

darunavir ethanolate (JAN)

ダルナビル エタノール付加物

抗ウイルス化学療法剤

625

基本添付文書 プリジスタ錠・プリジスタナীব錠2021年8月改訂

〔製品 規制等：(製) (処方), (保険通知) 《プリジスタ錠300mg 2007.11.22 承認》

プリジスタ Prezista 錠600mg (ヤンセン)

プリジスタナীব Prezistanaīb 錠800mg (ヤンセン)

〔組成〕〔プリジスタ(600mg錠)〕：1錠中650.46mg(ダルナビルとして600mg)

〔プリジスタナীব(800mg錠)〕：1錠中867.28mg(ダルナビルとして800mg)

〔効能・効果〕HIV感染症

〔効能関連注意〕①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)を参考にするとする。②〔600mg錠〕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(用法関連注意①参照)。③〔800mg錠〕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(用法関連注意①参照)。④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。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。⑤小児HIV感染症に対しては、有効性及び安全性が確立していない(特定背景関連注意③④参照)。

〔用法・用量〕ダルナビルとして

〔600mg錠〕：1回600mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日2回食事中又は食直後に併用投与。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用する。

〔800mg錠〕：1回800mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日1回食事中又は食直後に併用投与。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用する。

〔用法関連注意〕①次を参照し使用する。②抗HIV薬による治療経験がないHIV感染患者：800mg錠1錠を1日1回投与。③抗HIV薬による治療経験のある患者。④ダルナビル耐性関連変異を持たない患者：800mg錠1錠を1日1回投与。⑤少なくとも1つのダルナビル耐性関連変異を持つ患者：600mg錠1錠を1日2回投与。⑥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、600mg錠1錠を1日2回投与が推奨される(効能関連注意①②③参照)。⑦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。⑧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ため、本剤は他の抗HIV薬と併用する。⑨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。

〔禁忌〕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、モモジド、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、プロナセリン、シルデナフィル(レバチオ)、タダラフィル(アドシルカ)、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、ルラシドン、アスナプレビル、ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩、グラソプレビル、リバーロキサパンを投与中の患者(相互作用①参照)。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(特定背景関連注意③④⑤、相互作用②参照)。④低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児(特定背景関連注意③④、その他の注意③参照)。

〔重要な基本的注意〕①使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用する。②本剤はHIV感染症の根治療法ではないことから、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、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。③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。④抗HIV療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者へのHIV感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできない。⑤抗HIV療法が、血液等による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。⑥投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、中止したりしない。⑦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。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。⑧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。⑨HIV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。⑩海外臨床試験において、発疹は因果関係の不明なものも含め10.3%の患者に認められ、本剤の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週以内に発現した継続中に寛解した。なお、治療経験のある患者を対象とした海外臨床試験において、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中止はなかった。⑪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。⑫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。⑬肝機能障害、黄疸が現れることがあるので、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行う(重大な副作用③参照)。

〔特定背景関連注意〕①合併症・既往歴等のある患者。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スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者：交差過敏症が現れる可能性がある。ダルナビルはスルホンアミド基を有する。④腎機能障害患者。腎機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者：投与しない。コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある(禁忌③、相互作用②参照)。⑤肝機能障害患者。肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者：投与しない。コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある(禁忌③、相互作用②参照)。⑥肝機能障害患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)：定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は中止を考慮する。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(薬物動態③④参照)。⑦慢性活動性のB型及び/又はC型肝炎患者等投与前に肝機能異常が認められる患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)：定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は中止を考慮する。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。また、肝機能を更に悪化させる可能性がある。海外第Ⅱb/Ⅲ相試験において、B型及び/又はC型肝炎重複感染患者では、有害事象及び臨床検査値異常のうち、肝酵素の上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。⑧妊婦。⑨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。⑩妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤/リトナビルを投与時、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③④参照)。⑪授乳婦：授乳を避けさせる。ダルナビルは、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。⑫小児等。⑬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(禁忌③、その他の注意③参照)。⑭3歳以上の幼児、小児における臨床試験は実施していない(効能関連注意③参照)。⑮高齢者：副作用の発現に注意し慎重に投与する。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。

【相互作用】本剤は代謝酵素チトクロームP450(CYP3A4)阻害作用

2 タルナ

を有することから、CYP3A4により代謝される薬剤と併用時、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時本剤の血中濃度が低下し、CYP3A4を阻害する薬剤と併用時本剤の血中濃度が上昇する可能性がある

❶ 併用禁忌

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)、ミダフレッサ、ブコラム) (禁忌 [※] 参照)	これらの薬剤の血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある	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) (禁忌 [※] 参照)	ピモジドの血中濃度上昇により、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある	
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(クリアミン) ジヒドロエルゴタミン(ジヒデルゴット) エルゴメトリン メチルエルゴメトリン(バルタンM) (禁忌 [※] 参照)	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管収縮、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) (禁忌 [※] 参照)	バルデナフィルの血中濃度が上昇し、半減期が延長するおそれがある	
プロナセリン(ロナセン) (禁忌 [※] 参照)	プロナセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある	
シルデナフィル(レバチオ) タダラフィル(アドシルカ) (禁忌 [※] 参照)	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある(シルデナフィルとリトナビルとの併用により、シルデナフィルのC _{max} 及びAUCがそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加したとの報告がある)	
アゼルニジピン(カルブロック) アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル(レザルトス配合錠) (禁忌 [※] 参照)	アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある	
ルラシドン(ラッーダ) (禁忌 [※] 参照)	ルラシドンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある	
アスナプレビル(スンペブラ) ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩(ジメンシー配合錠) (禁忌 [※] 参照)	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化する可能性がある	
グラゾプレビル(グラジナ) (禁忌 [※] 参照)	グラゾプレビルの血中濃度が上昇する可能性がある	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
リバーロキサパン(イグザレルト) (禁忌 [※] 参照)	リバーロキサパ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	本剤及びリトナビルのCYP3A4に対する阻害作用又はP-糖蛋白阻害作用により、リバーロキサパンの血中濃度が上昇することがある

❷ 併用注意

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 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョー	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

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。併用する場合には注意して投与する	
リファブチン	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とリファブチン150mg 2日1回を併用時、リファブチンの活性代謝物のAUCが9.8倍に増加した。併用する場合には必要に応じてリファブチンの投与量を減量するなど注意して投与する	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
シンバスタチン アトルバスタチン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど注意して投与する	
サルメテロール	サルメテロールの血中濃度上昇により、QT延長、動悸、洞性頻脈などの心血管系事象の発現リスクが増大する可能性がある。併用する場合には必要に応じてサルメテロールの投与量を減量するなど注意して投与する	
クラリスロマイシン	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とクラリスロマイシン500mg 1日2回を併用時、クラリスロマイシンのAUCが57%増加した。併用する場合には必要に応じてクラリスロマイシンの投与量を減量するなど注意して投与する	
カルバマゼピン	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とカルバマゼピン200mg 1日2回を併用時、カルバマゼピンのAUCが45%増加した。併用する場合には必要に応じてカルバマゼピンの投与量を減量するなど注意して投与する	
シルデナフィル(バイアグラ) タダラフィル(シアリス、ザルティア) アミオダロン ペブリジル リドカイン(全身投与) キニジン シクロスポリン タクロリムス Ca拮抗剤 ・フェロジピン ・ニフェジピン ・ニカルジピン等 フルチカゾン ダサチニブ エベロリムス ボセンタン アピキサパン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど注意して投与する	
ロスバスタチン プラバスタチン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の投与量を減量するなど注意して投与する	機序不明

	る	
ジゴキシ	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とジゴ キシ0.4mg 1日1回を併 用時、ジゴキシのAUC が77%増加した。併用する 場合には必要に応じてジゴ キシの投与量を減量する など注意して投与する	本剤及びリトナビルの P-糖蛋白質阻害作用によ り、ジゴキシの血中濃度 が上昇することがある
コルヒチン (禁忌 ^⑨ 、特定背 景関連注意 ^{⑨⑩⑪} 参照)	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)。併用する場 合には必要に応じてコルヒ チンの投与量を減量するな ど注意して投与する	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。 併用する場合には必要に 応じてグレカプレビル・ ビブレンタスビルの投与量 を減量するなど注意して投 与する	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
経口避妊剤 ・エチニルエ ストラジオール ・ノルエチステ ロン等	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とエチ ニルエストラジオール/ノ ルエチステロン 35µg/1mg 1日1回を併用時、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 ンパロキセチ ン	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回と併用 時、セルトラリン(50mg 1 日1回)のAUCが49%、パ ロキセチン(20mg 1日1回) のAUCが39%減少した。 併用する場合には注意して 投与する	機序不明
メサドン	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とメサ ドンを併用時、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。併用する場 合には注意して投与する	機序不明
イトラコナゾ ール ケトコナゾール (国内では外用 剤のみ発売) ポリコナゾール	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。併用する場合には必 要に応じて本剤又はこれら の薬剤の投与量を調節する など注意して投与する	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。 併用する場合には必要に応 じて本剤又はワルファリン の投与量を調節するなど注 意して投与する	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

《スクレオシド/ス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	ジダノシン400mg 1日1回 (空腹時投与)と本剤/リト ナビル 600/100mg 1日2回 (食直後投与)を併用時、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	機序不明
テノホビル	テノホビル(フマル酸テノ	機序不明

	ホビルジソプロキシ 300mg 1日1回)と本剤/リ トナビル 300/100mg 1日2 回を併用時、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	
ジドブジン ザルシタビン エムトリシタ ビン サニルブジン ラミブジン アバカビル	これらの薬剤との相互作用 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

《非スクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)》

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラビリン	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とエト ラビリン100mg 1日2回を 併用時、エトラビリンの AUCが37%減少した。本 剤/リトナビルと併用する 場合には、用量を調節する 必要はない	機序不明
エファビレンツ	本剤/リトナビル 300/100mg 1日2回とエフ アビレンツ600mg 1日1回 を併用時、本剤のAUCが 13%減少し、エファビレン ツのAUCが21%増加した。 本剤/リトナビルと併用す る場合には、用量を調節す る必要はない	エファビレンツの薬物代謝 酵素誘導作用により本剤の 代謝が促進される
ネビラピン	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とネビ ラピン200mg 1日2回を併 用時、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
リルビピリン	本剤/リトナビル 800/100mg 1日1回とリル ビピリン150mg 1日1回を 併用時、リルビピリンの AUCが130%増加した。本 剤/リトナビルとリルビピ 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、リルビピリンの代 謝が阻害される

《HIV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	本剤600mgとリトナビル 100mgをそれぞれ1日2回 併用時、リトナビルにより 本剤のAUCが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	本剤/リトナビル 1,200/100mg 1日2回とロ ピナビル・リトナビル 400・100mg 1日2回又は本 剤1,200mg 1日2回とロピ ナビル・リトナビル 533・133.3mg 1日2回を併 用時、本剤のAUCは40% 減少した。本剤/リトナビ ルと併用時のロピナビル・ 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	本剤400mg、サキナビル 1,000mg及びリトナビル 100mgを1日2回で併用時、 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	

4 タルナ

	されない	
インジナビル	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とインジナビル800mg 1日2回を併用時、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。本剤/リトナビルと併用時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
アタザナビル	本剤/リトナビル 400/100mg 1日2回とアタザナビル300mg 1日1回を併用時、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	前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	

《インテグラゼ阻害剤》

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時、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	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とドルテグラビル30mg 1日1回を併用時、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

《その他の抗HIV薬》

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マラビロク	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回とマラビロク150mg 1日2回を併用時、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

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

① 重大な副作用 ② 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) : 重度の発疹が現れた場合は、直ちに中止し適切な処置を行う ③ 肝機能障害、黄疸(頻度不明) : AST, ALT, γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある(重要な基本的注意^⑦参照) ④ 急性肺炎(0.5%)

② その他の副作用

	1%以上	1%未満
感染症及び寄生虫症		毛包炎
免疫系障害	過敏症	免疫再構築症候群
代謝及び栄養障害	高トリグリセリド血症(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、錯感覚、傾眠、一過性脳虚血発作

耳及び迷路障害		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、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、しゃっくり
胃腸障害	下痢(23.7%)、悪心(14.9%)、腹痛(8.7%)、嘔吐(7.6%)、酵素素増加、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
皮膚及び皮下組織障害	発疹(10.3%)、痒痒症(5.6%)、体脂肪の再分布/蓄積、血管浮腫	寝汗、アレルギー性皮膚炎、湿疹、中毒性皮膚炎、脱毛症、薬剤性皮膚炎、多汗症、皮膚の炎症、斑状丘疹状皮膚疹、蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛	関節痛、四肢痛、骨減少症、骨粗鬆症、骨壊死
腎及び尿路障害		急性腎障害、腎機能不全、腎結石症、多尿
生殖系及び乳房障害		女性化乳房
全身障害及び投与局所様態	疲労(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、部分トロポプラスチン時間延長	

【過量投与】処置：本剤は透析により除去されない 【その他の注意】非臨床試験に基づく情報 ①動物実験(ラット)では、造血系、血液凝固系、肝、腎、脾臓及び甲状腺に影響が認められた。活性化部分トロポ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^④、特定背景関連注意^{⑤⑥}参照) ③マウス及びラット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、雄ラットに甲状腺腺腫が認められた ④遺伝毒性試験(*in vitro*及び*in vivo*)においてダルナビルは陰性であった 【保存等】室温保存。有効期間：36ヵ月

【薬物動態】①血中濃度 ③300mg錠：健康成人8例に、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300mg錠2錠を食後単回経口投与時の血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ〔 t_{max} ：中央値(範囲)〕は、 C_{max} 5.96±0.888 μ g/mL、 t_{max} 2.0(0.5-3.0)時間、 AUC_{∞} 102±46.3 μ g $\cdot$ hr/mL、 $t_{1/2}$ 17.8±10.3時間 ⑤300・600mg錠 ⑦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時の血漿中ダルナビル濃度-時間推移は添付文書参照。薬物動態パラメータを次表に示す(外国人データ)

薬物動態パラメータ	本剤300mg錠×2錠/ リトナビル100mg	本剤600mg錠×1錠/ リトナビル100mg
空腹時投与	47例	47例
t_{max} (h)	2.0(1.0-5.0)	2.0(1.0-5.0)
C_{max} (μ g/mL)	4.13±0.81	4.21±1.18
AUC_{∞} (μ g $\cdot$ h/mL)	93.7±34.2	92.4±40.3(46例)
$t_{1/2}$ (h)	19.0±7.26	19.0±11.1(46例)
食後投与	47例	46例
t_{max} (h)	4.0(1.0-5.0)	4.0(1.0-6.0)
C_{max} (μ g/mL)	6.02±1.60	5.80±1.08
AUC_{∞} (μ g $\cdot$ 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)

④HIV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2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次表に示す(外国人データ)。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は添付文書参照

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル 600/100mg 1日2回(119例)
AUC_{12} (μ g $\cdot$ hr/mL)	平均±標準偏差：62.3±16.1 中央値(範囲)：61.7(33.9-106)
C_0 (μ g/mL)	平均±標準偏差：3.58±1.15 中央値(範囲)：3.54(1.26-7.37)

⑤400・800mg錠 ⑦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

単回経口投与時の血漿中ダルナビル濃度-時間推移は添付文書参照。薬物動態パラメータを次表に示す(外国人データ)

薬物動態パラメータ	本剤400mg錠×2錠/ リトナビル100mg	本剤800mg錠×1錠/ リトナビル100mg
空腹時投与	81例	78例
$t_{\max}$ (h)	2.0(1.0-23.9)	2.0(1.0-5.0)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	4.87±1.44	4.91±1.33
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	105±65.5	99.5±49.4
$t_{1/2}$ (h)	16.1±8.38	17.0±17.2
食後投与	43例	44例
$t_{\max}$ (h)	3.0(1.0-6.0)	3.0(1.0-5.0)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	7.03±1.67	6.77±1.67
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	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)

①本剤/リトナビル 800/100mgを食後1日1回反復経口投与したHIV感染者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(48週時, C211試験)を次表に示す(外国人データ)。定常状態におけるダルナビルの平均血漿中濃度推移は添付文書参照

薬物動態パラメータ	本剤/リトナビル 800/100mg 1日1回(335例)
AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	平均値±標準偏差: 93.0±27.1 中央値(範囲): 87.9(45.0-219)
C_0 ($\mu\text{g/mL}$)	平均値±標準偏差: 2.28±1.17 中央値(範囲): 2.04(0.368-7.24)

③性差: 母集団薬物動態解析の結果, 女性患者の本剤の曝露量は男性に比べ16.8%高かったが², この差異に臨床的意義はない(外国人データ) ②吸収(外国人データ) ③絶対的バイオアベイラビリティ: 健康成人に, 本剤とリトナビルを食後併用投与時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 ④食事の影響: 本剤/リトナビル 400/100mgを食事と共に投与時のダルナビルの $C_{\max}$ 及び AUC_{last} は, 空腹時投与と比較して約30%増加。異なる内容の食事(総カロリーは240~928kcal)を摂取時, 食事の内容によるダルナビルの $C_{\max}$ 及び AUC_{last} に差はみられなかった ⑤分布: ダルナビルのヒト血漿蛋白結合率は約95%であり, 主に血漿 α_1 -酸性糖蛋白質に結合(*in vitro*試験, 平衡透析法) ④代謝: 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。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。健康成人に¹⁴C-標識体(本剤)/リトナビル 400/100mg単回経口投与時, 血漿中放射能の大部分は未変化体由来(外国人データ) ⑤排泄: 健康成人に¹⁴C-標識体(本剤)/リトナビル 400/100mg単回経口投与時, 約79.5%が糞中に, 約13.9%が尿中に排泄。また, 未変化体の排泄率は, 糞中が約41.2%, 尿中が約7.7%。ダルナビル150mg単独静注時の全身クリアランスは32.8L/hr, リトナビル100mg併用時の全身クリアランスは5.9L/hr(外国人データ) ⑥特定の背景を有する患者 ⑥肝機能障害: 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 1日2回反復投与時, ダルナビルの薬物動態を健康被験者と比較時, 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(特定背景関連注意^{⑥⑥}参照) ⑥腎機能障害: 中等度腎障害(CL_{CR} が30~60mL/min)を有するHIV-1感染者20例で, 腎機能の低下によりダルナビルの薬物動態に有意な影響がないことが示された。重度腎障害又は末期腎疾患を有するHIV-1感染者での試験は実施されていないが, ダルナビルは主に肝臓で代謝されることから, 腎障害患者でダルナビルの全身クリアランスは低下しないと推察される。ダルナビル及びリトナビルの血漿蛋白結合率は高いことから, 血液透析や腹膜透析によって除去される可能性は低い ⑥妊娠, 産婦への投与: 妊娠中期のHIV感染者(11例)に, 本剤/リトナビル 600/100mgを1日2回投与時, ダルナビルの $C_{\max}$, AUC_{12h} 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。妊娠後期(11例)では, ダルナビルの $C_{\max}$ 及び AUC_{12h} はそれぞれ19%及び17%減少し, $C_{\min}$ は2%上昇。妊娠中期のHIV感染者(16例)に, 本剤/リトナビル 800/100mgを1日1回投与時, ダルナビルの $C_{\max}$, AUC_{24h} 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(特定背景関連注意^{⑥⑥}参照) ⑦薬物相互作用 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)又はランチジン150mg(1日2回)を併用時, オメプラゾール及びランチジンはダルナビルの $C_{\max}$ 及び AUC_{12} に影響を及ぼさなかった(外国人データ) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①海外第Ⅲ相臨床試験[C212試験(TITAN試験)] ②抗HIV薬の治療歴がありロビナビル・リトナビル(LPV/r)による治療経験がない

HIV感染者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)とロビナビル・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第Ⅲ相比較試験を実施。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%。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.33 $\log_{10}$ コピー/mL, CD4陽性リンパ球数の中央値は235/mm³(範囲3-831)。96週時の臨床成績を次表に示す

	DRV/r群 600/100mg BID + OBR ^{※7} (298例)	LPV/r群 400/100mg BID + OBR ^{※7} (297例)
ウイルス学的効果(HIV RNA量)		
・ <400コピー/mL ^{※1, ※2}	66.8%	58.9%
・ <50コピー/mL ^{※1}	60.4%	55.2%
・ 投与前からの変化(平均値; $\log_{10}$ コピー/mL) ^{※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) ^{※3}	+81	+93
ウイルス学的治療失敗	11.7%	22.9%
・ 治療初期に無効 ^{※4}	7.4%	13.8%
・ リバウンド ^{※5}	4.4%	8.8%
・ ウイルス抑制なしによる中止 ^{※6}	0%	0.3%
死亡又は有害事象による中止	7.7%	6.7%
他の理由による中止	14.1%	12.8%

※1: TLOVRアルゴリズムで補完。※2: 96週時が<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。※3: NC=Fで補完。※4: 16週時点のHIV RNA量が ≥ 400 コピー/mLであった例。※5: 96週時までにHIV RNA量が<400コピー/mLに至ったが², 96週時は<400コピー/mLではなかった例。※6: 96週時までにHIV RNA量が<400コピー/mLに至らなかった例。※7: Optimized background regimen; 至適化された背景治療の組合せ(2NRTI±NNRTI)

⑥副作用発現率は, 74.2%(221/298例)で, 主な副作用は, 下痢96例(32.2%), 悪心55例(18.5%), 発疹37例(12.4%), 高トリグリセリド血症35例(11.7%), 頭痛33例(11.1%), 腹痛30例(10.1%) ②海外第Ⅱb相試験[C202/C213試験(POWER 1, 2試験)] ③高度なPI耐性レベルを示すHIV感染者を対象とした2つの無作為割付けによる用量設定比較試験を実施。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%。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.61 $\log_{10}$ コピー/mL, CD4陽性リンパ球数の中央値は153/mm³(範囲3-776)。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, Enfuvirtide(ENF)の使用歴はDRV/r群が20%, 対照PI群が17%。96週時の臨床成績を次表に示す

	DRV/r群 600/100mg BID + OBR ^{※6} (131例)	対照PI群 ^{※7} + OBR ^{※6} (124例)
ウイルス学的効果		
・ HIV RNAが ≤ 1.0 $\log_{10}$ コピー/mL以上減少 ^{※1, ※2}	56.5%	9.7%
・ HIV RNA量が ² <50コピー/mL ^{※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 ^{※3}	8.4%	53.2%
・ リバウンド ^{※4}	16.8%	18.5%
・ ウイルス抑制なし ^{※5}	3.8%	8.1%
死亡又は有害事象による中止	9.2%	3.2%
他の理由による中止	5.3%	7.3%

※1: TLOVRアルゴリズムで補完。※2: 96週時が ≤ 1.0 $\log_{10}$ 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。※3: バースライン時から12週時のHIV RNAに 0.5 $\log_{10}$ コピー/mL以上の減少が認められなかった例。※4: 治療初期のHIV RNAに 1.0 $\log_{10}$ コピー/mL以上の減少がみられたが², 96週時は ≤ 1.0 $\log_{10}$ コピー/mL以上の減少が認められなかった例。※5: 96週時までにHIV RNAが ≤ 1.0 $\log_{10}$ コピー/mL以上の減少に至らなかった例。※6: Optimized background regimen; 至適化された背景治療の組合せ(2NRTI±ENF)。※7: 対照群のPIはロビナビル/リトナビル; 36%, (ホス)アンプレナビル; 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

⑥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試験でのDRV/r 600/100mg BID投与例の併合解

6 タルナ

析〔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)〕を次表に示す。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。投与前のダルナビルの変異型解析はウイルス学的効果の予測因子

⑦遺伝子型解析

PI mutations [※] (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% (455/1,014)	39% (290/741)	60% (165/273)
0-2	54% (359/660)	50% (238/477)	66% (121/183)
3	39% (67/172)	29% (35/120)	62% (32/52)
≥4	12% (20/171)	7% (10/135)	28% (10/36)

*: 本剤/リトナビルに対する反応を減弱させる次の変異の数(V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L又はM, T74P, L76V, I84V又はL89V)

⑧表現型解析

ダルナビルの phenotype [※] (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% (455/1,014)	39% (290/741)	60% (165/273)
≤10	55% (364/659)	51% (244/477)	66% (120/182)
10-40	29% (59/203)	17% (25/147)	61% (34/56)
>40	8% (9/118)	5% (5/94)	17% (4/24)

*: Fold Change (FC); EC₅₀の倍率変化

●海外第Ⅲ相試験〔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第Ⅲ相比較試験を実施。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%。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24-1,306)。48週時の臨床成績を次表に示す

	DRV/r群 800/100mg QD + OBR ^{※6} (294例)	DPV/r群 600/100mg BID + OBR (296例)	群間比較(95% 信頼区間)
ウイルス学的効果 ・ HIV RNA量 <50コピー/mL ^{※1}	212(72.1%)	210(70.9%)	1.2% (-6.1; 8.5) ^{※2}
HIV RNA量の投与前からの 変化(平均値; log ₁₀ コピー/mL) ^{※5}	-1.84	-1.80	-0.04 ^{※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) ^{※3}	108	112	-5 ^{※4} (-25; 16)

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

●副作用発現率は、42.5% (125/294例)で、主な副作用は、下痢42例(14.3%)、悪心38例(12.9%)、頭痛20例(6.8%)、発疹20例(6.8%)、腹痛14例(4.8%)、嘔吐13例(4.4%) ●海外第Ⅲ相試験〔C211試験(ARTEMIS試験)〕 ●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第Ⅲ相比較試験を実施。両群ともテノホビル(TDF)300mg及びエムトリシタビン(FTC)200mgを背景治療とした。両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、DRV/r群343例の年齢中央値は34歳(範囲18-70)、男性が70%、人種は白人40%、黒人23%、ヒスパニック23%、アジア人13%。投与前の血中HIV RNA量平均値は4.86 log₁₀コピー/mL、CD4陽性リンパ球数の中央値は228/mm³(範囲4-750)。192週時の臨床成績を次表に示す

⑨成績の概要

	DRV/r群 800/100mg QD + TDF/FTC(343例)	LPV・r群 800・200mg/日 + TDF/FTC(346例)
--	---	--

ウイルス学的効果(HIV RNA量)		
・ <50コピー/mL ^{※1}	68.8%	57.2%
・ <400コピー/mL ^{※1}	75.2%	65.0%
・ 投与前からの変化(平均 値; log ₁₀ コピー/mL) ^{※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) ^{※2}	+258	+263
ウイルス学的治療失敗 ・ リバウンド ^{※3}	16.0%	20.5%
・ ウイルス量の抑制なし ^{※4}	11.4%	14.2%
	4.7%	6.4%
死亡又は有害事象による 中止 ^{※5}	4.7%	12.7%
他の理由による中止 ^{※5}	14.3%	12.4%

※1: TLOVRアルゴリズムにより補完。※2: 非完遂例(中止例)の変化は0として補完。※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。※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。※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)

⑩投与前HIV RNA量別ウイルス学的効果(<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)	60.2% (136/226)
≥100,000コピー/mL	67.5% (79/117)	51.7% (62/120)

●副作用発現率は、65.6% (225/343例)で、主な副作用は、下痢116例(33.8%)、頭痛60例(17.5%)、悪心55例(16.0%)、発疹35例(10.2%)、腹痛32例(9.3%)、嘔吐21例(6.1%) 【薬効薬理】 ●作用機序: 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。本剤はHIV-1感染細胞で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。本剤はK_d 4.5×10⁻¹²mol/LでHIV-1プロテアーゼに強い親和性を有しており、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 ●抗ウイルス作用: ヒトT細胞株、ヒト末梢血単核球及びヒト単球/マクロファージに急性感染させたHIV-1実験室株及び臨床分離株、並びにHIV-2実験室株に対し抑制作用(EC₅₀値: 1.2~8.5nmol/L)を示す。本剤はHIV-1グループM(A, B, C, D, E, F, G)及びグループOの臨床分離株群及び初代分離株群に*in vitro*で抗ウイルス活性(EC₅₀値: <0.1~4.3nmol/L)を示す。*in vitro*での抗ウイルス作用は、50%細胞毒性作用を示す濃度(87~>100μmol/L)より十分に低い濃度で認められる。本剤のEC₅₀値はヒト血清存在下では中央値で5.4倍高い。本剤は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、スクレオシド系逆転写酵素阻害剤(アバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、サニルブジン、ザルシタビン及びジドブジン)、スクレオシド系逆転写酵素阻害剤(テノホビル)、非スクレオシ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、ネビラビン及びリルビリン)、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 ●薬剤耐性: ダルナビル存在下で培養した野生型HIV-1から耐性ウイルスを得るために、3年以上の継代を繰り返したところ、耐性ウイルスの発現が認められた。耐性ウイルスに対して本剤は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は22個のアミノ酸変異が出現し、このうちL10I, 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、うち2個の変異はすでにプロテアーゼ遺伝子内に存在。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルあるいはtipranavirに耐性の臨床分離株1,113株、並びに外国臨床試験C202/C213試験及びC208/C215試験解析に組み入れられた被験者の本剤投与開始前の分離株886株で、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 ●交差

耐性：HIVプロテアーゼ阻害剤には交差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、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。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との交差耐性は限定的。作用機序の違いから、スクレオシド/スクレオチド系逆転写酵素阻害剤、非スクレオシド系逆転写酵素阻害剤、融合阻害剤とダルナビルとの間に交差耐性は生じないと考えられる

〔性状〕ダルナビル エタノール付加物は白色の粉末。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℃

〔保険通知〕平成19年11月30日保医発第1130001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について プリジスタ錠300mg 本製剤の特殊性にかんがみ、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること

平成21年9月3日保医発0903第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について プリジスタナীব錠400mg (1)本製剤の特殊性にかんがみ、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること (2)本製剤は、既記載の「プリジスタ錠300mg」と有効成分が同一の医薬品であり、薬事法第14条の4第1項第1号の規定による新医薬品には該当しないものであることから、「療担規則及び療担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」(平成18年厚生労働省告示第107号)第10第2号(一)に規定する新医薬品に係る投薬期間制限(14日間を限度とする)は適用されないものであること

平成25年11月29日保医発1129第3号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について プリジスタナীব錠800mg 本製剤の特殊性にかんがみ、当該製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること

平成27年5月28日保医発0528第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について プリジスタ錠600mg 本製剤の特殊性にかんがみ、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること