

実臨床におけるドラビリンの役割

~DRIVE-FORWARD試験/DRIVE-AHEAD試験 192週データから考察する~

Orkin C, et al. Lancet HIV. 2024; 11(2): e75-e85

(利益相反: Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. が資金提供。共著者の Kumar S, Campbell H, Wan H, Teal V, Jin Xu Z, Asante-Appiah E, Sklar P, Teppler H, Lahoulou R は Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. の社員)

安達 英輔先生 (東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科・感染制御部)

2024年9月20日取材/東京

ガイドラインの推奨レジメンについての考え方

ドラビリンは、抗HIV治療ガイドライン¹⁾における初回治療で「状況によって推奨される組み合わせ」として、一定数のHIV患者に使用が検討されます。臨床では、インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) などの大部分の患者に推奨される組み合わせ¹⁾に含まれる薬剤が使用できないことがあり、INSTIだけで全ての患者さんをカバーできる訳ではありません。そこで、2nd lineやalternative regimenであっても1st lineと同程度の治療ができる選択肢が望まれています。患者背景 (合併症、併用薬、ライフスタイル) に合わせて薬剤を選ぶ必要があり、臨床試験でも個別化治療の観点からデータを評価する必要があります。

1) 令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 HIV感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班。『抗HIV治療ガイドライン 2024年3月』

ドラビリンの長期データの意義

未治療患者を対象としたドラビリンの第Ⅲ相試験であるDRIVE-FORWARD試験/DRIVE-AHEAD試験の192週にわたるデータがLancet HIVに掲載されました。本試験の特長は、ドラビリンベースの初回治療レジメンと、他剤からドラビリンへの切替えレジメンを合わせて192週の長期にわたって有効性と安全性を評価したことです。

本試験のデザイン (図1) は、二重盲検期間終了後にopen-labelとするものであり、両試験とも96週時に対象薬 (ダルナビル+リトナビル [DRV/r]、エファビレンツ [EFV]) をドラビリンに切り替えています。

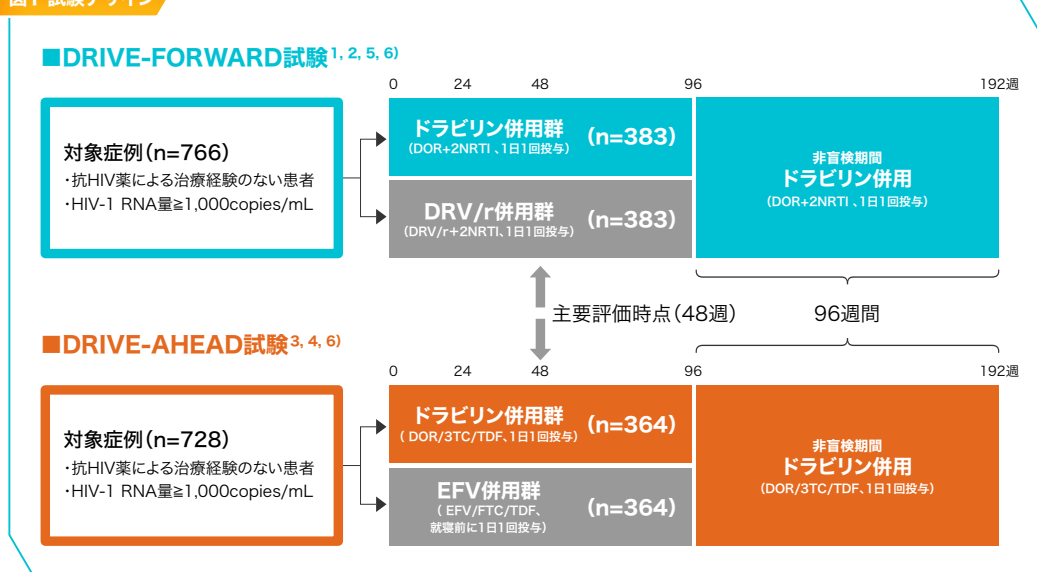
様々な要因に影響されるリアルワールドデータに対し、条件が揃えられた質の高い臨床試験における長期データがあることは、継続的な服薬が必要な抗HIV薬において重要な点です。

第Ⅲ相二重盲検比較試験DRIVE-FORWARD試験およびDRIVE-AHEAD試験の非盲検延長試験192週データ (海外データ)

国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照第Ⅲ相、非劣性検証、非盲検延長試験

DRIVE-AHEAD試験で投与したドラビリン/ラミブジン/テノホビル ジソプロキシルフル酸塩 (DOR/3TC/TDF) 配合剤は、ドラビリン100mg/ラミブジン300mg/テノホビル ジソプロキシルフル酸塩300mgを含有する製剤であり、国内未承認薬ですが、承認時評価資料であることからデータを掲載しています。

図1 試験デザイン



1) Molina JM, et al. Lancet HIV 2018; 5(5): e211-e220 (利益相反: Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. が資金提供。共著者の Lai, Xu, Rodgers, Lupinacci, Kumar, Sklar, Nguyen, Hanna, Hwang は Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. の社員)。2) 承認時評価資料 (海外第Ⅲ相試験: DRIVE-FORWARD試験)。3) Orkin C, et al. Clin Infect Dis 2019; 68(4): 535-544 (利益相反: Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. が資金提供。共著者の Lupinacci, Rodgers, Xu, Lin, Kumar, Sklar, Nguyen, Hanna, Hwang, Martin は Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. の社員)。4) 承認時評価資料 (海外第Ⅲ相試験: DRIVE-AHEAD試験)。5) Molina JM, et al. Lancet HIV 2020; 7(1): e16-e26 (利益相反: Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. が資金提供。Molina, Sax, Cahn は Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. の諮問委員。Sax, Cahn は Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. から助成金を受領。Squires, Rodgers, Lupinacci, Kumar, Sklar, Hanna, Hwang, Martin, Lai は Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. の社員または元社員)。6) Orkin C, et al. Lancet HIV 2024; 11(2): e75-e85 (利益相反: Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. が資金提供。共著者の Kumar S, Campbell H, Wan H, Teal V, Jin Xu Z, Asante-Appiah E, Sklar P, Teppler H, Lahoulou R は Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. の社員)。

各成分の国内承認用法および用量 (各製品電子添文より):

・ドラビリン: 通常、成人にはドラビリンとして100mg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。

・ラミブジン: 通常、成人には他の抗HIV薬と併用して、ラミブジンとして1日量300mgを1日1回又は2回 (150mg \times 2) に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

・テノホビル ジソプロキシルフル酸塩: 通常、成人にはテノホビル ジソプロキシルフル酸塩として1回300mg (テノホビル ジソプロキシルとして245mg) を1日1回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

※エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフル酸塩 (EFV/FTC/TDF) 配合剤は、エファビレンツ600mg/エムトリシタビン200mg/テノホビル ジソプロキシルフル酸塩300mgを含有する製剤で、国内未承認です。

各成分の国内承認用法および用量 (各製品電子添文より):

・エファビレンツ: 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。

・エムトリシタビン: 通常、成人にはエムトリシタビンとして1回200mgを1日1回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

・テノホビル ジソプロキシルフル酸塩: 通常、成人にはテノホビル ジソプロキシルフル酸塩として1回300mg (テノホビル ジソプロキシルとして245mg) を1日1回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

試験概要の詳細はP3に後述

抗ウイルス効果についての考察

抗ウイルス効果については、「INSTIが使用できないときにどのような条件であれば、INSTI使用時と同様のウイルス学的有効性が期待できるか」を考察することが重要だと考えています。

本試験におけるウイルス学的失敗の定義*は、ウイルス抑制後に50copies/mL以上になった場合は耐性ができていなくても失敗とみなして試験を中止する厳格なものでした。

192週時点でHIV-1 RNA量<50copies/mLを達成した患者割合は、累積群においてFDA snapshot法で61%であり(図2)、残りはHIV-1 RNA量≥50copies/mLが16.2%、ウイルスデータ欠損が23%で、データ欠損の主な理由は治療とは無関係の理由による中止でした。データ欠損を除いたObserved Failure (OF) 法では79%でした(図2)。

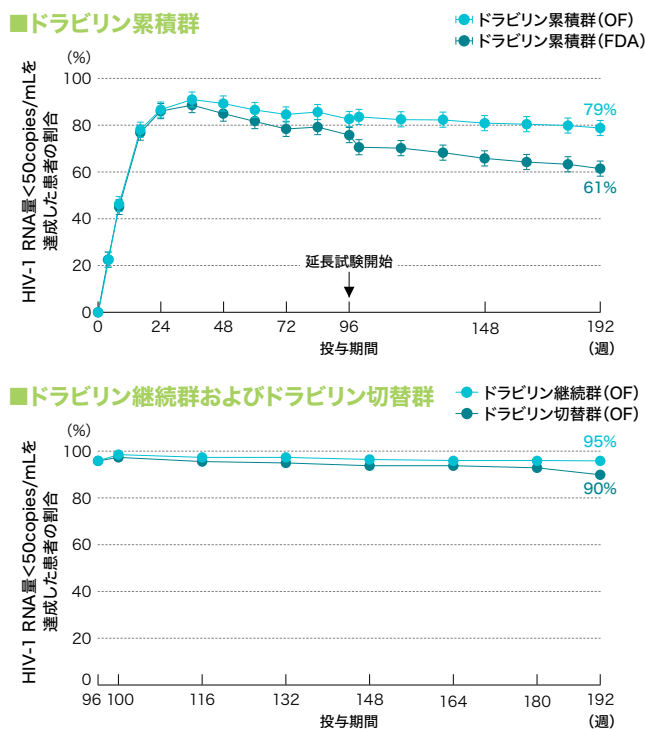
96週以降のHIV-1 RNA量<50copies/mLを達成した患者の割合(OF法)は、192週時点で継続群が95%、切替群が90%でした(図2)。

全体の11%にウイルス学的失敗があり、有意に関連していた因子は、ベースライン時のCD4≤200と年齢でした。CD4低値とウイルス学的失敗の関連は抗HIV療法(ART)の臨床試験でよく認められるものです。また、実臨床において若年者でウイルス学的失敗が認められるケースは、アドヒアランス不良である場合が多くあります。

*本試験では、ウイルス学的失敗を、以下の①または②が1週間以上の間隔で2回連続して測定された場合と定義した

- ①ノンレスポonder: 24週または36週時のHIV-1 RNA量 ≥200copies/mL、または48週時のHIV-1 RNA量 ≥50copies/mLの被験者
- ②リバウonder: 試験期間のいずれかの時点でいったんHIV-1 RNA量<50copies/mLとなった後、HIV-1 RNA量 ≥50copies/mLとなった被験者

図2 ウイルス学的有効性



ドラビリン累積群: 試験開始時にドラビリン併用群に割り付けられた患者(1日目から192週目までのデータを含む)
 ドラビリン継続群: 二重盲検期間中にドラビリン併用群に割り付けられ、非盲検延長試験でドラビリン併用レジメンを継続投与された患者(96週目から192週目までのデータを含む)
 ドラビリン切替群: 二重盲検期間中にダレナビル併用群またはエファレンツ併用群に割り付けられ、非盲検延長試験時にドラビリン併用レジメンに切り替えられた患者(96週目から192週目までのデータを含む)
 OF: Observed Failure 法(効果不十分のために試験薬投与を早期に中止し、欠測値[投与期間中に生じる欠測値を除く]のある症例を治療失敗として扱った。)
 FDA: FDA Snapshot 法(理由を問わず、試験の中止を含めて全てのデータの欠損を治療失敗として扱った。)
 エラーバーは 95%CI を示す。

ドラビリンの長期にわたる安全性プロファイル

本試験により、長期療法としてのドラビリンの忍容性が検討されました。ドラビリン累積群192週間における副作用発現率は35%(258/747例)、副作用による中止は2%(17/747例)でした(表1)。

96週間の非盲検期間中の副作用は、ドラビリン継続群で7%(38/550例)、ドラビリン切替群で7%(37/502例)でした(表1)。また副作用による投与中止はドラビリン継続群で血管浮腫、骨減少症、不眠症の3例、ドラビリン切替群でウイルス肝炎とは関連しないALTおよびAST上昇の1例でした(表1)。なお、ドラビリン継続群の2例に重篤な副作用が認められています(血管浮腫1例、心筋梗塞1例)。

ドラビリン累積群の1例が48週目までに死亡が確認されましたが薬

剤関連とは判断されず、また、96週間の非盲検期間中に死亡の報告はありませんでした。

抗HIV薬切り替え時の安全性

実臨床では、副作用や薬剤耐性変異の出現、薬物相互作用の回避、患者さんからの要望などによって抗HIV薬の変更が必要になることがあります。

一般的に薬剤の切り替え時には、有害事象の発生に注意が必要であり、切り替え時の副作用の発現率は重要なデータだと思われます。本試験におけるドラビリンへ切り替え96週間での副作用発現率は7%、副作用による投与中止は1例でした(表1)。

表1 安全性プロファイル

n (%)	ドラビリン累積群 投与初日-192週 (n=747)	ドラビリン継続群 96-192週 (n=550)	ドラビリン切替群 96-192週 (n=502)
有害事象が1件以上認められた患者数	668 (89%)	409 (74%)	378 (75%)
重篤な有害事象	81 (11%)	36 (7%)	28 (6%)
副作用	258 (35%)	38 (7%)	37 (7%)
重篤な副作用	5 (1%)	2 (<1%)	0
有害事象のため投与中止	24 (3%)	6 (1%)	4 (1%)
副作用	17 (2%)	3 (1%)	1 (<1%)
重篤な有害事象	5 (1%)	3 (1%)	3 (1%)

いずれかの群において10%以上に認められた有害事象(薬剤関連の有無を問わず)は、下痢(ドラビリン累積群18%[136/747例]、継続群5%[27/550例]、切替群6%[31/502例])、鼻咽頭炎(それぞれ17%[129/747例]、12%[67/550例]、10%[50/502例])、頭痛(17%[128/747例]、5%[28/550例]、6%[30/502例])、上気道感染(15%[115/747例]、8%[46/550例]、6%[31/502例])、悪心(12%[87/747例]、3%[16/550例]、2%[11/502例])でした。

実臨床においてNNRTIに求められる条件

実臨床で求められるNNRTIの条件として、薬剤耐性変異による交叉耐性や中枢神経系への副作用、薬物間相互作用などにおいて既存のNNRTIの弱点をクリアしていることがあげられます。

ドラビリンは、既存のNNRTIの耐性変異であるK103N、Y181Cの影響を受けにくいように設計されたNNRTIであり、in vitroにおいても阻害活性を示しました。

さらに、CYP代謝を受けるもののCYPの誘導や阻害がなく、腎排泄量が6%と腎への関与が少ないこともドラビリンの特徴であり、腎機能悪化患者にも処方可能なNNRTIです。

抗HIV薬の長期服薬と生活習慣病

ARTによるウイルス抑制が以前に比べて容易になった現在では、HIV感染者の高齢化に伴う合併症、とくに生活習慣病は大きな課題であり、個別化治療の重要性は今後も増していくと思われます。体重や脂質は、

測定が簡便で重要な、生活習慣病の経時的マーカーです。体重増加はnaiveの患者さんのほとんどにみられますが、レジメンによる違いは実感できるほどはない印象です。

実臨床でのドラビリンの役割：監修医の私見として

臨床現場では、INSTI以外のレジメンとしてドラビリンが選択肢になることがあります。ドラビリンの使用を検討する理由には、他の抗HIV薬による副作用の回避、体重増加やメンタルヘルスへの影響の回避、糖尿病科紹介時の血糖コントロール薬の選択肢を考慮した事前の抗HIV薬切替、食事や薬剤(ステロイド薬、PPI、カルシウム製剤やマグネシウム製剤、麻酔薬など)との相互作用回避、NRTIスペアリングレジメンとしての2剤療法、などが考えられます。また、体型変化や合併症の懸念などの患者さんからの訴えを考慮して、初回治療や薬剤変更のどちらにおいてもドラビリンの使用を検討することがあります。

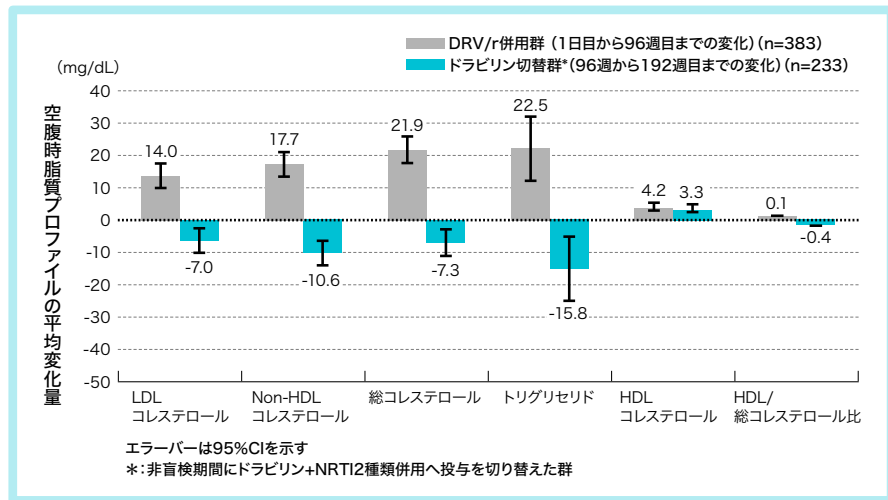
長期エビデンスに加え、個別化治療としてのドラビリンのエビデンスが今後ますます充実していくことを期待しています。

参考情報

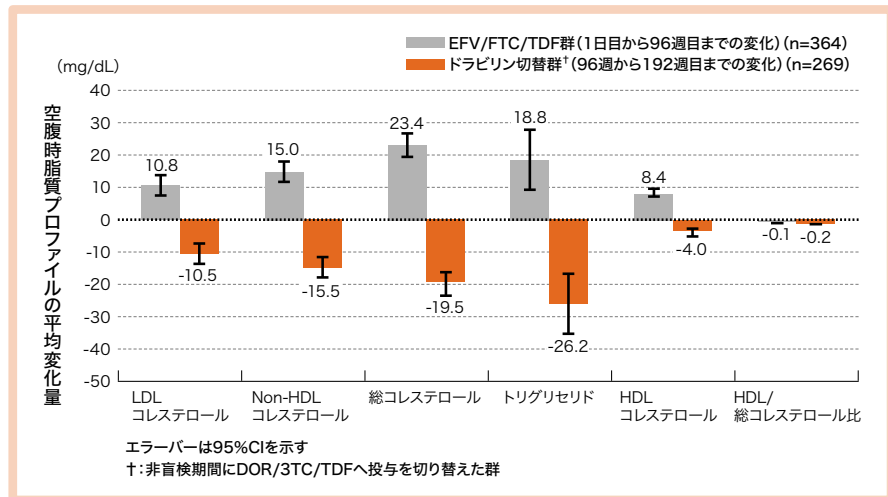
脂質プロファイルへの影響

DRIVE-FORWARD試験及びDRIVE-AHEAD試験における192週時の各脂質プロファイルへの影響は下図の通りでした。

DRIVE-FORWARD試験



DRIVE-AHEAD試験



試験概要

【目的】DRIVE-FORWARD試験およびDRIVE-AHEAD試験の二重盲検期間終了後、対象者は96週間の非盲検長期期間に移行し、ドラビリンを継続またはドラビリンへ切り替えた際の有効性及び安全性の解析を行う。
【DRIVE-FORWARD試験の目的】^{1,2,5} 治療未経験HIV-1感染症患者を対象に、2種類のNRTIを背景治療として、ドラビリン100mgを併用したときの有効性をDRV/rと比較検証し、あわせて安全性を検証する。
【DRIVE-AHEAD試験の目的】^{3,4} 治療未経験HIV-1感染症患者を対象に、DOR/3TC/TDF[®]の有効性をEFV/FTC/TDF[®]と比較検証し、あわせて安全性を検証する。

【試験デザイン】国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照第III相、非劣性検証、非盲検延長試験

【対象】^{2,3,4,5,6} 抗HIV薬による治療経験のない18歳以上のHIV-1感染症(HIV-1 RNA量 \geq 1,000copies/mL)

【DRIVE-FORWARD試験】766例(試験薬投与例)
【DRIVE-AHEAD試験】728例(試験薬投与例)なお、DRIVE-FORWARD試験およびDRIVE-AHEAD試験の二重盲検期間終了後、96週間の非盲検期間に移行した患者。

【方法】^{2,3,4,5,6}DRIVE-FORWARD試験:対象患者を、スクリーニング時のHIV-1 RNA量(\leq 100,000 copies/mL vs $>$ 100,000copies/mL)および治療担当医師が選択したNRTIで層別し、DOR併用群またはDRV/r(800mg/100mg)併用群に無作為に割り付け、治療担当医師が選択したTDF300mg/FTC200mgまたはABC600mg/3TC300mgを併用して、96週間治療を行った。

【DRIVE-AHEAD試験】対象患者を、スクリーニング時のHIV-1 RNA量(\leq 100,000copies/mL vs $>$ 100,000copies/mL)およびB型またはC型肝炎感染の有無で層別し、DOR/3TC/TDF群またはEFV/FTC/TDF群に無作為に割り付け、96週間治療を行った。なお、96週間の非盲検長期期間に移行し、DORを継続またはDORへ切り替えた際の有効性及び安全性の解析を行うため、DRIVE-FORWARD試験およびDRIVE-AHEAD試験においてプロトコルで事前に規定した有効性及び安全性評価における192週間での解析を行った。

【評価項目】DRIVE-FORWARD試験およびDRIVE-AHEAD試験におけるプロトコルで事前に規定した有効性及び安全性評価における192週間での解析

(DRIVE-FORWARD試験およびDRIVE-AHEAD試験の96週までの評価項目)^{1,2,3,4,5}

主要評価項目 48週時におけるHIV-1 RNA量 $<$ 50copies/mLの患者の割合

副次評価項目 96週時におけるHIV-1 RNA量 $<$ 50copies/mLの患者の割合(DRIVE-FORWARD試験)、48週時におけるCD4陽性リンパ球数のベースラインからの変化量、等

探索的評価項目 抗ウイルス薬に対する耐性変異の発現率、等

安全性評価項目 副作用、LDLコレステロールおよびNon-HDLコレステロールのベースラインからの変化量、等

【解析計画】⁷有効性の評価にはFDA Snapshot法およびObserved Failure法を使用した。Observed Failure法ではベースラインからウイルス学的失敗およびその他の欠測値を解析から除外した。事後解析として投与初日あるいは96週時から192週時までの体重の変化量を解析した。

(DRIVE-FORWARD試験およびDRIVE-AHEAD試験の96週までの解析計画)^{1,2,3,4,5}

有効性の群間差の95%信頼区間(CI)は、各層で投与群あたりの症例数の調和平均により重み付けした差を用いた層補正Mantel-Haenszel法により算出した。CD4陽性リンパ球数の平均変化量の差の95%CIは、t分布に基づいて求めた。主要評価項目について、群間差

[(ドラビリン併用群または(DOR/3TC/TDF群)-(DRV/r併用群)または(DOR/3TC/TDF群-EFV/FTC/TDF群)]

の95%CIの下限値が-10%を上回る場合に、DRV/r併用群に対するドラビリン併用群またはEFV/FTC/TDF群に対するDOR/3TC/TDF群の非劣性が検証されるとした。また、主要評価項目について、ベースライン時の患者背景別(両試験:ベースライン時のHIV-1 RNA量、ベースライン時のCD4陽性リンパ球数、DRIVE-FORWARD試験のみ:併用するNRTIの種類、DRIVE-AHEAD試験のみ:HIVサブタイプ、B型/C型肝炎ウイルスへの重複感染、年齢、性別、人種/民族、居住地域)についてサブグループ解析を実施した。

【Limitation】参加者のほとんどが男性で、年齢層が若く、少数派の人種や民族の割合が低かったため一般化が制限される可能性がある。切替群は2つの臨床試験の異なる比較レジメンに無作為に割り付けられた参加者をプールしている。

1) Molina JM, et al. Lancet HIV 2018; 5(5): e211-e220(利益相反: Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.が資金提供。共著者のLai, Xu, Rodgers, Lupinacci, Kumar, Sklar, Nguyen, Hanna, HwangはMerck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.の社員)。
2) 承認時評価資料(海外第III相試験:DRIVE-FORWARD試験)。3) Orkin C, et al. Clin Infect Dis 2019; 68(4): 535-544(利益相反: Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.が資金提供。共著者のLupinacci, Rodgers, Xu, Lin, Kumar, Sklar, Nguyen, Hanna, Hwang, MartinはMerck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.の社員)。
4) 承認時評価資料(海外第III相試験:DRIVE-AHEAD試験)。5) Molina JM, et al. Lancet HIV 2020; 7(1): e16-e26(利益相反: Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.が資金提供。Molina, Sax, CahnlはMerck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.の諮問委員。Sax, CahnlはMerck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.から助成金を受領。Squires, Rodgers, Lupinacci, Kumar, Sklar, Hanna, Hwang, Martin, LalitはMerck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.の社員または元社員)。6) Orkin C, et al. Lancet HIV 2024; 11(2): e75-e85(利益相反: Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.が資金提供。共著者のKumar S, Campbell H, Wan H, Teal V, Jin Xu Z, Asante-Appiah E, Sklar P, Tepler H, Lahouli RはMerck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.の社員)。



ピフェルトロ錠 100mg

Pifeltro® Tablets 100mg ドラビリン錠

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

日本標準品分類番号	87625	承認番号	30200AMX0002000
承認年月	2020年1月	販売開始年月	2020年2月
薬価基準収載年月	2020年1月		

**2023年8月改訂（第4版）

その他の詳細につきましては製品電子添文をご参照ください。
製品電子添文の改訂には十分ご注意ください。

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、リファンピシシ、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	100mg
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：19.0mm、短径：9.5mm
	裏面	
	側面	 厚さ：7.1mm
識別コード	700	

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
- 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100mg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100mg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100mg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、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生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。

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。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。

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どうかは不明である。

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®） リファンピシシ（リファジン®） ミタン（オヘプリム®） 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

20. 取扱い上の注意

湿気避けるため、瓶のまま密栓して保存し、常時乾燥剤を入れておくこと。

21. 承認条件

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

22. 包装

30錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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。



製造販売元 [資料請求先]

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

http://www.msd.co.jp/

【MSDカスタマーサポートセンター】

医療関係者の方 0120-024-961

<受付時間> 9:00~17:30（土日祝日・当社休日を除く）



01714987185810538