

- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -

「使用上の注意」等改訂のお知らせ

抗ウイルス化学療法剤

シムツーザ[®] 配合錠

(一般名：ダルナビル エタノール付加物・コビスタット・
エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠)

2023年8月

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社



この度、標記製品の「使用上の注意」等を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては、下記の改訂部分にご留意の上、改訂添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

《今回の「使用上の注意」の改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）
No.320（2023年9月発行）に掲載される予定です。》

【改訂内容】

自主改訂

部：追記箇所、——部：削除箇所

改 訂 後	改 訂 前
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 <略></p> <p>2.2 リファンピシン、フェノバルピタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、トリアゾラム、ミダゾラム、ピモジド、シンバスタチン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、プロナンセリン、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、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、ロミタピド、フィネレノン、イバブラジン、ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期）、イサブコナゾニウム硫酸塩、グラゾプレビル、リバーロキサバン、チカグレロルを投与中の患者 [10.1 参照]</p> <p>2.3 <略></p> <p>2.4 <略></p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <p>8.1.1～8.1.2 <略></p> <p>8.1.3 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こと。</p> <p>8.1.4 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こと。</p> <p>8.1.53～8.1.64 <略></p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 <略></p> <p>2.2 リファンピシン、フェノバルピタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、トリアゾラム、ミダゾラム、ピモジド、シンバスタチン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、プロナンセリン、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、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、ロミタピド、イバブラジン、ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期）、グラゾプレビル、リバーロキサバン、チカグレロルを投与中の患者 [10.1 参照]</p> <p>2.3 <略></p> <p>2.4 <略></p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。</p> <p>8.1.1～8.1.2 <略></p> <p>8.1.3 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こと。</p> <p>8.1.4 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こと。</p> <p>8.1.5～8.1.6 <略></p>

改訂後

10. 相互作用

<略>

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
<略>		
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・ペクラピル 塩酸塩 シメンシー配合 錠 [2.2 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。	ダルナビル及びコ ピシスタットの CYP3A 阻害作用 により、これらの 薬剤の代謝が阻害 される。
ロミタピド ジャクスタピ ド [2.2 参照]	ロミタピドの血中濃 度が著しく上昇す るおそれがある。	ダルナビル及びコ ピシスタットの CYP3A 阻害作用 により、これらの 薬剤の代謝が阻害 される。
フィネレノン クレンディア [2.2 参照]	フィネレノンの血中 濃度が著しく上昇 するおそれがある。	ダルナビル及びコ ピシスタットの CYP3A 阻害作用 により、これらの 薬剤の代謝が阻害 される。
<略>		
ベネトクラクス （再発又は難治性 の慢性リンパ性白 血病（小リンパ球 性リンパ腫を含 む）の用量漸増 期） ベネクレクスタ [2.2 参照]	ベネトクラクスの血 中濃度が上昇し、腫 瘍崩壊症候群の発現 が増強する可能性が ある。	コピシスタットの CYP3A 阻害作用 により、これらの 薬剤の代謝が阻害 される。
イサブコナゾニウ ム硫酸塩 クレセンバ [2.2 参照]	イサブコナゾールの 血中濃度が上昇し、 作用が増強するおそ れがある。	
<略>		

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
<略>		
ダビガトランエ テキシラート [16.7.2 参照]	これらの薬剤の血中 濃度を上昇させる可 能性がある。併用す る場合には必要に応 じてこれらの薬剤の 投与量を減量するな ど注意して投与する こと。	ダルナビル及びコ ピシスタットのP糖 蛋白阻害作用によ る。
<略>		

改訂前

10. 相互作用

<略>

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
<略>		
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・ペクラピル 塩酸塩 シメンシー配合 錠 [2.2 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。	ダルナビル及びコ ピシスタットの CYP3A 阻害作用 により、これらの 薬剤の代謝が阻害 される。
ロミタピド ジャクスタピ ド [2.2 参照]	ロミタピドの血中濃 度が著しく上昇す るおそれがある。	
<略>		
ベネトクラクス （再発又は難治性 の慢性リンパ性白 血病（小リンパ球 性リンパ腫を含 む）の用量漸増 期） ベネクレクスタ [2.2 参照]	ベネトクラクスの 血中濃度が上昇 し、腫瘍崩壊症候 群の発現が増強す る可能性がある。	コピシスタットの CYP3A 阻害作用 により、これらの 薬剤の代謝が阻害 される。
<略>		

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
<略>		
ダビガトラン	これらの薬剤の血中 濃度を上昇させる可 能性がある。併用す る場合には必要に応 じてこれらの薬剤の 投与量を減量するな ど注意して投与する こと。	ダルナビル及びコ ピシスタットのP糖 蛋白阻害作用によ る。
<略>		

改訂後						改訂前							
16. 薬物動態 16.1~16.6 <略> 16.7 薬物相互作用 16.7.1 <i>In vitro</i> 試験成績 <略> 16.7.2 臨床成績 <略>						16. 薬物動態 16.1~16.6 <略> 16.7 薬物相互作用 16.7.1 <i>In vitro</i> 試験成績 <略> 16.7.2 臨床成績 <略>							
表7 ダルナビル・コピシスタット配合剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比						表7 ダルナビル投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比							
併用薬	併用薬の用法及び用量	ダルナビル・コピシスタット配合剤の用法・用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ：幾何最小二乗平均の比 [90%信頼区間]		併用薬の用法及び用量	リトナビルの用法及び用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]				
				C _{max}	AUC _∞				C _{max}	AUC	C _{min}		
ダビガトランエテキシラート	150 mg 単回	ダルナビル・コピシスタット 800・150mg 単回	14	2.64 [2.29, 3.05]	2.64 [2.32, 3.00]	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	16	0.62 [0.55, 0.70]	0.97 [0.86, 1.09]	NC		
		ダルナビル・コピシスタット 800・150mg 1日1回 ^{注1)}	14	1.99 [1.72, 2.30]	1.88 [1.65, 2.13]				0.05 [0.04, 0.05]	0.05 [0.04, 0.08]	NC		
注1) ダルナビル・コピシスタット 800・150mg を1日1回17日間反復経口投与し、投与15日目にダビガトランエテキシラート 150mg を単回経口投与						シルデナフィル N-デスマチルシルデナフィル アトルバスタチン アトルバスタチン 10 mg 1日1回 ^{注2)} /40 mg 1日1回 ^{注3)} リファブチン 25-脱アセチル体代謝物 エトラピリン							
表7 9 ダルナビル投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比						表7 9 ダルナビル投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比							
併用薬	併用薬の用法及び用量	ダルナビルの用法及び用量	リトナビルの用法及び用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]			併用薬の用法及び用量	リトナビルの用法及び用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}				C _{max}	AUC	C _{min}
<略>						<略>							
シルデナフィル	シルデナフィル 25 mg 単回 ^{注2)} /100 mg 単回 ^{注3)}	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	16	0.62 [0.55, 0.70]	0.97 [0.86, 1.09]	NC	シルデナフィル 25 mg 単回	400 mg 1日2回	16	0.62 [0.55, 0.70]	0.97 [0.86, 1.09]	NC
N-デスマチルシルデナフィル	同上	同上	同上	同上	0.05 [0.04, 0.05]	0.05 [0.04, 0.08]	NC	N-デスマチルシルデナフィル	同上	同上	0.05 [0.04, 0.05]	0.05 [0.04, 0.08]	NC
<略>						<略>							
アトルバスタチン	アトルバスタチン 10 mg 1日1回 ^{注2)} /40 mg 1日1回 ^{注3)}	300 mg 1日2回	100 mg 1日2回	15	0.56 [0.48, 0.67]	0.85 [0.76, 0.97]	1.81 [1.37, 2.40]	アトルバスタチン 10 mg 1日1回	300 mg 1日2回	15	0.56 [0.48, 0.67]	0.85 [0.76, 0.97]	1.81 [1.37, 2.40]
アトルバスタチン	同上	同上	同上	同上	0.85 [0.76, 0.96]	1.07 [0.96, 1.19]	2.08 [1.63, 2.65]	アトルバスタチン 10 mg 1日1回	同上	同上	0.85 [0.76, 0.96]	1.07 [0.96, 1.19]	2.08 [1.63, 2.65]
<略>						<略>							
リファブチン	リファブチン 150 mg 隔日1回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	11 ^{注4)}	0.72 [0.55, 0.93]	0.93 [0.80, 1.09]	1.64 [1.48, 1.81]	リファブチン 150 mg 隔日1回	600 mg 1日2回	11 ^{注3)}	0.72 [0.55, 0.93]	0.93 [0.80, 1.09]	1.64 [1.48, 1.81]
25-脱アセチ	同上	同上	同上	同上	4.77 [4.04, 5.63]	9.81 [8.09, 11.9]	27.1 [22.15, 33.16]	25-脱アセチル体代謝物	同上	同上	4.77 [4.04, 5.63]	9.81 [8.09, 11.9]	27.1 [22.15, 33.16]
<略>						<略>							
エトラピリン	200 mg 1日2回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	10 ^{注5)}	1.81 [1.56, 2.11]	1.80 [1.56, 2.08]	1.67 [1.38, 2.03]	エトラピリン	200 mg 1日2回	10 ^{注5)}	1.81 [1.56, 2.11]	1.80 [1.56, 2.08]	1.67 [1.38, 2.03]

改 訂 後							改 訂 前															
ル体代 謝物	□ ^{注2)} 2/30 0mg 1日1 回 ^{注3)}				5.63]	11.9]	33.16]	<略>														
<略>							NA: 未投与、NC: 未算出															
エトラ ピリン	200 mg 1日 2回 ^{注2)} 2/10 0mg 1日 2回 ^{注3)}	600 mg 1日2 回	100 mg 1日2回	10 ^{注6)}	1.81 [1.56, 2.11]	1.80 [1.56, 2.08]	1.67 [1.38, 2.03]	注 1) 11 例					注 2) 非併用投与時: 13 例		注 3) 非併用投与時: 15 例		注 4) 幾何平均の比		注 5) 非併用投与時: 11 例		注 6) 13 例	
<略>							NA: 未投与、NC: 未算出															
注 1) 11 例 注 2) ダルナビル/リトナビル併用投与時の用法及び用量 注 3) 非併用投与時の用法及び用量 注 24) 非併用投与時: 13 例 注 35) 非併用投与時: 15 例 注 46) 幾何平均の比 注 57) 非併用投与時: 11 例 注 68) 13 例																						
表 911 コビシタット投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比 ^{注1)}											表 9 コビシタット投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比 ^{注1)}											
併用薬	併用薬の 用法及び用 量	コビシス タットの 用法及び 用量	例 数	他剤併用時/非併用時の併用薬の 薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]																		
				C _{max}	AUC	C _{12h}																
<略>							<略>															
リファ ブチン	リファブチ ン 150 mg 隔日1回 ^{注3)}	150 mg 1日1回	1	1.09 [0.98, 1.20] ^{注3)}	0.92 [0.83, 1.03] ^{注3)}	0.94 [0.85, 1.04] ^{注3)}	注 1) エルビテグラビル 150mg 1日1回との併用投与(デシプラミン、ジゴキシン及びエファビレンツとの薬物相互作用試験はコビシタットを単独投与)															
25-脱 アセチ ル体代 謝物	300mg 1 日1回 ^{注4)}		2	4.84 [4.09, 5.74] ^{注3)}	6.25 [5.08, 7.69] ^{注3)}	4.94 [4.04, 6.04] ^{注3)}	注 2) C _{last} 注 3) リファブチン 300mg 1日1回投与時との比較 注 3) コビシタット併用投与時の用法及び用量 注 4) 非併用投与時の用法及び用量 注 45) エルビテグラビル・コビシタット・エムトリシタピン・テノホビル シソプロキシルフマル酸塩配合剤を用いた試験															
<略>							<略>															
NC: 未算出							NC: 未算出															
注 1) エルビテグラビル 150mg 1日1回との併用投与(デシプラミン、ジゴキシン及びエファビレンツとの薬物相互作用試験はコビシタットを単独投与)											注 1) エルビテグラビル 150mg 1日1回との併用投与(デシプラミン、ジゴキシン及びエファビレンツとの薬物相互作用試験はコビシタットを単独投与)											
注 2) C _{last}											注 2) C _{last}											
注 3) リファブチン 300mg 1日1回投与時との比較											注 3) リファブチン 300mg 1日1回投与時との比較											
注 3) コビシタット併用投与時の用法及び用量											注 4) エルビテグラビル・コビシタット・エムトリシタピン・テノホビル シソプロキシルフマル酸塩配合剤を用いた試験											
注 4) 非併用投与時の用法及び用量																						
注 45) エルビテグラビル・コビシタット・エムトリシタピン・テノホビル シソプロキシルフマル酸塩配合剤を用いた試験																						

【改訂理由】

自主改訂

「禁忌」及び「相互作用」の「併用禁忌」の項

アスナブレビル（販売名：スンベプラカプセル）及びダクラタスビル塩酸塩・アスナブレビル・ベクラブビル塩酸塩（販売名：ジメンシー配合錠）の削除

これらの薬剤が販売中止となり、医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページより添付文書が削除されたことを受け、「禁忌」及び「併用禁忌」の項からこれらの薬剤に関する注意喚起を削除いたしました。

フィネレノン（販売名：ケレンディア錠）の追記

フィネレノンが 2022 年 3 月に製造販売承認を取得し、コピシスタット含有製剤が併用禁忌に設定されたため、コピシスタット含有製剤の国内添付文書においても、フィネレノンを「禁忌」及び「併用禁忌」の項に追記し、注意喚起を行うことといたしました。

イサブコナゾニウム硫酸塩（販売名：クレセンバカプセル／点滴静注用）の追記

イサブコナゾニウム硫酸塩が 2022 年 12 月に製造販売承認を取得し、コピシスタット含有製剤が併用禁忌に設定されたため、コピシスタット含有製剤の国内添付文書においても、イサブコナゾニウム硫酸塩を「禁忌」及び「併用禁忌」の項に追記し、注意喚起を行うことといたしました。

「重要な基本的注意」の項

最近の多くの研究¹⁻⁵⁾において、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感染リスクを低下させることが示されていることから、最新の科学的知見を反映するため、性的接触による他者への HIV 感染に関する記載を削除しました。また、HIV を取り巻く環境を総合的に考慮し、血液等を含む HIV 感染伝播のリスクに関する記載全体を見直す機会であると考え、血液等による他者への HIV 感染の危険性に関する記載も削除しました。

参考文献

- 1) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al., Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011; 365:493-505.
- 2) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al., Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. N Engl J Med. 2016; 375:830-9.
- 3) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al., Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. JAMA. 2016; 316: 171-81.
- 4) Rodger AJ, Cambiano V, Brunn T, et al., Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet. 2019; 393:2428-38.
- 5) Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al., Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. Lancet HIV 2018; 5: e438-47.

「相互作用」の「併用注意」及び「薬物動態」の「薬物相互作用」の項

ダビガトランエテキシラートの情報更新

記載整備として「併用注意」におけるダビガトランに修飾基である“エテキシラート”を追記しました。また、ダビガトランエテキシラートとダルナビル・コビシスタットとの薬物相互作用試験において、併用薬であるダビガトランエテキシラートの血中濃度の上昇が認められたことから、「薬物動態」に詳細な薬物相互作用試験結果を追記しました。

「薬物動態」の「薬物相互作用」の項

一部併用薬における“非併用投与時の用法用量”の追記

改訂前の薬物相互作用表において、「併用薬の用法及び用量」の欄には併用薬における“ダルナビル／リトナビルあるいはコビシスタットとの併用投与時の用法用量”のみが記載されておりました。しかし、併用薬によっては併用投与時と非併用投与時とで異なる用法用量で試験を実施している薬剤もあり、薬物動態パラメータの正確な解釈にはそのいずれの情報も記載が必要と考えました。そこで、“併用投与時の用法用量”と“非併用投与時の用法用量”が同量でない併用薬においては、上記の通り“非併用投与時の用法用量”及び注釈を追記することといたしました。

※「承認条件」の項も改訂していますので、添付文書をご参照ください。

最新添付文書情報は医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) に掲載されていますので、あわせてご利用ください。

また、下記バーコードを「添文ナビ」で読み取ることで、電子化された添付文書及び関連文書を閲覧いただけます。

GS1



(01)14987672176321