis (death of bone tissue caused by loss of blood supply to the bone)
- tiredness.

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
- symptoms of infection or of autoimmune disorders (immune reconstitution inflammatory syndrome)
- enlargement of breasts
- weakness.

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people)
- a reaction called DRESS [severe rash, which may be accompanied by fever, fatigue, swelling of the face or lymph glands, increase of eosinophils (type of white blood cells), effects on liver, kidney or lung].

Some side effects are typical for HIV medicines in the same family as REZOLSTA. These are:
- muscle pain, tenderness or weakness. On rare occasions, these muscle disorders have been serious.

Reporting of side effects
If you get any side effects talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store REZOLSTA

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and on the bottle after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

REZOLSTA does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away any medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What REZOLSTA contains
The active substances are darunavir and cobicistat. Each tablet contains 800 mg of darunavir (as ethanolate) and 150 mg cobicistat.
The other ingredients are hypromellose, silicified microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, crospovidone and magnesium stearate. The film-coating contains polyvinyl alcohol - partially hydrolyzed, titanium dioxide, polyethylene glycol (macrogol), talc, iron oxide red, and iron oxide black.

What REZOLSTA looks like and contents of the pack
Film-coated, pink, oval shaped tablet, mentioning TG on one side, 800 on the other side.

30 tablets in a plastic bottle.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium

Manufacturer
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta
AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Norge
Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

España
Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France
Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia
Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România
Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 Bucureşti, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige
Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

付録 1

製品概要

▼本剤は追加モニタリングの対象となる。それにより新たな安全性情報を迅速に確認することができる。医療従事者は副作用と疑われるすべての事象を報告することが求められる。副作用の報告方法については，4.8 項を参照すること。

1. 医薬品の名称

REZOLSTA 800 mg/150 mg フィルムコーティング錠

2. 組成（成分及び含量）

フィルムコート錠 1 錠中に，ダルナビル 800 mg（エタノール付加物として）及びコビシスタット 150 mg を含有する。

添加物の全リストについては 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

フィルムコーティング錠。
ピンク色，楕円形 23 mm×11.5 mm，片面に「800」，裏面に「TG」の刻印。

4. 臨床的特性

4.1 適応

本剤は他の抗レトロウイルス薬と併用してヒト免疫不全ウイルス-1（HIV-1）感染の成人患者（18 歳以上）の治療に使用される。本剤は遺伝子型検査を指針として使用すること（4.2，4.3，4.4 及び 5.1 を参照）。

4.2 用法及び用量

本剤による治療は抗 HIV 療法に十分な経験をもつ医療従事者のもとで開始すること。

用量
本剤の治療開始後は，患者は医療従事者の指示なしに用量変更や服薬中止しないこと。

ART 未治療患者
推奨する用法は，本剤 1 錠を食事中又は食直後に 1 日 1 回投与。

ART 既治療患者
ダルナビル耐性関連変異（DRV-RAM）*を持たない ART 既治療患者で血漿中 HIV-1 RNA 量が 10 万コピー/mL 未満，CD4 陽性リンパ球数が 100×10^6 個/L 以上（4.1 項参照）の患者には，食事中又は食直後に 1 日 1 回，本剤 1 錠を投与することも可能である（4.1 項参照）。
* DRV-RAM：V11I，V32I，L33F，I47V，I50V，I54M，I54L，T74P，L76V，I84V 及び L89V

他の全 ART 既治療患者又は HIV-1 遺伝子型検査が利用できない患者においては，本剤の使用は不適切であり，他の抗レトロウイルスを使用すること。投与情報については，その他の抗レトロウイルス薬の製品概要を参照のこと。

服用を忘れた場合
本剤の服用を忘れた場合，通常の服用時間から 12 時間以内であれば，食事中又は食直後に可能な限り早く服用すること。服用を忘れてから 12 時間以上が経過している場合，その回の分は服用せず，次の服用から通常のスケジュールに戻すこと。

特殊患者

高齢者
65 歳以上の患者における本剤の使用経験は限られているため，慎重に投与すること（4.4，5.2 項参照）。

肝障害
肝障害患者における本剤の使用に関する薬物動態データはない。

ダルナビル及びコビシスタットは肝臓系により代謝される。ダルナビル/リトナビル及びコビシスタットの個別の複数の臨床試験は，軽度（Child-Pugh A）から中等度（Child-Pugh B）の肝障害患者に対する用量の調節は必要ないと示唆しているが，慎重に投与すること。

重度肝障害患者におけるダルナビル及びコビシスタットの使用に関するデータはない。重度の肝障害はダルナビル及び/又はコビシスタットに対する曝露の増加とそれに伴う安全性低下をもたらす可能性がある。そのため，重度の肝障害（Child-Pugh C）患者に対しては本剤を使用しないこと（4.3，4.4，5.2 項参照）。

腎障害
コビシスタットは，クレアチニンの尿細管分泌を阻害するため，推定クレアチニンクリアランスを低下させることが明らかになっている。クレアチニンクリアランスに基づきいずれかの併用薬（エムトリシタビン，ラミブジン，フマル酸テノホビルジソプロキシル又はアデホビルジピボキシル）の用量調節が必要であるならば，クレアチニンクリアランスが 70 mL/分未満の患者において本剤の投与を開始しないこと（4.4，4.8 及び 5.2 項参照）。

コビシスタット及びダルナビルの腎排出は非常に少ないため，腎障害患者に対する本剤の特別な使用上の注意や用量の調節は必要ない。透析を受けている患者において，ダルナビル，コビシスタット又はそれら両剤の併用は検討されたことはないため，これらの患者には推奨しない（5.2 項参照）。

詳細情報については，コビシスタット製品概要を参照のこと。

小児集団
3～17 歳の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確認されていない（4.4 及び 5.3 項参照）。入手可能なデータはない。安全性が懸念されるため，3 歳未満の小児患者には本剤を使用すべきでない（4.4 及び 5.3 項参照）。

投与方法
経口投与
ダルナビルとコビシスタットの両方の全投与を保証するため，錠剤は丸ごと服用すること。
本剤は食後 30 分以内に服用するよう患者に指導すること（4.4，4.5 及び 5.2 項参照）。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は添加物のいずれかに対し過敏症の患者（6.1 項参照）。

重度（Child-Pugh C）の肝障害患者。

治療効果が失われる可能性があるため，以下に示す医薬品は併用禁忌である（4.5 項参照）。

- カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン（抗痙攣薬）
- リファンピシン（抗マイコバクテリア薬）
- *St John's wort,* （セイヨウオトギリソウ）（生薬製剤）

重篤な及び/又は生命を脅かす副作用の可能性があるため，以下に示す医薬品は併用禁忌である（4.5 項参照）。
- アルフゾシン（α1 アドレナリン受容体拮抗薬）
- アミオダロン，ベプリジル，ドロネダロン，キニジン，ラノラジン，リドカイン全身投与（抗不整脈薬/抗狭心症薬）
- アステミゾール，テルフェナジン（抗ヒスタミン薬）
- コルヒチン，腎及び/又は肝障害のある患者に使用する場合（抗痛風薬）（4.5 項参照）
- リファンピシン（抗マイコバクテリア薬）
- 麦角誘導体（ジヒドロエルゴタミン，エルゴメトリン，エルゴタミン，メチルエルゴノビンなど）
- シサプリド（消化管運動賦活薬）
- ピモジド，クエチアピン，セルチンドール（抗精神病薬/神経弛緩薬）（4.5 項参照）
- トリアゾラム，ミダゾラム経口投与（鎮静薬/催眠薬）（非経口投与のミダゾラムについては 4.5 項を参照）
- シルデナフィル，アバナフィル，肺動脈高血圧治療に使用する場合（PDE-5 阻害薬）
- シンバスタチン及びロバスタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害薬）（4.5 項参照）
- チカグレロル（血小板凝集阻害薬）

4.4 警告及び使用上の注意

抗レトロウイルス療法による有効なウイルス抑制が性感染リスクを実質的に低下させることが示されているが，完全にリスクを排除することはできない。国のガイドラインに従って感染予防に注意を払う必要がある。

定期的なウイルス学的効果の評価が推奨される。ウイルス学的効果がみられない又は失われた場合，耐性検査を行うこと。

ダルナビルは主にα_1-酸性糖蛋白質に結合する。この結合は濃度依存的であり，結合の飽和が起こりうる。そのため，α_1-酸性糖蛋白質に高度に結合する医薬品の蛋白質を置換する可能性が否定できない（4.5 項参照）。

<u>ART 既治療患者</u>
本剤は，1 つ以上の DRV-RAM を有する又は HIV-1 RNA 量が 100,000 コピー/mL 以上又は CD4 陽性細胞数が 100 細胞×10^6/L 未満の治療経験のある患者には使用しないこと（4.2 項参照）。

2 剤以上の NRTI 以外による至適化された背景治療（OBR）との併用は，この患者集団では検討されていない。clade B 以外の HIV-1 型感染患者についての十分なデータは得られていない（5.1 項参照）。

<u>高齢者</u>
本剤の 65 歳以上の患者における使用経験は限られており，高齢者では肝機能の低下や合併症が多くみられ，また他の治療を受けていることも多いので，慎重に投与すること（4.2，5.2 項参照）。

<u>重度の皮膚反応</u>
ダルナビル／リトナビル臨床開発プログラム（3,063 例）において，発熱やトランスアミナーゼの上昇を伴う重度の皮膚反応が 0.4%の患者で報告された。DRESS（薬物による過敏症及び好酸球増多症）及びスティーブンス・ジョンソン症候群がまれ（0.1%未満）に報告されており，市販後の使用では中毒性表皮壊死融解症及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告された。重度の皮膚

反応の症状又は徴候がみられた場合には本剤の投与を直ちに中止すること。症状又は徴候の例には重度の発疹，あるいは発熱，全身倦怠，疲労，筋肉・関節痛，水疱，口腔病変，結膜炎，肝炎，好酸球増加を併発する発疹が含まれるが，これに限定されない。

発疹は，ラルテグラビルを含まないダルナビル/リトナビルの投与，あるいはダルナビル/リトナビルを含まないラルテグラビルの投与を受けた患者に比べ，ダルナビル/リトナビル＋ラルテグラビルの投与を受けた治療経験のある患者で多く認められた（4.8 項参照）。

スルホンアミドアレルギー
ダルナビルはスルホンアミド基を有する。本剤はスルホンアミド系薬剤にアレルギーの既往歴のある患者には慎重に投与すること。

肝毒性
ダルナビル/リトナビル投与による薬剤誘発性肝炎（急性肝炎，肝細胞融解性肝炎など）が報告されている。臨床開発プログラム（3,063 例）において，ダルナビル/リトナビルと抗レトロウイルス療法を併用したとき，0.5%の患者で肝炎が報告された。慢性活動性の B 型肝炎あるいは C 型肝炎など投与前に肝機能異常が認められる患者では，死に至る可能性がある重大な副作用など，肝機能に異常をきたすリスクが高い。同時に B 型又は C 型肝炎の抗ウイルス治療を行う場合，それらの医薬品の関連する製品情報を参照すること。

本剤による治療を開始する前に適切な臨床検査を行い，治療中は患者の状態を観察すること。慢性肝炎又は肝硬変の基礎疾患を有する患者，あるいは治療開始前にトランスアミナーゼの上昇がみられた患者については，特に本剤の併用投与開始後数ヶ月間は AST/ALT 上昇のモニタリングを考慮すること。

本剤を投与中の患者に肝機能障害（臨床的に重要な肝酵素の上昇や疲労，食欲不振，悪心，黄疸，暗色尿，肝圧痛，肝腫大などの症状を含む）の発現や悪化がみられた場合は，直ちに治療の中断や中止を考慮すること。

合併症を有する患者

肝障害
重度の肝疾患のある患者において，本剤，ダルナビル又はコビシスタットの安全性及び有効性は確立されていない。そのため，本剤は重度肝障害の患者には禁忌である。未結合ダルナビルの血中濃度が上昇するため，軽度又は中等度の肝障害患者に対しては本剤を慎重に投与すること（4.2，4.3，5.2 項参照）。

腎障害
コビシスタットは，クレアチニンの尿細管分泌を阻害するため，推定クレアチニンクリアランスを低下させることが明らかになっている。推定クレアチニンクリアランスを臨床管理（併用薬剤の用量調節など）の観点からのガイドとして使用している患者に本剤を投与する場合は，推定クレアチニンクリアランスの低下に至る血清中クレアチニンに対するこの効果を考慮に入れること。詳細情報については，コビシスタットの製品概要を参照のこと。

クレアチニンクリアランスに基づき用量調節が必要な 1 剤以上の薬剤（エムトリシタビン，ラミブジン，フマル酸テノホビルジソプロキシル又はアデホビルジピボキシル）と併用する場合，クレアチニンクリアランスが 70 mL/分未満の患者において本剤の投与を開始しないこと（4.2，4.8 及び 5.2 項参照）。

腎機能障害患者に対する特別な注意や用量調節は必要ない。ダルナビルとコビシスタットは血漿蛋白結合率が高いことから，血液透析や腹膜透析によって除去される可能性は低い（4.2 及び 5.2 項参照）。
現在のところ，テノホビルジソプロキシルフマル酸塩及びコビシスタットとの併用では，テノ

ホビルジソプロキシルフマル酸塩を含むがコビシスタットを含まない治療法と比較して腎副作用のリスクが高まるか否かを評価する十分なデータはない。

血友病患者
HIV PI による治療を受けた A 型及び B 型血友病患者において，特発性の皮膚血腫及び出血性関節症などの出血事象の増加が報告されている。一部の患者では，血液凝固第 VIII 因子の追加投与が行われた。報告された症例の半数以上で，HIV PI による治療が継続，又は中止されていた場合は再開された。作用機序は明らかでないが，因果関係が示唆されている。したがって，血友病患者には出血事象増加の可能性について説明すること。

体重及び代謝パラメータ
抗レトロウイルス療法中に，体重，血中脂質及び血中ブドウ糖が増加する可能性がある。このような変化は疾病コントロール及び生活習慣に一部関連することがある。体重増加については，治療に関連するとの有力なエビデンスはないが，血中脂質の増加については，治療効果のエビデンスがある場合がある。血中脂質及び血中ブドウ糖のモニタリングについては，確立された HIV 治療ガイドラインがある。脂質障害は臨床的に適切に管理すること。

骨壊死
原因は多因子性（副腎皮質ステロイド剤の使用，飲酒，重度の免疫抑制，高い BMI など）と考えられているものの，進行した HIV 患者や，多剤併用抗レトロウイルス療法（CART）を長期間受けた患者において骨壊死の症例が報告されている。関節痛や疼痛，関節硬直や運動困難などがあらわれた患者には，医師の診察を受けるよう助言すること。

免疫再構築症候群（IRIS）
重度の免疫不全状態にある HIV 患者が多剤併用抗レトロウイルス療法（CART）開始時に無症候性あるいは残存していた日和見感染に対する炎症反応が発現することがあり，重篤な病態あるいは症状の悪化を示すことがある。通常，このような反応は CART 開始後最初の数週間～数ヶ月以内に認められる。例としてはサイトメガロウイルス性網膜炎，全身性及び/あるいは局所性マイコバクテリア感染，ニューモシスチス・イロベチイ（以前はニューモシスチス・カリニとよばれていた）による肺炎が挙げられる。炎症性の症状を評価し，必要に応じて治療すること。また，ダルナビルと低用量のリトナビルを併用した臨床試験において，単純ヘルペス及び帯状疱疹の再活性化が認められている。

また，免疫機能の回復に伴い，自己免疫疾患（グレーブス病など）の発現が報告されている。発現までの期間は様々であり，治療開始から数カ月後に発現することもある（4.8 項参照）。

薬剤との相互作用
コルヒチンや CYP3A 又は P 糖タンパク（Pgp）の強力な阻害剤による治療を受けた患者において，生命に危険を及ぼす致死的な薬物相互作用が報告されている（4.5 項を参照）。

本剤と他の抗レトロウイルス薬との併用に関する推奨用量が確定していないことから，本剤を薬物動態学的増強因子が必要な他の抗レトロウイルス薬と併用しないこと。本剤をリトナビルを含有する製剤あるいはリトナビル又はコビシスタットを含有する治療法と併用しないこと。

リトナビルとは異なり，コビシスタットは CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 又は UGT1A1 の誘発剤ではない。薬物動態学的増強因子としてのリトナビルからコビシスタットに薬剤変更する場合，特に薬物動態学的増強因子としてのリトナビルの使用中にいずれかの併用薬の濃度を用量調整又は補正した場合，本剤を用いた治療の最初の 2 週間は注意が必要である。

小児集団
3～17 歳の小児患者への本剤の使用は推奨しない。本剤は 3 歳未満の小児患者に使用しないこと（4.2 及び 5.3 項参照）。

4.5　他の医薬品との薬物相互作用及びその他の相互作用

本剤を用いた薬物相互作用試験は実施されていない。本剤はダルナビルとコビシスタットを含有しているため，ダルナビル（低用量リトナビルとの併用）及びコビシスタットで同定された相互作用が本剤でも起こると考えられる。ダルナビル/リトナビル及びコビシスタットを用いた相互作用試験は，成人を対象としてのみ実施されている。

ダルナビル/コビシスタットが影響を与える薬剤
ダルナビルは CYP3A の阻害剤であり，CYP2D6 の弱い阻害剤であり，P-gp の阻害剤である。コビシスタットは CYP3A の阻害剤及び CYP2D6 の弱い阻害剤に基づいた作用機序である。コビシスタットは P-糖蛋白（P-gp），BCRP，MATE1，OATP1B1 及び OATP1B3 のトランスポーターを阻害する。コビシスタットとこれらのトランスポーターの基質である薬剤との併用の結果，併用薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。コビシスタットは CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 又は CYP2C19 を阻害しないと考えられる。コビシスタットは CYP1A2，CYP3A4，CYP2C9，CYP2C19，UGT1A1 又は P-gp（MDR1）を誘発しないと考えられる。主に CYP3A により代謝される薬剤とダルナビル/コビシスタットを併用した場合，併用薬剤への全身曝露量が増加し，治療効果及び副作用の増強あるいは延長につながる可能性がある。

したがって本剤は，主に CYP3A に排出を依存しかつ全身曝露量の増加により重篤な又は生命に危険を及ぼす事象が発現する（治療域が狭い）薬剤と併用しないこと（4.3 項参照）。

ダルナビル/コビシスタットの曝露量に影響を与える薬剤
ダルナビルとコビシスタットは CYP3A により代謝される。CYP3A 活性を誘導する薬剤（エファビレンツ，カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール，リファンピシン，リファペンチン，リファブチン，セイヨウオトギリソウなど）はダルナビル及びコビシスタットのクリアランスを増加させ，その結果ダルナビル及びコビシスタットの血漿中濃度は低下すると考えられる（4.3 項及び以下の相互作用表参照）。

本剤と CYP3A を阻害する他の薬剤との併用により，ダルナビルとコビシスタットのクリアランスが阻害され，その結果，ダルナビルとコビシスタットの血漿中濃度が上昇する可能性がある（ケトコナゾールやクロトリマゾールなどのアゾール系抗真菌薬の全身投与）。これらの相互作用の詳細については以下の相互作用表に示す。

本剤をリトナビル又はコビシスタットを含有する製剤や治療法と併用しないこと。本剤を本剤の個々の成分（ダルナビル又はコビシスタット）と併用しないこと。本剤と他の抗レトロウイルス薬との併用に関する推奨用量が確定していないことから，本剤を薬物動態学的増強因子が必要な他の抗レトロウイルス薬と併用しないこと。

相互作用表
本剤と抗レトロウイルス薬や非抗レトロウイルス薬との間で予想される相互作用を以下の表に示す。これらはダルナビル/リトナビルやコビシスタットとの間で同定された相互作用に基づく。

ダルナビルの相互作用プロファイルは，薬物動態学的増強因子としてリトナビル又はコビシスタットの併用によるため，ダルナビルと他の薬剤との併用に関する推奨はそれぞれの場合で異なる。以下に示す表では，本剤についての推奨が低用量リトナビルでブーストしたダルナビルについての推奨と異なる場合にはその旨を明記する。詳細情報については，プリジスタの製品概要を参照のこと。

他の薬剤との相互作用及び推奨用量		
薬剤名（治療領域別）	**相互作用**	**推奨される併用方法**
抗レトロウイルス薬		
インテグラーゼ阻害薬		

ドルテグラビル	理論的考察に基づき，ドルテグラビルは本剤の薬物動態に影響を与えるとは推察されない。	本剤とドルテグラビルは，用量調整せずに併用可能である。
ラルテグラビル	いくつかの臨床試験からラルテグラビルはダルナビルの血漿中濃度を若干低下させることが示唆されている。	現時点では，ダルナビルの血漿中濃度に対するラルテグラビルの影響は臨床的に意義がないと考えられる。本剤とラルテグラビルは，用量調整せずに併用可能。
HIV ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）		
ジダノシン 400 mg 1 日 1 回	理論的考察に基づき，相互作用は推察されない。	本剤とジダノシンは，用量調整せずに併用可能。ジダノシンを本剤と併用する場合，ジダノシンは本剤（食事中又は食直後に投与する）の投与前 1 時間又は投与後 2 時間の胃が空の状態で投与すること。
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	理論的考察に基づき，本剤はテノホビルの血漿中濃度を増加させると推察される。 （P-糖蛋白阻害）	本剤とフマル酸テノホビルジソプロキシルは，用量調整せずに併用可能。本剤をフマル酸テノホビルジソプロキシルと併用する場合，特に全身性疾患や腎疾患を有する患者や腎毒性を有する薬剤を投与されている患者については，腎機能のモニタリングを推奨する。
アバカビル エムトリシタビン ラミブジン スタブジン ジドブジン	他の NRTI と排出経路が異なることから，主に腎排出型であるエムトリシタビン，ラミブジン，スタブジン及びジドブジン並びに CYP 経路で代謝されないアバカビルは本剤と相互作用を示さないと推察される。	本剤とこれらの NRTI は，用量調整せずに併用可能。

HIV 非ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）		
エファビレンツ	理論的考察に基づき，エファビレンツはダルナビル及び/又はコビシスタットの血漿中濃度を低下させると推察される。 （CYP3A の誘導）	本剤とエファビレンツの併用は推奨しない。この推奨は，リトナビルでブーストしたダルナビルについての推奨と異なる。詳細情報については，ダルナビルの製品概要を参照のこと。
エトラビリン	理論的考察に基づき，エトラビリンはダルナビル及び/又はコビシスタットの血漿中濃度を低下させると推察される。 （CYP3A の誘導）	本剤とエトラビリンの併用は推奨しない。この推奨は，リトナビルでブーストしたダルナビルについての推奨と異なる。詳細情報については，ダルナビルの製品概要を参照のこと。
ネビラピン	理論的考察に基づき，ネビラピンはダルナビル及び/又はコビシスタットの血漿中濃度を低下させると推察される（CYP3A の誘導）。本剤はネビラピンの血漿中濃度を増加させると推察される。 （CYP3A の阻害）	本剤とネビラピンの併用は推奨しない。 この推奨は，リトナビルでブーストしたダルナビルについての推奨と異なる。詳細情報については，ダルナビルの製品概要を参照のこと。
リルピビリン	理論的考察に基づき，本剤はリルピビリンの血漿中濃度を増加させると推察される。（CYP3A の阻害）	推察されるリルピビリンの濃度増加は臨床的に意義がないと考えられないため，本剤とリルピビリンは用量調整せずに併用可能である。
CCR5 拮抗剤		
マラビロク 150 mg 1 日 2 回	理論的考察に基づき，本剤はマラビロクの血漿中濃度を増加させると推察される。（CYP3A の阻害）	本剤と併用した場合のマラビロクの推奨用量は，150 mg 1 日 2 回である。詳細情報については，マラビロクの製品概要を参照のこと。
麻酔薬		
アルフェンタニル	理論的考察に基づき，本剤はアルフェンタニルの血漿中濃度を増加させると推察される。	本剤との併用にはアルフェンタニルの減量が必要と考えられ，呼吸抑制の長期化又は遅発のリスクを観察する必要がある。
制酸剤		
水酸化アルミニウム/マグネシウム 炭酸カルシウム	理論的考察に基づき，相互作用は予想されない。	本剤と制酸剤は，用量調整せずに併用可能であ。

抗狭心症/抗不整脈薬		
ジソピラミド フレカイニド メキシレチン プロパフェノン アミオダロン ベプリジル ドロネダロン リドカイン（全身投与） キニジン ラノラジン	理論的考察に基づき，本剤はこれらの抗不整脈薬の血漿中濃度を増加させると推察される。 （CYP3A の阻害）	本剤を併用するときは注意が必要であり，可能な場合には，これらの抗不整脈薬の血中濃度のモニタリングが推奨される。 アミオダロン，ベプリジル，ドロネダロン，リドカイン（全身投与），キニジン又はラノラジンと本剤の併用は禁忌である（4.3 項参照）。
ジゴキシン	理論的考察に基づき，本剤はジゴキシンの血漿中濃度を増加させると推察される。 （P-糖蛋白阻害）	本剤を投与している患者にジゴキシンを投与する場合，可能な限り最低用量のジゴキシンから投与を開始することを推奨する。ジゴキシンを併用する場合は，患者の全身状態を評価しながら，目的の効果が得られるまで慎重に漸増すること。
抗生物質		
クラリスロマイシン	理論的考察に基づき，クラリスロマイシンはダルナビル及び/又はコビシスタットの血漿中濃度を増加させると推察される。 （CYP3A の阻害）クラリスロマイシンの濃度は，本剤との併用により増加する。 （CYP3A の阻害）	クラリスロマイシンを本剤と併用する場合には，慎重に投与すること。 腎障害患者に投与する場合の推奨用量については，クラリスロマイシンの製品概要を参照のこと。
抗凝固薬/血小板凝集阻害薬		
アピキサバン ダビガトランエテキシラート リバーロキサバン	理論的考察に基づき，本剤とこれらの抗凝固薬の併用は抗凝固薬の濃度を増加させる可能性がある。 （CYP3A 及び/又は P-糖蛋白の阻害）	本剤とこれらの抗凝固薬の併用は推奨しない。
チカグレロル	理論的考察に基づき，本剤とチカグレロルの併用は抗凝固薬の濃度を増加させる可能性がある。 （CYP3A 及び/又は P-糖蛋白の阻害）。	本剤とチカグレロルの併用は禁忌である。 CYP 阻害又は誘導による影響を受けない他の血小板凝集阻害薬（プラスグレルなど）の使用を推奨する（4.3 項参照）。
ワルファリン	理論的考察に基づき，本剤はワルファリンの血漿中濃度を変化させる可能性がある。	ワルファリンを本剤と併用する場合は，国際標準比（INR）のモニタリングを推奨する。

抗痙攣薬		
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	理論的考察に基づき，これらの抗痙攣薬はダルナビル及び/又はコビシスタットの血漿中濃度を低下させると推察される。（CYP3A の誘導）。	本剤とこれらの抗痙攣薬の併用は禁忌である（4.3 項参照）。
抗うつ病薬		
ハーブ系サプリメント St. John’s wort	理論的考察に基づき，St. John’s wort はダルナビル及び/又はコビシスタットの血漿中濃度を低下させると予想される。（CYP3A の誘導）	St. John’s wort と本剤の併用は禁忌である（4.3 項参照）。
パロキセチン セルトラリン	理論的考察に基づき，本剤はこれらの抗鬱薬の血漿中濃度を増加させると推察される。（CYP2D6 及び/又は CYP3A の阻害） しかしリトナビルでブーストしたダルナビルに関する以前のデータは，血漿中のこれらの抗鬱薬濃度の低下を示した（メカニズムは不明）。抗鬱薬濃度低下はリトナビルに特異的と考えられる。	これらの抗うつ病薬を本剤と併用する場合，臨床モニタリングを推奨する。また抗うつ病薬の用量調節が必要と考えられる。
アミトリプチリン デシプラミン イミプラミン ノルトリプチリン トラゾドン	理論的考察に基づき，本剤はこれらの抗鬱薬の血漿中濃度を増加させると推察される。（CYP2D6 及び/又は CYP3A の阻害）	
抗糖尿病薬		
メトホルミン	理論的考察に基づき，本剤はメトホルミンの血漿中濃度を増加させると推察される。（MATE1 の阻害）	本剤を服用している患者では，慎重な患者のモニタリング及びメトホルミンの用量調節を推奨する。
抗真菌剤		
クロトリマゾール フルコナゾール イトラコナゾール ケトコナゾール ポサコナゾール	理論的考察に基づき，本剤はこれらの抗真菌剤の血漿中濃度を増加させると推察され，ダルナビル及び/又はコビシスタットの血漿中濃度は抗真菌剤により増加する可能性がある。（CYP3A の阻害）	注意が必要であり，臨床モニタリングを推奨する。 併用が必要なときには，イトラコナゾール又はケトコナゾールの 1 日あたりの投与量は 200 mg を超えないこと。
ボリコナゾール	本剤と併用した場合に，ボリコナゾールの濃度が増加又は低下する可能性がある。	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は，ボリコナゾールを本剤と併用しないこと。

抗痛風薬		
コルヒチン	理論的考察に基づき，本剤はコルヒチンの血漿中濃度を増加させると推察される。 （CYP3A 及び/又は P-糖蛋白の阻害）	腎機能及び肝機能に異常がない患者では，本剤による治療時はコルヒチンの減量又は投与の中断を推奨する。腎障害又は肝障害の患者では，コルヒチンと本剤の併用は禁忌である（4.3 項参照）。
抗マラリア薬		
アルテムエーテル/ルメファントリン	理論的考察に基づき，本剤はルメファントリンの血漿中濃度を増加させると推察される。 （CYP3A の阻害）	本剤とアルテムエーテル/ルメファントリンは用量を調節することなく併用できるが，ルメファントリン曝露量増加のため併用は慎重に行うこと。
抗マイコバクテリア薬		
リファンピシン	理論的考察に基づき，リファンピシンはダルナビル及び/又はコビシスタットの血漿中濃度を低下させると推察される。 （CYP3A の誘導）	リファンピシンと本剤の併用は禁忌である（4.3 項参照）。
リファブチン リファペンチン	理論的考察に基づき，これらの抗マイコバクテリア薬はダルナビル及び/又はコビシスタットの血漿中濃度を低下させると推察される。（CYP3A の誘導）	本剤とリファブチン及びリファペンチンの併用は推奨しない。併用が必要な場合，リファブチン開始日の推奨用量は 150 mg 週 3 回（例えば月曜日・水曜日・金曜日）とする。リファブチンに対する暴露増加が推察されるため，リファブチン関連の副作用（好中球減少症及びブドウ膜炎など）に関するモニタリングを増やす必要がある。リファブチンの更なる減量については検討されていない。150 mg 週 2 回の投与ではリファブチンの最適曝露に達せず，そのためリファマイシン耐性及び治療失敗のリスクが生じることに留意すること。HIV 感染患者の結核の適切な治療については，公的な指導を考慮すること。 この推奨は，リトナビルでブーストしたダルナビルについての推奨と異なる。詳細情報については，ダルナビルの製品概要を参照のこと。

抗悪性腫瘍薬		
ダサチニブ ニロチニブ ビンブラスチン ビンクリスチン	理論的考察に基づき，本剤はこれらの抗悪性腫瘍薬の血漿中濃度を増加させると推察される。（CYP3A の阻害）	本剤と併用するとこれらの抗悪性腫瘍薬の濃度が増加し，その結果，通常これらの薬剤と関連するとされる副作用を増加させる可能性がある。 これらの抗悪性腫瘍薬の 1 つと本剤を併用する場合には，慎重に投与すること。
エベロリムス		エベロリムスと本剤の併用は推奨しない。
抗精神病薬/神経遮断薬		
ペルフェナジン リスペリドン チオリダジン	理論的考察に基づき，本剤はこれらの神経遮断薬の血漿中濃度を増加させると推察される。（CYP2D6 の阻害）	本剤とペルフェナジン，リスペリドン又はチオリダジンを併用する場合は，臨床モニタリングを推奨する。本剤との併用に際して，これらの神経遮断薬の減量を検討すること。
ピモジド セルチンドール クエチアピン		ピモジド，クエチアピン又はセルチンドールと本剤の併用は禁忌である（4.3 項参照）。
β 遮断薬		
カルベジロール メトプロロール チモロール	理論的考察に基づき，本剤はこれらの β 遮断薬の血漿中濃度を増加させると推察される。（CYP3A の阻害）	本剤と β 遮断薬を併用する場合は，臨床モニタリングを推奨する。低用量の β 遮断薬の使用を検討すること。
カルシウムチャネル拮抗薬		
アムロジピン ジルチアゼム フェロジピン ニカルジピン ニフェジピン ベラパミル	理論的考察に基づき，本剤はこれらのカルシウムチャネル拮抗薬の血漿中濃度を増加させると推察される。（CYP3A 及び/又は CYP2D6 の阻害）	これらの薬剤を本剤と併用する場合，治療効果及び副作用の臨床モニタリングを推奨する。

副腎皮質ホルモン剤		
ブデソニド フルチカゾン プレドニゾン	理論的考察に基づき，本剤はこれらの副腎皮質ホルモン剤の血漿中濃度を増加させると推察される。 （CYP3A の阻害）	治療上の有益性が全身性副腎皮質ホルモン剤の副作用リスクを上回らない限り，本剤とブデソニド又はフルチカゾンとの併用は推奨しない。 本剤の併用は，全身性のコルチコステロイドの作用（クッシング症候群や副腎抑制など）の発現するリスクが増加する可能性がある。本剤と副腎皮質ホルモン剤を併用する場合は，臨床モニタリングを推奨する。
デキサメタゾン（全身投与）	理論的考察に基づき，デキサメタゾン（全身投与）はダルナビル及び/又はコビシスタットの血漿中濃度を低下させると推察される。（CYP3A の誘導）	デキサメタゾン（全身投与）を本剤と併用する場合は，慎重に投与すること。
エンドセリン受容体拮抗薬		
ボセンタン	理論的考察に基づき，ボセンタンはダルナビル及び/又はコビシスタットの血漿中濃度を低下させると推察される。 （CYP3A の誘導）本剤はボセンタンの血漿中濃度を増加させると推察される。 （CYP3A の阻害）	本剤とボセンタンの併用は推奨しない。
C 型肝炎ウイルス（HCV）直接作用型抗ウイルス薬		
NS3-4A 阻害薬		
ボセプレビル テラプレビル	理論的考察に基づき，これらの抗ウイルス薬はダルナビル及び/又はコビシスタットの血漿中濃度を低下させると推察される。本剤はこれらの抗ウイルス薬の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	本剤とボセプレビル又はテラプレビルの併用は推奨しない。
シメプレビル	理論的考察に基づき，本剤はシメプレビルの血漿中濃度を増加させると推察される。シメプレビルはダルナビル及び/又はコビシスタットの血漿中濃度を増加させる可能性がある。	本剤とシメプレビルの併用は推奨しない。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬		
アトルバスタチン フルバスタチン ピタバスタチン プラバスタチン ロスバスタチン	理論的考察に基づき，本剤はこれらの HMG-CoA 還元酵素阻害薬の血漿中濃度を増加させると推察される。 （CYP3A の阻害及び/又は輸送）	HMG-CoA 還元酵素阻害薬と本剤の併用は脂質降下薬の血漿中濃度を増加させ，ミオパチーなどの有害事象を引き起こす可能性がある。HMG-CoA 還元酵素阻害薬と本剤の投与が望ましい場合には，最低用量で投与を開始し，安全性をモニタリングしながら目的とする臨床効果が得られるまで用量を漸増することを推奨する。
ロバスタチン シンバスタチン		本剤とロバスタチン及びシンバスタチンとの併用は禁忌である（4.3 項参照）。
H_2受容体拮抗薬		
シメチジン ファモチジン ニザチジン ラニチジン	理論的考察に基づき，相互作用は推察されない。	本剤は用量調節せずに H_2 受容体拮抗薬と併用可能である。
免疫抑制剤		
シクロスポリン シロリムス タクロリムス	理論的考察に基づき，本剤はこれらの免疫抑制剤の血漿中濃度を増加させると推察される。 （CYP3A の阻害）	併用する場合は，免疫抑制剤の治療薬物モニタリングを行うこと。
エベロリムス		エベロリムスと本剤の併用は推奨しない。
吸入ベータ作動薬		
サルメテロール	理論的考察に基づき，本剤はサルメテロールの血漿中濃度を増加させると推察される。 （CYP3A の阻害）	サルメテロールと本剤の併用は推奨しない。この組み合わせは QT 延長，動悸，洞性頻脈などサルメテロールによる心血管系への有害事象リスクを増大させる可能性がある。
麻薬性鎮痛薬/オピオイド依存の治療		
ブプレノルフィン/ナロキソン	理論的考察に基づき，本剤はブプレノルフィン及び/又はノルブプレノルフィンの血漿中濃度を増加させる可能性がある。	本剤の併用時におけるブプレノルフィンの用量調節は必要ないが，アヘン毒性の徴候について注意深い臨床モニタリングを推奨する。
メサドン	理論的考察に基づき，本剤はメサドンの血漿中濃度を増加させる可能性がある。 リトナビルでブーストしたダルナビルでは，メサドンの血漿中濃度のわずかな低下が観察された。詳細情報については，ダルナビルの製品概要を参照のこと。	本剤の投与開始にあたっては，メサドンの用量調節は必要ない。一部の患者では維持療法を調節する必要があるため，臨床モニタリングを推奨する。

フェンタニル オキシコドン トラマドール	理論的考察に基づき，本剤は鎮痛薬の血漿中濃度を増加させる可能性がある。 （CYP2D6 及び/又は CYP3A の阻害）	本剤とこれらの鎮痛薬を併用する場合は，臨床モニタリングを推奨する。
エストロゲン系避妊薬		
エチニルエストラジオール ノルエチンドロン	理論的考察に基づき，本剤はエチニルエストラジオール及び/又はルエチンドロンの血漿中濃度を変化させる可能性がある。 （CYP3A の阻害，UGT/SULT の誘導）	本剤と経口避妊薬との併用に関して，用量の推奨はできない。代替避妊法を検討すること。
ホスホジエステラーゼ 5（PDE-5）阻害薬		
勃起不全治療用 シルデナフィル タダラフィル バルデナフィル アバナフィル	理論的考察に基づき，本剤はこれらの PDE-5 阻害薬の血漿中濃度を増加させると推察される。（CYP3A の阻害）	勃起不全治療のための PDF-5 阻害薬と本剤との併用使用には注意を払うこと。本剤とシルデナフィル，バルデナフィル又はタダラフィルとの併用投与が適応となる場合，シルデナフィルの 1 回あたりの投与量は 48 時間で 25 mg 未満，バルデナフィルは 72 時間で 2.5 mg 未満，タダラフィルは 72 時間で 10 mg 未満にすることを推奨する。 アバナフィルと本剤の併用は禁忌である（4.3 項参照）。
肺動脈高血圧治療用 シルデナフィル タダラフィル	理論的考察に基づき，本剤はこれらの PDE-5 阻害薬の血漿中濃度を増加させると推察される。（CYP3A の阻害）	肺動脈性肺高血圧症治療を目的としたシルデナフィルを本剤と併用する場合の安全かつ有効な用量は確立していない。シルデナフィルが関連する有害事象（視覚障害，低血圧，長時間の勃起，失神など）が起こる可能性が増加する。そのため，本剤と肺動脈高血圧症治療を目的としたシルデナフィルの併用は禁忌である（4.3 項参照）。 本剤と肺動脈高血圧症治療を目的としたタダラフィルとの併用は推奨しない。
プロトンポンプ阻害薬		
デクスランソプラゾール エソメプラゾール ランソプラゾール オメプラゾール パントプラゾール ラベプラゾール	理論的考察に基づき，相互作用は推察されない。	本剤は用量調節せずにプロトンポンプ阻害薬と併用可能である。

鎮静薬/催眠薬		
ブスピロン クロラゼプ酸 ジアゼパム エスタゾラム フルラゼパム ミダゾラム（非経口投与） ゾルピデム	理論的考察に基づき，本剤はこれらの鎮静/催眠薬の血漿中濃度を増加させると推察される。 （CYP3A の阻害）	本剤と鎮静薬/催眠薬を併用する場合は，臨床モニタリングを推奨する。鎮静薬/催眠薬の減量を検討すること。 本剤と非経口ミダゾラムとの併用は慎重に行うこと。 本剤と非経口ミダゾラムを併用投与する場合は，呼吸抑制及び/又は長時間の鎮静が起きた際に緊密な臨床モニタリングや適切な医学的管理が可能な集中治療室又は同等の条件下で行うこと。特にミダゾラムを複数回投与する場合は，ミダゾラムの用量調節を検討すること。
ミダゾラム（経口投与） トリアゾラム		ミダゾラム又はトリアゾラムと本剤の併用は禁忌である（4.3 項参照）。

4.6　生殖能力，妊婦及び授乳婦

妊婦
ダルナビル又はコビシスタットを用いた妊娠中の女性における適切かつ十分に管理された比較試験は行われていない。動物実験では，妊娠，胚/胎仔発生，出産や出生後の発育における直接的な有害作用は認められていない（5.3 項参照）。

本剤は妊婦に対しては，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。

授乳婦
ダルナビル又はコビシスタットのヒトにおける乳汁中への移行は不明である。ラットを用いた実験では，ダルナビルの乳汁中への移行がみられ，また高用量（1,000 mg/kg/日）では毒性が報告されている。動物試験から，コビシスタットは乳汁中に移行することが立証されている。HIV の感染の可能性や，母乳哺育児に対する副作用の可能性があるため，母親には本剤投与中の授乳は避けるよう指導すること。

生殖能力
ダルナビル又はコビシスタットが生殖能力に与える影響について，ヒトにおけるデータはない。動物において，交配又は生殖能力に対する影響は認めなかった（5.3 項参照）。動物試験に基づき，本剤では交配又は生殖能力に対する影響は推察されない。

4.7　運転及び機械操作への影響

本剤は運転及び機械操作能力に全く，あるいは無視できる範囲でしか影響を及ぼさない。しかし，コビシスタットと併用しダルナビルによる治療を受けている一部の患者で浮動性めまいが報告されているため，患者が自動車の運転や機械の操作に従事する可能性がある場合には注意すること（4.8 項参照）。

4.8　好ましくない影響

安全性プロファイルの要約
本剤の全体的な安全性プロファイルは，コビシスタット又はリトナビルのいずれかでブーストしたダルナビルから得た入手可能な臨床試験データ及びコビシスタットから得たデータ並びにダルナビル/リトナビルの市販後データに基づく。多くの場合，報告された副作用がダルナビル，リトナビル又はコビシスタットに関連するのか，HIV 疾患の管理に使用した広範囲の薬剤関連なのか，あるいは基礎疾患の進行の結果であるのかは不明である。

本剤はダルナビルとコビシスタットを含有しているため，個々の各成分に関連する副作用が予想される。

ダルナビル/コビシスタットを用いた第 III 相臨床試験 GS-US-216-130 中（313 例，治療未経験の患者と治療経験のある患者），患者の 66.5%が 1 件以上の副作用を経験した。平均治療期間は 58.4 週であった。最も報告頻度の高い副作用は，下痢（28%），悪心（23%）及び発疹（16%）であった。重篤な副作用は，糖尿病，（薬剤）過敏症，免疫再構築症候群，発疹及び嘔吐であった。これらの重篤な副作用は，2 人（0.6%）の患者で発疹を認めたのを除き，すべて 1 人（0.3%）の患者で発現した。

ダルナビル/リトナビル臨床開発プログラム（ダルナビル/リトナビル 600/100 mg 1 日 2 回で治療を開始した治療経験者 2,613 例）において，患者の 51.3%が副作用を 1 件以上経験した。被験者の平均総治療期間は 95.3 週であった。臨床試験及び自発報告で最も頻度が高かった副作用は，下痢，悪心，発疹，頭痛，嘔吐である。最も高頻度で認められた重篤な副作用は急性腎不全，心筋梗塞，免疫再構築症候群，血小板減少症，骨壊死，下痢，肝炎，発熱である。

96 週時の解析で，未治療の患者に対するダルナビル/リトナビル 800/100 mg 1 日 1 回の安全性プロファイルは既治療患者に対するダルナビル/リトナビル 600/100 mg 1 日 2 回投与の場合とほぼ同等であったが，悪心は未治療患者でより頻繁に認められた。これは軽度の悪心であった。ART 未治療患者における 192 週時の解析では，安全性に関する新たな知見は得られておらず，ダルナビル/リトナビル 800/100 mg 1 日 1 回投与の平均治療期間は 162.5 週間であった。

副作用の一覧表
副作用は器官別大分類（SOC）と頻度カテゴリー別に記載した。各頻度カテゴリー内では副作用は重篤度の高い順に示した。頻度カテゴリーは以下のとおりである：きわめて高頻度（1/10 以上），高頻度（1/100 以上 1/10 未満），低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満），まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満），不明（入手可能なデータから頻度が推定できない）。

成人患者におけるダルナビル/コビシスタットによる副作用

MedDRA 器官別大分類 頻度カテゴリー	副作用
免疫系障害	
高頻度 低頻度	（薬剤）過敏症 免疫再構築炎症反応症候群
代謝および栄養障害	
高頻度	食欲不振，糖尿病，高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，高脂血症

精神障害	
高頻度	異常な夢
神経系障害	
きわめて高頻度	頭痛
胃腸障害	
きわめて高頻度 高頻度 低頻度	下痢，悪心 嘔吐，腹痛，腹部膨満，消化不良，鼓腸，膵酵素増加 急性膵炎
胆道系障害	
高頻度 低頻度	肝酵素上昇 肝炎*，肝細胞融解性肝炎*
皮膚および皮下組織障害	
きわめて高頻度 高頻度 まれ 不明	発疹（斑状皮疹，斑状丘疹性皮疹，丘疹性皮疹，紅斑性皮疹，そう痒性皮疹，全身性発疹及びアレルギー性皮膚炎など） 血管浮腫，そう痒症，蕁麻疹 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応*，スティーブンス・ジョンソン症候群* 中毒性表皮壊死融解症*，急性汎発性発疹性膿疱症*
筋骨格系および結合組織障害	
高頻度	筋肉痛，骨壊死*
生殖器および乳房障害	
低頻度	女性化乳房*
全身障害および投与局所様態	
高頻度 低頻度	疲労 無力症
臨床検査	
高頻度	血中クレアチニン上昇

* これらの副作用はダルナビル/コビシスタットを用いた臨床試験では報告されていないが，ダルナビル/リトナビル治療で報告され，ダルナビル/コビシスタットでも発現が推察される。

特定の副作用に関する説明

発疹

ダルナビル/リトナビル及びダルナビル/コビシスタットを用いた臨床試験で認められた発疹はほとんどが軽度から中等度であり，治療開始から 4 週間以内に発現し，投与継続中に寛解するものが多かった（4.4 項参照）。ダルナビル 800 mg 1 日 1 回/コビシスタット 150mg 1 日 1 回と他の抗レトロウイルス薬の併用を検討した単群試験において，患者の 2.2%が発疹を原因とする治療中止に至った。

代謝パラメータ
抗レトロウイルス療法中に，体重，血中脂質及び血中ブドウ糖が増加する可能性がある（4.4 項参照）。

筋骨格系異常
CPK 上昇，筋肉痛，筋炎，また稀に横紋筋融解症が HIV プロテアーゼ阻害剤の使用時（特に NRTI との併用時）に報告されている。

一般的に認められているリスク因子を有する患者，進行した HIV 感染症の患者，又は多剤併用抗レトロウイルス療法（CART）を長期間受けている患者などにおいて骨壊死の例が報告されている。この頻度は不明である（4.4 項参照）。

免疫再構築症候群
多剤併用抗レトロウイルス療法（CART）の開始時に重度の免疫不全のある HIV 感染患者では，無症候性あるいは残存していた日和見感染に対する炎症反応が起こる可能性がある。また，自己免疫疾患（グレーブス病など）も報告されている。発現までの期間は様々であり，治療開始から数カ月後に発現することもある（4.4 項参照）。

血友病患者における出血
抗レトロウイルスプロテアーゼ阻害剤を投与されている血友病患者で自然出血の増加が報告されている（4.4 項参照）。

推定クレアチニンクリアランスの低下
コビシスタットは，クレアチニンの尿細管分泌を阻害するため，推定クレアチニンクリアランスを低下させることが明らかになった。コビシスタットの阻害効果を原因とする血清クレアチニン値の上昇は，一般的に 0.4 mg/dL 以下であった。

腎機能が正常な患者（eGFR ≥ 80 mL/分，12 例）及び軽度から中等度の腎障害患者（eGFR が 50～79 mL/分，18 例）を対象とした第 I 相臨床試験で，コビシスタットが血清クレアチニンに与える効果を検討した。コビシスタット 150 mg を用いた治療開始後 7 日以内に，腎機能が正常な患者及び軽度から中等度の腎障害患者において認めた Cockcroft-Gault 法により算出した推定糸球体ろ過率の投与前からの変化（$eGFR_{CG}$）は，それぞれ-9.9 ± 13.1 mL/分及び-11.9 ± 7.0 mL/分であった。$eGFR_{CG}$ におけるこれらの低下はコビシスタットの投与中止後に元に戻り，探査薬イオヘキソールのクリアランスで測定したところ，実際の糸球体ろ過率に影響はなかった。

第 III 相単群試験（GS-US-216-130）において，2 週時に $eGFR_{CG}$ の低下が報告され，これは 48 週まで安定的に維持された。投与前からの平均 $eGFR_{CG}$ 変化は，2 週時が–9.6 ml/分及び 48 週時が–9.6 ml/分であった。

詳細情報については，コビシスタット製品概要を参照のこと。

<u>小児集団</u>
3～17 歳の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確認されていない（4.4 及び 5.3 項参照）。

<u>他の特別な集団</u>
B 型及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者
B 型及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者における本剤の使用に関して利用可能な情報は少ない。ダルナビル/リトナビル 600/100 mg の 1 日 2 回投与を受けた 1,968 名の既治療患者のうち，236 名は B 型又は C 型肝炎に重複感染していた。重複感染患者は，慢性ウイルス性肝炎に罹患していない患者と比較して，ベースライン及び治療により肝トランスアミナーゼ上昇が多く認められた。（4.4 項参照）。

副作用と疑われる事象の報告
本剤承認後の副作用と疑われる事象の報告は重要である。本報告により，本剤のベネフィットとリスクのバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者には，添付資料Vに記載した国際報告システムによって，副作用と疑われる事象の報告が求められる。

4.9 過量投与

本剤又はダルナビル/コビシスタットの急性過剰摂取を経験した患者は少ない。健常人に対し最高 3,200 mg のダルナビルを経口液剤として単剤で単回投与した場合と，最高 1,600 mg のダルナビル錠をリトナビルと併用で単回投与した場合，有害な症状はみられなかった。

本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。本剤の過量投与に対する治療は患者のバイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察など，一般的な対症療法である。必要に応じて未吸収の活性物質を嘔吐によって除去する。

未吸収の活性物質除去のため，活性炭を投与することも可能である。ダルナビル及びコビシスタットは蛋白質と強く結合するため，透析は活性物質の除去にはあまり有効ではないと推察される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：全身投与用抗ウイルス薬，HIV 感染治療用抗ウイルス薬，配合剤 ATC コード：J05AR14

本剤は抗レトロウイルス薬ダルナビルと薬物動態学的増強因子コビシスタットとの配合剤である。

作用機序
ダルナビルは HIV-1 プロテアーゼの二量体化及び酵素活性を阻害する（K_D は 4.5×10^{-12}M）。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，成熟した感染性ウイルス粒子の形成を抑制する。

コビシスタットは，チトクロム P450 CYP3A サブファミリーの作用機序に基づく阻害薬である。コビシスタットによる CYP3A 仲介代謝の阻害は，CYP3A 依存性の代謝が原因でバイオアベイラビリティが限定的かつ半減期が短いダルナビルなどの CYP3A 基質の全身曝露を増強する。

In vitro での抗ウイルス活性
ダルナビルは 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 実験室株に対し活性を示す［EC_{50} 中央値 1.2～8.5 nM（0.7～5.0 ng/mL）］。ダルナビルは *in vitro* で HIV-1 グループ M（A，B，C，D，E，F，G）及びグループ O 初代分離株に対し抗ウイルス活性（EC_{50} 値 < 0.1～4.3 nM）を示す。これらの EC_{50} 値は 50%細胞毒性作用を示す濃度（87～ > 100 μM）よりも十分に低い。

コビシスタットには HIV-1 に対する検出可能な抗ウイルス活性を有さず，ダルナビルの抗ウイルス効果に対する拮抗作用もない。

薬剤耐性
In vitro における野生型 HIV-1 からダルナビル耐性ウイルスを得るには 3 年を超える長期間が必要であった。選択されたウイルスは 400 nM 以上のダルナビル存在下では増殖できなかった。この条件下で選択されたウイルスはダルナビルに対する感受性が低下（23～50 倍）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。選択実験において出現するウイルス

のダルナビルに対する感受性の低下は，これらプロテアーゼ変異の出現によっては説明できなかった。

本剤の薬剤耐性プロファイルはダルナビルによりもたらされる。コビシスタットは抗ウイルス活性がないため，HIV 耐性変異を選択することはない。本剤の薬剤耐性プロファイルは，治療未経験（ARTEMIS）及び治療経験（ODIN）患者においてダルナビル/リトナビルを用いて実施した第 III 相の 2 試験，並びに未治療及び既治療患者における GS-US-216-130 臨床試験からの 48 週データにより裏付けられている。

本剤又はダルナビル/リトナビル 800/100 mg 1 日 1 回の初回治療を受けた ART 未治療患者，及び本剤又はダルナビル/リトナビル 800/100 mg 1 日 1 回と他の ART の併用治療を受けたダルナビル耐性関連変異のない ART 既治療患者において観察された HIV-1 ウイルス耐性の発現率は低かった。以下に示す表は，GS-US-216-130，ARTEMIS 及び ODIN 臨床試験の終了時における HIV-1 プロテアーゼ変異の発現及びウイルス学的失敗における HIV PI に対する感受性の喪失を示す。

	GS-US-216-130[a]		ARTEMIS[b]	ODIN[b]	
	治療未経験ダルナビル/コビシスタット 800/150 mg 1 日 1 回 295 例	治療経験ダルナビル/コビシスタット 800/150 mg 1 日 1 回 18 例	治療未経験ダルナビル/リトナビル 800/100 mg 1 日 1 回 343 例	治療経験ダルナビル/リトナビル 800/100 mg 1 日 1 回 294 例	治療経験ダルナビル/リトナビル 600/100 mg 1 日 2 回 296 例
ウイルス学的失敗の患者数及び試験終了時に変異[c]を認めた遺伝子型データ，n/N					
初期 主要な PI 変異 PI RAM	0/8 2/8	1/7 1/7	0/43 4/43	1/60 7/60	0/42 4/42
ウイルス学的失敗及び試験終了時に投与前[d]と比較して PI への感受性の低下が明らかな表現型データを示した患者数，n/N					
HIV PI					
ダルナビル	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
アンプレナビル	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
アタザナビル	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
インジナビル	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
ロピナビル	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
サキナビル	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
チプラナビル	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

[a] 耐性検査で選択したウイルス学的失敗は，以下の通りに定義した。抑制なし：HIV-1 RNA 量の投与前からの低下が 1 log 未満で 8 週時に 50 コピー/ml 以上であることがその後の来院時に確認された。リバウンド：HIV-1 RNA 量 50 コピー/mL 未満の後 HIV-1 RNA 量 400 コピー/mL 以上が確認された，又は最低値から 1 $\log_{10}$ 超の HIV-1 RNA が確認された。試験を中止し最終来院時の HIV-1 RNA 量が 400 コピー/mL 以上。

[b] TLOVR 非 VF 打ち切りアルゴリズムに基づくウイルス学的失敗（HIV-1 RNA 量> 50 コピー/mL）

[c] IAS-USA リスト

[d] GS-US-216-130 において，投与前の表現型は入手できなかった。

交叉耐性

GS-US-216-130 でのウイルス学的失敗においては，他の HIV プロテアーゼ阻害剤との交叉耐性はみとめられなかった。ARTEMIS 及び ODIN の情報に関しては上記の表を参照のこと。

臨床成績

本剤の抗ウイルス効果は，ダルナビル成分に基づくものである。ダルナビルの薬物動態学的増強因子としてのコビシスタットの活性は，薬物動態試験で立証されている。これらの薬物動態試験では，コビシスタット 150 mg でブーストしたダルナビル 800 mg の曝露は，リトナビル 100 mg でブーストした場合と一致した。本剤の成分としてのダルナビルは，コビシスタット 150mg

1日1回と併用した単剤としてのダルナビル800 mg 1日1回と生物学的に同等であった（5.2項参照）。

本剤1日1回の有効性は，ART未治療患者及びART既治療患者を対象としたGS-US-216-130試験及びART未治療患者及びART既治療患者を対象にダルナビル/リトナビル800/100 mgを1日1回投与した第III相の2試験（それぞれARTEMIS及びODIN）の48週時データの解析に基づく。

成人における本剤の臨床試験の説明

ART未治療患者及びART既治療患者におけるダルナビル800 mg 1日1回とコビシスタット150 mg 1日1回の併用投与の有効性

GS-US-216-130は，HIV-1感染成人患者313人（未治療患者295人及び既治療患者18人）を対象にダルナビル/コビシスタットの薬物動態，安全性，忍容性及び有効性を評価する単群オープンラベル第III相試験である。これらの患者に，ダルナビル800 mg 1日1回とコビシスタット150 mg 1日1回の併用及び治験責任医師が選択した2種の活性NRTIから成る至適化された背景治療（OBR）を投与した。

この試験に適格なHIV-1感染患者は，スクリーニング時の遺伝子型がダルナビルRAMを示さず血漿中HIV-1 RNA量が1000コピー/mL以上の患者とした。GS-US-216-130試験からの48週時解析の有効性データを以下に示す。

	GS-US-216-130		
48週時のアウトカム	治療未経験，ダルナビル/コビシスタット800/150 mg 1日1回＋OBR，295例	治療経験，ダルナビル/コビシスタット800/150 mg 1日1回＋OBR，18例	全被験者，ダルナビル/コビシスタット800/150 mg 1日1回＋OBR，313例
HIV-1 RNA量50コピー/mL未満[a]	245 (83.1%)	8 (44.4%)	253 (80.8%)
投与前からのHIV-1 RNA logの平均変化（$\log_{10}$コピー/mL）	-3.01	-2.39	-2.97
投与前と比較したCD4陽性リンパ球数の変化平均値[b]	+174	+102	+170

[a] TLOVRアルゴリズムにより補完

[b] LOCF（Last Observation Carried Forward）で補完

成人におけるダルナビル/リトナビルの臨床試験の説明

ART未治療患者におけるダルナビル800 mg 1日1回とリトナビル100 mg 1日1回の併用投与の有効性

ダルナビル/リトナビル800/100 mg 1日1回投与の有効性のエビデンスは，抗レトロウイルス未治療のHIV-1感染患者を対象にダルナビル/リトナビル800/100 mg 1日1回とロピナビル/リトナビル800/200 mg/日（1日2回又は1日1回として投与）とを比較した無作為割付け比較対照オープンラベル第III相ARTEMIS試験からの192週時のデータの解析に基づく。両群ともフマル酸テノホビルジソプロキシル300 mg 1日1回及びエムトリシタビン200 mg 1日1回から成る固定した背景治療を採用した。

ARTEMIS試験からの48週時及び96週時解析の有効性データを以下に示す。

ARTEMIS		
	48週時[a]	96週時[b]

アウトカム	ダルナビル/リトナビル 800/100 mg 1日1回 343例	ロピナビル/リトナビル 800/200 mg/日 346例	投与群間差（95%信頼区間）	ダルナビル/リトナビル 800/100 mg 1日1回 343例	ロピナビル/リトナビル 800/200 mg/日 346例	投与群間差（95%信頼区間）
HIV-1 RNA 50コピー/mL未満[c]	83.7% (287)	78.3% (271)	5.3% (-0.5; 11.2)[d]	79.0% (271)	70.8% (245)	8.2% (1.7; 14.7)[d]
全患者						
投与前HIV-RNA 100,000未満	85.8% (194/226)	84.5% (191/226)	1.3% (-5.2; 7.9)[d]	80.5% (182/226)	75.2% (170/226)	5.3% (-2.3; 13.0)[d]
投与前HIV-RNA 100,000以上	79.5% (93/117)	66.7% (80/120)	12.8%. (1.6; 24.1)[d]	76.1% (89/117)	62.5% (75/120)	13.6% (1.9; 25.3)[d]
投与前のCD4陽性リンパ球数200未満	79.4% (112/141)	70.3% (104/148)	9.2% (-0.8; 19.2)[d]	78.7% (111/141)	64.9% (96/148)	13.9% (3.5; 24.2)[d]
投与前のCD4陽性リンパ球数200以上	86.6% (175/202)	84.3% (167/198)	2.3% (-4.6; 9.2)[d]	79.2% (160/202)	75.3% (149/198)	4.0% (-4.3; 12.2)[d]
中央値 投与前からのCD4陽性リンパ球数の変化平均値（$\times 10^6$/l）[e]	+137	+141		+171	+188	

[a] 48週時の解析に基づくデータ

[b] 96週時の解析に基づくデータ

[c] TLOVRアルゴリズムにより補完

[d] 反応率（%）の差の正規近似に基づく

[e] 非完了者は補完失敗とする（完全中止した被験者の変化量は0として補完）。

48週時解析の治療意図に基づく（ITT）集団及び治験実施計画書に基づく（OP）集団の両方について，血漿中HIV-1 RNA濃度が50コピー/mL未満の患者比率と定義するダルナビル/リトナビル治療に対するウイルス学的反応の非劣性が立証された（あらかじめ設定した非劣性限界値は12%）。これらの結果は，ARTEMIS試験における治療96週時のデータ解析で確認された。ARTEMIS試験において，これらの結果は治療192週まで持続した。

ART既治療患者におけるダルナビル800 mg 1日1回とリトナビル100 mg 1日1回の併用時の有効性

ODINは，スクリーニング時の遺伝子型耐性検査でダルナビルRAM（すなわちV11I，V32I，L33F，I47V，I50V，I54M，I54L，T74P，L76V，I84V，L89V）が認められず，またスクリーニング時のHIV-1 RNA量が1,000コピー/mLを上回るART既治療のHIV-1感染患者を対象に，ダルナビル/リトナビル800/100 mg 1日1回とダルナビル/リトナビル600/100 mg 1日2回を投与した無作為化非盲検第Ⅲ相比較試験である。有効性解析は48週時の臨床成績に基づいている（以表参照）。両群とも，2剤以上のNRTIにより至適化された背景治療（OBR）を使用した。

ODIN			
	48 週		
アウトカム	ダルナビル/リトナビル 800/100 mg 1 日 1 回＋OBR 294 例	ダルナビル/リトナビル 600/100 mg 1 日 2 回＋OBR 296 例	投与群間差（95%信頼区間）
HIV-1 RNA 量 50 コピー/mL 未満 [a]	72.1% (212)	70.9% (210)	1.2% (-6.1; 8.5)[b]
投与前 HIV-1 RNA 量（コピー/mL）			
100,000 未満	77.6% (198/255)	73.2% (194/265)	4.4% (-3.0; 11.9)
100,000 以上	35.9% (14/39)	51.6% (16/31)	-15.7% (-39.2; 7.7)
投与前 CD4 陽性細胞数（$\times 10^6$/L）			
100 以上	75.1% (184/245)	72.5% (187/258)	2.6% (-5.1; 10.3)
100 未満	57.1% (28/49)	60.5% (23/38)	-3.4% (-24.5; 17.8)
HIV-1 clade			
タイプ B	70.4% (126/179)	64.3% (128/199)	6.1% (-3.4; 15.6)
タイプ AE	90.5% (38/42)	91.2% (31/34)	-0.7% (-14.0, 12.6)
タイプ C	72.7% (32/44)	78.8% (26/33)	-6.1% (-2.6, 13.7)
その他 [c]	55.2% (16/29)	83.3% (25/30)	-28.2% (-51.0, -5.3)
平均 CD4 陽性細胞数投与前からの変化 (x 10^6/L)[e]	+108	+112	-5[d] (-25; 16)

[a] TLOVR アルゴリズムにより補完

[b] 反応率（%）の差の正規近似に基づく

[c] clade A1，D，F1，G，K，CRF02_AG，CRF12_BF 及び CRF06_CPX

[d] 平均値の差

[e] LOCF（Last Observation Carried Forward）で補完

ウイルス学的効果の非劣性について，血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 コピー未満/mL の患者の割合（%）で定義したとき，48 週の解析で ITT 対象集団と OP 対象集団双方でダルナビル/リトナビル 800/100 mg 1 日 1 回の投与は 600/100 mg 1 日 2 回の投与に対し非劣性であることが示された（あらかじめ設定した非劣性限界値は 12%）。

本剤は，ダルナビル耐性関連変異（DRV-RAM）が 1 つ以上，HIV-1 RNA が 100,000 コピー/mL 以上，あるいは CD4 陽性リンパ球数が 100×10^6 個/L 未満の ART 既治療患者には投与しないこと（4.2 及び 4.4 項参照）。clade B 以外の HIV-1 型感染患者についての十分なデータは得られていない。

小児集団

欧州医薬品庁は，HIV-1 感染の治療状況において，小児集団の全集団における本剤を用いた試験結果の提出を義務としている。

5.2 薬物動態学的特性

ダルナビルの暴露量は，健康成人を対象に本剤とダルナビル/リトナビル 800/100 mg 1 日 1 回を定常状態及び食事中又は食直後に投与したバイオアベイラビリティ試験において比較した。食事中又は食直後に及び空腹時における本剤とダルナビル/リトナビル 800/100 mg の生物学的同等性が示された。

吸収

ダルナビル
ダルナビル単剤の単回 600 mg 投与の絶対経口バイオアベイラビリティは約 37%である。

健康成人において本剤の経口投与後，ダルナビルは急速に吸収される。コビシスタットの存在下では，通常 3～4.5 時間でダルナビルの最大血漿中濃度に達する。健康成人に本剤を経口投与後，コビシスタットの最大血漿中濃度は投与後 2～5 時間で観察された。
食事中又は食直後に投与した場合，ダルナビルの相対曝露は空腹時に服用した場合と比較して 1.7 倍高い。そのため，本剤は食事中又は食直後に服用すること。食事の種類は本剤への曝露量に影響しない。

分布

ダルナビル
ダルナビルは約 95%が血漿蛋白に結合する。ダルナビルは主に血漿 α_1 酸性糖蛋白質に結合する。静脈内投与後のダルナビル単剤の分布容積は 88.1 ± 59.0 l （平均 ± SD）であり，リトナビル 100 mg 1 日 2 回併用時は 131 ± 49.9 l（平均 ± SD）に上昇した。

コビシスタット
コビシスタットは 97～98%がヒト血漿蛋白に結合し，平均血漿中/血中薬物濃度比は約 2 であった。

生体内変化

ダルナビル
ヒト肝ミクロソーム（HLM）を用いた in vitro の試験で，ダルナビルは主に酸化的に代謝されることが示されている。ダルナビルは肝臓の CYP 系，とくにほぼ CYP3A4 アイソザイムのみによって高度に代謝される。健康成人に ^{14}C 標識したダルナビル/リトナビル 400/100 mg を単回投与したとき，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。ヒトにおいては少なくとも 3 種類のダルナビル酸化代謝物が確認されており，野生型 HIV に対する活性はいずれも未変化体の 10%以下であった。

コビシスタット
コビシスタットは CYP3A（主要）及び CYP2D6（マイナー）が媒介する酸化を通じて代謝され，グルクロン酸化されない。^{14}C-コビシスタットの経口投与後，血漿中に循環する放射能の 99%が未変化コビシスタットであった。尿中及び糞便中に認めた代謝体は低濃度であり，コビシスタットの CYP3A 阻害活性には寄与しない。

排泄

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 400/100 mg を投与した場合，約 79.5%が糞中に，約 13.9%が尿中に排泄された。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。リトナビル併用時のダルナビルの半減期はおよそ 15 時間であった。
ダルナビル 150 mg を単剤で静脈内投与したときの全身クリアランスは 32.8l/h，低用量リトナビルとの併用時は 5.9 l/h であった。

コビシスタット
^{14}C-コビシスタットの経口投与後，投与量の 86%が糞便中にまた 8.2%が尿中で回収された。本剤投与後のコビシスタットの血漿中の終末相半減期中央値は約 3～4 時間である。

特殊患者

小児集団
小児患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

高齢者
ダルナビル
この集団における利用可能な情報は少ない。HIV 感染患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果，評価した患者の年齢範囲（18 歳から 75 歳）において，ダルナビルの薬物動態に顕著な差は認められなかった（65 歳以上は 12 例）（4.4 項参照）。しかし，65 歳以上の患者については限られたデータしか得られていない。

コビシスタット
高齢者（65 歳以上）におけるコビシスタットの薬物動態はまだ完全には評価されてはいない。

性差
ダルナビル
母集団薬物動態解析の結果，女性の HIV 感染患者のほうが男性患者に比べダルナビルの曝露量がわずかに高い（16.8%）ことが示された。この差に臨床的意義はない。

コビシスタット
コビシスタットについて，性差による臨床的に重要な薬物動態の違いは同定されていない。

腎機能障害
腎障害患者における本剤の使用は検討されていない。

ダルナビル
^{14}C 標識したダルナビル/リトナビルを用いた Mass Balance 試験の結果，ダルナビルの投与量の約 7.7%が未変化体で尿中に排出されることが示された。

腎機能障害患者を対象としたダルナビルの試験は行われていないが，母集団薬物動態解析から，中等度の腎機能障害を有する HIV 感染患者（CrCl 30～60 mL/min, 20 例）においてダルナビルの薬物動態は顕著な影響を受けなかった（4.2，4.4 項参照）。

コビシスタット
重度の腎障害を有する非 HIV-1 感染患者において（推定クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満），コビシスタットの薬物動態試験を実施した。重度の腎障害を有する患者と健常者との間で，コビシスタットの薬物動態に有意差は観察されず，コビシスタットの低腎クリアランスと一致した。

肝障害
肝障害患者における本剤の使用は検討されていない。

ダルナビル
ダルナビルは主に肝臓で代謝，除去される。ダルナビル/リトナビル（600/100 mg）1 日 2 回の反復投与試験において，軽度（Child-Pugh A, 8 例）及び中等度（Child-Pugh B, 8 例）の肝障害患者におけるダルナビルの総血漿中濃度は健康被験者と同等であることが示された。しかし，非結合ダルナビルの濃度はそれぞれ約 55%（Child-Pugh A）及び 100% （Child-Pugh B）高かった。この上昇の臨床的意義は不明であるため，ダルナビル/リトナビルは慎重に投与すること。重度の肝障害がダルナビルの薬物動態へ与える影響については試験を実施していない（4.2，4.3，4.4 参照）。

コビシスタット
コビシスタットは主に肝臓で代謝，排泄される。中等度（Child-Pugh Class B）の肝障害を有する非 HIV-1 感染患者において，コビシスタットの薬物動態試験を実施した。中等度の肝障害患者と健常者との間で，コビシスタット薬物動態に臨床的に有意な差は認められなかった。軽度から中等度の肝障害患者では，本剤の用量調節は必要ない。重度の肝障害（Child-Pugh Class C）がコビシスタットの薬物動態に与える影響については試験を実施していない。

B 型及び又は C 型肝炎ウイルス重複感染
ダルナビル及びコビシスタットの薬物動態に与える B 型及び/又は C 型肝炎の影響を評価するには，臨床試験から十分な薬物動態データが得られていない（4.4 及び 4.8 項参照）。

5.3　非臨床安全性データ

ダルナビル
動物を用いた毒性試験は，ダルナビル単剤についてはマウス，ラット，イヌにおいて，リトナビルとの併用についてはラットとイヌで，臨床用量まで実施されている。

マウス，ラット，イヌにおける反復投与毒性試験においては，ダルナビル投与による影響は限定的であった。げっ歯類における標的器官は，造血系，血液凝固系，肝臓及び甲状腺であった。ばらつきがみられたものの限定的な赤血球パラメータの低下と，活性化部分トロンボプラスチン時間の延長がみられた。

肝臓（肝細胞肥大，空胞形成，肝酵素増加）及び甲状腺（濾胞肥大）において変化がみられた。ラットでは，ダルナビル単剤投与に比べ，ダルナビル/リトナビルの併用によって赤血球パラメータや肝臓，甲状腺に与える影響が若干増強され，膵島線維症の発現率が増加した（雄ラットのみ）。イヌでは臨床用量までの曝露においては重大な毒性や標的器官は認められなかった。

ラットを用いた実験では，母体毒性が認められた場合に黄体数及び着床数の減少が認められた。それ以外では，ダルナビルの最大 1,000 mg/kg/day の投与やヒトにおける臨床用量未満（AUC × 0.5）の曝露による交配や生殖能力への影響は認められなかった。催奇形性は，同用量までは，本剤単独投与ではラット及びウサギにおいて，リトナビルとの併用投与ではマウスにおいて認められなかった。曝露量はヒトにおける臨床用量より低かった。ラットの出生前及び出生後の評価では，リトナビルとの併用の有無にかかわらず，ダルナビルにより離乳前の仔の体重増加が一時的に減少した。また，眼開口及び耳介開展時期の遅延がみられた。ダルナビル／リトナビルの併用によって，授乳開始後 15 日目で驚愕反応の認められた仔の数が減少し，また授乳期に生存する仔の数も減少した。これらは，母乳及び/又は母体毒性を介した有効成分への仔の曝露による二次的な影響の可能性がある。離乳後の機能への影響はダルナビル単剤又はリトナビルとの併用のいずれにおいてもみられなかった。生後 23～26 日目にダルナビルを投与された幼若ラットでは死亡の増加がみられ，中には痙攣を伴う例も認められた。生後 5～11 日目に，成熟ラットと mg/kg 単位で同用量を投与したラットでは，血漿中，肝臓，脳での曝露が成熟ラットに比べて極めて高かった。23 日齢以降は，曝露量は成熟ラットと同等であった。曝露量増加の一因は，幼若動物において薬剤代謝酵素が未成熟であることによるものと考えられる。幼若ラットにおける治療に関連した死亡は，生後 26 日目にダルナビル 1,000 mg/kg を単回投与した場合でも，生後 23～50 日目に 500 mg /kg を反復投与した場合でも観察されず，曝露量及び毒性プロファイルは成熟ラットでみられるものと同等であった。

ヒトにおいて脳血管関門や肝酵素の発達速度は明確でないため，3 歳以下の幼児には本剤を投与しないこと。

マウス及びラットにダルナビルを最長 104 週間にわたって強制経口投与し，ダルナビルのがん原性について評価を行った。マウスには 1 日 1 回 150, 450, 1,000 mg/kg が投与され，ラットには 50, 150，500 mg/kg が投与された。いずれの動物種でも，雄雌の両方に用量依存的な肝細胞腺腫と肝細胞癌の発現率の増加がみられた。雄ラットでは甲状腺濾胞細胞線種が認められた。マウ

ス及びラットにおいて，ダルナビルの投与による上記以外の良性又は悪性の新生物の発現に統計学的に有意な増加は認められなかった。げっ歯類で観察された肝細胞及び甲状腺の腫瘍はヒトとの関連性は乏しいと考えられる。ラットへのダルナビルの反復投与により肝ミクロソーム酵素の誘導や甲状腺ホルモン代謝の増強が誘発された。このためラットは甲状腺新生物に対する感受性が高まるが，ヒトではこのような現象はみられない。検討した中での最高用量によるダルナビル/リトナビル併用時の全身曝露量（AUC に基づく）は，ヒトにおける推奨用量投与時の全身曝露量の 0.4～0.7 倍（マウス）及び 0.7～1 倍（ラット）であった。

ヒトの曝露量以下でダルナビルを 2 年間投与した結果，腎臓の変化がマウス（ネフローゼ）及びラット（慢性進行性腎症）でみられた。

ダルナビルは，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，マウスを用いた *in vivo* 小核試験といった一連の *in vitro* 及び *in vivo* の試験において，変異原性も遺伝毒性も示さなかった。

コビシスタット
反復投与毒性，遺伝毒性及び生殖毒性や発達毒性に関する通常の試験に基づいた非臨床データによるヒトについての特別な危険は明らかにされていない。ラット及びウサギを対象とした発達毒性試験において，催奇形性は認めなかった。ラットにおいては，脊柱の骨化変化及び有意に母体毒性が発現する用量で胎仔の胸骨分節が発現した。

生体外ウサギ試験及び *in vivo* イヌ試験は，推奨 1 日用量 150 mg におけるヒト暴露量と比較して 10 倍以上高い平均濃度で投与した場合に，コビシスタットに QT 延長を引き起こす低い可能性があり，PR 間隔をわずかに延長して左心室機能を低下させることを示唆している。

ラットを対象としたコビシスタットの長期癌原性試験から，この動物種に特異的な腫瘍形成能が明らかにされたが，ヒトには関連しないとされている。マウスを対象とした長期癌原性試験は，発癌可能性を示さなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物の一覧

錠
ヒプロメロース
コロイド状の二酸化ケイ素
ケイ化微結晶セルロース
クロスポビドン
ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング錠
ポリビニルアルコール（部分けん化物）
マクロゴール 3350
二酸化チタン
タルク
赤酸化鉄
黒酸化鉄

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3　使用期間

2 年
開栓後 6 週間

6.4　保管に関する特別な注意

特別な条件はない。

6.5　包装形態及び内容量

白い高密度ポリエチレン（HDPE）瓶に 30 錠入り。インダクションシールが付いたポリプロピレン（PP）製の小児開封防止キャップ。
1 箱中 1 瓶の包装

6.6　廃棄に関する特別な注意

廃棄に関する要件は特にない。未使用の製品や廃棄物は，地域の要件に従って処分すること。

7.　販売承認取得者

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8.　販売承認番号

EU/1/14/967/001

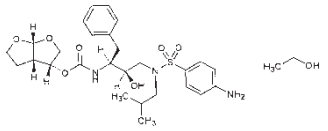
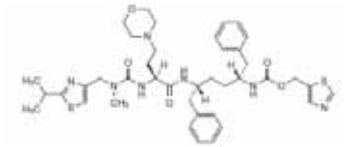
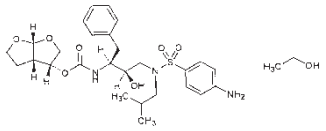
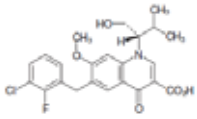
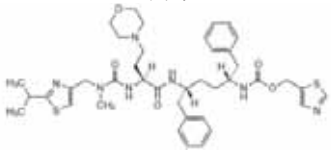
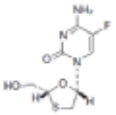
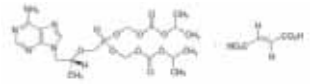
9.　初回承認日／承認更新日

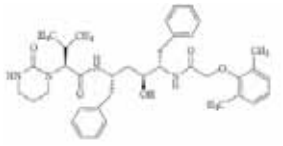
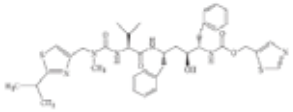
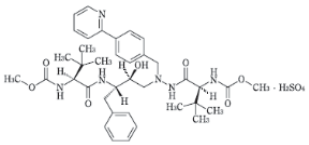
10.　本文改訂日

本剤に関する詳細情報は，欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMEA）のウェブサイト http://www.ema.europa.eu. で閲覧できる。

1.7 同種同効品一覧表

現在国内で使用されている主な同種同効品一覧を以下に示す。

一般的名称	ダルナビル エタノール付加物/ コビシスタット	ダルナビル エタノール付加物	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
販売名	プレジコビックス配合錠	プリジスタ®錠 300mg プリジスタ®錠 600mg プリジスタナイーブ®錠 800mg	スタリビルド®配合錠
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	日本たばこ産業株式会社
承認年月日等		300mg：2007 年 11 月 22 日 600mg：2014 年 12 月 26 日 800mg：2013 年 7 月 9 日	2013 年 3 月 25 日
規制区分	処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品
化学構造式	 ＜ダルナビル エタノール付加物＞  ＜コビシスタット＞		 ＜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＞
剤型・含量	ピンク色のフィルムコーティング錠 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 含有	錠 300mg：だいだい色のフィルムコーティング錠、ダルナビル エタノール付加物 325.23mg（ダルナビルとして 300mg）含有 錠 600mg：だいだい色のフィルムコーティング錠、ダルナビル エタノール付加物 650.46mg（ダルナビルとして 600mg）含有 ナイーブ錠 800mg：暗赤色のフィルムコーティング錠、ダルナビル エタノール付加物 867.28mg（ダルナビルとして 800mg）	緑色のフィルムコーティング錠 エルビテグラビル 150mg，コビシスタット 150mg，エムトリシタビン 200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg（テノホビル ジソプロキシルとして 245mg）含有
効能・効果	HIV 感染症 《効能・効果に関連する使用上の注意》 1. 以下のいずれかの HIV 感染患者に使用すること。 ①抗 HIV 薬の治療経験がない患者 ②ダルナビル耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療患者 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。 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。	HIV 感染症 《効能・効果に関連する使用上の注意》 1.本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。 ①プリジスタ錠 300mg/600mg 本剤は抗 HIV 薬の治療経験があり、少なくとも 1 つのダルナビル耐性関連変異を持つ HIV 感染患者に使用すること。 ②プリジスタナイーブ錠 800mg 本剤は抗 HIV 薬の治療経験がない HIV 感染患者あるいはダルナビル耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療患者に使用すること［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］。 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。	HIV-1 感染症 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。 ①抗 HIV 薬による治療経験がない患者 ②ウイルス学的失敗の経験がなく，切り替え前 6 ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満）が得られており，エルビテグラビル，エムトリシタビン又はテノホ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であると判断される抗 HIV 薬既治療患者 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。 3. 小児 HIV 感染症に対しては，本剤投与による有効性，安全性が確立していない。
用法・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。	プリジスタ錠 300mg/600mg 通常、成人にはダルナビルとして 1 回 600mg とリトナビル 1 回 100mg をそれぞれ 1 日 2 回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。 プリジスタナイーブ錠 800mg 通常、成人にはダルナビルとして 1 回 800mg とリトナビル 1 回 100mg をそれぞれ 1 日 1 回食事中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。	通常，成人には 1 回 1 錠（エルビテグラビルとして 150mg，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 ジソプロキシルフマル酸塩として 300mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。

一般的名称	ロピナビル/リトナビル	アタザナビル硫酸塩
販売名	カレトラ®配合錠	レイアタッツ®カプセル 150mg レイアタッツ®カプセル 200mg
会社名	アッヴィ合同会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
承認年月日等	2009 年 2 月 18 日	2003 年 12 月 18 日
規制区分	劇薬 処方箋医薬品	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	 ＜ロピナビル＞  ＜リトナビル＞	
剤型・含量	黄色のフィルムコーティング錠 1 錠中 ロピナビル 200mg・リトナビル 50mg 含有	カプセル 150mg：キャップ：青色、ボディ：淡青色、内容物：白色～淡黄色の顆粒の 1 号カプセル カプセル 200mg：キャップ：青色、ボディ：青色、内容物：白色～淡黄色の顆粒の 0 号カプセル 1 カプセル中，それぞれアタザナビル硫酸塩 170.84mg，227.79mg（アタザナビルとして 150mg，200mg に相当）を含有
効能・効果	HIV 感染症	HIV-1 感染症 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 1. 無症候性 HIV 感染症に関する治療開始については，CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量が指標とされている。よって，本剤の使用にあたっては，患者の CD4 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。 2. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）は感染初期から多種多様な変異株を生じ，薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので，本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。
用法・用量	通常，成人にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400mg・100mg（2 錠）を 1 日 2 回，又は 1 回 800mg・200mg（4 錠）を 1 日 1 回経口投与する． なお，体重 40kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして 1 回 400mg・100mg（2 錠）を 1 日 2 回投与できる． 本剤は，食事の有無にかかわらず投与できる．	通常，成人には以下の用法・用量に従い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。 1. 抗 HIV 薬による治療経験のない患者 ・アタザナビルとして 300mg とリトナビルとして 100mg をそれぞれ 1 日 1 回併用投与 ・アタザナビルとして 400mg を 1 日 1 回投与 2. 抗 HIV 薬による治療経験のある患者 ・アタザナビルとして 300mg とリトナビルとして 100mg をそれぞれ 1 日 1 回併用投与

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダルナビル エタノール付加物/
コビシスタット</th><th>ダルナビル エタノール付加物</th><th>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</th></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>《用法・用量に関連する使用上の注意》
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。
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。
3. 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。
4. 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。</td><td>《用法・用量に関連する使用上の注意》
1.本剤は下表を参照し使用すること。<table><tr><td>抗 HIV 薬による治療経験がない HIV 感染患者</td><td colspan="2">抗 HIV 薬による治療経験のある患者</td></tr><tr><td></td><td>ダルナビル耐性関連変異を持たない患者</td><td>少なくとも 1 つのダルナビル耐性関連変異を持つ患者</td></tr><tr><td>プリジスタナイーブ錠 800mg 1 錠を 1 日 1 回投与</td><td>プリジスタナイーブ錠 800mg 1 錠を 1 日 1 回投与</td><td>プリジスタ錠 300mg 2 錠又はプリジスタ錠 600mg 1 錠を 1 日 2 回投与</td></tr></table>なお、抗 HIV 薬による治療経験のある患者には薬剤耐性遺伝子型検査の実施が推奨されるが、遺伝子型検査が行えない場合には、プリジスタ錠 300mg 2 錠又はプリジスタ錠 600mg 1 錠を 1 日 2 回投与が推奨される。
2.本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
3.本剤の使用に際しては、「用法・用量」の記載に従い、必ず薬物動態学的増強因子（ブースター）としてリトナビルを併用すること。
4.ヒト免疫不全ウイルス（HIV）は、感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。
5.本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。
6.ジダノシンと併用する場合には、ジダノシンは食間に投与することとされているので、本剤及びリトナビル投与の 1 時間前又は 2 時間後にジダノシンを投与すること。</td><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1. 本剤は，エルビテグラビル，コビシスタット，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の 4 成分を含有した配合錠である。本剤の有効成分であるエムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。
2. 投与開始時にクレアチニンクリアランスが 70mL/min 以上であることを確認すること。また，本剤投与後，クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満に低下した場合には本剤の投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>【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）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、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、アスナプレビル、バニプレビル、リバーロキサバンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
3）腎機能あるいは肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
4）低出生体重児、新生児、乳児、3 歳未満の幼児［「小児等への投与」、「その他の注意」の項参照］

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［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</td><td>【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、ブロナンセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アゼルニジピン、アスナプレビル、リバーロキサバンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
3）腎機能あるいは肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
4）低出生体重児、新生児、乳児、3 歳未満の幼児［「小児等への投与」、「その他の注意」の項参照］

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</td><td>【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。

【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）次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，ホスフェニトイン，リファンピシン，セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴタミン酒石酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，アスナプレビル，バニプレビル，シンバスタチン，ピモジド，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），バルデナフィル塩酸塩水和物，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，リバーロキサバン，トリアゾラム，ミダゾラム（「相互作用」の項参照）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）腎機能障害のある患者［中等度及び重度の腎機能障害のある患者では，エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。</td></tr>
</table>

一般的名称	ロピナビル/リトナビル	アタザナビル硫酸塩
用法・用量に関連する使用上の注意	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ ⑴本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので，本剤を噛んだり砕いたりせずそのまま服用すること． ⑵併用薬剤の用法・用量，使用上の注意については，それらの薬剤の製品情報を参照すること． ⑶1 日 1 回投与は薬剤耐性検査を実施した上でロピナビル由来の耐性変異数が 2 以下の場合に限ること（耐性変異数が 3 以上の場合の成人 1 日 1 回投与データが少ない（「薬効薬理」の項参照））． ⑷本剤との併用によりロピナビルの血中濃度が低下するおそれのある薬剤（カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，ネビラピン，エファビレンツ，ネルフィナビル等）と併用する場合には，1 日 2 回投与とすること（「相互作用」の項参照）．	〈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. リトナビル 100mg を超えて併用投与した際の有効性と安全性は確立していない。リトナビルを高用量で併用投与した場合には本剤の安全性プロファイル（心伝導障害，高ビリルビン血症）に影響をあたえる可能性がある。 3. ウイルス学的治療失敗を伴う抗 HIV 薬による治療経験のある患者に，本剤をリトナビルと併用せずに投与することは推奨されない（【臨床成績】の項参照）。 4. 抗 HIV 薬による治療経験のない患者で，リトナビルの投与が適用できない患者に対しては，リトナビルと併用しない用法・用量（アタザナビルとして 400mg を 1 日 1 回投与）を考慮すること（【臨床成績】の項参照）。 5. 軽度～中等度の肝障害のある患者には，慎重に投与すること。中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）には，リトナビルを併用せずに，本剤の投与量を 300mg，1 日 1 回に減量して投与することを考慮する。中等度の肝障害のある患者には，本剤とリトナビルの併用は推奨されない。重度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）には，リトナビルの併用の有無にかかわらず本剤を投与しないこと（【薬物動態】の項参照）。 6. 透析を施行している腎障害患者の場合，抗 HIV 薬による治療経験のない患者には，本剤をリトナビルと併用して投与すること。なお，抗 HIV 薬による治療経験のある患者には，本剤を投与しないこと（【薬物動態】の項参照）。 7. 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，本剤を食事中又は食直後に投与後，2 時間以上の間隔をあけてジダノシンを空腹時に投与すること（「相互作用」の項参照）。 8. 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，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。
使用上の注意	■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．次の薬剤を投与中の患者：ピモジド，エルゴタミン酒石酸塩，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，ミダゾラム，トリアゾラム，バルデナフィル塩酸塩水和物，シルデナフィルクエン酸塩（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，リバーロキサバン，リオシグアト，ボリコナゾール〔「相互作用」の項参照〕 3．腎機能又は肝機能障害のある患者で，コルヒチンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） ⑴ 肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため，高い血中濃度が持続するおそれがある．また，B 型肝炎，C 型肝炎，トランスアミナーゼの上昇を合併している患者では肝機能障害	【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. 重度の肝障害のある患者（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照） 3. 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン，イリノテカン塩酸塩水和物，ミダゾラム，トリアゾラム，ベプリジル塩酸塩水和物，エルゴタミン酒石酸塩，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴメトリンマレイン酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，シサプリド，ピモジド，シンバスタチン，ロバスタチン（国内未発売），インジナビル硫酸塩エタノール付加物，バルデナフィル塩酸塩水和物，ブロナンセリン，プロトンポンプ阻害剤，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）（「相互作用」の項参照） 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照） 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） ⑴心伝導障害（房室ブロック）のある患者（「重要な基本的注意」の項参照） ⑵軽度～中等度の肝障害のある患者［本剤は主に肝臓で代謝されるため，肝障害のある患者では高い

一般的名称	ダルナビル エタノール付加物/コビシスタット	ダルナビル エタノール付加物	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
使用上の注意	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。［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）軽度及び中等度肝障害患者に本剤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。 （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。 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）ダルナビルの投与により、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。ダルナビルの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、投与中止を要する発疹は 0.5%、発熱及び肝酵素値の上昇を伴う重度の発疹は 0.4%、皮膚粘膜眼症候群は 0.1%未満に認められた。また、発疹の多くは軽度から中等度であり、投与開始 4 週以内に発現したが投与継続中に寛解した。重度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。なお、治療経験のある患者を対象としたダルナビルの外国臨床試験において、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。 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。	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）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。 （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、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。外国臨床試験において、発疹は因果関係の不明なものも含め 10.3%の患者に認められ、本剤の投与中止を要する発疹は 0.5%、発熱及び肝酵素値の上昇を伴う重度の発疹は 0.4%、皮膚粘膜眼症候群は 0.1%未満に認められた。また、発疹の多くは軽度から中等度であり、投与開始 4 週以内に発現したが投与継続中に寛解した。重度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。なお、治療経験のある患者を対象とした外国臨床試験において、本剤及びラルテグラビルを含むレジメンを使用した場合、本剤又はラルテグラビルの一方を含むレジメンと比較して、薬剤との因果関係が明らかでない皮疹も含めた発疹の発現率が高かった。しかし、薬剤に関連した発疹の発現率には差がなく、発疹は軽度から中等度で治療制限及び投与中止はなかった。 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。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。	（2）重度の肝機能障害のある患者［エルビテグラビルの血中濃度が上昇する可能性がある（「薬物動態」の項参照）。］ 2．重要な基本的注意 （1）本剤の使用に際しては，患者又はそれ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，日和見感染症を含む 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。 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 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。 4）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，CYP3A の選択的阻害薬であるコビシスタットを含有するため，CYP3A により主として代謝される薬剤と併用する場合には，併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす，また必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること（「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）。 （3）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，コビシスタットと類似の薬理作用を有しているリトナビルを含む製剤，及び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。 （4）エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩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ので，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。 （5）本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で，免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後，免疫機能が回復し，症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス，サイトメガロウイルス，ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また，免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症，多発性筋炎，ギラン・バレー症候群，ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので，これらの症状を評価し，必要時には適切な治療を考慮すること。 （6）本剤投与前にクレアチニンクリアランス，尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。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し，腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。

一般的名称	ロピナビル/リトナビル	アタザナビル硫酸塩
使用上の注意	を増悪させるおそれがある．〕 ⑵血友病及び著しい出血傾向を有する患者〔HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病の患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている．〕 ⑶ 器質的心疾患及び心伝導障害（房室ブロック等）のある患者，PR 間隔を延長させる薬剤（ベラパミル塩酸塩，アタザナビル硫酸塩等）を使用中の患者〔本剤は軽度の無症候性 PR 間隔の延長が認められている（「薬物動態」の項参照）．〕 2.重要な基本的注意 ⑴本剤の使用に際しては，患者又はそれ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 感染症の根本的治療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． 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． ⑵本剤は，チトクローム P450（CYP3A）に対する競合的阻害作用により，種々の薬剤との相互作用が報告されている．経口抗凝血剤（ワルファリンカリウム等），免疫抑制剤（シクロスポリン，タクロリムス水和物等）等治療域の狭い他の薬剤を併用する場合，併用薬剤の血中濃度のモニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与すること（「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）． ⑶HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者において糖尿病の発症や悪化，もしくは高脂血症（コレステロール，トリグリセリドの上昇）が報告されているので，定期的な検査等を行うこと． ⑷本剤の使用例で著しいトリグリセリド上昇を伴う膵炎が報告されている．血清リパーゼ，アミラーゼ，トリグリセリド等の定期的な検査を行うこと． ⑸本剤は肝臓で代謝されるため，特に肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので定期的に肝機能検査値や薬物血中濃度測定等を行い，慎重に投与すること．また肝機能障害のない患者においても使用期間の長短を問わず定期的な肝機能検査値等の測定を行い，観察を十分に行うこと． ⑹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． ⑺HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病の患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている． ⑻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．	血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。また，B 型・C 型肝炎の患者又は投与前に著しいトランスアミナーゼの上昇が認められた患者では，トランスアミナーゼがさらに上昇する又は肝機能が悪化するおそれがあるので，定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態をモニタリングすること。〕（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照） ⑶血友病及び著しい出血傾向を有する患者〔HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。〕 ⑷高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 ⑴本剤の使用に際しては患者又はそれ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-1 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-1 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的状況の変化については，すべて担当医に報告すること。 2）本剤を空腹時に服用すると血中濃度が低くなり抗ウイルス作用を発揮できないことがあるため，本剤を食事中又は食直後に服用すること。 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，服用を中止したりせず，処方された用量を守ること。 4）本剤は一部の薬剤と相互作用を起こすことがあるため，処方箋の有無にかかわらず服用している薬剤をすべて担当医及び薬剤師に報告すること（「相互作用」の項参照）。 5）本剤を含む現在の抗 HIV 療法が，性的接触又は血液汚染を介した他者への HIV 感染の危険を減少させるかどうかは証明されていないこと。 6）無症候性の高ビリルビン血症があらわれることがあるので，本剤服用中に眼球・皮膚の黄染がみられた場合には担当医に報告すること。 7）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。 ⑵本剤の投与により，心電図検査で PR 間隔の延長を示すことがある。心伝導障害は第一～三度 AV ブロックの報告がある。臨床試験データが十分でないため，心伝導障害（房室ブロック）のある患者には慎重に投与すること。本剤と PR 間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用する場合は注意すること（「過量投与」，【薬物動態】の項参照）。 ⑶本剤にて治療中，UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ（UGT）阻害により無症候性の非抱合型ビリルビン上昇が高頻度にあらわれる。この高ビリルビン血症は本剤投与中止により回復する。高ビリルビン血症とともに肝トランスアミナーゼの上昇を認める場合には，他の原因を疑うこと。総ビリルビンの正常範囲の上限より 5 倍を超える上昇が認められた患者での長期的な安全性データは得られていない。ビリルビン上昇による黄疸・黄疸眼があらわれ，患者の美容上の観点より，本剤から他の抗 HIV 療法への切り換えを考慮することがある。なお，本剤の減量投与に対する長期的な有効性は確立されていないので，本剤を減量して投与することは推奨されない。 ⑷無酸症等著しい低胃酸状態が持続する状態では，本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある（「相互作用」の項参照）。 ⑸本剤の投与による軽・中等度の発疹が報告されている。一般に投与開始 3 週間以内に斑状又は丘疹状の発疹が生じ，通常は投与継続中に 2 週間以内で消失する。重度の発疹が発現したり，持続する場合には本剤の投与を中止すること。 ⑹他の HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者において糖尿病の発症や悪化及び高血糖が発現し，その中には糖尿病性ケトアシドーシスを伴っていた症例が市販後調査で報告されている。 ⑺本剤と乳酸アシドーシスの危険性を増大させることが知られているヌクレオシドアナログを併用投与した患者（妊婦を含む）に，致死性の乳酸アシドーシス及び高乳酸血症が報告されている。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダルナビル エタノール付加物/
コビシスタット</th><th>ダルナビル エタノール付加物</th><th>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</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td>
<td>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。
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）本剤は、CYP3A の選択的阻害薬であるコビシスタットを含有するため、CYP3A により主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）。

3．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 及び一部が 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 を含むトランスポーターを阻害する。
1）併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>リファンピシン
アプテシン、
リファジン等
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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>トリアゾラム
ハルシオン
ミダゾラム
ドルミカム</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ピモジド
オーラップ</td><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td>シンバスタチン
リポバス</td><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td>エルゴタミン
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
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</td><td>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。</td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td>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
本剤は代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）阻害作用を有することから、CYP3A4 により代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤は CYP3A4 によって代謝されることから、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が低下し、CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
1）併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>トリアゾラム
ハルシオン
ミダゾラム
ドルミカム</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ピモジド
オーラップ</td><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td>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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>バルデナフィル
レビトラ</td><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td>プロナンセリン
ロナセン</td><td>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。</td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td>（7）本剤の臨床試験で，144 週投与の結果において，腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少が認められている。また，テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の 144 週投与の結果においても，腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少及び骨代謝マーカー（骨型アルカリホスファターゼ，血清オステオカルシン，血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド及び尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド）の増加が認められ，骨代謝回転の亢進が示唆されている。また，血清副甲状腺ホルモン及び 1,25 ビタミン D の増加も認められている。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では，十分な観察を行い，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。
（8）アジア系人種におけるエムトリシタビンの薬物動態は十分に検討されていないが，少数例の健康成人及び B 型慢性肝炎のアジア系人種において，Cmax の上昇を示唆する成績が得られているので，HBV 感染症合併患者を含め，副作用の発現に注意すること。
（9）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。
（10）エムトリシタビン製剤の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。その原因は現在のところ不明である。

3．相互作用
エルビテグラビル：CYP3A で代謝され，CYP2C9 に対する弱い誘導作用を有する [1]。
コビシスタット：CYP3A 及び一部が CYP2D6 で代謝され，CYP3A 及び CYP2D6 を阻害し [2]，また P-糖蛋白，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 を含むトランスポーターを阻害する [3]。
テノホビル及びエムトリシタビン：糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される [4) 5)]。また，テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は CYP1A をわずかに阻害する [6]。
（1）併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>カルバマゼピン
（テグレトール等）
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）
リファンピシン
（リファジン等）
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</td><td>エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。</td><td>これら薬剤は CYP3A を誘導するため。</td></tr>
<tr><td>ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩
（ジヒデルゴット）
エルゴタミン酒石酸塩
（クリアミン）
エルゴメトリンマレイン酸塩
（エルゴメトリン）
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩
（メテルギン）</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（末梢血管攣縮，四肢及びその他組織の虚血等）が起こる可能性がある。</td><td>コビシスタットの CYP3A に対する阻害作用が考えられる。</td></tr>
<tr><td>アスナプレビル
（スンベプラ）</td><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td>バニプレビル
（バニヘップ）</td><td>バニプレビルの血中濃度が上昇し，悪心，嘔吐，下痢の発現が増加する可能性がある。</td><td></td></tr>
<tr><td>シンバスタチン
（リポバス）</td><td>シンバスタチンの血中濃度が上昇し，重篤な有害事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こる可能性がある。</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ロピナビル/リトナビル</th><th>アタザナビル硫酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>3.相互作用
本剤は肝チトクローム P450（CYP）のアイソザイムである CYP3A との親和性が強い（in vitro）．主に CYP3A で代謝される薬剤を本剤と併用することにより，併用薬剤の代謝を競合的に阻害し，併用薬剤の血中濃度を上昇させることがある．一方で CYP3A を誘導する薬剤を本剤と併用すると，本剤の血中濃度が低下することがある．また，CYP3A を阻害する薬剤との併用で本剤の血中濃度が上昇することがある．
他の薬剤との相互作用は，可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので，併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）．
⑴併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等
（一般名［代表的販売名］）</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr><tr><td>ピモジド
［オーラップ］</td><td>不整脈のような重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある．</td><td rowspan="4">本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により，併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される．</td></tr><tr><td>エルゴタミン酒石酸塩
［クリアミン］
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩
［ジヒデルゴット等］
エルゴメトリンマレイン酸塩
［エルゴメトリン］
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩
［メテルギン等］</td><td>血管攣縮などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある．</td></tr><tr><td>ミダゾラム
［ドルミカム等］
トリアゾラム
［ハルシオン等］</td><td>過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある．</td></tr><tr><td>バルデナフィル塩酸塩水和物
［レビトラ］
シルデナフィルクエン酸塩
［レバチオ］
タダラフィル
［アドシルカ］</td><td>低血圧などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある．</td></tr></table></td><td>⑻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．（「その他の副作用」の項参照）
⑼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．
⑽市販後において本剤の投与による腎結石症，胆石症が報告されている．腎結石症，胆石症の徴候あるいは症状が認められた場合には，一時的な休薬又は投与の中止等を考慮すること．
⑾本剤をリトナビルと併用して投与する場合には，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. 相互作用
本剤はチトクローム P450（CYP3A4）及び UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ（UGT）の阻害作用を有する（【薬物動態】の項参照）。併用禁忌薬剤による治療中に新たに本剤による治療を開始する場合又は本剤による治療中に新たに併用禁忌薬剤による治療を開始する場合には，患者の状態を十分に考慮し，本剤又は併用禁忌薬剤のどちらを投与すべきかを判断すること。
⑴併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン
（アプテシン，
リファジン，リマクタン等）</td><td>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。</td><td>リファンピシンが CYP3A4 を誘導することによる。</td></tr><tr><td>イリノテカン塩酸塩水和物</td><td>イリノテカンの副作用を増強することがある。</td><td>本剤の UGT 阻害によりイリノテカンの代謝が抑制されるおそれがある。</td></tr><tr><td>ミダゾラム（ドルミカム）
トリアゾラム
（ハルシオン等）</td><td>これらの薬剤の代謝が抑制され，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（持続的又は過度の鎮静，呼吸抑制等）が起こる可能性がある。</td><td rowspan="4">CYP3A4 に対する競合による。</td></tr><tr><td>ベプリジル塩酸塩水和物（ベプリコール）</td><td>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。</td></tr><tr><td>エルゴタミン酒石酸塩（カフェルゴット等）
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩（ジヒデルゴット等）
エルゴメトリンマレイン酸塩（エルゴメトリン F）
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（メテルギン等）</td><td>これらの薬剤の代謝が抑制され，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（末梢血管収縮，四肢の虚血等を特徴とする急性の毒性作用）が起こる可能性がある。</td></tr><tr><td>シサプリド（アセナリン等）
ピモジド（オーラップ）</td><td>これらの薬剤の代謝が抑制され，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈等）が起こる可能性がある。</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	ダルナビル エタノール付加物/コビシスタット	ダルナビル エタノール付加物	エルビグラビル/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

使用上の注意

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	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	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 レザルタス配合錠、カルブロック	アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アスナプレビル スンベプラ	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。	
バニプレビル バニヘップ	バニプレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢の発現が増加する可能性がある。	
リバーロキサバン イグザレルト	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が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、リバーロキサバンの血中濃度が上昇することがある。

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。		
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。	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。
併用により、相互の血中濃度が低下することがあるので、併用はなるべく避けること。		
テラプレビル	ダルナビル及びテラプレビル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。	機序不明
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。		
アトルバスタチン	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。	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。	

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[1] レバチオ タダラフィル アドシルカ	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある（シルデナフィルとリトナビルとの併用により、シルデナフィルのCmax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）。	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。
アゼルニジピン レザルタス配合錠、カルブロック	アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アスナプレビル スンベプラ	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。	
リバーロキサバン イグザレルト	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用又はP-糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの血中濃度が上昇することがある。

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。		
リファンピシン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 フェノバルビタール フェニトイン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用はなるべく避けること。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
デキサメタゾン（全身投与）	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	
併用により、相互の血中濃度が低下することがあるので、併用はなるべく避けること。		
テラプレビル[2]	本剤/リトナビル600/100mg 1日2回とテラプレビル750mg 1日3回を併用したとき、本剤及びテラプレビルのAUCがそれぞれ40%及び35%減少した。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド （オーラップ）	ピモジドの血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈等）が起こる可能性がある。	コビシスタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。
シルデナフィルクエン酸塩 （レバチオ） バルデナフィル塩酸塩水和物 （レビトラ） タダラフィル （アドシルカ）	これら薬剤の血中濃度が上昇し，視覚障害，低血圧，持続勃起及び失神等の有害事象が起こる可能性がある。	
ブロナンセリン （ロナセン） アゼルニジピン （カルブロック） リバーロキサバン （イグザレルト）	これら薬剤の血中濃度が上昇し，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。	
トリアゾラム （ハルシオン） ミダゾラム （ドルミカム）	これら薬剤の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（鎮静作用の延長や増強又は呼吸抑制等）が起こる可能性がある。	

(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
アミオダロン塩酸塩 ベプリジル塩酸塩水和物 ジソピラミド フレカイニド酢酸塩 リドカイン塩酸塩 メキシレチン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は，これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	コビシスタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。
シクロスポリン タクロリムス水和物 テムシロリムス		
クロナゼパム エトスクシミド	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は，患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
パロキセチン塩酸塩水和物 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 トラゾドン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用時にこれら薬剤を増量する場合は慎重に行い，患者の状態を注意して観察することが望ましい。	

一般的名称	ロピナビル/リトナビル	アタザナビル硫酸塩

使用上の注意

薬剤名等（一般名［代表的販売名］）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブロナンセリン［ロナセン］ アゼルニジピン［カルブロック等］ リバーロキサバン［イグザレルト］	これら薬剤の血中濃度上昇により，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある．	本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により，併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される．
リオシグアト［アデムパス］	ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し，クリアランスが低下したとの報告がある．	本剤のチトクローム P450 阻害作用及びリトナビルのトランスポーター（P-gp, BCRP）阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある．
ポリコナゾール［ブイフェンド］	リトナビルとの併用でポリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある．	リトナビルのチトクローム P450 の誘導作用によるものと考えられている．

⑵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
シルデナフィルクエン酸塩［バイアグラ］ タダラフィル［シアリス，ザルティア］	これら薬剤の血中濃度が上昇し，低血圧，失神，視覚障害や勃起持続等のこれら薬剤の副作用が発現するおそれがある．	本剤が CYP3A によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため．
シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇し，これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある．特にシンバスタチンとの併用はなるべく避けること．	
イトラコナゾール ケトコナゾール※	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．高用量（200mg/日をこえる）投与は避けること．	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シンバスタチン（リポバス等） ロバスタチン（国内未発売）	これらの薬剤の代謝が抑制され，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こる可能性がある。	CYP3A4 に対する競合による。
インジナビル硫酸塩エタノール付加物	本剤とインジナビルともに非抱合型高ビリルビン血症が関連している。現在，この併用に関する試験は行われていないので，インジナビルとの併用は推奨されない。	
バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ）	本剤との併用に関する試験は行われていないが，バルデナフィルの血中濃度が上昇し，有害事象（低血圧，視覚障害，持続勃起症，失神等）の発現が増加するおそれがある。	
プロナンセリン	本剤により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。	
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	本剤とこれら薬剤の併用により，血中濃度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤の溶解性が pH に依存することから，胃酸分泌抑制により本剤の吸収が抑制されるおそれがある。
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	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので，本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素（チトクローム P450）が本剤の代謝を促進し，クリアランスを上昇させるためと考えられている。

⑵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
ジダノシン（緩衝剤が処方されている錠剤）	本剤 400mg とジダノシン（錠剤）200mg を同時に投与した場合に本剤の Cmax，AUC が約 1/10 に低下するとの報告がある。本剤とジダノシンの錠剤を併用する場合は，本剤を食事中又は食直後に投与後，2 時間以上の間隔をあけてジダノシンを空腹時に投与すること。なお，ジダノシンのカプセル剤においても食間に投与することとされているので，本剤と同時に投与しないこと。	ジダノシンの錠剤に処方されている緩衝剤により胃内の pH が上昇し，本剤の吸収が抑制されるおそれがある。

一般的名称	ダルナビル エタノール付加物/コビシスタット	ダルナビル エタノール付加物	エルビデグラビル/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
使用上の注意	下記参照	下記参照	下記参照

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメプレビル	これらの薬剤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、これらの薬剤の代謝が阻害される。
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		
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		
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		
ボセンタン		
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		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	これらの薬剤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 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		
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。	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	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。	機序不明
ジゴキシン	ジゴキシン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 P 糖蛋白阻害作用による。
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。腎機能あるいは肝機能障害患者においては、本剤を併用しないこと。	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
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[3]	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[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。	
サルメテロール	サルメテロールの血中濃度上昇により、QT 延長、動悸、洞性頻脈などの心血管系事象の発現リスクが増大する可能性がある。	
クラリスロマイシン[5]	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[6]	本剤/リトナビル 600/100mg 1 日 2 回とカルバマゼピン 200mg 1 日 2 回を併用したとき、カルバマゼピンの AUC が 45%増加した。	
シメプレビル[7]	本剤/リトナビル 800/100mg 1 日 1 回とシメプレビル 50mg 1 日 1 回を併用したとき、シメプレビル 150mg 1 日 1 回単独投与したときと比較して、シメプレビルの AUC が 2.6 倍に上昇した。	
シルデナフィル[8] バイアグラ タダラフィル シアリス、ザルティア	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
アミオダロン ベプリジル リドカイン（全身投与） キニジン		
シクロスポリン タクロリムス		
Ca 拮抗剤（フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等）		
フルチカゾン		
ダサチニブ エベロリムス		
ボセンタン		
アピキサバン		
ロスバスタチン[9] プラバスタチン[10]	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。	機序不明
ジゴキシン[11]	本剤/リトナビル 600/100mg 1 日 2 回とジゴキシン 0.4mg 1 日 1 回を併用したとき、ジゴキシンの 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、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度が上昇するため，腎機能障害又は肝機能障害を有する患者には投与を避けること。	コビシスタットの CYP3A に対する阻害作用が考えられる。
アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ベラパミル塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。これら薬剤と併用する場合は，患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
フルチカゾンプロピオン酸エステル（吸入剤，点鼻剤）	フルチカゾンの血中濃度が上昇し，血清コルチゾール濃度が低下する可能性がある。長期間併用する場合は，他剤への変更を考慮すること。	
アトルバスタチンカルシウム水和物	アトルバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。アトルバスタチンカルシウム水和物と併用する場合は，最少量から投与し，安全性を観察しながら増量すること。	
サルメテロールキシナホ酸塩	サルメテロールの血中濃度が上昇し，QT 延長，動悸及び洞性頻脈等の心血管系有害事象の発現リスクが上昇する可能性がある。	
ペルフェナジン リスペリドン	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は，これら薬剤の減量を考慮すること。	
シルデナフィルクエン酸塩（バイアグラ） タダラフィル（シアリス，ザルティア）	これら薬剤の血中濃度が上昇し，低血圧，失神，視覚障害及び持続勃起等の有害事象が増加する可能性がある。	
クロラゼプ酸二カリウム ジアゼパム エスタゾラム フルラゼパム塩酸塩 ゾルピデム酒石酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は，これら薬剤の減量を考慮すること。また，患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
ボセンタン水和物	ボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は，ボセンタン水和物の減量を考慮すること。	
ダサチニブ水和物 ラパチニブトシル酸塩水和物 エベロリムス ブデソニド エプレレノン トルバプタン エレトリプタン臭化水素酸塩 クエチアピンフマル酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td colspan="3">ロピナビル/リトナビル</td><td colspan="3">アタザナビル硫酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td colspan="3"><table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ジヒドロピリジン骨格を有するCa拮抗剤
（フェロジピン，ニフェジピン，ニカルジピン塩酸塩等）
リファブチン
サルメテロールキシナホ酸塩
ダサチニブ
ニロチニブ
ビンカアルカロイド系
抗悪性腫瘍剤
（ビンブラスチン硫酸塩，ビンクリスチン硫酸塩等）
ボセンタン水和物
コルヒチン
クエチアピンフマル酸塩
シメブレビルナトリウム</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇し，これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある．
腎機能又は肝機能障害のある患者においては，コルヒチンと本剤を併用しないこと．</td><td>本剤が CYP3A によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため．</td></tr>
<tr><td>クラリスロマイシン</td><td>腎機能障害のある患者ではクラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある．</td><td></td></tr>
<tr><td>シクロスポリン
タクロリムス水和物
エベロリムス</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．治療域のモニタリングを行うことが望ましい．</td><td></td></tr>
<tr><td>トラゾドン塩酸塩</td><td>トラゾドンの血中濃度が上昇し，副作用が発現しやすくなるおそれがある．トラゾドンの減量を考慮すること．</td><td></td></tr>
<tr><td>フルチカゾンプロピオン酸エステル
ブデソニド</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．クッシング症候群，副腎皮質機能抑制等があらわれるおそれがある．併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること．</td><td></td></tr>
<tr><td>フェンタニル
フェンタニルクエン酸塩</td><td>フェンタニルの血中濃度が上昇し，副作用が発現しやすくなるおそれがある．副作用（呼吸抑制等）に対する十分なモニタリングを行うことが望ましい．</td><td></td></tr>
<tr><td>アミオダロン塩酸塩
ベプリジル塩酸塩水和物
リドカイン塩酸塩
キニジン硫酸塩水和物
フレカイニド酢酸塩
プロパフェノン塩酸塩</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい．</td><td>本剤が肝薬物代謝酵素によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている．</td></tr>
<tr><td>ジゴキシン</td><td>ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある．血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい．</td><td>リトナビルの P-gp 阻害作用によるものと考えられている．</td></tr>
<tr><td>アファチニブマレイン酸塩</td><td>アファチニブの血中濃度が上昇し，副作用が発現しやすくなるおそれがある．本剤はアファチニブと同時かアファチニブ投与後に投与すること．</td><td></td></tr>
</table></td><td colspan="3"><table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>テノホビルジソプロキシルフマル酸塩</td><td>本剤の AUC，Cmin が低下し，テノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。テノホビルに関連した有害事象（腎障害等）を増強するおそれがあるので，併用する場合にはテノホビルに関連した有害事象のモニタリングを行うこと。
本剤とテノホビルを併用する場合，本剤 300mg，リトナビル 100mg，テノホビル 300mg をそれぞれ 1 日 1 回食事中又は食直後に投与することが推奨される。
リトナビルを併用しない場合には，本剤とテノホビルの併用は推奨されない。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>エファビレンツ</td><td>本剤とエファビレンツの併用は推奨されない。</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>ネビラピン</td><td>本剤の血中濃度が低下し，ネビラピンの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とネビラピンの併用は推奨されない。</td><td>ネビラピンが CYP3A4 を誘導し，また代謝が阻害されることによる。</td></tr>
<tr><td>サキナビル</td><td>効果と安全性に関して，この併用の至適用量は確立されていない。</td><td>サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>リトナビル</td><td>本剤とリトナビルを併用する場合，本剤 300mg とリトナビル 100mg をそれぞれ 1 日 1 回食事中又は食直後に投与することが推奨される。</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>ホスアンプレナビルカルシウム水和物</td><td>ホスアンプレナビル 700mg/リトナビル 100mg1 日 2 回と本剤 300mg1 日 1 回を併用した場合，本剤の Cmax，AUC はそれぞれ 24%，22%減少した。</td><td>CYP3A4 に対する競合による。</td></tr>
<tr><td>制酸剤，緩衝作用を有する薬剤</td><td>本剤はこれらの薬剤投与の 2 時間前又は 1 時間後に投与すること。</td><td>本剤の吸収が抑制されるおそれがある。</td></tr>
<tr><td>H_2受容体拮抗剤
ファモチジン等</td><td>本剤とこれら薬剤の併用により，本剤の血中濃度が著しく低下し，効果が減弱するおそれがある。H_2受容体拮抗剤の影響を減少させるために，必ず本剤とリトナビルを併用して投与し，本剤と H_2受容体拮抗剤は可能な限り間隔をあけて投与することが推奨される。
また，抗 HIV 薬による治療経験のある患者に，本剤/リトナビルとテノホビルを併用する場合は，H_2受容体拮抗剤の併用は推奨されない。</td><td>胃内 pH の上昇により，本剤の吸収が抑制されるおそれがある。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称

ダルナビル エタノール付加物/コビシスタット

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合には注意して投与すること。		
経口避妊剤（エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等）	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	メサドンの血中濃度を低下させる可能性がある。	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。		
リファブチン	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。	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	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。	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		
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。	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。

注）国内では外用剤のみ発売

ダルナビル エタノール付加物

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある（コルヒチンとリトナビルとの併用により、コルヒチンのAUCが196%増加したとの報告がある）。腎機能あるいは肝機能障害患者においては、本剤/リトナビルを併用しないこと。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用又はP-糖蛋白阻害作用により、コルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
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[12]（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。	リトナビルの薬物代謝酵素誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。
セルトラリン[13] パロキセチン[13]	本剤/リトナビル400/100mg 1日2回と併用したとき、セルトラリン（50mg 1日1回）のAUCが49%、パロキセチン（20mg 1日1回）のAUCが39%減少した。	機序不明
メサドン[14]	本剤/リトナビル600/100mg 1日2回とメサドンを併用したとき、R（−）メサドン及びS(+)メサドンのAUCがそれぞれ16%及び36%減少した。	機序不明
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど注意して投与すること。		
イトラコナゾール ケトコナゾール[注)][15] ボリコナゾール	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びリトナビルとこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。	本剤及びリトナビルの薬物代謝酵素に対する阻害作用により、血中濃度に変化がおこることがある。

注）国内では外用剤のみ発売

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

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	エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	デキサメタゾンはCYP3Aを誘導するため。
クラリスロマイシン	クラリスロマイシン及びコビシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。	クラリスロマイシン及びコビシスタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。
イトラコナゾール ボリコナゾール	エルビテグラビル，コビシスタット及びこれら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤及びコビシスタットのCYP3A等に対する阻害作用が考えられる。
酒石酸トルテロジン デキストロメトルファン 臭化水素酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	コビシスタットのCYP3A及びCYP2D6に対する阻害作用が考えられる。
メトプロロール酒石酸塩 チモロールマレイン酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。これら薬剤と併用する場合は，患者の状態を注意して観察し，減量等の措置を考慮すること。	コビシスタットのCYP2D6に対する阻害作用が考えられる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が低下又は上昇する可能性があるためINRのモニタリングを行うことが望ましい。	機序不明。
マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤	エルビテグラビルの血中濃度が低下する可能性があるため，2時間以上間隔をあけて投与することが望ましい。	エルビテグラビル50mg及びリトナビル100mg投与2時間前又は2時間後にマグネシウム／アルミニウム含有制酸剤を投与した場合，エルビテグラビルのAUC，Cmax及びCminがそれぞれ10～20%程度低下した[7]。
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下する可能性がある。	本剤とノルゲスチメート（国内未承認）及びエチニルエストラジオールとの併用により，エチニルエストラジオールのAUCが25%，Cminが44%低下した[8]。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は，血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	コビシスタット150mgとジゴキシン0.5mgの併用により，ジゴキシンのCmaxが41%上昇した[9]。

使用上の注意

一般的名称	ロピナビル/リトナビル	アタザナビル硫酸塩

使用上の注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンの血中濃度が上昇し，ロスバスタチンの副作用が発現しやすくなるおそれがある.	主としてロピナビルの OATP1B1 阻害作用によるものと考えられている．リトナビルの BCRP 阻害作用も関与している可能性がある.
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	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので，本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること.	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素（チトクローム P450）が本剤の代謝を促進し，クリアランスを上昇させるためと考えられている.
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し，治療効果を減弱させるおそれがある．併用はなるべく避けること.	これら薬剤が CYP3A を誘導するため.
カルバマゼピン フェノバルビタール デキサメタゾン	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある.	
フェニトイン	ロピナビル及びフェニトインの血中濃度が低下するおそれがある.	相互に肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている.
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある．INR のモニタリングを行うことが望ましい.	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明.
テラプレビル	テラプレビルの血中濃度が低下するおそれがある.	
エチニルエストラジオール エストラジオール安息香酸エステル	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある. エストロゲンをベースとする避妊剤と併用する場合は，他の避妊法に変更するか避妊法を追加する必要がある.	本剤がこれら薬剤の肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている.
ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある.	本剤がグルクロン酸抱合を促進するためと考えられている.
メサドン塩酸塩		機序不明

※経口剤は国内未発売

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン キニジン リドカイン 三環系抗うつ薬	本剤とこれら薬剤の併用により重篤な又は生命に危険を及ぼすような有害事象があらわれるおそれがあり，この併用に関する試験は行われていない。併用する場合には，これらの薬剤の血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
トラゾドン	トラゾドンの血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には，患者の状態に注意し，必要に応じてトラゾドンの減量を考慮すること。	本剤が CYP3A4 を阻害する。
リファブチン	リファブチンの作用が増強するおそれがあるので，リファブチンの用法・用量を 150mg 隔日投与又は 1 週間に 3 回投与とすることが推奨される。併用する場合には，副作用のモニタリングを十分に行うこと。	本剤が CYP3A4 を阻害することにより，リファブチンの血中濃度を上昇させる。
ワルファリン	本剤との併用により重篤な又は生命に危険を及ぼすような出血があらわれるおそれがあり，この併用に関する試験は行われていない。併用する場合には，INR のモニタリングを行うことが望ましい。	ワルファリンの血中濃度が上昇するおそれがある。
ジルチアゼム	本剤（400mg 1 日 1 回）とジルチアゼム（180mg 1 日 1 回）を併用した場合にジルチアゼム及びデスアセチル-ジルチアゼムの Cmax, AUC が約 2～3 倍に増加するとの報告がある。ジルチアゼムを半量に減量して投与することを考慮すること。併用する場合には心電図のモニタリングを行うことが望ましい。	本剤の投与により，心電図検査で PR 間隔の延長を示すことがある。 ジルチアゼム及びデスアセチル-ジルチアゼムの血中濃度が上昇するおそれがある。
フェロジピン ニフェジピン ニカルジピン ベラパミル	フェロジピン，ニフェジピン，ニカルジピンあるいはベラパミルと本剤を併用する場合にはこれらの薬剤を減量するなど用量に注意すること。併用する場合には心電図のモニタリングを行うことが望ましい。	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ダルナビル エタノール付加物/
コビシスタット</td><td>ダルナビル エタノール付加物</td><td>エルビデグラビル/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</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>リファブチン</td><td>エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。</td><td>エルビテグラビル150mg，コビシスタット150mg及びリファブチン150mgの併用により，エルビテグラビルとコビシスタットのCminが70%程度低下した。また，エルビテグラビルのAUCが21%低下した。リファブチンの25-脱アセチル体代謝物のCmaxが384％，AUCが525％及びCminが394％上昇した[10]。</td></tr>
<tr><td>アシクロビル
バラシクロビル塩酸塩
ガンシクロビル
バルガンシクロビル塩酸塩</td><td>これら薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。</td><td>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し，これら薬剤，エムトリシタビン又はテノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ロピナビル/リトナビル</td><td>アタザナビル硫酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>シルデナフィルクエン酸塩
タダラフィル</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇し，有害事象（低血圧，視覚障害，持続勃起症，失神等）を起こすおそれがある。併用する場合には，有害事象のモニタリングを行うなど注意すること。</td><td>CYP3A4 に対する競合による。</td></tr>
<tr><td>アトルバスタチン
ロスバスタチン</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
本剤を含む HIV プロテアーゼ阻害薬とこれらの薬剤を併用した場合，横紋筋融解症を含むミオパチー等の事象発現の危険性が高くなる可能性があるので，注意すること。</td><td>CYP3A4 に対する競合による。</td></tr>
<tr><td>シクロスポリン
タクロリムス</td><td>併用する場合には，治療域のモニタリングを行うことが望ましい。</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>テムシロリムス</td><td>テムシロリムス及びその活性代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>CYP3A4 に対する阻害による。</td></tr>
<tr><td>クラリスロマイシン</td><td>本剤（400mg 1 日 1 回）とクラリスロマイシン（500mg 1 日 1 回）を併用した場合にクラリスロマイシンの Cmax が約 1.5 倍，AUC が約 2 倍に増加するとの報告がある。
クラリスロマイシンに関連する有害事象（QTc 延長等）を起こすおそれがあるので，クラリスロマイシンを半量に減量して投与することを考慮すること。また，活性代謝物である 14 位水酸化体の濃度が顕著に低下するとの報告があり，
Mycobacterium avium complex による感染症以外の症状に対しては代替の治療法を考慮すること。</td><td>本剤及びクラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>ブプレノルフィン塩酸塩</td><td>ブプレノルフィンの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤/リトナビルと併用する場合は，鎮静状態及び認知機能のモニタリングを行い，ブプレノルフィンの減量を考慮すること。また，リトナビルを併用しない場合には，本剤の血中濃度が減少するおそれがあるので，本剤とブプレノルフィンの併用は推奨されない。</td><td>本剤が CYP3A4 及び UGT1A1 を阻害する。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	ダルナビル エタノール付加物/コビシスタット	ダルナビル エタノール付加物	エルビデグラビル/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
使用上の注意			

一般的名称	ロピナビル/リトナビル	アタザナビル硫酸塩

使用上の注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エチニルエストラジオール及びノルエチステロン又はノルゲスチメートを含む経口避妊薬	本剤/リトナビルと併用する場合は，エチニルエストラジオールとして 0.035mg 以上の経口避妊薬を投与することが望ましい。 また，リトナビルを併用せずに本剤と併用する場合は，エチニルエストラジオールとして 0.030mg 以下の経口避妊薬を投与することが望ましい。 黄体ホルモン薬の血中濃度上昇による長期的な影響は不明であるが，インスリン抵抗性，脂質異常症，ざ瘡のリスクを上昇させるおそれがあるので，注意すること。本剤投与時は他の避妊法を行うことが望ましい。	本剤/リトナビルとエチニルエストラジオール及びノルゲスチメートを含む経口避妊薬の併用により，エチニルエストラジオールの平均血中濃度が低下し，17-デアセチルノルゲスチメートの平均血中濃度が上昇するおそれがある。 本剤（リトナビルの併用なし）とエチニルエストラジオール及びノルエチステロンを含む経口避妊薬の併用により，エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの平均血中濃度が上昇するおそれがある。
エトラビリン	本剤の血中濃度が減少し，エトラビリンの血中濃度が上昇するおそれがある。	CYP3A4 誘導作用により，本剤の代謝が促進される。また，本剤の CYP3A4 阻害作用により，エトラビリンの代謝が阻害される。
マラビロク，ダサチニブ水和物	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤が CYP3A4 の活性を阻害する。
ケトコナゾール（国内未発売） イトラコナゾール	本剤/リトナビルとケトコナゾール又はイトラコナゾールを併用する場合は，注意すること。	これらの薬剤は CYP3A4 を阻害し，また CYP3A4 により代謝される。
ボリコナゾール	CYP2C19 の活性型遺伝子を 1 つ以上有する患者（Extensive Metabolizer：EM）[注)] に本剤/リトナビル（300mg/100mg 1 日 1 回）とボリコナゾール（200mg 1 日 2 回）を併用した場合，ボリコナゾール及び本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。一方，CYP2C19 の活性型遺伝子を有さない患者（Poor Metabolizer：PM）[注)] に本剤/リトナビル（300mg/100mg 1 日 1 回）とボリコナゾール（50mg 1 日 2 回）を併用した場合，ボリコナゾールの血漿中濃度が上昇し，本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。 併用する場合には，ボリコナゾールに関連した有害事象，及びボリコナゾールあるいは本剤の有効性の減弱について注意深く観察すること。	CYP2C19 の EM では，リトナビルが，ボリコナゾールの主な肝薬物代謝酵素である CYP2C19 を誘導することにより，ボリコナゾールの血漿中濃度が低下する。 CYP2C19 の PM では，リトナビル及び本剤が，CYP3A4 による代謝を阻害することにより，ボリコナゾールの血漿中濃度が上昇する。 本剤の血漿中濃度が低下する機序は不明である。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダルナビル エタノール付加物/
コビシスタット</th><th>ダルナビル エタノール付加物</th><th>エルビデグラビル/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</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>＜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）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ジダノシン</td><td>ダルナビル、コビシスタット及びジダノシンの薬物動態に有意な影響はみられないと考えられる。本剤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。</td><td></td></tr>
<tr><td>テノホビル</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
②非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>エトラビリン
エファビレンツ
ネビラピン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>リルピビリン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
③インテグラーゼ阻害剤
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ラルテグラビル</td><td>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。</td><td>機序不明</td></tr>
</table></td><td>＜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）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ジダノシン [16]</td><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td>テノホビル [17]</td><td>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 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。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>ジドブジン
ザルシタビン
エムトリシタビン
サニルブジン
ラミブジン
アバカビル</td><td>これらの薬剤との相互作用を示さないと推察される。</td><td>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。</td></tr>
</table>
②非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>エトラビリン [18]</td><td>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。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>エファビレンツ [19]</td><td>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。</td><td>エファビレンツの薬物代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進される。</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

一般的名称	ロピナビル/リトナビル	アタザナビル硫酸塩

使用上の注意

＜抗 HIV 薬との相互作用＞

1）ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン アバカビル硫酸塩	これら薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある．臨床的な影響は不明である．	本剤がグルクロン酸抱合を誘導するためと考えられている．
テノホビル	テノホビルの血中濃度が上昇し，腎機能障害等の副作用があらわれやすくなるおそれがある．	機序不明

2）非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ネビラピン エファビレンツ	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある．	これら薬剤が CYP3A を誘導するため．
リルピビリン塩酸塩	リルピビリンの血中濃度が上昇したとの報告がある．リルピビリンの用量調節の必要性は認められていない．	本剤が CYP3A によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため．
エトラビリン	エトラビリンの血中濃度が低下したとの報告がある．エトラビリンの用量調節の必要性は認められていない．	リトナビルの肝薬物代謝酵素誘導作用によるものと考えられている．

3）HIV プロテアーゼ阻害薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インジナビル サキナビル	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．	本剤が CYP3A におけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため．
ネルフィナビル	ネルフィナビルの血中濃度が上昇するおそれがある． ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある．	本剤が CYP3A におけるネルフィナビルの代謝を競合的に阻害するため． ロピナビル血中濃度低下の機序は不明．
ホスアンプレナビル	アンプレナビルの血中濃度が低下するおそれがある． 併用に関する推奨用量は確立されていない．	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明．

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	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある．	本剤が CYP3A におけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため．

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 の基質となる薬剤 ボセンタン水和物等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤が CYP3A4 を阻害する。

注）：CYP2C19 遺伝子型
EM ：CYP2C19 *1/*1，CYP2C19 *1/*2，CYP2C19 *1/*3，
CYP2C19 *1/*17，CYP2C19 *2/*17，
CYP2C19 *3/*17，CYP2C19 *17/*17
PM ：CYP2C19 *2/*2，CYP2C19 *2/*3，CYP2C19 *3/*3

一般的名称	ダルナビル エタノール付加物/コビシスタット	ダルナビル エタノール付加物	エルビデグラビル/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
使用上の注意	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 / 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。	薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 ネビラピン[20] / 本剤/リトナビル 400/100mg 1 日 2 回とネビラピン 200mg 1 日 2 回を併用したとき、ネビラピンの AUC が 27%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。 / 本剤及びリトナビルの CYP3A4 に対する阻害作用により、ネビラピンの代謝が阻害される。 リルピビリン[21] / 本剤/リトナビル 800/100mg 1 日 1 回とリルピビリン 150mg 1 日 1 回を併用したとき、リルピビリンの AUC が 130 %増加した。本剤/リトナビル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。 / 本剤及びリトナビルの CYP3A4 に対する阻害作用により、リルピビリンの代謝が阻害される。 ③HIV 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[22)、23)] / 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[24] / 本剤/リトナビル 1200/100mg 1 日 2 回とロピナビル/リトナビル 400/100mg 1 日 2 回又は本剤 1200mg 1 日 2 回とロピナビル/リトナビル 533/133.3mg 1 日 2 回を併用したとき、本剤の AUC は 40％減少した。本剤/リトナビルと併用したときのロピナビル/リトナビルの推奨用量は確立していないため、本剤及びリトナビルとの併用は推奨されない。 / 本剤及びリトナビルとこれらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、血中濃度に変化がおこることがある。 サキナビル[25] / 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。 / 本剤及びリトナビルとこれらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、血中濃度に変化がおこることがある。 インジナビル[26] / 本剤/リトナビル 400/100mg 1 日 2 回とインジナビル 800mg1 日 2 回を併用したとき、本剤の AUC は 24%増加し、インジナビルの AUC は 23％増加した。 本剤/リトナビルと併用する場合には、インジナビルの減量を考慮すること。本剤/リトナビルと併用したときのインジナビルの推奨用量は確立していない。 / 本剤及びリトナビルとインジナビルの CYP3A4 に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。	

一般的名称	ロピナビル/リトナビル	アタザナビル硫酸塩
使用上の注意		

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダルナビル エタノール付加物/
コビシスタット</th><th>ダルナビル エタノール付加物</th><th>エルビデグラビル/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</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>アタザナビル[27]</td><td>本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とアタザナビル 300mg1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。</td><td></td></tr>
<tr><td>他の HIV プロテアーゼ阻害剤</td><td colspan="2">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。</td></tr>
</table>
④インテグラーゼ阻害剤
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ラルテグラビル</td><td>本剤/リトナビルとラルテグラビルを併用したとき、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。本剤/リトナビルとラルテグラビルを併用する場合には、用量を調節する必要はない。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>ドルテグラビル[28]</td><td>本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とドルテグラビル 30mg 1日1回を併用したとき、ドルテグラビルの AUC が 22%減少した。本剤/リトナビルとドルテグラビルを併用する場合には、用量を調節する必要はない。</td><td>機序不明</td></tr>
</table>
⑤その他の抗 HIV 薬
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>マラビロク</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>4. 副作用
HIV 感染患者を対象とした海外第 III 相試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）は 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。</td><td>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（プリジスタ錠 300mg2,720 例、プリジスタナイーブ錠 400mg343 例）について安全性評価を行った。副作用（臨床検査値異常を含む）は 65.9%（2,017/3,063 例）に認められた。主な副作用は、下痢（23.7%）、悪心（14.9%）、頭痛（13.8%）、発疹（10.3%）であった。なお、プリジスタ錠 300mg とプリジスタナイーブ錠 400mg の安全性プロファイルは同様であった。</td><td>4. 副作用
抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の外国臨床試験（144 週時）において，701 例中 335 例（47.8%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心 110 例（15.7%），下痢 86 例（12.3%），異常な夢 64 例（9.1%），頭痛 52 例（7.4%）等であった。また抗 HIV 薬による治療経験があり，ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の外国臨床試験（48 週時）において，632 例中 153 例（24.2%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心 24 例（3.8%），不眠症 17 例（2.7%），下痢 14 例（2.2%），頭痛 14 例（2.2%）等であった。</td></tr>
</table>

一般的名称	ロピナビル/リトナビル	アタザナビル硫酸塩
使用上の注意	4.副作用 承認時：海外で行われた第Ⅰ／Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験（総症例 2,154 例）において認められた主な副作用は下痢，嘔気，嘔吐，腹痛等であった．多くは軽度～中等度であった． 再審査終了時：使用成績調査での総症例 1,184 例中 649 例（54.8%），1,344 件に副作用が認められた．主な副作用（5％以上）は高脂血症 211 例（17.8%），下痢 130 例（11.0%），血中トリグリセリド増加 99 例（8.4%），悪心 72 例（6.1%），高トリグリセリド血症 67 例（5.7%）であった．	4. 副作用 副作用の概要 〈未治療の HIV 感染患者での試験〉 リトナビルを併用した試験 海外において実施された治療経験のない HIV 感染患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（AI424-138：n＝441）において，本剤 300mg/リトナビル 100mg と他の抗 HIV 薬併用投与群の 2%以上に報告された中等度又は高度な副作用の主なものは，悪心，黄疸・黄疸眼，下痢，発疹等であった。また，グレード 3-4 の臨床検査値異常の主なものは，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，総ビリルビン上昇，リパーゼ上昇，CK/CPK 上昇，総コレステロール上昇，好中球減少等であった。 リトナビルを併用しない試験 海外において実施された治療経験のない HIV 感染患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（AI424-007, -008：n＝279）及び第Ⅲ相試験（AI424-034：n＝404）において，本剤と他の抗 HIV 薬併用投与群の 3%以上に報告された中等度又は高度な副作用の主なものは，悪心，頭痛，発疹，腹痛，黄疸等であった。また，グレード 3-4 の臨床検査値異常の主なものは，総ビリルビン上昇，ALT（GPT）上昇，好中球減少等であった。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダルナビル エタノール付加物/
コビシスタット</th><th>ダルナビル エタノール付加物</th><th>エルビデグラビル/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</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td>
<td>1）重大な副作用
（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）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれたとの報告があるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
（2）肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
（3）急性膵炎（0.3%）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明[注1)]</th></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>過敏症、免疫再構築症候群</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>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</td><td></td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td>異常な夢</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢、悪心、嘔吐、腹痛、鼓腸</td><td>腹部膨満、消化不良、膵酵素増加</td><td></td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td>肝酵素増加</td><td>急性肝炎</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>発疹</td><td>そう痒症、血管浮腫、蕁麻疹</td><td>体脂肪の再分布/蓄積</td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>筋肉痛</td><td>骨壊死</td></tr>
<tr><td>生殖系および乳房障害</td><td></td><td></td><td>女性化乳房</td></tr>
</table>
</td>
<td>1）重大な副作用
（1）中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%未満）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれたとの報告があるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
（2）肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
（3）急性膵炎（0.5%）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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。
<table>
<tr><th></th><th>1%以上[注1)]</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td>毛包炎</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td>過敏症</td><td>免疫再構築症候群</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td>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</td><td>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</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td>異常な夢、錯乱状態、失見当識、易刺激性、気分変動、悪夢、不安</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛(13.8%)</td><td>末梢性ニューロパシー、感覚鈍麻、記憶障害、錯感覚、傾眠、一過性脳虚血発作</td></tr>
<tr><td>耳および迷路障害</td><td></td><td>回転性めまい</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>心筋梗塞、頻脈</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>高血圧</td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽、しゃっくり</td></tr>
</table>
</td>
<td>（1）重大な副作用
1）腎不全又は重度の腎機能障害（＜ 1 %）
腎機能不全，腎不全，急性腎不全，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ので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，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。
2）膵炎（頻度不明）[注2)]
膵炎があらわれることがあるので，血中アミラーゼ，リパーゼ，血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
3）乳酸アシドーシス（頻度不明）[注2)]
乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので，このような場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注 2）エムトリシタビン製剤又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の臨床試験，製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。

（2）その他の副作用
下記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は適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>2%以上</th><th>2%未満</th></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>脂質異常症，食欲減退，食欲亢進，アルコール不耐性，インスリン抵抗性，ビタミンD 欠乏，耐糖能障害，低リン酸血症</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td>異常な夢，不眠症</td><td>気分変調性障害，うつ病，不安，リビドー消失，自殺企図，パニック発作，妄想症，ストレス</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛，浮動性めまい</td><td>傾眠，味覚異常，注意力障害，錯感覚，感覚鈍麻，記憶障害，運動失調，協調運動異常，嗅覚錯誤，認知障害，筋緊張亢進</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td>黄疸眼，眼瞼痙攣，眼乾燥，流涙増加，視力障害，眼そう痒症</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心，下痢</td><td>放屁，胃腸障害，腹部膨満，嘔吐，腹痛，便秘，口内乾燥，胃食道逆流性疾患，口の感覚鈍麻，口唇炎，嚥下障害，肛門周囲痛，流涎過多，舌障害，おくび，耳下腺腫大</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ロピナビル/リトナビル</th><th>アタザナビル硫酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>⑴重大な副作用
次のような症状があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．これら副作用との因果関係は確立されていない．
1）高血糖，糖尿病（頻度不明）：高血糖，糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがある．〔HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者に糖尿病，糖尿病の悪化及び高血糖があらわれたとの報告がある．一部の例ではインスリン又は経口糖尿病薬の投与開始や用量調節が必要となった．一部では糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれている．HIV プロテアーゼ阻害薬を中止した例の一部では，高血糖が持続した．〕
2）膵炎（頻度不明）：膵炎があらわれることがある．〔嘔気，嘔吐，腹痛等の臨床症状や血清リパーゼ，アミラーゼ，トリグリセリド等の検査値異常があらわれた場合は膵炎を疑うこと．〕
3）出血傾向（頻度不明）：HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病の患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている．このような症状があらわれた場合には血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと．
4）肝機能障害，肝炎（頻度不明）：肝機能障害，肝炎があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと．
5）徐脈性不整脈（頻度不明）：徐脈性不整脈（洞徐脈，洞停止，房室ブロック）があらわれることがある．
6）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（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがある．
⑵その他の副作用
次の症状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．下表の頻度は海外第Ⅰ／Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験（総症例 2,154 例）において認められた副作用の発現率をあらわす．頻度不明は自発報告における副作用である．
<table>
<tr><th></th><th>2%以上</th><th>2%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>頭痛</td><td>無力症，疼痛，背部痛，胸痛，悪寒，嚢胞，浮腫，末梢性浮腫，顔面浮腫，発熱，インフルエンザ，倦怠感，ウイルス感染，細菌感染，過敏症，肥大，薬物過敏症，免疫再構築症候群，四肢痛，顔面腫脹</td><td>体脂肪の再分布／蓄積（胸部，体幹部の脂肪増加，末梢部の脂肪減少，野牛肩）</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>深部静脈血栓症，高血圧，心悸亢進，血栓性静脈炎，血管炎，血管障害，心房細動，起立性低血圧，静脈瘤，心筋梗塞，血管拡張，狭心症，三尖弁閉鎖不全症</td><td></td></tr>
</table></td><td>〈前治療歴のある HIV 感染患者での試験〉
リトナビルを併用した試験
海外において実施された治療経験のある HIV 感染患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（AI424-045：n＝119）において，本剤 300mg/リトナビル 100mg と他の抗 HIV 薬併用投与群の 2%以上に報告された中等度又は高度な副作用の主なものは，発熱，悪心，黄疸・黄疸眼，下痢，うつ病，筋肉痛，発疹等であった。また，グレード 3-4 の臨床検査値異常の主なものは，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，総ビリルビン上昇，リパーゼ上昇，CK/CPK 上昇，総コレステロール上昇，トリグリセリド上昇，血中ブドウ糖増加，好中球減少，血小板減少等であった。
リトナビルを併用しない試験
海外において実施された前治療歴のある HIV 感染患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（AI424-043：n＝144）において，安全性の評価を行った。中等度又は高度な副作用はこれら前治療歴のある患者と治療経験のない患者で同等であった。
⑴重大な副作用
次のような副作用があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
1）重度の肝機能障害，肝炎：重度の肝機能障害，肝炎（1%未満）等があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。
2）糖尿病，糖尿病の悪化及び高血糖：糖尿病，糖尿病の悪化及び高血糖があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。
3）出血傾向：HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。このような症状があらわれた場合には血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと。
4）QT 延長，心室頻拍（torsades de pointes を含む），房室ブロック：QT 延長，心室頻拍（torsades de pointes を含む），房室ブロック（第一度～第三度 AV ブロック）があらわれることがある。
5）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑，中毒性皮疹：皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑及び中毒性皮疹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こと。
6）尿細管間質性腎炎：尿細管間質性腎炎があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。なお，腎間質に結晶の沈着が認められた症例が報告されている。
⑵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。
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>失神，浮腫，動悸，心停止，第一度 AV ブロック，心筋炎</td><td>QT 延長，torsades de pointes</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛(2.7%)</td><td>末梢神経障害，健忘，傾眠，浮動性めまい，味覚異常，灼熱感，痙攣，運動過多，感覚鈍麻，反射亢進</td><td></td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td>黄疸眼(1.1%)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>耳及び迷路障害</td><td></td><td>耳鳴，耳炎</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td>呼吸困難，咳嗽，しゃっくり，低酸素症</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心(5.7%)，嘔吐(2.2%)，下痢(2.2%)，消化不良(1.2%)，腹痛(1.1%)</td><td>口渇，鼓腸，胃炎，膵炎，アフタ性口内炎，腹部膨満，大腸炎，便秘，歯痛，食道潰瘍，食道炎，胃腸炎，胃腸障害，口腔内潰瘍形成，消化性潰瘍</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	ダルナビル エタノール付加物/コビシスタット	ダルナビル エタノール付加物	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
使用上の注意			

	5%以上	5%未満	頻度不明[注1)]
全身障害および投与局所様態	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(GPT)増加、AST(GOT)増加	トリグリセリド増加、Al-P増加	

注1）ダルナビル製剤の臨床試験又は市販後に認められた副作用

	1%以上[注]	1%未満
胃腸障害	下痢(23.7%)、悪心(14.9%)、腹痛(8.7%)、嘔吐(7.6%)、膵酵素増加、鼓腸、腹部膨満、消化不良	便秘、口内乾燥
肝胆道系障害	肝酵素増加	急性肝炎
皮膚および皮下組織障害	発疹(10.3%)、そう痒症(5.6%)、体脂肪の再分布/蓄積、血管浮腫	寝汗、アレルギー性皮膚炎、湿疹、中毒性皮疹、脱毛症、薬剤性皮膚炎、多汗症、皮膚の炎症、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	関節痛、四肢痛、骨減少症、骨粗鬆症、骨壊死
腎および尿路障害		急性腎不全、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
臨床検査	白血球数減少、好中球数減少、好中球絶対数減少、リンパ球数減少、部分トロンボプラスチン時間延長	

注）5%以上発現した副作用について頻度を記載した。

種類＼頻度	2%以上	2%未満
皮膚及び皮下組織障害		発疹，全身性そう痒症，寝汗，皮膚炎，多汗症，脱毛症，剥脱性皮膚炎，皮膚疹痛，光線過敏性反応，皮膚色素過剰，好酸球性膿疱性毛包炎，脂肪肥大症，ざ瘡，脂肪組織萎縮症，皮膚灼熱感
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛，関節痛，骨粗鬆症，顎関節症候群，四肢不快感，筋痙縮，筋骨格不快感
腎及び尿路障害		蛋白尿，血尿，頻尿，腎結石症，腎仙痛，結晶尿，糖尿
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症，異常感，熱感，発熱，空腹，疼痛，末梢腫脹，胸痛，悪寒，脂肪組織増加，宿酔，インフルエンザ様疾患
臨床検査		血中クレアチニン増加，肝機能検査異常，アミラーゼ増加，リパーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，糸球体濾過率異常，低比重リポ蛋白増加，体重減少，血中アルカリホスファターゼ増加，尿中結晶陽性，体重増加
その他		鼻炎，胃腸炎，ウイルス感染，バーキットリンパ腫，ホジキン病，肛門性器疣贅，好中球減少症，薬物過敏症，甲状腺機能低下症，回転性めまい，右脚ブロック，頻脈，高血圧，しゃっくり，中毒性肝炎，勃起不全，月経困難症，不規則月経，挫傷，腰椎骨折

一般的名称	ロピナビル/リトナビル	アタザナビル硫酸塩

使用上の注意

	2%以上	2%未満	頻度不明
消化器	下痢，嘔気，腹痛，嘔吐，アミラーゼ上昇，鼓腸	消化不良，食欲不振，胆嚢炎，便秘，口内乾燥，嚥下障害，腸炎，おくび，食道炎，大便失禁，胃炎，胃腸炎，出血性腸炎，食欲亢進，唾液腺炎，口内炎，潰瘍性口内炎，異常便，腹部膨満感，小腸炎，歯周炎，胆管炎，上腹部痛，リパーゼ上昇，腹部不快感，下腹部痛，十二指腸炎，胃潰瘍，胃食道逆流性疾患，痔核，直腸出血	
肝臓	肝機能検査異常，ビリルビン値上昇	黄疸，肝腫大	
血液	血小板減少，好中球減少	貧血，白血球減少症，リンパ節症，脾腫，ヘモグロビン減少	
代謝・栄養	総コレステロール上昇，トリグリセリド上昇，ナトリウム低下，ナトリウム上昇	後天性リポジストロフィー，ビタミン欠乏症，脱水，耐糖能低下，乳酸性アシドーシス，肥満，体重減少，血中尿酸上昇，無機リン低下，CK(CPK)上昇	
内分泌系		クッシング症候群，甲状腺機能低下，女性型乳房，乳房腫大	
筋骨格		筋肉痛，関節痛，骨関節炎，骨壊死	
精神神経系		不眠，異夢，激越，健忘，不安，運動失調，錯乱状態，抑うつ，浮動性めまい，回転性めまい，ジスキネジア，感情不安定，脳症，緊張亢進，リビドー減退，神経過敏，ニューロパチー，末梢性ニューロパチー，感覚異常，末梢神経炎，傾眠，思考異常，振戦，無感情，脳梗塞，痙攣，顔面神経麻痺，片頭痛，錐体外路症状，失見当識，気分動揺，平衡障害	
皮膚		発疹，ざ瘡，脱毛，皮膚乾燥，剥脱性皮膚炎，せつ腫症，斑状丘疹性皮疹，爪疾患，そう痒，良性皮膚腫瘍，皮膚変色，多汗症，湿疹，脂漏，皮膚潰瘍，蜂巣炎，毛包炎，脂肪腫症，アレルギー性皮膚炎，特発性毛細血管炎，皮膚肥厚	
呼吸器		呼吸困難，肺水腫，副鼻腔炎，咽頭炎，喘息，鼻炎，気管支炎，気管支肺炎	
感覚器		視覚障害，眼疾患，中耳炎，味覚異常，耳鳴，聴覚過敏	
泌尿器・生殖器		射精障害，男性性腺機能低下，腎結石，尿異常，腎炎，無月経，会陰膿瘍，血尿，尿臭異常，月経過多，クレアチニンクリアランス低下	

種類＼頻度	1%以上	1%未満	頻度不明
腎及び尿路障害		血尿，頻尿，蛋白尿，腎結石，腎臓痛，尿異常，結晶尿，腎不全，乏尿，多尿，尿路感染	
皮膚及び皮下組織障害	発疹(1.9%)[注1)]	脱毛症，そう痒症，蕁麻疹，血管拡張，水疱性皮膚炎，湿疹，血管浮腫，脂肪萎縮（顔面），光線過敏，多汗，斑状出血，紫斑，蜂巣炎，皮膚糸状菌症，皮膚乾燥，爪の障害，脂漏	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛，筋萎縮，筋肉痛，ミオパチー，背部痛，骨痛，四肢痛，筋無力症，ピクピクした動き	
代謝及び栄養障害		食欲不振，食欲亢進，体重減少，体重増加，脱水，脂質異常症，痛風，乳酸アシドーシス，肥満	体脂肪の再分布/蓄積（胸部，体幹部の脂肪増加，末梢部の脂肪減少，野牛肩）
血管障害		高血圧，蒼白	
全身障害及び投与局所様態	疲労(1.4%)	無力症，胸痛，発熱，倦怠感，歩行障害，異形成，全身浮腫，熱過敏，感染，末梢性浮腫，疼痛	
免疫系障害		アレルギー反応	
肝胆道系障害	黄疸(4.2%)	肝脾腫大，無胆汁症，肝腫大，肝臓細胞障害，脂肪肝	胆石症，胆嚢炎，胆汁うっ滞
生殖系及び乳房障害		女性化乳房，男性生殖能低下，無月経，インポテンス，月経障害，骨盤痛	
精神障害		不眠症，不安，うつ病，睡眠障害，異常な夢，失見当識，激越，リビドー減退，情動不安定，幻覚，敵意，神経過敏，精神病，自殺企図	
臨床検査[注2)]	総ビリルビン上昇(37.2%)，ALT(GPT)上昇(4.6%)，AST(GOT)上昇(3.3%)，CK(CPK)上昇(7.4%)，アミラーゼ上昇(11.6%)，リパーゼ上昇(2.6%)，好中球減少(4.7%)，ヘモグロビン減少(1.5%)		

注1）：重度の発疹が発現したり，持続する場合には本剤の投与を中止すること。
注2）：グレード3-4の臨床検査値異常（副作用として報告されたかどうかにかかわらず，臨床試験において測定された臨床検査値異常）

一般的名称	ダルナビル エタノール付加物/コビシスタット	ダルナビル エタノール付加物	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
	5．高齢者への投与 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ため、副作用の発現に注意し慎重に投与すること。	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。	5．高齢者への投与 本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては，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。
	6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊婦への投与に関する安全性は確立していない。］ 2）授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［ダルナビル[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。］	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊婦への投与に関する安全性は確立していない。］ 2）授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［ダルナビルは、動物実験（ラット）[29]で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。］ 3）妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤/リトナビルを投与したとき、出産後と比較しダルナビルの血中濃度低下が認められている（「薬物動態」の項参照）。	6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。］ （2）本剤服用中は授乳を中止させること。［エルビテグラビル及びコビシスタットのヒト乳汁への移行は不明であるが，エムトリシタビン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されている[11]。動物実験（ラット）においてエルビテグラビル，コビシスタット及びテノホビルの乳汁への移行が報告されている。また，女性のHIV感染症患者は，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。］
使用上の注意	7．小児等への投与 1）低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。［「その他の注意」の項参照］ 2）3歳以上の幼児、小児における安全性は確立していない。	7.小児等への投与 1）低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。［「その他の注意」の項参照］ 2）3歳以上の幼児、小児における安全性は確立していない。	7．小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。
	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。 健康成人にダルナビル3200mg単回投与したとき、又はダルナビル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。 健康成人にコビシスタット400mg単回投与したとき、重篤な副作用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。必要に応じて活性炭の投与など一般的な対症療法を行うこと。なお、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。	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。	8．過量投与 本剤の過量投与に関するデータは限られている。過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。過量投与時には，本剤の副作用（「副作用」の項参照）について十分に観察を行い，必要に応じ一般的な対症療法を行うこと。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。エルビテグラビル及びコビシスタットは血漿蛋白との結合率が高いため，血液透析又は腹膜透析による除去は有用ではないと考えられる。
	9．その他の注意 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。 2）生後23から26日（ヒトの3歳未満に相当）まで、幼若ラットにダルナビルを20mg/kgから1,000mg/kgの用量で投与した結果、死亡例が認められた。［「禁忌」の項参照］ 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。	9.その他の注意 1）動物実験（ラット）[30)～32)]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。 2）生後23から26日（ヒトの3歳未満に相当）まで、幼若ラットにダルナビルを20mg/kgから1,000mg/kgの用量で投与した結果、死亡例が認められた。［「禁忌」の項参照］ 3）マウス[33)]及びラット[34)]を用いたがん原性試験の結果、雌雄に用量依存的な肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現率の増加、雄ラットに甲状腺濾胞細胞腺腫が認められた。 4）遺伝毒性試験（*in vitro*及び*in vivo*）[35)～37)]においてダルナビルは陰性であった。	9．適用上の注意 粉砕時の安定性データは得られていないため，本剤を粉砕して使用しないこと。 10．その他の注意 （1）テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩のマウスを用いたがん原性試験（2年間）において，臨床用量におけるヒトの全身曝露量の10倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。 （2）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。

一般的名称	ロピナビル/リトナビル	アタザナビル硫酸塩
使用上の注意	5.高齢者への投与 高齢者における薬物動態については十分な検討がなされていない．高齢者への投与に際しては生理機能の低下及び合併症，併用薬剤等に注意すること．	5. 高齢者への投与 65 歳以上の高齢者への投与については，若年者と比較するのに十分な検討がなされていない（使用経験が少ない）。また，薬物動態試験で高齢者は特に用量調節の必要性はないとされている（【薬物動態】の項参照）。 一般に高齢者では生理機能（肝機能，腎機能，心機能等）が低下しており，また，合併症を有し，若しくは他の薬剤を併用している場合が多いので注意し，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
	6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与 ⑴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．〔動物実験（ラット）では，ロピナビルとリトナビル（2：1）を最大耐量で投与し，推奨臨床用量で到達しうる濃度よりやや低い血中濃度に到達させたが，妊孕性への影響は認めなかった． 妊娠動物（ラット及びウサギ）にロピナビル・リトナビルを投与した試験では，投与に関連した形成異常を認めなかった．ラットにおける検討では，母動物に毒性があらわれる用量（100mg/kg/日・50mg/kg/日）において，発生毒性（吸収胚，胎児生存率の低下，胎児体重の低下，骨格変異及び骨化遅延の発現率上昇）が認められた． ウサギにおける検討では，母動物に毒性があらわれる用量（80mg/kg/日・40mg/kg/日）において，発生毒性を認めなかった．〕 ⑵授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること．〔米国疾病管理センター（CDC）は，HIV 伝播を避けるため，HIV 陽性の母親は授乳を避けるよう勧告している．ロピナビルは乳汁に移行することが報告されている（ラット）．ヒト乳汁への本剤の移行は不明である．〕 ⑶米国 DHHS ガイドライン（2014 年 5 月版）は，妊婦に対して 1 日 1 回投与をすべきでないとしている．	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 ⑴妊婦への投与 1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦を対象とした適切かつ十分な比較試験が行われていない。］ 2）動物実験（ラット，ウサギ）では，母動物の曝露量が臨床用量（400mg/日）と同程度（ウサギ）又は 2 倍（ラット）で催奇形性は認められなかった。ラットの周産期及び授乳期に投与すると，母動物に毒性が発現する用量（曝露量で臨床用量の 2 倍に相当）で，産児に体重減少又は体重増加抑制が認められた。母動物の曝露量がヒトに 400mg/日投与した場合の曝露量と同程度の用量では，産児に対する影響は認められなかった。 3）本剤投与中に高ビリルビン血症が高頻度に発現することから，分娩前に追加検査及び代替治療の実施を考慮すること。［本剤を妊婦に投与した場合，新生児や乳幼児に生理的高ビリルビン血症の悪化及び核黄疸の発現がみられるか否かは不明である。］ ⑵授乳婦への投与 乳汁を介して HIV 母児感染の可能性があること及び本剤の乳汁中への移行により乳児に重篤な有害事象が発現する可能性があることから，授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で，乳汁中に移行することが報告されている。本剤がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは不明である。］
	7.小児等への投与 ⑴6 ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない．12 歳未満の HIV 感染症小児に対する使用経験は少ないが，有害事象の発生状況においては成人との差は認められていない． ⑵体重 40kg 未満の小児には本剤の液剤を使用すること．	7.小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児，小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない。新生児，月齢 3 ヵ月未満の乳児には，核黄疸の発現の危険性があるので本剤を投与しないこと。）。
	8.過量投与 本剤のヒトにおける急性過量投与の経験は少ない．過量投与時には副作用の発現に注意するとともに，患者のバイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察などの一般的な支持療法を行う．必要に応じて催吐や胃洗浄を行い，未吸収の薬剤を除去する．活性炭を未吸収薬剤の除去に使用しても良い．本剤の蛋白結合率が高いため，透析による除去効果は低い．	8. 過量投与 本剤のヒトにおける急性過量投与の経験は非常に少ない。 本剤 29.2g を過量に服用した HIV 感染患者において，無症候性の二束ブロック及び PR 間隔の延長が報告されている。 過量投与時には，黄疸（無症候性の高ビリルビン血症であり，主として非抱合型ビリルビン上昇によるもので，AST（GOT），ALT（GPT）等の肝機能検査値の変動と無関係），PR 間隔の延長があらわれるおそれがある。 過量投与時の処置には，患者のバイタルサイン及び心電図のモニタリングや臨床症状の観察等の一般的な支持療法を行う。必要に応じて催吐や胃洗浄を行い，未吸収の薬剤を除去する。活性炭を未吸収の薬剤の除去に使用してもよい。本剤の過量投与に対する特異的解毒剤はない。本剤は，主に肝臓で代謝され，蛋白結合率が高いため，透析は薬剤の除去に有効とは考えられない。
	9.その他の注意 ⑴HIV プロテアーゼ阻害薬（特に逆転写酵素阻害薬との併用例において）により CK（CPK）上昇，筋肉痛，筋炎，まれに横紋筋融解症を発現したとの報告がある． ⑵長期がん原性試験で，最大耐量（通常用量 ロピナビル・リトナビル 400/100mg1 日 2 回投与のヒトにおけるロピナビルの暴露量のほぼ 2 倍）を投与したマウスで肝腫瘍の軽度の増加が認められている．	9.その他の注意 ⑴がん原性，変異原性，生殖毒性：マウス及びラットにおけるがん原性試験において，雌マウスの高用量で良性肝細胞腺腫の発生率が上昇したが，ラットではいかなるタイプの腫瘍の発生率にも上昇はみられなかった。雌雄マウスで腫瘍発生率の上昇がみられなかった用量における曝露量は，ヒトに 400mg/日を投与した場合の曝露量の約 4 倍である。高用量群の雌マウスでみられた良性肝細胞腺腫の発生率上昇は，肝臓の細胞毒性的な変化（単細胞壊死）に対する二次的な肝細胞増殖の亢進によるものと考えられ，ヒトの臨床治療量における曝露量との関連性は低いと考えられる。本剤は，ヒト末梢血リンパ球における *in vitro* の染色体異常試験では代謝活性化の有無にかかわらず陽性であった。Ames 試験，ラットにおける小核試験及び不

一般的名称	ダルナビル エタノール付加物/コビシスタット	ダルナビル エタノール付加物	エルビデグラビル/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
使用上の注意	4）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。		
添付文書の作成年月	－	2016 年 8 月改訂（第 13 版）	2016 年 1 月改訂（第 6 版）

一般的名称	ロピナビル/リトナビル	アタザナビル硫酸塩
使用上の注意		定期 DNA 合成試験，十二指腸の DNA 障害試験（コメットアッセイ）の結果は陰性であった。臨床用量（400mg/日）と同程度（雄ラット）又は 2 倍（雌ラット）の曝露量で，本剤は，交配，受胎能及び初期胚発生に影響しなかった。 ⑵動物における毒性・安全性薬理：マウス，ラット及びイヌで実施した反復投与毒性試験において，本剤投与に関連した肝臓の所見として，血清ビリルビン及び肝酵素の増加，肝細胞の空胞化及び肥大がみられ，雌マウスで肝細胞の単細胞壊死が認められた。肝臓の変化がみられた用量でのマウス，ラット及びイヌにおける本剤の全身曝露量は，ヒトに 400mg を 1 日 1 回投与した場合の曝露量のそれぞれ 0.4～12 倍，0.4～4 倍及び 0.2～7 倍であった。雌マウスで単細胞壊死がみられた用量での本剤の曝露量は，ヒトに 400mg を 1 日 1 回投与した場合の曝露量の 12 倍であった。ラット及びイヌでは血清コレステロール及びグルコースの増加がみられたが，マウスではこれらの変化は認められなかった。 *In vitro* 眼粘膜刺激性試験で，本剤はウシ角膜の混濁度を上昇させたことから，眼に直接接触した場合眼粘膜刺激性を示す可能性がある。 *In vitro* 安全性薬理試験において，本剤はウサギ・プルキンエ線維の活動電位持続時間に対して弱い延長作用を示し，ナトリウムチャネル電流並びに急速活性化遅延整流カリウム電流（HERG によりエンコードされる）及び緩徐活性化遅延整流カリウム電流を軽度（IC_{50}＞30μM）に，カルシウム電流を中等度（IC_{50}＝10.4μM）に阻害した。イヌにおける心電図の変化（洞性徐脈，PR 間隔延長，QT 間隔延長及び QRS 群延長）が最初に実施した 2 週間経口投与毒性試験で観察された。別途実施したイヌにおける 2 週間経口投与毒性試験及び 9 ヵ月間経口投与毒性試験では薬剤に関連した心電図の変化はみられなかった。
添付文書の作成年月	2016 年 8 月改訂（第 8 版）	2016 年 4 月改訂（第 12 版）

最新の添付文書を参照すること

貯　法：室温保存
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
87625

抗ウイルス化学療法剤

規制区分
処方箋医薬品*

プレジコビックス®配合錠

PREZCOBIX® Combination Tablets
ダルナビル エタノール付加物/コビシスタット配合錠
＊注意－医師等の処方箋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	

【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）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、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、アスナプレビル、バニプレビル、リバーロキサバンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
3）腎機能あるいは肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
4）低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児［「小児等への投与」、「その他の注意」の項参照］

【組成・性状】

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 867.28 mg（ダルナビルとして 800 mg）、コビシスタット 150 mg			
添加物	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、軽質無水ケイ酸、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			
性状・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			

【効能・効果】

HIV 感染症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

1．以下のいずれかの HIV 感染患者に使用すること。
① 抗 HIV 薬の治療経験がない患者
② ダルナビル耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療患者
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。
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1回1錠（ダルナビルとして800 mg、コビシスタットとして150 mg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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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。
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。
3．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。
4．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。

【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［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。［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）軽度及び中等度肝障害患者に本剤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。
（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。
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）ダルナビルの投与により、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群

（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。ダルナビルの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、投与中止を要する発疹は 0.5%、発熱及び肝酵素値の上昇を伴う重度の発疹は 0.4%、皮膚粘膜眼症候群は 0.1%未満に認められた。また、発疹の多くは軽度から中等度であり、投与開始 4 週以内に発現したが投与継続中に寛解した。重度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。なお、治療経験のある患者を対象としたダルナビルの外国臨床試験において、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。

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。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。

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）本剤は、CYP3A の選択的阻害薬であるコビシスタットを含有するため、CYP3A により主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）。

3. 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 及び一部が 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 を含むトランスポーターを阻害する。

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
リファンピシン アプテシン、リファジン等 **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	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		
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。	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。
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。	
シンバスタチン リポバス	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 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** エルゴメトリンマレイン酸塩 **メチルエルゴメトリン** メテルギン等	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管痙縮、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
バルデナフィル レビトラ **シルデナフィル** レバチオ **タダラフィル** アドシルカ	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
ブロナンセリン ロナセン	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 レザルタス配合錠、カルブロック	アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アスナプレビル スンベプラ	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。	
バニプレビル バニヘップ	バニプレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢の発現が増加する可能性がある。	
リバーロキサバン イグザレルト	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が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、リバーロキサバンの血中濃度が上昇することがある。

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。		
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。	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。
併用により、相互の血中濃度が低下することがあるので、併用はなるべく避けること。		
テラプレビル	ダルナビル及びテラプレビル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。	機序不明
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。		
アトルバスタチン	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。	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。	
シメプレビル	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
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		
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）**		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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		
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		
ボセンタン		
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		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	これらの薬剤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 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		
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。	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	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。	機序不明
ジゴキシン	ジゴキシン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 P 糖蛋白阻害作用による。
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。腎機能あるいは肝機能障害患者においては、本剤を併用しないこと。	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。
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 （エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等）	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	メサドンの血中濃度を低下させる可能性がある。	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。		
リファブチン	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。	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	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。	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		
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。	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。

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	ダルナビル、コビシスタット及びジダノシンの薬物動態に有意な影響はみられないと考えられる。本剤と併用する場合には、用量を調節する必要はない。 なお、ジダノシンは空腹時に服用することが望ましいため、本剤服用の 1 時間前又は 2 時間後にジダノシンを服用するなど本剤と同時に投与しないこと。	
テノホビル	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。

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 エファビレンツ ネビラピン	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	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。

③インテグラーゼ阻害剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラルテグラビル	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

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	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。

4. 副作用

HIV 感染患者を対象とした海外第 III 相試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）は 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。

1）重大な副作用

（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）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれたとの報告があるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

（2）肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（3）急性膵炎（0.3%）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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。

	5%以上	5%未満	頻度不明[注 1)]
免疫系障害		過敏症、免疫再構築症候群	
代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症、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
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症、血管浮腫、蕁麻疹	体脂肪の再分布/蓄積
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛	骨壊死
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	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(GPT)増加、AST(GOT)増加	トリグリセリド増加、Al-P 増加	

注 1）ダルナビル製剤の臨床試験又は市販後に認められた副作用

5. 高齢者への投与

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

1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊婦への投与に関する安全性は確立していない。］

2）授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［ダルナビル[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。］

7. 小児等への投与

1）低出生体重児、新生児、乳児、3 歳未満の幼児には投与しないこと。［「その他の注意」の項参照］

2）3 歳以上の幼児、小児における安全性は確立していない。

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。

健康成人にダルナビル 3200 mg 単回投与したとき、又はダルナビル 1600 mg とリトナビル 100 mg 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。

健康成人にコビシスタット 400 mg 単回投与したとき、重篤な副作用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。必要に応じて活性炭の投与など一般的な対症療法を行うこと。なお、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。

9. その他の注意

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。

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 20 mg/kg から 1,000 mg/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］

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。

4）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。

【薬物動態】

＜外国人における成績＞

1. 吸収・血漿中濃度[8)、9)]

（1）単回投与

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 1 に示す。また、ダルナビルの濃度推移を図 1 に示す。

表 1 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）

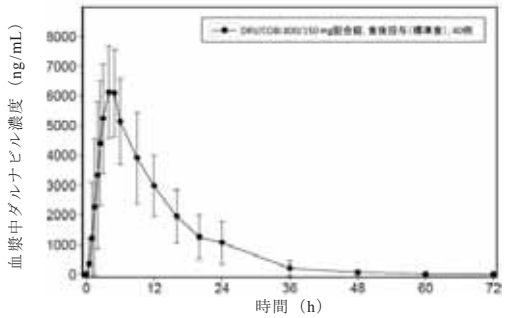


図 1 外国人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル濃度－時間推移（平均値±標準偏差）

（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 2 に示す。

表 2 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 800 mg 及びコビシスタット 150 mg の 1 日 1 回食後に投与（DRV/COBI 800/150 mg 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 3 に示す。

表 3 HIV 感染患者に 2 剤の NRTI を併用してダルナビル 800 mg 及びコビシスタット 150 mg 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)

2．相対的バイオアベイラビリティ [10)]

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。

3．食事の影響 [8), 11)]

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。

4．血漿蛋白結合率 [12)~14)]

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。（*in vitro* 試験、平衡透析法）
コビシスタット：ヒト血漿蛋白結合率は、97～98%であった。（*ex vivo* 試験、平衡透析法）

5．代謝 [15)~17)]

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 400/100 mg 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。

6．排泄 [8)、18)~20)]

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 400/100 mg 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 150 mg を単独で静脈内投与したときの全身クリアランスは 32.8 L/h（平均値）であり、リトナビル 100 mg と併用したときの全身クリアランスは 5.9 L/h（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。
コビシスタット：コビシスタット 150 mg を 6 日間反復投与した後に ^{14}C-コビシスタット 150 mg 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。

7．肝機能障害患者 [21)]

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 600/100 mg 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。
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。

8．腎機能障害患者

ダルナビル：中等度腎障害（CL_{CR} が 30～60 mL/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。
コビシスタット：重度腎障害（CL_{CR} が 30 mL/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。

9．薬物相互作用

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、ダルナビル又はコビシスタット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表 4、5 に示す。

表 4 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	600 mg 1日1回	300 mg 1日2回	100 mg 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	400 mg 1日2回	100 mg 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	400 mg 1日2回	100 mg 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	400 mg 1日2回	100 mg 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	150 mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 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	20 mg 1日1回	400 mg 1日2回	100 mg 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	600 mg 1日2回	100 mg 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	300 mg 1日1回	300 mg 1日2回	100 mg 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	200 mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 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	500 mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 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	150 mg 隔日1回	600 mg 1日2回	100 mg 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	200 mg 1日2回	600 mg 1日2回	100 mg 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	150 mg 1日1回	800 mg 1日1回	100 mg 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]
テラプレビル	750 mg 1日3回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	11[注1)]	0.60[注3)] [0.56, 0.64]	0.60 [0.57, 0.63]	0.58 [0.52, 0.64]
エトラビリン	200 mg 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（国内未承認）	アルテメテル/ルメファントリン配合剤 80/480 mg，3日間投与 (0，8，24，36，48及び60時間に投与)	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	14	1.00 [0.93, 1.07]	0.96 [0.90, 1.03]	0.87 [0.77, 0.98]
シメプレビル	ダルナビル及びコビシスタットとの併用投与時：50 mg 1日1回 単独投与時：150 mg 1日1回	800 mg 1日1回	100 mg 1日1回	25 注4)	1.04 [0.99, 1.10]	1.18 [1.11, 1.25]	1.31 [1.13, 1.52]
ロピナビル	ロピナビル/リトナビルの配合剤 400/100 mg 1日2回	300 mg 1日2回	100 mg 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	800 mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 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	300 mg 1日1回	400 mg 1日2回	100 mg 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
注 3）14 例
注 4）非併用投与時：23 例

表 5 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	600 mg 1日1回	300 mg 1日2回	100 mg 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	400 mg 1日2回	100 mg 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	40 mg 単回	600 mg 1日2回	100 mg 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	400 mg 1日2回	100 mg 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	400 mg 1日2回	100 mg 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	600 mg 1日2回	100 mg 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	300 mg 1日1回	300 mg 1日2回	100 mg 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 55～150 mg 1日1回	600 mg 1日2回	100 mg 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 25 mg 単回	400 mg 1日2回	100 mg 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		1日2回	1日2回		0.05 [0.04, 0.05]	0.05 [0.04, 0.08]	NC
ケトコナゾール	200 mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 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/ノルエチンドロン配合カプセル（各 35 μg/1.0 mg 含有） 1日1回	600 mg 1日2回	100 mg 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]
ノルエチンドロン					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 10 mg 1日1回	300 mg 1日2回	100 mg 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	500 mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 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	0.4 mg 単回	600 mg 1日2回	100 mg 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 150 mg 隔日1回	600 mg 1日2回	100 mg 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/ナロキソンの配合錠 1日1回 最大 16/4 mg	600 mg 1日2回	100 mg 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	200 mg 1日2回	600 mg 1日2回	100 mg 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	400 mg 1日2回	600 mg 1日2回	100 mg 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	150 mg 1日2回	600 mg 1日2回	100 mg 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]
リルピビリン	150 mg 1日1回	800 mg 1日1回	100 mg 1日1回	14	1.79 [1.56, 2.06]	2.30 [1.98, 2.67]	2.78 [2.39, 3.24]
テラプレビル	750 mg 1日3回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	11 注5)	0.64 注6) [0.61, 0.67]	0.65 [0.61, 0.69]	0.68 [0.63, 0.74]
テラプレビル（ジアステレオマー）	750 mg 1日3回			11 注5)	0.72 注6) [0.66, 0.77]	0.71 [0.65, 0.78]	0.67 [0.58, 0.77]
エトラビリン	200 mg 1日2回	600 mg 1日2回	100 mg 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 80/480 mg，3日間投与 (0，8，24，36，48及び60時間に投与)	600 mg 1日2回	100 mg 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]

シメプレビル	ダルナビル及びコビシスタットとの併用投与時：50 mg 1 日 1 回 単独投与時：150 mg 1 日 1 回	800 mg 1日1回	100 mg 1日1回	25 注9)	1.79 [1.55, 2.06]	2.59 [2.15, 3.11]	4.58 [3.54, 5.92]
ロピナビル	ロピナビル/リトナビルの配合剤 400/100 mg 1 日 2 回	300 mg 1日2回	100 mg 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	800 mg 1 日 2 回	400 mg 1日2回	100 mg 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 10 mg + ビタミン K1 10 mg + デキストロメトルファン 30 mg + オメプラゾール 40 mg 単回	600 mg 1日2回	100 mg 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）非併用投与時：13 例
注 3）非併用投与時：15 例
注 4）幾何平均の比
注 5）非併用投与時：16 例
注 6）14 例
注 7）非併用投与時：11 例
注 8）13 例
注 9）非併用投与時：21 例

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表 6、7 に示す。

表 6 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	40 mg 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	150 mg 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]
	40 mg 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	20 mg 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]
	20 mg 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]

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
注 2) 10 例

表 7 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)	50 mg 単回	150 mg 1日1回	8	1.24 [1.08, 1.44]	1.58 [1.35, 1.84]	NC
ジゴキシン	0.5 mg 単回		22	1.41 [1.29, 1.55]	1.20 [1.10, 1.30]	NC
エファビレンツ	600 mg 単回		17	0.87 [0.80, 0.94]	0.93 [0.90, 0.96]	NC
ロスバスタチン	10 mg 単回	150 mg 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 150 mg 隔日1回	150 mg 1日1回	12	1.09 [0.98, 1.20] 注3)	0.92 [0.83, 1.03] 注3)	0.94 [0.85, 1.04] 注 3)
25-脱アセチル体代謝物				4.84 [4.09, 5.74] 注3)	6.25 [5.08, 7.69 注3)	4.94 [4.04, 6.04] 注 3)
ノルゲスチメート及びエチニルエストラジオール	0.180/0.215/0.250 mg ノルゲスチメート 1 日1 回	150 mg 1日1回 注4)	15	2.08 [2.00, 2.17]	2.26 [2.15, 2.37]	2.67 [2.43, 2.92]
	0.025 mg 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 16～24 mg 1 日1 回	150 mg 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 ～ 120 mg 1 日 1 回	150 mg 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 ～ 6 mg 1 日1 回	150 mg 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）リファブチン 300mg 1 日 1 回投与時との比較
注 4）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錠を用いた試験

【臨床成績】

海外で実施されたダルナビルとコビシスタット又はリトナビルとの併用時の臨床試験成績を以下に示す。

＜外国臨床試験（ダルナビルとコビシスタットの併用）＞

GS-US-216-0130 試験 [9)]：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 800 mg 及びコビシスタット 150 mg の 1 日 1 回投与（DRV/COBI 800/150 mg 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 8 に示す。

表 8 臨床成績の概要（GS-US-216-0130 試験）

例数（%）	未治療 DRV/COBI 800/150 mg QD + OBR 295 例	既治療 DRV/COBI 800/150 mg QD + OBR 18 例	全体 DRV/COBI 800/150 mg QD + OBR 313 例
ウイルス学的効果（HIV RNA 量）＜ 50 コピー/mL 注 1)	245 (83.1%)	8 (44.4%)	253 (80.8%)
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。

＜外国臨床試験（ダルナビルとリトナビルの併用）＞

C211 試験（ARTEMIS 試験）[22)]：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 4.86$\log_{10}$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 9 及び表 10 に示す。

表 9 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) <400 コピー/mL 注 1) 投与前からの変化 （平均値；$\log_{10}$コピー/mL）注 2)	 68.8% 75.2% -2.35	 57.2% 65.0% -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 リバウンド注 3) ウイルス量の抑制なし注 4)	16.0% 11.4% 4.7%	20.5% 14.2% 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 10 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）

C229 試験（ODIN 試験）[23)]：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 4.16 $\log_{10}$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 ~~7~~11 に示す。

表 11 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

【薬効薬理】

1. 作用機序

ダルナビル [24)~28)]：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 KD4.5x10^{-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。

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。

2. 抗ウイルス作用

ダルナビル [29)~33)]：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：1.2～8.5 nmol/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：<0.1～4.3 nmol/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 μmol/L）よりも十分に低い濃度で認められる。ダルナビルの EC_{50}値はヒト血清存在下では中央値で 5.4 倍高い。ダルナビルは HIV プロテアーゼ阻害剤（アンプレナビル、ネルフィナビル及びリトナビル）と併用することにより相乗作用を示し、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（アバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、ザルシタビン及びジドブジン）、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤（テノホビル）、非ヌクレオ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。

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。

3. 薬剤耐性 [34)~36)]

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 400 nmol/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、並びに外国臨床試験 C202/C213 試験及び C208/C215 試験解析に組み入れられた被験者のダルナビル投与開始前の分離株 886 株において、ダルナビルに対する FC>10（中央値）を示したのは、10 個を超える HIV プロテアーゼ阻害剤耐性関連変異を持ったサブグループのみであった。

4. 交叉耐性 [35)、36)]

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

＜ダルナビル エタノール付加物＞

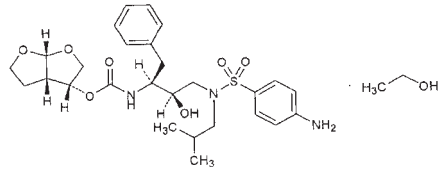
一般名：ダルナビル エタノール付加物（Darunavir Ethanolate）

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

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℃

分配係数：Log P=2.47（1-オクタノール/pH7.0 緩衝液）

＜コビシスタット＞

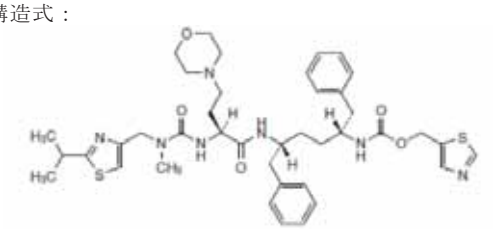
一般名：コビシスタット（Cobicistat）

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

化学構造式：



性状：白色～微黄色の固体

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。

融点：ガラス転移温度 35℃、200℃以上（分解）

分配係数：4.3（1-オクタノール／pH8.5 のリン酸塩緩衝液）

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

プレジコビックス配合錠：30 錠（バラ）

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1）ダルナビルの乳汁移行試験（社内資料 TMC114-NC249）
2）コビシスタットの生殖発生毒性試験（社内資料 TX-216-2033）
3）ダルナビルの反復投与毒性試験（社内資料 TMC114-NC130）
4）ダルナビルの反復投与毒性試験（社内資料 TMC114-NC132）
5）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）
6）ダルナビルのがん原性試験（社内資料 TMC114-NC159）
7）ダルナビルのがん原性試験（社内資料 TMC114-NC158）
8）ダルナビル／コビシスタット配合錠の食事の影響及び薬物動態の検討（社内資料 TMC114IFD1003）
9）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（社内資料 GS-US-216-0130）
10）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（社内資料 TMC114IFD1001）
11）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（社内資料 TMC114C143）
12）ダルナビルの蛋白結合率の検討（社内資料 TMC114-NC215（FK4948））
13）コビシスタットの蛋白結合率の検討（社内資料 GS-US-183-0133（60N-1103A））
14）コビシスタットの蛋白結合率の検討（社内資料 GS-US-216-0124（60N-1103B））
15）ダルナビルの代謝の検討（社内資料 TMC114-NC112（TNO41201））
16）コビシスタットの薬物動態に関する検討（社内資料 216-2025）
17）コビシスタットの代謝の検討（社内資料 AD-216-2038）
18）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）ダルナビルの排泄の検討（社内資料 TMC114-C109）
20）コビシスタットの排泄の検討（社内資料 GS-US-216-0111）
21）Sekar, V., et al.：Clin.Pharmacokinet., 49, 343, 2010
22）ダルナビル/リトナビルとロピナビル/リトナビルの未治療 HIV-1 感染患者に対する臨床成績（社内資料 TMC114-C211）
23）Cahn, P., et al.：AIDS, 25, 929, 2011
24）Koh, Y., et al.：J. Biol. Chem., 282, 28709, 2007
25）ダルナビルの作用機序（社内資料 TMC114-0009-VRR）
26）King, N. M., et al.：J. Virol., 78, 12012, 2004
27）ダルナビルの作用機序（社内資料 TMC114-0003-VRR）
28）ダルナビルの作用機序（社内資料 TMC114-0004-VRR）
29）ダルナビルの抗ウイルス作用（社内資料 TMC114-0014-VRR）
30）ダルナビルの抗ウイルス作用（社内資料 TMC114-0002-VRR）
31）ダルナビルの抗ウイルス作用（社内資料 TMC114-0011-VRR）
32）ダルナビルの抗ウイルス作用（社内資料 TMC114-0016-VRR）
33）ダルナビルの抗ウイルス作用（社内資料 TMC114-0006-VRR）
34）ダルナビルの薬剤耐性（社内資料 TMC114-0012-VRR）
35）ダルナビルの薬剤耐性（社内資料 TMC114-0013-VRR）
36）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 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

FAX 0120−275−831

受付時間 9:00～17:40（土・日・祝日および会社休日を除く）

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

janssen

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 3
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 5

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案）

HIV 感染症

(2) 設定根拠

ダルナビル/コビシスタット（以下，DRV/COBI）配合錠（以下，本剤）は，既承認成分であるプロテアーゼ阻害薬（以下，PI）のダルナビル（以下，DRV）として 800mg に相当するダルナビルエタノール付加物及び薬物動態学的増強因子（以下，ブースター）のコビシスタット（以下，COBI）150 mg の固定用量を含有する配合剤である。

本剤の適応となる対象集団は，既承認のプリジスタナイーブ錠 800 mg（DRV として 800 mg を含有）と同様であり，抗 HIV 薬の治療経験がない成人 HIV 感染患者（未治療患者）及び DRV 耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療の成人 HIV 感染患者（既治療患者）である。

DRV 800 mg の有効性（ウイルス学的効果及び CD4 陽性リンパ球数の改善）は，未治療患者を対象に DRV 800 mg 及び低用量リトナビル（rtv） 100 mg を 1 日 1 回投与した海外第 III 相試験（TMC114-C211 試験）及び DRV 耐性関連変異を持たない既治療患者を対象に DRV 800 mg 及び rtv 100 mg を 1 日 1 回投与した海外第 III 相試験（TMC114-C229 試験）により検証されている。また，DRV 800 mg 及び rtv 100 mg 1 日 1 回投与の安全性プロファイルは，TMC114-C211 試験（投与 192 週），TMC114-C229 試験（投与 48 週）及び市販後の使用経験により確立されている。

健康成人を対象とした TMC114IFD1001 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）では，本剤［試験製剤（G004）］を投与したときと DRV 800 mg 及び rtv 100 mg をそれぞれ単剤として併用投与したときの DRV の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は同様であることが示された。さらに，健康成人を対象とした TMC114IFD1003 試験では，本剤［市販製剤（G006）］を投与したときと DRV 800 mg 及び COBI 150 mg をそれぞれ単剤として併用投与したときの生物学的同等性が示された。

GS-US-216-0130 試験では，未治療患者及び DRV 耐性関連変異を持たない既治療患者を対象とし， 2 剤のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（以下，NRTI）に併用して DRV 800 mg 及び COBI 150 mg をそれぞれ単剤として 1 日 1 回投与したときの安全性，忍容性及び有効性を検討した。その結果，DRV 800 mg 及び COBI 150 mg 1 日 1 回投与の安全性に大きな問題はなく，良好な忍容性を示した。また，投与 24 週時の有効性（ウイルス学的効果及び CD4 陽性リンパ球数の改善）が確認された。この結果は， 未治療患者を対象に DRV 800mg 及び rtv 100mg を 1 日 1 回投与した TMC114-C211 試験の投与 24 週の有効性（ウイルス学的効果及び CD4 陽性リンパ球数の改善）と同程度であり，DRV 耐性関連変異を持たない既治療患者を対象に DRV 800mg 及び rtv100mg を 1 日 1 回投与した TMC114-C229 試験の投与 24 週の有効性（ウイルス学的効果及び CD4 陽性リンパ球数の改善）と大きく異ならならないと考えられた。投与 24 週時に得られたウイルス学的効果は，投与 48 週時まで維持されていることが確認された。GS-US-216-0130 試験で DRV 800

mg 及び COBI 150 mg が併用投与された既治療患者は 18 例と少数であり，有効性に関する情報は非常に限られている。しかしながら，本剤［試験製剤（G004）］を投与したときと DRV 800 mg 及び rtv 100 mg をそれぞれ単剤として併用投与したときの DRV の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は同様であること（TMC114IFD1001 試験），並びに既治療患者に対する DRV 800 mg の有効性（ウイルス学的効果及び CD4 陽性リンパ球数の改善）は検証されていること（TMC114-C229 試験）から，DRV 耐性関連変異を持たない既治療患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

1.5 項に示したとおり，本申請資料のモジュール 2 以降は欧州の CTD を利用している。欧州の DRV 400 mg 錠の審査過程（Type-II Variation）において，TMC114-C229 試験のサブグループ解析にて，例数が少ないことから統計学的な検討に限界はあるものの，血漿中 HIV RNA 量が 100,000 copies/mL 以上，CD4 陽性リンパ球数が 100 × 10^6 cells/L 未満の患者でウイルス学的効果を示した割合が低かったため，DRV 耐性関連変異を持たない既治療患者に対しては，血漿中 HIV RNA 量が 100,000 copies/mL 未満で，CD4 陽性リンパ球数が 100 × 10^6 cells/L 以上の患者にのみ使用が制限されている。そのため，DRV 800 mg を含有する本剤においても DRV 耐性関連変異を持たない既治療患者に対しては同様の使用制限がある。一方， 米国の DRV 800 mg 錠及び本剤の添付文書，並びに国内のプリジスタナイーブ錠 800 mg の添付文書では，DRV 耐性関連変異を持たない既治療患者に対して，前述の使用制限はない。また， European AIDS Clinical Society ガイドライン [1)]，米国の Department of Health and Human Services ガイドライン [2)] 及び国内の抗 HIV 治療ガイドライン [3)] のいずれにおいても， 2 剤の NRTI に併用して DRV（リトナビル併用）を使用する場合，未治療及び既治療患者のいずれに対しても，血漿中 HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数による使用制限はない。

以上を勘案し，現時点では DRV（リトナビル併用）については，DRV 耐性関連変異を持たない既治療患者に対して欧州と同様の血漿中 HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数による使用制限を必要とする明確なエビデンスはなく，HIV RNA 量が 100,000 copies/mL 以上で，CD4 陽性リンパ球数が 100 × 10^6 cells/L 未満の既治療患者に対しても有効性は期待できることから，本剤についても既治療患者に対する血漿中 HIV RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数に関する使用制限は不要と判断している。

臨床試験での DRV 800 mg 及び COBI 150 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性は HIV-1 感染症患者 のみで検討されたが， DRV は非臨床試験において HIV-2 に対する抗ウイルス効果が確認され，本邦では DRV を有効性成分とするプリジスタナイーブ錠 800 mg が「HIV 感染症」の効能・効果で承認されていることから，本剤の効能・効果を「HIV 感染症」と設定した。

1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

通常，成人には 1 回 1 錠（ダルナビルとして 800 mg，コビシスタットとして 150 mg 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。

(2) 設定根拠

未治療患者に対する DRV 及び rtv の用法用量（DRV/rtv 800/100 mg 1 日 1 回）は，海外第 III 相試験（TMC114-C211 試験）における検証試験の結果より設定された。また，DRV 耐性関連変異を持たない既治療患者に対する DRV 及び rtv の用法用量（DRV/rtv 800/100 mg 1 日 1 回）は，海外第 III 相試験（TMC114-C229 試験）における検証試験の結果より設定された。

COBI は，チトクローム P450（以下， CYP）3A を阻害することによるブースターとして併用しており，DRV 及びエルビテグラビル（EVG）のような CYP3A によって代謝される HIV 治療薬の全身曝露量を増加させることを目的としている。本邦では，COBI は HIV-1 感染症の治療薬として市販されているスタリビルド配合錠の成分の一つである。

DRV/COBI 配合錠の市販製剤の開発に際し，健康成人を対象とした生物薬剤学的試験を 3 試験実施した。初めに GS-US-216-0115 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）では，DRV 800 mg 及び COBI 150 mg を併用投与したときと，DRV 800 mg 及び rtv 100 mg を併用投与したときの DRV の曝露量は同様であった。次に TMC114IFD1001 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）では，配合錠の選定を行うために，異なる DRV/COBI 配合錠［試験製剤（G003）及び試験製剤（G004）］と， DRV 800 mg 及び rtv 100 mg をそれぞれ単剤として投与したときの DRV の薬物動態を比較した。その結果，異なる DRV/COBI 配合錠である試験製剤（G004）を投与したときと，単剤として DRV 800 mg 及び rtv 100 mg を併用投与したときの DRV の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は同様であった。試験製剤（G004）は，その後，市販製剤［G006；非機能的なコーティング色を施した以外は試験製剤（G004）と同様］に改良し，TMC114IFD1003 試験（生物学的同等性試験）では，DRV の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）に基づき生物学的同等性を検討した。その結果，DRV/COBI 配合錠［市販製剤（G006）］について，絶食及び食後条件下のいずれにおいても，DRV 800 mg 及び COBI 150 mg をそれぞれ単剤として併用投与したときとの生物学的同等性が示された。

TMC114IFD1003 試験では，DRV/COBI 配合錠［市販製剤（G006）］を単回投与したとき，絶食条件下に比べ，高脂肪朝食条件下で DRV の曝露量が増加した。DRV/COBI 配合錠投与時の食事の影響による DRV 曝露量の増加は，単剤として DRV を rtv と併用したときの DRV 曝露量に与える影響と一致した。一方で，COBI に対する明らかな食事の影響は認められなかった。

TMC114IFD1003 試験及び DRV/rtv を投与した試験結果に基づき，本剤は食事中又は食直後に投与することが推奨される。

1.8.1.1(2)項に示したとおり，未治療患者及び DRV 耐性関連変異を持たない既治療患者を対象とした海外第 III 相試験（GS-US-216-0130 試験）において， DRV 800mg 及び COBI 150mg を 1 日 1 回投与したときの有効性（ウイルス学的効果及び CD4 陽性リンパ球数の改善）が確認されており，安全性に大きな問題はなく，良好な忍容性を示した。

以上より，本剤は未治療患者及び DRV 耐性関連変異を持たない既治療患者における治療薬として，他の抗 HIV 治療薬との併用療法に使用する薬剤として有用であり，本剤は 1 日 1 回食事中又は食直後に併用することが適切と考える。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【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）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、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、アスナプレビル、バニプレビル、リバーロキサバンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］ 3）腎機能あるいは肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］ 4）低出生体重児、新生児、乳児、3 歳未満の幼児［「小児等への投与」、「その他の注意」の項参照］	本剤の CCDS 及びスタリビルド配合錠の国内添付文書に基づき設定した。
【効能・効果に関連する使用上の注意】 1. 以下のいずれかの HIV 感染患者に使用すること。 ① 抗 HIV 薬の治療経験がない患者 ②ダルナビル耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療患者 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。 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。	本剤の CCDS に基づき設定した。
【用法・用量に関連する使用上の注意】 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。 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	1、2 本剤の CCDS に基づき設定した。 3、4 プリジスタ錠の国内添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。 3. 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。 4. 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。	
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［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。［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）軽度及び中等度肝障害患者に本剤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。］	1）本剤の CCDS 及びプリジスタ錠の国内添付文書を参考に設定した。 2）本剤の CCDS 及びプロテアーゼ阻害剤のクラスラベリングを参考に設定した。 3）高齢者における一般的な注意喚起及び本剤の CCDS に基づき設定した。 4）本剤の CCDS 及びプリジスタ錠の国内添付文書を参考に設定した。
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）本剤の CCDS 及びプリジスタ錠，他の抗 HIV 薬の国内添付文書に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
（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。 （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。本剤の投与開始時およ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。 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）ダルナビルの投与により、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。ダルナビルの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、投与中止を要する発疹は0.5%、発熱及び肝酵素値の上昇を伴う重度の発疹は0.4%、皮膚粘膜眼症候群は0.1%未満に認められた。また、発疹の多くは軽度から中等度であり、投与開始4週以内に発現したが投与継続中に寛解した。重度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。なお、治療経験のある患者を対象としたダルナビルの外国臨床試験において、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	2）本剤のCCDSに基づき設定した。 3）プロテアーゼ阻害剤のクラスラベリングを参考に設定した。 4）本剤のCCDS及びプリジスタ錠の国内添付文書に基づき設定した。 5）抗HIV薬のクラスラベリングを参考に設定した。 6）抗HIV薬のクラスラベリングを参考に設定した。 7）本剤のCCDS及びプリジスタ錠の国内添付文書に基づき設定した。 8）スタリビルド配合錠の国内添付文書に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。
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。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。
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）本剤は、CYP3A の選択的阻害薬であるコビシスタットを含有するため、CYP3A により主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）。</td><td></td></tr>
<tr><td>3. 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 及び一部が 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 を含むトランスポーターを阻害する。
1）併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>リファンピシン
アプテシン、リファジン等
フェノバルビタール
フェノバール等
フェニトイン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>本剤の CCDS 及びプリジスタ錠，スタリビルド配合錠の国内添付文書に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
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			
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 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。	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。	
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。		
シンバスタチン リポバス	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 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** エルゴメトリンマレイン酸塩 **メチルエルゴメトリン** メテルギン等	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管痙縮、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。		
バルデナフィル レビトラ **シルデナフィル** レバチオ **タダラフィル** アドシルカ	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。		

使用上の注意（案）			設定根拠
ブロナンセリン ロナセン	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 レザルタス配合錠、カルブロック	アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。		
アスナプレビル スンベプラ	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。		
バニプレビル バニヘップ	バニプレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢の発現が増加する可能性がある。		
リバーロキサバン イグザレルト	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が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、リバーロキサバンの血中濃度が上昇することがある。	

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。		
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。	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。
併用により、相互の血中濃度が低下することがあるので、併用はなるべく避けること。		
テラプレビル	ダルナビル及びテラプレビル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。	機序不明
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。		
アトルバスタチン	アトルバスタチンの血中濃度上昇により、横紋	ダルナビル及びコビシスタット

使用上の注意（案）			設定根拠
	筋融解症が起こる可能性がある。	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。		
シメプレビル	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。		
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			
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**			
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**			

使用上の注意（案）			設定根拠
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			
ボセンタン			
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		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	これらの薬剤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			
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。	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。	

使用上の注意（案）			設定根拠
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**	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。	機序不明	
ジゴキシン	ジゴキシン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P糖蛋白阻害作用による。	
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。腎機能あるいは肝機能障害患者においては、本剤を併用しないこと。	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。	
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 **（エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等）**	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	メサドンの血中濃度を低下させる可能性がある。	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。			
リファブチン	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。	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**	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。	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**			

使用上の注意（案）			設定根拠
フルコナゾール			
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。	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。	

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	ダルナビル、コビシスタット及びジダノシンの薬物動態に有意な影響はみられないと考えられる。本剤と併用する場合には、用量を調節する必要はない。なお、ジダノシンは空腹時に服用することが望ましいため、本剤服用の 1 時間前又は 2 時間後にジダノシンを服用するなど本剤と同時に投与しないこと。	
テノホビル	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。

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 エファビレンツ ネビラピン	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	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。

本剤の CCDS に基づき設定した。
抗 HIV 薬との相互作用については，用量を調節する必要がないとされている薬剤も含めて記載した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

③インテグラーゼ阻害剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラルテグラビル	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

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	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。

</td><td></td></tr>
<tr><td>

4. 副作用

HIV 感染患者を対象とした海外第 III 相試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）は 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。

1）重大な副作用

（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）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれたとの報告があるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

（2）肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（3）急性膵炎（0.3%）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

</td><td>GS-US-216-0130 試験に基づき設定した。
プリジスタ錠の臨床試験（ARTEMIS）で認められた副作用を頻度不明欄に記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

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。

	5%以上	5%未満	頻度不明[注 1)]
免疫系障害		過敏症、免疫再構築症候群	
代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症、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
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症、血管浮腫、蕁麻疹	体脂肪の再分布/蓄積
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛	骨壊死
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	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(GPT)増加、AST(GOT)増加	トリグリセリド増加、Al-P 増加	

注 1）ダルナビル製剤の臨床試験又は市販後に認められた副作用

使用上の注意（案）	設定根拠
5.高齢者への投与 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ため、副作用の発現に注意し慎重に投与すること。	高齢者における一般的な注意喚起及び本剤の CCDS に基づき設定した。
6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊婦への投与に関する安全性は確立していない。］ 2）授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［ダルナビル及びコビシスタットは、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、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。］	本剤の CCDS 及びプリジスタ錠，スタリビルド配合錠の国内添付文書に基づき設定した。
7. 小児等への投与 1）低出生体重児、新生児、乳児、3 歳未満の幼児には投与しないこと。［「その他の注意」の項参照］ 2）3 歳以上の幼児、小児における安全性は確立していない。	本剤の CCDS 及びプリジスタ錠の国内添付文書に基づき設定した。
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。 健康成人にダルナビル 3200 mg 単回投与したとき、又はダルナビル 1600 mg とリトナビル 100 mg 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。 健康成人にコビシスタット 400 mg 単回投与したとき、重篤な副作用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。必要に応じて活性炭の投与など一般的な対症療法を行うこと。なお、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。	本剤の CCDS 及びプリジスタ錠，スタリビルド配合錠の国内添付文書に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
9. その他の注意 1）ダルナビルの動物実験（ラット）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。 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 20 mg/kg から 1,000 mg/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］ 3）マウス及びラット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。 4）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。	1）～3）本剤の CCDS 及びプリジスタ錠の国内添付文書に基づき設定した。 4）スタリビルド配合錠の添付文書に基づき設定した。

参考文献

1） European AIDS Clinical Society. Guidelines. Ver 8.0. Oct 2015.

2） DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Apr 08, 2015.

3） 鯉渕智彦, 白阪琢磨, et al.; 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業（エイズ対策政策研究事業）HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗 HIV 治療ガイドライン. 2015 年 3 月.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 ダルナビル　エタノール付加物

1.9.1.1 医薬品一般的名称（JAN）

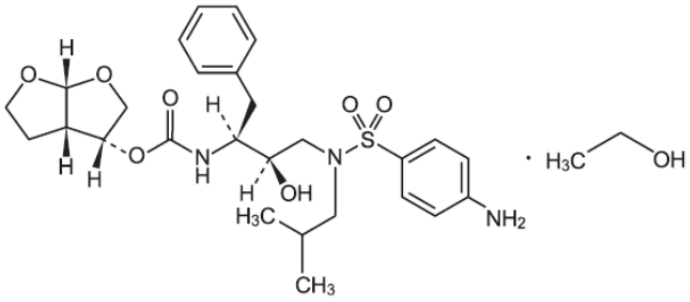
本薬の一般的名称（JAN）については，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 18 年 7 月 12 日付薬食審査発第 0712001 号）により通知された。

JAN（日本名）：ダルナビル　エタノール付加物
JAN（英　名）：Darunavir Ethanolate
化学名（英名）：(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

1.9.1.2 国際一般名（INN）

darunavir
（r-INN List 50；WHO Drug Information 2003, Vol. 17, No. 4, 273～274 頁に収載）

1.9.1.3 構造式



1.9.2 コビシスタット

1.9.2.1 医薬品一般的名称（JAN）

本薬の一般的名称（JAN）については，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 24 年 3 月 16 日付薬食審査発 0316 第 1 号）により通知された。

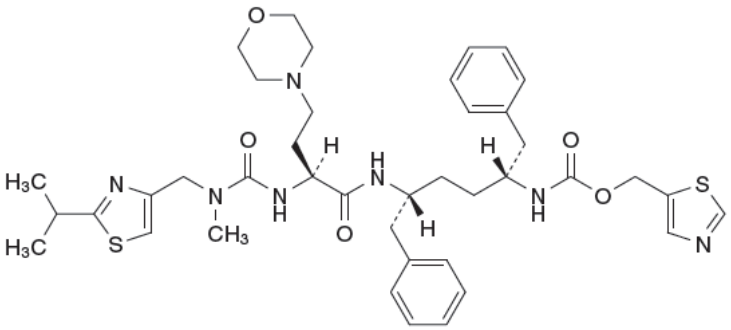
JAN（日本名）：コビシスタット
JAN（英　名）：Cobicistat
化学名（英名）：1,3-Thiazol-5-ylmethyl{(2*R*,5*R*)-5-[(2*S*)-2-(3-methyl-3-{[2-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl}carbamate

1.9.2.2 国際一般名（INN）

cobicistat

（r-INN List 65；WHO Drug Information 2011, Vol. 25, No. 1, 54 頁に収載）

1.9.2.3 構造式



薬食審査発第 0712001 号
平 成 18 年 7 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品の一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表１及び別表２のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方よろしく御配慮願いたい。

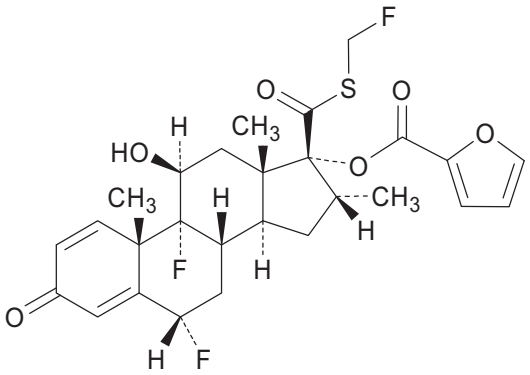
別表１：医薬品名称専門協議において結論を得た JAN
（ただし、今後、INN との整合が図られる可能性のある物質）

別表２：本体若しくは遊離体について r－INN 又は ISO 規格として採択されたものであって、医薬品名称専門協議において JAN に収載するべきとされたもの

（別表１）

登録番号：　　17-4-A1
ＪＡＮ（日本名）：　　B 型ボツリヌス毒素
ＪＡＮ（英　名）：　　Botulinum Toxin Type B

登録番号：　　17-4-A2
ＪＡＮ（日本名）：　　フルチカゾンフランカルボン酸エステル
ＪＡＮ（英　名）：　　Fluticasone Furoate

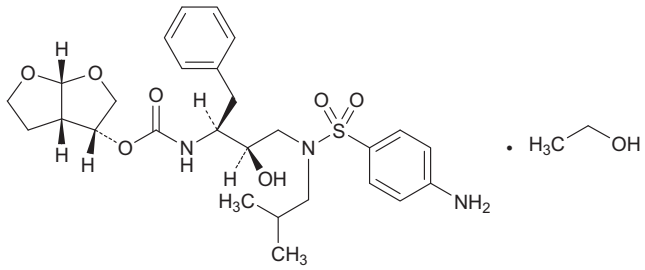


（別表２）

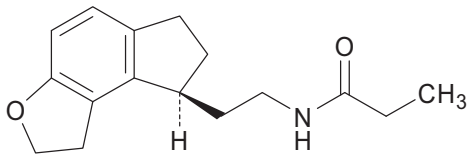
登録番号：　　16-3-B9
ＪＡＮ（日本名）：　　サルグラモスチム（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　　Sargramostim (Genetical Recombination)

登録番号：　　16-3-B10
ＪＡＮ（日本名）：　　イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　　Ibritumomab Tiuxetan (Genetical Recombination)

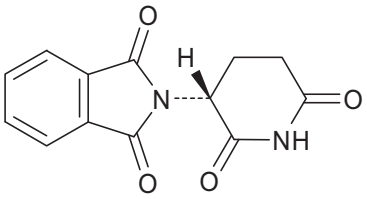
登録番号：　　17-4-B1
ＪＡＮ（日本名）：　　ダルナビル　エタノール付加物
ＪＡＮ（英　名）：　　Darunavir Ethanolate



登録番号：　　17-4-B2
ＪＡＮ（日本名）：　　ラメルテオン
ＪＡＮ（英　名）：　　Ramelteon



登録番号：　　17-4-B3
ＪＡＮ（日本名）：　サリドマイド
ＪＡＮ（英　名）：　Thalidomide



及び鏡像異性体

登録番号：　　17-4-B4
ＪＡＮ（日本名）：　インスリン　グルリジン（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　Insulin Glulisine (Genetical Recombination)

登録番号：　　17-4-B5
ＪＡＮ（日本名）：　ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　Rasburicase (Genetical Recombination)

登録番号：　　17-3-A3
ＪＡＮ（日本名）：　インドキサカルブ
ＪＡＮ（英　名）：　Indoxacarb

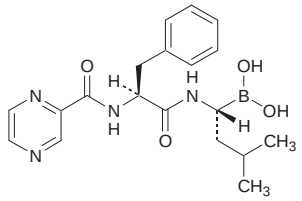
bortezomibum

bortezomib — {(1*R*)-3-methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazin-2-carboxamido)=propanamido]butyl}boronic acid

bortézomib — acide [(1*R*)-3-méthyl-1-[[(2*S*)-3-phényl-2-[(pyrazinylcarbonyl)amino]=propanoyl]amino]butyl]boronique

bortezomib — ácido {(1*R*)-3-metil-1-[(2*S*)-3-fenil-2(pirazin-2-carboxamido)=propanamido]butil}borónico

$C_{19}H_{25}BN_4O_4$



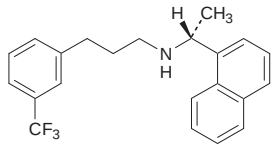
cinacalcetum

cinacalcet — *N*-[(1*R*)-1-(1-naphthyl)ethyl]-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-amine

cinacalcet — *N*-[(1*R*)-1-(naphtalén-1-yl)éthyl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]propan-1-amine

cinacalcet — *N*-[(1*R*)-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina

$C_{22}H_{22}F_3N$



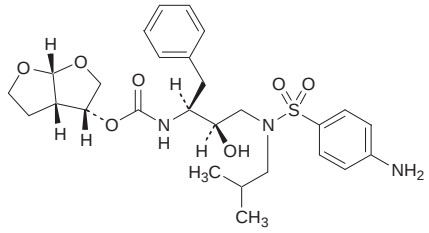
darunavirum

darunavir — (3*R*,3a*S*,6a*R*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(N^1-isobutylsulfanilamido)propyl]carbamate

darunavir — [(1*S*,2*R*)-3-[[(4-aminophényl)sulfonyl](2-méthylpropyl)amino]-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate de (3*R*,3a*S*,6a*R*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yle

darunavir — *N*-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-(*N*-isobutilsulfanilamido)propil]=carbamato de (3*R*,3a*S*,6a*R*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ilo

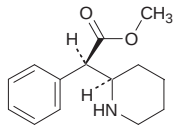
$C_{27}H_{37}N_3O_7S$



dexmethylphenidatum

dexmethylphenidate	methyl (2*R*)-phenyl[(2*R*)-2-piperidyl]acetate
dexméthylphénidate	(2*R*)-phényl[(2*R*)-pipéridin-2-yl]acétate de méthyle
dexmetilfenidato	(2*R*)-fenil[(2*R*)-2-piperidiil]acetato de metilo

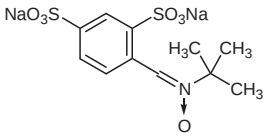
$C_{14}H_{19}NO_2$



disufentonum natricum

disufenton sodium	disodium 4-(*tert*-butyliminomethyl)benzene-1,3-disulfonate *N*-oxide
disufenton sodique	*N*-oxyde de 4-[[(1,1-diméthyléthyl)imino]méthyl]benzène-1,3-disulfonate de disodium
disufentón de sodio	*N*-óxido de 4-terc-butiliminometil]benceno-1,3-disulfonato de disodio

$C_{11}H_{13}NNa_2O_7S_2$



dofequidarum

dofequidar	1-(diphenylacetyl)-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]piperazine
doféquidar	1-(diphénylacétyl)-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-(quinoléin-5-yloxy)propyl]pipérazine
dofequidar	1-(difenilacetil)-4-[(2*RS*)-2-hidroxi-3-(quinolein-5-iloxi)propil]piperazina

薬食審査発 0316 第 1 号
平 成 24 年 3 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

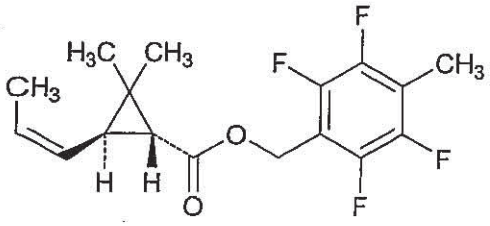
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

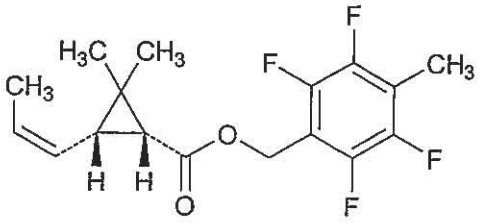
別添

別表１　INNとの整合性が図られる可能性のあるもの
（平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

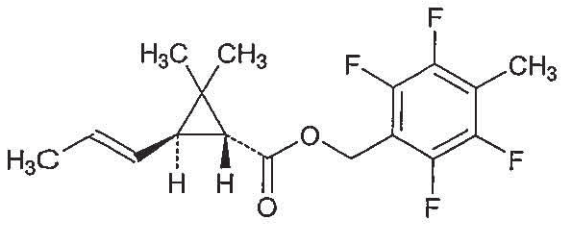
登録番号：　　23-4-A1
JAN（日本名）：プロフルトリン
JAN（英　名）：Profluthrin



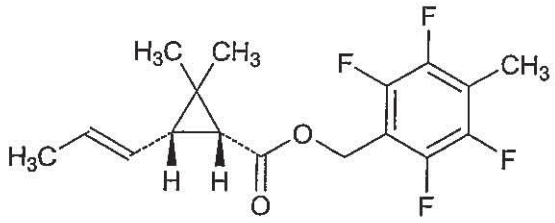
及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



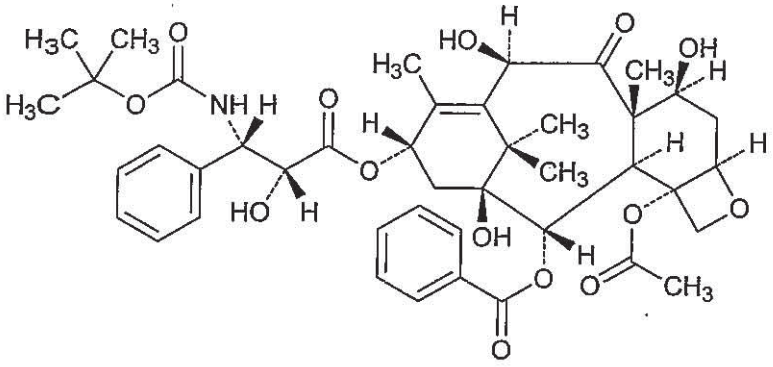
及び鏡像異性体



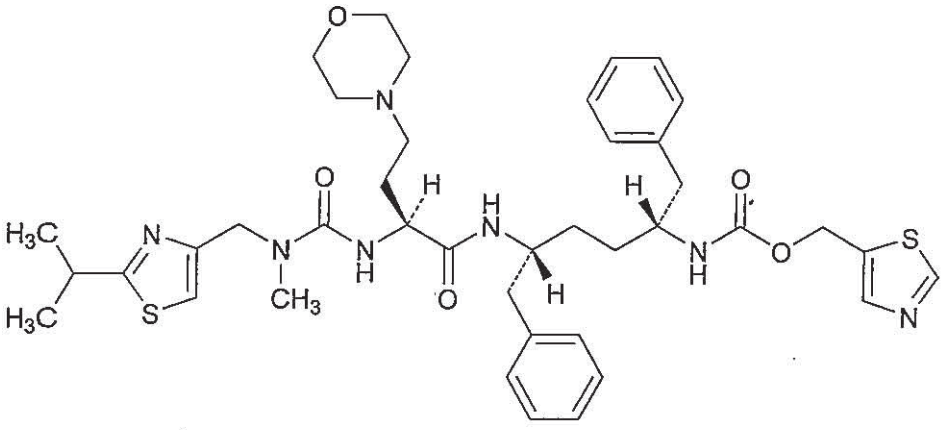
及び鏡像異性体

別表２　INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

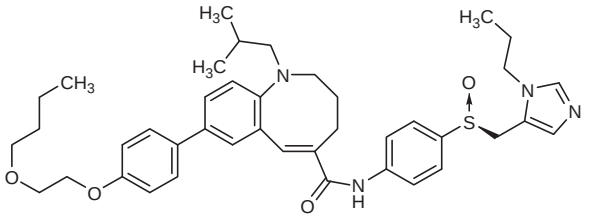
登録番号：　　23-4-B1
JAN（日本名）：ドセタキセル
JAN（英　名）：Docetaxel



登録番号：　　23-4-B5
JAN（日本名）：コビシスタット
JAN（英　名）：Cobicistat



$C_{41}H_{52}N_4O_4S$



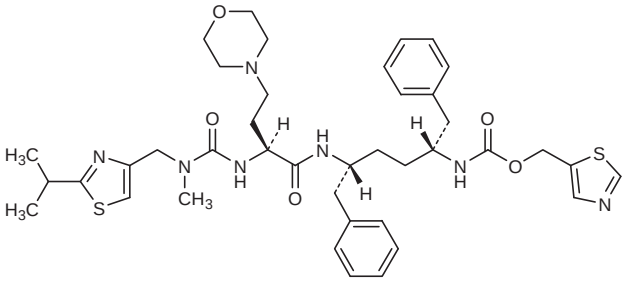
cobicistatum

cobicistat — (1,3-thiazol-5-yl)methyl (5*S*,8*R*,11*R*)-8,11-dibenzyl-2-methyl-5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1-[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-3,6-dioxo-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oate

cobicistat — (5*S*,8*R*,11*R*)-8,11-dibenzyl-2-méthyl-5-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1-[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-3,6-dioxo-2,4,7,12-tétraazatridécan-13-oate de (1,3-thiazol-5-yl)méthyle

cobicistat — (5*S*,8*R*,11*R*)-8,11-dibencil-2-metil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-1-[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]-3,6-dioxo-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oato de (1,3-tiazol-5-il)metilo

$C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$



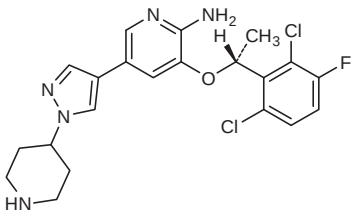
crizotinibum

crizotinib — 3-[(1*R*)-1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

crizotinib — 3-[(1*R*)-1-(2,6-dichloro-3-fluorophényl)éthoxy]-5-[1-(pipéridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

crizotinib — 3-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-amina

$C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

プレジコビックス配合錠に含まれるダルナビル エタノール付加物及びコビシスタットの 2 成分の原薬はいずれも既に劇薬に指定されている。また，ダルナビル エタノール付加物及びコビシスタットを含む製剤はいずれも既に劇薬に指定されている。

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	HIV 感染症
用法・用量	通常，成人には 1 回 1 錠（ダルナビルとして 800 mg，コビシスタットとして 150 mg 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ダルナビル エタノール付加物，コビシスタット 製剤：プレジコビックス配合錠［1 錠中，ダルナビル エタノール付加物 867.28 mg（ダルナビルとして 800 mg），コビシスタット 150 mg 含有］

毒性

【ダルナビル】

単回投与毒性

	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
マウス	経口	♂：300，♀：1000
ラット	経口	♂♀：> 2000
	静脈内	♂♀：> 40
イ　ヌ	経口	♂♀：> 320
	静脈内	♂♀：> 40

反復投与毒性

動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	14 日間 経口投与	♂♀	0, 40, 200, 1000	♂♀：40	200 ≦：RBC (♀)↓, Ht (♀)↓, Hb (♀)↓, 血小板↑, Cr (♀)↑, 肝重量↑，肝臓：空胞変性 1000：Cr↑, TG (♂)↓, Chol (♀)↑, PL (♀)↑, 尿中 Na↑, 尿中 Cl (♀)↑, 脾臓：髄外造血
ラット	3 ヵ月間 経口投与	♂♀	0, 20, 100, 500	♂♀：20	100：網状赤血球 (♀)↑, TG (♂)↓, 肝重量(♀)↑ 500：RBC↓, Hb↓, Ht↓,血小板↑, 網状赤血球↑, APTT↑, Bil↑, Chol↑, TG↓, 肝重量↑, 脾重量 (♂)↑, 腎重量↑
ラット	6 ヵ月間 経口投与	♂♀	0, 20, 100, 500	♂♀：20	100 ≦：血小板↑, 網状赤血球↑, APTT ↑, Bil↑, Chol↑, TG↓, 肝重量↑, 脾重量 (♂)↑, 腎重量 (♂)↑, 脾臓：髄外造血 500：RBC↓, Hb↓, Ht↓, 胆管：肥厚
イ　ヌ	14 日間 経口投与	♂♀	0, 30, 60, 120	♂♀：120	120：特記すべき所見なし。
イ　ヌ	3 ヵ月間 経口投与	♂♀	0, 30, 60, 120	♂♀：120	120：特記すべき所見なし。
イ　ヌ	6 ヵ月間 経口投与	♂♀	0, 30, 60, 120	♂♀：120	120：特記すべき所見なし。
イ　ヌ	12 ヵ月間 経口投与	♂♀	0, 30, 60, 120	♂♀：30	60 ≦：嘔吐, ALP (♀)↑,肝臓：空胞変性 120：ALP↑

【コビシスタット】

単回投与毒性

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

反復投与毒性

動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	3ヵ月間 経口投与	♂♀	0, 5, 15, 50	5	≧15：ALT (♂)↑, AST (♂)↑ 50：肝重量 (♂)↑, 肝臓：軽微な肝細胞肥大(♂) 50：肝 CYP2B 及び CYP3A 活性の顕著↑
ラット	4 週間 経口投与	♂♀	0, 10, 20, 50, 100	50	≧50：血液学的及び血液生化学的パラメータの軽度な変化（RBC↓, 網状赤血球↑, 血小板↑, 総蛋白↑, アルブミン↑, グロブリン↑, Chol↑, Ca↑, AST↓）, 尿量 (♀)↑, 尿 pH (♀)↑, 尿比重 (♀)↓, 肝重量↑, 甲状腺：濾胞細胞過形成／肥大 (軽度) 100：流涎, 皮膚／被毛の汚れ, 尿量 (♂)↑, 尿 pH (♂)↑, 尿比重 (♂)↓, 甲状腺／副甲状腺重量(♀)↑, 肝臓：肝細胞肥大 20 (♀)及び 50：CYP3A 活性↑
ラット	26 週間 経口投与	♂♀	0, 10, 30, 100	30	≧10：血中 TSH↑, 肝臓：小葉中心性肝細胞肥大 ≧30：血小板 (♂)の軽度↑, 血液生化学的パラメータの軽度↑ (GGT, Chol, 総蛋白, アルブミン, グロブリン及び Ca), 肝重量↑, 甲状腺重量↑ 100：死亡 2 例 (♀), 体重増加量 (♂)↓, 摂餌量 (♂)↓, 血液学的パラメータの軽微↓ [RBC (♂), Hb, Ht, MCV 及び MCH], 血小板 (♀)の軽度↑, 尿量↑, 尿浸透圧／尿比重↓ (抗利尿ホルモン／アルドステロンは変化なし), T4 (♂)↓ 10 (♀1 例), 30 (♀1 例), 100：甲状腺濾胞細胞肥大 (100 の 1 例で甲状腺濾胞細胞癌) 30 (♀), 100：肝 CYP1A 活性↑, 肝 CYP3A 活性↑ 100：肝 CYP2C 活性 (♂) ↓, 肝 CYP2C 活性 (♀) ↑ (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)

	イヌ	4 週間 経口投与	♂♀	0, 5, 15, 45 (♂), 45 →30 (♀)*	15	≧15：嘔吐及び流涎, 肝重量(♂)↑ 15 及び 45：PR 間隔(♀)軽度↑(投与 3 日目) 45/30：肝重量(♀)↑, 肝臓：肝細胞空胞化(♀)↑ 45：摂餌量(♀)↓, 体重↓, ALT(♂)軽度↑ ≧5：CYP3A 活性↓
	イヌ	39 週間 経口投与	♂♀	0, 5, 10, 20	10	≧10：血小板 (♀)軽度↑, 肝重量↑, 肝臓：肝細胞 軽微肥大 20：流涎, 嘔吐及び便性状の変化, 体重↓, 血小板(♂)軽度↑, 総蛋白(♂)軽度↓, アルブミン(♂)↓, ALP↑尿量(♀)軽度↑, 尿浸透圧／尿比重(♀)↓, ビリルビン尿(♂)発現頻度↑,
	*:45 mg/kg 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 30 mg/kg に変更し，14 日間投与した。					
副作用	抗 HIV 薬の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 薬既治療の成人 HIV 感染患者 313 例を対象とした本剤（DRV/COBI 800/150 mg）の海外第 III 相試験（GS-US-216-0130 試験の 48 週時）において，副作用（臨床検査値異常を含む）は 66.5%（208/313 例）に認められ，主な副作用は下痢（27.8%），悪心（23.0%），発疹 （15.7%），頭痛（12.1%）であった。					
会社	ヤンセンファーマ株式会社　製剤：製造，輸入					

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2.S	該当資料なし		
3.2.P	m3-2-p-drug-product	社内資料	評価資料
3.2.A	m3-2-a-appendices	社内資料	評価資料
3.2.R	該当資料なし		
3.3 参考文献			
3.3	該当資料なし		

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	Supportive Studies		—
4.2.1.1.2	Inhibition of the Activity of Human Proteases by TMC114: Part 1	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-20050003-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.1.3	Inhibition of the Activity of Human Proteases by TMC114: Part 2	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-20050004-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.1.4	Drug Susceptibility Profile of TMC114 Against a Large Panel of HIV-1 Quasispecies Observed in Clinical Isolates	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-20050005-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.1.5	Antiviral Activity of TMC114 in Combination with Currently Approved HIV-1 Inhibitors	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-20050006-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.1.6	Characterization of the Interaction Between TMC114 and Wildtype HIV-1 Protease. Determination of Association and Dissociation Constants.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-20050007-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.1.7	Influence of the Time of Addition on the Activity of TMC114 and Determination of TMC114 HIV-1 Protease Inhibitory Constant	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-20050009-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.1.8	Antiviral Activity of TMC114 in the Presence of Human Serum Proteins	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-20050010-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.1.9	Antiviral Activity of TMC114 Against HIV-1 Primary Isolates From Group M and O in Human PBMCs	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-20050011-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.1.10	In Vitro Selection of Resistant HIV-1 Starting from Wildtype HIV-1 Isolates, in the Presence of TMC114, Currently Approved Protease Inhibitors, and Tipranavir	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-20050012-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.1.11	In Vitro Selection of Resistant HIV-1 Starting From HIV-1 Isolates Containing Mutations Associated With Resistance to Protease Inhibitors in the Presence of TMC114	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-20050013-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.1.12	Antiviral Activity of TMC114 Against Wildtype HIV-1, HIV-2, and SIV in T Cell Lines, Peripheral Blood Mononuclear Cells and Monocytes/Macrophages	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-20050014-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.1.13	In Vitro Cytotoxicity of TMC114 in Different Cells of Human Origin	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-20050016-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.1.14	Antiviral Activity of TMC114 Against a Screening Panel of HIV-1 Recombinant Clinical Isolates With Various Degrees of Resistance to Protease Inhibitors	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-20050017-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.1.15	Antiviral Activity of TMC125 in Combination With Currently Approved HIV-1 Inhibitors	Tibotec社内資料 試験番号：TMC125-TiDP02-20060004-VRR	参考資料 （既提出）
4.2.1.2 副次的薬理試験			
4.2.1.2.1	Supportive Studies		—
4.2.1.2.2	MDS PANLABS PHARMASCREEN® DATA REPORT ON COMPOUND TBC-1 FOR TIBOTEC	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC118	参考資料 （既提出）

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.2.3	Activity of GS-9350 against HIV-1 and Host Proteases	Gilead Sciences社内資料 試験番号:PC-216-2001	評価資料
4.2.1.2.4	Anti-HIV-1 Activity of GS-9350 in MT-2 cells	Gilead Sciences社内資料 試験番号:PC-216-2002	評価資料
4.2.1.2.5	Cytotoxicity Profile of GS-9350	Gilead Sciences社内資料 試験番号:PC-216-2003	評価資料
4.2.1.2.6	Antiviral Activity of HIV Inhibitors in Combination with GS-9350	Gilead Sciences社内資料 試験番号:PC-216-2005	評価資料
4.2.1.2.7	Evaluation of GS-9350 Antiviral Activity against HIV Primary Isolates	Gilead Sciences社内資料 試験番号:PC-216-2011	評価資料
4.2.1.3 安全性薬理試験			
4.2.1.3.1	Effect of TMC114 on hERG currents recorded from stably transfected HEK293 cells.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC103	参考資料（既提出）
4.2.1.3.2	Effect of TMC114 on action potential parameters in sheep isolated cardiac purkinje fibers.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC105	参考資料（既提出）
4.2.1.3.3	Cardiovascular effects of TMC114 in conscious, telemetered Beagle dogs.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC108	参考資料（既提出）
4.2.1.3.4	Safety pharmacology study: neurobehavioural observations and automated motor activity assessment after single dose oral administraion of TMC114 in the rat.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC116	参考資料（既提出）
4.2.1.3.5	Safety pharmacology studies: respiratory assessment after single dose oral administration of TMC114 in the rat.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC117	参考資料（既提出）
4.2.1.3.6	General pharmacology studies: gastro-intestinal transit time study after oral administration of TMC114 in albino rats.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC120	参考資料（既提出）
4.2.1.3.7	Effect of GS-9350 on Isolated Rabbit Hearts	Gilead Sciences社内資料 試験番号:PC-216-2007	評価資料
4.2.1.3.8	An Examination of the Cardiovascular Effects of GS-9350, Atazanavir and GS-9350 + Atazanavir on the Isolated Heart of the Female Rabbit (Langendorff Method)	Gilead Sciences社内資料 試験番号:PC-216-2009	評価資料
4.2.1.3.9	A Pharmacological Assessment of the Effect of GS-9350 on the Central Nervous System of the Albino Rat	Gilead Sciences社内資料 試験番号:TX-216-2006	評価資料
4.2.1.3.10	A Pharmacological Assessment of the Effect of GS-9350 on the Respiratory System of the Albino Rat	Gilead Sciences社内資料 試験番号:TX-216-2007	評価資料
4.2.1.3.11	A Pharmacological Assessment of the Effect of GS-9350 on the Cardiovascular System of the Beagle Dog Using Telemetry	Gilead Sciences社内資料 試験番号:TX-216-2008	評価資料
4.2.1.3.12	Effects of GS-9350 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	Gilead Sciences社内資料 試験番号:TX-216-2009	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.13	Effects of GS-9350 and GS-017415 on Cardiac Ion Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	Gilead Sciences社内資料 試験番号:TX-216-2015	評価資料
4.2.1.3.14	Effect of GS-340649 and GS-017415 on Action Potentials in Isolated Rabbit Cardiac Purkinje Fibers	Gilead Sciences社内資料 試験番号:TX-168-2012	評価資料
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
	該当資料なし		
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2.1	Supportive Studies		―
4.2.2.2.2-1	Subacute 14-day oral toxicity study with TMC114 by daily gavage in the dog.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC106	参考資料（既提出）
4.2.2.2.2-2	SUBACUTE 14-DAY ORAL TOXICITY STUDY WITH TMC114 BY DAILY GAVAGE IN THE DOG (PHARMACOKINETIC PART)	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC106	参考資料（既提出）
4.2.2.2.3	Determination of the *in vitro* transport characteristics of TMC114,evaluation of the possible interaction of TMC114 as substrate and/or inhibitor with human P-glycoprotein, and assessment of the effect of the anti-HIV drug ritonavir on TMC114 transport: an in vitro study in Caco-2 monolayers (Tibotec Study No. TMC114-NC137).	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC137	参考資料（既提出）
4.2.2.2.4-1	Subacute 14-Day Oral Toxicity Study with TMC114 and Ritonavir by Daily Gavage or Capsules in the Dog.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC144	参考資料（既提出）
4.2.2.2.4-2	Subacute 14-day oral toxicity study with TMC114 and ritonavir by daily gavage or capsules in the dog (toxicokinetic part).	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC144	参考資料（既提出）
4.2.2.2.4-3	The Determination of TMC114 and Ritonavir in Dog Plasma Using LC-MS/MS.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC144	参考資料（既提出）
4.2.2.2.5-1	BIOAVAILABILITY OF TMC114 AFTER CO-ADMINISTRATION OF RITONAVIR IN THE DOG	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC147	参考資料（既提出）
4.2.2.2.5-2	Bioavailability of TMC114 after co-administration of ritonavir in the dog. (Pharmacokinetic part)	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC147	参考資料（既提出）
4.2.2.2.5-3	Results Report TMC114 and Ritonavir in Dog Plasma.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC147	参考資料（既提出）
4.2.2.2.6	Drug-drug interaction effect (boosting effect) of ritonavir at 50 mg/kg on the pharmacokinetics and relative bioavailability of TMC114 in male and female SPF Albino Swiss mice after single and 14-day repeated oral administration of TMC 114 at 1000 mg eq./kg (Tibotec Ref. TMC114-NC223).	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC223	参考資料（既提出）
4.2.2.2.7	Pharmacokinetics of GS-9350 in Sprague-Dawley Rats	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2020	評価資料
4.2.2.2.8	Pharmacokinetics of GS-9350 in Male Beagle Dogs	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2021	評価資料
4.2.2.2.9	Bi-directional Permeability of GS-9350 and Ritonavir in Caco-2 Cell Monolayers	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2023	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.10	Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of GS-9350 Following a Single Oral Gavage Dose to Male and Female 001178-W (wild type) Mice	Gilead Sciences社内資料 試験番号：PC-216-2013	評価資料
4.2.2.2.11	Determination of the Pharmacokinetics of GS-9350 Following a Single Oral Gavage Dose to Male and Female 001178-W (wild-type) Mice	Gilead Sciences社内資料 試験番号：PC-216-2013-PK	評価資料
4.2.2.3 分布			
4.2.2.3.1	Supportive Studies		—
4.2.2.3.2	Tissue distribution of ^{14}C-TMC114, as studied by whole-body autoradiography, in the pigmented male rat after single oral administration of ^{14}C-TMC114 at 40 mg/kg, either alone or in combination with ritonavir at 25 mg/kg/day for 3 days.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC192	参考資料（既提出）
4.2.2.3.3	Tissue distribution and placental transfer of 14C-TMC114, as studied by whole-body autoradiography, in the Sprague-Dawley rat after single oral administration at 40 mg base-eq./kg, either alone or in combination with Ritonavir at 50 mg/kg/day for 3 days.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC205	参考資料（既提出）
4.2.2.3.4	The plasma protein binding and blood distribution of TMC114 in animals and man.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC215	参考資料（既提出）
4.2.2.3.5	Plasma Protein Binding of GS-9350	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2026	評価資料
4.2.2.3.6	Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-GS-9350 Following Oral Administration to Rats	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2034	評価資料
4.2.2.3.7	Whole-Body Autoradiography (WBA) of Rats Following Oral Administration of ^{14}C-GS-9350	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2060	評価資料
4.2.2.3.8	Plasma Protein Binding of GS-9350 in CD-1 Mice	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2076	評価資料
4.2.2.3.9	Determination of *Ex vivo* Protein Binding of GS-9137 and GS-9350 in Human Plasma Samples from Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function in Support of Gilead Clinical Study GS-US-183-0133	Gilead Sciences社内資料 試験番号：6ON-1103A	評価資料
4.2.2.3.10	Determination of *Ex vivo* Protein Binding of GS-9137 and GS-9350 in Human Plasma Samples from Subjects with Normal and Impaired Renal Function in Support of Gilead Clinical Study GS-US-216-0124	Gilead Sciences社内資料 試験番号：6ON-1103B	評価資料
4.2.2.4 代謝			
4.2.2.4.1	Supportive Studies		—
4.2.2.4.2	Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by TMC114 in vitro.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC123	参考資料（既提出）

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.3	The metabolism and excretion of ^{14}C-TMC114 in the male and female Sprague-Dawley rat after single oral administration of ^{14}C-TMC114 at 40 mg (active moiety-eq.)/kg, either alone or in combination with Ritonavir at 25 mg/kg/day for 3 days.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC152	参考資料 （既提出）
4.2.2.4.4	The absorption, metabolism and excretion of TMC114 in the male Beagle dog after a single oral dose of ^{14}C-TMC114 at 30 mg (active moiety-eq.)/kg.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC153	参考資料 （既提出）
4.2.2.4.5	The *in-vitro* metabolism of ^{14}C-TMC114 in hepatocytes and liver subcellular fractions of male and female Swiss albino mice, male and female black Agouti rasH2 microinjected mice, male and female rats, female rabbit, male dog and man.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC154	参考資料 （既提出）
4.2.2.4.6	Biliary excretion and identification of biliary metabolites of ^{14}C-TMC114 in the male Sprague-Dawley rat after a single oral dose of ^{14}C-TMC114 at 40 mg (active moiety-eq.)/kg.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC164	参考資料 （既提出）
4.2.2.4.7	In vitro study on the potential of TMC114 to induce CYP mRNA in cryopreserved human hepatocytes (Tibotec ref. no. TMC114/NC171).	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC171	参考資料 （既提出）
4.2.2.4.8	An *in vitro* study to (a) determine the kinetics of TMC114 metabolism in human liver microsomes; (b) identify the microsomal cytochrome P-450 iso-enzymes mediating TMC114 metabolism (reaction phenotyping) and (c) determine the inhibitory potency of atazanavir on the metabolism of TMC114.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC202	参考資料 （既提出）
4.2.2.4.9	The absorption, metabolism and excretion of TMC114 after a single oral dose of 400 mg base-eq. in healthy male subjects with and without ritonavir pre-treatment (clinical trial TMC114-C109).	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC213	参考資料 （既提出）
4.2.2.4.10	An in vitro study to assess the potential of TMC114 to induce CYP enzyme activities in cryopreserved human hepatocytes (Tibotec ref. no. TMC114/NC247).	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC247	参考資料 （既提出）
4.2.2.4.11	An *in-vitro* study on the inhibition of CYP2C8 mediated paclitaxel 6-α-hydroxylation by TMC114, and on the inhibition of UGT1A1 mediated bilirubin glucuronidation by TMC114 and ritonavir.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-NC392	参考資料 （既提出）
4.2.2.4.12	In Vitro Metabolism of GS-9350 in Hepatocytes and Hepatic Subcellular Fractions from Rat, Dog, Monkey, and Human	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2024	評価資料
4.2.2.4.13	Cytochrome P450 Phenotyping for GS-9350	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2025	評価資料
4.2.2.4.14	Induction of Metabolizing Enzymes by GS-9350 In Vitro	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2027	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.15	Inhibition of Human CYP3A Activity by GS-9350 In Vitro	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2028	評価資料
4.2.2.4.16	In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of GS-9350	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2029	評価資料
4.2.2.4.17	Identification of Major Metabolites of GS-9350 In Vitro	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2038	評価資料
4.2.2.4.18	Induction of Metabolizing Enzymes of Rat by GS-9350 In Vitro	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2039	評価資料
4.2.2.4.19	Inhibition of CYP3A Activity in Rat, Dog and Monkey by GS-9350 In Vitro	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2040	評価資料
4.2.2.4.20	Drug Interaction Properties of Putative Human Metabolites of GS-9350	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2041	評価資料
4.2.2.4.21	In Vitro Assessment of Human Liver CYP2B6 and CYP2C8 Inhibition Potential of GS-9350	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2070	評価資料
4.2.2.4.22	*In Vitro* Assessment of the Induction Potential of GS-9350 in Primary Cultures of Human Hepatocytes	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2071	評価資料
4.2.2.4.23	In Vitro Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-9350	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2075	評価資料
4.2.2.4.24	Metabolite Profiling and Identification of Rat Plasma, Bile, Urine, and Feces Following Oral Administration of ^{14}C-GS-9350	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2082	評価資料
4.2.2.4.25	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples from Intact and Bile Duct-Cannulated Dogs after Oral Administration of ^{14}C-GS-9350	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2101	評価資料
4.2.2.4.26	Metabolite Profiles of Cobicistat Generated by Human CYP2D6 and CYP3A4	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2106	評価資料
4.2.2.4.27	In Vitro Assessment of the Potential for Cobicistat Metabolites to Inhibit CYP2B6, CYP2C8 or UGT1A1	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2107	評価資料
4.2.2.4.28	The Potential for Cytochromes P450 CYP2B6 and CYP2C8 to Metabolize Cobicistat	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2108	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.5 排泄			
4.2.2.5.1	Supportive Studies		―
4.2.2.5.2	AD-216-2067 Mass Balance of Radioactivity after Oral Administration of [^{14}C] GS-9350 to Naïve Male Beagle Dogs	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2067	評価資料
4.2.2.5.3	AD-216-2068 Mass Balance of Radioactivity after Oral Administration of [^{14}C] GS-9350 to Naïve Male Bile Duct-Cannulated Beagle Dogs	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2068	評価資料
4.2.2.5.4	Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-GS-9350 Following Oral Administration to Rats	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2034	評価資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
4.2.2.6.1	Supportive Studies		―
4.2.2.6.2	Interaction of GS-9350 and Ritonavir with MRP1, MRP2, and Pgp	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2030	評価資料
4.2.2.6.3	Inhibition of P-glycoprotein-Dependent Bi-Directional Transport of Digoxin Through Monolayers of Caco-2 Cells by GS-9350	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2072	評価資料
4.2.2.6.4	In vitro Interaction Studies of GS-9350 with human OCT2 Uptake Transporter	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2093	評価資料
4.2.2.6.5	In vitro Interaction Studies of GS-9350 with human MATE1 and MATE2-K Efflux Transporters	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2094	評価資料
4.2.2.6.6	Assessment of the Potential for GS-9350 and Ritonavir to be Substrates of the Human OCT2 Uptake Transporter	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2095	評価資料
4.2.2.6.7	In Vitro Interaction Studies of Cobicistat and Ritonavir with Human OCTN1 Transporter	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2098	評価資料
4.2.2.6.8	In Vitro Assessment of Cobicistat and Ritonavir Inhibition of Human Breast Cancer Resistance Protein	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2099	評価資料
4.2.2.6.9	In Vitro Assessment of Cobicistat and Ritonavir Inhibition of Human OATP1B1 and OATP1B3	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2100	評価資料
4.2.2.6.10	Bi-Directional Permeability of Cobicistat Through Monolayers of P-glycoprotein and BCRP Overexpressing Cells	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2103	評価資料
4.2.2.6.11	Inhibition of Breast Cancer Resistance Protein-Dependent Bi-Directional Transport of Prazosin through Monolayers of Caco-2 Cells by Cobicistat	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2104	評価資料
4.2.2.6.12	In Vitro Inhibition Studies of Cobicistat and Ritonavir with Human OAT1, OAT3 and MRP4 Transporters	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2105	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.6.13	In Vitro Inhibition Studies of Darunavir with Human OCT2 and MATE1 Transporters	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-216-2109	評価資料
4.2.2.6.14	In Vitro Inhibition Studies of Stribild Components with Human OCT1 and BSEP Transporters	Gilead Sciences社内資料 試験番号：AD-236-2008	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
4.2.3.1.1	Supportive Studies		－
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	Supportive Studies		－
4.2.3.2.2-1	Six month oral (gavage) repeat dose toxicity study in the rat.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC132	参考資料（既提出）
4.2.3.2.2-2	GLP-toxicokinetic data analysis of a six month oral (gavage) repeat dose toxicity study (Tibotec Ref. No. TMC114-NC132) in the rat.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC132	参考資料（既提出）
4.2.3.2.2-3	Six month oral (gavage) repeat dose toxicity study in the rat (Toxicokinetic part)	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC132	参考資料（既提出）
4.2.3.2.2-4	The Determination of TMC114 in Rat Plasma Samples, Derived from the Tibotec Study TMC114-NC132 (Quintiles PHN1034), using LC-MS/MS.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC132	参考資料（既提出）
4.2.3.2.3-1	6-MONTH ORAL TOXICITY STUDY WITH TMC114 AND RITONAVIR BY DAILY GAVAGE IN THE RAT	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC146	参考資料（既提出）
4.2.3.2.3-2	6-Month oral toxicity study with TMC114 and ritonavir by daily gavage in the rat (Toxicokinetic part): revised version	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC146	参考資料（既提出）
4.2.3.2.3-3	The determination of TMC114 and ritonavir in rat plasma using LC-MS/MS.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC146	参考資料（既提出）
4.2.3.2.4	26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 in Rats with a 13-Week Recovery Period	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2017	評価資料
4.2.3.2.5	90-Day Oral Gavage Bridging Study with GS-9350 and Atazanavir in Rats with a 1-Month Recovery Period	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2024	評価資料
4.2.3.2.6-1	Twelve Month Oral (Gavage) Toxicity Study in the Dog Including Toxicokinetic Sampling	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC145	参考資料（既提出）
4.2.3.2.6-2	Twelve Month Oral (Gavage) Toxicology Study in the Dog Including Toxicokinetic Sampling (Toxicokinetic part)	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC145	参考資料（既提出）
4.2.3.2.6-3	The determination of TMC114 in dog plasma samples, using LC-MS/MS.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC145	参考資料（既提出）
4.2.3.2.7	39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 in Dogs with 13-Week Interim Necropsy and a 13-Week Recovery Period	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2016	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験			
4.2.3.3.1.1	Evaluation of the mutagenic activity of TMC114 in the salmonella typhimurium reverse mutation assay and the escherichia coli reverse mutation assay (with independent repeat).	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-[redacted]293063	参考資料（既提出）

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.3.1.2	Evaluation of the ability of TMC114 to induce chromosome aberrations in cultured peripheral human lymphocytes.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-[redacted]294288	参考資料（既提出）
4.2.3.3.1.3	GS-9350 *Salmonella-Escherichia coli*/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2010	評価資料
4.2.3.3.1.4	GS-9350 L5178Y$^{+/-}$ Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2011	評価資料
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験			
4.2.3.3.2.1	Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with TMC114	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC114	参考資料（既提出）
4.2.3.3.2.2	GS-9350 Rat Micronucleus Test	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2012	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
4.2.3.4.1.1	Supportive Studies		―
4.2.3.4.1.2	24-Month Repeated Dose Oral Carcinogenicity Study of TMC114 in the Rat	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-NC158	参考資料（既提出）
4.2.3.4.1.3	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study with GS-9350 in Rats	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2031	評価資料
4.2.3.4.1.4	24-month repeated dose oral carcinogenicity study of TMC114 in the mouse.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-NC159	参考資料（既提出）
4.2.3.4.1.5	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study with GS-9350 in Mice	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2030	評価資料
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.3 その他の試験			
4.2.3.4.3.1	Supportive Studies		―
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
4.2.3.5.1.1	The Effects of TMC114 on Fertility and Early Embryonic Development in Sprague Dawley Rats	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC129	参考資料（既提出）
4.2.3.5.1.2	Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with GS-9350 in Rats	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2023	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
4.2.3.5.2.1	Supportive Studies		―
4.2.3.5.2.2	Study of the Effect of TMC114 on Embryo-Fetal Development in Sprague Dawley Rats	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC128	参考資料（既提出）
4.2.3.5.2.3	Oral Developmental Toxicity Study of TMC114 in the Rat.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-NC398	評価資料
4.2.3.5.2.4	Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development with GS-9350 in Rats	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2020	評価資料
4.2.3.5.2.5-1	Study of the Effect of TMC114 on Embryo-Fetal Development in New Zealand White Rabbits	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC126	参考資料（既提出）

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.5.2.5-2	Study of the effect of TMC114 on embryo-fetal development in New Zealand White rabbits (Toxicokinetic part)	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC126	参考資料（既提出）
4.2.3.5.2.5-3	The determination of TMC114 in rabbit plasma, foetal blood and amnion fluid using LC-MS/MS, derived from TIBOTEC study TMC114-NC126	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC126	参考資料（既提出）
4.2.3.5.2.6	Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetics with GS-9350 in Rabbits	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2021	評価資料
4.2.3.5.2.7	Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study in the Mouse.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC172	参考資料（既提出）
4.2.3.5.2.8	Combined Pharmacokinetic / DRF Study in Female Minipigs	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-NC399	参考資料
4.2.3.5.3 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			
4.2.3.5.3.1	Oral (Gavage) Pre- and Post-natal Developmental Toxicity Study in the Rat.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC156	参考資料（既提出）
4.2.3.5.3.2-1	LC-MS/MS determination of R319064 in rat EDTA plasma.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC178	参考資料（既提出）
4.2.3.5.3.2-2	LC-MS/MS determination of R319064(TMC114) in rat liver and brain samples.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC178	参考資料（既提出）
4.2.3.5.3.2-3	Oral (Gavage) Pre- and Post-natal Developmental Toxicity and Juvenile Toxicity Dose Range Finding Study in the Rat.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC178	参考資料（既提出）
4.2.3.5.3.3	An Oral Pre and Postnatal Development Study, Including a 28-day Juvenile Toxicity Evaluation, of GS-9350 in the Rat	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2033	評価資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
4.2.3.5.4.1	Supportive Studies		－
4.2.3.6 局所刺激性試験			
4.2.3.6.1	TMC114: LOCAL LYMPH NODE ASSAY (LLNA)	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC245	参考資料（既提出）
4.2.3.6.2	*In Vitro* Bovine Corneal Opacity-Permeability Eye Irritation Test	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC166	参考資料（既提出）
4.2.3.6.3	Evaluation of skin sensitization potential in mice using the local lymph node assay (LLNA)	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-NC330	参考資料（既提出）
4.2.3.6.4	TMC114: Primary Skin Irritation Study in Rabbits (4-Hour Semi-Occlusive Application).	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TIDP3-NC316	参考資料（既提出）
4.2.3.6.5	GS-9350: Assessment of Skin Sensitization Potential using the Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual animal approach)	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2042	評価資料
4.2.3.6.6	GS-9350 THE BOVINE CORNEAL OPACITY AND PERMEABILITY ASSAY (BCOP)	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2043	評価資料
4.2.3.6.7	GS-9350: Skin Irritation to the Rabbit	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2044	評価資料
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.7.2.1	4-week immunotoxicity study by oral route (gavage) in rats.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC187	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.2.2	4-Week Oral Gavage T-Cell Dependent Antibody Assay with GS-9350 in Rats	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2022	評価資料
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
4.2.3.7.3.1	Supportive Studies		―
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
4.2.3.7.6.1	*In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test with TMC114 spiked with 2% impurities in Human Lymphocytes	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-NC354	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.2	*In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test with TMC114 spiked with 2% impurities in Human Lymphocytes	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-NC355	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.3	*In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test with TMC114 spiked with 2% impurities in *Salmonella typhimurium*	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-NC336	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.4	*In vitro* mammalian chromosome aberration test in cultured human lymphocytes	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-NC337	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.5	2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of TMC114 in the Beagle Dog.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC338	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.6	*In vitro* bacterial reverse mutation test with TMC114 spiked with 3% impurities in *Salmonella typhimurium*	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-NC358	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.7	*In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test with TMC114 spiked with 3% impurities in Human Lymphocytes	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-NC357	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.8	2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Rat.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC227	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.9	Bacterial reverse mutation test	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC228	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.10	2-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Rat.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC242	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.11	*In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test with *Salmonella typhimurium*	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC244	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.12	*In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test with TMC114 spiked with 3% impurities in *Salmonella typhimurium*	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-NC359	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.13	Evaluation of the Mutagenic Activity of TMC114 in the Salmonella typhimurium reverse mutation assay in tester strain TA98 and TA100.	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC150	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.14	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF THREE BATCHES OF TMC114 ETHANOLATE IN THE *SALMONELLA TYPHIMURIUM* REVERSE MUTATION ASSAY TESTER STRAIN TA98 AND TA100	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC170	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.15-1	SUBACUTE 14-DAY ORAL TOXICITY STUDY WITH TMC114 BY DAILY GAVAGE IN THE DOG	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC176	参考資料 （既提出）
4.2.3.7.6.15-2	Subacute 14-day oral toxicity study with TMC114 by daily gavage in the dog.(Toxicokinetic part).	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC176	参考資料 （既提出）

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.7.6.15-3	The determination of TMC114 in dog plasma using LC-MS/MS	Tibotec社内資料 試験番号：TMC114-NC176	参考資料（既提出）
4.2.3.7.6.16	28-Day Oral Gavage Qualification Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-9350 in Rats	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2045	評価資料
4.2.3.7.6.17	In Silico Evaluation of Potential Genotoxicity and Carcinogenicity for Intermediates and Impurities of GS-9350	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2046	評価資料
4.2.3.7.6.18	In Silico Evaluation of Potential Genotoxicity and Carcinogenicity of [redacted]	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2054	評価資料
4.2.3.7.6.19	[redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2052	評価資料
4.2.3.7.6.20	[redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] In Mammalian Cell Mutation Test	Gilead Sciences社内資料 試験番号：TX-216-2053	評価資料
4.2.3.7.7 その他の試験			
4.2.3.7.7.1	Supportive Studies		—
4.3 参考文献			
4.3.1	DRV/COBI (darunavir/cobicistat) Module 4.3 Non-Clinical Literature References	Gilead Sciences社内資料	
4.3.2	Andre P, Groettrup M, Klenerman P, de Giuli R, Booth BL, Jr., Cerundolo V, et al. An inhibitor of HIV-1 protease modulates proteasome activity, antigen presentation, and T cell responses.	Proc Natl Acad Sci USA 1998;95 (22):13120-4.	
4.3.3	Atazanavir (Reyataz®) European Public Assessment Report (EPAR): Scientific Discussion.	European Medicines Agency (EMEA) Web site. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/reyataz/586503en6.pdf. Accessed March 26, 2009.	
4.3.4	Boone L, Meyer D, Cusick P, Ennulat D, Bolliger AP, Everds N, et al. Selection and interpretation of clinical pathology indicators of hepatic injury in preclinical studies.	Veterinary clinical pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology 2005;34 (3):182-8.	
4.3.5	Burns-Naas LA, Zorbas M, Jessen B, Evering W, Stevens G, Ivett JL, et al. Increase in thyroid follicular cell tumors in nelfinavir-treated rats observed in a 2-year carcinogenicity study is consistent with a rat-specific mechanism of thyroid neoplasia.	Hum Exp Toxicol 2005;24 (12):643-54.	
4.3.6	Capen CC. Overview of structural and functional lesions in endocrine organs of animals.	Toxicol Pathol 2001;29 (1):8-33.	
4.3.7	Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors.	AIDS 1998;12 (7):F51-F8.	
4.3.8	Darunavir: pharmacology/toxicology review and evaluation	Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 21-976 -December 23, 2005.	

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.9	Cohen SM, Klaunig J, Meek ME, Hill RN, Pastoor T, Lehman-McKeeman L, et al. Evaluating the human relevance of chemically induced animal tumors.	Toxicol Sci 2004;78 (2):181-6.	
4.3.10	Dai DZ. Two patterns of ion channelopathy in the myocardium: perspectives for development of anti-arrhythmic agents.	Curr Opin Investig Drugs 2005;6 (3):289-97.	
4.3.11	EDURANT (rilpivirine) Tablets. US Prescribing Information.	Tibotec Pharmaceuticals, Raritan, NJ, USA. May 2011.	
4.3.12	Davies TS, Monro A. Marketed human pharmaceuticals reported to be tumorigenic in rodents.	J Am Coll Toxicol 1995; 14(2): 90-107.	
4.3.13	Dixit V, Hariparsad N, Li F, Desai P, Thummel KE, Unadkat JD. Cytochrome P450 enzymes and transporters induced by anti-human immunodeficiency virus protease inhibitors in human hepatocytes: implications for predicting clinical drug interactions.	Drug Metab Dispos 2007; 35(10):1853-59.	
4.3.14	Ennulat D, Walker D, Clemo F, Magid-Slav M, Ledieu D, Graham M, et al. Effects of hepatic drug-metabolizing enzyme induction on clinical pathology parameters in animals and man.	Toxicol Pathol 2010;38 (5):810-28.	
4.3.15	Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection.	Clin Pharmacokinet 2002; 41(14): 1195-1211.	
4.3.16	Germolec DR, Nyska A, Kashon M, Kuper CF, Portier C, Kommineni C, et al. Extended histopathology in immunotoxicity testing: interlaboratory validation studies.	Toxicol Sci 2004;78 (1):107-15.	
4.3.17	Ginsberg AM, Laurenzi MW, Rouse DJ, Whitney KD, Spigelman MK. Assessment of the effects of the nitroimidazo-oxazine PA-824 on renal function in healthy subjects.	Antimicrob Agents Chemother 2009;53 (9):3726-33.	
4.3.18	Grasso P, Hinton RH. Evidence for and possible mechanisms of non-genotoxic carcinogenesis in rodent liver.	Mutat Res 1991; 248: 271-90.	
4.3.19	Greaves P. Hepatocellular hypertrophy and hyperplasia.	Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2000: 445-515.	
4.3.20	Greaves P. Liver and Pancreas.	Histopathology of Preclinical Toxicity Studies, Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 3rd ed. Academic Press Elsevier; 2007: 457-569.	
4.3.21	Guth BD. Preclinical cardiovascular risk assessment in modern drug development.	Toxicol Sci 2007;97 (1):4-20.	
4.3.22	Haley P, Perry R, Ennulat D, Frame S, Johnson C, Lapointe JM, et al. STP position paper: best practice guideline for the routine pathology evaluation of the immune system.	Toxicol Pathol 2005;33 (3):404-7; discussion 8.	
4.3.23	Holsapple MP, Pitot HC, Cohen SH, Boobis AR, Klaunig JE, Pastoor T, et al. Mode of action in relevance of rodent liver tumors to human cancer risk.	Toxicol Sci 2006; 89(1): 51-6.	

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.24	Imamura Y, Murayama N, Okudaira N, Kurihara A, Okazaki O, Izumi T, et al. Prediction of fluoroquinolone-induced elevation in serum creatinine levels: a case of drug-endogenous substance interaction involving the inhibition of renal secretion.	Clin Pharmacol Ther 2011;89(1):81-8.	
4.3.25	Racoosin JA, Kessler CM. Bleeding episodes in HIV-positive patients taking HIV protease inhibitors: a case series.	Haemophilia. 5(4):266-9, 1999 Jul.	
4.3.26	Kuper CF, de Heer E, Van Loveren H, Vos JG. Immune System.	Haschek, WM, Rousseaux, CG, Wallig, MA, editors. Handbook of Toxicologic Pathology, 2nd ed. Academic Press 2002. p. 585-646.	
4.3.27	Lamminpaa A, Pukkala E, Teppo L, Neuvonen PJ. Cancer incidence among patients using antiepileptic drugs: a long-term follow-up of 28,000 patients.	Eur J Clin Pharmacol 2002; 58:137-41.	
4.3.28	LeCluyse EL. Pregnane X receptor: molecular basis for species differences in CYP3A induction by xenobiotics.	Chem Biol Interact 2001;134 (3):283-9	
4.3.29	Lu HR, Marien R, Saels A, De Clerck F. Species plays an important role in drug-induced prolongation of action potential duration and early afterdepolarizations in isolated Purkinje fibers.	J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12 (1):93-102.	
4.3.30	McClain RM. Mechanistic considerations for the relevance of animal data on thyroid neoplasia to human risk assessment.	Mutat Res 1995;333 (1-2):131-42.	
4.3.31	Meek ME, Bucher JR, Cohen SM, Dellarco V, Hill RN, Lehman-McKeeman LD, et al. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action.	Crit Rev Toxicol 2003;33 (6):591-653.	
4.3.32	Min S, Carrod A, Curtis L, Stainsby C, Brothers C, Yeo J, et al. Safety profile of dolutegravir (DTG, S/GSK1349572), in combination with other antiretrovirals in antiretroviral (ART)-naïve and ART-experienced adults from two phase IIb studies [Poster Exhibition TUPE238].	6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2011 July 17-20; Rome, Italy.	
4.3.33	Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy.	J Biol Chem 2000;275 (27):20251-4.	
4.3.34	Naderer O, Nafziger AN, Bertino JS, Jr. Effects of moderate-dose versus high-dose trimethoprim on serum creatinine and creatinine clearance and adverse reactions.	Antimicrob Agents Chemother 1997;41 (11):2466-70.	
4.3.35	Nguyen AT, Gagnon A, Angel JB, Sorisky A. Ritonavir increases the level of active ADD-1/SREBP-1 protein during adipogenesis.	AIDS 2000;14 (16):2467-73.	
4.3.36	Opravil M, Keusch G, Luthy R. Pyrimethamine inhibits renal secretion of creatinine.	Antimicrob Agents Chemother 1993;37 (5):1056-60.	
4.3.37	Pollak PT, Sharma AD, Carruthers SG. Creatinine elevation in patients receiving amiodarone correlates with serum amiodarone concentration.	Br J Clin Pharmacol 1993;36 (2):125-7.	
4.3.38	RANEXA® (ranolazine) extended-release tablets. US Prescribing Information.	Gilead Sciences, Inc. , Foster City, CA. Revised July 2011.	
4.3.39	Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development.	Cardiovasc Res 2003;58 (1):32-45.	

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.40	Redfern WS, Strang I, Storey S, Heys C, Barnard C, Lawton K, et al. Spectrum of effects detected in the rat functional observational battery following oral administration of non-CNS targeted compounds.	J Pharmacol Toxicol Methods 2005;52 (1):77-82.	
4.3.41	REYATAZ 100 mg hard capsules: Summary of Product Characteristics.	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Uxbridge, UK. Revised November 2011.	
4.3.42	Sasaki H, Shimizu N, Suganami H, Yamamoto K. QT PRODACT: inter-facility variability in electrocardiographic and hemodynamic parameters in conscious dogs and monkeys.	J Pharmacol Sci 2005;99 (5):513-22.	
4.3.43	Sato T, Masuda S, Yonezawa A, Tanihara Y, Katsura T, Inui K. Transcellular transport of organic cations in double-transfected MDCK cells expressing human organic cation transporters hOCT1/hMATE1 and hOCT2/hMATE1.	Biochem Pharmacol 2008;76 (7):894-903.	
4.3.44	Schutzer KM, Svensson MK, Zetterstrand S, Eriksson UG, Wahlander K. Reversible elevations of serum creatinine levels but no effect on glomerular filtration during treatment with the direct thrombin inhibitor AZD0837.	Eur J Clin Pharmacol 2010;66 (9):903-10.	
4.3.45	Soloviev MV, Hamlin RL, Shellhammer LJ, Barrett RM, Wally RA, Birchmeier PA, et al. Variations in hemodynamic parameters and ECG in healthy, conscious, freely moving telemetrized beagle dogs.	Cardiovasc Toxicol 2006;6 (1):51-62.	
4.3.46	Staudinger J, Liu Y, Madan A, Habeebu S, Klaassen CD. Coordinate regulation of xenobiotic and bile acid homeostasis by pregnane X receptor.	Drug Metab Dispos 2001;29 (11):1467-72.	
4.3.47	Tanihara Y, Masuda S, Sato T, Katsura T, Ogawa O, Inui K. Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H(+)-organic cation antiporters.	Biochem Pharmacol 2007;74 (2):359-71.	
4.3.48	Toyoshima S, Kanno A, Kitayama T, Sekiya K, Nakai K, Haruna M, et al. QT PRODACT: in vivo QT assay in the conscious dog for assessing the potential for QT interval prolongation by human pharmaceuticals.	J Pharmacol Sci 2005;99 (5):459-71.	
4.3.49	Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects.	Br J Clin Pharmacol 2007;64 (6):785-91.	
4.3.50	Urakami Y, Kimura N, Okuda M, Inui K. Creatinine transport by basolateral organic cation transporter hOCT2 in the human kidney.	Pharm Res 2004;21 (6):976-81.	
4.3.51	van Acker BAC, Koopman MG, Arisz L, Koomen GCM, de Waart DR. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate.	Lancet 1992;340 (8831):1326-9.	
4.3.52	Vogel M, Rockstroh JK. Safety of lopinavir/ritonavir for the treatment of HIV-infection.	Expert Opin. Drug Saf. 2005; 4(3): 403-420.	
4.3.53	Watkinson WP, Campen MJ, Wichers LB, Nolan JP, Costa DL. Cardiac and thermoregulatory responses to inhaled pollutants in healthy and compromised rodents: modulation via interaction with environmental factors.	Environ Res 2003;92 (1):35-47.	
4.3.54	Watkinson WP, Gordon CJ. Caveats regarding the use of the laboratory rat as a model for acute toxicological studies: modulation of the toxic response via physiological and behavioral mechanisms.	Toxicology 1993;81 (1):15-31.	
4.3.55	Wu KM, Farrelly JG. Preclinical development of new drugs that enhance thyroid hormone metabolism and clearance: inadequacy of using rats as an animal model for predicting human risks in an IND and NDA.	Am J Ther 2006;13 (2):141-4.	

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.2 全臨床試験一覧表			
5.3 臨床試験報告書			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書			
5.3.1.1.1	The effect of food on the bioavailability of TMC114 coadministered with a low dose of ritonavir.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C143	参考資料（既提出）
5.3.1.1.2	A Phase I study to evaluate, under fed and steady-state conditions, the pharmacokinetics and relative bioavailability of two fixed dose combination formulations (G003 and G004) of darunavir/cobicistat 800/150 mg versus darunavir/ritonavir 800/100 mg coadministered as single agents.	Janssen Research & Development社内資料 試験番号：TMC114IFD1001	評価資料
5.3.1.1.3	A Phase 1 Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Elvitegravir, Emtricitabine, Tenofovir DF plus Pharmacoenhancer GS-9350 Fixed-Dose Combination Tablet.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-236-0105	参考資料
5.3.1.1.4	Bioavailability (BA) Study Reports - Supportive studies (available upon request)		
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書			
5.3.1.2.1	A single-dose, open-label, 3-panel, randomized, pivotal crossover study to assess the bioequivalence of darunavir when coadministrated with cobicistat as either a fixed dose combination tablet (G006) or as single agents under fed and fasted conditions in healthy subjects.	Janssen Research & Development社内資料 試験番号：TMC114IFD1003	評価資料
5.3.1.2.2	A Phase 1 Multiple Dose Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of Darunavir when Coadministered with the Pharmacoenhancer GS-9350 versus Ritonavir.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0115	評価資料
5.3.1.2.3	Comparative BA and bioequivalence (BE) Study Reports and related information - Supportive studies (available upon request)		
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書			
	該当なし		
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書			
5.3.1.4.1	Validation of a Method for the Determination of GS-9137 and GS-9350 in K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：60-0949	参考資料
5.3.1.4.2	Validation of a method for the determination of TMC114 in human plasma samples - stability in the presence and in the absence of cobicistat.	Janssen Research & Development社内資料 試験番号：BA10396	参考資料
5.3.1.4.3	Amendment for validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of JNJ-25875382 (TMC114, R319064) and JNJ-16382028 (R115891) in human heparin plasma.	Janssen Research & Development社内資料 試験番号：BA1119	参考資料（既提出）
5.3.1.4.4	Partial validation of a method for the determination of TMC114 and ritonavir in human K2-EDTA plasma samples.	Janssen infectious Diseases社内資料 試験番号：BA10243	参考資料
5.3.1.4.5	Validation of a method for the determination of TMC114 and ritonavir in human plasma samples.	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development社内資料 試験番号：BA1389	参考資料（既提出）
5.3.1.4.6	Validation of a Method for the Determination of GS-9350 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：20137v2	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.4.7	Validation (partial) of an LC-MS/MS Method for the Determination of JNJ-25875382 (TMC114, R319064) and JNJ-16382028 (R115891) in Human Heparin Plasma.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：20238v1	参考資料
5.3.1.4.8	Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GS-9350 and GS-9612 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：20219v1	参考資料
5.3.1.4.9	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of TMC435350 in human EDTA plasma samples.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：BA1513	参考資料
5.3.1.4.10	Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies - Supportive studies (available upon request)		
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書			
	該当なし		
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
5.3.2.2.1	Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling of Interactions of CYP3A Inhibitors with Cobicistat.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：AD-216-2113	参考資料
5.3.2.2.2	Human Hepatic Microsomal Binding of Cobicistat.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：AD-216-2116	参考資料
5.3.2.2.3	Rates of Metabolism of Cobicistat by Human Hepatic Microsomal Fractions with Varying CYP2D6 Activity.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：AD-216-2117	参考資料
5.3.2.2.4	Kinetics of Metabolism of Cobicistat by Human Hepatic Microsomal Fraction and Recombinant CYP3A4 and CYP2D6.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：AD-216-2118	参考資料
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
	該当なし		
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書			
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.1.1	An open-label, single dose, mass-balance study with 14C-labelled TMC114 with and without a low dose of ritonavir.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C109	参考資料 （既提出）
5.3.3.1.2	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of GS-9350.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0111	参考資料
5.3.3.1.3	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GS-9350 in Healthy Volunteers.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0113	参考資料
5.3.3.1.4	日本人健康成人男子を対象として低用量リトナビルカプセル併用時にJNS011 錠を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性の検討	ヤンセン ファーマ株式会社社内資料 試験番号：JNS011-JPN-01	評価資料
5.3.3.1.5	Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports- Supportive studies (available upon request)		
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
	該当なし		
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.3.1	Pharmacokinetic and safety assessment of multiple dose TMC114 in combination with low-dose ritonavir in subjects with impaired hepatic function.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C134	参考資料（既提出）
5.3.3.3.2	A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Phase 1 Study Evaluating the Effect of GS-9350 and Ritonavir on Renal Function as Assessed by Markers of Glomerular Filtration Rate.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0121	参考資料
5.3.3.3.3	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Design, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Cobicistat-Boosted Elvitegravir in Subjects with Severe Renal Impairment.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0124	参考資料
5.3.3.3.4	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Cobicistat-Boosted Elvitegravir in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-183-0133	参考資料
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.4.1	The pharmacokinetic interaction between rifabutin and TMC114, coadministered with low-dose ritonavir, in healthy subjects.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C107	参考資料（既提出）
5.3.3.4.2	The pharmacokinetic interaction between TMC114, boosted with low doses of RTV, and EFV in healthy volunteers.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C111	参考資料（既提出）
5.3.3.4.3	The pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and nevirapine in HIV-1 infected patients.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C119	参考資料（既提出）
5.3.3.4.4	The effect of TMC114, boosted with low doses of ritonavir, on pravastatin pharmacokinetics in healthy volunteers.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C120	参考資料（既提出）
5.3.3.4.5	The pharmacokinetic interaction between paroxetine or sertraline and TMC114, coadministered with low-dose ritonavir, in healthy subjects.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C121	参考資料（既提出）
5.3.3.4.6	The effect of ranitidine and of omeprazole on the pharmacokinetics of TMC114, co-administered with a low dose of ritonavir, in healthy subjects.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C122	参考資料（既提出）
5.3.3.4.7	A Phase I, open label, randomized, crossover trial in healthy subjects to investigate the pharmacokinetic interaction between didanosine and TMC114, coadministered with low-dose ritonavir, at steady-state.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C123	参考資料（既提出）
5.3.3.4.8	The pharmacokinetic interaction between TMC114 boosted with a low dose of ritonavir and tenofovir in healthy volunteers.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C124	参考資料（既提出）

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.9	The pharmacokinetic interaction between methadone and TMC114 coadministered with a low dose of ritonavir at steady-state, in subjects on stable methadone maintenance therapy.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C127	参考資料（既提出）
5.3.3.4.10	The effect of repeated dosing of TMC114, coadministered with a low dose of ritonavir (RTV), on sildenafil pharmacokinetics in healthy male subjects.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C128	参考資料（既提出）
5.3.3.4.11	The pharmacokinetic interaction between ketoconazole and TMC114, with and without co-administration of a low dose of ritonavir, in healthy subjects.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C129	参考資料（既提出）
5.3.3.4.12	A Phase I, open-label trial to evaluate the pharmacokinetic interaction between ethinyl estradiol, norethindrone and TMC114, coadministered with a low dose of ritonavir, in healthy women.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C131	参考資料（既提出）
5.3.3.4.13	The effect of TMC114 boosted with a low dose of ritonavir on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy volunteers.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C133	参考資料（既提出）
5.3.3.4.14	The pharmacokinetic interaction between clarithromycin and TMC114, co-administered with a low dose of ritonavir, in healthy subjects.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C142	参考資料（既提出）
5.3.3.4.15	The pharmacokinetic interaction between digoxin and TMC114, co-administered with a low dose of ritonavir, in healthy subjects.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C150	参考資料（既提出）
5.3.3.4.16	A Phase I, open-label, randomized, crossover trial in healthy subjects to investigate the pharmacokinetic interaction between rifabutin and TMC114, coadministered with low-dose ritonavir, at steady-state.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-C163	参考資料（既提出）
5.3.3.4.17	The pharmacokinetic interaction between buprenorphine/naloxone and darunavir (DRV) coadministered with a low dose of ritonavir (rtv) at steady-state, in subjects on stable buprenorphine/naloxone maintenance therapy.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-C171	参考資料
5.3.3.4.18	A Phase I, open-label, 2-panel, crossover trial in healthy subjects to assess the potential for a drug interaction between darunavir coadministered with low-dose ritonavir and carbamazepine.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-TiDP3-C172	参考資料（既提出）
5.3.3.4.19	An Open-Label, Sequential, 2-Period Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MK-0518 Coadministered with TMC114 and Ritonavir in Healthy Adult Subjects.	Merck & Co., Inc.社内資料 試験番号：TMC114-MK0518	参考資料
5.3.3.4.20	An Open, Randomised, 2-Way Crossover Study to Investigate the Effect of Darunavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Maraviroc in Healthy Subjects.	Gary Atkinson & John Davis社内資料 試験番号：TMC114-A4001052	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.21	A phase I, open-label, randomized 2-way crossover trial in 16 healthy subjects to investigate the steady-state pharmacokinetic interaction between TMC278 and TMC114/ritonavir (rtv).	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC278-C112	参考資料（既提出）
5.3.3.4.22	A Phase I, open-label, randomized, 2-way crossover trial in 40 healthy subjects to investigate the potential pharmacokinetic interactions between telaprevir and darunavir/ritonavir and between telaprevir and fosamprenavir/ritonavir at steady-state.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：VX-950-TiDP24-C124	参考資料
5.3.3.4.23	A Phase I, open-label trial to investigate the pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and TMC125 at steady-state in healthy subjects.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC125-C176	参考資料（既提出）
5.3.3.4.24	A Phase 1, partially randomized, open-label, two-way, two-period crossover study to investigate the pharmacokinetic interaction between etravirine or darunavir/ritonavir and artemether/lumefantrine at steady-state in healthy HIV-negative subjects.	Janssen EMEA Medical Affairs社内資料 試験番号：TMC125VIR1001	参考資料
5.3.3.4.25	A Phase 1 Study Evaluating the Pharmacokinetics of the HIV-1 Protease Inhibitors GS-8374 and Darunavir, When Each Is Coadministered with Elvitegravir and the Pharmacoenhancer GS-9350.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-201-0104	参考資料
5.3.3.4.26	A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of GS-9350 on Selected P450 Enzymes or Drug Efflux Transporter P-glycoprotein (P-gp).	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0112	参考資料
5.3.3.4.27	A Phase 1 Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of GS-9350-boosted Elvitegravir upon Co-administration with a Representative H2-Receptor Antagonist or Proton Pump Inhibitor.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0120	参考資料
5.3.3.4.28	A Phase 1 Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of Cobicistat-boosted Elvitegravir upon Simultaneous Co-administration with a Representative H2-Receptor Antagonist.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0122	参考資料
5.3.3.4.29	A Phase 1 Study Evaluating the Drug Interaction Potential Between Cobicistat-Boosted Elvitegravir Administered Once-Daily and Atazanavir, Rosuvastatin, or Rifabutin.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0123	参考資料
5.3.3.4.30	A Phase 1, Open Label, Drug Interaction Study Evaluating the Effect of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir DF/GS-9350 Fixed-Dose Combination Tablet on the Pharmacokinetics of a Presentative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol Elvitegravir (EVG)/cobicistat (COBI)/emtricitabine (FTC)/tenofovir disoproxil fumarate (TDF).	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-236-0106	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.31	A Phase I, 2-panel, open-label, randomized, crossover trial in healthy subjects to investigate the pharmacokinetic interaction between TMC435 and CYP3A inhibitors, erythromycin and darunavir/ritonavir (DRV/r).	Janssen Research & Development社内資料 試験番号：TMC435-TiDP16-C115	参考資料
5.3.3.4.32	Extrinsic Factor PK Study Reports - Supportive studies (available upon request)		
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5.1	TMC114 Empirical Bayes' Estimation of Pharmacokinetic Parameters - Final Analysis -	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.社内資料 試験番号：TMC114-C925	参考資料（既提出）
5.3.3.5.2	Population pharmacokinetic and covariate analysis of TMC114	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.社内資料 試験番号：TMC114-C927a	参考資料（既提出）
5.3.3.5.3	Empirical Bayesian Feedback for Studies TMC114-C202, C213 and C215	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.社内資料 試験番号：TMC114-C927b	参考資料（既提出）
5.3.3.5.4	Bayesian feedback of darunavir for study TMC114-C214	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.社内資料 試験番号：TMC114-C922	参考資料（既提出）
5.3.3.5.5	Determination of the intra-individual variability in the apparent intrinsic clearance of TMC114 using data from study TMC114-C214	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.社内資料 試験番号：TMC114-C923	参考資料
5.3.3.5.6	Bayesian feedback of darunavir for study TMC114-C211 (ARTEMIS)	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.社内資料 試験番号：TMC114-C935	参考資料（既提出）
5.3.3.5.7	Bayesian Feedback of Darunavir and Ritonavir for Study TMC114-TiDP31-C229	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.社内資料 試験番号：TMC114-TiDP31-C947	参考資料
5.3.3.5.8	Model Development, 24 Week Parameter Re-estimation & Bayesian Feedback for Darunavir (TMC114) from Study GS-US-216-0130	Janssen Research & Development社内資料 試験番号：JAN201206	参考資料
5.3.3.5.9	POPULATION PHARMACOKINETICS OF COBICISTAT (COBI) SUPPLEMENTAL POPULATION PHARMACOKINETIC MODELING DATA	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：該当なし	参考資料
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書			
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
5.3.4.1.1	Open-label, randomized, placebo-controlled and active-controlled, four-way crossover study evaluating ECG intervals in healthy adults receiving TMC114/RTV.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.社内資料 試験番号：TMC114-C153	参考資料（既提出）
5.3.4.1.2	A Phase 1, Partially-Blinded, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effects of GS-9350 on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0107	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.4.1.3	A Single- and Multiple-Dose Ranging Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GS-9350.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0101	参考資料
5.3.4.1.4	A Phase 1 Multiple Dose Study to Evaluate Two Formulations of GS-9350 Tablets and the Pharmacokinetics of Elvitegravir Tablets administered with GS-9350 Tablets.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0116	参考資料
5.3.4.1.5	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Twice-Daily Administration of the Pharmacoenhancer Cobicistat Alone and of Darunavir and Tipranavir, Each Administered Twice Daily in Combination with Cobicistat or Ritonavir.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0119	参考資料
5.3.4.1.6	Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports - Supportive studies (available upon request)		
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
5.3.4.2.1	Integrated Analyses of Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships of Darunavir in HIV-1 Infected Subjects in Studies TMC114-C202 and TMC114-C213.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.社内資料 試験番号：TMC114-C926-CPKPD	参考資料（既提出）
5.3.4.2.2	Pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily dosing in the Phase III studies TMC114-C211 and TMC114-TiDP31-C229.	Janssen Research & Development社内資料 試験番号：TMC114-C211, TMC114-C229	参考資料
5.3.4.2.3	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of Darunavir at Week 24 in Study GS-US-216-0130.	Janssen Research & Development社内資料 試験番号：GS-US-216-0130	参考資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書			
5.3.5.1.1-1	A randomized, controlled open-label trial to compare the efficacy, safety and tolerability of TMC114/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1 infected subjects. Week-48 Primary efficacy analysis.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.社内資料 試験番号：TMC114-C211	参考資料（既提出）
5.3.5.1.1-2	A randomized, controlled open-label trial to compare the efficacy, safety and tolerability of TMC114/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1 infected subjects. Week 96 interim analysis.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.社内資料 試験番号：TMC114-C211	参考資料（既提出）
5.3.5.1.1-3	A randomized, controlled, open-label trial to compare the efficacy, safety and tolerability of darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1 infected subjects. Week-192 analysis.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.社内資料 試験番号：TMC114-C211	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1.2	A randomized, open-label trial to compare the efficacy, safety and tolerability of DRV/rtv (800/100 mg) q.d. versus DRV/rtv (600/100 mg) b.i.d. in early treatment-experienced HIV-1 infected subjects. Week-48 primary analyses.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-TiDP31-C229	参考資料
5.3.5.1.3	A Phase 3 Open-label Safety Study of Cobicistat-containing Highly Active Antiretroviral Regimens in HIV-1 Infected Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. Week-48 analyses.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-236-0118	参考資料
5.3.5.1.4	Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication - Supportive studies (available upon request)		
5.3.5.2 非対照試験報告書			
5.3.5.2.1-1	A Phase 3b, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Cobicistat-boosted Darunavir Plus Two Fully Active Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve and -Experienced Adults with No Darunavir Resistanceassociated Mutations. Week-24 analyses.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0130	評価資料
5.3.5.2.1-2	A Phase 3b, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Cobicistat-boosted Darunavir Plus Two Fully Active Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve and -Experienced Adults with No Darunavir Resistanceassociated Mutations. Week-48 analysis.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0130	評価資料
5.3.5.2.1-3	A Phase 3b, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Cobicistat-boosted Darunavir Plus Two Fully Active Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve and -Experienced Adults with No Darunavir Resistanceassociated Mutations. Final Abbreviated Clinical Study Report	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-216-0130	評価資料
5.3.5.2.2-1	A Phase II, open-label trial to evaluate pharmacokinetics, safety, tolerability and antiviral activity of DRV in combination with low-dose ritonavir (DRV/rtv) in treatment-experienced HIV-1 infected children from 3 to < 6 years of age. Week-24 Primary analysis.	Janssen Research & Development社内資料 試験番号：TMC114-TiDP29-C228	参考資料
5.3.5.2.2-2	A Phase II, open-label trial to evaluate pharmacokinetics, safety, tolerability and antiviral activity of DRV in combination with low-dose ritonavir (DRV/rtv) in treatment-experienced HIV-1 infected children from 3 to < 6 years of age. Week-48 analysis.	Janssen Research & Development社内資料 試験番号：TMC114-TiDP29-C228	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.2.3-1	A phase II, open-label trial, to evaluate pharmacokinetics, safety, tolerability and antiviral activity of DRV/rtv once daily in treatment-naïve HIV-1 infected adolescents aged between 12 and < 18 years. Week-24 Primary analysis.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-TiDP29-C230	参考資料
5.3.5.2.3-2	A phase II, open-label trial, to evaluate pharmacokinetics, safety, tolerability and antiviral activity of DRV/rtv once daily in treatment-naïve HIV-1 infected adolescents aged between 12 and < 18 years. Week-48 Final analysis.	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 社内資料 試験番号：TMC114-TiDP29-C230	参考資料
5.3.5.2.4	A Phase 3 Open-label Safety Study of Cobicistat-containing Highly Active Antiretroviral Regimens in HIV-1 Infected Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. Week-96 analyses.	Gilead Sciences, Inc.社内資料 試験番号：GS-US-236-0118	参考資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
	該当なし		
5.3.5.4 その他の試験報告書			
	該当なし		
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.6.1	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report	Janssen Research & Development社内資料	参考資料
5.3.6.2	THE ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY	Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee	参考資料
5.3.6.3	Addendum Report to the Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)/Periodic Safety Update Report (PSUR)	Janssen Research & Development社内資料	参考資料
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録			
	該当なし		
5.4 参考文献			
5.4.1	参考文献一覧表	参考文献一覧表及び参考文献を添付	参考資料