

ピフェルトロ錠 100mg 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の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

CTD 第 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.1.1 ドラビリン.....	4
1.5.1.2 ドラビリン／ラミブジン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩.....	4
1.5.2 HIV 感染症.....	4
1.5.2.1 海外及び本邦における HIV 感染症の現状.....	4
1.5.2.2 HIV 感染症の経過と治療.....	4
1.5.3 開発の経緯.....	6
1.5.3.1 本邦における製造販売承認申請に至った経緯.....	6
1.5.3.2 品質に関する試験の概要.....	7
1.5.3.3 非臨床試験の概要.....	7
1.5.3.3.1 薬理試験.....	7
1.5.3.3.2 薬物動態試験.....	7
1.5.3.3.3 毒性試験.....	8
1.5.3.4 海外臨床試験の概要.....	9
1.5.3.4.1 第Ⅰ相試験.....	9
1.5.3.4.2 第Ⅱ相試験.....	10
1.5.3.4.3 第Ⅲ相試験.....	10
1.5.3.4.4 その他の進行中の臨床試験.....	12

表一覧

	頁
表 1.5-1 DOR の開発の経緯.....	14

略号及び用語の定義

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
3TC	Lamivudine	ラミブジン
ABC	Abacavir	アバカビル
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ART	Antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	Body Mass Index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DOR	Doravirine	ドラビリン
DOR/3TC/TDF	Fixed-dose combination with doravirine, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate	ドラビリン、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の配合剤
DRV	Darunavir	ダルナビル
DRV+r	Darunavir boosted with ritonavir	ダルナビルとリトナビルの併用
EFV	Efavirenz	エファビレンツ
EFV/FTC/TDF	Fixed-dose combination with efavirenz, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate	エファビレンツ、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剤
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HIV-1	Human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス1型
ICH	International Council on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
MATE	Multidrug and toxin extrusion	プロトン有機カチオンアンチポーター
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
NOAEL	No-observed-adverse-effect-level	無毒性量
NRTI	Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク
PI	Protease inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
r	Ritonavir	リトナビル
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RPV	Rilpivirine	リルピビリン
RPV/TDF/FTC	Fixed-dose combination with rilpivirine, tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine	リルピビリン、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩及びエムトリシタビンの配合剤
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WT	Wild type	野生型

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 ドラビリン

ドラビリン (DOR) は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)で創製されたヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1) の逆転写酵素に対する新規の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) である。DOR は野生型 (WT) ウイルス及び一般的な NNRTI 耐性変異である K103N 及び Y181C 変異ウイルスに対して高い活性を示す[2.6.2.1.1 項]。DOR は、非臨床及び臨床試験の結果から、安全性、忍容性、一般的な NNRTI 耐性変異ウイルスに対する活性、限定的な薬物相互作用及び利便性において、既存の NNRTI を上回る可能性が示唆された。これらのことから、DOR は、他の抗 HIV 薬との併用による HIV-1感染症の適応を目指して、1日1回投与の100 mg 錠として開発された。2019年7月現在、DOR は米国、EU (英国、ドイツ、フランス等)、カナダ、オーストラリア等を含む36カ国で承認されている。

1.5.1.2 ドラビリン/ラミブジン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

ドラビリン/ラミブジン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は、1錠中に DOR 100 mg、3TC 300 mg 及び TDF 300 mg を含有する配合剤 (DOR/3TC/TDF) であり、HIV-1感染症の適応を目指して、1日1回1錠投与の配合剤として開発された。なお、社内検討の結果、本邦では DOR/3TC/TDF の製造販売承認申請を行わないこととした。2019年7月現在、DOR/3TC/TDF は米国、EU (英国、ドイツ、フランス等)、カナダ、オーストラリア等を含む35カ国で承認されている。

1.5.2 HIV 感染症

1.5.2.1 海外及び本邦における HIV 感染症の現状

HIV 感染症/後天性免疫不全症候群 (AIDS) に伴う合併症発現率及び死亡率は深刻な状況にある。世界保健機構 (WHO) の報告によると、2017年の全世界の HIV 感染者は約3,690万人と推定されている[資料5.4: 1]。このうち、新規 HIV 感染者は約180万人であり、約94万人が AIDS 関連疾患で死亡したと推定されている。また、新規 HIV 感染及び死亡の大半 (それぞれ65%及び70%) はサハラ以南のアフリカで発現している。西欧、中欧及び北米の HIV 感染者は約220万人で、新規感染者は約7万人であった [96wks 2.5.1.4 項]。

2018年8月の厚生労働省エイズ動向委員会の報告[資料5.4: 2]によると、本邦での累積の届出状況 (2017年末時点) は、凝固因子製剤による感染例を除き、HIV 感染者が19,896件、AIDS 患者が8,936件の合計28,832件であり、新規 HIV 感染者数の報告件数は横ばいとなっている。

以上のように、全世界では HIV 感染症の状況は依然として深刻であり、本邦での新規 HIV 感染者数は減少しておらず、引き続き早期診断や治療の管理などが重要な疾患である。

1.5.2.2 HIV 感染症の経過と治療

HIV 感染症の病期は、急性感染期、無症候期、AIDS 期と大きく3つに分けられる。HIV に感染

すると、発熱、発疹、リンパ節腫脹等の急性感染症状が現れる（急性感染期）。HIVに対する特異的な免疫反応が立ち上がってくると血中ウイルス量は減少するが、完全には排除されない。その後、患者自身の免疫機構と HIV が拮抗した状態が長期間続く（無症候期）。この間も抗 HIV 治療が開始されなければ HIV は増殖を続け、患者の免疫力は徐々に低下し、やがて日和見疾患を併発しやすい状態となる（AIDS 発症期）。初感染から AIDS 発症期に至るまでの時間は症例により異なる。抗 HIV 治療が行われない場合、AIDS 発症後死亡に至るまでの期間は約2年程度であるとされている[資料5.4: 3]。HIV 感染症では、血液中のウイルス（HIV RNA）量及び CD4陽性リンパ球数が病態の程度や経過を把握するのに極めて重要である。HIV RNA 量は HIV 感染後約6ヵ月でほぼ一定値に保たれるが、このときの値が高いほど病気の進行が速いことから、HIV 感染症の進行予測の指標となる。また、CD4陽性リンパ球数は、健康成人では700~1,300/mm³であるが、HIV 感染によって200/mm³未満になると免疫不全状態となり、種々の日和見疾患を発症しやすくなる[資料5.4: 4]。CD4陽性リンパ球数は、HIV 感染症により障害を受けた患者の免疫力を反映する重要な指標となる。

現在治療に用いられている抗 HIV 薬は、HIV の増殖サイクルを阻害する薬剤であり、その効果判定に HIV RNA 量を測定し、検出限界以下に抑制し続けることが治療目標となっている。2018年3月の時点で、本邦では8種類の NRTI、4種類の NNRTI、8種類のプロテアーゼ阻害剤（PI）、3種類のインテグラーゼ阻害剤、1種類の侵入阻害剤が承認されている。これらの抗 HIV 薬の中から、HIV を抑制する効果がより強力な薬剤（キードラッグ）とそれを補足し抗ウイルス効果を高める役割を持つ薬剤（バックボーン）を、3~4剤組み合わせ併用する抗レトロウイルス療法が治療の標準となっている[資料5.4: 3]。本邦で初回治療に推奨されている抗 HIV 薬のうち、本剤が含まれる NNRTI に分類される主な薬剤としては、エファビレンツ（EFV）及びリルピビリン（RPV）がある[資料5.4: 4]。EFV は、治療前の血中ウイルス量にかかわらずウイルス学的効果が保たれるという利点がある一方、精神神経系、脂質異常症及び発疹の副作用に加え、空腹時に服用が推奨されていること（食物は薬物の吸収及び中枢神経系毒性を増加させる）、薬剤耐性のリスクが高いこと等の課題がある[資料5.4: 5]、[資料5.4: 6]。RPV は、EFV と比較して精神神経系の副作用による投与中止が少なく、脂質への影響や発疹が少ないことから安全性が改善された薬剤ではあるが、HIV RNA 量100,000 copies/ml 超又は CD4陽性リンパ球数200/mm³未満の患者では、ウイルス学的失敗例の割合が高いため、推奨されていない[資料5.4: 3]、[資料5.4: 7]、[資料5.4: 8]。また、RPV の服用は食事中又は食直後であること、胃内 pH を上昇させる薬剤は併用禁忌又は併用注意とされていることなどの課題がある[資料5.4: 3]。さらに、RPV を健康成人に高用量投与（75 mg 及び 300 mg を1日1回投与）した際に QTc 間隔の延長が認められており[Ref. 5.4: 04R6X5]、QT 延長及び心室性頻拍（Torsades de Pointes を含む）を発現させることが知られている薬剤は併用注意とされている[資料5.4: 3]。

以上のことから、抗レトロウイルス療法のうち、既存の NNRTI と同程度の抗レトロウイルス効果を示し、忍容性が高く、臨床上問題となる薬物相互作用のない1日1回投与の薬剤のアンメットメディカルニーズが存在している。また、従来の抗レトロウイルス療法である NRTI との併用療

法以外に、近年は NRTI による毒性を避ける目的で NRTI を使用しない NRTI-sparing regimen の開発も進められている。NRTI-sparing regimen に用いる NNRTI には高い有効性と忍容性が求められており、DOR はその薬剤のひとつの選択肢となり得る。今後高齢化が進む HIV 感染患者の合併症、併用療法といった個々の患者の状態や環境に応じ、利便性の高い最適な治療選択肢を提供することは重要である。

1.5.3 開発の経緯

DOR の開発の経緯を[表 1.5-1]に、本邦における製造販売承認申請に至った経緯、品質に関する試験の概要、非臨床試験の概要及び海外臨床試験の概要を以下に示す。

1.5.3.1 本邦における製造販売承認申請に至った経緯

DOR は、既存の NNRTI の様々な臨床上的使用制限を改善するため、HIV-1感染症で、他の抗 HIV 薬との併用による 100 mg 錠1日1回投与の適応を目指して開発した。

DOR 及び DOR/3TC/TDF は、海外で実施された未治療 HIV-1感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（018及び021試験）において、対照薬であるダルナビル（DRV）＋リトナビル（r）の併用（DRV+r）又は EFV、FTC 及び TDF の配合剤（EFV/FTC/TDF）に対して、HIV-1 RNA 量の抑制及び CD4 リンパ球数の増加に関して一貫した有効性を示した。また、DOR 又は DOR/3TC/TDF は、ベースライン時の HIV-1 RNA 量に関係なく抗レトロウイルス効果を示し、ウイルス学的失敗例の割合も対照薬と同程度であった[2.5.4.4.1.2 項]、[2.5.4.4.1.3 項]、[96wks 2.5.4.4.1 項]、[96wks 2.5.4.4.2 項]。さらに、DOR 又は DOR/3TC/TDF の忍容性は対照薬と比べて概して高く、精神神経系有害事象の発現割合も低く、良好な脂質プロファイルを示した[2.5.5.3.2 項]、[2.5.5.4.2 項]。また、海外で実施されたウイルス学的抑制が得られている既治療 HIV-1感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（024 試験）において、ベースラインレジメンとして投与したリトナビル若しくはコビススタットを併用した PI、コビススタットを併用したエルビテグラビル又は NNRTI のいずれかと NRTI 2剤を併用から DOR/3TC/TDF への切替えは、ベースラインレジメンの継続治療と比較して同程度の有効性及び良好な安全性プロファイルを示した[Switch 48wks 2.5.4.4.2 項]、[Switch 48wks 2.5.5.7 項]。

海外第Ⅰ相試験の結果から、DOR は、良好な薬物相互作用プロファイルを有し、CYP3A4誘導剤との併用を除き、臨床的に問題となる薬物相互作用を引き起こさないことが示された[2.5.3.4 項]。また、DOR 又は DOR/3TC/TDF は、食事の有無にかかわらず1日1回投与が可能であることが確認されている[2.5.2.2 項]。さらに、DOR は QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[2.5.3.5 項]。

以上のことから、DOR 及び DOR/3TC/TDF は、既存の NNRTI で臨床使用の妨げとなっている有効性、安全性及び患者の利便性等の様々な問題を解決する次世代の NNRTI として、医療現場のニーズに応えることができる新たな薬剤であると考えた。これらの結果を踏まえ、米国及び EU では、HIV-1感染症を適応症として、1日1回投与の用法・用量で製造販売承認申請を行い、米国では2018年8月に、EU では2018年11月に承認された。

本邦では、「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて（平成10年11月12日付

医薬審第1015号)」に基づき、海外における承認申請資料を用いて製造販売承認を申請するための事前評価資料を提出することとした。

1.5.3.2 品質に関する試験の概要

本剤は、有効成分として DOR を100 mg 含有するフィルムコーティング錠である。

原薬の安定性試験として、長期保存試験 (25°C/60%RH) 36ヵ月間及び加速試験 (40°C/75%RH) 6ヵ月間の結果が得られており、これまでに得られた結果を踏まえ、本品のリテスト期間を■ヵ月と設定した。

製剤については、長期保存試験 (30°C/75%RH) 36ヵ月間及び加速試験 (40°C/75%RH) 6ヵ月間の結果が得られており、これまでに得られた結果を踏まえ、本剤の有効期間を36ヵ月と設定した。

1.5.3.3 非臨床試験の概要

1.5.3.3.1 薬理試験

効力を裏付ける試験として一連の *in vitro* 試験を実施し、DOR の薬理活性を検討した。これらの試験では、主要な薬理学的作用機序、野生型株及び NNRTI 関連変異株に対する抗ウイルス活性、耐性選択経路、2薬物併用における拮抗作用を評価した。

生化学的アッセイにおいて、DOR は WT 及び一般的な NNRTI 耐性変異である K103N 及び Y181C 変異を有する逆転写酵素の活性を阻害した。培養細胞を用いた系で DOR は WT ウイルス並びに K103N 及び Y181C 変異ウイルスに対して抗ウイルス作用を示した。また、NNRTIs に関連した広範な耐性変異株に対する感受性を指標として DOR の耐性プロファイルを評価した結果、優れたプロファイルを示した。さらに、DOR は10種類の異なるサブタイプの WT ウイルスに対して高い阻害活性を示した。*In vitro* での耐性選択試験では、DOR は特有の変異発現経路を示した。2薬物併用試験において DOR は3TC 及び TDF を含む18種類の市販されている抗ウイルス薬のいずれとも拮抗作用を示さなかった。

副次的薬理試験として、110種類の酵素及び受容体並びにヒト DNA ポリメラーゼ (α , β 及び γ) を含むパネルに対する生化学的アッセイで、DOR の影響を検討したが、懸念されるオフターゲット作用は認められなかった。

医薬品規制調和国際会議 (ICH) S7A 及び S7B ガイドラインに従い、複数の *in vivo* 及び *in vitro* 安全性薬理モデルを用いて DOR の心血管系、神経系及び呼吸機能に及ぼす影響を検討した。これらの結果として、安全性薬理の観点で DOR による特記すべき変化は認められなかった。

1.5.3.3.2 薬物動態試験

非臨床毒性試験で用いた動物種 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ) で DOR の薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄を評価した。ヒトに関する非臨床での評価としては、ヒト試料を用いた *in vitro* 試験で血漿タンパク結合、薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターに関する検討 (基質性、阻害作用及び誘導作用) を行った。また、臨床試験で得られた尿、糞及び血液試料を用い、DOR

の代謝物プロファイルを検討した。

In vitro 試験で DOR の良好な膜透過性が示された。試験動物種及びヒトのいずれにおいてもクリアランスは低く、血漿中曝露量は用量比を下回る増加を示した。これらのことから、DOR のバイオアベイラビリティを決定する主な要因は、溶解度律速であることが示唆された。

ラットを用いた^[14C]DOR の定量的全身オートラジオグラフィ試験では、放射能は広範な組織に良好に分布し、消化管、肝臓及び腎臓での放射能濃度が高かったが、脳への分布はわずかであった。また、妊娠ラット及びウサギで DOR が胎盤を通過することが確認された。ヒトにおける DOR の血漿蛋白結合は中程度（非結合型分率は約0.25）であった。

試験動物種及びヒトにおいて、DOR は主に酸化的代謝により消失し、ヒトでは主にチトクロム P450 (CYP) 3A4が関与することが示された。尿中への未変化体の排泄（試験動物種では投与量の2.6%~19%、ヒトでは投与量の6%）は主要消失経路ではなく、グルクロン酸抱合及びグルタチオン抱合などの第Ⅱ相反応による代謝はわずかであった。胆管カニューレ処置ラット及びイヌを用いた試験では、未変化体の胆汁排泄はわずかであった（投与量の5%以下）。また、in vitro 試験で DOR はヒト P-gp の基質であることが示されたが、DOR の経口吸収及び消失において主要な役割を有していないことが示唆された。

In vitro 試験において、DOR は主要 CYP 酵素又はウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 UGT1A1を阻害せず、CYP1A2及び2B6を誘導しなかった。DOR は10及び20 µM の濃度で CYP3A4 の mRNA 量を軽度増加させたが、代謝活性は上昇させなかった。また、in vitro 試験での DOR の薬物トランスポーターに対する阻害作用を検討した結果、BSEP、BCRP、P-gp、MATE1及び MATE2K に対する50%阻害濃度 (IC₅₀) はいずれも 50 µM を超えていた。また、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及び OCT2 の IC₅₀ は16 µM 以上であった。臨床推奨用量投与時の DOR 非結合型の平均最高血中濃度は、1 µM を超えないことから、臨床において、DOR がこれら薬物代謝酵素又は薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

1.5.3.3.3 毒性試験

ヒトでの経口投与を担保するため、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験並びにマウスの最長3ヵ月、ラットの最長6ヵ月、イヌの最長9ヵ月間の反復経口投与毒性試験を実施し、一連の非臨床安全性評価プログラムにより DOR の安全性を評価した。また、DOR の生殖発生毒性試験として、雌雄ラットの受胎能に関する試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験、並びに幼若ラットの毒性試験を実施した。がん原性試験では、DOR のがん原性を評価するため、rasH2トランスジェニックマウスの6ヵ月間経口投与がん原性試験、ラットの2年間経口投与がん原性試験を実施した。さらに、その他の毒性試験として、ラットの光毒性試験、局所刺激性試験、ラットを用いた1ヵ月間併用経口投与毒性試験、並びに原薬及び製剤中の潜在的な不純物評価のためのラット3ヵ月間経口投与毒性試験を実施した。DOR のすべての主要な毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP) 及び ICH ガイドラインに準拠して実施した。

マウス、ラット及びイヌの反復投与試験でみられた変化は、有害ではない軽微な生前検査所見

に限られており、動物の一般状態に対する影響はなく、病理検査においても関連所見はみられなかった。以上のことから、すべての反復投与毒性試験において無毒性量（NOEL）は評価した最高用量であった。遺伝毒性試験では、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれの試験でも遺伝毒性はみられず、*rasH2* トランスジェニックマウスの6ヵ月間がん原性試験及びラットの2年間がん原性試験においてもがん原性はみられなかった。ラットの2年間がん原性試験で認められた肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は、関連する変性性、腫瘍性又は前腫瘍性の変化が肝臓には認められなかったことから、毒性学的意義はほとんどないと考えられた。生殖発生毒性試験では、雌雄ラットの受胎能及び幼若ラットの発達に影響はみられず、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、並びにラットの出生前及び出生後の発生に関する試験においても有害な所見はみられなかった。光毒性試験では、DOR を反復経口投与後に疑似太陽光を照射しても有色ラットにおいて光毒性は認められなかった。局所刺激性試験において、DOR は非刺激性及び非皮膚感作性物質に分類された。不純物及び分解生成物の評価では、原薬又は製剤に含まれる各不純物及び分解生成物の規格値における安全性が確認された。

1.5.3.4 海外臨床試験の概要

1.5.3.4.1 第 I 相試験

第 I 相試験においては、DOR を単剤及び配合剤（DOR/3TC/TDF）として投与したときの初期の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。

これら第 I 相試験には、DOR の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単回漸増投与試験及び反復漸増投与試験（001及び006試験）に加え、DOR の薬物動態特性（吸収、代謝及び排泄）を評価する試験（008試験）、バイオアベイラビリティを評価する試験（044試験）、DOR の薬物動態に対する年齢及び性別（009試験）、中等度の肝障害（019試験）、重度の腎障害（051試験）及び HIV-1感染症（005試験）の影響を評価する内因性要因に関する試験、薬物相互作用（002、003、010、011、012、016、020、035、036、038、042、045、048、050及び053試験）や食事の影響（029及び037試験）を評価する外因性要因に関する試験、及び臨床用量を超える用量での QT/QTc 試験（017試験）が含まれている。また、製剤間の薬物動態の比較を014、015、026及び039試験で行った。なお、配合剤に含まれる DOR 以外の有効成分である3TC 及び TDF については各臨床推奨用量での有効成分間の薬物相互作用及び配合剤における食事の影響試験で薬物動態を評価したが、既に単剤として市販されているため、これらの薬物動態特性を評価する臨床薬理試験は実施しなかった。

第 I 相試験全体で DOR は単回投与で最高1,200 mg、1日1回の10日間反復投与で最高750 mg を投与した。また、DOR、3TC 及び TDF を併用する試験では各単剤の併用あるいは配合剤として臨床推奨用量で単回投与した。

DOR の血漿中曝露量は用量比例性を下回る増加が認められたが、臨床推奨用量100 mg で経口投与した際の絶対バイオアベイラビリティは約64%と推定された。1日1回反復投与では投与2日目には概して定常状態に到達していると考えられ、定常状態での累積係数は1.2~1.4であった。健康成人と HIV-1感染患者での薬物動態は類似しており、年齢、性別、体重及び BMI による内因性

要因は DOR の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、腎障害及び肝障害についても重症度によらず DOR の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。配合剤の有効成分である DOR/3TC/TDF の3成分間で臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。また、DOR 単剤及び配合剤はいずれも食事の影響は限定的であったことから、食事の制限なく投与可能であり、また、DOR の薬物動態に対する制酸剤又はプロトンポンプ阻害剤の影響も限定的であったことから、胃酸抑制剤との併用も可能である。DOR 1,200 mg を単回経口投与したときの曝露量は、臨床推奨用量100 mg 投与時の曝露量の3.1倍であり、このとき QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。DOR は主として CYP3A4により代謝されるため、強い CYP3A4阻害剤（ケトコナゾール及びリトナビル）の併用により DOR の血漿中曝露量は増大したが、臨床的に意味のある変化ではなかった。中程度及び強い CYP3A4誘導剤の併用では臨床的に意味のある DOR の血漿中曝露量の低下が起こるおそれがあると考えられた。

1.5.3.4.2 第Ⅱ相試験

1.5.3.4.2.1 未治療成人 HIV-1感染患者対象用量設定試験（007試験）（評価資料）

007試験は、外国人未治療 HIV-1感染患者を対象に、DOR（25 mg、50 mg、100 mg 又は200 mg）を、EFV 600 mg を実薬対照としてツルバダ® [FTC 200 mg 及び TDF 300 mg の配合剤] 併用下で96週間1日1回投与した際の有効性及び安全性を評価した後期Ⅱ相、無作為化、2パート、用量設定、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である。パート1では、DOR の4用量（25 mg、50 mg、100 mg 又は200 mg）を24週間投与した際の有効性及び安全性を EFV 600 mg と比較した結果を基に DOR の至適用量（100 mg）を選択した。24週以降は、DOR 25 mg、50 mg 又は200 mg の投与を受けている被験者は DOR 100 mg に変更して合計96週間で有効性及び安全性を評価した。パート2では、選択した DOR の用量（100 mg）で EFV 600 mg を実薬対照として96週間で有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である24週時の HIV-1 RNA 量40 copies/mL 未満を達成した被験者の割合において、DOR の各用量（25 mg、50 mg、100 mg 又は200 mg）は、EFV 600 mg と同程度の有効性を示した[2.5.4.4.1.1 項]。また、パート1（DOR 100 mg に割り付けられた被験者）及びパート2の併合データでの48週時及び96週時の HIV-1 RNA 量40 copies/mL 未満を達成した被験者の割合においても、DOR 100 mg は EFV 600 mg と同程度の有効性を示した[2.5.4.4.1.1 項]。

DOR の各用量の24週間投与の忍容性は、EFV 600 mg の24週間投与と比較して概して良好であり、用量依存的な安全性の懸念はみられなかった[2.7.4.2.2.6 項]。また、パート1及びパート2の併合データから、DOR 100 mg の24週間投与は、EFV 600 mg の24週間投与と比較して精神神経系の有害事象の発現割合が統計学的に有意に低かった[2.5.5.3.2 項]。さらに DOR（全用量）の96週間投与の忍容性は概して良好であった。

1.5.3.4.3 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験では、外国人の未治療及び既治療 HIV 感染患者を対象とした臨床試験が実施されている。

外国人未治療 HIV-1感染患者を対象とした018試験（DRIVE-FORWARD）及び021試験（DRIVE-AHEAD）では、DOR 及び DOR/3TC/TDF の有効性及び安全性を盲検下で検証した。いずれの試験も有効性の非劣性を評価するデザインであり、被験者に対して盲検下で治験薬を96週間投与した後、任意でさらに非盲検下で治験薬を最大192週間投与する計画で実施中である。

ウイルス学的抑制が得られている外国人既治療 HIV-1感染患者を対象とした024試験では、ベースラインレジメンを DOR/3TC/TDF に切り替えた際の実効性及び安全性を非盲検下で検証した。024試験は48週間投与後に組入れ基準を満たす被験者に非盲検下で治験薬を最大192週間投与する計画で実施中である。

1.5.3.4.3.1 未治療成人 HIV-1感染患者対象試験（018試験）（評価資料）

018試験は、外国人未治療 HIV-1感染患者を対象に、DOR 100 mg を、DRV 800 mg（r 100 mg を併用）（DRV+r）を実薬対照として、ツルバダ[®]又はエプジコム[®] [アバカビル（ABC）600 mg 及び3TC 300 mg の配合剤] 併用下で1日1回96週間投与した際の実効性及び安全性を評価した第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である。

主要評価項目である48週時の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合では、投与群間差の95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性の基準の-10%を上回ったことから、DOR 100 mg の抗レトロウイルス効果は、DRV+r に対して非劣性であった[2.5.4.4.1.2 項]。また、副次評価項目である96週時の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合においても DOR 100 mg は DRV+r と比較して数値的に高く、48週時に確認された DOR 100 mg の抗レトロウイルス効果が、DRV+r に対して非劣性であったことを支持するものであった[96wks 2.5.4.4.1 項]。

DOR 100 mg の48週間投与は、DRV+r の48週間投与と比較して好ましい安全性プロファイルを示し、その忍容性は良好であった[2.7.4.2.3.5 項]。また、DOR 100 mg の48週間投与は、DRV+r の48週間投与と比較して、空腹時の脂質パラメータのベースラインからの変化量で統計学的に有意に低かった[2.5.5.4.2 項]。DOR 100 mg の96週間投与は、DRV+r の96週間投与と比較して有害事象による治験薬投与中止の割合が低く、その忍容性は良好であった。さらに DOR 100 mg の96週間投与は、DRV+r の96週間投与と比較して、空腹時の脂質パラメータのベースラインからの変化量に関して好ましい脂質プロファイルを示した[Ref. 5.3.5.1: P018MK-1439: 13.2 項]。

1.5.3.4.3.2 未治療成人 HIV-1感染患者対象試験（021試験）（評価資料）

021試験は、外国人未治療 HIV-1感染患者を対象に、DOR/3TC/TDF を、EFV 600 mg、FTC 200 mg 及び TDF 300 mg の配合剤（EFV/FTC/TDF）を対照薬として、1日1回96週間投与した際の実効性及び安全性を評価した第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である。

主要評価項目である48週時の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合では、投与群間差の95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性の基準の-10%を上回ったことから、DOR/3TC/TDF の抗レトロウイルス効果は、EFV/FTC/TDF に対して非劣性であった[2.5.4.4.1.3 項]。また、副次評価項目である96週時の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合においても DOR/3TC/TDF の抗レトロウイルス効果は EFV/FTC/TDF と同程度であり、48週時に確認さ

れた DOR/3TC/TDF の抗レトロウイルス効果が、EFV/FTC/TDF に対して非劣性であった結果を支持するものであった[96wks 2.5.4.4.2 項]。

DOR/3TC/TDF の48週間投与は、EFV/FTC/TDF と比較して好ましい安全性プロファイルを示し、その忍容性は概して良好であった[2.7.4.2.4.6 項]。また、DOR/3TC/TDF の48週間投与は、EFV/FTC/TDF の48週間投与と比較して、精神神経系の有害事象の発現割合及び空腹時の脂質パラメータのベースラインからの変化量で統計学的に有意に低かった[2.5.5.3.2 項]、[2.5.5.4.2 項]。DOR/3TC/TDF の96週間投与は、EFV/FTC/TDF と比較して有害事象による治験薬投与中止の割合が低く、その忍容性は良好であった。また、DOR/3TC/TDF の96週間投与は、EFV/FTC/TDF と比較して、精神神経系の有害事象の発現割合が低く、空腹時の脂質パラメータのベースラインからの変化量に関して好ましい脂質プロファイルを示した[Ref. 5.3.5.1: P021MK-1439A: 13.2 項]。

1.5.3.4.3.3 既治療成人 HIV-1感染患者対象試験（024試験）（評価資料）

024試験は、リトナビル若しくはコビスタットを併用した PI、コビスタットを併用したエルビテグラビル又は NNRTI のいずれかと NRTI 2剤を併用しているウイルス学的抑制が得られている外国人既治療 HIV-1感染患者を対象に、DOR/3TC/TDF に切り替えた際の有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、非盲検試験である。024試験では、治験薬投与開始時にベースラインレジメンから DOR/3TC/TDF に切り替えて48週間投与する Immediate Switch group (ISG) 又はベースラインレジメンを24週間継続投与後に DOR/3TC/TDF に切り替えて24週間投与する Delayed Switch Group (DSG) のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。

主要評価項目である48週時の DOR/3TC/TDF (ISG) 及び24週時のベースライン治療 (DSG) の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合では、投与群間差の95%信頼区間の下限值が事前に規定した非劣性の基準の-8%を上回ったことから、ISG (48週時) の抗レトロウイルス効果は DSG (24週時) に対して非劣性であることが示された[Switch 2.5.4.4.2 項]。

ベースラインレジメンを DOR/3TC/TDF に切り替えた ISG の48週間及び DSG の24週間投与した際の忍容性は概して良好であった[Switch 2.5.5.7 項]。また、DOR/3TC/TDF (ISG) の24週間投与は、ベースライン治療 (リトナビルを併用した PI レジメン) の24週間投与と比較して、空腹時の脂質パラメータのベースラインからの変化量で統計学的に有意に低かった[Switch 2.7.4.3.1 項]。

1.5.3.4.4 その他の進行中の臨床試験

本申請の臨床データパッケージに含まれる試験に加えて、DOR 又は DOR/3TC/TDF では以下に示す臨床試験が実施中である。

1.5.3.4.4.1 未治療成人 HIV-1感染患者対象試験（030試験）（評価資料）

030試験は、特定の NNRTI 耐性変異 (K103N、Y181C 及び G190A 変異) を有する外国人未治療 HIV-1感染患者を対象に、DOR/3TC/TDF を96週間投与した際の有効性及び安全性を評価する前期第Ⅱ相、多施設共同、非盲検試験である。当初、合計60例の被験者の組入れを計画していたが、計画した被験者数を適切な期間に登録することが困難であったため、被験者の組入れは10例で中

表 1.5-1 DOR の開発の経緯

試験項目		内容
安定性試験	原薬	長期保存試験 (25°C/60%RH)
		加速試験 (40°C/75%RH)
	製剤	長期保存試験 (30°C/75%RH)
		加速試験 (40°C/75%RH)
非臨床試験	薬理試験	薬効薬理
		副次的薬理
		安全性薬理
	薬物動態	吸収・分布・代謝・排泄
	毒性試験	反復投与毒性
		遺伝毒性
		がん原性
		生殖発生毒性
		その他
	海外臨床試験	第 I 相
単回及び反復投与試験 (001、006及び008試験)		
内因性試験 (高齢、肝機能障害、腎機能障害) (009、019及び051試験)		
外因性試験 (薬物相互作用) (002、003、010、011、012、016、020、035、036、038、042、045、048、050及び053試験)		

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目		内容
		未治療 HIV-1感染患者試験（後期第 I 相） （005試験）
		QT 試験 （017試験）
	第 II 相	007試験：未治療成人 HIV-1感染患者対象用量設定試験（後期第 II 相）
		030試験：未治療成人 HIV-1感染患者対象試験（前期第 II 相）
	第 III 相	018試験：未治療成人 HIV-1感染患者対象試験
		021試験：未治療成人 HIV-1感染患者対象試験
024試験：既治療成人 HIV-1感染患者対象試験		

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 外国における使用状況等.....	3
1.6.2 外国の添付文書.....	4
1.6.2.1 外国の添付文書の概要（和訳）.....	4
1.6.2.1.1 米国添付文書の概要（和訳）.....	4
1.6.2.1.2 EU添付文書の概要（和訳）.....	14
1.6.2.2 外国の添付文書（原文）	
1.6.2.2.1 米国添付文書（原文）	
1.6.2.2.2 EU添付文書（原文）	

表一覧

	頁
表1.6-1	海外での主な承認状況.....3
表1.6-2	抗レトロウイルス薬による治療経験のない成人患者を対象とした DRIVE-FORWARD 試験及び DRIVE-AHEAD 試験でいずれかの投与群の5% 以上 [†] で報告された副作用* (全グレード) (96週時)6
表1.6-3	DRIVE-AHEAD 試験－精神神経系有害事象*を発現した患者の解析(48週時)7
表1.6-4	DRIVE-FORWARD 試験及び DRIVE-AHEAD 試験において抗レトロウイルス 薬による治療経験のない成人患者で報告された特定の項目での臨床検査値 異常 (96週時)8
表1.6-5	DRIVE-FORWARD 試験及び DRIVE-AHEAD 試験において抗レトロウイルス 薬による治療経験のない成人患者の空腹時における各脂質のベースライン からの平均変化量 (48週時)9
表1.6-6	DRIVE-SHIFT 試験でリトナビルを併用した PI レジメンをベースラインレジ メンとしてウイルス学的抑制が得られた成人患者の空腹時における各脂質 のベースラインからの平均変化量 (24週時)10
表1.6-7	本剤との薬物相互作用*11
表 1.6-8	ドラビリンと他の薬剤との薬物相互作用17
表 1.6-9	ドラビリンと他の抗レトロウイルス薬との併用に関連する副作用の一覧表24

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

2019年7月現在、本剤は米国、EU（英国、ドイツ、フランス等）、カナダ、オーストラリア等を含む36カ国で承認されている。EU 及び米国での承認状況を[表1.6-1]に示す。なお、EU では、既治療成人 HIV-1感染患者対象試験（024試験）成績に基づく添付文書の改訂及び未治療成人 HIV-1感染患者対象試験（018試験及び021試験）の96週時成績に基づく添付文書の改訂が実施されている。

表 1.6-1 海外での主な承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
米国	PIFELTRO™	2018年8月30日 2019年9月19日	1錠あたりド ラビリン 100 mg を含有	他の抗レトロウイルス薬との併用下で、以下の成人患者の HIV-1感染症の治療に用いる。 ・抗レトロウイルス薬による治療経験のない患者 ・ウイルス学的失敗の経験がなく、ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており、ドラビリンに対する耐性関連変異を持たない患者での現在の抗レトロウイルス薬からの切り替え	100 mg 錠1錠を1日1回経口投与する。食事の有無にかかわらず投与できる。 ＜用量調節＞ 本剤とリファブチンを併用投与する場合は、本剤100 mg を約12時間の間隔を空けて1日2回に増量し、リファブチン併用中は本用量を維持すること。
EU	Pifeltro 100 mg film-coated tablets	2018年11月22日	1錠あたりド ラビリン 100 mg を含有	本剤は、他の抗レトロウイルス薬との併用下で、NNRTI クラスに対する過去及び現在の耐性が確認されていない成人患者の HIV-1感染症の治療に用いる。	HIV 感染症の管理に精通している医師の下で治療を開始すること。 ＜推奨用量＞ 推奨用量は100 mg 錠1錠の1日1回経口投与であり、食事の有無にかかわらず投与できる。 ＜用量調節＞ 本剤とリファブチンを併用投与する場合は、本剤100 mg 錠1錠を約12時間の間隔を空けて1日2回投与すること。 ドラビリンと他の中程度の CYP3A 誘導剤との併用についてはこれまで評価されていないが、ドラビリン濃度の低下が予想される。他の中程度の CYP3A 誘導剤（例：ダブラフェニブ、lesinurad、ボセンタン、thioridazine、nafcillin、モダフィニル、telotristat ethyl）との併用が避けられない場合は、本剤 100 mg 錠1錠を約12時間の間隔を空けて1日2回投与すること。

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 外国の添付文書の概要（和訳）

1.6.2.1.1 米国添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

PIFELTRO™／Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

剤型・含量

PIFELTRO フィルムコーティング錠は、片面にコーポレートロゴと「700」が刻印され、他面が平面な白色、楕円形の錠剤である。1錠あたりドラビリン100 mg を含有する。

効能・効果

本剤は、他の抗レトロウイルス薬との併用下で、以下の成人患者の HIV-1感染症の治療に用いる。

- 抗レトロウイルス薬による治療経験のない患者
- ウイルス学的失敗の経験がなく、ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）が得られており、ドラビリンに対する耐性関連変異を持たない患者での現在の抗レトロウイルス薬からの切り替え

用法・用量

1. 推奨用法・用量

成人における本剤の推奨用法・用量は、100 mg 錠1錠の1日1回経口投与であり、食事の有無にかかわらず投与できる。

2. リファブチン併用時の用量調整

本剤とリファブチンを併用投与する場合は、本剤100 mg を約12時間の間隔を空けて1日2回に増量し、リファブチン併用中は本用量を維持すること。

警告

該当なし

禁忌

強力なチトクロム P450 (CYP) 3A 酵素誘導剤との併用によりドラビリンの血漿中濃度が大幅に低下し、本剤の治療効果が減弱するおそれがあるので併用しないこと。このような薬剤を以下に示すが、この限りではない。

- 抗痙攣薬であるカルバマゼピン、oxcarbazepine、フェノバルビタール、フェニトイン
- アンドロゲン受容体拮抗薬であるエンザルタミド
- 抗抗酸菌薬であるリファンピシン、rifapentine

- 細胞傷害性薬であるミトタン
- セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）

使用上の注意

1. 薬物相互作用による副作用のリスク又は抗ウイルス作用の消失

本剤は特定の薬剤との併用により、本剤の治療効果の消失及び本剤への耐性化につながる可能性のある既知又は重大な薬物相互作用を示すおそれがある。

これらの潜在的及び既知の重大な薬物相互作用を抑制又は管理するための方法（推奨用量等）については[表1.6-7]を参照のこと。本剤投与前及び投与中には薬物相互作用の可能性を考慮し、本剤投与中の併用薬について検討し、また副作用のモニタリングを行うこと。

2. 免疫再構築症候群

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。多剤併用療法開始後初期に、免疫機能が回復した患者で、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・イロベチイ肺炎（PCP）、結核等〕に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

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、自己免疫性肝炎等）が発現するとの報告があるが、発現時期にばらつきがあり、治療開始後数ヵ月経過後に発現することもある。

有害事象

以下の副作用については添付文書の他の項を参照すること。

- 免疫再構築症候群 [使用上の注意を参照]

臨床試験成績

臨床試験の実施条件は様々であるため、ある薬剤の臨床試験で得られた副作用発現割合を別の薬剤の臨床試験の結果と直接比較することはできず、また、臨床現場での発現割合を反映しているとは限らない。

抗レトロウイルス薬による治療経験のない成人患者における副作用

2つの国際共同第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検実薬対照比較試験〔DRIVE-FORWARD (018) 試験及び DRIVE-AHEAD (021) 試験〕の96週時のデータをもとに他の抗レトロウイルス薬併用時の本剤の安全性を評価した。

DRIVE-FORWARD 試験では、成人患者766例が、本剤100 mg 1日1回投与（383例）又はダルナビル800 mg＋リトナビル100 mg（DRV+r）1日1回投与（383例）のいずれかの投与を受けた。各群ともにエムトリシタビン／テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩（FTC/TDF）又はアバカビル

／ラミブジン（ABC/3TC）のいずれかを併用投与した。96週時までには、本剤群の2%と DRV + r 群の3%に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。

DRIVE-AHEAD 試験では、成人患者728例が、DELSTRIGO [ドラビリン（DOR）/3TC/TDF] 1日1回投与（364例）又はエファビレンツ（EFV）/FTC/TDF 1日1回投与（364例）のいずれかの投与を受けた。96週時までには、DELSTRIGO 群の3%と EFV/FTC/TDF 群の7%に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。

DRIVE-FORWARD 試験及び DRIVE-AHEAD 試験で、いずれかの投与群の5%以上で報告された副作用を[表1.6-2]に示す。

表 1.6-2 抗レトロウイルス薬による治療経験のない成人患者を対象とした DRIVE-FORWARD 試験及び DRIVE-AHEAD 試験でいずれかの投与群の 5%以上†で報告された副作用*（全グレード）
（96 週時）

	DRIVE-FORWARD 試験		DRIVE-AHEAD 試験	
	本剤 + NRTI‡群 1日1回 383例	DRV + r + NRTI‡群 1日1回 383例	DELSTRIGO 群 1日1回 364例	EFV/FTC/TDF 群 1日1回 364例
悪心	7%	8%	5%	7%
頭痛	6%	3%	4%	5%
疲労	6%	3%	4%	4%
下痢	6%	13%	4%	6%
腹痛	5%	2%	1%	2%
浮動性めまい	3%	2%	7%	32%
発疹	2%	3%	2%	12%
異常な夢	1%	<1%	5%	10%
不眠症	1%	2%	4%	5%
傾眠	0%	<1%	3%	7%

* 副作用の頻度は、治験担当医師により治験薬に起因すると判定された全有害事象に基づく。
† ドラビリン投与を受けた患者でグレード2以上（中等度又は重度）の副作用が確認されたのは、2%未満であった。
‡ NRTI = ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
NRTI : FTC/TDF 又は ABC/3TC
疲労には、疲労、無力症、倦怠感が含まれる。
腹痛には、腹部不快感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、心窩部不快感が含まれる。
発疹には、発疹、紅斑性皮疹、全身性発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹が含まれる。

ドラビリン投与に伴う副作用の大部分（77%）は、グレード1（軽度）であった。

精神神経系有害事象

DRIVE-AHEAD 試験において、48週時までには精神神経系有害事象を発現した患者についての解析結果を[表1.6-3]に示す。1件以上の精神神経系有害事象が報告された患者の割合は、DELSTRIGO 群で24%、EFV/FTC/TDF 群で57%であった。

あらかじめ規定した浮動性めまい、睡眠障害及び意識状態の変化の3つのカテゴリーにおいて、

48週時までに報告された精神神経系有害事象を発現した患者の割合は、EFV/FTC/TDF 群と比較して、DELSTRIGO 群のほうが統計学的に有意に低かった。

表 1.6-3 DRIVE-AHEAD 試験－精神神経系有害事象*を発現した患者の解析（48 週時）

	DELSTRIGO 群 1日1回 364例	EFV/FTC/TDF 群 1日1回 364例	DELSTRIGO 群 - EFV/FTC/TDF 群 群間差の推定値 (95% CI) †
睡眠障害‡	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)
浮動性めまい	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)
意識状態の変化§	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)
* 解析には、グレードを問わず因果関係のあるすべての事象を含めた。 † Miettinen and Nurminen's 法を用いて95% CIを算出した。統計的検定のためにあらかじめ規定したカテゴリーは、浮動性めまい (P<0.001)、睡眠障害 (P<0.001) 及び意識状態の変化 (P=0.033) であった。 ‡ MedDRA 基本語を用いてあらかじめ規定した睡眠障害には、異常な夢、短時間睡眠、初期不眠症、不眠症、悪夢、睡眠障害、夢遊症が含まれる。 § MedDRA 基本語を用いてあらかじめ規定した意識状態の変化には、意識変容状態、嗜眠、傾眠、失神が含まれる。			

あらかじめ規定したカテゴリーのうつ病及び自殺／自傷行為に該当する精神神経系有害事象は、DELSTRIGO 群の4%、EFV/FTC/TDF 群の7%で報告された。

DRIVE-AHEAD 試験では、投与期間の48週を通じて、精神神経系有害事象を発現した患者の大部分において、発現した有害事象が軽度から中等度であったと報告され [DELSTRIGO 群97% (86例中83例)、EFV/FTC/TDF 群96% (207例中198例)]、さらにこれらの患者の大部分が投与開始後4週間にそれらの事象を発現していた [DELSTRIGO 群72% (86例中62例)、EFV/FTC/TDF 群86% (207例中177例)]。

治験薬の投与中止に至った精神神経系有害事象は、DELSTRIGO 群の1% (364例中2例)、EFV/FTC/TDF 群の1% (364例中5例) で認められた。4週時点で精神神経系有害事象が報告された患者の割合は、DELSTRIGO 群で17% (364例中62例)、EFV/FTC/TDF 群で49% (364例中177例) であった。48週時点で精神神経系有害事象が報告された患者の割合は、DELSTRIGO 群で12% (364例中44例)、EFV/FTC/TDF 群で22% (364例中81例) であった。96週時点で精神神経系有害事象が報告された患者の割合は、DELSTRIGO 群で13% (364例中47例)、EFV/FTC/TDF 群で23% (364例中82例) であった。

臨床検査値異常

DRIVE-FORWARD 試験で本剤若しくは DRV+r の投与又は DRIVE-AHEAD 試験で DELSTRIGO 若しくは EFV/FTC/TDF の投与を受けた患者において、特定の項目で (ベースラインからの増悪を表す) 臨床検査値異常が認められた患者の割合を [表1.6-4] に示す。

表 1.6-4 DRIVE-FORWARD 試験及び DRIVE-AHEAD 試験において抗レトロウイルス薬による治療経験のない成人患者で報告された特定の項目での臨床検査値異常（96 週時）

臨床検査項目 基本語（単位）／範囲	DRIVE-FORWARD 試験		DRIVE-AHEAD 試験	
	本剤 + NRTI 群 1日1回 383例	DRV + r + NRTI 群 1日1回 383例	DELSTRIGO 群 1日1回 364例	EFV/FTC/TDF 群 1日1回 364例
血液生化学検査				
総ビリルビン				
1.1 × ULN ~ 1.6 × ULN 未満	6%	2%	5%	0%
1.6 × ULN ~ 2.6 × ULN 未満	2%	<1%	2%	0%
2.6 × ULN 以上	<1%	0%	1%	<1%
クレアチニン（mg/dL）				
1.3 × ULN 超 ~ 1.8 × ULN 又はベースラインからの増加が0.3 mg/dL を超える	4%	6%	3%	2%
1.8 × ULN 超又はベースラインからの増加が1.5倍以上	4%	4%	3%	2%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（IU/L）				
2.5 × ULN ~ 5.0 × ULN 未満	5%	4%	3%	3%
5.0 × ULN 以上	2%	2%	1%	4%
アラニンアミノトランスフェラーゼ（IU/L）				
2.5 × ULN ~ 5.0 × ULN 未満	4%	2%	4%	4%
5.0 × ULN 以上	2%	3%	1%	3%
アルカリホスファターゼ（IU/L）				
2.5 × ULN ~ 5.0 × ULN 未満	<1%	1%	<1%	1%
5.0 × ULN 以上	0%	<1%	0%	<1%
リパーゼ				
1.5 × ULN ~ 3.0 × ULN 未満	7%	6%	6%	4%
3.0 × ULN 以上	3%	4%	2%	3%
クレアチンキナーゼ（IU/L）				
6.0 × ULN ~ 10.0 × ULN 未満	3%	3%	3%	3%
10.0 × ULN 以上	5%	6%	4%	6%
空腹時コレステロール（mg/dL）				
300 mg/dL 以上	0%	1%	1%	<1%
空腹時 LDL コレステロール（mg/dL）				
190 mg/dL 以上	<1%	4%	<1%	2%
空腹時トリグリセリド（mg/dL）				
500 mg/dL 超	1%	2%	1%	3%
各患者はパラメーターごとに最も高い Grade で1回のみカウントした。ベースライン値を有し、投与開始後の測定値を1つ以上有する患者を含めた。 ULN = 基準範囲上限 注) NRTI : FTC/TDF 又は ABC/3TC				

ベースラインからの脂質の変化量

DRIVE-FORWARD 試験及び DRIVE-AHEAD 試験における、LDL コレステロール、non-HDL コレステロール、総コレステロール、トリグリセリド及び HDL コレステロールの48週時点でのベースラインからの変化量を[表1.6-5]に示す。96週時点でのベースラインからの変化量は48週時点での変化量と同様であった。

LDL コレステロール及び non-HDL コレステロールの投与群間の比較はあらかじめ規定されており、その結果を[表1.6-5]に示す。群間差は統計的に有意であり、両項目に関してドラビリンの

優越性が示された。これらの所見の臨床的意義については明らかになっていない。

表 1.6-5 DRIVE-FORWARD 試験及び DRIVE-AHEAD 試験において抗レトロウイルス薬による治療経験のない成人患者の空腹時における各脂質のベースラインからの平均変化量（48 週時）

DRIVE-FORWARD 試験					
	本剤 + NRTI 群 1日1回 320例		DRV + r + NRTI 群 1日1回 311例		
臨床検査項目基本語	ベースライン	変化量	ベースライン	変化量	差の推定値 (95% CI)
LDL コレステロール (mg/dL) *	91.4	-4.6	92.3	9.5	-14.4 (-18.0, -10.8)
Non-HDL コレステロール (mg/dL) *	113.6	-5.4	114.5	13.7	-19.4 (-23.4, -15.4)
総コレステロール (mg/dL) †	157.2	-1.4	157.8	18.0	—
トリグリセリド (mg/dL) †	111.0	-3.1	113.7	24.5	—
HDL コレステロール (mg/dL) †	43.6	4.0	43.3	4.3	—
DRIVE-AHEAD 試験					
	DELSTRIGO 群 1日1回 320例		EFV/FTC/TDF 群 1日1回 307例		
臨床検査項目基本語	ベースライン	変化量	ベースライン	変化量	差の推定値 (95% CI)
LDL コレステロール (mg/dL) *	91.7	-2.1	91.3	8.3	-10.2 (-13.8, -6.7)
Non-HDL コレステロール (mg/dL) *	114.7	-4.1	115.3	12.7	-16.9 (-20.8, -13.0)
総コレステロール (mg/dL) †	156.8	-2.2	156.8	21.1	—
トリグリセリド (mg/dL) †	118.7	-12.0	122.6	21.6	—
HDL コレステロール (mg/dL) †	42.1	1.8	41.6	8.4	—
ベースライン時点で脂質低下薬を服用中の患者は解析から除外した（DRIVE-FORWARD 試験：本剤群12例及び DRV + r 群14例、DRIVE-AHEAD 試験：DELSTRIGO 群15例及び EFV/FTC/TDF 群10例）。ベースライン後に脂質低下薬を開始した患者については、本剤投与期間中の（脂質低下薬開始前）空腹時最終測定値を用いる（DRIVE-FORWARD 試験：本剤群6例及び DRV + r 群4例、DRIVE-AHEAD 試験：DELSTRIGO 群3例及び EFV/FTC/TDF 群8例）。					
* DRIVE-FORWARD 試験及び DRIVE-AHEAD 試験の両試験において、群間差を検討するためにあらかじめ規定した仮説検定の P 値は<0.0001であった。					
† 仮説検定に対する事前の規定はない。					

ウイルス学的抑制が得られている成人患者における副作用

国際共同多施設共同無作為化非盲検試験である DRIVE-SHIFT (024) 試験の670例における48週時のデータをもとに、ウイルス学的抑制が得られている成人患者での DELSTRIGO の安全性を評価した。024試験では、ウイルス学的抑制が得られている HIV-1感染症患者を対象に、リトナビル若しくはコビスタットを併用した PI、コビスタットを併用したエルビテグラビル又は NNRTI のいずれかと NRTI 2剤の併用から、DELSTRIGO に切り替えた。ウイルス学的抑制が得られている成人患者における安全性プロファイルは抗レトロウイルス薬による治療経験のない成人患者と類似していた。

臨床検査値異常

血清 ALT、AST 上昇:DRIVE-SHIFT 試験では、48週間の DELSTRIGO 投与期間中に Immediate Switch 群で1.25×ULN 以上の ALT 及び AST 上昇がそれぞれ22%及び16%認められた。切り替えから ALT 及び AST 上昇が認められるまでの期間に関して、明らかなパターンはみられなかった。48週間の DELSTRIGO 投与期間中に、1%の患者で5×ULN 以上の ALT 及び AST 上昇が認められた。これらの ALT 及び AST 上昇は概ね無症候性であり、ビリルビン上昇を伴わなかった。一方で、Delayed Switch 群の24週間のベースラインレジメン投与期間中に、1.25×ULN 以上の ALT 及び AST 上昇がそれぞれ4%及び4%認められた。

ベースラインからの脂質の変化量

リトナビルを併用した PI レジメンをベースラインレジメンとした患者における、LDL コレステロール、non-HDL コレステロール、総コレステロール、トリグリセリド及び HDL コレステロールの24週時点でのベースラインからの変化量を[表1.6-6]に示す。LDL コレステロール及び non-HDL コレステロールの投与群間の比較はあらかじめ規定されており、群間差は統計的に有意であり、両項目に関して DELSTRIGO への速やかな切り替え (Immediate Switch) の優越性が示された。これらの所見の臨床的意義については明らかになっていない。

表 1.6-6 DRIVE-SHIFT 試験でリトナビルを併用した PI レジメンをベースラインレジメンとしてウイルス学的抑制が得られた成人患者の空腹時における各脂質のベースラインからの平均変化量 (24 週時)

臨床検査項目基本語	DELSTRIGO 群 (Week 0-24) 1日1回 244例		PI+リトナビル群 (Week 0-24) 1日1回 124例		差の推定値 (95% CI)
	ベースライン	変化量	ベースライン	変化量	
LDL コレステロール (mg/dL) *	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, -10.1)
Non-HDL コレステロール (mg/dL) *	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
総コレステロール (mg/dL) †	188.5	-26.1	187.4	-0.2	—
トリグリセリド (mg/dL) †	153.1	-44.4	151.4	-0.4	—
HDL コレステロール (mg/dL) †	50.0	-1.3	48.5	1.9	—

ベースライン時点で脂質低下薬を服用中の患者は解析から除外した (DELSTRIGO 群26例及び PI+リトナビル群13例)。ベースライン後に脂質低下薬を開始した患者については、本剤投与期間中の (脂質低下薬開始前) 空腹時最終測定値を用いる (DELSTRIGO 群4例及び PI+リトナビル群2例)。
* 群間差を検討するためにあらかじめ規定した仮説検定の P 値は<0.0001であった。
† 仮説検定に対する事前の規定はない。

薬物相互作用

1. 他の薬剤が本剤に及ぼす影響

本剤と CYP3A 誘導剤との併用によりドラビリンの血漿中濃度が低下し、本剤の治療効果が減弱するおそれがある。本剤と CYP3A 阻害剤との併用によりドラビリンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。

[表1.6-7]に本剤との重要な薬物相互作用を示す。

表 1.6-7 本剤との薬物相互作用*

併用薬 分類名 薬剤名	血漿中濃度への影響	臨床上的措置
アンドロゲン受容体		
エンザルタミド	↓ドラビリン	エンザルタミドとは併用禁忌。 本剤投与開始前4週間以上の治療中止期間を推奨。
抗癌薬		
カルバマゼピン oxcarbazepine フェノバルビタール フェニトイン	↓ドラビリン	これらの抗癌薬とは併用禁忌。 本剤投与開始前4週間以上の治療中止期間を推奨。
抗抗酸菌薬		
リファンピシン† rifapentine	↓ドラビリン	リファンピシン及び rifapentine とは併用禁忌。 本剤投与開始前4週間以上の治療中止期間を推奨。
リファブチン†	↓ドラビリン	リファブチンを併用投与時、本剤100 mg を1日2回に増量。
細胞毒性薬		
ミトタン	↓ドラビリン	ミトタンとは併用禁忌。 本剤投与開始前4週間以上の治療中止期間を推奨。
抗 HIV 薬		
エファビレンツ† エトラビリン ネビラピン	↓ドラビリン	エファビレンツ、エトラビリン又はネビラピンの併用は推奨されていない。
ハーブ含有食品		
セント・ジョーンズ・ワート	↓ドラビリン	セント・ジョーンズ・ワートとは併用禁忌。 本剤投与開始前4週間以上の治療中止期間を推奨。
↑= 上昇、↓= 低下 * 相互作用を示す全薬剤が本表に示されているわけではない。 † 本剤と併用薬の相互作用については、臨床試験で検討を行った。 表に示されたその他の薬剤との相互作用は、既知の代謝及び消失経路に基づくものである。		

次の薬剤との併用時、臨床的に重要なドラビリンの濃度変化は認められなかった。ドルテグラビル、TDF、ラミブジン、エルバスビル及びグラゾプレビル、レジパスビル及びソホスブビル、リトナビル、ケトコナゾール、水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム/simethicone 含有制酸薬、pantoprazole、メサドン。

2. 本剤が他の薬剤に及ぼす影響

ドラビリンとの併用時、次の薬剤において臨床的に重要な濃度変化は認められなかった。ドルテグラビル、ラミブジン、TDF、エルバスビル及びグラゾプレビル、レジパスビル及びソホスブビル、アトルバスタチン、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル含有経口避妊薬、メトホルミン、メサドン、ミダゾラム。

特殊集団への投与

1. 妊娠

妊娠中の医薬品使用に関する登録制度

妊娠中に本剤の曝露を受けた個人の妊娠転帰をモニタリングする妊娠中の医薬品使用に関する登録制度がある。医療提供者は、抗レトロウイルス薬治療下妊娠症例登録制度（APR）1-800-258-4263に電話で登録することが勧められている。

リスクの概要

本剤による妊娠転帰へのリスクの有無については、ヒトでのデータが不十分であるため明確ではない。ヒトでの推奨用量（RHD）の8倍以上の曝露量で実施した動物を用いた生殖発生毒性試験において、有害な影響は認められなかった（データを参照）。

アトランタ先天性欠損プログラム（MACDP）の米国人参照集団において、主要な先天性欠損の自然発生率は2.7%であった。流産の発生率はAPRで報告されていない。米国内の臨床妊娠における流産の推定自然発生率は15%～20%である。APRの方法論的限界として、外部対照群としてMACDPを使用していることがあげられる。MACDPにおける集団は、疾患に特異的でなく、限定された地域での妊婦及び出生児を評価し、妊娠20週未満での出産転帰が含まれていない。

データ

動物実験のデータ

妊娠したウサギ（妊娠7～20日で最大300 mg/kg/日を投与）及びラット（妊娠6～20日と別のラットで妊娠6日～授乳期/分娩後20日の期間に最大450 mg/kg/日を投与）にドラビリンを経口投与した。RHDの最大約9倍（ラット）及び約8倍（ウサギ）の曝露量において胚・胎児発生（ラット及びウサギ）又は出生前後の発生（ラット）への重要な毒性は認められなかった。胚・胎児発生に関する試験においてドラビリンが胎盤を通過して胎児へ移行することが確認されており、胎児のドラビリン血漿中濃度は、妊娠20日の母動物のドラビリン血漿中濃度の最大で40%（ウサギ）及び52%（ラット）であった。

2. 授乳

リスクの概要

米国疾病管理予防センターは、米国内においてHIV-1感染症の潜在的な感染のリスクを避けるためにHIV-1に感染している母親は授乳を行わないよう勧めている。

ドラビリンのヒトの乳汁中への移行、乳汁産生への影響又は哺乳中の乳児への影響については不明である。ドラビリンは授乳中のラットの乳汁中に存在する（データ参照）。(1) HIV-1への感染（HIV陰性乳児）、(2) ウイルスの耐性の出現（HIV陽性乳児）及び(3) 哺乳中の乳児に重篤な副作用の可能性が考慮されるため、本剤服用中は授乳を避けるように母親に指導すること。

データ

妊娠6日～授乳期14日にドラビリン経口投与（450 mg/kg/日）を受けた授乳中のラットでは、乳汁中にドラビリンの移行が確認されており、授乳期14日時点の投与2時間後で、乳汁中のドラビリン濃度は、母動物の血漿中濃度の約1.5倍であった。

3. 小児等

18歳未満の小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。

4. 高齢者

本剤の臨床試験では、65歳以上の患者数が十分に登録されていなかったため、高齢者が若齢者と異なる反応を示すかどうかを明確にできなかった。一般に、高齢の患者では、肝機能、腎機能若しくは心機能の低下を示す割合及び合併症の存在又は他の薬物療法を受けていることが多いことから、本剤を投与する場合には注意すること。

5. 腎機能障害患者

軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者に対する本剤の用量調整は不要である。末期腎不全の患者及び透析を受けている患者を対象とした本剤の臨床試験は十分には実施していない。

6. 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者に対する本剤の用量調整は不要である。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。

過量投与

該当なし

1.6.2.1.2 EU 添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

Pifeltro 100 mg film-coated tablets／Merck Sharp & Dohme B.V.

含量

フィルムコーティング錠1錠あたりドラビリン100 mg を含有する。

既知の作用を有する添加剤

フィルムコーティング錠1錠あたり乳糖（水和物として）222 mg を含有する。

剤型

フィルムコーティング錠

片面にコーポレートロゴと「700」が刻印され、他面が平面な19.00 mm×9.50 mmの白色、楕円形の錠剤。

効能・効果

本剤は、他の抗レトロウイルス薬との併用下で、NNRTI クラスに対する過去及び現在の耐性が確認されていない成人患者の HIV-1感染症の治療に用いる。

用法・用量

HIV 感染症の管理に精通している医師の下で治療を開始すること。

用量

推奨用量は100 mg 錠1錠の1日1回経口投与であり、食事の有無にかかわらず投与できる。

<用量調整>

本剤とリファブチンを併用投与する場合は、本剤100 mg 錠1錠を約12時間の間隔を空けて1日2回投与すること。

ドラビリンと他の中程度の CYP3A 誘導剤との併用についてはこれまで評価されていないが、ドラビリン濃度の低下が予想される。他の中程度の CYP3A 誘導剤（例：ダブラフェニブ、lesinurad、ボセンタン、thioridazine、nafcillin、モダフィニル、telotristat ethyl）との併用が避けられない場合は、本剤100 mg 錠1錠を約12時間の間隔を空けて1日2回投与すること。

<服用を忘れた場合>

本剤を服用し忘れた場合、通常の服用時間から12時間以内であればすぐに服用し、その後は通常の投与スケジュールに従う。服用し忘れてから12時間超経過している場合には、服用し忘れた分は服用せず、所定の服用時間に次の分を服用する。1回に2回量を服用しないこと。

特別な集団

<高齢者>

高齢の患者に対するドラビリンの用量調整は不要である。

<腎機能障害患者>

軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者に対するドラビリンの用量調整は不要である。末期腎不全の患者及び透析を受けている患者を対象としたドラビリンの臨床試験は実施していない。

<肝機能障害患者>

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者に対するドラビリンの用量調整は不要である。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者を対象としたドラビリンの臨床試験は実施していない。重度肝機能障害を有する患者でドラビリンの曝露量が増加するかどうかは不明である。そのため、重度肝機能障害を有する患者にドラビリンを投与する際には注意が必要である。

<小児集団>

18歳未満の小児患者に対するドラビリンの安全性及び有効性は確立されておらず、データも得られていない。

用法

本剤は食事の有無にかかわらず1日1回経口投与し、そのまま丸ごと服用すること。

禁忌

本剤の有効成分又は添加物の一覧に示すいずれかに対する過敏症。

ドラビリンの血漿中濃度が大幅に低下し、本剤の治療効果が減弱することが予想されるため、強力な CYP3A 酵素誘導剤との併用は禁忌である。このような薬剤を以下に示すが、この限りではない。

- カルバマゼピン、oxcarbazepine、フェノバルビタール、フェニトイン
- リファンピシン、rifapentine
- セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）
- ミトタン
- エンザルタミド
- lumacaftor

警告及び使用上の注意

抗レトロウイルス療法による効果的なウイルス抑制により HIV-1の性感染リスクが大幅に軽減

することが明らかにされているが、残存リスクは排除できない。各国のガイドラインに従って感染予防措置を講じる必要がある。

NNRTI 関連置換変異及びドラビリンの使用

ドラビリンは過去に他の抗レトロウイルス療法によりウイルス学的失敗となった患者では評価されていない。スクリーニング時の NNRTI 関連変異の発現は第 IIb/III 相試験の除外基準に含まれている。臨床的有効性の低下と関連する、様々な NNRTI 関連置換変異により生じる感受性の低下を判定するためのブレイクポイントは確立されていない。そのため、NNRTI クラスに対する耐性が確認されている HIV-1 感染患者へのドラビリンの使用を支持する十分な臨床的エビデンスは得られていない。

CYP3A 誘導剤との併用

ドラビリンの曝露量を減少させるおそれがある薬剤とドラビリンを処方する場合は注意すること。

免疫再構築症候群

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。多剤併用療法開始後初期に、免疫機能が回復した患者で、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・イロベチイ肺炎 (PCP)、結核等] に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患 (グレーブス病、自己免疫性肝炎、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群等) が発現するとの報告があるが、発現時期にばらつきがあり、治療開始後数ヵ月経過後に発現することもある。

乳糖

本錠剤は乳糖水和物を含有する。稀少遺伝性障害であるガラクトース不耐症、全ラクターゼ欠損症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者には、本剤を投与しないこと。

薬物相互作用

他の薬剤がドラビリンに及ぼす影響

ドラビリンは主に CYP3A で代謝されるため、CYP3A の誘導剤又は阻害剤はドラビリンのクリアランスに影響を及ぼすことが予想される。ドラビリンの血漿中濃度が大幅に低下し、治療効果が減弱することが予想されるため、ドラビリンを強力な CYP3A 酵素誘導剤と併用しないこと。

中程度の CYP3A 誘導剤であるリファブチンと併用したところ、ドラビリン濃度が低下した ([表 1.6-8] 参照)。ドラビリンとリファブチンを併用投与する場合は、ドラビリン 100 mg を約

12時間の間隔を空けて1日2回に増量すること。

ドラビリンと他の中程度のCYP3A誘導剤との併用についてはこれまで評価されていないが、ドラビリン濃度の低下が予想される。他の中程度のCYP3A誘導剤（例：ダブラフェニブ、lesinurad、ボセンタン、thioridazine、nafcillin、モダフィニル、telotristat ethyl）との併用が避けられない場合は、ドラビリン100 mgを約12時間の間隔を空けて1日2回に増量すること。

ドラビリンとCYP3A阻害剤の併用によりドラビリンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。ただし、ドラビリンとCYP3A阻害剤を併用する場合、用量調整は不要である。

ドラビリンが他の薬剤に及ぼす影響

ドラビリン100 mgを1日1回投与しても、吸収や排泄に関して輸送タンパク質に依存する薬剤又はCYP酵素で代謝される薬剤の血漿中濃度に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。

しかし、CYP3Aの高感度基質であるミダゾラムをドラビリンと併用したところ、ミダゾラムの曝露量が18%減少し、ドラビリンが弱いCYP3A誘導剤であることが示唆された。

そのため、CYP3Aの高感度基質であり、かつ治療域が狭い薬剤（タクロリムス、シロリムス等）とドラビリンを併用する場合は注意する必要がある。

薬物相互作用の表

[表 1.6-8]にドラビリンとの実証済みの薬物相互作用及びその他の潜在的薬物相互作用を示すが、すべてを網羅しているわけではない（上昇は↑、低下は↓、変化なしは↔で表した）。

表 1.6-8 ドラビリンと他の薬剤との薬物相互作用

治療分野別の薬剤	薬物濃度への影響 幾何平均比 (90% CI) *	ドラビリンとの併用投与に関する 推奨事項
胃酸抑制薬		
制酸薬（水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム経口懸濁液） （20 mL SD、 ドラビリン100 mg SD）	↔ ドラビリン AUC 1.01 (0.92, 1.11) C _{max} 0.86 (0.74, 1.01) C ₂₄ 1.03 (0.94, 1.12)	用量調整は不要である。
pantoprazole （40 mg QD、 ドラビリン100 mg SD）	↓ ドラビリン AUC 0.83 (0.76, 0.91) C _{max} 0.88 (0.76, 1.01) C ₂₄ 0.84 (0.77, 0.92)	用量調整は不要である。
オメプラゾール	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ ドラビリン	用量調整は不要である。
アンジオテンシン変換酵素阻害薬		
リシノプリル	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ リシノプリル	用量調整は不要である。
抗アンドロゲン薬		
エンザルタミド	薬物相互作用試験は未実施。	併用は禁忌である。

	予測： ↓ドラビリン (CYP3Aの誘導)	
抗生物質		
nafcillin	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↓ドラビリン (CYP3Aの誘導)	併用を避けること。併用を避けられない場合は、ドラビリン1錠を約12時間の間隔を空けて1日2回投与すること。
抗痙攣薬		
カルバマゼピン oxcarbazepine フェノバルビタール フェニトイン	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↓ドラビリン (CYP3Aの誘導)	併用は禁忌である。
糖尿病治療薬		
メトホルミン (1000 mg SD、 ドラビリン100 mg QD)	↔メトホルミン AUC 0.94 (0.88, 1.00) C _{max} 0.94 (0.86, 1.03)	用量調整は不要である。
カナグリフロジン リラグルチド シタグリプチン	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔カナグリフロジン ↔リラグルチド ↔シタグリプチン	用量調整は不要である。
止瀉薬		
telotristat ethyl	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↓ドラビリン (CYP3Aの誘導)	併用を避けること。併用を避けられない場合は、ドラビリン1錠を約12時間の間隔を空けて1日2回投与すること。
抗痛風薬及び尿酸排泄薬		
lesinurad	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↓ドラビリン (CYP3Aの誘導)	併用を避けること。併用を避けられない場合は、ドラビリン1錠を約12時間の間隔を空けて1日2回投与すること。
抗抗酸菌薬		
リファンピシン単回投与 (600 mg SD、 ドラビリン100 mg SD) リファンピシン反復投与 (600 mg QD、 ドラビリン100 mg SD)	↔ドラビリン AUC 0.91 (0.78, 1.06) C _{max} 1.40 (1.21, 1.63) C ₂₄ 0.90 (0.80, 1.01) ↓ドラビリン AUC 0.12 (0.10, 0.15) C _{max} 0.43 (0.35, 0.52) C ₂₄ 0.03 (0.02, 0.04) (CYP3Aの誘導)	併用は禁忌である。
rifapentine	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↓ドラビリン (CYP3Aの誘導)	併用は禁忌である。
リファブチン (300 mg QD、 ドラビリン100 mg SD)	↓ドラビリン AUC 0.50 (0.45, 0.55) C _{max} 0.99 (0.85, 1.15) C ₂₄ 0.32 (0.28, 0.35) (CYP3Aの誘導)	ドラビリンとリファブチンを併用投与する場合は、ドラビリン100 mgを約12時間の間隔を空けて1日2回に増量すること。

抗腫瘍薬		
ミトタン	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↓ドラビリン (CYP3Aの誘導)	併用は禁忌である。
抗精神病薬		
thioridazine	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↓ドラビリン (CYP3Aの誘導)	併用を避けること。併用を避けられない場合は、ドラビリン1錠を約12時間の間隔を空けて1日2回投与すること。
アゾール系抗真菌薬		
ケトコナゾール (400 mg QD、 ドラビリン100 mg SD)	↑ドラビリン AUC 3.06 (2.85, 3.29) C _{max} 1.25 (1.05, 1.49) C ₂₄ 2.75 (2.54, 2.98) (CYP3Aの阻害)	用量調整は不要である。
フルコナゾール イトラコナゾール posaconazole ボリコナゾール	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↑ドラビリン (CYP3A4の阻害)	用量調整は不要である。
カルシウムチャネル遮断薬		
ジルチアゼム ベラパミル	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↑ドラビリン (CYP3Aの阻害)	用量調整は不要である。
嚢胞性線維症治療薬		
lumacaftor	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↓ドラビリン (CYP3Aの誘導)	併用は禁忌である。
エンドセリン受容体拮抗薬		
ボセンタン	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↓ドラビリン (CYP3Aの誘導)	併用を避けること。併用を避けられない場合は、ドラビリン1錠を約12時間の間隔を空けて1日2回投与すること。
抗C型肝炎ウイルス薬		
エルバスビル+グラゾプレビル (エルバスビル50 mg QD+グラゾプレビル200 mg QD、ドラビリン100 mg QD)	↑ドラビリン AUC 1.56 (1.45, 1.68) C _{max} 1.41 (1.25, 1.58) C ₂₄ 1.61 (1.45, 1.79) (CYP3Aの阻害) ↔エルバスビル AUC 0.96 (0.90, 1.02) C _{max} 0.96 (0.91, 1.01) C ₂₄ 0.96 (0.89, 1.04) ↔グラゾプレビル AUC 1.07 (0.94, 1.23) C _{max} 1.22 (1.01, 1.47) C ₂₄ 0.90 (0.83, 0.96)	用量調整は不要である。
レジパスビル+ソホスブビル (レジパスビル90 mg SD+ソホス	↑ドラビリン AUC 1.15 (1.07, 1.24)	用量調整は不要である。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ブビル400 mg SD、 ドラビリン100 mg SD)	C _{max} 1.11 (0.97, 1.27) C ₂₄ 1.24 (1.13, 1.36) ↔ レジパスビル AUC 0.92 (0.80, 1.06) C _{max} 0.91 (0.80, 1.02) ↔ ソホスブビル AUC 1.04 (0.91, 1.18) C _{max} 0.89 (0.79, 1.00) ↔ GS-331007 AUC 1.03 (0.98, 1.09) C _{max} 1.03 (0.97, 1.09)	
ソホスブビル/ベルパタスビル	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ ドラビリン	用量調整は不要である。
ソホスブビル	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ ドラビリン	用量調整は不要である。
ダクラタスビル	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ ドラビリン	用量調整は不要である。
オムビタスビル/パリタプレビル /リトナビル及び dasabuvir +/- リト ナビル	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↑ ドラビリン (リトナビルによる CYP3A の阻 害)	用量調整は不要である。
dasabuvir	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ ドラビリン	用量調整は不要である。
グレカプレビル/ピブレクタスビ ル	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↑ ドラビリン (CYP3A の阻害)	用量調整は不要である。
リバビリン	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ ドラビリン	用量調整は不要である。
ハーブ系サプリメント		
セント・ジョーンズ・ワート (セイヨウオトギリソウ)	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↓ ドラビリン (CYP3A の誘導)	併用は禁忌である。
抗 HIV 薬		
融合阻害薬及び侵入阻害薬		
enfuvirtide	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ ドラビリン ↔ enfuvirtide	用量調整は不要である。
マラビロク	薬物相互作用試験は未実施。	用量調整は不要である。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	予測： ↔ ドラビリン ↔ マラビロク	
プロテアーゼ阻害薬 (PI)		
リトナビル [†] でブーストした PI (アタザナビル、ダルナビル、ホス アンプレナビル、インジナビル、ロ ピナビル、saquinavir、tipranavir)	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↑ ドラビリン (CYP3A の阻害) ↔ ブーストした PI	用量調整は不要である。
コビシタットでブーストした PI (ダルナビル、アタザナビル)	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↑ ドラビリン (CYP3A の阻害) ↔ ブーストした PI	用量調整は不要である。
インテグラーゼ阻害薬		
ドルテグラビル (50 mg QD、ドラビリン200 mg QD)	↔ ドラビリン AUC 1.00 (0.89, 1.12) C _{max} 1.06 (0.88, 1.28) C ₂₄ 0.98 (0.88, 1.09) ↑ ドルテグラビル AUC 1.36 (1.15, 1.62) C _{max} 1.43 (1.20, 1.71) C ₂₄ 1.27 (1.06, 1.53) (BCRP の阻害)	用量調整は不要である。
ラルテグラビル	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ ドラビリン ↔ ラルテグラビル	用量調整は不要である。
リトナビル [†] でブーストした エルビテグラビル	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↑ ドラビリン (CYP3A の阻害) ↔ エルビテグラビル	用量調整は不要である。
コビシタットでブーストした エルビテグラビル	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↑ ドラビリン (CYP3A の阻害) ↔ エルビテグラビル	用量調整は不要である。
スクレオシド系逆転写酵素阻害薬		
テノホビル ジソプロキシル (245 mg QD、 ドラビリン100 mg SD)	↔ ドラビリン AUC 0.95 (0.80, 1.12) C _{max} 0.80 (0.64, 1.01) C ₂₄ 0.94 (0.78, 1.12)	用量調整は不要である。
ラミブジン+テノホビル ジソプロ キシル (ラミブジン300 mg SD+テノホビ ル ジソプロキシル245 mg SD、 ドラビリン100 mg SD)	↔ ドラビリン AUC 0.96 (0.87, 1.06) C _{max} 0.97 (0.88, 1.07) C ₂₄ 0.94 (0.83, 1.06) ↔ ラミブジン AUC 0.94 (0.88, 1.00) C _{max} 0.92 (0.81, 1.05) ↔ テノホビル AUC 1.11 (0.97, 1.28)	用量調整は不要である。

	C _{max} 1.17 (0.96, 1.42)	
アバカビル	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ ドラビリン ↔ アバカビル	用量調整は不要である。
エムトリシタビン	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ ドラビリン ↔ エムトリシタビン	用量調整は不要である。
テノホビルアラフェナミド	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ ドラビリン ↔ テノホビルアラフェナミド	用量調整は不要である。
免疫抑制薬		
タクロリムス シロリムス	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ ドラビリン ↓ タクロリムス、シロリムス (CYP3Aの誘導)	タクロリムス及びシロリムスの用量調整が必要な場合があるため、両剤の血中濃度をモニタリングすること。
キナーゼ阻害薬		
ダブラフェニブ	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↓ ドラビリン (CYP3Aの誘導)	併用を避けること。併用を避けられない場合は、ドラビリン1錠を約12時間の間隔を空けて1日2回投与すること。
オピオイド鎮痛薬		
メサドン 20～200 mg QD (患者ごとに個別に設定)、ドラビリン100 mg QD	↓ ドラビリン AUC 0.74 (0.61, 0.90) C _{max} 0.76 (0.63, 0.91) C ₂₄ 0.80 (0.63, 1.03) ↔ R-メサドン AUC 0.95 (0.90, 1.01) C _{max} 0.98 (0.93, 1.03) C ₂₄ 0.95 (0.88, 1.03) ↔ S-メサドン AUC 0.98 (0.90, 1.06) C _{max} 0.97 (0.91, 1.04) C ₂₄ 0.97 (0.86, 1.10)	用量調整は不要である。
ブプレノルフィン ナロキソン	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ ブプレノルフィン ↔ ナロキソン	用量調整は不要である。
経口避妊薬		
エチニルエストラジオール0.03 mg /レボノルゲストレル0.15 mg SD、 ドラビリン100 mg QD	↔ エチニルエストラジオール AUC 0.98 (0.94, 1.03) C _{max} 0.83 (0.80, 0.87) ↑ レボノルゲストレル AUC 1.21 (1.14, 1.28) C _{max} 0.96 (0.88, 1.05)	用量調整は不要である。
norgestimate/エチニルエストラジオール	薬物相互作用試験は未実施。 予測：	用量調整は不要である。

	↔ norgestimate / エチニルエストラジオール	
薬物動態増強薬		
リトナビル (100 mg BID、 ドラビリン50 mg SD)	↑ドラビリン AUC 3.54 (3.04, 4.11) C _{max} 1.31 (1.17, 1.46) C ₂₄ 2.91 (2.33, 3.62) (CYP3A の阻害)	用量調整は不要である。
コビススタット	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↑ドラビリン (CYP3A の阻害)	用量調整は不要である。
精神刺激薬		
モダフィニル	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↓ドラビリン (CYP3A の誘導)	併用を避けること。併用を避けられない場合は、ドラビリン1錠を約12時間の間隔を空けて1日2回投与すること。
鎮痛薬 / 催眠薬		
ミダゾラム (2 mg SD、ドラビリン120 mg QD)	↓ミダゾラム AUC 0.82 (0.70, 0.97) C _{max} 1.02 (0.81, 1.28)	用量調整は不要である。
スタチン薬		
アトルバスタチン (20 mg SD、ドラビリン100 mg QD)	↔アトルバスタチン AUC 0.98 (0.90, 1.06) C _{max} 0.67 (0.52, 0.85)	用量調整は不要である。
ロスバスタチン シンバスタチン	薬物相互作用試験は未実施。 予測： ↔ロスバスタチン ↔シンバスタチン	用量調整は不要である。
↑ = 上昇、↓ = 低下、↔ = 変化なし CI = 信頼区間、SD = 単回投与、QD = 1日1回、BID = 1日2回 * 単回投与は AUC _{0-∞} 、1日1回は AUC ₀₋₂₄ † 相互作用はリトナビルでのみ評価した。		

妊婦及び授乳婦

妊娠

妊婦でのドラビリンの使用から得られたデータはない又は限られている。

<抗レトロウイルス薬治療下妊娠症例登録制度>

妊娠中に抗レトロウイルス薬の曝露を受けた患者の母体・胎児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。医師は本登録制度に患者を登録することが勧められている。

ドラビリンを用いた動物試験では、生殖毒性に関して直接的又は間接的に有害な影響は示されていない。

予防措置として、妊娠中はドラビリンの使用を避けることが望ましい。

授乳

ドラビリンがヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。これまでに得られた動物での薬力学的・毒性学的データから、ドラビリンの乳汁中への移行が認められている。

HIV-1への感染の可能性や、哺乳中の乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、本剤服用中は授乳を避けるように母親に指導すること。

受胎能

ヒトの受胎能へのドラビリンの影響に関するデータは得られていない。動物試験では、臨床推奨用量でのヒト曝露量よりも高い曝露レベルでも受胎能に対するドラビリンの有害な影響は示されていない。

運転及び機械作業への影響

本剤は運転能力及び機械の使用に軽微な影響を及ぼす可能性がある。ドラビリンの投与期間中に疲労、浮動性めまい及び傾眠が報告されていることを患者に伝えること。患者の運転や機械作業の能力を評価する際にはこの点を考慮する必要がある。

副作用

安全性プロファイルの概要

ドラビリンと関連がどちらともいえない又はたぶんありと判定された副作用で最も多く報告されたものは、悪心（4%）及び頭痛（3%）であった。

副作用の一覧表

投与との関連が疑われる（少なくとも関連がどちらともいえない）副作用を器官別大分類及び発現頻度ごとに下表に示す。各発現頻度区分には、程度の重いものから順に副作用を記載している。発現頻度は、非常によくみられる（1/10以上）、よくみられる（1/100以上1/10未満）、あまりみられない（1/1,000以上1/100未満）、まれ（1/10,000以上1/1,000未満）と定義する。

表 1.6-9 ドラビリンと他の抗レトロウイルス薬との併用に関連する副作用の一覧表

発現頻度	副作用
感染症および寄生虫症	
まれ	膿疱性皮疹
代謝および栄養障害	
あまりみられない	低リン酸血症
まれ	低マグネシウム血症
精神障害	
よくみられる	異常な夢、不眠症 ¹
あまりみられない	悪夢、うつ病 ² 、不安 ³ 、易刺激性、錯乱状態、自殺念慮
まれ	攻撃性、幻覚、適応障害、気分変化、夢遊症
神経系障害	
よくみられる	頭痛、浮動性めまい、傾眠
あまりみられない	注意力障害、記憶障害、錯感覚、筋緊張亢進、睡眠の

	質低下
血管障害	
あまりみられない	高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
まれ	呼吸困難、扁桃肥大
胃腸障害	
よくみられる	悪心、下痢、鼓腸、腹痛 ⁴ 、嘔吐
あまりみられない	便秘、腹部不快感 ⁵ 、腹部膨満、消化不良、軟便 ⁶ 、消化管運動障害 ⁷
まれ	直腸しづり
皮膚および皮下組織障害	
よくみられる	発疹 ⁸
あまりみられない	そう痒症
まれ	アレルギー性皮膚炎、酒さ
筋骨格系および結合組織障害	
あまりみられない	筋肉痛、関節痛
まれ	筋骨格痛
腎および尿路障害	
まれ	急性腎障害、腎障害、尿路結石、腎結石症
一般・全身障害および投与部位の状態	
よくみられる	疲労
あまりみられない	無力症、倦怠感
まれ	胸痛、悪寒、疼痛、口渇
臨床検査	
よくみられる	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 ⁹
あまりみられない	リパーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、ヘモグロビン減少
まれ	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
¹ 不眠症には不眠症、初期不眠症及び睡眠障害が含まれる。 ² うつ病にはうつ病、抑うつ気分、大うつ病及び持続性抑うつ障害が含まれる。 ³ 不安には不安及び全般性不安障害が含まれる。 ⁴ 腹痛には腹痛及び上腹部痛が含まれる。 ⁵ 腹部不快感には腹部不快感及び心窩部不快感が含まれる。 ⁶ 軟便には軟便及び異常便が含まれる。 ⁷ 消化管運動障害には消化管運動障害及び排便回数増加が含まれる。 ⁸ 発疹には発疹、斑状皮疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及び蕁麻疹が含まれる。 ⁹ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加にはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝細胞損傷が含まれる。	

免疫再構築症候群

抗レトロウイルス薬の多剤併用療法（CART）の開始時に、重度の免疫不全を有した HIV ウイルス感染症の患者では、無症候性又は日和見感染に対する炎症反応が発現することがある。自己免疫疾患（グレーブス病、自己免疫性肝炎等）も報告されているが、発現時期にばらつきがあり、治療開始数カ月経過後に発現することもある（警告及び使用上の注意を参照）。

副作用が疑われる事象（Suspected Adverse Reaction）の報告

医薬品の承認後に、副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより当該医薬品のリスク・ベネフィットバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、Appendix Vに記載された国内報告システムを介して副作用が疑われるあらゆる事象を報告することが求められる。

過量投与

ドラビリンの過量投与による潜在的な急性症状及び徴候に関する情報はない。

ドラビリン 錠剤

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.2.2 外国の添付文書（原文）

1.6.2.2.1 米国添付文書（原文）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

PIFELTRO™ (doravirine) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2018

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1) 09/2019
Warnings and Precautions,
Immune Reconstitution Syndrome (5.2) 09/2019

INDICATIONS AND USAGE

PIFELTRO, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adult patients:

- with no prior antiretroviral treatment history, **OR**
- to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to doravirine. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended dosage: One tablet taken orally once daily with or without food in adult patients. (2.1)
- Dosage adjustment with rifabutin: One tablet taken twice daily (approximately 12 hours apart). (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets: 100 mg doravirine. (3)

CONTRAINDICATIONS

- PIFELTRO is contraindicated when co-administered with drugs that are strong cytochrome P450 (CYP)3A enzyme inducers as significant decreases in doravirine plasma concentrations may occur, which may decrease the effectiveness of PIFELTRO. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Monitor for Immune Reconstitution Syndrome. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 5%, all grades) are nausea, dizziness, headache, fatigue, diarrhea, abdominal pain, and abnormal dreams. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Consult the full prescribing information prior to and during treatment for important potential drug-drug interactions. (4, 5.1, 7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Breastfeeding is not recommended due to the potential for HIV-1 transmission. (8.2)

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

Revised: 10/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Recommended Dosage
2.2	Dosage Adjustment with Rifabutin
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions
5.2	Immune Reconstitution Syndrome
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
7	DRUG INTERACTIONS
7.1	Effect of Other Drugs on PIFELTRO
7.2	Effect of PIFELTRO on Other Drugs
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy
8.2	Lactation
8.4	Pediatric Use

8.5	Geriatric Use
8.6	Renal Impairment
8.7	Hepatic Impairment
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
14	CLINICAL STUDIES
14.1	Clinical Trial Results in Adults with No Antiretroviral Treatment History
14.2	Clinical Trial Results in Virologically-Suppressed Adults
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

PIFELTRO™ is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adult patients:

- with no prior antiretroviral treatment history; **OR**
- to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to doravirine [see *Clinical Studies (14)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage regimen of PIFELTRO in adults is one 100 mg tablet taken orally once daily with or without food [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.2 Dosage Adjustment with Rifabutin

If PIFELTRO is co-administered with rifabutin, increase PIFELTRO dosage to one tablet twice daily (approximately 12 hours apart) for the duration of rifabutin co-administration [see *Drug Interactions (7.1)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

PIFELTRO film-coated tablets are white, oval-shaped tablets, debossed with the corporate logo and 700 on one side and plain on the other side. Each tablet contains 100 mg doravirine.

4 CONTRAINDICATIONS

PIFELTRO is contraindicated when co-administered with drugs that are strong cytochrome P450 (CYP)3A enzyme inducers as significant decreases in doravirine plasma concentrations may occur, which may decrease the effectiveness of PIFELTRO [see *Warnings and Precautions (5.1)*, *Drug Interactions (7.1)*, and *Clinical Pharmacology (12.3)*]. These drugs include, but are not limited to, the following:

- the anticonvulsants carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- the androgen receptor inhibitor enzalutamide
- the antimycobacterials rifampin, rifapentine
- the cytotoxic agent mitotane
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions

The concomitant use of PIFELTRO and certain other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to loss of therapeutic effect of PIFELTRO and possible development of resistance [see *Dosage and Administration (2.2)*, *Contraindications (4)* and *Drug Interactions (7.1)*].

See Table 6 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 PIFELTRO therapy, review concomitant medications during PIFELTRO therapy, and monitor for adverse reactions.

5.2 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune system responds 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, Guillain-Barré syndrome, and autoimmune hepatitis) 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 treatment.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Immune Reconstitution Syndrome [see *Warnings and Precautions (5.2)*]

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 practice.

Adverse Reactions in Adults with No Antiretroviral Treatment History

The safety assessment of PIFELTRO used in combination with other antiretroviral agents is based on Week 96 data from two Phase 3, randomized, international, multicenter, double-blind, active-controlled trials (DRIVE-FORWARD (Protocol 018) and DRIVE-AHEAD (Protocol 021)).

In DRIVE-FORWARD, 766 adult subjects received either PIFELTRO 100 mg (n=383) or darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg (DRV+r) (n=383) once daily, each in combination with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) or abacavir/lamivudine (ABC/3TC). By Week 96, 2% in the PIFELTRO group and 3% in the DRV+r group had adverse events leading to discontinuation of study medication.

In DRIVE-AHEAD, 728 adult subjects received either DELSTRIGO [doravirine (DOR)/3TC/TDF] (n=364) or efavirenz (EFV)/FTC/TDF once daily (n=364). By Week 96, 3% in the DELSTRIGO group and 7% in the EFV/FTC/TDF group had adverse events leading to discontinuation of study medication.

Adverse reactions reported in greater than or equal to 5% of subjects in any treatment group in DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD are presented in Table 1.

Table 1: Adverse Reactions* (All Grades) Reported in $\geq 5\%$ [†] of Subjects in Any Treatment Group in Adults with No Antiretroviral Treatment History in DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD (Week 96)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO +2 NRTIs [‡] Once Daily N=383	DRV+r +2 NRTIs [‡] Once Daily N=383	DELSTRIGO Once Daily N=364	EFV/FTC/TDF Once Daily N=364
Nausea	7%	8%	5%	7%
Headache	6%	3%	4%	5%
Fatigue	6%	3%	4%	4%
Diarrhea	6%	13%	4%	6%
Abdominal Pain	5%	2%	1%	2%
Dizziness	3%	2%	7%	32%
Rash	2%	3%	2%	12%

Abnormal Dreams	1%	<1%	5%	10%
Insomnia	1%	2%	4%	5%
Somnolence	0%	<1%	3%	7%

*Frequencies of adverse reactions are based on all adverse events attributed to trial drugs by the investigator.
[†]No adverse reactions of Grade 2 or higher (moderate or severe) occurred in ≥ 2% of subjects treated with doravirine.
[‡]NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor.
NRTIs = FTC/TDF or ABC/3TC.
Fatigue: includes fatigue, asthenia, malaise
Abdominal Pain: includes abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, epigastric discomfort
Rash: includes rash, rash erythematous, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular

The majority (77%) of adverse reactions associated with doravirine occurred at severity Grade 1 (mild).

Neuropsychiatric Adverse Events

For DRIVE-AHEAD, the analysis of subjects with neuropsychiatric adverse events by Week 48 is presented in Table 2. The proportion of subjects who reported one or more neuropsychiatric adverse events was 24% and 57% in the DELSTRIGO and EFV/FTC/TDF groups, respectively.

A statistically significantly lower proportion of DELSTRIGO-treated subjects compared to EFV/FTC/TDF-treated subjects reported neuropsychiatric adverse events by Week 48 in the three pre-specified categories of dizziness, sleep disorders and disturbances, and altered sensorium.

Table 2: DRIVE-AHEAD - Analysis of Subjects with Neuropsychiatric Adverse Events* (Week 48)

	DELSTRIGO Once Daily N=364	EFV/FTC/TDF Once Daily N=364	Treatment Difference DELSTRIGO - EFV/FTC/TDF Estimate (95% CI) [†]
Sleep disorders and disturbances [‡]	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)
Dizziness	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)
Altered sensorium [§]	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)

*All causality and all grade events were included in the analysis.
[†]The 95% CIs were calculated using Miettinen and Nurminen's method. Categories pre-specified for statistical testing were dizziness (p <0.001), sleep disorders and disturbances (p <0.001), and altered sensorium (p=0.033).
[‡]Predefined using MedDRA preferred terms, including: abnormal dreams, hyposomnia, initial insomnia, insomnia, nightmare, sleep disorder, somnambulism.
[§]Predefined using MedDRA preferred terms, including: altered state of consciousness, lethargy, somnolence, syncope.

Neuropsychiatric adverse events in the pre-defined category of depression and suicide/self-injury were reported in 4% and 7% of subjects, in the DELSTRIGO and EFV/FTC/TDF groups, respectively.

In DRIVE-AHEAD through 48 weeks of treatment, the majority of subjects who reported neuropsychiatric adverse events reported events that were mild to moderate in severity (97% [83/86] and 96% [198/207], in the DELSTRIGO and EFV/FTC/TDF groups, respectively) and the majority of subjects reported these events in the first 4 weeks of treatment (72% [62/86] in the DELSTRIGO group and 86% [177/207] in the EFV/FTC/TDF group).

Neuropsychiatric adverse events led to treatment discontinuation in 1% (2/364) and 1% (5/364) of subjects in the DELSTRIGO and EFV/FTC/TDF groups, respectively. The proportion of subjects who reported neuropsychiatric adverse events through Week 4 was 17% (62/364) in the DELSTRIGO group and 49% (177/364) in the EFV/FTC/TDF group. At Week 48, the prevalence of neuropsychiatric adverse events was 12% (44/364) in the DELSTRIGO group and 22% (81/364) in the EFV/FTC/TDF group. At

Week 96, the prevalence of neuropsychiatric adverse events was 13% (47/364) in the DELSTRIGO group and 23% (82/364) in the EFV/FTC/TDF group.

Laboratory Abnormalities

The percentages of subjects with selected laboratory abnormalities (that represent a worsening from baseline) who were treated with PIFELTRO or DRV+r in DRIVE-FORWARD, or DELSTRIGO or EFV/FTC/TDF in DRIVE-AHEAD are presented in Table 3.

Table 3: Selected Laboratory Abnormalities Reported in Adult Subjects with No Antiretroviral Treatment History in DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD (Week 96)

Laboratory Parameter Preferred Term (Unit)/Limit	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO +2 NRTIs Once Daily N=383	DRV+r +2 NRTIs Once Daily N=383	DELSTRIGO Once Daily N=364	EFV/FTC/TDF Once Daily N=364
Blood Chemistry				
Total bilirubin				
1.1 - < 1.6 x ULN	6%	2%	5%	0%
1.6 - <2.6 x ULN	2%	<1%	2%	0%
≥2.6 x ULN	<1%	0%	1%	<1%
Creatinine (mg/dL)				
>1.3 - 1.8 x ULN or Increase of >0.3 mg/dL above baseline	4%	6%	3%	2%
>1.8 x ULN or Increase of ≥1.5 x above baseline	4%	4%	3%	2%
Aspartate aminotransferase (IU/L)				
2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
≥5.0 x ULN	2%	2%	1%	4%
Alanine aminotransferase (IU/L)				
2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
≥5.0 x ULN	2%	3%	1%	3%
Alkaline phosphatase (IU/L)				
2.5 - <5.0 x ULN	<1%	1%	<1%	1%
≥5.0 x ULN	0%	<1%	0%	<1%
Lipase				
1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	4%
≥3.0 x ULN	3%	4%	2%	3%
Creatine kinase (IU/L)				
6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%
≥10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%
Cholesterol, fasted (mg/dL)				
≥300 mg/dL	0%	1%	1%	<1%
LDL cholesterol, fasted (mg/dL)				
≥190 mg/dL	<1%	4%	<1%	2%
Triglycerides, fasted (mg/dL)				
>500 mg/dL	1%	2%	1%	3%
Each subject is only counted once per parameter at the highest toxicity grade. Only subjects with a baseline value and at least one on-treatment value for a given laboratory parameter are included. ULN = Upper limit of normal range. Note: NRTIs = FTC/TDF or ABC/3TC.				

Change in Lipids from Baseline

For DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD, changes from baseline at Week 48 in LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, total cholesterol, triglycerides, and HDL-cholesterol are shown in Table 4. Changes from baseline at Week 96 were similar to those seen at Week 48.

The LDL and non-HDL comparisons were pre-specified and are summarized in Table 4. The differences were statistically significant, showing superiority for doravirine for both parameters. The clinical benefit of these findings has not been demonstrated.

Table 4: Mean Change from Baseline in Fasting Lipids in Adult Subjects with No Antiretroviral Treatment History in DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD (Week 48)

DRIVE-FORWARD					
	PIFELTRO +2 NRTIs Once Daily N=320		DRV+r +2 NRTIs Once Daily N=311		
Laboratory Parameter Preferred Term	Baseline	Change	Baseline	Change	Difference Estimates (95% CI)
LDL-Cholesterol (mg/dL)*	91.4	-4.6	92.3	9.5	-14.4 (-18.0, -10.8)
Non-HDL Cholesterol (mg/dL)*	113.6	-5.4	114.5	13.7	-19.4 (-23.4, -15.4)
Total Cholesterol (mg/dL) [†]	157.2	-1.4	157.8	18.0	-
Triglycerides (mg/dL) [†]	111.0	-3.1	113.7	24.5	-
HDL-Cholesterol (mg/dL) [†]	43.6	4.0	43.3	4.3	-
DRIVE-AHEAD					
	DELSTRIGO Once Daily N=320		EFV/FTC/TDF Once Daily N=307		
Laboratory Parameter Preferred Term	Baseline	Change	Baseline	Change	Difference Estimates (95% CI)
LDL-Cholesterol (mg/dL)*	91.7	-2.1	91.3	8.3	-10.2 (-13.8, -6.7)
Non-HDL Cholesterol (mg/dL)*	114.7	-4.1	115.3	12.7	-16.9 (-20.8, -13.0)
Total Cholesterol (mg/dL) [†]	156.8	-2.2	156.8	21.1	-
Triglycerides (mg/dL) [†]	118.7	-12.0	122.6	21.6	-
HDL-Cholesterol (mg/dL) [†]	42.1	1.8	41.6	8.4	-
Subjects on lipid-lowering agents at baseline were excluded from these analyses (in DRIVE-FORWARD: PIFELTRO n=12 and DRV+r n=14; in DRIVE-AHEAD: DELSTRIGO n=15 and EFV/FTC/TDF n=10). Subjects initiating a lipid-lowering agent post-baseline had their last fasted on-treatment value (prior to starting the agent) carried forward (in DRIVE-FORWARD: PIFELTRO n=6 and DRV+r n=4; in DRIVE-AHEAD: DELSTRIGO n=3 and EFV/FTC/TDF n=8).					
*p-values for the pre-specified hypothesis testing for treatment difference were <0.0001 in both DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD.					
[†] Not pre-specified for hypothesis testing.					

Adverse Reactions in Virologically-Suppressed Adults

The safety of DELSTRIGO in virologically-suppressed adults was based on Week 48 data from 670 subjects in the DRIVE-SHIFT trial (Protocol 024), a randomized, international, multicenter, open-label trial in which virologically-suppressed subjects were switched from a baseline regimen consisting of two NRTIs in combination with a protease inhibitor (PI) plus either ritonavir or cobicistat, or elvitegravir plus cobicistat, or a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) to DELSTRIGO. Overall, the safety profile in virologically-suppressed adult subjects was similar to that in subjects with no antiretroviral treatment history.

Laboratory Abnormalities

Serum ALT and AST Elevations: In the DRIVE-SHIFT trial, 22% and 16% of subjects in the immediate switch group experienced ALT and AST elevations greater than 1.25 X ULN, respectively, through 48 weeks on DELSTRIGO. For these ALT and AST elevations, no apparent patterns with regard to time to onset relative to switch were observed. One percent of subjects had ALT or AST elevations greater than 5 X ULN through 48 weeks on DELSTRIGO. The ALT and AST elevations were generally asymptomatic and not associated with bilirubin elevations. In comparison, 4% and 4% of subjects in the delayed switch group experienced ALT and AST elevations of greater than 1.25 X ULN through 24 weeks on their baseline regimen.

Change in Lipids from Baseline

Changes from baseline at Week 24 in LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, total cholesterol, triglycerides, and HDL-cholesterol in subjects on a PI plus ritonavir-based regimen at baseline are shown in Table 5. The LDL and non-HDL comparisons were pre-specified, and the differences were statistically significant, showing superiority for an immediate switch to DELSTRIGO for both parameters. The clinical benefit of these findings has not been demonstrated.

Table 5: Mean Change from Baseline in Fasting Lipids in Adult Virologically-Suppressed Subjects on a PI plus Ritonavir-based Regimen at Baseline in DRIVE-SHIFT (Week 24)

Laboratory Parameter Preferred Term	DELSTRIGO (Week 0-24) Once Daily N=244		PI+ritonavir (Week 0-24) Once Daily N=124		Difference Estimates
	Baseline	Change	Baseline	Change	Difference (95% CI)
LDL-Cholesterol (mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, -10.1)
Non-HDL Cholesterol (mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
Total Cholesterol (mg/dL)†	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
Triglycerides (mg/dL)†	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
HDL-Cholesterol (mg/dL)†	50.0	-1.3	48.5	1.9	-

Subjects on lipid-lowering agents at baseline were excluded from these analyses (DELSTRIGO n=26 and PI+ritonavir n=13).
 Subjects initiating a lipid-lowering agent post-baseline had their last fasted on-treatment value (prior to starting the agent) carried forward (DELSTRIGO n=4 and PI+ritonavir n=2).
 *P-value for the pre-specified hypothesis testing for treatment difference was <0.0001.
 †Not pre-specified for hypothesis testing.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on PIFELTRO

Co-administration of PIFELTRO with a CYP3A inducer decreases doravirine plasma concentrations, which may reduce PIFELTRO efficacy [see *Contraindications (4)*, *Warnings and Precautions (5.1)*, and *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Co-administration of PIFELTRO and drugs that are inhibitors of CYP3A may result in increased plasma concentrations of doravirine.

Table 6 shows significant drug interactions with PIFELTRO.

Table 6: Drug Interactions with PIFELTRO*

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration	Clinical Comment
Androgen Receptors		
enzalutamide	↓ doravirine	Co-administration is contraindicated with enzalutamide. At least a 4-week cessation period is recommended prior to initiation of PIFELTRO.

Anticonvulsants		
carbamazepine oxcarbazepine phenobarbital phenytoin	↓ doravirine	Co-administration is contraindicated with these anticonvulsants. At least a 4-week cessation period is recommended prior to initiation of PIFELTRO.
Antimycobacterials		
rifampin [†] rifapentine	↓ doravirine	Co-administration is contraindicated with rifampin or rifapentine. At least a 4-week cessation period is recommended prior to initiation of PIFELTRO.
rifabutin [†]	↓ doravirine	Increase PIFELTRO dosage to one tablet twice daily when co-administered with rifabutin [see <i>Dosage and Administration (2.2)</i>].
Cytotoxic Agents		
mitotane	↓ doravirine	Co-administration is contraindicated with mitotane. At least a 4-week cessation period is recommended prior to initiation of PIFELTRO.
HIV Antiviral Agents		
efavirenz [†] etravirine nevirapine	↓ doravirine	Use with efavirenz, etravirine, or nevirapine is not recommended.
Herbal Products		
St. John's wort	↓ doravirine	Co-administration is contraindicated with St. John's wort. At least a 4-week cessation period is recommended prior to initiation of PIFELTRO.
† = increase, ↓ = decrease *This table is not all inclusive. †The interaction between PIFELTRO and the concomitant drug was evaluated in a clinical study. All other drug-drug interactions shown are anticipated based on the known metabolic and elimination pathways.		

No clinically significant changes in concentration were observed for doravirine when co-administered with the following agents: dolutegravir, TDF, lamivudine, elbasvir and grazoprevir, ledipasvir and sofosbuvir, ritonavir, ketoconazole, aluminum hydroxide/magnesium hydroxide/simethicone containing antacid, pantoprazole, and methadone [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.2 Effect of PIFELTRO on Other Drugs

No clinically significant changes in concentration were observed for the following agents when co-administered with doravirine: dolutegravir, lamivudine, TDF, elbasvir and grazoprevir, ledipasvir and sofosbuvir, atorvastatin, an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and levonorgestrel, metformin, methadone, and midazolam [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to PIFELTRO during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.

Risk Summary

No adequate human data are available to establish whether or not PIFELTRO poses a risk to pregnancy outcomes. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when doravirine was administered at exposures ≥ 8 times the exposure in humans at the recommended human dose (RHD) of PIFELTRO (see *Data*).

The background rate of major birth defects is 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in the clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15-20%. Methodological limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates individuals and infants from the limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at less than 20 weeks gestation.

Data

Animal Data

Doravirine was administered orally to pregnant rabbits (up to 300 mg/kg/day on gestation days (GD) 7 to 20) and rats (up to 450 mg/kg/day on GD 6 to 20 and separately from GD 6 to lactation/postpartum day 20). No significant toxicological effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/post-natal (rats) development were observed at exposures (AUC) approximately 9 times (rats) and 8 times (rabbits) the exposure in humans at the RHD. Doravirine was transferred to the fetus through the placenta in embryo-fetal studies, with fetal plasma concentrations of up to 40% (rabbits) and 52% (rats) that of maternal concentrations observed on gestation day 20.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

It is unknown whether doravirine is present in human milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant. Doravirine is present in the milk of lactating rats (*see Data*). Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) serious adverse reactions in a breastfed infant, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving PIFELTRO.

Data

Doravirine was excreted into the milk of lactating rats following oral administration (450 mg/kg/day) from gestation day 6 to lactation day 14, with milk concentrations approximately 1.5 times that of maternal plasma concentrations observed 2 hours post dose on lactation day 14.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of PIFELTRO have not been established in pediatric patients less than 18 years of age.

8.5 Geriatric Use

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

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment of PIFELTRO is required in patients with mild, moderate, or severe renal impairment. PIFELTRO has not been adequately studied in patients with end-stage renal disease and has not been studied in dialysis patients [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of PIFELTRO is required in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. PIFELTRO has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

11 DESCRIPTION

PIFELTRO is a film-coated tablet containing doravirine for oral administration.

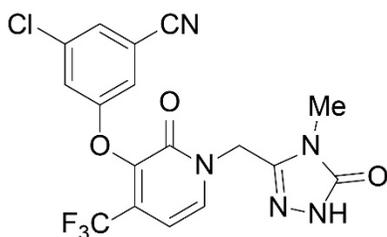
Doravirine is an HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI).

Each tablet contains 100 mg of doravirine as the active ingredient. The tablets include the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hypromellose acetate succinate, lactose monohydrate, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. The tablets are film coated with a coating material containing the following inactive ingredients: hypromellose, lactose monohydrate, titanium dioxide, and triacetin. The coated tablets are polished with carnauba wax.

The chemical name for doravirine is 3-chloro-5-[[1-[(4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1,2-dihydro-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]oxy]benzotrile.

It has a molecular formula of C₁₇H₁₁ClF₃N₅O₃ and a molecular weight of 425.75.

It has the following structural formula:



Doravirine is practically insoluble in water.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Doravirine is an antiretroviral drug [see *Microbiology* (12.4)].

12.2 Pharmacodynamics

In a Phase 2 trial evaluating doravirine over a dose range of 0.25 to 2 times the recommended dose of PIFELTRO, (in combination with FTC/TDF) in HIV-1 infected subjects with no antiretroviral treatment history, no exposure-response relationship for efficacy was identified for doravirine.

Cardiac Electrophysiology

At a doravirine dose of 1200 mg, which provides approximately 4 times the peak concentration observed following the recommended dose of PIFELTRO, doravirine does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Doravirine pharmacokinetics are similar in healthy subjects and HIV-1-infected subjects. Doravirine pharmacokinetics are provided in Table 7.

Table 7: Pharmacokinetic Properties of Doravirine

Parameter	Doravirine
General	
<i>Steady State Exposure</i> ^{*†}	
AUC ₀₋₂₄ (mcg•h/mL)	16.1 (29)
C _{max} (mcg/mL)	0.962 (19)
C ₂₄ (mcg/mL)	0.396 (63)
<i>Time to Steady State (Days)</i>	2
<i>Accumulation Ratio</i>	1.2 to 1.4
Absorption	
Absolute Bioavailability	64%
T _{max} (h)	2
<i>Effect of Food</i> [‡]	
AUC Ratio	1.16 (1.06, 1.26)
C _{max} Ratio	1.03 (0.89, 1.19)
C ₂₄ Ratio	1.36 (1.19, 1.55)
Distribution	
V _{dss} (L) [§]	60.5
Plasma Protein Binding	76%
Elimination	
t _{1/2} (h)	15
CL/F (mL/min) [†]	106 (35.2)
CL _{renal} (mL/min) [†]	9.3 (18.6)
<i>Metabolism</i>	
Primary Pathway(s)	CYP3A
<i>Excretion</i>	
Major Route of Elimination	Metabolism
Urine (unchanged)	6%
Biliary/Fecal (unchanged)	Minor
<p>*Doravirine 100 mg once daily to HIV-1 infected subjects †Presented as geometric mean (%CV: geometric coefficient of variation) ‡Geometric mean ratio [high-fat meal/fasting] and (90% confidence interval) for PK parameters. High fat meal is approximately 1,000 kcal, 50% fat. The effect of food is not clinically relevant. §Based on IV dose</p> <p><i>Abbreviations:</i> AUC=area under the time concentration curve; C_{max}=maximum concentration; C₂₄=concentration at 24 hours; T_{max}=time to C_{max}; V_{dss}= volume of distribution at steady state, t_{1/2}=elimination half-life; CL/F=apparent clearance; CL_{renal}=apparent renal clearance</p>	

Specific Populations

No clinically significant difference on the pharmacokinetics of doravirine were observed based on age (18 to 78 years of age), sex, and race/ethnicity, mild to severe renal impairment (creatinine clearance (CL_{cr}) >15 mL/min, estimated by Cockcroft-Gault), or moderate hepatic impairment (Child-Pugh B). The pharmacokinetics of doravirine in patients with end-stage renal disease or undergoing dialysis, severe hepatic impairment (Child-Pugh C), or <18 years of age is unknown.

Patients with Renal Impairment

In a study comparing 8 subjects with severe renal impairment to 8 subjects without renal impairment, the single dose exposure of doravirine was 43% higher in subjects with severe renal impairment. In a population pharmacokinetic analysis, renal function did not have a clinically relevant effect on doravirine pharmacokinetics. Doravirine has not been studied in patients with end-stage renal disease or in patients undergoing dialysis [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Patients with Hepatic Impairment

No clinically significant difference in the pharmacokinetics of doravirine was observed in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score B) compared to subjects without hepatic impairment. Doravirine has not been studied in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C) [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

Drug Interaction Studies

Doravirine is primarily metabolized by CYP3A, and drugs that induce or inhibit CYP3A may affect the clearance of doravirine. Co-administration of doravirine and drugs that induce CYP3A may result in decreased plasma concentrations of doravirine. Co-administration of doravirine and drugs that inhibit CYP3A may result in increased plasma concentrations of doravirine.

Doravirine is not likely to have a clinically relevant effect on the exposure of medicinal products metabolized by CYP enzymes. Doravirine did not inhibit major drug metabolizing enzymes *in vitro*, including CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, and UGT1A1 and is not likely to be an inducer of CYP1A2, 2B6, or 3A4. Based on *in vitro* assays, doravirine is not likely to be an inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, P-glycoprotein, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, and MATE2K. Drug interaction studies were performed with doravirine and other drugs likely to be co-administered or commonly used as probes for pharmacokinetic interactions. The effects of co-administration with other drugs on the exposure (C_{max} , AUC, and C_{24}) of doravirine are summarized in Table 8. A single doravirine 100 mg dose was administered in these studies unless otherwise noted.

Table 8: Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameter Values of Doravirine in the Presence of Co-administered Drug

Co-administered Drug	Regimen of Co-administered Drug	N	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Doravirine Pharmacokinetics with/without Co-administered Drug (No Effect=1.00)		
			AUC*	C_{max}	C_{24}
Azole Antifungal Agents					
ketoconazole [†]	400 mg QD	10	3.06 (2.85, 3.29)	1.25 (1.05, 1.49)	2.75 (2.54, 2.98)
Antimycobacterials					
rifampin	600 mg QD	10	0.12 (0.10, 0.15)	0.43 (0.35, 0.52)	0.03 (0.02, 0.04)
rifabutin	300 mg QD	12	0.50 (0.45, 0.55)	0.99 (0.85, 1.15)	0.32 (0.28, 0.35)
HIV Antiviral Agents					
ritonavir ^{†,‡}	100 mg BID	8	3.54 (3.04, 4.11)	1.31 (1.17, 1.46)	2.91 (2.33, 3.62)
efavirenz	600 mg QD [§]	17	0.38 (0.33, 0.45)	0.65 (0.58, 0.73)	0.15 (0.10, 0.23)
	600 mg QD [¶]	17	0.68 (0.58, 0.80)	0.86 (0.77, 0.97)	0.50 (0.39, 0.64)

CI = confidence interval; QD = once daily; BID = twice daily
^{*}AUC_{0-∞} for single-dose, AUC₀₋₂₄ for once daily.
[†]Changes in doravirine pharmacokinetic values are not clinically relevant.
[‡]A single doravirine 50 mg dose (0.5 times the recommended approved dose) was administered.
[§]The first day following the cessation of efavirenz therapy and initiation of doravirine 100 mg QD.
[¶]14 days following the cessation of efavirenz therapy and initiation of doravirine 100 mg QD.

Based on drug interaction studies conducted with doravirine, no clinically significant drug interactions have been observed following the co-administration of doravirine and the following drugs: dolutegravir, ritonavir, TDF, lamivudine, elbasvir and grazoprevir, ledipasvir and sofosbuvir, ketoconazole, aluminum hydroxide/magnesium hydroxide/simethicone containing antacid, pantoprazole, atorvastatin, an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and levonorgestrel, metformin, methadone, and midazolam.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Doravirine is a pyridinone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor of HIV-1 and inhibits HIV-1 replication by non-competitive inhibition of HIV-1 reverse transcriptase (RT). The inhibitory concentration at 50% (IC₅₀) of doravirine for RNA-dependent DNA polymerization of recombinant wild-type HIV-1 RT in a biochemical assay was 12.2±2.0 nM (n=3). Doravirine does not inhibit the human cellular DNA polymerases α, β, and mitochondrial DNA polymerase γ.

Antiviral Activity in Cell Culture

Doravirine exhibited an EC₅₀ value of 12.0±4.4 nM against wild-type laboratory strains of HIV-1 when tested in the presence of 100% normal human serum (NHS) using MT4-GFP reporter cells and a median EC₅₀ value for HIV-1 subtype B primary isolates (n=118) of 4.1 nM (range: 1.0 nM-16.0 nM). Doravirine demonstrated antiviral activity against a broad panel of primary HIV-1 isolates (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) with EC₅₀ values ranging from 1.2 nM to 10.0 nM.

Antiviral Activity in Combination with other HIV Antiviral Agents

The antiviral activity of doravirine in cell culture was not antagonistic when combined with the NNRTIs delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine, or rilpivirine; the NRTIs abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir DF, or zidovudine; the PIs darunavir or indinavir; the gp41 fusion inhibitor enfuvirtide; the CCR5 co-receptor antagonist maraviroc; or the integrase strand transfer inhibitor raltegravir.

Resistance

In Cell Culture

Doravirine-resistant strains were selected in cell culture starting from wild-type HIV-1 of different origins and subtypes, as well as NNRTI-resistant HIV-1. Observed emergent amino acid substitutions in RT included: V106A, V106I, V106M, V108I, H221Y, F227C, F227I, F227L, F227V, M230I, L234I, P236L, and Y318F. The V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L, and Y318F substitutions conferred 3.4-fold to 70-fold reductions in susceptibility to doravirine. Y318F in combination with V106A, V106M, V108I, and F227C conferred greater decreases in susceptibility to doravirine than Y318F alone, which conferred a 10-fold reduction in susceptibility to doravirine.

In Clinical Trials

Clinical Trial Results in Adults with No Antiretroviral Treatment History

In the doravirine treatment arms of the DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD trials (n=747) through Week 96, 13 subjects showed the emergence of doravirine resistance-associated substitutions in their HIV among 36 (36%) subjects in the resistance analysis subset (subjects with HIV-1 RNA greater than 400 copies per mL at virologic failure or early study discontinuation and having post-baseline resistance samples). Emergent doravirine resistance-associated substitutions in RT included one or more of the following: V90G/I, A98G, V106A, V106I, V106M/T, V108I, E138G, Y188L, H221Y, P225H, P225L, P225P/S, F227C, F227C/R, Y318Y/F and Y318Y/S. Eight of 13 (62%) subjects with emergent doravirine resistance-associated substitutions showed doravirine phenotypic resistance and most of them had at least a 100-fold reduction in doravirine susceptibility (range >95- to >211-fold reduction in doravirine susceptibility). The other 5 virologic failures who had only amino acid mixtures of NNRTI resistance substitutions showed doravirine phenotypic fold-changes of less than 2-fold. Of the 36 subjects in the resistance analysis subset, 10 subjects (28%) developed genotypic and/or phenotypic resistance to the other drugs (abacavir, emtricitabine, lamivudine, or tenofovir) in the regimens of the DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD trials. The resistance-associated substitutions that emerged were RT M41L (n=1), A62A/V (n=1), K65R (n=2), T69T/A (n=1), V75V/I (n=1), and M184I or V (n=7).

In the DRV/r treatment arm of the DRIVE-FORWARD trial (n=383) through Week 96, no subjects showed the emergence of darunavir resistance-associated substitutions among 15 subjects with resistance data and 2 of the subjects had emergent genotypic or phenotypic resistance to lamivudine or tenofovir. In the EFV/FTC/TDF treatment arm of the DRIVE-AHEAD trial (n=364) through Week 96, 15 subjects showed the emergence of efavirenz resistance-associated substitutions among 25 (60%) subjects in the resistance analysis subset and genotypic resistance to emtricitabine or tenofovir developed in 5 evaluable subjects; emergent resistance-associated substitutions were RT K65R (n=1), D67G/K70E (n=1), L74V/V75M/V118I (n=1), M184I or V (n=5), and K219K/E (n=1).

Clinical Trial Results in Virologically-Suppressed Adults

In the DRIVE-SHIFT clinical trial [see *Clinical Studies 14.2*], there were 6 subjects in the immediate switch group (n=447) and 2 subjects in the delayed switch group (n=209) who met the protocol-defined virologic failure criteria (confirmed HIV-1 RNA \geq 50 copies/mL). Two of the 6 virologic failure subjects in the immediate switch group had available resistance data and neither developed detectable genotypic or phenotypic resistance to doravirine, lamivudine, or tenofovir during treatment with DELSTRIGO. One of the two virologic failure subjects in the delayed switch group who had available resistance data developed the RT M184M/I substitution and phenotypic resistance to emtricitabine and lamivudine during treatment with their baseline regimen.

Cross-Resistance

Cross-resistance has been observed among NNRTIs. Treatment-emergent doravirine resistance-associated substitutions can confer cross-resistance to efavirenz, etravirine, nevirapine, and rilpivirine. Of the 8 virologic failures who developed doravirine phenotypic resistance, all had phenotypic resistance to nevirapine, 6 had phenotypic resistance to efavirenz, 4 had phenotypic resistance to rilpivirine, and 3 had resistance to etravirine in the Monogram PhenoSense assay. Of the 11 virologic failure subjects in DRIVE-AHEAD phenotypically resistant to efavirenz, 2 (18%) had decreased susceptibility to doravirine (18- and 36-fold).

The treatment-emergent doravirine resistance-associated substitution Y318F did not confer reduced susceptibility to efavirenz, etravirine, or rilpivirine.

A panel of 96 diverse clinical isolates containing NNRTI resistance-associated substitutions was evaluated for susceptibility to doravirine. Clinical isolates containing the Y188L substitution alone or in combination with K103N or V106I, V106A in combination with G190A and F227L, or E138K in combination with Y181C and M230L showed greater than 100-fold reduced susceptibility to doravirine.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Doravirine was not carcinogenic in long-term oral carcinogenicity studies in mice and rats at exposures up to 6 and 7 times, respectively, the human exposures at the RHD. A statistically significant incidence of thyroid parafollicular cell adenoma and carcinoma seen only in female rats at the high dose was within the range observed in historical controls.

Mutagenesis

Doravirine was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including microbial mutagenesis, chromosomal aberration in Chinese hamster ovary cells, and in *in vivo* rat micronucleus assays.

Impairment of fertility

There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when doravirine was administered to rats at systemic exposures (AUC) approximately 7 times the exposure in humans at the RHD.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Trial Results in Adults with No Antiretroviral Treatment History

The efficacy of PIFELTRO is based on the analyses of 96-week data from two randomized, multicenter, double-blind, active controlled Phase 3 trials (DRIVE-FORWARD, NCT02275780 and DRIVE-AHEAD, NCT02403674) in HIV-1 infected subjects with no antiretroviral treatment history (n=1494).

In DRIVE-FORWARD, 766 subjects were randomized and received at least 1 dose of either PIFELTRO once daily or darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg (DRV+r) once daily each in combination with emtricitabine/tenofovir DF (FTC/TDF) or abacavir/lamivudine (ABC/3TC) selected by the investigator. At baseline, the median age of subjects was 33 years, 16% were female, 27% were non-white, 4% had hepatitis B and/or C virus co-infection, 10% had a history of AIDS, 20% had HIV-1 RNA greater than 100,000 copies/mL, 86% had CD4+ T-cell count greater than 200 cells/mm³, 13% received ABC/3TC, and 87% received FTC/TDF; these characteristics were similar between treatment groups.

In DRIVE-AHEAD, 728 subjects were randomized and received at least 1 dose of either DELSTRIGO (DOR/3TC/TDF) or EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg once daily. At baseline, the median age of subjects was 31 years, 15% were female, 52% were non-white, 3% had hepatitis B or C co-infection, 14% had a history of AIDS, 21% had HIV-1 RNA greater than 100,000 copies/mL, and 88% had CD4+ T-cell count greater than 200 cells/mm³; these characteristics were similar between treatment groups.

Week 96 outcomes for DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD are provided in Table 9. Side-by-side tabulation is to simplify presentation; direct comparisons across trials should not be made due to differing trial designs.

In DRIVE-FORWARD, the mean CD4+ T-cell counts in the PIFELTRO and DRV+r groups increased from baseline by 224 and 207 cells/mm³, respectively.

In DRIVE-AHEAD, the mean CD4+ T-cell counts in the DELSTRIGO and EFV/FTC/TDF groups increased from baseline by 238 and 223 cells/mm³, respectively.

Table 9: Virologic Outcome in DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD at Week 96 in HIV-1 Adults with No Antiretroviral Treatment History

Outcome	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO + 2 NRTIs Once Daily N=383	DRV+r + 2 NRTIs Once Daily N=383	DELSTRIGO Once Daily N=364	EFV/FTC/TDF Once Daily N=364
HIV-1 RNA <50 copies/mL	72%	65%	77%	74%
Treatment Differences (95% CI) *	7.5% (1.0%, 14.1%)		3.8% (-2.4%, 10.0%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL [†]	17%	20%	15%	12%
No Virologic Data at Week 96 Window	11%	15%	7%	14%
Discontinued study due to AE or Death [‡]	2%	4%	3%	8%
Discontinued study for Other Reasons [§]	7%	9%	4%	5%
On study but missing data in window	2%	3%	1%	1%
Proportion (%) of Subjects With HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 96 by Baseline and Demographic Category				
Gender				
Male	72% (N = 319)	67% (N = 326)	78% (N = 305)	73% (N = 311)

Female	73% (N = 64)	54% (N = 57)	75% (N = 59)	75% (N = 53)
Race				
White	78% (N = 280)	68% (N = 280)	80% (N = 176)	74% (N = 170)
Non-White	58% (N = 103)	57% (N = 102)	76% (N = 188)	74% (N = 194)
Ethnicity[†]				
Hispanic or Latino	76% (N = 93)	63% (N = 86)	81% (N = 126)	77% (N = 119)
Not Hispanic or Latino	71% (N = 284)	66% (N = 290)	76% (N = 238)	72% (N = 239)
NRTI Background Therapy				
FTC/TDF	71% (N = 333)	64% (N = 335)	-	-
ABC/3TC	80% (N = 50)	67% (N = 48)	-	-
Baseline HIV-1 RNA (copies/mL)				
≤100,000 copies/mL	75% (N = 300)	66% (N = 309)	80% (N = 291)	77% (N = 282)
>100,000 copies/mL	61% (N = 83)	59% (N = 73)	67% (N = 73)	62% (N = 82)
CD4+ T-cell Count (cells/mm³)				
≤200 cells/mm ³	62% (N = 42)	51% (N = 67)	59% (N = 44)	70% (N = 46)
>200 cells/mm ³	74% (N = 341)	68% (N = 316)	80% (N = 320)	74% (N = 318)
Viral Subtype[†]				
Subtype B	71% (N = 266)	66% (N = 272)	80% (N = 232)	72% (N = 253)
Subtype Non-B	75% (N = 117)	62% (N = 111)	73% (N = 130)	77% (N = 111)
<p>*The 95% CIs for the treatment differences were calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method.</p> <p>[†]Includes subjects who discontinued study drug or study before Week 96 for lack or loss of efficacy and subjects with HIV-1 RNA equal to or above 50 copies/mL in the Week 96 window.</p> <p>[‡]Includes subjects who discontinued because of adverse event (AE) or death if this resulted in no virologic data in the Week 96 window.</p> <p>[§]Other Reasons include: lost to follow-up, non-compliance with study drug, physician decision, pregnancy, protocol deviation, screen failure, withdrawal by subject.</p> <p>[¶]Does not include subjects whose ethnicity or viral subtypes were unknown.</p> <p>Note: NRTIs = FTC/3TC or ABC/3TC.</p>				

14.2 Clinical Trial Results in Virologically-Suppressed Adults

The efficacy of switching from a baseline regimen consisting of two NRTIs in combination with a PI plus either ritonavir or cobicistat, or elvitegravir plus cobicistat, or an NNRTI to DELSTRIGO was evaluated in a randomized, open-label trial (DRIVE-SHIFT, NCT02397096), in virologically-suppressed HIV-1 infected adults. Subjects must have been virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) on their baseline regimen for at least 6 months prior to trial entry, with no history of virologic failure. Subjects were randomized to either switch to DELSTRIGO at baseline (n = 447, Immediate Switch Group (ISG)), or stay on their baseline regimen until Week 24, at which point they switched to DELSTRIGO (n = 223, Delayed Switch Group (DSG)).

At baseline, the median age of subjects was 43 years, 16% were female, and 24% were Non-White, 21% were of Hispanic or Latino ethnicity, 3% had hepatitis B and/or C virus co-infection, 17% had a history of AIDS, 96% had CD4+ T-cell count greater than or equal to 200 cells/mm³, 70% were on a regimen containing a PI plus ritonavir, 24% were on a regimen containing an NNRTI, 6% were on a regimen containing elvitegravir plus cobicistat, and 1% were on a regimen containing a PI plus cobicistat; these characteristics were similar between treatment groups.

Virologic outcome results are shown in Table 10.

Table 10: Virologic Outcomes in DRIVE-SHIFT in HIV-1 Virologically-Suppressed Subjects Who Switched to DELSTRIGO

Outcome	DELSTRIGO Once Daily ISG Week 48 N=447	Baseline Regimen DSG Week 24 N=223
HIV-1 RNA \geq 50 copies/mL*	2%	1%
ISG-DSG, Difference (95% CI) ^{††}	0.7% (-1.3%, 2.6%)	
HIV-1 RNA <50 copies/mL	91%	95%
No Virologic Data Within the Time Window	8%	4%
Discontinued study due to AE or Death [§]	3%	<1%
Discontinued study for Other Reasons [¶]	4%	4%
On study but missing data in window	0	0
Proportion (%) of Subjects With HIV-1 RNA <50 copies/mL by Baseline and Demographic Category		
Age (years)		
< 50	90% (N = 320)	95% (N = 157)
\geq 50	94% (N = 127)	94% (N = 66)
Gender		
Male	91% (N = 372)	94% (N = 194)
Female	91% (N = 75)	100% (N = 29)
Race		
White	90% (N = 344)	95% (N = 168)
Non-White	93% (N = 103)	93% (N = 55)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	88% (N = 99)	91% (N = 45)
Not Hispanic or Latino	91% (N = 341)	95% (N = 175)
CD4+ T-cell Count (cells/mm³)		
<200 cells/mm ³	85% (N = 13)	75% (N = 4)
\geq 200 cells/mm ³	91% (N = 426)	95% (N = 216)
Baseline Regimen[#]		
PI plus either ritonavir or cobicistat	90% (N=316)	94% (N=156)
elvitegravir plus cobicistat or NNRTI	93% (N=131)	96% (N=67)
<p>*Includes subjects who discontinued study drug or study before Week 48 for ISG or before Week 24 for DSG for lack or loss of efficacy and subjects with HIV-1 RNA \geq50 copies/mL in the Week 48 window for ISG and in the Week 24 window for DSG.</p> <p>[†]The 95% CI for the treatment difference was calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method.</p> <p>[‡]Assessed using a non-inferiority margin of 4%.</p> <p>[§]Includes subjects who discontinued because of adverse event (AE) or death if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.</p> <p>[¶]Other reasons include: lost to follow-up, non-compliance with study drug, physician decision, protocol deviation, withdrawal by subject.</p> <p>[#]Baseline Regimen = PI plus either ritonavir or cobicistat (specifically atazanavir, darunavir, or lopinavir), or elvitegravir plus cobicistat, or NNRTI (specifically efavirenz, nevirapine, or rilpivirine), each administered with two NRTIs.</p>		

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each PIFELTRO tablet contains 100 mg of doravirine, is white, oval-shaped and film-coated, and is debossed with the corporate logo and 700 on one side and plain on the other side. Each bottle contains 30 tablets (NDC 0006-3069-01) with silica gel desiccant and is closed with a child-resistant closure.

Store PIFELTRO in the original bottle. Keep the bottle tightly closed to protect from moisture. Do not remove the desiccant.

Store PIFELTRO at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Drug Interactions

Inform patients that PIFELTRO may interact with certain other drugs; therefore, 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 [see *Contraindications (4)*, *Warnings and Precautions (5.1)*, and *Drug Interactions (7.1)*]

For patients concomitantly receiving rifabutin, take one tablet of PIFELTRO twice daily (approximately 12 hours apart) [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Immune Reconstitution Syndrome

Inform patients that 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. 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. Advise patients to inform their healthcare provider immediately of any symptoms of infection [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Dosing Instructions

Advise patients to take PIFELTRO every day at a regularly scheduled time with or without food. Inform patients that it is important not to miss or skip doses as it can result in development of resistance. If a patient forgets to take PIFELTRO, tell the patient to take the missed dose right away, unless it is almost time for the next dose. Advise the patient not to take 2 doses at one time and to take the next dose at the regularly scheduled time.

Pregnancy Registry

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

Lactation

Instruct mothers with HIV-1 infection not to breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in breast milk [see *Use in Specific Populations (8.2)*].

Manufactured for: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

For patent information: www.merck.com/product/patent/home.html

The trademarks depicted herein are owned by their respective companies.

Copyright © 2018-2019 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved.

uspi-mk1439-t-1910r002

ドラビリン 錠剤

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.2.2.2 EU 添付文書（原文）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

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

Pifeltro 100 mg film-coated tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 100 mg of doravirine.

Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains 222 mg lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

White, oval-shaped, tablet of dimensions 19.00 mm x 9.50 mm, debossed with the corporate logo and 700 on one side and plain on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Pifeltro is indicated, in combination with other antiretroviral medicinal products, for the treatment of adults infected with HIV-1 without past or present evidence of resistance to the NNRTI class (see sections 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

The recommended dose is one 100 mg tablet taken orally once daily with or without food.

Dose adjustment

If Pifeltro is co-administered with rifabutin, one 100 mg tablet of Pifeltro should be taken twice daily (approximately 12 hours apart) (see section 4.5).

Co-administration of doravirine with other moderate CYP3A inducers has not been evaluated, but decreased doravirine concentrations are expected. If co-administration with other moderate CYP3A inducers (e.g., dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcillin, modafinil, telotristat ethyl) cannot be avoided, one 100 mg tablet of Pifeltro should be taken twice daily (approximately 12 hours apart).

Missed dose

If the patient misses a dose of Pifeltro within 12 hours of the time it is usually taken, the patient should take as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If a patient misses a dose by more

than 12 hours, the patient should not take the missed dose and instead take the next dose at the regularly scheduled time. The patient should not take 2 doses at one time.

Special populations

Elderly

No dose adjustment of doravirine is needed in elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment of doravirine is required in patients with mild, moderate, or severe renal impairment. Doravirine has not been studied in patients with end-stage renal disease and has not been studied in dialysis patients (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of doravirine is required in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. Doravirine has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). It is not known whether the exposure to doravirine will increase in patients with severe hepatic impairment. Therefore, caution is advised when doravirine is administered to patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

Safety and efficacy of doravirine have not been established in patients younger than 18 years of age. No data are available.

Method of administration

Pifeltro must be taken orally, once daily with or without food and swallowed whole (see section 5.2).

4.3 Contraindications

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

Co-administration with medicinal products that are strong cytochrome P450 CYP3A enzyme inducers is contraindicated as significant decreases in doravirine plasma concentrations are expected to occur, which may decrease the effectiveness of Pifeltro (see sections 4.4 and 4.5). These medicinal products include, but are not limited, to the following:

- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin, rifapentine
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
- mitotane
- enzalutamide
- lumacaftor

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 of HIV-1, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

NNRTI substitutions and use of doravirine

Doravirine has not been evaluated in patients with previous virologic failure to any other antiretroviral therapy. NNRTI-associated mutations detected at screening were part of exclusion criteria in the Phase 2b/3-studies. A breakpoint for a reduction in susceptibility, yielded by various NNRTI substitutions, that is associated with a reduction in clinical efficacy has not been established (see section 5.1). There is not sufficient clinical evidence to support the use of doravirine in patients infected with HIV-1 with evidence of resistance to the NNRTI class.

Use with CYP3A inducers

Caution should be given to prescribing doravirine with medicinal products that may reduce the exposure of doravirine (see sections 4.3 and 4.5).

Immune reactivation syndrome

Immune reactivation syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune system responds 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, autoimmune hepatitis, polymyositis, and Guillain-Barré syndrome) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the time to onset is more variable and can occur many months after initiation of treatment.

Lactose

The tablets contain lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on doravirine

Doravirine is primarily metabolised by CYP3A, and medicinal products that induce or inhibit CYP3A are expected to affect the clearance of doravirine (see section 5.2). Doravirine should not be co-administered with medicinal products that are strong CYP3A enzyme inducers as significant decreases in doravirine plasma concentrations are expected to occur, which may decrease the effectiveness of doravirine (see sections 4.3 and 5.2).

Co-administration with the moderate CYP3A inducer rifabutin decreased doravirine concentrations (see Table 1). When doravirine is co-administered with rifabutin, the doravirine dose should be increased to 100 mg twice daily (the doses should be taken approximately 12 hours apart) (see section 4.2).

Co-administration of doravirine with other moderate CYP3A inducers has not been evaluated, but decreased doravirine concentrations are expected. If co-administration with other moderate CYP3A inducers (e.g., dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcillin, modafinil, telotristat ethyl) cannot be avoided, the doravirine dose should be increased to 100 mg twice daily (the doses should be taken approximately 12 hours apart) (see section 4.2).

Co-administration of doravirine and medicinal products that are inhibitors of CYP3A may result in increased plasma concentrations of doravirine. However, no dose adjustment is needed when doravirine is co-administered with CYP3A inhibitors.

Effects of doravirine on other medicinal products

Doravirine at a dose of 100 mg once daily is not likely to have a clinically relevant effect on the plasma concentrations of medicinal products that are dependent on transport proteins for absorption and/or elimination or that are metabolized by CYP enzymes.

However, co-administration of doravirine and the sensitive CYP3A substrate midazolam resulted in a 18 % decrease in midazolam exposure, suggesting that doravirine may be a weak CYP3A inducer. Therefore caution should be used when co-administering doravirine with medicinal products that are sensitive CYP3A substrates that also have a narrow therapeutic window (e.g., tacrolimus and sirolimus).

Interactions table

Table 1 shows the established and other potential medicinal product interactions with doravirine but is not all inclusive (increase is indicated as ↑, decrease is indicated as ↓, and no change as ↔).

Table 1: Interactions of doravirine with other medicinal products

Medicinal Product by Therapeutic Area	Effects on Medicinal Product Levels Geometric Mean Ratio (90 % CI)*	Recommendation Concerning Co-administration with doravirine
Acid-Reducing Agents		
antacid (aluminium and magnesium hydroxide oral suspension) (20 mL SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 1.01 (0.92, 1.11) C _{max} 0.86 (0.74, 1.01) C ₂₄ 1.03 (0.94, 1.12)	No dose adjustment is required.
pantoprazole (40 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0.83 (0.76, 0.91) C _{max} 0.88 (0.76, 1.01) C ₂₄ 0.84 (0.77, 0.92)	No dose adjustment is required.
omeprazole	Interaction not studied. Expected: ↔ doravirine	No dose adjustment is required.
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors		
lisinopril	Interaction not studied. Expected: ↔ lisinopril	No dose adjustment is required.
Antiandrogens		
enzalutamide	Interaction not studied. Expected: ↓ doravirine (Induction of CYP3A)	Co-administration is contraindicated.
Antibiotics		
nafcillin	Interaction not studied. Expected: ↓ doravirine (Induction of CYP3A)	Co-administration should be avoided. If co-administration cannot be avoided, one tablet of doravirine should be taken twice daily (approximately 12 hours apart).

Medicinal Product by Therapeutic Area	Effects on Medicinal Product Levels Geometric Mean Ratio (90 % CI)*	Recommendation Concerning Co-administration with doravirine
Anticonvulsants		
carbamazepine oxcarbazepine phenobarbital phenytoin	Interaction not studied. Expected: ↓ doravirine (Induction of CYP3A)	Co-administration is contraindicated.
Antidiabetics		
metformin (1000 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ metformin AUC 0.94 (0.88, 1.00) C _{max} 0.94 (0.86, 1.03)	No dose adjustment is required.
canagliflozin liraglutide sitagliptin	Interaction not studied. Expected: ↔ canagliflozin ↔ liraglutide ↔ sitagliptin	No dose adjustment is required.
Antidiarrhoeals		
telotristat ethyl	Interaction not studied. Expected: ↓ doravirine (Induction of CYP3A)	Co-administration should be avoided. If co-administration cannot be avoided, one tablet of doravirine should be taken twice daily (approximately 12 hours apart).
Antigout and Uricosuric Agents		
lesinurad	Interaction not studied. Expected: ↓ doravirine (Induction of CYP3A)	Co-administration should be avoided. If co-administration cannot be avoided, one tablet of doravirine should be taken twice daily (approximately 12 hours apart).
Antimycobacterials		
Single dose rifampicin (600 mg SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0.91 (0.78, 1.06) C _{max} 1.40 (1.21, 1.63) C ₂₄ 0.90 (0.80, 1.01)	Co-administration is contraindicated.
Multiple dose rifampicin (600 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0.12 (0.10, 0.15) C _{max} 0.43 (0.35, 0.52) C ₂₄ 0.03 (0.02, 0.04) (Induction of CYP3A)	
rifapentine	Interaction not studied. Expected: ↓ doravirine (Induction of CYP3A)	Co-administration is contraindicated.
rifabutin (300 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0.50 (0.45, 0.55) C _{max} 0.99 (0.85, 1.15) C ₂₄ 0.32 (0.28, 0.35) (Induction of CYP3A)	If doravirine is co-administered with rifabutin, the doravirine dose should be increased to 100 mg twice daily (approximately 12 hours apart).

Medicinal Product by Therapeutic Area	Effects on Medicinal Product Levels Geometric Mean Ratio (90 % CI)*	Recommendation Concerning Co-administration with doravirine
Antineoplastics		
mitotane	Interaction not studied. Expected: ↓ doravirine (Induction of CYP3A)	Co-administration is contraindicated.
Antipsychotics		
thioridazine	Interaction not studied. Expected: ↓ doravirine (Induction of CYP3A)	Co-administration should be avoided. If co-administration cannot be avoided, one tablet of doravirine should be taken twice daily (approximately 12 hours apart).
Azole Antifungal Agents		
ketoconazole (400 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↑ doravirine AUC 3.06 (2.85, 3.29) C _{max} 1.25 (1.05, 1.49) C ₂₄ 2.75 (2.54, 2.98) (Inhibition of CYP3A)	No dose adjustment is required.
fluconazole itraconazole posaconazole voriconazole	Interaction not studied. Expected: ↑ doravirine (Inhibition of CYP3A4)	No dose adjustment is required.
Calcium Channel Blockers		
diltiazem verapamil	Interaction not studied. Expected: ↑ doravirine (CYP3A inhibition)	No dose adjustment is required.
Cystic Fibrosis Treatment		
lumacaftor	Interaction not studied. Expected: ↓ doravirine (Induction of CYP3A)	Co-administration is contraindicated.
Endothelin Receptor Antagonists		
bosentan	Interaction not studied. Expected: ↓ doravirine (Induction of CYP3A)	Co-administration should be avoided. If co-administration cannot be avoided, one tablet of doravirine should be taken twice daily (approximately 12 hours apart).

Medicinal Product by Therapeutic Area	Effects on Medicinal Product Levels Geometric Mean Ratio (90 % CI)*	Recommendation Concerning Co-administration with doravirine
Hepatitis C Antiviral Agents		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirine 100 mg QD)	↑ doravirine AUC 1.56 (1.45, 1.68) C _{max} 1.41 (1.25, 1.58) C ₂₄ 1.61 (1.45, 1.79) (Inhibition of CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0.96 (0.90, 1.02) C _{max} 0.96 (0.91, 1.01) C ₂₄ 0.96 (0.89, 1.04) ↔ grazoprevir AUC 1.07 (0.94, 1.23) C _{max} 1.22 (1.01, 1.47) C ₂₄ 0.90 (0.83, 0.96)	No dose adjustment is required.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirine 100 mg SD)	↑ doravirine AUC 1.15 (1.07, 1.24) C _{max} 1.11 (0.97, 1.27) C ₂₄ 1.24 (1.13, 1.36) ↔ ledipasvir AUC 0.92 (0.80, 1.06) C _{max} 0.91 (0.80, 1.02) ↔ sofosbuvir AUC 1.04 (0.91, 1.18) C _{max} 0.89 (0.79, 1.00) ↔ GS-331007 AUC 1.03 (0.98, 1.09) C _{max} 1.03 (0.97, 1.09)	No dose adjustment is required.
sofosbuvir/velpatasvir	Interaction not studied. Expected: ↔ doravirine	No dose adjustment is required.
sofosbuvir	Interaction not studied. Expected: ↔ doravirine	No dose adjustment is required.
daclatasvir	Interaction not studied. Expected: ↔ doravirine	No dose adjustment is required.
ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir and dasabuvir+/-ritonavir	Interaction not studied. Expected: ↑ doravirine (Inhibition of CYP3A due to ritonavir)	No dose adjustment is required.

Medicinal Product by Therapeutic Area	Effects on Medicinal Product Levels Geometric Mean Ratio (90 % CI)*	Recommendation Concerning Co-administration with doravirine
dasabuvir	Interaction not studied. Expected: ↔ doravirine	No dose adjustment is required.
glecaprevir, pibrentasvir	Interaction not studied. Expected: ↑ doravirine (inhibition of CYP3A)	No dose adjustment is required.
ribavirin	Interaction not studied. Expected: ↔ doravirine	No dose adjustment is required.
Herbal Supplements		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaction not studied. Expected: ↓ doravirine (Induction of CYP3A)	Co-administration is contraindicated.
HIV Antiviral Agents		
Fusion and Entry Inhibitors		
enfuvirtide	Interaction not studied. Expected: ↔ doravirine ↔ enfuvirtide	No dose adjustment is required.
maraviroc	Interaction not studied. Expected: ↔ doravirine ↔ maraviroc	No dose adjustment is required.
Protease Inhibitors		
ritonavir [†] - boosted PIs (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)	Interaction not studied. Expected: ↑ doravirine (Inhibition of CYP3A) ↔ boosted PIs	No dose adjustment is required.
cobicistat-boosted PIs (darunavir, atazanavir)	Interaction not studied. Expected: ↑ doravirine (Inhibition of CYP3A) ↔ boosted PIs	No dose adjustment is required.

Medicinal Product by Therapeutic Area	Effects on Medicinal Product Levels Geometric Mean Ratio (90 % CI)*	Recommendation Concerning Co-administration with doravirine
Integrase Strand Transfer Inhibitors		
dolutegravir (50 mg QD, doravirine 200 mg QD)	↔ doravirine AUC 1.00 (0.89, 1.12) C _{max} 1.06 (0.88, 1.28) C ₂₄ 0.98 (0.88, 1.09) ↑ dolutegravir AUC 1.36 (1.15, 1.62) C _{max} 1.43 (1.20, 1.71) C ₂₄ 1.27 (1.06, 1.53) (Inhibition of BCRP)	No dose adjustment is required.
raltegravir	Interaction not studied. Expected: ↔ doravirine ↔ raltegravir	No dose adjustment is required.
ritonavir [†] -boosted elvitegravir	Interaction not studied. Expected: ↑ doravirine (CYP3A inhibition) ↔ elvitegravir	No dose adjustment is required.
cobicistat-boosted elvitegravir	Interaction not studied. Expected: ↑ doravirine (CYP3A inhibition) ↔ elvitegravir	No dose adjustment is required.
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors		
tenofovir disoproxil (245 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0.95 (0.80, 1.12) C _{max} 0.80 (0.64, 1.01) C ₂₄ 0.94 (0.78, 1.12)	No dose adjustment is required.
lamivudine + tenofovir disoproxil (300 mg lamivudine SD + 245 mg tenofovir disoproxil SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0.96 (0.87, 1.06) C _{max} 0.97 (0.88, 1.07) C ₂₄ 0.94 (0.83, 1.06) ↔ lamivudine AUC 0.94 (0.88, 1.00) C _{max} 0.92 (0.81, 1.05) ↔ tenofovir AUC 1.11 (0.97, 1.28) C _{max} 1.17 (0.96, 1.42)	No dose adjustment is required.
abacavir	Interaction not studied. Expected: ↔ doravirine ↔ abacavir	No dose adjustment is required.

Medicinal Product by Therapeutic Area	Effects on Medicinal Product Levels Geometric Mean Ratio (90 % CI)*	Recommendation Concerning Co-administration with doravirine
emtricitabine	Interaction not studied. Expected: ↔ doravirine ↔ emtricitabine	No dose adjustment is required.
tenofovir alafenamide	Interaction not studied. Expected: ↔ doravirine ↔ tenofovir alafenamide	No dose adjustment is required.
Immunosuppressants		
tacrolimus sirolimus	Interaction not studied. Expected: ↔ doravirine ↓ tacrolimus, sirolimus (Induction of CYP3A)	Monitor blood concentrations of tacrolimus and sirolimus as the dose of these agents may need to be adjusted.
Kinase Inhibitors		
dabrafenib	Interaction not studied. Expected: ↓ doravirine (Induction of CYP3A)	Co-administration should be avoided. If co-administration cannot be avoided, one tablet of doravirine should be taken twice daily (approximately 12 hours apart).
Opioid Analgesics		
methadone 20-200 mg QD individualised dose, doravirine 100 mg QD	↓ doravirine AUC 0.74 (0.61, 0.90) C _{max} 0.76 (0.63, 0.91) C ₂₄ 0.80 (0.63, 1.03) ↔ R-methadone AUC 0.95 (0.90, 1.01) C _{max} 0.98 (0.93, 1.03) C ₂₄ 0.95 (0.88, 1.03) ↔ S-methadone AUC 0.98 (0.90, 1.06) C _{max} 0.97 (0.91, 1.04) C ₂₄ 0.97 (0.86, 1.10)	No dose adjustment is required.
buprenorphine naloxone	Interaction not studied. Expected: ↔ buprenorphine ↔ naloxone	No dose adjustment is required.

Medicinal Product by Therapeutic Area	Effects on Medicinal Product Levels Geometric Mean Ratio (90 % CI)*	Recommendation Concerning Co-administration with doravirine
Oral Contraceptives		
0.03 mg ethinyl oestradiol/ 0.15 mg levonorgestrel SD, doravirine 100 mg QD	↔ ethinyl oestradiol AUC 0.98 (0.94, 1.03) C _{max} 0.83 (0.80, 0.87) ↑ levonorgestrel AUC 1.21 (1.14, 1.28) C _{max} 0.96 (0.88, 1.05)	No dose adjustment is required.
norgestimate/ethinyl oestradiol	Interaction not studied. Expected: ↔ norgestimate/ethinyl oestradiol	No dose adjustment is required.
Pharmacokinetic Enhancers		
ritonavir (100 mg BID, doravirine 50 mg SD)	↑ doravirine AUC 3.54 (3.04, 4.11) C _{max} 1.31 (1.17, 1.46) C ₂₄ 2.91 (2.33, 3.62) (Inhibition of CYP3A)	No dose adjustment is required.
cobicistat	Interaction not studied. Expected: ↑ doravirine (Inhibition of CYP3A)	No dose adjustment is required.
Psychostimulants		
modafinil	Interaction not studied. Expected: ↓ doravirine (Induction of CYP3A)	Co-administration should be avoided. If co-administration cannot be avoided, one tablet of doravirine should be taken twice daily (approximately 12 hours apart).
Sedatives/Hypnotics		
midazolam (2 mg SD, doravirine 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0.82 (0.70, 0.97) C _{max} 1.02 (0.81, 1.28)	No dose adjustment is required.
Statins		
atorvastatin (20 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ atorvastatin AUC 0.98 (0.90, 1.06) C _{max} 0.67 (0.52, 0.85)	No dose adjustment is required.
rosuvastatin simvastatin	Interaction not studied. Expected: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	No dose adjustment is required.
↑ = increase, ↓ = decrease, ↔ = no change CI = Confidence Interval; SD = Single Dose; QD = Once Daily; BID = Twice Daily *AUC _{0-∞} for single dose, AUC ₀₋₂₄ for once daily. †The interaction was evaluated with ritonavir only.		

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of doravirine in pregnant women.

Antiretroviral pregnancy registry

To monitor maternal-foetal outcomes in patients exposed to antiretroviral medicinal products while pregnant, an Antiretroviral Pregnancy Registry has been established. Physicians are encouraged to register patients in this registry.

Animal studies with doravirine do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of doravirine during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether doravirine is excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of doravirine in milk (see section 5.3).

Because of the potential for HIV-1 transmission and the potential for serious adverse reactions in breast-feeding infants, mothers should be instructed not to breast-feed if they are receiving Pifeltro.

Fertility

No human data on the effect of doravirine on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of doravirine on fertility at exposure levels higher than the exposure in humans at the recommended clinical dose (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Pifeltro may have a minor influence on the ability to drive or use machines. Patients should be informed that fatigue, dizziness, and somnolence have been reported during treatment with doravirine (see section 4.8). This should be considered when assessing a patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions considered possibly or probably related to doravirine were nausea (4 %) and headache (3 %).

Tabulated summary of adverse reactions

The adverse reactions with suspected (at least possible) relationship to treatment are listed below by body system organ class and frequency. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) or rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$).

Table 2: Tabulated summary of adverse reactions associated with doravirine used in combination with other antiretrovirals

Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	
Rare	rash pustular
Metabolism and nutrition disorders	
Uncommon	hypophosphataemia
Rare	hypomagnesaemia

Frequency	Adverse reactions
Psychiatric disorders	
Common	abnormal dreams, insomnia ¹
Uncommon	nightmare, depression ² , anxiety ³ , irritability, confusional state, suicidal ideation
Rare	aggression, hallucination, adjustment disorder, mood altered, somnambulism
Nervous system disorders	
Common	headache, dizziness, somnolence
Uncommon	disturbance in attention, memory impairment, paraesthesia, hypertonia, poor quality sleep
Vascular disorders	
Uncommon	hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Rare	dyspnoea, tonsillar hypertrophy
Gastrointestinal disorders	
Common	nausea, diarrhoea, flatulence, abdominal pain ⁴ , vomiting
Uncommon	constipation, abdominal discomfort ⁵ , abdominal distension, dyspepsia, faeces soft ⁶ , gastrointestinal motility disorder ⁷
Rare	rectal tenesmus
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	rash ⁸
Uncommon	pruritus
Rare	dermatitis allergic, rosacea
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Uncommon	myalgia, arthralgia
Rare	musculoskeletal pain
Renal and urinary disorders	
Rare	acute kidney injury, renal disorder, calculus urinary, nephrolithiasis
General disorders and administration site conditions	
Common	fatigue
Uncommon	asthenia, malaise
Rare	chest pain, chills, pain, thirst
Investigations	
Common	alanine aminotransferase increased ⁹
Uncommon	lipase increased, aspartate aminotransferase increased, amylase increased, haemoglobin decreased
Rare	blood creatine phosphokinase increased
¹ insomnia includes: insomnia, initial insomnia and sleep disorder ² depression includes: depression, depressed mood, major depression, and persistent depressive disorder ³ anxiety includes: anxiety and generalised anxiety disorder ⁴ abdominal pain includes: abdominal pain, and abdominal pain upper ⁵ abdominal discomfort includes: abdominal discomfort, and epigastric discomfort ⁶ faeces soft includes: faeces soft and abnormal faeces ⁷ gastrointestinal motility disorder includes: gastrointestinal motility disorder, and frequent bowel movements ⁸ rash includes: rash, rash macular, rash erythematous, rash generalised, rash maculo-papular, rash papular, and urticarial ⁹ alanine aminotransferase increased includes: alanine aminotransferase increased and hepatocellular injury	

Immune reactivation 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 and autoimmune hepatitis) 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).

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

There is no information on potential acute symptoms and signs of overdose with doravirine.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, ATC code: J05AG06

Mechanism of action

Doravirine is a pyridinone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor of HIV-1 and inhibits HIV-1 replication by non-competitive inhibition of HIV-1 reverse transcriptase (RT). Doravirine does not inhibit the human cellular DNA polymerases α , β , and mitochondrial DNA polymerase γ .

Antiviral activity in cell culture

Doravirine exhibited an EC_{50} value of 12.0 ± 4.4 nM against wild-type laboratory strains of HIV-1 when tested in the presence of 100 % normal human serum using MT4-GFP reporter cells. Doravirine demonstrated antiviral activity against a broad panel of primary HIV-1 isolates (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) with EC_{50} values ranging from 1.2 nM to 10.0 nM.

Antiviral activity in combination with other HIV antiviral medicinal products

The antiviral activity of doravirine was not antagonistic when combined with the NNRTIs delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine, or rilpivirine; the NRTIs abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir disoproxil, or zidovudine; the PIs darunavir or indinavir; the fusion inhibitor enfuvirtide; the CCR5 co-receptor antagonist maraviroc; or the integrase strand transfer inhibitor raltegravir.

Resistance

In cell culture

Doravirine-resistant strains were selected in cell culture starting from wild-type HIV-1 of different origins and subtypes, as well as NNRTI-resistant HIV-1. Observed emergent amino acid substitutions in RT included: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L, and Y318F. Common NNRTI-resistant mutations (K103N, Y181C) were not selected in the *in vitro* study. V106A (yielding a fold change of around 19) appeared as an initial substitution in subtype B virus, and V106A or M in subtype A and C virus. Subsequently F227(L/C/V) or L234I emerged in addition to V106 substitution (double mutants yielding a fold change of > 100).

In clinical trials

Treatment-naïve adult subjects

The Phase 3 studies, DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD, included previously untreated patients (n = 747) where the following NNRTI substitutions were part of exclusion criteria: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, M230I, M230L, P225H, F227C, F227L, F227V.

The following de novo resistance was seen in the resistance analysis subset (subjects with HIV-1 RNA greater than 400 copies per mL at virologic failure or early study discontinuation and having resistance data).

Table 3: Resistance development up to week 96 in protocol defined virologic failure population + early discontinuation population

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTIs* (383)	DRV + r + NRTIs* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Successful genotype, n	15	18	32	33
Genotypic resistance to				
DOR/control	2/15 (DOR)	1/18 (DRV)	8/32 (DOR)	3/33 (EFV)
NRTI backbone	2/15**	0/18**	6/32	5/33
M184I/V only	2	1	4	4
K65R only	-	-	1	-
K65R + M184I/V	-	-	1	1
*NRTIs in DOR arm: FTC/TDF (333) or ABC/3TC (50); NRTIs in DRV+r arm: FTC/TDF (335) or ABC/3TC (48)				
**All 3 subjects received FTC/TDF				
ABC=abacavir; FTC=emtricitabine; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Emergent doravirine associated resistance substitutions in RT included one or more of the following: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R, and Y318Y/F.

Virologically suppressed adult subjects

The DRIVE-SHIFT study included virologically suppressed patients (N=670) with no history of treatment failure (see section, Clinical experience). A documented absence of genotypic resistance (prior to starting first therapy) to doravirine, lamivudine, and tenofovir was part of the inclusion criteria for patients who switched from a PI- or INI-based regimen. Exclusionary NNRTI substitutions were those listed above (DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD), with the exception of substitutions RT K103N, G190A and Y181C (accepted in DRIVE-SHIFT). Documentation of pre-treatment resistance genotyping was not required for patients who switched from a NNRTI-based regimen.

In the DRIVE-SHIFT clinical trial, no subjects developed genotypic or phenotypic resistance to DOR, 3TC, or TDF during the initial 48 weeks (immediate switch, N=447) or 24 weeks (delayed switch, N=209) of treatment with DOR/3TC/TDF. One subject developed RT M184M/I mutation and phenotypic resistance to 3TC and FTC during treatment with their baseline regimen. None of the 24 subjects (11 in the immediate switch group, 13 in the delayed switch group) with baseline NNRTI mutations (RT K103N, G190A, or Y181C) experienced virologic failure through Week 48, or at time of discontinuation.

Cross-resistance

Doravirine has been evaluated in a limited number of patients with NNRTI resistance (K103N n=7, G190A n=1); all patients were suppressed to < 40 copies/mL at week 48. A breakpoint for a reduction

in susceptibility, yielded by various NNRTI substitutions, that is associated with a reduction in clinical efficacy has not been established.

Laboratory strains of HIV-1 harbouring the common NNRTI-associated mutations K103N, Y181C, or K103N/Y181C substitutions in RT exhibit less than a 3-fold decrease in susceptibility to doravirine compared to wild-type virus when evaluated in the presence of 100 % normal human serum. In *in vitro* studies, doravirine was able to suppress the following NNRTI-associated substitutions; K103N, Y181C, and G190A under clinically relevant concentrations.

A panel of 96 diverse clinical isolates containing NNRTI-associated mutations was evaluated for susceptibility to doravirine in the presence of 10 % foetal bovine serum. Clinical isolates containing the Y188L substitution or V106 substitutions in combination with A98G, H221Y, P225H, F227C or Y318F showed a greater than 100-fold reduced susceptibility to doravirine. Other established NNRTI substitutions yielded a fold change of 5-10 (G190S (5.7), K103N/P225H (7.9), V108I/Y181C (6.9), Y181V (5.1)). The clinical relevance of a 5-10 fold reduction in susceptibility is unknown.

Treatment emergent doravirine resistance associated substitutions may confer cross resistance to efavirenz, rilpivirine, nevirapine, and etravirine. Of the 7 subjects who developed high level doravirine resistance in the pivotal studies, 6 had phenotypic resistance to EFV and nevirapine, 3 to rilpivirine, and 2 had partial resistance to etravirine based on the Monogram Phenosense assay.

Clinical experience

Treatment-naïve adult subjects

The efficacy of doravirine is based on the analyses of 96-week data from two randomised, multicentre, double-blind, active controlled Phase 3 trials, (DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD) in antiretroviral treatment-naïve, HIV-1 infected subjects (n = 1494). Refer to Resistance section for NNRTI substitutions that were part of exclusion criteria.

In DRIVE-FORWARD, 766 subjects were randomised and received at least 1 dose of either doravirine 100 mg or darunavir + ritonavir 800+100 mg once daily, each in combination with emtricitabine/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) or abacavir/lamivudine (ABC/3TC) selected by the investigator. At baseline, the median age of subjects was 33 years (range 18 to 69 years), 86 % had CD4⁺ T cell count greater than 200 cells per mm³, 84 % were male, 27 % were non-white, 4 % had hepatitis B and/or C virus co-infection, 10 % had a history of AIDS, 20 % had HIV-1 RNA greater than 100,000 copies per mL, 13 % received ABC/3TC and 87 % received FTC/TDF; these characteristics were similar between treatment groups.

In DRIVE-AHEAD, 728 subjects were randomized and received at least 1 dose of either doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) or efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) once daily. At baseline, the median age of subjects was 31 years (range 18-70 years), 85 % were male, 52 % were non-white, 3% had hepatitis B or C co-infection, 14 % had a history of AIDS, 21 % had HIV-1 RNA > 100,000 copies per mL, and 12 % had CD4⁺ T cell count < 200 cells per mm³; these characteristics were similar between treatment groups.

Week 48 and 96 outcomes for DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD are provided in Table 4. The doravirine-based regimens demonstrated consistent efficacy across demographic and baseline prognostic factors.

Table 4: Efficacy response (< 40 copies/mL, Snapshot approach) in the pivotal studies

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTIs (383)	DRV + r + 2 NRTIs (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Week 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Difference (95 % CI)	4.2 % (-1.4%, 9.7 %)		4.1 % (-1.5 %, 9.7 %)	
Week 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Difference (95 % CI)	7.6 % (1.0 %, 14.2 %)		3.3 % (-3.1 %, 9.6 %)	
Week 48 outcome (< 40 copies/mL) by baseline factors				
HIV-1 RNA copies/mL				
≤ 100,000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100,000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
CD4 count, cells/μL				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
NRTI background therapy				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Viral subtype				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
non-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Mean CD4 change from baseline				
Week 48	193	186	198	188
Week 96	224	207	238	223

*For Week 96, certain subjects with missing HIV-1 RNA were excluded from the analysis.

P007 was a Phase 2b trial in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adult subjects (n = 340). In Part I, subjects were randomized to receive one of 4 doses of doravirine or EFV, each in combination with FTC/TDF. After week 24, all subjects randomized to receive doravirine were switched to (or maintained on) doravirine 100 mg. Additional subjects were randomized in Part II to receive either doravirine 100 mg or EFV, each in combination with FTC/TDF. In both parts of the trial, doravirine and EFV were administered as blinded-therapy and FTC/TDF was administered open-label.

Table 5: Efficacy response at week 24 (Snapshot approach)

	Doravirine 25 mg (N=40) n (%)	Doravirine 50 mg (N=43) n (%)	Doravirine 100 mg (N=42) n (%)	Doravirine 200 mg (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N=42) n (%)
HIV-1 RNA < 40 copies/mL	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Treatment differences[†] (95 % CI)^{††}	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6.6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
Mean CD4 change from baseline (cells/mm³)^{**}	154	113	134	141	121
[†] A positive value favours doravirine over efavirenz. ^{††} The 95 % CIs were calculated using Miettinen and Nurminen's method with weights proportional to the size of each stratum (screening HBV-1 RNA > 100,000 copies/mL or ≤ 100,000 copies/mL). ^{**} Approach to handle missing data: Observed Failure (OF) approach. Baseline CD4 cell count was carried forward for subjects who discontinued assigned therapy due to lack of efficacy. Note: Both doravirine and efavirenz were administered with emtricitabine/tenofovir disoproxil (FTC/TDF).					

Virologically suppressed adult subjects

The efficacy of switching from a baseline regimen consisting of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination with a ritonavir- or cobicistat-boosted PI, or cobicistat-boosted elvitegravir, or an NNRTI to DOR/3TC/TDF was evaluated in a randomized, open-label trial (DRIVE-SHIFT), in virologically suppressed HIV-1 infected adults. Subjects must have been virologically suppressed (HIV-1 RNA < 40 copies/mL) on their baseline regimen for at least 6 months prior to trial entry, with no history of virologic failure, and a documented absence of RT substitutions conferring resistance to doravirine, lamivudine and tenofovir (see section Resistance). Subjects were randomized to either switch to DOR/3TC/TDF at baseline [N = 447, Immediate Switch Group (ISG)], or stay on their baseline regimen until Week 24, at which point they switched to DOR/3TC/TDF [N = 223, Delayed Switch Group (DSG)]. At baseline, the median age of subjects was 43 years, 16 % were female, and 24 % were non-white.

In the DRIVE-SHIFT trial, an immediate switch to DOR/3TC/TDF was demonstrated to be non-inferior at Week 48 compared to continuation of the baseline regimen at Week 24 as assessed by the proportion of subjects with HIV-1 RNA < 40 copies/mL. Treatment results are shown in Table 6. Consistent results were seen for the comparison at study Week 24 in each treatment group.

Table 6: Efficacy response (Snapshot approach) in the DRIVE-SHIFT study

Outcome	DOR/3TC/TDF Once Daily ISG Week 48 N=447	Baseline Regimen DSG Week 24 N=223
HIV-1 RNA < 40 copies/mL	90 %	93 %
ISG-DSG, Difference (95 % CI)*	-3.6 % (-8.0 %, 0.9 %)	
Proportion (%) of Subjects With HIV-1 RNA < 40 copies/mL by Baseline Regimen Received		
Ritonavir- or Cobicistat-boosted PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Cobicistat-boosted elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Proportion (%) of Subjects With HIV-1 RNA < 40 copies/mL by Baseline CD4⁺ T cell Count (cells/mm³)		
< 200 cells/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 cells/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNA ≥ 40 copies/mL[†]	3 %	4 %
No Virologic Data Within the Time Window	8 %	3 %
Discontinued study due to AE or Death [‡]	3 %	0
Discontinued study for Other Reasons [§]	4 %	3 %
On study but missing data in window	0	0
*The 95 % CI for the treatment difference was calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method.		
[†] Includes subjects who discontinued study drug or study before Week 48 for ISG or before Week 24 for DSG for lack or loss of efficacy and subjects with HIV-1 RNA ≥ 40 copies/mL in the Week 48 window for ISG and in the Week 24 window for DSG.		
[‡] Includes subjects who discontinued because of adverse event (AE) or death if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.		
[§] Other reasons include: lost to follow-up, non-compliance with study drug, physician decision, protocol deviation, withdrawal by subject.		
Baseline Regimen = ritonavir or cobicistat-boosted PI (specifically atazanavir, darunavir, or lopinavir), or cobicistat-boosted elvitegravir, or NNRTI (specifically efavirenz, nevirapine, or rilpivirine), each administered with two NRTIs.		

Discontinuation due to adverse events

In a pooled analysis combining data from two treatment-naïve trials (P007 and DRIVE-AHEAD), a lower proportion of subjects who discontinued due to an adverse event by week 48 was seen for the combined doravirine (100 mg) treatment groups (2.8 %) compared with the combined EFV treatment group (6.1 %) (treatment difference -3.4 %, p-value 0.012).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with doravirine in one or more subsets of the paediatric population in treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection, as per Paediatric Investigation Plan (PIP) decision in the granted indication. See section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The pharmacokinetics of doravirine were studied in healthy subjects and HIV-1 infected subjects. Doravirine pharmacokinetics are similar in healthy subjects and HIV-1-infected subjects. Steady state was generally achieved by Day 2 of once daily dosing, with accumulation ratios of 1.2 to 1.4 for AUC₀₋₂₄, C_{max}, and C₂₄. Doravirine steady state pharmacokinetics following administration of 100 mg once daily to HIV-1 infected subjects, based on a population pharmacokinetics analysis, are provided below.

Parameter GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ μM hr	C _{max} μM	C ₂₄ nM
Doravirine 100 mg once daily	37.8 (29)	2.26 (19)	930 (63)

GM: Geometric mean, % CV: Geometric coefficient of variation

Following oral dosing, peak plasma concentrations are achieved 2 hours after dosing. Doravirine has an estimated absolute bioavailability of approximately 64 % for the 100 mg tablet.

Effect of food on oral absorption

The administration of a single doravirine tablet with a high-fat meal to healthy subjects resulted in a 16 % and 36 % increase in doravirine AUC and C₂₄, respectively, while C_{max} was not significantly affected.

Distribution

Based on administration of an IV microdose, the volume of distribution of doravirine is 60.5 L. Doravirine is approximately 76 % bound to plasma proteins.

Biotransformation

Based on *in vitro* data, doravirine is primarily metabolized by CYP3A.

Elimination

Doravirine has a terminal half-life (t_{1/2}) of approximately 15 hours. Doravirine is primarily eliminated via oxidative metabolism mediated by CYP3A4. Biliary excretion of unchanged medicinal product may contribute to the elimination of doravirine, but this elimination route is not expected to be significant. Excretion of unchanged medicinal product via urinary excretion is minor.

Renal impairment

Renal excretion of doravirine is minor. In a study comparing 8 subjects with severe renal impairment to 8 subjects without renal impairment, the single dose exposure of doravirine was 31 % higher in subjects with severe renal impairment. In a population pharmacokinetic analysis, which included subjects with CrCl between 17 and 317 mL/min, renal function did not have a clinically relevant effect on doravirine pharmacokinetics. No dose adjustment is required in patients with mild, moderate or severe renal impairment. Doravirine has not been studied in patients with end-stage renal disease or in patients undergoing dialysis (see section 4.2).

Hepatic impairment

Doravirine is primarily metabolized and eliminated by the liver. There was no clinically relevant difference in the pharmacokinetics of doravirine in a study comparing 8 subjects with moderate hepatic impairment (classified as Child-Pugh score B primarily due to increased encephalopathy and ascites scores) to 8 subjects without hepatic impairment. No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. Doravirine has not been studied in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C) (see section 4.2).

Elderly

Although a limited number of subjects aged 65 years and over has been included (n=36), no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of doravirine have been identified in subjects at least 65 years of age compared to subjects less than 65 years of age in a Phase 1 trial or in a population pharmacokinetic analysis. No dose adjustment is required.

Gender

No clinically relevant pharmacokinetic differences have been identified between men and women for doravirine.

Race

No clinically relevant racial differences in the pharmacokinetics of doravirine have been identified based on a population pharmacokinetic analysis of doravirine in healthy and HIV-1 infected subjects.

5.3 Preclinical safety data

Reproductive toxicity

Reproduction studies with orally administered doravirine have been performed in rats and rabbits at exposures approximately 9 times (rats) and 8 times (rabbits) the exposure in humans at the recommended human dose (RHD) with no effects on embryo-foetal (rats and rabbits) or pre/postnatal (rats) development. Studies in pregnant rats and rabbits showed that doravirine is transferred to the foetus through the placenta, with foetal plasma concentrations of up to 40 % (rabbits) and 52 % (rats) that of maternal concentrations observed on gestation Day 20.

Doravirine was excreted into the milk of lactating rats following oral administration, with milk concentrations approximately 1.5 times that of maternal plasma concentrations.

Carcinogenesis

Long-term oral carcinogenicity studies of doravirine in mice and rats showed no evidence of carcinogenic potential at estimated exposures up to 6 times (mice) and 7 times (rats) the human exposures at the RHD.

Mutagenesis

Doravirine was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays.

Impairment of fertility

There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when doravirine was administered to rats up to 7 times the exposure in humans at the RHD.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Croscarmellose sodium (E468)
Hypromellose acetate succinate
Lactose monohydrate
Magnesium stearate (E470b)
Microcrystalline cellulose (E460)
Silica, colloidal anhydrous (E551)

Film-coating

Carnauba wax (E903)
Hypromellose (E464)
Lactose monohydrate
Titanium dioxide (E171)

Triacetin (E1518)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

30 months

After first opening of the bottle use within 35 days.

6.4 Special precautions for storage

Store in the original bottle and keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture. Do not remove the desiccant. This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. For storage conditions after first opening of the bottle see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Each carton contains a high density polyethylene (HDPE) bottle with a polypropylene child-resistant closure with silica gel desiccant.

The following pack sizes are available:

- 1 bottle with 30 film-coated tablets.
- 90 film-coated tablets (3 bottles of 30 film-coated tablets).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1332/001
EU/1/18/1332/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 22 November 2018

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
NETHERLANDS

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

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.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pifeltro 100 mg film-coated tablets
doravirine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 100 mg of doravirine.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablets
30 film-coated tablets
90 (3 bottles of 30) film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use. Swallow whole.

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

Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1332/001
EU/1/18/1332/002 90 (3 x 30) tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Pifeltro

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

Bottle label

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pifeltro 100 mg film-coated tablets
doravirine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 100 mg of doravirine.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information

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

Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002 90 (3 x 30) tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user
Pifeltro 100 mg film-coated tablets
doravirine

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

1. What Pifeltro is and what it is used for

What Pifeltro is

Pifeltro is used to treat HIV ('human immunodeficiency virus') infection. It belongs to a group of medicines called 'antiretroviral medicines'.

Pifeltro contains the active substance doravirine - a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI).

What Pifeltro is used for

Pifeltro is used to treat HIV infection in people 18 years of age and older. HIV is the virus that causes AIDS ('acquired immune deficiency syndrome'). You should not take Pifeltro if your doctor has told you that the virus causing your infection is resistant to doravirine.

Pifeltro must be used in combination with other medicines for HIV.

How Pifeltro works

When used with other medicines, Pifeltro works by preventing HIV from making more viruses in your body. This will help by:

- reducing the amount of HIV in your blood (this is called your 'viral load')
- increasing the number of white blood cells called 'CD4⁺ T'. This can make your immune system stronger. This may reduce your risk of early death or catching infections because your immune system is weak.

2. What you need to know before you take Pifeltro

Do not take Pifeltro:

- if you are allergic to doravirine or any of the other ingredients of this medicine listed in section 6.
- if you are taking the following medicines:
 - carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin (medicines for seizures)
 - rifampicin, rifapentine (medicines for tuberculosis)
 - St. John’s wort (*Hypericum perforatum*, a herbal remedy used for depression and anxiety) or products that contain it
 - mitotane (a medicine to treat cancer)
 - enzalutamide (a medicine to treat prostate cancer)
 - lumacaftor (a medicine to treat cystic fibrosis)

Do not take Pifeltro if the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist, or nurse before taking Pifeltro. See also “Other Medicines and Pifeltro” section.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist, or nurse before taking Pifeltro.

Passing HIV to others

HIV is spread by contact with blood or through sexual contact with a person with HIV. You can still pass on HIV when taking Pifeltro, although effective therapy lowers the risk. Talk to your doctor about what you can do to avoid infecting other people.

Immune reactivation syndrome

This can happen when you start taking any HIV medicine, including this medicine. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Tell your doctor right away if you start having any new symptoms after starting your HIV medicine.

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 to seek necessary treatment.

Children and adolescents

Do not give this medicine to anybody aged less than 18 years. The use of Pifeltro in people aged less than 18 years has not yet been studied.

Other medicines and Pifeltro

Tell your doctor, pharmacist, or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because other medicines may affect how Pifeltro works, and Pifeltro might affect the way some other medicines work.

There are some medicines you must not take with Pifeltro. See list under “Do not take Pifeltro” section.

Talk to your doctor before taking the following medicines with Pifeltro, as your doctor may need to change the dose of your medicines:

- bosentan (a medicine to treat lung disease)
- dabrafenib (a medicine to treat skin cancer)

- lesinurad (a medicine to treat gout)
- modafinil (a medicine to treat excessive sleepiness)
- nafcillin (a medicine to treat some bacterial infections)
- rifabutin (a medicine to treat some bacterial infections such as tuberculosis)
- telotristat ethyl (a medicine to treat diarrhoea in people with carcinoid syndrome)
- thioridazine (a medicine to treat psychiatric conditions such as schizophrenia)

If your doctor decides you should take these medicines with Pifeltro, one tablet of doravirine should be taken twice daily (approximately 12 hours apart).

Your doctor may check your blood levels or monitor for side effects if you take the following medicines with Pifeltro:

- sirolimus (a medicine used to control your body's immune response after a transplant)
- tacrolimus (a medicine used to control your body's immune response after a transplant)

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, talk to your doctor about the risks and benefits of taking Pifeltro. It is preferable to avoid the use of this medicine during pregnancy. This is because it has not been studied in pregnancy and it is not known if it will harm your baby while you are pregnant.

Women with HIV should not breast-feed because HIV can be passed on to their babies through breast milk. Talk with your doctor about the best way to feed your baby.

Driving and using machines

Use caution when driving or riding a bicycle, or operating machines if you feel dizzy, tired, or sleepy after taking this medicine.

Pifeltro tablets contain lactose

If you have been told by your doctor that you have an intolerance to lactose, talk to your doctor before taking this medicine.

3. How to take Pifeltro

Always take this medicine exactly as your doctor, pharmacist, or nurse has told you. Check with your doctor, pharmacist, or nurse if you are not sure. This medicine must be used in combination with other medicines for HIV.

How much to take

The recommended dose is 1 tablet once a day. If you take certain medicines, your doctor may need to change the amount of doravirine you take. See "Other medicines and Pifeltro" section for a list of medicines.

Taking this medicine

- Swallow the tablet whole (do not crush or chew).
- This medicine can be taken with food or between meals.

If you take more Pifeltro than you should

Do not take more than the recommended dose. If you accidentally take more, contact your doctor.

If you forget to take Pifeltro

- It is important that you do not miss or skip doses of this medicine.
- If you forget to take a dose, take it as soon as you remember. But if your next dose is due within 12 hours, skip the dose you missed and take the next one at the usual time. Then continue your treatment as before.

- Do not take a double dose to make up for a missed dose.
- If you are not sure what to do, call your doctor or pharmacist.

If you stop taking Pifeltro

Do not run out of this medicine. Refill your prescription or talk to your doctor before it is all gone.

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

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Do not stop taking this medicine without first talking to your doctor.

Common: may affect up to 1 in 10 people:

- abnormal dreams, difficulty in sleeping (insomnia)
- headache, dizziness, sleepiness
- feeling sick (nausea), diarrhoea, stomach pain, vomiting, wind (flatulence)
- rash
- feeling tired

Blood tests may also show:

- increased levels of liver enzymes (ALT)

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people:

- nightmares, depression, anxiety, irritability, confusion, suicidal thoughts
- trouble concentrating, memory problems, tingling of hands and feet, stiff muscles, poor quality sleep
- high blood pressure
- constipation, stomach discomfort, swollen or bloated stomach (abdominal distension), indigestion, soft stools, stomach spasms
- itchiness
- muscle pain, joint pain
- feeling weak, general feeling of being unwell

Blood tests may also show:

- decreased levels of phosphate
- increased levels of liver enzymes (AST)
- increased levels of lipase
- increased levels of amylase
- decreased levels of haemoglobin

Rare: may affect up to 1 in 1,000 people

- aggression, hallucinations, difficulty adjusting to changes, mood changes, sleep walking
- difficulty breathing, enlarged tonsils
- feeling of incomplete defecation
- inflammation of the skin due to allergy, redness on the cheeks, nose, chin or forehead, bumps or pimples on the face
- kidney damage, kidney problems, kidney stones
- pain in the chest, feeling cold, pain, thirst

Blood tests may also show:

- decreased levels of magnesium
- increased levels of creatine phosphokinase

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 Pifeltro

- 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 bottle after EXP. This medicine should be used within 35 days after first opening of the bottle.
- The bottle contains a desiccant protecting the tablets from moisture. Keep the desiccant inside the bottle and do not throw away until you have finished taking all of the medicine.
- Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.
- This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Pifeltro contains

- The active substance is doravirine 100 mg.
- The other ingredients are croscarmellose sodium E468; hypromellose acetate succinate; lactose monohydrate; magnesium stearate E470b; microcrystalline cellulose E460; and silica, colloidal anhydrous E551. The tablets are film-coated with a coating material containing the following ingredients: carnauba wax E903; hypromellose E464; lactose monohydrate; titanium dioxide E171; and triacetin E1518.

What Pifeltro looks like and contents of the pack

Pifeltro is available as a white, oval-shaped, film-coated tablet, and is debossed with the corporate logo and 700 on one side and plain on the other side.

The following pack sizes are available:

- 1 bottle with 30 film-coated tablets
- 90 film-coated tablets (3 bottles of 30 film-coated tablets)

Not all pack sizes may be available in your country.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

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

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dproc_belux@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Luxembourg/Luxemburg

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska:

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}

Other sources of information

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

CTD 第 1 部

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

1.7 同種同効品一覧表

申請薬剤であるドラビリン及びその同種同効品としてエファビレンツ、ダルナビル、リトナビル、リルピピリン及びエトラビリンの添付文書の概要を[表 1.7-1]に示す。エファビレンツ、ダルナビル及びリトナビルは比較試験でのドラビリンの対照薬であり、リルピピリン及びエトラビリンはドラビリンと同一作用機序を有する薬剤である。

ドラビリン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（申請薬剤、対照薬、その他）

一般的名称	ドラビリン	エファビレンツ	ダルナビル エタノール付加物	リトナビル	リルピビルン塩酸塩	エトラビリン
販売名	ピフェルトロ™錠100mg	ストックリン®錠200mg ／600mg	プリジスタ®錠600mg/ プリジスタナীব®錠800mg	ノービア®錠100mg	エジュラント®錠25mg	インテレンス®錠100mg
会社名	MSD 株式会社	MSD 株式会社	ヤンセンファーマ 株式会社	アヅヴィ合同会社	ヤンセンファーマ 株式会社	ヤンセンファーマ 株式会社
効能・効果	HIV-1感染症	HIV-1感染症	HIV 感染症	HIV 感染症	HIV-1感染症	HIV-1感染症
添付文書の 改訂日	-	2019年3月	2019年3月	2019年8月	2019年3月	2019年3月

抗ウイルス化学療法剤

ストックリン[®]錠 200mg
ストックリン[®]錠 600mg

	200mg	600mg
承認番号	22100AMX00490000	22000AMX01554000
薬価収載	2009年9月	2008年6月
販売開始	2009年11月	2008年6月
再審査結果	2011年7月	

劇薬
 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：室温保存
 使用期間：3年
 使用期限：外箱に表示

STOCRIN[®] Tablets 200mg, 600mg
 エファビレンツ錠



【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、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、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩及びエルゴメトリンマレイン酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (3) ポリコザノールを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (4) シメプレビル、アスナプレビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- ※(5) エルバスビル、グラゾプレビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	ストックリン [®] 錠200mg	ストックリン [®] 錠600mg	
剤形・色調	円形、フィルムコーティング錠、黄色	長円形、フィルムコーティング錠、黄色	
有効成分の名称	エファビレンツ		
含量	200mg	600mg	
添加物	クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ		
外形	表面	 直径：11.1mm	 長径：19mm、 短径：9.5mm
	裏面		
	側面	 厚さ：4.3mm	 厚さ：7.5mm
識別コード	223	225	

【効能・効果】

HIV-1感染症

【用法・用量】

通常、成人にはエファビレンツとして600mgを1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤は、単独で投与しないこと。また、他の治療が無効の場合に本剤を単独で追加投与しないこと。本剤による治療は、患者に未投与の1種類以上の抗レトロウイルス薬（ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤又はHIVプロテアーゼ阻害剤）との併用により開始すること。本剤と併用する抗レトロウイルス薬の選択にはウイルスの交差耐性の可能性を考慮すること。〔本剤を単独療法として投与する場合、耐性ウイルスが急速に出現する。〕
- (2) 薬剤への忍容性がないために併用療法中の抗レトロウイルス薬の投与を中断する場合は、すべての抗レトロウイルス薬を同時に中止するよう十分に考慮すること。不認容の症状が消失した際はすべての抗レトロウイルス薬の投与を同時に再開すること。〔抗レトロウイルス薬の間欠的単独療法及び逐次的再導入は、薬剤耐性突然変異ウイルスの出現の可能性が増加するため望ましくない。〕
- (3) 神経系の副作用の忍容性を改善するため、治療当初の2～4週間及び神経系の副作用が継続する患者では、就寝時の投与が推奨される。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (4) 食物との併用により、本剤の曝露量を増加させ、副作用の発現頻度を増加させるおそれがある。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できるが、空腹時、可能な限り就寝時の服用が望ましい。〔「薬物動態」の項参照〕

【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〔慢性肝炎患者における使用経験が少なく、安全性が確立していない。また、本剤は主にチトクロームP450 3A4（CYP3A4）を介して代謝されることが報告されている。〕
 - (2) B型、C型肝炎感染の既往のある患者あるいはその疑いのある患者〔肝機能障害が発現・増悪するおそれがある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕〕
 - (3) 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〕〕

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の国内臨床試験は実施されていないために海外臨床試験のデータに基づき記載している。
- (2) 何らかの理由により本剤の投与を中断する場合は、他の抗レトロウイルス薬の投与中止を十分に考慮すること。同様に、併用している抗ウイルス療法が一時的に中止される場合は、本剤の投与も中止すること。すべての抗レトロウイルス薬の投与を同時に再開すること。
- (3) 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、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - 2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明である。
 - 3) 本剤が性的接触又は血液汚染による他の人への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。
 - 4) 本剤は、処方通りに毎日服用すること。本剤は、常に他の抗レトロウイルス薬と併用しなければならないこと。また、担当医への相談なしで、用量を変更したり治療を中止しないこと。



- 5)本剤は他の薬剤と相互作用を示す可能性があるため、他の薬剤の服用の有無について担当医に報告すること。
- 6)本剤をアルコール又は中枢神経作用薬と併用するとき、相加的に中枢神経系効果が増強されるので注意すること。
- 7)本剤はめまい、集中力障害、嗜眠状態を引き起こすことがある。これらの症状があらわれた場合は、自動車の運転や機械の操作等、潜在的な危険のある労働を避けること。
- 8)動物実験で胎児に奇形が認められているため、本剤を投与中及び投与中止後12週間を経過していない女性は、適切な避妊方法を用いて妊娠を避けるようにし、妊娠した場合は担当医に報告すること。
- (4)発疹：本剤に関する臨床試験において軽・中等度の発疹が報告されており、一般に投与開始2週間以内に発現し、通常は投与継続中に1ヵ月以内で消失する。適切な抗ヒスタミン薬もしくはコルチコステロイドの投与が忍容性の改善を促し、発疹の消失を早めることがある。本剤投与患者の1%未満で、水疱、湿性の落屑又は潰瘍形成を随伴した重度の発疹が報告されている。多形紅斑又は皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)の発現率は0.14%であった。水疱、落屑、粘膜波及び発熱に関連する重度の発疹が発現した患者では本剤の投与を中止すること。
- (5)精神神経系症状：精神病あるいは薬物乱用の既往歴のある患者に目立って、妄想及び不穏な行動が報告された(本剤を投与された患者1,000例につき約1例から2例)。また、対照群患者及び本剤投与群患者両群ともに重度の急性うつ病(自殺願望及び自殺企図を含む)がまれに報告された。妄想、不穏な行動及び重度の急性うつ病(自殺願望及び自殺企図を含む)が発現した患者には、本剤の投与中止を考慮すること。本剤を投与している患者の52%に精神神経系症状が報告された。これらの症状の主なもの、めまい、集中力障害、傾眠、異夢及び不眠であった。比較対照臨床試験では、これらの症状は本剤1日600mgを投与された患者の2.6%、対照群の患者の1.4%で重度であった。臨床試験では、本剤を投与された患者の2.6%が精神神経系症状のために投与を中止した。精神神経系症状は一般に投与開始1～2日後に発現し、通常は投与継続中に2～4週間で消失する。これらの副作用の忍容性を改善するために、治療の最初の数週間及びこれらの症状の発現が継続する患者には、就寝時の投与が推奨される。〔副作用〕の項参照)
- (6)重篤な肝障害が報告されているため、本剤を投与する際には、肝酵素のモニタリングが推奨される。特に、B型、C型肝炎感染の既往のある患者あるいはその疑いのある患者、及び肝毒性が知られている薬剤の投与を受けている患者では、重篤な肝障害発現のリスクが増加する。血清トランスアミナーゼの正常範囲の上限より5倍以上の上昇が持続している患者では、本剤による重篤な肝毒性発症のリスクより本剤の有用性が上回ると判断された場合にのみ投与すること。
- (7)本剤を投与している患者では、脂質のモニタリングを考慮すること。〔本剤を投与された数名の非感染ボランティアに10～20%の総コレステロール上昇が認められた。また、本剤を非空腹時の患者に投与した際、血清トリグリセライド及びコレステロールの軽微な上昇が認められた。また別の試験では、〔本剤+ジブジン(ZDV)+ラミブジン(3TC)〕を48週間投与した患者において、総コレステロール、HDLコレステロール、空腹時LDLコレステロール及び空腹時トリグリセライドのそれぞれベースラインから21%、24%、18%及び23%の上昇が認められた。しかしながら、これらの知見の臨床上的意義は不明である。〕
- (8)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。

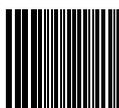
3. 相互作用

本剤は、チトクロームP450(CYP)3A4及びCYP2B6の誘導剤である。CYP3A4もしくはCYP2B6の基質である他の化合物の血中濃度は、本剤との併用により低下することがある。
〔併用禁忌〕(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※※※ トリアゾラム： ハルシオン等 ミダゾラム： ドルミカム エルゴタミン酒石酸塩： クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩： バルタンM エルゴメトリンマレイン酸塩： エルゴメトリン	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、持続的な鎮静、呼吸抑制)が起こる可能性がある。	CYP3A4に対する競合による。
※※※ ポリコナゾール： ブイフェンド	ポリコナゾールとの併用により、ポリコナゾールのAUC及びCmaxがそれぞれ77%及び61%減少し、本剤のAUC及びCmaxがそれぞれ44%及び38%増加した。	機序不明
※ シメプレビル： ソプリアド アスナプレビル： スンペブラ ジメンシー配合錠	本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進されるおそれがある。
※ エルバスビル： エレルサ グラゾプレビル： グラジナ	本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A4及びP-gp誘導作用によりこれらの薬剤の代謝及び排出が促進されるおそれがある。

〔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
インジナビル	インジナビル(800mg、8時間ごと)と本剤を併用して投与した場合、酵素誘導の結果としてインジナビルのAUC及びCmaxがそれぞれ約31%及び16%減少した。	本剤のCYP3A4誘導作用により、インジナビルの代謝が促進されるおそれがある。
リトナビル	非感染ボランティアにおいて本剤600mg(1日1回、就寝時投与)とリトナビル500mg(12時間ごと投与)について試験を行ったとき、併用の忍容性は良好ではなく、高頻度の臨床的有害事象(例：めまい、嘔気、異常感覚)及び臨床検査値異常(肝酵素上昇)が認められた。本剤をリトナビルと併用する場合は肝酵素のモニタリングが推奨される。	機序不明
サキナビル	サキナビル(1,200mg1日3回、ソフトゲル製剤)と本剤を併用した場合、サキナビルのAUC及びCmaxがそれぞれ62%及び45～50%減少したとの報告がある。併用するプロテアーゼ阻害剤がサキナビルのみの場合は本剤の使用は推奨されない。	機序不明



ホスアンブレナビル	ホスアンブレナビル1,400mg及びリトナビル200mgの1日1回投与と本剤600mg1日1回を併用した場合、アンブレナビルのAUCが13%、Cminが36%低下したが、リトナビルを300mgに増量すると、アンブレナビルの血中濃度は維持された。また、ホスアンブレナビル700mg及びリトナビル100mgの1日2回投与と本剤600mg1日1回を併用した場合、アンブレナビルの血中濃度に著しい変化はなかった。	本剤のCYP3A4誘導作用により、アンブレナビルの代謝が促進される。
アタザナビル	本剤600mgとアタザナビルとの併用により、アタザナビルの曝露量が減少した。本剤をアタザナビルと併用する際には、さらに低用量のリトナビルを併用するとともに、アタザナビルの用量調節が必要である。HIV治療歴のない患者に本剤を併用投与する場合、アタザナビル300mg、リトナビル100mg、本剤600mgを1日1回投与することが推奨される。HIV治療歴のある患者におけるアタザナビル及び本剤の推奨用量は確立していない。	機序不明
ロピナビル／リトナビル	ロピナビル／リトナビル（カプセル剤）と本剤を併用した場合、ロピナビル／リトナビルの単独投与時と比べてロピナビルのCminが39%低下した。	本剤のCYP3A4誘導作用により、ロピナビルの代謝が促進されるおそれがある。
ダルナビル	ダルナビル／リトナビル（300mg／100mg1日2回）と本剤（600mg1日1回）を併用した場合、単独投与時と比べてダルナビルのAUC、Cmax及びCminがそれぞれ13%、15%及び31%減少し、本剤のAUC、Cmax及びCminがそれぞれ21%、15%及び17%増加した。またダルナビル／リトナビル（900mg／100mg1日1回）と本剤（600mg1日1回）を併用した場合、ダルナビルのAUC及びCminがそれぞれ14%及び57%減少し、ダルナビルのCmax及び本剤の曝露は変化がなかった。	本剤のCYP3A4誘導作用により、ダルナビルの代謝が促進されるおそれがある。
マラビロク	本剤（600mg経口1日1回）とマラビロク（100mg経口1日2回）を併用した場合、マラビロク単剤投与と比較して、マラビロクのAUC及びCmaxはそれぞれ45%及び51%減少した。本剤とマラビロクを含む併用についてはマラビロクの添付文書を参照すること。	本剤のCYP3A4誘導作用によりマラビロクの代謝が促進されるおそれがある。
ドルテグラビル	本剤（600mg経口1日1回）とドルテグラビル（50mg経口1日1回）を併用した場合、ドルテグラビル単剤投与と比較して、ドルテグラビルのAUC、Cmax及びCminはそれぞれ57%、39%及び75%減少した。	本剤のCYP3A4及びUGT1A1誘導作用によりドルテグラビルの代謝が促進されるおそれがある。
リファンピシン類	非感染ボランテア12例ではリファンピシンにより本剤のAUCが26%、Cmaxが20%減少した。リファンピシンと併用投与する場合、本剤の投与量を800mg／日に増加すること。本剤とリファンピシンを併用投与する場合、リファンピシンの用量調節は推奨されない。非感染のボランテアに対する臨床試験において、本剤はリファブチンのCmax及びAUCをそれぞれ32%及び38%低下させた。	機序不明

クラリスロマイシン	本剤400mg1日1回とクラリスロマイシン500mg12時間ごと1週間併用した場合、本剤がクラリスロマイシンの薬物動態に対して有意な影響を及ぼした。本剤と併用した場合に、クラリスロマイシンのAUC及びCmaxがそれぞれ39%及び26%減少する一方で、クラリスロマイシン水酸化代謝物のAUC及びCmaxがそれぞれ34%及び49%増加した。このようなクラリスロマイシンの血漿中濃度の変化の臨床上の意義は不明である。非感染ボランテアの46%で本剤とクラリスロマイシンを投与中に発疹が発現した。本剤はクラリスロマイシンと併用投与した場合には用量調節は推奨されない。クラリスロマイシンの代替薬を考慮すること。	機序不明
経口避妊薬	本剤（600mg1日1回）と経口避妊薬（エチニルエストラジオール0.035mg／ノルゲステメート0.25mg1日1回）を14日間併用した場合、本剤はエチニルエストラジオールの血漿中濃度に影響を与えなかったが、ノルゲステメートの活性代謝物であるノルエルゲストロミン及びレボノルゲストレルのAUCはそれぞれ64%及び83%減少した。これらの作用の臨床上の意義は不明である。一方、本剤の血漿中濃度への影響は認められなかった。本剤と経口避妊薬の併用による相互作用の可能性は十分に検討されていない。経口避妊薬に加えて信頼できる防衛的避妊法（コンドーム）を用いること。	機序不明
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し、抗ウイルス作用の欠如及び本剤又は他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の耐性化が起こ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（CYP3A4）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。
アトルバスタチン	非感染ボランテアにおいて、本剤（600mg経口1日1回）とアトルバスタチン（10mg経口1日1回）を併用した場合、アトルバスタチン単剤投与と比較して、定常状態におけるアトルバスタチン及びその由来物質のAUC及びCmaxを減少させた（アトルバスタチン：43%及び12%、2-ヒドロキシアトルバスタチン：35%及び13%、4-ヒドロキシアトルバスタチン：4%及び47%、総HMG-CoA還元酵素阻害活性物質：34%及び20%）。	機序不明
プラバスタチン	非感染ボランテアにおいて、本剤（600mg経口1日1回）とプラバスタチン（40mg経口1日1回）を併用した場合、プラバスタチン単剤投与と比較して、定常状態におけるプラバスタチンのAUC及びCmaxが40%及び18%減少した。	機序不明

シンバスタチン	非感染ボランテアにおいて、本剤（600mg経口1日1回）とシンバスタチン（40mg経口1日1回）を併用した場合、シンバスタチン単剤投与と比較して、定常状態におけるシンバスタチン及びその由来物質のAUC及びCmaxを減少させた（シンバスタチン：69%及び76%、シンバスタチンのオープンアシド体：58%及び51%、HMG-CoA還元酵素阻害活性物質：60%及び62%、総HMG-CoA還元酵素阻害物質：60%及び70%）。	本剤のCYP3A4誘導作用により、シンバスタチンの代謝が促進されるおそれがある。
抗癌薬： カルバマゼピン	非感染ボランテアにおいて、本剤（600mg経口1日1回）とカルバマゼピン（400mg1日1回）を併用した場合、定常状態におけるカルバマゼピンのAUC、Cmax、Cminはそれぞれ27%、20%、35%減少し、本剤のAUC、Cmax、Cminはそれぞれ36%、21%、47%減少した。定常状態における活性型カルバマゼピンエポキシド代謝物のAUC、Cmax、Cminは変化がなかった。カルバマゼピンの血漿中濃度は定期的にモニタリングすべきである。 フェニトイン、フェノバルビタール、あるいはチトクロームP450で代謝される他の抗癌薬との相互作用についてのデータは得られていない。本剤がこれらの薬剤と併用して投与される場合、各薬剤の血漿中濃度を増加あるいは減少させる可能性があるため、血漿中濃度を定期的にモニタリングすべきである。	機序不明
イトラコナゾール	非感染ボランテアにおいて、本剤（600mg経口1日1回）とイトラコナゾール（200mg経口12時間ごと）を併用した場合、イトラコナゾール単剤投与と比較して、定常状態におけるイトラコナゾールのAUC、Cmax及びCminはそれぞれ39%、37%及び44%減少し、ヒドロキシイトラコナゾールのAUC、Cmax及びCminはそれぞれ37%、35%及び43%減少した。	機序不明
ジルチアゼム	非感染ボランテアにおいて、本剤（600mg経口1日1回）とジルチアゼム（240mg経口1日1回）を併用した場合、ジルチアゼム単剤投与と比較して、定常状態におけるジルチアゼムのAUC、Cmax及びCminはそれぞれ69%、60%及び63%減少し、デサセチルジルチアゼムのAUC、Cmax及びCminは75%、64%及び62%減少し、N-モノデサメチルジルチアゼムのAUC、Cmax及びCminは37%、28%及び37%減少した。	機序不明
テラプレビル	テラプレビル（750mg、8時間ごと）と本剤（600mg1日1回）を併用した場合、テラプレビルのAUC、Cmax及びCminが単剤投与時と比べてそれぞれ26%、9%及び47%減少した。	本剤のCYP3A4誘導作用により、テラプレビルの代謝が促進されるおそれがある。
アトバコン／プログアニル	本剤（600mg1日1回）とアトバコン／プログアニル（250mg／100mg単回投与）を併用した場合、アトバコンのAUC及びCmaxはそれぞれ75%及び44%、プログアニルのAUCは43%低下した。	機序不明

4. 副作用

海外臨床試験（治験）

本剤は、2,000例以上の患者で試験が行われており、臨床試験では一般的に忍容性は良好であった。比較対照臨床試験にてプロテアーゼ阻害剤もしくはヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との併用により本剤1日600mgを投与された患者の413例において、高頻度で報告された薬剤投与と関連のある重症度が中等度以上の有害事象は、斑状丘疹性皮膚疹・紅斑を含む発疹（13.1%）、嘔気（10.4%）、めまい（9.2%）、下痢（6.8%）、頭痛（6.3%）、不眠（6.1%）、疲労（5.6%）及び集中力障害（5.3%）であった。対照群では嘔気が更に高い頻度で報告されており、下痢の報告頻度は同程度であった。本剤に関連した最も注意すべき有害事象は、発疹及び精神神経系症状である。

国内使用成績調査（再審査終了時）

総症例1,703例中924例（54.3%）に、2,114件の副作用が認められた。主なものは、高脂血症174例（10.2%）、浮動性めまい154例（9.0%）、発疹115例（6.8%）、肝機能異常86例（5.1%）、 γ -GTP増加85例（5.0%）、血中トリグリセリド増加71例（4.2%）、不眠症63例（3.7%）、肝障害62例（3.6%）、薬疹55例（3.2%）、高トリグリセリド血症50例（2.9%）、貧血42例（2.5%）、悪心41例（2.4%）、感覚鈍麻35例（2.1%）であった。

(1) 重大な副作用

次のような症状があらわれることがあるので、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。

1) 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）〔「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 肝不全（頻度不明）：重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
※3) QT延長（頻度不明）：QT延長があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常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。

種類／頻度	頻度不明	10%以上	1～10%未満	1%未満
全身性一般	体脂肪の再分布／蓄積（後頭部、胸部、腹部、後腹膜等の部位）	頭痛、インフルエンザ様症候群、疼痛	無力症、倦怠感、発熱	アルコール不耐性、ほてり、失神、末梢性浮腫
消化器	膵炎	嘔気、嘔吐、下痢、消化不良	胃炎、胃腸炎、胃食道逆流、アミラーゼ上昇、口渇、腹痛、鼓腸放屁、食欲亢進、食欲不振	
心・血管系			潮紅、動悸、頻脈	
肝臓			AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、 γ -GTP上昇	肝炎、総ビリルビン上昇
筋・骨格系			関節痛、筋痛	
※ 精神神経系	感情鈍麻、精神病、小脳障害（平衡障害、眼振等）、カタトニー	めまい、不眠、集中力障害、疲労	うつ症状悪化、激越、健忘、不安、運動失調、感情不安定、多幸症、幻覚、偏頭痛、異常感覚、抑うつ、神経過敏、傾眠、異夢、錯乱	協調障害、インポテンス、性欲減退、性欲亢進、神経痛、末梢神経障害、言語障害、痙攣、離人症、思考異常、振戦
呼吸器			喘息、副鼻腔炎、上気道感染	

皮膚	皮膚剝離、 光線過敏 性皮膚炎	発疹、斑 状丘疹性 皮膚炎、紅 斑	脱毛、湿疹、脂 漏、蕁麻疹、毛 包炎、瘙癢、多 汗、多汗(夜間)	痤瘡
その他	女性化乳 房、貧血 (赤血球数 減少、ヘ モグロビ ン低下等)		好中球減少、 耳鳴、血糖値 上昇、体重減 少、視力異常、 味覚倒錯	総コレステロ ール上昇、血 清トリグリセ ライド上昇、 体重増加、複 視、嗅覚錯誤

注) 副作用の頻度は海外の臨床試験に基づき集計

5. 高齢者への投与

高齢者における安全性及び有効性は確立していない。一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

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投与しないことが望ましい。〔妊婦への投与に関する安全性は確立していない。海外の抗HIV薬治療下妊娠症例登録制度において、本剤を妊娠中に服用した妊婦から生まれた新生児に脊髄髄膜瘤等の神経管欠損が報告されている。また、動物実験(カニクイザル)において、胎児/新生児20匹のうち3匹で奇形が認められた。妊娠したサルにエファビレンツ60mg/kg/day(ヒトに600mg/日を投与したときと同様の血漿中薬物濃度を示す用量)を投与した。1胎児において無脳及び片眼の無眼球症が認められた。別の胎児では小眼球症が認められ、第3の胎児では口蓋裂が認められた。〕

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ラットにおける実験では、本剤が乳汁中に排泄されることが認められている。また、ヒトの乳汁中に移行することも認められている。〕

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

カンナビノイド試験：本剤は、カンナビノイドレセプターに結合しないが、本剤投与時に複数の尿カンナビノイド試験で、偽陽性が認められている。

8. 過量投与

(1) 臨床試験にて、偶発的に600mgを1日2回摂取した患者数例において精神神経系症状の増加が報告されている。1例では不随意筋収縮が発現した。

(2) 過量投与の処置には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を行うこと。吸収されていない薬物の除去を促すために活性炭の投与を行ってもよい。本剤の過量投与に対する特異的解毒剤はない。本剤は蛋白質との結合率が高いため、透析では血液から薬物を有意に除去する見込みはない。

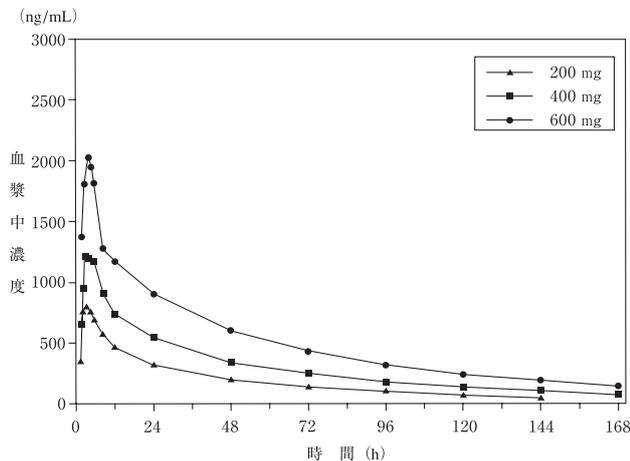
【薬物動態】

〈日本人における成績〉

1. 血中濃度

健康成人男子に200～600mg(カプセル)を空腹時に単回経口投与した場合、本剤の血漿中濃度は、投与後2.5～3.5時間にピークに達し、半減期は約56.4～58.3時間であった(各n=6)。血漿中濃度曲線下面積(AUC)及び最高血漿中濃度(Cmax)は用量依存的に上昇し、600mg単回経口投与におけるAUCは316.9±69.8μM・h、Cmaxは6.8±2.3μMであった(n=6)。(図1)

図1 健康成人男子におけるエファビレンツ単回経口投与後の血漿中濃度推移



(換算値：1,000ng/mL=3.17μM)

2. 排泄

健康成人男子に600mg(カプセル)を空腹時に単回経口投与した場合、投与後24時間までの尿中回収率は0.01%以下であった(n=6)。

〈外国人における成績〉

1. 血中濃度

(1) 成人

1) 健康成人(n=21)に600mg錠1錠及び600mg(カプセル)を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性について検討した。カプセル投与に対する600mg錠投与の幾何平均比及び90%信頼区間は、AUC_{0-t}で1.02(0.96-1.09)、Cmaxで1.10(0.99-1.23)であり、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。(表1、図2)

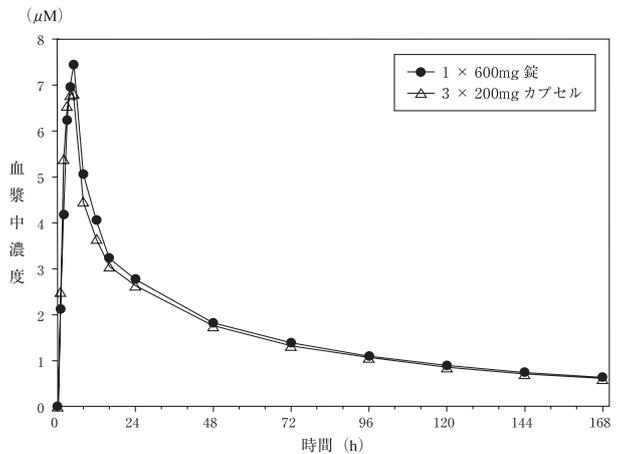
表1 外国人健康成人に600mgを錠剤(1回1錠)又はカプセル剤(1回3カプセル)として空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量及び剤形	AUC _{0-t} (μM・h)	Cmax (μM)	Tmax ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)
600mg錠剤	338.77±111.37	8.06±1.95	4(2-8)	78.21±27.74
200mgカプセル×3	326.97±112.47	7.50±2.81	4(2-5)	75.81±29.56

平均±標準偏差(n=21)

a) 中央値(範囲) b) 調和平均±ジャックナイフ標準偏差

図2 健康成人における600mg単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移



2) 非感染ボランティアに100～1,600mg(カプセル)を単回経口投与後、本剤の血漿中濃度は投与5時間以内に1.6～9.1μMのCmaxに達した。Cmax及びAUCの用量依存的な増加は、1,600mgまでの用量で認められたが、上昇は完全には用量に比例せず、高用量での吸収の低下が示唆された。反復投与後もTmax(3～5時間)に変化はなく、血漿中濃度は投与6～7日で定常状態に到達した。

3) HIV感染患者における定常状態でのCmax、Cmin及びAUCは、1日量200～600mg(カプセル)の範囲で線形性が認められた。HIV感染患者(n=35)に600mg(カプセル)を1日1回反復経口投与した場合、定常状態におけるCmaxは12.9μM、Cminは5.6μM、AUCは184μM・hであった。

(2) 経口吸収における食事の影響

非感染ボランティアに600mg錠1錠を高脂肪食(約1,000kcal、カロリーの50～60%が脂肪由来)摂取後単回経口投与した場合、空腹時投与時に比べて本剤のAUCは28%、Cmaxは79%上昇することが認められた。Tmax及び半減期は食事摂取の有無における有意な差は認められなかった。

非感染ボランティアに600mg(カプセル)を高脂肪食(894kcal、脂肪54g、カロリーの54%が脂肪由来)及び低脂肪食(440kcal、脂肪2g、カロリーの4%が脂肪由来)摂取後単回経口投与した場合には、空腹時投与時に比べて、本剤のAUCはそれぞれ22%及び17%、Cmaxはそれぞれ39%及び51%上昇することが認められた。

2. 分布

本剤はヒト血漿蛋白(主にアルブミン)と強く結合した(約99.5～99.75%)。本剤1日1回200～600mgを1ヵ月間以上投与したHIV-1感染患者9例において、脳脊髄液中濃度は血漿中濃度の0.26～1.19%(平均0.69%)であった。この割合は、血漿中の本剤の非蛋白結合(遊離)画分の約3倍であった。

3. 代謝

(1) ヒトでのin vivo試験及びヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験では、本剤は主にチトクロームP450によって水酸化され、続いてこれら水酸化代謝物はグルクロン酸抱合を受けることが示唆された。これらの代謝物はHIV-1に対して本質的に不活性であった。ヒトにおける本剤の代謝は、CYP3A4及びCYP2B6が関与する。また、臨床用量の血漿中濃度範囲(Ki値：8.5～17μM)で、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4を阻害するが、CYP2E1は阻害せず、臨床的に到達可能な量よりかなり高濃度でCYP2D6及びCYP1A2(Ki値：82～160μM)を阻害した。

(2) CYP2B6では、516G>T(アミノ酸配列：Gln172His)の一塩基多型が認められている。HIV感染患者に本剤600mg1日1回を含む併用療法を行った場合、CYP2B6の遺伝子型が516TTの患者群では516GGの患者群と

比べて、定常状態におけるAUCが約3倍に増加した。²⁾ なお、CYP2B6 516TTの遺伝子型をもつ集団の割合は、日本人では8.9%との報告がある。³⁾

(3) 本剤はチトクロームP450を誘導し、自己代謝も誘導するため、1日200～400mgを10日間反復投与した結果、AUCは22～42%減少し、 $t_{1/2}$ は単回投与時の $t_{1/2}$ (52～76時間) に比べて短縮 (40～55時間) した。薬物動態学的相互作用試験で1日400mg及び600mgをインジナビルと併用投与した場合に、200mg投与時と比較してインジナビルのAUCの更なる減少がみられなかったため、CYP3A4誘導の程度は400mgと600mgの用量で同様であると予測される。

4. 排泄

[¹⁴C] エファビレンツを投与したとき、投与した放射能の約14～34%が尿中に回収され、未変化体の排泄は投与量の1%未満であった。

※5. QT間隔に対する影響

健康成人55例を対象に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与し、QTcF間隔に及ぼす影響を検討した結果、エファビレンツの血漿中濃度とQTcF延長に正の相関関係が認められた。プラセボ補正したQTcF間隔のベースラインからの変化の予測値 (90%両側信頼区間の上限) は、CYP2B6の遺伝子型がCYP2B6*1/*1 (19例)、*1/*6 (19例)、*6/*6 (17例) の被験者のCmax幾何平均値でそれぞれ5.6 (7.3) ms、6.2 (8.0) ms、8.7 (11.3) msであった [プラセボ及び陽性対照 (モキシフロキサシン400mg 1日1回) を用いたクロスオーバー試験]。

(注) 本剤の承認された用量は1日1回600mgである。

【臨床成績】

〈海外臨床試験成績〉

下記に示す臨床試験では、ロシュ社製RT-PCR (Amplicor™) HIV-1アッセイ法を用いたときの血漿中HIV-RNA400copies/mL未満 (ACTG364では500copies/mL未満) の患者割合を主要有効性評価項目とした。

1. 試験006

ラミブジン (3TC)、HIVプロテアーゼ阻害剤 (PI) 及び非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) による治療歴のないHIV感染者1,266例を対象に、[本剤 (600mg、1日1回) +ジドブジン (ZDV : 300mg、12時間ごと) +3TC (150mg、12時間ごと)]、[本剤 (600mg、1日1回) +インジナビル (IDV : 1,000mg、8時間ごと)]、又は [IDV (800mg、8時間ごと) +ZDV (300mg、12時間ごと) +3TC (150mg、12時間ごと)] を無作為化オープン試験により投与した。その結果、本剤を含む3剤併用群でHIV-RNA量が400copies/mL未満に減少した患者の割合は48週で69%、168週で48%であった。168週での成績は他の併用群に比し有意に優れていた。なお、本剤を含む3剤併用群でHIV-RNA量が500copies/mL未満に減少した患者の割合は、48週で64%、168週で42%であった。

2. 試験020

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) の治療歴があり、PI及びNNRTI治療歴のないHIV感染者327例を対象に [本剤 (600mg、1日1回) +IDV (1,000mg、8時間ごと) +2種類のNRTI] 又は [IDV (800mg、8時間ごと) +2種類のNRTI] を無作為化二重盲検比較試験により24週間投与した。その結果、投与24週後に本剤併用群では68%の患者でHIV-RNA量が400copies/mL未満に減少した。この成績は対照群に比し有意に優れていた。

3. 試験ACTG364

NRTI治療歴のあるHIV感染者195例を対象に [本剤 (600mg、1日1回) +ネルフィナビル (NFV : 750mg、1日3回) +2NRTI]、[本剤 (600mg、1日1回) +2NRTI] 又は [NFV +2NRTI] を無作為化二重盲検比較試験により48週間投与した。その結果、本剤を含む4剤併用群では70%の患者でHIV-RNA量が500copies/mL未満に減少した。この成績は他の併用群に比し有意に優れていた。

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は、ヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1) の選択的非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤である。本剤は、HIV-1逆転写酵素 (RT) のテンプレート (鋳型)、プライマー又はヌクレオシド三リン酸に対する非拮抗的阻害剤であり、混合型非拮抗阻害形式を示し、拮抗的阻害作用をわずかに併せ持つ。

本剤は、臨床における血中濃度を十分に上回る濃度においても、HIV-2RT及びヒトDNAポリメラーゼ α 、 β 、 γ 及び δ を阻害しない。

2. *In vitro*抗ウイルス作用

HIV-1のエファビレンツに対する*in vitro*の感受性の臨床上の意義は確立されていない。末梢血単核細胞 (PBMCs)、マクロファージ/単球培養及びPBMCs由来のリンパ芽球細胞株について、エファビレンツの*in vitro*の抗ウイルス活性の評価を行った。野生型実験室適応菌株及び臨床分離株に対するエファビレンツの90-95%阻害濃度 (IC₉₀₋₉₅) は、1.7から25nM以下に及んだ。S48T、V108I、V179D、Y181C、P236Lの突然変異株、又はプロテアーゼ遺伝子のアミノ酸置換による変異株に対するエファビレンツの効力は、野生型に対して認められたものと同様であった。A98G、K101E、V106A、Y188C又はG190Aの突然変異を含む変異株に対してわずかな耐性 (9倍未満) が認められた。*in vitro*でのエファビレンツ阻害に対する見かけ上の耐性が最も強かった点突然変異は、L100I (17～22倍の耐性) 及びK103N (18～33倍の耐性) であった。以下に示すようなRTsをコードする塩基対の1つ以上のアミノ酸置換による変異株、野生型については*in vitro*のエファビレンツに対する耐性の上昇を示した : S48T+G190S (97倍)、Y181C+K103N (133倍)、G190A+K103N (130倍)、Y188L (140～500倍)、K101E+K103N (500倍)、L100I+K103N (>1,000倍)。本剤は培養

細胞中のHIV-1に対して、NRTIのZDV又はddI、あるいはPIであるIDVとの相乗効果を示した。

3. 薬剤耐性

本剤はRTの48、108、179、181又は236番目のアミノ酸置換変異株、あるいはプロテアーゼのアミノ酸置換変異株に対しても、野生株と同様の*in vitro*抗ウイルス活性を示した。本剤の培養細胞における最高度の耐性を生じさせる単一アミノ酸置換変異は100番目のロイシン-インソイシン置換 (L100I、17～20倍耐性) 及び103番目のリジン-アスパラギン置換 (K103N、18～33倍耐性) であった。100倍以上の感受性の低下は、K103N置換に加えて、RTのその他のアミノ酸がさらに置換したHIV-1変異株で観察された。

IDVあるいはZDV+3TCと本剤を併用した臨床試験期間中において、ウイルス量の著しい再上昇 (リバウンド) を経験した患者から分離されたウイルス分離株において、K103N置換は最も頻繁に認められたRT変異であった。RTの100、101、108、138、188又は190番目のアミノ酸置換も認められたが、より少ない頻度であり、K103N置換を伴った場合にしか認められないことが多かった。本剤投与前の患者から得られた検体中には、K103N置換は認められなかった。本剤に耐性を示すRTのアミノ酸置換様式は、本剤と併用投与された他の抗ウイルス療法剤とは関係していない。

4. 他の抗ウイルス薬に対する交差耐性

本剤、ネビラビン及びデラビルジンに対する細胞培養での交差耐性プロフィールは、K103N置換が3種すべてのNNRTIsに対する感受性を損失させることを示していた。試験したデラビルジン耐性臨床分離株3株のうち2株は、本薬に対する交差耐性であり、かつ、K103N置換を含んでいた。残りの1株は、RTの236番目のアミノ酸置換を持ち、本剤とは交差耐性を示さなかった。

本剤の臨床試験症例で治療不良患者 (ウイルス量のリバウンド) の末梢血単核細胞から得られたウイルス分離株のNNRTIsに対する感受性を評価した。本剤に耐性であることがあらかじめ確認された13種の臨床分離株は、ネビラビン及びデラビルジンに対しても耐性であった。これらのNNRTIs耐性分離株の5株にはRTのK103N、あるいは108番目のバリン-インソイシン置換 (V108I) が認められた。試験した本剤治療不良分離株の3株には、細胞培養中での本剤に対する感受性が残っており、ネビラビン及びデラビルジンに対しても感受性であった。

本剤とPIは標的酵素が異なるために、両薬剤間の交差耐性の可能性は低い。本剤とNRTIとの交差耐性は標的結合部位と作用機序が異なるので、その可能性は低い。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : エファビレンツ (Efavirenz)

化学名 : (-)-(S)-6-Chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluoromethyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-one

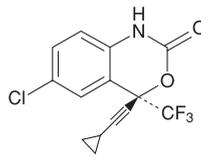
分子式 : C₁₄H₉ClF₃N₂O₂

分子量 : 315.67

融点 : 130～136℃

性状 : 白色～微帯赤白色の粉末である。メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

構造式 :



【包装】

1錠 200mg : 1瓶90錠

1錠 600mg : 1瓶30錠

【主要文献】

- 1) Schneider, S. et al. : J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 48 : 450, 2008
- 2) Haas, D. W. et al. : AIDS, 18 : 2391, 2004
- 3) The International HapMap Consortium : Nature, 449 : 851, 2007

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方 : フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7005297501

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品*プリジスタ®錠 600mg
プリジスタナイーブ®錠 800mgPREZISTA® Tablets
PREZISTANAIVE® Tablets
ダルナビル エタノール付加物錠

*注意－医師等の処方箋により使用すること

	プリジスタ錠600mg	プリジスタナイーブ錠800mg
承認番号	22600AMX01408000	22500AMX01047000
薬価収載	2015年 5月	2013年11月
販売開始	2015年 5月	2013年11月
国際誕生	2006年 6月	2006年 6月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) トリアゾラム、ミダゾラム、ピモジド、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、プロナンセリン、シルデナフィル(レパチオ)、タダラフィル(アドシルカ)、アゼルニジピン、アスナプレビル、グラゾプレビル、リパーロキサパンを投与中の患者〔相互作用〕の項参照
- 3) 腎機能あるいは肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者〔相互作用〕の項参照
- 4) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児〔小児等への投与〕、「その他の注意」の項参照

【組成・性状】

<プリジスタ錠600mg>

販売名	プリジスタ錠600mg			
成分・含量	ダルナビル エタノール付加物650.46mg(ダルナビルとして600mg)			
添加物	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、食用黄色5号アルミニウムレーキ			
色・剤形	だいたい色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	21.1	10.5	7.2	1.30
識別記号	TMC			

<プリジスタナイーブ錠800mg>

販売名	プリジスタナイーブ錠800mg			
成分・含量	ダルナビル エタノール付加物867.28mg(ダルナビルとして800mg)			
添加物	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスボビドン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール4000、三二酸化鉄、タルク、酸化チタン			
色・剤形	暗赤色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	20	10	7.5	1.14
識別記号	TMC			

【効能・効果】

HIV感染症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 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。

【用法・用量】

プリジスタ錠600mg

通常、成人にはダルナビルとして1回600mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日2回食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回食中又は食直後に併用投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤は下表を参照し使用すること。

抗HIV薬による治療経験がないHIV感染患者	抗HIV薬による治療経験のある患者	
	ダルナビル耐性関連変異を持たない患者	少なくとも1つのダルナビル耐性関連変異を持つ患者
プリジスタナイーブ錠800mg1錠を1日1回投与	プリジスタナイーブ錠800mg1錠を1日1回投与	プリジスタ錠600mg1錠を1日2回投与

- なお、抗HIV薬による治療経験のある患者には薬剤耐性遺伝子型検査の実施が推奨されるが、遺伝子型検査が行えない場合には、プリジスタ錠600mg1錠を1日2回投与が推奨される。
2. 本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
 3. 本剤の使用に際しては、「用法・用量」の記載に従い、必ず薬物動態学的増強因子(ブースター)としてリトナビルを併用すること。

4. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗HIV薬と併用すること。
5. 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。
6. ジダノシンと併用する場合には、ジダノシンは食間に投与することとされているので、本剤及びリトナビル投与の1時間前又は2時間後にジダノシンを投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがあるため、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。]
 - (1) 慢性活動性のB型及び/又はC型肝炎患者など投与前に肝機能異常が認められる患者では、肝機能をさらに悪化させる可能性がある。[外国第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ため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - (2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
 - (3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
 - (4) 本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - (5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること(「相互作用」の項参照)。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
- 2) 本剤はリトナビルと併用するため、リトナビルの添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。
- 3) HIVプロテアーゼ阻害剤による治療中の患者で、糖尿病の発症又は増悪、高血糖が発現し、その中には糖尿病性ケトアシドーシスを合併した例が報告されている。

- 4) 本剤の投与により、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) 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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアゾラム ハルシオン ミダゾラム ドルミカム	これらの薬剤の血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ピモジド オーラップ	ピモジドの血中濃度上昇により、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
エルゴタミン カフェルゴット等 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリンマ レイン酸塩 メチルエルゴメト リン メテルギン等	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管痙縮、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
バルデナフィル レビトラ	バルデナフィルの血中濃度が上昇し、半減期が延長するおそれがある。	

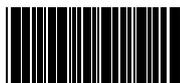
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロナンセリン ロナセン	プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤及びリトナビル のCYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
シルденаフィル ¹⁾ レバチオ タダラフィル アドシルカ	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある(シルденаフィルとリトナビルとの併用により、シルденаフィルのC _{max} 及びAUCがそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加したとの報告がある)。	
アゼルニジピン レザルタス配合錠、カルプロック	アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アスナプレビル スンペブラ、シモンシー配合錠	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化する可能性がある。	
グラゾプレビル グラジナ	グラゾプレビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	
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、出血の危険性が增大するおそれがある。	本剤のCYP3A4及びOATP1Bに対する阻害作用により、グラゾプレビルの代謝が阻害される。

※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	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用はなるべく避けること。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品		
フェノバルビタール フェニトイン		
デキサメタゾン(全身投与)	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。		
リファブチン ²⁾	本剤/リトナビル600/100mg1日2回とリファブチン150mg2日1回を併用したとき、リファブチンの活性代謝物のAUCが9.8倍に増加した。	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
シンバスタチン アトルバスタチン ³⁾	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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン ⁴⁾	本剤/リトナビル400/100mg1日2回とクラリスロマイシン500mg1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。	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。
カルバマゼピン ⁵⁾	本剤/リトナビル600/100mg1日2回とカルバマゼピン200mg1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 ⁶⁾	本剤/リトナビル800/100mg1日1回とシメプレビル50mg1日1回を併用したとき、シメプレビル150mg1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денаフィル ⁷⁾ バイアグラ タダラフィル シアリス、ザルティア	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
アミオダロン ベプリジル リドカイン(全身投与) キニジン		
シクロスポリン タクロリムス		
Ca拮抗剤(フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等)		
フルチカゾン		
ダサチニブ エベロリムス		
ボセンタン		
アビキサバン		
ロスバスタチン ⁸⁾ プラバスタチン ⁹⁾	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
ジゴキシシン ¹⁰⁾	本剤/リトナビル600/100mg1日2回とジゴキシシン0.4mg1日1回を併用したとき、ジゴキシシンのAUCが77%増加した。	本剤及びリトナビルのP-糖蛋白質阻害作用により、ジゴキシシンの血中濃度が上昇することがある。
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-糖蛋白質阻害作用により、コルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
グレカプレビル/ ビブレンタスビル	グレカプレビルの血中濃度を上昇させる可能性がある。	本剤及びリトナビルのP-糖蛋白質、BCRP又はOATP1B阻害作用により、グレカプレビルの血中濃度が上昇することがある。

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。



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊剤 ¹¹⁾ (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600/100mg1日2回とエチニルエストラジオール/ノルエチステロン35µg/1mg1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 ¹²⁾ パロキセチン ¹²⁾	本剤/リトナビル400/100mg1日2回と併用したとき、セルトラリン(50mg1日1回)のAUCが49%、パロキセチン(20mg1日1回)のAUCが39%減少した。	機序不明
メサドン ¹³⁾	本剤/リトナビル600/100mg1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14)} 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

<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 ¹⁵⁾	ジダノシン400mg1日1回(空腹時投与)と本剤/リトナビル600/100mg1日2回(食直後投与)を併用したとき、本剤及びジダノシンの薬物動態に有意な影響はみられなかった。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。なお、ジダノシンは空腹時に服用することが望ましいため、本剤服用の1時間前又は2時間後にジダノシンを服用するなど本剤と同時に投与しないこと。	
テノホビル ¹⁶⁾	テノホビル(フマル酸テノホビルジソプロキシル300mg1日1回)と本剤/リトナビル300/100mg1日2回を併用したとき、テノホビルのAUCが22%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	機序不明
ジドブジン ザルシタピン エムトリシタピン サニルブジン ラミブジン アバカビル	これらの薬剤との相互作用を示さないかと推察される。	これらの薬剤は主に腎排泄型であり、本剤と排泄経路が異なる。

②非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラピリン ¹⁷⁾	本剤/リトナビル600/100mg1日2回とエトラピリン100mg1日2回を併用したとき、エトラピリンの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。	機序不明
エファピレンツ ¹⁸⁾	本剤/リトナビル300/100mg1日2回とエファピレンツ600mg1日1回を併用したとき、本剤のAUCが13%減少し、エファピレンツのAUCが21%増加した。本剤/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	エファピレンツの薬物代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進される。
ネビラピン ¹⁹⁾	本剤/リトナビル400/100mg1日2回とネビラピン200mg1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。
リルピピリン ²⁰⁾	本剤/リトナビル800/100mg1日1回とリルピピリン150mg1日1回を併用したとき、リルピピリンのAUCが130%増加した。本剤/リトナビルとリルピピ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、リルピピ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 ^{21)、22)}	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 ²³⁾	本剤/リトナビル1200/100mg1日2回とロピナビル/リトナビル400/100mg1日2回又は本剤1200mg1日2回とロピナビル/リトナビル533/133.3mg1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 ²⁴⁾	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 ²⁵⁾	本剤/リトナビル400/100mg1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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル ²⁶⁾	本剤/リトナビル400/100mg1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。	
他の HIV プロテアーゼ阻害剤	上記以外のプロテアーゼ阻害剤は、本剤/リトナビルとの併用は推奨されない。	

④ インテグラーゼ阻害剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラルテグラビル	本剤/リトナビルとラルテグラビルを併用したとき、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。本剤/リトナビルとラルテグラビルを併用する場合には、用量を調節する必要はない。	機序不明
ドルテグラビル ²⁷⁾	本剤/リトナビル600/100mg1日2回とドルテグラビル30mg1日1回を併用したとき、ドルテグラビルのAUCが22%減少した。本剤/リトナビルとドルテグラビルを併用する場合には、用量を調節する必要はない。	機序不明

⑤ その他の抗HIV薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マラビロク	本剤/リトナビル600/100mg1日2回とマラビロク150mg1日2回を併用したとき、マラビロクのAUCが305%増加した。	リトナビルのCYP3A4に対する阻害作用により、マラビロクの代謝が阻害される。

4. 副作用

外国臨床試験においてダルナビルが投与された3,063例(ブリジスタ錠300mg2,720例、ブ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、ブリジスタ錠300mgとブ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。

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。

	1%以上 ^{注)}	1%未満
感染症および寄生虫症		毛包炎
免疫系障害	過敏症	免疫再構築症候群

	1%以上 ^{注)}	1%未満
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症(5.5%)、食欲不振、高コレステロール血症、高脂血症、糖尿病、高血糖	脂質異常症、LDL増加、食欲減退、肥満、低ナトリウム血症、多飲症
精神障害		異常な夢、錯乱状態、失見当識、易刺激性、気分変動、悪夢、不安
神経系障害	頭痛(13.8%)	末梢性ニューロパシー、感覚鈍麻、記憶障害、錯覚、傾眠、一過性脳虚血発作
耳および迷路障害		回転性めまい
心臓障害		心筋梗塞、頻脈
血管障害		高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、しゃっくり
胃腸障害	下痢(23.7%)、悪心(14.9%)、腹痛(8.7%)、嘔吐(7.6%)、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	発汗、アレルギー性皮膚炎、湿疹、中毒性皮膚炎、脱毛症、薬剤性皮膚炎、多汗症、皮膚の炎症、斑状丘疹状発疹、蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	関節痛、四肢痛、骨減少症、骨粗鬆症、骨壊死
腎および尿路障害		急性腎障害、腎機能不全、腎結石症、多尿
生殖系および乳房障害		女性化乳房
全身障害および投与局所様態	疲労(8.6%)、無力症(5.5%)	発熱、悪寒、高熱、末梢性浮腫
臨床検査	白血球数減少、好中球数減少、好中球絶対数減少、リンパ球数減少、部分トロポラスチン時間延長	

注) 5%以上発現した副作用について頻度を記載した。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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)²⁸⁾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)。

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。健康成人に本剤3200mg単回投与したとき、又は本剤1600mgとリトナビル100mgを併用投与したとき、特異的な有害事象は認められなかった。

処置：

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

9. その他の注意

- 1) 動物実験(ラット)^{29)~31)}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³²⁾及びラット³³⁾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*)^{34) ~36)}においてダルナビルは陰性であった。

【薬物動態】

<日本人における成績>

1. 吸収・血漿中濃度³⁷⁾

フリジスタ錠300mg

健康成人に、リトナビル100mgを1日2回5日間反復経口投与中の3日目に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中ダルナビル濃度は2.0時間(中央値)後にC_{max}(5.96μg/mL)に達し、約18時間の半減期で消失した(表1、図1)。

表1 リトナビル100mgを反復経口投与中に本剤600mgを食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル600/100mg
C _{max} (μg/mL)	5.96±0.888
t _{max} (h)	2.0(0.5-3.0)
AUC _∞ (μg·h/mL)	102±46.3
t _{1/2} (h)	17.8±10.3

t_{max}: 中央値(範囲)

平均値±標準偏差(N=8)

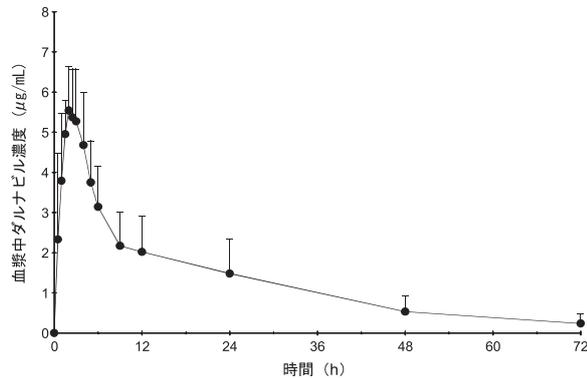


図1 リトナビル100mgを反復経口投与中に本剤600mgを食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル濃度推移(平均値±標準偏差)

<外国人における成績>

1. 吸収・血漿中濃度^{22), 38) ~41), 63), 64)}

フリジスタ錠300mg/600mg

健康成人に、リトナビル100mgを1日2回5日間反復経口投与中の3日目に、本剤600mg錠1錠又は300mg錠2錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル濃度-時間推移を図2に、薬物動態パラメータを表2に示す。

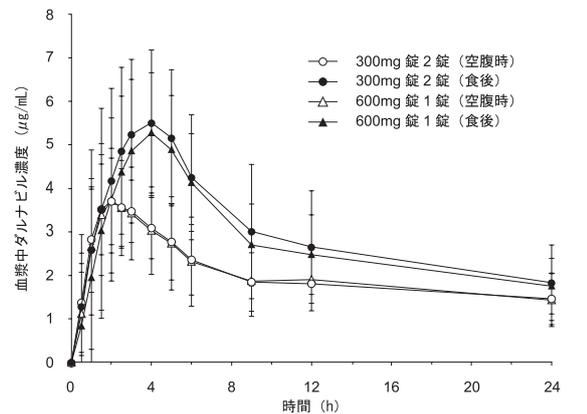


図2 リトナビル100mgを1日2回5日間反復経口投与中に本剤600mg錠1錠又は300mg錠2錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときのダルナビルの血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

表2 リトナビル100mgを反復経口投与中に本剤600mgを単回経口投与したときの血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル600/100mg	
	300mg錠×2錠	600mg錠×1錠
空腹時投与		
N	47	47
t _{max} (h)	2.0(1.0-5.0)	2.0(1.0-5.0)
C _{max} (μg/mL)	4.13±0.81	4.21±1.18
AUC _∞ (μg·h/mL)	93.7±34.2	92.4±40.3(N=46)
t _{1/2} (h)	19.1±7.26	19.0±11.1(N=46)
食後投与		
N	47	46
t _{max} (h)	4.0(1.0-5.0)	4.0(1.0-6.0)
C _{max} (μg/mL)	6.02±1.60	5.80±1.08
AUC _∞ (μg·h/mL)	117±53.6	111±40.4
t _{1/2} (h)	15.8±5.28	15.9±6.84

t_{max}: 中央値(範囲)

平均値±標準偏差

健康成人に、本剤とリトナビルを食後に併用投与したときの本剤の絶対的バイオアベイラビリティは、本剤単独投与時の37%から82%に増加した。HIV患者に本剤/リトナビル600/100mgを食後に1日2回反復経口投与した試験(C202及びC213試験)併合のダルナビルの母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータの推定値を表3に、定常状態におけるダルナビル及びリトナビルの平均血漿中濃度を図3に示す。

表3 ダルナビルの薬物動態パラメータの推定値

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル600/100mg 1日2回(N=119)
AUC ₁₂ (μg·h/mL)	62.3±16.1
平均±標準偏差	61.7(33.9-106)
Co(μg/mL)	3.58±1.15
平均±標準偏差	3.54(1.26-7.37)

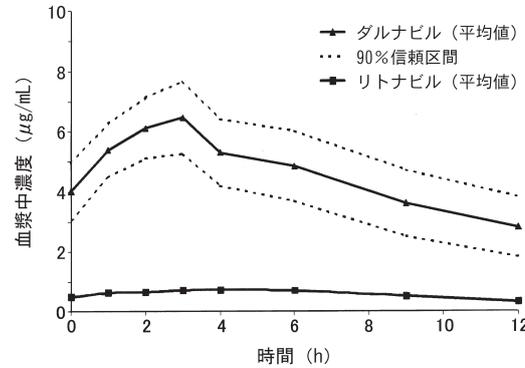


図3 本剤/リトナビル600/100mgを1日2回反復投与したときの定常状態におけるダルナビル及びリトナビルの血漿中濃度推移

フリジスタナীব錠400mg/800mg

健康成人に、リトナビル100mgを1日1回5日間反復経口投与中の3日目に、本剤800mg錠1錠又は400mg錠2錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル濃度-時間推移を図4に、薬物動態パラメータを表4に示す。

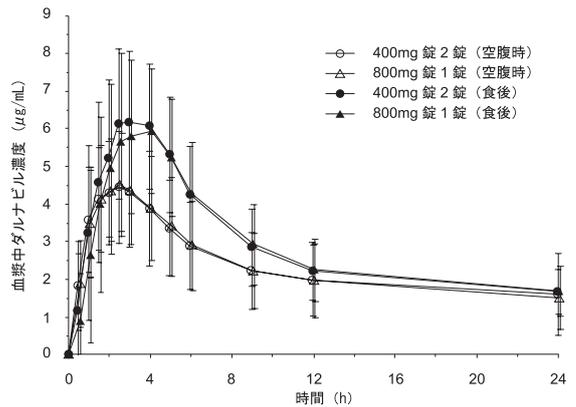


図4 リトナビル100mgを1日1回5日間反復経口投与中に本剤800mg錠1錠又は400mg錠2錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときのダルナビルの血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

表4 リトナビル100mgを反復経口投与中に本剤800mgを単回経口投与したときの血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル800/100mg	
	400mg錠×2錠	800mg錠×1錠
空腹時投与		
N	81	78
t _{max} (h)	2.0(1.0-23.9)	2.0(1.0-5.0)
C _{max} (μg/mL)	4.87±1.44	4.91±1.33
AUC _∞ (μg·h/mL)	105±65.5	99.5±49.4
t _{1/2} (h)	16.1±8.38	17.0±17.2
食後投与		
N	43	44
t _{max} (h)	3.0(1.0-6.0)	3.0(1.0-5.0)
C _{max} (μg/mL)	7.03±1.67	6.77±1.67
AUC _∞ (μg·h/mL)	110±35.5	110±41.6
t _{1/2} (h)	13.5±4.77	14.0±4.62

t_{max}: 中央値(範囲)

平均値±標準偏差

本剤/リトナビル800/100mgを食後に1日1回反復経口投与したHIV感染患者335例の血漿中ダルナビル濃度値を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータの推定値を表5に、定常状態におけるダルナビルの平均血漿中濃度推移を図5に示す。

表5 ダルナピルの薬物動態パラメータの推定値(48週時、C211試験)

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル800/100mg 1日1回(N=335)
AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	93.0 \pm 27.1 中央値(範囲) 87.9(45.0-219)
C ₀ ($\mu\text{g/mL}$)	2.28 \pm 1.17 中央値(範囲) 2.04(0.368-7.24)

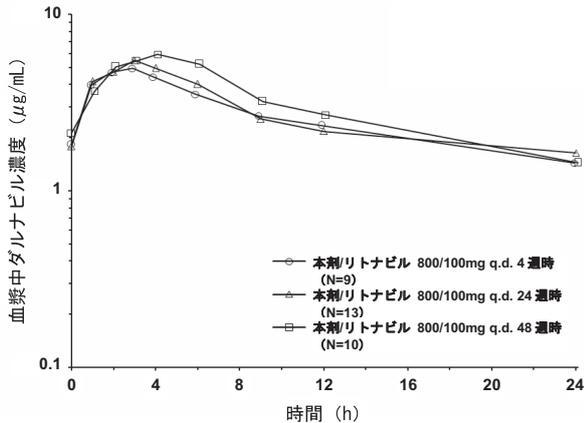


図5 本剤/リトナビル800/100mgを食後に1日1回反復投与したときの定常状態におけるダルナピルの平均血漿中濃度推移

食事の影響: 本剤/リトナビル400/100mgを食事と共に投与したときのダルナピルのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、空腹時投与と比較して約30%増加した。異なる内容の食事(総カロリーは240~928Kcal)を摂取したとき、食事の内容によるダルナピルのC_{max}及びAUC₀₋₂₄に差はみられなかった。

制酸剤の影響: 本剤/リトナビル400/100mg(1日2回)とオメプラゾール20mg(1日1回)又はラニチジン150mg(1日2回)を併用したとき、オメプラゾール及びラニチジンはダルナピルのC_{max}及びAUC₀₋₂₄に影響を及ぼさなかった。

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

2. 血漿蛋白結合率⁴²⁾

ダルナピルのヒト血漿蛋白結合率は約95%であり、主に血漿 α_1 酸性糖蛋白質に結合した。(in vitro試験、平衡透析法)

3. 代謝⁴³⁾

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

4. 排泄^{22)、44)}

健康成人に¹⁴C標識した本剤/リトナビル400/100mgを単回経口投与したとき、投与放射能の約79.5%が糞中に、約13.9%が尿中に排泄された。また、未変化体の排泄率は、糞中が約41.2%、尿中が約7.7%であった。ダルナビル150mgを単独で静脈内投与したときの全身クリアランスは32.8L/hであり、リトナビル100mgと併用したときの全身クリアランスは5.9L/hであった。

5. 肝障害患者⁴⁵⁾

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

6. 腎障害患者

中等度腎障害(CL_{CR}が30~60mL/分)を有するHIV-1感染患者(20例)において、腎機能の低下によりダルナピ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ピルの全身クリアランスは低下しないと推察される。ダルナビル及びリトナピルの血漿蛋白結合率は高いことから、血液透析や腹膜透析によって除去される可能性は低い。

7. 妊婦、産婦への投与⁴⁶⁾

妊娠中期のHIV感染患者(11例)に、本剤/リトナビル600/100mgを1日2回投与したとき、ダルナピルのC_{max}、AUC₀₋₂₄及びC_{min}は、出産後(6~12週:11例)と比較してそれぞれ28%、24%及び17%減少した。妊娠後期(11例)では、ダルナピルのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ19%及び17%減少し、C_{min}は2%上昇した。妊娠中期のHIV感染患者(16例)に、本剤/リトナビル800/100mgを1日1回投与したとき、ダルナピルのC_{max}、AUC₀₋₂₄及びC_{min}は、出産後(6~12週:15例)と比較してそれぞれ34%、34%及び32%減少し、妊娠後期(14例)では、それぞれ31%、35%及び50%減少した。

【臨床成績】

<外国臨床試験>

C214試験(TITAN試験)⁴⁷⁾：抗HIV薬の治療歴がありロピナビル・リトナビル(LPV/r)による治療経験がないHIV感染患者595例を対象としたダルナビル600mg及びリトナビル100mgの1日2回投与(DRV/r 600/100mg BID)とロピナビル・リトナビル400/100mgの1日2回投与(LPV/r 400/200mg BID)の無作為割付けによる非盲検Ⅲ相比較試験を実施した。両群とも背景治療は医師が至適化した抗HIV薬を用いた。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、DRV/r群298例の年齢中央値は40歳(範囲18-68)、男性が77%、人種は白人54%、黒人18%、ヒスパニック15%、アジア人9%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.33log₁₀コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は235/mm³(範囲3-831)であった。96週時の臨床成績を表6に示す。

表6 臨床成績の概要(C214試験)

	DRV/r群 600/100mg BID +OBR ^{注7)} N=298	LPV/r群 400/100mg BID +OBR ^{注7)} N=297
ウイルス学的効果(HIV RNA量)		
<400コピー/mL ^{注1)、注2)}	66.8%	58.9%
<50コピー/mL ^{注1)}	60.4%	55.2%
投与前からの変化 (平均値: log ₁₀ コピー/mL ^{注3)}	-1.71	-1.52
CD4陽性リンパ球数の投与前からの 変化(中央値: /mm ³) ^{注3)}	+81	+93
ウイルス学的治療失敗	11.7%	22.9%
治療初期に無効 ^{注4)}	7.4%	13.8%
リバウンド ^{注5)}	4.4%	8.8%
ウイルス抑制なしによる投与中止 ^{注6)}	0%	0.3%
死亡又は有害事象による投与中止	7.7%	6.7%
他の理由による投与中止	14.1%	12.8%

注1) TLOVRアルゴリズムで補完

注2) 96週時で<400コピー/mLであっても「治療初期に無効」の患者は集計から除外した

注3) NC=Fで補完

注4) 16週時点のHIV RNA量が \geq 400コピー/mLであった例

注5) 96週時までにHIV RNA量が<400コピー/mLに至ったが、96週時は<400コピー/mLではなかった例

注6) 96週時までにHIV RNA量が<400コピー/mLに至らなかった例

注7) Optimized background regimen: 至適化された背景治療の組合せ(2NRTI \pm NNRTI)

C202/C213試験(POWER1、2試験)⁴⁸⁾：高度なPI耐性レベルを示すHIV感染患者を対象とした2つの無作為割付けによる用量設定比較試験を実施した。併合解析の結果、DRV/r 600/100mg BID群131例の年齢中央値は43歳(範囲27-73)、男性が89%、人種は白人81%、黒人10%、ヒスパニック7%であった。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.61log₁₀コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は153/mm³(範囲3-776)であった。抗HIV薬の治療歴(平均薬剤数)は、DRV/r群(PIが4剤、NRTIが5剤、NNRTIが1剤)と対照PI群(PIが4剤、NRTIが6剤、NNRTIが1剤)と同様であり、Enfuvirtide(ENF)の使用歴はDRV/r群が20%、対照PI群が17%であった。96週時の臨床成績を表7に示す。

表7 臨床成績の概要(C202/C213試験 併合解析)

	DRV/r群 600/100mg BID +OBR ^{注6)} N=131	対照PI群 ^{注7)} +OBR ^{注6)} N=124
ウイルス学的効果		
HIV RNAが1.0log ₁₀ コピー/mL以上減少 ^{注1)、注2)}	56.5%	9.7%
HIV RNA量が<50コピー/mL ^{注1)}	38.9%	8.9%
ウイルス学的治療失敗	29.0%	79.8%
治療初期に無効 ^{注3)}	8.4%	53.2%
リバウンド ^{注4)}	16.8%	18.5%
ウイルス抑制なし ^{注5)}	3.8%	8.1%
死亡又は有害事象による投与中止	9.2%	3.2%
他の理由による投与中止	5.3%	7.3%

注1) TLOVRアルゴリズムで補完

注2) 96週時で1.0log₁₀コピー/mL以上減少であっても「治療初期に無効」の患者は集計から除外した

注3) ベースライン時から12週時のHIV RNAに0.5log₁₀コピー/mL以上の減少が認められなかった例

注4) 治療初期のHIV RNAに1.0log₁₀コピー/mL以上の減少がみられたが、96週時は1.0log₁₀コピー/mL以上の減少が認められなかった例

注5) 96週時までにHIV RNAが1.0log₁₀コピー/mL以上の減少に至らなかった例

注6) Optimized background regimen: 至適化された背景治療の組合せ(2NRTI \pm ENF)

注7) 対照群のPIはロピナビル/リトナビル: 36%、(ホス)アンブレナビル: 34%、サキナビル: 35%、アタザナビル: 17%であり、23%の患者でboosted PIが2剤併用された。

薬剤耐性検査(遺伝子型解析及び表現型解析)別のウイルス学的効果: POWER試験及びDUET試験におけるDRV/r 600/100mg BID投与例の併合解析を表8及び表9に示す。投与前の遺伝子型解析ではV11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L又はM、T74P、L76V、I84V又はL89Vの耐性変異が3つ以上認められる場合、DRV/rのウイルス学的効果が減少した。投与前のダルナピルの表現型解析はウイルス学的効果の予測因子であった。

表8 薬剤耐性検査(遺伝子型解析)別/ENF投与別の24週時のウイルス学的効果(<50コピー/mLの患者割合): POWER、DUET試験の併合解析

PI mutations ^{注)} (ベースライン時)	全例	ENF未投与/ 再投与群	ENF新規投与群
全例	45% (455/1014例)	39% (290/741例)	60% (165/273例)
0-2	54% (359/660例)	50% (238/477例)	66% (121/183例)
3	39% (67/172例)	29% (35/120例)	62% (32/52例)
\geq 4	12% (20/171例)	7% (10/135例)	28% (10/36例)

注) 本剤/リトナビルに対する反応を減弱させる以下の変異の数(V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L又はM、T74P、L76V、I84V又はL89V)

表9 薬剤耐性検査(表現型解析)別/ENF投与別の24週時のウイルス学的効果
(<50コピー/mLの患者割合): POWER、DUET試験の併合解析

ダルナビル のphenotype ^{注1)} (ベースライン時)	全例	ENF未投与/ 再投与群	ENF新規投与群
All ranges	45% (455/1014例)	39% (290/741例)	60% (165/273例)
≤10	55% (364/659例)	51% (244/477例)	66% (120/182例)
10-40	29% (59/203例)	17% (25/147例)	61% (34/56例)
>40	8% (9/118例)	5% (5/94例)	17% (4/24例)

注) Fold Change(FC): EC₅₀の倍率変化

C229試験(ODIN試験): 抗HIV薬の使用経験のあるHIV感染患者590例を対象としたダルナビル800mg及びリトナビル100mgの1日1回投与(DRV/r 800/100mg QD)とダルナビル600mg及びリトナビル100mgの1日2回投与(DRV/r 600/100mg bid)の無作為割り付けによる非盲検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 log₁₀コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は228/mm³(範囲24-1306)であった。48週時の臨床成績を表10に示す。

表10 臨床成績の概要(C229試験)

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

注1) TLOVRアルゴリズムにより補完

注2) 反応率(%)の差の正規近似に基づく

注3) LOCF(Last Observation Carried Forward)補完

注4) 平均差

注5) NC=Fで補完

注6) Optimized background regimen: 至適化された背景治療の組合せ

C211試験(ARTEMIS試験)⁴⁹⁾: 抗HIV薬の使用経験のない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)の無作為割り付けによる非盲検Ⅲ相比較試験を実施した。両群ともテノホビル(TDF)300mg及びエムトリシタピン(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4.86log₁₀コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は228/mm³(範囲4-750)であった。192週時の臨床成績を表11及び表12に示す。

表11 臨床成績の概要(C211試験)

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

注1) TLOVRアルゴリズムにより補完

注2) 非完遂例(投与中止例)の変化は0として補完

注3) 192週時までにウイルス量が<50コピー/mLに至ったが、192週時は<50コピー/mLではなかった例

注4) 192週時までにウイルス量が<50コピー/mLに至らなかった例

注5) FDAガイダンスに基づく192週時の集計(ウイルス学的検査が無い例)

表12 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)

【薬効薬理】

1. 作用機序⁵⁰⁾ ~54)

ダルナビルはHIV-1プロテアーゼの2量体化及び酵素活性を阻害する。本剤はHIV-1感染細胞においてウイルスのコードするGag-Polポリ蛋白質の切断を選択的に阻害し、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの形成を抑制する。本剤はK_d4.5×10⁻¹²mol/LでHIV-1プロテアーゼに強い親和性を有しており、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。

2. 抗ウイルス作用⁵⁵⁾ ~59)

本剤はヒトT細胞株、ヒト末梢血単核球及びヒト単球/マクロファージに急性感染させたHIV-1実験室株及び臨床分離株、並びにHIV-2実験室株に対し抑制作用(EC₅₀値: 1.2~8.5nmol/L)を示す。本剤はHIV-1グループM(A, B, C, D, E, F, G)及びグループQの臨床分離株群及び初代分離株群に*in vitro*で抗ウイルス活性(EC₅₀値: <0.1~4.3nmol/L)を示す。*In vitro*における本剤の抗ウイルス作用は、50%細胞毒性作用を示す濃度(87~>100µmol/L)よりも十分に低い濃度で認められる。本剤のEC₅₀値はヒト血清存在下では中央値で5.4倍高い。本剤はHIVプロテアーゼ阻害剤(アンブレナビル、ネルフィナビル及びリトナビル)と併用することにより相乗作用を示し、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(アバカビル、ジダノシン、エムトリシタピン、ラミブジン、サニルブジン、ザルシタピン及びジドブジン)、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(テノホビル)、非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(エトラビルン、エファビレンツ、デラビルジン、ネビラピン及びリルビリン)、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。本剤とこれらの薬剤との併用において拮抗作用は認められなかった。

3. 薬剤耐性⁶⁰⁾ ~62)

ダルナビル存在下で培養した野生型HIV-1から耐性ウイルスを得るために、3年以上の継代を繰り返したところ、耐性ウイルスの発現が認められた。耐性ウイルスに対して本剤は400nmol/Lを超える濃度で増殖抑制を示した(*in vitro*)。この耐性ウイルスは、本剤に対しての感受性が23~50倍低下しており、プロテアーゼ遺伝子に2~4個のアミノ酸置換を有していた。これらのウイルスのダルナビル耐性因子とプロテアーゼ内のアミノ酸変異の関連性は認められなかった。HIVプロテアーゼ阻害剤耐性変異を有する9株のHIV-1からダルナビルの耐性株(EC₅₀値が53~641倍変化)を*in vitro*で獲得した結果、ダルナビル耐性株のプロテアーゼ内に22個のアミノ酸変異が出現し、このうちL10F、V32I、L33F、S37N、M46I、I47V、I50V、L63P、A71V及びI84Vの変異は耐性分離株の50%超に認められた。ダルナビル耐性(EC₅₀値の比: fold change[FC]>10)となるには、これらの変異のうち最低8個のHIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異が必要であり、うち2個の変異はすでにプロテアーゼ遺伝子内に存在していた。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルあるいはtipranavirに耐性の臨床分離株1,113株、並びに外国臨床試験C202/C213試験及びC208/C215試験解析に組み入れられた被験者の本剤投与開始前からの分離株886株において、本剤に対するFC>10(中央値)を示したのは、10個を超える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⁶¹⁾、62)

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

【有効成分に関する理化学的知見】

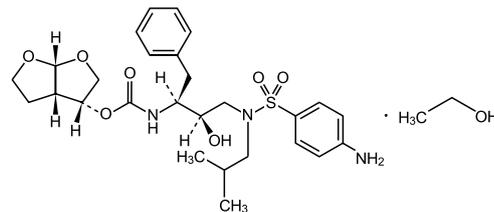
一般名: ダルナビル エタノール付加物(Darunavir Ethanolate)

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

分子式: C₂₇H₃₇N₃O₇S・C₂H₆O

分子量: 593.73

化学構造式:



性状: 白色の粉末

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

融点: 100~105℃

分配係数: LogP=2.47(1-オクタノール/pH7.0緩衝液)

【承認条件】

1. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得よう、医師に要請すること。
2. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む。))及び薬物相互作用のデータ等を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

【包装】

ブリジスタ錠600mg: 60錠(バラ)

ブリジスタナイーブ錠800mg: 30錠(バラ)

【主要文献及び文献請求先】

※(主要文献)

- 1) Muirhead, G. J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **50**, 99, 2000
- 2) Sekar, V., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **54**, 4440, 2010
- 3) ダルナビルとアトルバスタチンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C133)
- 4) Sekar, V. J., et al. : J. Clin. Pharmacol., **48**, 60, 2008
- 5) ダルナビルとカルバマゼピンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C172)
- 6) エリスロマイシン又はダルナビル/リトナビルとシメプレビルの相互作用の検討(社内資料C115)
- 7) Sekar, V., et al. : Clin. Drug Invest., **28**, 479, 2008
- 8) ダルナビルとロスバスタチンの相互作用の検討(社内資料)
- 9) ダルナビルとブラバスタチンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C120)
- 10) ダルナビルとジゴキシンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C150)
- 11) Sekar, V. J., et al. : Antiviral Ther., **13**, 563, 2008
- 12) ダルナビルとセルトラリン、パロキセチンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C121)
- 13) Sekar, V., et al. : J. Clin. Pharmacol., **51**, 271, 2011
- 14) Sekar, V. J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **66**, 215, 2008
- 15) ダルナビルとジダノシンの相互作用の検討(社内資料TMC114-C123)
- 16) Hoetelmans, R. M. W., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **64**, 655, 2007
- 17) Schöller-Gyüre, M., et al. : Antiviral Ther., **12**, 789, 2007
- 18) Sekar, V. J., et al. : Antiviral Ther., **12**, 509, 2007
- 19) Sekar, V., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **68**, 116, 2009
- 20) ダルナビルとリルピピリンの相互作用の検討(社内資料TMC278-C112)
- 21) ダルナビルとリトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC114-C105)
- 22) 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)
- 23) ダルナビルとロピナビル/リトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC114-C151)
- 24) Sekar, V. J., et al. : Ther. Drug Monit., **29**, 795, 2007
- 25) Sekar, V., et al. : Intervirology, **53**, 176, 2010
- 26) Sekar, V. J., et al. : Drugs R D, **8**, 241, 2007
- 27) Song, L., et al. : J. Clin. Pharmacol., **51**, 237, 2011
- 28) ダルナビルの乳汁移行試験(社内資料TMC114-NC249)
- 29) ダルナビルの反復投与毒性試験(社内資料TMC114-NC130)
- 30) ダルナビルの反復投与毒性試験(社内資料TMC114-NC132)
- 31) 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)
- 32) ダルナビルのがん原性試験(社内資料TMC114-NC159)
- 33) ダルナビルのがん原性試験(社内資料TMC114-NC158)
- 34) ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料TMC114-NOTOX293063)
- 35) ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料TMC114-NOTOX294288)
- 36) ダルナビルの遺伝毒性試験(社内資料TMC114-NC114(NOTOX303874))
- 37) 大谷 尚也, 他 : 新薬と臨床, **60**, 1153, 2011
- 38) ダルナビルの母集団薬物動態解析(社内資料TMC114-C926-CPKPD)
- 39) Sekar, V., et al. : J. Clin. Pharmacol., **47**, 479, 2007
- 40) Sekar, V. J., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **51**, 958, 2007
- 41) ダルナビルの薬物動態の検討(社内資料TMC114-211)
- 42) ダルナビルの蛋白結合率の検討(社内資料TMC114-NC215(FK4948))
- 43) ダルナビルの代謝の検討(社内資料TMC114-NC112(TNO41201))
- 44) ダルナビルの排泄の検討(社内資料TMC114-C109)
- 45) Sekar, V., et al. : Clin.Pharmacokinet., **49**, 343, 2010
- 46) ダルナビルの妊婦における薬物動態の検討(社内資料TMC114HIV3015)
- 47) ダルナビル/リトナビルとロピナビル/リトナビルの既治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料TMC114-C214)
- 48) ダルナビル/リトナビルの既治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料TMC114-C202/C213)
- 49) 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)
- 50) Koh, Y., et al. : J. Biol. Chem., **282**, 28709, 2007
- 51) ダルナビルの作用機序(社内資料TMC114-0009-VRR)
- 52) King, N. M., et al. : J. Virol., **78**, 12012, 2004
- 53) ダルナビルの作用機序(社内資料TMC114-0003-VRR)
- 54) ダルナビルの作用機序(社内資料TMC114-0004-VRR)
- 55) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0014-VRR)
- 56) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0002-VRR)
- 57) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0011-VRR)
- 58) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0016-VRR)
- 59) ダルナビルの抗ウイルス作用(社内資料TMC114-0006-VRR)
- 60) ダルナビルの薬剤耐性(社内資料TMC114-0012-VRR)
- 61) ダルナビルの薬剤耐性(社内資料TMC114-0013-VRR)
- 62) ダルナビルの薬剤耐性(社内資料TMC114-0005-VRR)
- 63) ダルナビルの薬物動態の検討(社内資料TMC114-C176)
- 64) ダルナビルの薬物動態の検討(社内資料TMC114-C162)

(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
JP503049XN



貯法：気密容器，室温保存
使用期限：ラベル，ケースに記載

承認番号：22300AMX00484000
薬価収載：2011年3月
販売開始：2011年3月
国際誕生：1996年3月

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品^(注)

ノービア[®]錠 100mg

〈リトナビル錠〉

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

Norvir[®]

■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：キニジン硫酸塩水和物，ペパリジル塩酸塩水和物，フレカイニド酢酸塩，プロパフェノン塩酸塩，アミオダロン塩酸塩，ピモジド，ピロキシカム，アンピロキシカム，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，エレクトリプタン臭化水素酸塩，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)，アゼルニジピン，リファブチン，プロナンセリン，リバーロキサパン，ロミタピドメシル酸塩，ジアゼパム，クロラゼブ酸二カリウム，エスタゾラム，フルラゼパム塩酸塩，トリアゾラム，ミダゾラム，リオシグアト，ポリコナゾール〔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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1)本剤の投与初期において，高い血中濃度と副作用が高頻度に発現する傾向が認められている。投与初期における高い血中濃度と副作用発現を回避するため，低用量から投与を開始すること。

投与日	1回投与量	1日投与回数	1日投与量
投与初日	300mg(本剤3錠)	2回	600mg
2日目，3日目	400mg(本剤4錠)	2回	800mg
4日目	500mg(本剤5錠)	2回	1,000mg
5日目以降	600mg(本剤6錠)	2回	1,200mg

- (2)本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので，本剤を嚙んだり砕いたりせずそのまま服用すること。
- (3)本剤は他の抗HIV薬と併用すること。併用に際しては最新のガイドラインを確認すること。
- (4)本剤を薬物動態学的増強因子(ブースター)として使用する場合には，併用薬の添付文書(用法・用量，使用上の注意等)及び最新のガイドラインを確認すること。

■組成・性状

販売名	ノービア錠100mg			
成分・含量(1錠中)	リトナビル・100mg			
添加物	コポリビドン，モノラウリン酸ソルビタン，軽質無水ケイ酸，フマル酸ステアリルナトリウム，無水リン酸水素カルシウム，ヒプロメロース2910，酸化チタン，マクロゴール400，ヒドロキシプロピルセルロース，タルク，マクロゴール4000，ポリソルベート80			
色・剤形	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠			
外形	上面	下面	側面	
				
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重さ(g)
	約17	約9	約6	約0.79
識別コード	NK			

■効能・効果

HIV感染症

■用法・用量

通常，成人にはリトナビルとして1回600mg(本剤6錠)を1日2回食後に経口投与する。ただし，投与初日は1回300mgを1日2回，2日目，3日目は1回400mgを1日2回，4日目は1回500mgを1日2回，5日目以降は1回600mgを1日2回食後に経口投与する。

投与に際しては，必ず他の抗HIV薬と併用すること。

■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を増悪させるおそれがある。〕
- (2)血友病及び著しい出血傾向を有する患者〔本剤投与による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。〕
- (3)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**

- (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，日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため，本剤投与開始後の身体状況の変化については，すべて担当医に報告すること。
 - 2)本剤の長期投与による影響については，現在のところ不明であること。
 - 3)本剤による治療が，性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
 - 4)本剤投与開始後，担当医の指示なしに用量を変更したり，服用を中止したりしないこと。
 - 5)本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため，服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること(「相互作用」の項参照)。また，本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合，事前に担当医に相談すること。

- (2)本剤は、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。経口血液凝固阻止薬(ワルファリンカリウム等)、免疫抑制薬(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)。
- (3)AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、CK(CPK)、尿酸、コレステロール、トリグリセリド等の上昇があらわれることがあるので、**定期的に生化学的検査を行う**など観察を十分に行うこと。
- (4)動物実験(ラット)で、網膜障害が認められているので、**定期的に眼科検査を行う**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(「その他の注意」の項参照)。
- (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。

3. 相互作用**

本剤は肝チトクロームP450(CYP3A)と強い親和性を示し、他の薬剤(特にCYP3Aで代謝される薬剤)の代謝を競合的に阻害し、血中濃度を上昇させる可能性が高い。さらに、本剤の連用により肝チトクロームP450の各種アイソザイムを誘導する可能性もある。本剤は主に肝チトクロームP450(CYP3A)で代謝されるが、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、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤投与による治療中に新たに他剤を併用したりする場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど、用量に留意して慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

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
キニジン硫酸塩水和物 [硫酸キニジン] ペブリジル塩酸塩水和物 [ペブリコール] フレカイニド酢酸塩 [タンボコール等] プロパフェノン塩酸塩 [プロノン等] アミオダロン塩酸塩 [アンカロン等] ピモジド [オーラップ] ピロキシカム [フェルデン等] アンピロキシカム [フルカム等] 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 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 [バルタン等] エレトリプタン臭化水素酸塩 [レルパックス] バルデナフィル塩酸塩水和物 [レビトラ] シルденаフィルクエン酸塩 [レバチオ] タダラフィル [アドシルカ] アゼルニジピン [カルブロック等] リファブチン [ミコブティン] プロナンセリン [ロナセン] リバーロキサバン [イグザレルト] ロミタピドメシル酸塩 [ジャクスタピッド]	不整脈、血液障害、血管攣縮等、これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがあるので併用しないこと。	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。
ジアゼパム [セルシン等] クロラゼパ酸二カリウム [メンドン] エスタゾラム [ユーロジン等] フラゼパム塩酸塩 [ダルメート] トリアゾラム [ハルシオン等] ミダゾラム [ドルミカム等]	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので併用しないこと。	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催眠鎮静薬及び抗不安薬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。
ボリコナゾール [ブイフェンド等]	ボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるので併用しないこと。	本剤のチトクロームP450の誘導作用によるものと考えられている。

(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
フェンタニル, フェンタニルクエン酸塩 リドカイン塩酸塩 リドカイン エリスロマイシン カルバマゼピン イトラコナゾール ケトコナゾール ミコナゾール キニーネ カルシウム拮抗薬 (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, ニソルジピン, ニトレンジピン, ベラパミル塩酸塩, ニルバジピン等) タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 プロモクリプチンメシル酸塩 シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物 クラリスロマイシン シクロスポリン タクロリムス水和物 エベロリムス デキサメタゾン 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] ゲフィチニブ ダサチニブ ニロチニブ イリノテカン塩酸塩水和物 ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 (ピンクリスチン硫酸塩, ピンブラスチン硫酸塩等) アルプラゾラム サルメテロールキシナホ酸塩 ボセンタン水和物 コルヒチン クエチアピンフマル酸塩 シメプレビルナトリウム	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、十分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずること。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。	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と考えられている。
フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド トリアムシノロン アセトニド	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤との併用において、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イブチニブ エンコラフェニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、これら薬剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	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と考えられている。
アパルタミド	アパルタミドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。また、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、アパルタミドの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現や本剤の効果の減弱に十分に注意すること。	本剤がCYP3Aによるアパルタミドの代謝を競合的に阻害するため。また、アパルタミドがCYP3Aを誘導するため。
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おそれがある。頻回な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。
テオフィリン 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減少するおそれがある。これら薬剤の増量が必要となる場合がある。	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。
リファンピシン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	リファンピシンがCYP3Aを誘導するためと考えられている。
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。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。
フルコナゾール ホスフルコナゾール キヌプリスチン・ダ ルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これら薬剤がCYP3Aにおける本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
タバコ	喫煙により本剤のAUCが減少するおそれがある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン	本剤との併用によりジドブジンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ減少するとの報告がある。	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。
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。	
ネビラピン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	ネビラピンがCYP3Aを誘導するためと考えられている。
エファビレンツ	本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるため、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。	機序不明
ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が有意に増加したとの報告がある。ジゴキシシンの血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	本剤のP-gp阻害作用によるものと考えられている。
ロペラミド塩酸塩	ロペラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。	
アフアチニブマレイン酸塩	アフア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。本剤はアフアチニブと同時にアフアチニブ投与後に投与すること。	
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するおそれがある。	本剤のBCRP阻害作用が関与している可能性がある。
グレカプレビル・ピブレンタスビル	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のP-gp又はBCRP阻害作用によるものと考えられる。
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、めまい、低血圧、失神を起こす可能性があるため、本剤と併用する場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてトラゾドンの減量等を考慮すること。	本剤がCYP3Aにおけるトラゾドンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
エトラピリン	エトラピリンの血中濃度が低下したとの報告がある。本剤600mg 1日2回との併用は推奨されない。	本剤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。
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの血中濃度が上昇するとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕	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と考えられている。
その他のHIVプロテアーゼ阻害薬(アタザナビル硫酸塩等)	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
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。	

4. 副作用

承認時：国内臨床試験での総症例118例中87例(73.7%)、303件に副作用が認められた。主な副作用(5%以上)は悪心40件(33.9%)、下痢30件(25.4%)、異常感覚23件(19.5%)、嘔吐17件(14.4%)、口周囲感覚異常15件(12.7%)、肝機能異常14件(11.9%)、食欲不振14件(11.9%)、味覚倒錯9件(7.6%)、CK(CPK)上昇7件(5.9%)、倦怠感6件(5.1%)であった。また、血友病患者における出血事象が24.7%(発現症例数/血友病症例数)に認められた。

再審査終了時：使用成績調査での総症例915例中446例(48.7%)、974件に副作用が認められた。主な副作用(5%以上)は高脂血症84例(9.2%)、悪心70例(7.7%)、血中ビリルビン増加56例(6.1%)、下痢54例(5.9%)、血中トリグリセリド増加53例(5.8%)であった。

(1) 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。()内は使用成績調査における発現率をあらわす。

- 1) **錯乱、痙攣発作**(痙攣：0.1%)：錯乱、痙攣発作があらわれることがある。
- 2) **脱水**(頻度不明)：下痢等に伴い、脱水、電解質異常があらわれることがある。
- 3) **高血糖**(0.2%)、**糖尿病**(0.8%)：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。
- 4) **肝炎**(0.1%)、**肝不全**(0.1%)：肝炎、肝不全があらわれることがある。
- 5) **過敏症**(頻度不明)：アナフィラキシー、蕁麻疹、皮疹、気管支痙攣、血管性浮腫を含む過敏症状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)**(頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがある。
- 7) **出血傾向**(15.5%)：本剤投与による治療中に、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血友病患者で報告されているので、このような症状があらわれた場合には原疾患を考慮して、血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと。

(2) 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。下表の頻度は海外での第Ⅱ及び第Ⅲ相臨床試験(総症例1,033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。

	2%以上	2%未満	頻度不明
消化器	悪心 (47.5%) 下痢 (44.9%) 嘔吐 (23.6%) 腹痛 (11.6%) 消化不良 (9.4%) 食欲不振 (8.9%) 鼓腸 (4.3%) 口渇 (2.9%) げっぷ (2.2%) 潰瘍性口内炎(2.0%)	便秘 食道炎 嚥下障害 膵炎	アミラーゼ上昇
精神神経系	異常感覚 (21.5%) 頭痛 (15.5%) めまい (9.3%) 傾眠 (5.1%) 不眠 (4.3%) 不安 (2.7%)	神経過敏 倦怠感 抑うつ 思考異常 末梢神経障害 異夢 失神 振戦 性欲減退 インポテンス	
感覚器	口周囲感覚異常 (26.6%) 味覚倒錯 (11.4%) 知覚過敏 (5.1%)	ぶどう膜炎 視覚異常 眼痛 嗅覚錯誤 耳鳴	網膜炎

	2%以上	2%未満	頻度不明
全身症状	無力症 (22.3%) 発熱 (4.8%) 疼痛 (4.7%) 多汗 (3.4%) 体重減少 (2.3%)	悪寒 胸痛 背部痛 インフルエンザ様症候群	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)
肝臓	肝機能検査異常 (2.8%)		胆汁うっ滞性黄疸
呼吸器	咽頭炎 (9.8%) 咳 (2.0%)	呼吸困難	
過敏症	発疹 (7.6%) そう痒 (3.8%)	アレルギー反応	
循環器	血管拡張 (8.8%)	末梢血管障害 末梢性浮腫 心悸亢進 頻脈 低血圧	PR間隔延長
代謝・栄養	高脂血症 (4.5%)	高コレステロール血症	血中尿酸上昇 トリグリセリド上昇
筋骨格	筋肉痛 (2.8%)	関節痛 関節症 筋力低下 筋痙直	CK(CPK)上昇
皮膚	斑状丘疹性皮膚疹 (2.8%)	皮膚乾燥 ざ瘡	
血液		白血球減少 貧血 リンパ節症 血小板減少	好中球減少 好酸球増加
腎臓		排尿障害 腎不全	BUN上昇 クレアチニン上昇 腎機能障害

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝される(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)動物実験(ラット)で、胎盤を通過して胎児へ移行することが報告されているので、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。
- (2)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に感染している女性は授乳を避けるよう勧告している。リトナビルはヒト乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

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一般的な支持療法を行う。必要に応じて速やかに胃洗浄等の適切な処置を行うこと。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。

9. 適用上の注意

本剤の吸収に対する制酸剤の影響は検討されていない。

10. その他の注意

- (1)海外において、本剤とサキナビルメシル酸塩を併用中の患者で糖尿病性ケトアシドーシスが発現したとの報告がある。

- (2)ラットの反復投与毒性試験において、25mg/kg/日投与で単細胞壊死を含む肝障害が認められ、この変化は3ヵ月の休薬によっても回復しなかったとの報告がある。
- (3)ラットの反復投与毒性試験において、75mg/kg/日投与で網膜色素上皮細胞の肥大等の網膜障害が認められ、この変化は3ヵ月の休薬によっても回復しなかったとの報告がある。
- (4)2年間長期投与ががん原性試験で、雄性マウスの高用量200mg/kg/日群において肝細胞性腫瘍の発生頻度に有意な増加が認められたとの報告がある。

■薬物動態

<日本人による成績>

健康成人男子各6例に本剤100~800mgを空腹時に単回経口投与した場合、本剤の血漿中濃度は投与約2~3時間後に最高濃度に達し、3.4~4.8時間の半減期で消失した。C_{max}及びAUC_{0-∞}は用量に伴い増加した。(カプセル剤)

用量	例数	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{1/2} (hr)
100mg	6	0.63	5.11	4.8
200mg	6	3.79	22.55	3.4
400mg	6	10.46	72.74	3.7
600mg	6	15.83	121.43	3.9
800mg	6	20.52	213.80	4.1

<外国人による成績(参考)>

1. 血中濃度

HIV陽性患者10例に本剤1回600mg、1日2回食後、28日間反復投与した場合、投与21日目のC_{max}は11.2 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC₀₋₁₂は77.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、投与直前のトラフ濃度は3.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。(カプセル剤)

リトナビルの錠剤とカプセル剤をそれぞれ100mg食後単回投与し比較したところ、AUC_{0-∞}は同等であったが、C_{max}は錠剤が26%(92.8%CI: 15~39%)上昇した。

食事が経口投与に及ぼす影響

食事はわずかに本剤のバイオアベイラビリティを低下させる。平均的な食事(857kcal、カロリーの31%が脂肪由来)や高脂肪食(907kcal、カロリーの52%が脂肪由来)の摂取後にリトナビルの錠剤100mg単回投与したところ、空腹時投与と比較してリトナビルのAUCとC_{max}は平均20~23%低下した。(錠剤)

2. 分布

本剤は*in vitro*試験において、0.01~30.0 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲でヒト血漿蛋白質と99%以上結合した。本剤2 $\mu\text{g/mL}$ におけるヒト血液中の血球移行率は11.4%であった。

3. 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、本剤は58.7~60.4%が代謝され、主に3種類の酸化型代謝物を生成することが示された。また、本剤の代謝には主にCYP3A及びCYP2D6が関与することが示された¹⁾。

健康被験者に¹⁴C標識リトナビルを単回経口投与し、尿、糞中の代謝物を検索した結果、未変化体及び主に4種類の酸化型代謝物が確認された。(カプセル剤)

4. 排泄

健康被験者に¹⁴C標識リトナビル600mgを単回経口投与した場合、投与後148時間までに、投与した放射能の86.4%が糞中へ、11.3%が尿中へそれぞれ排泄された。また、未変化体約33.8%が糞中へ、約3.5%が尿中へ排泄された。(カプセル剤)

5. 薬物相互作用

本剤は肝ミクロソーム中のチトクロームP450(CYP)のアイソザイムのうち、主としてCYP3A及びCYP2D6により代謝される。本剤はCYP3Aと特に強い親和性を示し¹⁾、CYP3Aで酸化される種々の併用薬剤の代謝を競合的に阻害する。

本剤はグルクロン酸抱合を促進し、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19を誘導することがわかっている。併用薬剤の血中濃度を低下させ、薬効が減弱する場合には併用薬剤の用量調節が必要となる可能性がある。

CYP3Aを誘導する薬剤との併用で本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

本剤と併用する可能性の高い薬剤について、それら薬剤の血中濃度(AUC)への影響を以下に示す。

リトナビルが併用薬剤の血中濃度に及ぼす影響(予測)

薬効分類	予測される影響の程度				
	併用禁忌	AUC著明増加(>3倍)	AUC中等度増加(1.5~3倍)	AUC中等度増加 不明 あるいは減少	AUC減少の可能性
麻薬性鎮痛薬	フェンタニル アルフェンタニル	オキシコドン トラマドール ハイドロコドン プロボキシフェン		レボメタジル [LAAM]	コデイン モルヒネ ハイドロモルフォン メペリジン メサドン
非ステロイド性鎮痛薬	ピロキシカム アンピロキシカム		ジクロフェナク フルビプロフェン イブプロフェン インドメタシン	ナブメト スリダク	ケトプロフェン ナプロキセン ケトロラク
抗不整脈薬	アミオダロン フレカイニド プロパフェノン キニジン エンカイニド	リドカイン ジソピラミド メキシレチン		トカイニド	
気管支拡張薬					テオフィリン
マクロライド系抗生物質		エリスロマイシン クラリスロマイシン			
抗てんかん薬		カルバマゼピン クロキサゼム エトスチミド		フェノバルビタール ジバルプロククス ラモトリギン フェニトイン	
三環系抗うつ薬		アミトリプチン クロミプラミン イミプラミン マプロチリン ノルトリプチン トリミプラミン デシプラミン		ドキセピン	
抗うつ薬	ネファゾドン セルトラリン	フルオキサセチン パロキセチン ベンラファキシン		フルボキサミン	ブプロピオン
止瀉薬					ジフェノキシレート
制吐薬		オンダンセトロン ドロナビノール		プロクロルペラジン プロメタジン	メトクロプラミド
抗真菌薬	ボリコナゾール	イトラコナゾール ケトコナゾール ミコナゾール			
抗ヒスタミン薬		ロラタジン			
血圧降下薬 排尿障害改善薬	アルファジン リオングアト		ロサルタン	ドキサゾリン プラザジン テラゾジン	
抗結核薬	リファブチン			エチオナミド	
抗原虫薬 駆虫薬		キニーネ	プログアニル	アルベンダゾール メトニダゾール ピリメタミン クロキン プリマキン トリメトレキセート	アトバクオン
消化性潰瘍薬			ランソプラゾール ネメプラゾール		
β遮断薬		メトプロロール ペンプロロール ビンドロロール チモロール	プロプラノロール	ベタキソロール	
カルシウム拮抗薬	ベプリジル アゼルニジピン	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 ニソルジピン ニトレンジピン ベラパシル ニルバジピン イストラジピン ニモジピン			
腫瘍薬	タモキシフェン トミフェン	エトポシド ビンブラスチン ビンクリスチン バクリタキセル	シクロホスファミド イホスファミド	ダウナルビシン ドキルビシン	
麦角アルカロイド誘導体	ジドロエルゴタミン エルゴタミン エルゴメトリン メチルエルゴメトリン	プロモクリパタン		メチルセジド	
循環改善薬					イベントキシフィリン
血液凝固阻止薬					
糖尿病治療薬			トルブタミド グリメピリド グリビジド グリプリド		

薬効分類	予測される影響の程度				
	併用禁忌	AUC著明増加(>3倍)	AUC中等度増加(1.5~3倍)	AUC中等度増加 不明 あるいは減少	AUC減少の可能性
高脂血症治療薬		シンバスタチン ロバスタチン アトルバスタチン			ゲンフィプロビル クロフィブラート
免疫抑制薬		シクロスポリン タクロリムス水和物 メバリン シロリムス エベロリムス			
精神神経用薬	ビモジド プロナンセリン		クロルプロマジン ハロペリドール ベルフェナジン リスベリドン チオリダジン		クロザピン
PDE5阻害薬	バルデナフィル シルデナフィル レバチオ タダラフィル アドルカ	シルデナフィル (バイアグラ) タダラフィル シタラリス、ザル チア アバナフィル			
催眠鎮静薬 抗不安薬	クロラゼパム ジアゼパム エスタゾラム フルゼパム ミダゾラム トリアゾラム	ブスピロン ゾルピデム			ロラゼパム オキサゾラム プロボフェール チメザラム
ステロイド薬		デキサメタゾン	プレドニゾン		
中枢神経興奮薬			メタンフェタミン デキスフェンフルタ ミン		メチルフェネデート

国内未発売の薬剤を含む

HIVプロテアーゼ阻害薬との相互作用

インジナビル：健康被験者(n=8)を対象とした試験において、リトナビル(RTV)400mgBIDとインジナビル(IDV)400mgQDの併用では、IDV単独投与(400mgQD)と比較して、IDVのAUCが5.5倍、C_{max}が2.1倍、C_{min}が13.3倍に上昇した。(カプセル剤)

ネルフィナビル：HIV感染症患者(n=10)を対象とした試験において、ネルフィナビル(NFV)750mgBIDとRTV400mgBIDとの併用はNFV単独投与(750mgTID)と比較して、NFVのAUC(160%)、C_{max}(121%)、C_{trough}(123%)が上昇した。M8(NFVの活性代謝物)のAUCは347%上昇した。(カプセル剤)

HIVインテグラーゼ阻害薬との相互作用

ラルテグラビル：臨床的に影響のある相互作用は認められていない。

6. 心電図に対する影響

健康成人45例に本剤400mgBIDを3日間(4回)投与したときのQTcF間隔変化の最大平均値(及び95%上限信頼限界値)は5.5(7.6)msecであった。QTcF間隔がベースラインから60msec以上変化したか500msecを超えた例はなかった。また、3日目において軽度のPR間隔延長が認められた。最大PR間隔は252msecであった。(カプセル剤)

■臨床成績

<外国人による成績(参考)>(カプセル剤)

1. 試験112：成人のHIV感染症患者84例を対象として、本剤の各用量群(300mgBID群、400mgBID群、500mgBID群、600mgBID群)、もしくはプラセボ投与群に無作為に割り付け、28日間投与による多施設二重盲検試験を実施した。28日後の本剤投与群の血中HIV-RNA量は、投与前値と比べて0.73~1.11 log copies/mL減少し、またCD4リンパ球数は、投与前値と比べて70~140/μL増加し、プラセボ投与群に比べ有意に改善した。なお、この試験に引き続き行われた長期投与試験(試験169)で、同一患者に前試験と同じ用法・用量を継続して投与したところ、本剤の用量が多いほど血中HIV-RNA量の減少及びCD4リンパ球数の増加が長期間持続する傾向がみられた²⁾。

2. 試験134X：成人のHIV感染症患者67例を対象として、本剤の各用法・用量群(200mgTID群、200mgQID群、300mgTID群、300mgQID群、600mgBID群)に割り付け、52週間投与による多施設臨床試験を実施した。52週投与期間中、血中HIV-RNA量の減少はいずれの用量群でもみられたが、高用量群で血中HIV-RNA量の減少が長期間持続する傾向がみられた。また、CD4リンパ球数の増加はいずれの用量群でもみられたが、投与量が多いほどCD4リンパ球数の増加が長期間持続する傾向がみられた。

3. 試験247：過去9ヵ月以上逆転写酵素阻害薬(単独又は併用)を服用中の12才以上のHIV感染症患者1,090例を対象として、本剤600mgBID投与群、もしくはプラセボ投与群に無作為に割り付け、16週間投与による多施設二重盲検試験を国際共同臨床試験として実施した。なお、従来からの逆転写酵素阻害薬の治療はそのまま継続した。16週投与期間中の本剤投与群では、平均血中HIV-RNA量は有意に減少し(事前に定めた本剤投与群80例、プラセボ投与群79例を評価：図1)、平均CD4リンパ球数は有意に増加した(事前に定めた本剤投与群108例、プラセボ投与群103例を評価：図2)。このうち、HIV-RNA量が投与前値より90%以上減少した症例の割合は、本剤投与群で45%、プラセボ投与群では0%であった。また、CD4リンパ球数が投与前値より50/ μ L以上増加した症例の割合は、本剤投与群で29%、プラセボ投与群では2%であり、CD4リンパ球数が25/ μ L以上増加した症例の割合は、本剤投与群で45%であった。また、症状の進行度は本剤投与群がプラセボ群に比し進行のリスクを56%($P < 0.01$)減少させた(図3)。

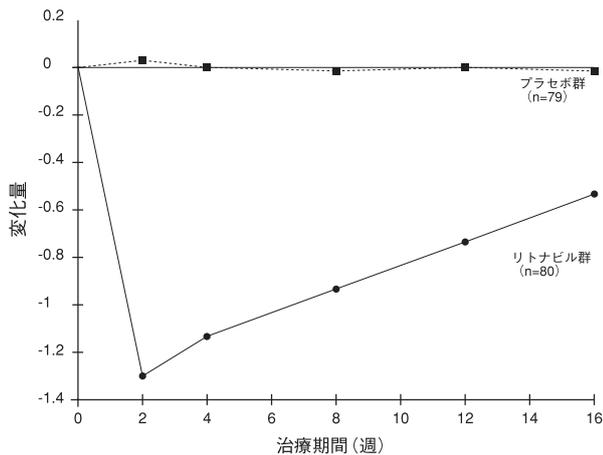


図1 試験247における投与前値からのlog HIV-RNA量の平均変化量

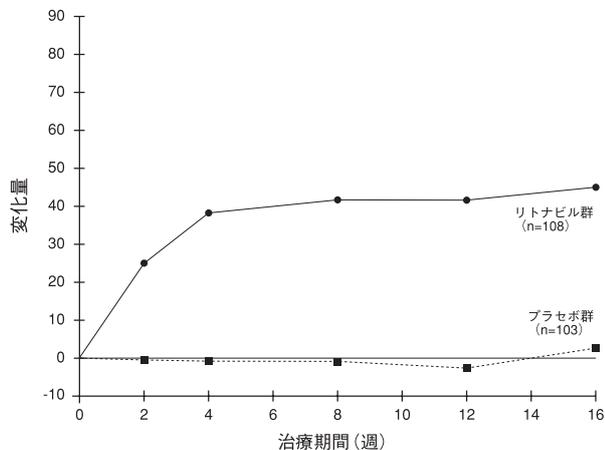


図2 試験247における投与前値からのCD4リンパ球数(細胞数/ μ L)の平均変化量

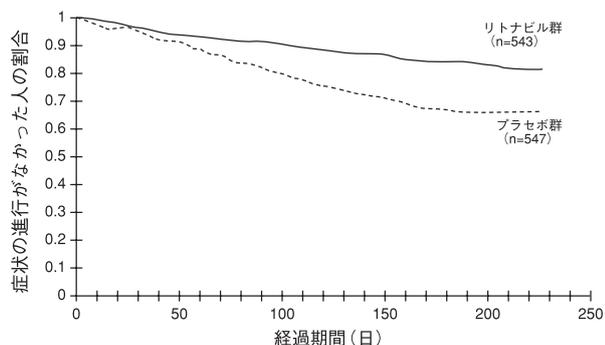


図3 試験247における症状の進行度

■薬効薬理

1. 作用機序

本剤は、HIV-1及びHIV-2のプロテアーゼの活性を競合的に阻害し、HIVプロテアーゼによるgag-pol蛋白質前駆体の産生を抑制することで抗ウイルス作用を示す。X線結晶解析で、本剤は基質遷移状態アナログとしてHIVアスパルティックプロテアーゼの活性部位Asp-Thr-Gly配列に直接的に結合することが示されている³⁾。本剤は、HIVプロテアーゼに対する選択的親和性を有し、ヒトのアスパルティックプロテアーゼに対してはほとんど阻害作用を示さない。

2. 抗ウイルス作用 (in vitro)

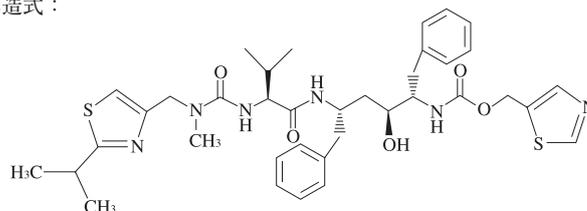
ヒトTリンパ球細胞株(MT-4)における本剤のHIV-1分離株(IIIB, MN, RF, TR17)及びHIV-2分離株(MS)に対するIC₅₀値は、それぞれ0.014~0.108 μ M及び0.242 μ Mであった。HIV感染者の末梢血リンパ球を用いp24抗原産生阻害を指標にしたIC₅₀は、0.015~0.153 μ Mであり、同様の本剤によるHIV-1感染の阻害が認められた。また、患者13人より分離された臨床分離株の平均IC₅₀は、0.022 μ Mであった。

3. 薬剤耐性^{4), 5), 6)}

HIV逆転写酵素阻害薬AZT耐性株に対し、本剤は感受性を示し、交差耐性は認められなかった。本剤への耐性は、ウイルス・プロテアーゼ遺伝子の共通塩基配列Bによって規定されるアミノ酸のうち、主としてI84VとV82Fの変異により生じる。I84Vの変異では、IC₉₀が約10倍、V82Fでは約4倍増加した。V82部位の変異頻度は10⁻⁴と計算されている。

■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：リトナビル(Ritonavir) [JAN]

化学名：(+)-5-thiazolylmethyl[(aS)-a-[(1S,3S)-1-hydroxy-3-[(2S)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

分子式：C₃₇H₄₈N₆O₅S₂

分子量：720.94

性状：白色～淡黄褐色の粉末で、柔らかい塊を含むこともある。

■包装

ノービア錠100mg：30錠/瓶×1

■主要文献

- 1) Kumar, G. N., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. **277** : 423-431, 1996
- 2) Danner, S. A., et al. : N. Engl. J. Med. **333** : 1528-1533, 1995
- 3) Kempf, D. J., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. **92** : 2484-2488, 1995
- 4) Gulnik, S. V., et al. : Biochemistry **34** : 9282-9287, 1995
- 5) Molla, A., et al. : Nature Med. **2** : 760-766, 1996
- 6) Schmit, J.-C., et al. : AIDS **10** : 995-999, 1996

■文献請求先*

アッヴィ合同会社 くすり相談室
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie

*製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦 3-1-21

抗ウイルス化学療法剤[非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)]

劇薬
処方箋医薬品*エジュラント錠[®]錠 25mgEDURANT[®] Tablets
リルピピリン塩酸塩錠

*注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22400AMX00687000
薬価収載	2012年 5月
販売開始	2012年 6月
国際誕生	2011年 5月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) リファンピシン、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、デキサメタゾン(全身投与)、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、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラザンフマル酸塩)を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	エジュラント錠25mg		
成分・含量 (1錠中)	リルピピリン塩酸塩27.5mg(リルピピリンとして25mg)含有		
添加物	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポピドン、ポリソルベート20、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール4000、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン		
色・剤形	白色～オフホワイトのフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	6.4	3.4	0.1
識別記号	TMC 25		

【効能・効果】

HIV-1感染症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 抗HIV薬の治療経験がなく、HIV-1 RNA量100,000 copies/mL以下の患者に使用すること。[「臨床成績」の項参照]
2. 本剤による治療にあたっては、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。

【用法・用量】

通常、成人にはリルピピリンとして1回25mg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】

本剤とリファブチンを併用したとき、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。本剤とリファブチンを併用する場合は、本剤を50mg 1日1回に増量すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、本剤を25mg 1日1回に減量すること[「相互作用」、「薬物動態」の項参照]。

【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) 不整脈を起こしやすい患者(低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うっ血性心不全、先天性QT延長症候群等)又はQT延長を起こすことが知られている

薬剤を投与中の患者[本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められており、これらの患者ではQT延長により不整脈が発現するおそれがある(「相互作用」、「薬物動態」の項参照)。

- 2) B型及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者[外国臨床第Ⅲ相試験において、肝臓関連有害事象(臨床検査値異常を含む)の発現頻度が非重複感染患者より高かった(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 3) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

※※2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の使用に際しては、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - (1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与と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) 本剤を処方どおりに毎日服用すること。また、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) 外国臨床第Ⅲ相試験の併合解析において、本剤によるウイルス学的失敗例では、エファピレンツによるウイルス学的失敗例よりも、ラミブジン/エムトリシタピンへの耐性変異の発現割合が高かった。また、ベースラインCD4陽性リンパ球数が少ない被験者(<200 cells/ μ L)では、ベースラインCD4陽性リンパ球数が多い被験者(\geq 200 cells/ μ L)と比べてウイルス学的失敗例の割合が高かった。本剤による治療開始時には、これらの情報について考慮すること。[「臨床成績」の項参照]
- 3) B型及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝臓関連有害事象(臨床検査値異常を含む)の発現頻度が非重複感染患者より高かったことから[重複感染患者33.3%(18/54例)、非重複感染患者4.9%(31/632例)]、これらの患者に投与する場合には、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 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。

3. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素CYP3Aにより代謝される。

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 ¹⁾ アプテシン、リファジン等	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(「薬物動態」の項参照)。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
カルバマゼピン テグレトール フェバルピタール フェノバル等 フェニトイン アレピアチン等 ホスフェニトイン ホストイン	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。	
デキサメタゾン全身投与(単回投与を除く) デカドロン等		
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		
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ²⁾ オメプラール、オメプラゾン ランソプラゾール タケブロン ラベプラゾール パリエット エソメプラゾール ネキシウム ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ	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(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、本剤の吸収が低下する。

※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
リファブチン ³⁾	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。本剤とリファブチンを併用する場合は、本剤を50mg 1日1回に増量すること。なお、リファブチンを中止した場合は、本剤を25mg 1日1回に減量すること(「薬物動態」の項参照)。	リファブチンのCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
H ₂ 遮断剤 ファモチジン ⁴⁾ シメチジン ニザチジン ラニチジン	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。これらの薬剤は、本剤投与の12時間以上前又は4時間以上後に投与すること(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、本剤の吸収が低下する。
制酸剤 乾燥水酸化アルミニウムゲル 沈降炭酸カルシウム等	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。これらの薬剤は、本剤投与の2時間以上前又は4時間以上後に投与すること。	
クラリスロマイシン エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤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
メサドン ⁵⁾	メサドンの血中濃度が低下することがある(「薬物動態」の項参照)。	機序不明
QT延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン ソタロール等	QT延長、心室性頻拍(Torsades de Pointesを含む)が発現するおそれがある。	本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。

<抗HIV薬との相互作用>

①非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)

NNRTIを2剤併用したときの有用性が示されていない。他のNNRTIとの併用は避けることが望ましい。

②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 ⁶⁾	本剤(食直後投与)とジダノシン400mg 1日1回(空腹時投与)を併用したとき、本剤及びジダノシンの薬物動態に影響はみられなかった。本剤とジダノシンを併用するときは用量を調節する必要はないが、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(食事中又は食直後)の1時間前又は2時間後にジダノシンを投与するなど本剤と同時に投与しないこと。	
テノホビル ⁷⁾	テノホビル(フマル酸テノホビルジプロキシル300mg 1日1回)を併用したとき、テノホビルのC _{max} 及びAUCがそれぞれ19%及び23%増加した。本剤とテノホビルを併用するとき、用量を調節する必要はない。	機序不明
アバカビル エムトリシタピン ラミブジン サニルブジン ジドブジン	これらの薬剤と相互作用を示さないと推察される。	これらの薬剤は主に腎排泄型であり、本剤と排泄経路が異なる。

③プロテアーゼ阻害剤(PI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダルナビル/リトナビル ⁸⁾	ダルナビル/リトナビル800/100mgを1日1回併用したとき、本剤のC _{max} 及びAUCがそれぞれ79%及び130%増加した。ダルナビル/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。	ダルナビル/リトナビルのCYP3A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 ⁹⁾	ロピナビル/リトナビル400/100mgを1日2回併用したとき、本剤のC _{max} 及びAUCがそれぞれ29%及び52%増加した。ロピナビル/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。	ロピナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、本剤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
他のPI	PIとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤は、PIの血中濃度に影響を与えないと推察される。	PIのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

④インテグラーゼ阻害剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラルテグラビル ¹⁰⁾	ラルテグラビル400mgを1日2回併用したとき、本剤の薬物動態に影響を与えなかった。ラルテグラビルのC _{max} 及びAUCがそれぞれ10%及び9%増加した。ラルテグラビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	機序不明

4. 副作用

外国臨床第Ⅲ相試験の併合解析(96週時)において、本剤が投与された686例の安全性評価を行った。本剤の副作用(臨床検査値異常を含む)は55.7%(382/686例)に認められた。主な副作用は、頭痛106例(15.5%)、悪心100例(14.6%)、不眠症72例(10.5%)、浮動性めまい70例(10.2%)、異常な夢61例(8.9%)等であった。

※※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
免疫系障害		免疫再構築症候群	
代謝および栄養障害		食欲減退	体脂肪の再分布/蓄積
精神障害	不眠症、異常な夢、うつ病	睡眠障害、抑うつ気分	
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	傾眠	
胃腸障害	悪心、腹痛、嘔吐	腹部不快感、口内乾燥	
皮膚および皮下組織障害	発疹		
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労		
臨床検査	低リン酸血症、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、白血球数減少、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、高ビリルビン血症、総コレステロール増加、低血糖、高血糖、LDLコレステロール増加、膵型アミラーゼ増加、リパーゼ増加	Al-P増加、ヘモグロビン減少、トリグリセリド増加	

5. 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、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

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[リルピリンは、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。]

- 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較し、リルピリンの血中濃度低下が認められている(「薬物動態」の項参照)。

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。本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。

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。

【薬物動態】

<日本人における成績>

吸収・血漿中濃度¹¹⁾

健康成人に本剤25mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中リルピリン濃度は投与後5時間(中央値)に最高血漿中濃度[144.3ng/mL(平均値)]に達し、約43時間(平均値)の消失半減期で消失した。平均AUC_∞は4542ng・h/mLであった(表1、図1)。

表1 日本人健康成人に本剤25mgを食後単回経口投与したときの血漿中リルピリンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	N=8
C _{max} (ng/mL)	144.3(49.66)
t _{max} (h)	5.00[2.00~6.00]
AUC _∞ (ng・h/mL)	4542(2001)
t _{1/2} (h)	43.0(10.9)

平均値(標準偏差), t_{max}: 中央値[範囲]

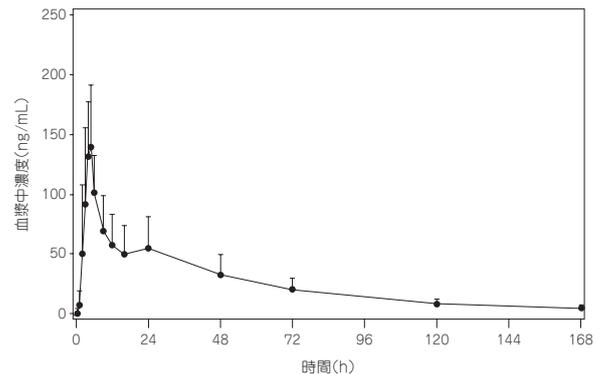


図1 日本人健康成人に本剤25mgを食後単回経口投与したときの血漿中リルピリン濃度-時間推移(平均値+標準偏差, n=8)

<外国人における成績>

1. 吸収・血漿中濃度^{12), 13)}

健康成人に本剤25mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中リルピリン濃度は投与後4~5時間(中央値)に最高血漿中濃度[109ng/mL(平均値)]に達し、約45時間(平均値)の消失半減期で消失した。平均AUC_∞は3403ng・hr/mLであった(図2)。

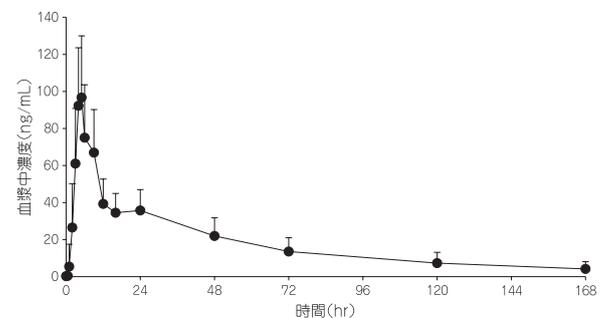


図2 外国人健康成人に本剤25mgを単回経口投与したときの血漿中リルピリン濃度-時間推移(平均値+標準偏差, n=34~35)

抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染患者に、本剤25mgを1日1回反復経口投与した第Ⅲ相試験の成績を用いた母集団薬物動態解析より得た血漿中リルピリンの薬物動態パラメータ(推定値)を表2に示す。HIV-1感染患者における血漿中リルピリンの曝露量は健康成人より低値であった。

表2 外国人HIV-1感染患者における血漿中リルピピリンの薬物動態パラメータ推定値
[Ⅲ相試験(C209及びC215試験)の96週併合解析]

薬物動態パラメータ		N=679
AUC ₂₄ (ng·hr/mL)	平均値(標準偏差) 中央値[範囲]	2235(851) 2096[198~7307]
C ₀ (ng/mL)	平均値(標準偏差) 中央値[範囲]	78(35) 73[2~288]

食事の影響：健康成人に本剤75mgを、空腹時に単回経口投与したときの血漿中リルピピリンのAUCは、食直後に単回経口投与したときと比較して約40%低かった。また、高蛋白質栄養飲料摂取後に本剤75mgを経口投与したときの血漿中リルピピリンのAUCは、食直後(標準食)に経口投与したときと比較して50%低かった。

2. 血漿蛋白結合率¹⁴⁾

*In vitro*試験におけるリルピピリンの血漿蛋白結合率は約99.7%であり、主にアルブミンに結合した(平衡透析法)。

3. 代謝¹⁵⁾

*In vitro*試験で、リルピピリンは主にCYP3Aにより代謝された。

4. 排泄¹⁶⁾

健康成人に¹⁴C-リルピピリン(液剤)150mgを単回経口投与したとき、投与した総放射能の85%(平均値)が糞中、6.1%(平均値)が尿中から回収された。糞中及び尿中の未変化体の割合は、それぞれ投与量の25%(平均値)及び1%未満であった。

5. 肝機能障害患者¹⁷⁾

軽度肝機能障害(Child-PughスコアA、8例)及び中等度肝機能障害(Child-PughスコアB、8例)患者に本剤25mgを1日1回反復経口投与したときの血漿中リルピピリンのAUC₂₄は、健康成人と比較してそれぞれ47%及び5%高かった(表3)。軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害患者に本剤を投与するとき、用量を調節する必要はない。なお、重度肝機能障害患者(Child-PughスコアC)を対象とした試験は実施していない。

表3 健康成人及び肝機能障害患者に本剤25mgを反復経口投与したときの血漿中リルピピリンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人	肝機能障害患者	最小二乗平均の比 [90%信頼区間]
軽度肝機能障害患者			
n	8	8	-
C _{max} ng/mL	144.3(35.70)	187.0(66.31)	1.268[0.9804~1.641]
t _{max} hr	5.0[3.0~12.0]	5.0[2.0~24.0]	-
AUC ₂₄ ng·hr/mL	2152(538.1)	3206(1080)	1.467[1.144~1.881]
t _{1/2} hr	60.59(20.03)	80.82(33.17) ^{a)}	-
中等度肝機能障害患者			
n	8	8	-
C _{max} ng/mL	146.8(30.21)	143.5(49.69)	0.9496[0.7514~1.200]
t _{max} hr	5.0[3.0~5.0]	20.0[2.0~24.0]	-
AUC ₂₄ ng·hr/mL	2318(385.9)	2525(851.2)	1.052[0.8379~1.320]
t _{1/2} hr	56.01(21.31)	90.56(37.04) ^{b)}	-

a) : n=7, b) : n=5 平均値(標準偏差), t_{max} : 中央値[範囲]

6. B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

母集団薬物動態解析の結果、B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルスとHIV-1の重複感染患者の血漿中リルピピリンのAUC₂₄及びC₀に、臨床上周題となる影響はなかった。

7. 腎機能障害患者^{14), 16)}

腎機能障害患者を対象とした試験は実施していないが、リルピピリンの腎排泄は限定的であるため、腎機能障害によりリルピピリンの排泄にほとんど影響を及ぼさないと推察される。リルピピリン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り除去される可能性は低い。

8. 妊婦、産婦への投与

妊娠中期のHIV-1感染患者(15例)に、本剤25mgを1日1回投与したとき、リルピピリンのC_{max}、AUC_{24h}及びC_{min}は、出産後(6~12週; 11例)と比較してそれぞれ21%、29%及び35%減少し、妊娠後期(13例)では、それぞれ20%、31%及び42%減少した。

※9. 薬物相互作用

本剤と主な薬剤の併用による薬物動態への影響を下表に示す(表4及び表5)。

表4 併用薬投与時のリルピピリン(150mg 1日1回投与)の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	例数	リルピピリンの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
ジダノン ⁶⁾	400mg 1日1回	13~21	100 (90-110)	100 (95-106)	100 (92-109)
テノホビル ⁷⁾	300mg 1日1回	15~16	96 (81-113)	101 (87-118)	99 (83-116)
ダルナビル /リトナビル ⁸⁾	800mg/100mg 1日1回	14~15	179 (156-206)	230 (198-267)	278 (239-324)
ロピナビル /リトナビル ⁹⁾	400mg/100mg 1日2回	15	129 (118-140)	152 (136-170)	174 (146-208)
ラルテグラ ビル ¹⁰⁾	400mg 1日2回	24	112 (104-120)	112 (105-119)	103 (96-112)

併用薬	併用薬の用量	例数	リルピピリンの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
リファブチン ¹⁸⁾	300mg 1日1回	14~17	65 (58-74)	54 (50-58)	51 (48-54)
リファブチン ¹⁸⁾	300mg 1日1回	10~18	69 (62-76)	58 (52-65)	52 (46-59)
リファブチン ¹⁸⁾	300mg 1日1回	17~18	143 (130-156) ^{c)}	116 (106-126) ^{c)}	93 (85-101) ^{c)}
ファモチジン ⁴⁾	リルピピリン製剤投与 12時間前 40mg 1回	22~24	99 (84-116)	91 (78-107)	-
ファモチジン ⁴⁾	リルピピリン製剤投与 2時間前 40mg 1回	22~24	15 (12-19)	24 (20-28)	-
ファモチジン ⁴⁾	リルピピリン製剤投与 4時間後 40mg 1回	22~24	121 (106-139)	113 (101-127)	-
リファンピ シン ¹⁾	600mg 1日1回	15~16	31 (27-36)	20 (18-23)	11 (10-13)
ケトコナ ゾール ¹⁹⁾	400mg 1日1回	14~15	130 (113-148)	149 (131-170)	176 (157-197)
オメブラ ゾール ²⁾	20mg 1日1回	15~16	60 (48-73)	60 (51-71)	67 (58-78)
アセトアミ ノフェン ²⁰⁾	500mg 1回	16	109 (101-118)	116 (110-122)	126 (116-138)
アトルバス タチン ²¹⁾	40mg 1日1回	16	91 (79-106)	90 (81-99)	90 (84-96)
クロルソキ サゾン ²²⁾	500mg 1回	16	117 (108-127)	125 (116-135)	118 (109-128)
シルテナ フィル ²³⁾	50mg 1回	15~16	92 (85-99)	98 (92-105)	104 (98-109)
シメプレ ビル ³⁾	150mg 1日1回	21	104 (95-113)	112 (105-119)	125 (116-135)

未算出：-

a) リルピピリン製剤25mg 1日1回投与時

b) リルピピリン製剤50mg 1日1回投与時

c) リルピピリン製剤25mgを単剤として投与したときとの比較

d) リルピピリン製剤75mg 1日1回投与時

表5 リルピピリン製剤(150mg 1日1回)投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
ジダノン ⁶⁾	400mg 1日1回	13~21	96 (80-114)	112 (99-127)	-
テノホビル ⁷⁾	300mg 1日1回	15~16	119 (106-134)	123 (116-131)	124 (110-138)
ダルナビル ⁸⁾	ダルナビル/ リトナビル 800mg/100mg 1日1回	14~15	90 (81-100)	89 (81-99)	89 (68-116)
ロピナビル ⁹⁾	ロピナビル/ リトナビル 400mg/100mg 1日2回	15	96 (88-105)	99 (89-110)	89 (73-108)
ラルテグラ ビル ¹⁰⁾	400mg 1日2回	24	110 (77-158)	109 (81-147)	127 (101-160)
リファブチン ¹⁸⁾	300mg 1日1回	14~17	103 (93-114)	103 (97-109)	101 (94-109)
リファンピ シン ¹⁾	600mg 1日1回	15~16	102 (93-112)	99 (92-107)	-
ケトコナ ゾール ¹⁹⁾	400mg 1日1回	14~15	85 (80-90)	76 (70-82)	34 (25-46)
オメブラ ゾール ²⁾	20mg 1日1回	15~16	86 (68-109)	86 (76-97)	-
アセトアミ ノフェン ²⁰⁾	500mg 1回	16	97 (86-110)	92 (85-99)	-
エチニルエ ストラジオ ール ²⁴⁾	エチニルエ ストラジオ ール/ ルエチス テロン 0.035mg/1mg 1日1回	14~17	117 (106-130)	114 (110-119)	109 (103-116)
ノルエチス テロン ²⁴⁾	エチニルエ ストラジオ ール/ ルエチス テロン 0.035mg/1mg 1日1回	14~17	94 (83-106)	89 (84-94)	99 (90-108)
アトルバス タチン ²¹⁾	40mg 1日1回	16	135 (108-168)	104 (97-112)	85 (69-103)
クロルソキ サゾン ²²⁾	500mg 1回	16	98 (85-113)	103 (95-113)	-

併用薬	併用薬の用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
シルデナ フィル ^{a)23)}	50mg 1回	15~16	93 (80-108)	97 (87-108)	-
R(-)メサ ドン ^{b)5)}	メサドン 60~100mg 1日1回	12~13	86 (78-95)	84 (74-95)	78 (67-91)
S(+)メサ ドン ^{b)5)}	メサドン 60~100mg 1日1回	12~13	87 (78-97)	84 (74-96)	79 (67-92)
メトホルミ ン ^{b)25)}	850mg 1回	20	102 (95-110)	99 (94-104)	-
シメプレビ ル ^{b)}	150mg 1日1回	21	110 (97-126)	106 (94-119)	96 (83-111)
ジゴキシ ン ^{b)26)}	0.5mg 1回	22	106 (97-117)	98 (93-104)	-

算出不能：-

a) リルピピリン製剤75mg 1日1回投与時

b) リルピピリン製剤25mg 1日1回投与時

10. QT間隔に対する影響^{27), 28)}

健康成人60例を対象に本剤25mg(臨床用量)を1日1回反復経口投与し、本剤の定常状態時のQTcF間隔に及ぼす影響を検討した結果、QTcF間隔に対し臨床的に有意な影響は認められなかった(プラセボとの差の最大値：2.2ms) [プラセボ及び陽性対照(moxifloxacin 400mg 1日1回)を用いた無作為割付クロスオーバー試験]。

なお、健康成人におけるQT/QTc評価試験において、高用量のリルピピリン(75mg及び300mg)^{注)}を1日1回反復経口投与したとき、QTcF間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値(95%信頼区間の上限)はそれぞれ10.7(15.3)ms及び23.3(28.4)msであった。

注)本剤の承認された1日用量は25mgである。

【臨床成績】

<外国臨床試験>

C209試験(ECHO試験)及びC215試験(THRIVE試験)²⁹⁾：抗HIV薬の使用経験のないHIV-1感染患者1368例を対象とし、リルピピリン(RPV)25mg及び背景治療(BR)の1日1回投与と、エファビレンツ(EFV)600mg及びBRの1日1回投与の無作為割付け、二重盲検の実験対照による臨床第Ⅲ相比較試験を2試験実施した。両試験はBRを除き同一のデザインであり、ECHO試験のBRはTDF/FTCとし、THRIVE試験ではABC/3TC、AZT/3TC、TDF/FTCから医師がBRを選択した。両試験の併合解析において両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、RPV+BR群686例の年齢中央値は36歳(範囲18-78)、男性が76%、人種は白人が61%、黒人又はアフリカ系アメリカ人24%、アジア人11%、その他が2%、規制により聴取不可が1%であった。ベースラインのHIV RNA量中央値は5.0 log₁₀ copies/mL(範囲2-7)、CD4陽性リンパ球数の中央値は249cells/μL(範囲1-888)、BRはTDF/FTCが80.2%、AZT/3TCが14.7%、ABC/3TCが5.1%であった。48週及び96週時の臨床成績を表6及び7に示す。

表6 48週及び96週時の臨床成績の概要

例数(%)	ECHO試験		THRIVE試験		ECHO試験及びTHRIVE試験の併合解析	
	RPV+BR群 N=346	EFV+BR群 N=344	RPV+BR群 N=340	EFV+BR群 N=338	RPV+BR群 N=686	EFV+BR群 N=682
48週時						
ウイルス学的効果 ^{注1)} HIV RNA量<50 copies/mL	285 (82.4)	286 (83.1)	290 (85.3)	274 (81.1)	575 (83.8)	560 (82.1)
ウイルス学的失敗 ^{注2)}	38 (11.0)	15 (4.4)	24 (7.1)	18 (5.3)	62 (9.0)	33 (4.8)
死亡	0	0	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.4)
有害事象による投与中止	6 (1.7)	25 (7.3)	8 (2.4)	21 (6.2)	14 (2.0)	46 (6.7)
他の理由による投与中止	15 (4.3)	19 (5.5)	16 (4.7)	20 (5.9)	31 (4.5)	39 (5.7)
96週時						
ウイルス学的効果 ^{注1)} HIV RNA量<50 copies/mL	263 (76.0)	271 (78.8)	269 (79.1)	258 (76.3)	532 (77.6)	529 (77.6)
ウイルス学的失敗 ^{注2)}	45 (13.0)	16 (4.7)	34 (10.0)	24 (7.1)	79 (11.5)	40 (5.9)
死亡	0	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.1)	6 (0.9)
有害事象による投与中止	10 (2.9)	29 (8.4)	16 (4.7)	23 (6.8)	26 (3.8)	52 (7.6)
他の理由による投与中止	28 (8.1)	25 (7.3)	20 (5.9)	30 (8.9)	48 (7.0)	55 (8.1)

注1) ITT-TLOVR：HIV RNA量<50 copies/mLが連続して認められ48週又は96週時まで持続

注2) ウイルス学的再燃例(2回連続でHIV-1 RNA量<50 copies/mLが認められ、その後48週又は96週までに2回連続でHIV-1 RNA量≥50 copies/mLが認められた患者)又はウイルス学的非抑制例(48週又は96週までに2回連続したHIV-1 RNA量<50 copies/mLが認められなかった患者)を含む。

表7 ベースラインHIV RNA量別、ベースラインCD4陽性リンパ球数別、BR別48週及び96週時のウイルス学的効果^{注1)}(HIV RNA量<50 copies/mL)及びウイルス学的失敗例^{注2)}

	48週時		96週時	
	RPV+BR群 N=686	EFV+BR群 N=682	RPV+BR群 N=686	EFV+BR群 N=682
ベースラインHIV RNA量(copies/mL)別ウイルス学的効果				
≤100,000	90.2% (332/368例)	83.6% (276/330例)	84.0% (309/368例)	79.9% (263/329例)
>100,000	7.4% (246/318例)	81.0% (285/352例)	70.1% (223/318例)	75.4% (266/353例)
ベースラインHIV RNA量(copies/mL)別ウイルス学的失敗				
≤100,000	4.3% (16/368例)	3.3% (11/329例)	5.7% (21/368例)	3.6% (12/329例)
>100,000	15.4% (49/318例)	6.8% (24/352例)	18.2% (58/318例)	7.9% (28/353例)
ベースラインCD4陽性リンパ球数(cells/μL)別ウイルス学的効果				
<50	58.8% (20/34例)	80.6% (29/36例)	55.9% (19/34例)	69.4% (25/36例)
≥50、<200	80.4% (156/194例)	81.7% (143/175例)	71.1% (138/194例)	74.9% (131/175例)
≥200、<350	86.9% (272/313例)	82.4% (253/307例)	80.5% (252/313例)	79.5% (244/307例)
≥350	90.3% (130/144例)	82.9% (136/164例)	85.4% (123/144例)	78.7% (129/164例)
ベースラインCD4陽性リンパ球数(cells/μL)別ウイルス学的失敗				
<50	17.6% (6/34例)	2.8% (1/36例)	17.6% (6/34例)	11.1% (4/36例)
≥50、<200	13.9% (27/194例)	8.0% (14/175例)	19.1% (37/194例)	8.0% (14/175例)
≥200、<350	6.7% (21/313例)	4.6% (14/307例)	8.3% (26/313例)	4.9% (15/307例)
≥350	5.6% (8/144例)	2.4% (4/164例)	6.9% (10/144例)	4.3% (7/164例)
BR別ウイルス学的効果				
TDF/FTC	83.5% (459/550例)	82.4% (450/546例)	76.9% (423/550例)	77.3% (422/546例)
AZT/3TC	87.1% (88/101例)	80.6% (83/103例)	81.2% (82/101例)	76.7% (79/103例)
ABC/3TC	88.6% (31/35例)	84.8% (28/33例)	77.1% (27/35例)	84.8% (28/33例)

注1) TLOVRアルゴリズム

注2) ウイルス学的再燃例(2回連続でHIV-1 RNA量<50 copies/mLが認められ、その後48週又は96週までに2回連続でHIV-1 RNA量≥50 copies/mLが認められた患者)又はウイルス学的非抑制例(48週又は96週までに2回連続したHIV-1 RNA量<50 copies/mLが認められなかった患者)を含む。

48週時のCD4陽性リンパ球数のベースラインからの増加量の平均値はRPV+BR群で192cells/μL、EFV+BR群で176cells/μLであった[推定された投与群間差は17.9(95%信頼区間2.1~33.6)]。また、96週時のCD4陽性リンパ球数のベースラインからの増加量の平均値はRPV+BR群で228cells/μL、EFV+BR群で219cells/μLであった[推定された投与群間差は11.3(95%信頼区間-6.8~29.4)]。

C204試験³⁰⁾：抗HIV薬の使用経験のないHIV-1感染患者368例を対象とし、3用量のRPV(25mg、75mg、150mg)及びBRの1日1回投与とEFV 600mg及びBRの1日1回投与の無作為割付け、実験対照による臨床第Ⅱ相比較試験を実施した。96週時までの用量設定相(RPV投与群のみ盲検化)、96週以降を長期投与相(非盲検)とした。BRはAZT/3TC、TDF/FTCから医師がBRを選択した。96週までのウイルス学的効果(HIV RNA量<50 copies/mL)を表8に、96週以降240週までのウイルス学的効果を表9に示す。96週時におけるウイルス学的効果が認められた被験者の割合はRPV 25mg+BR群(N=93)で76.3%、EFV+BR群(N=89)で70.8%であった。CD4陽性リンパ球数のベースラインからの増加量の平均値はRPV 25mg+BR群で146cells/μL、EFV+BR群で160cells/μLであった。96週時においてウイルス学的効果が認められた被験者のうち、RPV+BR群では74%、EFV+BR群では81%が、240週時もウイルス学的効果を維持していた。

表8 96週まで(用量設定相)のウイルス学的効果^{注1)}(HIV RNA量<50 copies/mL)

	RPV 25mg+BR群 N=93	EFV+BR群 N=89
16週	64例(68.8%)	70例(78.7%)
32週	73例(78.5%)	76例(85.4%)
48週	74例(79.6%)	72例(80.9%)
64週	72例(77.4%)	69例(77.5%)
80週	71例(76.3%)	64例(71.9%)
96週	71例(76.3%)	63例(70.8%)

注1) TLOVRアルゴリズム

表9 96週以降240週まで(長期投与相)のウイルス学的効果^{注1)}
(HIV RNA量<50 copies/mL)

	RPV+BR群 ^{注2)} N=279	EFV+BR群 N=89
96週	204例(73.1%)	63例(70.8%)
120週	187例(67.0%)	59例(66.3%)
144週	180例(64.5%)	55例(61.8%)
168週	173例(62.0%)	54例(60.7%)
192週	163例(58.4%)	54例(60.7%)
216週	156例(55.9%)	53例(59.6%)
240週	152例(54.5%)	51例(57.3%)

注1) TLOVRアルゴリズム

注2) RPV+BRを投与している被験者は96週からRPVの用量を75mgとした。更に144週前後の時点からRPVの用量を25mgに変更した。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{31), 32)}

リルピビリンはジアルリルピリミジン骨格を有し、HIV-1に作用するNNRTIである。リルピビリンは、HIV-1逆転写酵素(RT)を非競合的に阻害し、ヒトDNAポリメラーゼ α 、 β 及び γ を阻害しない。

2. 抗ウイルス作用³¹⁾

T細胞株に急性感染させた野生型(WT)HIV-1実験室株のIIIIBに対するリルピビリンの50%有効濃度(EC₅₀)の中央値は、0.73nmol/L(0.27ng/mL)であった。リルピビリンはHIV-1臨床分離株のgroup M1に対して0.07~1.01nmol/L(0.03~0.37ng/mL)、group Oに対して2.88~8.45nmol/L(1.06~3.10ng/mL)のEC₅₀値を示した。リルピビリンは、NRTI/NtRTI(アバカビル、ジダノシン、エムトリシタピン、サンルピジン及びテノホビル)、プロテアーゼ阻害剤(アンブレナビル、アタザナビル、ダルナビル、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tipranavir)、NNRTI(エファビレンツ、エトラピリン及びネビラピン)、融合阻害剤(enfuvirtide)及びCCR5阻害剤(マラビロク)との併用により相加作用を示した。NRTIであるラミブジン及びジドブジン、インテグラーゼ阻害剤であるラルテグラビルとは相加又は相乗作用を示した。

3. 薬剤耐性^{29)~31), 33)}

異なる由来及びサブタイプのWT又はNNRTI耐性HIV-1株を用いた*in vitro*耐性獲得試験において、リルピビリン耐性株が出現した。この耐性株でも最も高頻度で出現したアミノ酸変異はL100I、K101E、V108I、E138K、V179F、Y181C、H221Y、F227C及びM230Iであった。生物学的カットオフ値(BCO)を超えるFC値[表現型耐性の指標であるEC₅₀値の比(各種分離株に対するEC₅₀値/WT HIV-1株に対するEC₅₀値)]を示した株を、リルピビリン耐性とした。第Ⅲ相試験の48週時併合解析において、本剤投与群のウイルス学的失敗例72例のうち62例にベースライン時からの耐性変異が認められた。NNRTI耐性を示すアミノ酸変異は主に、V90I、L100I、K101E、E138K、E138Q、V179I、Y181C、V189I、H221Y及びF227Cが認められた。48週時に認められた変異は96週時にも認められた。ベースライン時にみられたV90I及びV189Iは本試験で効果に影響を及ぼさなかった。リルピビリン投与期間にE138Kのアミノ酸変異が最も高い頻度で発現し、多くがM184Iのアミノ酸変異を伴っていた。*In vitro*及び*in vivo*での検討結果から、ベースライン時にK101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138R、E138Q、V179I、Y181C、Y181I、Y181V、Y188L、H221Y、F227C、M230I及びM230Lのアミノ酸変異を有する株は、リルピビリンの抗ウイルス効果に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

4. 交差耐性^{29), 31), 34)}

リルピビリンは、RTにK103N及びY181C等のNNRTI耐性関連アミノ酸変異を1個導入した67株のうち64株(96%)に抗ウイルス作用を示した。リルピビリンへの感受性の低下をもたらした単一のアミノ酸変異はK101P、Y181I及びY181Vであった。K103Nのアミノ酸変異は、単一でリルピビリンに対する感受性が低下しなかったが、K103N及びL100Iの二重変異では、リルピビリンに対する感受性が7倍低下した。エファビレンツ及びネビラピリンのどちらか一方若しくは両方に耐性を示す4786株のHIV-1組換え型臨床分離株のうち62%の株は、リルピビリンに対して感受性を維持(FC値 \leq BCO)していた。第Ⅲ相試験の48週時併合解析において、RPV+BR群のウイルス学的失敗62例中31例が表現型耐性検査にて本剤に対する感受性が低下していた。これらのうち28例はエトラピリン、27例はエファビレンツ、14例はネビラピンへの耐性を示した。48週時に認められた交差耐性は96週時にも認められた。第Ⅲ相試験の96週時併合解析において、本剤に耐性を示したRPV+BR群のウイルス学的失敗例の中では、ベースラインHIV RNA量が>100,000 copies/mLの被験者よりもベースラインHIV RNA量が \leq 100,000 copies/mLの被験者の方が、表現型交差耐性を示した被験者数は少なかった。本剤に耐性を示すウイルス学的失敗例において、ベースラインのHIV RNA量が \leq 100,000 copies/mLの被験者5例のうち、3例はエファビレンツ、4例はエトラピリン、1例はネビラピンへの耐性を示した。ベースラインのHIV RNA量が>100,000 copies/mLの被験者30例のうち、27例はエファビレンツ、28例はエトラピリン、15例はネビラピンへの耐性を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

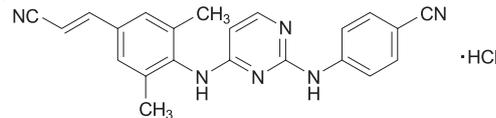
一般名：リルピビリン塩酸塩(JAN)、Rilpivirine Hydrochloride (JAN)

化学名：4-[[4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]pyrimidin-2-yl]amino]benzotrile monohydrochloride

分子式：C₂₂H₁₈N₆·HCl

分子量：402.88

化学構造式：



性状：白色の粉末

溶解性：メタノール 5.8mg/mL

エタノール 0.67mg/mL

水 0.01mg/mL

融点：約250°C(分解)

分配係数：log P=4.86(1-オクタノール/pH 7.0リン酸緩衝液)

【承認条件】

1. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中等であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
2. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む)及び薬物相互作用のデータ等)を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

【包装】

エジュラント錠25mg：30錠(バラ)

【主要文献及び文献請求先】

※(主要文献)

- 1) リファンピジンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C108)
- 2) オメプラゾールとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C114)
- 3) リファブチンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278IFD1003)
- 4) ファモチジンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C140)
- 5) メサドンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C121)
- 6) ジダノシンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C106)
- 7) テノホビルとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C104)
- 8) ダルナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C112)
- 9) ロピナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C105)
- 10) ラルテグラビルとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C153)
- 11) リルピビリンの薬物動態の検討(社内資料 TMC278-IFD4005)
- 12) リルピビリンの薬物動態の検討(社内資料 TMC278-C145)
- 13) リルピビリンの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討(社内資料 TMC278-C137)
- 14) リルピビリンの蛋白結合に関する検討(社内資料 TMC278-NC112)
- 15) リルピビリンの代謝に関する検討(社内資料 TMC278-NC141)
- 16) リルピビリンの薬物動態の検討(社内資料 TMC278-C119)
- 17) リルピビリンの薬物動態の検討(社内資料 TMC278-C130)
- 18) リファブチンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C125)
- 19) ケトコナゾールとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C127)
- 20) アセトアミノフェンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C109)
- 21) アトルバスタチンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C116)
- 22) クロルソキサゾンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C139)
- 23) シルデナフィルとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C123)
- 24) エチコルエストラジオール/ノルエチステロンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C136)
- 25) メトホルミンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278IFD1004)
- 26) ジゴキシジンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278IFD1001)
- 27) リルピビリンのQT間隔に対する作用(社内資料 TMC278-C152)
- 28) リルピビリンのQT間隔に対する作用(社内資料 TMC278-C131)
- 29) リルピビリンとエファビレンツの初回治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料 TMC278-C904)
- 30) リルピビリンの初回治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料 TMC278-C204)
- 31) Azijn, H., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 54, 718, 2010
- 32) リルピビリンの作用機序(社内資料 TMC278-1646-0005343)
- 33) Moigan, H., et al.: 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, March 5-8, 2012
- 34) リルピビリンの抗ウイルス作用(社内資料 TMC278-IV2-AVMR)

〈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
JP503065KN



抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品*

インテレンス錠100mg

INTELENCE® Tablets
エトラピリン錠

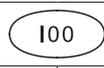
承認番号	22000AMX02449000
薬価収載	2009年 1月
販売開始	2009年 1月
国際誕生	2008年 7月

*注意－医師等の処方箋により使用すること

【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) アスナプレビルを投与中の患者[「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

販売名	インテレンス錠100mg			
成分・含量 (1錠中)	エトラピリン100mg			
添加物	ヒプロメロース、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸			
色・剤形	白色～微黄白色の錠剤			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	19	9.5	6.6	0.80
識別記号	TMC125			

【効能・効果】

HIV-1感染症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤の効能・効果は、3クラスの抗HIV薬[ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤(PI)]の各々で1剤以上に耐性が証明されている治療経験患者を対象に実施された試験結果に基づいており、以下の点に注意すること。

1. 本剤は、NNRTIを含む他の抗HIV薬に耐性が認められる場合等に使用すること。
2. NNRTI及びNRTIを含む併用療法によりウイルス学的効果不十分となった患者には、本剤とNRTIのみの併用はしないこと。[「臨床成績」の項参照]
3. 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。
4. 抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症及び小児HIV感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはエトラピリンとして1回200mgを1日2回食後に経口投与する。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. 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. 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。
3. 本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。

【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)

高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

※※2. 重要な基本的注意

1) 本剤の使用に際しては、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

- (1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
- (2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
- (3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
- (4) 本剤を処方どおりに毎日服用すること。また、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。
- (6) 本剤の主な副作用は発疹であること。また、発疹の兆候がみられた場合には担当医に報告すること。

2) 本剤服用時に、軽度から中等度の発疹が高頻度に発現することが報告されている。また、本剤の服用により、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)、多形紅斑及び薬剤性過敏症候群¹⁾を含む重度の発疹が報告されている。重度の発疹があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

3) 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。

3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素チトクロームP450(CYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19)によって代謝される。また本剤は、CYP3A4に対して弱い誘導作用を示し、CYP2C9及びCYP2C19並びにP-糖蛋白質に対して弱い阻害作用を示す。

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
アスナプレビル含有製剤 スンペブラ ジメンスー配合錠	アスナプレビル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。	本剤のCYP3A4誘導作用により、アスナプレビルの代謝が促進される。

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
本剤と下記の薬剤の併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがある。		
アミオダロン ベプリジル 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 エルバスビル グラソプレビル シメプレビル	これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性があるため、注意して投与すること。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。
シルденаフィル ²⁾ バルденаフィル タダラフィル	シルденаフィル50mg(単回)を併用したとき、シルденаフィル及びN-脱メチルシルденаフィルのAUCがそれぞれ57及び41%減少した。	
クロピドグレル	クロピドグレルの活性代謝物が減少する可能性があるため、他の薬剤による治療を考慮すること。	本剤のCYP2C19阻害作用により、クロピドグレルの代謝が阻害される。
本剤と下記の薬剤の併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがある。		
ジアゼパム	ジアゼパムの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP2C9、CYP2C19阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
経口避妊剤 ³⁾ (エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等)	エチニルエストラジオール/ノルエチステロン35µg/1mg 1日1回を併用したとき、エチニルエストラジオールのAUCが22%増加した。これらの薬剤と併用するとき、用量を調節する必要はない。	
ジゴキシン ⁴⁾	ジゴキシン0.5mg(単回)を併用したとき、ジゴキシンのAUCが18%増加した。ジゴキシンと併用する場合には、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	本剤の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。
本剤と下記の薬剤の併用により、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。		
カルバマゼピン 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。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品		
リファンピシン		
リファブチン ⁵⁾	リファブチン300mg 1日1回を併用したとき、本剤及びリファブチンのAUCがそれぞれ37及び17%減少した。リファブチンと併用するとき、用量を調節する必要はない。	
デキサメタゾン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用するときには注意して投与すること。特に長期間使用するとき、他の薬剤を使用することを考慮すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラニチジン ⁶⁾	ラニチジン150mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが14%減少した。ラニチジンと併用するとき、用量を調節する必要はない。	
本剤と下記の薬剤の併用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。		
オメプラゾール ⁶⁾	オメプラゾール40mg 1日1回を併用したとき、本剤のAUCが41%増加した。オメプラゾールと併用するとき、用量を調節する必要はない。	オメプラゾールのCYP2C19阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
フルコナゾール ⁷⁾	フルコナゾール200mg 1日1回を併用したとき、本剤のAUCが86%増加した。また、臨床試験の結果より、フルコナゾール併用時と非併用時で有害事象の発現率に差がみられなかった。フルコナゾールと併用するとき、用量を調節する必要はない。	フルコナゾールのCYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
本剤と下記の薬剤の併用により、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すること。		
クラリスロマイシン ⁸⁾	クラリスロマイシン500mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが42%増加した。また、クラリスロマイシンのAUCが39%減少し、14-水酸化クラリスロマイシンのAUCが21%増加した。14-水酸化クラリスロマイシンの抗 <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC)活性が弱いため、MAC感染症の治療にはクラリスロマイシンの代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	クラリスロマイシンのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。
イトラコナゾール ケトコナゾール ^{注)}	本剤の血中濃度が上昇し、イトラコナゾール又はケトコナゾールの血中濃度が低下する可能性がある。これらの薬剤と併用するとき、用量を調節する必要はない。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。
ポリコナゾール ⁷⁾	ポリコナゾール200mg 1日2回を併用したとき、本剤及びポリコナゾールのAUCがそれぞれ36及び14%増加した。ポリコナゾールと併用するとき、用量を調節する必要はない。	ポリコナゾールのCYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP2C19阻害作用により、ポリコナゾールの代謝が阻害される。
アトルバスタチン ⁹⁾ シンバスタチン	アトルバスタチン40mg 1日1回を併用したとき、アトルバスタチンのAUCが37%減少し、2-水酸化アトルバスタチンのAUCが27%増加した。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。
フルバスタチン	フルバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。フルバスタチンの臨床効果を評価し投与量を調節するなど注意すること。	本剤のCYP2C9阻害作用により、フルバスタチンの代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度に影響を与える可能性がある。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。	本剤のCYP3A4誘導作用及びCYP2C9阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度に変化がoccurringことがある。
シクロスポリン タクロリムス	これらの薬剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	

注)国内では外用剤のみ発売

<抗HIV薬との相互作用>

- ①非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)
NNRTIを2剤併用したときの有用性が示されていない。他のNNRTIとの併用は避けることが望ましい。
- ②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 ¹⁰⁾	本剤(食直後投与)とジダノシン400mg 1日1回(空腹時投与)を併用したとき、本剤及びジダノシンの薬物動態に影響はみられなかった。本剤とジダノシンを併用するときは用量を調節する必要はないが、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投与するなど本剤と同時に投与しないこと。	/
テノホビル ¹¹⁾	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)を併用したとき、本剤のAUCが19%減少した。本剤とテノホビルを併用するときは、用量を調節する必要はない。	
アバカビル エムトリシタピン ラミブジン サニルブジン ジドブジン	これらの薬剤と相互作用を示さないと推察される。	これらの薬剤は主に腎排泄型であり、本剤と排泄経路が異なる。

③プロテアーゼ阻害剤(PI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル ¹²⁾	アタザナビル400mg 1日1回を併用したとき、本剤のAUCが50%増加し、アタザナビルのAUCが17%減少した。ブーストしないアタザナビルとの併用は推奨されない。	アタザナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、アタザナビルの代謝が促進される。
アタザナビル/ リトナビル ¹²⁾	アタザナビル/リトナビル300/100mg 1日1回を併用したとき、本剤のAUCが30%増加し、アタザナビルのAUCが14%減少した。アタザナビル/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。	アタザナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、アタザナビルの代謝が促進される。
ホスアンブレナビル	活性代謝物であるアンブレナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	機序不明
ホスアンブレナビル/ リトナビル ¹³⁾	ホスアンブレナビル/リトナビル700/100mg 1日2回を併用したとき、活性代謝物であるアンブレナビルのAUCが69%増加した。投与量を調節するなど注意すること。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロピナビル/ リトナビル ¹⁴⁾	ロピナビル/リトナビル(錠剤)400/100mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが35%低下した。ロピナビル/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。	リトナビルの肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
ダルナビル/ コピシスタット	これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。
ダルナビル/ リトナビル ¹⁵⁾	ダルナビル/リトナビル600/100mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが37%減少した。併用する場合には、用量を調節する必要はない。	/
サキナビル/ リトナビル ¹⁶⁾	サキナビル/リトナビル1000/100mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが33%減少した。併用する場合には、用量を調節する必要はない。	/
インジナビル ¹⁷⁾	インジナビル800mg 1日3回を併用したとき、本剤のAUCが51%増加し、インジナビルのAUCが46%減少した。ブーストしないインジナビルとの併用は推奨されない。	インジナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、インジナビルの代謝が促進される。
ネルフィナビル	ネルフィナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP2C19阻害作用により、ネルフィナビルの代謝が阻害される。
リトナビル ¹⁸⁾	リトナビル600mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが46%減少したことから、本剤の効果が減弱するおそれがある。リトナビル600mg 1日2回との併用は推奨されない。	リトナビルの肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
ロピナビル/ サキナビル/ リトナビル ¹⁹⁾	ロピナビル/サキナビル/リトナビル400/800-1000/100mg 1日2回を併用したとき、ロピナビルのAUCが18%減少し、サキナビルのAUCが13%減少した。これらを併用する場合には、用量を調節する必要はない。	/
Tipranavir ^{注)} / リトナビル ²⁰⁾	Tipranavir/リトナビル500/200mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが76%減少したことから、本剤の効果が減弱するおそれがある。また、tipranavirのAUCが18%増加した。Tipranavir/リトナビルとの併用は推奨されない。	Tipranavir/リトナビルのCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
他のPI	ブーストしないPIとの併用は推奨されない。	本剤及び併用薬の肝代謝酵素誘導作用又は阻害作用により、本剤及び併用薬の血中濃度に変化がoccurringことがある。

注)国内未発売

④ インテグラーゼ阻害剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラルテグラビル ²²⁾	ラルテグラビル400mg 1日2回を併用したとき、ラルテグラビルのAUCが10%減少した。併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
エルビテグラビル/リトナビル ²³⁾	エルビテグラビル/リトナビル150/100mg 1日1回を併用したとき、本剤及びエルビテグラビルのAUCに影響を及ぼさなかった。本剤とエルビテグラビル/リトナビルを併用しても相互作用を示さないと推察される。	
ドルテグラビル ²⁴⁾	ドルテグラビル50mg 1日1回を併用したとき、ドルテグラビルのAUC及びC _{min} がそれぞれ71%及び88%減少した。本剤とドルテグラビルのみでの併用は推奨されない。	機序不明
ドルテグラビル/ダルナビル/リトナビル ²⁴⁾	ドルテグラビル50mg 1日1回及びダルナビル/リトナビル600/100mg 1日2回を併用したとき、ドルテグラビルのAUC及びC _{min} がそれぞれ25%及び37%減少した。ドルテグラビル/ダルナビル/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。	
ドルテグラビル/ロピナビル/リトナビル ²⁴⁾	ドルテグラビル50mg 1日1回及びロピナビル/リトナビル400/100mg 1日2回を併用したとき、ドルテグラビルのAUCには影響を及ぼさなかったが、C _{min} は28%上昇した。ドルテグラビル/ロピナビル/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。	

⑤ その他の抗HIV薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マラビロク ²¹⁾	<p><CYP3A阻害剤非併用時> マラビロク300mg 1日2回を併用したとき、マラビロクのAUCが53%減少した。強力なCYP3A阻害剤非存在下でマラビロクを併用するとき、マラビロクの用量を600mg 1日2回とすることが推奨される。</p> <p><CYP3A阻害剤併用時> ダルナビル/リトナビル(600/100mg 1日2回)存在下で本剤とマラビロク150mg 1日2回を併用したとき、マラビロクのAUCが3.1倍に増加した。</p>	<p>本剤のCYP3A4誘導作用により、マラビロクの代謝が促進される。</p> <p>CYP3A阻害作用によりマラビロクの代謝が阻害される。</p>
Enfuvirtide ^{注)}	Enfuvirtide 90mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCに影響を及ぼさなかった。本剤とenfuvirtideを併用しても相互作用を示さないと推察される。	

注) 国内未発売

4. 副作用

前治療歴があるHIV感染症患者を対象とした外国臨床第Ⅲ相試験の併合中間解析において、本剤の推奨用法用量が投与された599例の安全性評価を行った。本剤の副作用は71.0%(425/599例)に認められた。主な副作用は、発疹16.9%(101/599例)、下痢15.0%(90/599例)及び悪心13.9%(83/599例)であった。

1) 重大な副作用

- 重篤な皮膚障害**：中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN) (0.01%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群) (0.1%未満)、多形紅斑(0.5%未満)及び全身症状を伴う発疹を特徴とする過敏反応(薬剤性過敏症症候群¹⁾を含む) (頻度不明)が報告されているので、観察を十分に行い、重度の発疹及び発熱、リンパ節腫脹、肝機能障害、好酸球増加を伴う発疹等があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
- 肝炎(0.2%)**：肝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。
- 腎不全(1.8%)、急性腎不全(0.5%)**：腎不全、急性腎不全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。
- 横紋筋融解症(頻度不明)**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

※※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。

	1%以上 ^{注)}	1%未満
血液およびリンパ系障害	貧血、血小板減少症	
免疫系障害		過敏症、薬物過敏症、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、高コレステロール血症、食欲不振、高脂血症、糖尿病、異脂肪血症、食欲亢進	食欲減退、高血糖、コントロール不良の糖尿病、高クレアチニン血症
精神障害	不眠症(5.5%)、不安、睡眠障害	異常な夢、悪夢、錯乱状態、失見当識、神経過敏
神経系障害	頭痛、末梢性ニューロパシー、錯覚、ニューロパシー、傾眠	感覚鈍麻、振戦、健忘、記憶障害、味覚異常、失神、痙攣、灼熱感、注意力障害、過眠症
眼障害		霧視、視力低下、視覚障害、複視
耳および迷路障害		回転性めまい
心臓障害		急性心筋梗塞、心筋梗塞、狭心症、頻脈、心房細動
血管障害	高血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		労作性呼吸困難、気管支痙攣
胃腸障害	下痢(15.0%)、悪心(13.9%)、嘔吐(6.8%)、腹痛、鼓腸、上腹部痛、腹部膨満、胃炎、胃食道逆流性疾患、便秘、口内乾燥、口内炎	下腹部痛、脾炎、吐血、レッチング
肝胆道系障害		肝腫大、肝細胞融解性肝炎、脂肪肝
皮膚および皮下組織障害	発疹(16.9%)、寝汗、体脂肪の再分布/蓄積、皮膚乾燥、痒疹	多汗症、顔面腫脹、皮膚灼熱感
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(7.0%)	熱感、易刺激性、倦怠感、不活発

	1%以上 ^{注)}	1%未満
臨床検査	血中アミラーゼ増加、血中トリグリセリド増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、血中クレアチニン増加、リパーゼ増加、LDL増加、血中コレステロール増加	血中ブドウ糖増加、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少、LDH増加、CK(CPK)増加、血圧上昇、振動検査異常、Al-P増加、脂質増加、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇

注) 5%以上発現した副作用について頻度を記載した。

3) B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

DUET-1(TMC125-C206)/DUET-2(TMC125-C216)試験の併合解析でのB型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者140例における安全性プロファイルは、本剤群(n=72)とプラセボ群(n=68)で同様であった。グレード3~4のAST(GOT)上昇が本剤群5.7%、プラセボ群4.4%に認められ、グレード3~4のALT(GPT)上昇が本剤群7.1%、プラセボ群5.9%に認められた。また、肝胆道系障害による本剤の投与中止例は、本剤群1.4%、プラセボ群2.9%であった。

5. 高齢者への投与

高齢者における本剤の有効性及び安全性は十分評価されていない。一般的に、高齢者では肝臓、腎臓及び心臓の機能が低下していること、また、合併症及び併用薬の頻度が増えることから、副作用の発現等に注意して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投与しないことが望ましい。[エトラピリンの動物試験(ラット、ウサギ)では催奇形性は認められていないが、類薬(エファピレンツ)の動物試験(サル)で催奇形性が報告されている。]

※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。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている²⁵⁾]。

3) 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較しエトラピリンの血中濃度上昇が認められている(「薬物動態」の項参照)。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与に関するデータは限られている。健康成人に本剤400mgを単回投与したとき、特異的な有害事象は認められなかった。

処置：

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

9. その他の注意

1) ラットにおいて、種特異的な甲状腺ホルモンの低下が認められた²⁶⁾。

2) マウス及びラットを用いたがん原性試験において、雌マウスで肝酵素誘導に関連した肝腫瘍の発現率増加が認められたが、雄マウス及びラットでは認められなかった²⁷⁾、²⁸⁾。本所見は、げっ歯類特異的な変化であると考えられる。

3) 遺毒性試験(*in vitro*及び*in vivo*)²⁹⁾~³³⁾においてエトラピリンは陰性であった。

【薬物動態】

<日本人における成績>

吸収・血漿中濃度³⁴⁾

健康成人(10例)に本剤200mgを単回経口投与したとき、血漿中エトラピリンは投与後4時間(中央値)にC_{max}(0.500μg/mL)に達し、63.5時間のt_{1/2}で消失した(表1、図1)。

表1 本剤200mgを単回経口投与したときの血漿中エトラピリン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), n=10
C _{max} (μg/mL)	0.500(0.162)
t _{max} (h)	4.00(2.00~5.02)
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	8.04(4.62)
t _{1/2} (h)	63.5(44.1)

t_{max}：中央値(範囲)

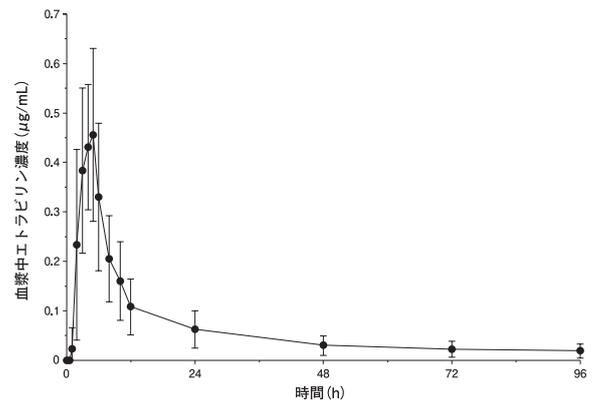


図1 本剤200mgを単回経口投与したときの血漿中エトラピリン濃度-時間推移(平均値±標準偏差, n=10)

<外国人における成績>

1. 吸収・血漿中濃度

本剤を経口投与したとき、血漿中エトラピリン濃度は投与後2.5~4.0時間に最高濃度を示した後³⁵⁾、³⁶⁾、約41±20時間のt_{1/2}で消失した³⁷⁾。

健康成人に本剤200mgを1日2回反復経口投与した4つの試験の平均C_{max}及びAUC₁₂はそれぞれ0.876~1.34μg/mL及び7.64~10.7μg·hr/mLであった⁸⁾、¹¹⁾、³⁸⁾、³⁹⁾。

HIV-1感染患者に本剤200mgを1日2回反復経口投与した第Ⅱ相臨床試験の併合中間解析(24週)⁴⁰⁾から得たエトラピリンの母集団薬物動態推定値を表2に示す。HIV-1感染患者におけるエトラピリンの曝露量は健康成人より低値であった。

表2 エトラピリンの母集団薬物動態推定値(第Ⅱ相臨床試験の併合中間解析：投与24週)

薬物動態パラメータ		本剤200mg 1日2回投与 n=574
AUC ₁₂ (μg·h/mL)	幾何平均値 中央値(範囲)	4.53 4.45(0.458~5.63)
C ₀ (μg/mL)	幾何平均値 中央値(範囲)	0.297 0.299(0.002~4.62)

C₀：投与直前濃度

食事の影響：本剤を空腹時に経口投与したときのエトラピリンの曝露量(AUC_{last})は、食後投与と比較して51%減少した。異なる内容の食事(345Kcal、脂質17g~1160Kcal、脂質70g)を摂取したときエトラピリンの曝露量に対する食事の影響は同程度であった⁴¹⁾。

制酸剤の影響：健康成人にラニチジン又はオメプラゾールを本剤と併用投与したとき、本剤の投与量の調節が必要な影響は認められなかった⁶⁾。

2. 血漿蛋白結合率

*In vitro*試験におけるエトラピリンの血漿蛋白結合率は約99.9%であり、主にアルブミン(99.6%)及び血漿α酸性糖蛋白質(97.66~99.02%)に結合した⁴²⁾。

3. 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験により、エトラピリンは主にCYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19により代謝されることが示された⁴³⁾。主な代謝物(dimethylbenzimidazole基の水酸化体)の野生型HIV株に対する作用は、エトラピリンと比較して少なくとも90%弱かった⁴⁴⁾。本剤はCYP3A4を誘導し、CYP2C9及びCYP2C19を阻害する。

4. 排泄

健康成人に放射能標識したエトラピリン(¹⁴C-Etravirine)800mgを経口投与したとき、投与放射能の93.7%が糞中に、1.2%が尿中に回収された。また、未変化体は糞中に81.2%~86.4%回収され、尿中には検出されなかった³⁷⁾。

5. 肝障害患者

軽度肝障害(Child-PughスコアA、8例)及び中等度肝障害(Child-PughスコアB、8例)患者に本剤200mgを1日2回反復経口投与したときのエトラピリン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³⁸⁾。軽度及び中等度肝障害患者では本剤の用量を調節する必要はない。なお、重度肝障害患者(Child-PughスコアC)を対象とした試験は実施していない。

6. B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

DUET-1(TMC125-C206)/DUET-2(TMC125-C216)試験の母集団薬物動態解析の結果、B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルスとHIV-1の重複感染患者ではエトラピリンのクリアランスが低下する傾向が示された⁴⁰⁾。安全性プロファイルから、B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者に本剤を投与するとき、用量を調節する必要はない。[「副作用」の項参照]

7. 腎障害患者

腎障害患者を対象とした試験は実施していないが、¹⁴C-Etravirineを経口投与したときの投与放射能の尿中排泄率は1.2%未満であり、また尿中に未変化体が検出されなかったことから、腎障害患者でエトラビリンのクリアランスが低下しないと推察される。腎障害患者に本剤を投与するとき、用量を調節する必要はない。エトラビリン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。

8. 高齢患者

HIV-1感染患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、検討した年齢範囲(18~77歳)でエトラビリンの薬物動態に顕著な差は認められなかった⁴⁰⁾。

9. 妊婦、産婦への投与⁴⁵⁾

妊娠中期のHIV感染患者(13例)に、本剤200mgを1日2回投与したとき、エトラビリンのC_{max}、AUC_{12h}及びC_{min}は、出産後(10例)と比較して、それぞれ1.4、1.4及び1.2倍上昇した。妊娠後期(10例)では、出産後(10例)と比較して、それぞれ1.4、1.2及び1.1倍上昇した。

【臨床成績】

<外国臨床成績>

DUET-1(TMC125-C206)/DUET-2(TMC125-C216)試験：抗HIV薬の治療歴がある治療抵抗性の患者を対象として、プラセボを対照とした臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験を2試験実施した。投与24週時点の併合中間解析において、本剤群599例及びプラセボ群604例を比較した。両群ともベースライン時のHIV RNA量の中央値は4.8 log₁₀コピー/mL、本剤群とプラセボ群のCD4陽性細胞数の中央値はそれぞれ99及び109×10⁶/Lであった。また両群ともNNRTI耐性関連変異(RAM)数の中央値は2、PI-次変異数の中央値は4であった。投与24週時における中間成績を表3に示す。

表3 臨床成績の概要(DUET-1/DUET-2試験)

	本剤群 ^{注1)} (n=599)	プラセボ群 ^{注1)} (n=604)
ウイルス学的効果		
HIV RNA量が<50コピー/mL	58.9%	41.1%
HIV RNA量が<400コピー/mL	74.3%	52.5%
HIV RNAのlog ₁₀ 平均減少量 ^{注2)} 、 ^{注3)}	-2.37	-1.69
CD4+細胞数の平均増加量(×10 ⁶ /L)	85.6	66.8
エイズ関連疾患の発症及び死亡	3.7%	6.8%
投与24週までの投与中止		
ウイルス学的治療失敗	32.7%	53.1%
有害事象	5.0%	1.8%
その他の理由	2.0%	2.2%

注1)背景治療にはダルナビル/リトナビル+NNRTIs±ENFを用いた
 注2)早期中止例はlog₁₀減少量を0として集計した
 注3)単位：log₁₀コピー/mL

DUET-1/DUET-2試験でウイルス学的効果が不十分(治療失敗)である患者の本剤投与前後のRAMとして、V179D/F/T、Y181V又はG190Sが確認された。ベースライン時に最も多くみられたK103Nは本剤の効果に影響はなく、IAS-USA(2007)のNNRTI RAMを3つ以上有する場合に本剤のウイルス学的効果に減弱がみられた。NNRTI RAM数別のウイルス学的効果を表4に、また薬剤耐性検査(表現型解析)別のウイルス学的効果を表5に示す。

表4 IAS-USA(2007) NNRTI RAM数別のウイルス学的効果

	本剤群(n=565)	
	ENF未投与/再投与群	ENF初回投与群
全体	60%(251/420例)	70%(102/145例)
NNRTI RAM 0-2	66%(213/322例)	76%(80/105例)
NNRTI RAM ≥3	39%(38/ 98例)	55%(22/ 40例)
	プラセボ群(n=593)	
	ENF未投与/再投与群	ENF初回投与群
全体	34%(149/434例)	62%(99/159例)

注)2007 IAS-USA NNRTI RAM：V90I、A98G、L100I、K101E/P、K103N、V106A/I/M、V108I、V179D/F、Y181C/I/V、Y188C/H/L、G190A/S、P225H

表5 薬剤耐性検査(表現型解析)別のウイルス学的効果

Fold Change	本剤群(n=561)	
	ENF未投与/再投与群	ENF初回投与群
全体	60%(249/416例)	70%(102/145例)
0-3	70%(190/273例)	82%(75/ 92例)
>3-13	47%(37/ 78例)	50%(19/ 38例)
>13	34%(22/ 65例)	53%(8/ 15例)
	プラセボ群(n=593)	
	ENF未投与/再投与群	ENF初回投与群
全体	34%(149/434例)	62%(99/159例)

C227試験：NNRTI耐性を有するPI未治療患者に対しては、本剤+2NNRTI投与群よりもPI+2NNRTI投与群のウイルス学的効果が高

いことが報告されている。臨床第Ⅱ相非盲検群間比較試験の結果、116例のうち本剤群には59例、対照PI群には57例が登録されたが、本剤群のウイルス学的効果は対照PI群に比し低かった。これは、本剤+2NNRTI投与群では、PI+2NNRTI投与群に比し本剤及びNNRTIに対する感受性が低かったことによると考えられた。

【薬効薬理】

1. 作用機序⁴⁶⁾~⁴⁸⁾

エトラビリンはヒト免疫不全ウイルス・タイプ1(HIV-1)に対するNNRTIである。エトラビリンは逆転写酵素(RT)と直接結合し、DNAポリメラーゼの触媒部位を失活させることでRNA依存性及びDNA依存性のDNAポリメラーゼ作用を阻害する。エトラビリンは少なくとも2つの異なる立体配座でRTと結合する。エトラビリンはねじれやすく、複数の立体配座をとることが可能であり、また、構造がコンパクトであることから結合ポケット内での大幅な再配置及び再配向が可能である。エトラビリンはヒトDNAポリメラーゼα、β及びγを阻害しない。

2. 抗ウイルス作用⁴⁹⁾~⁵³⁾

エトラビリンは、T細胞株、ヒト末梢血単核球細胞、ヒト単球/マクロファージに急性感染させた野生型HIV-1の実験室株及び臨床分離株に対して活性を示し、そのEC₅₀値は0.9~5.5nM(0.4~2.4ng/mL)である。エトラビリンは、HIV-1の広範なグループM分離株(サブタイプA、B、C、D、E、F、G)及びグループO初代分離株に対して*in vitro*で抗ウイルス活性を示し、EC₅₀値は0.7~21.7nMである。これらEC₅₀値は、細胞毒性濃度である15~100μMより十分に低かった。HIV-1に対するエトラビリンのEC₅₀値は、ヒト血清存在下で5.8倍上昇した。エトラビリンはPI(アンブレナビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、tipranavir及びサキナビル)、N(t)RTI(ザルシタビン、ジダノシン、サニルブジン、アバカビル及びテノホビル)、NNRTI(エファビレンツ、デラビルジン及びネビラピン)及び融合阻害剤(enfuvirtide)と相加作用を、NNRTI(ジドブジン、ラミブジン及びエムトリシタビン)と相乗作用を示した。エトラビリンは検討した抗レトロウイルス剤との間に拮抗作用を示さなかった。

3. 薬剤耐性⁵⁴⁾~⁵⁶⁾

エトラビリンは、逆転写酵素に単一のNNRTI耐性関連アミノ酸変異(出現頻度の最も高いK103N及びY181C変異を含む)を導入した65種類のHIV-1株のうち、56株に対して抗ウイルス活性を示した。最も顕著な低下を認めた変異はY181I[表現型耐性の指標であるEC₅₀値の比fold change(FC)=13]及びY181V(FC=17)であった。複数のN(t)RTI及び/又はPI耐性関連変異を有する24種類のHIV-1株に対するエトラビリンの抗ウイルス作用は、野生型HIV-1株に対する活性と同程度であった。エトラビリン耐性株は、異なる起源及びサブタイプの野生型HIV-1に加え、NNRTI耐性HIV-1株より分離した。エトラビリンに対する感受性の低下には、通常、逆転写酵素内に複数の変異の出現を要し、そのうちL100I、E138K、E138G、V179I、Y181C及びM230Iが高頻度で認められた。

DUET-1/DUET-2試験において、本剤を含む併用療法でウイルス学的に治療効果不十分となった患者によくみられた変異はV179F、V179I、Y181C、Y181Iであるが、これらは他の複数のNNRTI耐性関連変異と共に出現することが多かった。HIV-1感染患者を対象として実施した試験で本剤を服用した患者に最もよく出現した変異は、L100I、E138G、V179F、V179I、Y181C、H221Yであった。ウイルス学的効果不十分であった患者由来の分離株の10%未満で、エトラビリン投与により出現した他のNNRTI耐性関連変異は、K101E、K103N、V106I/M、V108I、Y188L、V189I、G190S/C及びR356Kであった。エトラビリン投与により発現したNNRTI変異はエトラビリン感受性の低下に関し、エトラビリンFC値は参考値から40倍、ベースライン時から6倍に上昇した。

4. 交叉耐性⁵⁴⁾、⁵⁷⁾

NNRTI耐性関連アミノ酸変異を導入した65種類のHIV-1株のうち、3株でエトラビリンとエファビレンツの間に交叉耐性を示したが、残りの株においてエトラビリン及びエファビレンツへの感受性がそれぞれ低下する変異は異なっていた。デラビルジン、エファビレンツ及びネビラピンに耐性を有する6171株の臨床分離株の83%に対し、エトラビリンのEC₅₀値は10nMより低かった。DUET-1/DUET-2試験ではベースライン時に分離された細胞株の35%にエトラビリンに対する感受性低下(FC>3)がみられ、同様に分離株の61%、71%及び79%にデラビルジン、エファビレンツ、ネビラピンに対する感受性低下がみられた。エトラビリンを含む併用療法にて治療効果不十分となった患者から分離された細胞株に対し、デラビルジン、エファビレンツ若しくはネビラピンとの交叉耐性が生じることが予想された。

【有効成分に関する理化学的知見】

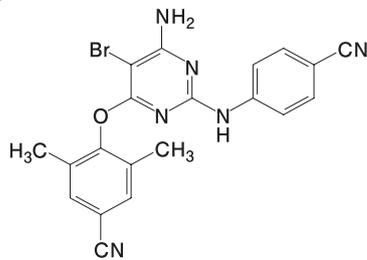
一般名：エトラビリン(Etravirine)

化学名：4-[6-amino-5-bromo-2-(4-cyanoanilino)pyrimidin-4-ylloxy]-3,5-dimethylbenzonitrile

分子式：C₂₀H₁₅BrN₆O

分子量：435.28

化学構造式：



性状：白色～微黄褐色の粉末

溶解性：N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、メタノール、エタノール(99.5)及びジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約259℃(分解)

分配係数：LogP>5(1-オクタノール/pH7緩衝液)

【承認条件】

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

【包装】

インテレンス錠100mg：120錠(バラ、乾燥剤入り)

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 2) エトラピリンとシルデナフィルの相互作用の検討(社内資料TMC125-C159)
- 3) エトラピリンとエチニルエストラジオール/ノルエチステロンの相互作用の検討(社内資料TMC125-C166)
- 4) エトラピリンとジコキシンの相互作用の検討(社内資料TMC125-C180)
- 5) エトラピリンとリファブチンの相互作用の検討(社内資料TMC125-C156)
- 6) エトラピリンとラニチジン及びオメプラゾールの相互作用の検討(社内資料TMC125-C120)
- 7) エトラピリンとフルコナゾール及びボリコナゾールの相互作用の検討(社内資料TMC125-C187)
- 8) エトラピリンとクラリスロマイシンの相互作用の検討(社内資料TMC125-C171)
- 9) エトラピリンとアトルバスタチンの相互作用の検討(社内資料TMC125-C164)
- 10) エトラピリンとジダノシンの相互作用の検討(社内資料TMC125-C157)
- 11) エトラピリンとテノホビルの相互作用の検討(社内資料TMC125-C177)
- 12) エトラピリンとアタザナビル/ホスアンプレナビル/リトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC125-C151)
- 13) エトラピリンとホスアンプレナビル/リトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC125-C117)
- 14) エトラピリンとロピナビル/リトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC125-C197)
- 15) エトラピリンとダルナビル/リトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC125-C176)
- 16) エトラピリンとサキナビル/リトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC125-C123)
- 17) エトラピリンとインジナビルの相互作用の検討(社内資料TMC125-C111)
- 18) エトラピリンとリトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC125-C105)
- 19) エトラピリンとロピナビル/サキナビル/リトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC125-C145)
- 20) エトラピリンとtipranavir/リトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC125-C161)
- 21) エトラピリンとマラビロクの相互作用の検討(社内資料TMC125-C181)
- 22) エトラピリンとラルテグラビルの相互作用の検討(社内資料TMC125-C179)
- 23) エトラピリンとelvitegravir/リトナビルの相互作用の検討(社内資料TMC125-C184)
- 24) Song, I., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **55**, 3517, 2011
- *25) エトラピリンのヒト乳汁移行への検討(社内資料)
- 26) エトラピリンの反復投与毒性試験(社内資料TMC125-NC140)
- 27) エトラピリンのがん原性試験(社内資料TMC125-NC148)
- 28) エトラピリンのがん原性試験(社内資料TMC125-NC147)
- 29) エトラピリンの遺伝毒性試験(社内資料TMC125-Exp5081)
- 30) エトラピリンの遺伝毒性試験(社内資料TMC125-NC130)
- 31) エトラピリンの遺伝毒性試験(社内資料TMC125-Exp5091)
- 32) エトラピリンの遺伝毒性試験(社内資料TMC125-NC122)
- 33) エトラピリンの遺伝毒性試験(社内資料TMC125-NC120)
- 34) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料JNS025-JPN-01)
- 35) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料TMC125-C206)
- 36) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料TMC125-C216)
- 37) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料TMC125-C130)
- 38) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料TMC125-C125)
- 39) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料TMC125-C178)
- 40) エトラピリンの薬物動態の検討(社内資料TMC125-C929)
- 41) エトラピリンの薬物動態に及ぼす食事の影響(社内資料TMC125-C147)
- 42) エトラピリンの蛋白結合率の検討(社内資料TMC125-NC143)
- 43) エトラピリンの代謝の検討(社内資料TMC125-NC210)

- 44) エトラピリンの代謝物の活性の検討(社内資料CB-SR-00052-AVE-NNRTI)
- 45) エトラピリンの妊婦における薬物動態の検討(社内資料TMC114HIV3015)
- 46) エトラピリンの作用機序(社内資料TMC125-0006-VRR)
- 47) Das, K., et al. : J. Med. Chem., **47**, 2550, 2004
- 48) エトラピリンの作用機序(社内資料TMC125-0020-VRR)
- 49) エトラピリンの抗ウイルス作用(社内資料TMC125-0001-VRR)
- 50) エトラピリンの抗ウイルス作用(社内資料TMC125-0008-VRR)
- 51) エトラピリンの抗ウイルス作用(社内資料TMC125-0002-VRR)
- 52) エトラピリンの抗ウイルス作用(社内資料TMC125-0003-VRR)
- 53) エトラピリンの抗ウイルス作用(社内資料TMC125-0004-VRR)
- 54) エトラピリンの交叉耐性(社内資料TMC125-0011-VRR)
- 55) エトラピリンの薬剤耐性(社内資料TMC125-0009-VRR)
- 56) エトラピリンの薬剤耐性(社内資料TMC125-0010-VRR)
- 57) エトラピリンの交叉耐性(社内資料TMC125-0012-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
JP503048KN



CTD 第 1 部

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

2019年10月作成（第1版）

貯 法： 室温保存
有効期間： 3年日本標準商品分類番号
87625承認番号
販売開始 20XX年XX月抗ウイルス化学療法剤
ドラビリン錠ピフェルトロ[®]錠100mg
PIFELTRO[®] Tablets 100mg

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

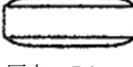
2.1 カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、エンザルタミド、リファンピシン、ミトタン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を投与中の患者 [10.1、16.7.2参照]
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ピフェルトロ [®] 錠100mg
有効成分	ドラビリン
分量	100 mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	ピフェルトロ [®] 錠100mg	
剤形・色調	楕円形・フィルムコーティング錠・白色	
外形	表面	 長径：19.0 mm 短径：9.5 mm
	裏面	
	側面	 厚さ：7.1 mm
識別コード		

4. 効能又は効果
HIV-1感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。
 ・ 抗 HIV 薬による治療経験がない患者
 ・ ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前に6ヵ月間以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL 未満）が得られており、ドラビリン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
 5.2 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはドラビリンとして100 mg を1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤とリファブチンを併用投与する場合は、本剤100 mg を約12時間の間隔を空けて1日2回に増量すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、本剤100 mg を1日1回に減量すること。[10.2、16.7.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

- 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
- 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。
- 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。
- 本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、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。
- 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。

8.2 本剤を含む抗 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（マイコプラズマ肺炎、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。ラット及びウサギにおいて胎盤移行が認められた^{1),2)}。なお、臨床推奨用量の最大約9倍（ラット）及び約8倍（ウサギ）の曝露量で実施した生殖発生毒性試験において、妊娠及び胎児発生への有害な影響はなかった。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。HIV 母児感染の可能性が動物実験（ラット）において経口投与後にドラビリンの乳汁中への移行が認められている¹⁾。本剤がヒトの乳汁中に移行する

か否かは不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

ドラビリンは主に CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン（テグレート） フェノバルビタール（フェノバル） フェニトイン（アレビアチン） ホスフェニトイン（ホストイン） エンザルタミド（イクスタンジ） リファンピシン（リファジン） ミトタン（オペプリム） セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [2.1、16.7.2 参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤及び食品の強力な CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進されると予測される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン [7、16.7.2 参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。	リファブチンの CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	2%以上5%未満
胃腸障害	悪心、下痢
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労
神経系障害	頭痛、浮動性めまい
精神障害	異常な夢

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康被験者に本剤を単回経口投与した際のドラビリンの血漿中薬物動態パラメータを表1に示す³⁾（外国人データ）。

表1 ドラビリンの薬物動態パラメータ（健康被験者）

薬物動態パラメータ	例数	AUC _{0-24hr} [†] (μM・hr)	C _{max} [‡] (μM)	T _{max} [‡] (hr)	t _{1/2} [§] (hr)
ドラビリン 100 mg	24	41.0 (35.2, 47.7)	2.08 (1.84, 2.35)	2.00 (0.50, 6.00)	15.03 (31.4)

† 幾何平均（95%信頼区間）、‡ 中央値（範囲）、§ 幾何平均（CV%）

ドラビリンを1日1回反復経口投与したところ、2日目までに概して定常状態に到達し、単回投与時に比べ AUC_{0-24hr}、C_{max} 及び C_{24hr} は1.2~1.4倍に増加した⁴⁾（外国人データ）。母集団薬物動態解析で得られたドラビリン100 mg 1日1回反復経口投与時の定常状態での HIV-1 感染患者の薬物動態パラメータを表2に示す⁵⁾（外国人データ）。

表2 ドラビリンの母集団薬物動態パラメータ（HIV-1 感染患者）

母集団薬物動態パラメータ	AUC _{0-24hr} (μM・hr)	C _{max} (μM)	C _{24hr} (nM)
ドラビリン 100 mg 1日1回投与	37.8 (29)	2.26 (19)	930 (63)
幾何平均値（幾何 CV%）			

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤の絶対バイオアベイラビリティは約64%であった⁶⁾（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

高脂肪食を摂取した健康被験者に本剤1錠を投与したところ、ドラビリンの AUC 及び C_{24hr} はそれぞれ16%及び36%上昇したが、C_{max} に有意な影響は認められなかった⁷⁾（外国人データ）。

16.3 分布

ドラビリンはヒト血漿蛋白に約76%結合した⁸⁾（*In vitro* データ）。

16.4 代謝

ドラビリンは主に酸化代謝により消失し、主として CYP3A4 によって代謝された⁹⁾（*In vitro* データ）。[10. 参照]

16.5 排泄

ドラビリンの腎排泄量は少なく、投与量の約6%が未変化体として尿中に排泄された⁴⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度腎機能障害を有する被験者8例と腎機能正常被験者8例を比較した試験において、ドラビリン100 mg 単回経口投与時の血漿中曝露量（AUC）は重度腎機能障害を有する被験者の方が43%高かった¹⁰⁾（外国人データ）。母集団薬物動態解析では、ドラビリン100 mg を1日1回投与した際の定常状態における血漿中曝露量（AUC）の幾何平均は、軽度及び中等度腎機能障害を有する患者では腎機能正常患者よりそれぞれ5%及び20%高いと予測された⁵⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害を有する被験者8例と肝機能正常被験者8例を比較した試験において、ドラビリン100 mg 単回経口投与時の血漿中曝露量（AUC）の幾何平均比（中等度肝機能障害/肝機能正常）は0.99であった¹¹⁾（外国人データ）。

16.6.3 高齢者

第1相試験において、ドラビリン100 mg 単回経口投与時の血漿中曝露量（AUC）の幾何平均比（65歳以上/65歳未満）は0.85~0.97であった¹²⁾（外国人データ）。母集団薬物動態解析では、ドラビリン100 mg を1日1回投与した際の定常状態における血漿中曝露量（AUC）の幾何平均は、65歳以上の患者で65歳未満の患者より30%高いと予測された⁵⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 非臨床薬物相互作用試験

ドラビリンは P-gp の基質であり、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2K に対し阻害作用を示した（IC₅₀ 値はそれぞれ39、31、51、>300、>75、16、67、>50 及び >50 μM）⁹⁾。

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験の結果を表3及び表4に示す。[2.1、7、10.1、10.2 参照]

表3 併用薬がドラビリンの薬物動態に及ぼす影響（外国人データ）

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	ドラビリンの1回用量及び用法	例数	ドラビリンの血漿中薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比 併用時/非併用時（90%信頼区間） （影響なし=1.00）		
				AUC	C _{max}	C _{24hr}
抗真菌薬						

ケトコナゾール	400 mg QD 反復	100 mg 単回	10	3.06 (2.85, 3.29)	1.25 (1.05, 1.49)	2.75 (2.54, 2.98)
抗抗酸菌薬						
リファンピシン	600 mg 単回	100 mg 単回	11	0.91 (0.78, 1.06)	1.40 (1.21, 1.63)	0.90 (0.80, 1.01)
	600 mg QD 反復	100 mg 単回	10	0.12 (0.10, 0.15)	0.43 (0.35, 0.52)	0.03 (0.02, 0.04)
リファブチン	300 mg QD 反復	100 mg 単回	12	0.50 (0.45, 0.55)	0.99 (0.85, 1.15)	0.32 (0.28, 0.35)
抗 HIV 薬						
リトナビル	100 mg BID 反復	50 mg 単回	8	3.54 (3.04, 4.11)	1.31 (1.17, 1.46)	2.91 (2.33, 3.62)
ドルテグラビル	50 mg QD 反復	200 mg QD 反復	11	1.00 (0.89, 1.12)	1.06 (0.88, 1.28)	0.98 (0.88, 1.09)
エファビレンツ†	600 mg QD 反復	100 mg QD 1日目	17	0.38 (0.33, 0.45)	0.65 (0.58, 0.73)	0.15 (0.10, 0.23)
	600 mg QD 反復	100 mg QD 14日目	17	0.68 (0.58, 0.80)	0.86 (0.77, 0.97)	0.50 (0.39, 0.64)
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	300 mg QD 反復	100 mg 単回	7	0.95 (0.80, 1.12)	0.80 (0.64, 1.01)	0.94 (0.78, 1.12)
ラミブジン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	300/300 mg 単回	100 mg 単回	15	0.96 (0.87, 1.06)	0.97 (0.88, 1.07)	0.94 (0.83, 1.06)
抗 HCV 薬						
エルバスビル及びグラゾプレビル	50及び200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	12	1.56 (1.45, 1.68)	1.41 (1.25, 1.58)	1.61 (1.45, 1.79)
レジバスビル・ソホスブビル	90/400 mg 単回	100 mg 単回	14	1.15 (1.07, 1.24)	1.11 (0.97, 1.27)	1.24 (1.13, 1.36)
制酸薬						
水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム	1600/ 1600 mg 単回	100 mg 単回	14	1.01 (0.92, 1.11)	0.86 (0.74, 1.01)	1.03 (0.94, 1.12)
パントプラゾール‡	40 mg QD 反復	100 mg 単回	13	0.83 (0.76, 0.91)	0.88 (0.76, 1.01)	0.84 (0.77, 0.92)
オピオイド系鎮痛薬						
メサドン	20~200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	14	0.74 (0.61, 0.90)	0.76 (0.63, 0.91)	0.80 (0.63, 1.03)

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、AUC：ドラビリンが単回投与の場合は AUC_{0-24h}、反復投与の場合は AUC_{0-24h}
†エファビレンツ投与終了後、ドラビリンに切り替えたときの薬物動態を評価。
‡国内未発売

表 4 ドラビリンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響 (外国人データ)

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	ドラビリンの1回用量及び用法	例数	併用薬の血漿中薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比 併用時/非併用時 (90%信頼区間) (影響なし=1.00)			
				AUC	C _{max}	C _{24h}	
CYP3A4基質							
ミダゾラム	2 mg 単回	120 mg QD 反復	7	0.82 (0.70, 0.97)	1.02 (0.81, 1.28)	— (—, —)	
抗 HIV 薬							
ドルテグラビル	50 mg QD 反復	200 mg QD 反復	11	1.36 (1.15, 1.62)	1.43 (1.20, 1.71)	1.27 (1.06, 1.53)	
ラミブジン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	300/300 mg 単回	100 mg 単回	15	ラミブジン	0.94 (0.88, 1.00)	0.92 (0.81, 1.05)	— (—, —)
				テノホビル	1.11 (0.97, 1.28)	1.17 (0.96, 1.42)	— (—, —)
抗 HCV 薬							
エルバスビル及びグラゾプレビル	50及び200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	12	エルバスビル	0.96 (0.90, 1.02)	0.96 (0.91, 1.01)	0.96 (0.89, 1.04)
				グラゾプレビル	1.07 (0.94, 1.23)	1.22 (1.01, 1.47)	0.90 (0.83, 0.96)
レジバスビル・ソホスブビル	90/400 mg 単回	100 mg 単回	14	0.92 (0.80, 1.06)	0.91 (0.80, 1.02)	— (—, —)	

				1.04 (0.91, 1.18)	0.89 (0.79, 1.00)	— (—, —)	
GS-331007 (ソホスブビル代謝物)							
				1.03 (0.98, 1.09)	1.03 (0.97, 1.09)	— (—, —)	
経口避妊薬							
エチニルエストロジオール・レボノルゲストレル	0.03 /0.15 mg 単回	100 mg QD 反復	19	エチニルエストロジオール	0.98 (0.94, 1.03)	0.83 (0.80, 0.87)	— (—, —)
				レボノルゲストレル	1.21 (1.14, 1.28)	0.96 (0.88, 1.05)	— (—, —)
スタチン薬							
アトルバスタチン	20 mg 単回	100 mg QD 反復	14	0.98 (0.90, 1.06)	0.67 (0.52, 0.85)	— (—, —)	
糖尿病治療薬							
メトホルミン	1000 mg 単回	100 mg QD 反復	14	0.94 (0.88, 1.00)	0.94 (0.86, 1.03)	— (—, —)	
オピオイド系鎮痛薬							
メサドン	20~200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	14	R-メサドン	0.95 (0.90, 1.01)	0.98 (0.93, 1.03)	0.95 (0.88, 1.03)
				S-メサドン	0.98 (0.90, 1.06)	0.97 (0.91, 1.04)	0.97 (0.86, 1.10)

QD：1日1回投与、—：該当データなし
AUC：併用薬が単回投与の場合は AUC_{0-24h}、反復投与の場合は AUC_{0-24h}

注) 本剤の承認された用量は1日1回100 mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験 [DRIVE-FORWARD (018) 試験]

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 RNA 量 ≥ 1,000 copies/mL の HIV-1 感染症患者 766 例を対象に、ドラビリン (DOR) 100 mg 1日1回投与又はダルナビル及びリトナビル (DRV+r) 800/100 mg 1日1回投与した無作為化二重盲検比較試験を実施した。両群ともに背景治療としてエムトリシタビン (FTC)・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) 又はアバカビル (ABC)・ラミブジン (3TC) のいずれかを投与した。48週時¹⁾及び96週時の有効性の概要を表1に示す。本試験の DOR 100 mg 1日1回投与群において、96週時点で383例中123例 (32.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心27例 (7.0%)、頭痛23例 (6.0%) 及び下痢22例 (5.7%) であった。

表 1 DRIVE-FORWARD 試験の有効性の概要 (48 週時及び 96 週時)

	DOR + 2 NRTIs 1日1回	DRV + r + 2 NRTIs 1日1回
48週時		
主要評価項目：		
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者 [†]	83.8% (321/383例)	79.9% (306/383例)
群間差 (95%信頼区間) ‡	3.9% (-1.6%, 9.4%)	
ウイルス学的失敗例 [§]	4.9% (19/383例)	6.3% (24/383例)
96週時		
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者 [†]	73.1% (277/379例)	66.0% (248/376例)
群間差 (95%信頼区間) ‡	7.1% (0.5%, 13.7%)	
ウイルス学的失敗例 [§]	8.9% (34/383例)	11.2% (43/383例)

† FDA スナップショット法
‡ 層で調整した Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の95%信頼区間を算出した。主要評価項目において、95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性の基準の-10%を上回ったことから、DOR は DRV + r に対して非劣性と結論された。
§ ウイルス学的失敗は、以下のいずれかと定義した。
1) 再上昇：試験のいずれかの時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した後、1週間以上間隔を空けて2回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者
2) ノンレスポンス：24週時又は36週時までに、1週間以上間隔を空けて2回連続して HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 以上となった患者、若しくは48週時までに、1週間以上間隔を空けて2回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 [DRIVE-AHEAD (021) 試験]

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 RNA 量 \geq 1,000 copies/mL の HIV-1 感染症患者 728 例を対象に、DOR (100 mg)・3TC・TDF 1日1回投与又はエファビレンツ (EFV) (600 mg)・FTC・TDF 1日1回投与した無作為化二重盲検比較試験を実施した。48週時¹⁴⁾及び96週時の有効性の概要を表2に示す。本試験の DOR (100 mg)・3TC・TDF 1日1回投与群において、96週時点では364例中116例 (31.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい25例 (6.9%)、悪心18例 (4.9%) 及び異常な夢18例 (4.9%) であった。

表 2 DRIVE-AHEAD 試験の有効性の概要
(48 週時及び 96 週時)

	DOR・3TC・TDF 1日1回	EFV・FTC・TDF 1日1回
48週時		
主要評価項目： HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満の患者 [†]	84.3% (307/364例)	80.8% (294/364例)
群間差 (95%信頼区間) [‡]	3.5% (-2.0%, 9.0%)	
ウイルス学的失敗例 [§]	6.0% (22/364例)	3.8% (14/364例)
96週時		
HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満の患者 [†]	77.5% (282/364例)	73.6% (268/364例)
群間差 (95%信頼区間) [‡]	3.8% (-2.4%, 10.0%)	
ウイルス学的失敗例 [§]	9.3% (34/364例)	7.7% (28/364例)

[†] FDA スナップショット法
[‡] 層で調整した Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の95%信頼区間を算出した。主要評価項目において、95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性の基準の-10%を上回ったことから、DOR・3TC・TDF は EFV・FTC・TDF に対して非劣性と結論された。
[§] ウイルス学的失敗は、以下のいずれかと定義した。
 1) 再上昇：試験のいずれかの時点で HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した後、1週間以上間隔を空けて2回連続して HIV-1 RNA 量50 copies/mL 以上となった患者
 2) ノンレスポンス：24週時又は36週時までに、1週間以上間隔を空けて2回連続して HIV-1 RNA 量200 copies/mL 以上となった患者、若しくは48週時までに、1週間以上間隔を空けて2回連続して HIV-1 RNA 量50 copies/mL 以上となった患者

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 [DRIVE-SHIFT (024) 試験]

リトナビル又はコピシスタットを併用した PI、コピシスタットを併用したエルビテグラビル又は NNRTI に NRTI 2剤を併用し、6ヵ月間以上ウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象に、DOR・3TC・TDF に切り替える無作為化非盲検試験を実施した。Immediate Switch 群 [ISG (Day 1 から DOR・3TC・TDF を投与)] 又は Delayed Switch 群 [DSG (24週時に DOR・3TC・TDF に切り替えるまでベースラインレジメンを継続)] のいずれかに無作為に患者を割り付けた。ISG の48週時及び DSG の24週時の有効性の概要を表3に示す¹⁵⁾。本試験の ISG では48週時点では447例中100例 (22.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、ALT 増加10例 (2.2%) 及び頭痛7例 (1.6%) であった。

表 3 DRIVE-SHIFT 試験の有効性の概要

	ISG (48週時)	DSG (24週時)
主要評価項目： HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満の患者 [†]	90.8% (406/447例)	94.6% (211/223例)
群間差 (95%信頼区間) ^{**}	-3.8% (-7.9%, 0.3%)	
HIV-1 RNA 量50 copies/mL 以上の患者 [†]	1.6% (7/447例)	1.8% (4/223例)
群間差 (95%信頼区間) ^{**}	-0.2% (-2.5%, 2.1%)	

[†] FDA スナップショット法
^{**} 層で調整した Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の95%信頼区間を

算出した。
[§] 95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性の基準の-8%を上回ったことから、ISG は DSG に対して非劣性と結論された。
^{||} 95%信頼区間の上限値が事前に規定した非劣性の基準の4%を下回ったことから、ISG は DSG に対して非劣性と結論された (多重性の調整なし)。

17.3 その他

17.3.1 心電図に及ぼす影響

健康成人を対象にドラビリン1200 mg の単回投与が心電図に及ぼす影響を評価した結果、QTc 間隔に臨床的に有意な変化はなかった。

注) 本剤の承認された用量は1日1回100 mg である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ドラビリンは、ピリジノン型の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) であり、HIV-1 逆転写酵素を非競合的に阻害することにより、HIV-1 の複製を阻害する。ドラビリンは、ヒト細胞 DNA ポリメラーゼ α 、 β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ を阻害しない¹⁶⁾。

18.2 *In vitro* 抗ウイルス作用

GFP レポーター遺伝子導入 MT4 細胞に野生型 HIV-1 実験室株を感染させた試験系において、100%正常ヒト血清存在下でのドラビリンの EC₅₀ 値は 12±4.4 nmol/L であった。HIV-1 分離株 (A、A1、AE、AG、B、BF、C、D、G 及び H) に対するドラビリンの EC₅₀ 値は 1.2~10 nmol/L の範囲であった。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 *In vitro* 試験

由来及びサブタイプの異なる野生型 HIV-1 及び NNRTI 耐性 HIV-1 を細胞に感染させ、培養してドラビリン耐性株を選択した結果、HIV-1 逆転写酵素の V106A、V106M、V106I、V108I、F227L、F227C、F227V、H221Y、M230I、L234I、P236L 及び Y318F 変異が認められた。

18.3.2 臨床試験

(1) 抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者 (48 週時)

DRIVE-FORWARD 試験及び DRIVE-AHEAD 試験では、ウイルス学的失敗となった時点又は早期に試験中止となった時点の HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 超であった耐性データを有する 30 例中 7 例において、ドラビリン耐性変異の発現が認められた。

逆転写酵素領域でのドラビリン耐性変異は、A98G、V106I、V106A、V106M/T、Y188L、H221Y、P225H、F227C、F227C/R 及び Y318Y/F の変異を 1 つ以上含んでいた。

(2) 抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者 (48 週時以降から 96 週時)

DRIVE-FORWARD 試験では、1 例で V106A 及び P225H のドラビリン耐性変異の発現が認められ、この変異によりドラビリンに対する感受性が 95 倍を超えて低下した。DRIVE-AHEAD 試験では、ドラビリン耐性変異の発現は認められなかった。

(3) 抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者

DRIVE-SHIFT 試験の ISG 及び DSG では、DOR・3TC・TDF の投与期間中に遺伝子型又は表現型解析において、新たな耐性変異の発現は認められなかった。DSG では、ベースラインレジメンの継続期間中に 1 例で M184M/I の変異及び 3TC 及び FTC に対する表現型耐性が認められた。ベースライン時に NNRTI 耐性変異 (K103N、G190A 又は Y181C) を有していた 24 例 (ISG : 11 例、DSG : 13 例) では、48 週時又は試験中止時までにはウイルス学的失敗は認められなかった。

(4) NNRTI 耐性変異を有する抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者 [DRIVE-BEYOND (030) 試験]

逆転写酵素領域 K103N、Y181C 又は G190A のいずれか一つの NNRTI 耐性変異を有する治療経験のない HIV-1 感染症患者 10 例を対象に、1 日 1 回 DOR・3TC・TDF を投与した非盲検単群試験を実施した。9 例が有効性解析の基準を満たした (1 例

はスクリーニング時に中央検査機関において K103N の変異が確認されなかった。8例 [K103N (7例) 及び G190A (1例)] は48週時までの試験を完了し、全員がウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満) を達成した。なお、48週時以前に中止した2例は、中止前にウイルス学的抑制を達成した。試験期間中にその他の薬剤耐性変異を示した患者は認められなかった¹⁷⁾。

18.4 交差耐性

K103N、Y181C 又は K103N/Y181C 変異を有する HIV-1 実験室株では、100%正常ヒト血清存在下で評価した結果、ドラビリンに対する感受性が3倍未満に低下した。NNRTI 耐性関連変異 (K103N、Y181C、G190A 及び E138K) に対して、ドラビリンは臨床での血漿中濃度に相当する濃度で抑制した。Y188L、K103N/Y188L、V106I/Y188L、V106A/G190A/F227L 及び E138K/Y181C/M230L 変異を有する臨床分離株では、ドラビリンに対する感受性が100倍を超えて低下した。治療により発現するドラビリン耐性変異は、エファビレンツ、リルピビリン、ネビラピン及びエトラビリンに対して交差耐性をもたらす可能性がある。表現型解析による耐性検査の結果、ドラビリンに耐性を示した8例のうち、8例はネビラピンに、6例はエファビレンツに、4例はリルピビリンに耐性を示し、3例はエトラビリンに部分的な耐性を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ドラビリン (Doravirine)

化学名：

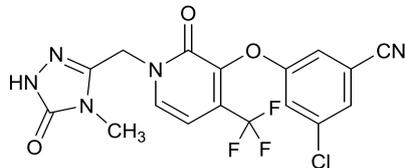
3-Chloro-5-({1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonnitrile

分子式：C₁₇H₁₁ClF₃N₃O₃

分子量：425.75

性状：白色の粉末である。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

湿気を避けるため、瓶のまま密栓して保存し、常時乾燥剤を入れておくこと。

22. 包装

30錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 社内資料：ドラビリンの乳汁移行に関する検討 (20XX年 X月 X日承認、CTD2.6.4.6)
- 社内資料：ドラビリンの胎盤移行に関する検討 (20XX年 X月 X日承認、CTD2.6.4.6)
- 社内資料：本剤単回経口投与時の薬物動態に関する検討 (20XX年 X月 X日承認、CTD2.7.1.2)
- 社内資料：ドラビリン反復経口投与時の薬物動態に関する検討 (20XX年 X月 X日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：ドラビリンの母集団薬物動態解析 (20XX年 X月 X日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.6)
- 社内資料：本剤の絶対的バイオアベイラビリティに関する検討 (20XX年 X月 X日承認、CTD2.7.1.3)
- Behm MO, et al. Clin Drug Investig. 2017; 37: 571-9.
- Sanchez RI, et al. Xenobiotica. 2019; 49: 422-32.
- 社内資料：ドラビリンの代謝及び輸送並びにそれらの阻害に関する検討 (20XX年 X月 X日承認、CTD2.6.4.7)
- Ankrom W, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62:

e00326-18.

- Khalilieh S, et al. J Clin Pharmacol. 2017; 57: 777-83.
- Behm MO, et al. Antivir Ther. 2017; 22: 337-44.
- Molina JM, et al. Lancet HIV. 2018; 5: e211-20.
- Orkin C, et al. Clin Infect Dis. 2019; 68: 535-44.
- Johnson M, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019; 81: 463-72.
- Lai MT, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 1652-63.
- Wong A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019 Aug 16. [Epub ahead of print]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

表一覧

	頁
表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	15

略号及び用語の定義

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
3TC	Lamivudine	ラミブジン
AUC _{0-24 hr}	Area under plasma concentration-time curve (0 to 24 hours)	投与後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under plasma concentration-time curve (0 to infinity)	投与後0時間から最大無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C _{24 hr}	Plasma concentration at 24 hr postdose	投与後24時間の血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DOR	Doravirine	ドラビリン
DOR/3TC/TDF	Fixed-dose combination of doravirine, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate	ドラビリン、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の配合剤
DRV	Darunavir	ダルナビル
DRV+r	Darunavir boosted with ritonavir	ダルナビルとリトナビルの併用
EFV	Efavirenz	エファビレンツ
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
HIV-1	Human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス1型
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

HIV-1感染症

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤の効能又は効果（案）は、海外第Ⅲ相試験（018試験、021試験及び024試験）で得られた有効性及び安全性の結果から、「HIV-1感染症」と設定した。以下に設定根拠となった海外臨床成績を示す。

1.8.2.2.1 未治療成人 HIV-1感染患者対象試験（018試験）

018試験は、外国人未治療 HIV-1感染患者を対象に、ドラビリン（DOR）100 mg を、ダルナビル（DRV）800 mg [リトナビル（r）100 mg を併用]（DRV+r）を実薬対照として、ツルバダ® [エムトリシタビン（FTC）200 mg 及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（TDF）300 mg の配合剤] 又はエプジコム® [アバカビル（ABC）600 mg 及びラミブジン（3TC）300 mg の配合剤] 併用下で1日1回96週間投与した際の有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である[2.7.3.2.2.1 項]。

有効性

主要評価項目である48週時の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合（FDA スナップショット法）は、DOR 群及び DRV+r 群でそれぞれ83.8%及び79.9%であり、その群間差（DOR 群 - DRV+r 群）は3.9% [95%信頼区間（CI）：-1.6、9.4] であった。群間差の95%CI の下限が事前に規定した非劣性の基準の-10%を上回ったことから、DRV+r に対する DOR の非劣性が示された[2.7.3.2.2.2 項]、[Table 2.7.3-trtmtnve48wk: 6]。また、ベースラインの HIV-1 RNA 量が高い被験者（100,000 copies/mL 超）においても、48週時の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合（observed failure 法）は、両群で同程度であった（DOR 群：81.0%、DRV+r 群：76.4%）[2.7.3.2.2.2.7 項]、[Ref. 5.3.5.1: P018V01MK1439: Table 11-7]。

48週時の CD4陽性リンパ球数のベースラインからの変化量は、DOR 群及び DRV+r 群でそれぞれ +193 及び +186 cells/mm³ であり、両群で同程度であった[2.7.3.2.2.2.2 項]、[Table 2.7.3-trtmtnve48wk: 6]。

副次評価項目である96週時の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合（FDA スナップショット法）は、DOR 群及び DRV+r 群でそれぞれ73.1%及び66.0%であり、DRV+r 群と比較して DOR 群で高く、その群間差（DOR 群 - DRV+r 群）は7.1%（95%CI：0.5、13.7）であった。この結果は、48週時に確認された DRV+r に対する DOR の非劣性を支持するものであった[96wks 2.7.3.2.1.2.2 項]、[Table 2.7.3-trtmtnve96wk: 3]。また、ベースラインの HIV-1 RNA 量が高い被験者

(100,000 copies/mL 超) においても、96週時の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合 (observed failure 法) は、両群で同程度であった (DOR 群 : 65.4%、DRV+r 群 : 65.2%) [96wks 2.7.3.2.1.2.7 項]、[Ref. 5.3.5.1: P018MK1439: Table 11-6]。

96週時の CD4陽性リンパ球数のベースラインからの変化量は、DOR 群及び DRV+r 群でそれぞれ+224 及び+207 cells/mm³ であり、両群で同程度であった [96wks 2.7.3.2.1.2.2 項]、[Table 2.7.3-trtmtnve96wk: 3]。

安全性

DOR 100 mg の48週間投与は、DRV (800 mg) +r (100 mg) の48週間投与と比較して好ましい安全性プロファイルを有し、その忍容性は概して良好であった [2.7.4.2.3.5 項]。48週時までの有害事象 (DOR 群 : 80.2%、DRV+r 群 : 78.3%、以下同順)、副作用 (30.5%、32.1%) 及び重篤な有害事象 (5.0%、6.0%) の発現割合は、両群で同程度であった。いずれの群でも、投与中止に至った有害事象 (1.6%、3.1%) 及び投与中止に至った副作用 (1.0%、2.1%) の発現割合は低かった [2.7.4.2.3.1 項]、[Table 2.7.4: 20]。いずれかの群で被験者の5%以上に報告された有害事象のうち、下痢の発現割合は、DRV+r 群 (22.5%) と比較して、DOR 群 (14.1%) で低かった。そのほかの有害事象では、臨床的に意味のある群間差はみられなかった [2.7.4.2.3.1 項]、[Table 2.7.4: 21]。

48週時の空腹時 LDL コレステロールのベースラインからの変化量は、DOR 群及び DRV+r 群でそれぞれ-4.51及び+9.92 mg/dL であり、DOR 群では DRV+r 群と比較して統計学的に有意な低下を示した (p<0.0001)。また、48週時の空腹時 non-HDL コレステロールのベースラインからの変化量は、DOR 群及び DRV+r 群でそれぞれ-5.30及び+13.75 mg/dL であり、DOR 群では DRV+r 群と比較して統計学的に有意な低下を示した (p<0.0001) [2.7.4.3.3.3.1 項]、[Table 2.7.4: 41]。

DOR 100 mg の96週間投与は、DRV (800 mg) +r (100 mg) の96週間投与と比較して有害事象による治験薬の投与中止の割合が低く、その忍容性は良好であった [Ref. 5.3.5.1: P018MK1439 13.2 項]。96週時までの有害事象 (DOR 群 : 84.6%、DRV+r 群 : 82.8%、以下同順)、副作用 (32.1%、32.1%) 及び重篤な有害事象 (7.0%、8.6%) の発現割合は、両群で同程度であった。いずれの群でも、投与中止に至った有害事象 (1.6%、3.4%) 及び投与中止に至った副作用 (1.3%、2.1%) の発現割合は低かった [Ref. 5.3.5.1: P018MK1439: 12.1.1 項]、[Ref. 5.3.5.1: P018MK1439 Table 12-1]。いずれかの群で被験者の5%以上に報告された有害事象のうち、下痢の発現割合は、DRV+r 群 (23.8%) と比較して、DOR 群 (17.0%) で低かった。そのほかの有害事象では、臨床的に意味のある群間差はみられなかった [Ref. 5.3.5.1: P018MK1439: 12.1.2 項]、[Ref. 5.3.5.1: P018MK1439: Table 12-2]。

96週時の空腹時 LDL コレステロールのベースラインからの変化量は、DOR 群及び DRV+r 群でそれぞれ-0.44及び+14.00 mg/dL であり、48週時に確認された群間差が持続していた。また、96週時の空腹時 non-HDL コレステロールのベースラインからの変化量は、DOR 群及び DRV+r 群でそれぞれ-0.48及び+17.65 mg/dL であり、48週時に確認された群間差が持続していた。この結果は48週時に確認された DOR 群の優れた脂質プロファイルを支持するものであった [Ref. 5.3.5.1: P018MK1439: 12.3.2.1 項]、[Ref. 5.3.5.1 P018MK1439: Table 12-7]、[Ref. 5.3.5.1: P018MK1439: 12.6 項]。

1.8.2.2.2 未治療成人 HIV-1感染患者対象試験 (021試験)

021試験は、外国人未治療 HIV-1感染患者を対象に、DOR 100 mg、3TC 300 mg 及び TDF 300 mg を含有する配合剤 (DOR/3TC/TDF) を、エファビレンツ (EFV) 600 mg、FTC 200 mg 及び TDF 300 mg を含有する配合剤 (EFV/FTC/TDF) を対照薬として、1日1回96週間投与した際の有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である[2.7.3.2.3.1 項]。

有効性

主要評価項目である48週時の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合 (FDA スナップショット法)は、DOR/3TC/TDF 群及びEFV/FTC/TDF 群でそれぞれ84.3%及び80.8%であり、その群間差 (DOR/3TC/TDF 群 - EFV/FTC/TDF 群) は3.5% (95%CI : -2.0, 9.0) であった。群間差の95%CI の下限が事前に規定した非劣性の基準の-10%を上回ったことから、EFV/FTC/TDF に対する DOR/3TC/TDF の非劣性が示された[2.7.3.2.3.2.2 項]、[Table 2.7.3-trtmtnve48wk: 8]。また、ベースラインの HIV-1 RNA 量が高い被験者 (100,000 copies/mL 超) においても、48週時の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合 (observed failure 法) は、両群で同程度であった (DOR/3TC/TDF 群 : 81.2%、EFV/FTC/TDF 群 : 80.8%) [2.7.3.2.3.2.7 項]、[Ref. 5.3.5.1: P021V01MK1439A: Table 11-7]。

48週時の CD4陽性リンパ球のベースラインからの変化量は、DOR/3TC/TDF 群及びEFV/FTC/TDF 群でそれぞれ+198及び+188 cells/mm³であり、両群で同程度であった[2.7.3.2.3.2.2 項]、[Table 2.7.3-trtmtnve48wk: 8]。

副次評価項目である96週時の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合 (FDA スナップショット法)は、DOR/3TC/TDF 群及びEFV/FTC/TDF 群でそれぞれ77.5%及び73.6%であり、その群間差 (DOR/3TC/TDF 群 - EFV/FTC/TDF 群) は3.8% (95%CI : -2.4, 10.0) であった。この結果は、48週時に確認された EFV/FTC/TDF に対する DOR/3TC/TDF の非劣性を支持するものであった[96wks 2.7.3.2.2.2.2 項]、[Table 2.7.3-trtmtnve96wk: 5]。また、ベースラインの HIV-1 RNA 量が高い被験者 (100,000 copies/mL 超) においても、96週時の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合 (observed failure 法) は、両群で同程度であった (DOR/3TC/TDF 群 : 71.0%、EFV/FTC/TDF 群 : 79.7%) [96wks 2.7.3.2.2.2.7 項]、[Ref. 5.3.5.1: P021MK1439A: Table 11-6]。

96週時の CD4陽性リンパ球数のベースラインからの変化量は、DOR/3TC/TDF 群及びEFV/FTC/TDF 群でそれぞれ+238及び+223 cells/mm³であり、両群で同程度であった[96wks 2.7.3.2.2.2.2 項]、[Table 2.7.3-trtmtnve96wk: 5]。

安全性

DOR/3TC/TDF の48週間投与は、EFV/FTC/TDF の48週間投与と比較して好ましい安全性プロファイルを有し、その忍容性は概して良好であった[2.7.4.2.4.6 項]。48週時までの有害事象の発現割合は、DOR/3TC/TDF 群 (82.7%) で、EFV/FTC/TDF 群 (90.7%) より低く、副作用の発現割合も DOR/3TC/TDF 群 (31.0%) で、EFV/FTC/TDF 群 (62.9%) より低かった。重篤な有害事象

(DOR/3TC/TDF 群 : 3.6%、EFV/FTC/TDF 群 : 5.8%、以下同順)、投与中止に至った有害事象 (DOR/3TC/TDF 群 : 3.0%、EFV/FTC/TDF 群 : 6.6%) 及び投与中止に至った副作用 (2.2%、5.8%) の発現割合も、DOR/3TC/TDF 群では、EFV/FTC/TDF 群より低かった[2.7.4.2.4.1 項]、[Table 2.7.4: 23]。

48週時までの精神神経系有害事象の発現割合は、DOR/3TC/TDF 群及び EFV/FTC/TDF 群でそれぞれ23.6%及び56.9%であり、DOR/3TC/TDF 群での発現割合は、EFV/FTC/TDF 群と比較して低かった。また、浮動性めまい、睡眠障害及び意識状態の変化のそれぞれの発現割合は、EFV/FTC/TDF 群と比較して DOR/3TC/TDF 群で統計学的に有意に低かった (浮動性めまい : $p < 0.001$ 、睡眠障害 : $p < 0.001$ 及び意識状態の変化 : $p = 0.033$) [2.7.4.2.4.5.1 項]、[Table 2.7.4: 26]。

48週時の空腹時 LDL コレステロールのベースラインからの変化量は、DOR/3TC/TDF 群及び EFV/FTC/TDF 群でそれぞれ-1.58及び+8.74 mg/dL であり、DOR/3TC/TDF 群では EFV/FTC/TDF 群と比較して統計学的に有意な低下を示した ($p < 0.0001$)。また、48週時の空腹時 non-HDL コレステロールのベースラインからの変化量は、DOR/3TC/TDF 群及び EFV/FTC/TDF 群でそれぞれ-3.83及び+13.26 mg/dL であり、DOR/3TC/TDF 群では EFV/FTC/TDF 群と比較して統計学的に有意な低下を示した ($p < 0.0001$) [2.7.4.3.4.3.1 項]、[Table 2.7.4: 45]。

DOR/3TC/TDF の96週間投与は、EFV/FTC/TDF の96週間投与と比較して有害事象による治験薬の投与中止の割合が低く、その忍容性は良好であった[Ref. 5.3.5.1: P021MK1439A: 13.2 項]。96週時までの有害事象の発現割合は、DOR/3TC/TDF 群 (88.2%) で、EFV/FTC/TDF 群 (93.1%) より低く、副作用の発現割合も DOR/3TC/TDF 群 (31.9%) で、EFV/FTC/TDF 群 (64.8%) より低かった。重篤な有害事象 (DOR/3TC/TDF 群 : 5.8%、EFV/FTC/TDF 群 : 8.2%、以下同順)、投与中止に至った有害事象 (3.0%、7.4%) 及び投与中止に至った副作用 (2.2%、6.6%) の発現割合も、DOR/3TC/TDF 群では、EFV/FTC/TDF 群より低かった[Ref. 5.3.5.1: P021MK1439A: Table 12-1]。

96週時までの精神神経系有害事象の発現割合は、DOR/3TC/TDF 群及び EFV/FTC/TDF 群でそれぞれ26.4%及び58.5%であり、DOR/3TC/TDF 群での発現割合は、EFV/FTC/TDF 群と比較して顕著に低かった。また、浮動性めまい、睡眠障害及び意識状態の変化のそれぞれの発現割合も、EFV/FTC/TDF 群と比較して DOR/3TC/TDF 群で顕著に低かった[Ref. 5.3.5.1: P021MK1439A: 12.1.2 項]、[Ref. 5.3.5.1: P021MK1439A: Table 12-2]。

96週時の空腹時 LDL コレステロールのベースラインからの変化量は、DOR/3TC/TDF 群及び EFV/FTC/TDF 群でそれぞれ-0.62及び+10.78 mg/dL であり、48週時に確認された群間差が持続していた。また、96週時の空腹時 non-HDL コレステロールのベースラインからの変化量は、DOR/3TC/TDF 群及び EFV/FTC/TDF 群でそれぞれ-2.14及び+14.95 mg/dL であり、48週時に確認された群間差が持続していた。この結果は48週時に確認された DOR/3TC/TDF 群の優れた脂質プロファイルを支持するものであった[Ref. 5.3.5.1: P021MK1439A: 12.3.2.1 項]、[Ref. 5.3.5.1: P021MK1439A: Table 12-7]、[Ref. 5.3.5.1: P021MK1439A: 12.6 項]。

1.8.2.2.3 ウイルス学的抑制が得られている成人 HIV-1感染患者対象試験 (024試験)

024試験は、リトナビル若しくはコビシタットを併用した PI、コビシタットを併用したエル

ビテグラビル又は NNRTI のいずれかと NRTI 2剤からなるベースラインレジメンによりウイルス学的抑制が得られてる外国人 HIV-1感染患者を対象に、DOR/3TC/TDF に切り替えた際の有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、非盲検試験である。024試験の48週時までのベース試験では、治験薬投与開始時 (Day 1) にベースラインレジメンから DOR/3TC/TDF に切り替えて48週間投与する Immediate Switch Group (ISG) 又はベースラインレジメンを24週間継続投与後に DOR/3TC/TDF に切り替えて24週間投与する Delayed Switch Group (DSG) のいずれかに被験者を無作為に割り付けた[Switch 2.5.1.5 項]。

有効性

有効性の主要評価項目は、48週時の ISG 及び24週時の DSG の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合であった。各解析時点の HIV-1 RNA 量50 copies/mL 未満を達成した被験者の割合 (FDA スナップショット法) は、48週時の ISG 及び24週時の DSG でそれぞれ90.8%及び94.6%であった。その群間差は-3.8% (95% CI : -7.9, 0.3) であり、48週時の ISG での DOR/3TC/TDF の有効性は、24週時の DSG でのベースラインレジメンの有効性に対して非劣性であることが示された[Switch 2.5.4.4.2 項]、[Table 2.5-switch48wk: 4]。

48週時の ISG 及び24週時の DSG の CD4陽性リンパ球数のベースラインからの変化量は、それぞれ+13.9及び+18.0 cells/mm³であり、両群で同程度であった[Switch 2.5.4.4.2 項]、[Table 2.5-switch48wk: 4]。

安全性

ウイルス学的抑制が得られている被験者に、DOR/3TC/TD を ISG で48週間及び DSG で24週間投与した際の忍容性は概して良好であった[Switch 2.5.5.7 項]、[Ref. 5.3.5.1: P024MK1439A: 13.2 項]。

24週時の有害事象 (ISG : 68.9%、DSG : 52.5%) 及び副作用 (ISG : 19.5%、DSG : 2.2%) の発現割合は、DSG と比較して ISG で高かった[Switch 2.5.5.3.1 項]、[Table 2.5-switch48wk: 6]。ISG は新たなレジメンに切り替えるが、DSG は組入れ前の少なくとも6ヵ月間維持したベースラインのレジメンを継続することから、ISG で有害事象及び副作用の発現割合が高くなることは予想されていたものの、ISG での副作用の発現割合は、未治療 HIV-1感染患者を対象とした試験における DOR 群での副作用の発現割合 (約30%) よりも低かった。非盲検下での切り替え試験であることが、ISG と DGS での有害事象及び副作用の発現割合の差の原因となっている可能性があり、抗レトロウイルス薬からの切り替えを評価したほかの非盲検試験でも同様の結果が認められている[Switch 2.5.5 項]、[Ref. 5.3.5.1: P024MK1439A: 13.1 項]。

重篤な有害事象 (ISG : 2.9%、DSG : 3.6%)、投与中止に至った有害事象 (ISG : 2.5%、DSG : 0.4%) 及び投与中止に至った副作用 (ISG : 1.6%、DSG : 0.0%) の発現割合は低く、ISG と DSG で同程度であった[Table 2.5-switch48wk: 6]。24週時までに報告された有害事象の多くは軽度又は中等度であり、また、ISG 及び DSG のいずれかで5%以上報告された有害事象は上咽頭炎及び頭痛のみであった[Switch 2.5.5.3.1 項]。

ベースラインレジメンがリトナビルを併用した PI ベースであった被験者では、24週時の空腹時 LDL コレステロールのベースラインからの変化量は、ISG 及び DSG でそれぞれ-16.54及び-1.94 mg/dL であり、ISG では DSG と比較して統計学的に有意な低下を示した ($p<0.0001$)。また、24週時の空腹時 non-HDL コレステロールのベースラインからの変化量は、ISG 及び DSG でそれぞれ-24.74及び-1.31 mg/dL であり、ISG では DSG と比較して統計学的に有意な低下を示した ($p<0.0001$) [Switch 2.5.5.4 項]、[Table 2.5-switch48wk: 8]

以上の結果から、未治療 HIV-1感染被験者において、DOR 100 mg 及び DOR/3TC/TDF の有効性は対照薬 (DRV+_r 及び EFV/FTC/TDF) の有効性に対して非劣性であり、DOR 100 mg 及び DOR/3TC/TDF は対照薬 (DRV+_r 及び EFV/FTC/TDF) と比較して好ましい安全性プロファイルを有し、その忍容性は概して良好であることが示された。また、他の抗レトロウイルス薬レジメンによりウイルス学的抑制が得られている HIV-1感染被験者において、DOR/3TC/TDF へ切り替えた際の有効性は、ベースラインレジメンを継続した際の有効性に対して非劣性であり、DOR/3TC/TDF へ切り替えた際の忍容性は概して良好であることが示された。

1.8.2.3 効能又は効果（案）に関連する注意

以下のいずれかの HIV-1感染症患者に使用すること。

- 抗 HIV 薬による治療経験がない患者
- ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前に6ヵ月間以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50copies/mL 未満）が得られており、ドラビリン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

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。

1.8.2.4 効能又は効果（案）に関連する注意の設定根拠

本剤の効能又は効果（案）の設定根拠とした試験のうち、018試験及び021試験は抗 HIV 薬による治療経験がない患者を対象とし[1.8.2.2.1 項]、[1.8.2.2.2 項]、024試験はウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前に6ヵ月間以上ウイルス学的抑制が得られており、ドラビリンに対する耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療患者を対象とした[Ref. 5.3.5.1: P024MK1439A 9.3.1 項]。

以上に基づき、本剤の使用対象となる HIV-1感染症患者を効能又は効果に関連する注意として設定した。

HIV 感染症の治療では3種以上の抗 HIV 薬を併用する療法が標準となっており、具体的な薬剤選択に際しては、患者の治療歴、患者が感染している HIV の抗 HIV 薬に対する感受性、副作用、食事との関連、錠剤数及び薬剤の大きさなどを考慮して、患者に最も適したものを選ぶ必要がある[資料5.4: 4]。

抗 HIV 薬に対する感受性を確認するためには、薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）が有用である。特に遺伝子型解析の薬剤耐性検査は、患者体内の HIV のうち耐性 HIV 株が約30%以上にならないと耐性変異株を検出できないという課題があるものの、未治療 HIV 感染患者及び初回あるいは2回目の治療でウイルス学的効果不十分又はウイルス学的失敗を呈した患者で治療内容を検討する場合に推奨されている[資料5.4: 3]、[資料5.4: 4]。また、遺伝子型解析の薬剤耐性検査は平成18年4月に保険収載されたことに伴い、抗 HIV 治療の開始や変更の際に広く供給されている[資料5.4: 9]。

以上に基づき、「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。」を効能又は効果に関連する注意として設定した。

1.8.3 用法及び用量 (案) 及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量 (案)

通常、成人にはドラビリンとして100 mgを1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

1.8.3.2 用法及び用量 (案) の設定根拠

本剤の用法及び用量 (案) は、以下に基づいて、「通常、成人にはドラビリンとして100 mgを1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。」と設定した。

海外後期第 I 相試験 (005 試験) で、未治療 HIV-1 感染患者を対象として DOR 25 mg 及び 200 mg を1日1回、7日間投与した際の有効性と安全性を評価した結果、いずれの用量でも同程度のウイルス反応が認められ、忍容性は概して良好であった。このため、海外後期第 II 相用量設定試験 (007 試験) の用法及び用量として、DOR 25、50、100 及び 200 mg の1日1回投与を選択した[2.7.2.2.4.1 項]、[2.7.2.1.5.1 項]。

007 試験で未治療 HIV-1 感染患者に DOR 25、50、100 又は 200 mg を1日1回24週間投与した結果、いずれの用量においても、対照薬 (EFV 600 mg) と同程度の高い有効性が示され、DOR の曝露量は有効性が最大反応を示す範囲に到達していることが示唆された。また、DOR の各用量の忍容性は良好で、用量依存的な安全性の懸念はみられなかった[1.8.3.2.1 項]。

007 試験の24週間投与時の結果に加えて、以下の点を考慮して、第 III 相試験の用法及び用量として DOR 100 mg 1日1回を選択した。

- DOR 100 mg 1日1回投与により、一般的な NNRTI 耐性変異 (K103N、Y181C 及び Y190A 変異、若しくは K103N/Y181C の二重変異) を有する HIV-1 株に対しても有効な $C_{24\text{ hr}}$ を示すことが示唆された[2.7.2.1.5.1 項]。
- DOR 100 mg 1日1回投与により、DOR の曝露量を増加させる外因性要因がある場合 (CYP3A 阻害剤の併用など) でも十分な安全性マージンが確保され、DOR の曝露量を低下させる外因性要因がある場合 (中程度の CYP3A 誘導剤の併用など) でも有効性が維持される可能性がある[2.7.2.1.5.1 項]。

DOR 100 mg 1日1回投与は、007 試験の48及び96週間投与並びに海外第 III 相試験 (018 試験) で未治療 HIV-1 感染患者に対して有効性を示し、その忍容性は概して良好であった[1.8.3.2.1 項]、[1.8.2.2.1 項]。

DOR/3TC/TDF の1日1回投与は、海外第 III 相試験 (021 試験) で未治療 HIV-1 感染患者に対して有効性を示し、その忍容性は概して良好であった[1.8.2.2.2 項]。また、DOR/3TC/TDF の1日1回投与は、海外第 III 相試験 (024 試験) で、ウイルス学的抑制が得られている既治療 HIV-1 感染患者に対して有効性を示し、その忍容性は概して良好であった[1.8.2.2.3 項]、[Table 2.5-switch48wk: 1]。

HIV 感染症の治療では3種以上の抗 HIV 薬を併用する療法が標準であるため[資料5.4: 3]、他の抗 HIV 薬と併用することとした。

DOR 100 mg を1日1回経口投与した際の食事の影響を評価した海外第 I 相試験 (037試験) では、食事は DOR の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから[2.7.1.2.2.1.1 項]、[2.7.1.3.3.1 項]、[2.7.2.3.2.3 項]、本剤は食事の有無にかかわらず投与可能と考えた。また、007 試験、018試験及び021試験では、食事の有無にかかわらず DOR 100 mg を1日1回経口投与した結果、DOR 100 mg 1日1回投与は有効性を示し、その忍容性は概して良好であった[1.8.3.2.1 項]、[1.8.2.2.1 項]、[1.8.2.2.2 項]。

1.8.3.2.1 未治療成人 HIV-1感染患者対象用量設定試験 (007試験)

007試験は、外国人未治療 HIV-1感染患者を対象に、DOR (25 mg、50 mg、100 mg 又は200 mg) を、EFV 600 mg を実薬対照としてツルバダ®併用下で96週間1日1回投与した際の有効性及び安全性を評価した後期 II 相、無作為化、2パート、用量設定、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である[2.7.3.2.1.1 項]。

パート1では、用量設定を目的に DOR (25 mg、50 mg、100 mg 又は200 mg) 又は EFV 600 mg を、いずれもツルバダ®併用下で1日1回投与した。パート1の24週時までの結果を基に以降の試験での用量として DOR 100 mg を選択し、パート1で DOR 100 mg を投与された被験者は、その投与を96週時まで継続し、DOR 25 mg、50 mg 又は200 mg を投与された被験者は、DOR の用量を100 mg に変更して、96週時までの投与を完了した。パート2では新たに組み入れた被験者に DOR 100 mg 又は EFV 600 mg をツルバダ®併用下で1日1回投与し、96週間の投与を完了した[2.7.3.2 項]、[2.7.3.2.1.1 項]。

24週時の有効性 (パート1)

24週時の HIV-1 RNA 量40 copies/mL 未満を達成した被験者の割合 (主要評価項目) (FDA スナップショット法)は、DOR 25 mg 群、DOR 50 mg 群、DOR 100 mg 群、DOR 200 mg 群及び EFV 600 mg 群で、それぞれ80.0%、74.4%、71.4%、80.5%及び64.3%であり、各用量の DOR 群と EFV 群とで同程度であった[2.7.3.2.1.2.2 項]、[Table 2.7.3-trtmtnve48wk: 5]。このことから、DOR のいずれの群においても、DOR の曝露量は有効性が最大反応を示す範囲に到達していることが示唆された[2.7.2.1.5.1 項]。

24週時の CD4陽性リンパ球数のベースラインからの変化量は、DOR 併合群 (25 mg、50 mg、100 mg 及び200 mg 群の併合) 及び EFV 群でそれぞれ+135及び+121 cells/mm³であり、DOR 併合群と EFV 群とで同程度であった[2.7.3.2.1.2.4 項]。

48及び96週時の有効性 (パート1/2併合)

HIV-1 RNA 量40 copies/mL 未満を達成した被験者の割合 (FDA スナップショット法) は、48週

時では DOR 100 mg 群及び EFV 600 mg 群でそれぞれ77.8%及び78.7%であり、96週時では DOR 100 mg 群及び EFV 600 mg 群でそれぞれ75.0%及び75.9%であった[2.7.3.2.1.2.2 項]。

CD4陽性リンパ球数のベースラインからの変化量は、48週時では DOR 100 mg 群及び EFV 群でそれぞれ+192及び+195 cells/mm³であり、96週時では DOR 100 mg 群及び EFV 群でそれぞれ+259及び+264 cells/mm³であった[2.7.3.2.1.2.4 項]。

以上より、DOR 100 mg の有効性は、EFV 600 mg と同程度であり、96週時まで持続することが示された。

安全性

DOR の各用量 (25 mg、50 mg、100 mg 又は200 mg) の24週間投与の忍容性は、EFV 600 mg の24週間投与と比較して概して良好であり、用量依存的な安全性の懸念はみられなかった[2.7.4.2.2.6 項]。

また、パート1及びパート2の併合データから、24週時までに中枢神経系の有害事象を発現した被験者の割合は、DOR 100 mg 群及び EFV 群で26.9%及び47.2%であり、DOR 100 mg 群で有意に低かった (p=0.002) [2.7.4.2.2.5.1 項]。

96週時までの有害事象の発現割合は、DOR 併合群 (パート1及びパート2の併合) 及び EFV 群でそれぞれ91.4%及び96.3%であった。副作用 (DOR 併合群 : 41.4%、EFV 群 : 58.3%、以下同順)、重篤な有害事象 (8.2%、12.0%)、投与中止に至った有害事象 (4.7%、10.2%) 及び投与中止に至った副作用 (2.2%、9.3%) の発現割合は DOR 併合群で低かった。重篤な副作用は、DOR 併合群ではみられなかったが、EFV 群で3例 (2.8%) 報告された[2.7.4.2.2.1 項]、[Table 2.7.4: 15]。

器官別大分類ごとでは、96週時までの神経系障害及び精神障害の副作用の発現割合が、DOR 併合群で EFV 群より低かった (神経系障害 : DOR 併合群及び EFV 群でそれぞれ12.5%及び35.2%、精神障害 : 20.7%、31.5%)。また、皮膚及び皮下組織障害の副作用の発現割合も、DOR 併合群 (3.0%) で EFV 群 (13.0%) より低かった[2.7.4.2.2.1 項]、[Table 2.7.4: 16]。

1.8.3.3 用法及び用量（案）に関連する注意

本剤とリファブチンを併用投与する場合は、本剤100 mg を約12時間の間隔を空けて1日2回に増量すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、本剤100 mg を1日1回に減量すること。

1.8.3.4 用法及び用量（案）に関連する注意の設定根拠

本剤を投与した際の DOR の薬物動態に対するリファブチン300 mg 1日1回投与の影響を評価した第 I 相試験（035試験）において、本剤とリファブチンを併用した場合、リファブチンの CYP3A4 誘導作用により DOR の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{24hr} は、それぞれ約50%及び約68%低下した。また、リファブチン併用時に DOR 100 mg を1日2回投与した際の定常状態の AUC_{0-24hr} 及び C_{24hr} は、リファブチンを併用せずに DOR 100 mg を1日1回投与した際と同程度となることから、ノンパラメトリックな重ね合わせ法により予測された[2.7.2.2.3.1.5 項]、[2.7.2.3.1.1.6.3.9 項]。

以上に基づき、「本剤とリファブチンを併用投与する場合は、本剤100 mg を約12時間の間隔を空けて1日2回に増量すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、本剤100 mg を1日1回に減量すること。」を用法及び用量（案）に関連する注意として設定した。

1.8.4 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 1.8.4-1]に示す。

表 1.8.4-1 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
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	2.1 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、エンザルタミド、リファンピシン、ミトタン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を投与中の患者	2.1 ドラビリンは主に CYP3A4によって代謝される。強力な CYP3A4誘導剤リファンピシンとの臨床薬物相互作用試験において、ドラビリンの AUC _{0-∞} 及び C _{24 hr} はそれぞれ88%及び97%低下した。リファンピシンと同様に、強力な CYP3A4誘導作用を有する、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、エンザルタミド、ミトタン、セイヨウオトギリソウ含有食品との併用においてもドラビリンの血漿中濃度が大幅に低下するおそれがある。これらの薬剤又は食品との併用によって、治療効果が減弱するおそれがあるため設定した。
	2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため設定した。
8. 重要な基本的注意	<p>8.1 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。 ・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。 ・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。 ・本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、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。 ・本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。 	<p>8.1 抗 HIV 薬において共通する一般的な注意喚起事項として記載した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗 HIV 療法は HIV 感染症に対する根治療法ではなく、血中 HIV RNA 量の減少や CD4リンパ球数の増加が認められた場合でも、その後 HIV 感染症が進行し、日和見感染等のエイズ関連疾患を発症する可能性があることから設定した。 ・本剤の長期投与時の有効性及び安全性の十分なデータがないため設定した。 ・抗 HIV 療法により血中 HIV RNA 量が検出限界以下となっても、HIV は体内に残存しており、性的接触又は血液汚染等により他者に感染する危険性があるため設定した。 ・抗 HIV 療法を医師の指示どおり行わなかった場合、薬剤耐性発現等の治療失敗リスクが増加するため設定した。 ・併用薬剤との相互作用を避けるため設定した。

	<p>8.2 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（マイコプラズマ、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現すると報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。</p>	<p>8.2 抗HIV薬の多剤併用療法を開始後、血中HIV RNA量の低下及びCD4リンパ球数の増加に伴い免疫機能が回復し、日和見感染の症状が再燃又は新たに出現する免疫再構築症候群が発現する可能性があるため設定した。また、免疫機能の回復により、免疫再構築症候群だけでなく、自己免疫疾患も発現する可能性があるため設定した。</p>															
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p>	<p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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のみ投与すること。ラット及びウサギにおいて胎盤移行が認められた。なお、臨床推奨用量の最大約9倍（ラット）及び約8倍（ウサギ）の曝露量で実施した生殖発生毒性試験において、妊娠及び胚胎児発生への有害な影響はなかった。</p> <p>9.6 授乳婦 授乳を避けさせること。HIV母児感染の可能性はある。動物実験（ラット）において経口投与後にドラビリンの乳汁中への移行が認められている。本剤がヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。</p> <p>9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>9.5 非臨床試験では本剤の胎盤移行が認められたが、臨床推奨用量の最大約9倍（ラット）及び約8倍（ウサギ）の曝露量まで妊娠及び胚胎児発生への有害な影響はみられなかった。本剤のヒトでの妊娠、胎児又は出生児への影響は不明であるが、妊婦の治療上の有益性を考慮すると、妊婦への投与が推奨されないものには該当しないと考えられるため設定した。</p> <p>9.6 乳汁を介してHIV母児感染の可能性はある。また、ヒトを対象とした本剤の乳汁中への移行試験は実施していないが、動物実験（ラット）では本剤の乳汁中への移行が確認されているため設定した。</p> <p>9.7 小児に対する安全性及び有効性は確立していないことを注意喚起するため設定した。</p>															
<p>10. 相互作用</p>	<p>ドラビリンは主にCYP3A4で代謝される。</p> <p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="391 1413 940 1957"> <thead> <tr> <th data-bbox="391 1413 624 1480">薬剤名等</th> <th data-bbox="624 1413 772 1480">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="772 1413 940 1480">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="391 1480 624 1547">カルバマゼピン（テグレトール）</td> <td data-bbox="624 1480 772 1547" rowspan="7">本剤の血漿中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。</td> <td data-bbox="772 1480 940 1547" rowspan="7">これらの薬剤及び食品の強力なCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進されると予測される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1547 624 1615">フェノバルビタール（フェノバル）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1615 624 1682">フェニトイン（アレビアチン）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1682 624 1749">ホスフェニトイン（ホストイン）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1749 624 1816">エンザルタミド（イクスタンジ）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1816 624 1883">リファンピシン（リファジン）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1883 624 1951">ミトタン（オペプリム）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1951 624 1957">セイヨウオトギリ</td> <td data-bbox="624 1951 772 1957"></td> <td data-bbox="772 1951 940 1957"></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カルバマゼピン（テグレトール）	本剤の血漿中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤及び食品の強力なCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進されると予測される。	フェノバルビタール（フェノバル）	フェニトイン（アレビアチン）	ホスフェニトイン（ホストイン）	エンザルタミド（イクスタンジ）	リファンピシン（リファジン）	ミトタン（オペプリム）	セイヨウオトギリ			<p>相互作用の発現機序となるドラビリンの主要代謝酵素について記載した。</p> <p>10.1 ドラビリンは主にCYP3A4によって代謝される。強力なCYP3A4誘導剤リファンピシンとの臨床薬物相互作用試験において、ドラビリンのAUC_{0-∞}及びC_{24 hr}はそれぞれ88%及び97%低下した。リファンピシンと同様に、強力なCYP3A4誘導作用を有する、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、エンザルタミド、ミトタン、セイヨウオトギリソウ含有食品との併用においてもドラビリンの血漿中濃度が大幅に低下するおそれがある。これらの薬剤又は食品との併用によって、治療効果が減弱するおそれがあるため設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
カルバマゼピン（テグレトール）	本剤の血漿中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤及び食品の強力なCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進されると予測される。															
フェノバルビタール（フェノバル）																	
フェニトイン（アレビアチン）																	
ホスフェニトイン（ホストイン）																	
エンザルタミド（イクスタンジ）																	
リファンピシン（リファジン）																	
ミトタン（オペプリム）																	
セイヨウオトギリ																	

	<p>ソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</p>											
	<p>10.2併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="392 495 598 555">薬剤名等</th> <th data-bbox="603 495 783 555">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="788 495 938 555">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="392 562 598 781">リファブチン</td> <td data-bbox="603 562 783 781">本剤の血漿中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。</td> <td data-bbox="788 562 938 781">リファブチンのCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファブチン	本剤の血漿中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。	リファブチンのCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	<p>10.2 ドラビリンは主にCYP3A4によって代謝される。 ドラビリンとCYP3A4誘導作用を有するリファブチンとの臨床薬物相互作用試験において、ドラビリンのAUC_{0-∞}及びC_{24hr}は、それぞれ約50%及び約68%低下したことから設定した。</p>				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
リファブチン	本剤の血漿中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。	リファブチンのCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。										
11. 副作用	<p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="392 1014 683 1075"></th> <th data-bbox="687 1014 938 1075">2%以上 5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="392 1081 683 1115">胃腸障害</td> <td data-bbox="687 1081 938 1115">悪心、下痢</td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 1122 683 1182">一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td data-bbox="687 1122 938 1182">疲労</td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 1189 683 1249">神経系障害</td> <td data-bbox="687 1189 938 1249">頭痛、浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 1256 683 1279">精神障害</td> <td data-bbox="687 1256 938 1279">異常な夢</td> </tr> </tbody> </table>		2%以上 5%未満	胃腸障害	悪心、下痢	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	神経系障害	頭痛、浮動性めまい	精神障害	異常な夢	<p>副作用に対する一般的な注意事項を記載した。</p> <p>11.2 成人 HIV-1感染患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、ドラビリン100 mgを投与した1,403例における副作用（018試験 96週時点、021試験 96週時点及び024試験 48週時点）に基づき、2%（29例）以上発現した副作用を表に記載した。</p>
	2%以上 5%未満											
胃腸障害	悪心、下痢											
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労											
神経系障害	頭痛、浮動性めまい											
精神障害	異常な夢											

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

目次

	頁
1.9 一般的名称に係る文書.....	2
1.9.1 一般的名称 (JAN)	2
1.9.2 国際一般名 (INN)	2

1.9 一般的名称に係る文書

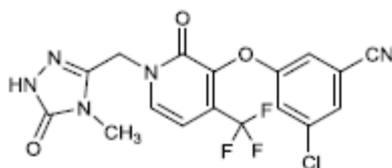
1.9.1 一般的名称 (JAN)

日本における医薬品一般的名称 (JAN) 及び化学構造式は、平成30年2月22日付薬生薬審発0222第3号により通知された (登録番号29-3-B7)。

【JAN (日本名)】 ドラビリン

【JAN (英名)】 Doravirine

【構造式】



【分子式】 $C_{17}H_{11}ClF_3N_5O_3$

【化学名】

(日本名) 3-クロロ-5-({1-[(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}オキシ)ベンズ
ニトリル

(英名) 3-Chloro-5-({1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benz
onitrile

1.9.2 国際一般名 (INN)

r-INN は、doravirine として List 71 (WHO Drug Information, 2014, Vol. 28, No.1, p. 85) に記載された。

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3-クロロ-5-({1-[4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}オキシ)ベンゾニトリル																																																																
構造式																																																																	
効能・効果	HIV-1感染症																																																																
用法・用量	通常、成人にはドラビリンとして100 mgを1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。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：ドラビリン 製剤：ピフェルトロ錠100mg（1錠中にドラビリン100 mg含有）																																																																
毒性	<p>単回投与：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス（雌雄）</td> <td>経口</td> <td>>450</td> </tr> <tr> <td>ラット（雌雄）</td> <td>経口</td> <td>>750（雌）、>450（雄）</td> </tr> <tr> <td>イヌ（雌雄）</td> <td>経口</td> <td>>1000</td> </tr> </tbody> </table> <p>独立した単回投与毒性試験は実施しておらず、反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。</p> <p>反復投与：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>4週間</td> <td>経口</td> <td>0, 30, 100, 300, 450</td> <td>≥450</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>13週間</td> <td>経口</td> <td>0, 3, 30, 150, 300, 450</td> <td>≥450</td> <td>450 mg/kg/日：ごくわずかな体重増加量の減少</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>2週間</td> <td>経口</td> <td>0, 5, 75, 450</td> <td>≥450</td> <td>450 mg/kg/日：投与後の流涎^a、体外尿中結晶^a</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>13週間</td> <td>経口</td> <td>0, 3, 30, 450</td> <td>≥450</td> <td>30 mg/kg/日以上：体外尿中結晶^a 450 mg/kg/日：投与後の流涎^a</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>26週間</td> <td>経口</td> <td>0, 3, 30, 450</td> <td>≥450</td> <td>30 mg/kg/日以上：ごく軽度なPT/APTT延長 450 mg/kg/日：投与後の流涎^a、一過性でごく軽度な尿量の減少・尿比重の増加、尿pHの低値、体外尿中結晶^a</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>2週間</td> <td>経口</td> <td>10</td> <td>≥10</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>13週間</td> <td>経口</td> <td>0, 1, 10, 1000</td> <td>≥1000</td> <td>1000 mg/kg/日：便の変色^a</td> </tr> </tbody> </table>					動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	マウス（雌雄）	経口	>450	ラット（雌雄）	経口	>750（雌）、>450（雄）	イヌ（雌雄）	経口	>1000	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	マウス	4週間	経口	0, 30, 100, 300, 450	≥450	なし	マウス	13週間	経口	0, 3, 30, 150, 300, 450	≥450	450 mg/kg/日：ごくわずかな体重増加量の減少	ラット	2週間	経口	0, 5, 75, 450	≥450	450 mg/kg/日：投与後の流涎 ^a 、体外尿中結晶 ^a	ラット	13週間	経口	0, 3, 30, 450	≥450	30 mg/kg/日以上：体外尿中結晶 ^a 450 mg/kg/日：投与後の流涎 ^a	ラット	26週間	経口	0, 3, 30, 450	≥450	30 mg/kg/日以上：ごく軽度なPT/APTT延長 450 mg/kg/日：投与後の流涎 ^a 、一過性でごく軽度な尿量の減少・尿比重の増加、尿pHの低値、体外尿中結晶 ^a	イヌ	2週間	経口	10	≥10	なし	イヌ	13週間	経口	0, 1, 10, 1000	≥1000	1000 mg/kg/日：便の変色 ^a
動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																																																															
マウス（雌雄）	経口	>450																																																															
ラット（雌雄）	経口	>750（雌）、>450（雄）																																																															
イヌ（雌雄）	経口	>1000																																																															
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																												
マウス	4週間	経口	0, 30, 100, 300, 450	≥450	なし																																																												
マウス	13週間	経口	0, 3, 30, 150, 300, 450	≥450	450 mg/kg/日：ごくわずかな体重増加量の減少																																																												
ラット	2週間	経口	0, 5, 75, 450	≥450	450 mg/kg/日：投与後の流涎 ^a 、体外尿中結晶 ^a																																																												
ラット	13週間	経口	0, 3, 30, 450	≥450	30 mg/kg/日以上：体外尿中結晶 ^a 450 mg/kg/日：投与後の流涎 ^a																																																												
ラット	26週間	経口	0, 3, 30, 450	≥450	30 mg/kg/日以上：ごく軽度なPT/APTT延長 450 mg/kg/日：投与後の流涎 ^a 、一過性でごく軽度な尿量の減少・尿比重の増加、尿pHの低値、体外尿中結晶 ^a																																																												
イヌ	2週間	経口	10	≥10	なし																																																												
イヌ	13週間	経口	0, 1, 10, 1000	≥1000	1000 mg/kg/日：便の変色 ^a																																																												

	<table border="1"> <tr> <td>イヌ</td> <td>39週間</td> <td>経口</td> <td>0, 1, 10, 1000</td> <td>≥1000</td> <td>1 mg/kg/日以上： 便の変色^a、軟便の発現頻度増加^a、散発的な流涎^a 10 mg/kg/日以上： 透明な眼分泌物^a</td> </tr> <tr> <td colspan="6">PT：プロトロンビン時間、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間 a：関連する病理検査所見を伴わない変化</td> </tr> </table>	イヌ	39週間	経口	0, 1, 10, 1000	≥1000	1 mg/kg/日以上： 便の変色 ^a 、軟便の発現頻度増加 ^a 、散発的な流涎 ^a 10 mg/kg/日以上： 透明な眼分泌物 ^a	PT：プロトロンビン時間、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間 a：関連する病理検査所見を伴わない変化					
イヌ	39週間	経口	0, 1, 10, 1000	≥1000	1 mg/kg/日以上： 便の変色 ^a 、軟便の発現頻度増加 ^a 、散発的な流涎 ^a 10 mg/kg/日以上： 透明な眼分泌物 ^a								
PT：プロトロンビン時間、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間 a：関連する病理検査所見を伴わない変化													
副作用	<p>副作用発現率（含、臨床検査異常）</p> <p>海外臨床試験（018、021及び024試験）でドラビリン100mg又はドラビリン100mgを含む配合剤を投与した患者における副作用発現率： 368例／1403例＝26.23%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>悪心</td> <td>56件（3.99%）</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>49件（3.49%）</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>45件（3.21%）</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>42件（2.99%）</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>39件（2.78%）</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	件数	悪心	56件（3.99%）	頭痛	49件（3.49%）	下痢	45件（3.21%）	浮動性めまい	42件（2.99%）	疲労	39件（2.78%）
副作用の種類	件数												
悪心	56件（3.99%）												
頭痛	49件（3.49%）												
下痢	45件（3.21%）												
浮動性めまい	42件（2.99%）												
疲労	39件（2.78%）												
会社	MSD株式会社 製剤：輸入												

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覽

MSD 株式会社

添付資料番号	タイトル
3	Module 3 Quality
3.2	Body of Data
3.2.S	Drug Substance
3.2.S.1	General Information
3.2.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	General Properties
3.2.S.2	Manufacture
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls
3.2.S.2.3	Control of Materials
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development
3.2.S.3	Characterization
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics
3.2.S.3.2	Impurities
3.2.S.4	Control of Drug Substance
3.2.S.4.1	Specification
3.2.S.4.2	Analytical Procedures
3.2.S.4.2.1	Analytical Procedures - Assay and Impurities
3.2.S.4.2.2	Analytical Procedures - Residual Solvents
3.2.S.4.2.3	Analytical Procedures - Compendial Tests
3.2.S.4.2.4	Analytical Procedures - Water by KF
3.2.S.4.2.5	Analytical Procedures - ██████████ Assay
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures
3.2.S.4.3.1	Validation of Analytical Procedures - Assay and Impurities
3.2.S.4.3.2	Validation of Analytical Procedures - Residual Solvents
3.2.S.4.3.3	Validation of Analytical Procedures - Water by KF
3.2.S.4.3.4	Validation of Analytical Procedures - ██████████ Assay
3.2.S.4.4	Batch Analyses
3.2.S.4.5	Justification of Specification
3.2.S.5	Reference Standards or Materials
3.2.S.6	Container Closure System
3.2.S.7	Stability
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment

添付資料番号	タイトル
3.2.S.7.3	Stability Data
3.2.P	Drug Product
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product
3.2.P.2	Pharmaceutical Development
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product
3.2.P.2.2	Drug Product
3.2.P.2.2a	Drug Product - Dissolution Method Development Report
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development
3.2.P.2.4	Container Closure System
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes
3.2.P.2.6	Compatibility
3.2.P.3	Manufacture
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)
3.2.P.3.2	Batch Formula
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation
3.2.P.4	Control of Excipients
3.2.P.4.1	Specifications
3.2.P.4.2	Analytical Procedures
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures
3.2.P.4.4	Justification of Specifications
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin
3.2.P.4.6	Novel Excipients
3.2.P.5	Control of Drug Product
3.2.P.5.1	Specification(s)
3.2.P.5.2	Analytical Procedures
3.2.P.5.2.1	Analytical Procedures - Assay, Degradation Products and Identity by HPLC
3.2.P.5.2.2	Analytical Procedures - Dissolution
3.2.P.5.2.3	Analytical Procedures - Assay, Dose Uniformity and Identity by HPLC/UV
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures
3.2.P.5.3.1	Validation of Analytical Procedures - Assay, Degradation Products and Identity by HPLC
3.2.P.5.3.2	Validation of Analytical Procedures - Dissolution

添付資料番号	タイトル
3.2.P.5.3.3	Validation of Analytical Procedures - Assay, Dose Uniformity and Identity by HPLC/UV
3.2.P.5.4	Batch Analyses
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)
3.2.P.6	Reference Standards or Materials
3.2.P.7	Container Closure System
3.2.P.8	Stability
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
3.2.P.8.3	Stability Data - BHT for [REDACTED]
3.2.P.8.3	Stability Data - BHT for Film-coated tablets
3.2.P.8.3	Stability Data - FSS for 75 ml HDPE bottle 30 count – 40/75
3.2.P.8.3	Stability Data - FSS for 75 ml HDPE bottle 30 count – 30/75
3.2.A	Appendices
3.2.A.1	Facilities and Equipment
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation
3.2.A.3	Excipients
3.2.R	Regional Information
3.2.R.1	Process Validation Scheme for the Drug Product
3.2.R.1	Process Validation Scheme for the Drug Product
3.2.R.4	Medicinal Products Containing or Using Materials of Animal and/or Human Origin
3.2.R.4	Medicinal Products-Tables A,B and C
3.2.R.5	Post Approval Change Management Protocols
3.2.R.5.1	PACMP - Manufacturing Site Change for Drug Substance Intermediate - [REDACTED]
3.2.R.5.2	PACMP - Manufacturing Site Change for Drug Product Intermediate - [REDACTED]
3.2.R.5.3	PACMP - Doravirine [REDACTED] specification and control

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
3.3	Literature Reference		
[Ref. 3.3: 04WTFM]	MK-1439 Investigational Formulation	Merck Research Laboratories	参考資料
[Ref. 3.3: 04WZDP]	Exploratory Microbial Mutagenesis Assay-TT 8065	Merck Research Laboratories	参考資料
[Ref. 3.3: 04X256]	██████████: Subchronic Toxicity and Pharmacokinetics in CD-1 Mice, Fischer 344 Rats and Male Beagle Dogs	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	参考資料
[Ref. 3.3: 04X257]	The Use of a Safety Factor in Setting Health Based Permissible Levels for Occupational Exposure	RL Zielhuis, FW van der Kreek	参考資料
[Ref. 3.3: 04X258]	Species and Gender Differences in the Metabolism and Distribution of Tertiary Amyl Methyl Ether in Male and Female Rats and Mice after Inhalation Exposure or Gavage Administration	Susan CJS, Derek BJ, Bahman A, et al.	参考資料
[Ref. 3.3: 04X259]	Patty's Industry Hygiene and Toxicology	George DC, Florence EC	参考資料
[Ref. 3.3: 04X25B]	Patty's Toxicology	Eula B, Barbara C, Charles HP	参考資料
[Ref. 3.3: 04X25C]	ToxNet data of ██████████	-	参考資料
[Ref. 3.3: 04ZPNH]	Ten years after Dublin: principal trends in HIV surveillance in the EU/EEA, 2004 to 2013	Pharris A, Spiteri G, Noori T, et al.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
4	Module 4 Nonclinical Study Reports	-	
4.2	Study Reports	-	
4.2.1	Pharmacology	-	
4.2.1.1	Primary Pharmacodynamics	-	
[Ref. 4.2.1.1: PD002MK1439]	In Vitro Antiviral Activity of MK-1439	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.1.1: PD003MK1439]	In Vitro Resistance Selection with MK-1439	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.1.1: PD004MK1439]	Cytotoxicity of MK-1439	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.1.1: PD005MK1439]	In Vitro Biochemical Activity of MK-1439 against Human DNA Polymerases α , β , and γ	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.1.1: PD006MK1439]	Combination Study with MK-1439	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.1.1: PD007MK1439]	Activity: Merck Profiling Panel 2 - Data Report - Merck Frosst Canada Ltd		参考資料
[Ref. 4.2.1.1: PD008MK1439]	5-HT2B Functional Test: Individual Tests - Data Report - Merck Frosst Canada Ltd		参考資料
[Ref. 4.2.1.1: PD009MK1439]	In Vitro Antiviral Activity of (MK-1439 Metabolite M9)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
4.2.1.2	Secondary Pharmacodynamics	-	
[Ref. 4.2.1.2: PD001MK1439]	In Vitro Biochemical Activity of MK-1439	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
4.2.1.3	Safety Pharmacology	-	
[Ref. 4.2.1.3: TT 4716FIN]	Electrophysiological Evaluation on hERG Channel Current Stably Expressed in CHO Cells	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.1.3: TT 5006FIN]	Safety and Exploratory Pharmacology: Effect of MK-1439 on Cardiovascular Function in Anesthetized, Vagotomized Dogs	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.1.3: TT 5606FIN]	Oral Cardiovascular and Respiratory Telemetry Study in Dogs	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.1.3: TT 5262FIN]	Ancillary Pharmacology: Assessment of Neurobehavioral Effects in Conscious Mice	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.2: TT 6029FIN]	Two-Week Oral Toxicity Study in Rats with a Functional Observational Battery Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.1.3: TT 1080FIN]	Exploratory Oral Pharmacology Study in Dogs	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
4.2.2	Pharmacokinetics	-	

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1	Analytical Methods and Validation Reports	-	
[Ref. 4.2.2.1: 049748]	Safety Assessment Standard Bioanalytical Procedure for MK-1439 ([REDACTED] -000V010)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.1: 04B53V]	Safety Assessment and Laboratory Animal Resources Standard Bioanalytical Procedure for MK-1439 ([REDACTED])	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.1: 04CFGX]	Full Validation for the Determination of MK-1439 ([REDACTED] -000V010) in EDTA Dog Plasma	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.1: 04CFHM]	Partial Validation for the Determination of MK-1439 ([REDACTED] -000V010) in EDTA Rat Plasma	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
4.2.2.2	Absorption	-	
[Ref. 4.2.2.2: PK001MK1439]	Pharmacokinetics of MK-1439 in Male Wistar-Hannover Rats and Male Beagle Dogs Following Intravenous and Oral Administration	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.2: PK011MK1439]	Pharmacokinetics of MK-1439 in Male CD-1 Mouse and Female Dutch Belted Rabbit Following Intravenous and Oral Administration (PK011)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.2: PK020MK1439]	MK-1439 Formulation Assessment Following Oral Administration in Male Wistar Hanover Rats and Male Beagle Dogs (PK020)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
4.2.2.3	Distribution	-	
[Ref. 4.2.2.3: PK003MK1439]	In Vitro Studies with MK-1439 (PK003)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.3: PK005MK1439]	Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Wistar Hannover and Long-Evans Rats Following a Single Oral Administration of [¹⁴ C]MK-1439 and Human Dosimetry Prediction	[REDACTED]	評価資料
[Ref. 4.2.2.3: PK012MK1439]	In Vitro Determination of Plasma Protein Binding and Blood-to-Plasma Concentration Ratio for MK-1439 in Male CD-1 Mouse and Female Dutch-Belted Rabbit (PK012)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.3: PK016MK1439]	In Vitro Determination of Plasma Protein Binding for MK-1439 in Human, Male CD-1 Mouse, Male Wistar Hannover Rat, Male Beagle Dog, and Female Dutch-Belted Rabbit (PK016)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.3: TT [REDACTED] 7130FIN]	Oral Placental and Lactational Transfer Study in Rats	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.3: TT [REDACTED] 7080FIN]	Oral Placental Transfer Study in Rabbits	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
4.2.2.4	Metabolism	-	
[Ref. 4.2.2.4: PK002MK1439]	Excretion and Metabolism of [³ H]MK-1439 in Wistar-Hannover Rats Following Oral Administration (PK002)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.4: PK004MK1439]	Excretion and Metabolism of [³ H]MK-1439 in Beagle Dogs Following Oral Administration	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
[Ref. 4.2.2.4: PK006MK1439]	Excretion and Metabolism of [¹⁴ C]MK-1439 in Humans (PK006)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.4: PK008MK1439]	Semi-Quantitative Analysis of MK-1439 and Its Metabolite in Human Plasma by HRMS (PK008)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.4: PK013MK1439]	Excretion and Metabolism of [¹⁴ C]MK-1439 in Male CD-1 Mouse and Female Dutch Belted Rabbit Following Oral Administration (PK013)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.4: PK015MK1439]	Structural Determination and In Vitro Characterization of the MK-1439 Metabolite M9 (PK015)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.4: PK017MK1439]	Kinetic Characterization of the CYP3A4- and CYP3A5-Catalyzed Oxidation of MK-1439 to Metabolite M9 (PK017)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.4: PK019MK1439]	Semi-Quantitative Analysis of MK-1439 Metabolite M9 in Plasma from Chronic Rat and Dog Toxicology Studies (PK019)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.4: PK021MK1439]	Evaluation of MK-1439 as an Inducer of Cyp3a1 and Cyp3a2 in Cryopreserved Rat Hepatocytes (PK021)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
4.2.2.6	Pharmacokinetic Drug Interactions	-	
[Ref. 4.2.2.6: PK007MK1439]	Interactions of MK-1439 with Human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, and BCRP Transporters (PK007)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.6: PK009MK1439]	Effect of HIV-NNRTI Compound ██████████-005F007 (MK-1439) on UGT1A1-Mediated Estradiol 3-Glucuronication in Human Liver Microsomes (PK009)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.6: PK010MK1439]	Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 2B6 by ██████████ in Cryopreserved Human Hepatocytes	██████████	評価資料
[Ref. 4.2.2.6: PK014MK1439]	Bi-Directional Transport of MK-1439 Across MDCKII Cell Monolayers Expressing Human BCRP (PK014)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.2.6: PK018MK1439]	Evaluation of MK-1439 as an Inhibitor of Human MATE1, MATE2K and BSEP Transporters, and as a Substrate of Human Hepatic Transporters OATP1B1 and OATP1B3 (PK018)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
4.2.3	Toxicology	-	
4.2.3.2	Repeat Dose Toxicity	-	
[Ref. 4.2.3.2: TT ██████ 6010FIN]	One-Month Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in rasH2 Wild-Type Mice (Hybrid)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.2: TT ██████ 6013FIN]	Three-Month Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in CD1 Mice	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.2: TT ██████ 2518FIN]	Exploratory 7-Day Oral Tolerability Study in Female Rats	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.2: TT ██████ 0019FIN]	Seven-Day Oral Toxicokinetic Study in Rats	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
[Ref. 4.2.3.2: TT 6029FIN]	Two-Week Oral Toxicity Study in Rats with a Functional Observational Battery Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.2: TT 6040FIN]	Three-Month Oral Toxicity Study in Rats	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.2: TT 6019FIN]	Six-Month Oral Toxicity Study in Rats	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.2: TT 6030FIN]	Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Dogs	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.2: TT 6039FIN]	Three-Month Oral Toxicity Study in Dogs	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.2: TT 6018FIN]	Nine-Month Oral Toxicity Study in Dogs	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
4.2.3.3	Genotoxicity	-	
4.2.3.3.1	In Vitro	-	
[Ref. 4.2.3.3.1: TT 8021FIN]	Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.3.1: TT 8021FIN]	Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.3.1: TT 8021FIN]	Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.3.1: TT 8662FIN]	Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.3.1: TT 8662FIN]	Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
4.2.3.3.2	In Vivo		
[Ref. 4.2.3.3.2: TT 8707FIN]	: Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow From an Exploratory 7-Day Oral Tolerability Study.	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.3.2: TT 8725FIN]	Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow From a 2-Week Oral Toxicity Study	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
4.2.3.4	Carcinogenicity	-	
4.2.3.4.1	Long Term Studies	-	
[Ref. 4.2.3.4.1: TT 6005FIN]	Six-Month Oral Carcinogenicity Study in rasH2 Transgenic Mice	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.4.1: TT 6029FIN]	Two-Year Oral Carcinogenicity Study in Rats with a Six-Month Toxicokinetic Evaluation	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
4.2.3.5	Reproductive and Developmental Toxicity	-	
4.2.3.5.1	Fertility and Early Embryonic Development	-	

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 6035FIN]	Three-Month Oral Toxicity Study in Rats	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 6017FIN]	Three-Month Oral Toxicity Study in Rats	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 6010FIN]	THREE-MONTH ORAL TOXICITY STUDY IN RATS WITH A MICRONUCLEUS ASSAY	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8000FIN]	■■■■: Exploratory Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8063FIN]	■■■■: Exploratory Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8065FIN]	■■■■: Exploratory Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8168FIN]	■■■■: Exploratory Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8077FIN]	■■■■: Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8064FIN]	■■■■: Exploratory Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8078FIN]	■■■■: Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8058FIN]	■■■■: Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8074FIN]	■■■■: Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8069FIN]	■■■■: Exploratory Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8057FIN]	■■■■: Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8070FIN]	■■■■: Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8071FIN]	■■■■: Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.6: TI ■■■ 8072FIN]	■■■■: Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
4.2.3.7.7	Other	-	
[Ref. 4.2.3.7.7: TI ■■■ 9011FIN]	Three Day Oral (Gavage) Phototoxicity and Bioanalysis Evaluation of MK- 1439 in Male Pigmented Rats	■■■■	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
[Ref. 4.2.3.7.7: TT ■■■1095FIN]	Exploratory Ten-Day Oral-Dose Urine Examination Study in Female Rats	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.7: TT ■■■1012FIN]	ONE-MONTH ORAL COMBINATION TOXICITY STUDY IN RATS	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 4.2.3.7.7: TT ■■■6034FIN]	Exploratory 34-Day Intramuscular Local Tolerance and Toxicokinetic Study in Male Rats	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.7: TT ■■■1033FIN]	Exploratory Fifteen-Day Subcutaneous and Intramuscular Tolerability and Toxicokinetic Study in Rats	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.7: TT ■■■6016FIN]	Three-Week Intramuscular Toxicity Study in Rats with a 1-Week Treatment Free Period	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.7: TT ■■■6015FIN]	Three-Week Subcutaneous Toxicity Study in Rats with a 1-Week Treatment Free Period	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.7: TT ■■■1065FIN]	Exploratory Intermittent-Dose Intramuscular Toxicity Study in Rats with a Two-Month Treatment-Free Period	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.7: TT ■■■1081FIN]	Exploratory Single-Dose Intramuscular Toxicokinetic Study in Dogs	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.7: TT ■■■1061FIN]	Exploratory Single-Dose Intramuscular and/or Subcutaneous Toxicokinetic Study in Dogs	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.7: TT ■■■1106FIN]	Exploratory Single-Dose Intramuscular Toxicokinetic Study in Dogs	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 4.2.3.7.7: TT ■■■1064FIN]	Exploratory Single-Dose Intramuscular Toxicokinetic Study in Dogs	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
4.3	Literature References	-	
[Ref. 4.3: 03RHZV]	Crystallography and the design of anti-AIDS drugs: conformational flexibility and positional adaptability are important in the design of non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors.	Das K, Lewi PJ, Hughes SH, et al.	Prog Biophys Mol Biol. 2005; 88: 209-31.
[Ref. 4.3: 03RHZW]	Recent advances in the development of next generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.	Tarby CM.	Curr Top Med Chem. 2004; 4: 1045-57.
[Ref. 4.3: 03RHZX]	Next-generation HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.	Boone LR.	Curr Opin Investig Drugs. 2006; 7: 128-35.
[Ref. 4.3: 03RHZY]	The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection.	De Clercq E.	Antiviral Res. 1998; 38: 153-79.
[Ref. 4.3: 03RHZZ]	In search of a novel anti-HIV drug: multidisciplinary coordination in the discovery of 4-[[4-[[4-[(1E)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile (R278474, Rilpivirine).	Janssen PA, Lewi PJ, Arnold E, et al.	J Med Chem. 2005; 48: 1901-9.
[Ref. 4.3: 03RL6N]	Clinical pharmacokinetics of lamivudine.	Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, et al.	Clin Pharmacokinet. 1999; 36: 41-66.
[Ref. 4.3: 03RRT8]	Scientific discussion for the approval of Epivir.	European Medicines Agency	-
[Ref. 4.3: 03TKG7]	Pharmacologist's Review - Lamivudine. Application Number 20-564, 1995.	U.S. Food and Drug Administration	-
[Ref. 4.3: 03W0QN]	Studies on the metabolic fate of Lamivudine (II): tissue distribution, transfer into fetus and milk, plasma protein binding and distribution to erythrocytes of Lamivudine in rats	Takubo T, Hirayama S, Moriya T, et al.	薬物動態. 1997; 12: 92-101.
[Ref. 4.3: 03W0QP]	Studies on the metabolic fate of Lamivudine (III): absorption, metabolism and excretion of Lamivudine in dogs.	Takubo T, Moriya T, Minamide Y, et al.	薬物動態. 1997; 12: 102-7.
[Ref. 4.3: 03W0QQ]	Studies on the metabolic fate of Lamivudine (I): absorption, metabolism and excretion of Lamivudine in rats.	Takubo T, Moriya T, Hirayama S, et al.	薬物動態. 1997; 12: 85-91.
[Ref. 4.3: 03X0YB]	Role of organic cation transporter OCT2 and multidrug and toxin extrusion proteins MATE1 and MATE2-K for transport and drug interactions of the antiviral lamivudine.	Müller F, König J, Hoier E, et al.	Biochem Pharmacol. 2013; 86: 808-15.
[Ref. 4.3: 03X24P]	Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection.	Barry M, Mulcahy F, Merry C, et al.	Clin Pharmacokinet. 1999; 36: 289-304.
[Ref. 4.3: 0438FY]	Pharmacology review of NDA 21-356 for Tenofovir Disoproxil Fumarate (Gilead Sciences, Inc.) 16-May-2001.	U.S. Food and Drug Administration	-
[Ref. 4.3: 0438G4]	Scientific discussion for the approval of Viread.	European Medicines Agency	-
[Ref. 4.3: 043B7S]	Tenofovir renal proximal tubular toxicity is regulated by OAT1 and MRP4 transporters.	Kohler JJ, Hosseini SH, Green E, et al.	Lab Invest. 2011; 91: 852-8.
[Ref. 4.3: 043B7Z]	Renal transport of adefovir, cidofovir, and tenofovir by SLC22A family members (hOAT1, hOAT3, and hOCT2).	Uwai Y, Ida H, Tsuji Y, et al.	Pharm Res. 2007; 24: 811-5.
[Ref. 4.3: 04664N]	EPIVIR: EPAR Product Information Annex I: Summary of Product Characteristics.	ViiV Healthcare group of companies.	E.U. Product Circular. 2015.
[Ref. 4.3: 046W6Y]	Intramuscular administration of paliperidone palmitate extended-release injectable microsuspension induces a subclinical inflammatory reaction modulating the pharmacokinetics in rats.	Darville N, van Heerden M, Vynckier A, et al.	J Pharm Sci. 2014; 103: 2072-87.
[Ref. 4.3: 046W89]	Histamine-releasing properties of polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog.	Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, et al.	Agents Actions. 1985; 16: 470-7.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[Ref. 4.3: 04G9B5]	STRIBILD (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate) tablets for oral use: 2016.	Gilead Sciences, Inc.	Prescribing Information. 2016.
[Ref. 4.3: 04LP04]	In vitro characterization of MK-1439, a novel HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor.	Lai MT, Feng M, Falgoutyret JP, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 1652-63.
[Ref. 4.3: 04LP05]	Doravirine suppresses common nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated mutants at clinically relevant concentrations.	Feng M, Sachs NA, Xu M, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60: 2241-7.
[Ref. 4.3: 04LP06]	In vitro resistance selection with doravirine (MK-1439), a novel nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor with distinct mutation development pathways.	Feng M, Wang D, Grobler JA, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59: 590-8.
[Ref. 4.3: 04N7D7]	Viread 123 mg, 163 mg, 204 mg, 245 mg, film-coated tablets, Viread 33 mg/g, granules.	Gilead Sciences, Inc.	E.U. Product Circular. 2011.
[Ref. 4.3: 04NSFN]	Toxicological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate - acute toxicity in rats and rabbits, and subchronic and chronic toxicities in rats.	Hoshi N, Yano H, Hirashima K, et al.	J Toxicol Sci. 1985; 10 Suppl 2: 147-85.
[Ref. 4.3: 04P95N]	EPIVIR (lamivudine) tablets for oral use and oral solution: 2016.	ViiV Healthcare group of companies.	Prescribing Information. 2016.
[Ref. 4.3: 04P95P]	VIREAD (tenofovir disoproxil fumarate) tablets and powder for oral use: 2017.	Gilead Sciences, Inc.	Prescribing Information. 2017.
[Ref. 4.3: 04RMRC]	TRIUMEQ (abacavir, dolutegravir, and lamivudine) tablets for oral use: 2014.	ViiV Healthcare group of companies.	Prescribing Information. 2014.

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
5	Module 5 Clinical Study Reports	-	
5.2	Tabular Listing of All Clinical Studies	-	
5.3	Clinical Study Reports	-	
5.3.1	Reports of Biopharmaceutic Studies	-	
5.3.1.1	Bioavailability Study Reports	-	
[Ref. 5.3.1.1: P037]	A Study of the Comparative Fed and Fasted Bioavailability of MK-1439 in Healthy Subjects	████████████████████	参考資料
[Ref. 5.3.1.1: P044]	A Study of the Pharmacokinetics of the Intravenous Microdose Formulation of MK-1439 in Healthy Adults	████████████████████ ████████████████████	参考資料
[Ref. 5.3.1.1: P029]	A Study of the Comparative Fed and Fasted Bioavailability of MK-1439A in Healthy Subjects	████████████████████	参考資料
5.3.1.2	Comparative BA and Bioequivalence Study Reports	-	
[Ref. 5.3.1.2: P039]	A Study to Determine the Bioequivalence of MK-1439 Coated and Uncoated Tablets in Healthy Adult Subjects	████████████████████	評価資料
[Ref. 5.3.1.2: P043]	A Study to Evaluate the Comparative Bioavailability of the Investigational Oral Pediatric Minitablet Formulation of MK-1439 Compared to the Adult Formulation of MK-1439 in Healthy Adult Subjects	████████████████████	参考資料
[Ref. 5.3.1.2: P049MK1439]	A study of the Comparative Bioavailability of the Investigational Pediatric Oral Granules Formulation of MK-1439 Compared to the Adult Formulation under Fed and Fasted Conditions	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.1.2: P052MK1439]	A Study of the Comparative Bioavailability of Two Second-Generation Investigational Pediatric Oral Granule Formulations of MK-1439 Compared to the Adult Formulation	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.1.2: P014]	A Fasted Bioavailability Study of Two Probe MK-1439A Formulations in Healthy Subjects	████████████████████	参考資料
[Ref. 5.3.1.2: P015]	A Fasted Bioavailability Study of a Probe MK-1439A Formulation in Healthy Subjects	████████████████████	参考資料
[Ref. 5.3.1.2: P026]	A Comparative Bioavailability Study of MK-1439A in Healthy Subjects under Fasted Conditions	████████████████████	参考資料
[Ref. 5.3.1.2: P034]	An Open-Label, Single-Dose, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Comparative Bioavailability of Two Nanoparticle Formulations of MK-1439 to the Current Market Image Tablet	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.1.2: P046MK1439]	A Rapid Pharmacokinetic Trial of the Bioavailability of Four MK-1439 Nano Formulations in Healthy Adults	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
5.3.1.4	Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies	-	

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
[Ref. 5.3.1.4: 04MJHG]	VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF (R)-METHADONE AND (S)-METHADONE IN HUMAN PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 03DTGR]	Analytical Procedure for the Determination of MK-1439 in Human Plasma (HPLC-MS/MS)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 046JM9]	Assay Modification Report Describing Changes to the LC/MS/MS Method (DM-995) for MK-1439 in Human Plasma	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MWLF]	Partial Validation for the Quantitation of MK-1439 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MJH6]	VALIDATION OF AN ULTRA PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MK-1439 (1 to 1000 ng/mL) IN HUMAN EDTA K ₂ PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04C6B0]	Validation Report for the Determination of MK-1439 in Human Plasma (HPLC-MS/MS)	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MH89]	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF LAMIVUDINE IN HUMAN EDTA K ₂ PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MJKD]	VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF LAMIVUDINE IN HUMAN PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04PFY0]	VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF LAMIVUDINE IN HUMAN PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MJLQ]	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF TENOFOVIR (0.5 to 500 ng/mL) IN HUMAN EDTA K ₂ PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04PFWK]	VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF TENOFOVIR IN HUMAN PLASMA		参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
[Ref. 5.3.1.4: 04PFV0]	VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF TENOFOVIR IN HUMAN PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MJHK]	VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF TENOFOVIR IN HUMAN PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MIQV]	Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MJRQ]	Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MJRX]	LC/MS/MS ANALYSIS OF MIDAZOLAM AND 1'-HYDROXYMIDAZOLAM IN HUMAN PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MJS5]	Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MJS9]	Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MH85]	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF ETHINYL ESTRADIOL (1 to 200 pg/mL) IN HUMAN EDTA K ₂ PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04NQZH]	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF EFAVIRENZ (20 to 4000 ng/mL) IN HUMAN EDTA K ₂ PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MHBK]	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF LEVONORGESTREL IN HUMAN EDTA PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MJKW]	VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF ATORVASTATIN, 2-HYDROXY ATORVASTATIN AND 4-HYDROXY ATORVASTATIN IN HUMAN PLASMA		参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
[Ref. 5.3.1.4: 04MJKN]	VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF METFORMIN IN HUMAN PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MJH8]	VALIDATION OF AN ULTRA PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MK-5172 (1 to 1000 ng/mL) AND MK-8742 (0.25 to 250 ng/mL) IN HUMAN EDTA K ₂ PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MH8R]	VALIDATION OF AN ULTRA PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF LEDIPASVIR (1 to 1000 ng/mL) IN HUMAN EDTA K ₂ PLASMA		参考資料
[Ref. 5.3.1.4: 04MJLF]	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF SOFOSBUVIR (10 to 2000 ng/mL) AND GS-331007 (10 to 3000 ng/mL) IN HUMAN EDTA PLASMA		参考資料
5.3.3	Reports of Human Pharmacokinetics PK Studies	-	
5.3.3.1	Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports	-	
[Ref. 5.3.3.1: P001V01]	A Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) and to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Doravirine on Midazolam	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.1: P006MK1439]	A Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.1: P008]	A Study to Investigate the Absorption, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of MK-1439	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.1: P031MK1439]	A Single-Dose, Parallel, Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of MK-1439 Long Acting Parenteral (LAP) Intramuscular Injections	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
5.3.3.3	Intrinsic Factor PK Study Reports	-	
[Ref. 5.3.3.3: P009]	A Relative Bioavailability Study to Compare the Pharmacokinetics of MK-1439 in Male and Female Subjects and Healthy Elderly and Young Adult Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.3: P019]	A 2-Part, Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of MK-1439	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
[Ref. 5.3.3.3: P051MK1439]	An Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of MK-1439 (Doravirine) in Subjects With Severe Renal Impairment	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
5.3.3.4	Extrinsic Factor PK Study Reports	-	
[Ref. 5.3.3.4: P002MK1439]	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Ritonavir on the Single Dose Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P003]	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Tenofovir on the Single-Dose Pharmacokinetics of MK-1439	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P010]	A Study to Assess the Effects of Multiple Oral Doses of Ketoconazole on the Single-Dose Pharmacokinetics of MK-1439 in Healthy Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P011V01]	A Study to Assess the Effects of Single and Multiple Doses of Rifampin on the Single-Dose Pharmacokinetics of MK-1439 in Healthy Adult Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P012]	A Study to Assess the Effects of Multiple Oral Doses of MK-1439 on the Single-Dose Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive (Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel) in Healthy Adult Female Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P016]	A 2-way Steady State Interaction Study of MK-1439 and Dolutegravir	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P020]	An Open-label, Multiple-Dose Study to Investigate the Effect of Switching From Efavirenz Therapy to MK-1439 on the Pharmacokinetics of MK-1439	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P035]	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Rifabutin on the Single-Dose Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) in Healthy Subjects		参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P036]	A Study to Evaluate the Effect of MK-1439 at Steady-State on the Pharmacokinetics of Atorvastatin in Healthy Subjects		参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P038V01]	A Component Interaction Study of MK-1439A in Healthy Subjects under Fasting Conditions		参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P042]	A Study to Evaluate the Effect of an Aluminum- and Magnesium-Containing Antacid and a Proton-Pump Inhibitor on the Single-Dose Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) in Healthy Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P045]	A Multiple-Dose Clinical Trial to Study the Effect of MK-1439 (doravirine) on Methadone Pharmacokinetics	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P048]	A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MK-1439 (Doravirine) on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P050MK1439]	Drug-Drug Interaction Study of MK-1439 (Doravirine) with MK-8742 + MK-5172 (Elbasvir + Grazoprevir)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.3.4: P053]	A Randomized, Open-Label, 3-Period Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Interaction of MK-1439 (Doravirine) and Ledipasvir/Sofosbuvir in Healthy Adult Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
5.3.4	Reports of Human Pharmacodynamics PD studies	-	

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
5.3.4.1	Healthy Subject PD and PK-PD Study Reports	-	
[Ref. 5.3.4.1: P005V01]	A Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiretroviral Activity of MK-1439 in HIV-1 Infected Patients	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.4.1: P017]	A Single Dose Trial to Assess the Effect of MK-1439 on QTc Interval in Healthy Adult Volunteers	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料
5.3.5	Reports of Efficacy and Safety Studies	-	
5.3.5.1	Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent To The Claimed Indication	-	
[Ref. 5.3.5.1: P007MK1439]	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADA™ Versus Efavirenz Plus TRUVADA™ in Antiretroviral Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Patients	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 5.3.5.1: P018V01MK1439]	A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg Once Daily plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA™ or EPZICOM™/KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 5.3.5.1: P021V01MK1439A]	A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料
[Ref. 5.3.5.1: P018MK1439]	A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg Once Daily plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA™ or EPZICOM™/KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	評価資料
[Ref. 5.3.5.1: P021MK1439A]	A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
[Ref. 5.3.5.1: P024MK1439A]	A Phase III Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate a Switch to MK-1439A in HIV-1-Infected Subjects Virologically Suppressed on a Regimen of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	評価資料
[Ref. 5.3.5.1: 050NFD]	Subj Narratives MK-1439A-024 for Week 96	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	参考資料
[Ref. 5.3.5.1: 050NFN]	Subj Narratives MK-1439A-028 for Week 96	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	参考資料
[Ref. 5.3.5.1: 050NDY]	Subj Narratives MK-1439A-018 SWITCH sNDA	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	参考資料
[Ref. 5.3.5.1: 050NF6]	Subj Narratives MK-1439A-021 SWITCH sNDA	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	参考資料
[Ref. 5.3.5.1: 050NFM]	Subj Narratives MK-1439A-028 SWITCH sNDA	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	参考資料
5.3.5.2	Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies		
[Ref. 5.3.5.2: P030V01MK1439A]	A Phase 2a Multicenter, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects with Selected Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) Transmitted Resistance Mutations	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	評価資料
[Ref. 5.3.5.2: 050NFQ]	Subj Narratives MK-1439A-030 for Week 96	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	参考資料
[Ref. 5.3.5.2: 050NFP]	Subj Narratives MK-1439A-030 SWITCH sNDA	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	参考資料

ドラビリン 錠剤
1.12.1 添付資料 一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	評価資料・参考資料の別
5.3.5.3	Reports of Analyses of Data from More Than One Study	-	
[Sec. 5.3.5.3.1- trtmtnve48wk]	Summary of Pooled Safety Data for Clinical Pharmacology	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Sec. 5.3.5.3.2- trtmtnve48wk]	Integrated Summary of Efficacy	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Sec. 5.3.5.3.3- trtmtnve48wk]	Integrated Summary of Safety	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Sec. 5.3.5.3.4- trtmtnve96wk]	Integrated Summary of Efficacy	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Sec. 5.3.5.3.5- trtmtnve96wk]	Integrated Summary of Safety	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.5.3: 04LVBJ]	Statistical Analysis Plan for Integrated Statistical Analysis of Efficacy and Safety for MK-1439/MK-1439A	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.5.3: 04R3RP]	Modeling and Simulation Report - Population Pharmacokinetic Analysis for Estimation of MK-1439 Absolute Bioavailability	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.5.3: 04NRY9]	Modeling and Simulation Report - Simcyp Simulations of the Effect of Moderate CYP3A Inhibitors on MK-1439 Pharmacokinetics	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.5.3: 04R3RC]	Modeling and Simulation Report - Nonparametric Superposition (NPS) Projection of Steady State Pharmacokinetics of MK-1439 Co-administered with Rifabutin	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.5.3: 04PPZ5]	Modeling and Simulation Report - Population Pharmacokinetics of Doravirine (MK-1439) in Healthy and HIV-1 Infected Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.5.3: 04PPZ7]	Modeling and Simulation Report - Exposure-Response Analysis of Doravirine (MK-1439) Efficacy and Safety in HIV-1 Infected Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.5.3: 04QBN4]	COMPREHENSIVE LIST OF ALL SUBJECT NUMBERS AND NARRATIVES	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.5.3: 04ZHL5]	Modeling and Simulation Report - Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis to Evaluate a Switch to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 Patients	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料
[Ref. 5.3.5.3: 04WBS6]	Modeling and Simulation Analysis Plan - Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis to Evaluate a Switch to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Ph3 Patients	Merck Research Labs Merck & Co., Inc.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
5.4	Literature References	-	
[資料5.4: 1]	FACT SHEET-WORLD AIDS DAY 2018: 2017 GLOBAL HIV STATISTICS. [Internet].	UNAIDS.	Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
[資料5.4: 2]	平成29(2017)年エイズ発生動向 ー概要ー [Internet].	厚生労働省エイズ動向委員会.	Available from: http://api-net.jfap.or.jp/status/2017/17nenpo/h29gaiyo.pdf
[資料5.4: 3]	抗HIV治療ガイドライン 2018年3月.	HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班.	-
[資料5.4: 4]	HIV感染症「治療の手引き」(第21版)2017年11月.	日本エイズ学会HIV感染症治療委員会.	-
[資料5.4: 5]	ストックリン®錠200mg、600mg医薬品インタビューフォーム(第15版)2018年2月改訂.	MSD株式会社.	-
[資料5.4: 6]	Association Between Efavirenz as Initial Therapy for HIV-1 Infection and Increased Risk for Suicidal Ideation or Attempted or Completed Suicide: an analysis of trial data.	Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al.	Ann Intern Med. 2014; 161: 1-10.
[資料5.4: 7]	Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial.	Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al.	Lancet. 2011; 378: 229-37.
[資料5.4: 8]	Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial.	Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al.	Lancet. 2011; 378: 238-46.
[資料5.4: 9]	HIV薬剤耐性検査ガイドライン. VER,10 2017年2月.	国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究.	-
[Ref. 5.4: 00QHZZ]	Comparative analysis of two rates.	Miettinen O, Nurminen M.	Stat Med. 1985; 4: 213-26.
[Ref. 5.4: 03Q7XT]	Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV.	Lipman M, Breen R.	Curr Opin Infect Dis. 2006; 19: 20-5.
[Ref. 5.4: 03Q7XV]	Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort.	Ratnam I, Chiu C, Kandala N-B, et al.	Clin Infect Dis. 2006; 42: 418-27.
[Ref. 5.4: 03Q7XW]	Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy.	Robertson J, Meier M, Wall J, et al.	Clin Infect Dis. 2006; 42: 1639-46.
[Ref. 5.4: 03Q8V9]	Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy.	Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al.	AIDS. 2005; 19: 399-406.
[Ref. 5.4: 03QB08]	US SPC: Aptivus®(tipranavir) Capsules, 250 mg; 2007.	-	-
[Ref. 5.4: 03QGVH]	Obesity: preventing and managing the global epidemic.	-	-
[Ref. 5.4: 03QLW9]	The Spectrum projection package: improvements in estimating mortality, ART needs, PMTCT impact and uncertainty bounds.	Stover J, Johnson P, Zaba B, et al.	Sex Transm Infect. 2008; 84 Suppl 1: i24-30.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[Ref. 5.4: 03QLXH]	Report on the global AIDS epidemic (2008).	UNAIDS.	-
[Ref. 5.4: 03RFPK]	Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic.	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.	-
[Ref. 5.4: 03RKZ0]	Effect of different durations and formulations of diltiazem on the single-dose pharmacokinetics of midazolam: How long do we go?	Friedman EJ, Fraser IP, Wang Y-H, et al.	J Clin Pharmacol. 2011; 51: 1561-70.
[Ref. 5.4: 03RL4N]	Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: lamivudine.	Strauch S, Jantravid E, Dressman JB, et al.	J Pharm Sci. 2011; 100: 2054-63.
[Ref. 5.4: 03RL95]	Confidence assessment of the Simcyp time-based approach and a static mathematical model in predicting clinical drug-drug interactions for mechanism-based CYP3A inhibitors.	Wang Y-H.	Drug Metab Dispos. 2010; 38: 1094-104.
[Ref. 5.4: 03RRY0]	Global HIV/AIDS response epidemic update and health sector progress towards universal access.	WHO, UNIDAS, unicef.	Progress Report 2011.
[Ref. 5.4: 03TF3Y]	The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count \geq 200 cells/ μ L in the post-combination antiretroviral therapy era.	Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM, et al.	Clin Infect Dis. 2013; 57: 1038-47.
[Ref. 5.4: 03TFTP]	EU Package Circular: Epivir (lamivudine) 300 mg tablets: 2013.	-	-
[Ref. 5.4: 03ZJFQ]	Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy.	Kranick SM, Nath A.	Continuum Lifelong Learning Neurol. 2012; 18: 1319-37.
[Ref. 5.4: 03ZNFN]	Influence of drug transporter polymorphisms on pravastatin pharmacokinetics in humans.	Kivisto KT, Niemi M.	Pharm Res. 2007; 24: 239-47.
[Ref. 5.4: 03ZNFR]	Investigations on the in vitro metabolism of five synthetic 19-norproggestins using hepatocyte suspensions isolated from five laboratory animal species.	Qi-Gui L, Ming-Da Z, Humpel M.	Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1991; 16: 93-102.
[Ref. 5.4: 03ZR80]	U.S. Prescribing Information: Seasonique (levonorgestrel/ethinyl estradiol tablets and ethinyl estradiol tablets) for oral use: 2010.	-	-
[Ref. 5.4: 03ZYK3]	US Prescribing Information: INCIVEK (telaprevir) Film Coated Tablets, for oral use: 2011 - Revised 06/12.	-	-
[Ref. 5.4: 042H8R]	Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Gong L, Goswami S, Giacomini KM, et al.	Pharmacogenet Genomics. 2012; 22: 820-7.
[Ref. 5.4: 043X96]	U.S. Prescribing Information: PROTONIX (pantoprazole sodium) delayed-release tablets, PROTONIX (pantoprazole sodium) for delayed-release oral suspension: 2014.	-	-
[Ref. 5.4: 0446MW]	Pitavastatin is a more sensitive and selective organic anion-transporting polypeptide 1B clinical probe than rosuvastatin.	Prueksaritanont T, Chu X, Evers R, et al.	Br J Clin Pharmacol. 2014; 78:587-98.
[Ref. 5.4: 044NF4]	Induction of influx and efflux transporters and cytochrome P450 3A4 in primary human hepatocytes by rifampin, rifabutin, and rifapentine.	Williamson B, Dooley KE, Zhang Y, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 6366-9.
[Ref. 5.4: 0455SJ]	E.U. Product Circular: Atripla 600 mg/200 mg/245 mg film-coated tablets: April 2015.	-	-
[Ref. 5.4: 045VD4]	Steady-state pharmacokinetics of tenofovir-based regimens in HIV-infected pediatric patients.	King JR, Yogev R, Jean-Philippe P, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 4290-4.
[Ref. 5.4: 04668S]	Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: VIREAD.	Food and Drug Administration (CDER).	Rockville, (MD): U.S. Department of Health and Human Services;2010. Report No.: 21-356
[Ref. 5.4: 04744G]	Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection.	Alter MJ.	Journal of Hepatology. 2006; 44: S6-9.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[Ref. 5.4: 048MV7]	Analysis Plan for Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of MK-1439 in Phase 2 and Phase 3 Patients.	Merck Research Labs, Merck & Co, Inc.	社内資料
[Ref. 5.4: 04D8JW]	U.S. Prescribing Information: ZEPATIER (elbasvir and grazoprevir) Tablets for oral use: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04DT6Q]	Human immunodeficiency virus-1 infection: developing antiretroviral drugs for treatment guidance for industry.	Food and Drug Administration (CDER).	Silver Spring, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2015.
[Ref. 5.4: 04GQWZ]	AU Product Circular: HARVONI (ledipasvir and sofosbuvir) tablets: June 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04J04X]	Global AIDS update 2016 [Internet].	UNAIDS.	Geneva, CH: UNAIDS; 2016. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf .
[Ref. 5.4: 04JMMV]	Prediction of clinical irrelevance of PK differences in atorvastatin using PK/PD models derived from literature-based meta-analyses.	Vargo R, Adewale A, Behm MO, et al.	Clin Pharmacol Ther. 2014; 96: 101-9.
[Ref. 5.4: 04K9PN]	Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study.	Murdocha DM, Venter WDF, Feldman C, et al.	AIDS. 2008; 22: 601-10.
[Ref. 5.4: 04KB08]	Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection (EMA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 3).	European Medicines Agency.	London: European Medicines Agency; 2016.
[Ref. 5.4: 04LK3B]	Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials.	Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, et al.	AIDS. 2013; 27: 939-50.
[Ref. 5.4: 04LMDF]	Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the international antiviral society-USA panel.	Gunthard HF, Saag MS, Benson CA, et al.	JAMA. 2016; 316: 191-210.
[Ref. 5.4: 04LV4N]	Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-Infected adults and adolescents [Internet].	The DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC).	Rockville, MD: AIDS info; 2017. Available from: http://aidsinfo.nih.gov/guidelines .
[Ref. 5.4: 04M4T2]	Product monograph: GLUCOPHAGE - Metformin Hydrochloride Tablets.	Sanofi-aventis Canada Inc.	Laval: Sanofi-aventis Canada Inc; 2015.
[Ref. 5.4: 04MB77]	Division of AIDS (DAIDS) table for grading the severity of adult and pediatric adverse events, version 2.0 [Internet].	National Institute of Allergy and Infectious Diseases.	Bethesda, MD: NIAID; 2014. Available from: http://rsc.tech-res.com/docs/default-source/safety/daids_ae_grading_table_v2_nov2014.pdf .
[Ref. 5.4: 04MK7F]	U.S. Prescribing Information: VITEKTA (elvitegravir) tablets: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04MN5R]	Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection 2016: recommendations for a public health approach, second edition 2016 [Internet].	World Health Organization (WHO).	Geneva, Switzerland: WHO; 2016. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf .
[Ref. 5.4: 04MVB0]	U.S. Product Circular: GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride) tablets and GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride) Extended-Release Tablets: 2008.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[Ref. 5.4: 04MZSY]	EACS guidelines 8.2 [Internet].	European AIDS Clinical Society.	Brussels: European AIDS Clinical Society; 2017. Available from: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf .
[Ref. 5.4: 04N7D7]	E.U. Product Circular: Viread 123 mg, 163 mg, 204 mg, 245 mg, film-coated tablets. Viread 33 mg/g, granules: December 2011.	-	-
[Ref. 5.4: 04N7XT]	E.U. Product Circular: Epivir 150 mg, 300mg film-coated tablets, Epivir 10 mg/ml oral solution: July 2006.	-	-
[Ref. 5.4: 04N8XF]	Drug interaction between oral atorvastatin and verapamil in healthy subjects: effects of atorvastatin on the pharmacokinetics of verapamil and norverapamil.	Choi DH, Shin WG, Choi JS.	Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64: 445-9.
[Ref. 5.4: 04N90S]	The effect of atorvastatin treatment on serum oxysterol concentrations and cytochrome P450 3A4 activity.	Hukkanen J, Puurunen J, Hyotylainen T, et al.	Br J Clin Pharmacol. 2015; 80: 473-9.
[Ref. 5.4: 04N925]	A clinician's guide to statin drug-drug interactions.	Kellick KA, Bottorff M, Toth PP, et al.	J Clin Lipidol. 2014; 8 Suppl 3: S30-46.
[Ref. 5.4: 04N93N]	Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics.	Neuvonen PJ.	Curr Opin Investig Drugs. 2010; 11: 323-32.
[Ref. 5.4: 04N94C]	Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 expression in liver and intestine on interpatient pharmacokinetic variability of atorvastatin in obese subjects.	Ulvestad M, Skottheim IB, Jakobsen GS, et al.	Clin Pharmacol Ther. 2013; 93: 275-82.
[Ref. 5.4: 04N94Q]	Pharmacokinetic drug interactions involving 17alphaethinylestradiol: a new look at an old drug.	Zhang H, Cui D, Wang B, et al.	Clin Pharmacokinet. 2007; 46: 133-57.
[Ref. 5.4: 04NB2S]	Effect of atorvastatin and fluvastatin on the metabolism of midazolam by cytochrome P450 in vitro.	Mc Donnell CG, Shorten G, Van Pelt FN.	Anaesthesia. 2005; 60: 747-53.
[Ref. 5.4: 04P95N]	U.S. Prescribing Information: EPIVIR (lamivudine) tablets for oral use and oral solution: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04P95P]	U.S. Prescribing Information: VIREAD (tenofovir disoproxil fumarate) tablets and powder for oral use: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04PB39]	Neuropsychiatric effects of HIV antiviral medications.	Treisman GJ, Soudry O.	Drug Saf. 2016; 39: 945-57.
[Ref. 5.4: 04PB3J]	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability.	Usach I, Melis V, Peris JE.	J Int AIDS Soc. 2013; 16: 1-14.
[Ref. 5.4: 04PDJV]	U.S. Prescribing Information: TYBOST (cobicistat) tablets, for oral use: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04PL3B]	Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors.	Stedman CA, Barclay ML.	Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14: 963-78.
[Ref. 5.4: 04PMJY]	Drug-drug interaction studies: regulatory guidance and an industry perspective.	Prueksaritanont T, Chu X, Gibson C, et al.	The AAPS Journal. 2013; 15: 629-45.
[Ref. 5.4: 04PMKB]	Diltiazem and Desmethyl diltiazem (MA)	-	January 2017.
[Ref. 5.4: 04PMKH]	Efavirenz	-	April 2017.
[Ref. 5.4: 04PMKN]	Ketoconazole	-	March 2017.
[Ref. 5.4: 04PML3]	Rifampicin, multiple doses (MD)	-	February 2017.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[Ref. 5.4: 04PMLD]	Physiologically based mechanistic modelling to predict complex drug-drug interactions involving simultaneous competitive and time-dependent enzyme inhibition by parent compound and its metabolite in both liver and gut - the effect of diltiazem on the time-course of exposure to triazolam.	Yeo KR, Jamei M, Yang J, et al.	European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2010; 39: 298–309.
[Ref. 5.4: 04PMM8]	Healthy Volunteer (Caucasian)	-	December 2015.
[Ref. 5.4: 04PMMG]	Healthy Volunteer (Caucasian)	-	January 2017.
[Ref. 5.4: 04PMN5]	Verapamil	-	August 2016.
[Ref. 5.4: 04Q7QC]	Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review.	Brown TT, Qaqish RB.	AIDS. 2006, 20:2165–74.
[Ref. 5.4: 04Q7RX]	Bone disorders in human immunodeficiency virus infection.	Glesby MJ.	Bone Disorders in HIV Infection, CID. 2003; 37 Suppl 2: S91-5.
[Ref. 5.4: 04Q9LK]	Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco.	Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al.	PLoS ONE. 2011; 6: 1-11.
[Ref. 5.4: 04QB73]	U.S. Prescribing Information: CRESTOR (rosuvastatin calcium) tablets: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04QB74]	U.S. Prescribing Information: LIVALO (pitavastatin) tablet, for oral use: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04QB7F]	U.S. Prescribing Information: OLYSIO (simeprevir) capsules, for oral use: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04QB7L]	U.S. Prescribing Information: LIPITOR (atorvastatin calcium) Tablets for oral administration: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04QB8M]	U.S. Prescribing Information: INVOKANA (canagliflozin) tablets, for oral use: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04QB8N]	U.S. Prescribing Information: DAKLINZA™ (daclatasvir) tablets, for oral use: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04QB8R]	U.S. Prescribing Information: FARXIGA® (dapagliflozin) tablets, for oral use: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04QBY6]	U.S. Product Circular: Diabeta (glyburide) Tablets USP: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04QBYP]	U.S. Prescribing Information: VICTOZA (liraglutide) Injection, for subcutaneous use: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04QBYQ]	U.S. Prescribing Information: ONGLYZA (saxagliptin) tablets, for oral use: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04QBYX]	U.S. Prescribing Information: JARDIANCE (empagliflozin) tablets, for oral use: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04QBYY]	U.S. Prescribing Information: ACTOS (pioglitazone) Tablets: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04QBYZ]	U.S. Prescribing Information: AMARYL (glimepiride) tablets: 2013.	-	-
[Ref. 5.4: 04QBZ0]	U.S. Product Circular: GLUCOTROL (glipizide) tablets for oral use: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04QBZ3]	U.S. Prescribing Information: SUBOXONE (buprenorphine and naloxone) sublingual film, for sublingual or buccal use CIII: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04QBZM]	U.S. Prescribing Information: AVANDIA (rosiglitazone maleate) Tablets: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04QC04]	U.S. Product Circular: TOLBUTAMIDE Tablets USP: 2009.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[Ref. 5.4: 04QC7D]	U.S. Prescribing Information: ALTOPREV (lovastatin extended-release) Tablets for oral administration: 2012.	-	-
[Ref. 5.4: 04QC83]	U.S. Prescribing Information: PREVACID (lansoprazole) delayed-release capsules, for oral use and PREVACID SOLUTAB (lansoprazole) delayed-release orally disintegrating tablets: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04QC88]	U.S. Prescribing Information: Lescol (fluvastatin sodium) capsules/ Lescol XL (fluvastatin sodium) extended-release tablets for oral use: 2012.	-	-
[Ref. 5.4: 04QC8B]	U.S. Prescribing Information: PRILOSEC (omeprazole) delayed-release capsules and PRILOSEC (omeprazole magnesium) for delayed-release oral suspension: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04QC8W]	U.S. Prescribing Information: PROTONIX (pantoprazole sodium) delayed-release tablets, for oral use and PROTONIX (pantoprazole sodium) for delayed-release oral suspension: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04QCB2]	U.S. Prescribing Information: ZOCOR (simvastatin) Tablets: 2015.	-	-
[Ref. 5.4: 04QFCH]	HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS).	Sharma SK, Soneja M.	Indian J Med Res. 2011; 134: 866-77.
[Ref. 5.4: 04QGV8]	Differential renal handling of angiotensin-converting enzyme inhibitors enalaprilat and lisinopril in rats.	Lin JH, Chen IW, Ulm EH, et al.	Drug Metab Dispos. 1988; 16: 392-6.
[Ref. 5.4: 04QGV9]	Rosiglitazone has no clinically significant effect on nifedipine pharmacokinetics.	Harris RZ, Inglis AM, Miller AK, et al.	J Clin Pharmacol. 1999; 39: 1189-94.
[Ref. 5.4: 04QHXX]	U.S. Prescribing Information: INTELENCE (etravirine) tablets for oral use: 2014.	-	-
[Ref. 5.4: 04QHY6]	U.S. Prescribing Information: VIRAMUNE (nevirapine) tablets, oral suspension, for oral use: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04QHYD]	E.U. Product Circular: Epivir 150 mg, 300 mg, film-coated tablets, 10 mg/ml oral solution: Jul 2006.	-	-
[Ref. 5.4: 04QHYF]	E.U. Product Circular: Viread 123 mg, 163 mg, 204 mg, 245 mg film-coated tablets, 33 mg/g granules: Dec 2011.	-	-
[Ref. 5.4: 04QL06]	Fact sheet July 2017 global HIV statistics [Internet].	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.	Geneva: UNAIDS; 2016. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
[Ref. 5.4: 04QP95]	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents [Internet].	AIDS info.	Washington : U.S. Department of Health and Human Services; 2016. Available from: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescen_tgl.pdf
[Ref. 5.4: 04QP99]	HIV surveillance report: Diagnoses of HIV infection in the United States and dependent areas, 2015.	The Division of HIV/AIDS Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention.	-
[Ref. 5.4: 04QP9F]	Introduction to the EACS Guidelines Version 8.2, January 2017.	EACS.	-
[Ref. 5.4: 04QP9M]	Surveillance report: HIV/AIDS surveillance in Europe 2015.	WHO.	-

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[Ref. 5.4: 04QVMS]	Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected patients with HIV-1 RNA \leq 100,000 copies/mL: week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis.	Behrens G, Rijnders B, Nelson M, et al.	AIDS Patient Care STDS. 2014; 28: 168-75.
[Ref. 5.4: 04QVMV]	Substantial effect of efavirenz monotherapy on bilirubin levels in healthy volunteers.	Metzger IF, Quigg TC, Epstein N, et al.	Curr Ther Res Clin Exp. 2014; 76: 64-9.
[Ref. 5.4: 04QVMX]	Guidelines version 8.2 January 2017 [Internet].	European AIDS Clinical Society.	London: EACS; 2017. Available from: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf .
[Ref. 5.4: 04QXF9]	Grapefruit juice has no effect on quinine pharmacokinetics.	Ho PC, Chalcraft SC, Coville PF, et al.	Eur J Clin Pharmacol. 1999; 55: 393-8.
[Ref. 5.4: 04QXL4]	The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy.	Jevtović DJ, Salemović D, Ranin J, et al.	HIV Medicine. 2005; 6: 140-3.
[Ref. 5.4: 04QXW3]	EU Product Circular: Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg film-coated tablets: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04R37G]	U.S. Prescribing Information: ISENTRESS (raltegravir) filmcoated tablets, for oral use: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04R37H]	U.S. Prescribing Information: PEGINTRON (peginterferon alfa-2b) injection, for subcutaneous use: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04R37J]	U.S. Prescribing Information: VICTRELIS (boceprevir) Capsules: 2011.	-	-
[Ref. 5.4: 04R3ZH]	U.S. Prescribing Information: JANUVIA (sitagliptin) Tablets: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04R6X5]	U.S. Prescribing Information: ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine, and tenofovir alafenamide) tablets, for oral use: 2017.	-	-
[Ref. 5.4: 04R796]	U.S. Prescribing Information: SELZENTRY (maraviroc) tablets, for oral use, oral solution: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04R7PM]	U.S. Prescribing Information: FUZEON (enfuvirtide) for Injection: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04R986]	The immune reconstitution inflammatory syndrome.	Bosamiya SS.	Indian J Dermatol. 2011; 56: 476-9.
[Ref. 5.4: 04RBG6]	U.S. Prescribing Information: REBETOL (ribavirin USP) capsules, for oral use and oral solution: 2016.	-	-
[Ref. 5.4: 04ZQBB]	Fact sheet - July 2018: 2017 global HIV statistics.	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.	Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2018. 5 p.
[Ref. 5.4: 05084L]	Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidance.	Department of HIV.	Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2018 Jul. 14 p.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[Ref. 5.4: 0508DT]	Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society–USA panel.	Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al.	JAMA. 2018; 320: 379-96.
[Ref. 5.4: 050XCL]	Switch to doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate (DOR/3TC/TDF) maintains virologic suppression through 48 weeks: results of the DRIVE-SHIFT trial [abstract].	Kumar P, Johnson M, Molina JM, et al.	IDWeek 2018; 2018 Oct 3-7; San Francisco, CA. Abstract no. LB2.
[Ref. 5.4: 0528SR]	Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial.	Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et al.	Lancet HIV. 2018; 5: e347-56.
[Ref. 5.4: 0528SS]	Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies.	Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al.	Lancet. 2018; 391: 839-49. Erratum in: Lancet. 2018 Feb 1.
[Ref. 5.4: 0529CQ]	Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study.	Trottier B, Lake JE, Logue K, et al.	Antivir Ther. 2017; 22: 295-305. Methods; extended data tables 1-3; figure; 7 p.
[Ref. 5.4: 053CRN]	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV: Oct 2018.	Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.	Washington (DC): U.S. Department of Health and Human Services (HHS); [last updated: 2018 Oct 25]. 331 p.
[Ref. 5.4: 04WHL3]	Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial.	Molina JM, Squires K, Sax PE, et al.	Lancet HIV. In press 2018.
[Ref. 5.4: 050SC7]	Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve adults with human immunodeficiency virus-1 infection: week 48 results of the DRIVE-AHEAD trial.	Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al.	Clin Infect Dis. In press 2018.